

СТРУКТУРНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ПИРИДОКСАЛЯ. СИНТЕЗ НОВЫХ 4-ХЛОР- И 4-АЛКИЛ(ДИАЛКИЛ)- АМИНОМЕТИЛ-2-ГЕТАРИЛ(ГЕТАРОИЛ)ФУРО[2,3-*c*]- ПИРИДИНОВ И ИХ АНТИИНФЕКЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ

© 2020 г. А. А. Зубенко^а, Л. Н. Диваева^{б,*}, А. С. Морковник^б, Л. Н. Фетисов^а,
В. С. Сочнев^б, К. Н. Кононенко^а, А. Н. Бодряков^а, А. И. Клименко^а

^а Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт, филиал Федерального
Ростовского аграрного научного центра, Новочеркасск, 346406, Россия

^б Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета,
пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону 344090, Россия

*e-mail: divaeva@mail.ru

Поступило в Редакцию 20 июля 2020 г.

После доработки 20 июля 2020 г.

Принято к печати 4 августа 2020 г.

Продукты фурановой циклизации пиридоксаля ацилметил- и гетарилметилгалогенидами, 4-гидроксиметил-2-гетарил(гетароил)фуоро[2,3-*c*]пиридины, под действием тионилхлорида в ДМФА легко превращаются в неописанные ранее 4-хлорметил-2-гетарил(гетароил)фуоро[2,3-*c*]пиридины, из которых далее обменом хлора на вторичную либо третичную аминогруппу получены соответствующие аминометилпроизводные. Исследование антиинфекционной активности синтезированных таким образом 4-RCH₂-фуоропиридинов продемонстрировало высокую протистоцидную активность некоторых их представителей в отношении простейших *Colpoda steinii* и умеренную антибактериальную против золотистого стафилококка и кишечной палочки.

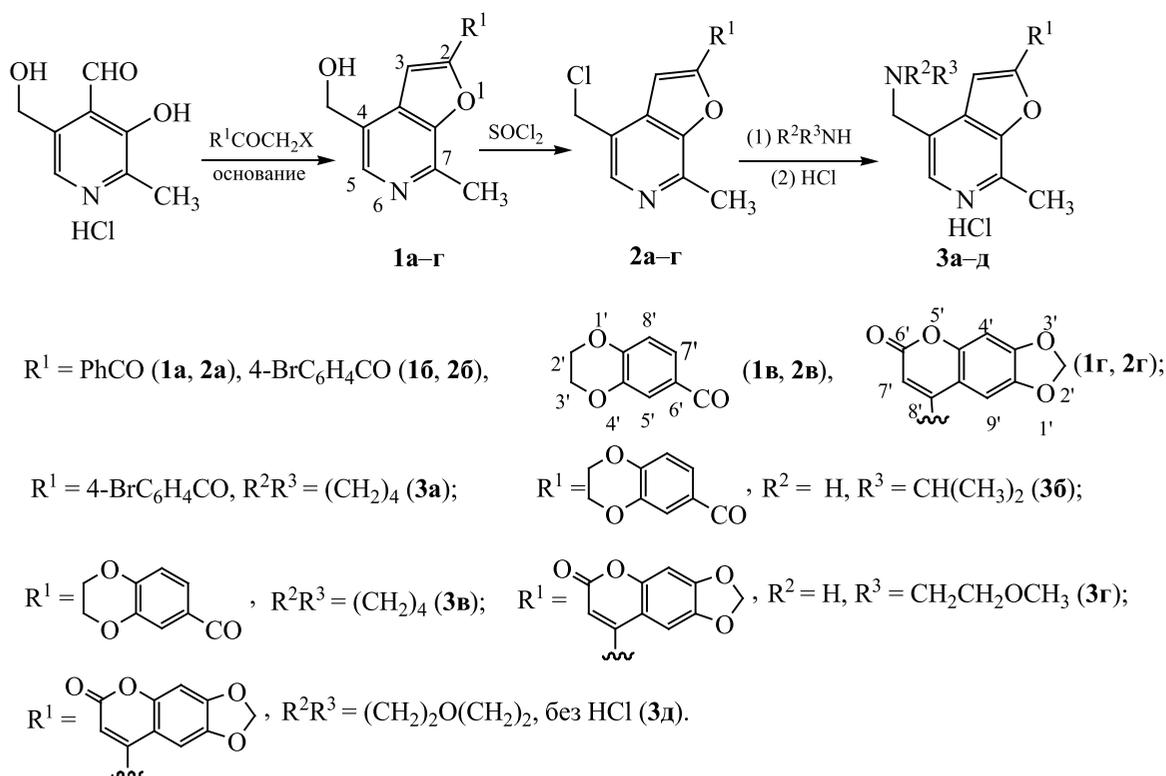
Ключевые слова: фурановая циклизация пиридоксаля, 4-гидроксиметил-2-гетарил(гетароил)фуоро[2,3-*c*]пиридины, 4-хлорметил-2-гетарил(гетароил)фуоро[2,3-*c*]пиридины, 4-алкил(диалкил)аминометил-2-гетарил(гетароил)фуоро[2,3-*c*]пиридины, антиинфекционная активность

