

УДК 547.853.83

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЧАСТИЧНО ГИДРИРОВАННЫХ ПИРИДО[4,3-D]ПИРИМИДИН-2-ТИОНОВ С ФЕНАЦИЛГАЛОГЕНИДАМИ

© 2003 О.Д. Буй, И.М. Гелла, В.Д. Орлов

При взаимодействии 6-метил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-1*H*-пиридо[4,3-d]пиримидин-2-тионов с фенацилбромидами образуются бромистоводородные соли, которые легко могут быть переведены в соответствующие 7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[4,3-d][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидины. Строение полученных соединений доказано спектральными данными. Показана перспективность поиска физиологически активных соединений среди полученных веществ.

Производные 3,5-бисарилден-4-пиперидона известны своей биологической активностью [1-5]. Было установлено, что 3,5-бисарилден-1-метил-4-пиперидоны активны против простого вируса герпеса-1 (HSV-1), вируса иммунодефицита человека-1 (HIV-1) [2]. Среди гетероциклических соединений, полученных на основе диарилден-4-пиперидонов, обнаружены соединения с противоопухолевой [2], антигипертензивной, бактерицидной [3], противовоспалительной [5] активностями. Подобные вещества также могут быть антикоагулянтами, антигипогликемическими агентами [4], депрессантами ЦНС [5]. В тоже время число работ, посвящённых синтезу производных 3,5-бисарилден-4-пиперидонов, не велико.

Ранее нами было изучено взаимодействие диарилденциклогексанонов с тиомочевинной [6] и последующая циклизация полученных октагидрохиназолинтионов в соответствующие тиазолохиназолины [7]. С целью получения новых потенциально биологически активных соединений и в продолжение наших предыдущих исследований в данной работе изучено взаимодействие гексагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-тионов с фенацилгалогенидами.

В работе [2] было описано получение пиридо[4,3-d]пиримидин-2-тионов при кипячении в бутаноле в присутствии бутилата натрия. При проведении конденсации 3,5-бисарилден-4-пиперидонов (1,2) с тиомочевинной в этаноле в присутствии КОН мы также получили пиридо[4,3-d]пиримидин-2-тионы (3,4) с высоким выходом. При кипячении 8-(арилден)-4-(арил)-6-метил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-1*H*-пиридо[4,3-d]пиримидин-2-тионов (3,4) с фенацил бромидом в ледяной уксусной кислоте наблюдали образование бромистоводородных солей 5,6, которые хорошо выделяются из реакционной смеси и легко могут быть переведены водным раствором поташа в основания-3,5-бис-(арил)-9-(арилден)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[4,3-d][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидины (7) (Схема 1). Следует отметить, что как и в случае тиазолопиримидинов [7], были выделены только циклические продукты. О прохождении циклизации свидетельствует исчезновение в ИК-спектрах соединений 5,6,7 сигналов колебаний C=S связи в области 1187-1196 см⁻¹ и колебаний N-H связей при 3153-3185 см⁻¹, а также отсутствие колебаний ациклической C=O группы при 1660 см⁻¹, наличие которой можно было предположить в случае простого S-алкилирования. В ПМР-спектрах соединений 5-7 наблюдается сигнал протона тиазольного фрагмента в интервале от 6 до 7,1 м.д., отсутствуют сигналы протонов NH групп в области 8,5-9,3 м.д. и сигналы протонов метиленовой группы, что в целом подтверждает циклическое строение продуктов реакции 3, 4 с фенацилгалогенидами. Физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений представлены в таблицах 1, 2.

В рамках исследования свойств полученных соединений был осуществлен компьютерный анализ потенциальной фармакологической активности с использованием программы PASS 1.608 (Prediction of Activity Spectra for Substances), которая оперирует 565 видами биологической активности, включающих основные и побочные фармакологические эффекты, механизмы действия, мутагенность, канцерогенность, тератогенность и эмбриотоксичность [8]. Возможность проявления каждого вида активности оценивается величинами Ра и Рi, представляющих собой индексы возможной активности и неактивности соответственно. Из полученных нами данных следует, что наиболее перспективным является поиск

среди полученных соединений иммуномодуляторов, регуляторов метаболизма, а также веществ, проявляющих анаболическое, противовоспалительное, психотропное действие. В таблице 3 приведены значения Ра и Рі наиболее вероятных видов активности для некоторых полученных соединений.

