



004609456

На правах рукописи

Ковальский Дмитрий Анатольевич

**Синтез некоторых
пиперидилпроизводных изохинолинов,
[1,6]нафтиридинов и их N-замещенных
в пиперидиновом фрагменте**

(02.00.03 – органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

30 СЕН 2010

Москва – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор

ПЕРЕВАЛОВ В. П.

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор

ГРАНИК В. Г.

кандидат химических наук, доцент

ПОПКОВ С. В.

Ведущая организация: Российский государственный аграрный университет - МСХА им. К. А. Тимирязева

Защита состоится ^{24 сентября} ~~июня~~ 2010 года в ^{10.00 ч} в *конференц-зале* на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 по химическим наукам в Российском Химико-Технологическом Университете им. Д.И. Менделеева по адресу: 125047, Москва, Миусская пл., д.9

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-информационном центре РХТУ им. Д.И.Менделеева

Автореферат разослан *20 авг* 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

БУХАРКИНА Т.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Известно большое количество производных изохинолина, проявивших разного рода биологическую активность, среди которых часть находится на различных стадиях клинических испытаний, либо используются в виде лекарства. Кроме того изохинолиновое ядро входит в состав важнейших алкалоидов. Поэтому целесообразно продолжать поиск новых соединений изохинолинового ряда, обладающих потенциальной биологической активностью. С этой точки зрения особенно интересно провести анализ веществ, построенных путем введения в ароматическое ядро новых фармакофорных фрагментов, способных к дальнейшей модификации, а также замены одного или нескольких атомов углерода на азот в ароматическом ядре.

Цель работы заключается в синтезе новых 3-(3-пиперидил)-, 3-(4-пиперидил)изохинолинов и изохинолин-1-онов, 7-(3-пиперидил)-, 7-(4-пиперидил)-[1,6]нафтиридинов и [1,6]нафтиридин-5-онов, а также в изучении возможной биологической активности данных соединений и их производных.

Научная новизна и практическая значимость. Изохинолин и пиперидин - одни из наиболее часто встречающихся фрагментов в известных биологически-активных веществах. Круг соединений, где бы изохинолин и пиперидин были бы объединены в единую молекулу посредством С-С связи, узок и мало изучен. Поэтому для изучения биологических свойств нами были синтезированы ранее неописанные N-вос-3-(3-пиперидил)- и N-вос-3-(4-пиперидил)изохинолины с различными заместителями в ароматическом ядре.

Для оценки влияния наличия дополнительного атома азота в ароматическом ядре были синтезированы новые аза-аналоги пиперидилизохинолинов – N-вос-7-(3-пиперидил)- и N-вос-7-(4-пиперидил)-[1,6]нафтиридины. Предложенный метод, основанный на ацилировании метильной группы циклогексилимина 2-метил-3-пиридинкарбальдегида, позволяет получить [1,6]нафтиридины, замещенные по положению 7, без использования металлокомплексного катализа.

Особое внимание уделено синтезу ранее неописанных пиперидилизохинолин-1-онов и пиперидил-[1,6]нафтиридин-5-онов. Следует ожидать, что присутствие амидного фрагмента придаст соединениям новые биологические свойства. Для изучения этого вопроса была реализована схема получения замещенных N-вос-3-(3-пиперидил)- и N-вос-3-(4-пиперидил)изохинолин-1-онов, а также N-вос-7-(3-пиперидил)- и N-вос-7-(4-пиперидил)-[1,6]нафтиридин-5-онов.

Кислотным гидролизом *вос*-группы получены пиперидилизохинолины, -изохинолоны, -нафтиридины и -нафтиридоны и использованы для модифицирования пиперидильного остатка действием кислот, альдегидов и сульфохлоридов.

Показано, что в ряду *N*-*вос*-3-пиперидилизохинолин-1-онов и *N*-*вос*-7-пиперидил-[1,6]нафтиридин-5-онов легко осуществимо введение различных заместителей в ароматические фрагменты путем превращение их в трифлаты с последующим палладий-катализируемым взаимодействием с *N*-нулеофилами.

В результате биологических испытаний новых соединений на биомишенях серотониновых, дофаминовых рецепторов, а также протеазных и киназных мишенях *in vitro* выявлены соединения, проявляющие противораковую активность и регулирующие аффективное поведение.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в журнале, включенном в перечень, рекомендованный ВАК для опубликования результатов диссертации. Результаты докладывались на международных конференциях:

Первый Европейский Конгресс по химии, Будапешт, Венгрия, 27-31 августа 2006 г.;

Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2009», Москва, 20-23 апреля 2009 г.

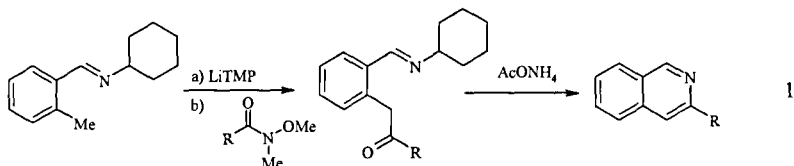
Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 200 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов; содержит 14 таблиц, 149 схем и список цитируемой литературы из 162 наименований.

Литературный обзор посвящен методам синтеза 3-замещенных изохинолинов.

