

# Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2017

И. В. Украинец, Л. А. Гриневич, Т. В. Алексеева

## СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 7-ГИДРОКСИ-5-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-5Н- [1,3]ТИАЗОЛО[3,2-а]ПИРИМИДИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Национальный фармацевтический университет, Украина, Харьков.

Предложен эффективный метод получения и с помощью рентгеноструктурного анализа изучено пространственное строение этилового эфира 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты, представляющего интерес в качестве основы для синтеза новых потенциально биологически активных производных тиазоло[3,2-а]пиридинина, гидрированных в тиазольной части молекулы.

**Ключевые слова:** 2-амино-2-тиазолины; гетероциклические производные трикарбонил-метана; сложные эфиры; тиазоло[3,2-а]пиридинины.

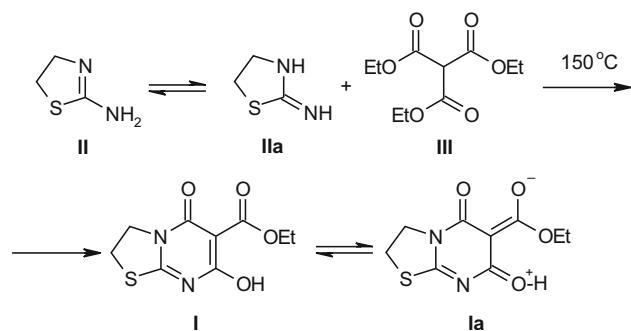
Тиазоло[3,2-а]пиридинины своим практически неограниченным синтетическим и фармакологическим потенциалом привлекают внимание многих исследователей, занятых поиском новых биологически активных веществ с последующим созданием на их основе более эффективных и безопасных лекарственных препаратов. Массу подтверждений этому факту можно обнаружить даже при беглом просмотре различных химических и медико-биологических информационных ресурсов. Так, например, на основе этой гетероциклической системы синтезированы эффективные противогрибковые [1], противомалярийные [2], антигипертензивные [3], противовоспалительные [4] и противомикробные [5] средства широкого спектра действия, включая микобактерии туберкулеза [6]. Весьма перспективны диуретики тиазоло[3,2-а]пиридинового ряда [7], антиоксиданты [8, 9], потенциальные противоопухолевые препараты [9 – 11], а также современные ингибиторы ацетилхолинэстеразы, пригодные для борьбы с болезнью Альцгеймера [12, 13], и антиапоптозных белков семейства Bcl-2 [14]. Но, пожалуй, самый большой интерес представляют выраженные противовирусные свойства тиазоло[3,2-а]пиридининов [2, 15]. Пристальное внимание к этой проблематике становится понятным, если учесть, что к сегодняшнему дню уже установлена вирусная природа возбудителей около 80 % инфекционных заболеваний человека. Более того, постепенно наукой накапливаются неопровергимые доказательства того, что зачастую именно вирусы являются истинной первопричиной развития целого ряда таких опасных болезней, которые с ними ранее ни этиологически, ни патогенетически вообще никак не связывались – рак, диабет, инфаркт миокарда, атеросклероз и другие [16].

Исходя из этого, целью нашей работы является разработка препартивного метода получения этилового эфира 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-5Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (I) — исходного продукта синтеза пока совершенно не изученных ни в химическом, ни в фармакологическом отношении тиазоло[3,2-а]пиридининов, гидрированных в тиазольной части молекулы. Важную часть исследования составляет детальное изучение структурных особенностей эфира I, которое дает возможность его последующую химическую модификацию проводить более успешно и целенаправленно.

В основе предложенного нами метода получения целевого эфира I лежит синтетическая схема, хорошо зарекомендовавшая себя в синтезе близких по строению этил-2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилатов [17], т.е. конденсация соответствующего гетариламина — в данном случае 2-амино-2-тиазолина (II) — с избытком триэтилметантрикарбоксилата (III) в подходящем инертном высококипящем растворителе. Вместе с тем новый метод имеет несколько принципиальных отличий, позволяющих в 1 стадию синтезировать I с хорошим выходом и чистотой. Во-первых, III предложено использовать в качестве не только ацилирующего и конденсирующего агента, но одновременно и в роли теплоносителя, что позволяет значительно упростить его регенерацию и за счет большого избытка избежать крайне нежелательного амидирования образовавшегося эфира I еще не вступившим в реакцию II.

