



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 3462357/23-04

(22) 02.03.82

(31) 372119-1; 387991-7

(32) 02.03.81; 15.10.81

(33) СА

(46) 30.06.86. Бюл. № 24

(71) Айерст, Маккенна Энд Хэррисон,
Инк (СА)

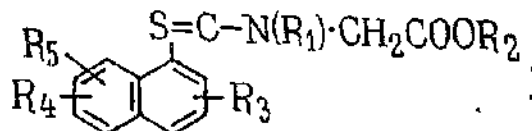
(72) Казимир Сестан, Франческо Белли-
ни, Лесли Джордж Хамбер, Недумпарам-
бил Абрахам Абрахам и Ади Трежарива-
ла (СА)

(53) 547.466.07(088.8)

(56) Патент США № 3821383,
кл. 260-583, опублик. 1974.

Schröder E., Zübke K. The pepti-
des, vol. 1. Academic Press, New
York, 1965, с. 77-128.

(54) (57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
N-НАФТОИЛГЛИЦИНА общей формулы



где R_1 - водород, низший алкил, 2-
пропенил, фенилметил;

R_2 - водород, метил;

R_3 - водород, 4-бром, 4-хлор,
6-метоксигруппа, 5-галоген, 5-три-
фторметил, 5-цианогруппа, 5- C_1-C_3 -
алкил, 5-метоксигруппа;

R_4 и R_5 - водород

или R_3 и R_4 - заместители нафтали-
нового кольца, находящиеся в разных по-
ложениях и представляющие собой 4,6-
диметоксигруппу, 5-бром-6-метил,

5-иод-6-низший алкоксил, 5-бром-6-
-низший алкоксил, 5,7-дихлор, 5-три-
фторметил-6-метоксигруппа, 5-(три-
фторметилтио)-6-метоксигруппа, 5-
-бром-6-метоксигруппа, 5-бром-6-мет-
оксипропоксигруппа, 5-бром-6-(три-
фторметилфенилметокси)группа;

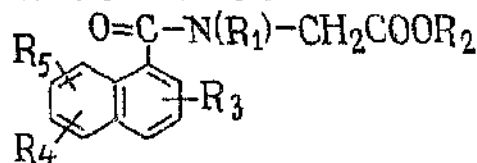
R_5 - водород;

R_3 - 4-метоксигруппа;

R_4 - 5-трифторметил;

R_5 - 6-метоксигруппа,

отличающийся тем, что
амидоэфир общей формулы



где R_1 , R_3 , R_4 , R_5 имеют указанные
значения;

R_2 - метил,

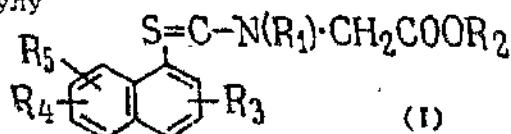
подвергают взаимодействию с 2-5 мо-
лярными эквивалентами пентасульфида
фосфора в среде безводного инертного
растворителя при 80-150°C и получен-
ный при этом продукт выделяют или
подвергают щелочному гидролизу при
20-100°C.

Приоритет по
признакам:

02.03.81 при всех значениях ради-
калов, оговоренных в формуле изобре-
тения, кроме случая, когда R_3 и R_4 -
5-(трифторметилтио)-6-метоксигруппа.

15.10.81 при R_3 и R_4 - 5-(трифтор-
метилтио)-6-метоксигруппа.

Изобретение относится к производным N-нафтоилглицина, обладающим гипогликемическим действием, поскольку они являются эффективными ингибиторами альдоза - редуктазы. Соединения в соответствии с предлагаемым способом имеют следующую структурную формулу



где R₁ - водород, низший алкил, 2-пропенил, фенилметил;

R₂ - водород, метил;

R₃ - водород, 4-бром, 4-хлор, 6-метоксигруппа, 5-галоген, 5-трифторметил, 5-цианогруппа, 5-нитрогруппа, 5-алкил-C₄-C₅, 5-метоксигруппа;

R₄ и R₅ - водород

или R₃ и R₄ - заместители нафталинового кольца, находящиеся в разных положениях и представляющие собой 4,6-диметоксигруппу, 5-бром-6-метил, 5-иод-6-низший алкоксил, 5-бром-6-низший алкоксил, 5,7-дихлор, 5-трифторметил-6-метоксигруппа, 5-(трифторметилтио)-6-метоксигруппа, 5-бром-6-метоксигруппа, 5-бром-6-метоксипропоксигруппа, 5-бром-6-(трифторметилфенилметокси)группа;

R₅ - водород;

R₃ - 4-метоксигруппа,

R₄ - 5-трифторметил;

R₅ - 6-метоксигруппа.

Цель изобретения - получение новых производных N-нафтоилглицина, обладающих повышенной гипогликемической активностью.

Пример 1. 5-(1-Метилэтенил)-1-нафталинкарбоновая кислота.

Раствор 1-бром-5-(1-метилэтилен)-нафталина (14,21 г) в 140 мл диэтилового эфира прибавляют по каплям в атмосфере азота к смеси этилмагнийбромид (приготовленного из 2,94 г магния и 4,29 мл этилбромид) в 30 мл диэтилового эфира при 0°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 18 ч, а затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Охлажденный раствор выливают в избыток твердой двуокиси углерода. Смесь растворяют в диэтиловом эфире. Полученный раствор промывают 2 н. водным раствором серной кислоты, раствором и 10%-ным водным раствором бикарбоната натрия (4х). Основные про-

мывные воды объединяют и подкисляют (рН 3) 6 н. водным HCl. Полученный твердый продукт объединяют, промывают водой и сушат.

Получают 9,7 г (80%) целевого соединения, т.пл. 138-140°C.

Пример 1а. 5-(1-Метилэтил)-1-нафталинкарбоновая кислота.

Гидрируют 4,36 г 5-(1-метилэтенил)-1-нафталинкарбоновой кислоты по примеру 1, растворенной в 150 мл этанола, используя в качестве катализатора 5%-ный палладий на угле, при 20°C. Поглощение водорода заканчивается через 3 ч. Катализатор отфильтровывают. Фильтрат выпаривают.

Получают 4,15 г (94%) целевого соединения, т.пл. 148-150°C.

Пример 1б. 5-Бром-6-метокси-1-нафталинкарбоновая кислота.

Раствор 2,49 мл (45 моль) брома в 50 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют по каплям к перемешиваемому раствору 8,9 г (44 ммоль) 6-метокси-1-нафталинкарбоновой кислоты в 300 мл ледяной уксусной кислоты на ледяной бане. Полученный осадок собирают, промывают уксусной кислотой, а затем водой и перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты.

Получают 9,7 г (79%) целевого соединения.

Пример 1в. 5-Бром-6-метил-1-нафталинкарбоновая кислота.

Процесс ведут по примеру 1б, однако используют 10 г 6-метил-1-нафталинкарбоновой кислоты и 2,9 мл брома.

