

*Посвящается профессору И. Калвиньшу  
по случаю его 60-летия*

**Х. Кажока, А. Краузе, М. Вилюмс, Л. Чернова,  
Л. Силе, Г. Дубурс**

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ЭФИРОВ  
6'-КАРБАМОИЛМЕТИЛТИО-5'-ЦИАНО-1',4'-ДИГИДРО-3,4'-  
И -4,4'-БИПИРИДИН-3'-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

**2\*. ЭФИРЫ 6'-КАРБАМОИЛМЕТИЛТИО-5'-ЦИАНО-1',4'-ДИГИДРО-  
4,4'-БИПИРИДИН-3'-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Методом ВЭЖХ исследована стабильность растворов эфиров 6'-карбамоилметилтио-2'-метил-5'-циано-1',4'-дигидро-4,4'-бипиридин-3'-карбонových кислот. В качестве стандартных соединений (типичных примесей) синтезированы соответствующие эфиры 6'-карбамоилметилтио-5'-циано-4,4'-бипиридин-3'-карбонových кислот, эфиры 5-метил-3-оксо-7-(пиридин-4-ил)-8-циано-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-6-карбонových кислот, метиловый эфир 3-амино-2-карбамоил-6-метил-4-(пиридин-4-ил)-4,7-дигидротieno[2,3-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты и метиловый эфир 3-амино-2-карбамоил-6-метил-4-(пиридин-4-ил)-тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты. Анализ ВЭЖХ выполнен в условиях обращеннофазовой хроматографии. Установлено, что растворы исследованных соединений (в качестве растворителей использованы смеси ацетонитрила с фосфатным буфером, значение рН которого не менее 3, но не более 5) стабильны в течение 1 мес при хранении указанных растворов в защищенном от света месте. При оценке чистоты эфиров 6'-карбамоилметилтио-2'-метил-5'-циано-1',4'-дигидро-4,4'-бипиридин-3'-карбоновой кислоты методом ВЭЖХ для более полного разделения анализируемых сорбатов и их типичных примесей также следует использовать хроматографические системы, водный компонент подвижной фазы которых имеет значение рН 3–5.

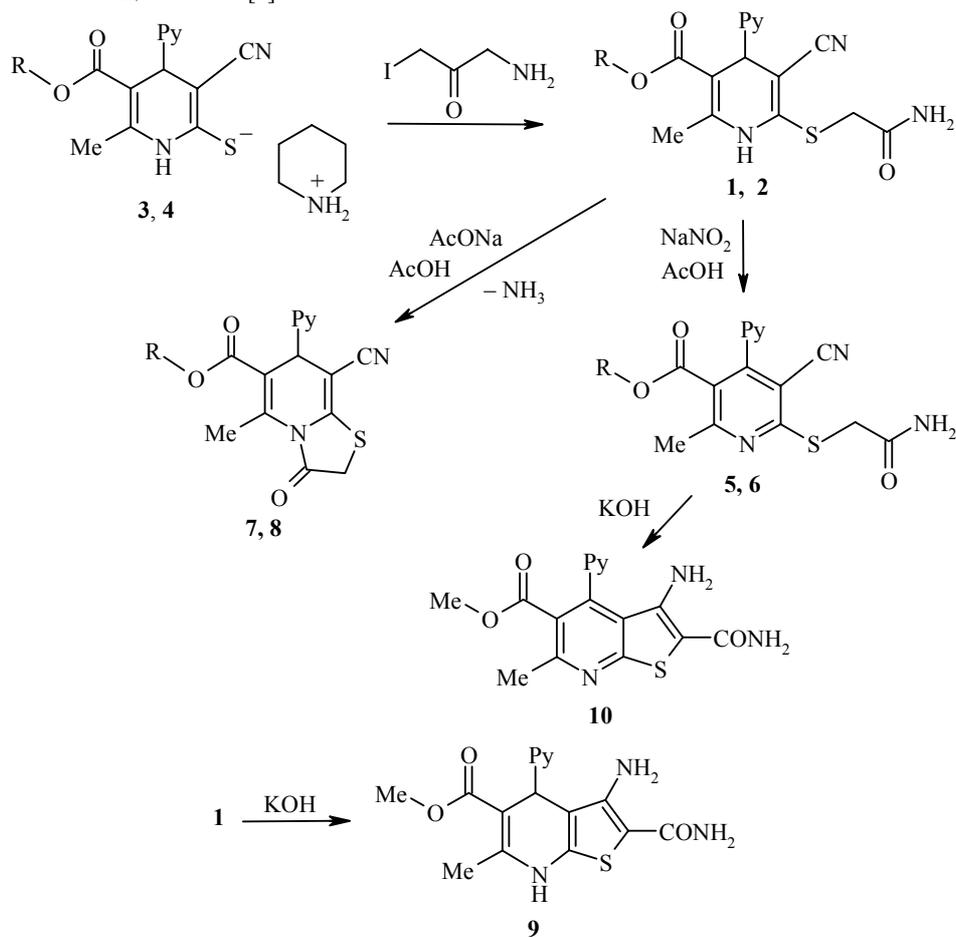
**Ключевые слова:** 4,4'-бипиридины, 2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридины, тиено[2,3-*b*]пиридины, ВЭЖХ.

