37. **Сталл Д., Вестрам Э., Зинке Г.** Химическая термодинамика органических соединений / Пер. с англ. В.А. Левицкого, В.М. Сахарова; Предисл. Я.И. Герасимова. М.: Мир, 1971. 807 с.; прил.
38. **Киреев В.А.** Методы практических расчетов в термодинамике химических реакций. М.: Химия, 1975. 536 с.
39. **Pankratov A.N.** // Indian J. Chem. 1995. Vol. 34B. № 8. P. 689-694.
40. **Денисов Е.Т.** Кинетика гомогенных химических реакций. М.: Высшая школа. 1988. 391 с.
41. **Dubois J.E. et al.** // J. Amer. Chem. Soc. 1972. Vol. 94. № 19. P. 6823-6828.
42. **Lewis E.S., Shen C.C., O'Ferrall R.A.M.** // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1981. Part 2. № 7. P. 1084-1088.
43. **Коптюг В.А., Салахутдинов Н.Ф., Васильев В.Г.** // Журн. орган. химии. 1987. Т. 23. Вып. 5. С. 1008-1020.
44. **Pankratov A.N.** // Afinidad. 2001. T. 58. № 492. P. 137-140.
45. **Панкратов А.Н.** // Журн. структур. химии. 2001. Т. 42. № 4. С. 822-826.

Кафедра аналитической химии
и химической экологии

УДК 547.587.51:547.791/792

И.А.ЖУРАВЕЛЬ, С.Н.КОВАЛЕНКО, В.П.ЧЕРНЫХ, П.Е.ШИНКАРЕНКО

АЦЕТИЛПРОИЗВОДНЫЕ 3-(5-R-АМИНО-[1,3,4]ТИАДИАЗОЛ-2-ИЛ)-5-ГИДРОКСИМЕТИЛ-8-МЕТИЛ-2*Н*-ПИРАНО[2,3-С]ПИРИДИН-2-ОНОВ

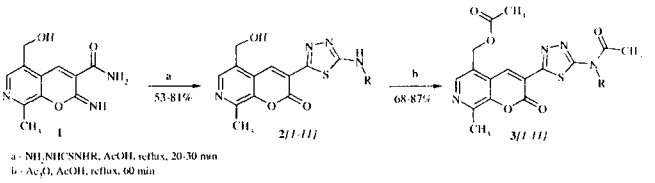
(Национальный фармацевтический университет, г.Харьков, Украина)

Описан синтез 3-(5-R-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-5-гидроксиметил-8-метил-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-2-онов и изучена реакция их ацилирования уксусным ангидридом. Установлено, что реакция протекает по гидроксиметильной и аминогруппам. Структура полученных соединений подтверждена данными спектральных исследований.

Объединение в одной молекуле нескольких гетероциклических звеньев – одно из направлений в дизайне биологически активных соединений. Такой подход зачастую позволяет получать вещества с новыми, нехарактерными для отдельных фрагментов, биологическими свойствами. Определенные модификации структуры за счет варьирования заместителями могут влиять на способность соединений проникать через биологические мембраны, изменять скорость метаболизма, и тем самым определять спектр действия и величину выраженности фармакологического эффекта. Ключевым этапом в данном алгоритме следует считать разработку удобных методов синтеза больших массивов однотипных структур – библиотек, что позволяет более адекватно проводить прогнозирование возможного спектра биологического действия и отбор наиболее перспективных структур для биологического скрининга.

Ранее нами предложен способ получения новых 3-(5-R-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-5-гидроксиметил-8-метил-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-2-онов 2{1-11} взаимодействием 5-гидроксиметил-2-имино-8-метил-2Н-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамида 1 [1] с N(4)-замещенными тиосемикарбазидами при нагревании в ледяной уксусной кислоте [2]. Исходные N(4)-R-тиосемикарбазиды получали реакцией соответствующих дитиокарбаматов с гидразином [3].