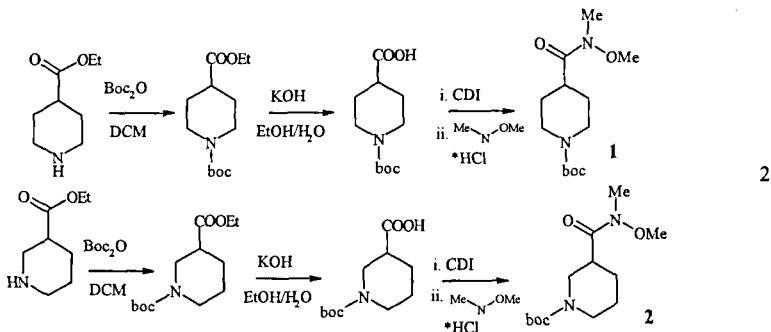
СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез 3-(3-пиперидил)-, 3-(4-пиперидил)изохинолина

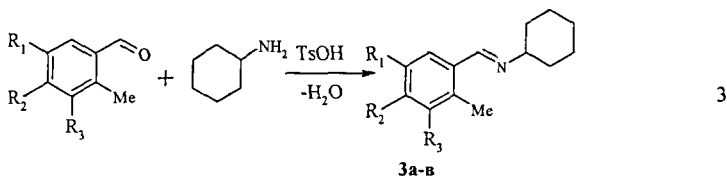
На основе анализа литературы в качестве наиболее подходящего метода синтеза 3-замещенных изохинолинов была выбрана схема, основанная на ацилировании метильной группы циклогексилиминов *o*-толуиловых альдегидов метоксиметиламидами карбоновых кислот (амидами Вайнреба) (схема 1):



Нами были использованы амиды никетовой и изоникетовой кислот (1,2), способных к модификации по аминогруппе. Соединения 1 и 2 синтезировали по схеме:



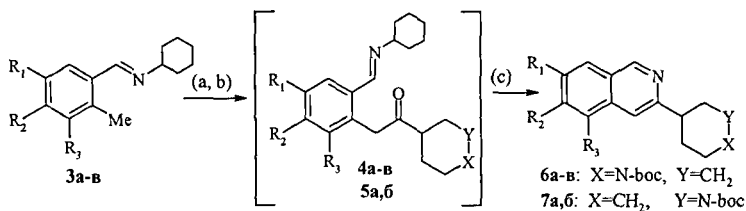
Циклогексилимины *o*-толуиловых альдегидов получены взаимодействием соответствующих альдегидов и циклогексиламина:



3а: R₁, R₂, R₃=H; **3б:** R₁=H, R₂=OMe, R₃=Me; **3в:** R₁=Me, R₂=Me, R₃=H;

Металлирование иминов **3а-в** проводили при -30±-20 °С с помощью 2,2,6,6-тетрамилпиперидила лития (LiTMP), последующая обработка реакционной массы амидами Вайнреба **1** и **2** позволила получить кетоны **4а-в** и **5а,б**. При нагревании

последних в водном растворе ацетата аммония были синтезированы изохинолины 6-7 с выходами 31-47% (схема 4):



4

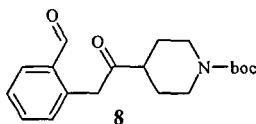
а: R₁, R₂, R₃=H; б: R₁=H, R₂=OMe, R₃=Me; в: R₁=Me, R₂=OMe, R₃=H;

(а) LiTMP, THF, -40 °С, (b) **1** или **2**, затем NH₄Cl, (с) NH₄OAc

Установлено, что при появлении в ароматическом кольце имина (помимо Me-группы в положении 2) дополнительных электронодоноров (Me и OMe для **3б**,**в**) происходит снижение выхода целевого продукта. При этом не наблюдается продуктов альтернативного ацилирования метильных групп в положениях 3 и 5 для иминов **3б** и **3в** соответственно, т.к. -C=N-фрагмент является ориентантом при металлизации Me-группы, обладающей относительно высокой CH-кислотностью.

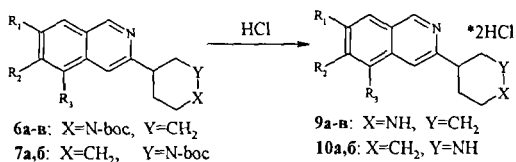
Нами показано, что для протекания реакции с удовлетворительными выходами требуются два эквивалента литиевого основания, так как при использовании одного эквивалента изохинолин **6а** был выделен с выходом лишь 6%.

Ряд авторов приводят данные в пользу образования кетонов типа **4-5** с сохранением циклогексилиминного фрагмента и указывают на обязательное кипячение данных кетонов в водном ацетате аммония до завершения реакции, то есть образования изохинолинового фрагмента. Нами же показано, что для формирования серии изохинолинов **6** и **7** требуется лишь кратковременная обработка раствором NH₄Cl (стадия с) без дальнейшего применения ацетата аммония, что говорит об образовании кетоальдегида, а не имина. Хромато-масс-спектральный анализ реакционной массы после металлизации до обработки NH₄Cl (соединения **4а**) доказал это предположение – в растворе преобладает соединение **8**:



Для получения NH-незамещенных пиперидилизохинолинов растворы соответствующих N-boc-производных **6-7** в изопропиловом спирте обрабатывали

диоксаном, насыщенным HCl. Выходы дигидрохлоридов соединений 9-10 практически количественные.



5

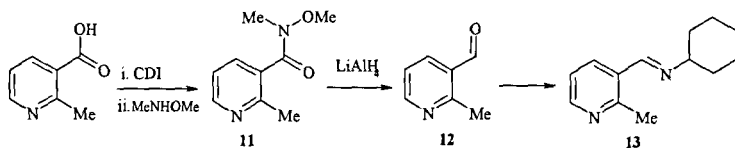
а: $R_1, R_2, R_3=H$; б: $R_1=H, R_2=OMe, R_3=Me$; в: $R_1=Me, R_2=OMe, R_3=H$;

2. Синтез 7-(3-пиперидил)-, 7-(4-пиперидил)-[1,6]нафтиридинов

В развитии схемы 1 нами были получены аза-аналоги соединений 9-10 – 7-(3-пиперидил)-, 7-(4-пиперидил)-[1,6]нафтиридины.

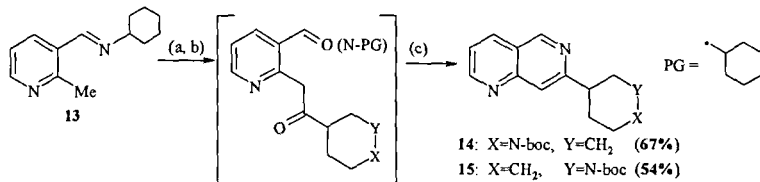
Введение атома азота в ароматическое ядро увеличивает гидрофильность и приводит к более высокой растворимости вещества в водных средах, что важно при биологических испытаниях. Кроме того, появление еще одного атома азота приводит к образованию дополнительной водородной связи, что усиливает связывание исследуемого вещества с белками в клетке.

