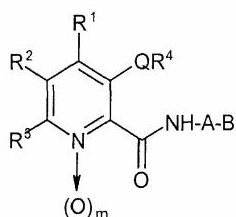


Изобретение относится к новым химическим веществам с ценными фармакологическими свойствами, в частности к гетероциклическим производным карбоновой кислоты общей формулы (I):



(I)

где:

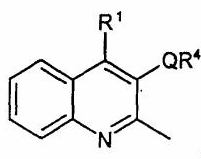
Q - кислород, сера или NR', где R' означает водород или арил с 6-12 атомами углерода;

A - алкилен с 1-4 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой  $-O-[CH_2]_x-C_6H_{(2f+1-g)}Hal_g$ , где: x означает от 0 до 3, f - от 1 до 8, g от 0,1 до (2f+1), а Hal - галоид, алкоксикарбонил с 1-6 атомами углерода в алкильной части, или фенилом;

B - карбоксил или группа COOG, где: G представляет неразветвленный или разветвленный алифатический алкил с 1-16 атомами углерода,

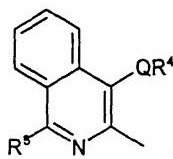
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> различные и означают водород, галоген, карбоксил, циклоалкилалкокси с 3-8 атомами углерода в циклоалкильной части и 1-8 атомами углерода в алкоксильной части, алкокси с 1-8 атомами углерода, алкоксиалкил с 1-6 атомами углерода в алкоксильной и алкильной частях, аралкилокси с 7-16 атомами углерода в аралкильной части, алкоксикарбонил с 1-16 атомами углерода в алкоксильной части, N-алкилкарбамоил с 1-12 атомами углерода в алкильной части, N,N-диалкилкарбамоил с 1-12 атомами углерода в каждой алкильной части, N-циклоалкилкарбамоил с 3-8 атомами углерода в циклоалкильной части, N-(+)-дегидроабизилкарбамоил, N-арилкарбамоил с 6-12 атомами углерода в арильной части, N-(ал-коксиалкил)карбамоил с 1-10 атомами углерода в алкильной и алкоксильной частях;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с пиридином образуют хинолин или изохинолин структурных формул (а) или (б):



а)

или



б)

где:

R<sup>3</sup> имеет вышеуказанное значение;

R<sup>4</sup> - неразветвленный или разветвленный алкил с 1-10 атомами углерода, арил с 6-16 атомами углерода, аралкил с 7-16 атомами углерода, замещенные галогеном, трифторметилом, алкилом с 1-6 атомами углерода или алкоксил с 1-6 атомами углерода;

m - 0 или 1, или их фармацевтически приемлемым солям.

Солеобразование может осуществляться у кислотных групп соединений формулы (I), то есть у остатков B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и/или R<sup>3</sup>, в частности у остатков B и R<sup>2</sup>, с помощью основных реагентов.

В качестве реагентов можно применять, например, алкоголяты, гидроокиси, карбонаты, гидрокарбонаты, гидрофосфаты, металлоорганические соединения на основе земельных и щелочноземельных металлов, металлов 3 и 4 основных групп периодической системы и переходных металлов, амины, незамещенные или замещенные 1-3 остатками из группы, включающей (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-гидрокси алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкил, фенил, бензил или (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-алкил, который может быть 1- до 3-кратно замещен гидроксильной группой или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксил, такие, как, например, триметан (трис-буфер), 2-аминоэтанол, 3-аминопропанол, гидроксилламин, диметилгидроксилламин, 2-метоксиэтиламин, 3-этоксипропиламин, и основные аминокислоты и их производные, такие, как, например, сложные эфиры аминокислот, гистидин, аргинин и лизин и их производные.

В первую группу предпочтительных гетероциклических производных карбоновой кислоты формулы (I) входят соединения, у которых Q - сера, A, B, R<sup>1</sup> - R<sup>4</sup> и m имеют указанные в п. 1 значения, или их фармацевтически приемлемые соли.

Во вторую группу предпочтительных гетероциклических производных карбоновой кислоты формулы (I) входят соединения, у которых Q - сера, m - 0, а A, B, R<sup>1</sup> - R<sup>4</sup> имеют указанные в п. 1 значения, или их фармацевтически приемлемые соли.

В третью группу предпочтительных гетероциклических производных карбоновой кислоты формулы (I) входят соединения, у которых Q - кислород или NR', где: R' имеет указанное в п. 1 значение, m - 0 и 1;

A - алкилен с 1-3 атомами углерода, незамещенный или замещенный группой  $-O-[CH_2]_x-C_6H_{(2f+1-g)}Hal_g$ , где: x, f и g имеют указанное в п. 1 значение;

B - карбоксил или группа CO<sub>2</sub>G, где G означает неразветвленный или разветвленный алифатический алкил с 1-18 атомами углерода;

R<sup>2</sup> - водород, галоген, карбокси, алкокси с 1-8 атомами углерода, алкоксиалкил с 1-6 атомами углерода, аралкилокси с 7-16 атомами углерода, карбонил с 1-16 атомами углерода в алкильной части, N-

алкилкарбамоил с 1-12 атомами углерода в алкильной части, N,N-диалкилкарбамоил с 1-12 атомами углерода в каждой алкильной части, N-циклоалкилкарбамоил с 3-8 атомами углерода в циклоалкильной части, N-(+)-дегидроабизилкарбамоил, N-арилкарбамоил с 6-12 атомами углерода в арильной части, N-(алкоксиалкил)карбамоил с 1-10 атомами углерода в алкоксильной и алкильной частях;

R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> одинаковы или различны и означают водород, галоген, алкокси с 1-8 атомами углерода, алкоксиалкил с 1-6 атомами углерода в алкоксильной и алкильной частях, аралкилокси с 7-11 атомами углерода, циклоалкилалкокси с 3-8 атомами углерода в циклоалкильной части и 1-8 атомами углерода в алкоксильной части, алкоксикарбонил с 1-16 атомами углерода в алкоксильной части, N-алкилкарбамоил с 1-12 атомами углерода в алкильной части, N,N-диалкилкарбамоил с 1-12 атомами углерода в каждой алкильной части, N-циклоалкилкарбамоил с 3-8 атомами углерода в циклоалкильной части;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с пиридином образуют хинолиновое или изохинолиновое кольцо указанной выше структурной формулы;

R<sup>4</sup> - неразветвленный или разветвленный алкил с 1-10 атомами углерода, арил с 6-16 атомами углерода или аралкил с 7-16 атомами углерода, замещенные фтором, хлором, алкилом с 1-6 атомами углерода, при Q = кислород, или их фармацевтически приемлемые соли.

В четвертую группу предпочтительных гетероциклических производных карбоновой кислоты формулы (I) входят соединения, у которых: Q - кислород, m - O;

A - группа CH<sub>2</sub>, которая может быть замещена метилом;

B - карбоксил или группа -CO<sub>2</sub>G, где: G означают неразветвленный или разветвленный алифатический алкил с 1-16 атомами углерода;

R<sup>2</sup> - водород, алкокси с 1-8 атомами углерода, карбоксил, N-алкилкарбамоил с 1-10 атомами углерода в алкильной части, N,N-диалкилкарбамоил с 1-8 атомами углерода в каждой алкильной группе, N-циклоалкилкарбамоил с 5 или 6 атомами углерода в циклоалкильной части, алкоксикарбонил с 1-16 атомами углерода в алкоксильной части, один из радикалов R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> означает водород, а другой - водород, алкокси с 1-8 атомами углерода, циклоалкилалкокси с 5 или 6 атомами углерода в циклоалкильной части и 1 или 2 атомами углерода в алкоксильной части;

R<sup>4</sup> - неразветвленный или разветвленный алкил с 1-8 атомами углерода, или их фармацевтически приемлемые соли.

В пятую группу предпочтительных гетероциклических производных карбоновой кислоты формулы (I) входят соединения, у которых: Q - кислород, m - O, A - группа -CH<sub>2</sub>; B - карбоксил или группа -CO<sub>2</sub>G, где: G означает неразветвленный или разветвленный алифатический алкил с 1-16 атомами углерода;

R<sup>1</sup> - водород, алкокси с 1-6 атомами углерода;

R<sup>2</sup> - водород, карбоксил, N-алкилкарбамоил с 1-10 атомами углерода в алкильной части, N,N-диалкилкарбамоил с 1-8 атомами углерода в каждой алкильной части, N-циклоалкилкарбамоил с 5 или 6 атомами углерода в циклоалкильной части, N-фенилкарбамоил, алкоксикарбонил с 1-16 атомами углерода в алкоксильной части;

R<sup>3</sup> - водород, алкокси с 1-5 атомами углерода, циклоалкилалкокси с 5 или 6 атомами углерода в циклоалкильной части и 1 или 2 атомами углерода в алкильной части, при этом один из заместителей R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> означает водород;

R<sup>4</sup> - неразветвленный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, 2-фенилэтил, или бензил, замещенный остатком из группы, включающей фтор, хлор, трифторметил, алкил с 1-6 атомами углерода, алкокси с 1-6 атомами углерода или их фармацевтически приемлемые соли.

В шестую группу предпочтительных гетероциклических производных карбоновой кислоты формулы (I) входят соединения, у которых: Q - кислород, m - O, A - группа -CH<sub>2</sub>; B - карбоксил или группа -CO<sub>2</sub>G, где: G - неразветвленный или разветвленный алифатический алкил с 1-16 атомами углерода;

R<sup>1</sup> - водород;

R<sup>2</sup> - водород, карбоксил, N-алкилкарбамоил с 1-10 атомами углерода в алкильной части, N-циклогексилкарбамоил, N-фенилкарбамоил, алкокси-карбонил с 1-16 атомами углерода в алкильной части;

R<sup>3</sup> - водород, алкокси с 1-6 атомами углерода, 2-(циклогексил)этилокси, при этом один из радикалов R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> означает водород;

R<sup>4</sup> - неразветвленный или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода или бензил, замещенный остатком из группы, включающей фтор, хлор, трифторметил, алкил с 1-4 атомами углерода или алкокси с 1-3 атомами углерода, или их фармацевтически приемлемые соли.

В седьмую группу предпочтительных гетероциклических производных карбоновой кислоты формулы (I) входят соединения, у которых: Q - кислород, m - O, A - группа -CH<sub>2</sub>; B - карбоксил или группа -CO<sub>2</sub>G, где: G - неразветвленный или разветвленный алифатический алкил с 1-16 атомами углерода;

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с пиридином образуют изохинолиновое кольцо вышеуказанной формулы;

R<sup>4</sup> - метил, или их фармацевтически приемлемые соли.

В восьмую группу предпочтительных гетероциклических производных карбоновой кислоты формулы (I) входят соединения, у которых: Q - кислород, m - O, A - группа -CH<sub>2</sub>; B - карбоксил или группа -CO<sub>2</sub>G, где: G - неразветвленный или разветвленный алифатический алкил с 1-16 атомами углерода;

R<sup>1</sup> - водород;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с пиридином образуют изохинолиновое кольцо;

R<sup>4</sup> - метил, или их фармацевтически приемлемые соли.

В девятую группу предпочтительных гетероциклических производных карбоновой кислоты формулы (I) входят соединения, у которых: Q - сера, m - O, A - группа -CH<sub>2</sub>; B - карбоксил или группа -CO<sub>2</sub>G, где: G - неразветвленный или разветвленный алифатический алкил с 1-16 атомами углерода;

$R^1$  - водород;  
 $R^2$  - водород, карбоксил, N-алкилкарбамоил с 1-10 атомами углерода в алкильной части, N-циклогексилкарбамоил, N-фенилкарбамоил, алкок-сикарбонил с 1-16 атомами углерода в алкоксильной части;

$R^3$  - водород, алкокси с 1-6 атомами углерода, 2-(циклогексил)этилокси, причем один из радикалов  $R^2$  и  $R^3$  означает водород; и

$R^4$  - неразветвленный или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода или бензил, замещенный остатком из группы, включающей фтор, хлор, трифторметил, алкил с 1-4 атомами углерода или алкокси с 1-3 атомами углерода, или их фармацевтические приемлемые соли.

В десятую группу предпочтительных гетероциклических производных карбоновой кислоты формулы (I) входят соединения, у которых: Q - сера, m - O, A - группа  $-CH_2$ ; B - карбоксил или группа  $-CO_2G$ , где: G - неразветвленный или разветвленный алифатический алкил с 1-16 атомами углерода;

$R^1$  - водород;

$R^2$  - карбоксил или алкоксикарбонил с 1-16 атомами углерода в алкоксильной части;

$R^3$  - водород; и

$R^4$  - неразветвленный или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода, или их фармацевтически приемлемые соли.

Гетероциклические производные карбоновой кислоты формулы (I) получают известными способами.

Соединения формулы (I), где: A означает замещенный алкилен, B - карбоксил и m - 0 или 1 получают за счет того, что:

1) пиридин-2-карбоновые кислоты формулы (II) ( $R^5 \neq H$ ) подвергают взаимодействию со сложными эфирами аминокислоты формулы (III) с получением сложных амидовых эфиров формулы (IV); или

2) сложные эфиры пиридин-2-карбоновой кислоты формулы (II) ( $R^5$  - низший алкил) в условиях амиолиза превращают до соединений формулы (IV), при этом:

а) соединения формулы (I) выделяют из своих сложных эфиров формулы (IV), причем, в случае необходимости;

б) соединения формулы (IV) получают путем алкилирования соединения формулы (V) соединением формулы  $R^4X$  и, в случае необходимости;

в) если Q = O или  $NR^1$ , соединения формулы (IV) переводят в пиридин-N-окись формулы (VI) ( $R^6 = (C_{1-16})$ -алкил, бензил), которую подвергают омылению с получением пиридин- N-окиси формулы (VII) ( $R^6 = H$ ).

Пригодными приемами для образования амида (реакция № 1) являются методы активации карбоксила и известные из пептидной химии реакции конденсации.

В качестве реагентов для активации карбоновой кислоты можно применять известные специалисту вещества, такие, как, например, тионилхлорид, оксалилхлорид, пивалоилхлорид, производные сложного эфира хлормуравьиной кислоты и N,N-карбонилдиимидазол. Получаемые активированные производные соединений формулы (II) *in situ* подвергают взаимодействию с производными амида формулы (III).

Пригодным агентом конденсации является, например, комбинация N,N-дициклогексилкарбо-диимида, N-гидрокси-1Н-бензотриазола и N-этил-морфолина.

Пригодными растворителями являются дихлорметан, тетрахлорметан, бутилацетат, этилацетат, толуол, тетрагидрофуран, диметоксизтан, 1,4-диоксан, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметилсульфоксид, нитрометан и/или пиридин.

Соединения формулы (I), где  $R^1$  и  $R^3$  означают водород и  $R^2$  - карбоксил, карбамоил или сложный эфир, получают согласно реакционным схемам 1-3.

Схема 2 поясняет получение соединений формулы (IV), где:  $R^2$  означает заместитель карбоновой кислоты или его производное, а  $R^1$  и  $R^3$  - водород.

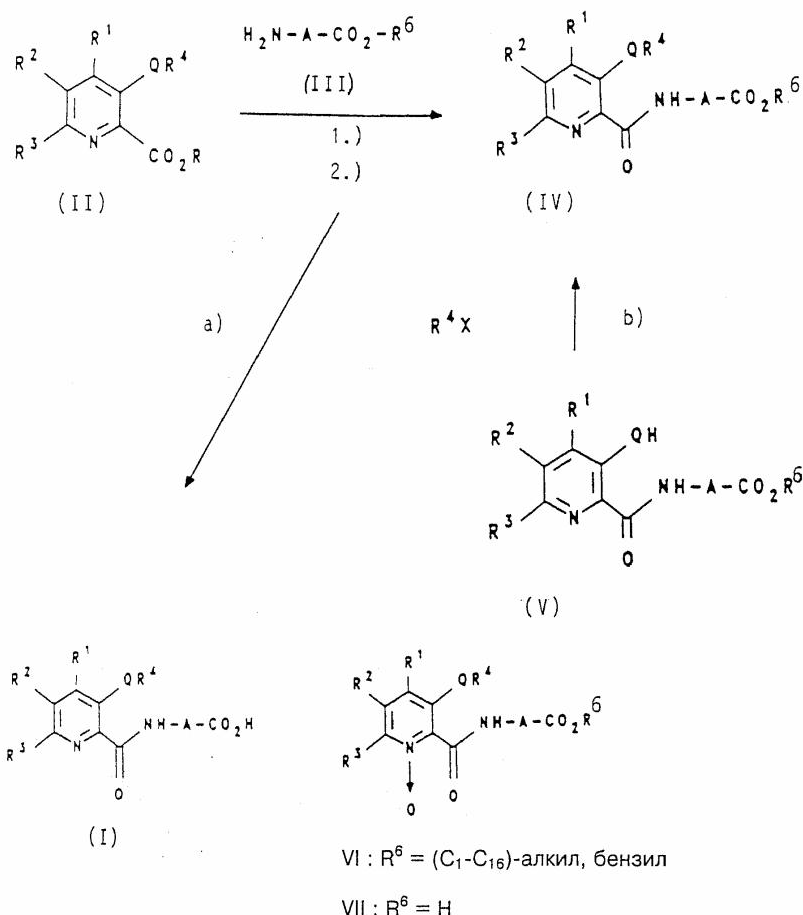
Сложные эфиры 3-замещенной 5-карбокси-пиридин-2-карбоновой кислоты формулы (VIII) и их изомеры формулы (IX) получают из сложных диэфиров пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты формулы (X).