После кристаллизации из смеси этанол-метанол (3:1) получают 7,2 г (50%) целевого соединения, т.пл. 253-255°C, ЯМР (DMSO - d₆); 2, 6 (s, 3H); 8,0 (m, 5H); 10,5 (широкий 1H).

Пример 1г. 3-Хлор-4-метокси-1-нафталинкарбоновая кислота.

15,5 г (70,2 ммоль) 3-хлор-4-метокси-1-нафталинкарбоксальдегида прибавляют к суспензии окиси серебра в 10%-ной гидроокиси натрия (16,9 г гидроокиси натрия в 170 мл воды) и 100 мл диоксана. Смесь перемешивают и нагревают 7 ч при 80°C. Осадок удаляют фильтрованием через диатомитовую землю. Прозрачный фильтрат выпаривают досуха. Остаток растворяют в воде. Раствор подкисляют. Полученный осадок отфильтровывают и раство-

ряют в этилацетате. Полученный раствор экстрагируют насыщенным раствором бикарбоната натрия. Объединенные водные экстракты подкисляют. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола - воды.

Получают 7,3 г (44%) целевого соединения, т.пл. 187-189°C.

Пример 1д. 5,7-Дихлор-1-нафталинкарбоновая кислота.

36,8 г (278 ммоль) сульфурилхлорида прибавляют по каплям к перемешиваемой суспензии 20 г (119 ммоль) бенз (с,d)-индол-2-(1H)-она в 275 мл ледяной уксусной кислоты при 20-22°C. Смесь кипятят с обратным холодильником 1,5 ч, охлаждают и фильтруют. Собранный твердый продукт промывают ледяной уксусной кислотой и перекристаллизовывают из толуола.

Получают 24,2 г (85%) 6,8-дихлор-бенз (с,d)-индол-2-(1H)-она, т.пл. 265°C.

14 г (58,8 ммоль) этого соединения кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч в 2%-ном водном растворе гидроокиси натрия. Смесь охлаждают, смешивают с нитритом натрия (3,8 г, 55 ммоль) и прибавляют по каплям к охлажденному до 0-5°C раствору 45 мл концентрированной серной кислоты в 180 мл воды. Высаливают соль диазония добавлением бромистого натрия, собирают фильтрованием и прибавляют белый слегка влажный (сушка опасна) продукт к раствору 39,2 г гипофосфата натрия $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ в 100 мл воды. Смесь перемешивают при 20-22°C в течение 48 ч. Собирают полученный твердый продукт фильтрованием и суспендируют его в 300 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Отфильтровывают нерастворимый материал и повторно суспендируют его в 200 мл горячего насыщенного раствора бикарбоната натрия. Суспензию фильтруют и фильтрат охлаждают. Полученный осадок натриевой соли продукта собирают фильтрованием. Свободную кислоту получают суспендированием натриевой соли в воде и подкислением суспензии. Продукт также получают при подкислении фильтрата натриевой соли. Объединенные экстракты перекристаллизовывают из этанола.

Получают 5,8 г (41% из расчета на 6,8-дихлор-бенз (с,d)-индол-

-2-(1H)-он) целевого соединения, т.пл. 253-254°C.

Пример 1е. 5-Иод-6-метокси-1-нафталинкарбоновая кислота.

7,08 г иода и 2,78 г иодной кислоты прибавляют к перемешиваемому раствору 15 г (69,4 ммоль) метилового эфира 6-метокси-1-нафталинкарбоновой кислоты в 110 мл 80%-ной уксусной кислоты и 0,97 мл 98%-ной серной кислоты. Раствор нагревают при 50°C в течение 5 ч, охлаждают и выливают в 100 мл воды. После добавления бисульфита натрия для разложения непрореагировавшего иода собирают осадок, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола.

Получают соответствующий метиловый эфир целевого соединения в количестве 17,4 г (74%), т.пл. 98-99°C.

7,1 г (21 ммоль) этого эфира, 35 мл 10%-ного водного раствора гидроокиси натрия и 19,5 мл метанола кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор охлаждают на ледяной бане и подкисляют 1 н. водной соляной кислотой. Полученный осадок собирают, промывают водой и сушат при пониженном давлении над пятиокисью фосфора.

Получают 7 г (100%) целевого соединения, т.пл. 259-261°C.

Пример 1ж. 5-Циано-метокси-1-нафталинкарбоновая кислота.

Раствор 26,6 г (0,167 моль) брома в 25 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют по каплям к охлажденной суспензии 30 г (0,139 моль) метилового эфира 6-метокси-1-нафталисульфокислоты в 2,75 мл ледяной уксусной кислоты. Осадок собирают, промывают водой и кристаллизуют из этанола.

Получают 33,3 г метилового эфира 5-бром-6-метокси-1-нафталинкарбоновой кислоты, т.пл. 119°C.

10,1 г (34 ммоль) указанного эфира и 3,4 г (17 ммоль) $\text{Cu}_2(\text{CN})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ в 75 мл перегнанного диметилформамида, содержащего 15 капель пиридина, нагревают при 180°C в течение 5 ч. Горячую смесь выливают в 50 г льда, смешанного с 50 мл концентрированной гидроокиси аммония. Полученный осадок собирают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси хлороформ-этилацетат.

Получают 5,6 г (75%) метилового эфира 5-циан-6-метокси-1-нафталинкарбоновой кислоты, т.пл. 210-211°C.

К перемешиваемому раствору 5,95 г (24,66 ммоль) этого эфира в 100 мл 2-метоксиэтанола прибавляют при 20–22°C 12,8 мл 4 н.водного раствора гидроокиси натрия. Реакционную смесь перемешивают при 20–22°C в течение 4 ч. 1 н.водной соляной кислотой устанавливают pH смеси равным 7, отгоняют метанол из смеси и подкисляют концентрированную смесь 1 н. водной соляной кислотой до pH 2. Полученный осадок собирают и сушат.

Получают 6 г (100%) целевого соединения, т.пл. 218–219°C.

Пример 1и. 5-Бром-6-[3-(трифторметил)-фенилметокси]-1-нафталин-карбоновая кислота.

33,35 г (0,11 моль) 5-бром-6-метокси-1-нафталинкарбоновой кислоты по примеру 1б кипятят с обратным холодильником в течение 9 ч в 460 мл ледяной уксусной кислоты и 417 мл 47%-ной водной бромистоводородной кислоты. Полученный осадок собирают, промывают водой и сушат над P_2O_5 при пониженном давлении. Осадок перекристаллизовывают из смеси этанол-вода.

Получают 21,45 г (71%) 5-бром-6-окси-1-нафталинкарбоновой кислоты, т.пл. > 225°C.

1,2 г (4,5 ммоль) указанной кислоты суспендируют в 25 мл сухого диметилформамида (ДМФ). К перемешиваемой суспензии малыми порциями 0,43 г (9,0 ммоль) добавляют 50%-ную суспензию в минеральном масле гидроксида натрия. Перемешивание продолжают до тех пор, пока не прекратится выделение газа. Прибавляют по каплям раствор 2,63 г (13,5 ммоль) 3-(трифторметил)-фенилметилхлорида в 5 мл сухого ДМФ и смесь нагревают до 50–60°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривают при пониженном давлении досуха. Остаток тщательно растворяют в воде. Твердое вещество отделяют от воды фильтрованием. Собранный твердый материал промывают гексаном для удаления остаточного минерального масла.

