

УДК 547.587.51: 547.791/792

СИНТЕЗ НОВИХ 3-ГЕТЕРИЛЗАМІЩЕНИХ 2H-ПИРАНО[2,3-с]ПИРИДИН-2-ОНІВ ТА 2-ІМІНІВ

П.Є.Шинкаренко, С.В.Власов, І.О.Журавель, С.М.Коваленко,
А.І.Федосов, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: shpe@ukr.net

Ключові слова: 2H-пірано[2,3-с]піридин; хіназолін-4-он; хіназолін-4-тіон;
тієно[2,3-d]піримідин-4-он; 1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид; рециклізація

Запропоновано новий підхід до синтезу 5-(гідроксиметил)-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-2-онів та 2-імінів, які містять у положенні 3 ядра хіназолін-4-ону, хіназолін-4-тіону, тієно[2,3-d]піримідин-4-ону та 1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксиду.

SYNTHESIS OF NOVEL 3-HETERYLSUBSTITUTED 2H-PYRANO[2,3-c]PYRIDIN-2-ONES AND 2-IMINES
P. Ye. Shynkarenko, S. V. Vlasov, I. O. Zhuravel, S. M. Kovalenko, A. I. Fedosov, V. P. Chernykh
A new approach to the synthesis of 2H-pyrano[2,3-c]pyridin-2-ones and 2-imines with the cycles of quinazolin-4-one, quinazolin-4-thione, thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one and 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide in the position 3 has been suggested.

СИНТЕЗ НОВЫХ 3-ГЕТЕРИЛЗАМЕЩЕННЫХ 2H-ПИРАНО[2,3-с]ПИРИДИН-2-ОНОВ И 2-ИМИНОВ
П.Е.Шинкаренко, С.В.Власов, И.А.Журавель, С.Н.Коваленко, А.И.Федосов, В.П.Черных
Предложен новый подход к синтезу 5-(гидроксиметил)-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-2-онов и 2-иминов, которые содержат в положении 3 ядра хиназолин-4-она, хиназолин-4-тиона, тиено[2,3-d]піримідин-4-она и 1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксида.

3-Заміщені 2H-бензопіран-2-они (кумарини) та їх ізостерні аналоги — 2H-бензопіран-2-іміни (2-імінокумарини) добре відомі як речовини, що проявляють різноманітну біологічну дію: протизапальну [1, 2], антимікробну та протигрибкову [3, 4], протипухлинну [5-7], а також широко використовуються в якості лазерних барвників [8, 9] та люмінесцентних індикаторів [10].

Використовуючи метод термічної рециклізації 2-імінокумаринів під дією динуклеофільних реагентів, ми успішно здійснили синтез кумаринів з ядрами хіназолін-4-(ті)ону [11, 12, 13, 14], тієно[2,3-d]піримідин-4-ону [15, 16, 17, 18, 19, 20] та 1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксиду в положенні 3 [21], що дозволило одержати ряд перспективних біологічно активних речовин.

З метою синтезу нових об'єктів для фармакологічного скринінгу нами була розглянута можливість побудови аналогічних азінопіранових систем (азакумаринів) з відповідними гетероциклічними замісниками.

Синтез похідних 3-гетерил-7-азакумаринів, подібно до 3-гетерилкумаринів, базується на двох принципових підходах: конденсації піридоксалу з метиленактивними похідними гетерилоцтових кислот (реакція Кньовенагеля) [22] та рециклізації 5-(гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксаміду під дією динуклеофільних реагентів [23, 24, 25, 26]. Останній метод забезпечує досить високі виходи кінцевих про-

дуктів, є ефективним і зручним у виконанні та практично не має обмежень у виборі реагентів.

Нами досліджено можливість використання рециклізаційних перетворень для синтезу нових 3-гетерилзаміщених 2H-пірано[2,3-с]піридин-2-онів з циклами хіназолін-4-ону, хіназолін-4-тіону, тієно[2,3-d]піримідин-4-ону та 1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксиду.

З огляду на попередній досвід проведення термічних рециклізаційних перетворень 2-імінокумаринів [11-21, 27-30] реакцію вихідного 5-(гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксаміду **1** з *o*-амінобензамідом, *o*-амінотіобензамідом та 2-амінотіофен-3-карбоксамідами (амінами Гевальда) проводили в киплячій оцтовій кислоті.