Окисление пиридин-2,5-дикарбоксилатов формулы (X) описано в J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1978 г., стр. 34-38, и в J. Org. Chem. 25, 1960 г., стр. 565-568 (М.Л. Петерсон).

Галогенирование (хлорирование) пиридин-N-окислов формулы (XI) тионилхлоридом и взаимодействие сложного диэфира 3-хлорпиридин-2,5-дикарбоновой кислоты формулы (XII) с алкоголями (Q=кислород, сера) можно осуществлять аналогично описанному в патенте СН № 658651 способу, причем M означает одно- или двухвалентный ион металла, предпочтительно первой и второй основных групп периодической системы.

Аналогично литературным данным (см. СА, том 68, 1968 г., реферат 68 840 h) из замещенных сложных диэфиров пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты формулы (XIV) в условиях омыления получают сложные моноэфиры формулы (IX).

Реакционная схема 1



$\text{R}^5 = \text{H}, (\text{C}_1\text{-C}_{16})\text{-алкил};$   
 $\text{R}^6 = \text{H}, (\text{C}_1\text{-C}_{16})\text{-алкил, бензил};$   
 $\text{X} = \text{удаляемая группа, в частности галоген,}$   
 $\text{метансульфонилокси, бензол сульфонилокси.}$

Дальнейшим способом для получения соединений формулы (IX) из сложных диэфиров формулы (XIV) является селективное омыление солями меди (II) (см. J. Delarge, Pharmaceutica Acta Helveticae 44, 1969 г., стр. 637-643).

Получаемые таким образом соединения формулы (IX) подвергают взаимодействию со сложными эфирами аминокислоты формулы (III) с получением соединений формулы (IV) (см. реакцию схему 2).

Из замещенных пиридин-2,5-дикарбоновых кислот формулы (XIII) (см. СА: том 68, 1968 г., реферат 68840 h) в условиях этерификации можно получать пиридин-2-сложный эфир-5-карбоновую кислоту формулы (VII). Пригодными условиями являются, например, этерификация метанолом в присутствии серной кислоты, причем реакционное время следует выбрать так, что полная этерификация до сложного диэфира протекает лишь в незначительной степени, то есть что сложные диэфиры можно выделять в качестве побочных продуктов.

Соединения формулы (VII) подвергают взаимодействию с аминами или спиртами формулы (XV) до получения производных 5-карбоновой кислоты формулы (XVI) (см. реакцию схему 3).

Их затем подвергают омылению с получением соединений формулы (II) ( $\text{R}^5 = \text{H}$ ), которые потом превращают аналогично реакционной схеме 1.

Для получения замещенных в положении 4 производных ( $\text{R}^1$ ) можно применять 2-гидроксиметилпиридины формулы (XVII) в качестве промежуточных продуктов.

Аналогичным образом получают производные 3-О-бензила формулы (XVIIb).

Соединения формул (XVIIa) и (XVIIb) подвергают взаимодействию с окислителем, предпочтительно перманганатом калия, в водной щелочной среде с получением производных пиридин-2-карбоновой кислоты формулы (II) (см. реакцию схему 4).

Аналогичным образом можно получать остальные подпадающие под общую формулу (I) производные карбоновой кислоты.

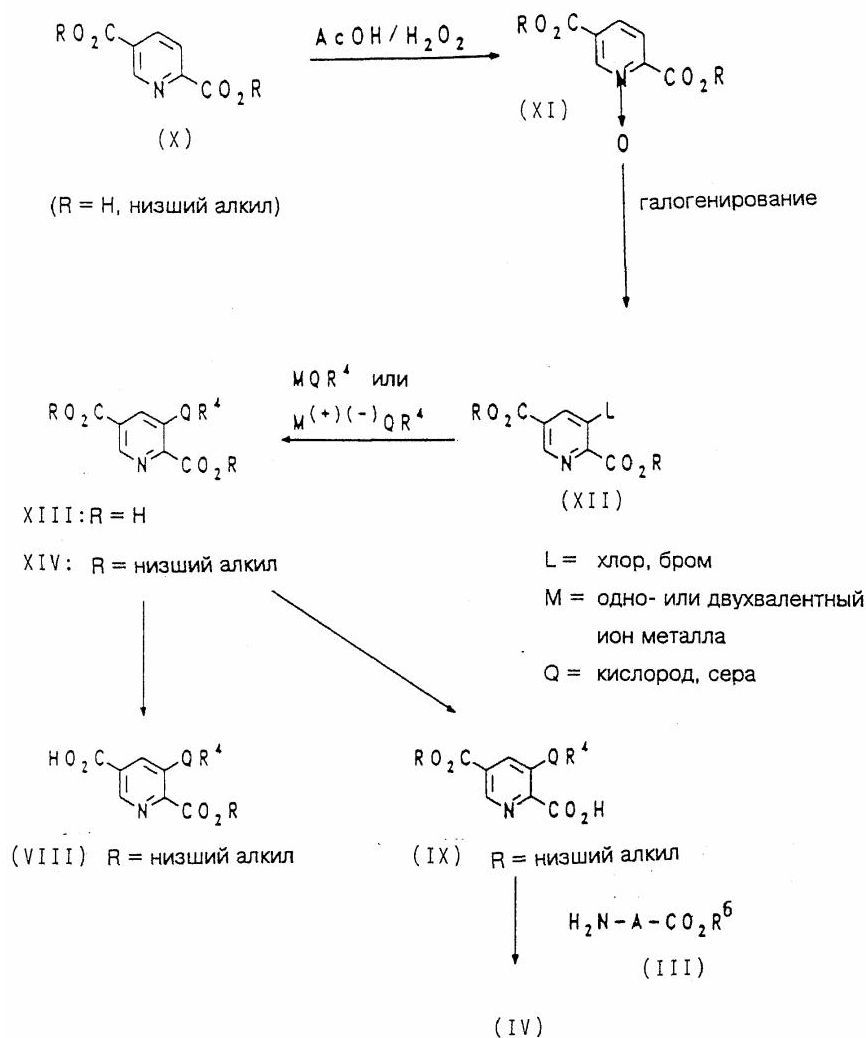
Гетероциклические производные карбоновой кислоты вышеуказанной формулы (I) обладают ценными фармакологическими свойствами, в частности антифибротическими, тормозящими пролилгидроксилазу или биосинтез коллагена свойствами.

Антифиброзное действие предлагаемых соединений иллюстрируется следующим опытом.

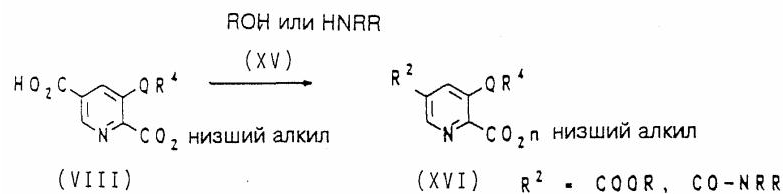
Антифиброзное действие

Антифиброзное действие можно определять, например, в соответствии с моделью фиброза печени, индуцированного четыреххлористым углеродом. Для проведения этого опыта два раза в неделю крысам дают растворенный в оливковом масле четыреххлористый углерод (1 мл/кг). Исследуемое вещество, растворенное в пригодном переносимом растворителе, ежедневно, в случае необходимости даже два раза в день, подают через рот или внутривенно. Степень фиброза печени определяют гистологически, а содержание коллагена в печени анализируют путем определения гидроксипролина в соответствии с методом Кивирикко и др. (Anal. Biochem. 19, стр. 249 и след., 1967 г.).

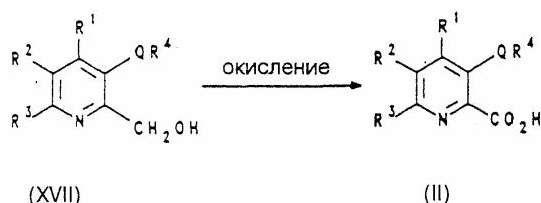
Реакционная схема 2



Реакционная схема 3



Реакционная схема 4



XVIIa / IIa :  $QR^4$  = метокси

XVIIб / IIб :  $QR^4$  = бензилокси

Активность фиброгенеза можно определять путем радиоиммунологического определения фрагментов коллагена и пептидов проколлагена в сыворотке. В рамках данной модели предлагаемые соединения по примерам 1-89 проявляют активность в концентрациях от 1 до 100 мг/кг.

Предлагаемые соединения по примерам 1-89 относятся к категории малотоксичных веществ.

Соединения формулы (I) можно применять в качестве лекарства в виде фармацевтических препаратов, которые содержат их, в случае необходимости, вместе с переносимыми фармацевтическими носителями. Соединения можно применять в качестве лечебных средств, например в виде фармацевтических препаратов, которые содержат данные соединения в смеси с пригодным для энтеральной, чрескожной или парентеральной дачи фармацевтическим, органическим или неорганическим носителем, таким, как, например, вода, гумми-арабик, желатина, молочный сахар, крахмал, стеарат магния, тальк, растительные масла, полиалкиленгликоли, вазелин и др.

Их можно применять для оральной дачи в дозах от 0,1 до 25 мг/кг в сутки, предпочтительно 1 до 5 мг/кг в сутки, или для парентеральной дачи в дозах от 0,01 до 5 мг/кг в сутки, предпочтительно 0,01 до 2,5 мг/кг в сутки, в частности 0,5 до 1,0 мг/кг в сутки. В случае серьезного заболевания можно также повышать дозу. Во многих случаях, однако, достаточны меньшие дозы. Данные указания относятся к взрослому человеку, вес тела которого составляет примерно 75 кг.

В нижеследующих примерах предлагаемые соединения формулы (I) обозначают как замещенные гетероциклические глициламиды карбоновой кислоты или же гетероциклические амиды сложного аминокислотного эфира карбоновой кислоты, предпочтительно как глициламиды пиридин-2-карбоновой кислоты или же глицилэфирамиды пиридин-2-карбоновой кислоты.

Под указанными терминами подразумевают замещенные амиды N-карбоксиметил-пиридин-2-карбоновой кислоты или же замещенные N-((ал-коксикарбонил)-метил)амиды пиридин-2-карбоновой кислоты. Другой возможностью является их классификация в качестве замещенных N-(пиридил-2-карбонил)глицинов.

Пример 1

Глициламид 3-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил-окси)пиридин-2-карбоновой кислоты

а) 2-метил-3-метокси-4-хлорпиридин-N-оксид

11,2 г (80,5 ммоль) 3-метокси-2-метил-4(1H)-пиридона в 100 мл хлорокиси фосфора нагревают с обратным холодильником в течение 10 часов, после чего сгущают, остаток смешивают с 30 мл толуола, еще раз сгущают, остаток подают в 150 мл воды, добавкой карбоната калия доводят до pH=7 и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу промывают водой, сушат и удаляют растворитель. Получают 9 г светлокоричневого масла, к которому добавляют m-хлорнад-бензойную кислоту в дихлорметане. Получают 8 г продукта. Точка плавления: 88-89°C (из петroleйного эфира).

б) 2-метил-3-метокси-4-(2,2,2-трифторэток-си)пиридин-N-оксид

К 20 мл трифторэтанола при перемешивании в атмосфере азота при температуре -20°C порциями добавляют 6,7 г трет.бутилата калия. После нагревания до 0°C порциями добавляют 5,2 г (30 ммоль) 2-метил-3-метокси-4-хлорпиридин-N-оксида. Нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов, охлаждают до комнатной температуры, добавляют еще 3,45 г трет.бутилата калия и нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения на реакционную смесь подают 40 мл воды, экстрагируют дихлорметаном, сушат над сульфатом магния и удаляют растворитель в вакууме. Получаемый маслянистый продукт подают на дальнейшую переработку.

в) 3-метокси-4-(2,2,2-трифторэток-си)-2-гидрок-симетил-пиридин

8 г (33,8 ммоль) продукта стадии б) растворяют в 16 мл ледяной уксусной кислоты и при перемешивании смешивают с 24 мл ацетангидрида при температуре 80°C. Смесь нагревают до 110°C в течение 2 часов, охлаждают до 80°C, после чего к реакционной смеси прикапывают 40 мл метанола. Затем сгущают в вакууме, маслянистый остаток подают в 75 мл 2 н. метанольной гидроокиси натрия и перемешивают в течение 30 минут. После обработки активным углем и фильтрации сгущают в вакууме, остаток смешивают с 50 мл воды, экстрагируют дихлорметаном, сушат над сульфатом магния, сгущают и остаток обрабатывают простым диизопропиловым эфиром. Получают 3,9 г продукта в виде бесцветных кристаллов. Точка плавления: 107-108°C.

г) 3-метокси-4-(2,2,2-трифторэтил-окси)пиридин-2-карбоновая кислота

0,8 г (3,3 ммоль) продукта стадии в) растворяют в растворе 0,3 г гидроокиси калия и 25 мл воды и при перемешивании при 100°C порциями добавляют 1,6 г перманганата калия. После обесцвечивания в горячем состоянии отсасывают от образовавшегося двуокиси марганца, дважды промывают горячей водой, в вакууме сгущают до трети объема, добавкой конц. водной соляной кислоты доводят до pH=1, в

вакууме сгущают, остаток обрабатывают безводным этанолом и фильтруют от нерастворимых компонентов. Из фильтрата получают 0,73 г продукта. Точка плавления: 157°C.

д) Амид сложного глицилэтилового эфира 3-метокси-4-(2,2,2-трифторэтилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

0,58 г (2,3 ммоль) вышеуказанной карбоновой кислоты суспендируют в 100 мл безводного тетрагидрофурана. Суспензию при перемешивании при 20°C смешивают с 322 мг (2,3 ммоль) гидрохлорида сложного глицинэтилового эфира, 0,64 мл (5 ммоль) N-этилморфолина, 350 мг (2,6 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензотриазола, 537 мг (2,6 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида и перемешивают при 20°C в течение 48 часов. Затем фильтруют от нерастворимых компонентов, сгущают в вакууме, остаток смешивают с этилацетатом и фильтруют от нерастворимых компонентов. Фильтрат перемешивают с 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, органическую фазу сушат, сгущают в вакууме и остаток доводят до кристаллизации с помощью простого диизопропилового эфира. Получают 0,45 г бесцветного кристаллического продукта. Точка плавления: 80-82°C.

е) 0,4 (1,2 ммоль) вышеуказанного сложного эфира подают в 50 мл 1,5 н. метанольного натрового щелока и перемешивают в течение 30 минут при 20°C. Затем сгущают в вакууме, остаток смешивают с 50 мл воды, добавкой конц. водной соляной кислоты доводят до pH=1, фильтруют от нерастворимых компонентов, фильтрат сгущают в вакууме, остаток обрабатывают 50 мл безводного этанола, фильтруют, фильтрат сгущают и доводят до кристаллизации с помощью диэтилового эфира. Получают 0,32 г целевого соединения. Точка плавления: 163-165°C (с выделением газа).

#### Пример 2

Глициламид 4-хлор-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) 4-хлор-2-гидроксиметил-3-метокси-пиридин

30 г (173 ммоль) 4-хлор-3-метокси-2-метил-пиридин-N-оксида (см. пример 1а)) растворяют в 100 мл ледяной уксусной кислоты. При перемешивании к раствору каплями добавляют 150 мл ацетангидрида и перемешивают в течение 2 часов при температуре 110°C. Смесь охлаждают до 80°C, прикапывают 200 мл метанола, кипятят в течение 15 минут, охлаждают и сгущают в вакууме. Остаток смешивают с метанолом и подают в 300 мл 1,5 н метанольного натрового щелока, перемешивают в течение 30 минут при 20°C, сгущают в вакууме, остаток подают в воду, три раза экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу сушат, сгущают и остаток доводят до кристаллизации с помощью петролейного эфира. Получают 23 г продукта. Точка плавления: 64-66°C.

б) 4-хлор-3-метоксипиридин-2 карбоновая кислота

8,65 г (50 ммоль) спирта стадии а) растворяют в смеси 0,8 г гидроокиси калия и 60 мл воды и при температуре 60°C при перемешивании к раствору порциями добавляют перманганат калия до прекращения явления обесцвечивания (12 г, 75 ммоль). Через час при 60°C отсасывают от двуокиси марганца, промывают горячей водой, фильтрат в вакууме сгущают до 200 мл и при охлаждении добавкой водной конц. соляной кислоты доводят до pH=1. После затирания продукт кристаллизуют при охлаждении. Из маточного раствора путем обработки петролейным эфиром можно получать еще продукт. Общий выход: 4,2 г. Точка плавления: 116-117°C (с выделением газа).