Основание Шиффа **13** синтезировали на основе 2-метилпиридин-3-карбальдегида **12**. N,N-метилметокси-2-метилникотинамид **11**, полученный ацилированием N,O-диметилгидроксиламина 2-метилникотиновой кислотой, восстанавливали алмогидридом лития:



6

При выборе условий металлирования имина **13** были использованы диизопропиламид и 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития. Источниками пиперидильной компоненты выступили амиды **1** и **2**.

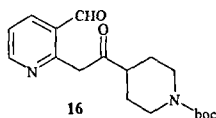


7

(a) LDA, THF, -60°C , (b) **1** или **2**, (c) NH_4Cl

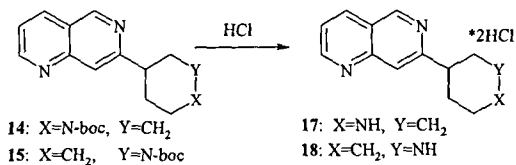
Мы показали, что наиболее эффективным основанием в данном процессе является диизопропиламид лития. Мы предположили, что реакции на схемах 4 и 8 протекают по одному механизму и поэтому использовали два эквивалента основания.

Хромато-масс-спектральный анализ реакционной массы до обработки NH_4Cl показал, что основным продуктом является соединение 16:



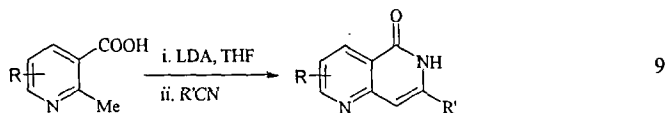
Указанный альдегид оказался способен к формированию второго пиридинового кольца, как и в случае пиперидилизохинолинов, после непродолжительной обработки раствором NH_4Cl . Дополнительное кипячение в системе $\text{NH}_4\text{OH-NH}_4\text{OAc}$ не меняет состава реакционной массы. При этом выход целевых продуктов 14, 15 оказался выше (на 15-20%), чем для их фенильных аналогов 6-7.

Кислотным гидролизом *boc*-группы соединений 14 и 15 в изопропиловом спирте были получены соответствующие дигидрохлориды 7-(3-пиперидил)- и 3-(4-пиперидил)-[1,6]нафтиридинов 17 и 18 с выходами 83% и 92%:

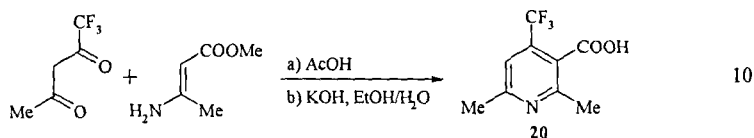


3. Синтез 7-(3-пиперидил)-, 7-(4-пиперидил)-[1,6]нафтиридин-5-онов

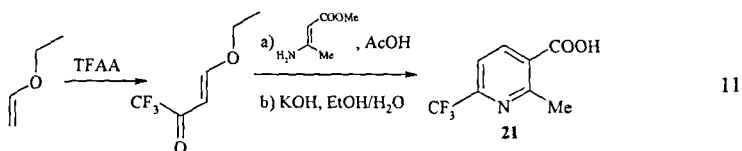
Для синтеза нафтиридонов нами была использована схема, основанная на металлировании 2-метилникотиновых кислот с последующей обработкой нитрилами:



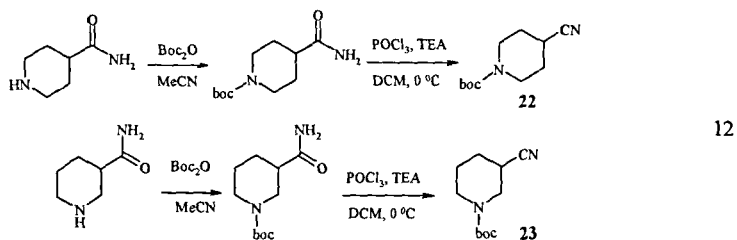
Наиболее доступными реагентами в этой схеме являются 2-метил- (19), 2,6-диметил-4-трифторметил- (20) и 2-метил-6-трифторметилникотиновая кислоты 21. Соединение 20 синтезировали по Бохману-Ратцу взаимодействием метиламинокротоната и 1,1,1-трифторацетилacetона, полученный эфир омыляли:



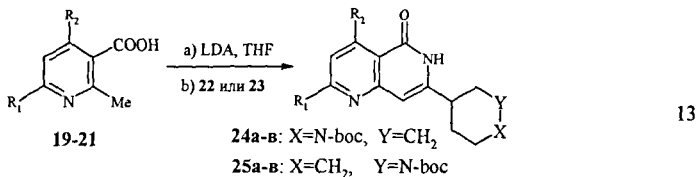
Продукт ацилирования этоксивинилового эфира трифторуксусным ангидридом (TFAA) конденсировали по Бохману-Ратцу с метиламинокротонатом, щелочным гидролизом сложного эфира получали 2-метил-6-трифторметилникотиновую кислоту **21**:



Для синтеза 3-циано- и 4-цианопиперидинов **22**, **23** (R'CN, схема (9)) были использованы нипекотамид и изонипекотамид, обработкой которых вос-ангидридом получали N-вос-защищенные производные. Используя хлорокись фосфора переводили амиды в нитрилы:



Металлирование 2-метилникотиновой кислоты **19** проводили в ТГФ при -60 ± -50 °С, но в случае трифторметилникотиновых кислот **20** и **21** требовалось охлаждение до -80 ± -85 °С, так как реакция сопровождается экзотермическим эффектом:



a) R₁, R₂=H, б) R₁=Me, R₂=CF₃, в) R₁=CF₃, R₂=H

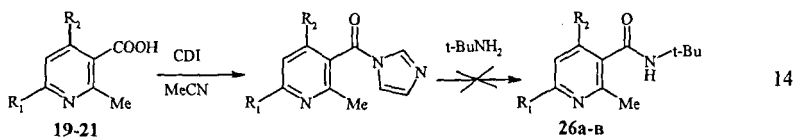
Следует отметить, что при реакции N-вос-3-цианопиперидина с кислотами **20** и **21** выход соответствующего нафтиридона ниже, чем в случае N-вос-4-цианопиперидина. Максимальные выходы для соединений **24a** и **25a** составили 51% и 45%, а в остальных

случаях это значение не превышало 16%. Улучшить результат заменой диизопропиламида лития на 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития не удалось.