Ранее [2] нами был синтезирован ряд эфиров 6'-карбамоилметилтио-5'-циано-1',4'-дигидро-4,4'-бипиридин-3'-карбонových кислот, которые, будучи региоизомерами кардиотонического препарата милринона [3], представляют интерес как потенциальные положительно инотропно действующие соединения. Однако известно [2], что гидрированные 2-алкилтио-4,4'-бипиридины неустойчивы в кислых растворах.

В настоящей работе исследована стабильность вышеупомянутых эфиров в смесях ацетонитрил–0.1% раствор фосфорной кислоты (растворы с рН 2.3, табл. 1) и ацетонитрил–фосфатный буфер (растворы с рН 3–9, табл. 1).

Ранее [1] методом ВЭЖХ нами была изучена стабильность эфиров 6'-карбамоилметилтио-5'-циано-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридин-3'-карбонových кислот и показано, что растворы исследованных соединений в смеси ацетонитрила с фосфатным буфером (рН 3–5) стабильны в течение 1 мес

\* Сообщение 1 см. [1].



1–10 Py = 4-(пиридин-4-ил); 1, 3, 5, 7 R = Me; 2, 4, 6, 8 R = Et

при хранении указанных растворов в защищенном от света месте. Хранение растворов (независимо от значения pH) в незащищенном от света месте приводит к образованию соответствующих эфиров 6'-карбамоилметилтио-5'-циано-3,4'-бипиридин-3'-карбоновых кислот. Присутствие эфиров 5-метил(фенил)-3-оксо-7-(пиридин-3-ил)-8-циано-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-6-карбоновых кислот (не более 4%) обнаружено лишь в хранившихся в защищенном от света месте растворах ацетонитрил–0.1% раствор фосфорной кислоты. Ряд пока неидентифицированных продуктов был обнаружен в растворах со значением pH 7–9.

Объекты исследования данной работы – эфиры 6'-карбамоилметилтио-2'-метил-5'-циано-1',4'-дигидро-4,4'-бипиридин-3'-карбоновых кислот **1** [2] и **2** [4] получены алкилированием соответствующих 3'-алкоксикарбонил-2'-метил-5'-циано-1',4'-дигидро-4,4'-бипиридин-6'-тиолатов **3** и **4** [5] иод-ацетамидом. Для изучения стабильности растворов эфиров **1** и **2** в качестве стандартных соединений (предполагаемых продуктов превращения при хранении растворов исследуемых эфиров) были использованы соответствующие эфиры 6'-карбамоилметилтио-2'-метил-5'-циано-4,4'-бипири-

дин-3'-карбоновых кислот **5** [2] и **6**, эфиры 5-метил-3-оксо-7-(пиридин-4-ил)-8-циано-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-6-карбоновых кислот **7** [6] и **8**, метиловый эфир 3-амино-2-карбамоил-6-метил-4-(пиридин-4-ил)-4,7-дигидро-тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты **9** [2] и метиловый эфир 3-амино-2-карбамоил-6-метил-4-(пиридин-4-ил)-тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты **10** [2].