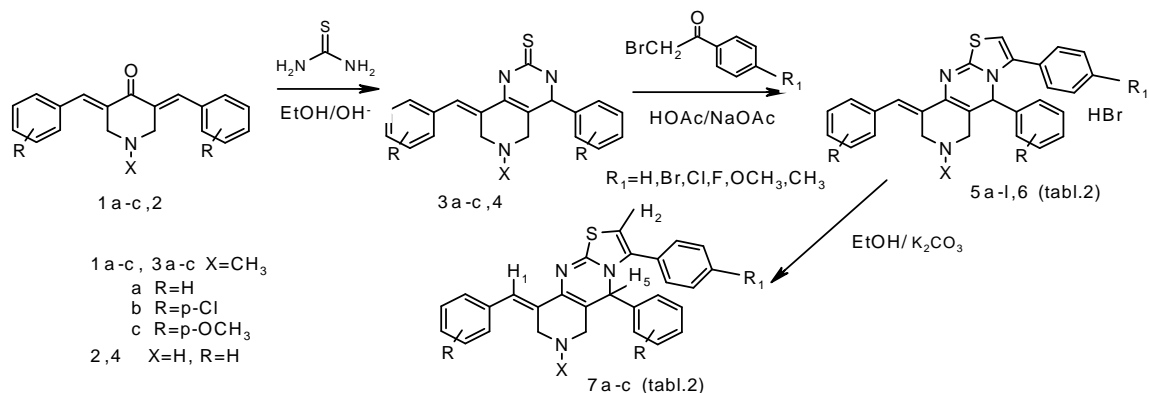


Схема 1

Таблица 1. Физико-химические характеристики полученных соединений

Соединение	X	R	R ₁	Формула	T _{пл.} , °C	Выход, %
5a	CH ₃	H	H	C ₂₉ H ₂₇ Br ₂ N ₃ S	283-284	76
5b	CH ₃	H	p-Br	C ₂₉ H ₂₆ Br ₃ N ₃ S	278-279	65
5c	CH ₃	H	p-OCH ₃	C ₃₀ H ₂₉ Br ₂ N ₃ O ₂ S	280-281	66
5d	CH ₃	H	p-F	C ₂₉ H ₂₆ Br ₂ FN ₃ S	245-246	65
5e	CH ₃	p-Cl	H	C ₂₉ H ₂₅ Br ₂ Cl ₂ N ₃ S	270-271	68
5f	CH ₃	p-Cl	p-Br	C ₂₉ H ₂₄ Br ₃ Cl ₂ N ₃ S	268-269	62
5g	CH ₃	p-Cl	p-OCH ₃	C ₃₀ H ₂₇ Br ₂ Cl ₂ N ₃ OS	260-262	69
5h	CH ₃	p-Cl	p-F	C ₂₉ H ₂₄ Br ₂ Cl ₂ FN ₃ S	266-268	67
5i	CH ₃	p-OCH ₃	H	C ₃₁ H ₃₁ Br ₂ N ₃ O ₂ S	269-270	67
5j	CH ₃	p-OCH ₃	p-Br	C ₃₁ H ₃₀ Br ₃ N ₃ O ₂ S	264	60
5k	CH ₃	p-OCH ₃	p-OCH ₃	C ₃₂ H ₃₃ Br ₂ N ₃ O ₃ S	266	65
5l	CH ₃	p-OCH ₃	p-F	C ₃₁ H ₃₀ Br ₂ FN ₃ O ₂ S	263-265	59
6a	H	H	p-Br	C ₂₈ H ₂₃ BrClN ₃ S	295-296	36
7a	CH ₃	H	p-Cl	C ₂₉ H ₂₄ ClN ₃ S	165-167	43
7b	CH ₃	p-Cl	p-Cl	C ₂₉ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ S	197-199	47
7c	CH ₃	p-OCH ₃	p-Cl	C ₃₁ H ₂₈ ClN ₃ O ₂ S	259-260	30

Таблица 2. Спектральные характеристики некоторых полученных соединений

Соединение	ИК, ν, см ⁻¹ , (KBr)	[MН ⁺], ^a	¹ H-ЯМР, δ м.д., DMSO-d ₆
5a	698,755,1215,1545,1715	446	8.1(1H,s,H ₁),7.5-6.8(16H,m,ar,H ₂), 6.4(1H,s,H ₅), 3.9(3H,s,N-CH ₃)
5b	698,758,1405,1545	446	8.1(1H,s,H ₁),7.6-7.0(15H,m,ar,H ₂), 6.4(1H,s,H ₅), 3.9(3H,s,N-CH ₃)
5c	1022,1168,1252,1548	478	8.1(1H,s,H ₁),7.5-6.8(16H,m,ar,H ₂), 6.4(1H,s,H ₅), 3.9(3H,s,OCH ₃),2.9(3H,s,N-CH ₃)
5d	708,1176,1232,1456,1556, 1580,1720	466	8.0(1H,s,H ₁),7.6-6.8(15H,m,ar,H ₂), 6.4(1H,s,H ₅), 1.9(3H,s,N-CH ₃)
5e	708,764,1108,1412,1488, 1552,1568	516	7.9(1H,s,H ₁),7.6-6.8(13H,m,ar,H ₂), 6.5(1H,s,H ₅), 2.8(3H,s,N-CH ₃)

