

УДК 547.822.7+547.831.3

Е. В. КОРОЛЕВА, Ж. В. ИГНАТОВИЧ, А. Л. ЕРМОЛИНСКАЯ, И. Ю. ЯРОВСКАЯ

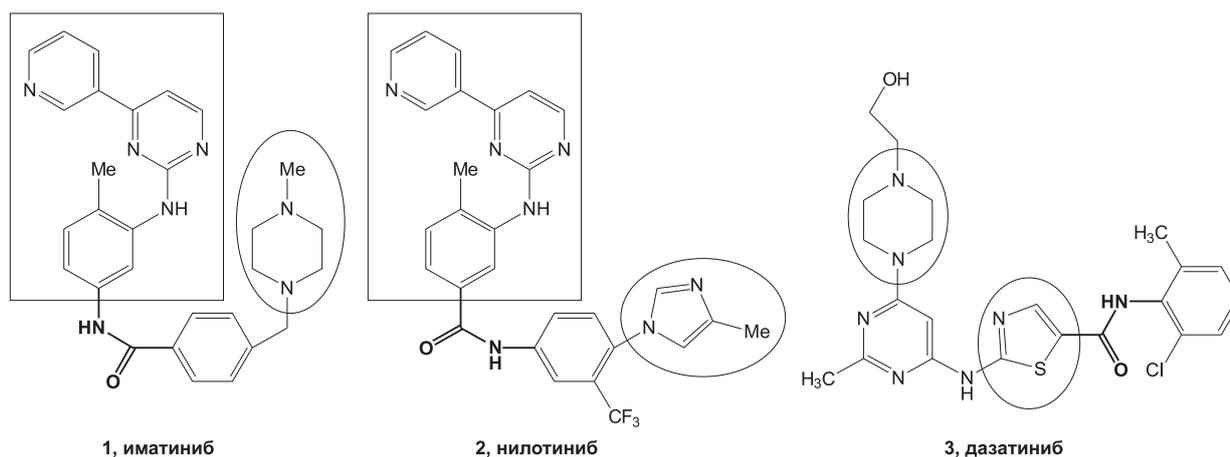
**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АРИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ**

Институт химии новых материалов НАН Беларуси

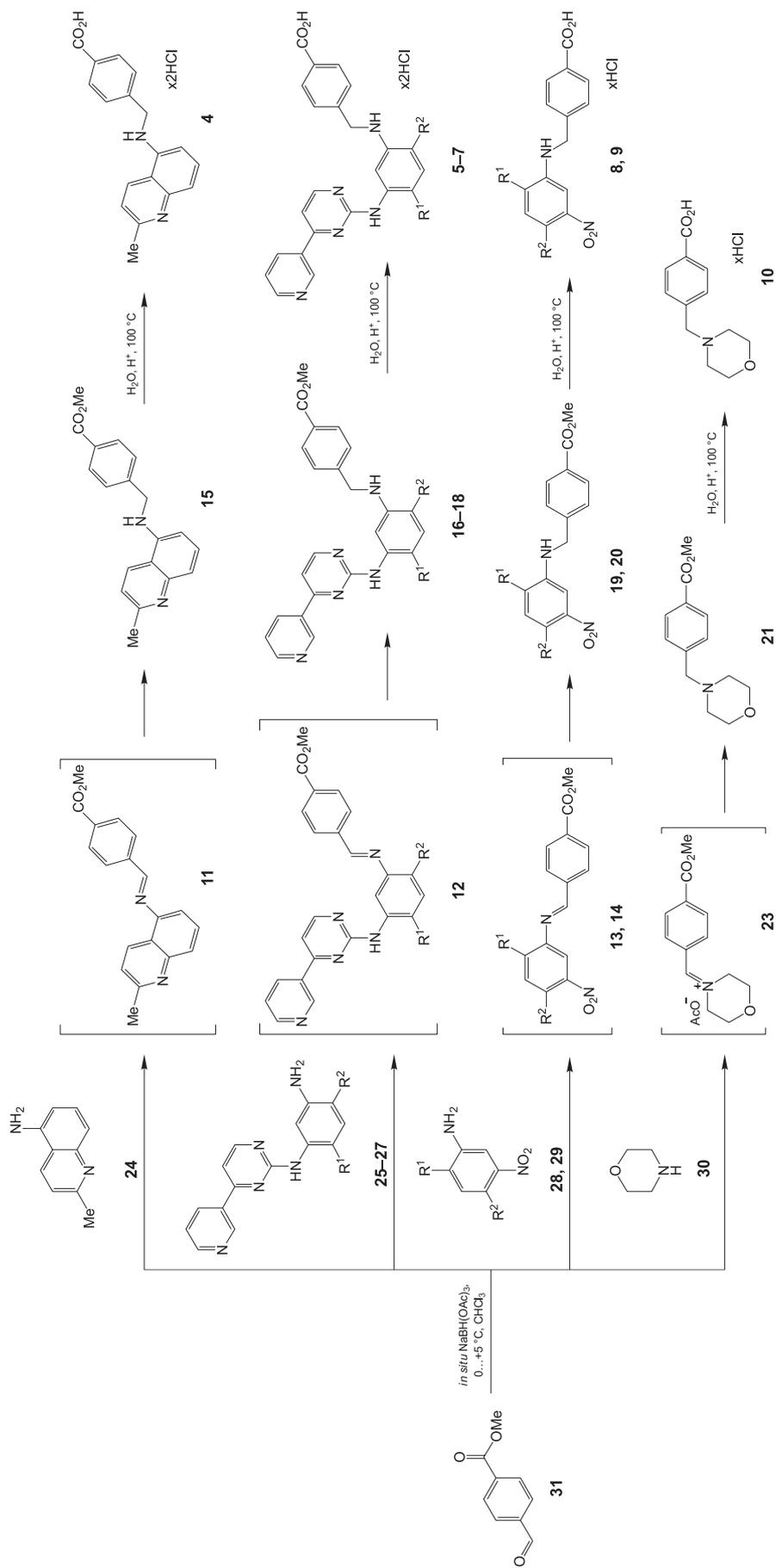
(Поступила в редакцию 28.02.2014)