в) Амид сложного глицилэтилового эфира 4-хлор-3-метоксипиридин-2 карбоновой кислоты

4,7 г (25 ммоль) карбоновой кислоты стадии б) суспендируют в 200 мл безводного дихлорметана и при температуре 20°C при перемешивании к раствору последовательно добавляют 3,5 г (25 ммоль) гидрохлорида сложного глицинэтилового эфира, 6,4 мл (50 ммоль) N-этилморфолина, 3,8 г (28 ммоль) 1-гидрокси-(1Н)-бензотриазола и 5,15 г (25 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида и перемешивают в течение 20 часов при 20°C. Затем фильтруют от нерастворимых компонентов, органическую фазу встряхивают вместе с насыщенным, водным раствором карбоната натрия, сушат и сгущают в вакууме. Остаток (6 г масла) очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента этилацетата и получают 5,4 г маслянистого продукта.

г) Целевое соединение получают в результате омыления сложного этилового эфира стадии в). Для этого 0,7 г (2,6 ммоль) сложного этилового эфира растворяют в 50 мл смеси метанола и воды в соотношении 3:1 и при перемешивании смешивают с 170 мг (7 ммоль) гидроокиси лития при температуре 20°C. Через 30 минут сгущают в вакууме, добавкой конц. водной соляной кислоты доводят до pH=1, сгущают в вакууме, остаток дважды обрабатывают безводным этанолом, этанольную фазу сгущают, остаток обрабатывают горячим этилацетатом и аморфный остаток сушат. Получают 0,31 г целевого соединения.

#### Пример 3

Глициламид 4-бутилокси-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 137-139°C (с выделением газов, из тетрагидрофурана)

#### Пример 4

Глициламид 3,6-диметоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) 3,6-диметокси-2-метилпиридин-N-оксид

1,15 г (50 ммоль) натрия растворяют в 100 мл безводного метанола и при перемешивании смешивают с 7,4 г (40 ммоль) 3-метокси-2-метил-6-нитропиридин-N-оксида при температуре 20°C. Затем в течение 3 часов нагревают с обратным холодильником, охлаждают, сгущают в вакууме, остаток подают в воду, экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу сушат, сгущают и остаток доводят до кристаллизации с помощью диизопропилового эфира. Получают 7 г продукта. Точка плавления: 63-65°C.

б) 3,6-диметокси-2-гидроксиметилпиридин

7 г (41,4 ммоль) продукта стадии а) подвергают взаимодействию со смесью ледяной уксусной кислоты

и ацетангидрида аналогично примеру 1в). Полученный ацетат подвергают омылению 1,5 н. метанольным натровым щелоком. Получают 5,6 г маслянистого продукта, который без очистки подают на следующую стадию в).

в) 3,6-диметоксипиридин-2-карбоновая кислота

5,6 г (33 ммоль) продукта стадии б) и 2,4 г гидроокиси калия растворяют в 150 мл воды и раствор при перемешивании порциями смешивают с 15 г (100 ммоль) перманганата калия при температуре 60°C. Затем отсасывают от образовавшейся двуокиси марганца, которую два раза промывают горячей водой, объединенную водную фазу сгущают до 100 мл, при охлаждении льдом добавкой конц. водной соляной кислоты доводят до pH=1, сгущают в вакууме, остаток обрабатывают этилацетатом и этанолом, фильтруют от нерастворимых компонентов и сгущают в вакууме. Остаток доводят до кристаллизации с помощью диэтилового эфира. Получают 4 г продукта. Точка плавления: 131-132°C (с выделением газа).

г) Амид сложного глицилэтилового эфира 3,6-диметоксипиридин-2-карбоновой кислоты

2,2 г (12 ммоль) указанной карбоновой кислоты суспендируют в 300 мл безводного дихлорметана. Суспензию при перемешивании смешивают с 1,68 г (12 ммоль) гидрохлорида сложного глицинэтилового эфира, 3,25 мл (25 ммоль) N-этил-морфолина, 1,62 г (12 ммоль) 1-гидрокси-(1H)-бензотриазола и 5,2 г (12 ммоль) N-цикло-гексил-N'-(2-морфолинэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфоната и перемешивают в течение 20 часов при 20°C. Затем фильтруют от нерастворимых компонентов, встряхивают сначала вместе с водой, потом с насыщенным водным раствором би-карбоната натрия, органическую фазу сушат, сгущают в вакууме и остаток с помощью диизопропилового эфира доводят до кристаллизации. Получают 2 г продукта. Точка плавления: 93-95°C.

д) Целевое соединение получают в результате омыления 0,6 г (2,24 ммоль) указанного сложного этилового эфира 120 мг гидроокиси лития в 60 мл смеси метанола и воды в соотношении 3:1 при температуре 20°C. Сгущают в вакууме, подкисляют, остаток экстрагируют тетрагидрофураном при 20°C, фильтрат сгущают в вакууме и желтый, смолистый остаток добавкой диэтилового эфира доводят до кристаллизации. Получают 0,14 г целевого соединения, являющегося очень гигроскопичным. Остаток упарившейся реакционной смеси три раза экстрагируют горячим ацетоном, взятым в количестве по 50 мл. Остаток упаривания с помощью диэтилового эфира доводят до кристаллизации. Получают еще 0,35 г целевого соединения. Точка плавления: 155°C (разложение).

Пример 5

Глициламид 3-метокси-6-(3-метил-1-бутилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 105-107°C (из водной соляной кислоты, pH=3-4).

Пример 6

Глициламид 3-бензилокси-4-(3-этилоксипропилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 118-120°C (из ацетона).

Согласно данным <sup>1</sup>H-ЯМР продукт содержит примерно 15% 3-гидроксильного производного.

Пример 7

Глициламид 3-бензилокси-4-гексилокси-пиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 130-132°C (из водной соляной кислоты).

Пример 8

Глициламид 6-(2-циклогексил)этил)окси-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: с 70°C (спекание с 50°C, из водной соляной кислоты, pH=3).

Пример 9

Глициламид 3-бензилокси-пиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 142-144°C.

Пример 10

Глициламид 3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Аморфное вещество, получаемое в результате омыления амида сложного глицилэтилового эфира 3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты. Точка плавления: 141-142°C (с выделением газа, из диэтилового эфира). Данный сложный этиловый эфир получают в результате каталитического гидрирования амида сложного глицилэтилового эфира 4-хлор-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (см. пример 2в)), получаемого из 4-хлор-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (точка плавления 119-120°C, из 4-хлор-3-метокси-2-метилпиридин-N-оксида в результате взаимодействия с смесью ацетангидрида и ледяной уксусной кислоты и последующего окисления производного 2-гидроксиметилпиридина) (см. примеры 2а), б)) и гидрохлорида сложного глицинэтилового эфира.

Пример 11

Гидрохлорид глициламида 3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) Амид сложного глицилбензилового эфира 4-хлор-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Аналогично примеру 25а) продукт получают из 4-хлор-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (см. пример 26)), тозилата сложного глицинбензилового эфира, N-этилморфолина, 1-гидрокси-1H-бензотриазола и N-цикло-гексил-N'-(2-морфолинэтил)-карбодиимидметил-п-толуолсульфоната. Точка плавления: 57-58°C.

б) Целевое соединение получают в результате гидрирования вышеуказанного продукта в смеси метанола и тетрагидрофурана в соотношении 1:1 на палладиевом катализаторе (10% Pd на угле). После удаления катализатора и растворителя продукт доводят до кристаллизации с помощью ацетона. Точка плавления: 168°C (при вспенивании).

Пример 12

Глициламид 3-бутилокси-пиридин-2-карбоновой кислоты



а) 3-н-бутилоксипиридин-2-карбоновая ки-слота

9,8 г (70 ммоль) 3-гидроксипиридин-2-карбо-новой кислоты в 150 мл N,N-диметилацетамида при перемешивании порциями смешивают с 6 г (150 ммоль) 60%-ного гидрида натрия в минераль-ном масле при температуре 20°C. Через 30 минут к смеси прикапывают 15 мл (140 ммоль) бутилбро-мида и нагревают в течение 2,5 часов до температуры 95-125°C. После охлаждения сгущают в вакууме, обрабатывают водным раствором бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном и сушат. Остаток очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента этилацетата.

Получаемые таким образом 13 г маслянистого продукта смешивают с 250 мл 1,5 н метанольного натрового щелока, перемешивают в течение 30 минут при температуре 20°C, сгущают в вакууме, подают в 200 мл воды, экстрагируют дихлорметаном, водную фазу добавкой конц. водной соляной кислоты доводят до pH=1, сгущают в вакууме, остаток обрабатывают сначала этилацетатом, а затем безводным этанолом. Получаемые растворы сгущают и остаток доводят до кристаллизации с помощью ацетона. Получают 9,3 г продукта, содержащего согласно данным <sup>1</sup>H-ЯМР еще примерно 20% 3-гидроксипиридин-2-карбоновой кис-лоты. Точка плавления: 93-95°C.

б) 4 г (20 ммоль) вышеуказанного продукта в 200 мл безводного тетрагидрофурана и 100 мл безводного ацетонитрила при температуре 20°C при перемешивании смешивают с 2,8 г (20 ммоль) гидрохлорида сложного глицинэтилового эфира, 5,2 мл (40 ммоль) N-этилморфолина, 2,7 г (20 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензтриазола и 3,0 мл (20 ммоль) N,N'-диизопропилкарбодиимида и перемешивают в течение 20 часов при 20°C. После переработки реакционной смеси (т.е. обработки раствором бикарбоната натрия, отделения от выпавшей диизопропилмочевины) смесь очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата и н-гептана в соотношении 1:1, а затем чистого этилацетата, и получают 3,5 г маслянистого продукта, содержащего еще N,N'-диизопропилмочевину. Эту смесь при перемешивании при температуре 20°C подают в 150 мл 1,5 н метанольного натрового щелока и перемешивают в течение 30 минут. Затем сгущают в вакууме, остаток подают в воду и экстрагируют 200 мл дихлорметана, водную фазу добавкой конц. водной соляной кислоты доводят до pH=1, сгущают в вакууме, остаток обрабатывают сначала безводным этанолом, а затем N,N-диме-тилформамидом с последующей филь-трацией от нерастворимых компонентов, сгущают, и остатки с помощью этилацетата доводят до кристаллизации. Получают 1,65 г целевого со-единения из этанольной фазы (согласно данным <sup>1</sup>H-ЯМР слегка загрязнено, точка плавления: 170°C, с выделением газа) и еще 0,63 г целевого соединения из диметилформамидной фазы (точка плавления: 182°C, с выделением газа).

Пример 13

Глициламид 3-(4-хлорбензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный 4-хлорбензиловый эфир 3-(4-хлорбензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Аналогично примеру 12а) 8,4 г (60 ммоль) 3-гидроксипиридин-2-карбоновой кислоты в N,N-ди-метилацетамиде подвергают алкилированию 19,3 г (120 ммоль) 4-хлорбензилхлорида в присутствии 5,2 г (примерно 130 ммоль) 60%-ной гидроокиси натрия в течение 3 часов при температуре 110°C. После сгущения в вакууме смесь экстрагируют раствором бикарбоната натрия и остаток очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси гептана и этилацетата в соотношении 1:1. Из соответствующих фракций 14,8 г продукта с помощью диизопропилового эфира доводят до кристаллизации. Точка плавления: 92-94°C.

б) 3-(4-хлорбензилокси)пиридин-2-карбоновая кислота

9,7 г (25 ммоль) сложного эфира стадии а) подвергают омылению 200 мл 1,5 н., метаноль-ного натрового щелока в течение суток при температуре 20°C. После переработки реакционной смеси (т.е. сгущения, подачи остатка в воду, экстракции дихлорметаном и подкисления) получают 6,5 г продукта. Точка плавления: 144°C (из воды, разложение).

в) Амид сложного глицилэтилового эфира 3-(4-хлорбензилокси)пиридин-2-карбоновой ки-слоты

Аналогично примеру 4 г) 3,2 г (12 ммоль) вышеуказанной кислоты стадии б) подвергают взаимодействию с 1,7 г (12 ммоль) гидрохлорида сложного глицинэтилового эфира, 1,62 (12 ммоль) 1-гидрокси-(1Н)-бен-зтриазола, 3,3 мл (25 ммоль) N-этилморфолина и 5,2 г (12 ммоль) N-циклогексил-N'-(2-морфоли-ноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфоната. После переработки 3,0 г продукта доводят до кристаллизации с помощью диизопропилового эфира. Точка плавления: 106-108°C.

г) Целевое соединение получают в результате омыления сложного этилового эфира стадии в). При этом 0,9 г (2,5 ммоль) сложного этилового эфира в 60 мл смеси метанола и воды в соотношении 3:1 смешивают с 120 мг (5 ммоль) гидроокиси лития и перемешивают в течение часа при температуре 20°C. Затем сгущают в вакууме, получаемую водную фазу доводят до pH=3, образовавший осадок отсасывают, промывают водой и сушат в вакууме. Получают 0,52 г целевого соединения. Точка плавления: 155-157°C

Пример 14

Глициламид 3-(3-метоксибензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный 3-метоксибензиловый эфир 3-(3-метоксибензилокси)пиридин-2-карбоновой ки-слоты

Аналогично примеру 15а) из 8,4 г (60 ммоль) 3-гидроксипиридин-2-карбоновой кислоты и 3-ме-токсibenзилхлорида после хроматографии на силикагеле получают 10 г продукта в виде бесцветного масла, который подают на дальнейшую переработку.

б) 3-(3-метоксибензилокси)пиридин-2-карбо-ная кислота

10 г сложного эфира стадии а) подвергают омылению в 300 мл 1,5 н. метанольного натрового щелока. Получают 7,5 г продукта. Точка плавления: 147°C (разложение, из водной соляной ки-слоты).

в) Амид сложного глицилэтилового эфира 3-(3-метоксибензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

3,2 г (12 ммоль) карбоновой кислоты стадии б) переводят в указанный амид аналично примеру 13в).

Выделяют 3,6 г маслянистого сырого продукта, который согласно данным  $^1\text{H}$ -ЯМР содержит еще N-этилморфолин. Из него получают чистое вещество.

Точка плавления: 135-137°C (из смеси диизопропилового эфира и этилацетата)

г) 2,1 г (6 ммоль) указанного продукта подвергают омылению 0,4 г гидроокиси натрия в 60 мл метанола. После подкисления до pH=3 получают 1,6 г целевого соединения в виде бесцветных кристаллов. Точка плавления: 89-91°C (из водной соляной кислоты).

Пример 15

Натриевая соль глициламида 3-(2-фенилэтилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

а) 3-((2-фенилэтилокси)пиридин-2-карбоновая кислота

Аналогично примеру 12а) 8,4 г (60 ммоль) 3-гидроксипиридин-2-карбоновой кислоты подвергают алкилированию в присутствии смеси гидроксида натрия и 2-фенилэтилбромида в N,N-диметил-ацетатамиде. Получаемые после очистки путем колоночной хроматографии 10 г маслянистого продукта подвергают омылению метанольным натровым щелочом аналогично примеру 30а). Получают 3 г продукта (точка плавления: 145°C (при вспенивании, из ацетона)), содержащего согласно  $^1\text{H}$ -ЯМР примерно 25% 3-гидроксипиридин-2-карбоновой кислоты.

б) Амид сложного глицилэтилового эфира 3-((2-фенилэтил)окси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Аналогично примеру 12б) 2,9 г указанного соединения подвергают взаимодействию с гидрохлоридом сложного глицилэтилового эфира, N-этилморфолином, 1-гидрокси-1Н-бензотриазолом и N,N-дициклогексилкарбодимидом. После переработки сырой продукт очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента этилацетата. В качестве побочного продукта получают сначала амид сложного глицилэтилового эфира 3-гидроксипиридин-2-карбоновой кислоты и петролейным эфиром доводят до кристаллизации из соответствующих фракций. Получают 1,1 г продукта (точка плавления: 86-88°C, сильно флуоресцирующий в ультрафиолетовом свете). Затем из соответствующих фракций диизопропиловым эфиром продукт доводят до кристаллизации и получают 1,7 г продукта (точка плавления: 73-75°C).

в) Целевое соединение получают в результате омыления 0,99 г (3 ммоль) указанного сложного этилового эфира с применением 100 мл 1Н. метанольного натрового щелоча. После перемешивания в течение часа при температуре 20°C сгущают, остаток разбавляют в небольшом количестве воды, экстрагируют диэтилом, водную фазу при охлаждении льдом подкисляют конц. водной соляной кислотой до pH=1, сгущают в вакууме, остаток два раза экстрагируют тетрагидрофураном, сгущают, остаток разбавляют в смеси небольшого количества воды и тетрагидрофурана в соотношении 1:1 и смешивают с 252 мг (3 ммоль) бикарбоната натрия. Сгущают досуха, и безводным этанолом остаток доводят до кристаллизации 0,38 г целевого соединения получают в виде натриевой соли. Точка плавления: >300°C

Пример 16

Глициламид 3-(4-трифторметилбензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 161-163°C (из водной соляной кислоты pH=3).

Пример 17

Натриевая соль глициламида 3-(4-(2-пропил)бензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 108°C (при разложении, из диизопропилового эфира).

Пример 18

Глициламид 3-(4-фторбензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 135-138°C (из водной соляной кислоты pH=3-4).

Пример 19

Глициламид 3-(4-(2-(4-метоксифенил)этиламино)карбонилбензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 168-170°C (из диэтил-метана).

