



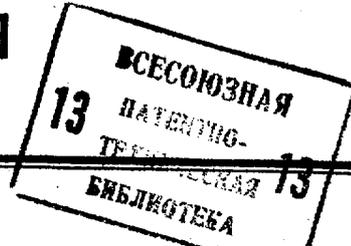
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1197566** **A**

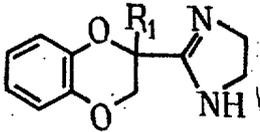
(51) 4 C 07 D 407/04, A. 61 K 31/415, .
31/335

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

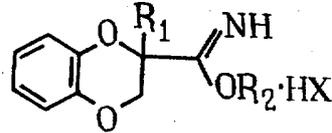


- (21) 3385605/24-04
(22) 28.01.82
(31) 8102906; 8123277
(32) 30.01.81; 28.07.81
(33) GB
(46) 07.12.85. Бюл. № 45
(71) Рекитт Энд Колман Продактс Лимитед (GB)
(72) Кристофир Борне Чаплео и Питер Лесли Маерс (GB)
(53) 547.781.785.07(088.8)
(56) Эльдерфильд Р. Гетероциклические соединения. т. 5.-М., 1961, с. 224.
(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛИНА общей формулы I



где R₁-метил, этил, n-пропил, n-пропенил, циклоалкенил C₄-C₆ или фенил,

отличающийся тем, что соединение общей формулы II

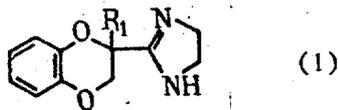


где R₁ - имеет указанные значения;
R₂ - метил или этил;
HX - хлористый водород,
подвергают взаимодействию в спирте общей формулы R₂OH по крайней мере с 1 молярным эквивалентом этилендиамина с выделением целевого продукта или соединения формулы (I), где R₁-n-пропенил, подвергают гидрогенизации в присутствии катализатора-палладия на угле для получения соединения формулы (I), в которой R₁-n-пропил.

Приоритет по признакам:
30.01.81 - при R₁-метил, этил, n-пропил или n-пропенил.
28.07.81 - при R₁-циклоалкенил C₄-C₆ или фенил.

(19) **SU** (11) **1197566** **A**

Изобретение относится к способу получения новых производных имидазолина общей формулы



где R_1 - метил, этил, n -пропил, n -пропенил, циклоалкенил C_4-C_6 или фенил, обладающих физиологической активностью.

Цель изобретения - синтез новых производных имидазолина, обладающих ценными свойствами.

Пример 1. Гидрохлорид 2-[2-(2-метил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолина.

а) 2-Метил-1,4-бензодиоксан-2-карбоновая кислота.

Смесь (23,7 г) 2-оксиметил-2-метил-1,4-бензодиоксана и 3-окси-3-метил-2Н-1,5-бензодиоксепина (соотношение приблизительно 3:1) перемешивают с 1 н. водным раствором гидроокиси натрия (135 мл) и охлаждают до $0-10^{\circ}\text{C}$. Медленно добавляют раствор перманганата калия (42 г) в воде (165 мл), так что температура поддерживается ниже 10°C . После 48 часовой выдержки при комнатной температуре смесь фильтруют, фильтрат подкисляют 1М водной серной кислотой и экстрагируют метиленхлоридом. Экстракты промывают водным раствором бикарбоната натрия, водный слой подкисляют серной кислотой. Экстрагирование метиленхлоридом с последующей промывкой, сушкой и упариванием экстрактов дает карбоновую кислоту (11,5 г); т.пл. $125-129,5^{\circ}\text{C}$.

б) 2-Метил-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид.

Смесь 2-метил-1,4-бензодиоксан-2-карбоновой кислоты (10,28 г) и тионилхлорида (7,8 мл) в безводном толуоле (40 мл) нагревают в течение 1 ч при $90-100^{\circ}\text{C}$. Удаление растворителя и избыточного тионилхлорида в вакууме дает неочищенный карбонилхлорид, который медленно затвердевает. Раствор данного промежуточного продукта в безводном диоксане (25 мл) добавляют медленно к перемешиваемому водному аммиаку (d 0,88; 26 мл) при охлаждении ($0-10^{\circ}\text{C}$). Через 1 ч добавляют воду (300 мл), твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой, а затем

сушат, получают карбоксамид (8,3 г) т.пл. $127-128,5^{\circ}\text{C}$.

