

# Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2003

Н. Н. Смоляр, Н. П. Изотова, С. В. Гресько, Ю. М. Ютилов

## СИНТЕЗ N<sup>5</sup>-(АРИЛКАРБАМОИЛ)МЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СПИНАЦЕАМИНА И 2-АЗАСПИНАЦЕАМИНА

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко  
Национальной академии наук Украины, Донецк

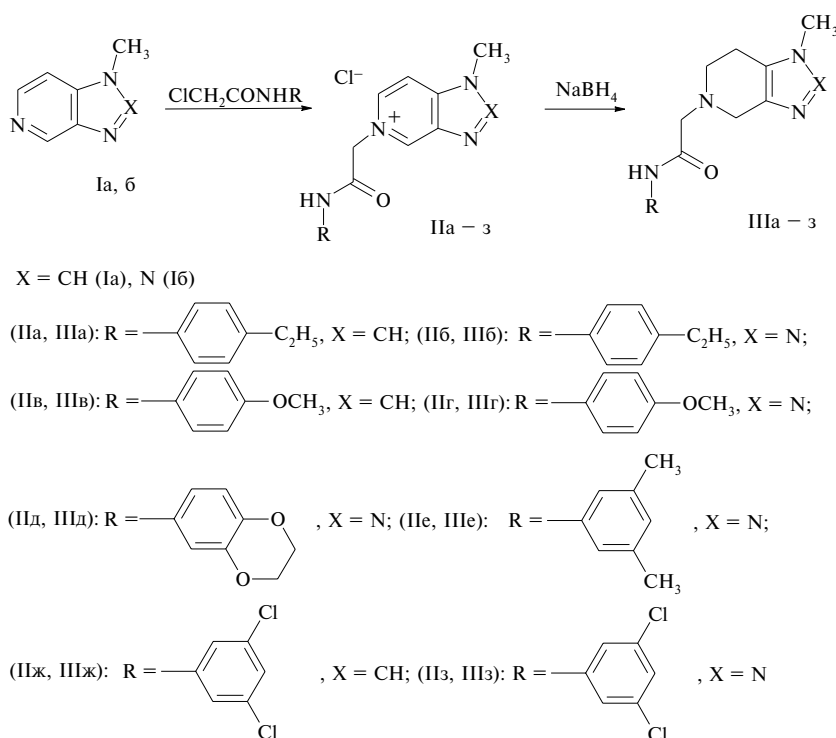
Высокая подвижность атома хлора, характерная для производных  $\alpha$ -хлорацетанилида в реакциях с различными аминами, позволила получить физиологически активные вещества, содержащие в своей структуре фрагменты имидазола, пиперазина, пиримидина, пиперидина, морфолина. Полученные соединения обладают анестезирующим, спазмолитическим, антивирусным видами действия [1 – 5].

Нам представлялось целесообразным получить N<sup>5</sup>-арилкарбамоилметильные производные спинацеамина и 2-азаспинацеамина, исходя из  $\alpha$ -хлорацетанилидов, для последующего исследования их фармакологических свойств. Известно, что производные спинацеамина и 2-азаспинацеамина обладают широким спектром фармакологического действия. Среди них обнаружены вещества с высокой антимикробной [6], антивирусной [7], антиконвульсивной [8], антисекреторной и противоязвенной активностью [9], а также вещества, проявляющие гипотензивное, антигипертензивное [10], се-

дативное, миорелаксирующее, антигипоксическое действие [11 – 13].

Используя тот факт, что  $\alpha$ -хлорацетанилиды при взаимодействии с пиридином легко образуют четвертичные соли [14], мы получили подобные соли 1-метил-имидазо[4,5-с]пиридина и -1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридина и восстановили их боргидридом натрия до N<sup>5</sup>-арилкарбамоилметильных производных спинацеамина и 2-азаспинацеамина. Так, при нагревании *m,n*-замещенных  $\alpha$ -хлорацетанилидов с 1-метилимидазо[4,5-с]пиридином (Ia) и его 2-азааналогом (Iб), в условиях, аналогичных приведенным в работе [14], образуются четвертичные соли (IIa – 3) с выходом 83 – 89 % (табл. 1). Строение полученных солей соответствует спектральным характеристикам их ЯМР <sup>1</sup>H спектров (табл. 2).