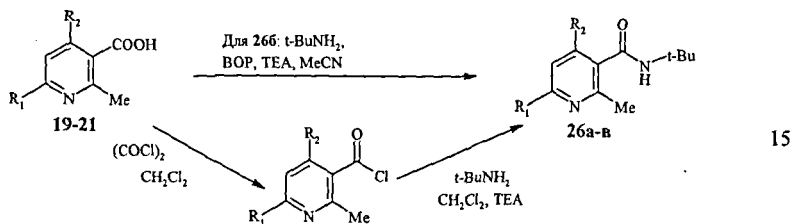
Низкий выход *N*-вос-пиперидилнафтиридонов **24-25** заставил искать альтернативные пути их получения. Один из них заключается в ацилировании *трет*-бутиламидов 3-метилпиридин-2-карбоновых кислот сложными эфирами бензойных кислот с последующей циклизацией в присутствии ацетата аммония.

В этом случае для синтеза нафтиридонов необходимы *трет*-бутиламиды кислот **19-21**.

N,N'-карбонилдиимидазол оказался неэффективным в качестве конденсирующего агента, так как приводит к имидазолидам, не реагирующим с *трет*-бутиламином:

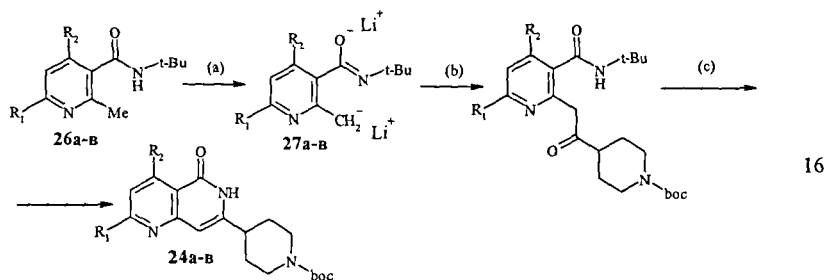


Поэтому кислоты **19-21** переводили в хлорангидриды действием оксалилхлорида, а затем обрабатывали в дихлорметане *трет*-бутиламином, но такой подход оказался применим только для кислот **19** и **21**. 2,6-диметил-4-трифторметилникотиновая кислота **20** при действии оксалилхлорида образует гидрохлорид, нерастворимый в дихлорметане, а хлористый тионил вызывает осмоление. Соответствующий *трет*-бутиламид **26б** удалось получить только с использованием реагента ВОР (2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-окси-трис-(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат).



а) $R_1, R_2 = H$; б) $R_1 = CH_3, R_2 = CF_3$; в) $R_1 = CF_3, R_2 = H$

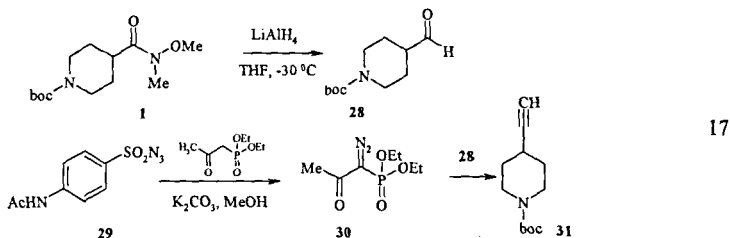
Металлирование амидов **26а-в** проводили диизопропиламидом лития в ТГФ при пониженной температуре, а образовавшиеся дианноны **27а-в** обрабатывали амидом **1**:



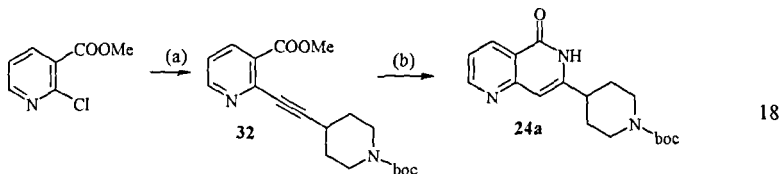
(a) LDA, THF, -65°C , (b) **1**, затем NH_4Cl , (c) NH_4OAc , AcOH

Нами показано, что для амида **26a** данная схема практически неосуществима ни при замене LDA на *n*-BuLi или *t*-BuLi, ни при варьировании температуры, так как образующийся дианион **27a** по-видимому неустойчив из-за относительно низкой CH -кислотности Me-группы в соединении **26a** по сравнению с CF_3 -содержащими амидами **26б,в**. Для соединений **24б** и **24в** выходы составляют 39% до 47%.