Во-вторых, существенно изменен порядок введения исходных реагентов в реакцию, вместо традиционного постепенного нагревания реакционной смеси до температуры кипения, которое, как оказалось, в значительной степени способствует формированию ациклических триамидов метантикарбоновой кислоты [18],

предложено к предварительно уже нагретому до 150 °C III прибавлять раствор II в III и тем самым подавить указанную побочную реакцию.



В синтезе эфира I нами использована давно известная в органической химии тенденция 2-амино-2-тиазолинов реагировать с электрофилами в 2-иминоформе IIa. Несмотря на более выраженные нуклеофильные свойства кольцевых атомов азота, при ацилировании таких соединений производными монокарбоновых кислот, как правило, образуются 2 типа амидов [19]. В принципе, схожий результат теоретически возможен и при взаимодействии имина IIa с III. Тем не менее после первоначального *N*-ацилирования (независимо от того, по какому атому азота оно прошло), в дальнейшем реакция протекает исключительно по пути внутримолекулярного замыкания пиримидинового цикла и формирования в конечном итоге гидрированного тиазоло[3,2-*a*]пиридинда I.

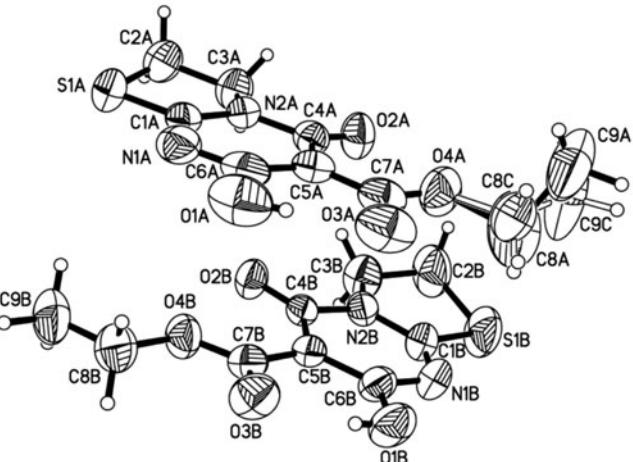
#### Экспериментальная химическая часть

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на спектрометре Varian Mercury-400 (США), рабочая частота 400 МГц, растворитель DMSO-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт тетраметилсилен. Элементный анализ проводили на микротехнологии EA-3000 (Великобритания).

Таблица 1

Длины связей (Å) в структуре эфира I

Связь	l, Å	Связь	l, Å
S(1A)-C(1A)	1,727(3)	S(1A)-C(2A)	1,797 (4)
N(1A)-C(1A)	1,304(4)	N(1A)-C(6A)	1,353 (4)
N(2A)-C(1A)	1,347(3)	N(2A)-C(4A)	1,419 (3)
N(2A)-C(3A)	1,463(4)	O(1A)-C(6A)	1,325 (4)
O(2A)-C(4A)	1,213(3)	O(3A)-C(7A)	1,240 (4)
O(4A)-C(7A)	1,302(4)	O(4A)-C(8C)	1,489 (6)
O(4A)-C(8A)	1,49(1)	C(2A)-C(3A)	1,512 (4)
C(4A)-C(5A)	1,449(4)	C(5A)-C(6A)	1,395 (4)
C(5A)-C(7A)	1,453(4)	C(8A)-C(9A)	1,53 (1)
C(8C)-C(9C)	1,496(8)	S(1B)-C(1B)	1,734 (3)
S(1B)-C(2B)	1,805(4)	N(1B)-C(1B)	1,296 (4)
N(1B)-C(6B)	1,362(4)	N(2B)-C(1B)	1,350 (3)
N(2B)-C(4B)	1,415(3)	N(2B)-C(3B)	1,452 (4)
O(1B)-C(6B)	1,310(3)	O(2B)-C(4B)	1,227 (3)
O(3B)-C(7B)	1,227(3)	O(4B)-C(7B)	1,322 (3)
O(4B)-C(8B)	1,465(3)	C(2B)-C(3B)	1,489 (4)
C(4B)-C(5B)	1,434(3)	C(5B)-C(6B)	1,405 (3)
C(5B)-C(7B)	1,455(3)	C(8B)-C(9B)	1,469 (5)



Строение эфира I в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50 % вероятностью.

Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям. Температуру плавления определяли в капилляре на цифровом анализаторе точек плавления SMP10 Stuart (Великобритания).