Бипиридины **5** и **6** получены действием нитрита натрия на соответствующие 1',4'-дигидро-4,4'-бипиридины **1** и **2** в кипящей уксусной кислоте. Кипячением соединений **1**, **2** в уксусной кислоте с добавлением ацетата натрия получены 2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридины **7**, **8**. При кратковременном нагревании раствора соединений **1** или **5** в этаноле с добавкой каталитического количества КОН получены, соответственно, 4,7-дигидро-тиено[2,3-*b*]пиридин **9** или тиено[2,3-*b*]пиридин **10**.

Для исследования стабильности растворов соединений **1** и **2** (табл. 1) был использован тот же градиентный обращенно-фазовый режим ВЭЖХ, что и в работе [1]. Однако установлено, что данная хроматографическая система

Т а б л и ц а 1

**Исследование стабильности растворов соединений 1 и 2 методом обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиентный режим)\***

Соединение	Содержание исследуемых соединений в анализируемых растворах, % **, при					
	pH 2.3	pH 3	pH 5	pH 7	pH 9	
	Сразу после растворения	Через 1 мес (в темноте)				
<b>1</b>	98.7	91.5	98.5	98.5	90.5	45
<b>5+7</b>	0.8	4.1	1	1	1	–
<b>1А = 9</b>	–	–	–	–	8	50
<b>1С = 10</b>	–	–	–	–	–	4
<b>1Х***</b>	0.5	4.4	0.5	0.5	0.5	1
<b>2</b>	98.7	91	98.4	98.4	93.5	81
<b>6+8</b>	1	4.7	1.3	1.3	1.3	–
<b>2А</b>	–	–	–	–	5	17
<b>2С</b>	–	–	–	–	–	1.7
<b>2Х***</b>	0.3	4.3	0.3	0.3	0.3	0.3

\* Условия хроматографического анализа приведены в экспериментальной части.

\*\* Количественный анализ выполнен методом нормализации площадей ( $\lambda = 254$  нм) [7]. Растворы pH 2.3: 5% ацетонитрила в 0.1% растворе фосфорной кислоты в воде; pH 3: ацетонитрил–0.01 М фосфатный буфер pH 3 (25:75); pH 5: ацетонитрил–0.01 М фосфатный буфер pH 5 (25:75); pH 7: ацетонитрил–0.01 М фосфатный буфер pH 7 (30:70); pH 9: ацетонитрил–0.01 М фосфатный буфер pH 9 (30:70).

\*\*\* Суммарное содержание неидентифицированных примесей (число неидентифицированных примесей не более 3).

не позволяет разделить такие пары соединений, как **5/7** и **6/8** [время удерживания,  $t_r$ : 6.65 (**5**), 6.64 (**7**) и 7.45 (**6**), 7.49 мин (**8**)], поэтому данные, указанные в табл. 1 для названных выше соединений, следует рассматривать как суммарное содержание **5 + 7** и **6 + 8**.