Получают 1,7 г (65%) 3-трифторметилового эфира 5-бром-6-[3-(трифторметил)-фенилметокси]-1-нафталин-карбоновой кислоты, т.пл. 114–115°C.

Смесь 1,7 г (2,9 ммоль) этого эфира, 20 мл метанола и 4 мл 1 н.водной гидроокиси натрия перемешивают 24 ч

при 20–22°C. Добавляют дополнительное количество 1 н.водной гидроокиси натрия и смесь перемешивают при 40°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривают. Остаток растворяют в воде и полученный раствор подкисляют. Полученный осадок собирают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Получают 1,0 г (81%) целевого соединения, т.пл. 229–230°C.

5-Бром-6-(4-хлорфенилметокси)-1-нафталинкарбоновую кислоту с общим выходом 69% получают по примеру 1и, однако вместо 3-(трифторметил)-фенилметилхлорида используют эквивалентное количество 4-хлорфенилметилхлорида.

5-Бром-6-(3-метоксипропокси)-1-нафталинкарбоновую кислоту с общим выходом 39% получают по примеру 1и, однако используют 3-метоксипропилхлорид.

Пример 1к. (5-Трифторметил)-1-нафталинкарбоновая кислота.

В автоклав из нержавеющей стали загружают смесь 8,8 г (28 ммоль) метилового эфира 5-иод-1-нафталинкарбоновой кислоты, 12 г (61,2 ммоль) трифторметилюодида, 5,7 г свежеприготовленного порошка меди и 45 мл пиридина. Сосуд встряхивают, нагревают при 130°C в течение 24 ч и охлаждают до комнатной температуры.

Смесь фильтруют для удаления нерастворимых материалов. Фильтрат промывают 1 н.водной соляной кислотой, водой и рассолом, сушат над сульфатом магния и выпаривают досуха. Остаток перекристаллизовывают из метанола.

Получают 4,3 г (59%) метилового эфира 5-(трифторметил)-1-нафталин-карбоновой кислоты, ЯМР ($CDCl_3$) δ : 4,0 (s, 3H); 8,0 (m, 6H).

4,25 г (16,72 ммоль) эфира суспендируют в 100 мл метанола. К суспензии прибавляют 16,72 мл 2н. водного раствора гидроокиси натрия. Смесь перемешивают при 20–22°C в течение 18 ч. pH полученного прозрачного раствора 1 н.водной соляной кислотой устанавливают равным 8. Раствор концентрируют при пониженном давлении. pH концентрата с помощью 1 н.водной соляной кислоты устанавливают равным 3. Полученный осадок со-

бирают, промывают водой и сушат при пониженном давлении.

Получают 4,0 г (100%) целевого соединения, т.пл. 206–208°C.

Пример 2. Метилловый эфир N-(5-бром-1-нафталенил)-карбонил-N-метилглицина (R_1 и $R_2 = CH_3$; $R_3 = 5-Br$ и R_4 и $R_5 = H$).

Методика А.

Каталитическое количество (5 капель) сухого ДМФ прибавляют к суспензии 10 г (39,8 ммоль) 5-бром-1-нафталинкарбоновой кислоты в 100 мл тионилхлорида. Суспензию осторожно нагревают до кипения с обратным холодильником (может развиваться интенсивная реакция). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 20 мин, затем выпаривают досуха. К твердому остатку прибавляют толуол и смесь выпаривают досуха. Остаток растворяют в 100 мл пиридина. Раствор охлаждают на ледяной бане. Прибавляют порциями 11,1 г (79,6 ммоль) сухого хлоргидрата метилового эфира N-метилглицина к охлажденному раствору. Смесь 2 ч перемешивают при 20°C и затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Пиридин выпаривают. К маслянистому остатку прибавляют воду. Смесь экстрагируют 3 раза по 150 мл этилацетата. Объединенные экстракты промывают 1 н. водным раствором соляной кислоты, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом. После сушки над сульфатом магния экстракт обрабатывают активированным углем, фильтруют и выпаривают. Остаток 12,1 г (90%) перекристаллизовывают из диэтилового эфира или этанола.

Получают 8,04 г (60%) целевого соединения, т.пл. 91–92°C.

Вычислено, %: С 53,59; Н 4,20; N 4,17

Найдено, %: С 53,60; Н 4,27; N 4,21

Методика Б.

Готовят смесь из 12,8 г (52 ммоль) 5-бром-1-нафталинкарбоновой кислоты и 7,0 г (52 ммоль) 1-оксibenзотриазола (OBT) в 200 мл ДМФ. К смеси прибавляют 10,6 г (52 ммоль), N,N'-дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) в 30 мл ДМФ. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при 20°C, затем охлаждают до 0°C. К охлажденной смеси прибавляют 7,25 г (52 ммоль) хлоргидрата метилового эфира N-метил-

глицина, а затем 6,7 мл (52 ммоль) N-этилморфолина. Смесь перемешивают 30 мин при 0°C, а затем 18 ч при 20°C. После чего смесь фильтруют и выпаривают досуха при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на 325 г силикагеля, используя в качестве элюента смесь этилацетата и гексана (1:1). Чистые фракции собирают. Получают 10,5 г (78%) продукта, который перекристаллизовывают из этилацетата. Целевое соединение идентично полученному по методике А.

Пример 3. Метилловый эфир N-[(5-бром-1-нафталенил)-тиоксометил]-N-метилглицина (R_1 и $R_2 = CH_3$; $R_3 = 5-Br$; R_4 и $R_5 = H$).

Прибавляют порциями 44,5 г (200 ммоль) пентасернистого фосфора к перемешиваемому раствору 35,5 г (106 ммоль) метилового эфира N-[(5-бром-1-нафталенил)-карбонил]-N-метилглицерина в 100 мл сухого пиридина. Смесь перемешивают и кипятят при 114–115°C с обратным холодильником в течение 1,5 ч, а затем осторожно выливают в 1 л воды при 50–80°C (выделяется большое количество H_2S). Смеси дают остыть до 20–22°C (комнатная температура), фильтруют. Фильтрат экстрагируют этилацетатом, промывают 1 н. водным раствором соляной кислоты, рассолом, насыщенным раствором карбоната натрия и рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха. Остаток (31,2 г, 84%) перекристаллизовывают из смеси этанол-вода 4:1.

Получают 25,3 г (68%) целевого соединения, 85–86°C.

Аналогично примерам 2 и 3 получают другие соединения формулы (I), которые приведены в табл. 1 и 2 (R_1 и R_2 – метил).