Иной способ получения 7-замещенных [1,6]-нафтиридинов заключается в циклизации *o*-этинилпиридин-3-карбоксилатов аммиака. Для реализации данной схемы нами был синтезирован N-boc-4-пиперидилацетилен:



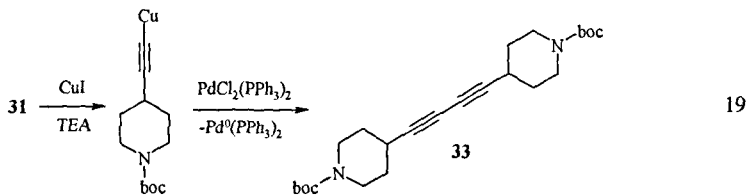
Далее в классических условиях реакции Соногаширы проводили взаимодействие метилового эфира 2-хлорникотиновой кислоты с ацетиленом **31**, а полученный продукт **32** нагревали в ТГФ, насыщенном NH_3 , в автоклаве:



(a) **31**, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5%), CuI (1%), TEA, б) NH_3 , THF, 120°C

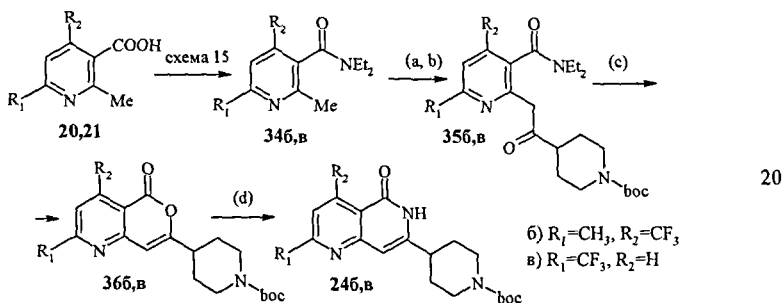
На первой стадии выход дизамещенного ацетилена **32** составил 37%, и повысить его заменой катализатора и растворителя не удалось. Реакция осложняется образованием

диацетилена **33**, наличие которого было зафиксировано методом хромато-масс-спектрометрии:



Стадия циклизации ацетилена **32** в нафтиридон **24а** проходила с выходом 54%, а общий выход продукта **24а** составил 20%.

Помимо вторичных амидов **26а-в** металлированию могут подвергаться и соответствующие диэтиламиды, при последующей обработке продуктов металлирования амидом **2** были получены кетоны **356,в**:



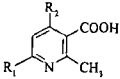
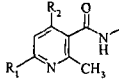
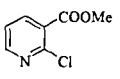
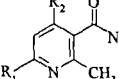
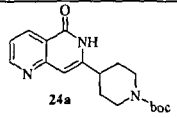
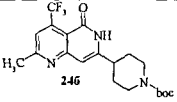
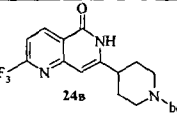
(а) LDA, THF, $-65\text{ }^\circ\text{C}$; (б) **2**; (с) AcOH, толуол, (д) NH_3 , EtOH, $90\text{ }^\circ\text{C}$

Выходы N-*boc*-7-пиперидил-пирано[4,3-*b*]пиридин-5-онов **366,в**, полученные из амидов **346,в**, составили 53% и 64%, а последующее нагревание их под давлением в этаноле, насыщенном NH_3 , привело к соединениям **246,в** с общим выходом 44% и 49%. Важно отметить, что можно миновать выделение пирано[4,3-*b*]пиридин-5-онов **366,в**, если проводить циклизацию соединений **356,в** в уксусной кислоте с добавлением 3-4 эквивалентов ацетата аммония.

В таблице 1 сведены для сравнения результаты синтеза N-*boc*-пиперидил-[1,6]нафтиридин-5-онов **24а-в** на основе замещенных пиридинов:

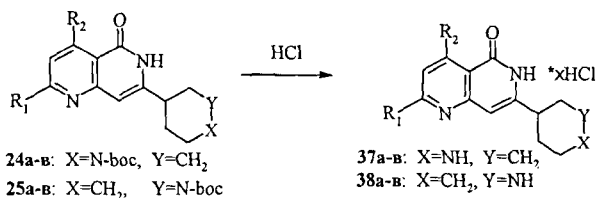
Таблица 1

Сравнение методов синтеза соединений 44а-в

Целевой продукт	Схема (13)	Схема (16)	Схема (18)	Схема (20)
	Исходный замещенный пиридин			
				
	51%	-	20%	-
	9%	47%	-	44%
	16%	39%	-	49%

Как следует из таблицы, что для синтеза соединения **24а** наиболее подходящей является одностадийная схема (13), но данный метод не пригоден для соединений **24б,в**, так как приводит к низким выходам. Напротив, схемы (16) и (20) обеспечивают близкие по значению выходы целевых продуктов.

Кислотным гидролизом *вос*-группы соединений **24-25** в изопропиловом спирте были получены 7-(3-пиперидил)- и 7-(4-пиперидил)-[1,6]нафтиридин-5-оны **37-38** практически с количественным выходом:

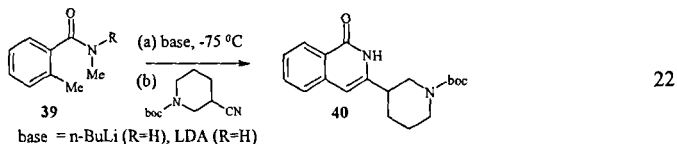


21

а) $R_1, R_2 = H$; б) $R_1 = Me, R_2 = CF_3$; в) $R_1 = CF_3, R_2 = H, x=1, 2$

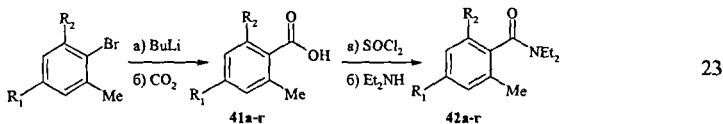
4. Синтез 3-(3-пиперидил)-и 3-(4-пиперидил)-изохинолин-1-онов

Для получения *N*-вос-пиперидилизохинолин-1-онов нами была опробована схема, основанная на металлизации моно- и диметиламида *o*-толуиловых кислот с последующей обработкой нитрилом **23**:

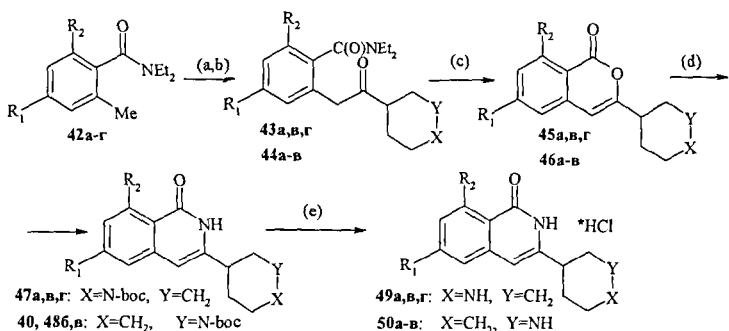


При использовании метиламида *o*-толуиловой кислоты (R=H) *N*-вос-3-(4-пиперидил)-изохинолин-1-он **40** по данным хромото-масс-спектрометрии в реакционной массе отсутствовал, положительный результат получен на основе диметиламида (R=Me), но соединение **40** было выделено с выходом только 16%. Такие результаты определили целесообразность синтеза *N*-вос-3-(4-пиперидил)-изохинолин-1-онов по схеме (20).

С этой целью исходя из замещенных 2-бромтолуолов были получены бензойные кислоты **41a-г**, из которых синтезировали диэтиламиды **42a-г**:



Металлирование амидов **42a-г** проводили при -70 °C *трем*-бутиллитием (схема 24). Установлено, что использование LDA и *n*-BuLi приводит к более низким выходам кетонов **43-44**, которые в индивидуальном виде не выделяли. После очистки методом флэш-хроматографии соединения **43-44** анализировали методом хромото-масс-спектрометрии и кипятили в уксусной кислоте до образования изокумаринов **45-46**. При обработке водным аммиаком при 90 °C изокумарины не удалось превратить в изохинолоны. К положительному результату привело нагревание соединений **45-46** до 120 °C в тетрагидрофуране, насыщенном NH₃. Выходы пиперидилизохинолонов **40**, **47-48** варьировались от 40% до 54% считая на исходные диэтиламиды **42a-г**. После удаления вос-группы получены гидрохлориды аминов **49-50** (схема 24).



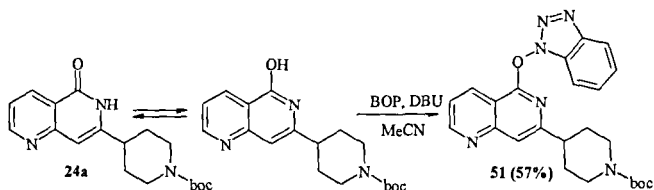
24

a: R₁=R₂=H; б: R₁=R₂=CH₃; в: R₁=OCH₃, R₂=H; г: R₁=F, R₂=H

(a) *t*-BuLi, THF, -65 °С; (b) 1 или 2; (c) AcOH, толуол, (d) NH₃, THF, 120 °С, (e) HCl

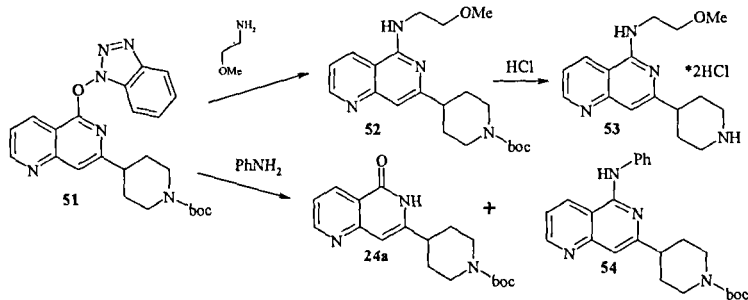
5. Синтез 5-амино-7-пиперидилнафтиридинов и 1-амино-3-пиперидилизохинолинов

Основной недостаток метода замены OH-группы в соединениях **24** на атом хлора с использованием POCl₃ или SOCl₂ заключается в неустойчивости boc-группы в данных условиях. Поэтому нами был синтезирован бензотриазолид **51** действием BOP-реагента и DBU (1,8-диазобис[5,4,0]ундец-3-ена) в качестве основания. Выход продукта **51** составил 57%:



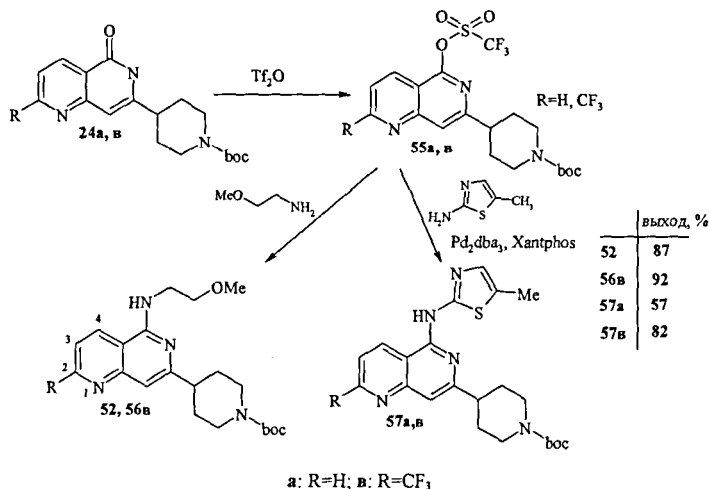
25

Взаимодействие бензотриазолида **51** с аминами проводили в диоксане при кипячении. Нами показано, что реакция с 2-метоксиэтиламином в диоксане протекает за 20-30 мин с выходом 82%, а последующее удаление boc-группы с образованием соединения **53** – с количественным выходом. В то же время замещение бензотриазольного фрагмента в соединении **51** анилином не идет ни в диоксане, ни диметилформамиде, а при повышенных температурах основным процессом является разложение соединения **51** до нафтиридона **24a**:



Отсутствие продукта **54**, вероятно, обусловлено низкой нуклеофильностью анилина, усиление которой возможно при переведении анилина в натриевую или литиевую соль. Предварительная обработка анилина гидридом натрия в ДМФА, а затем бензотриазолидом **51** показала, что целевой продукт **54** в этих условиях также отсутствует. Образование фениламинонафтиридина **54** было зафиксировано при использовании *N*-литийанилина, полученного действием *n*-BuLi на анилин.