Восстановление полученных солей IIa – 3 осуществляли боргидридом натрия в спиртовой среде подобно тому, как получали N<sup>5</sup>-алкилпроизводные спинацеамина и 2-азаспинацеамина [15, 16]. Выходы пригото-



Хлориды 1-метил-N<sup>5</sup>-(арилкарбамоил)метил-имидазо[4,5-с]пиридиния, -1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридиния (Па – з) и продукты их восстановления (Ша – з)

Соединение	Исходное вещество	Выход, %	Т. пл., °С (растворитель для кристаллизации)	Брутто-формула
Па	Ia	86	250 – 252 (спирт)	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O
Пб	Iб	85	247 – 250 (спирт)	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O
Пв	Ia	90	230 – 232 (2-пропанол)	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Пг	Iб	83	242 – 245 (пропанол)	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
Пд	Ia	87	278 – 281 (пропанол)	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>
Пе	Iб	89	227 – 230 (спирт)	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O
Пж	Ia	85	267 – 270 (пропанол)	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O
Пз	Iб	88	250 – 253 (2-пропанол)	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O
Ша	Па	69	74 – 75 (гексан)	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O
Шб	Пб	67	73 – 75 (гексан)	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O
Шв	Пв	70	89 – 90 (гептан)	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Шг	Пг	68	84 – 85 (гептан)	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
Шд	Пд	71	69 – 70 (гексан)	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>
Ше	Пе	70	89 – 90 (гептан)	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O
Шж	Пж	69	79 – 80 (гексан)	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O
Шз	Пз	67	74 – 75 (гексан)	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O

ленных таким образом спинацеаминов и 2-азаспинацеаминов (Ша – з) составили 67 – 71 %. После перекристаллизации их из гексана или гептана выделены чистые кристаллические соединения, хорошо растворимые в спиртах, бензоле, хлороформе, эфире (табл. 1). Строение продуктов восстановления подтверждено данными ЯМР <sup>1</sup>H спектров. Так спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений Ша – з в сравнении с таковыми исходных солей Па – з имеют дополнительные сигналы метиленовых групп: 4-CH<sub>2</sub> (3,35 – 3,44 м. д.), 6-

CH<sub>2</sub> (2,93 – 3,01 м. д.) и 7-CH<sub>2</sub> (2,70 – 2,89 м. д.) (табл. 3).

## Экспериментальная часть

Чистоту синтезированных соединений и ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинах “Silufof UV-254” (спирт, обнаружение парами иода и в УФ-свете).

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H хлоридов 1-метил-N<sup>5</sup>-(арилкарбамоил)метил-имидазо[4,5-с]пиридиния и -1,2,3-триазоло[4,5-с]пиридиния (Па – з)

Соединение	Химический сдвиг, δ, м. д.						J, Гц
	N <sup>1</sup> -CH <sub>3</sub>	X (C <sup>2</sup> -H или N)	4-H	N <sup>5</sup> -R	6-H	7-H	
Па	4,17, с, 3H	8,86, с, 1H	9,56, с, 1H	1,21 т (3H, CH <sub>3</sub> ); 2,61 к (2H, CH <sub>2</sub> ); 5,90 с (2H, N <sup>5</sup> -CH <sub>2</sub> ); 7,16 д (2H, H <sup>3'</sup> , H <sup>5'</sup> , J 7,49 Гц); 7,56 д (2H, H <sup>2'</sup> , H <sup>5'</sup> , J 7,49 Гц)	8,86, д	8,30, д	7,00
Пб	4,59, с, 3H	N	10,12, с, 1H	1,22 т (3H, CH <sub>3</sub> ); 2,61 к (2H, CH <sub>2</sub> ); 6,05 с (2H, N <sup>5</sup> -CH <sub>2</sub> ); 7,17 д (2H, H <sup>3'</sup> , H <sup>5'</sup> , J 8,28 Гц); 7,57 д (2H, H <sup>2'</sup> , H <sup>5'</sup> , J 8,28 Гц)	9,02, д	8,51, д	7,00
Пв	4,15, с, 3H	8,30, с, 1H	9,54, с, 1H	3,78 с (3H, OCH <sub>3</sub> ); 5,89 с (2H, N <sup>5</sup> -CH <sub>2</sub> ); 6,85 д (2H, H <sup>3'</sup> , H <sup>5'</sup> , J 6,03 Гц); 7,55 д (2H, H <sup>2'</sup> , H <sup>6'</sup> , J 6,03 Гц)	8,86, д	8,79, д	7,00
Пг	4,57, с, 3H	N	10,09, с, 1H	3,78 с (3H, OCH <sub>3</sub> ); 6,01 с (2H, N <sup>5</sup> -CH <sub>2</sub> ); 6,88 д (2H, H <sup>3'</sup> , H <sup>5'</sup> , J 8,78 Гц); 7,56 д (2H, H <sup>2'</sup> , H <sup>6'</sup> , J 8,78 Гц)	9,02, д	8,48, д	6,40
Пд	4,56, с, 3H	N	10,47, с, 1H	4,25 с (4H, 2CH <sub>2</sub> ); 5,86 с (2H, N <sup>5</sup> -CH <sub>2</sub> ); 6,85 д (1H, H <sup>7'</sup> , J 8,63 Гц); 7,10 д (1H, H <sup>8'</sup> , J 8,63 Гц); 7,29 с (1H, CH <sup>5'</sup> ); 11,20 с (1H, N-H)	9,05, д	8,72, д	6,08
Пе	4,57, с, 3H	N	10,10, с, 1H	2,26 с (6H, 2CH <sub>3</sub> ); 6,03 с (2H, N <sup>5</sup> -CH <sub>2</sub> ); 6,77 с (1H, H <sup>4'</sup> ); 7,26 с (2H, H <sup>2'</sup> , H <sup>6'</sup> )	9,00, д	8,50, д	7,00
Пж	4,13, с, 3H	8,99, с, 1H	9,74, с, 1H	5,84 с (2H, N <sup>5</sup> -CH <sub>2</sub> ); 7,62 с (1H, H <sup>4'</sup> ); 7,81 с (2H, H <sup>2'</sup> , H <sup>6'</sup> ); 11,83 с (1H, N-H)	8,88, д	8,46, д	7,00
Пз	4,58, с, 3H	N	10,49, с, 1H	6,00 с (2H, N <sup>5</sup> -CH <sub>2</sub> ); 7,28 с (1H, H <sup>4'</sup> ); 7,82 с (2H, H <sup>2'</sup> , H <sup>6'</sup> ); 12,25 с (1H, N-H)	9,08, д	8,75, д	6,57