**Этиловый эфир 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-6-карбоновой кислоты (I).** К нагретому до 150 °C 6,31 мл (0,03 моль) III при интенсивном перемешивании прибавляют раствор 1,02 г (0,01 моль) II в 4,21 мл (0,02 моль) III с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси находилась в пределах 150 – 155 °C, а выделяющийся

Таблица 2  
Валентные углы (град.) в структуре эфира I

Валентный угол	ω, град.	Валентный угол	ω, град.
C(1A)-S(1A)-C(2A)	92,2(1)	C(1A)-N(1A)-C(6A)	115,3 (2)
C(1A)-N(2A)-C(4A)	122,5(2)	C(1A)-N(2A)-C(3A)	117,2 (2)
C(4A)-N(2A)-C(3A)	119,8(2)	C(7A)-O(4A)-C(8C)	113,7 (5)
C(7A)-O(4A)-C(8A)	127(1)	N(1A)-C(1A)-N(2A)	125,6 (3)
N(1A)-C(1A)-S(1A)	121,8(2)	N(2A)-C(1A)-S(1A)	112,6 (2)
C(3A)-C(2A)-S(1A)	108,8(2)	N(2A)-C(3A)-C(2A)	106,6 (3)
O(2A)-C(4A)-N(2A)	118,4(2)	O(2A)-C(4A)-C(5A)	128,9 (2)
N(2A)-C(4A)-C(5A)	112,6(2)	C(6A)-C(5A)-C(4A)	118,9 (3)
C(6A)-C(5A)-C(7A)	118,4(3)	C(4A)-C(5A)-C(7A)	122,7 (3)
O(1A)-C(6A)-N(1A)	113,5(3)	O(1A)-C(6A)-C(5A)	121,6 (3)
N(1A)-C(6A)-C(5A)	124,8(3)	O(3A)-C(7A)-O(4A)	121,3 (3)
O(3A)-C(7A)-C(5A)	122,7(3)	O(4A)-C(7A)-C(5A)	116,0 (3)
O(4A)-C(8A)-C(9A)	103,5(15)	O(4A)-C(8C)-C(9C)	102,5 (7)
C(1B)-S(1B)-C(2B)	90,9(2)	C(1B)-N(1B)-C(6B)	115,7 (2)
C(1B)-N(2B)-C(4B)	122,1(2)	C(1B)-N(2B)-C(3B)	116,0 (2)
C(4B)-N(2B)-C(3B)	121,7(2)	C(7B)-O(4B)-C(8B)	115,8 (2)
N(1B)-C(1B)-N(2B)	125,8(3)	N(1B)-C(1B)-S(1B)	121,4 (2)
N(2B)-C(1B)-S(1B)	112,8(2)	C(3B)-C(2B)-S(1B)	108,3 (2)
N(2B)-C(3B)-C(2B)	107,0(3)	O(2B)-C(4B)-N(2B)	117,6 (2)
O(2B)-C(4B)-C(5B)	129,1(2)	N(2B)-C(4B)-C(5B)	113,3 (2)
C(6B)-C(5B)-C(4B)	119,2(2)	C(6B)-C(5B)-C(7B)	117,9 (2)
C(4B)-C(5B)-C(7B)	122,9(2)	O(1B)-C(6B)-N(1B)	113,6 (2)
O(1B)-C(6B)-C(5B)	122,6(3)	N(1B)-C(6B)-C(5B)	123,8 (2)
O(3B)-C(7B)-O(4B)	121,7(2)	O(3B)-C(7B)-C(5B)	122,6 (2)
O(4B)-C(7B)-C(5B)	115,7(2)	O(4B)-C(8B)-C(9B)	108,0 (3)

этанол подстепенно отгонялся через подходящий дефлегматор без увлечения исходных реагентов. После прибавления всего II перемешивание продолжают в течение 1 ч при той же температуре. Затем дефлегматор меняют на нисходящий холодильник и отгоняют избыток II при пониженном давлении. К охлажденному остатку прибавляют 15 мл гексана и тщательно растирают. Выделившийся светло-желтый осадок эфира I отфильтровывают, промывают гексаном, сушат. Выход 2,08 г (86 %). Т. пл. 128 – 130 °C (этанол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , δ, м.д., (J, Гц): 13,23 (ущ. с, 1H, OH); 4,30 (т, 2H, J 7,7, CH<sub>2</sub>-S); 4,18 (к, 2H, J 7,0, COOCH<sub>2</sub>); 3,53 (т, 2H, J 7,7, CH<sub>2</sub>-N); 1,22 (т, 3H, J 7,0, CH<sub>3</sub>). C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  эфира I соответствует приписывающей ему структуре, но, к сожалению, в виду относительно малого количества протонсодержащих функциональных групп, полного представления о строении изучаемого соединения не дает. Поэтому нами предпринято рентгеноструктурное исследование, по результатам которого установлено, что в независимой части элементарной ячейки находится 2 молекулы эфира I (**A** и **B**), отличающиеся некоторыми геометрическими параметрами (см. рисунок, табл. 1, 2).