С целью расширения круга объектов для поиска новых биологически активных агентов среди производных пирано[2,3-с]пиридинов нами изучена реакция ацилирования соединений **2***{1-11}* под действием уксусного ангидрида в ледяной уксусной кислоте. При этом установлено, что реакция протекает по двум реакционным центрам: по гидроксиметильной группе и по замещенной аминогруппе с образованием 3-[5-(ацетил-R-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)]-8-метил-2-оксо-2*Н*-пирано[2,3-*с*]пиридин-5-илметилацетатов **3***{1-11}* см. табл.1:



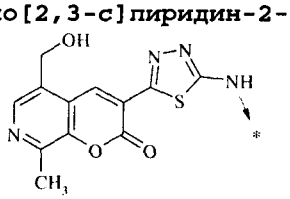
Анализ спектров ^{1}H ЯМР образцов продуктов реакции показал, что в ходе реакции ацилирования исчезают синглетный сигнал протонов гидроксильной группы гидроксиметильного фрагмента (5.38 – 5.52 м.д.) и синглетный сигнал протона вторичной аминогруппы (9.68 – 10.63 м.д.), которые характерны для соединений ряда **2***{1-11}*. При этом также наблюдается изменение мультиплетности

сигнала метиленовой группы заместителя в положении 5 (s, м.д.) и появление двух синглетных сигналов метильных групп ацетильных остатков (1.99 – 2.08 м.д.), что также подтверждает факт ацилирования по двум реакционным центрам. Наличие в спектрах ^{1}H ЯМР сигналов протонов азакумаринового фрагмента: синглетные сигналы протонов H-4 (8.89 – 9.09 м.д. для соединений **2**{*1-11*} и 8.82 – 8.90 м.д. для **3**{*1-11*}) и H-6 (8.32 – 8.39 м.д. для **2**{*1-11*} и 8.47 – 8.48 м.д. для **3**{*1-11*}), и характеристические сигналы заместителей полностью подтверждают предложенную структуру (табл. 2).

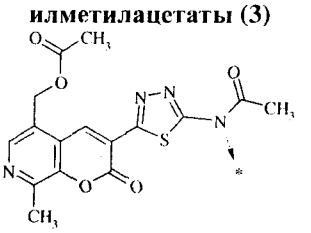
С целью последующей разработки фокусированных библиотек на основе 3-гетерилпроизводных 2*H*-пирано[2,3-c]пиридинов нами проведено прогнозирование спектра биологической активности полученных соединений с использованием программного продукта PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [4]. Как показали результаты расчетов, структуры данного ряда могут представлять интерес как агенты для лечения сосудистых заболеваний и гиперплазии простаты, как противовирусные, антибактериальные вещества, как соединения с психотропной активностью.

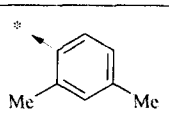
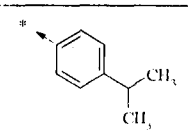
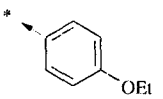
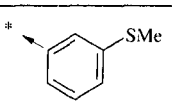
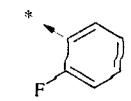
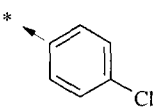
Таблица 1.

3-(5-R-амино[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-5-гидроксиметил-8-метил-2*H*-пирано[2,3-c]пиридин-2-оны (2)



3-[5-(Ацетил-R-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-8-метил-2-оксо-2*H*-пирано-[2,3-c]пиридин-5-илметилацетаты (3)