При вводе пробы сразу после растворения соединений **1** и **2** в подвижной фазе (растворы рН 2.3, табл. 1) на полученных хроматограммах преобладают пики, соответствующие дигидробипиридинам **1** и **2** (содержание последних в анализируемых растворах 98.7%). На хроматограммах тех же проб через 1 мес площади пиков, соответствующих соединениям **1** и **2**, уменьшаются до 91–91.5%. В то же время имеет место увеличение (от 0.8 до 4.1% – раствор **1**; от 1 до 4.7% – раствор **2**) площадей пиков, соответствующих **5 + 7** и **6 + 8**. Согласно данным, полученным с помощью спектрофотометрического детектора на диодной матрице *ProStar 330*, УФ спектры пиков, совпадающих по времени удерживания со стандартами **5 – 8**, сразу после растворения соединений **1** и **2** в подвижной фазе совпадают с УФ спектрами модельных соединений **5** и **6**, а через 1 мес уже совпадают с УФ спектрами модельных соединений **7** и **8**. Это не противоречит данным, ранее полученным нами для эфиров 6'-карбамоилметилтио-5'-циано-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридин-3'-карбоновых кислот. Как было показано в работе [1], через 1 мес, при хранении растворов с рН 2.3 исследуемых соединений в темноте, имело место образование соответствующих эфиров 5-метил(фенил)-3-оксо-7-(пиридин-3'-ил)-8-циано-2,3-дигидро-7Н-тиазоло[3,2-*a*]пиридин-8-карбоновых кислот.

Согласно данным табл. 1, на хроматограммах растворов с рН 3 и рН 5 соединений **1** и **2** наблюдается лишь незначительное увеличение площади пиков, соответствующих соединениям **5+7** и **6+8** (не более 0.3%), т. е. растворы стабильны в течение 1 мес при хранении в защищенном от света месте. Установлено (эти данные не включены в табл. 1, так как идентичны результатам, полученным в сообщении [1]), что под действием света во всех исследуемых растворах независимо от значения рН происходит окисление дигидробипиридинов **1** и **2** до соответствующих бипиридинов **5** и **6**. Анализ растворов с рН 7 через 1 мес после растворения исследуемых соединений показал уменьшение содержания дигидробипиридинов **1** и **2** (от 98.7 до 90.5% – раствор **1**; от 98.7 до 93.5% – раствор **2**) и образование продуктов, характеристики которых близки к таковым неидентифицированных в работе [1] соединений типа **A** (содержание **1A** – 8%; **2A** – 5%). В растворах с рН 9 через 1 мес содержание дигидробипиридинов **1** и **2** составляет уже только 81 для раствора **2** ( $R = Et$ ) и 45% для раствора **1** ( $R = Me$ ). В то же время, содержание соединения **2A** составляет 17, а **1A** – 50%. Кроме того, наблюдается образование продуктов, близких к неидентифицированным соединениям **C** [1] (содержание **1C** – 4; **2C** – 1.7%). Сравнение соединений **1A** и **1C** с модельными соединениями **9** и **10** показало, что как по времени удерживания, так и по УФ спектру соединение **1A** идентично соединению **9**, а модельное соединение **10** соответствует соединению **1C**. Этот факт можно объяснить тем, что в растворе с рН 7 протекает внутримолекулярная циклизация **1** по Торпу, приводящая к дигидротиенопиридину **9**, а в растворе с рН 9 – окисление **1** и

внутримолекулярная циклизация или внутримолекулярная циклизация **1** и окисление с образованием тиенопиридина **10**.

В табл. 2 показана зависимость времени удерживания соединений **1**, **2** и **5–8** от pH фосфатного буфера и концентрации ацетонитрила в подвижной фазе (изократический режим ВЭЖХ). Как и следовало ожидать, в обращенно-фазовой хроматографии с увеличением концентрации ацетонитрила уменьшается время удерживания сорбата. Видно, что заметное изменение времени удерживания бипиридинов **5**, **6** происходит при изменении pH подвижной фазы от 3 до 5.