Пример 31. Аналогично примерам 2 и 3, используя соответствующие исходные продукты и соответствующий сложный эфир аминокислоты, получают другие соединения формулы (I), причем R_2 является нижним алкилом. Например, используя 7,0 г 3-хлор-4-метокси-1-нафталинкарбоновую кислоту по примеру 1г и 5,54 г хлоргидрата этилового эфира глицина получают 5,1 г (51%) этилового эфира N-[(3-хлор-4-метокси-1-нафталенил)-тиоксометил]-глицина ($IK(CHCl_3)$, cm^{-1}

3420; 3340; 1740; 1665) через этиловый эфир N-[(3-хлор-4-метокси-1-нафталенил)-карбонил]-глицина, т.пл. 140-141°C.

Пример 32. N-[(5-Бром-1-нафталенил)-тиоксометил]-N-метилглицин (I, $R_1 = \text{CH}_3$; R_2, R_4 и $R_5 = \text{H}$ и $R_3 = 5\text{-Br}$)

25 мл 1 н. водного раствора гидроокиси натрия прибавляют к суспензии 7,3 г (20,7 ммоль) метилового эфира N-[(5-бром-1-нафталенил)-тиоксометил]-N-метилглицина по примеру 3 в 75 мл метанола. Смесь перемешивают при 20-22°C в течение 2,5 ч, нейтрализуют до pH 7 водной соляной кислотой и концентрируют при пониженном давлении для удаления метанола. Остаточный раствор подкисляют до pH 2, добавляя водную соляную кислоту, и экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат над сульфатом магния и выпаривают досуха. Остаток кристаллизуют из этилацетата - гексана.

Получают 5,3 г (85%) целевого соединения, т.пл. 181°C.

Аналогично, используя вместо метилового эфира N-[(5-бром-1-нафталенил)-тиоксометил]-N-метилглицина (5,1 г) этиловый эфир N-[(3-хлор-4-метокси-1-нафталенил)-тиоксометил]-глицина по примеру 31, получают N-[(3-хлор-4-метокси-1-нафталенил)-тиоксометил]-глицин. Выход 0,8 г (17%), т.пл. 217°C.

Вычислено, %: C 54,28; H 3,91; N 4,52

Найдено, %: C 54,26; H 4,06; N 4,62

Аналогично примеру 32 получают соответствующие соединения формулы (I), представленные в табл. 3 (R_2 - низший алкил).

Пример 60. N-[(5-Бром-1-нафталенил)-N-метилглицин] ($R_1 = \text{CH}_3$, $R_3 = 5\text{-Br}$ и R_4 и $R_5 = \text{H}$).

В 50 мл метанола суспендируют 3,7 г (11,0 ммоль) метилового эфира N-[(5-бром-1-нафталенил)-карбонил]-N-метилглицина по примеру 2. К этой суспензии прибавляют 13,2 мл 1 н. раствора в воде гидроокиси натрия. Смесь перемешивают при 20-22°C в течение 1,5 ч. Смесь нейтрализуют водной соляной кислотой и концентрируют при пониженном давлении для удаления метанола. Остаточный раствор подкисляют водной соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Экстракт

сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха. Остаток кристаллизуют из этанола - воды. Получают 3,25 г (92%) целевого соединения, т.пл. 205°C.

Аналогично, используя метиловый эфир N-[(5-(трифторметил)-6-метокси-1-нафталенил)-карбонил]-N-метилглицина по примеру 2, получают N-[(5-(трифторметил)-6-метокси-1-нафталенил)-карбонил]-N-метилглицин.

Выход 77% (440 мг), т.пл. 174-175°C.

Пример 61. 4,6-Диметокси-1-нафталинкарбоновая кислота ($R_3 = 4\text{-CH}_3\text{O}$, $R_4 = 6\text{-CH}_3\text{O}$ и $R_5 = \text{H}$).

Поток газообразного хлора пропускают через охлажденный раствор 17,28 г (0,432 моль) гидроокиси натрия в 24 мл воды, содержащей 100 г льда, до тех пор, пока раствор не поглотит 12,7 г (0,18 моль) хлора. К раствору хлора прибавляют 9,2 г (0,04 моль) твердого 4,6-диметокси-1-нафталенил-этанола при 20-22°C. Смесь перемешивают при 65°C в течение 1 ч, охлаждают на ледяной бане и обрабатывают 5 г бисульфита натрия в 20 мл воды. Смесь нейтрализуют добавлением разбавленной соляной кислоты. Полученный осадок собирают, промывают водой, сушат над P_2O_5 и перекристаллизуют из метанола.

Получают 7,0 г (76%) 2,6-диметокси-1-нафталинкарбоновой кислоты, т.пл. 227-229°C.

Вычислено, %: C 67,23; H 5,21;

Найдено, %: C 67,15; H 5,23

Пример 62. 4,6-Диметокси-5-(трифторметил)-1-нафталинкарбоновая кислота ($R_3 = 4\text{-CH}_3\text{O}$; $R_4 = \text{CF}_3$, $R_5 = 6\text{-CH}_3\text{O}$).

98,5 г (0,425 моль) 4,6-диметокси-1-нафталинкарбоновой кислоты по примеру 61 прибавляют к охлажденному льдом раствору 59,5 г (0,5 моль) SOCl_2 в 225 мл безводного метанола. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Прибавляют другую порцию (35,5 мл) SOCl_2 и продолжают кипятить с обратным холодильником еще 7 ч. Смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирный экстракт промывают водой, затем водным раствором бикарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха.

Твердый остаток кристаллизуют из 720 мл метанола.

Получают 64,5 г (61%) метилового эфира 4,6-диметокси-1-нафталинкарбоновой кислоты, т.пл. 102-104°C.

4,93 г (0,02 моль) этого соединения суспендируют в 20%-ной (объем/объем) водной уксусной кислоте и 0,279 мл концентрированной серной кислоты. Смесь перемешивают и нагревают при 60°C. К смеси прибавляют 2 г (0,008 моль) иода и 2,76 г (0,012 моль) периодной кислоты. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при этой же температуре, охлаждают, выливают в воду и экстрагируют хлороформом. Хлороформный экстракт промывают водным раствором бисульфита натрия, промывают водой и сушат над сульфатом натрия. Хлороформный экстракт выливают в колонку с 250 г силикагеля (приготовленного с 10% (объем/объем) этилацетата с гексаном). Колонку элюируют 1,5 л той же системы растворителей, а затем 20% (объем/объем) этилацетата в гексане. Объединяют соответствующие фракции и получают 1,4 г 80% чистого метилового эфира 5-иод-4,6-диметокси-1-нафталинкарбоновой кислоты. Чистое соединение (1,04 г, 14%, т.пл. 120-122°C) получают при перекристаллизации из этилацетата - гексана.

Смесь 7,1 г (0,019 моль) этого соединения, 4,5 г свежеприготовленного порошка меди, 8,5 г трифторметилиодида 0,43 моль и 35 мл сухого пиридина нагревают в течение 20 ч при 120°C в автоклаве. После охлаждения до 22-24°C смесь обрабатывают толуолом. Толуольную суспензию фильтруют. Фильтрат выпаривают досуха при пониженном давлении. Остаток растворяют в хлороформе. Отфильтровывают из хлороформного раствора нерастворимый материал. Фильтрат пропускают через колонку с 75 г силикагеля, колонку элюируют хлороформом. Чистые фракции объединяют и кристаллизуют из смеси этилацетата и гексана.

