

А. В. Задорожний*

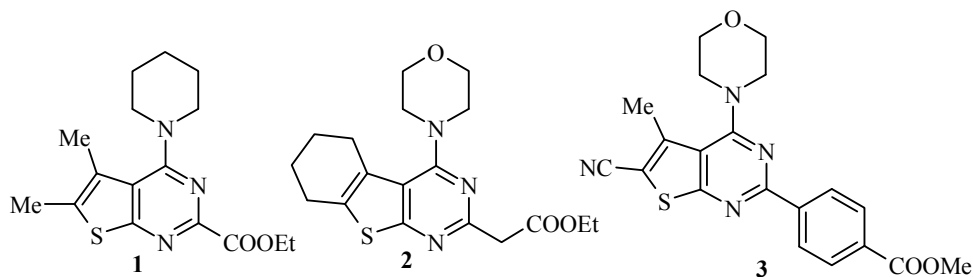
СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ 4-АМИНОТИЕНО[2,3-*d*]-, -[3,2-*d*]- И -[3,4-*d*]ПИРИМИДИНОВ

Изучено нуклеофильное расщепление лактамной связи 4-амино(пирролидино, пиперидино, морфолино)тиено[2,3-*d*]-, -[3,2-*d*]- и -[3,4-*d*]пиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-онов. Показано, что под действием раствора NaOH в метаноле (кипячение 1–2 ч) эта связь легко раскрывается и образуются не описанные ранее 4-амино-2-(*o*-карбокисфенилметил)тиенопиримидины. Обнаружено, что в условиях реакции возможно также замещение остатка амина на OH-группу, приводящее к соответствующим известным 2-(*o*-карбокисфенилметил)-4-оксотииенопиримидинам. При большей продолжительности процесса (8–12 ч) последние становятся основными продуктами превращения всех изученных тиенопиримидоизохинолинонов. Проведено сравнение биологического потенциала (*in silico*) синтезированных новых соединений.

Ключевые слова: позиционно-изомерные замещённые тиенопиримидины, нуклеофильное замещение, нуклеофильное расщепление лактамной связи, расчёт биологической активности.

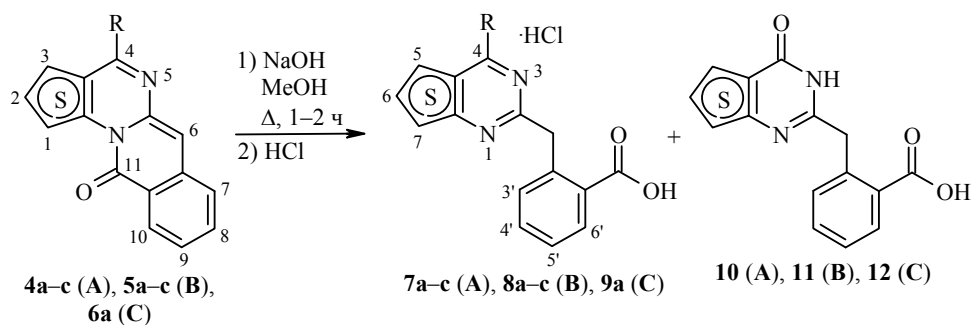
В продолжение исследований в области 2-(*o*-карбокисфенилметил)тиенопиримидинов с разным сочленением тиофенового и пиримидинового циклов [1, 2] в настоящей работе описан синтез новых 4-амино(пирролидино, пиперидино, морфолино)производных этой группы.

Следует заметить, что среди известных 4-аминозамещённых тиенопиримидинов только соединения **1** [3], **2** [4] и **3** [5] в какой-то степени подобны указанным выше целевым аминокпроизводным.