Пример 20

Глициламид 4-метоксиизохинолин-3-карбоновой кислоты

а) Сложный метиловый эфир 1,2-дигидро-4-гидрокси-1-оксоизохинолин-3-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают известным методом (см. Сузуки и др., Synthesis 1978г., стр. 461).

б) Сложный метиловый эфир 1,2-дигидро-4-метокси-1-оксоизохинолин-3-кислоты

Целевое соединение получают из соединения стадии а) путём взаимодействия с триметилсилилдиазометаном в смеси метанола и ацетонитрила. Точка плавления: 177-179°C (смесь этилацетата и гептана).

в) Сложный метиловый эфир 1-хлор-4-метоксиизохинолин-3-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают из соединения стадии б) путём взаимодействия с хлорокисью фосфора. Точка плавления: 108°C (этилацетат).

г) Сложный метиловый эфир 4-метоксиизохинолин-3-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают из соединения стадии в) путём гидрирования водородом на палладиевом катализаторе на угле.

Точка плавления: 129°C (из метил-трет.бутилового эфира)

д) 4-метоксиизохинолин-3-карбоновая кислота

Целевое соединение получают в результате омыления соединения стадии г).

Точка плавления: 185-189°C (из водной соляной кислоты).

е) Амид сложного глицилметилового эфира 4-метоксиизохинолин-3-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают из соединения стадии д) путём взаимодействия с гидрохлоридом сложного метилового эфира глицина, дициклогексилкарбодимидом и 1-гидроксибензотриазолом в среде

тетрагидрофурана в присутствии N-этил-морфолина. Получают маслянистое вещество (сырой продукт).

ж) Целевое соединение получают в результате омыления полученного на стадии е) сложного метилового эфира.

Точка плавления: 147°C (из водной соляной кислоты).

Примеры 21-25 осуществляют согласно способам, описанным в схемах 1, 2 и 3.

Пример 21

Глициламид 5-карбокси-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

270 мг целевого соединения примера 23 подвергают омылению при 20°C в присутствии 50 мл 1-н. метанольной гидроокиси натрия. По истечении 30 минут сгущают в вакууме, остаток разбавляют в 50 мл воды, экстрагируют диэтиловым эфиром, водную фазу добавлением конц. водной соляной кислоты доводят до pH=1, сгущают в вакууме, этилацетатом азеотропно удаляют воду, остаток обрабатывают этанолом, сгущают и диэтиловым эфиром остаток доводят до кристаллизации. Получают 230 мг целевого соединения (точка плавления: 173°C (при образовании газа, спекание при 170°C)), содержащего согласно <sup>1</sup>H-ЯМР еще примерно 20% примеси.

Целевое соединение получают также в результате омыления 0,45 г N-(((1-бутилокси)карбонил)метил)амида 5-((-1-бутилокси)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (точка плавления: 80-81°C (из петролейного эфира)) с 50 мл 1,5 н. метанольной гидроокиси натрия. Получают 0,23 г целевого соединения (точка плавления: 198-200°C (из этанольной фазы, остаток которой после сгущения диэтиловым эфиром доводят до кристаллизации)). Согласно <sup>1</sup>H-ЯМР и масс-спектру вещество содержит еще примерно 5-10% его сложного этилового эфира.

Изомерный глициламид 2-карбокси-3-метокси-пиридин-5-карбоновой кислоты получают аналогичным образом. Точка плавления: начиная с 65°C (спекание начиная с 45°C, при вспенивании, из диэтилового эфира, гигроскопично).

Пример 22

Глициламид 5-метоксикарбонил-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) 1-оксид 5-метоксикарбонилпиридин-2-карбоновой кислоты

12 г (60 ммоль) сложного диметилового эфира пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты суспендируют в 30 мл ледяной уксусной кислоты и смешивают при перемешивании при 20°C с 13 мл 35%-ной перекиси водорода. Затем при перемешивании нагревают до внутренней температуры, равной 100°C, причем при температуре 50°C образуется прозрачный раствор. После перемешивания в течение 90 минут при 100°C дают охлаждать до 20°C, отсасывают выпавшие кристаллы, промывают водой и сушат. Получают 7,5 г продукта. Точка плавления: 160°C (разл.)

б) Сложный диметиловый эфир 3-хлорпиридин-2,5-карбоновой кислоты

17 мл тионилхлорида, 35 мл безводного хлороформа и 1,5 мл N,N-диметил-формамида при перемешивании нагревают до 60°C и при этой температуре смешивают порциями 7,5 г полученного на стадии а) продукта. Затем перемешивают еще 60 минут при температуре 60°C, растворитель и избыточный реагент после охлаждения отгоняют в вакууме, остаток смешивают с дихлорметаном, комплекс N,N-диметилформамида и соляной кислоты отсасывают и промывают дихлорметаном. В маточный раствор при охлаждении подают примерно 15 мл триэтиламина и 10 мл метанола и перемешивают в течение 30 минут. После упаривания в вакууме остаток разбавляют в 50 мл воды, три раза экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу сушат, сгущают и остаток очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента n-гептана и смеси n-гептана и этилацетата в соотношении 3:1. Из соответствующих фракций 5,3 г продукта петролевым эфиром доводят до кристаллизации. Точка плавления: 36-38°C.

в) 3-метоксипиридин-2,5-дикарбоновая кислота

53 г (0,231 ммоль) полученного на стадии б) сложного диэфира разбавляют в 500 мл метанола, и при перемешивании при температуре 20°C смешивают с 150 мл (0,81 моль) 30%-ного раствора метилата натрия в метаноле, при этом температура повышается до 30°C. Нагревают с обратным холодильником в течение 4,5 часов, смешивают с 300 мл воды при 20°C и перемешивают в течение 30 минут при 35°C. Избыточный метанол отгоняют в вакууме, водную фазу при охлаждении добавлением полуконцентрированной водной соляной кислоты доводят до pH=2, бесцветный продукт в виде кристаллов отсасывают и сушат. Получают 49 г продукта. Точка плавления: 185°C (образование газа); 255°C (разл.)

г) Сложный диметиловый эфир 3-метокси-пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты, см. пример 25а).

д) 5-метоксикарбонил-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

Соединение получают из смеси 3,4 г (15 ммоль) полученного на стадии г) сложного диэфира и изомерного сложного монометилового эфира (см. пример 26а)) в результате омыления разбавленным метанольным натровым щелочом (0,54 г гидроокиси натрия (13,5 ммоль)). Кроме 0,8 г непрореагировавшего сложного диэфира получают 1,8 г смеси сложного моноэфира. Точка плавления: 152°C.

е) Амид сложного глицилбензилового эфира 5-метоксикарбонил-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

1,8 г полученной на стадии д) смеси подвергают конденсации аналогично примеру 26б) с использованием 2,9 г (8,6 ммоль) тозилата сложного глицилбензилового эфира в присутствии N-этил-морфолина, 1-гидрокси-1Н-бензотриазола и N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфоната. После переработки 2,3 г маслянистой смеси очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента дихлорметана (содержащего до 2% метанола). Получают 0,82 г продукта. Точка плавления: 108°C. Кроме того, выделяют 0,6 г маслянистого изомера.

ж) Целевое соединение получают в результате разбавления 650 мг вышеуказанного сложного бензильного эфира в 100 мл смеси тетрагидрофурана и метанола в соотношении 1:1 и гидрирования в присутствии палладия на угле в сосуде для встряхивания. После отсасывания от катализатора фильтрат сгущают, и остаток диэтиловым эфиром доводят до кристаллизации. Получают 380 мг продукта в виде бесцветных кристаллов. Точка плавления: 158-160°C.

#### Пример 23

Глициламид 5-(циклогексиламинокарбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) 5-(циклогексиламинокарбонил)-3-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота

Аналогично примеру 25в) продукт получают из 5-карбоксии-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты и циклогексиламина. Точка плавления: 155°C (спекание при 80°C, из водной соляной кислоты).

б) Амид сложного глицилэтилового эфира 5-(циклогексиламинокарбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Продукт получают аналогично примеру 25в) из вышеуказанного соединения. Точка плавления: 187-188°C (из диэтилового эфира)

в) Бесцветное кристаллическое целевое соединение получают в результате омыления вышеуказанного соединения аналогично примеру 25в). Точка плавления: 110°C (при вспенивании, при 240°C становится чёрным).

#### Пример 24

Глициламид 5-((+)-дегидроабизтиламинокарбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) 5-((+)-дегидроабизтиламинокарбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

Аналогично примеру 25а) получают смолистый продукт из 5-карбоксии-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты и (+)-дегидроабизтиламина.

б) Амид сложного глицилэтилового эфира 5-((+)-дегидроабизтиламинокарбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Продукт получают аналогично примеру 25в) из вышеуказанного соединения. Точка плавления: начиная с 150°C при вспенивании, спекание при 120°C, из диэтилового эфира.

в) Целевое соединение получают в результате омыления вышеуказанного соединения аналогично примеру 25 г). Точка плавления: 215°C (спекание при 150°C, из водной соляной кислоты).

#### Пример 25

Глициламид 5-((2-(4-фторфенилэтил)аминокарбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный метиловый эфир 5-карбоксии-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

10 г (50,7 ммоль) 3-метокси-пиридин-2,5-ди-карбоновой кислоты (пример 22в)) суспендируют в 150 мл безводного метанола, смешивают с 2 мл концентрированной соляной кислоты и нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. Затем отгоняют половину метанола в вакууме, остаток подают в 400 мл ледяной воды, кристаллический остаток отсасывают, промывают водой, остаток разбавляют в 150 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, два раза экстрагируют дихлорметаном, взятым в количестве по 80 мл, бикарбонатную фазу при охлаждении полуконцентрированной водной соляной кислотой доводят до pH=1, выпавший продукт отсасывают и сушат. Получают 5 г бесцветного кристаллического вещества. Точка плавления: 196-197°C. Из дихлорметановой фазы получают 1,7 г сложного диметилового эфира. Точка плавления: 53-55°C (из петролейного эфира).

б) 5-(((2-(4-фторфенил)этил)аминокарбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

3,2 г сложного метилового эфира 5-карбоксии-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты суспендируют в 300 мл безводного дихлорметана, при перемешивании при температуре 20°C последовательно смешивают с 2,0 мл (15 ммоль) 2-(4-фторфенил)этиламина, 1,95 мл (15 ммоль) N-этилморфолина, 2,2 г (16,5 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензотриазола и 6,35 г (15 ммоль) N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфоната и перемешивают в течение 24 часов. Затем фильтруют от нерастворимого, органическую фазу экстрагируют три раза водным раствором бикарбоната натрия, 1 н водной соляной кислотой и водой, органическую фазу сушат и сгущают. Получают 3,7 г сложного метилового эфира (точка плавления: 168-169°C), который смешивают с 150 мл 1,5 н. метанольной гидроокиси натрия. По истечении 30 минут сгущают, разбавляют в 100 мл воды и добавлением конц. водной соляной кислоты доводят до pH=1, выпавший кристаллический продукт отсасывают, промывают водой и сушат. Получают 3,4 г продукта. Точка плавления: 110°C (при вспенивании, спекание при 75°C).

в) Амид сложного глицилэтилового эфира 5-(((2-(4-фторфенил)этил)аминокарбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Аналогично стадии а) 3,2 г (10 ммоль) полученного на стадии б) соединения подвергают взаимодействию с 1,4 г (10 ммоль) гидрохлорида сложного глицин-этилового эфира, N-этилморфолина, 1-гидрокси-1Н-бензотриазола, и N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфоната. После аналогичной переработки 2,8 г бесцветного кристаллического продукта добавлением диизопропилового эфира доводят до кристаллизации. Точка плавления: 170-171°C.

г) Целевое соединение получают в результате омыления вышеуказанного сложного глицинэтилового эфира при температуре 20°C в 1,5 н. метанольной гидроокиси натрия. Из водной среды при pH=3 кристаллизуется 0,95 г продукта.

Точка плавления: 206°C (при вспенивании).

Аналогично примерам 21-25 получают соединения примеров 26 и 27.

#### Пример 26

Глициламид 5-метоксикарбонил-3-(2-метил-1-пропилокси)-пиридин-2-карбоновой кислоты

а) 3-(2-метил-1-пропилокси)-пиридин-2,5-ди-карбоновой кислоты

Аналогично примеру 22 в) 3,5 г (146 ммоль) натрия растворяют в 350 мл 2-метил-1-пропанола (изобутиловый спирт) и при перемешивании при температуре 20°C смешивают с 13,7 г (55 ммоль) 3-хлорпиридин-2-сложного этилового эфира-5-сложного метилового эфира карбоновой кислоты (полученного аналогично примеру 22б)). Затем перемешивают 90 минут при 80°C, после охлаждения сгущают в вакууме, остаток подают в 200 мл 1 н. метанольной гидроокиси натрия и перемешивают при 20°C. По истечении 15 минут раствор становится мутным. Добавляют воду до получения прозрачного раствора, перемешивают в течение часа, сгущают в вакууме, водный раствор подкисляют водной соляной кислотой, кристаллический продукт отсасывают, промывают, сушат и получают 10,6 г дикарбоновой кислоты. Точка плавления: 192°C (разл.)

б) Сложный диметилловый эфир 3-(2-метил-1-пропилокси)-пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты

Маслянистый продукт получают из полученной на стадии а) дикарбоновой кислоты в условиях этерификации (смесь метанола и серной кислоты) и в результате переработки (промывка водой, экстракция этилацетатом).

в) Амид сложного глицилбензилового эфира 5-метоксикарбонил-3-(2-метил-1-пропилокси)-пиридин-2-карбоновой кислоты

3,2 г (12 ммоль) полученного на стадии б) сложного диэфира в среде 25 мл метанола смешивают с 0,48 г (12 ммоль) гидроокиси натрия, растворенной в 50 мл метанола, и перемешивают 90 минут при температуре 65°C. Затем при охлаждении подкисляют разбавленной водной соляной кислотой и в вакууме удаляют метанол. 2,5 г (10 ммоль) получаемой таким образом смеси сложного моноэфира аналогично примеру 25б) в 250 мл дихлорметана перемешивают с 3,4 г (10 ммоль) тозилата сложного глицинбензилового эфира, 1,4 г (10 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензтри-азола, 2,6 мл (20 ммоль) N-этилморфолина и 4,3 г (10 ммоль) N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуол-сульфоната в течение 24 часов при 20°C. Затем отсасывают от нерастворимого, фильтрат экстрагируют водным раствором бикарбоната натрия, разбавленной соляной кислотой и водой, органическую фазу сушат, сгущают, и остаток очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента н-гептана и этилацетата в соотношении 1:1. Из соответствующих фракций получают 0,8 г бесцветного продукта. Точка плавления: 103-105°C. Кроме того получают 1,1 г изомерного смолистого продукта.

г) Целевое соединение получают в результате растворения 0,7 г полученного на стадии в) соединения в 100 мл смеси тетрагидрофурана и метанола в соотношении 1: 1 и гидрирования на палладиевом катализаторе (10% Pd на угле) в течение 2 часов. Затем катализатор отсасывают, фильтрат сгущают, остаток с помощью диизопропилового эфира доводят до кристаллизации и получают 0,45 г целевого соединения. Точка плавления: примерно 70°C (при вспенивании).

Изомерное соединение получают аналогичным образом. Точка плавления: примерно 60°C (при вспенивании, из диизопропилового эфира)

Пример 27

Глициламид 5-карбокси-3-(2-метил-1-пропилокси)-пиридин-2-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают в результате омыления 0,3 г целевого соединения примера 26 в 50 мл 1 н метанольного натрового щелока при температуре 20°C. Через час сгущают в вакууме, экстрагируют диэтиловым эфиром, водную фазу при охлаждении подкисляют водной соляной кислотой, водную фазу сгущают, воду отделяют азе-отропно этилацетатом, остаток обрабатывают ацетоном, раствор сгущают и остаток с помощью петролейного эфира доводят до кристаллизации. Получают 0,27 г продукта. Точка плавления: 80°C (при вспенивании).

Пример 28

Глициламид 5-(((4-(1-бутилокси)фенил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный метиловый эфир 5-(((4-(1-бутилокси)фенил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

3,2 г (15 ммоль) сложного метилового эфира 5-карбокси-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (см. пример 25а)) аналогично примеру 25б) подвергают взаимодействию с 2,5 г (15 ммоль) 4-н-бутоксанилина и приведенными в связи с примером 25 реагентами. 3,9 г продукта доводят до кристаллизации с помощью диэтилового эфира. Точка плавления: 138-141°C.

б) 5-(((4-(1-бутилокси)фенил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

3,2 г полученного на стадии а) сложного эфира подвергают омылению в 100 мл 1,5 н. метанольного натрового щелока при температуре 20°C. Получают 2,7 г продукта из водной соляной кислоты. Точка плавления: 128-130°C (спекание начиная с 120°C).