Основным недостатком описанного градиентного режима (табл. 1) было неудовлетворительное разделение пар соединений **7/5** и **8/6**. На основании данных табл. 2, была рассчитана селективность или относительное удерживание ( $\alpha$ ) для следующих пар разделяемых соединений: **5/1**, **7/1**, **7/5**, **6/2**, **8/2**, **8/6**. Известно, что хорошее хроматографическое разделение двух веществ возможно при селективности  $\alpha > 1.5$ . Из данных представленных в табл. 3 следует, что хроматографическая система, подвижная фаза которой имеет значение pH 3–5, отвечает этому требованию. При использовании хроматографической системы, водный компонент подвижной фазы которой имеет значение pH  $> 5$ , может возникнуть проблема при разделении дигидробипиридинов **1** и **2** с соответствующими бипиридинами **5** и **6** ( $\alpha < 1.4$ ). Видно, что в более кислых системах ухудшается селективность разделения для пар соединений **7/5** и **8/6**, поэтому не удивительно, что в условиях градиентного режима, где в качестве водного компонента подвижной фазы использовался 0.1% раствор фосфорной кислоты (pH 2.3), разделение бипиридинов **5**, **6** с соответствующими тиазолопиридинами **7**, **8** неудовлетворительно ( $\alpha < 1.1$ ).

Т а б л и ц а 2

Зависимость времени удерживания соединений **1**, **2** и **5–8** в от pH фосфатного буфера и концентрации ацетонитрила в подвижной фазе (изократический режим)\*

Со- еди- нение	Время удерживания, $t_r$ , мин, при									
	pH 3				pH 5		pH 7		pH 9	
	20%	25%	30%	40%	25%	35%	30%	35%	30%	40%
<b>1</b>	15.33	5.65	3.33	1.93	4.13	2.34	3.32	2.85	3.45	2.20
<b>5</b>	–	33.49	14.82	3.56	9.27	3.38	3.70	3.09	3.83	2.36
<b>7</b>	–	25.30	14.84	4.99	20.55	7.07	9.52	7.08	9.80	4.39
<b>2</b>	41.25	13.39	6.44	2.41	7.71	3.18	5.25	3.73	5.13	2.75
<b>6</b>	–	–	31.15	5.16	15.38	4.62	5.61	4.06	5.45	2.92
<b>8</b>	–	–	35.65	8.49	42.20	11.91	17.18	11.10	16.71	6.27

\* Условия хроматографического анализа см. в экспериментальной части.

Селективность хроматографической системы\* в зависимости от pH подвижной фазы

Два разделяемых соединения	Селективность**, $\alpha$			
	АН – ФБ (40 : 60), pH 3	АН – ФБ (35 : 65), pH 5	АН – ФБ (35 : 65), pH 7	АН – ФБ (40 : 60), pH 9
<b>5/1</b>	5.33	2.34	1.18	1.24
<b>7/1</b>	9.17	6.70	4.26	4.41
<b>7/5</b>	1.72	3.02	3.60	3.55
<b>6/2</b>	4.28	1.88	1.37	1.15
<b>8/2</b>	8.22	6.38	5.28	3.97
<b>8/6</b>	1.92	3.38	3.83	3.47

\* Изократический режим. Условия хроматографического анализа см. в экспериментальной части.

\*\* Селективность, или относительное удерживание двух разделяемых соединений:

$\alpha_{i,j} = t_{ri} - t_0 / t_{rj} - t_0 = k_i / k_j$ , где  $t_{ri}$  и  $t_{rj}$  – время удерживания соответствующее  $i$ -му и  $j$ -му компонентам разделяемой пары;  $t_0$  – {урацил} = 1.56 мин.

Для подтверждения образования тиазолопиридинов **7**, **8** в растворах с pH 2.3 соединений **1**, **2**, хранившихся в течение 1 мес в темноте (табл. 1), была использована изократическая хроматографическая система с подвижной фазой, состоящей из 35% ацетонитрила и 65% 0.01 М фосфатного буфера (pH 5). Установлено, что сразу после растворения соединений **1**, **2** в подвижной фазе на хроматограмме помимо дигидробипиридина **1** или **2** присутствует только соответствующий бипиридин **5** или **6**, тогда как анализ растворов (pH 2.3) соединений **1**, **2**, хранившихся в течение 1 мес в темноте показал, что содержание бипиридина **5** или **6** не изменилось, в то время как имеет место образование соответствующего тиазолопиридина **7** или **8**.