в) 2-Циано-2-метил-1,4-бензодиоксан.

5 Перемешиваемую смесь 2-метил-1,4-бензодиоксан-2-карбоксамид (8,17 г), пятиокси фосфора (17 г) и безводного толуола (175 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 4 ч. При охлаждении поверхностный слой декантируется с остатка, последний промывают декантацией дополнительным количеством толуола. Фильтрование и упаривание растворителя дает твердый остаток (5,18 г) 10 Кристаллизация из этанола дает цианосоединение (4,4 г); т.пл. $88-89^{\circ}\text{C}$.

г) Гидрохлорид 2-[2-(2-метил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолина.

20 Смесь 2-циано-2-метил-1,4-бензодиоксана (0,61 г), метилата натрия (16 мг) и метанола (2,3 мл) перемешивают в течение 18 ч, получая почти чистый раствор. При охлаждении 25 до $0-10^{\circ}\text{C}$ по каплям при перемешивании добавляют раствор этилендиамида (0,235 г) в метаноле (1 мл). Через несколько минут добавляют по каплям раствор хлористого водорода в метаноле (0,65 мл 5,6 М раствора), и смеси затем дают возможность подогреться до комнатной температуры. 30 Спустя 16 ч смесь слегка подкисляют метанольным хлористым водородом и фильтруют для удаления твердого вещества. Добавление диэтилового эфира к фильтрату дает твердое вещество, которое собирают фильтрованием (0,84 г; 2 сбора). Перекристаллизация из смеси этанола и диэтилового эфира, содержащей хлористый водород, дает после сушки гидрохлорид 40 имидазолина; т.пл. $258-261^{\circ}\text{C}$ (анализируется в виде $1/4$ гидрата).

45 Пример 2. 2-[2-(2-Этил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолин.

а) 2-Оксиметил-2-этил-1,4-бензодиоксан.

50 Перемешиваемую смесь пирокатехина (14,0 г), 2-этилэпихлоргидрина (15,3 г), гидроокиси натрия (5,1 г) и воды (50 мл) нагревают при 90°C в атмосфере азота в течение 4 ч. При охлаждении добавляют воду, продукт 55 экстрагируют метиленхлоридом. Объединенные экстракты промывают 2 н. водным раствором гидроокиси натрия, водой и соевым раствором, сушат

и упаривают, получая масло (10,8 г); ИК_{макс} 3650-3200, 3000-2850 см⁻¹.

в) 2-[2-(2-Этил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолин.

Полученный 2-этил-бензодиоксан метанол превращают в соответствующее имидазолиновое соединение по примеру 1. После добавления метанольного раствора хлористого водорода по примеру 1г большую часть растворителя удаляют в вакууме, остаток распределяют между водным раствором бикарбоната натрия, и этилацетатом. Сушка органической фазы с последующим упариванием растворителя дает твердое вещество, которое растворяют легким бензином (60-80°C), получая свободное имидазолиновое основание; т.пл. 98-100°C.

Пример 3. 2-[2-(2-Фенил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолин.

Пирокатехин и 2-фенилэпихлоргидрин вводят в реакцию, получая промежуточный 2-оксиметил-2-фенил-1,4-бензодиоксан (по примеру 2а), который превращают в имидазолиновое соединение по примеру 2б. Свободное основание перекристаллизовывают из легкого бензина (60-80°C); т.пл. 114,5-116°C.

Пример 4. 2-[2-(2-Изопропенил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолин.

а) 2-Циано-2-(1-окси-1-метилэтил)-1,4-бензодиоксан.

Суспензию 2-циано-1,4-бензодиоксана (40 г) и безводного карбоната калия (176 г) в ацетоне (500 мл) перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 5 дн. Смесь охлаждают и неорганические соли удаляют фильтрованием. После упаривания ацетона в вакууме остаток распределяется между метиленхлоридом и 2 н. водным раствором гидроокиси натрия. Органический слой промывают 2 н. водным раствором гидроокиси натрия (2 раза), 5%-ной соляной кислотой, рассолом, а затем сушат пропусканием его через абсорбент из хлопка и шерсти. Упаривание в вакууме дает оранжевое масло (37 г). Требуемый продукт выделяют пропусканием его через колонку из кремнезема (300 г) с использованием метиленхлорида в качестве элюента. Те фракции, которые по данным проверки с помощью ТСХ имеют величину Rf 0,2 (CHCl₃), объединяют и упаривают 7

в вакууме, получая желаемое оксисоединение (14,5 г); т.пл. 63-69°C (18 г непрореагировавшего 2-циано-1,4-бензодиоксана регенерируют с колонки).