В обоих молекулах все неводородные атомы, за исключением C(2), C(8) и C(9), лежат в одной плоскости с точностью 0,03 Å. Пятичленный гетероцикл находится в конформации конверт. Отклонение атома C(2) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляет –0,27 Å в молекуле **A** и –0,37 Å в молекуле **B**. Образование достаточно сильной внутримолекулярной водородной связи O(1)-H(1O)…O(3) (H…O 1,78 Å в **A** и 1,80 Å в **B**, O-H…O 146° в **A** и 147° в **B**) приводит к удлинению связи O(3)-C(7) до 1,240(4) Å в **A** и до 1,227(3) Å в **B**, а связи C(5)-C(6) до 1,395(4) Å в **A** и до 1,405(3) Å в **B** по сравнению с их средними значениями [20] 1,210 и 1,326 Å соответственно. В то же время наблюдается укорочение связи C(5)-C(7) до 1,453(4) Å в **A** и до 1,455(3) Å в **B**, а связи O(1)-C(6) до 1,325(4) Å в **A** и до 1,310(3) Å в **B** (средние значения 1,464 и 1,333 Å соответственно). Такое перераспределение электронной плотности позволяет представить строение I в кристалле как суперпозицию 2 резонансных структур I и Ia с преимущественным вкладом первой из них.

Этильный заместитель в молекуле **A** разупорядочен по 2 конформациям с заселенностью 33:67 % вследствие вращения вокруг связи C(7)-O(4) и находится в *ap*-конформации относительно связи C(5)-C(7) [торсионный угол C(8)-O(4)-C(7)-C(5) составляет 174,0(5)° и –169,0(1)° соответственно]. Терминальная метильная группа этоксикарбонильного фрагмента имеет *ac*-ориентацию в минорном конформере и *ap*-ориентацию в преобладающем конформере относительно связи C(7)-O(4) [торсионный угол C(7)-O(4)-C(8)-C(9) – 123,0(2)° и –175,0(1)° соответственно]. В молекуле **B** этильный заместитель не разупорядочен и находится в *ap*-конформации относительно связи C(5)-C(7), а атом C(9) — в *ap*-конформации относительно связи

C(7)-O(4) [торсионные углы C(8)-O(4)-C(7)-C(5) 179, 2(2)°, C(7)-O(4)-C(8)-C(9) – 179, 4(3)°].

В кристалле молекулы эфира I образуют стопки вдоль кристаллографического направления (1 0 0), связанные слабой межмолекулярной водородной связью C(2a)-H(2aa)…O(3b)' (–x, 0,5 + y, 0,5 – z) (H…O' 2,37 Å, C-H…O' 150°). В кристалле обнаружены также укороченные межмолекулярные контакты H(9ac)…H(3bb)' (–1 – x, –y, –z) 2,28 Å (сумма вандерваальсовых радиусов 2,34 Å [21]), H(9ca)…C(9b)' (x – 1, y, z – 1) 2,81 Å (2,87 Å) и H(2bb)…O(2a)' (–1 – x, –y, –z) 2,43 Å (2,46 Å).

**Рентгеноструктурное исследование эфира I.** Кристаллы эфира I (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, M 242,25) моноклинные (этанол), при 20 °C  $a = 10,630(1)$ ;  $b = 21,343(2)$ ;  $c = 9,875(1)$  Å;  $\beta = 104,45(1)$ °;  $V = 2169,5(4)$  Å<sup>3</sup>;  $Z = 8$ ; пространственная группа P2<sub>1</sub>/c;  $d_{\text{выч}} = 1,483$  г/см<sup>3</sup>;  $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0,299$  мм<sup>–1</sup>; F(000) = 1008. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 9441 отражений (4913 независимых,  $R_{\text{int}} = 0,029$ ) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK<sub>α</sub> излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{макс}} = 55$ °).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [22]. При уточнении структуры налагались ограничения на длины связей в разупорядоченном фрагменте O-C<sub>sp3</sub> 1,46 Å и C<sub>sp3</sub>-C<sub>sp3</sub> 1,54 Å. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели «наездника» с  $U_{\text{изо}} = nU_{\text{экв}}$  неводородного атома, связанного с данным водородным ( $n = 1,5$  для метильной и гидроксильной групп и  $n = 1,2$  для остальных атомов водорода). Структура уточнена по  $F^2$  полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов до  $wR_2 = 0,157$  по 4836 отражениям ( $R_1 = 0,063$  по 3094 отражениям с  $F > 4\sigma$  ( $F$ ),  $S = 1,096$ ). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в таблицах 1 и 2 соответственно. Полная кристаллографическая информация по эфиру I депонирована в Кембриджском банке структурных данных, депонент № CCDC 1009989.