При взаємодії карбоксаміду **1** з *o*-амінобензамідом і *o*-амінотіобензамідом одержано 5-(гідроксиметил)-8-метил-3-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-2H-пірано[2,3-с]піридин-2-он **2** та його 4-тіоаналог **3** (схема 1).

У реакції карбоксаміду **1** з 2-аміно-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамідами нами виділено інтермедіати — продукти 2-*N*-заміщення **4a,b** та кінцеві продукти реакції — 2-[5-(гідроксиметил)-8-метил-2-оксо-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-іл]-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-они **5a,b** (схема 1). Першу стадію реакції проводили в середовищі крижаної оцтової кислоти при нагріванні. На відміну від попередніх

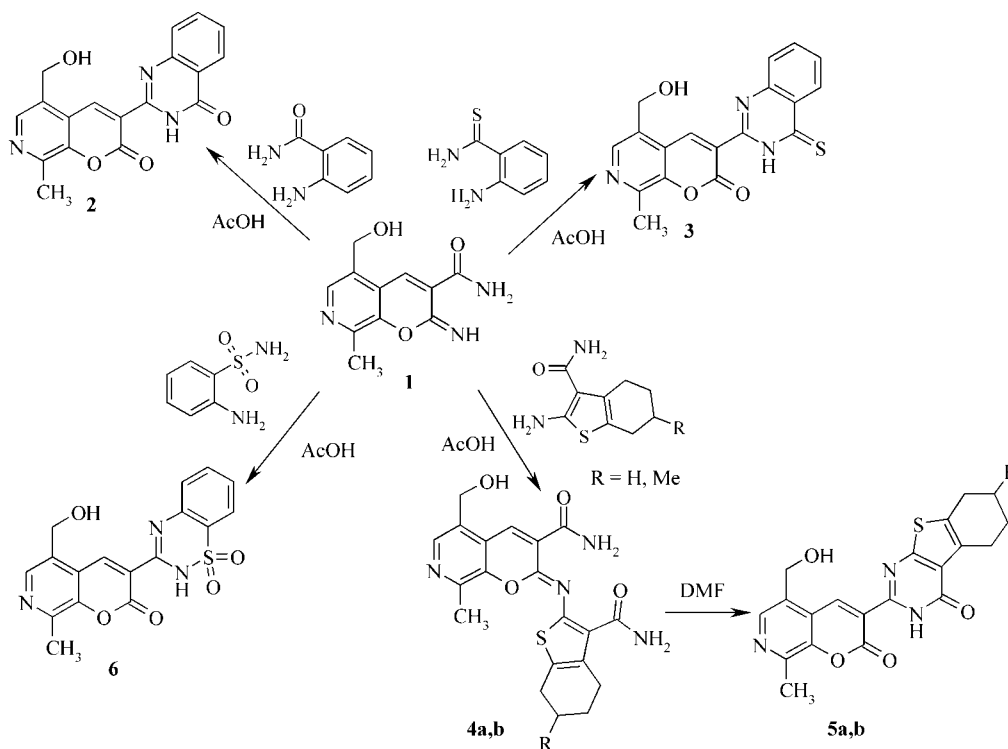


Схема 1

перетворень (за участю *o*-амінобензаміду та *o*-амінотіобензаміду) з реакційної суміші випадає осад напівпродукту **4**, який можна виділити і охарактеризувати. На другій стадії сполуки **4** піддають подальшому термічному перегрупуванню при нагріванні в диметилформаміді.

При проведенні аналогічної реакції з *o*-амінобензенсульфамідом нами одержано 3-(1,1-діоксидо-2*H*-1,2,4-бензотіадазин-3-іл)-5-(гідроксиметил)-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-2-он **6** (схема 1).

У відповідності із запропонованим механізмом рециклізації, який було розглянуто у попередніх роботах [11-30], карбоксамідна група 5-(гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-карбоксаміду є синтетичним попередником $C^{(2)}=O$ (лактонного) фрагменту у кінцевому 3-гетерил-7-азакумарині. Тому нами було зроблено припущення щодо можливості використання в рециклізаційних трансформаціях відповідного 3-тіоаміду.

У цьому випадку тіоамідна функція може розглядатися як попередник іміногрупи $C^{(2)}=NH$ (імінолактонного фрагменту) або тіоксогрупи $C^{(2)}=S$, тобто взаємодія 5-(гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-тіоаміду з динуклеофільними реагентами може привести до утворення як 3-гетерилзамішених 2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-2-імінів, так і до відповідних 2-тіонів.

