



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 154 635**⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 213/80//A 61 K 31/4412,**
31/455, A 61 P 25/28

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

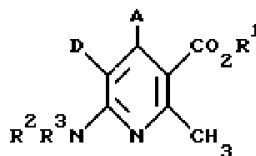
(21), (22) Заявка: 95114449/04, 28.08.1995
(24) Дата начала действия патента: 28.08.1995
(30) Приоритет: 29.08.1994 DE P 4430638.5
(46) Дата публикации: 20.08.2000
(56) Ссылки: EP 0282904 A2, 21.09.1988. EP 0088940 A1, 21.09.1983. SU 1049484 A, 23.10.1983.
(98) Адрес для переписки:
103064, Москва, ул. Казакова 16,
НИИР-Канцелярия "Патентные поверенные
Квашнин, Сапельников и Партнеры", Квашнину
В.П.

(71) Заявитель:
БАЙЕР АГ (DE)
(72) Изобретатель: Клаус УРБАНС (DE),
Зигфрид ГОЛЬДМАНН (DE), Ханс-Георг ХЕЙНЕ
(DE), Бодо ЮНГЕ (DE), Рудольф ШОХЕ-ЛООП
(DE), Хеннинг ЗОММЕРМЕЙЕР (DE), Томас
ГЛАЗЕР (DE), Рейлинде ВИТТКА
(DE), Жан-Мари-Виктор ДЕ ВРИ (BE)
(73) Патентообладатель:
БАЙЕР АГ (DE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АРИЛ-6-АМИНО-НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ СОЛИ

(57)
Изобретение относится к производным 4-арил-6-амино-никотиновой кислоты формулы I и их солям, где А - фенил, незамещенный или замещенный 1 - 3 одинаковыми или различными остатками из группы, включающей нитро, циано, фенил, галоген и трифторметил, или неразветвленной или разветвленной алкилтиогруппой с 1-6 атомами углерода или неразветвленным или разветвленным алкоксилем с 1-6 атомами углерода, D - циано или нитро, R¹ - водород или C₁-C₈алкил, R² и R³ -водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆ацил,

при условии, если А означает фенил, незамещенный или замещенный в положении 4 хлором, метоксилом или нитрогруппой, D - циано и R² и R³ означают водород, то R¹ не означает этил. Соединения формулы I могут быть использованы в медицине в качестве модуляторов калиевых каналцев. 2 з.п.ф-лы, 6 табл.



RU 2 1 5 4 6 3 5 C 2

RU 2 1 5 4 6 3 5 C 2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 154 635** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 213/80//A 61 K**

31/4412, 31/455, A 61 P 25/28

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 95114449/04, 28.08.1995

(24) Effective date for property rights: 28.08.1995

(30) Priority: 29.08.1994 DE P 4430638.5

(46) Date of publication: 20.08.2000

(98) Mail address:
103064, Moskva, ul. Kazakova 16,
NIIR-Kantselarija "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i Partnery", Kvashninu V.P.

(71) Applicant:
BAJER AG (DE)

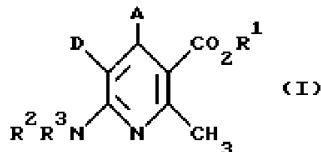
(72) Inventor: Klaus URBANS (DE),
Zigfrid GOL'DMANN (DE), Khans-Georg KhEJNE
(DE), Bodo JuNGE (DE), Rudolf ShOKhE-LOOP
(DE), Khenning ZOMMERMEJER (DE), Tomas
GLAZER (DE), Rejlinde VITTKA
(DE), Zhan-Mari-Viktor DE VRI (BE)

(73) Proprietor:
BAJER AG (DE)

(54) DERIVATIVES OF 4-ARYL-6-AMINONICOTINIC ACID AND THEIR SALTS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:
invention relates to derivatives of
4-aryl-6-aminonicotinic acid of the formula (I)
and their



salts where A is unsubstituted phenyl or
phenyl substituted with 1-3 similar or
different residues from the group involving
nitro-, cyano-group, phenyl, halogen atom
and trifluoromethyl-group or direct or

branched alkylthio-group with 1-6 carbon
atoms, or direct or branched alkoxy with
1-6 carbon atoms, D-cyano- or nitro-group;
R¹ is hydrogen atom or C₁₋₈-alkyl; R² and
R³ mean hydrogen atom, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-acyl
at condition that if A means unsubstituted
phenyl or phenyl substituted with chlorine
atom, methoxyl or nitro-group, D-cyano-group
at position 4 and R² and R³ mean hydrogen
atom then R¹ does not mean ethyl. Compounds
of the formula (I) can be used in medicine
as modulators of potassium channels. EFFECT:
valuable pharmacological properties of
compounds. 3 cl, 6 tbl, 34 ex

RU 2 1 5 4 6 3 5 C 2

RU 2 1 5 4 6 3 5 C 2

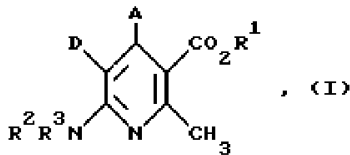
Изобретение относится к производным пиридина, в частности к новым производным никотиновой кислоты с ценными биологическими свойствами.