Получают 2,83 г (47%) метилового эфира 4,6-диметокси-5-(трифторметил)-1-нафталинкарбоновой кислоты, т.пл. 120-123°C.

Суспензию 2,83 г (0,009 моль) этого соединения в 16,2 мл метанола и 5,4 мл 4 н. водного раствора гидроокиси натрия кипятят с обратным холодильником в азоте в течение

10 мин. Полученный прозрачный раствор охлаждают на ледяной бане и подкисляют 2 н. водной соляной кислотой до pH 3. Осадок собирают, промывают водой и сушат над P_2O_5 .

Получают 2,7 г (100%) целевого соединения, м.е. 300 (M^+).

Пример 63. 5-(Трифторметил)-6-метокси-1-нафталинкарбоновая кислота ($R_3=5-CF_3$; $R_4=6-CH_3O$ и $R_5=H$).

Нагревают гомогенную смесь 1,84 г (29 ммоль) медного порошка и 3,27 г (8 ммоль) $H(F_3)_2$ при 80-100°C в течение 2,5 ч. После этого повышают температуру до 150°C в течение 30 мин. Смесь, содержащую $CuSCF_3$, охлаждают до комнатной температуры примерно 22-24°C. К смеси прибавляют раствор 1,87 г (5,4 ммоль) метилового эфира 5-иод-6-метокси-1-нафталинкарбоновой кислоты по примеру 1е в 10 мл перегнанного ДМФ. Полученную смесь перемешивают при 110-120°C в течение 3 ч, затем 18 ч при комнатной температуре. Смесь выливают в воду. Разбавленную смесь экстрагируют 3 раза диэтиловым эфиром. Экстракт промывают водой, сушат над сульфатом магния и выпаривают досуха.

Получают 1,7 г (99%) соответствующего метилового эфира целевого соединения в виде твердого остатка, т.пл. 93-94°C.

Смешивают 2,45 г (7,7 ммоль) этого сложного эфира, растворенного в 60 мл 2-метоксиэтанола, с 15,5 мл 1 н. водного раствора гидроокиси натрия. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, охлаждают на ледяной бане, подкисляют до pH 3 добавляя 1 н. соляную кислоту, и разбавляют водой. Собирают полученный твердый продукт, промывают водой и кристаллизуют из этанола.

Получают 1,7 г (74%) целевого соединения, т.пл. 204-205°C.

Пример 64. Аналогично примерам 2 и 3, используя 8,6 г 4,6-диметокси-1-нафталинкарбоновой кислоты по примеру 61, получают метиловый эфир N-[(4,6-диметокси-1-нафталин)-тиоксометил]-N-метилглицина (R_1 и $R_2=CH_3$; $R_3=4-CH_3O$; $R_4=6-CH_3O$ и $R_5=H$), т.пл. 105-107°C, выход 6,9 г (56% для двух стадий), через метиловый эфир N-[(4,6-диметокси-

-1-нафталенил)-карбонил]-N-метилглицин.

Используя 5,4 г 6-метокси-1-наф-
талинкарбоновой кислоты, получают
метилловый эфир N-[(6-метокси-1-наф-
таленил)-тиоксометил]-N-метилглицина
(R_1 и $R_2 = CH_3$; $R_3 = 6$ -метокси; R_4 и $R_5 =$
 $=H$), ЯМР ($CDCl_3$) δ : 3,02 (s, 3H),
3,86 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,53 и
4,35 (d, $J=17$ Hz, 2H), 6,90-8,10
(m, 6H), выход 6,2 г (76% для двух
стадий), через метилловый эфир N-
-[(6-метокси-1-нафталенил)-карбонил]-
-N-метилглицина.

При использовании 2,7 г 4,6-ди-
метокси-5-(трифторметил)-1-нафталин-
карбоновой кислоты по примеру 62
получают метилловый эфир N-[(4,6-
-диметокси-5-трифторметил)-1-нафта-
ленил]-тиоксометил]-N-метилглицина
(R_1 и $R_2 = CH_3O$; $R_3 = 4-CH_3O$; $R_4 = 5-CF_3$;
 $R_5 = 6-CH_3$), ЯМР ($CDCl_3$) δ : 3,0 (s, 3H),
3,7 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s,
3H), 4,35 и 5,45 (2d, $J=17$ Hz, 2H),
6,8-8,2 (m, 4H), выход 1,4 г (51% для
двух стадий), через метилловый эфир
N-[(4,6-диметокси-5-(трифторметил)-
-2-нафталенил]-N-метилглицина.

Используя 1,7 г 5-(трифторметил-
тио)-6-метокси-1-нафталинкарбоновую
кислоту по примеру 63, получают 1,6 г
(76%) метилового эфира N-[[5-(три-
фторметилтио)-6-метокси-1-нафталенил]-
тиоксометил]-N-метилглицина
(R_1 и $R_2 = CH_3$; $R_3 = 5-CF_3$; $R_4 = 6-CH_3O$;
 $R_5 = H$), т.пл. 121-123°C, через ме-
тиловый эфир N-[[5-(трифторметилтио)-
-6-метокси-1-нафталенил]-карбонил]-
-N-метилглицина.

П р и м е р 65. Аналогично приме-
ру 32, используя одно из сложноэфир-
ных соединений (R_2 - низший алкил)
по примеру 64, получают соответст-
вующие соединения, R_2 - водородом),
например N-[(4,6-диметокси-1-нафта-
ленил)-тиоксометил]-N-метилглицин.

Вычислено, %: C 60,17; H 5,36;
N 4,38

Найдено, %: C 58,38; H 5,20;
N 4,80.

Из 6,4 г метилового эфира N-[(4,6-
-диметокси-1-нафталенил)-тиоксо-
метил]-N-метилглицина получают 3,3 г
(56%) N-[(6-метокси-1-нафталенил)-
-тиоксометил]-N-метилглицина, т.пл.
153-154°C.

Из 6,2 г метилового эфира N-[(6-
-метокси-1-нафталенил)-тиоксо-
метил]-N-метилглицина получают N-[(4,6-

-диметокси-5-(трифторметил)-1-нафта-
ленил]-тиоксометил]-N-метилглицин.

Вычислено, %: C 52,70; H 4,16;

N 3,61

Найдено, %: C 52,83; H 4,46;

N 3,57.

Из 1,55 г метилового эфира N-
-[(4,6-диметокси-5-трифторметил-1-
-нафталенил)-тиоксометил]-N-метил-
глицина получают 0,6 г (51%) N-
-[[5-(трифторметилтио)-6-метокси-
-1-нафталенил]-тиоксометил]-N-ме-
тилглицин, т.пл. 168-169°C.

Эксперименты по выявлению способ-
ности соединений формулы (I) ингиби-
ровать альдоза-редуктазу и исполь-
зованию их для предотвращения, сни-
жения и облегчения диабетических ос-
ложнений проводили с использованием
галактоземических крыс.