Схожість фізико-хімічних властивостей 5-(гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-карбоксаміду та його 3-тіоамідного аналога визначила можливість проведення рециклізації, не змінюючи умов.

При нагріванні в крижаній оцтовій кислоті тіоаміду **7** з *o*-амінобензамідом і *o*-амінотіобензамідом нами виділено 2-[5-(гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-іл]хіназолін-4(3*H*)-он **8** (X=O) та його 4-тіоаналог **9** (X=S) з виходами 44% і 56%, відповідно (схема 2). Ймо-

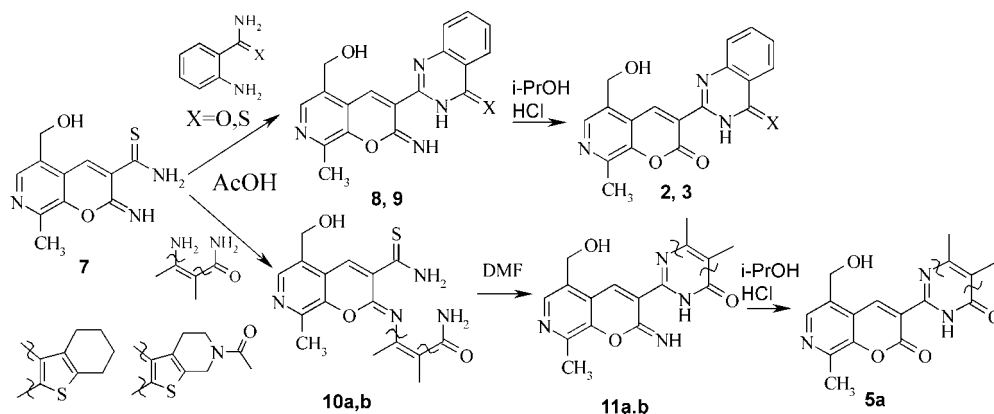


Схема 2

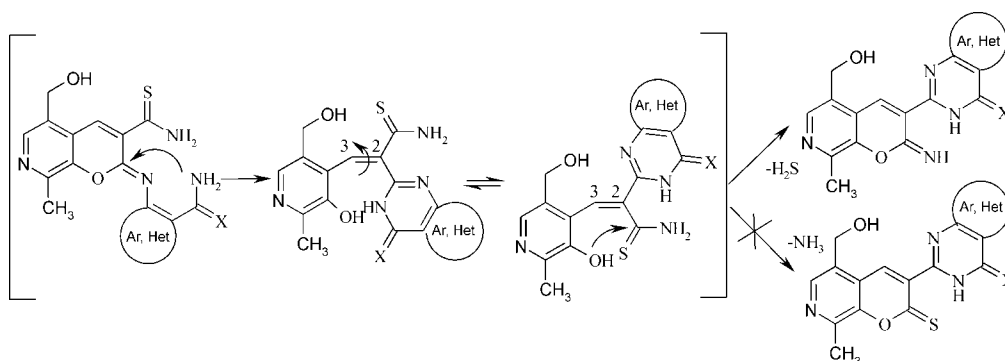


Схема 3

вірно, висока розчинність кінцевих продуктів реакцій за рахунок часткового протонування іміногрупи і подальшого сольволізу утвореного катіону не дала змоги виділити продукти **8** та **9** з більш високими виходами.

У реакції тіоаміду **7** з 2-амінотіофен-3-карбоксамідами нами виділено інтермедіати — продукти 2-*N*-заміщення **10a,b** та проведено їх подальшу термічну рециклізацію у середовищі безводного диметилформаміду з утворенням кінцевих продуктів реакції — 2-[5-(гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-іл]тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-онів **11a,b** (схема 2). Внаслідок гідролізу іміногрупи сполуки **11a** одержано відповідний оксопродукт **5a**.

Перебіг реакції по шляху утворення імінів **8, 9** та **11**, а не їх регіоконкурентних продуктів — кумарин-2-тіонів, свідчить про пріоритетність виділення молекули сірководню на стадії замикання піранового циклу (схема 3).