DOI: 10.31857/S0044460X20120045

Одним из ключевых источников новых биоактивных соединений для создания на их основе инновационных лекарственных препаратов является структурная модификация низкомолекулярных природных соединений, таких как алкалоиды, различные витамины, кофакторные молекулы. Что касается витаминов, то здесь немало внимания привлекает витамин В₆ [1], основными формами которого являются пиридоксаль, пиридоксальфосфат и пиридоксин. В фосфорилированном состоянии пиридоксаль является универсальным кофактором для самых различных форм жизни, обеспечивающим протекание разнообразных

биохимических процессов [2, 3]. Среди продуктов модификации витамина В₆ обнаружены антагонисты пуриновых рецепторов P2X и P2Y типа [4], ингибиторы глюкокиназы [5], ацетил- и бутирилхолинэстеразы [6], превосходящие по своему профилю безопасности ныне используемые, высокоактивные адреноблокаторы [7], соединения с кардиопротекторной [8], противоопухолевой [9, 10], противомаларийной [11] и антибактериальной активностью [12], в том числе обладающие низким риском развития резистентности [13] и действующие на устойчивые к антибактериальным агентам биопленочные формы [14]. Кроме того, в

Схема 1.



ряду 4-деоксипроизводных пиридоксина, содержащих вместо гидроксиметильной диалкиламинотимильную группу, обнаружены соединения с высокой активностью в отношении метициллинрезистентного золотистого стафиллакокка [15]. Продукты же фурановой циклизации пиридоксала под действием гетариламинов и алкилизоцианидов, 2-алкиламино-3-гетариламино-4-гидроксиметилфууро[2,3-*c*]пиридины, обладают иммуностимулирующим действием, обусловленным селективной активацией ими толл-подобных рецепторов TLR8 [16]. Отметим в этой связи, что пиридоксальная форма витамина В₆, содержащая формильную группу, особенно удобна для проведения реакций циклизации, и именно эти реакции и их продукты [17–25], а также различные металлокомплексы витамина В₆ в той или иной его форме и производные этих форм в последние годы привлекают наибольшее внимание при изучении структурной модификации указанного витамина.

Ранее мы показали, что простым и эффективным вариантом трансформации циклизации пиридоксала в производные фууро[2,3-*c*]пиридинов является его основно-катализируемая циклиза-

ция при участии различных ацилметил-, а также в достаточной мере метиленактивных гетарилметилгалогенидов. Ее продуктами являются ранее неизвестные 4-гидроксиметил-2-гетарил(гетароил)-фууро[2,3-*c*]пиридины **1** (схема 1). В настоящей работе показано, что эти соединения удобны для получения продуктов более глубокой трансформации пиридоксала, отвечающих не только аннелированию фуранового цикла, но и замене гидроксильной группы пиридоксала на атом хлора (**2a–г**) или алкил(диалкил)аминогруппу (**3a–д**). Для соединений **1–3** была исследована активность в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, а также простейших *Colpoda steinii*.

Схема синтеза исходных 4-гидроксиметилфуоропиридинов **1a–г** и их хлор- (**2a–г**) и алкил(диалкил)аминосодержащих аналогов (**3a–д**) представлена выше.

