

УДК 547.859

СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИДОПИРИМИДИНА

А.Ю. КУЗНЕЦОВ, к.х.н.; С.В. ЧАПЫШЕВ, д.х.н.; Н.Л. НАМ, к.х.н.

(Кафедра органической химии)

С целью выхода к новым биологически активным соединениям разработан метод синтеза производных тетрагидропиридопиримидинов.

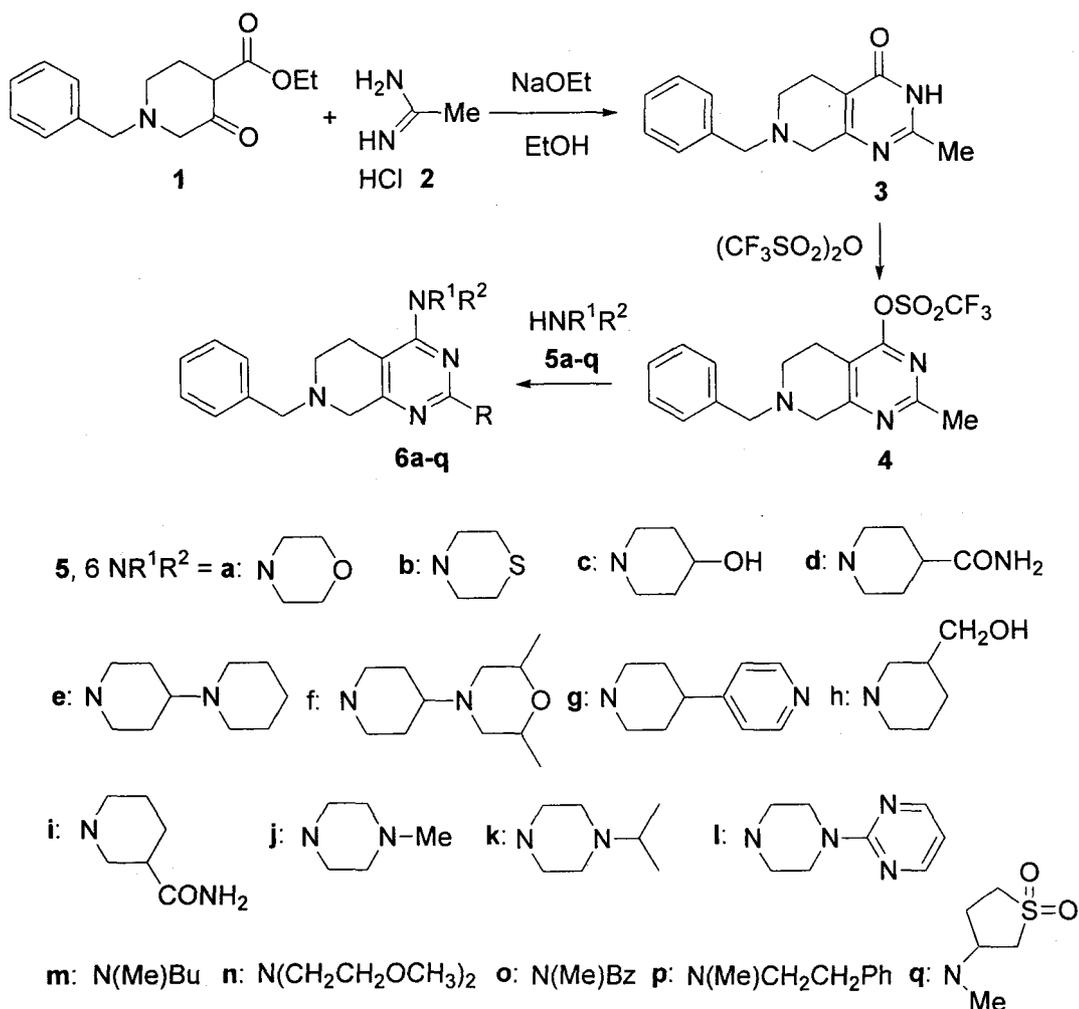
Являясь структурными аналогами фолиевой кислоты, пиридо[d]пиримидины эффективно ингибируют дегидрофолатредуктазу, подавляя рост многих видов патогенных микроорганизмов (*Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Parasitic protozoa* и др.). Огромный интерес пиридо[d]пиримидины привлекли к себе в последние годы как селективные ингибиторы протеинкиназ. В настоящее время многие из этих соединений проходят последние стадии клинических испытаний в качестве противоопухолевых препаратов для лечения всех основных видов злокачественных опухолей [5-8].