Слід зазначити, що екзоциклічні іміни **8, 9** та **11** є досить стійкими сполуками. Так, їх гідроліз з утворення 2-оксопохідних **2, 3** та **5** перебігає при кип'ятінні у суміші ізопропанолу та концентрованої хлороводневої кислоти.

Для всіх ¹H-ЯМР спектрів синтезованих сполук характерними є синглетні сигнали протонів у положеннях 4 (8.82-8.99 м.ч.) і 6 (8.24-8.43 м.ч.) заміщеного 2*H*-пірано[2,3-*c*]піридинового циклу і сигнали відповідної мультиплетності метильного замісника (синглет при 2.50-2.62 м.ч.), метиленового (дублет при 4.73-4.81 м.ч.) та гідроксильного фрагментів (триплет при 5.52-5.63 м.ч.).

В ¹H-ЯМР спектрах кінцевих продуктів **2, 3, 5, 6, 8, 9** та **11** також присутні сигнали ароматичних протонів фрагментів хіназолін-4-ону, хіназолін-4-тіону, 1,2,4-бензотіадіазин 1,1-діоксиду в межах δ 7.50-8.60 м.ч. та сигнали протонів NH в значно більш слабкому полі при δ 12.03-14.32 м.ч. Синглетний сигнал протону іміногрупи сполук **8, 9** та **11** спостерігається при δ 9.61-9.91 м.ч.

В ІЧ-спектрах **2, 3, 5a,b** та **6** добре виражені інтенсивні смуги валентних коливань лактонних С=О зв'язків (1725-1708 см⁻¹). Для всіх синтезованих сполук характерними є слабоінтенсивні смуги коливань νN—H піримідинового фрагменту, іміно, амідних та тіоамідних груп (3500-3150 см⁻¹),

а також сильні смуги коливань амідних С=О зв'язків (1680-1655 см⁻¹), які накладаються на більш слабкі смуги коливань зв'язків С=N.

Експериментальна частина

Температури плавлення (Т.пл.) визначені на приладі фірми "Buchi" модель В-520. Елементний аналіз (С, Н, N, S) здійснювали на приладі Euro EA-3000 фірми "EuroVector". Спектри ¹H-ЯМР синтезованих речовин записані на приладі "Varian WXR-200" (200 MHz) в DMSO-D₆, внутрішній стандарт — ТМС. Хімічні зсуви наведені в шкалі δ (м.ч.). ІЧ-спектри вимірювали на спектрофотометрах "Specord M80" і "Bruker Tensor-27" в табличках KBr.

Хромато-мас-спектри одержані на PE SCIEX API 150EX мас-спектрометрі. У відповідності з даними LC-MS для більшості синтезованих сполук вміст основної речовини становить понад 95%.

5-(Гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-карбоксамід **1** та 5-(гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-карбтіоамід **7** було одержано конденсацією піридоксалю з амідом або тіоамідом ціанооцтової кислоти відповідно до раніше описаних методик [23, 31, 32].

5-(Гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-карбтіоамід **7.** Вихід — 76%. Т.пл. — 195-197°C (р). ІЧ (см⁻¹): 3336, 3200, 1656, 1561, 1430; ¹H-ЯМР, δ, м.ч.: 2.50 (s, 3H, CH₃), 4.68 (d, *J*=5.2 Hz, 2H, CH₂), 5.47 (t, *J*=5.2 Hz, 1H, OH), 8.23 (s, 1H, H-6), 8.92 (s, 1H, H-4), 9.41 (s, 1H, =NH), 10.45 (s, 1H, CSNH₂), 11.45 (s, 1H, CSNH₂). Анал. для C₁₁H₁₁N₃O₂S: розр. N, 16.86; експ.: N, 16.75.

Загальна методика синтезу **2, 3, 8 та **9**.** До розчину 1 ммоль (0,14 г) 2-амінобензаміду або (0,15 г) 2-амінотіобензаміду в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають 1 ммоль (0,23 г) 5-(гідроксиметил)-8-метил-2-оксо-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-карбоксаміду або 1 ммоль (0,25 г) 5-(гідроксиметил)-8-метил-2-оксо-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-3-карбтіоаміду. Реакційну суміш кип'ятять впродовж 15 хв. Після охолодження осад відфільтровують, промивають водою і кристалізують із безводного ДМФА.