Таблица 2. Продолжение

5f	832,1036,1108,1488,1556, 1580	596	7.9(1H,s,H ₁),7.6-6.8(13H,m,ar,H ₂), 6.3(1H,s,H ₅), 3.9(3H,s,OCH ₃)
5g	844,1036,1108,1260,1556, 1716	546	7.9(1H,s,H ₁),7.6-6.8(13H,m,ar,H ₂), 6.5(1H,s,H ₅), 2.8(3H,s,N-CH ₃)
5h	848,1036,1108,1252,1412, 1488,1528,1556	534	7.9(1H,s,H ₁),7.6-6.8(13H,m,ar,H ₂), 6.5(1H,s,H ₅), 2.8(3H,s,N-CH ₃)
5i	815,1035,1180,1258,1508, 1545,1605	508	7.9(1H,s,H ₁),7.6-6.6(13H,m,ar,H ₂), 6.3(1H,s,H ₅),3.8(3H,s,OCH ₃), 3.7(3H,s,OCH ₃),2.8(3H,s,N-CH ₃)
5j	812,1015,1178,1255,1542, 1602	586	7.8(1H,s,H ₁),7.6-6.6(13H,m,ar,H ₂), 6.4(1H,s,H ₅), 3.8(3H,s,OCH ₃), 3.7(3H,s,OCH ₃),2.8(3H,s,N-CH ₃)
5k	812,1035,1178,1258,1508, 1548,1605	538	7.8(1H,s,H ₁),7.4-6.6(13H,m,ar,H ₂), 6.3(1H,s,H ₅), 3.8(3H,s,OCH ₃), 3.7(3H,s,OCH ₃),2.8(3H,s,N-CH ₃)
5l	780,848,1048,1264, 1312, 1464,1512,1556,1604	526	7.9(1H,s,H ₁),7.5-6.8(13H,m,ar,H ₂), 6.4(1H,s,H ₅), 3.8(3H,s,OCH ₃), 3.7(3H,s,OCH ₃),2.8(3H,s,N-CH ₃)
6	792,1036,1088,1120, 1456, 1524,1548,1576,1604	548	9.5(1H,s,NH),7-7.8(15H,m,ar,H ₁), 6.8(1H,s,H ₂), 6.1(1H,s,H ₅),3-4.2(4H,m,2CH ₂)
7a	828,940,1108,1116,1140, 1180,1256,1400,1488,1564	482	6.6-7.6(15H,m,ar,H ₁),6.5(1H,s,H ₂), 5.7(1H,s,H ₅), 2.2(3H,s,N-CH ₃), 2.9-3.6(4H,m,2CH ₂)
7b	832,928,1036,1108,1264, 1488,1552,1584	M ⁺ 550 (30.7%) b)	6.6-7.5(13H,m,ar,H ₁),6.5(1H,s,H ₂), 5.7(1H, s, H ₅) 2.1(3H, s, N-CH ₃), 3-3.5(4H,m,2CH ₂)
7c	840,1052, 1260,1460, 1508, 1552,1604	542	7.9(1H,s,H ₁),7.5-6.6(13H,m,ar,H ₂), 6.4(1H,s,H ₅), 3.8(3H,s,OCH ₃), 3.7(3H,s,OCH ₃),2.8(3H,s,N-CH ₃)

a) Данные масс-спектров (метод бомбардировки быстрыми атомами)

b) Масс-спектр снят под электронным ударом

Таблица 3. Результаты компьютерного анализа потенциальной фармакологической активности для соединений 5a, 5g, 5i.

Соединение	Виды фармакологической активности, Pa/ Pi		
	1	2	3
5a	0,679/0,032	0,612/0,025	0,527/0,035
5g	0,673/0,034	0,607/0,026	0,535/0,030
5i	0,691/0,029	0,600/0,028	0,529/0,033

1-Ингибитор лимфоцит киназы, 2-Противовоспалительная активность, 3-Глутамат (mGluR2) антагонист

Экспериментальная часть

Спектры ¹H-ЯМР измерены на приборе VXR-300 'VARIAN' в ДМСО, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры зарегистрированы в таблетках KBr на приборе Specord IR-75. Масс-спектры сняты на приборе MS «МИ-1201Э», 4 кэВ и Varian Mat-311A, 70 эВ (бомбардировка быстрыми атомами Ag в глицириновой матрице). Ход реакции и чистоту полученных веществ контролировали при помощи ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах толуол-этанол (9:1), проявитель - пары йода и нагревание.