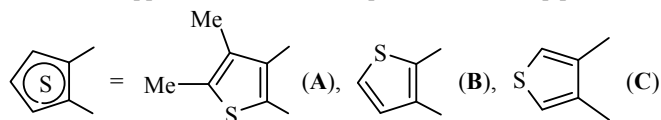


Из них наиболее близким по структуре и наиболее интересным с точки зрения биологической активности является эфир **3**, запатентованный как ингибитор фосфодиэстеразы 7-го типа (PDE7, IC₅₀ менее 1 мкм). Он может использоваться как для лечения, так и для предупреждения развития таких заболеваний, как астма, atopический дерматит, ревматоидный артрит, псориаз и т. д. [5].

Для синтеза целевых соединений изучено нуклеофильное расщепление лактамной связи (C(11)–N(12)) синтезированных ранее [6, 7] замещённых тиенопиримидо[1,2-*b*]изохинолин-11-онов **4a–c**, **5a–c** и **6a** соответственно с [2,3-*d*]-, [3,2-*d*]- и [3,4-*d*]-сочленением тиофенового и пиримидинового циклов (соединения серии **A**, **B** и **C** соответственно).



a R = пирролидино, b R = пиперидино, c R = морфолино



Известно, что под действием 5 н. раствора NaOH в спирте легко расщепляется лактамная связь в 2-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазоло[1,5-*b*]изохинолин-5(10*H*)-оне [8] и 6,11-дигидробензимидазо[1,2-*b*]изохинолин-11-оне [9].

В настоящей работе показано, что под действием 5 н. метанольного раствора NaOH так же гладко раскрывается и лактамная связь в изученных тиенопиримидо[1,2-*b*]изохинолинонах **4a-c**, **5a-c** и **6a** с образованием целевых продуктов – соответствующих замещённых тиенопиримидинов, выделенных в виде гидрохлоридов **7a-c**, **8a-c** и **9a**, выходы которых составляют 60–90%. В случае 4-пиперидино- и 4-морфолинозамещённых исходных соединений **4b** и **4c** с выходами 10 и 20% соответственно был получен также известный 2-(*o*-карбоксифенилметил)-4-оксопириимидин **10**, идентичный (т. пл., ИК спектр, спектр ЯМР ^1H) заведомому образцу [1]. Результаты анализа реакционных смесей методом ТСХ свидетельствуют о том, что в условиях реакции в указанных исходных **4b,c** практически одновременно происходят замещение остатка амина в положении 4 на группу OH и раскрытие лактамного фрагмента, тогда как во всех остальных случаях первичным является именно расщепление лактамной связи. Указанный анализ прост и нагляден в связи с большими различиями хроматографической подвижности в системе метанол–толуол, 1:4, исходных соединений **4–6** (R_f 0.70–0.80), продуктов их превращений – гидрохлоридов **7–9** (R_f 0.30–0.33) и 4-оксопиримидинов **10–12** (R_f 0.15–0.20).

При более продолжительном кипячении реакционных смесей (8–12 ч) с количественными выходами были получены соответствующие 4-оксо соединения **10–12**, идентичные (т. пл., ИК спектры, спектры ЯМР ^1H) описанным заведомым образцам [1, 2].

Состав и строение синтезированных новых соединений **7a-c** (серия A), **8a-c** (серия B) и **9a** (серия C) подтверждены результатами элементного анализа, а также данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии (табл. 1). Сопоставление спектральных характеристик одинаково замещённых в пиримидиновом фрагменте соединений серий A–C показывает, что изменение положения атома серы в тиофеновом цикле не оказывает заметного влияния на спектры ЯМР ^1H . Вместе с тем в ИК спектрах соединений серии B по сравнению со спектрами их аналогов серии A наблюдается заметное увеличение частоты связи C=N (в среднем на 14 см^{-1}).