5-(Гідроксиметил)-8-метил-3-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-2*H*-пірано[2,3-*c*]піридин-2-он **2.** Вихід — 74%. Т.пл. — 303°C. ІЧ (см⁻¹): 3417, 3209,

1708, 1666, 1573, 1556, 1465; ^1H -ЯМР, δ , м.ч.: 2.62 (s, 3H, CH_3), 4.81 (d, $J=5.5$ Hz, 2H, CH_2), 5.59 (t, $J=5.5$ Hz, 1H, OH), 7.59 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.18 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H, H-6), 8.87 (s, 1H, H-4), 12.21 (br.s, 1H, NH). LC-MS: m/z (MH^+) 336. Анал. для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$: розр. N, 12.53; експ.: N, 12.55.

5-(Гідроксиметил)-8-метил-3-(4-тіоксо-3,4-дигідрокхіназолін-2-іл)-2H-пірано[2,3-с]піридин-2-он 3. Вихід — 81%. Т.пл. — 276-277°C (р). ІЧ (cm^{-1}): 3418, 3216, 1725, 1670, 1565, 1504, 1467; ^1H -ЯМР, δ , м.ч.: 2.62 (s, 3H, CH_3), 4.78 (s, 2H, CH_2), 5.60 (s, 1H, OH), 7.63 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H, H-6), 8.60 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H, H-4), 13.71 (br.s, 1H, NH). LC-MS: m/z (MH^+) 352. Анал. для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: розр. N, 11.96; експ.: N, 11.95.

2-[5-(Гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-іл]хіназолін-4(3H)-он 8. Вихід — 44%. Т.пл. — 275-277°C. ІЧ (cm^{-1}): 3413, 3137, 3034, 2859, 1651, 1553, 1466; ^1H -ЯМР, δ , м.ч.: 2.50 (s, 3H, CH_3), 4.75 (s, 2H, CH_2), 5.52 (s, 1H, OH), 7.52 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.10 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H, H-6), 8.91 (s, 1H, H-4), 9.61 (s, 1H, =NH), 14.00 (s, 1H, NH). LC-MS: m/z (MH^+) 335. Анал. для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$: розр. N, 16.55; експ.: N, 16.76.

2-[5-(Гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-іл]хіназолін-4(3H)-тіон 9. Вихід — 56%. Т.пл. — 270-273°C (р). ІЧ (cm^{-1}): 3184, 2839, 1655, 1599, 1562, 1505; ^1H -ЯМР, δ , м.ч.: 2.53 (s, 3H, CH_3), 4.80 (d, $J=4.7$ Hz, 2H, CH_2), 5.59 (t, $J=4.7$ Hz, 1H, OH), 7.60 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 8.28 (s, 1H, H-6), 8.52 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H, H-4), 9.91 (s, 1H, =NH), 15.79 (s, 1H, NH). LC-MS: m/z (MH^+) 351. Анал. для $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: розр. N, 15.80; експ.: N, 15.99.

Загальна методика синтезу 4a,b та 10a,b. При нагріванні до 30-40°C в 10 мл льодяної оцтової кислоти розчиняють 1,1 ммоль відповідного 2-аміно-тіофен-3-карбоксаміду. До розчину вносять 1 ммоль (0,23 г) 5-(гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2H-пірано[3,2-с]піридин-3-карбоксаміду або 1 ммоль (0,25 г) 5-(гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2H-пірано[3,2-с]піридин-3-карбтіоаміду і кип'ятять із зворотним холодильником впродовж 30 хв. Реакційну суміш охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають на фільтрі етанолом (2 по 20 мл).

2-[[3-(Амінокарбоніл)-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотієн-2-іл]іміно]-5-(гідроксиметил)-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксамід 4a. Вихід — 72%. Т.пл. > 300°C. ІЧ (cm^{-1}): 3337, 3197, 2930, 1674, 1608, 1448; ^1H -ЯМР, δ , м.ч.: 1.74 (s, 4H), 2.73 (m, 7H), 4.68 (s, 2H, CH_2), 5.51 (br.s, 1H, OH), 7.30 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.87 (s, 1H, H-4). LC-MS: m/z (MH^+) 413. Анал. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: розр. N, 13.58; експ.: N, 13.65.