Аминный фрагмент является ключевым элементом структуры многих природных веществ и синтетических биоактивных соединений, используемых в лекарственной терапии. Одними из самых востребованных в качестве действующих веществ фармацевтических препаратов среди производных аминов являются амиды, представленные в арсенале современных лекарственных средств настолько широко, что амидному фрагменту не без оснований приписывают ответственность за специфичность биологического действия [1–3].

В начале XXI века в результате длительных синтетических и фармакологических исследований были разработаны препараты нового поколения для терапии такого распространенного онкологического заболевания как хронический миелолейкоз. Действующими веществами этих препаратов являются амиды **1–3** замещенных арилкарбонновых кислот, которые в качестве основных фармакофоров содержат фрагменты 2-аминопиримидина, пиперазина, имидазола и других гетероциклических молекул. В настоящее время наиболее эффективными средствами для лечения хронического миелолейкоза, дифференцированной глиомы, злокачественных заболеваний желудочно-кишечного тракта являются препараты иматиниб, нилотиниб и дазатиниб [4–6]. Этим обусловлен интерес к синтезу новых аналогов этих соединений.



Цель нашего исследования – разработка метода получения и синтеза новых замещенных арилкарбонновых кислот **4–10**, содержащих в молекуле аминную функциональность, которые являются ключевыми синтетическими предшественниками новых функционализированных амидов. Так, (пиримидин-2-иламино)фениламинотетил арилкарбонновые кислоты **5–7** содержат фрагменты действующих веществ препаратов иматиниб и нилотиниб, а кислоты **4, 8–10**



R¹ = Me, R² = H, (5, 8, 16, 19, 25, 28); R¹ = R² = H (6, 17, 26); R¹ = H, R² = Me (7, 9, 18, 20, 27, 29)

представляют собой аналоги по гетероциклическому и/или ароматическому заместителю пиперазинметилбензильного фрагмента иматиниба и некоторых других лекарственных веществ.

Ранее соединения **4**, **9** и **10** были получены гидролизом сложноэфирной группы бензоатов **15**, **20** и **21** с общим выходом 50–55 %. Эфиры целевых кислот, аминометилбензоаты **15–21** были получены из аминов **24–30** и 4-карбметоксibenзальдегида **31** двухстадийным синтезом, включающим синтез и восстановление соответствующих иминов **11–14**, **23** [7–9].