CF₃SO₂-группа также способна замещаться под действием *O*-, *N*- и *C*-нулеофилов. При обработке нафтиридинов **24a,в** ангидридом трифторметансульфоновой кислоты в присутствии пиридина нами были синтезированы трифлаты **55a,в**:

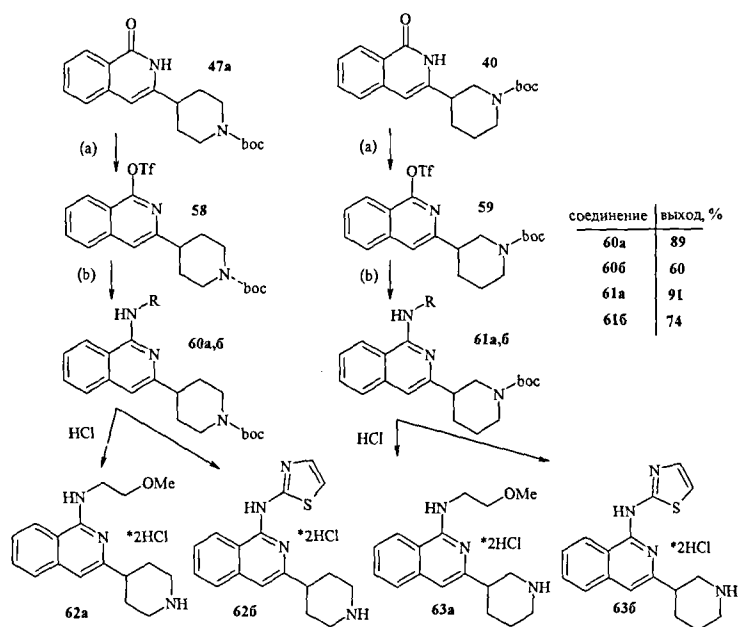


Мы показали, что TfO-группа в соединениях **55a,в** с высокими выходами замещается 2-метоксиэтиламином. Но кипячение трифлатов **55a,в** в диоксане с 2-амино-5-метилтиазолом приводит в основном к разложению до нафтиридинов **24a,в** и лишь к незначительному накоплению соединений **57a,в**. К положительному результату привело

проведение реакции в присутствии катализатора $\text{Pd}_2\text{dba}_3^1$ и лиганда Xantphos². В то же время, использование данной каталитической системы при взаимодействии трифлатов 55a, в с 2-метоксиэтиламином привело к более низкому выходу продуктов 52, 56в.

Выбор аминотиазола обусловлен тем, что соединения, содержащие фрагмент N-(2-тиазолил)-2-аминопиридина, относительно недавно зарекомендовали себя как эффективные ингибиторы протеинкиназ, что актуально при поиске противораковых препаратов.

Для сравнительной оценки влияния на биологическую активность атома азота в положении 1 нафтиридинов 52 и 56-57 мы синтезировали пиперидилизохинолины, содержащие 1-аминотиазолильный остаток в изохинолине. Для этого были получены трифлаты N-вос-3-(3-пиперидил)- и N-вос-3-(4-пиперидил)-изохинолинов 58, 59 (схема 28):



28

а) Tf_2O , пиридин, ДХМ; б) вариант 1: RNH_2 , Pd_2dba_3 , Xantphos, K_3PO_4 , диоксан;
вариант 2: RNH_2 (3-х кратный избыток), диоксан

При замещении TfO-группы в соединениях 58, 59 2-метоксиэтиламином и 2-аминотиазолом наблюдается та же закономерность, что и в нафтиридинах 55a, в: реакции

¹ dba – бис-дибензилиденацетон

² 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен

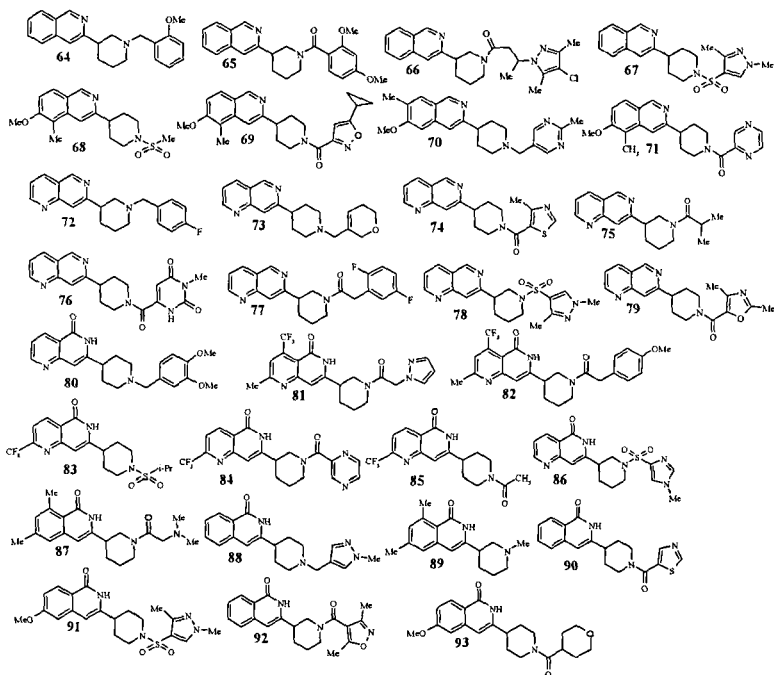
Бухвальда-Хартвига (стадия b) сопровождается частичным разложением трифлатов **58**, **59** до исходных изохинолонов **40**, **47a**. В тоже время нагревание с трехкратным избытком 2-метоксэтиламина без катализатора приводит почти к количественному выходу соединений **60a** и **61a**.