Особый интерес представляют производные тетрагидропиридо[d]пиримидинов, имеющие заместители у насыщенного атома азота. Среди соединений этого класса обнаружены вещества обладающие высокой противотромботической, противоопухолевой, церебральной активностью, а также антагонисты α_1 — адренорецепторов. При этом направление и эффективность биологического действия тетрагидропиридо[d]пиримидинов во многом зависит от заместителей в их гетероциклическом ядре. Поэтому разработка новых универсальных методов синтеза тетрагидропиридо[d]пиримидинов является актуальной проблемой.

Эффективность биологического действия пиридо[3,4-d]пиримидинов во многом зависит от заместителей в их пиридопиримидиновом ядре. В предыдущих

работах мы сообщили о синтезе различных производных. 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-cf]пиримидина, получаемых реакциями конденсации 1-бензил-3-оксопиперидин-4-этилкарбоксилата (1) с морфолин-, пирролидин- и пиридинзамещенными карбоксамидами [1-3]. В настоящей работе нами изучены конденсация кетозфира 1 с метилкарбоксамидом 2 и последующие реакции образующегося 7-бензил-2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-она 3 с трифторметансульфоновым ангидридом и аминами.

Пиридо[3,4-d]пиримидины проявляют широкий спектр биологической активности, в частности, полностью подавляют рост многих видов злокачественных опухолей [5-8]. Эффективность биологического действия пиридо[3,4-d]пиримидинов во многом зависит от заместителей в их пиридопиримидиновом ядре. В предыдущих работах мы сообщили о синтезе различных производных 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, получаемых реакциями конденсации 1-бензил-3-оксопиперидин-4-этилкарбоксилата (1) с морфолин-, пирролидин- и пиридинзамещенными карбоксамидами [1—3]. В настоящей работе нами изучены конденсация кетозфира 1 с метилкарбоксамидом 2 и последующие реакции образующегося 7-бензил-2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-она 3 с трифторметансульфоновым ангидридом и аминами.



Кипячение спиртового раствора кетозифира **1** с эквимолярным количеством амида **2** в присутствии трех эквивалентов этилата натрия в течение 3 ч приводило к образованию нового соединения. Согласно данным элементного анализа, ИК, ПМР спектроскопии и масс-спектрометрии (табл. 1-3) образующимся соединением является 7-бензил-2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4-он (**3**), выход которых составил 78%.

Полученный пиридопиримидин **3** представляет собой перспективное исходное соединение для синтеза разно-

образных производных 2-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидина. Так, ранее нами было показано [1, 3], что последовательные реакции подобных соединений с трифторметансульфоновым ангидридом и аминами позволяют получать с высоким выходом разнообразные 4-аминозамещенные производные 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-*d*]пиримидина. С другой стороны, каталитическое гидрирование и последующее алкилирование таких соединений по положению 7 пиридопиримидинового ядра может использоваться для синтеза различных 7-арилметилзаме-

ценных производных 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина [2]. В настоящей работе нами были изучены реакции соединения 3 с трифторметансульфоновым ангидридом и аминами.

Реакцию соединения 3 с трифторметансульфоновым ангидридом проводили в пиридине при -20°C , получая трифлатное производное 4 с выходом 90%. Данное соединение легко взаи-

модействовало с аминами, образуя аминопиридопиримидины ба-қ с выходом 71-77%.

Состав и строение новых соединений ба-қ подтверждены данными элементного анализа, ИК, ПМР спектроскопии и масс-спектрометрии (см. табл. 1-3). Общими в спектрах ПМР всех соединений ба-қ являются сигналы метиленовых протонов пиперидинового цикла