Таким образом, в данной работе изучено хроматографическое поведение соединений **1**, **2** и **5–8** в различных условиях обращенно-фазовой хроматографии. Установлено, что образование бипиридинов **5**, **6** происходит под действием света во всех исследуемых растворах независимо от значения pH. Показано, что при хранении растворов в темноте образование тиазолопиридинов **7**, **8** наблюдается в растворах со значением pH < 3, а в растворах со значением pH > 5 происходит образование соответствующих 4,7-дигидротieno[2,3-*b*]пиридинов А и/или тieno[2,3-*b*]пиридинов С. Установлено, что растворы исследованных соединений (когда в качестве растворителей использованы смеси ацетонитрила с фосфатным буфером, значение pH которого не менее 3, но не более 5) стабильны в течение 1 мес при условии хранения указанных растворов в защищенном

от света месте. Кроме того, при оценке чистоты дигидробипиридинов **1** и **2**

методом ВЭЖХ (определение содержания типичных примесей **5–8**) для более полного разделения анализируемых сорбатов также следует использовать хроматографические системы, водный компонент подвижной фазы которых имеет значение pH 3–5.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Perkin–Elmer 580B в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре WH 90/DC (90 МГц), внутренний стандарт ГМДС ( $\delta$  0.05 м. д.). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществлен с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент хлороформ–гексан–ацетон, 2:1:5. Соединения перекристаллизованы из этанола.

Синтез и характеристика соединений **1**, **5**, **9** и **10** описаны в [2], соединения **2** – в [4], соединения **7** – в [6].

**Этиловый эфир 6'-карбаомилметилтио-2'-метил-5'-циано-4,4'-бипиридин-3'-карбоновой кислоты (6)**. Раствор 0.36 г (1 ммоль) этилового эфира 6'-карбаомилметилтио-2'-метил-5'-циано-1',4'-дигидро-4,4'-бипиридин-3'-карбоновой кислоты (**2**) в 3 мл уксусной кислоты нагревают до кипения и прибавляют 0.11 г (1.5 ммоль) нитрита натрия. После прекращения выделения  $\text{NO}_2$ , реакционную смесь выливают в 10 мл воды, нейтрализуют аммиаком и отфильтровывают осадок, который промывают 10 мл воды. Получают 0.20 г (58%) соединения **6**. Т. пл. 162–164 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1684, 1728 (C=O); 2224 (C $\equiv$ N); 3164, 3312 ( $\text{NH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.95 и 4.03 (5H, т и к,  $J = 7$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.68 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.97 (2H, с, SCH<sub>2</sub>); 6.06 и 6.53 (2H, уш. с и уш. с, CONH<sub>2</sub>); 7.32 и 8.30 (4H, д. д и д. д,  $J = 5$ ,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ). Найдено, %: С 57.26; Н 4.28; N 15.86; S 9.00.  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 57.29; Н 4.53; N 15.72; S 9.00.

**Этиловый эфир 5-метил-3-оксо-7-(4'-пиридил)-8-циано-2,3-дигидро-7H-гиазола[3,2-а]-пиридин-8-карбоновой кислоты (8)**. Смесь 0.36 г (1 ммоль) сложного эфира **2** и 0.02 г (0.25 ммоль) ацетата натрия в 3 мл уксусной кислоты нагревают в течение 3 ч. После охлаждения к реакционной смеси прибавляют 5 мл этанола. Затем нейтрализуют аммиаком и отфильтровывают осадок, который промывают 5 мл воды. Полученный фильтрат выливают в 10 мл воды, отфильтровывают осадок, который перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.18 г (53%) соединения **8**. Т. пл. 162–164 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1667, 1718 (C=O); 2202 (C $\equiv$ N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.12 и 4.07 (5H, т и к,  $J = 7$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ); 2.68 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.94 (2H, с, 2- $\text{CH}_2$ ); 4.72 (1H, с, 7-H); 7.16 и 8.60 (4H, д. д и д. д,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ). Найдено, %: С 59.58; Н 4.23; N 12.30; S 9.24.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 59.81; Н 4.43; N 12.31; S 9.39.

