

УДК 547.826.1

СИНТЕЗ 3-(ДИАЛКИЛАМИНО)-4-ГАЛОГЕНФУРО- [3,4-*c*]ПИРИДИН-1(3*H*)-ОНОВ

© 2020 г. С. В. Федосеев*, М. Ю. Беликов, О. В. Ершов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,
428015, Россия, г. Чебоксары, Московский пр. 15

*e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com

Поступила в редакцию 17 июня 2019 г.

После доработки 20 ноября 2019 г.

Принята к публикации 27 ноября 2019 г.

Взаимодействие 4-галоген-3-гидроксифуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов с ациклическими и алициклическими вторичными аминами в среде этилацетата в течение нескольких минут приводит к образованию 3-(диалкиламино)-4-галогенфуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов.

Ключевые слова: изоникотиновая кислота, 3-формилизоникотиновая кислота, фуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-оны, вторичные амины.

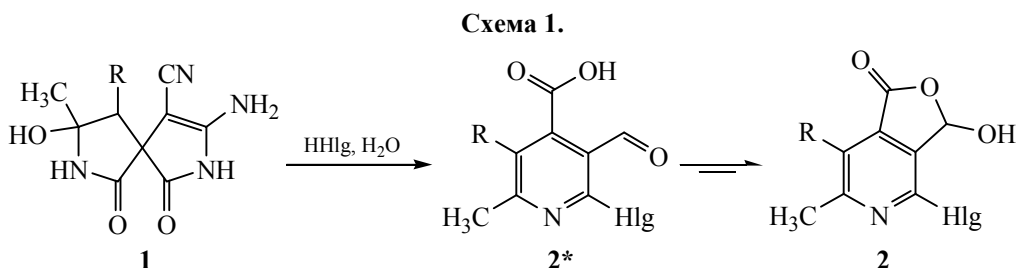
DOI: 10.31857/S0514749220010085

Производные никотиновой и изоникотиновой кислот находят разнообразное применение в медицине и биохимии в качестве препаратов первой линии для лечения туберкулеза [1], профилактики и лечения пролиферативных нарушений [2, 3], легочной артериальной гипертензии [4], эпилепсии, зависящей от витамина В₆ [5], модуляторов калиевых каналов [6], ингибиторов изоцитратдегидрогеназы [7], селективного низкомолекулярного антагониста TRPA1 [8], ингибитора энхансера гомолога zeste 2 [9], ингибиторов фактора свертывания крови IXa [10, 11], селективного антагониста P2X3-рецепторов [12, 13], аллостерических модуляторов мускаринового рецептора ацетилхолина M4 [14, 15], ингибитора вируса иммунодефицита человека [16, 17], ингибиторов транскрипционных факторов, индуцируемых гипоксией (HIF-2α) [18]. В настоящее время на основе производных никотиновой и изоникотиновой кислот получены препараты для лечения заболеваний и состояний, вызванных TRPA1 [19], соединения для ингибирования или предотвращения патологий, опосредованных клеточной адгезией и клеточной адгезией [20], молекулы, вызывающие селективную гибель раковых клеток за счет индуцироваия в них АФК [21], модуляторы белка-стимулятора генов интерферона (STING) [22], лиганды нуклеиновых кислот для нацеливания на расширение повторов cAG, связанных с болезнью Хантингтона [23], модуля-

торы соматостатина [24], селективные ингибиторы Янус-киназы JAK1 [25], положительные аллостерические модуляторы метаболитных рецепторов глутамата, в частности рецептор mGluR5 [26], селективные модуляторы аутофагии [27], агонисты APJ-рецептора [28], ингибиторы PDK1 [29]. Стоит отметить, что красители на основе вицинальных дикарбоксилпроизводных пиридина (цинхомероновая кислота) находят применение в области сенсбилизированных солнечных элементов [30].