Фундаментально важным в синтезе природных и биологически активных соединений, содержащих фрагменты аминов, является процесс формирования связи C–N. Это обусловило новую сферу применения реакции восстановительного аминирования как универсального инструмента конструирования аминной функциональности. В настоящей работе представлен новый препаративный «one pot» синтез титульных соединений с использованием опубликованного нами метода прямого бензилирования аминов арилальдегидами [10, 11]. Здесь этот метод впервые применен для 2-ариламинопиримидинов **25–27** и первичных ароматических (гетероароматических) аминов **24**, **28**, **29**, которые при взаимодействии с альдегидами в обычных реакционных условиях образуют выпадающие в осадок малорастворимые имины **11–14**, практически не вступающие в дальнейшее взаимодействие с восстановителем.

Проведение прямого восстановительного алкилирования аминов кетонами или альдегидами в одном реакторе объединяет два процесса – образование имиона и его восстановление в амин – в одностадийную реакцию, которая завершается образованием бензилзамещенного амина. В данной работе такая реакция осуществлялась путем восстановления смеси амина **24–30** и альдегида **31** в хлороформе триацетоксинатрий боргидридом, получаемым смешением при 0–5 °C уксусной кислоты и тетрагидробората натрия. Образующийся *in situ* восстановитель NaBH(OAc)₃ обеспечивает высокую селективность реакции восстановительного алкилирования, метилбензоаты бензилированных аминов образуются с выходом более 90 %. Полученные таким путем в одну стадию эфиры **15–21** после экстракции из реакционной смеси без очистки подвергали кислотному гидролизу, приводящему к гидрохлоридам целевых кислот **4–10** с общим выходом 80–90 %.

Карбоксильная функция в соединениях **4–10** идентифицирована по полосам 1720–1715 и 2860–2580 см⁻¹ валентных колебаний C=O и C–H соответственно. В спектрах ЯМР ¹H карбоксibenзильный фрагмент проявляется характеристическими сигналами двух метиленовых атомов водорода в области 4.3–4.6 м.д. и двумя двухпротонными дублетами атомов водорода ароматического цикла в области 7.4–7.9 м.д. δ. Сигналы атомов водородов остальных ароматических циклов по количеству, величине химического сдвига и мультиплетности полностью соответствуют структуре соединений. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **4–10** имеются сигналы атома углерода метиленового фрагмента в области 45.0–52.0 м.д. δ, углерода метильного заместителя для соединений **4**, **5**, **7**, **8**, **9** (16.7–24.2 м.д. δ) и двух пар симметричных атомов углеродов морфолинового цикла (два сигнала при 60.30, 63.76 м.д. δ) для соединения **10** наряду с сигналами атомов углерода ароматических циклов в области 102.00–180.00 м.д. δ, соответствующие по количеству приписываемой структуре. Сигнал в области 170–180 м.д. δ, исчезающий в депт-спектре, относится к атому углерода карбоксильной функции.

В сравнении со спектральными данными исходных эфиров в спектрах ЯМР продуктов гидролиза отсутствуют сигналы метоксигруппы при 3.85–3.92 м.д. (ЯМР ¹H) и 51.7–52.4 м.д. δ (ЯМР ¹³C).

Синтезированные соединения использованы нами для получения новых потенциально биологически активных амидов, которые будут описаны в последующих публикациях.

Экспериментальная часть. ИК-спектры получены на Фурье-спектрометре Bruker Tenzor 27 (в пленке или в таблетках KBr) в области 400–4000 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance-500 в CDCl₃, DMSO-d₆ и D₂O, внутренний стандарт – TMS, рабочая частота 500 МГц для ¹H и 125 МГц для ¹³C. Константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах (Гц), значения химических сдвигов приведены в миллионных долях (м.д.) по шкале δ от TMS (0 м.д.), DMSO (2.50 м.д.) в ЯМР ¹H и от CDCl₃ (77.0 м.д.), DMSO (39.43 м.д.) – в спектрах

ЯМР ^{13}C . Хроматографический анализ и запись масс-спектров соединений производились на приборах Accela-LCQ Fleet (в режиме ионизации APCI или ESI) Hewlett-Packard HP 6850/5973 и квадрупольном хроматомасс-спектрометре Thermo Scientific Trace GC Ultra/DSQ II с функцией прямого ввода.