в) N-((этоксикарбонил)метил)амид 5-(((4-(1-бутилокси)фенил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

2,7 г (7,8 ммоль) полученной на стадии б) пиридин-2-карбоновой кислоты в 500 мл безводного дихлорметана смешивают с 1,1 г (7,8 ммоль) гидрохлорида сложного глицинэтилового эфира, 3,0 мл (23,4 ммоль) N-этилморфолина, 1,2 г (8,6 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензтриазола и 3,3 г (7,8 ммоль) N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфоната при 20°C в течение 24 часов. Затем фильтруют от нерастворимого, органическую фазу последовательно экстрагируют водой, водным раствором бикарбоната натрия, 1 н. водной соляной кислотой и водой, взятыми в количестве по 200 мл. Продукт сушат над сульфатом магния, сгущают в вакууме, и остаток доводят до кристаллизации с помощью диэтилового эфира. Получают 2,4 г продукта. Точка плавления: 193-195°C.

г) Целевое соединение получают в результате омыления 1,0 г полученного на стадии в) сложного глицинового эфира в 100 мл 1,5 н. метанольного натрового щелока при температуре 20° С. По истечении

30 минут сгущают в вакууме, остаток растворяют в воде, экстрагируют диэтиловым эфиром, и водный раствор добавлением водной соляной кислоты доводят до pH=3. При охлаждении льдом кристаллизуют 390 мг целевого соединения. Точка плавления: 230°C, спекание при 193°C.

Пример 29

Диглициламид 3-(2-метил-1-пропилокси)пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты Точка плавления: 103-105°C (из этилацетата)

Соединения примеров 30-32 получают аналогично примеру 28.

Пример 30

(N-карбоксиметил)амид 5-(((4-(1-гексилокси)фенил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный метиловый эфир 5-(((4-(1-гексилокси)фенил)амино)карбонил)-3-метокси-2-карбоновой кислоты получают из сложного метилового эфира 5-карбокси-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты и 4-гексилоксианилина. Точка плавления: 118-119°C (из диэтилового эфира).

б) 5-(((4-(1-гексилокси)фенил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

Точка плавления: 160-162°C, спекание при 148°C (из смеси водной соляной кислоты и тетрагидрофурана)

в) ((N-этоксикарбонил)метил)амид 5-(((4-(1-гексилокси)фенил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты получают аналогично примеру 28в) из 4,2 г указанного соединения. 4,0 г продукта доводят до кристаллизации с помощью этилацетата. Точка плавления: 157-159°C.

г) Целевое соединение получают в результате омыления 1,2 г полученного на стадии в) сложного эфира с использованием 100 мл 1,5 н. метанольного натрового щелока при 20°C. После сгущения в вакууме в смеси воды и тетрагидрофурана подкисляют водной соляной кислотой до pH=1, сгущают в вакууме, и остаток доводят до кристаллизации с помощью ацетона. Получают 840 мг продукта. Точка плавления: 193-195°C.

Пример 31

N-(карбоксиметил)амид 5-(((4-(1-децил)фенил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) N-((этоксикарбонил)метил)амид 5-(((4-(1-децил)фенил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты получают из 5-(((4-(1-децил)фенил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (точка плавления:

160°C (разл., из смеси водной соляной кислоты и тетрагидрофурана)) и гидрохлорида сложного этилового эфира глицина (точка плавления: 155-157°C (из диизопропилового эфира).

б) Целевое соединение получают в результате омыления 1,5 г указанного сложного эфира в 200 мл 1 н. метанольного натрового щелока. Из смеси водной соляной кислоты и тетрагидрофурана выделяют 1,4 г продукта. Точка плавления: 195°C (разл.)

Пример 32

N-(карбоксиметил)амид 3-(4-(((+)-дегидроаби-этиламино)карбонил)бензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

а) 4-(((+)-дегидроабиэтиламино)карбонил)-хлорметилбензол получают из 4-хлорметилбензойной кислоты и (+)-дегидроабиэтиламина. Точка плавления: 170-172°C (из смеси этилацетата и гептана в соотношении 1:1);

б) N-((этилоксикарбонил)метил)амид 3-(4-(((+)-дегидроабиэтиламино)карбонил)бензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты. Точка плавления: примерно 80°C (аморфное вещество, из этилацетата).

в) Целевое соединение получают в результате омыления указанного сложного эфира. Точка плавления: 125°C (при вспенивании, из диизопропилового эфира).

Пример 33

N-(карбоксиметил)амид 3-метоксихинолин-2-карбоновой кислоты

а) 2-ацетил-3-гидроксихинолин, известен из Д.В. Бейн и др., J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1975, стр. 782. Точка плавления: 106°C (из водной соляной кислоты).

б) 2-ацетил-3-метоксихинолин получают из соединения, полученного на стадии а), с использованием карбоната калия и метилиодида в среде ацетона. Маслянистый сырой продукт.

в) 3-метоксихинолин-2- карбоновую кислоту получают из соединения, полученного на стадии б), с использованием гидрохлорида калия в среде смеси воды и диоксана. Точка плавления: 123°C (из простого метил-трет.бутилового эфира).

г) N-((метоксикарбонил)метил)амид 3-метоксихинолин-3-карбоновой кислоты получают с использованием дициклогексилкарбодиимида, 1-гидроксибензо-триазола и гидрохлорида сложного метилового эфира глицина в среде тетрагидрофурана в присутствии N-этилморфолина.

д) Целевое соединение получают в результате омыления вышеуказанного сложного эфира. Точка плавления: 106°C (из этилацетата).

Пример 34

N-(карбоксиметил)амид 5-(((4-(1-бутилокси)фенил)амино)карбонил)-3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный метиловый эфир 5-карбокси-3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты получают аналогично примеру 25а). Точка плавления: 182-184°C (из водной соляной кислоты)

б) Сложный метиловый эфир 5-(((1)бутилокси)фенил)амино)карбонил)-3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты получают путём взаимодействия соединения стадии а) с оксалилхлоридом и 4-(1-бутилокси)анилином. Точка плавления: 121-123°C (из диэтилового эфира).

в) 5-(((1-бутилокси)фенил)амино)карбонил-3-хлорпиридин-2-карбоновую кислоту получают в результате омыления соединения стадии б). Точка плавления: 163-164°C (из водной соляной кислоты).

г) N-((этилоксикарбонил)метил)амид 5-(((4-(1-бутилокси)фенил)амино)карбонил)-3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты получают аналогично примеру 25б) из вышеуказанного вещества путем конденсации (N-этилморфолин, 1-гидрокси-1Н-бензотриазол, N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуол-сульфонат) гидрохлоридом сложного этилового эфира глицина. Точка плавления: 177-179°C (из этанола).

д) Целевое соединение получают в результате омыления вышеуказанного сложного эфира. Точка плавления: 190°C (разл.; из водной соляной кислоты).

#### Пример 35

N-(карбоксиметил)амид 3-(N-бензил-N-метил-амино)-5-(((4-(1-бутилокси)-фенил)амино)карбонил)пиридин-2-карбоновой кислоты

0,5 г (1,23 ммоль) целевого соединения примера 34 перемешивают в 10 мл N-бензил-N-метиламина в течение 2 часов при температуре 100-110°C, затем еще 2 часа при 130°C. После охлаждения смесь подают в 100 мл 1 н. соляной кислоты, полукристаллический осадок смешивают с дихлорметаном, фильтруют от нерастворимого, и остаток доводят до кристаллизации. Получают 0,2 г целевого соединения. Точка плавления: 155-157°C.

#### Пример 36

N-(карбоксиметил)амид 3-(N-бензиламино)-5-(((4-(1-бутилокси)фенил)-амино)карбонил)пиридин-2-карбоновой кислоты

0,5 г (1,23 ммоль) целевого соединения примера 34 перемешивают в 10 мл бензиламина в течение 2 часов при температуре 120°C и 1,5 часа при 135°C. После охлаждения подкисляют, выпавшую смолу растворяют в дихлорметане, сушат, сгущают, и остаток очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента этилацетата (содержащего до 20% метанола). Из соответствующих фракций с помощью диизопропилового эфира 0,1 г целевого соединения доводят до кристаллизации. Точка плавления: 185-190°C.

#### Пример 37

N-(карбоксиметил)амид 3-(4-хлорбензилоксипиридин-2-карбоновой кислоты в виде 1-оксида

а) N-(((этилокси)метил)амид 3-(4-хлорбензилоксипиридин-2-карбоновой кислоты в виде 1-оксида

0,7 г (2 ммоль) полученного согласно примеру 13 в) соединения растворяют в дихлорметане и подвергают взаимодействию с 1,41 г 3-хлор-надбензойной кислоты. После перемешивания в течение часа при 20°C в раствор вводят аммиак до того, как больше не наблюдается осаждения, фильтруют, фильтрат сгущают и маслянистый остаток с помощью диэтилового эфира доводят до кристаллизации. Точка плавления: 70-72°C.

б) В результате омыления 0,3 г полученного на стадии а) соединения получают 0,18 г целевого соединения. Точка плавления: 206-208°C (спекание при 200°C, из водной соляной кислоты).

#### Пример 38

N-(карбоксиметил)амид 5-(((3-(1-бутилокси)пропил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный метиловый эфир 5-(((3-(1-бутилокси)пропил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

К 2,1 г (10 ммоль) сложного метилового эфира 5-карбокси-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты в 100 мл безводного тетрагидрофурана при перемешивании при температуре 10°C прикапывают 1,7 мл оксалилхлорида (20 ммоль), а также 2 капли N,N-диметилформамида, растворенного в тетрагидрофуране, после чего реакционную смесь перемешивают 30 минут при 10°C и час при 20°C. Затем сгущают, остаток растворяют в дихлорметане и смешивают при 0°C с 6,8 мл (50 ммоль) триэтиламина, а затем с 1,3 г (1,5 мл, 10 ммоль) 3-бутоксипропиламина, растворенного в дихлорметане. По истечении 30 минут дают нагреваться до комнатной температуры, экстрагируют водой, раствором бикарбоната натрия и 1 н. водной соляной кислотой, органическую фазу сушат, сгущают, и остаток доводят до кристаллизации с помощью смеси диэтилового эфира и петролейного эфира в соотношении 3:1. Получают 2,3 г целевого продукта. Точка плавления: 51-53°C.

б) N-((бензилоксикарбонил)метил)амид 5-(((3-(1-бутилокси)пропил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Полученное на стадии а) соединение подвергают омылению известным методом, и 1,5 г (5 ммоль) аморфной, сушенной 5-(((3-(1-бутилокси)пропил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты вышеописанным методом подвергают взаимодействию с тозилатом сложного бензилового эфира глицина, N-этилморфолином, 1-гидрокси-1Н-бензотриазолом и N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфонатом. 1,42 г полученного продукта доводят до кристаллизации с помощью ацетона. Точка плавления: 97-99°C.

в) 1,3 г вышеуказанного сложного бензилового эфира гидрируют в 100 мл смеси тетрагидрофурана и метанола в соотношении 1:1 на палладиевом катализаторе (10% Pd на угле). 0,8 г целевого соединения доводят до кристаллизации с помощью диэтилового эфира. Точка плавления: 155-57°C.

#### Пример 39

Глициламид 5-(ди-N,N-этиламинокарбонил)-3-этоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Аморфное вещество, которое получают аналогично примеру 38 с использованием N,N-диэтиламина.

#### Пример 40

N-(карбоксиметил)амид 5-(((3-(1-лаурилоксипропил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-

карбоновой кислоты

а) N-((бензилоксикарбонил)метил)амид 5-(((3-лаурилоксипропил)амино)-карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты получают аналогично примеру 38 с использованием 3-лаурилоксипропиламина. Точка плавления: начиная с 109-111°C (из диизопропилового эфира).

б) 1,3г вышеуказанного сложного бензилового эфира гидрируют описанным в примере 38в) образом. Получают 0,9 г целевого соединения из петролейного эфира. Точка плавления: начиная с 120°C.

Пример 41

N-(карбоксиметил)амид 5-(((2-метоксиэтил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают аналогично примеру 38 с использованием 2-метоксиэтиламина.

а) 5-(((2-метоксиэтил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота Точка плавления: 160-161°C (при образовании газа, из этилацетата).

б) N-((бензилоксикарбонил)метил)амид 5-(((2-метоксиэтил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты доводят до кристаллизации с помощью диизопропилового эфира. Точка плавления: 129-131°C.

в) Целевое соединение получают вышеописанным образом из сложного бензилового эфира. Точка плавления: 186-188°C (из диэтилового эфира).

Пример 42

Рацемат N-(3-бензилоксипиридил-2-карбонил)аланина

Точка плавления: 186-187°C (из смеси пентана и этилацетата).

Пример 43

N-(3-бензилоксипиридил-2-карбонил)-1-фенилаланин Точка плавления: 100-101°C (из смеси пентана и этилацетата).

Пример 44

Трифторацетат N-(карбоксиметил)амида 5-((1-бутилокси)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный ди-1-бутиловый эфир 3-метоксипиридин-2,5-дикарбоновой кислоты

5,0 г сложного диметилового эфира 3-метоксипиридин-2,5-дикарбоновой кислоты (см. пример 25 а)) растворяют в 100 мл 1-бутанола, смешивают с 1,5 мл конц. серной кислоты, и полученную смесь кипятят в течение 2 часов, причём отгоняется часть растворителя. После охлаждения сгущают в вакууме, остаток подают в дихлорметан, экстрагируют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, органическую фазу сушат и сгущают. Получают 6 г маслянистого сырого продукта.

б) Комплекс меди (II) и бис[5-((1-бутилокси)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты]

6 г (20 ммоль) полученного на стадии а) продукта растворяют в 10 мл метанола и смешивают с раствором 4,8 г (20 ммоль) тригидрата нитрата меди (II) в 100 мл метанола. Полученную смесь кипятят в течение 4 часов. Затем охлаждают до 0-5°C, кристаллический осадок отсасывают и промывают диэтиловым эфиром. Получают 4,2 г зелено-голубого кристаллического продукта. Точка плавления: 267°C (при разл.).

в) 5-((1-бутилокси)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

4 г вышеуказанного комплекса меди суспендируют в 75 мл 1,4-диоксана. При перемешивании в течение 30 минут вводят газовый сероводород, выпавший осадок (сульфид меди) отсасывают на кизельгуре, промывают 1,4-диоксаном (дальнейшая подача сероводорода не приводит к дополнительному осаждению), после чего фильтрат сгущают в вакууме. Остаток доводят до кристаллизации с помощью петролейного эфира. Точка плавления: 96-98°C.

г) N-((трет.бутилоксикарбонил)метил)амид 5-((1-бутилокси)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

0,76 г (3 ммоль) полученной на стадии в) пиридинкарбоновой кислоты подвергают конденсации с использованием 0,52 г (3 ммоль) гидрохлорида сложного трет.бутилового эфира глицина, 1,2 мл (9 ммоль) N-этилморфолина, 0,45 г (3,3 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензотриазола и 1,3 г (3 ммоль) N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфоната. Получают 0,8 г продукта. Точка плавления: 50-52°C (из петролейного эфира).

д) Целевое соединение получают в результате смешивания 0,4 г вышеуказанного сложного трет.бутилового эфира в дихлорметане с 2,7 мл трифторуксусной кислоты при температуре 20°C. По истечении 20 часов сгущают в вакууме и получают 0,2 г бесцветного, кристаллического, сильно гигроскопического продукта, который при фильтрации на нутче стекает.

Пример 45

Динатриевая соль N-(карбоксиметил)амида 5-карбокси-3-(метилтио)пиридин-2-карбоновой кислоты

а) 3-(метилтио)пиридин-2,5-дикарбоновая кислота

4,6 г (12 ммоль) сложного дибензилового эфира 3-хлорпиридин-2,5-дикарбоновой кислоты при перемешивании растворяют в 30 мл диметилсульфоксида при температуре 20°C и смешивают с 5,0 г (70 ммоль) тиометанолата натрия, причем температура повышается до 80°C. Смесь в течение часа нагревают до 140°C, охлаждают, смешивают с водой, маслянистый слой отделяют, водную фазу ДМСО смешивают с конц. соляной кислотой до достижения значения pH=1, и выпавший продукт отсасывают. Получают 2,8 г желтого кристаллического продукта. Точка плавления: 223°C (при разл.).

б) Сложный диметиловый эфир 3-(метилтио)пиридин-2,5-карбоновой кислоты

2,8 г полученного на стадии а) соединения в 150 мл метанола смешивают с 50 мл 1,4-диоксана, 40 мл тетрагидрофурана и 0,5 мл конц. серной кислоты и нагревают с обратным холодильником в течение 2



часов, в результате чего получают раствор. После охлаждения сгущают в вакууме, остаток смешивают с 100 мл водного раствора бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу сушат и сгущают. Получают 1,4 г желтого, кристаллического продукта. Точка плавления: 103-105°C.

в) Комплекс меди II и 5-метоксикарбонил-3-(метилтио)пиридин-2-карбоновой кислоты

1,3 г полученного на стадии б) сложного диметилового эфира 3-метилтио-пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты подвергают реакции аналогично примеру 44б). Получают 1,3 г зеленоватого кристаллического продукта. Точка плавления: >330°C.

г) 5-метокси-3-(метилтио)пиридин-2-карбоновая кислота

1,3 г полученного на стадии в) соединения подвергают реакции аналогично примеру 44в) и получают 0,72 г продукта. Точка плавления: 183-185°C.