Таблица 1

Характеристики соединений 3 и ба-қ

Соединение	Брутто-формула	Найдено Вычислено, %			Т. пл., $^{\circ}\text{C}$	Выход, %
		C	H	N		
3	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	<u>70,71</u>	<u>6,93</u>	<u>16,25</u>	181-183	78
		70,57	6,71	16,46		
6a	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$	<u>70,52</u>	<u>7,67</u>	<u>17,03</u>	89-90	75
		70,34	7,46	17,27		
6b	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}$	<u>67,28</u>	<u>7,33</u>	<u>16,16</u>	103-104	73
		67,02	7,10	16,46		
6c	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$	<u>71,21</u>	<u>8,02</u>	<u>16,28</u>	121-122	72
		70,97	7,74	16,55		
6d	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$	<u>69,27</u>	<u>7,72</u>	<u>18,94</u>	142-144	75
		69,01	7,45	19,16		
6e	$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5$	<u>74,25</u>	<u>8,97</u>	<u>16,78</u>	103-104	71
		74,04	8,70	17,27		
6f	$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}$	<u>71,86</u>	<u>8,79</u>	<u>15,88</u>	112-113	74
		71,69	8,56	16,08		
6g	$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5$	<u>75,24</u>	<u>7,48</u>	<u>17,28</u>	126-127	73
		75,16	7,32	17,53		
6h	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$	<u>71,81</u>	<u>8,28</u>	<u>15,67</u>	111-112	76
		71,56	8,01	15,90		
6i	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$	<u>69,24</u>	<u>7,21</u>	<u>18,93</u>	132-134	72
		69,01	7,45	19,16		
6j	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_5$	<u>71,31</u>	<u>8,31</u>	<u>20,38</u>	133-135	74
		71,18	8,06	20,75		
6k	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5$	<u>72,38</u>	<u>8,67</u>	<u>18,95</u>	101-102	72
		72,29	8,55	19,16		
6l	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7$	<u>68,95</u>	<u>7,01</u>	<u>24,04</u>	123-124	77
		68,80	6,78	24,42		
6m	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4$	<u>73,88</u>	<u>8,96</u>	<u>17,16</u>	80-81	71
		74,03	8,70	17,27		
6n	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>67,94</u>	<u>8,36</u>	<u>14,96</u>	73-74	72
		68,08	8,16	15,12		
6o	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4$	<u>76,82</u>	<u>7,54</u>	<u>15,64</u>	79-80	74
		77,06	7,31	15,63		
6p	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4$	<u>77,17</u>	<u>7,72</u>	<u>15,11</u>	65-66	71
		77,38	7,59	15,04		
6q	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	<u>61,93</u>	<u>7,04</u>	<u>14,34</u>	131-132	73
		62,15	6,78	14,50		

ИК и масс-спектры соединений 3 и ба-г

Соединение	ИК спектр (KBr), ν , см^{-1}	Масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %)
3а	3230 (NH), 1720 (C=O), 1610, 1590, 1575, 1540 (C=N, C=C)	255 (88) $[M]^+$, 176 (35), 162 (100), 148 (8), 137 (5)
6а	1610, 1590, 1580, 1545 (C=N, C=C)	324 (100) $[M]^+$, 185 (5), 171 (10)
6б	1610, 1590, 1580, 1545 (C=N, C=C)	340 (100) $[M]^+$, 247 (5), 185 (5)
6с	3470 (OH), 1610, 1590, 1580, 1540 (C=N, C=C)	338 (100) $[M]^+$, 247 (5), 199 (5)
6д	3340, 3220 (NH), 1640, 1620 (C=O), 1610, 1585, 1570, 1540 (C=N, C=C)	365 (100) $[M]^+$, 274 (5)
6е	1610, 1590, 1580, 1545 (C=N, C=C)	405 (100) $[M]^+$, 180 (35), 162 (15), 102 (15)
6ф	1610, 1590, 1580, 1545 (C=N, C=C)	435 (100) $[M]^+$
6г	1610, 1595, 1585, 1565, 1545, 1535 (C=N, C=C)	399 (100) $[M]^+$, 167 (5), 162 (15), 157 (30)
6h	3475 (OH), 1610, 1590, 1580, 1540 (C=N, C=C)	352 (100) $[M]^+$, 261 (5), 176 (5)
6и	3350, 3230 (NH), 1650, 1615 (C=O), 1610, 1590, 1580, 1540 (C=N, C=C)	365 (100) $[M]^+$
6j	1610, 1590, 1580, 1545 (C=N, C=C)	337 (100) $[M]^+$
6k	1610, 1590, 1580, 1540 (C=N, C=C)	365 (100) $[M]^+$
6l	1610, 1590, 1580, 1565, 1545 (C=N, C=C)	401 (100) $[M]^+$
6m	1610, 1590, 1580, 1540 (C=N, C=C)	324 (100) $[M]^+$, 242 (5), 231 (25)
6n	1610, 1590, 1580, 1540 (C=N, C=C)	371 (100) $[M]^+$
6о	1610, 1600, 1590, 1580, 1565, 1540 (C=N, C=C)	358 (100) $[M]^+$, 265 (10), 175 (15)
6р	1610, 1600, 1590, 1580, 1560, 1535 (C=N, C=C)	372 (100) $[M]^+$, 279 (10), 267 (15), 184 (8), 175 (25)
6q	1610, 1590, 1575, 1535 (C=N, C=C), 1345 (S=O)	386 (100) $[M]^+$