2-[[3-(Амінокарбоніл)-6-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотієн-2-іл]іміно]-5-(гідроксиметил)-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-карбоксамід 4b. Ви-

хід — 84%. Т.пл. > 300°C. ІЧ (cm^{-1}): 3442, 3362, 3280, 3187, 2942, 2922, 1651, 1608, 1465; ^1H -ЯМР, δ , м.ч.: 1.03 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.34 (m, 1H, CH), 1.85 (m, 2H, CH_2), 2.73 (s, 3H, CH_3), 2.82 (m, 2H, CH_2), 4.68 (d, $J=5.1$ Hz, 2H, CH_2), 5.48 (t, $J=5.1$ Hz, 1H, OH), 7.27 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.84 (s, 1H, H-4). LC-MS: m/z (MH^+) 427. Анал. для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: розр. N, 13.14; експ.: N, 13.00.

2-[[3-(Амінокарбонотіоніл)-5-(гідроксиметил)-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-2-ілден]аміно]-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамід 10a. Вихід — 70%. Т.пл. — 238-240°C. ІЧ (cm^{-1}): 3405, 3168, 2931, 1625, 1433; ^1H -ЯМР, δ , м.ч.: 1.68 (s, 4H), 2.73 (s, 7H), 4.65 (d, $J=4.5$ Hz, 4H), 5.48 (t, $J=4.5$ Hz, 1H, OH), 7.17 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 8.28 (s, 1H, H-4), 10.16 (s, 1H), 10.37 (s, 1H). LC-MS: m/z (MH^+) 429. Анал. для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$: розр. N, 13.07; експ.: N, 13.05.

6-Ацетил-2-[[3-(амінокарбонотіоніл)-5-(гідроксиметил)-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-2-ілден]аміно]-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-3-карбоксамід 10b. Вихід — 63%. Т.пл. — 280-282°C. ІЧ (cm^{-1}): 3384, 2893, 1650, 1605, 1438; ^1H -ЯМР, δ , м.ч.: 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.77 (s, 3H, CH_3), 2.95 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.66 (m, 4H), 5.50 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, OH), 7.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H, H-6), 8.18 (s, 1H), 8.31 (s, 1H, H-4), 10.10 (s, 1H), 10.39 (s, 1H). LC-MS: m/z (MH^+) 472. Анал. для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$: розр. N, 14.22; експ.: N, 14.20.

Загальна методика синтезу 5a,b та 11a,b. В колбу із 5 мл безводного ДМФ вносять 0,5 ммоль відповідного напівпродукту 4 або 10. Суміш нагрівають до 140-150°C впродовж 1 год і охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають на фільтрі ізопропанолом.

2-[5-(Гідроксиметил)-8-метил-2-оксо-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-іл]-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он 5a. Вихід — 79%. Т.пл. — 301-302°C (р). ІЧ (cm^{-1}): 3403, 3208, 2925, 1711, 1666, 1536; ^1H -ЯМР, δ , м.ч.: 1.74 (s, 4H, 2 CH_2), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.75 (s, 2H, CH_2), 2.87 (s, 2H, CH_2), 4.81 (d, $J=4.6$ Hz, 2H, CH_2), 5.60 (t, $J=4.6$ Hz, 1H, OH), 8.40 (s, 1H, H-6), 8.90 (s, 1H, H-4), 12.03 (s, 1H, NH). LC-MS: m/z (MH^+) 396. Анал. для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: розр. N, 10.63; експ.: N, 10.63.

2-[5-(Гідроксиметил)-8-метил-2-оксо-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-іл]-7-метил-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он 5b. Вихід — 81%. Т.пл. > 300°C. ІЧ (cm^{-1}): 3390, 3216, 2925, 1714, 1665, 1535; ^1H -ЯМР, δ , м.ч.: 1.00 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.38 (m, 1H, CH), 1.88 (m, 2H, CH_2), 2.60 (s, 3H, CH_3), 2.80 (m, 2H, CH_2), 4.80 (d, $J=5.2$ Hz, 2H, CH_2), 5.58 (t, $J=5.2$ Hz, 1H, OH), 8.40 (s, 1H, H-6), 8.89 (s, 1H, H-4), 12.09 (s, 1H, NH). LC-MS: m/z (MH^+) 410. Анал. для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: розр. N, 10.26; експ.: N, 10.26.

2-[5-(Гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-с]піридин-3-іл]-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он 11a. Вихід — 75%. Т.пл.