Ранее нами показано, что образование производных изоникотиновой кислоты – 4-галоген-3-гидроксифуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов **2*** – происходит при взаимодействии 3-амино-8-гидрокси-1,6-диоксо-2,7-диаза Spiro[4.4]non-3-en-4-карбонитрилов **1** с галогеноводородными кислотами [31]. Отмечено, что для 3-формилизоникотиновой кислоты **2*** возможна линейно-циклическая таутомерия, при этом, согласно ЯМР спектроскопии, в растворах основной является полуацетальная циклическая форма **2** (схема 1).

С целью синтеза новых производных изоникотиновой кислоты и расширения синтетического потенциала соединений **2** была исследована их реакционная способность с ациклическими и алициклическими вторичными аминами. Обнаружено, что данное взаимодействие в среде этилацетата в течение нескольких минут приводит к обра-



зованию 3-диалкиламино-4-галогенфуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов **3a–f** с выходом 71–84% (схема 2).

Структура синтезированных соединений была доказана методами ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии.

В спектрах ^1H ЯМР присутствуют сигналы протонов алкильных заместителей аминного фрагмента в области 0.99–1.04 м.д. для диэтиламина и 1.42–2.79 м.д. для циклических представителей, сигналы протонов алкилов непосредственно при пиридиновом цикле – в области 2.54–3.14 м.д., сигналы прочих алкилов – в области 0.93–1.12 м.д. Сигнал протона при углероде фуранового цикла проявляется в области 6.49–6.73 м.д. Спектр ЯМР ^{13}C соединения **3d** характеризуется наличием сигналов углеродов, согласующихся с предлагаемой структурой. Для масс-спектров соединений **3a–f** характерны пики молекулярных ионов различной интенсивности, причем для хлорпиридинов **3a–d** характерно соотношение изотопов 1:3, а для бромпиридинов **3e, f** – 1:1.

Для образования соединений **3** можно предложить следующую схему превращений (схема 3).

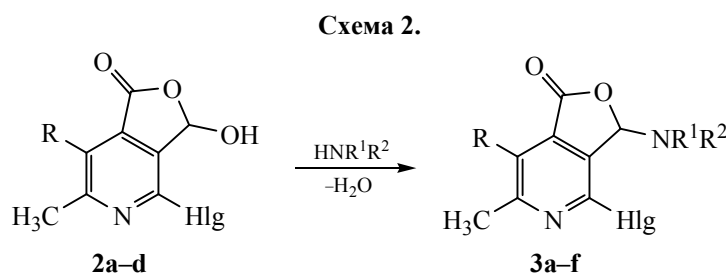
В случае открытой формы **2*** реакция может протекать через нуклеофильное присоединение вторичного амина по углероду альдегидной группы с образованием *гем*-аминоспирта **A**, дальнейшая внутримолекулярная гетероциклизация которого с

карбоксильной группой завершает формирование аминопроизводного **3**. Взаимодействие циклической формы соединения **2** со вторичным амином возможно и по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ через переходное состояние **B**, в одну стадию приводящее к конечной структуре **3**.

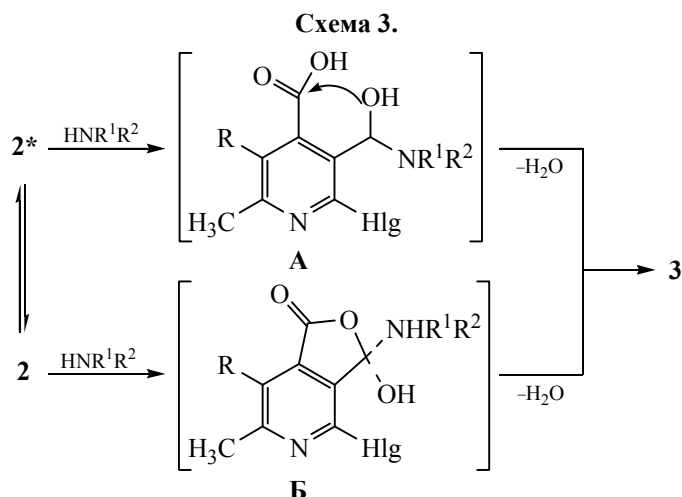
Таким образом, взаимодействие 4-галоген-3-гидроксифуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов **2** с ациклическими и алициклическими вторичными аминами в среде этилацетата за несколько минут приводит к образованию ранее не известных 3-диалкиламино-4-галогенфуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-онов **3a–f** выходом 71–84%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ (элюент – этилацетат) на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, проявляли с помощью УФ облучения, паров иода, термического разложения. Температуру плавления определяли на приборе OptiMelt MPA100. ИК спектры снимали на приборе ИК-Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота 500.13 (^1H) и 125.76 (^{13}C) МГц, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010 SE (электронный удар, 70 эВ).