Спектры ЯМР ^1H соединений **7a–c**, **8a–c**, **9a**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*								
	4-R	H-5/5-CH ₃	H-6/6-CH ₃	H-7 (1H)	AgCH ₂ Ag' (2H, c)	H-3' (1H)	H-4' (1H)	H-5' (1H)	H-6' (1H, д)
7a	3.58 (4H, уш. с, NCH ₂); 1.82 (4H, уш. с, NCH ₂ CH ₂)	2.34 (3H, c)	2.44 (3H, c)	–	4.61	7.48 (д, $^3J=7.5$)	7.58 (т, $^3J=7.5$)	7.44 (т, $^3J=7.5$)	7.93 ($^3J=7.5$)
7b	3.41 (4H, уш. с, NCH ₂); 1.57** (2H, уш. с, NCH ₂ CH ₂); 1.52 (4H, уш. с, NCH ₂ CH ₂ CH ₂)	2.31 (3H, c)	2.43 (3H, c)	–	4.60	7.39–7.42*** (м)	7.54 (т, $^3J=7.5$)	7.39–7.42*** (м)	7.90 ($^3J=7.5$)
7c	3.64 (4H, уш. с, NCH ₂); 3.35 (4H, уш. с, OCH ₂)	2.35 (3H, c)	2.42 (3H, c)	–	4.60	7.36–7.39*** (м)	7.51 (т, $^3J=7.5$)	7.36–7.39*** (м)	7.86 ($^3J=7.5$)
8a	3.99 (4H, уш. с, NCH ₂); 2.04** (2H, уш. с, NCH ₂ CH ₂); 1.83** (2H, уш. с, NCH ₂ CH ₂)	–	8.55 (1H, д, $^3J=5.5$)	7.55–7.57*** (м)	4.63	7.50 (д, $^3J=7.5$)	7.55–7.57*** (м)	7.43 (т, $^3J=7.5$)	7.91 ($^3J=7.5$)
8b	3.88 (4H, уш. с, NCH ₂); 1.66** (2H, уш. с, NCH ₂ CH ₂); 1.60 (4H, уш. с, NCH ₂ CH ₂ CH ₂)	–	8.58 (1H, д, $^3J=5.5$)	7.59–7.63*** (м)	4.67	7.53 (д, $^3J=7.5$)	7.59–7.63*** (м)	7.47 (т, $^3J=7.5$)	7.96 ($^3J=7.5$)
8c	3.93 (4H, уш. с, NCH ₂); 3.72 (4H, уш. с, OCH ₂)	–	8.60 (1H, д, $^3J=5.5$)	7.65 (д, $^3J=5.5$)	4.70	7.54 (т, $^3J=7.5$)	7.59 (т, $^3J=7.5$)	7.46 (т, $^3J=7.5$)	7.93 ($^3J=7.5$)
9a	4.06–4.08** (2H, м, NCH ₂); 3.53–3.56** (2H, м, NCH ₂); 2.07–2.10** (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1.85–1.88** (2H, м, NCH ₂ CH ₂)	8.93 (1H, c)	–	7.84 (c)	4.57	7.52 (т, $^3J=7.6$)	7.57 (т, $^3J=7.6$)	7.44 (т, $^3J=7.6$)	7.92 ($^3J=7.6$)

* Сигнал протона группы COOH соединений **7a–c**, **8a–c** сильно уширен вследствие дейтерообмена, а соединения **9a** находится при 13.10 м. д.

** Сигнал протонов двух разных групп CH₂.

*** Сигнал перекрывается и входит в мультиплет с интегральной интенсивностью 2H.

Т а б л и ц а 2
Результаты оценки биологической активности*
соединений 8a–c, 9a

Соединение	P_a	P_i
8a	0.883	0.005
8b	0.884	0.005
8c	0.848	0.009
9a	0.857	0.008

* Предполагаемая активность – агонист рецепторов Д₄.