д) N-((1-бутилокси)карбонил)метиламид 5-метоксикарбонил-3-(метилтио)пиридин-2-карбоновой кислоты

Соединение получают в результате конденсации 0,68 г (3 ммоль) вышеуказанной пиридинкарбоновой кислоты с использованием 0,91 г (3 ммоль) тозилата сложного 1-бутилового эфира глицина (1-гидрокси-1Н-бензотриазол, N-этил-морфолин, N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфонат). Получают 0,55 г светложелтого продукта. Точка плавления: 47-49°C (из петролейного эфира).

е) Целевое соединение получают в результате омыления 0,45 г (1,3 ммоль) вышеуказанного сложного эфира с 50 мл 1 н. метанольной гидроокиси натрия. По истечении 30 минут прозрачный желтый раствор становится мутным. По истечении 2 часов отсасывают осадок, два раза промывают метанолом и сушат в вакууме. Получают 0,32 г целевого соединения. Точка плавления: 345°C (разл.).

Пример 46

Амид сложного глицилэтилового эфира 3-метокси-4-(2,2,2-трифторэтилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

а) N-оксид 2-метил-3-метокси-4-хлорпиридина

11,2 г (80,5 ммоль) 3-метокси-2-метил-4(1Н)-пиридона нагревают с обратным холодильником в 100 мл фосфороксихлорида в течение 10 часов, после чего сгущают, два раза смешивают с толуолом, взятым в количестве по 30 мл, и еще раз сгущают. Остаток подают в 150 мл воды, добавкой карбоната калия доводят до pH=11, экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу промывают водой, сушат и удаляют растворитель.

Из полученного светло-коричневого масла (9 г) с использованием м-хлорнад-бензойной кислоты в среде дихлорметана в обычных условиях получают 8 г продукта. Точка плавления: 88-89°C (из петролейного эфира).

б) N-оксид 2-метил-3-метокси-4-(2,2,2-трифторэтокси)пиридина

К 20 мл трифторэтанола при температуре -20°C при перемешивании в атмосфере азота порциями добавляют 6,7 г трет.бутилата калия. После нагревания до температуры 0°C порциями добавляют 5,2 г (30 ммоль) N-оксида 2-метил-3-метокси-4-хлорпиридина. Нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов, затем дают охлаждаться до комнатной температуры, после чего добавляют ещё 3,45 г трет.бутилата калия и повторно нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 40 мл воды, экстрагируют дихлор-метаном, сушат над сульфатом магния, и в вакууме удаляют растворитель. Полученный маслянистый продукт используют для дальнейшей переработки.

в) 3-метокси-4-(2,2,2-трифторэтокси)-2-гидро-ксиметил-пиридин

8 г (33,8 ммоль) полученного на стадии б) соединения растворяют в 16 мл ледяной уксусной кислоты, и при размешивании при температуре 80°C добавляют 24мл уксусного ангидрида. Нагревают при температуре 110°C в течение 2 часов, затем охлаждают до 80°C, и к реакционной смеси каплями добавляют 40 мл метанола. Затем сгущают в вакууме, маслянистый остаток добавляют к 75 мл 2 н. метанольной гидроокиси натрия и размешивают в течение 30 минут. После обработки активным углем и фильтрации сгущают в вакууме, к остатку добавляют 50 мл воды, экстрагируют дихлорметаном, сушат над сульфатом магния, сгущают, и остаток обрабатывают простым диизопропиловым эфиром. Получают 3,9 г продукта в виде бесцветных кристаллов. Точка плавления: 107-108°C.

г) 3-метокси-4-(2,2,2-трифторэтилокси)пиридин-2-карбоновая кислота

0,8 г (3,3 ммоль) вышеуказанного спирта растворяют в растворе 0,3 г гидроокиси калия в 25 мл воды, и при размешивании при температуре 100°C порциями добавляют 1,6 г перманганата калия. После обесцвечивания в горячем состоянии отсасывают от образовавшегося пиролюзита, дважды промывают горячей водой, сгущают в вакууме до трети объёма, и добавлением концентрированной соляной кислоты доводят до значения pH=1. После этого сгущают в вакууме, остаток обрабатывают безводным этанолом, и фильтрацией отделяют нерастворимое. Из фильтрата получают 0,73 г продукта. Точка плавления: 157°C.

д) Для получения целевого соединения 0,58 г (2,3 ммоль) полученной на стадии г) карбоновой кислоты суспендируют в 100 мл безводного тетрагидрофурана, при температуре 20°C при размешивании добавляют 322 мг (2,3 ммоль) гидрохлорида сложного этилового эфира глицина, 0,64 мл (5 ммоль) N-этилморфолина, 350 мг (2,6 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензотриазола и 537 мг (2,6 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида, и размешивают при температуре 20°C в течение 48 часов. Затем нерастворимое отделяют фильтрацией, сгущают в вакууме, остаток подают в этилацетат, нерастворимое отделяют фильтрацией, фильтрат размешивают вместе с 100 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, органическую фазу сушат, сгущают в вакууме, и остаток простым диизопропиловым эфиром доводят до кристаллизации. Получают 0,45 г бесцветного кристаллического продукта. Точка

плавления: 80-82°C.

Пример 47

Амид сложного глицилэтилового эфира 4-хлор-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) 4-хлор-2-гидроксиметил-3-метокси-пиридин

30 г (173 ммоль) N-оксида 4-хлор-3-метокси-2-метилпиридина (см. пример 38а) растворяют в 100 мл ледяной уксусной кислоты, при температуре 80°C при размешивании каплями добавляют 150 мл уксусного ангидрида, и размешивают при температуре 110°C в течение 2 часов. Затем охлаждают до 80°C, каплями добавляют 200 мл метанола, кипятят в течение 15 минут, и после охлаждения сгущают в вакууме. Остаток поглощают в метаноле и подают в 300 мл 1,5 н. метанольного натрового щёлоча, после чего размешивают при температуре 20°C в течение 30 минут, сгущают в вакууме, и остаток поглощают в воде. Затем трижды экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу сушат, сгущают, и остаток доводят до кристаллизации с использованием петролейного эфира. Получают 23 г продукта. Точка плавления: 64-66°C.

б) 4-хлор-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

8,65 г (50 ммоль) полученного на стадии а) спирта растворяют в смеси 0,8 г гидроокиси и 60 мл воды, и при температуре 60°C при размешивании порциями добавляют перманганат калия до прекращения обесцвечивания (12 г, 75 ммоль). По истечении часа при температуре 60°C отсасывают от пиролюзита, промывают горячей водой, фильтрат в вакууме сгущают до объёма 200 мл, и при охлаждении добавлением концентрированной соляной кислоты доводят до pH=1. После растирания при охлаждении продукт кристаллизуется. Из маточного раствора путём обработки простым петролейным эфиром можно получить дальнейшее количество продукта. Общее количество продукта составляет 4,2 г. Точка плавления: 116-117°C (при выделении газа).

в) Для получения целевого соединения 4,7 г (25 ммоль) полученной на стадии б) карбоновой кислоты суспендируют в 200 мл безводного дихлорметана, при температуре 20°C при размешивании последовательно добавляют 3,5 г (25 ммоль) гидрохлорида сложного этилового эфира глицина, 6,4 мл (50 ммоль) N-этилморфолина, 3,8 г (28 ммоль) 1-гидрокси-(1H)-бензотри-азола и 5,15 г (25 ммоль) N,N'-ди-циклогексил-карбодиимида, и размешивают при температуре 20°C в течение 20 часов. Затем нерастворимое отделяют фильтрацией, органическую фазу встряхивают вместе с насыщенным водным раствором карбоната натрия, сушат, сгущают в вакууме, и остаток (6 г масла) подвергают хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата в качестве элюента, в результате чего получают 5,4 г маслянистого продукта.

Пример 48

Амид сложного глицилэтилового эфира 3,6-ди-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) N-оксид 3,6-диметокси-2-метилпиридина

1,15 г (50 ммоль) натрия растворяют в 100 мл безводного метанола, и при размешивании при температуре 20°C добавляют 7,4 г (40 ммоль) N-оксида 3-метокси-2-метил-6-нитропиридина. Затем нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов, после охлаждения сгущают в вакууме, остаток поглощают в воде и экстрагируют дихлорметаном. После этого органическую фазу сушат, сгущают, и остаток доводят до кристаллизации с использованием диизопропилового эфира. Получают 7 г продукта. Точка плавления: 63-65°C.

б) 3,6-диметокси-2-гидроксиметилпиридин

7 г (41,4 ммоль) полученного на стадии а) соединения аналогично примеру 46в) подвергают взаимодействию с ледяной уксусной кислотой и уксусным ангидридом, и полученный ацетат подвергают омылению с использованием 1,5 н. метанольного натрового щёлоча. Получают 5,6 г маслянистого продукта, который подвергают дальнейшей переработке.

в) 3,6-диметоксипиридин-2-карбоновая кислота

5,6 г (33 ммоль) полученного на стадии б) соединения и 2,4 г гидроокиси калия растворяют в 150 мл воды, и при размешивании при температуре 60°C порциями добавляют 15 г (100 ммоль) перманганата калия. После этого отсасывают от образовавшегося пиролюзита, который дважды промывают горячей водой, объединённую водную фазу сгущают до объёма 100 мл, и при охлаждении льдом добавлением концентрированной соляной кислоты доводят до значения pH=1. Затем сгущают в вакууме, остаток обрабатывают этилацетатом и этанолом, нерастворимое отделяют фильтрацией, и сгущают в вакууме. Остаток доводят до кристаллизации с использованием диэтилового эфира. Получают 4 г продукта. Точка плавления: 131-132°C (при выделении газа).

г) Для получения целевого соединения 2,2 г (12 ммоль) полученной на стадии в) карбоновой кислоты суспендируют в 300 мл безводного дихлорметана, при размешивании добавляют 1,68 г (12 ммоль) гидрохлорида сложного этилового эфира глицина, 3,25 мл (25 ммоль) N-этил-морфолина, 1,62 г (12 ммоль) 1-гидрокси-(1H)-бензотриазола и 5,2 г (12 ммоль) N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)карбодиимид-метил-п-толуол-сульфоната, и размешивают при температуре 20°C в течение 20 часов. Затем нерастворимое отделяют фильтрацией, встряхивают раз с водой, раз с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, органическую фазу сушат, сгущают в вакууме, и доводят до кристаллизации простым диизопропиловым эфиром. Получают 2 г продукта. Точка плавления: 93-95°C.

Пример 49

Амид сложного глицилового эфира 3-метокси-6-(3-метилбутилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 60-62°C (из простого диизопропилового эфира).

Пример 50

Амид сложного глицилового эфира 3-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 141-142°C (при выделении газа, из простого диизопропилового эфира).

Данный сложный этиловый эфир получают путём гидрирования в присутствии катализатора амида сложного глицилэтилового эфира 4-хлор-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (см. пример 47в), который получают из 4-хлор-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (точка плавления: 119-120°C, из N-оксида 4-хлор-3-метокси-2-метилпиридина путём взаимодействия с уксусным ангидридом и ледяной уксусной кислотой с последующим окислением производного 2-гидрокси-метилпиридина) (см. примеры 47а, б) и гидрохлорида сложного этилового эфира глицина.

#### Пример 51

Амид сложного глицилэтилового эфира 3-бутилоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) 3-н-бутилоксипиридин-2-карбоновая кислота

К 9,8 г (70 ммоль) 3-гидроксипиридин-2-карбоновой кислоты в 150 мл N,N-диметилацетамида при температуре 20°C при размешивании порциями добавляют 6 г (150 ммоль) гидрида натрия (в виде 60%-ной суспензии в минеральном масле). По истечении 30 минут каплями добавляют 15 мл (140 ммоль) бутилбромид, и в течение 2,5 часов нагревают при температуре 95-125°C. После охлаждения сгущают в вакууме, обрабатывают водным раствором бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном, и после сушки остаток очищают путём хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента этилацетата.

Полученный таким образом, маслянистый продукт (13 г) подают в 250 мл 1,5 н. метанольного натрового щёлоча, размешивают при температуре 20°C в течение 30 минут, сгущают в вакууме, поглощают в 200 мл воды и экстрагируют дихлорметаном. После этого водную фазу добавлением концентрированной водной соляной кислоты доводят до значения pH=1, сгущают в вакууме, и остаток обрабатывают сперва этилацетатом, а затем безводным этанолом. Полученные растворы сгущают, и остаток доводят до кристаллизации с использованием ацетона. Получают 9,3 г продукта (точка плавления: 93-95°C), который согласно <sup>1</sup>H-ЯМР содержит примерно 20% 3-гидроксипиридин-2-карбоновой кислоты.

б) К 4 г (20 ммоль) полученного на стадии а) продукта в 200 мл безводного тетрагидрофурана и 100 мл безводного ацетонитрила при температуре 20°C при размешивании добавляют 2,8 г (20 ммоль) гидрохлорида сложного этилового эфира глицина, 5,2 мл (40 ммоль) N-этил-мор-фолина, 2,7 г (20 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензотри-азола и 3,0 мл (20 ммоль) N,N'-диизопропилкарбодиимида, и размешивают при температуре 20°C в течение 20 часов.

После переработки (обработки раствором бикарбоната натрия, отделения выпавшей диизопропилмочевины) в результате хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента сперва смеси этилацетата и н-гептана в соотношении 1:1, а затем чистого этилацетата, получают 3,5 г маслянистого продукта, содержащего ещё N,N'-диизопропилмочевину.

#### Пример 52

Амид сложного глицилового эфира 3-(4-хлор-бензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный 4-хлорбензиловый эфир 3-(4-хлорбензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

8,4 г (60 ммоль) 3-гидроксипиридин-2-карбоновой кислоты в течение 3 часов при температуре 110°C подвергают алкилированию аналогично примеру 51а) в среде N,N-диметилацетамида с использованием 5,2 г (примерно 130 ммоль, 60%) гидрида натрия и 19,3 г (120 ммоль) 4-хлорбензилхлорида. После сгущения в вакууме и экстракции раствором бикарбоната натрия остаток очищают путём хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси гептана и этилацетата в соотношении 1:1, и из соответствующих фракций с использованием диизопропилового эфира до кристаллизации доводят 14,8 г продукта. Точка плавления: 92-94°C.

б) 3-(4-хлорбензилокси)пиридин-2-карбоновая кислота

9,7 г (25 ммоль) полученного на стадии а) сложного эфира подвергают омылению в течение 24 часов при температуре 20°C с использованием 200 мл 1,5 н. метанольного натрового щёлоча. В результате переработки (сгущения, поглощения остатка в воде, экстракции дихлорметаном и подкисления) получают 6,5 г продукта. Точка плавления: 144°C (из воды, разложение).

в) Для получения целевого соединения 3,2 г (12 ммоль) полученной на стадии б) пиридин-2-карбоновой кислоты аналогично примеру 48 г) подвергают взаимодействию с 1,7 г (12 ммоль) гидрохлорида сложного этилового эфира глицина, 1,62 г (12 ммоль) 1-гидрокси-(1Н)-бензотриазола, 3,3 мл (25 ммоль) N-этилморфолина и 5,2 г (12 ммоль) N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфоната. После переработки с использованием простого диизопропилового эфира до кристаллизации доводят 3,0 г продукта. Точка плавления: 106-108°C.

#### Пример 53

Амид сложного глицилэтилового эфира 3-(3-метоксибензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный 3-метоксибензиловый эфир 3-(3-метоксибензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Аналогично примеру 52а) из 8,4 г (60 ммоль) 3-гидроксипиридин-2-карбоновой кислоты и 3-метоксибензилхлорида в результате хроматографии на силикагеле получают 10 г продукта в виде бесцветного масла, которое подвергают дальнейшей обработке.

б) 3-(3-метоксибензилокси)пиридин-2-карбоновая кислота

10 г полученного на стадии а) сложного эфира подвергают омылению с использованием 300 мл 1,5 н. метанольного натрового щёлоча. Получают 7,5 г продукта. Точка плавления: 147°C (разложение, из водной соляной кислоты).

в) Для получения целевого соединения 3,2 г (12 ммоль) полученной на стадии б) карбоновой кислоты подвергают взаимодействию аналогично примеру 52в). Выделяют 3,6 г маслянистого сырого продукта, который согласно <sup>1</sup>H-ЯМР-спектру содержит ещё N-этилморфолин. Из данного продукта получают чистое

соединение. Точка плавления: 135-137°C (из смеси простого диизопропилового эфира и этилацетата).

Пример 54

Амид сложного глицилэтилового эфира 3-(2-фенилэтилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

а) 3-(2-фенилэтилокси)пиридин-2-карбоновая кислота

Аналогично примеру 51а) 8,4 г (60 ммоль) 3-гидроксипиридин-2-карбоновой кислоты подвергают алкилированию с использованием гидрида натрия и 2-фенилэтилбромидом в среде N,N-диметилацетамида. В результате колоночной хроматографии получают 10 г маслянистого продукта, который подвергают омылению аналогично примеру 51а) с использованием метанольного натрового щёлока. Получают 3 г продукта (точка плавления: 145°C (при вспенивании, из ацетона)), который согласно <sup>1</sup>H-ЯМР-спектру содержит примерно 25% 3-гидрокси-пиридин-2-карбоновой кислоты.

