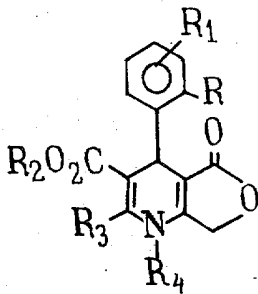




Изобретение относится к новым соединениям с ценными фармакологическими свойствами, в частности к способу получения производных 1,4-дигидропиридинлактона общей формулы



где R - галоид, метил, метилтио, трифторметил, циано, нитро;  
 R<sub>1</sub> - водород, хлор, фтор;  
 R<sub>2</sub> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, прерванный атомом кислорода или серы или сульфинилом, фенетилом;  
 R<sub>3</sub> - метил, метоксиметил, диметиламиноэтил;  
 R<sub>4</sub> - C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, аллил, оксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, оксиэтил, диэтиламиноэтил,

причем R не означает трифторметил, если R<sub>2</sub> - этил, которые понижают содержание глюкозы в крови.

Цель изобретения - способ получения производных 1,4-дигидропиридинлактона, которые проявляют более высокую активность по снижению содержания глюкозы в крови.

В качестве растворителей для депротонизации и последующего алкилирования пригодны все обычные инертные растворители, предпочтительно амиды кислоты, такие как диметилформамид, триамид гексаметилфосфорной кислоты, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, диоксан, сульфоксиды, такие как диметилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид или сульфолан. В качестве оснований можно использовать, например, гидриды металлов, такие как гидрид натрия, гидрид калия или амиды, такие как амид натрия, 4-диизопропиламид, диэтиламин калия или алкилы металлов, такие как бутиллитий, фениллитий или гидроксиды, такие как гидроксид калия, гидроксид натрия или спирты, такие как трет-бутанолят калия, метилат калия или карбонаты, такие как карбонат калия.

Алкилирование осуществляют при -20-180°C (предпочтительно при комнатной температуре и до температуры кипения используемого растворителя).

Алкилирование обычно проводят при нормальном давлении, но при необходимости давление можно повысить. Реагенты можно использовать в любом количественном соотношении, предпочтительно их используют в молярном количественном соотношении.

Пример 1. Сложный метиловый эфир 1-этил-2-метил-4-(2-трифторметилфенил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро-(3,4-b)пиридин-3-карбоновой кислоты.

50 ммоль сложного метилового эфира 2-метил-4-(2-трифторметилфенил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро-(3,4-b)пиридин-3-карбоновой кислоты растворяют в 100 мл безводного тетрагидрофурана и добавляют 50 ммоль гидроксида натрия. По истечении 10 мин при комнатной температуре добавляют 55 ммоль этилийодида и кипятят 1 ч с обратным холодильником. После сгущения поглощают CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывают водой, сушат, сгущают и перекристаллизовывают. Выход 4,9 г (26% теории), т.пл. 150-152°C.

Рассчитано, %: C 59,8; H 4,8; N 3,7.

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>.

Найдено, %: C 59,7; H 4,6;

35 N 3,8.

Пример 2. Сложный метиловый эфир 1-аллил-2-метил-4-(2-трифторметилфенил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро-(3,4-b)пиридин-3-карбоновой кислоты.

Повторяют пример 1 с той разницей, что в качестве растворителя используют диметилформамид, а в качестве алкилирующего агента используют аллилбромид. Выход 5,3 г (27% теории), т.пл. аморфное вещество.

<sup>1</sup>H - ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ, ч./млн:  
 50 2,4 (с, 3H), 3,5 (с, 3H), 4,1 (м, 2H), 4,7 (с, 2H), 5,4 (д, 2H), 5,8-6,0 (м, 1H), 7,3-7,7 (м, 4H).

Рассчитано, %: C 61,1; H 4,6; N 3,6.

55 C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>.

Найдено, %: C 61,4; H 4,4;

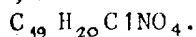
N 3,4.

Пример 3. Сложный этиловый эфир 4-(2-хлорфенил)-1-этил-2-метил-

5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро-(3,4-*b*)пиридин-3-карбоновой кислоты.

50 ммоль сложного этилового эфира 4-(2-хлорфенил)-2-метил-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро-(3,4-*b*)пиридин-3-карбоновой кислоты растворяют в тетрагидрофуране, добавляют 50 ммоль диизопропиламида лития при  $-78^{\circ}\text{C}$  и последовательно добавляют 50 ммоль этилийодида. Затем нагревают до комнатной температуры, перемешивают 1 ч аналогично примеру 1 осуществляют дальнейшую переработку. Выход 9,6 г (53% теории), т.пл.  $140-141^{\circ}\text{C}$ .

Рассчитано, %: С 63,0; Н 5,6; N 9,8.