Замену в соединениях **1** гидроксильной группы на атом хлора проводили с выходами целевых соединений 77–95% действием тионилхлорида в ДМФА, а дальнейший, также протекающий достаточно гладко, обмен в образующихся хлорметилпроизводных **2** атома хлора на вторичную либо

Антибактериальная и протистоцидная активность 2-гетарил(гетароил)фууро[2,3-с]пиридинов **1–3**

Соединение	Зона задержки, мм		с, мкг/мл <i>Colpoda steinii</i>
	<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>	
1a	0	10	3.9
1б	12	10	3.9
1в	0	12	>500
1г	12	8	250
2a	0	10	3.9
2б	18	10	>500
2в	0	12	>500
2г	12	12	>500
3a	0	0	31.25
3б	0	10	7.8
3в	0	10	31.25
3г	0	0	31.25
3д	0	0	>500
Контроль	26 ^a	28 ^a	62.5 ^б

^a Фуразолидон.

^б Байкоккс.

третичную аминогруппу – путем их реакции с алкил- и диалкиламинами. Строение соединений **1–3** подтверждено данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР, в том числе двумерной (на примере фуоропиридина **3в**).

Предполагалось, что 2-гетарил(гетароил)фууро[2,3-с]пиридины могут действовать как пиридоксальмиметики и благодаря этому обладать антиинфекционной активностью. С учетом этого нами были проведено исследование антибактериальной, протистоцидной и фунгистатической активности соединений **1–3 in vitro**. Антибактериальная активность была определена для *Staphylococcus aureus* (штамм Р-209) и *Escherichia coli* (полевой штамм 078), типичных представителей грамположительных и грамотрицательных бактерий, методом диффузии в агар с использованием в качестве препарата сравнения фуразолидона [27, 28]. Необходимые бактериальные культуры выращивали на агаризованной питательной среде в течение суток при 37°C. Антипротозойное действие соединений было оценено для специально подготовленных полевых изолятов *Colpoda steinii* [26]. Было изучено также фунгистатическое действие гетарил(гетароил)фууро[2,3-с]пиридинов **1–3** для грибка *Penicillium italicum* методом диффузии в агар [27, 28].

В результате проведенных исследований установлено, что 4-гидроксиметил-2-гетарил(гетароил)фууро[2,3-с]пиридины **1a, б**, их хлорметильный (**2a**) и аминотетильные аналоги (**3a–г**) обладают высокой протистоцидной активностью, значительно превосходя в этом отношении один из лучших современных противококцидиозных препаратов толтразурил (Байкоккс). Наряду с этим большинство изученных гетарил(гетароил)фууро[2,3-с]пиридинов (**1a–г, 2a–г, 3б–д**) проявляют умеренное антибактериальное действие в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка (см. таблицу). В то же время фунгистатическую активностью против грибка *Penicillium italicum* не обладает ни один из изученных гетарил(гетароил)фууро[2,3-с]пиридинов **1–3**.

Таким образом, 4-гидроксиметил-2-гетарил(гетароил)фууро[2,3-с]пиридины и образующиеся из них заменой ОН-группы продукты более глубокой структурной модификации пиридоксаля могут представлять практический интерес в качестве протистоцидных агентов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР в ДМСО-*d*₆ (30°C) соединений **1в, 2в, 3б, в** сняты на спектрометре Bruker Avance-600 (600 МГц); для всех остальных соединений использован прибор Varian Unity-300 (300 МГц). Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns Melting Point Apparatus. Элементный анализ проведен классическим методом микроанализа [29]. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ (пластины с Al₂O₃ III степени активности, элюент – СНCl₃, проявление парами иода во влажной камере). Для проведения спектроскопических исследований использовано оборудование Центра коллективного пользования Южного федерального университета.

В работе использованы коммерчески доступные реагенты. Синтез соединений **1a, б, г** описан в работе [30].