б) 2-Циано-2-изопропенил-1,4-бензодиоксан.

Раствор указанного оксисоединения (0,80 г) в сухом пиридине (8 мл) при комнатной температуре обрабатывают добавлением по каплям хлорокиси фосфора (1 мл) на протяжении 5 мин. Раствор затем нагревают при 60-70°C в течение 18 ч, охлаждают и выливают осторожно на смесь льда с водой. Смесь экстрагируют метиленхлоридом (3 раза по 50 мл), экстракты промывают соевым раствором, сушат и упаривают, получая требуемое изопропенильное соединение (0,62 г); Rf 0,75 (CHCl₃).

в) 2-[2-(2-Изопропенил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолин.

Указанное изопропенильное соединение вводят в реакцию с этилендиамином по примеру 1з. После добавления метанольного раствора хлористого водорода большую часть растворителя удаляют в вакууме, остаток распределяют между водным раствором бикарбоната натрия и метиленхлоридом. Сушка органической фазы с последующим упариванием растворителя дает твердое вещество, которое перекристаллизовывают из легкого бензина (60-80°C), получая имидазолиновое свободное основание; т.пл. 108-110°C.

Пример 5. 2-[2-(2-Изопропил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолин.

Раствор 2-[2-(2-изопропенил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолина (0,80 г) в этаноле (8 мл) с 10%-ным палладием на угле (80 г) гидрируют при атмосферном давлении и комнатной температуре в течение 6,5 ч. Смесь фильтруют, палладиевые остатки промывают этанолом (2 раза по 10 мл) и объединенные фильтраты упаривают досуха при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество (0,8 г) перекристаллизовывают из легкого бензина (60-80°C), получая изопропилбензодиоксан (0,3 г); т.пл. 124-125°C.

Пример 6. 2-[2-(2-Циклогекс-1'-енил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолин.

Получают по примеру 4 с использованием циклогексанона вместо ацетона по реакции при примерно 90°C. Продукт имеет т.пл. 122-124°C.

Пример 7. 2-[2-(2-Циклопент-1^{yl}-анил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолин.

Приготавливают по примеру 4 с использованием циклопентанона вместо ацетона при проведении реакции при примерно 90°C. Продукт имеет т.пл. 83-85°C.

Пример 8. 2-[2-(2-Пропил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолин.

Приготавливают по примеру 2 с использованием 2-н-пропилэпихлоргидрина (приготовленного с помощью обработки основанием 1-хлор-2-окси-2-хлорметилпентана, полученного по реакции н-пропилмагнийбромида с 1,3-дихлорацетоном в безводном толуоле), продукт имеет т.пл. 113-115°C.

Пример 9. Гидрохлорид 2-[2-(2-циклобут-1^{yl}-енил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолина.

Приготавливают по примеру 4 с использованием циклобутанона с тетрагидрофураном в качестве соразвителя вместо ацетона с проведением реакции при приблизительно 65°C. Продукт имел величину Rf 0,38 (СНСF₃) метанол 4:1 (объем/объем).

Пример 10. 2-[2-(2-Циклопентил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолин.

Раствор 2-[2-(2-циклопент-1^{yl}-енил-1,4-бензодиоксанил)]-2-имидазолина (0,50 г) в этаноле (10 мл) с 10%-ным палладием на угле (80 мг) гидрируют при атмосферном давлении и комнатной температуре в течение 3,5 ч. Смесь фильтруют, фильтрат упаривают досуха при пониженном давлении, получая коричневое масло (0,5 г). Масло распределяют между 2 н.водной соляной кислотой и диэтиловым эфиром. Водный слой подщелачивают бикарбонатом натрия, а затем экстрагируют диэтиловым эфиром. Высушенную органическую фазу упаривают при пониженном давлении, получают твердое вещество (0,15 г), которое перекристаллизовывают из гексана, что дает твердое вещество (0,10 г), т.пл. 135-136°C.