Наблюдение за ходом реакции и оценку индивидуальности продуктов реакций проводили методом хроматографирования в тонком слое на пластинках фирмы Merck «DC-Plasticfolien Kieselgel 60 F₂₅₄» в системе бутанол:этанол: NH_4OH , 8:1:1 и хлороформ:метанол, 95:5. Элементный анализ проводился на CHNS анализаторе «VarioMICRO». Температуры плавления соединений определяли на блоке Кофлера.

Общая методика одностадийного восстановительного алкилирования аминов. К охлажденной до 0...+5 °С суспензии 20 г (0,53 моль, 2 экв.) тетрагидробората натрия в 160 мл хлороформа медленно прибавляли в течение 1 ч 140 мл (4,77 моль, 9 экв.) уксусной кислоты. Смесь перемешивали при охлаждении 2 ч и добавляли предварительно приготовленную смесь соответствующего амина **24–30** (0,26 моль, 1 экв.) и альдегида **31** (0,26 моль, 1 экв.) в 60 мл хлороформа, поддерживая температуру не выше +5 °С и не ниже 0 °С. Смесь перемешивали 1,5 ч при охлаждении и 12 ч при комнатной температуре. Затем в реакционную смесь добавляли 150 мл воды, нейтрализовали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , органический слой отделяли, водную часть экстрагировали хлороформом и этилацетатом, органические слои объединяли, однократно промывали водой, сушили Na_2SO_4 , растворители упаривали, получая метилбензоаты **15–21**, которые без очистки гидролизовали разбавленной соляной кислотой. Для получения физико-химических характеристик метилбензоаты перекристаллизовывали из этанола.

Метилловый эфир 4-{{5-(2-метил)хинолиниламино}метил}бензойной кислоты (15). Выход 76 %, $T_{\text{пл}}$ 94–95 °С (лит. [8] 93–94 °С). ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3442 (NH), 3245, 2920, 2835, 1720 (C=O), 1620, 1596, 1434, 1274. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.35 с (3H, Me), 3.91 с (3H, CO_2Me), 4.54 д (2H, CH_2 , J 3.8), 4.81 уш.с (1H, NH), 6.51 д (1H, J 7.3 Гц), 7.23 д (1H, J 8.6), 7.26 д (1H, J 4.2), 7.43 м (1H), 7.48 д (2H, J 8.2), 8.02 д (2H, J=8.2). 8.10 д (1H, J 8.7). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.12, 48.18, 52.08, 104.74, 116.51, 118.46, 120.27, 127.28, 128.77, 129.32, 130.02, 130.19, 142.94, 144.07, 148.80, 158.58, 166.82. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 306 (100) $[M]^+$. Найдено, %: C 74.28; H 5.79; N 8.97. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 74.51; H 5.88; N 9.15.

Метилловый эфир 4-{{4-метил-3-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино]фениламино}метил}бензойной кислоты (16) Выход 90 %, кристаллы желтого цвета, $T_{\text{пл}}$ 105 °С. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3422 (NH), 3335–2851, 1724 (CO), 1618 (NH), 1577, 1507, 1280, 1110. Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3) δ , м.д.: 2.24 с (3H, Me), 3.89 с (3H, OMe), 4.15 шс (1H, NH), 4.42 с (2H, CH_2), 6.31 дд (1H, J=8.1; 2.9 Гц), 6.97 с (1H), 6.99 д (1H, J=8.1 Гц), 7.11 д (1H, J=5.2 Гц), 7.38 дд (1H, NH, J=8.2; 4.8 Гц), 7.43 д (2H, J=8.3 Гц), 7.58 д (1H, J=2.3 Гц), 7.99 д (2H, J=8.3 Гц), 8.32 дт (1H, J=8.0; 4.2 Гц), 8.44 д (1H, J=5.1 Гц), 8.71 дд (1H, J=4.7; 1.5 Гц), 9.25 д (1H, J=1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3) δ , м.д.: 16.88, 48.04, 51.77, 105.96, 107.81, 108.06, 117.09, 123.28, 126.90, 128.71, 129.62, 130.76, 134.13, 137.76, 144.92, 146.49, 148.31, 151.18, 152.30, 158.71, 160.43, 166.70, 168.45. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): $[M]^+$ 423 (100), 262.01 (98), 407.98 (50), 103.98 (21), 188.54 (20), 365.02 (18), $[M-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Me}]^+$ 277 (8 %).