(2,3-Дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)(4-гидроксиметил)-7-метилфууро[2,3-с]пиридин-2-ил)метанон (1в). Смесь 0.67 г (4 ммоль) пиридоксаля, 0.85 г (4 ммоль) 2-хлор-1-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-она, 10 мл насыщенного раствора K₂CO₃ и 0.05 г бромида те-

траэтилбензиламмония в 10 мл ДМФА интенсивно перемешивали сначала 30 мин при 25°C, затем 30 мин при 35°C и 10 мин при 50°C. Далее реакционную смесь охлаждали и добавляли 100 мл воды. образовавшийся осадок фуropyридина **1в** отфильтровывали и промывали водой (3 × 15 мл). Выход 1.03 г (79%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 196–198°C (CH₃CN). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.71 с (3H, CH₃), 4.32–4.34 м (2H, CH₂), 4.37–4.38 м (2H, CH₂), 4.79 с (2H, CH₂), 5.43 уш. с (1H, OH), 7.08 д (1H, H⁷, J = 8.5 Гц), 7.57 д (1H, H⁵, J = 2.2 Гц), 7.61–7.63 м (1H, H⁸), 7.84 с (1H, H⁵), 8.28 с (1H, H³). Найдено, %: 66.18; Н 4.40; N 4.12. C₁₈H₁₅NO₅. Вычислено, %: 66.46; Н 4.65; N 4.31.

[4-(Хлорметил)-7-метилфуро[2,3-с]пирин-2-ил](фенил)метанон (2а). К 20 мл охлажденного до 0°C абсолютного ДМФА прибавляли 2.38 г (1.45 мл, 0.02 моль) тионилхлорида. Смесь выдерживали 10 мин при комнатной температуре, затем прибавляли 4.01 г (0.015 моль) фуropyридина **1а**. Полученную смесь перемешивали 1 ч при 50–55°C, затем охлаждали и обрабатывали 100 мл воды. Осадок отфильтровывали, промывали водой (3×20 мл) и сушили при комнатной температуре. Выход 3.47 г (81%), т. пл. 138–141°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.70 с (3H, CH₃), 5.13 с (2H, CH₂), 7.86 д (2H, H^{2',6'}, J = 8.7 Гц), 7.92 т (1H, H⁴, J = 7.8 Гц), 7.93 с (1H, H⁵), 8.12 д (2H, H^{3',5'}, J = 9.0 Гц), 8.52 с (1H, H³). Найдено, %: С 67.00; Н 4.05; Cl 12.11; N 4.66. C₁₆H₁₂ClNO₂. Вычислено, %: С 67.26; Н 4.23; Cl 12.41; N 4.90.

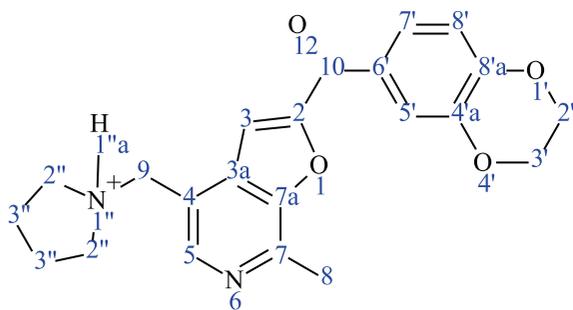
(4-Бромфенил)(4-(хлорметил)-7-метилфуро[2,3-с]пирин-2-ил)метанон (2б) получали аналогично из 5.19 г (0.015 моль) фуropyридина **1б** и 2.38 г (1.45 мл, 0.02 моль) тионилхлорида. Выход 4.21 г (77%), т. пл. 145–147°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.74 с (3H, CH₃), 5.14 с (2H, CH₂), 7.86 д (2H, H^{2',6'}, J = 8.7 Гц), 7.97 с (1H, H⁵), 8.01 д (2H, H^{3',5'}, J = 9.0 Гц), 8.45 с (1H, H³). Найдено, %: 52.39; Н 3.38; Br+Cl 31.44; N 3.66. C₁₆H₁₁BrClNO₂. Вычислено, %: 52.71, Н 3.04; Br 21.91; Cl 9.72; N 3.84.