Данные элементного анализа представлены в табл. 1.

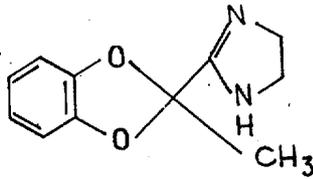
Фармакологическую активность соединений, получаемых предлагаемым способом, определяют следующим образом.

1. Антагонизм пре- и постсинаптических α -адренорецепторов в экспериментах с выделенной тканью.

Антагонизм пресинаптического α_2 -адренорецептора оценивают с помощью определения величин RA_2 по отношению к ингибиторным действиям клонидина, хорошо известного агониста пресинаптического α_2 -адренорецептора на выводящих сосудах крыс, стимулированных при частоте 0,1 Гц.

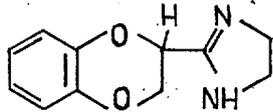
Данная модель *in vitro* является особенно полезной в качестве начального экрана для изучения пресинаптической активности в изоляции, поскольку физиологическая природа тканей выводящих сосудов такова, что постсинаптические рецепторы, расположенные в них, особенно недоступны для экзогенных агентов. Вследствие этого, для установления активности постсинаптического α_1 -адренорецептора используется альтернативная ткань, апососсигеус мышца крыс. Антагонизм противодействий норадреналина используется для определения величин RA_2 у постсинаптических α_1 -адренорецепторов. Соотношение антагонизма пресинаптического α_2 -адренорецептора (по сравнению с клонидином на выводящих сосудах крыс) и антагонизма постсинаптического α_1 -адренорецептора (в сравнении с противодействиями норадреналина на апососсигеус мышце крыс) используется для оценки селективности адренорецептора.

В табл. 2 представлены данные испытаний соединения примера 1 и стандартных лекарственных препаратов: неселективного антагониста α -адренорецептора (фентоламина), селективного пресинаптического антагониста (ёхимбина), высоко селективного постсинаптического антагониста (празосина) и антидепрессанта (миансерина), который показывает свойства антагониста неселективного пре- и постсинаптического адренорецептора как часть его фармакологического профиля. Таблица дополнена результатами для известного соединения В формулы



Из табл. 2 видно, что соединение по примеру 1 наиболее сильнодействующий пресинаптический антагонист адренорецептора и, кроме того, наиболее селективно для пресинаптических областей, оно в 200 раз более сильнодействующее по сравнению с соединением В, используемым в качестве пресинаптического антагониста.

В табл. 3 приведены результаты фармакологических испытаний предлагаемых соединений по нижеописанной методике, за исключением того, что в пресинаптическом испытании антагониста α_2 -адренорецептора вместо клонидина используется другой антагонист ИК 14304, (5-бром-6,2-имидазолин-2-иламин)хиназолин тартрат, для сравнения приведены результаты испытаний для соединения А ($R_1=H$)



2. Антагонизм пресинаптического α_2 -адренорецептора на крысах, забитых прокалыванием спинного мозга или обезглавливанием.

Выводящие сосуды крыс - внутривенная активность.

Модель данного испытания распространяется на оценку антагонизма пресинаптического α_2 -адренорецептора в сравнении с клонидином на выводящих сосудах крыс для ситуации *in vivo*. Давление крови и индуцированные стимуляцией противодействия выводящих сосудов регулируются у забитых крыс с использованием известного метода. Клонидин (100 мкг/кг, внутривенно) вызывает пролонгированную прессорную реакцию и пролонгированное ингибирование противодействия выводящих сосудов. Испытуемые лекарства вводят внутривенно по кумулятивному дозировочному графику, их способность реверсировать ингибирование гипожелудочной нервной стимуляции отражают их пресинаптический антагонизм.

В табл. 4 представлены данные об относительных антагонистических ак-

тивностях пресинаптических α_2 -адренорецепторов на крысах, забитых прокалыванием спинного мозга или обезглавливанием (даны средние величины от минимум 4 крыс).

При выбранных экспериментальных условиях все из изученных соединений, за исключением миансерина, дают полную реверсию ингибиторных действий клонидина на стимуляцию гипожелудочного нерва. Максимальная реверсия в случае миансерина составляет 36% при кумулятивной внутривенной дозе 4,4 мг/кг. Соединение примера 1 является наиболее сильным пресинаптическим α_2 -адренорецепторным антагонистом из изученных соединений.