**Условия ВЭЖХ-анализа. Градиентный режим.** Измерения выполнены на жидкостном хроматографе Varian ProStar, состоящем из градиентного насоса ProStar 240; спектрофотометрического детектора на диодной матрице ProStar 330 ( $\lambda = 254$  нм) и автосамплера ProStar 410. Колонка (150 × 4.6 мм) фирмы Agilent заполнена сорбентом Zorbax SB-C18. Подвижная фаза: ацетонитрил – 0.1% раствор фосфорной кислоты в воде (pH 2.3). Линейный градиент (15 мин) от 5 до 95% ацетонитрила. Расход подвижной фазы 1.0 мл/мин. Пробы (10 мкл, в подвижной фазе 0.5 мг/мл) вводили с помощью автосамплера. Время удерживания,  $t_r$ : 5.54 (**1**); 6.65 (**5**); 6.64 (**7**); 5.28 (**1A=9**); 6.70 (**1C=10**); 6.11 (**2**); 7.45 (**6**); 7.49 (**8**); 5.95 (**2A**); 7.52 мин (**2C**). Время удерживания условно несорбирующегося вещества (урацил),  $t_0$ , 1.55 мин.

Приготовление анализируемых растворов описано в сообщении [1].

**Изократический режим.** Измерения выполнены на хроматографической системе состоящей из насоса Waters 510; УФ детектора Du Pont Instruments U.V. Spectrophotometer ( $\lambda = 254$  нм) и интегратора Hewlett Packard HP 3395. Колонка (150 × 4.6 мм) фирмы Agilent заполнена сорбентом Zorbax Extend-C18. Подвижная фаза: ацетонитрил (АН) – фосфатный буфер (ФБ). Растворы 0.01 М ФБ (pH 3; 5; 7; 9) получены титрованием 0.01 М фосфорной

кислоты 1 М гидроксидом калия до желаемого значения pH [1]. Расход подвижной фазы 1.0 мл/мин. Пробы (50 мкл, в подвижной фазе  $c = 0.05$  мг/мл) вводили без остановки

потока с помощью петлевого крана-дозатора Rheodyne 7125. Соотношение компонентов подвижной фазы и время удерживания анализируемых сорбатов см. в табл. 2.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. X. Кажока, А. Краузе, М. Вильомс, Л. Чернова, Л. Силе, Г. Дубурс, *XГС*, 59 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 50 (2007)].
2. A. Krauze, G. Duburs, *Latv. J. Chem.*, 92 (1994).
3. A. A. Alausi, D. C. Johnson, *Circulation*, **73**, 10 (1986).
4. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, Г. Я. Дубур, *XГС*, 75 (1986). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **22**, 63 (1986)].
5. А. А. Краузе, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Э. Пелчер, З. А. Калме, Г. Я. Дубур, *XГС*, 630 (1986). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **22**, 517 (1986)].
6. А. А. Краузе, Г. Я. Дубур, *XГС*, 1134 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 982 (1996)].
7. В. Д. Шатц, О. В. Сахартова, *Высокоэффективная жидкостная хроматография: Основы теории. Методология. Применение в лекарственной химии*, Зинатне, Рига, 1988, с. 255.

Латвийский институт органического  
синтеза, Рига, LV-1006  
e-mail: helena@osi.lv

Поступило 23.10.2006