Для оценки биологического потенциала синтезированных в настоящей работе веществ **7a–c**, **8a–c** (серии **A**, **B**) и **9a** (серия **C**) (все в форме оснований) были произведены расчёты спектров их биологической активности с использованием программы PASS [10–12]. Конечный результат представляется программой как вероятность проявления соединением активности (P_a) и неактивности (P_i) в долях единицы. Был рассчитан спектр более чем 3000 типов активностей для каждого соединения, порогом активности (P_a) было выбрано значение 0.80; а неактивности (P_i) – 0.2. Анализ результатов расчётов неожиданно показал, что указанного порога P_a не достигли соединения серии **A**. Напротив, для соединений серии **B**, а также соединения **9a** (серия **C**) получены весьма высокие показатели (табл. 2). Для них предполагается высокий уровень активности относительно дофаминовых рецепторов 4-го типа, по отношению к которым они выступают как агонисты [13].

Таким образом, предлагается удобный метод получения 4-амино-2-(*o*-карбоксифенилметил)тиенопиримидинов с разным сочленением тиофенового и пиримидинового циклов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin Elmer Spectrum BX с приставкой НПВО фирмы Pike. Спектры ЯМР ¹H растворов синтезированных соединений в ДМСO-d₆ получены на спектрометрах Bruker Avance DRX-500 (500 МГц, соединения **7a–c** и **8a–c**) и Varian Mercury-400 (400 МГц, соединение **9a**), внутренний стандарт ТМС. Индивидуальность полученных соединений подтверждена с помощью хромато-масс-спектрометра Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LC/MSD SL (ввод образца в матрице трифторуксусной кислоты, ионизация ЭУ). Элементный анализ проведён на универсальном элементном анализаторе vario MICRO cube. Температуры плавления определены в пирексовых капиллярах на приборе Тиле и исправлены. Анализ методом ТСХ проводился на силикагеле (0.2 мм, UV-254) фирмы Macherey-Nagel в системе MeOH–PhMe, 1:4.

Действие спиртового раствора NaOH на 4-аминотиенопиримидо[1,2-*b*]-изохинолин-11-оны 4a–c, 5a–c, 6a (общая методика). К 25 мл 5 н. раствора NaOH в MeOH присыпают 5 ммоль соединения **4a–c**, **5a–c** или **6a**, полученную суспензию кипятят 1–2 ч до образования раствора, который охлаждают и подкисляют концентрированным раствором HCl до pH 2. Выпавший в течение 1 сут осадок отфильтровывают и обрабатывают горячим MeCN. Горячим фильтрованием полученной смеси отделяют нерастворимую в этих условиях примесь продуктов **10** (образующегося в случае исходных соединений **4a–c**), **11** (из соединений **5a–c**) или **12** (из соединения **6a**). Из фильтрата при остывании выделяются кристаллы целевого продукта **7a–c**, **8a–c** или **9a**.

Гидрохлорид 2-(5,6-диметил-4-пирролидинотиено[2,3-*d*]пиримидин-2-илметил)-бензойной кислоты (7a). Выход 1.62 г (80%). Т. пл. 140–142 °С. R_f 0.30. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1681 (C=O), 1573 (C=N). Масс-спектр, m/z : 368 [M+H–HCl]⁺. Найдено, %: C 59.56; H 5.45; Cl 8.82; N 10.46; S 7.98. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 59.47; H 5.49; Cl 8.78; N 10.40; S 7.94.

Гидрохлорид 2-(5,6-диметил-4-пиперидинотиено[2,3-*d*]пиримидин-2-илметил)-бензойной кислоты (7b). Выход 1.71 г (82%). Т. пл. 200–202 °С. R_f 0.31. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1697 (C=O), 1570 (C=N). Масс-спектр, m/z : 382 [M+H–HCl]⁺. Найдено, %: C 60.45; H 5.89; Cl 8.40; N 9.90; S 7.78. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 60.35; H 5.79; Cl 8.48; N 10.05; S 7.67.

Гидрохлорид 2-(5,6-диметил-4-морфолинотиено[2,3-*d*]пиримидин-2-илметил)-бензойной кислоты (7c). Выход 1.26 г (60%). Т. пл. 170–172 °С. R_f 0.32. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1685 (C=O), 1567 (C=N). Масс-спектр, m/z : 384 [M+H–HCl]⁺. Найдено, %: C 57.46; H 5.15; Cl 8.38; N 10.16; S 7.78. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 57.21; H 5.28; Cl 8.44; N 10.01; S 7.64.