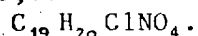


Найдено, %: С 62,4; Н 5,9; N 9,8.

Пример 4. Сложный пропиловый эфир 4-(2-хлорфенил)-1,2-диметил-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро-(3,4-*b*)пиридин-3-карбоновой кислоты.

50 ммоль сложного пропилового эфира 4-(2-хлорфенил)-2-метил-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро-(3,4-*b*)пиридин-3-карбоновой кислоты растворяют в 150 мл диметилсульфоксида, затем добавляют 7 г порошкового гидроксида калия и 50 ммоль метилиодида. По истечении 2 ч при комнатной температуре наливают на ледяную воду, экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , сушат, сгущают и перекристаллизовывают. Выход 10,8 г (60% теории), т.пл.  $173-177^{\circ}\text{C}$ .

Рассчитано, %: С 63,0; Н 5,6; N 9,8.



Найдено, %: С 62,8; Н 5,9; N 10,0.

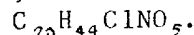
Аналогично получают соединения по примерам 5-39 (табл. 1), данные по брутто-формуле и элементному анализу этих соединений даны в табл. 2.

Пример 40. Сложный изопропиловый эфир 4-(2-хлорфенил)-1-оксипропил-2-метил-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро-(3,4-*b*)пиридин-3-карбоновой кислоты.

50 ммоль сложного изопропилового эфира 4-(2-хлорфенил)-2-метил-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро-(3,4-*b*)пиридин-3-карбоновой кислоты растворяют в диметилформамиде, депротонируют 50 ммольями гидрида натрия и затем добавляют 100 ммоль ацетальдегид-этил-(2-бромэтил)-кетала, нагревают 1 ч до  $60^{\circ}\text{C}$ , сгущают, добавляют

соляную кислоту и осаждают водой. Выход 9,8 г, т.пл.  $140-143^{\circ}\text{C}$  (из метанола).

Рассчитано, %: С 61,3; Н 5,7; N 3,6.



Найдено, %: С 61,0; Н 5,9; N 3,6.

Биологический опыт. Снижающее глюкозу в крови действие испытывается на крысах-самцах "вистар" весом 140-190 г. Для этого крыс за 18 ч до аппликации исследуемых веществ взвешивают, разделяют на группы по 6 животных и держат натощак. Непосредственно перед аппликацией исследуемые вещества суспендируют в водной 0,75%-ной трагантной суспензии. Аппликацию трагантной суспензии (на контрольных животных) или суспендированных в траганте исследуемых веществ осуществляют посредством желудочного зонда.

Взятие проб крови из ретроорбитального венозного сплетения осуществляют у каждой крысы через 30, 60 и 120 мин после аппликации.

Каждый раз берут по 30 мкл крови и при помощи 0,3 мл уранилацетата (0,16%-го) удаляют из нее белок. После центрифугирования фотометрически определяют содержание глюкозы в надосадочной жидкости с использованием 4-амино-феназона в качестве красочного реагента.

Оценку результатов осуществляют методом по Студенту, в качестве предела значимости берут  $p < 0,05$ .

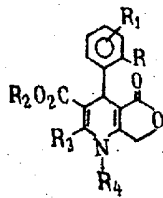
Вещества, вызвавшие у крыс в какой-то момент значимое снижение концентрации глюкозы в крови по меньшей мере на 10% в сравнении с контрольной группой, получившей только трагантную суспензию, признают действующими.

В табл. 3 приведены данные по изменению концентрации глюкозы в крови в процентах к контрольной группе животных в дозе 30 мг/кг, оральная дача.

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что новые соединения проявляют лучшую активность, чем известное, являются нетоксичными -  $\text{LD}_{50}$  (орально; крысы) составляет  $> 5$  г/кг.

#### Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных 1,4-дигидропиридинлактона общей формулы



где R - галоид, метил, метилтио, трифторметил, циано, нитро;  
 R<sub>1</sub> - водород, хлор, фтор;  
 R<sub>2</sub> - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, прерванный атомом кислорода или серы или сульфинилом, фенетилом;  
 R<sub>3</sub> - метил, метоксиметил, диметиламиноэтил;  
 R<sub>4</sub> - C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, аллил, оксикарбонилметил, этоксикарбонилметил, оксиэтил, диэтиламиноэтил, причем R не трифторметил, если R<sub>2</sub> - этил,

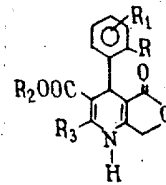
5

10

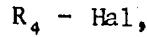
15

20

отличающийся тем, что, соединение общей формулы

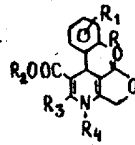


где R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> имеют указанные значения, подвергают депротонизации основанием в среде инертного растворителя с последующим алкилированием соединением общей формулы



где R<sub>4</sub> имеет указанные значения; Hal - означает галоид, и выделением целевого продукта.

