

А. В. Задорожний, А. В. Туров, В. А. Ковтуненко*

**СИНТЕЗ ЗАМЕЩЁННЫХ 4-ОКСО-3,4-ДИГИДРОТИЕНО[3,4-*d*]-
ПИРИМИДИНОВ И СРАВНЕНИЕ ИХ СВОЙСТВ СО СВОЙСТВАМИ
ПОЗИЦИОННО ИЗОМЕРНЫХ ТИЕНОПИРИМИДОНОВ
И БЕНЗОЛЬНЫХ ИЗОСТЕРОВ**

Синтезированы 2-арилметил- и 2-арилметил-3-метилзамещённые 3,4-дигидро-тиено[3,4-*d*]пиримидин-4-оны исходя из 2-цианометилбензойной кислоты и метилового эфира 3-амино-4-тиофенкарбоновой кислоты, полученного *in situ* из его гидрохлорида по предложенной новой методике, которая позволяет увеличить выход целевого продукта. Проведено сравнение физико-химических свойств и биологического потенциала синтезированных соединений с аналогично замещёнными 2,3-диметилтиено[2,3-*d*]пиримидинонами, тиено[3,2-*d*]пиримидинонами и бензольными изостерами. Различия, связанные с положением атома серы, наиболее отчетливо отражают электронные спектры. На основании расчётных данных показано, что при переходе от производных 4-оксо-3,4-дигидробензо- пиримидина к их аналогам – тиофеновым изостерам происходят изменения в профиле биологической активности.

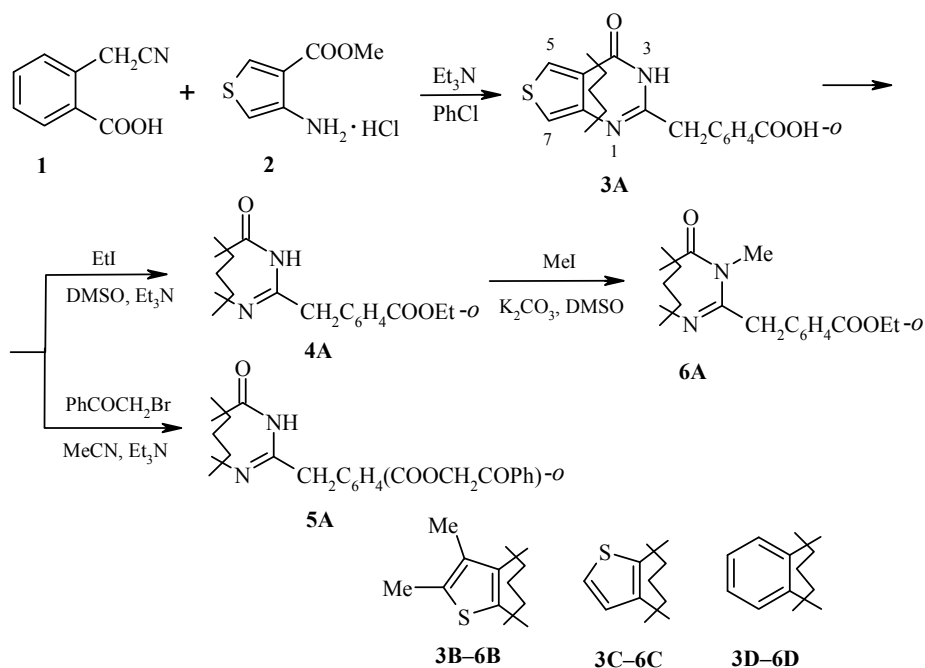
Ключевые слова: изостеры, позиционные изомеры, производные 4-оксо-3,4-дигидротиено[3,4-*d*]пиримидина, расчёт биологической активности, циклизация.