2, Hlg = Cl, R = CH₃ (**a**), C₂H₅ (**b**), C₃H₇ (**c**); Hlg = Br, R = C₂H₅ (**d**); **3**, Hlg = Cl, R = CH₃, R¹ + R² = (CH₂)₄ (**a**), R = C₂H₅, R¹ + R² = (CH₂)₅ (**b**), R = C₃H₇, R¹ + R² = (CH₂)₅ (**c**), R¹ = R² = C₂H₅ (**d**); Hlg = Br, R = C₂H₅, R¹ = R² = C₂H₅ (**e**), R¹ + R² = (CH₂)₆ (**f**).



Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Perkin Elmer-2400.

6,7-Диметил-3-(пирролидин-1-ил)-4-хлорфуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-он (3а). К суспензии 0.213 г (1 ммоль) 3-гидроксифуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-она (2а) в этилацетате добавляли 3 капли соответствующего вторичного амина и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. По окончании реакции (ТСХ) реакционную массу упаривали, кристаллизовали из пропан-2-ола. Сушили в вакуум-эксикаторе над СаСl₂. Выход 0.223 г (84%), т.пл. 100–102°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1758, 1645, 1607, 1573, 1457. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 500.13 Гц), δ , м.д.: 1.73–1.77 м [4H, (CH₂)₂], 2.54 с (3H, CH₃), 2.55 с (3H, CH₃), 2.68–2.73 м (2H, NCH₂), 2.75–2.79 м (2H, NCH₂), 6.73 с (1H, CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 266 (8) [M , ³⁵Cl]⁺, 268 (3) [M , ³⁷Cl]⁺. Найдено, %: С 58.97; Н 5.84; N 11.16. С₁₃H₁₅ClN₂O₂. Вычислено, %: С 58.54; Н 5.67; N 10.50. M 266.73.

Соединения 3b–f получали аналогично.

6-Метил-3-(пиперидин-1-ил)-4-хлор-7-этилфуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-он (3b). Выход 0.238 г (81%), т.пл. 128–129°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1750, 1657, 1600, 1570, 1456. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 500.13 Гц), δ , м.д.: 1.12 т (3H, CH₃, J 7.5 Гц), 1.42–1.53 м (6H, 3CH₂), 2.58 с (3H, CH₃), 2.65–2.73 м [4H, N(CH₂)₂], 2.95–3.03 м (1H, CH₂), 3.06–3.14 м (1H, CH₂), 6.49 с (1H, CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 294 (20) [M , ³⁵Cl]⁺, 296 (7) [M , ³⁷Cl]⁺. Найдено, %: С 61.68; Н 6.71; N 9.65. С₁₅H₁₉ClN₂O₂. Вычислено, %: С 61.12; Н 6.50; N 9.50. M 294.78.