Из источников Collect. Czech. Chem. Commun. 56(10), стр. 2175 - 82, 1991 г., и Хим. гетероцикл. соедин., (11), стр. 1504 - 8, 1984 г. известны производные пиридина, представляющие собой сложные этиловые эфиры замещенной никотиновой кислоты, причем в качестве заместителей указаны метил (в положении 2), фенил (в положении 4), незамещенный или замещенный в положении 4-хлором, или метокси-, или нитрогруппой, цианогруппа (в положении 5) и аминогруппа (в положении 6).

Указанные источники не содержат данных по назначению сложных этиловых эфиров замещенной никотиновой кислоты.

Задачей изобретения является разработка новых производных замещенной никотиновой кислоты, обладающих биологической активностью, в частности проявляющих модулирующее калиевые каналцы действие.

Поставленная задача решается предлагаемыми производными 4-арил-6-амино-никотиновой кислоты общей формулы (I)



где А - фенил, незамещенный или замещенный 1 - 3 одинаковыми или различными остатками из группы, включающей нитро, циано, фенил, галоген и трифторметил, или неразветвленной или разветвленной алкилтиогруппой с 1-6 атомами углерода или неразветвленным или разветвленным алкоксилем с 1-6 атомами углерода,

D - циано или нитро,

R¹ - водород или неразветвленный или разветвленный алкил с 1 - 8 атомами углерода,

R² и R³ одинаковы или различны и означают водород или неразветвленный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода или неразветвленный или разветвленный ацил с 1-6 атомами углерода,

при этом, если А означает фенил, незамещенный или замещенный в положении 4 хлором, метоксильем или нитрогруппой, D - циано и R² и R³ одинаковы и означают водород, то радикал R¹ не означает этил, и их соли.

В качестве солей предпочитают физиологически приемлемые соли. Предпочтительными являются соли с неорганическими кислотами, такими, как, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота или серная кислота, или соли с органическими карбоновыми кислотами или сульфокислотами, такими, как, например, уксусная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, винная кислота, молочная кислота, бензойная кислота, или метансульфокислота, этансульфокислота, фенилсульфокислота, толуолсульфокислота или нафталиндисульфокислота.

Предпочтительными являются соединения общей формулы (I),

где А - фенил, незамещенный или замещенный 1 - 3 одинаковыми или различными остатками из группы, включающей нитро, циано, фтор, хлор, бром, йод, фенил и трифторметил, или неразветвленной или разветвленной алкилтиогруппой с 1-4 атомами углерода или неразветвленным или разветвленным алкоксилем с 1-4 атомами углерода,

D - циано или нитро,

R¹ - водород или неразветвленный или разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода,

R² и R³ одинаковы или различны и означают водород или неразветвленный или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода или неразветвленный или разветвленный ацил с 1-4 атомами углерода,

при этом, если А означает фенил, незамещенный или замещенный в положении 4 хлором, метоксильем или нитрогруппой, D - циано и R² и R³ одинаковы и означают водород, то радикал R¹ не означает этил, и их соли.

Особенно предпочтительными являются соединения общей формулы (I),

где

А - фенил, незамещенный или замещенный 1 - 2 одинаковыми или различными остатками из группы, включающей нитро, циано, фтор, хлор, бром, йод, фенил, трифторметил, метокси и метилтио,

D - циано или нитро,

R¹ - водород или неразветвленный или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода,

R² и R³ одинаковы или различны и означают водород или неразветвленный или разветвленный алкил с 1-3 атомами углерода или неразветвленный или разветвленный ацил с 1 - 3 атомами углерода,

при этом, если А означает фенил, незамещенный или замещенный в положении 4 хлором, метоксильем или нитрогруппой, D - циано и R² и R³ одинаковы и означают водород, то радикал R¹ не означает этил, и их соли.

Как уже указывалось, предлагаемые соединения общей формулы (I) обладают модулирующим калиевые каналцы действием и являются, тем самым, пригодными для применения в борьбе с церебральными заболеваниями и серповидно-клеточной анемией. В частности они представляют собой модуляторы каналцев, обладающие селективностью в отношении зависящих от кальция калиевых каналцев большой проводимости, в частности центральной нервной системы.

На основе этих фармакологических свойств они пригодны для приготовления лекарственных средств для лечения дегенеративных заболеваний центральной нервной системы, таких, как, например, деменции, как многоинфарктное слабоумие, первично дегенеративное слабоумие, пресенильное и старческое слабоумие (болезнь Альцгеймера), слабоумие в связи со СПИДом, и другие виды деменции, кроме того для лечения болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, а также

множественного склероза.

Кроме того, новые соединения пригодны для лечения функциональной слабости мозга в старости, мозгоорганического психосиндрома и расстройств памяти в старости.

Они пригодны для профилактики, лечения и борьбы с последствиями нарушений мозгового кровообращения, таких, как, например, церебральные ишемии, апоплексические удары, черепно-мозговые травмы, и субарахноидальные кровоизлияния.

Кроме того, они пригодны для лечения депрессий и психозов, например шизофрении, а также для лечения расстройств невроэндокринной секреции, секреции невротрансмиттеров и связанных с ними расстройств здоровья, таких, как, например, мания, алкоголизм, злоупотребление наркотиками, болезненная страсть или болезненное отношение к еде. Дополнительными областями применения новых соединений являются лечение мигрени, расстройств сна, невропатий. К тому же они пригодны в качестве болеутоляющих средств.