Таблица 1



Пример	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Точка плавления, °C	Аналогично примеру	Выход, % от теории
1	2	3	4	5	6	7	8	9
5	-Cl	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	132	1	50
6	-Cl	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	137-9	1	59
7	-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	169-74	1	49
8	-Cl	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	136-9	2	33
9	-Cl	H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	110-12	3	50
10	-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	145	1	48
11	-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	131-35	1	54
12	CH <sub>3</sub>	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	103-10	1	38
13	-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	146-50	1	37
14	-Cl	3-Cl	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	123-5	2	25
15	-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	87	2	95
16	-Cl	6-Cl	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	130	3	53
17	-Cl	4-Cl	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	121-4	3	59
18	-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S <sup>O</sup> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Аморфное* вещество	1	25
19	-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Масло	1	75
20	-F	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	183-6	1	47
21	-SCH <sub>3</sub>	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	123-6	1	70
22	-Br	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	141-3	1	53

1	2	3	4	5	6	7	8	9
23	-Cl	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -COOH	135-139	1	49
24	-Cl	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Аморфное вещество	1	41
25	-Cl	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	134-7	1	54
26	-Cl	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		144-7	1	14
27	-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	147-9	1	38
28	-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	120-2	1	30
29	-CH <sub>3</sub>	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	151-4	1	43
30	-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	171-3	1	37
31	-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	99-100	1	62
32	-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	115-7	1	23
33	-Cl	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	131-3	1	48
34	-Cl	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	133-5	1	45
35	-CH <sub>3</sub>	H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	100-3	1	21
36	-CN	H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	152-5	1	51
37	-Cl	H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	134-7	2	69
38	-NO <sub>2</sub>	H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Аморфное** вещество	2	26
39	-Cl	6-F	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	115-118	4	43

\* Мс: 423 (M<sup>+</sup>), 406(90), 378, 332, 316, 312, 288, 248, 222, 177, 75.

\*\* Мс: (DCI, изобутан) 415 (50%), 387 (100%), 369 (20%), 355 (10%), 327 (10%).

Т а б л и ц а 2

Соединение примера	Брутто-формула	Элементный анализ, %		
		рассчитано найдено		
		C	H	N
5	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>4</sub>	$\frac{64,3}{64,0}$	$\frac{5,4}{5,3}$	$\frac{3,8}{3,4}$
6	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>4</sub>	$\frac{62,2}{61,8}$	$\frac{5,2}{5,5}$	$\frac{4,0}{3,7}$
7	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>4</sub>	$\frac{64,7}{64,3}$	$\frac{6,2}{6,7}$	$\frac{3,6}{3,3}$
8	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>4</sub>	$\frac{63,9}{63,0}$	$\frac{5,9}{6,3}$	$\frac{3,7}{3,7}$
9	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>4</sub>	$\frac{63,9}{63,1}$	$\frac{5,9}{6,2}$	$\frac{3,7}{3,6}$
10	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>5</sub>	$\frac{61,3}{60,9}$	$\frac{5,7}{6,1}$	$\frac{3,8}{3,5}$