б) Для получения целевого соединения аналогично примеру 51б) 2,9 г полученного на стадии а) соединения подвергают взаимодействию с гидрохлоридом сложного этилового эфира глицина, N-этилморфолином, 1-гидрокси-1H-бензотриазолом и N,N-дициклогексилкарбодиимидом. После переработки сырой продукт подвергают хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата в качестве элюента. В качестве побочного продукта элюируют сперва амид сложного глицилэтилового эфира 3-гидрокси-пиридин-2-карбоновой кислоты, который из соответствующих фракций доводят до кристаллизации с использованием петролейного эфира (1,1 г, точка плавления 86-88°C, сильно флуоресцирующий в ультрафиолетовом свете). После этого из соответствующих фракций целевой продукт доводят до кристаллизации с использованием диизопропилового эфира. Получают 1,7 г продукта. Точка плавления: 73-75°C.

Пример 55

Амид сложного глицилэтилового эфира 3-(4-трифторметилбензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 107-109°C.

Пример 56

Амид сложного глицилэтилового эфира 3-(4-(2-пропил)бензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Бесцветное масло.

Пример 57

Амид сложного глицилэтилового эфира 3-(4-фторбензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 97-99°C (из простого диизопропилового эфира).

Пример 58

Амид сложного глицилэтилового эфира 3-(4-(2-(4-метоксифенил)этиламино)-карбонил)бензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты

Точка плавления: 141-143°C (из смеси простого диэтилового эфира и этилацетата в соотношении 9:1).

Пример 59

Амид сложного глицилэтилового эфира 4-метоксиизохинолин-3-карбоновой кислоты

а) Известным методом (см. M. Suzuki и др., Synthesis, 1978 г., стр. 461) получают сложный метиловый эфир 1,2-дигидро-4-гидрокси-1-оксоизо-хинолин-3-карбоновой кислоты.

б) Из полученного на стадии а) соединения с использованием триметилсилилдиазометана в среде метанола и ацетонитрила получают сложный метиловый эфир 1,2-дигидро-4-метокси-1-оксоизохинолин-3-карбоновой кислоты. Точка плавления: 177-179°C (из смеси этилацетата и гексана).

в) Из полученного на стадии б) соединения с использованием фосфорорксихлорида получают сложный метиловый эфир 1-хлор-4-метокси-изо-хинолин-3-карбоновой кислоты. Точка плавления: 108°C (из этилацетата).

г) Из полученного на стадии в) соединения путём гидрирования на палладиевом катализаторе (палладия на угле) получают сложный метиловый эфир 4-метоксиизохинолин-3-карбоновой кислоты. Точка плавления: 129°C (из простого метил-трет, бутилового эфира).

д) Из полученного на стадии г) соединения путём омыления получают 4-мет-оксиизохинолин-3-карбоновую кислоту. Точка плавления: 185-189°C (из водной соляной кислоты).

е) Целевое соединение получают из полученного на стадии д) соединения и гидрохлорида сложного метилового эфира глицина путём взаимодействия с дициклогексилкарбодиимидом и 1-гидроксибензотриазолом в среде тетрагидрофурана в присутствии N-этилморфолина; маслянистое вещество. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>); δ=4,33 (д, CH<sub>2</sub>-глицин).

Пример 60

Амид сложного глицилбензилового эфира 5-метоксикарбонил-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) 1-оксид 5-метоксикарбонилпиридин-2-кар-боновой кислоты

12 г (60 ммоль) сложного диметилового эфира пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты суспендируют в 30 мл ледяной уксусной кислоты, и при температуре 20°C при размешивании добавляют 13 мл 35%-ной перекиси водорода. Затем при перемешивании нагревают до внутренней температуры 100°C, причём при температуре 50°C образуется прозрачный раствор. Размешивают в течение 90 минут при температуре 100°C, после чего дают охлаждаться до 20°C, кристаллический осадок отсасывают, промывают водой, и в результате сушки получают 7,5 г продукта. Точка плавления: 160°C (разложение).

б) Сложный диметиловый эфир 3-хлорпиридин-2,5-дикарбоновой кислоты

17 мл тионилхлорида, 35 мл безводного хлороформа и 1,5 мл N,N-диметил-формамида при размешивании нагревают до температуры 60°C, и при данной температуре порциями добавляют 7,5 г полученного на стадии а) продукта. Размешивают в течение дальнейших 60 минут при температуре 60°C, и после охлаждения растворитель и избыточный реагент отгоняют в вакууме. К остатку добавляют

дихлорметан, комплекс N,N-ди-метил-формамида и соляной кислоты отсасывают и промывают дихлорметаном. К маточному раствору при охлаждении добавляют примерно 15 мл триэтиламина и 10 мл метанола и размешивают в течение 30 минут. После упаривания в вакууме остаток растворяют в 50 мл воды, трижды экстрагируют дихлорметаном, затем органическую фазу сушат, сгущают, и остаток подвергают хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента сперва н-гептана, а затем смеси н-гептана и этилацетата в соотношении 3:1. Из соответствующих фракций с использованием петролейного эфира до кристаллизации доводят 5,3 г продукта. Точка плавления: 36-38°C.

в) 3-метоксипиридин-2,5-дикарбоновая кислота

53 г (0,231 моль) полученного на стадии б) сложного диэфира растворяют в 500 мл метанола, и при размешивании при температуре 20°C добавляют 150 мл (0,81 моль) 30%-ного раствора метилата натрия в метаноле, причём температура повышается до 30°C. Нагревают с обратным холодильником в течение 4,5 часов, при температуре 20°C добавляют 300 мл воды и размешивают при температуре 35°C в течение 30 минут. Избыточный метанол отгоняют в вакууме, водную фазу при охлаждении добавлением полуконцентрированной водной соляной кислоты доводят до значения pH=2, бесцветный кристаллический продукт отсасывают и сушат. Получают 49 г продукта. Точка плавления: 185°C (выделение газа); разложение при 255°C.

г) Сложный диметиловый эфир 3-метоксипиридин-2,5-дикарбоновой кислоты (см. пример 63а))

д) 5-метоксикарбонил-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

Смесь данного соединения с изомерным сложным монометиловым эфиром получают из 3,4 г (15 ммоль) полученного на стадии г) сложного диэфира (см. пример 63а)) путём омыления разбавленным метанольным натровым щёлком (0,54 г (13,5 ммоль) гидроксида натрия). Кроме 0,8 г непрореагировавшего сложного диэфира получают 1,8 г смеси сложного моноэфира. Точка плавления: 152°C.

е) 1,8 полученной на стадии д) смеси подвергают конденсации аналогично примеру 63б) с использованием 2,9 г (8,6 ммоль) тозилата сложного бензилового эфира глицина в присутствии N-этилморфолина, 1-гидрокси-1Н-бензтриазола и N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуол-сульфоната. После переработки полученную маслянистую смесь (2,3 г) подвергают хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента дихлор-метана, содержащего до 2% метанола. Получают 0,82 г продукта. Точка плавления: 108°C. Кроме того, выделяют ещё 0,6 г маслянистого изомера.

Пример 61

Амид сложного глицилэтилового эфира 5-(циклогексиламинокарбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) 5-(циклогексиламинокарбонил)-3-метокси-пиридин-2-карбоновая кислота

Продукт получают аналогично примеру 63б) из 5-карбокси-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты и циклогексиламина. Точка плавления: 155°C (спекание при 80°C, из водной соляной кислоты).

б) Целевое соединение получают аналогично примеру 63в) из полученного на стадии а) соединения. Точка плавления: 187-188°C (из простого диэтилового эфира).

Пример 62

Амид сложного глицилэтилового эфира 5-(+)-дегидроабизетиламинокарбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) 5-(+)-дегидроабизетиламинокарбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

Смолистый продукт получают аналогично примеру 63а) из сложного метилового эфира 5-карбокси-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты и (+)-дегидроабиз-этиламина.

б) Целевое соединение получают аналогично примеру 63в) путём омыления полученного на стадии а) соединения. Точка плавления: начиная с 150°C при вспенивании, спекание при 120°C (из простого диэтилового эфира).

Пример 63

Амид сложного глицилэтилового эфира 5-((2-(4-фторфенил)этил)-аминокарбонил)-3-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный метиловый эфир 5-карбокси-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

10 г (50,7 ммоль) 3-метоксипиридин-2,5-дикарбоновой кислоты (см. пример 60в) суспендируют в 150 мл безводного метанола, добавляют 2 мл концентрированной серной кислоты и нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. Затем половину метанола отгоняют в вакууме, остаток подают в 400 мл ледяной воды, кристаллический остаток отсасывают и промывают водой. Затем остаток растворяют в 150 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, дважды экстрагируют дихлорметаном, каждый раз используя 80 мл, к бикарбонатной фазе при охлаждении добавляют полуконцентрированную водную соляную кислоту до достижения значения pH=1, выпавший продукт отсасывают и сушат. Получают 5 г продукта в виде бесцветных кристаллов. Точка плавления: 196-197°C. Из дихлорметановой фазы получают 1,7 г сложного диметилового эфира. Точка плавления: 53-55°C (из простого петролейного эфира).

б) 5-((2-(4-фторфенил)этил)-аминокарбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

3,2 г сложного метилового эфира 5-карбокси-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты суспендируют в 300 мл безводного дихлорметана, после чего при размешивании при температуре 20°C последовательно добавляют 2,0 мл (15 ммоль) 2-(4-фторфенил)этиламина, 1,95 мл (15 ммоль) N-этилморфолина, 2,2 г (16,5 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензтриазола и 6,35 г (15 ммоль) N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфоната, и продолжают размешивать в течение 24 часов. Затем

нерастворимое удаляют фильтрацией, органическую фазу по три раза экстрагируют водным раствором бикарбоната натрия, 1 н. водной соляной кислотой и водой, после чего органическую фазу сушат и сгущают. Получают 3,7 г сложного метилового эфира (точка плавления: 168-169°C), который подают в 150 мл 1,5 н. метанольной гидроокиси натрия. По истечении 30 минут сгущают, растворяют в 100 мл воды, и добавлением концентрированной водной кислоты доводят до значения pH=1. Кристаллический осадок отсасывают, промывают водой и сушат. Получают 3,4 г продукта. Точка плавления: 110°C (при вспенивании, спекание при 75°C).

в) Аналогично примеру 51б) 3,2 г (10 ммоль) полученного на стадии б) соединения подвергают взаимодействию с 1,4 г (10 ммоль) гидрохлорида сложного этилового эфира глицина, N-этилморфолином, 1-гидрокси-1Н-бензтриазолом и N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфонатом. После аналогичной переработки с использованием диизопропилового эфира до кристаллизации доводят 2,8 г бесцветного кристаллического продукта. Точка плавления: 170-171°C.

#### Пример 64

Гидрохлорид N-(((гексадецилокси)карбонил)метил)амида 3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

К 5,7 г (30 ммоль) 4-хлор-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты и 14,2 г (30 ммоль) тозилата сложного глицингексадецилового эфира (точка плавления примерно 90°C, полученный из глицина, 1-гексадеканола и п-толуолсульфо-кислоты на водоотделителе с толуолом) в 300 мл дихлорметана аналогично примеру 63б) и в) добавляют 7,7 мл (60 ммоль) N-этилморфолина, 4,5 г (33 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензотриазола и 12,8 г (30 ммоль) N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфоната, и перемешивают в течение 24 часов.

После этого нерастворимое удаляют отсасыванием, фильтрат встряхивают с водным раствором бикарбоната натрия, водой и водной соляной кислотой, затем органическую фазу сгущают, остаток (14 г) растворяют в 500 мл смеси тетрагидрофурана и метанола в соотношении 1:1, добавляют 10%-ный палладий на угле, и гидрируют при встряхивании.

По окончании поглощения водорода отсасывают от катализатора, фильтрат сгущают, и остаток подвергают хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата в качестве элюента. Соответствующие фракции сгущают, и остаток доводят до кристаллизации с использованием диизопропилового эфира. Получают 2,1 г целевого соединения в виде бесцветного вещества. Точка плавления: 63-65°C.

#### Пример 65

N-(((1-октилокси)карбонил)метил)амид 3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

2,5 г (13 ммоль) гидрохлорида 3-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (точка плавления 170°C, разложение (из этилацетата)), 5,5 мл (45 ммоль) N-этилморфолина, 2 г (15 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензотриазола, 4,7 г (13 ммоль) тозилата сложного глициноктилового эфира (полученного на водоотделителе с толуолом из глицина, октанола и паратолуолсульфокислоты) и 6,3 г (15 ммоль) N-цикло-гексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфоната (см. пример 64) в 350 мл безводного дихлорметана размешивают в течение 48 часов. После аналогичной примеру 64 обработки сырой продукт подвергают хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента дихлорметана, содержащего по-вышающееся до 2,5% количество метанола. Получают 3,6 г бесцветного маслянистого целевого соединения.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=4,26$  (д,  $\text{CH}_2$ -глицин).

#### Пример 66

N-(((1-бутилокси)карбонил)метил)амид 3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают аналогично примеру 65 с использованием тозилата сложного 1-бутилового эфира глицина. Точка плавления: 60-62°C (из дихлорметана).

#### Пример 67

Рацемат N-(((2-нонилокси)карбонил)метил)амида 3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

2,5 г (10 ммоль) гидрохлорида N-(карбокси-метил)амида 3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (точка плавления: 157°C, при выделении газа) суспендируют в 100 мл безводного тетрагидрофурана, после чего добавляют 1,6 мл (12 ммоль) триэтиламина, а затем при перемешивании каплями добавляют 2,4 г пивалоилхлорида, растворённого в небольшом количестве тетрагидрофурана. При этом температура повышается до 35-40°C.

По истечении 30 минут сгущают в вакууме, красноватый остаток подают в 100 мл безводного тетрагидрофурана, добавляют 1,6 мл триэтиламина, а затем при температуре 20°C добавляют 30 мл раствора 2-нонанола натрия в 2-нонанол (полученного из 30 мл 2-нонанола и 0,8 г (20 ммоль) гидроксида натрия). По истечении часа сгущают в вакууме, к остатку добавляют дихлорметан, встряхивают с 2 н. водным раствором хлорида аммония, органическую фазу сушат, сгущают в вакууме, и остаток (9 г) подвергают хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата в качестве элюента. Получают 1,1 г маслянистого бесцветного целевого соединения.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}$ ):  $\delta=3,95$  (д,  $\text{CH}_2$ -глицин).

#### Пример 68

N-(((4-гептилокси)карбонил)метил)амид 3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

2,5 г (10 ммоль) гидрохлорида N-(карбокси-метил)амида 3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты обрабатывают описанным в примере 67 методом, а затем при температуре 20°C добавляют 140 мл раствора 4-гептанолата натрия в 4-гептанол (полученного из 140 мл 4-гептанол и 0,6 г (25 ммоль) натрия в ультразвуковой ванне). По истечении 30 минут нагревают до 70-80°C в течение часа, и после охлаждения сгущают в вакууме. Остаток подают в воду, экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу сгущают в вакууме и сушат. Маслянистый сырой продукт кристаллизуется по истечении примерно 15 часов. Точка плавления: 75-78°C.

Пример 69

N-((N-октилокси)карбонил)метил)амид 3-бен-зилоксипиридин-2-карбоновой кислоты

1,1 г (5 ммоль) 3-бензилоксипиридин-2-карбоновой кислоты подвергают конденсации аналогично примеру 65 с использованием тозилата сложного 1-октилового эфира глицина. Без осуществления колоночной хроматографии получают 1,3 г целевого соединения в виде светлорозового масла. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO): δ=5,24 (с, CH<sub>2</sub>-бензил).

Пример 70

N-(((1-бутилокси)карбонил)метил)амид 3-бен-зилоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают аналогично примеру 69 с использованием тозилата сложного 1-бутилового эфира глицина. После экстракции органической фазы насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, 1 н. соляной кислотой и водой, сушки и сгущения остаток доводят до кристаллизации с использованием смеси простого эфира и простого петролейного эфира. Точка плавления: 55-8°C.

Пример 71

N-((бензилокси)карбонил)метиламид 5-(((3-(1-бутилокси)пропил)амино)карбонил)-3-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный метиловый эфир 5-(((3-(1-бутилокси)пропил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

К 2,1 г (10 ммоль) сложного метилового эфира 5-карбокси-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты в 100 мл безводного тетрагидрофурана при размешивании при температуре 10°C каплями добавляют 1,7 мл (20 ммоль) оксалилхлорида и 2 капли N,N-диметилформамида, растворённые в тетрагидрофуране, и полученную реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при температуре 10°C и в течение часа при температуре 20°C. Затем сгущают, остаток растворяют в дихлорметане, а после этого при температуре 0°C добавляют 6,8 мл (50 ммоль) триэтиламина и затем 1,3 г (1,5 мл, 10 ммоль) 3-буксоксипропиламина, растворённого в дихлорметане.

По истечении 30 минут дают нагреваться до комнатной температуры, экстрагируют водой, раствором бикарбоната натрия и водной 1 н. соляной кислотой, органическую фазу сушат, сгущают, и остаток доводят до кристаллизации с использованием смеси диэтилового эфира и петролейного эфира в соотношении 3:1. Получают 2,3 г продукта. Точка плавления: 51-53°C.