Возможно применять новые соединения и для лечения расстройств иммунной системы, в частности пролиферации Т-лимфоцитов, и для воздействия на гладкую мускулатуру, в частности матки, мочевого пузыря и бронхиального тракта, и для лечения связанных с этим болезней, например, астмы и недержания мочи, а также для лечения повышенного кровяного давления, аритмии, ангины и диабета.

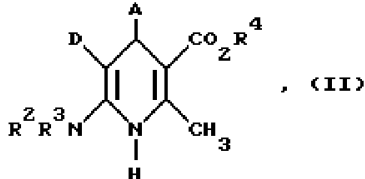
Биологическая активность предлагаемых соединений формулы (I) иллюстрируется следующим опытом.

Выделение⁸⁶ рубидия из глиомных клеток C6-BU1

Опыты проводили с незначительными изменениями по методу Тасу и др. (Neurosci. Lett. 94 стр. 279-284, (1988)). Для этого использовали выделенные из крыс глиомные клетки C6-BU1. По полученным путем жидкостной сцинтилляции данным считывали вызванное иономицином повышение выделения через базальное выделение, которое берут за 100%. Стимуляции в присутствии исследуемых веществ относили к этому значению. В этом опыте соединения примером 1, 2 проявляли стимулирующее действие в концентрациях 10⁻⁶ моль.

Предлагаемые соединения формулы (I) относятся к категории малотоксичных веществ.

Новые соединения общей формулы (I) можно получать, например, путем окисления дигидропиридинов общей формулы (II)



где A, D, R¹-R³ имеют вышеуказанное значение

R⁴ имеет вышеуказанное значение R¹, но не означает водород, типичным окислителем, предпочтительно двуокисью марганца, в среде инертного

растворителя с последующим, при необходимости, алкилированием или ацилированием получаемого продукта, или гидролизом получаемого сложного эфира, в случае необходимости в среде органических растворителей и в присутствии основания.

Данный способ поясняется реакционной схемой, приведенной в конце описания.

В качестве растворителей пригодны любые инертные органические растворители, не меняющиеся в условиях реакции. Предпочтительными растворителями являются спирты, такие, как метанол, этанол, пропанол или изопропанол, простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметилловый эфир, или диэтиленгликольдиметилловый эфир, ацетонитрил, амиды, такие, как триамид гексаметилфосфорной кислоты или диметилформамид, уксусная кислота, галогенированные углеводороды, такие, как хлористый метилен, четыреххлористый углерод, углеводороды, такие, как бензол или толуол. Можно также применять смеси приведенных растворителей. Особенно предпочтительным является хлористый метилен.

В качестве окислителей в общем пригодны 2,3-дихлор-4,5- дициан-п-бензохинон и его производные, дихромат пиридиния, элементарный бром или йод и двуокись марганца. Предпочтительной является двуокись марганца.

Окислитель в общем применяют в количестве 1 - 20 моль, предпочтительно 1 - 5 моль, в пересчете на 1 моль соединения общей формулы (II).

Температуры реакции можно варьировать в широком диапазоне. В общем работают при температурах между +10°C и +150°C, предпочтительно между +20°C и +100°C, в частности при комнатной температуре.

Реакции можно осуществлять как при атмосферном давлении, так и при повышенном или пониженном давлении (например, при 0,5 - 3 бар). В общем работают при атмосферном давлении.

В качестве растворителей для алкилирования также пригодны обычные органические растворители, не меняющиеся в условиях реакции. Предпочтительными растворителями являются простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметилловый эфир, углеводороды, такие, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, галогенированные углеводороды, такие, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, дихлорэтилен, трихлорэтилен или хлорбензол, этиловый эфир уксусной кислоты, триэтиламин, пиридин, диметилсульфоксид, диметилформамид, триамид гексаметилфосфорной кислоты, ацетонитрил, ацетон или нитрометан. Можно также применять смеси приведенных растворителей. Предпочтительным является диметилформамид.

В качестве оснований в общем пригодны гидриды или алкоголяты щелочного металла, например, гидрид натрия или третбутилат калия, циклические амины, например пиперидин, диметиламинопиридин или алкиламины с 1 - 4 атомами углерода, например триэтиламин. Предпочтительным

является гидрид натрия.

Температуры реакции можно варьировать в широком диапазоне. В общем работают при температурах между +10°C и +150°C, предпочтительно между +20°C и +100°C, в частности при комнатной температуре.

Алкилирование в среде вышеприведенных растворителей осуществляют при температурах от 0°C до +150°C, предпочтительно при комнатной температуре до +100°C.

Реакции можно осуществлять как при атмосферном давлении, так и при повышенном или пониженном давлении (например, при 0,5 - 3 бар). В общем работают при атмосферном давлении.

Основание в общем применяют в количестве 1 - 5 моль, предпочтительно 1 - 2 моль, в пересчете на 1 моль соединения, которое подвергают алкилированию.