Соединение примера	Брутто-формула	Элементный анализ, %		
		рассчитано найдено		
		C	H	N
11	$C_{20}H_{22}ClNO_4S$	$\frac{58,9}{58,4}$	$\frac{5,4}{5,9}$	$\frac{3,4}{3,4}$
12	$C_{20}H_{23}NO_4$	$\frac{70,4}{70,3}$	$\frac{6,8}{6,9}$	$\frac{4,1}{4,1}$
13	$C_{20}H_{22}ClNO_4$	$\frac{63,4}{63,2}$	$\frac{5,9}{6,1}$	$\frac{3,7}{3,6}$
14	$C_{19}H_{19}Cl_2NO_4$	$\frac{57,6}{57,4}$	$\frac{4,8}{5,7}$	$\frac{3,9}{3,5}$
15	$C_{25}H_{24}ClNO_4$	$\frac{68,6}{68,3}$	$\frac{5,5}{5,2}$	$\frac{3,2}{3,2}$
16	$C_{19}H_{19}Cl_2NO_4$	$\frac{57,6}{57,5}$	$\frac{4,8}{5,1}$	$\frac{3,5}{3,4}$
17	$C_{19}H_{19}Cl_2NO_4$	$\frac{57,6}{57,4}$	$\frac{4,8}{5,2}$	$\frac{3,5}{3,6}$
18	$C_{20}H_{22}ClNO_5S$	$\frac{56,7}{56,5}$	$\frac{5,2}{5,5}$	$\frac{3,3}{3,1}$
19	$C_{23}H_{26}ClNO_4$	$\frac{66,7}{65,8}$	$\frac{6,8}{7,0}$	$\frac{3,4}{3,3}$
20	$C_{19}H_{20}FNO_4$	$\frac{66,1}{66,0}$	$\frac{5,8}{5,9}$	$\frac{4,1}{4,0}$
21	$C_{20}H_{23}NO_4S$	$\frac{64,3}{64,1}$	$\frac{6,2}{6,3}$	$\frac{3,8}{3,8}$
22	$C_{19}H_{20}BrNO_4$	$\frac{56,2}{56,1}$	$\frac{5,0}{5,0}$	$\frac{3,4}{3,1}$
23	$C_{19}H_{18}ClNO_6$	$\frac{58,3}{58,2}$	$\frac{4,6}{4,7}$	$\frac{3,6}{3,4}$
24	$C_{21}H_{22}ClNO_6$	$\frac{60,1}{60,0}$	$\frac{5,3}{5,7}$	$\frac{3,4}{3,3}$
25	$C_{19}H_{20}ClNO_5$	$\frac{60,4}{60,1}$	$\frac{5,3}{5,5}$	$\frac{3,7}{3,6}$
26	$C_{22}H_{27}ClN_2O_4$	$\frac{63,1}{62,8}$	$\frac{6,5}{6,8}$	$\frac{6,7}{6,6}$
27	$C_{20}H_{22}ClNO_5$	$\frac{61,3}{61,1}$	$\frac{5,7}{5,9}$	$\frac{9,1}{9,0}$

Соединение примера	Брутто-формула	Элементный анализ, %		
		рассчитано найдено		
		C	H	N
28	$C_{27}H_{24}ClNO_5$	$\frac{62,5}{62,3}$	$\frac{6,0}{6,2}$	$\frac{3,5}{3,5}$
29	$C_{21}H_{25}NO_5$	$\frac{67,9}{67,5}$	$\frac{6,8}{7,4}$	$\frac{3,8}{3,6}$
30	$C_{19}H_{20}ClNO_5$	$\frac{60,4}{60,0}$	$\frac{5,3}{5,8}$	$\frac{3,7}{3,7}$
31	$C_{21}H_{22}ClNO_5$	$\frac{62,5}{62,1}$	$\frac{5,5}{5,6}$	$\frac{3,5}{3,5}$
32	$C_{21}H_{24}ClNO_6$	$\frac{59,8}{59,5}$	$\frac{5,7}{5,9}$	$\frac{3,3}{3,2}$
33	$C_{21}H_{24}ClNO_4$	$\frac{64,7}{64,5}$	$\frac{6,2}{6,4}$	$\frac{3,6}{3,7}$
34	$C_{21}H_{24}ClNO_4$	$\frac{64,7}{64,4}$	$\frac{6,2}{6,3}$	$\frac{3,6}{3,5}$
35	$C_{21}H_{25}NO_4$	$\frac{71,0}{70,8}$	$\frac{7,1}{7,2}$	$\frac{3,9}{3,9}$
36	$C_{24}H_{22}N_2O_4$	$\frac{68,8}{68,6}$	$\frac{6,1}{6,2}$	$\frac{7,7}{7,6}$
37	$C_{24}H_{31}ClN_2O_4$	$\frac{64,5}{64,4}$	$\frac{7,0}{7,1}$	$\frac{6,3}{6,3}$
38	$C_{20}H_{22}N_2O_6$	$\frac{62,2}{62,1}$	$\frac{5,7}{5,8}$	$\frac{7,3}{7,2}$
39	$C_{20}H_{21}FClNO_4$	$\frac{61,0}{60,8}$	$\frac{5,4}{5,6}$	$\frac{3,6}{3,6}$

Соединение по примеру	Снижение концентра- ции глюкозы в крови в %-х к контрольной группе животных	5	14	
			1	2
1	2		23	10
2	14	10	24	21
3	23		25	12
4	14	15	26	16
5	19		27	17
6	23		28	30
7	19	20	29	14
9	30		30	15
10	26	25	31	14
11	17		32	23
12	19		33	20
13	19	30	34	21
14	18		35	30
15	10	35	36	30
16	21		37	25
17	28		38	17
18	13	40	39	20
19	10		40	26
20	17	45	Известное сое- динение*	
21	15		*Сложный этиловый эфир 4-(2-хлор- фенил)-2-метил-5-оксо-1,4,5,7-тетра- гидрофурано-(3,4-b)-пиридин-3-карбо- новой кислоты.	
22	16	50		

Составитель Р. Марголина

Редактор И. Горная

Техред Л. Олийных

Корректор А. Зимоков

Заказ 2537/59

Тираж 371

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
по делам изобретений и открытий  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4