Метилловый эфир 4-{{3-{{4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино}анилино}метил}бензойной кислоты (17). Выход 92 %, $T_{\text{пл}}$ 154–156 °С. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3420 (NH), 3360, 3040, 3010, 2923, 2854, 1716(C=O), 1600 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 3.92 с (3H, CO_2Me), 4.30 уш. с. (1H, NH), 4.45 д (2H, CH_2 , J 5.7), 6.34 д (1H, J 8.0), 6.99 д (1H, J 7.4), 7.17 м (3H), 7.28 д (1H, J 5.2), 7.42 дд (1H, J 8.0, 4.1), 7.45 д (2H, J 8.1), 8.18 д (2H, J 8.1), 8.34 д (1H, J 8.0), 8.48 д (1H, J 5.2), 8.73 д (1H, J 4.1), 9.28 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 47.70, 51.81, 103.39, 107.91, 108.72, 123.33, 125.03, 126.84, 129.46, 132.49, 134.17, 134.87, 136.66, 140.12, 144.65, 146.26, 148.27, 151.16, 158.61, 160.04, 162.19, 166.68. Найдено, %: C 69.93, H 4.85, N 16.87. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.07, H 5.11, N 17.03.

Метилловый эфир 4-{{2-метил-5-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино]фениламино}метил}бензойной кислоты (18). Выход 96 %, кристаллы желтого цвета, $T_{\text{пл}}$ 127–138 °С. ИК-спектр

(KBr), ν , cm^{-1} : 3410 (NH), 3340 (NH), 3040, 2924, 2853, 1710 (CO), 1620 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.19 с (3H, Me), 3.90 с (3H, OMe), 4.07 ш.с (1H, NH), 4.51 д (2H, CH_2 , J 5.3 Гц), 6.86 д (1H, J 2.1 Гц), 6.94 д (1H, J 2.1 Гц), 7.11 м (3H.), 7.45 д (2H., J 8.3 Гц), 7.58 дд (1H., J 8.0, 5.7 Гц), 7.99 д (2H, J 8.3 Гц), 8.47 д (1H., J 5.1 Гц), 8.52 д (1H, J 8.0 Гц), 8.67 д (1H, J 5.6 Гц), 9.25 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 17.27, 48.24, 52.34, 102.31, 107.86, 108.88, 123.87, 127.58, 129.79, 130.20, 131.81, 132.82, 134.11, 141.17, 143.51, 146.64, 147.91, 149.72, 150.18, 157.55, 159.30, 165.98, 167.45. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 425 (100) $[M]^+$. Найдено, %: C 70.42; H 5.25; N 16.13. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.59; H 5.41; N 16.47.

Метилловый эфир 4-[(2-метил-5-нитроанилино)метил]бензойной кислоты (19). Выход 98 %, $T_{\text{пл}}$ 121 °С (лит. [9] – 120–121 °С). ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3420 (NH), 3100, 3080, 2930, 2860, 1712 (C=O), 1612 (NH), 1530, 1341 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 2.48 с (3H, Me), 3.90 с (3H, CO_2Me), 4.22 ш.с. (1H, NH), 4.50 д (2H, CH_2 , J 5.5), 7.16 д (1H, J 8.0), 7.33 с (1H), 7.43 д (2H, J 8.2), 7.51 д (1H, J 8.0), 8.01 д (2H, NJ 8.1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 17.51, 47.43, 51.87, 103.71, 112.21, 127.00, 129.10, 129.31, 129.43, 129.90, 129.98, 143.04, 145.87, 147.46, 166.47. Масс-спектр, m/z : $[M]^+$ 300. Найдено, %: C 63.86, H 5.34, N 21.57. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 63.99, H 5.37, N 21.31.

Метилловый эфир 4-[(4-метил-3-нитроанилино)метил]бензойной кислоты (20) [8]. Выход 85 %, кристаллы желтого цвета, $T_{\text{пл}}$ 107–108 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3412 (NH), 3078, 2694, 2553, 1730 (C=O), 1532, 1385 (NO_2), 1276, 1120. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 2.44 с (3H), 3.91 с (3H), 4.36 шс (1H), 4.42 с (2H), 6.7 дд (1H, J 8.3; 2.5 Гц), 7.08 д (1H, J 7.4 Гц), 7.20 д (1H, J 2.5 Гц), 7.41 д (2H, J 7.3 Гц), 8.01 д (2H, J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 19.69, 48.11, 52.33, 108.21, 118.04, 122.34, 127.36, 129.74, 130.35, 133.59, 143.92, 146.73, 150.03, 167.02. Масс-спектр, m/z : $[M]^+$ 300. Найдено, %: C 64.15, H 5.33, N 21.60. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 63.99, H 5.37, N 21.31.