[4-(Хлорметил)-7-метилфуро[2,3-с]пирин-2-ил](2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)метанон (2в). К охлажденной до 5°C суспензии 3.25 г (0.01 моль) фуropyридина **1в** в 25 мл абсолютного ДМФА прибавляли при перемешивании охлажденный раствор 1.43 г (0.87 мл, 0.012 моль)

тионилхлорида в 10 мл абсолютного ДМФА. При этом образуется раствор, который в течение 5 мин превращается в суспензию. Последнюю перемешивали в течение 1 ч при 20–25°C, затем охлаждали до 0°C. Осадок отфильтровывали и промывали холодным ДМФА (3×5 мл), затем обрабатывали водным раствором NaHCO₃ до pH = 8. Основание отфильтровывали и промывали водой (3×10 мл). Выход 2.9 г (83%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 173–175°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.74 с (3H, CH₃), 4.32–4.34 м (2H, CH₂), 4.38–4.39 м (2H, CH₂), 5.15 с (2H, CH₂), 7.09 д (1H, H⁷, J = 8.5 Гц), 7.59 д (1H, H⁵, J = 2.2 Гц), 7.64–7.65 м (1H, H⁸), 7.94 с (1H, H⁵), 8.43 с (1H, H³). Найдено, %: 62.54; Н 4.00; Cl 10.46; N 4.32. C₁₈H₁₄ClNO₄. Вычислено, %: 62.89; Н 4.11; Cl 10.31; N 4.07.

8-[(4-(Хлорметил)-7-метилфуро[2,3-с]пирин-2-ил)]-6H-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]хромен-6-он (2г) получали аналогично из фуropyридина **1г** и тионилхлорида. Выход 95%, т. пл. 195°C (ДМФА–EtOH, 2:1, разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.90 с (3H, CH₃), 5.20 с (2H, CH₂), 6.24 с (2H, OCH₂O), 6.96 с (1H, H⁹), 7.28 с (1H, H³), 7.67 с (1H, H⁵), 8.22 с (1H, H⁴), 8.62 с (1H, H⁷). Найдено, %: 62.36; Н 3.01; Cl 9.36; N 3.62. C₁₉H₁₂ClNO₅. Вычислено, %: 61.72; Н 3.27; Cl 9.59; N 3.79.

4-Бромфенил-[7-метил-4-(пирролидин-1-ил)метил]фуropyридин-2-ил]метанона гидрохлорид (3а). Смесь 1.46 г (4 ммоль) 4-хлорметилпроизводного **2б** и 0.85 г (0.98 мл, 12 ммоль) пирролидина в 10 мл ДМФА перемешивали при 95°C 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50 мл воды. образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой (3×5 мл). Для превращения основной формы амина в гидрохлорид **3а** ее обрабатывали насыщенным раствором HCl в изопропанол до слабокислой реакции (pH ~ 3). Выход 1.03 г (59%), т. пл. 163–165°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.87 уш. т (2H, CH₂, пирролидин-1-ил), 2.01 уш. т (2H, CH₂, пирролидин-1-ил), 2.85 с (3H, CH₃), 3.11 уш. т (2H, CH₂, пирролидин-1-ил), 3.39 уш. т (2H, CH₂, пирролидин-1-ил), 4.74 д (1H, CH₂, J = 5.7 Гц), 7.86 д (2H, H^{2',6'}, J = 8.7 Гц), 8.06 д (2H, H^{3',5'}, J = 8.4 Гц), 8.40 с (1H, H⁵), 8.72 с (1H, H³), 11.32 с (1H, +NH). Найдено, %: С 55.44; Н 4.80; Br + Cl 26.37; N 6.21. C₂₀H₁₉BrN₂O₂·HCl. Вычислено, %: С 55.13; Н 4.63; Br 18.34; Cl 8.14; N 6.43.