В качестве оснований для ацилирования пригодны неорганические или органические основания. Предпочтительными основаниями являются гидроокиси щелочного металла, такие, как, например, гидроокись натрия или калия, гидроокиси щелочноземельного металла, такие, как, например, гидроокись бария, карбонаты щелочного металла, такие, как, например, карбонат натрия или калия, карбонаты щелочноземельного металла, такие, как, например, карбонат кальция, или органические амины, такие, как, например, триалкиламины с 1-6 атомами углерода в каждой алкильной части, в частности триэтиламин, или гетероциклы, такие, как пиридин, метилпиперидин, пиперидин или морфолин. Особенно предпочтительным является триэтиламин.

В качестве растворителей для ацилирования также пригодны обычные органические растворители, не меняющиеся в условиях реакции. Предпочтительными растворителями являются простые эфиры, такие, как диэтиловый эфир, диоксан, тетрагидрофуран, гликольдиметиловый эфир, углеводороды, такие, как бензол, толуол, ксилол, гексан, циклогексан или нефтяные фракции, галогенированные углеводороды, такие, как дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан, дихлорэтилен, трихлорэтилен или хлорбензол, этиловый эфир уксусной кислоты, триэтиламин, пиридин, диметилсульфоксид, диметилформамид, триамид гексаметилфосфорной кислоты, ацетонитрил, ацетон или нитрометан. Можно также применять смеси приведенных растворителей или же соответствующий агент ацилирования можно также применять в качестве растворителя. Предпочтительными являются ацетангидрид и пиридин.

Ацилирование в общем осуществляют в температурном диапазоне от 0°C до +120°C, предпочтительно от +30°C до +90°C, и атмосферном давлении.

Омыление сложных эфиров карбоновой кислоты осуществляют известными приемами путем обработки стандартными основаниями в среде инертных растворителей.

В качестве оснований для омыления пригодны стандартные для этой реакции неорганические основания. Предпочтительными основаниями являются гидроокиси щелочного или

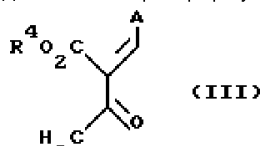
щелочноземельного металлов, такие, как, например, гидроокись натрия, калия или бария, или карбонаты щелочного металла как, например, карбонат натрия или калия, или бикарбонат натрия. Особенно предпочтительными являются гидроокись натрия или калия.

В качестве растворителей для омыления пригодны вода или стандартные для проведения данной реакции органические растворители. Предпочтительными растворителями являются спирты, такие, как метанол, этанол, пропанол или изопропанол, или простые эфиры, такие, как тетрагидрофуран или диоксан, или диметилформамид или диметилсульфоксид. Особенно предпочтительными являются спирты как метанол, этанол, пропанол или изопропанол. Также возможно применение смесей приведенных растворителей,

Омыление в общем осуществляют в температурном диапазоне от 0°C до +100°C, предпочтительно от +20°C до +80°C.

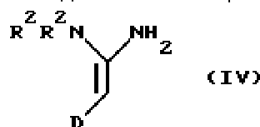
В общем омыление осуществляют при атмосферном давлении. Можно, однако, также работать при пониженном или повышенном давлении (например, от 0,5 до 5 бар).

Соединения общей формулы (II) можно получать, например, путем взаимодействия соединений общей формулы (III)



где E и R⁴ имеют вышеуказанное значение,

с соединениями общей формулы (IV)



где R², R³ и D имеют вышеуказанное значение,

в среде одного из вышеуказанных органических растворителей, предпочтительно в среде этанола и, в случае необходимости, в присутствии основания.

В качестве оснований в общем пригодны гидриды или алкоголяты щелочного металла, такие, как, например, гидрид натрия или третбутилат калия, или циклические амины, такие, как, например, пиперидин, диметиламинопиридин или алкиламины с 1-4 атомами углерода, например триэтиламин. Предпочтительными являются пиперидин, диметиламинопиридин, пиридин, гидрид натрия и третбутилат калия.

Основание в общем применяют в количестве 1 - 5 моль, предпочтительно 1 - 2 моль, в пересчете на 1 моль соединения общей формулы (III).

Реакции можно осуществлять как при атмосферном давлении, так и при повышенном или пониженном давлении (например, при 0,5 - 3 бар). В общем работают при атмосферном давлении.

Температуры реакции можно варьировать в широком диапазоне. В общем работают при температурах между +10°C и +150°C,

предпочтительно между +20°C и +100°C, в частности при температуре кипения соответствующего растворителя.

Соединения общих формул (III) и (IV) известны или их можно получать широкоизвестными методами.

При применении в качестве лекарственного средства предлагаемые соединения общей формулы (I) преимущественно дают в общих количествах от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг, предпочтительно в общем количестве от примерно 1 мг/кг до примерно 50 мг/кг веса тела в сутки, в случае необходимости в виде нескольких отдельных доз, для достижения желаемого результата.

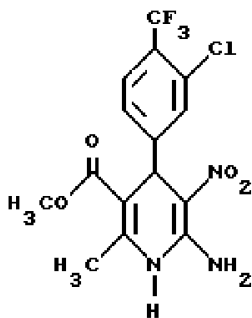
Однако выгодным может быть также отклонение от вышеназванных количеств, а именно в зависимости от вида и веса тела пациента, от индивидуальной реакции на лекарство, вида и серьезности заболевания, вида композиции и аппликации, а также от времени или же промежутка дачи лекарства.

Нижеследующие примеры поясняют получение соединений вышеприведенной формулы (I).