Использовали четыре группы из шес-
ти самцов крыс весом 50-70 г вида
Спраге-Даулей. Крыс первой группы,
контрольной, кормили смесью лабора-
торного корма (лабораторный корм
для грызунов Пурина) и глюкозы при
концентрации 20% (объем/объем).
Крыс в необработанной галактоземи-
ческой группе кормили аналогичной
смесью, но с применением галактозы
вместо глюкозы. Крыс третьей группы
кормили составом полученным при сме-
шивании заданного количества испы-
туемого соединения с галактозосодер-
жащей смесью. Концентрация галакто-
зы в смеси для подвергающихся лече-
нию крыс является такой же, как и для не-
обработанных галактоземических крыс.

Через четыре дня животных обез-
главили, вынули глазные яблоки и
прокололи их бритвенным лезвием.
Высвобожденные хрусталики осторожно
перекатали на фильтровальную бума-
гу и взвесили. Седалищные нервы бы-
ли полностью иссечены и взвешены.
Обе ткани были заморожены (их можно
хранить до двух недель для проведе-
ния анализа на дулцитол).

Полиол определяли модификацией
опытов М.Крамл и L. Cosyns, заменив
реагенты: в качестве промывающей сме-
си использовали 5%-ный (объем/вес)
водный раствор трихлоруксусной кис-
лоты; сохраняемый раствор готовили
растворением 25 мг дулцитола в 100 мл
водного раствора трихлоруксусной
кислоты. Для каждого эксперимента
найденная средняя величина в ткани
крыс, питавшихся глюкозной диетой,

которую вычили из индивидуальных величин, найденных в соответствующих тканях крыс, для получения количества аккумулированного полиола.

Результаты по оценке соединений формулы (I) и известного соединения в тесте *in vitro* приведены в табл. 4

Т а б л и ц а 1

При- мер, №	Исходный продукт (R ₅ =H) (количе- ство, г)		Целевой продукт: метиловый эфир N-[(заместитель)-1-нафталенилтиок- сометил]-N-метилглицина
	R ₃	R ₄	
4	4-Br (12,0)	H	4-Бром; ЯМР (CDCl ₃) δ: 2,85, 3,25 (2S, 3H), 3,6, 3,84 (2S, 3H), 4,35 (m, 2H), 7,7 (m, 6H); ИК (CHCl ₃), см ⁻¹ 1730, 1620; выход 7,26 г, 43%
5	8-Br (5,0)	H	8-Бром; ИК (CHCl ₃), см ⁻¹ : 1730, 1480, 1380, 1080; ЯМР (CDCl ₃) δ: 3,0 (S, 3H), 3,8 (S, 3H), 3,65 (m, 2H), 7,5 (m, 6H); выход 2,24 г, 35%
6	5-CH ₃ O (7,0)	H	5-Метокси; ЯМР (CDCl ₃) δ: 2,81, 3,21 (2S, 3H), 3,53 3,80 (2S, 3H), 3,97 (S, 3H), 4,37 (широкий, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 8,27 (m, 1H); ИК (CHCl ₃), см ⁻¹ , 1740, 1630, 1578; выход 4,4 г, 42%
7	5-Me (0,75)	H	5-Метил; ЯМР (CDCl ₃) δ: 2,68 (S, 3H) 3,05 (3H), 3,85 (3H), 3,75 4,9 (m, 2H), 7,6 (S, 6H); выход 0,30 г, 29%
8	5-Br 6-[CH ₃ (CH ₂) ₄ O] (12,9)		5-Бром-6-пентилокси; т.пл. 80-83°C; выход 8,25 г, 42%
9	5-CN (10,8)	H	5-Циано; ЯМР (CDCl ₃) δ: 3,00 (S, 3H), 3,85 (S, 3H), 4,45, 5,45 (d, 2H), 7,18 (m, 6H); выход 20,6, 82%
9a	4-CN (5,65)	H	4-Циано; ЯМР (CDCl ₃) δ: 3,1 (S, 3H), 3,85 (S, 3H); 4,55, 5,25 (2d, I-17 Hz, 2H), 7,0-8,4 (m, 6H); выход 5,5, 64%
10	5-NO ₂ (11,3)	5-Нитро	5-Нитро; т.пл. 116-117°C; выход 6,65 г, 40%
11	5-Cl (6,79)	H	5-Хлор; масс-спектр, м.е.: 307/309 (M ⁺), 274/276 (M ⁺ -H, S), 243/246 (M ⁺ -COOMe); выход 3,35 г, 35%
12	5-Br (10, 2)	6-CH ₃ O	5-Бром-6-метокси; т.пл. 115-117°C
13	5-Br (7,10)	6-CH ₃	5-Бром-6-метил; ЯМР (CDCl ₃) δ: 2,6 (S, 3H), 3,0 (S, 3H), 3,85 (S, 3H), 4,5 5,35 (d, I-16,5 Hz, 2H), 7,7 (m, 5H); выход 7,9 г, 79%

При- мер, №	Исходный продукт (R ₃ =H) (количе- ство, г)		Целевой продукт: метиловый эфир N-[(заместитель)-1-нафталенилтиок- сометил]-N-метилглицина
	R ₃	R ₄	
14	H (7,00)	H	X; ИК (CHCl ₃): 1735 см ⁻¹ ; выход 9,8 г, 95%
15	4-Cl (5,3)	H	4-Хлор; т.пл. 100-101°C
16	3-Cl 8,0	4-CH ₃ O	3-Хлор-4-метокси; т.пл. 85-86°C
17	5-Cl (6,5)	7-Cl	5,7-Дихлор; м.е.: 325/327/329 (M ⁺), 266/268=270 (M ⁺ -COOCH ₃), 223/225/227 (M ⁺ -CH ₃ -N-CH ₂ -COOCH ₃); выход 3,8 г, 41%
18	5-I (6,9)	6-CH ₃ O	5-Иод-6-метокси; т.пл. 149-150°C
19	5-CN (5,6)	6-CH ₃ O	5-Циано-6-метокси; т.пл. 164-165°C, выход 3,35 г, 38%
20	5-Br (4,3)	6-[CH ₃ O (CH ₂) ₃ O]	5-Бром-6-(3-метоксипропокси); ЯМР (CDCl ₃) δ: 2,1 (m, 4H), 3,35 (s, 6H), 3,55 (m, 4H), 4,25 (t, 1-6Hz, 2H), 4,45 (t 5-6Hz, 2H), 7,4 (m, 2H), 8,0 (d, 1-8Hz, 1H), 8,4 (d, 1-8Hz, 1H), 8,85 (d, 1-8Hz, 1H); ИК (пленка): 1740 см ⁻¹ ; выход 2,1 г, 88%
21	5-(CH ₂ -C/CH ₃) (4,36)	H	5-(1-Метилэтенил); т.пл. 93-95°C: выход 2,06, 42%
22	5-[(CH ₃) ₂ CH] (4,15)	H	5-(1-Метилэтил); ЯМР (CDCl ₃): 1,35 (m, 5H), 3,0, 3,55 (2s, 3H), 3,65, 3,85 (2s, 3H), 4,95 (2H), 7,5 (m, 6H); выход 2,43 г, 37%
23	5-CF ₃ (45,7)	C-CH ₃ O	5-(Триформетил)-8-метокси; т.пл. 109-110°C; выход 37 г, 75%
24	5-Br (10,0)	6-[(3-CF ₃ - -C ₆ H ₄) ₄ CH ₂ O]	5-Бром-6-β-(триформетил)-фенил- метокси; ЯМР (CDCl ₃) δ: 3,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,4, 5,4 (2d, 1-16,5 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,6 (m, 9H); выход 2,8 г, 26%