**Примечание.** Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений Па – г, Пе записаны в CD<sub>3</sub>COOD, а соединений Пд, ж, з — в DMSO-d<sub>6</sub>.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  1-метил- $\text{N}^5$ -(арилкарбамоил)метильных производных спинацеамина и 2-азаспинацеамина (Ша – з)

Соединение	Химический сдвиг, $\delta$ , м. д.					
	$\text{N}^1\text{-CH}_3$	X ( $\text{C}^2\text{-H}$ или N)	4- $\text{CH}_2$	$\text{N}^5\text{-R}$	6- $\text{CH}_2$	7- $\text{CH}_2$
Ша	3,60, с	9,15, с	3,37, с	1,25 т (3H, $\text{CH}_3$ ); 2,65 к (2H, $\text{CH}_2$ ); 3,75 с (2H, $\text{N}^5\text{-CH}_2$ ); 7,18 д (2H, $\text{H}^3$ , $\text{H}^5$ , J 8,15 Гц); 7,50 д (2H, $\text{H}^2$ , $\text{H}^6$ , J 8,15 Гц)	2,98, т	2,72, т
Шб	3,89, с	N	3,39, с	1,25 т (3H, $\text{CH}_3$ ); 2,65 к (2H, $\text{CH}_2$ ); 4,00 с (2H, $\text{N}^5\text{-CH}_2$ ); 7,19 д (2H, $\text{H}^3$ , $\text{H}^5$ , J 8,41 Гц); 7,49 д (2H, $\text{H}^2$ , $\text{H}^6$ , J 8,41 Гц)	3,01, т	2,82, т
Шв	3,73, с	9,11, с	3,35, с	3,56 с (3H, $\text{OCH}_3$ ); 3,80 с (2H, $\text{N}^5\text{-CH}_2$ ); 6,87 д (2H, $\text{H}^3$ , $\text{H}^5$ , J 8,68 Гц); 7,48 д (2H, $\text{H}^2$ , $\text{H}^6$ , J 8,68 Гц)	2,97, т	2,70, т
Шг	3,85, с	N	3,35, с	3,78 с (3H, $\text{OCH}_3$ ); 3,96 с (2H, $\text{N}^5\text{-CH}_2$ ); 6,85 д (2H, $\text{H}^3$ , $\text{H}^5$ , J 8,96 Гц); 7,44 д (2H, $\text{H}^2$ , $\text{H}^6$ , J 8,96 Гц)	2,98, т	2,78, т
Шд	4,00, с	N	3,38, с	4,27 с (2H, $\text{N}^5\text{-CH}_2$ ); 4,27 с (4H, $2\text{CH}_2$ ); 6,23 д (1H, $\text{H}^7$ , J 2,41 Гц); 7,23 д (1H, $\text{H}^8$ , J 2,41 Гц); 7,31 с (1H, $\text{H}^5$ )	3,01, т	2,82, т
Ше	3,90, с	N	3,39, с	2,33 с (6H, $2\text{CH}_3$ ); 4,01 с ( $\text{N}^5\text{-CH}_2$ ); 6,81 с (1H, $\text{H}^4$ ); 7,22 с (2H, $\text{H}^2$ , $\text{H}^6$ )	3,01, т	2,83, т
Шж	3,62, с	9,90, с	3,38, с	3,99 с (2H, $\text{N}^5\text{-CH}_2$ ); 7,41 с (1H, $\text{H}^4$ ); 7,84 с (2H, $\text{H}^2$ , $\text{H}^6$ )	2,93, т	2,73, т
Шз	3,81, с	N	3,44, с	4,00 с (2H, $\text{N}^5\text{-CH}_2$ ); 7,78 с (1H, $\text{H}^4$ ); 7,86 с (2H, $\text{H}^2$ , $\text{H}^6$ )	3,00, т	2,89, т

**Примечание.** Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений Ша – е записаны в  $\text{CDCl}_3$ , а соединений Шж, з — в ацетоне- $\text{d}_6$ .

Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам. Температуры плавления синтезированных соединений приведены в табл. 1. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений записаны на приборе “Gemini-200” с рабочей частотой 200 МГц в дейтероуксусной кислоте, дейтероацетоне, дейтерохлороформе, диметилсульфоксиде- $\text{d}_6$ .

Исходные  $\alpha$ -хлорацетанилиды получали по методу, приведенному в работе [17].

**Четвертичные соли Па – з.** Смесь 20 ммоль основания Ia или Ib и 20 ммоль соответствующего  $\alpha$ -хлорацетанилида нагревают при температуре 115 – 120° С в течение 4 – 5 ч. Затем реакционную массу охлаждают, растирают в эфире или ацетоне. Моно-четвертичную соль отфильтровывают, сушат в эксикаторе над  $\text{CaCl}_2$  и перекристаллизовывают из подходящего спирта (табл. 1).

**Производные спинацеамина и 2-азаспинацеамина (Ша – з).** К раствору 2 ммоль четвертичной соли Па – з в 20 мл 50 %-ного метилового спирта при интенсивном перемешивании при комнатной температуре прибавляют по частям 4 ммоль боргидрида натрия в течение 0,5 – 1,0 ч. Спустя сутки раствор выпаривают досуха при 50 – 60° С в вакууме водоструйного насоса. Продукт реакции экстрагируют бензолом и перекристаллизовывают из гексана или гептана (табл. 1).

## ЛИТЕРАТУРА

1. K. Krowicki, J. W. Lown, *J. Org. Chem.*, **52**(16), 3493 – 3501 (1987).
2. J. P. Chupp, and J. F. Olin., *J. Org. Chem.*, **32**(7), 2297 – 2303 (1967).
3. E. Epstein, and D. Kaminsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**(4), 1892 – 1895 (1958).
4. J. Lazar, and G. Bernath, *J. Heterocyclic. Chem.*, **27**(7), 1885 – 1892 (1990).
5. А. С. Лебедева, И. В. Чернякова, А. М. Лихошерстов, *Хим.-фарм. журн.*, **25**(2), 13 – 15 (1991).
6. G. G. Habermhel, and H. J. Preusser, *Z. Naturforsch.*, **256**(12), 1451 – 1452 (1970).
7. Ю. М. Ютилов, О. Г. Эйлазян, Т. В. Хабарова, *Хим.-фарм. журн.*, **23**(1), 56 – 59 (1989).
8. R. L. Williams and S. Neergaard, *J. Pharm. Sci.*, **71**(1), 119 – 120 (1978).
9. G. Arcari, L. Bernardi, G. Falconi, et al., Патент Великобритании 1524481 (1976); *РЖ Химия*, 40177П (1979).
10. Ю. М. Ютилов, И. Н. Тюренков, О. Г. Эйлазян, и др., *Наукові основи розробки лікарських препаратів: матеріали наукової сесії відділення хімії НАН України*, “Основа” Харків (1998), сс. 264 – 269.
11. Ю. М. Ютилов, Н. Н. Смоляр, М. Г. Абрамянц, *Поиск и разработка сердечно-сосудистых средств: материалы научно-практического семинара отделения химии НАН Украины*, Алушта (2001), сс. 49 – 51.
12. Ю. М. Ютилов, О. Г. Эйлазян, Л. И. Щербина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **23**(2), 160 – 163 (1989).
13. Ю. М. Ютилов, И. Н. Тюренков, Н. Н. Смоляр и др., *Хим.-фарм. журн.*, **28**(10), 58 – 60 (1994).
14. Ю. В. Светкин, А. Н. Минлибаева, Л. И. Вихрякова, *Ж. общ. химии.*, **32**(10), 3227 – 3230 (1962).
15. Ю. М. Ютилов, Н. Н. Смоляр, М. Г. Абрамянц, И. Н. Тюренков, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(1), 16 – 18 (2001).
16. Ю. М. Ютилов, Н. Н. Смоляр, *Ж. орган. химии*, **30**(3), 440 – 446 (1994).
17. V. C. Beard, W. J. Hickinbottom, *J. Chem. Soc.*, № 9, 2982 – 2986 (1958).

Поступила 02.12.02