Метилловый эфир 4-(морфолинометил)бензойной кислоты (21) [11]. Выход 87 %, бесцветная маслянистая жидкость. ИК-спектр (пленка), ν , cm^{-1} : 3380, 1740, 1270. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.44 ш.с, 3.72 м (8H, CH_2), 3.54 с (2H, CH_2Ar), 3.90 с (3H, OMe), 7.41 д, 7.98 д (4H, J 8.1 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 235 (50) $[M]^+$, 204 (50) $[M-\text{OMe}]^+$, 149 (100) $[M-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}]^+$, 121 (15) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}]^+$, 86 (35) $[\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}]^+$. Найдено, %: C 66.27, H 7.12, N 5.73. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 66.42, H 7.22, N 5.94.

Гидролиз аминометилбензоатов (15–21). К эфиру 15–21 (1 моль) добавляли 60 мл воды, 120 мл концентрированной HCl, смесь нагревали до кипения, разбавляли 120 мл воды и кипятили 4–6 ч. После окончания реакции к горячему раствору присыпали 5 г активированного угля, кипятили 30 мин и фильтровали; фильтрат упаривали. К осадку приливали 100 мл бензола, кипятили с ловушкой Дина-Старка до прекращения отгонки воды. Полученный осадок гидрохлоридов соответствующих производных кислот 4–10 отфильтровали, промывали бензолом 3×20 мл.

Дигидрохлорид 4-[[5-(2-метил)хинолиниламино]метил]бензойной кислоты (4), $T_{\text{пл}}$ 250 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3489, 3433, 3245, 2859, 2079, 1664, 1601, 1399, 1114. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д. (J, Гц): 3.03 с (3H, Me), 4.51 д (2H, CH_2 , J 5.4), 6.25 д (1H, J 7.7), 7.04 д (1H, J 8.3), 7.17 т (1H, NH, J 5.4), 7.28 м (1H), 7.45 д (2H, J 8.0), 7.84 д (2H, J 8.0), 8.54 д (1H, J 8.7). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 24.19, 45.85, 102.75, 106.58, 115.47, 115.74, 119.29, 126.53, 129.04, 129.69, 129.99, 143.57, 144.78, 148.12, 157.46, 166.88. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 292 (100) $[M-2\text{HCl}]^+$, 157 (28) $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2]$, 135 (30) $[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2]$. Найдено, %: C 59.01, H 4.85, N 7.49. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 59.18, H 4.93, N 7.67.

Дигидрохлорид 4-[[4-метил-3-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино]фенил]аминометил]бензойной кислоты (5). Выход 81 %, кристаллы желтого цвета, $T_{\text{пл}}$ 185–186 °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3432 (NH), 3169–2598 (CH), 1699 (CO), 1632, 1610, 1441. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 2.24 с (3H, CH_3), 4.57 с (2H, CH_2), 7.14 д (1H, J 7.2 Гц), 7.28 д (1H, J 8.3 Гц), 7.67 д (2H, J 7.9 Гц), 7.69 с (1H), 7.83 (1H, с), 7.85 (2H, д, 7.9), 8.18 дд (1H, J 8.2; 5.6 Гц), 8.66 д (1H, J 5.2 Гц), 9.02 д (1H, J 4.9 Гц), 9.21 д (1H, J 8.2 Гц), 9.32 с (1H), 9.55 д (1H, J 1.7). 10.09 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 17.43, 51.85, 108.460, 117.64, 117.73, 127.01, 128.96, 130.07, 130.53, 130.92, 134.806, 134.92, 137.39, 137.88, 141.10, 142.61, 142.66, 143.56, 158.71, 159.669, 160.10, 166.69. Масс-спектр, m/z

($I_{\text{отн}}$, %): 483 (100) [M]⁺. Найдено, %: С 59.63, Н 4.75, N 14.49. $C_{24}H_{23}Cl_2N_5O_2$ ($C_{24}H_{23}N_5O_2 \cdot 2HCl$). Вычислено, %: С 59.51, Н 4.79, N 14.46.