При- мер, №	Исходный продукт (R ₃ =H) (количе- ство, г)		Целевой продукт: метиловый эфир N-[(заместитель)-1-нафталенидтиок- сометил]-N-метилглицина
	R ₃	R ₄	
24а	5-Br (9,0)	6-[(4-Cl- -C ₆ H ₄)CH ₂ O]	3-Бром-6-[4-хлорфенилметокси]; ЯМР (СДCl ₃) δ: 3,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,40, 5,40 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 7,5 (m, 9H); выход 8,4 г, 74%
24б	5-CF ₃ (4,0)	H	5-(Трифторметил); ЯМР (СДCl ₃) δ: 3,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,5, 5,4 (d, 2H), 7,2, 8,3 (m, 6H); выход 5,5 г, 96%

П р и м е ч а н и е : X - Нет префикса, так как соединение является метиловым эфиром N-[(1-нафталенид)-тиоксометил]-N-метилглицина

Т а б л и ц а 2

При- мер, №	Исходный продукт (количество, г)		Продукт: N-[(5-бром-1-нафталенил)- -тиоксометил]-(заместитель)
	R ₁	R ₂	
25	H (20,55)	CH ₃	Метиловый эфир глицина; т.пл. 126-130°C; выход 3,7 г
26	n-C ₃ H ₇ (10,6)	C ₂ H ₅	Этиловый эфир N-пропилглицина; ЯМР (СДCl ₃) δ: 0,65 (t, I=7Hz, 3H), 1,4 (t, 3H), 1,45 (m, 2H), 3,2 (t, I=7Hz, 2H), 4,3 (t, I=7Hz, 2H), 4,35 (d, I=17 Hz, 1H), 5,3 (d, I=17 Hz, 1H), 7,7 (m, 6H); ИК (CHCl ₃): 1740 см ⁻¹ ; выход 10,2 г, 60%
27	CH ₂ =CH-CH ₃ (12,0)	CH ₃	Метиловый эфир N-(2-пропенил)-глицина; т.пл. 72 - 74°C; выход 5,5 г, 32%
28	C ₂ H ₅ (14,08)	CH ₃	Метиловый эфир N-этилглицина; ЯМР (СДCl ₃) δ: 1,10 (t, 3H), 3,35 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,40, 5,25 (d, 2H), 7,6 (m, 6H); выход 6,7, 70%
29	n-C ₄ H ₉ (10,0)	C ₂ H ₅	Этиловый эфир N-бутилглицина; ЯМР (СДCl ₃) δ: 0,65 (t, I=5,5 Hz, 3H), 1,0 (m, 2H), 1,38 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,25, 5,30 (d, I=16 Hz, 2H), 7,7 (m, 6H); выход 11,5 г, 70%
30	C ₆ H ₅ CH ₂ (10)	C ₂ H ₅	Этиловый эфир N-(фенилметил)-глицина; т.пл., 141-142°C; ЯМР (СДCl ₃) δ: 1,35 (t, I=7Hz, 3H), 4,50 (m, 6H), 7,50 (m, 2H); ИК (нуйол): 1743 см ⁻¹ ; выход 6,8 г, 39%

При- мер, №	Пример, №, в котором получен исходный продукт (его коли- чество, г)	Продукт: N- [(префикс-1-нафталенил)-тиок- сометил]-N-метилглицин
1	2	3
33	4 (7,2)	4-Бром; т.пл. 168-169°C Вычислено, %: С 49,71; Н 3,58; N 4,14 Найдено, %: С 49,56; Н 3,42; N 4,22 Выход 3,1 г, 44%
34	5 (3,4)	8-Бром; т.пл. 65-68°C Вычислено, %: С 49,72; Н 3,58; N 4,14 Найдено, %: С 53,54, Н 4,05%, N 4,40 Выход 0,75 г, 20%
35	6 (4,3)	5-Метокси; т.пл. 120°C Вычислено, %: С 62,27; Н 5,23; N 4,84 Найдено, %: С 61,62; Н 5,95; N 4,22 Выход 3,6 г, 88%
36	7 (2,93)	5-Метил; т.пл. 190-191°C Вычислено, %: С 65,90; Н 5,53; N 5,12 Найдено, %: С 65,79; Н 5,57; N 5,08
37	8 (8,10)	5-Бром-6-пептилокси; т.пл. 211-217°C
38	9 (5,3)	5-Циано; т.пл. 190-200°C Вычислено, %: С 63,36; Н 4,34; N 9,85 Найдено, %: С 62,01; Н 4,34; N 9,36 Выход 1,45 г, 29%
38a	9a (5,5)	4-Циано; т.пл. 192-193°C
39	10 (6,65)	5-Нитро; т.пл. 142-143°C Вычислено, %: С 55,26; Н 3,96; N 9,20 Найдено, %: С 55,17; Н 3,86; N 9,10 Выход 1,0 г, 16%
40	11 (3,35)	5-Хлор; т.пл. 153-154°C Вычислено, %: С 57,23; Н 4,12; N 4,77 Найдено, %: С 58,02; Н 4,28; N 4,94 Выход 2,3 г, 71%
41	12 (5,6)	5-Бром-5-метокси; т.пл. 166-168°C Вычислено, %: С 48,92; Н 3,83; N 3,80 Найдено, %: С 49,11; Н 3,90; N 3,91 Выход 3,8 г, 70%
42	13 (7,8)	5-Бром-5-метил; т.пл. 190-192°C Вычислено, %: С 51,14; Н 4,01; N 3,98 Найдено, %: С 51,21; Н 4,03; N 4,00 Выход, %: 3,4 г, 45%
43	14 (9,8)	Х; т.пл. 146-147°C Вычислено, %: С 64,87; Н 5,05; N 5,40 Найдено, %: С 64,89; Н 5,14; N 5,51 Выход 6,4 г, 77%