и бензильного фрагмента при 2,73 (4H, с, 5-и 6-H), 3,75 (2H, с, 8-H), и 3,35 м.д. (CH_2Ph), а также сигналы протонов металльной группы при 2,35 м.д и пяти ароматических протонов фенильного кольца при 7,2-7,4 м.д. (табл. 3). Масс-спектры показывают (табл. 2), что соединения 3 и ба-г довольно устойчивы к действию электронного удара и в большинстве случаев дают только пики молекулярных ионов на фоне небольшого числа фрагментарных ионов очень низкой ($1/I_0 < 5\%$) интенсивности. При этом наличие в масс-спектрах соединений 3, бе и бг пиков фрагментарных ионов с массой $m/z = 162$ ($I/I_0 = 15-100\%$) указывает на то,

что одна из начальных стадий фрагментации данных соединений под действием электронного удара включает отщепление бензильного фрагмента и образование относительно стабильного иона протонированного 2-метилпиридо[3,4-й]пиримидин-4-она.

Проведенное исследование показало, что последовательные реакции 1 - бензил - 3 - оксопиперидин - 4 - этилкарбоксилата с метилкарбоксамидином, трифторметансульфоновым ангидридом и аминами позволяют получать с хорошим выходом различные 4-аминозамещенные производные 7-бензил-2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-3Я-пиридо[3,4d]пиримидин-4-она.

Спектры ПМР соединений 3 и 6а-қ

Соединение	δ , м.д. (DMSO-d ₆)						
	5-CH ₂	6-CH ₂	8-CH ₂	Ph-CH ₂	Ph	CH ₃	NH
3	2,52 т $J = 7,5$ Гц	2,65 т $J = 7,5$ Гц	3,65 с	3,20 с	7,30 м	2,20 с	12,15
6 ^а	2,73 с	2,73 с	3,75 с	3,35 с	7,30 м	2,35 с	

^а Сигналы протонов фрагмента NR'R² в соединениях 6а-қ: 6а: 3,20 (4H, м, NCH₂), 3,62 (4H, м, OCH₂); 6б: 2,65 (4H, м, SCH₂), 3,54 (4H, м, NCH₂); 6с: 1,35 (2H, м, CH₂), 1,75 (2H, м, CH₂), 2,98 (2H, м, NCH₂), 3,53 (1H, м, CH), 3,60 (2H, м, NCH₂), 4,55 (1H, д, $J = 8,5$ Гц, OH); 6д: 1,54 (2H, м, CH₂), 1,73 (2H, м, CH₂), 2,32 (1H, м, CH), 2,80 (2H, м, NCH₂), 3,70 (2H, м, NCH₂), 6,63 и 7,15 (2H, м, NH₂); 6е: 1,40 (4H, м, 2CH₂), 1,50 (4H, м, 2CH₂), 1,70 (2H, м, CH₂), 2,40 (4H, м, 2NCH₂), 2,75 (3H, м, NCH и NCH₂), 3,75 (2H, м, NCH₂); 6ф: 1,05 (6H, д, $J = 7,5$ Гц, 2CH₃), 1,25 (2H, м, CH₂), 1,75 (2H, м, CH₂), 2,70 (7H, м, NCH и 3NCH₂), 3,50 (2H, м, OCH), 3,75 (2H, м, NCH₂); 6г: 1,55 (2H, м, CH₂), 1,84 (2H, м, 2CH₂), 2,75 (1H, м, NCH), 2,90 (2H, м, NCH₂), 3,75 (2H, м, NCH₂), 7,24 (2H, д, $J = 5$ Гц, 3'-H и 5'-H), 8,52 (2H, д, $J = 5$ Гц, 2'-H и 6'-H); 6h: 1,1-1,75 (5H, м, CH и 2CH₂), 2,60 и 2,73 (2H, м, NCH₂), 3,25 и 3,70 (2H, м, NCH₂), 3,60 (2H, м, OCH₂), 4,45 (1H, уш.с, OH); 6i: 1,40-1,90 (4H, м, 2CH₂), 2,30 (1H, м, CH), 2,85 (2H, м, NCH₂), 3,95 (2H, м, NCH₂), 6,72 и 7,20 (2H, м, NH₂); 6j: 2,20 (3H, с, NCH₃), 2,38 (4H, м, 2NCH₂), 3,25 (4H, м, 2NCH₂); 6к: 0,95 (6H, д, $J = 7,5$ Гц, 2CH₃), 2,45 (4H, м, 2NCH₂), 2,65 (1H, м, CH), 3,25 (4H, м, 2NCH₂); 6l: 3,30 (4H, м, 2NCH₂), 3,80 (4H, м, 2NCH₂), 6,75 (1H, т, $J = 3$ Гц, 3'-H), 8,42 (2H, д, $J = 3$ Гц, 2'-H и 4'-H); 6m: 0,85 (3H, т, $J = 7,5$ Гц, CH₃), 1,20 (2H, м, γ -CH₂), 1,40 (2H, м, β -CH₂), 2,95 (3H, с, NCH₃), 3,25 (2H, т, $J = 7,5$ Гц, NCH₂); 6п: 2,70 (4H, дд, $J = 7,5$ и 12 Гц, 2NCH₂), 3,18 (6H, с, 2OCH₃), 3,35 (2H, м, OCH₂), 3,60 (2H, м, OCH₂); 6о: 2,90 (3H, с, NCH₃), 4,60 (2H, с, NCH₂Ph), 7,3 (5H, м, Ph); 6р: 2,80 (2H, т, $J = 7,5$ Гц, NCH₂), 2,95 (3H, с, NCH₃), 3,50 (2H, т, $J = 7,5$ Гц, NCH₂), 7,15-7,30 (5H, м, Ph); 6q: 2,25 (2H, м, 4'-CH₂), 2,85 (3H, с, NCH₃), 3,15 (2H, м, 2'-CH₂), 3,45 (2H, м, 5'-CH₂), 4,74 м.д. (1H, м, NCH).