В продолжение наших исследований в области позиционно изомерных тиенопиримидонов [1] в настоящей работе описан синтез некоторых замещённых систем тиено[3,4-*d*]пиримидин-4-она (**A**) и проведено сравнение свойств этих соединений со свойствами аналогичных известных производных систем тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она (**B**) и тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-она (**C**), а также их бензольных изостеров системы хиназолин-4-она (**D**). Производные системы **A** исследованы значительно меньше производных систем **B** и **C**. На начало 2009 г., по данным базы данных Beilstein, число упоминаний соединений рядов **A**, **B** и **C** соотносится как 1:100:40. Однако даже немногочисленные публикации свидетельствуют о широком фармакологическом профиле производных тиено[3,4-*d*]пиримидин-4-она.

Так, известны вещества, обладающие потенциальными противораковыми [2–4] и вазодилаторными [5] свойствами, а также ингибиторы альдозоредуктазы [6]. Высокого уровня фармакологических исследований достигли представители указанного ряда, проходящие испытания для лечения СПИДа [7], антагонисты H₂- [8] и H₁-гистаминовых рецепторов [9]. Производные тиено[3,4-*d*]пиримидин-4-она, имеющие в положении 2 бензильный либо модифицированный бензильный заместитель, не описаны.

Нами исходя из 2-цианометилбензойной кислоты (**1**) и метилового

эфира 3-амино-4-тиофенкарбоновой кислоты по приведённой ниже схеме синтезированы соединения типа **3–6** системы **A** (серия **A**) – аналоги полученных нами ранее производных систем **B, C** и **D**: **3B–6B, 3C–6C** [1] и **3D–6D** [10, 11]. В связи с известной нестабильностью исходного аминоэфира [12] последний получали *in situ* из его гидрохлорида **2** добавлением в реакционную смесь рассчитанного количества Et₃N. Предложенная новая методика позволила увеличить выход продукта **3A** до 90%.



В остальном условия получения производных **3–6** серии **A** были аналогичны описанным нами ранее условиям синтеза соединений **3–6** серий **B–D** [1, 10, 11].

Кислота **3A** – бесцветное мелкокристаллическое вещество, которое подобно её аналогам **3B–3D** проявляет амфотерные свойства: растворяется как в 2 н. растворе щёлочи, так и отчасти в 2 н. HCl. По температуре плавления указанные кислоты располагаются в следующий ряд: **3C** > **3D** > **3B** ≈ **3A**. Иная последовательность наблюдается для этиловых эфиров **4A–4D**: **4B** > **4D** > **4C** > **4A**, причём она сохраняется также в случае фенациловых эфиров **5A–5D** и продуктов алкилирования эфиров **4** – метилзамещённых **6A–6D**. Таким образом, среди сравниваемых соединений производные серии **A** являются наиболее легкоплавкими. Различий в химическом поведении, а также в выходах для позиционных изомеров **3–5** серий **A–C** не отмечалось.

Строение соединения **6A** было установлено на основании его спектральных характеристик. Известно [13], что алкилирование достаточно изученных тиенопиримидин-4-онов возможно не только по атомам N(1), N(3)

Т а б л и ц а 1

ИК спектры синтезированных соединений

Соединение	ν, cm^{-1}					
	O-C	C(=O)-OH	C=N	C(4)=O	C ₆ H ₄ C=O	PhC=O
3A	1254	–	1620		1682	–
4A	1262	1077	1608	1681	1712	–
5A	1280	1128	1625	1669	1692	1724
6A	1267	1082	1598		1686	–

но и по атому кислорода. Структура O-метилированного продукта была нами исключена на основании анализа ИК спектров и спектров ЯМР ^1H (табл. 1 и 2 соответственно).