6-Метил-3-(пиперидин-1-ил)-7-пропил-4-хлорфуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-он (3с). Выход

0.240 г (78%), т.пл. 96–97°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1763, 1648, 1609, 1570, 1453. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 500.13 Гц), δ , м.д.: 0.93 т (3H, CH₃, J 7.3 Гц), 1.42–1.61 м (8H, 4CH₂), 2.57 с (3H, CH₃), 2.64–2.72 м [4H, N(CH₂)₂], 2.92–3.01 м (1H, CH₂), 3.02–3.09 м (1H, CH₂), 6.49 с (1H, CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 308 (14) [M , ³⁵Cl]⁺, 310 (4) [M , ³⁷Cl]⁺. Найдено, %: С 62.69; Н 7.11; N 9.37. С₁₆H₂₁ClN₂O₂. Вычислено, %: С 62.23; Н 6.85; N 9.07. M 308.81.

6-Метил-7-пропил-4-хлор-3-(диэтиламино)-фуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-он (3d). Выход 0.210 г (71%), т.пл. 98–99°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1716, 1621, 1602, 1559, 1457. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 500.13 Гц), δ , м.д.: 0.93 т (3H, CH₃, J 7.3 Гц), 0.99–1.04 м (6H, 2CH₃), 1.48–1.56 м (2H, CH₂), 2.58 с (3H, CH₃), 2.65–2.77 м [4H, N(CH₂)₂], 2.96–3.09 м (2H, CH₂), 6.67 с (1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, 125.76 Гц), δ , м.д.: 13.39, 13.87, 21.04, 22.60, 27.46, 42.12, 97.74, 134.28, 134.66, 136.76, 142.01, 160.26, 166.75. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 (6) [M , ³⁵Cl]⁺, 298 (2) [M , ³⁷Cl]⁺. Найдено, %: С 61.13; Н 7.28; N 9.71. С₁₅H₂₁ClN₂O₂. Вычислено, %: С 60.70; Н 7.13; N 9.44. M 296.80.

4-Бром-6-метил-3-(диэтиламино)-7-этилфуоро[3,4-*c*]пиридин-1(3*H*)-он (3е). Выход 0.249 г (76%), т.пл. 81–83°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1766, 1640, 1588, 1457. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 500.13 Гц), δ , м.д.: 1.01–1.04 м (6H, 2CH₃), 1.12 с (3H, CH₃, J 7.5 Гц), 2.59 с (3H, CH₃), 2.65–2.79 м [4H, N(CH₂)₂], 2.96–3.01 м (1H, CH₂), 3.05–3.12 м (1H, CH₂), 6.60 с (1H, CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 326 (19) [M , ⁷⁹Br]⁺, 328 (17) [M , ⁸¹Br]⁺. Найдено, %: С 51.74; Н 6.03; N 8.89. С₁₄H₁₉BrN₂O₂. Вычислено, %: С 51.39; Н 5.85; N 8.56. M 327.22.