Нами показано, что лиганд *Xantphos* можно заменить не влияя на выход продуктов **57**, **60** и **61** на более доступный бис-2-дифенилфосфинофениловый эфир (*DPEphos*). Но использование иных каталитических систем, в том числе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ или $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в паре с трифенилфосфином либо с более основными трициклогексилфосфином, бис-дифенилфосфинопропаном, 1,1'-бис(дифенилфосфиноферроценом), оказалось малоэффективным, так как даже длительное кипячение реакционной массы приводило лишь к незначительному накоплению соединений **57a,в**, **60b** и **61b**. Замена K_3PO_4 на более сильное основание *t*-BuONa способствовало лишь ускоренному разложению трифлатов **55**, **58**, **59**.

6. Пиперидилизохинолины и -нафтиридины, замещенные по пиперидильному фрагменту. Биологические испытания

На основе полученных аминов **9-10**, **17**, **18**, **37-38** и **49-50** мы синтезировали различные амиды и третичные амины. В качестве исходных реагентов применяли кислоты, сульфохлориды и альдегиды, часть которых специально синтезировали. Выбор этих реагентов отвечает определенным требованиям. Во-первых, целевые соединения, некоторые примеры которых представлены ниже на схеме (29), имеют в составе несколько важных фармакофорных фрагментов. Во-вторых, эти соединения удовлетворяют правилу Липински, предъявляемому потенциальным биологически-активным веществам. Критериями отбора являются молекулярная масса (<500), расчетная растворимость, определяемая логарифмом отношения растворимости в октанолу к растворимости в воде ($\text{ClogP} < 5$), а также число доноров и акцепторов водородных связей, которых должно быть не больше 5 и 10 соответственно.

Восстановительное аминирование проводили в инертных апротонных растворителях с использованием альдегидов и триацетоксиборгидрида натрия. Амиды карбоновых кислот синтезировали на основе кислот с применением конденсирующих агентов [*N,N'*-карбонилдимидазол (*CDI*), 2-(1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафторборат (*TBTU*) и *ВОР*] в ацетонитриле. Амиды сульфокислот получали из сульфохлоридов в этаноле.



29

При исследовании биологических свойств полученных соединений в качестве мишеней были выбраны биологические объекты: рецепторы, относящиеся к классу GPCR (рецептор, сопряженный с G-белком), протеазные мишени и панель киназ. Выявлены пять соединений, среди которых три проявляют себя как ингибиторы киназ, а два обладают высокой степенью связывания с аденозиновыми рецепторами (табл.2).

Таблица 2

Результаты биологических испытаний

Соединение	Ингибирование, % (IC50, μM)		
	GSK 3B	LCK	ВТК
65	10		0.55
64	9	3.5	
66			0.9
Ингибирование A1, % (IC50, μM)			
81	100 (0.027)		
82	92 (0.001)		

Выводы

1. На основе реакций иминов *o*-толуиловых альдегидов и *N*-метокси-*N*-метиламидов никеотовой и изоникеотовой кислот синтезирован ряд новых *N*-вос-3-(3-пиперидил)- и *N*-вос-3-(4-пиперидил)изохинолинов с различными заместителями в ароматическом ядре.
2. Разработана методика синтеза новых *N*-вос-7-(3-пиперидил)- и *N*-вос-7-(4-пиперидил)-[1,6]нафтиридинов с использованием имида 2-метил-3-пиридинкарбальдегида и *N*-метокси-*N*-метиламидов никеотовой и изоникеотовой кислот.
3. Осуществлен синтез и разработана методика получения новых *N*-вос-7-(3-пиперидил)- и *N*-вос-7-(4-пиперидил)-[1,6]нафтиридин-5-онов с различными заместителями в ароматическом ядре на основе 2-метилникотиновых кислот.
4. Реализована схема получения ряда новых *N*-вос-3-(3-пиперидил)- и *N*-вос-3-(4-пиперидил)изокумаринов, а из них пиперидилпроизводных изохинолин-1-онов с различными заместителями в изохромоновом и изохинолоновом фрагментах с использованием диэтиламидов *o*-толуиловых кислот и *N*-метокси-*N*-метиламидов никеотовой и изоникеотовой кислот.
5. Кислотным гидролизом вос-группы синтезированы *N*-незащищенные пиперидилизохинолины, изохинолоны, нафтиридины и нафтиридоны, что открыло путь к модифицированию пиперидильного остатка с помощью кислот, альдегидов и сульфохлоридов.
6. Установлено, что для введения аминного фрагмента в положения 1 и 5 *N*-вос-3-пиперидилизохинолин-1-онов и *N*-вос-7-пиперидил-[1,6]нафтиридин-5-онов соответственно необходимо превращение исходных регентов в трифлаты гетаренов и последующее палладий-катализируемое или некаталитическое взаимодействие с *N*-нулеофилами.
7. В ходе работы получено 200 новых соединений. В данном ряду после биологических испытаний на биомишенях серотониновых, дофаминовых рецепторов, а также протеазных и киназных мишенях *in vitro* выявлены 3 соединения, проявляющие ингибирующую активность по отношению к киназам LCK, VTK и GSK 3 β , и 2 соединения, обладающие высоким процентом связывания с аденозиновыми рецепторами.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах

1. Ковальский Д.А., Первалов В. П. Синтез 3-(3-пиперидил)изохинолина и 3-(4-пиперидил)изохинолина. // Химия гетероциклических соединений. – 2009. – № 8, с. 1204–1213.
2. Ковальский Д.А., Первалов В.П. Синтез 7-(3-пиперидил)[1,6]нафтиридина и 7-(4-пиперидил)[1,6]нафтиридина. // Химия гетероциклических соединений. – 2009. – № 9, с. 1319–1323.
3. Ковальский Д.А., Первалов В.П. Синтез 7-(4-пиперидил)[1,6]нафтиридин-5-она и 3-(4-пиперидил)изохинолин-1-она. // Химия гетероциклических соединений. – 2009. – № 12, с. 1864–1869.

ООО «ВНИПР» 127644, Москва, Клязьминская ул., д.15 (495) 486-80-76
зак.№ 8003 от 30.06.2010 г. тираж 100 экз