Спектр НМВС $^{13}\text{C}-^1\text{H}$, $\delta^{\text{H}}/\delta^{\text{C}}$ ($I_{\text{отн}}$, $J_{\text{СН}}$, Гц): 1.84–1.92/22.44 (0.06, $\text{H}^{3''}$, $\text{C}^{3''}$), 1.98–2.04/22.43 (0.07, $\text{H}^{3''}$, $\text{C}^{3''}$), 2.90/16.24 (2.97, H^8 , C^8 , $J = 130.3$), 2.90/120.96 (0.25, CH_3 , C^4), 2.90/143.64 (8.13, CH_3 , $\text{C}^{7\text{a}}$), 2.90/149.61 (5.13, CH_3 , C^7), 3.08–3.16/22.44 (0.06, $\text{H}^{2''}$, $\text{C}^{3''}$), 3.40/22.44 (0.05, $\text{H}^{2''}$, $\text{C}^{3''}$), 4.19–4.53/63.90 (64.60, $\text{H}^{2'}$, $\text{C}^{2'}$; $\text{H}^{3'}$, $\text{C}^{3'}$), 4.34/143.42 (0.53, $\text{H}^{3'}$, $\text{C}^{4\text{a}}$), 4.39/148.97 (0.33, $\text{H}^{2'}$, $\text{C}^{8\text{a}}$), 4.79/52.69 (0.89, H^9 , $\text{C}^{2''}$), 4.79/120.86 (1.15, H^9 , C^4), 4.80/136.25 (0.67, H^9 , $\text{C}^{3\text{a}}$), 4.80/140.73 (0.2, H^9 , C^5), 7.10/117.38 (1.18, H^8 , C^8 , $J = 163.40$), 7.09/118.56 (0.08, H^8 , C^5), 7.10/128.81 (2.05, H^8 , C^6 , $J = 9.0$), 7.10/143.43 (1.68, H^8 , $\text{C}^{4\text{a}}$, $J = 8.0$), 7.10/148.94 (1.12, H^8 , $\text{C}^{8\text{a}}$), 7.09/181.15 (0.07, H^8 , C^{10}), 7.62/117.69 (0.03, H^5 , C^8), 7.62/118.46 (0.44, H^5 , C^5 , $J = 81.8$), 7.62/124.12 (1.25, H^5 , C^7 , $J = 9.5$), 7.62/128.80 (0.12, H^5 , C^7), 7.62/143.42 (0.93, H^5 , C^6), 7.62/148.92 (1.18, H^5 , $\text{C}^{8\text{a}}$, $J = 7.1$), 7.62/181.21 (0.74, H^5 , C^{10}), 7.75/118.51 (0.91, H^7 , C^5), 7.74/124.12 (0.64, H^7 , C^7 , $J = 82.6$), 7.74/143.40 (0.26, H^7 , $\text{C}^{4\text{a}}$), 7.73/148.93 (0.93, H^7 , $\text{C}^{8\text{a}}$), 7.74/181.21 (0.66, H^7 , C^{10}), 8.40/113.86 (1.75, H^3 , C^3 , $J = 186.7$), 8.40/120.81 (0.18, H^3 , C^4), 8.40/136.22 (1.00, H^3 , $\text{C}^{3\text{a}}$), 8.40/149.61 (2.56, H^3 , C^7 , $J = 6.8$), 8.40/155.01 (1.91, H^3 , C^2 , $J = 9.7$), 8.40/181.64 (0.10, H^3 , C^{10}), 8.81/50.36 (0.36, H^5 , C^9), 8.81/113.87 (0.07, H^5 , C^3), 8.81/120.90 (1.42, H^5 , C^4 , $J = 5.8$), 8.81/136.25 (1.08, H^5 , $\text{C}^{3\text{a}}$, $J = 7.0$), 8.81/140.72 (0.37, H^5 , C^5 , $J = 184.5$), 8.80/143.63 (1.41, H^5 , $\text{C}^{7\text{a}}$, $J = 9.8$), 8.81/149.55 (0.23, H^5 , C^7).

2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил-{4-[(изопропиламино)метил]-7-метилфууро[2,3-*c*]пиридин-2-ил}метанона гидрохлорид (3б). Смесь 1.38 г (4 ммоль) хлорметилпроизводного **2в**, 0.71 г (1.03 мл, 12 ммоль) изопропиламина в 5 мл ДМФА нагревали в ампуле при 70–75°C 30 мин. После охлаждения содержимое ампулы обрабатывали 25 мл воды и экстрагировали хлороформом (2×10 мл). Экстракт сушили Na_2SO_4 , хлороформ отгоняли в вакууме, остаток обрабатывали раствором HCl в изопропанол. Выпавший осадок