1	2	3
44	15 (4,2)	4-Хлор; т.пл. 165-166°C Вычислено, %: С 57,24; Н 4,12; N 4,77 Найдено, %: С 57,56; Н 4,28; N 4,84 Выход 2,7 г, 63%
45	16 (7,5)	3-Хлор-5-метокси; т.пл. 138-139°C; Вычислено, %: С 55,64; Н 4,36; N 4,33 Найдено, %: С 55,63; Н 4,28; N 4,40 Выход 4,8 г, 67%
46	17 (3,5)	5,7-Дихлор; т.пл. 174-175°C Вычислено, %: С 51,23; Н 3,38; N 4,27 Найдено, %: С 51,44; Н 3,52; N 4,40 Выход 2,1 г, 62%
47	18 (5,14)	5-Иод-6-метокси; т.пл. 161-163°C Вычислено, %: С 43,39; Н 3,40; N 3,37 Найдено, %: С 42,75; Н 3,35; N 3,37 Выход 4,44 г, 96%
48	19 (3,3)	5-Циано-6-метокси; т.пл. 155-157°C
49	20 (2,1)	5-Бром-6-(3-метоксипропокси) Вычислено, %: С 50,69; Н 4,73; N 3,29 Найдено, %: С 50,29; Н 4,89; N 3,23 Выход 1,64 г, 81%
50	21 (2,06)	5-(1-Метилэтинил); т.пл. 146-148°C Вычислено, %: С 68,20; Н 5,72; N 4,68 Найдено, %: С 69,06; Н 6,03; N 4,39 Выход 1,53 г, 78%
51	22 (2,43)	5-(1-Метилэтил); т.пл. 136-138°C Вычислено, %: С 67,74; Н 6,35; N 4,65 Найдено, %: С 66,44; Н 6,56; N 4,16 Выход 2,56 г, 68%
52	23 (12,6)	5-(Трифторметил)-6-метокси; т.пл. 164-165°C Вычислено, %: С 53,78; Н 3,95; N 3,92 Найдено, %: С 53,56; Н 3,95; N 3,87 Выход 8,7 г, 72%
53	24 (2,7)	5-Бром-6-(3-трифторметил)-фенилметокси; т.пл. 125°C Вычислено, %: С 51,57; Н 3,35; N 2,73 Найдено, %: С 52,11; Н 3,22; N 2,94 Выход 1,1 г, 42%
53a	24 (8,4)	5-Бром-6-(4-хлорфенилметокси); т.пл. 88-90°C (разл.)
53в	24 (5,5)	(5-Трифторметил); т.пл. 156-158°C Вычислено, %: С 55,03; Н 3,70; N 4,27 Найдено, С 54,69; Н 3,70; N 4,27 Выход 1,81 г, 34%

1	2	3
54	25 (4,1)	Глицин; т.пл. 232-237 °C Вычислено, %: С 48,15; Н 3,10; N 4,30 Найдено, %: С 48,65; Н 3,18; N 4,37 Выход 2,58 г, 66%
55	26 (10,1)	N-Пропилглицин Вычислено, %: С 52,44; Н 4,41; N 3,83 Найдено, %: С 52,53; Н 4,44; N 3,73 Выход 6,7 г, 71%
56	27 (3,9)г	N-(2-Пропилен)глицин Вычислено, %: С 52,76; Н 3,87; N 3,84 Найдено, %: С 52,93; Н 4,28; N 3,64 Выход 3,0 г, 79%
57	28 (5,6)	N-Этилглицин; т.пл. 182-184 °C Вычислено, С 51,14; Н 4,00; N 3,97 Найдено, %: С 51,33; Н 4,08; N 4,05 Выход 3,5 г, 60%
58	29 (11,4)	N-Бутилглицин; т.пл. 65-68 °C (разл.)
59	30 (6,8)	N-(Фенилметил)глицин; т.пл. 98 °C (разл.) Вычислено, %: С 58,01; Н 3,94; N 3,35 Найдено, %: С 58,29; Н 4,27; N 3,24 Выход 5,35 г, 84%

Т а б л и ц а 4

Соединения формулы (1) ($R_5=H$)				Пример, в ко- тором полу- чено соеди- нение	Ингибирование при раз- личных молярных concentra- циях (in vitro), %		
R_1	R_2	R_3	R_4		10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
CH ₃	CH ₃	5-Br	H	3	8	-	-
CH ₃	CH ₃	5-CF ₃	6-CH ₃ O	23	9	-	-
CH ₃	H	5-Br	H	32	93	87	47
H	H	3-Cl	4-CH ₃ O	32	61	16	
CH ₃	H	4-Br	H	33	91	77	32
CH ₃	H	8-Br	H	34	88	75	24
CH ₃	H	5-CH ₃ O	H	35	83	64	17
CH ₃	H	5-CH ₃	H	36	89	74	26
CH ₃	H	5-Br	6-CH ₃ (CH ₂) ₄ O	37	93	91	55

Соединение формулы (1) ($R_5=H$)				Пример, в ко- тором полу- чено соеди- нение	Ингибирование при раз- личных молярных concentra- циях (in vitro), %		
R_1	R_2	R_3	R_4		10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
CH_3	H	5-CN	H	38	89	79	32
CH_3	H	5-O ₂	H	39	91	83	43
CH_3	H	5-Cl	H	40	91	83	40
CH_3	H	5-Br	6-CH ₃ O	41	99	91	72
CH_3	H	5-Br	6-CH ₃	42	92	88	55
CH_3	H	H	H	43	85	51	13
CH_3	H	4-Cl	H	44	88	73	25
CH_3	H	3-Cl	4-CH ₃ O	45	85	78	33
CH_3	H	5-Cl	7-Cl	46	88	75	29
CH_3	H	5-I	6-CH ₃ O	47	98	95	72
CH_3	H	5-CN	6-CH ₃ O	48	98	93	74
CH_3	H	5-Br	6-CH ₃ O (CH ₂) ₃ O	49	92	87	38
CH_3	H	5-CH ₂ = C(CH ₃) ₂	H	50	92	74	19
CH_3	H	5-(CH ₃) ₂ CH	H	51	91	72	21
CH_3	H	5-CF ₃	6-CH ₃ O	52	98	94	65
CH_3	H	5-Br	6-[(3-CF ₃ - -C ₆ H ₄)CH ₂ O]	53	86	37	11
CH_3	H	5-Br	6-[(4-Cl- -C ₆ H ₄)CH ₂ O]	53a	88	44	4
CH_3	H	5-CF ₃	H	53b	93	84	33
H	H	5-Br	H	54	54	14	
-C ₃ H ₇	H	5-Br	H	55	91	70	19
CH ₂ =CH- =CH ₂	H	5-Br	H	56	92	77	27

Соединение формулы (1) ($R_5=H$)				Пример, в ко- тором полу- чено соеди- нение	Ингибирование при раз- личных молярных concentra- циях (in vitro), %		
R_1	R_2	R_3	R_4		10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
C_2H_5	H	5-Br	H	57	85	72	24
$-C_6H_9$	H	5-Br	H	58	86	65	19
$CH_2C_6H_5$	H	5-Br	H	59	86	69	20
CH_3	H	5- CF_3	6- CH_3O	65	96	94	73
Известное соединение 1,3-диоксо-1H-бенз (de)изохинолин-2(3H) уксусная кислота				74	32	5	

Редактор Л. Пчелинская

Составитель Л. Иoffee

Техред И. Попович

Корректор В. Бутяга

Заказ 3619/60

Тираж 379

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

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

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