Исходные соединения

Пример I

Сложный метиловый эфир
6-амино-4-(3-хлор-4-трифторметилфенил)-1,4-дигидро-2-метил-5-нитроникотиновой кислоты

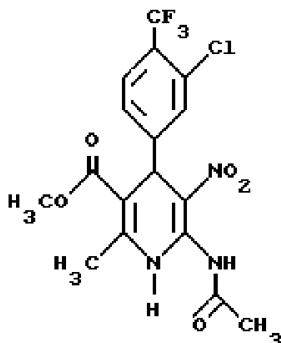


15,3 г (50 ммоль) сложного метилового эфира (3-хлор-4-трифторметилбензиден)ацетуксусной кислоты и 5,2 г (50 ммоль) 2-нитро-1,1-этендиамина растворяют в 80 мл этанола и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 12 часов. После охлаждения получаемое твердое вещество отсасывают и промывают этанолом. Получают 13,0 г (66% теории) целевого соединения.

Т.п.: 250°C

Пример II

Сложный метиловый эфир
6-ацетиламино-4-(3-хлор-4-трифторметилфенил)-1,4-дигидро-2-метил-5-нитроникотиновой кислоты

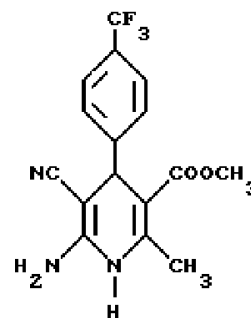


4,0 г (12,0 ммоль) соединения примера 1 растворяют в 40 мл ацетангида и нагревают с обратным холодильником в течение 12 часов. Затем ацетангидрид отгоняют при пониженном давлении, остаток растворяют в дихлорметане и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, сгущают и остаток очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси толуола, этилового эфира уксусной кислоты и изопропанола в соотношении 100:10:1. Элюат сгущают и перекристаллизуют из этанола. Получают 0,5 г (11% теории) целевого соединения.

Т.п.: 152°C

Пример III

Сложный метиловый эфир
6-амино-5-циано-2-метил-4-(трифторметилфенил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты

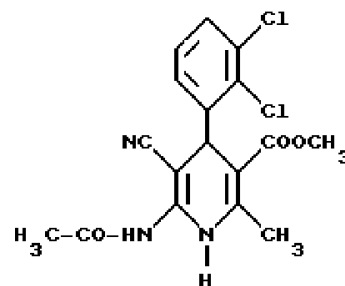


13,6 г (50 ммоль) сложного метилового эфира 2-ацетил-(4-трифторметил)фенилуксусной кислоты, 7,45 г (50 ммоль) гидрохлорида сложного этилового эфира цианацетимидной кислоты и 15 г (190 ммоль) ацетата аммония в 100 мл метанола нагревают с обратным холодильником в течение часа. После сгущения остаток распределяют между ледяной водой и этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу два раза промывают разбавленным водным раствором бикарбоната натрия и один раз водой, сушат над карбонатом натрия и сгущают в вакууме. В результате кристаллизации остатка (18,4 г) из метанола получают 6,3 г (37% теории) бесцветных кристаллов.

Т.п.: 210 - 214°C

Пример IV

Сложный метиловый эфир
6-ацетиламино-5-циано-4-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



6,7 г (20 ммоль) сложного метилового эфира 6-амино-5-циано-4-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (получение аналогично примеру III) и 33,5 мл (350 ммоль) ацетангида нагревают с обратным холодильником в течение 30 минут.

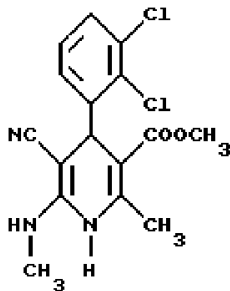
Избыточный ацетангидрид переводят в метилацетат путем взаимодействия с метанолом при перемешивании при 25°C. Реакционный раствор упаривают в вакууме и получаемый остаток дважды очищают толуолом в вакууме. Остаток кипятят вместе с 50 мл толуола, выделившиеся кристаллы фильтруют и промывают толуолом.

Выход: 3,6 г (50% теории)

Т.п.: 224°C (разл.)

Пример V

Сложный метиловый эфир
5-циано-4-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-N-метиламино-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



2,8 г (10 ммоль) сложного метилового эфира 2-ацетил-(2,3-дихлорфенил)-уксусной кислоты и 1,5 г (10 ммоль) гидрохлорида сложного этилового эфира цианацетимидовой кислоты смешивают с 5 мл (40 ммоль) 33%-ного этанольного раствора метиламина. Смесь нагревается до 46 °С. После охлаждения до 30 °С к смеси добавляют 2,3 мл (40 ммоль) ледяной уксусной кислоты и затем 20 мл метанола. После нагревания с обратным холодильником в течение 5 часов реакционный раствор смешивают с ледяной водой и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия, сгущают при пониженном давлении, после чего получают 3,9 г аморфного остатка, который очищают хроматографией на 100 г силикагеля с применением в качестве элюента смеси толуола и этилового эфира уксусной кислоты (используется в качестве градиента).