Дигидрохлорид 4-{3-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино]анилино}метил}фенилкарбоновой кислоты (6). Выход 90 %, кристаллы желтого цвета, $T_{\text{пл}}$ 207–210 °С. ИК-спектр (ν , см^{-1} , KBr): 3413 (NH), 3047–2857, 1712 (CO), 1631, 1612, 1580, 1441, 1290. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J, Гц): 4.52 с (2H, CH_2), 5.4 шс (1H, NH), 6.87 д (1H, J 7.0 Гц), 7.27 т (1H, J 8.0 Гц), 7.41 д (1H, J 7.9 Гц), 7.59 д (2H, J 8.2 Гц), 7.71 д (1H, J 5.1 Гц), 7.82 д (2H, J 8.2 Гц), 7.90 с (1H), 8.21 дд (1H, J 8.0; 5.6 Гц), 8.71 д (1H, J 5.1 Гц), 9.05 д (1H, J 5.3 Гц), 9.27 д (1H, J 8.1 Гц), 9.61 с (1H), 10.09 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 50.92, 108.86, 113.24, 113.34, 113.46, 113.51, 127.06, 128.98, 129.12, 129.27, 129.52, 130.22, 134.83, 140.70, 141.20, 142.60, 143.64, 158.43, 159.7, 159.88, 166.70. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 469 (100) [M]⁺. Найдено, %: С 59.01, Н 4.54, N 15.02. $C_{23}H_{21}Cl_2N_5O_2$ ($C_{23}H_{19}N_5O_2 \cdot 2HCl$). Вычислено, %: С 58.73, Н 4.50, N 14.89.

Дигидрохлорид 4-{2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-иламино)фениламино}метилбензойной кислоты (7) Выход 96 %, $T_{\text{пл}}$ 239–241 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3424 (NH), 3079–2730 (CH), 2877, 1703 (CO), 1641, 1617, 1510, 1463. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J, Гц): 2.27 с (3H, Me), 4.50 с (2H, CH_2), 7.13 д (1H, J 8.2 Гц), 7.31 д (1H, J 7.7 Гц), 7.53 д (2H, J 8.2 Гц), 7.66 д (1H, J 5.1 Гц), 7.81 д (2H, J 8.1 Гц), 8.21 дд (1H, J 8.1; 5.7 Гц), 8.67 д (1H, J 5.1 Гц), 9.06 д (1H, J 5.0 Гц), 9.25 д (1H, J 8.1 Гц), 9.58 с (1H), 9.95 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 16.70, 49.91, 108.48, 127.03, 128.826, 128.97, 129.13, 129.25, 129.38, 130.07, 130.85, 134.97, 138.45, 141.00, 142.61, 143.420, 143.51, 158.46, 159.55, 159.62, 166.73. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 483 (100) [M]⁺. Найдено, %: С 59.63, Н 4.80, N 14.71. $C_{24}H_{23}Cl_2N_5O_2$ ($C_{24}H_{23}N_5O_2 \cdot 2HCl$). Вычислено, %: С 59.51, Н 4.79, N 14.46.

4-[(2-метил-5-нитроанилино)метил]бензойная кислота (8). Выход 94 %, $T_{\text{пл}}$ 240–242 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3520 (OH), 3430 (NH), 1710 (CO), 1541, 1330 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J, Гц): 2.50 с (3H, Me), 4.50 д (2H, J 5.3), 5.22 уш.с. (1H, NH), 7.20 д (1H, J 8.0), 7.38 с (1H), 7.45 д (2H, J 8.5), 7.64 д (1H, J 8.0), 8.11 д (2H, J 8.5). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 17.51, 47.43, 103.71, 112.21, 127.00, 129.10, 129.31, 129.43, 129.98, 143.04, 145.87, 147.46, 166.47.

4-[(4-метил-3-нитроанилино)метил]бензойная кислота (9). Выход 96 %, $T_{\text{пл}}$ 216–218 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3500 (OH), 3410 (NH), 1710 (CO), 1545, 1335 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д. (J, Гц): 2.30 с (3H) 4.40 с 2H, 5.5 шс (1H), 6.85 дд (1H, J 8.5, 2.4), 7.13 д (1H, CH, ^3J 5.0), 7.15 с (1H), 7.45 д (2H, J 8.0), 7.89 д (2H, J 8.0). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 18.77, 46.31, 107.26, 117.95, 119.50, 127.40, 127.54, 129.60, 133.24, 144.69, 147.19, 149.50, 167.29. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 286 [$M-HCl$]⁺. Найдено, %: С 55.94, Н 4.70, N 8.76. $C_{15}H_{15}Cl N_2O_4$. Вычислено, %: С 55.82, Н 4.68, N 8.68.