R	Код	Мол.формула	М.м.	Т.пл., °С	Выход, %	N, %, расч /эксп.
1	2	3	4	5	6	7
	2{*1*}	$C_{20}H_{18}N_4O_3S$	394.46	290-92	65	14.20 14.17
	3{*1*}	$C_{24}H_{22}N_4O_5S$	478.52	209	75	11.71 11.72
	2{*2*}	$C_{21}H_{20}N_4O_3S$	408.48	324	74	13.72 13.74
	3{*2*}	$C_{25}H_{24}N_4O_5S$	492.56	209-10	83	11.37 11.38
	2{*3*}	$C_{20}H_{18}N_4O_4S$	410.45	284-86	64	13.65 13.66
	3{*3*}	$C_{24}H_{22}N_4O_6S$	494.53	217-18	87	11.33 11.33
	2{*4*}	$C_{19}H_{16}N_4O_3S_2$	412.49	302-03	53	13.58 13.59
	3{*4*}	$C_{23}H_{20}N_4O_5S_2$	496.57	208	78	11.28 11.30
	2{*5*}	$C_{18}H_{13}FN_4O_3S$	384.39	334-35	67	14.58 14.60
	3{*5*}	$C_{22}H_{17}FN_4O_5S$	468.47	210-11	76	11.96 11.95
	2{*6*}	$C_{18}H_{13}ClN_4O_3S$	400.85	338-40	60	13.98 13.96
	3{*6*}	$C_{22}H_{17}ClN_4O_5S$	484.91	239-40	69	11.55 11.54

Окончание таблицы 1.

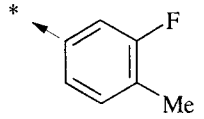
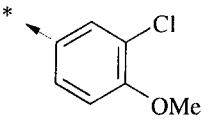
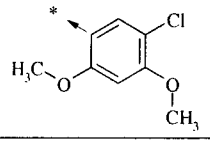
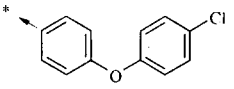
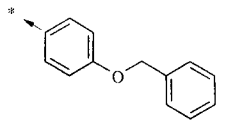
1	2	3	4	5	6	7
	2{7}	$C_{19}H_{15}FN_4O_3S$	398.42		81	14.06 14.05
	3{7}	$C_{23}H_{19}FN_4O_5S$	482.49	216	80	11.61 11.61
	2{8}	$C_{19}H_{15}ClN_4O_4S$	430.87	330-332	69	13.00 13.02
	3{8}	$C_{23}H_{19}ClN_4O_6S$	514.94	256-57	82	10.88 10.89
	2{9}	$C_{20}H_{17}ClN_4O_5S$	460.90	288-89	80	12.16 12.15
	3{9}	$C_{24}H_{21}ClN_4O_7S$	544.97		79	10.28 10.31
	2{10}	$C_{24}H_{17}ClN_4O_4S$	492.94	324-26	78	11.37 11.40
	3{10}	$C_{28}H_{21}ClN_4O_6S$	577.01	243-45	69	9.71 9.70
	2{10}	$C_{25}H_{20}N_4O_4S$	472.53	308-310	72	13.54 13.53
	3{10}	$C_{29}H_{24}N_4O_6S$	556.59	243	68	17.25 17.28

Таблица 2.

^{1}H-ЯМР-спектры 5-гидроксиметил-8-метил-3-(5-R-амино[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-2*H*-пирано[2,3-c]пиридин-2-онов (2) и 3-[5-(ацетил-R-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-8-метил-2-оксо-2*H*-пирано-[2,3-c]пиридин-5-илметилацетатов (3).