> 300°C. ІЧ (см⁻¹): 3411, 3184, 2926, 1675, 1659, 1532; ¹H-ЯМР, δ, м.ч.: 1.73 (s, 4H, 2CH₂), 2.56 (s, 3H, CH₃), 2.74 (s, 2H, CH₂), 2.87 (s, 2H, CH₂), 4.73 (d, J=5.1 Hz, 2H, CH₂), 5.58 (t, J=5.1 Hz, 1H, OH), 8.27 (s, 1H, H-6), 8.86 (s, 1H, H-4), 9.70 (s, 1H, =NH), 14.18 (s, 1H, NH). LC-MS: m/z (MH⁺) 395. Анал. для C₂₀H₁₈N₄O₃S: розр. N, 14.56; експ.: N, 14.38.

7-Ацетил-2-[5-(гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-c]піридин-3-іл]-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піридин-4(3H)-он 11b. Вихід — 64%. Т.пл. — 285-287°C (p). ІЧ (см⁻¹): 3400, 3195, 2946, 1681, 1640, 1530, 1443; ¹H-ЯМР, δ, м.ч.: 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.51 (s, 3H, CH₃), 3.01 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.72 (m, 4H), 5.53 (s, 1H, OH), 8.24 (s, 1H, H-6), 8.89 (s, 1H, H-4), 9.75 (s, 1H, =NH), 14.32 (s, 1H, NH). LC-MS: m/z (MH⁺) 438. Анал. для C₂₁H₁₉N₅O₄S: розр. N, 15.41; експ.: N, 15.35.

3-(1,1-Діоксидо-2H-1,2,4-бензотіадіазин-3-іл)-5-(гідроксиметил)-8-метил-2H-пірано[2,3-c]піридин-2-он 6. До розчину 1 ммоль (0,17 г) *o*-амінобензенсульфаміду в 10 мл льодяної оцтової кислоти при температурі 40°C додають 1 ммоль (0,23 г) 5-(гідроксиметил)-8-метил-2-оксо-2H-пірано[2,3-c]піридин-3-карбоксаміду і кип'яють із зворотним холодильником впродовж 30 хв. Реакційну суміш охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують,

промивають на фільтрі водою (2 по 20 мл) і кристалізують із ДМФА. Вихід — 54%. Т.пл. — 239-240°C. ІЧ (см⁻¹): 3413, 3204, 3079, 2925, 1711, 1597, 1527, 1476; ¹H-ЯМР, δ, м.ч.: 2.55 (s, 3H, CH₃), 4.80 (d, J=4.6 Hz, 2H, CH₂), 5.63 (t, J=4.6 Hz, 1H, OH), 7.50 (m, 2H), 7.73 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H, H-6), 8.82 (s, 1H, H-4), 12.40 (s, 1H, NH). LC-MS: m/z (MH⁺) 372. Анал. для C₁₇H₁₃N₃O₅S: розр. N, 11.31; експ.: N, 11.30.

Висновки

Запропоновано новий підхід до синтезу 5-(гідроксиметил)-8-метил-2H-пірано[2,3-c]піридин-2-онів та їх 2-іміноаналогів, що містять у 3-ому положенні ядра 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, 4-ті-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, тієно[2,3-d]піримідин-4-ону, 1,2-дигідробензо[1,2,4]тіадіазин-1,1-діоксиду, шляхом рециклізації 5-(гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-c]піридин-3-карбоксаміду та 5-(гідроксиметил)-2-іміно-8-метил-2H-пірано[2,3-c]піридин-3-карбтіоаміду під впливом 1,5-*N,N*-динуклеофільних реагентів (*o*-амінобензаміду і *o*-амінотіобензаміду, 2-аміно-тіофен-3-карбоксамідів та *o*-амінобензенсульфаміду). Розглянуто ймовірний механізм перетворень.