Гидрохлорид 4-(морфолинометил)бензойной кислоты (10). Выход 95 %, кристаллы бежевого цвета, $T_{\text{пл}}$ 247 °С. ИК-спектр (пленка), ν , см^{-1} : 3425, 2862–2475, 1721, 1614, 1378, 1221. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 3.14 м, 3.32 м, 3.65 м, 3.97 м (8 $H_{\text{цикл}}$), 4.31 с (2H, CH_2Ar), 7.48 д, 7.93 д (4 $H_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м.д.: 51.58, 60.30, 63.76, 130.43, 131.58, 131.87, 133.06, 170.08. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 221 (52) [$M-2HCl$]⁺. Найдено, %: С 48.70; Н 5.65; Cl 23.82; N 4.59. $C_{12}H_{17}Cl_2NO_3$. Вычислено, %: С 48.98; Н 5.78; Cl 24.15; N 4.76. $M_{\text{выч}}$ 294.

Литература

1. Королева Е. В., Гусак К. Н., Игнатович Ж. В. // Успехи химии. 2010. Т. 79, №8. С. 720–746.
2. DiMauro E. F., Newcomb J., Nunes J. J., Bemis J. E., Boucher C., Chai L., Chaffee S. C., Deak H. L., Epstein L. F., Faust T., Gallant P., Gore A., Gu Y., Henkle B., Hsieh F., Huang X., Kim J. L., Lee J. H., Martin M. W., McGowan D. C., Metz D., Mohn D., Morgenstern K. A., Oliveira-dos-Santos A., Patel V. F., Powers D., Rose P. E., Schneider S., Tomlinson S. A., Tudor Y.-Y., Turci S. M., Welcher A. A., Zhao H., Zhu L., Zhu X. // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. P. 1681–1694.
3. Mahboobi S., Dove S., Sellmer A., Winkler M., Eichhorn E., Pongratz H., Ciossek Th., Baer Th., Maier Th., Beckers Th. // J. Med. Chem. 2009. Vol. 52, N8. P. 2265–2279.
4. Пат. 0564409 В1 Европа; Chem. Abstr. 1994/ V. 120/ 107056 .
5. Huang W. S., Shakespeare W. C. // Synthesis. 2007. N 14. P. 2121.
6. Szakacs Z., Beni S., Varga Z., Orfi L., Keri G., Nosza B. // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. P. 249–252.

7. Ignatovich J., Gusak K., Kovalyov V., Kozlov N., Koroleva E. V. // ARKIVOC [Electronic resource]. Issue in Honor of Prof. Oleg Kulinkovich. 2008. part ix. P. 42–51.
8. Королева Е. В., Гусак К. Н., Игнатович Ж. В., Ермолинская А. Л. // ЖОрХ. 2013. Т. 49, №2. С. 223–231.
9. Игнатович Ж. В., Кадуцкий А. П., Королева Е. В., Барановский А. В., Гусак К. Н. // ЖОрХ. 2009. Т. 45, №7. С. 1083–1091.
10. Koroleva E. V., Kadutskii A. P., Farina A. V., Ignatovich J. V., Ermolinskaya A. L., Gusak K. N., Kalinichenko E. N. // Tetrahedron Letters. 2012. Vol. 53. P. 5056–5058.
11. Королева Е. В., Гусак К. Н., Игнатович Ж. В., Ермолинская А. Л. // ЖОрХ. 2013. Т. 49, №4. С. 580–584.
12. Королева Е. В., Гусак К. Н., Игнатович Ж. В., Ермолинская А. Л. // ЖОрХ. 2011. Т. 47, №10. С. 1527–1534.

E. V. KOROLEVA, A. E. ERMOLINSKAYA, J. V. IGNATOVICH, I. Yu. YAROVSKAYA

**SYNTHESIS OF NEW ARYLCARBOXYLIC ACID DERIVATIVES WITH HETEROCYCLIC
SUBSTITUTUENTS**

Summary

The method for preparation of new substituted arylcarboxylic acids containing the amino function, that are the key precursors for new functionally substituted amides, has been described.