Ранее было показано, что алкилирование по атому N(1) приводит к сдвигу полосы валентных колебаний карбонильной группы до 1630 cm^{-1} , тогда как альтернативное алкилирование по атому N(3) – к сдвигу до $1655\text{--}1660 \text{ cm}^{-1}$ [11]. В ИК спектре соединения **6A** указанная полоса находится при 1686 cm^{-1} (см. табл. 1). Поскольку возможные 1-метил- и 3-метилзамещённые имеют одинаковые структурные фрагменты, данные спектров на ядрах ^1H либо ^{13}C не позволили сделать заключение о направлении алкилирования. Поэтому для продукта **6A** нами были сняты двумерные спектры ЯМР с гомоядерной (COSY, NOESY) и гетероядерной $^1\text{H}\text{--}^{13}\text{C}$ корреляциями через одну (HMQC) и через 2–3 связи (HMBC) (см. табл. 3). В спектре NOESY имеется только один кросс-пик между сигналами протонов групп NCH_3 и CH_2 , что свидетельствует в пользу структуры **6A**: при алкилировании по атому N(1) прослеживался бы также кросс-пик с сигналом протона H-7.

Основным доказательством в пользу структуры **6A** является корреляция сигнала протонов группы NCH_3 при 3.53 м. д. с сигналом атома углерода одной из карбонильных групп (C(4)=O или COOEt), расположенным при 158.7 м. д. Такая корреляция для группы N(1)CH_3 невозможна, поскольку атомы углерода любой группы C=O удалены от неё более чем на 3 химические связи. В табл. 3 приведены корреляции HMQC, HMBC и NOESY. Сигналы протонов бензольного кольца можно отнести, если считать, что протону фенильной группы, соседнему с заместителем COOEt , соответствует химический сдвиг 7.95 м. д. Тогда отнесение остальных сигналов спиновой системы следует из корреляций COSY.

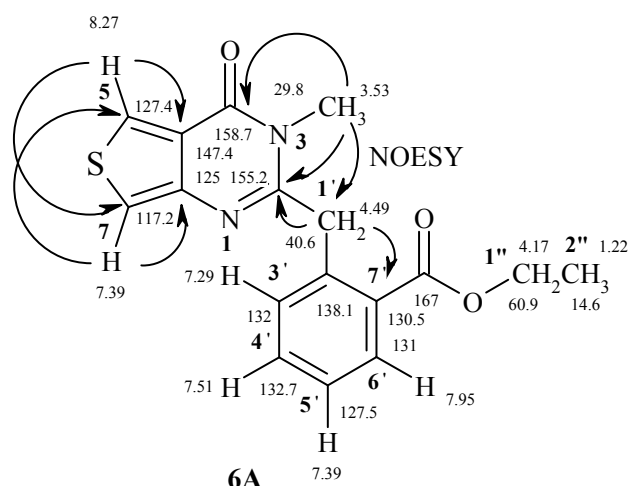
В табл. 2 приведены данные спектров ЯМР ^1H для всех синтезированных соединений **3–6** серии **A**. Их сравнение с известными данными спектров аналогов **3–6** серий **B**, **C** [1] и **D** [10, 11] показывает, что изменение положения атома S или его замена на фрагмент CH=CH влияют на химические сдвиги сигнала протона H-3 и сигналов протонов групп 2- CH_2 и 3- CH_3 : у всех соединений серии **A** указанные сигналы находятся в наиболее сильном поле, а у их аналогов соединений серии **C** – в наиболее слабом. Однако эти различия очень невелики и наиболее заметные для сигналов групп NH составляют не более 0.65 м. д.