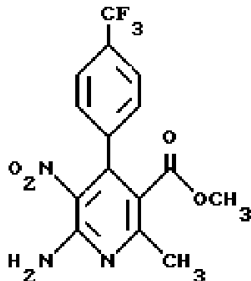
Выход: 0,5 г (10% теории) кристаллов

Т.п.: 234 - 239°C

Целевые продукты

Пример 1

Сложный метиловый эфир
6-амино-2-метил-5-нитро-4-(4-трифторметилфенил)-никотиновой кислоты



2,0 г (5,6 ммоль) сложного метилового эфира 6-амино-2-метил-5-нитро-4-(4-трифторметил-1,4-дигидро)-никотиновой кислоты (получение аналогично примеру 1) растворяют в 100 мл хлористого метилена и смешивают с 10,0 г осажденной, активной двуокиси марганца. Перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем реакционную смесь подвергают

хроматографии с применением в качестве элюента хлористого метилена. Элюат сгущают и остаток перекристаллизуют из метанола. Получают 1,4 г (70% теории) целевого соединения.

5

Т.п.: 185 - 186°C

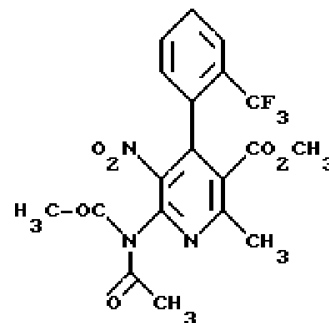
Аналогично примеру 1 получают приведенные в таблице 1 соединения.

Пример 13

10

Сложный метиловый эфир
6-N,N-диацетиламино-2-метил-5-нитро-4-(2-трифторметилфенил)-никотиновой кислоты

15



20

0,8 г (2,25 ммоль) соединения примера 6 растворяют в 20 мл ацетангидрида и в течение ночи нагревают с обратным холодильником. После отгонки ацетангидрида кристаллический остаток промывают водой и перекристаллизуют из этанола. Получают 250 мг (28% теории) целевого соединения.

25

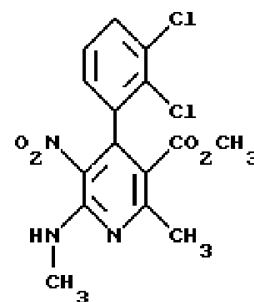
Т.п.: 113°C

Пример 14

30

Сложный метиловый эфир
4-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-N-метиламино-5-нитро-никотиновой кислоты

35



40

45

0,7 г (2 ммоль) соединения примера 4 растворяют в 20 мл сухого диметилформамида и смешивают с 70 мг 80%-ного гидроксида натрия. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов получаемую смесь смешивают с 2,5 мл 1-молярного раствора метилиодида в диметилформамиде и еще раз перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре. После сгущения и хроматографии на силикагеле (этиловый эфир уксусной кислоты и толуол в соотношении 1: 10) получают 0,8 г сырого продукта, который очищают колоночной хроматографией с применением в качестве элюента этилового эфира уксусной кислоты и толуола в соотношении 1: 80.

50

55

Выход: 65 мг (9% теории)

60

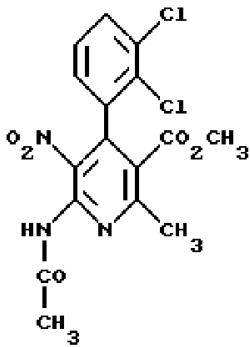
Аналогично примеру 14 получают приведенные в таблице 2 соединения.

Пример 20

65

Сложный метиловый эфир
6-N-ацетиламино-4-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-5-нитро-никотиновой кислоты

-7-



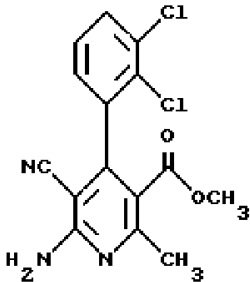
800 мг (2 ммоль) сложного метилового эфира 6-N-ацетиламино-4-(2,3-дихлорфенил)-1,4-дигидро-2-метил-5-нитроникотиновой кислоты (получение аналогично примеру II) растворяют в 80 мл хлористого метилена и смешивают с 5 г двуокиси марганца. Перемешивают 3 дня при комнатной температуре. После фильтрации на силикагеле марки целите, очистки колоночной хроматографией с применением в качестве элюента смеси этилового эфира уксусной кислоты и толуола в соотношении 4:1 и сгущения получают остаток, который перекристаллизовывают из толуола. Получают 302 мг (38% теории) целевого соединения.

Т.п.: 195°C

Аналогично примеру 20 получают приведенные в таблице 3 соединения.

Пример 23

Сложный метиловый эфир 6-амино-5-циано-4-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-никотиновой кислоты

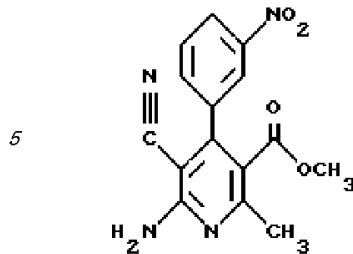


1,0 г (3 ммоль) сложного метилового эфира 6-амино-5-циано-4-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-1,4-дигидро-никотиновой кислоты (получение аналогично примеру III) и 2,6 г (30 ммоль) двуокиси марганца в 20 мл хлористого метилена перемешивают в течение 70 часов при комнатной температуре. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток смешивают с этиловым эфиром уксусной кислоты и фильтруют на силикагеле. Получают 0,6 г (60% теории) целевого соединения в виде бесцветных кристаллов.