Література

- Bylov I.E., Vasylyev M.V., Bilokin Y.V. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1999. — Vol. 34. — P. 997-1001.
- Ukhov S.V., Konshin M.E., Odegova T.F. // *Pharm. Chem. J.* — 2001. — Vol. 35. — P. 364-365.
- Manrao M.R., Goel R., Sethi R.K., Kalsi P.S. // *Ind. J. Heterocycl. Chem.* — 1995. — Vol. 4. — P. 231-232.
- Manrao M.R., Singh B., Sharma J.R., Kalsi P.S. // *J. Ind. Council Chem.* — 1996. — Vol. 12. — P. 38-41.
- Hadfield J.A., Pavlidis V.H., Perry P.J., McGown A.T. // *Anti-Cancer Drugs.* — 1999. — Vol. 10. — P. 591-595.
- Burke Terrence R., Lim Benjamin, Marquez V.E. et al. // *J. of Med. Chem.* — 1993. — Vol. 36. — P. 425-432.
- Asimov M.M., Nikitchenko V.M., Novikov A.I. et al. // *Chem. Phys. Lett.* — 1988. — Vol. 149. — P. 140-144.
- Yu J., Shiota Y. // *Chem. Lett.* — 2002. — Vol. 10. — P. 984-985.
- Liepour F., Foukaraki E., Deligeorgiev T.G., Katerinopoulos H.E. // *Cell Calcium.* — 2001. — Vol. 30. — P. 331-335.
- Bilokin Y.V., Kovalenko S.N., Bylov I.E., Chernykh V.P. // *Heterocycl. Commun.* — 1998. — Vol. 4, №3. — P. 257-259.
- Kovalenko S.M., Bylov I.E., Sytnik K.M. et al. // *Molecules.* — 2000. — №5. — P. 1146-1165.
- Коваленко С.Н., Былов И.Е., Белоконов Я.В., Черных В.П. // *XГС.* — 2000. — №9. — С. 1175-1181.
- Kovalenko S.M., Vlasov S.V., Silin O.V., Chernykh V.P. // *J. Sulfur Chem.* — 2009. — Vol. 30, №1. — P. 53-63.
- Vasylyev M.V., Bilokin Y.V., Branytska O.V. et al. // *Heterocycl. Commun.* — 1999. — Vol. 5. — P. 241-242.
- Bilokin Y.V., Vasylyev M.V., Branytska O.V. et al. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55. — P. 13757-13766.
- Kovalenko S.M., Vlasov S.V., Chernykh V.P. // *Synthesis.* — 2006. — Vol. 5. — P. 847-852.
- Kovalenko S.M., Vlasov S.V., Chernykh V.P. // *Heteroatom Chem.* — 2007. — Vol. 18. — P. 341-346.
- Kovalenko S.M., Vlasov S.V., Silin O.V. et al. // *J. Org. Pharm. Chem.* — 2010. — Vol. 8, №1. — С. 20-24.
- Shynkarenko P.E., Vlasov S.V., Kovalenko S.M. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2010. — Vol. 47, №4. — P. 800-806.
- Коваленко С.Н., Черных В.П., Шкарлат А.Е. и др. // *XГС.* — 1998. — №7. — С. 916-920.
- Zhuravel I.O., Kovalenko S.M., Zarembo O.V. et al. // *Synth. Commun.* — 2008. — Vol. 38, №21. — P. 3778-3784.
- Zhuravel I.O., Kovalenko S.M., Ivashchenko A.V. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2004. — Vol. 41, №4. — P. 517-524.
- Журавель И.А., Коваленко С.Н., Черных В.П., Шинкаренко П.Е. // *Химия и хим. технол.* — 2004. — Т. 47, №9. — С. 129-133.
- Zhuravel I.O., Kovalenko S.M., Ivashchenko A.V. et al. // *Synth. Commun.* — 2005. — Vol. 35, №12. — P. 1641-1647.
- Журавель И.О., Коваленко С.М., Черных В.П., Шинкаренко П.Е. // *ЖОФХ.* — 2006. — Т. 4, №4. — С. 22-24.
- Ситник К.М., Былов И.Е., Коваленко С.М. // *ЖОФХ.* — 2003. — Т. 01, №1-2. — С. 71-74.
- Kovalenko S.N., Vasylyev M.V., Sorokina I.V. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 1998. — Vol. 34. — P. 1664-1667.
- Kovalenko S.N., Zubkov V.A., Chernykh V.P. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 1996. — Vol. 32. — P. 186-192.
- Kovalenko S.N., Sytnik K.M., Nikitchenko V.M. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 1999. — Vol. 35. — P. 190-193.
- Zhuravel I.O., Kovalenko S.M., Ivashchenko A.V. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15, №24. — P. 5483-5487.
- Журавель И.О., Гращенкова С.А., Яковлева Л.В. та ін. // *ЖОФХ.* — 2006. — Т. 4, №3. — С. 25-30.

Надійшла до редакції 28.09.2010 р.