№	s, 3H, CH_3	d, 2H, -CH_2-	t, 1H, OH	Ароматические протоны	s, 1H, H-6	s, 1H, H-4	s, 1H, -NH-	Другие протоны
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Химический сдвиг, м.д.								
2{1}	2.60	4.82	5.52	7.02 – 7.12 (m, 2H) 7.59 (d, 1H, H-6)	8.39	8.99	9.68	2.25 (s, 3H, CH_3) 2.29 (s, 3H, CH_3)
2{2}	2.60	4.81	5.50	7.23 (d, 2H, H-3,5) 7.52 (d, 2H, H-2,6)	8.38	9.00	10.42	1.10 (d, 6H, $2CH_3$) 2.85 (m, 1H, CH)
2{3}	2.60	4.83	5.50	6.93 (d, 2H, H-3,5) 7.50 (d, 2H, H-2,6)	8.37	8.98	10.30	1.32 (t, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$) 4.01 (q, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$)
2{4}	2.61	4.85	5.35	6.95 (d, 1H, H-4) 7.22 – 7.40 (m, 2H) 7.67 (s, 1H, H-2)	8.39	9.03	10.38	3.00 (s, 3H, SCH_3)
2{5}	2.60	4.81	5.51	7.01 – 7.68 (m, 3H) 8.29 (t, 1H, H-3)	8.37	9.00	10.29	
2{6}	2.60	4.84	5.51	7.39 (d, 2H, H-3,5) 7.67 (d, 2H, H-2,6)	8.39	9.02	10.63	
2{7}	2.57	4.79	5.52	7.22 (m, 2H) 7.60 (m, 1H)	8.36	9.00	10.60	2.16 (s, 3H, CH_3)
2{8}*	2.68	4.81	5.38	7.00 (d, 1H, H-5) 7.48 (d, 1H, H-6) 7.78 (s, 1H, H-2)	8.33	9.09	10.32	3.88 (s, 3H, OCH_3)
2{9}	2.60	4.80	5.43	6.89 (s, 1H, H-3) 8.24 (s, 1H, H-6)	8.37	9.00	9.72	3.89 (s, 6H, $2OCH_3$)
2{10}	2.62	4.83	5.51	6.97 (d, 2H, H-3,5) 7.06 (d, 2H, H-3,5) 7.37 (d, 2H, H-2,6) 7.67 (d, 2H, H-2,6)	8.38	9.01	10.53	

Окончание таблицы 2.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2{11}*	2.67	4.84	5.38	6.96 (d, 2H, H-3,5) 7.28 (t, 2H, H-3,5) 7.36 (t, 1H, H-4) 7.42 (d, 2H, H-2,6) 7.52 (d, 2H, H-2,6)	8.32	9.08	10.22	5.07 (s, 2H, CH_2)
	s, 3H, CH_3	s, 3H, CH_3 (Ac)	s, 2H, -CH_2-	Ароматические протоны	s, 1H, H-6	s, 1H, H-4	Другие протоны	
3{1}	2.62	2.00 2.01	5.39	7.20 (d, 1H, H-5) 7.28 (s, 1H, H-3) 7.35 (d, 1H, H-6)	8.47	8.90	2.00 (s, 3H, CH_3) 2.37 (s, 3H, CH_3)	
3{2}	2.61	2.98 2.02	5.40	7.44 (s, 4H)	8.47	8.89	1.27 (s, 3H, CH_3) 1.30 (s, 3H, CH_3) 3.00 (m. 1H, CH)	
3{3}	2.60	1.97 2.01	5.40	7.07 (d, 2H, H-3,5) 7.43 (d, 2H, H-2,6)	8.47	8.87	1.34 (t, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$) 4.08 (q, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$)	
3{4}	2.63	1.99 2.04	5.41	7.30 (dt, 1H) 7.48 (m, 3H)	8.48	8.90	2.42 (s, 3H, SCH_3)	
3{5}	2.63	2.00 2.05	5.43	7.41 – 7.62 (m, 3H) 7.76 (td, 1H)	8.48	8.82		
3{6}	2.60	2.00 2.03	5.40	7.62 (dd, 4H)	8.48	8.88		
3{7}	2.61	2.00 2.05	5.40	7.31 (dd, 1H, H-2) 7.49 (t, 2H, H-5,6)	8.48	8.87	2.32 (s, 3H, CH_3)	
3{8}	2.60	2.00 2.08	5.40	7.33 (d, 1H, H-5) 7.59 (dd, 1H, H-6) 7.75 (d, 1H, H-2)	8.48	8.88	3.90 (s, 3H, OCH_3)	
3{9}	2.60	1.99 2.01	5.41	7.02 (s, 1H, H-3) 7.67 (s, 1H, H-6)	8.47	8.87	3.82 (s, 3H, OCH_3) 3.98 (s, 3H, OCH_3)	
3{10}	2.58	1.99 2.04	5.40	7.18 (m, 4H) 7.52 (m, 4H)	8.48	8.89		
3{11}	2.60	2.00 2.02	5.42	7.17 (m, 3H) 7.31 – 7.50 (m, 6H)	8.47	8.89	5.17 (s, 2H, CH_2)	