б) Полученное на стадии а) соединение подвергают омылению известным методом, и 1,5 г (5 ммоль) аморфной сушенной 5-(((3-(1-бутилокси)пропил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты подвергают взаимодействию вышеописанным образом с тозилатом сложного бензилового эфира глицина, N-этилморфолином, 1-гидрокси-1Н-бензотриазолом и N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфонатом. До кристаллизации с использованием ацетона доводят 1,42 г целевого соединения. Точка плавления: 97-99°C.

Пример 72

N-(((1-бутилокси)карбонил)метил)амид 5-(((3-(1-бутилокси)пропил)амино)карбонил)-3-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают аналогично примеру 71 с использованием тозилата сложного 1-бутилового эфира глицина (точка плавления: 80-82°C (из толуола)). Точка плавления: 115-117°C.

Пример 73

N-(((бензилокси)карбонил)метил)амид 5-(((3-лаурилокси)пропил)амино)карбонил-3-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают аналогично примеру 71 с использованием 3-лаурилоксипропиламина. Точка плавления: начиная с 109-111°C (из простого диизопропилового эфира).

Пример 74

N-((бензоксилкарбонил)метил)амид 5-(2-метоксиэтил)амино)карбонил)-3-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают аналогично примеру 71 с использованием 2-метоксиэтиламина.

а) 5-(((2-метоксиэтил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

Точка плавления: 160-161°C (при выделении газа, из этилацетата).

б) Целевое соединение доводят до кристаллизации с использованием диизопропилового эфира. Точка плавления: 129-131°C.

Пример 75

N-((этилокси)карбонил)метил)амид 5-(((4-(1-бутилокси)фенил)амино)карбонил)-3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный метиловый эфир 5-карбокси-3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты получают аналогично примеру 63а). Точка плавления: 182-184°C (из водной соляной кислоты).

б) Сложный метиловый эфир 5-(((4-(1-бутилокси)фенил)амино)карбонил)-3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты получают из соединения стадии а) с использованием оксалилхлорида и 4-(1-бутилокси)анилина. Точка плавления: 121-123°C (из простого диэтилового эфира).

в) 5-(((4-(1-бутилокси)фенил)амино)карбонил)-3-хлорпиридин-2-карбоновую кислоту получают путём омыления соединения стадии б). Точка плавления: 163-164°C (из водной соляной кислоты).

г) Целевое соединение получают аналогично примеру 63в) из соединения стадии в) путём конденсации (N-этилморфолин, 1-гидрокси-1Н-бензотриазол, N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфонат) с использованием гидрохлорида сложного этилового эфира глицина. Точка плавления: 177-179°C (из этанола).

Пример 76

1-оксид N-(((этилокси)карбонил)метил)амида 3-(4-хлорбензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты 0,7 г (2 ммоль) целевого соединения примера 52 растворяют в дихлорметане и подвергают взаимодействию с 1,41 г 3-хлорнадбензойной кислоты. Размешивают в течение часа при температуре 20°C, после чего вводят аммиак до прекращения осаждения, фильтруют, фильтрат сгущают, и маслянистый остаток доводят до кристаллизации с использованием диэтилового эфира. Точка плавления: 70-72°C.

#### Пример 77

Амид сложного глицилбензилового эфира 5-метоксикарбонил-3-(2-метил-1-пропилокси)-пиримидин-2-карбоновой кислоты

а) 3-(2-метил-1-пропилокси)-пиридин-2,5-дикарбоновая кислота

Аналогично примеру 60в) 3,5 г (146 ммоль) натрия растворяют в 350 мл. 2-метил-1-пропанола (изобутилового спирта), и при размешивании при температуре 20°C добавляют 13,7 г (55 ммоль) 3-хлорпиридин-2-сложного этилового эфира-5-сложного метилового эфира карбоновой кислоты (полученного аналогично примеру 60б). Затем размешивают при температуре 80°C в течение 90 минут, после охлаждения сгущают в вакууме, остаток поглощают в 200 мл 1 н. метанольной гидроокиси натрия и размешивают при температуре 20°C. По истечении 15 минут раствор становится мутным. Добавляют воду до прозрачности раствора, размешивают в течение часа, сгущают в вакууме, водный раствор подкисляют добавлением водной соляной кислоты, кристаллический продукт отсасывают, промывают, сушат, и получают 10,6 г дикарбоновой кислоты. Точка плавления: 192°C (разложение).

б) Сложный диметилловый эфир 3-(2-метил-1-пропилокси)-пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты

Маслянистый продукт получают из дикарбоновой кислоты стадии а) в условиях этерификации (метанол и соляная кислота) и в результате переработки (промывки водой, экстракции этил ацетатом).

в) К 3,2 г (12 ммоль) полученного на стадии в) сложного диэфира в 25 мл метанола добавляют 0,48 г (12 ммоль) гидроокиси натрия, растворённой в 50 мл метанола, и размешивают в течение 90 минут при температуре 65°C. Затем при охлаждении подкисляют добавлением разбавленной водной соляной кислоты, и метанол удаляют в вакууме. Аналогично примеру 63б) 2,5 г (10 ммоль) полученной таким образом смеси сложного моноэфира в 250 мл дихлорметана размешивают вместе с 3,4 г (10 ммоль) тозилата сложного бензилового эфира глицина, 1,4 г (10 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензтриазола, 2,6 мл (20 ммоль) N-этил-морфолина и 4,3 г (10 ммоль) N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодимид-метил-п-толуолсульфоната в течение 24 часов при температуре 20°C. После этого нерастворимое отделяют фильтрацией, фильтрат экстрагируют водным раствором бикарбоната натрия, разбавленной соляной кислотой и водой, органическую фазу сушат, сгущают, и остаток подвергают хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси н-гептана и этилацетата в соотношении 1:1. Из соответствующих фракций получают 0,8 г бесцветного целевого соединения. Точка плавления: 103-105°C. Кроме того, получают 1,1 г изомерного смолистого продукта.

#### Пример 78

Амид сложного глицилэтилового эфира 5-(((4-н-бутилокси)фенил)амино)карбонил-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный метиловый эфир 5-(((4-н-бутилокси)фенил)амино)карбонил-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

3,2 г 15 ммоль сложного метилового эфира 5-карбоксы-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (см. пример 63а) аналогично примеру 63б) подвергают взаимодействию с 2,5 г (15 ммоль) 4-н-бутоксанилина и приведёнными в указанном примере реагентами. К кристаллизации с использованием диэтилового эфира доводят 3,9 г продукта (точка плавления: 138-141°C).

б) 5-(((4-н-бутилокси)фенил)амино)карбонил-3-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

3,2 г полученного на стадии а) сложного эфира подвергают омылению с использованием 100 мл 1,5 н. метанольного натрового щёлоча при температуре 20°C. Получают 2,7 г продукта из водной соляной кислоты. Точка плавления: 128-130°C, начиная с 120°C спекание.

в) N-(этоксикарбонилметил)амид 5-(((4-н-бутилокси)фенил)амино)карбонил-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Для получения целевого соединения 2,7 г (7,8 ммоль) полученной на стадии а) пиридин-2-карбоновой кислоты в 500 мл безводного дихлорметана размешивают вместе с 1,1 г (7,8 ммоль) гидрохлорида сложного этилового эфира глицина, 3,0 мл (23,4 ммоль) N-этилморфолина, 1,2 г (8,6 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензтриазола и 3,3 г (7,8 ммоль) N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодимид-метил-п-толуолсульфоната в течение 24 часов при температуре 20°C. Затем нерастворимое отделяют фильтрацией, органическую фазу последовательно экстрагируют водой, водным раствором бикарбоната натрия, 1 н. водной соляной кислотой и водой, причём используют по 200 мл, сушат над сульфатом магния, сгущают в вакууме, и остаток доводят до кристаллизации с использованием диэтилового эфира. Получают 2,4 г продукта. Точка плавления: 193-195°C.

#### Пример 79

((N-этоксикарбонил)метил)амид 5-(((4-(1-гексилокси)фенил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный метиловый эфир 5-(((4-н-гексил-окси)фенил)амино)карбонил-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты получают из сложного метилового эфира 5-карбоксы-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты и 4-гексилоксанилина. Точка плавления: 118-119°C (из диэтилового эфира).

б) Путём омыления получают 5-(((4-н-гексилокси)фенил)амино)карбонил-3-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту. Точка плавления: 160-162°C, спекание при 148°C (из смеси водной соляной кислоты



и тетрагидрофурана).

в) Целевое соединение получают аналогично примеру 63б) из 4,2 г полученного на стадии б) соединения. С использованием этилацетата к кристаллизации доводят 4,0 г продукта. Точка плавления: 157-159°C.

Пример 80

N-(этоксикарбонилметил)амид 5-(((4-н-децил-фенил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты получают из 5-(((4-н-децил-фенил)амино)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (точка плавления: 160°C, разложение; из смеси водной соляной кислоты и тетрагидрофурана) и гидрохлорида сложного этилового эфира глицина. Точка плавления: 155-157°C (из ди-изопропилового эфира).

Пример 81

N-((этилкарбонил)метил)амид 3-(4-((+)-дегид-роабиэтиламино)карбонил)-бензилокси)пиридин-2-карбоновой кислоты.

Точка плавления: примерно 80°C (аморфное вещество, из этилацетата).

Пример 82

Рацемат сложного этилового эфира N-(3-бензилоксипиридил-2-карбонил)аланина  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=5,13$  (с,  $\text{CH}_2$ )

Пример 83

Сложный трет.бутиловый эфир N-(3-бензилоксипиридил-2-карбонил)-L-фенилаланина

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{COCl}_3$ ):  $\delta=5,12$  (с,  $\text{CH}_2$ )

Пример 84

Сложный метиловый эфир N-(3-бензилоксипиридил-2-карбонил)глицина Точка плавления: 81-82°C (из этилацетата).

Пример 85

N-((трет.бутилоксикарбонил)метил)амид 5-((1-бутилокси)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) Сложный ди-1-бутиловый эфир 3-ме-токсипиридин-2,5-дикарбоновой кислоты

5,0 г сложного диметилового эфира 3-метоксипиридин-2,5-дикарбоновой кислоты (см. пример 63а) растворяют в 100 мл 1-бутанола, добавляют 1,5 мл концентрированной серной кислоты и кипятят в течение 2 часов, причём отгоняют часть растворителя. После охлаждения сгущают в вакууме, остаток подают в дихлорметан, экстрагируют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, органическую фазу сушат и сгущают. Получают 6 г маслянистого сырого продукта.

б) Комплекс бис[5-((1-бутилокси)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты] и меди (II)

6 г (20 ммоль) полученного на стадии а) маслянистого продукта растворяют в 10 мл метанола, а затем добавляют к раствору 4,8 г (20 ммоль) тригидрата нитрата меди (II) в 100 мл метанола, и кипятят в течение 4 часов. Затем охлаждают до 0-5°C, кристаллический осадок отсасывают и промывают диэтиловым эфиром. Получают 4,2 г сине-зеленоватого продукта. Точка плавления: 267°C (разложение).

в) 5-((1-бутилокси)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

4 г полученного на стадии б) комплекса меди суспендируют в 75 мл 1,4-диоксана. При размешивании в течение 30 минут вводят газовый сероводород, осадок (сульфид меди) отсасывают над кизельгуром, промывают 1,4-диоксаном (при дальнейшем введении сероводорода не получается дополнительного осадка), и фильтрат сгущают в вакууме. Остаток доводят до кристаллизации с использованием петролейного эфира. Точка плавления: 96-98°C.

г) Целевое соединение получают путём конденсации 0,76 г (3 ммоль) соединения стадии в) с использованием 0,52 г (3 ммоль) гидрохлорида сложного трет. бутилового эфира глицина, 1,2 мл (9 ммоль) N-этилморфолина, 0,45 г (3,3 ммоль) 1-гидрокси-1Н-бензотриазола и 1,3 г (3 ммоль) N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)-карбодии-мид-метил-п-толуолсульфоната. Получают 0,8 г бесцветного кристаллического продукта. Точка плавления: 50-52°C (из петролейного эфира).

Пример 86

N-(((1-бутилокси)-карбонил)метил)амид 5-((1-бутилокси)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

Целевое соединение получают из приведённой в примере 65в) пиридин-2-карбоновой кислоты путём конденсации с использованием тозилата сложного 1-бутилового эфира глицина. Точка плавления: 80-81°C (из петролейного эфира).

Пример 87

N-(((1-бутилокси)-карбонил)метил)амид 5-((1-гексилокси)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты

а) Комплекс бис[5-((1-гексилокси)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты] и меди (II)

6,6 г (18 ммоль) сложного ди-1-гексилового эфира 3-метоксипиридин-2,5-ди-карбоновой кислоты, полученного аналогично примеру 85а) с использованием 1-гексанола путём переэтерификации на кислотном катализаторе, подвергают взаимодействию аналогично примеру 85б). Получают 4,6 г комплекса меди (II). Точка плавления: 265°C (разложение, промывка диэтиловым эфиром).

б) 5-((1-гексилокси)карбонил)-3-метоксипиридин-2-карбоновую кислоту получают аналогично примеру 85в) из комплекса меди (II) стадии а) (3,4 г). Точка плавления: 108-110°C (из петролейного эфира).

в) Целевое соединение получают из 0,71 г (2,5 ммоль) кислоты стадии б) и 0,76 г (2,5 ммоль) тозилата

сложного 1-бутилового эфира глицина с использованием N-этилморфолина, 1-гидрокси-1Н-бензотриазола и 1-циклогексил-N'-(2-морфолино-этил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфоната. Выделяют 0,81 г продукта. Точка плавления: 53-55°C (из петролейного эфира).

Пример 88

N-(((1-бутилокси)карбонил)метил)амид 5-метоксикарбонил-3-(метилтио)пиридин-2-карбоновой кислоты

а) 3-(метилтио)пиридин-2,5-дикарбоновая кислота

4,6 г (12 ммоль) сложного дибензилового эфира 3-хлорпиридин-2,5-дикарбоновой кислоты при размешивании при температуре 20°C растворяют в 30 мл диметилсульфоксида и добавляют 5,0 г (70 ммоль) тиометанолата натрия, причём температура повышается до 80°C. Нагревают при температуре 140°C в течение часа, затем реакционную смесь охлаждают, добавляют воду, маслянистый слой отделяют, к водной фазе ДМСО добавляют концентрированную соляную кислоту до достижения значения pH=1, после чего выпавший продукт отсасывают. Получают 2,8 г жёлтого кристаллического продукта. Точка плавления: 223°C (разложение).

б) Сложный диметиловый эфир 3-(метил-тио)пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты.

К 2,8 г полученного на стадии а) соединения в 150 мл метанола добавляют 50 мл 1,4-диоксана, 40 мл тетрагидрофурана и полуконцентрированной серной кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов с получением раствора. После охлаждения сгущают в вакууме, к остатку добавляют 100 мл водного раствора бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу сушат и сгущают. Получают 1,4 г жёлтого кристаллического продукта. Точка плавления: 103-105°C.

в) Комплекс 5-метоксикарбонил-3-(метил-тио)пиридин-2-карбоновой кислоты и меди (II)

1,3 г полученного на стадии б) сложного диметилового эфира 3-(метилтио)пиридин-2,5-дикарбоновой кислоты подвергают взаимодействию аналогично примеру 85б). Получают 1,3 г зеленоватого кристаллического продукта. Точка плавления: выше 330°C.

г) 5-метоксикарбонил-3-(метилтио)пиридин-2-карбоновая кислота

1,3 г полученного на стадии в) соединения подвергают взаимодействию аналогично примеру 85в). Получают 0,72 г продукта. Точка плавления: 183-185°C.

д) Целевое соединение получают путём конденсации 0,68 г (3 ммоль) полученной на стадии г) пиридинкарбоновой кислоты с использованием 0,91 г (3 ммоль) тозилата сложного 1-бутилового эфира глицина (1-гидрокси-1Н-бенз-триазол, N-этилморфолин, N-циклогексил-N'-(2-морфолино-этил)-карбодиимид-метил-п-толуолсульфонат). Получают 0,57 г светложёлтого продукта. Точка плавления: 47-49°C (из петролейного эфира).

Пример 89

N-((метоксикарбонил)метил)амид 3-метокси-хинолин-2-карбоновой кислоты

а) 2-ацетил-3-гидроксихинолин, известный из D. W. Bayne и др., J.Chem. Soc. Chem. Comm., 1975 г., стр. 782. Точка плавления: 106°C (из водной соляной кислоты).

б) 2-ацетил-3-метоксихинолин получают из соединения стадии а) с использованием карбоната калия и метилйодида; маслянистый сырой продукт.

в) 3-метоксихинолин-2-карбоновую кислоту получают из соединения стадии б) с использованием гипохлорита калия в среде воды и диоксана. Точка плавления: 123°C (из простого метил-трет. бутилового эфира).

г) Целевое соединение получают с использованием дициклогексилкарбодиимида, 1-гидрокси-бензотриазола и гидрохлорида сложного метилового эфира глицина в среде тетрагидрофурана в присутствии N-этилморфолина. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО): δ=4,08 (д, CH<sub>2</sub>-глицин).