Фармакологическую активность соединения примера 1 (в формуле I R_1 -метил) сравнивают с активностями изомерных соединений, в которых метильная группа расположена в различных положениях в формуле А. Процедуры включают измерение агонистической или антагонистической активности в случае пре- и постсинаптических α -адренорецепторов.

В этих процедурах агонистическая активность или сила соединений определяется по отношению к стандартным агентам, тогда как антагонистическая активность соотносится с активностью соединения формулы А. Пре- и постсинаптические исследования осуществляют на мышцах (выводящие сосуды) и апососсигеус мышце крыс соответственно.

Пресинаптические исследования (α_2),

Выводящие сосуды или канальца мышей стимулируют при низкой частоте (0,1 Гц) и регистрируют реакции подергивания или судорожные реакции. Пресинаптическую активность агониста α_2 -адренорецептора определяют путем оценки способности соединений ингибировать эти противодействия. Когда замечают ингибирование, активность индивидуальных соединений соотносят с активностью стандартного агониста α_2 -адренорецептора клонидина.

При исследованиях антагонистов используют те же условия эксперимента, однако реакцию подергивания подавляют введением в физиологический раствор клонидина (30 нг/мг). Определяют способности соединений реверсировать ингибиторные эффекты клонидина и их активности соотно-

сят с активностью соединения формулы А.

Постсинаптические исследования (α_1).

Как для исследований агонистов так и антагонистов, используют апососсугеус мышцу крыс. Способность соединений вызывать противодействия мышцы апососсугеус отражает постсинаптическую активность агониста α_1 -адренорецептора. Активности соединений с контрактильными свойствами определяют в сравнении с фенилэтиламином, который является селективным постсинаптическим α_1 -адренорецепторным агонистом.

Антагонистическую активность проверяют с помощью определения ингибиторных действий соединений на противодействия, вызванные норадреналином, на апососсугеус мышце.

Результаты определений представлены в табл. 5, (первая колонка показывает положение метильного заместителя в формуле А).

Из табл. 5 видно, что соединение примера 1 является более селективным (более чем в 2 раза) по сравнению с соединением формулы А. Ни одно из остальных семи соединений не является таким же селективным, как соединение формулы А, они, как α_2 -антагонисты, обладают значительно пониженной активностью. В некоторых случаях α_2 -агонизм становится признаком их профиля.

Соединения формулы (I) или их нетоксичные соли используются при лечении депрессии. Способ лечения депрессии включает назначение людям противодепрессантно эффективного количества соединения формулы (I) или его нетоксичной соли.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме, подходящей для орального, ректального или парэнтерального назначения. Оральные композиции могут быть в виде капсул, таблеток, гранул или жидких препаратов (эликсиры, сиропы или суспензии).

Таблетки содержат соединение формулы (I) или его нетоксичную соль в смеси с эксципиентами, кото-

рые являются подходящими для производства таблеток. Этими эксципиентами могут быть инертные разбавители (фосфат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза или декстроза), гранулирующие и дезинтегрирующие агенты (крахмал), связующие агенты (крахмал, желатин, поливинилпирролидон или камедь акации) и смазочные агенты (стеарат магния, стеариновая кислота или тальк).

Композиции в виде капсул могут содержать соединение или его нетоксичную соль, смешанные с инертным твердым разбавителем, таким как фосфат кальция, лактоза или каолин, в твердой желатиновой капсуле.

Композиции для парэнтерального назначения могут быть в виде стерильных инъеклируемых препаратов, таких как растворы или суспензии, например, в воде, солевом растворе или 1,3-бутандиоле.

Для удобства и точности дозировки композиции преимущественно применяются в форме дозированных единиц. Для орального назначения формы дозированных единиц содержат 1-200 мг (предпочтительно 10-50 мг) соединения формулы (I) или его нетоксичной соли. Парэнтеральные формы дозированных единиц содержат 0,1-10 мг соединения формулы (I) или его нетоксичной соли на 1 мл препарата.

Ниже приведены примеры композиций, в которых все части даны по весу.

Пример 1. Смесь 1 ч. гидрохлорида 2-[2-(2-метил-1,4-бензодиазоксанил)]-2-имидазолина и 4 ч. микрокристаллической целлюлозы вместе с 1% стеарата магния прессуется в таблетки, которые содержат 10, 25 или 50 мг активного ингредиента.