* - 500 MHz в DMSO-d_6 + CCl_4 (1:3)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления (т.пл.) измерены на приборе фирмы Бюхи (Buchi) (Швейцария) модель B-520. Спектры ^{1}H-ЯМР синтезированных соединений получены на спектрометрах фирмы Вариан (Varian) Gemini-200 (200 MHz) и Bruker DRX500 (500 MHz) в DMSO-d_6 или DMSO + CCl_4 (1:3), химические сдвиги приведены в шкале δ (м.д.). Внутренний стандарт – тетраметилсилан.

Аналитическую ТСХ проводили на силикагеле на алюминиевых пластинках Silufol UV_{254} (5 см × 15 см) (Kavalier, Czech Republic) или на стеклянных пластинках с 0.25 мм слоем силикагеля 60 F_{254} (Merck, Germany). Для хроматографической очистки использовали силикагель 5-40 μm (Chemapol, Czech Republic) и 63 μm (EM Science, USA). В соответствии с данными LC/MS для всех синтезированных соединений содержание основного вещества выше 95%.

5-Гидроксиметил-2-имино-8-метил-2*H*-пирано[2,3-c]пиридин-3-карбоксамид 1. Смесь 10.18 г (0.05 моль) пиридоксаля гидрохлорида и 4.2 г (0.05 моль) амида цианауксусной кислоты растворяли в 100 мл абсолютного метанола при незначительном нагревании. К теплому раствору (40 – 45°C) по каплям прибавляли 1.0 мл (0.1 моль) очищенного пиперидина. Реакционную массу выдерживали при данной температуре и постоянном перемешивании в течение 20 минут. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали метанолом, кристаллизовали из этанола. Выход 8.6 г (74%). Т.пл. 198–199 °C. ^{1}H ПМР, δ: 2.48 (s, 3H), 4.65 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 5.30 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 7.70 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

Общий метод получения 3-(5-N-R-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-5-гидроксиметил-8-метил-пирано[2,3-c]пиридин-2-онов2 *{1-12}*. Соответствую-

щий $N^{(4)}$-замещенный тиосемикарбазид (0.001 моль) растворяли при нагревании в 5 мл ледяной уксусной кислоты. В теплый раствор (30 – 40 °С) добавляли 0.23 г (0.001 моль) 5-гидроксиметил-2-имино-8-метил-2*H*-пирано[2,3-с]пиридин-3-карбоксамида (**1**) и кипятили с обратным холодильником в течение 20 – 30 минут. При охлаждении реакционной смеси образовывался обильный осадок, который отфильтровывали, промывали водой, этанолом и кристаллизовали из смеси этанол – диметилформамид.

Общий метод получения 3-[5-(ацетил-R-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-8-метил-2-оксо-2*H*-пирано-[2,3-*c*]пиридин-5-илметилацетатов 3*[1-12]***.** В колбу, содержащую 5 мл уксусной кислоты и 2 мл уксусного ангидрида помещали 0.001 моль соответствующего 3-(5-N-R-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-5-гидроксиметил-8-метил-2*H*-пирано[2,3-*c*]пиридин-2-она **2**. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения реакционной смеси содержимое колбы выливали в 40 мл ледяной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и кристаллизовали из смеси этанол – диметилформамид.

Работа выполнена при поддержке химической компании *Chemical Diversity Labs Inc.*, Сан-Диего, США.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Журавель И.А. и др.** Ж. орган. и фармацевтической химии. 2004. Т.2. Вып.1. С.11-16.
2. **Zhuravel' I.O. et al.** J. Heterocyclic Chem. 2004. V.41. P. 517-524.
3. **Klarer J., Behnisch R.** German Patent 832,891 (1952); Chem.Abstr., 19205 (1953).
4. http://www. ibmh. msk. su/PASS