3-(Азепан-1-ил)-4-бром-6-метил-7-этилфуоро-[3,4-с]пиридин-1(3H)-он (3f). Выход 0.286 г (81%), т.пл. 89–91°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1749, 1596, 1559, 1456. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 500.13 Гц), δ , м.д.: 1.12 с (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.45–1.67 м [8H, $(\text{CH}_2)_4$], 2.59 с (3H, CH_3), 2.67–2.82 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.94–3.02 м (1H, CH_2), 3.05–3.13 м (1H, CH_2), 6.60 с (1H, CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 352 (14) [M , ^{79}Br] $^+$, 354 (12) [M , ^{81}Br] $^+$. Найдено, %: С 54.89; Н 6.32; N 8.39. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 54.40; Н 5.99; N 7.93. M 353.26.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена за счет гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых, номер соглашения № 075-15-2019-738 (МК-5982.2018.3).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Timmins G.S., Master S., Rusnak F., Deretic V. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 3006–3009. doi 10.1128/AAC.48.8.3006-3009.2004
- Josey J.A., Wallace E.M., Han G. Амер. заявка US 2018140569. *C.A.* **2018**, *165*, 533260.
- Lücking U., Koppitz M., Lefranc J., Wortmann L., Wengner A.M., Siemeister G., Bömer U., Bader B., Lienau P. Междунар. заявка WO 2017121684. *C.A.* **2017**, *167*, 222282.
- Josey J.A., Wallace E.M., Du X., Goggin B. Междунар. заявка WO 2016145032. *C.A.* **2016**, *165*, 416470.
- Mohamed-Ahmed A.H.A., Wilson M.P., Albuera M., Chen T., Mills P.B., Footitt E.J., Clayton P.T., Tuleu C. *J. Pharm. Pharmacol.* **2017**, *69*, 480–488. doi 10.1111/jphp.12701
- Ahmad N., Anderson C., Arumugam V., Asgian I.L., Camp, J.L., Fanning L.T.D., Hadida Ruah S.S., Hurley D., Schmidt Y., Shaw D., Sheth U.J., Thomson S.A. Междунар. заявка WO 2019014352. *C.A.* **2019**, *170*, 220091.
- Yang J. Междунар. заявка WO 2018010142. *C.A.* **2018**, *168*, 179346.
- Chen H., Volgraf M., Do S., Kolesnikov A., Shore D.G., Verma V.A., Villemure E., Wang L., Chen Y., Hu B., Lu A.-J., Wu G., Xu X., Yuen P.-W., Zhang Y., Erickson S.D., Dahl M., Brotherton-Pleiss C., Tay S., Ly J.Q., Murray L.J., Chen J., Amm D., Lange W., Hackos D.H., Reese R.M., Shields S.D., Lyssikatos J.P., Safina B.S., Estrada A.A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3641–3659. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b00117
- Marx M.A., Lee M.R., Galemno R.A., Bobinski T.P. Пат. 10266542 (**2019**). США. *C.A.* **2019**, *169*, 379248.
- Sakurada I., Endo T., Hikita K., Hirabayashi T., Hosaka Y., Kato Y., Maeda Y., Matsumoto S., Mizuno T., Nagasue H., Nishimura T., Shimada S., Shinozaki M., Taguchi K., Takeuchi K., Yokoyama T., Hruza A., Reichert P., Zhang T., Wood H.B., Nakao K., Furusako S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2622–2628. doi 10.1016/j.bmcl.2017.03.002
- Sakurada I., Hirabayashi T., Maeda Y., Nagasue H., Mizuno T., Xu J., Zhang T., Smith C., Parker D. Междунар. заявка WO 2015160636. *C.A.* **2015**, *163*, 617864.
- Jung Y.-H., Kim Y. O., Lin H., Cho J.-H., Park J.-H., Lee S.-D., Bae J., Kang K.M., Kim Y.-G., Pae A.N., Ko H., Park C.-S., Yoon M.H., Kim Y.C. *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, *8*, 1465–1478. doi 10.1021/acchemneuro.6b00401
- Cho J.-H., Jung K.-Y., Jung Y., Kim M.H., Ko H., Park C.-S., Kim Y.-C. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 811–830. doi 10.1016/j.ejmech.2013.10.026
- Clausen D.J., Fells J.I., Kozlowski J.A., Liu P., Mazzola R.D. Jr. Междунар. заявка WO 2018226545. *C.A.* **2018**, *170*, 108464.
- Bao J., Gao X., Knowles S.L., Li I.C., Lo M.M.-C., Mazzola Jr.R.D., Ondeyka D.L., Stamford A.W., Zhang F. Пат. EP 3394061 (**2018**). Европ. *C.A.* **2018**, *167*, 139844.
- Eastman K.J., Parcella K.E., Peese K., Kad-Ow J.F., Naidu N.B. Междунар. заявка WO 2015126765. *C.A.* **2015**, *163*, 363304.
- Peese K., Wang Z., Kadow J.F., Sivaprakasam P., Naidu N.B. Пат. 3114129. Европ. *C.A.* **2017**, *163*, 363281.
- Jin B., Dong Q., Hung G. Междунар. заявка WO 2018031680. *C.A.* **2018**, *168*, 265109.
- Beaumier F., Dery M., Larouche-Gauthier R., Chen H., Shore D., Villemure E., Volgraf M., Hu B., Lu A., Cridland A., Ward S. Междунар. заявка WO 2018096159. *C.A.* **2018**, *169*, 40351.
- Lin L.S., Doherty G., Shah S.K., Chang L.L., Haggmann W.K., Mumford R.A. Пат. 6855708 (**2005**). США. *C.A.* **2005**, *138*, 90079.
- Wilke J., Kawamura T., Watanabe N., Osada H., Ziegler S., Waldmann H. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 1453–1461. doi 10.1016/j.bmc.2017.11.009
- Banerjee M., Middy S., Basu S., Ghosh R., Pryde D., Yadav D., Shrivastava R., Surya A. Междунар. заявка WO 2018234808. *C.A.* **2018**, *170*, 136135.
- Thadke S.A., Perera J.D.R., Hridya B.K., Shaikh A.Y., Hsieh W.-C.C.M., Gayathri C., Gil R.R., Rule G.S., Mukherjee A., Thornton C.A., Ly D.H. *Biochemistry.* **2018**, *57*, 2094–2108. doi 10.1021/acs.biochem.8b00062