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)									
	4-Оксогено[3,4- d]пиримидин-2-ил				2- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{COOR}$					
	$\text{H}-3-\text{CH}_3$ (с)	$\text{H}-5$ (1H, д, $^3J = 3.5$)	$\text{H}-7$ (1H)	CH_2 (2H, с)	C_6H_4				R	
				$\text{H}-3'$ (1H, д, $^3J = 7.5$)	$\text{H}-4'$ (1H, т, $^3J = 7.5$)	$\text{H}-5'$ (1H, т, $^3J = 7.5$)	$\text{H}-6'$ (1H, д, $^3J = 7.5$)			
3A	11.71 (1H)	8.38	7.54 (д, $^3J = 3.5$)	4.25	7.35	7.38	7.51	7.89	—*	4.16 (2H, к, $^3J = 7.5$, CH_2); 1.16 (3H, т, $^3J = 7.5$, CH_3)
4A	11.77 (1H)	8.41	7.56 (м)	4.25	7.42 (2H, м)	7.56–7.88 (2H, м)				5.67 (2H, с, CH_2); 7.98 (2H, д, $^3J = 7.5$, $o\text{-H Ph}$); 7.63 (1H, т, $^3J = 7.5$, $p\text{-H Ph}$); 7.57 (3H, м, H Ar)
5A	11.74 (1H)	8.40	7.57 (м)	4.28	7.45	7.70	7.49	8.07		4.17 (2H, к, $^3J = 7.5$, CH_2); 1.22 (3H, т, $^3J = 7.5$, CH_3)
6A	3.54 (3H)	8.27	7.39 (д, $^3J = 3.5$)	4.49	7.29	7.51	7.39	7.95		

* Сигнал не виден из-за примеси воды в ДМСО.



Корреляции спектров НМРС и НМВС для соединения **6A**.
 Приведены отнесения сигналов всех атомов углерода, стрелками показаны важнейшие корреляции НМВС, которые послужили основанием для этих отнесений

ИК спектры сравниваемых соединений **3–6** серий **A–D** подобны (см. табл. 1 и [1, 10, 11]). Для всех эфиров **4–6** наблюдаются как интенсивная "эфирная полоса" валентных колебаний эфирной связи C–O–C в области 1075–1128, так и карбонильная – в области 1260–1280 см^{-1} . В спектрах кислот **3** серий **A, B, D** и эфиров **6** серий **A, D** поглощение групп C(4)=O и COOEt проявляется в виде одной уширенной полосы.

Т а б л и ц а 3

Результаты экспериментов по гомоядерной (спектр NOESY) и гетероядерной корреляции (НМВС и НМРС) для соединения **6A**

Положение атома (см. рисунок)	δ , м. д.	НМРС	НМВС	NOESY
5	8.27	127.4	117.2; 125.0; 147.4; 158.7	–
6'	7.95	131.0	132.7; 138.1; 167.0	7.39
7, 5'	7.39	117.2; 127.5	125.0 (сл); 127.4; 130.5; 132.0; 147.4 (сл)	7.51; 7.95
4'	7.51	132.7	131.0; 132.0; 138.1	7.29; 7.39
3'	7.29	132.0	40.6; 127.5; 130.5; 132.7; 167.0 (сл)	4.49; 7.51
3	3.53	29.8	155.2; 158.7	4.49
1'	4.49	40.6	130.5; 132; 138.1; 155.2; 167.0 (сл)	3.53; 7.29
1''	4.17	60.9	14.6; 167.0	1.22
2''	1.22	14.6	60.9	4.17

Т а б л и ц а 4

Электронные спектры сложных эфиров 4 серий А–D

λ_{\max} , нм (lg ϵ)			
А	В [1]	С [1]	D [10]
235 (4.72)	220 (4.68)	236 (4.81)	230 (4.80)
266 (4.24)	260 (4.27)	265 (4.25)	266 (4.22)
313 (4.30)	312 (4.41)	293 (4.40)	304 (3.94)

Эфиры 4 серий А–С интенсивно поглощают в УФ области 220–315 нм. Заметным различием их электронных спектров (см. табл. 4 и [1, 10]) является положение длинноволновых максимумов поглощения позиционных изомеров А, В (313 и 312 соответственно) и 4С (293 нм). Следует также отметить сдвиги указанных максимумов (близких по интенсивности) относительно заметно менее интенсивного максимума поглощения изомера 4D: батохромный (~ 8–9 нм) в случае соединений 4А, 4В и гипсохромный (~ 11 нм) – для соединения 4С. Спектры кислот 3А–3D отличаются от спектров их этиловых эфиров 4А–4D только интенсивностью. Алкилирование по атому N(3) также не изменяет распределения электронной плотности, что отражает подобие спектров эфиров 6 серий А–D.