Гидрохлорид 2-(4-пирролидинотиено[3,2-*d*]пиримидин-2-илметил)бензойной кислоты (8a). Выход 1.69 г (90%). Т. пл. 235–237 °С. R_f 0.30. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1703 (C=O), 1587 (C=N). Масс-спектр, m/z : 340 [M+H–HCl]⁺. Найдено, %: C 57.66; H 4.75; Cl 9.33; N 11.36; S 8.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 57.52; H 4.83; Cl 9.43; N 11.18; S 8.53.

Гидрохлорид 2-(4-пиперидинотиено[3,2-*d*]пиримидин-2-илметил)бензойной кислоты (8b). Выход 1.66 г (85%). Т. пл. 135–137 °С. R_f 0.31. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1698 (C=O), 1585 (C=N). Масс-спектр, m/z : 354 [M+H–HCl]⁺. Найдено, %: C 58.66; H 5.15; Cl 9.14; N 10.66; S 8.38. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 58.53; H 5.17; Cl 9.09; N 10.78; S 8.22.

Гидрохлорид 2-(4-морфолинотиено[3,2-*d*]пиримидин-2-илметил)бензойной кислоты (8c). Выход 1.70 г (87%). Т. пл. 190–192 °С. R_f 0.33. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (C=O), 1583 (C=N). Масс-спектр, m/z : 356 [M+H–HCl]⁺. Найдено, %: C 55.16; H 4.55; Cl 8.90; N 10.56; S 8.28. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 55.17; H 4.63; Cl 9.05; N 10.72; S 8.18.

Гидрохлорид 2-(4-пирролидинотиено[3,4-*d*]пиримидин-2-илметил)бензойной кислоты (9a). Выход 1.50 г (80%). Т. пл. 180–182 °С. R_f 0.31. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1702 (C=O), 1578 (C=N). Масс-спектр, m/z : 340 [M+H–HCl]⁺. Найдено, %: C 57.66; H 4.75; Cl 9.33; N 11.16; S 8.58. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 57.52; H 4.83; Cl 9.43; N 11.18; S 8.53.

Автор благодарит фирму "Енамин" (Киев, Украина) за поддержку проекта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. Т. Кучеренко, А. В. Задорожний, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 932 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 750 (2008).]
2. А. В. Задорожний, А. В. Туров, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1227 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 991 (2010).]
3. R. Pech, J. Mertens, R. Boehm, *Pharmazie*, **46**, 422 (1991).
4. R. Pech, T. Eisenaecher, R. Boehm, *Pharmazie*, **47**, 20 (1992).
5. В. Е. Terricabras, М. V. М. Segarra, G. J. Alvarez-Builla, L. J. J. Vaquero, O. J. M. Minguez, WO Pat. Appl. 2004065391.
6. А. В. Задорожний, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 619 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 489 (2009).]
7. А. В. Задорожний, В. А. Ковтуненко, А. В. Туров, *XTC*, 1185 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 957 (2010).]

8. M. Takahashi, N. Sugawara, *Nippon Kagaku Kaishi, J. Chem. Soc. Japan, Chem. Ind. Chem.*, 334 (1975).
9. В. Н. Бубновская, В. А. Ольшевская, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **43**, 43 (1977).
10. D. A. Filimonov, V. V. Poroikov, Y. V. Borodina, T. Glorizova, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, 666 (1999).
11. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, Y. V. Borodina, A. A. Lagunin, A. Kos, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **40**, 1349 (2000).
12. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, **16**, 819 (2002).
13. П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. И. Петров, *Рецепторы физиологически активных веществ*, Семь ветров, Волгоград, 1999, с. 640.

Научно-производственное предприятие "Енамин",
ул. Александра Матросова, 23, Киев 01103, Украина
e-mail: shura_zd@ukr.net

Поступило 23.03.2011