24. Zhu Y., Zhao J., Chen Z. Пат. 9957267 (2018). США. *C.A.* **2018**, 166, 145031.
25. Rodgers J.D., Shepard S., Arvanitis A.G., Wang H., Storace L., Folmer B., Shao L., Zhu W., Glenn J. Пат. 8716303. США. *C.A.* **2014**, 154, 10917.
26. Mercer S.P., Roecker A.J., Williams T., Zhang X.-F. Междунар. заявка WO 2010124055. *C.A.* **2010**, 153, 580321.
27. Robke L., Rodrigues T., Schröder P., Foley D.J., Bernardes G.J.L., Laraia L., Waldmann H. *Tetrahedron*. **2018**, 74, 4531–4537. doi 10.1016/j.tet.2018.07.021
28. Kim S.-H., Chao H.J., Finlay H., Jiang J., Johnson J.A., Lawrence R.M., Myers M.C., Phillips M., Tora G.O., Meng W. Междунар. заявка WO 2017066402. *C.A.* **2017**, 166, 454237.
29. Arndt J., Chan T., Guckian K., Kumaravel G., Lee W.-C., Lin E.Y.-S., Scott D., Sun L., Thomas J., Van Vloten K., Wang D., Zhang L., Erlanson D. Пат. I525093. Тайвань. *C.A.* **2016**, 154, 459801.
30. Беликов М.Ю., Ершов О.В., Максимова В.Н., Федосеев С.В. *ЖОрХ.* **2016**, 52, 1224–1225. [Belikov M.Yu., Ershov O.V., Maksimova V.N., Fedoseev S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1217–1219.] doi 10.1134/S1070428016080248
31. Fedoseev, S.V., Ershov, O.V., Lipin, K.V., Belikov, M.Yu. *RSC Adv.* **2016**, 6, 10597–10600. doi 10.1039/C5RA27585G

Synthesis of 3-(Dialkylamino)-4-halogenfuro-[3,4-*c*]pyridin-1(3*H*)-ones

S. V. Fedoseev*, M. Yu. Belikov, and O. V. Ershov

I.N. Ul'yanov Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii pr. 15

**e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com*

Received June 17, 2019; revised November 20, 2019; accepted November 27, 2019

The interaction of 4-halogen-3-hydroxyfuro[3,4-*c*]pyridin-1(3*H*)-ones with the acyclic and alicyclic secondary amines in ethyl acetate within a few minutes leads to the formation of 3-(dialkylamino)-4-halogenfuro[3,4-*c*]pyridin-1(3*H*)-ones.

Keywords: isonicotinic acid, isonicotinic acid derivatives, 3-formylisonicotinic acid, furo[3,4-*c*]pyridin-1(3*H*)-ones, secondary amines