Для выяснения биологического потенциала синтезированных веществ с помощью программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [14–16] была произведена оценка спектра их биологической активности. В основу выборки активных соединений положена многоуровневая оценка ближайшего окружения атомов и сравнение рассчитанных 2D дескрипторов с набором таковых, отвечающих либо высокой активности, либо ее отсутствию. Конечный результат представляется программой как вероятность проявления соединением активности (p_a) и неактивности (p_i) в

Т а б л и ц а 5

Результаты оценки биологической активности синтезированных веществ по программе PASS

Соединение	Вероятный вид биологической активности	p_a
3А	Агонист дофаминовых D ₄ -рецепторов	0.808
3С	Агонист дофаминовых D ₄ -рецепторов	0.858
	Антиишемическая (церебральная)	0.836
	Антиишемическая	0.831
3D	Ингибитор арилалкилациламидазы	0.809
4А, 4D, 6А	Ингибитор (4S)-лимонен синтетазы	0.814–0.853
4С	Агонист дофаминовых D ₄ -рецепторов	0.840
	Антиишемическая (церебральная)	0.830
	Антиишемическая	0.826
	Ингибитор (4S)-лимоненсинтетазы	0.803
5С	Антиишемическая	0.835
	Агонист дофаминовых D ₄ -рецепторов	0.822
6С	Агонист дофаминовых D ₄ -рецепторов	0.838
	Ингибитор (4S)-лимоненсинтетазы	0.807

долях единицы. Был рассчитан спектр более чем 3000 типов активностей

для каждого соединения, порогом активности было выбрано $p_a > 0.8$; $p_i < 0.2$. Из анализа результатов расчета (см. табл. 5) неожиданным оказалось, что в указанные пределы вовсе не попали соединения 3–6 серии В. Согласно предсказанным данным, при переходе от производных системы Д к их тиофеновым изоостерам происходят изменения в профиле биологической активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры (таблетки KBr) зарегистрированы на приборе Perkin–Elmer Spectrum BX. УФ спектры $5 \cdot 10^{-5}$ М растворов в ДМФА получены на спектрофотометре UV-vis Spectrometer Lambda 20 Perkin–Elmer. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных соединений, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР ^1H COSY, а также гетероядерные корреляционные спектры НМРС и НМРС зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно). Все двумерные эксперименты проводились с градиентной селекцией полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало $^1J_{\text{CH}} = 140.0$ и $^{2-3}J_{\text{CH}} = 8.0$ Гц. Количество инкрементов в спектрах COSY и НМРС составило 128, а в спектрах НМРС – 400. Спектры ЯМР ^1H остальных соединений записаны на приборе Bruker Avance DRX 500 (500 МГц). Во всех случаях растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена с помощью масс-хроматографа Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LC/MSD SL, образец вводился в матрице трифторуксусной кислоты, ионизация ЭУ. Температуры плавления измерены в пирексовых капиллярах в приборе Тиле и подвергались коррекции.

Гидрохлорид аминоэфира **2** получен согласно методике [12].

2-(4-Оксо-3,4-дигидропиридино[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)метилбензойная кислота (3А). К суспензии 20 ммоль гидрохлорида **2** в 5 мл хлорбензола последовательно приливают 3 мл (40 ммоль) триэтиламина, прибавляют при перемешивании 1.61 г (10 ммоль) 2-цианометилбензойной кислоты и полученную смесь кипятят 10 мин. После удаления растворителя в вакууме к остатку приливают 40 мл 1,4-диоксана и полученную суспензию кипятят 2 ч. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и получают 2.57 г (90%) эфира **3А**. Т. пл. 270–271 °С (ДМФА). Масс-спектр, m/z : 287 [$M^+ + 1$]. Найдено, %: С 58.75; Н 3.50; N 9.80; S 11.22. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 58.73; Н 3.52; N 9.78; S 11.20.