## ЛИТЕРАТУРА

1. M. M. Ghorab, A. I. El-Batal, *Boll. Chim. Farm.*, **141**(2), 110 – 117 (2002).
2. S. Fatima, A. Sharma, R. Saxena, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **55**, 195 – 204 (2012).
3. M. M. Ismail, N. A. El-Sayed, H. S. Rateb, et al., *Arzneimittelforschung*, **56**(5), 322 – 327 (2006).
4. C. M. Passarotti, M. Valenti, M. Marini, *Boll. Chim. Farm.*, **134**(11), 639 – 643 (1995).
5. H. H. Sayed, A. H. Shamroukh, A. E. Rashad, *Acta Pharm.*, **56**(2), 231 – 244 (2006).
6. V. U. Jean Kumar, Ö. Poyraz, S. Saxena, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**(5), 1182 – 1186 (2013).
7. A. Monge, V. Martinez-Merino, C. Sanmartin, et al., *Arzneimittelforschung*, **40**(12), 1349 – 1352 (1990).
8. M. M. Youssef, M. A. Amin, *Molecules*, **17**(8), 9652 – 9667 (2012).

9. A. A. Aly, A. B. Brown, M. Ramadan, et al., *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **343**(5), 301 – 309 (2010).
10. R. M. Mohareb, F. Al-Omran, R. A. Azzam, *Steroids*, **84**, 46 – 56 (2014).
11. T. P. Selvam, V. Karthick, P. V. Kumar, M. A. Ali, *Drug. Discov. Ther.*, **6**(4), 198 – 204 (2012).
12. K. R. Valasani, M. O. Chaney, V. W. Day, S. Shidu Yan, *J. Chem. Inf. Model.*, **53**(8), 2033 – 2046 (2013).
13. H. Zhi, C. Zhang, Z. Cheng, et al., *Med. Chem.*, **9**(5), 703 – 709 (2013).
14. Y. Xu, M. Zhou, Y. Li, et al., *Chem. Med. Chem.*, **8**(8), 1345 – 1352 (2013).
15. K. Ravendra Babu, V. K. Rao, Y. Nanda Kumar, et al., *Antiviral Res.*, **95**(2), 118 – 127 (2012).
16. A. Simmons, *Herpes*, **8**(3), 60 – 63 (2001).
17. I. V. Ukrainets, N. L. Bereznjakova, G. P. Petyunin, et al., *Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**(6), 729 – 739 (2007).
18. I. V. Ukrainets, O. V. Gorokhova, L. V. Sidorenko, N. L. Bereznjakova, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**(8), 1032 – 1037 (2006).
19. Р. Эльдерфилд (ред.), *Гетероциклические соединения*, Т. В, Иностранный литература, Москва (1961), сс. 538 – 541.
20. H.-B. Burgi and J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, Vol. 2, VCH, Weinheim (1994), pp. 741 – 784.
21. IO. B. Зефиров, *Кристаллография*, **42**(5), 936 – 958 (1997).
22. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 – 122 (2008).

Поступила 03.07.14

## **SYNTHESIS AND STRUCTURE OF ETHYL 7-HYDROXY-5-OXO-2,3-DIHYDRO-5H-[1,3]THIAZOLO[3,2-a]PYRIMIDINE-6-CARBOXYLATE**

I. V. Ukrainets, L. A. Grinevich, and T. V. Alekseeva

National University of Pharmacy, 61002 Kharkiv, Ukraine

An effective method of obtaining ethyl 7-hydroxy-5-oxo-2,3-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxylate has been developed and its spatial structure has been studied with the help of x-ray diffraction analysis. This ester is of being of interest as a basis for the synthesis of new potentially bioactive derivatives of thiazolo[3,2-a]pyrimidine hydrogenized in the thiazole moiety of the molecule.

**Keywords:** 2-amino-2-thiazolines; heterocyclic tricarbonylmethane derivatives; esters; thiazolo[3,2-a]pyrimidines.