Т.п.: 251 - 253°C

Пример 24

Сложный метиловый эфир 6-амино-5-циано-4-(3-нитрофенил)-2-метил-никотиновой кислоты



Целевое соединение получают аналогично примеру 20.

Rf: 0,19 (толуол и этиловый эфир уксусной кислоты в соотношении 3: 1)

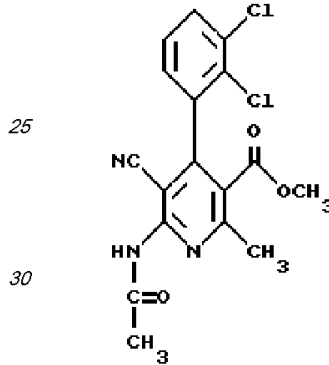
Т.п.: 202 - 205°C

Выход: 80% теории

Аналогично примерам 23, 24 получают приведенные в таблице 4 соединения.

Пример 30

Сложный метиловый эфир 6-ацетиламино-5-циано-4-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



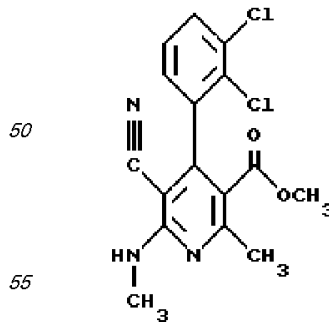
4,3 г (11 ммоль) соединения примера IV подвергают окислению 10,7 г (120 ммоль) двуокиси марганца аналогично примеру 23. Получают 1,4 г (34% теории) целевого соединения.

Т.п.: 160 - 162°C (этиловый эфир уксусной кислоты)

Аналогично примеру 30 получают приведенные в таблице 5 соединения.

Пример 34

Сложный метиловый эфир 5-циано-4-(2,3-дихлорфенил)-2-метил-6-N-метиламинопиридин-3-карбоновой кислоты



3,5 г (10 ммоль) соединения примера V подвергают окислению 10 г (115 ммоль) двуокиси марганца аналогично примеру 20. Получают 1,7 г (49% теории) целевого соединения.

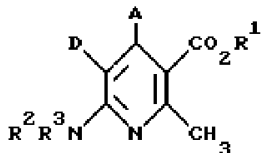
Аналогично примеру 34 получают приведенные в таблице 6 соединения.

Формула изобретения:

1. Производные

4-арил-6-амино-никотиновой кислоты общей

формулы I



где А - фенил, незамещенный или замещенный 1 - 3 одинаковыми или различными остатками из группы, включающей нитро, циано, фенил, галоген и трифторметил, или неразветвленной или разветвленной алкилтиогруппой с 1 - 6 атомами углерода, или неразветвленным или разветвленным алкоксилем с 1 - 6 атомами углерода;

D - циано или нитро;

R¹ - водород или неразветвленный или разветвленный алкил с 1 - 8 атомами углерода;

R² и R³ - одинаковы или различны и означают водород или неразветвленный или разветвленный алкил с 1 - 6 атомами углерода, или неразветвленный или разветвленный ацил с 1 - 6 атомами углерода,

при этом, если А означает фенил, незамещенный или замещенный в положении 4 хлором, метоксилом или нитрогруппой, D - циано и R² и R³ одинаковы и означают водород, то радикал R¹ не означает этил, и их соли.

2. Производные

4-арил-6-амино-никотиновой кислоты общей формулы I по п. 1, где А - фенил, незамещенный или замещенный 1 - 3 одинаковыми или различными остатками из группы, включающей нитро, циано, фтор, хлор, бром, йод, фенил и трифтометил, или

неразветвленной или разветвленной алкилтиогруппой с 1 - 4 атомами углерода, или неразветвленным или разветвленным алкоксилем с 1 - 4 атомами углерода, D - циано или нитро, R¹ - водород или неразветвленный или разветвленный алкил с 1 - 6 атомами углерода, R² и R³ - одинаковы или различны и означают водород или неразветвленный или разветвленный алкил с 1 - 4 атомами углерода, или неразветвленный или разветвленный ацил с 1 - 4 атомами углерода, при этом, если А означает фенил, незамещенный или замещенный в положении 4 хлором, метоксилом или нитрогруппой, D - циано и R² и R³ одинаковы и означают водород, то радикал R¹ не означает этил, и их соли.

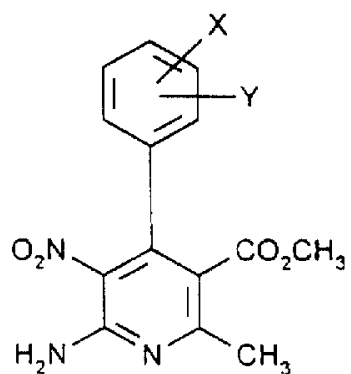
3. Производные

4-арил-6-амино-никотиновой кислоты общей формулы I по п. 1, где А - фенил, незамещенный или замещенный 1 - 2 одинаковыми или различными остатками из группы, включающей нитро, циано, фтор, хлор, бром, йод, фенил, трифторметил, метокси и метилтио, D - циано или нитро, R¹ - водород или неразветвленный или разветвленный алкил с 1 - 4 атомами углерода, R² и R³ - одинаковы или различны и означают водород или неразветвленный или разветвленный алкил с 1 - 3 атомами углерода, или неразветвленный или разветвленный ацил с 1 - 3 атомами углерода, при этом, если А означает фенил, незамещенный или замещенный в положении 4 хлором, метоксилом или нитрогруппой, D - циано и R² и R³ одинаковы и означают водород, то радикал R¹ не означает этил, и их соли.