Пример 11. Смесь 1 ч. гидрохлорида 2-[2-(2-метил-1,4-бензодиазоксанил)]-2-имидазолина и 4 ч. высушенной распылением лактозы вместе с 1% стеарата магния заполняется в твердые желатиновые капсулы, которые содержат 10, 25 или 50 мг активного ингредиента.

Т а б л и ц а 1

Формула	Вычислено, %			Найдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
I	2	3	4	5	6	7
$C_{12}H_{14}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$	55,60	6,03	10,81	55,51	5,98	10,86
$C_{13}H_{16}N_2O_4 \cdot 1/8H_2O$	66,57	6,98	11,95	66,33	7,23	11,82
$C_{17}H_{16}N_2O_2$	72,84	5,75	9,99	73,2	5,84	9,99
$C_{14}H_{16}N_2O_2$	68,83	6,60	11,47	68,56	6,51	11,26
$C_{14}H_{18}N_2O_2$	68,27	7,37	11,37	68,16	7,27	11,06
$C_{17}H_{20}N_2O_2$	71,81	7,09	9,85	72,15	7,35	9,82
$C_{16}H_{18}N_2O_2$	71,09	6,71	10,36	71,11	6,81	10,31
$C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot 3/4H_2O$	64,72	7,56	10,78	64,69	7,44	10,23
$C_{15}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$	61,54	5,85	9,57	61,79	5,89	9,47
$C_{16}H_{20}N_2O_2$	70,56	7,40	10,29	70,66	7,55	10,12

Т а б л и ц а 2

Соединение	Зависимость пресинаптического антагонизма α_2 от клонидина (vas deferens)	Зависимость постсинаптического антагонизма α_2 от норадреналина (аноссугенс)	Пре-постсинаптическое соотношение
A	8,5	6,2	225
B	6,2	<4,4*	67*
Пример 1	8,6	5,6	871
Фентоламин	8,4	7,7	4,8
Бхимбин	8,2	6,4	60
Празосин	5,9	8,2	0,005
Миансерин	7,3	6,6	5,0

* Результат <4,4 означает, что соединение неактивно при концентрации, которая могла бы дать этот результат.

Т а б л и ц а 3

R_1	Зависимость пре-синаптического антагонизма α_2 от ИК 14304 (vas deferens)	Зависимость постсинаптического антагонизма α_2 от норадреналина (апососсугенс)	Пре-постсинаптическое соотношение
H	8,33	6,00	214
Этил	8,71	6,06	447
H-Пропил	8,94	6,42	331
Изопропенил	8,00	4,82	1514
Циклогекс-1-этил	7,94	5,70	174

Т а б л и ц а 4

Соединение	Внутривенная доза антагониста, вызывающая 50%-ную реверсию клонидиновой блокировки на выходящих сосудах, мг/кг
Пример 1	0,04
Эхимбин HCl	0,86
Миансерин HCl	Больше 4,4
Фентоламин-мезилат	0,12

Т а б л и ц а 5

Соединение	α_2 -активность		α_1 -активность		α_2/α_1 ****
	Агонизм *	Антагонизм **	Агонизм ***	Антагонизм **	
Пример 1	1.A (неактивно)	0,67	1.A	0,28	2,4
3-Метил	1.A	0,004	1.A	0,023	-
5-Метил	0,1	0,13	1,0	Придание активности 20 нг/мг	.
6-Метил	1.A	0,08	1.A	0,11	0,7
7-Метил	1.A	0,08	0,004	0,125	0,64

Продолжение табл. 5

Соединение	α_2 -активность		α_1 -активность		α_2/α_1 ****
	Агонизм *	Антагонизм **	Агонизм ***	Антагонизм **	
8-Метил	0,01	0,5	2,1	-	-
2 ¹ -Метил	1.А	0,0003	1.А	0,1	0,003
3 ¹ -Метил	1.А	0,003	1.А	1,0	0,003

* Активность относительно клонидина = 1.

** Активность относительно соединения формулы А

*** Активность относительно фенилэфрина = 1.

**** Селективность относительно соединения формулы А.

Составитель Г. Жукова

Редактор И. Николайчук Техред А.Ач

Корректор И. Эрдейи

Заказ 8326

Тираж 383

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4