Экспериментальная часть

ИК спектры получены на приборе Specord M-80, спектры ПМР — на приборе Bruker AMX-400 (400 МГц) с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры регистрировали на приборе Finnigan MAT-90 при энергии ионизации 70 эВ. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки L_{40/100}. Контроль за реакциями осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

В работе использовался кетозфир 1 компании Acros. Метод получения амидина 2 описан в [4].

7-Бензил-2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-3Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-4-он (3). К перемешиваемому раствору NaOEt, полученному из 7,0 г (0,30 моль) Na и 300 мл абсолютного этанола, добавляли небольшими порциями 14,2 г (0,15 моль) гидрохлорид амидина 2, а затем по каплям 35,5 г (0,148 моль) кетозфир 1. Реакционную смесь кипятили в течение 3 ч, после чего растворитель отгоняли при пониженном

давлении и к полученному остатку добавляли насыщенный водный раствор гидрохлорида аммония. Нерастворимый в водном растворе продукт отфильтровывали, промывали водой, метанолом, затем эфиром и сушили на воздухе.

4 - Амино- 7-бензил- 2 -метил- 5,6,7,8-тетраги дропирид о[3,4- d]пиримидины (6а-қ). К охлажденной до -20°C перемешиваемой суспензии 2,55 г (10 ммоль) соединения 3 в 50 мл пиридина добавляли по каплям 4,92 г (12 ммоль) трифторметансульфонового ангидрида, после чего температуру реакционной смеси медленно повышали до комнатной. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем выливали в воду (500 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Высушенный осадок растворяли в 150 мл сухого диоксана. К раствору добавляли 4 г (30 ммоль) K₂CO₃ и соответствующий амин (15 ммоль), и полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, после чего охлаждали и выливали в

воду (300 мл). Органический продукт экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили над Na_2SO_4 и хроматографировали на короткой колонке. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток сушили на воздухе и прекристаллизовывали из этилацетата.

Свойства соединений 3 и ба-г приведены в табл. 1-3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов А.Ю., Холопов Ю.А., Чанышев С.В., Нам Н.Л. // Изв. ТСХА, 2006.

Вып. 2. — 2. Кузнецов А.Ю., Чанышев С.В., Нам Н.Л. // Изв. ТСХА, 2006. Вып. 3. — 3. Кузнецов А.Ю., Чанышев С.В., Нам Н.Л. // Изв. ТСХА, 2006. Вып. 4. — 4. Benztowitz M.S., Wu Y., Matsueda G.R. // J. Org. Chem., 1992, 57 (13), 2497-2502. — 5. Bridges A.J. // Chem. Rev. 2001, 101 (8), 2541-2572. — 6. Daub H., Specht K., Ullrich A. // Nature Reviews, Drug Discov., 2004, 3 (2), 1001-1010. — 7. Rewcastle G.W., Denny W.A., Showalter H.D.H. // Current Organic Chemistry, 2000, 4 (7), 679-706. — 8. Wollein G., Troschute R. // J. Heterocycl. Chem., 2002, 39 (6), 1195-1200.

SUMMARY

Pursuing the aim to obtain new biologically active compounds, the synthesis of 4-aminosubstituted derivatives of 7-benzyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]-pyrimidine was developed.