RU 2 1 5 4 6 3 5 C 2

RU 2 1 5 4 6 3 5 C 2

Таблица 1

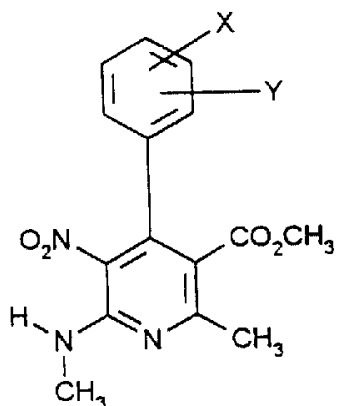


Пример №	X	Y	Выход (% теории)	Т.п. (°C)
2	H	H	70	202 - 204
3	3-Cl	4-CF ₃	33,5	210 - 212
4	2-Cl	3-Cl	70	178 - 179
5	3-NO ₂	H	96	175 - 177
6	2-CF ₃	H	41	191
7	3-Cl	4-Cl	62	202 - 203
8	2-Cl	3-Cl	92	149 - 150 (-)-энантиомер
9	2-Cl	3-Cl	90	149 - 150 (+)-энантиомер
10	4-OCH ₃	H	25	197
11	4-CN	H	68	205 - 206
12	3-Cl	2-CN	5	236 - 239

RU 2 1 5 4 6 3 5 C 2

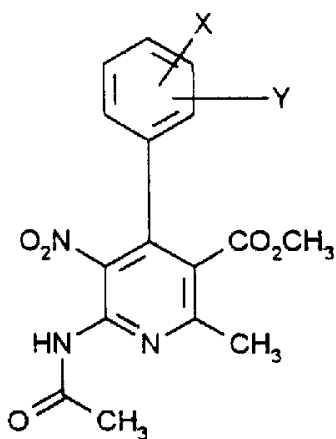
RU 2 1 5 4 6 3 5 C 2

Таблица 2



Пример №	X	Y	Выход (% теории)	Т.п. (°C)
15	H	H	20	123 - 124
16	3-Cl	4-CF ₃	70	148
17	4-CF ₃	H	56	137 - 138
18	3-NO ₂	H	23	196 - 197
19	2-CF ₃	H	20	110 - 111

Таблица 3

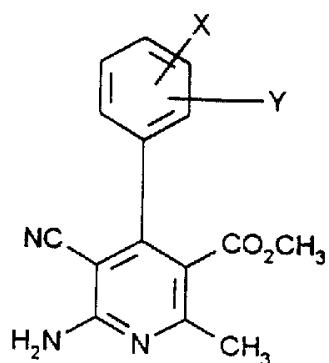


Пример №	X	Y	Выход (% теории)	Т.п. (°C)
21	H	H	19	178 - 179
22	2-CF ₃	H	64	141 - 142

RU 2 1 5 4 6 3 5 C 2

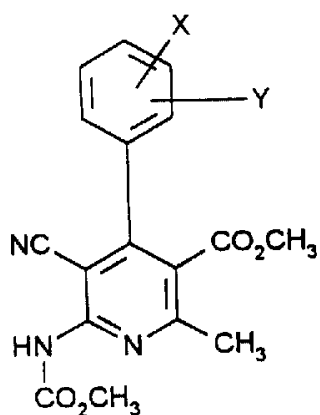
RU 2 1 5 4 6 3 5 C 2

Таблица 4



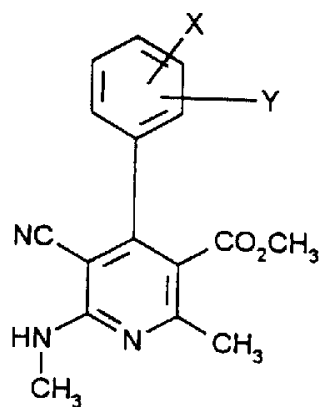
Пример N ^o	X	Y	Выход (% теории)	Т.п. (°C)
25	H	H	55	254 - 258
26	2-CF ₃	H	45	212
27	4-Cl	H	65	231
28	4-CF ₃	H	85	201 - 205
29	4-C ₆ H ₅	H	38	241 - 244

Таблица 5



Пример N ^o	X	Y	Выход (% теории)	Т.п. (°C)
31	3-NO ₂	H	11	189 - 192
32	2-CF ₃	H	32	180 - 183
33	4-CF ₃	H	52	139 - 142

Таблица 6



Пример №	X	Y	Выход (% теории)	Т.п. (°С)
35	3-NO ₂	H	10	213 - 214
36	2-CF ₃	H	64	128 - 131
37	4-Cl	H	40	152 - 154
38	4-CF ₃	H	30	175 - 179
39	H	H	70	121 - 124

RU 2 1 5 4 6 3 5 C 2

RU 2 1 5 4 6 3 5 C 2