8-(4-Хлоробензилиден)-4-(4-хлорофенил)-6-метил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-1H-пиридо[4,3-d]пиримидин-2-тион(3с). К 7 г (0,0196 моль) 3,5-бис-(4-хлоробензилиден)-1-метил-пипе-

ридин-4-она в 30 мл этилового спирта прибавляют 2,9 г (0,039 моль) тиомочевины и 5 мл концентрированного раствора КОН. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником до исчезновения исходного кетона, охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают чистым растворителем и сушат на воздухе. Выход: 5,5 г (68%). $T_{пл} = 171-172^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (δ м.д., в DMSO-D_6): 9,34 м.д. (s, 1H, NH), 9,02 м.д. (s, 1H, NH), 7,05-7,5 м.д. (m, 9H, arom, H), 4,91 м.д. (s, 1H, H₄), 2,15 м.д. (s, 3H, N-CH₃).

Остальные пиридо[4,3-d]пиримидин-2-тионы (3 a,b) были получены аналогично.

8-Бензилиден-4-фенил-3,4,5,6,7,8-гексагидро-1H-пиридо[4,3-d]пиримидин-2-тион гидрохлорид (4). К 1 г (0,0036 моль) 3,5-бисбензилиден-4-пиперидинона в 10-15 мл этилового спирта добавили 0,55 г (0,0072 моль) тиомочевины и 2 мл концентрированного раствора КОН. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником до исчезновения исходного кетона. К охлаждённому раствору добавляют несколько капель концентрированной HCl, наблюдают образование творожистого осадка жёлтого цвета. Полученное вещество отфильтровывают, тщательно промывают чистым растворителем и сушат на воздухе. Выход: 0,71 г (59%). $T_{пл}=198-199^{\circ}\text{C}$.

7-метил-3,5-дифенил-9-бензилиден-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[4,3-d][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин гидробромид (5a). К 1 г (0,0028 моль) 3a в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 0,61 г (0,0029 моль) ω -бромацетофенона и 0,1 г (0,001 моль) ацетата натрия. Реакционную смесь кипятят 2-3 часа до исчезновения 3a. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают чистым растворителем и сушат на воздухе. Выход: 0,97 г (97%). $T_{пл}=269-270^{\circ}\text{C}$.

3,5-Бис-(4-хлорофенил)-9-(4-хлоробензилиден)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[4,3-d][1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин (7b). Суспензию 0,85 г (0,0023 моль) соответствующей бромистоводородной соли в 7-10 мл перемешивают 1-1,5 ч на магнитной мешалке при комнатной температуре после чего приливают 5-7 мл концентрированного раствора K_2CO_3 и продолжают перемешивать 1 ч. Продукт отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат на воздухе. Выход: 0,6 г (46%). $T_{пл}=197-199^{\circ}\text{C}$. Остальные пиридо[4,3-d][1,3]тиазоло [3,2-a]пиримидины (7) получены аналогично.

Литература

1. Lorand T., Deli J., Szabo D., Foldesi A. and Zschunke A., Pharmazie, 1985, 40, P.536.
2. El-Subbagh H.I., Abu-Zaid S.M., Mahran M.A., Badria F.A. and Al-Obain A.M., J. Med. Chem., 2000, 43, P.2915-2921.
3. Neszmelyi A., Lorand T., J.Chem.Soc.Perkin Trans.2, 1999, P.1559-1561.
4. Sekiya T., Hiranumo H., Kanoyama T., Hata S. and Yamado S., Eur.J.Med.Chem., 1982, 17, P.75.
5. Krapcho J., Turk C.F., J.Med.Chem., 1979, 22, 2, P.207-210.
6. Кололейкина О.Д., Гелла И.М., Орлов В.Д., Вестник Харьковского национального университета. 2000. №495. Химия. Вып.6(29). С.50-54.
7. Буй О.Д., Гелла И.М., Орлов В.Д., Журнал орг. и фарм. химии, (в редакции).
8. Т.А.Глориозова, Д.А.Филимонов, А.А.Лагунин, В.В.Поройков. Хим. - фарм. журн., 1998, 32, 12, 32-39.

Поступила в редакцию 20 сентября 2003 г.

Kharkov University Bulletin. 2003. №596. Chemical Series. Issue 10(33). O.D. Buy, I.M. Gella, V.D. Orlov. Interaction of partially hydrogenated pyrido[4,3-d]pyrimidine-2-thiones with phenacyl halogenides.

Hydrobromic salts are formed when 6-methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-1H-pyrido[4,3-d]pyrimidine-2-thiones react with phenacyl bromides. They can be easily transformed to corresponding 7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[4,3-d][1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidines. Structure of obtained compounds have been proved by spectral methods. Products obtained are shown to be promising from the angle of physiological activity.