Эфиры 4–6 серии А получают по методикам работы [1].

Этиловый эфир **2-(4-оксо-3,4-дигидропиридино[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)метилбензойной кислоты (4А)** получают действием EtI на кислоту **3А**. Выход 85%. Т. пл. 85–86 °С (ДМФА). Масс-спектр, m/z : 315 [$M^+ + 1$]. Найдено, %: С 61.15; Н 4.50; N 8.89; S 10.19. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 61.13; Н 4.49; N 8.91; S 10.20.

2-Оксо-2-фенилэтиловый эфир 2-(4-оксо-3,4-дигидропиридино[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)метилбензойной кислоты (5А) получают из кислоты **3А** и фенацилбромидом. Выход 92%. Т. пл. 200–201 °С (ДМФА). Масс-спектр, m/z : 405 [$M^+ + 1$]. Найдено, %: С 68.00; Н 4.12; N 7.25; S 8.29. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 68.03; Н 4.15; N 7.21; S 8.25.

Этиловый эфир **2-(3-метил-4-оксо-3,4-дигидропиридино[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)метилбензойной кислоты (6А)** получают из эфира **4А** и MeI. Выход 85%. Т. пл. 115–116 °С (ДМФА). Масс-спектр, m/z : 329 [$M^+ + 1$]. Найдено, %: С 62.16; Н 4.88; N 8.52; S 9.78. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 62.18; Н 4.91; N 8.53; S 9.76.

Авторы благодарят фирму "Енамин" (г. Киев) за поддержку проекта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Т. Т. Кучеренко, А. В. Задорожний, В. А. Ковтуненко, *ХГС*, 932 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 750 (2008)].
2. A. E. Shinkwin, W. J. D. Whish, M. D. Threadgill, *Bioorg. & Med. Chem.*, **7**, 297 (1999).
3. Z. Brzozowski, F. Saçzewski, *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 1188 (2008).
4. S. A. Patil, B. A. Otter, R. S. Klein, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 509 (1993).
5. R. K. Russel, J. B. Press, R. A. Rampulla, *J. Med. Chem.*, **31**, 1786 (1988).
6. K. Ogawva, I. Yamawaki, Y. I. Matsusita, N. Nomura, P. F. Kador, J. H. Kinoshita, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 769 (1993).
7. Z. Brzozowski, F. Saçzewski, *J. Heterocycl. Chem.*, **44**, 261 (2007).
8. M. Sugiyama, T. Sakamoto, K. Tabata, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2122 (1989).
9. D. T. Connor, R. J. Sorenson, W. A. Cetenko, *J. Med. Chem.*, **27**, 528 (1984).
10. В. А. Ковтуненко, Т. Т. Кучеренко, О. В. Шишкин, В. М. Кисель, *ХГС*, 1408 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 1242 (2002)].
11. В. А. Ковтуненко, Т. Т. Кучеренко, Р. И. Зубатюк, О. В. Шишкин, Д. А. Ющенко, *ХГС*, 1532 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1301 (2007)].
12. B. R. Baker, J. P. Joseph, R. E. Schaub, F. J. McEvoy, J. H. Williams, *J. Org. Chem.*, **18**, 138 (1953).
13. M. S. Manhas, S. D. Sharma, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 1051 (1971).
14. D. A. Filimonov, V. V. Poroikov, Yu. V. Borodina, T. Glorizova, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, 666 (1999).
15. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, Yu. V. Borodina, A. A. Lagunin, A. Kos, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **40**, 1349 (2000).
16. V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **16**, 819 (2002).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: vkovtunenکو@univ.kiev.ua
e-mail: shura_zd@ukr.net

Поступило 03.04.2009
После доработки 07.12.2009
После повторной доработки 05.05.2010