отфильтровывали, промывали этанолом (3×3 мл) и сушили. Выход 1.05 г (65%), т. пл. 193–195°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.36 с (3H, CH_3), 1.37 с (3H, CH_3), 2.91 с (3H, CH_3), 3.41–3.43 м (1H, CH), 4.33–4.34 м (2H, CH_2), 4.38–4.40 м (2H, CH_2), 4.57 т (2H, CH_2 , $J = 6.2$ Гц), 7.09 д (1H, H^7 , $J = 8.5$ Гц), 7.63 д (1H, $\text{H}^{5'}$, $J = 2.2$ Гц), 7.73–7.75 м (1H, H^8), 8.35 с (1H, H^5), 8.81 с (1H, H^3), 9.69 с (2H, $^+\text{NH}_2$). Найдено, %: 62.40; H 5.46; Cl 8.44; N 6.80. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: 62.61; H 5.75; Cl 8.80; N 6.95.

(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)(7-метил-4-(пирролидин-1-илметил)фууро[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона гидрохлорид (3в) получали аналогично из метанона **2в** и пирролидина. Выход 76%, кремовые кристаллы, т. пл. 198–200°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.87–1.89 м (2H, CH_2 , пирролидин-1-ил), 2.01–2.03 м (2H, CH_2 , пирролидин-1-ил), 3.10 с (3H, CH_3), 3.11–3.13 м (2H, CH_2 , пирролидин-1-ил), 3.39–3.43 м (2H, CH_2 , пирролидин-1-ил), 4.79 уш. д (1H, экзоцикл. OCH_2), 4.80 д (1H, экзоцикл. OCH_2), 7.09 д (1H, H^7 , $J = 8.5$ Гц), 7.62 д (1H, $\text{H}^{5'}$, $J = 2.2$ Гц), 7.73–7.75 м (1H, H^8), 8.40 с (1H, H^5), 8.81 с (1H, H^3), 11.61 с (1H, ^+NH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц), δ_{C} , м. д.: 16.56 (CH_3), 22.44 ($\text{C}^{3''}$), 50.36 (NC^9H_2), 52.60 ($\text{C}^{2''}$), 63.94 (OC^3H_2), 64.69 (OC^2H_2), 113.86 (C^3), 117.54 (C^8), 118.51 (C^5), 120.80 (C^4), 124.14 (C^7), 128.78 (C^6), 136.23 ($\text{C}^{3\text{a}}$), 140.74 (C^5), 143.30 ($\text{C}^{4\text{a}}$), 143.63 ($\text{C}^{7\text{a}}$), 148.95 ($\text{C}^{8\text{a}}$), 149.56 (C^7), 154.90 (C^2), 181.22 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: 63.44; H 5.30; Cl 8.14; N 6.57. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: 63.69; H 5.59; Cl 8.54; N 6.75.

8-(4-[(2-Метоксиэтил)амино]метил)-7-метилфууро[2,3-*c*]пиридин-2-ил)-6H-[1,3]диоксо-ло[4,5-*g*]хромен-6-она гидрохлорид (3г) получали аналогично соединению **3а** из хлорметилпроизводного **2г** и 2-метоксиэтиламина. Выход 54%, т. пл. 207–210°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.91 уш. т (2H, CH_2), 3.15 уш. т (2H, CH_2), 3.28 с (3H, CH_3), 3.69 с (3H, OCH_3), 4.58 уш. т (2H, CH_2), 6.24 с (2H, OCH_2O), 6.93 с (1H, H^9), 7.28 с (1H, H^7), 7.80 с (1H, H^4), 8.44 с (1H, H^5), 8.72 с (1H, H^3), 10.02 уш. с (2H, ^+NH). Найдено, %: 59.22; H 4.61; Cl 7.67; N 6.00. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: 59.40; H 4.76; Cl 7.97; N 6.30.

8-(7-Метил-4-(морфолинометил)фууро[2,3-*c*]пиридин-2-ил)-6H-[1,3]диоксо-ло[4,5-*g*]хромен-

6-он (Зд). Смесь 1.48 г (4 ммоль) хлорметилпроизводного **2г**, 1.05 г (1.03 мл, 12 ммоль) морфолина в 6 мл ДМФА выдерживали 1 ч при 100°C, затем охлаждали и добавляли 40 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой (3 × 5 мл). Выход 1.53 г (91%), т. пл. 198–200°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.41 уш. т (4H, CH₂-морфолин-4-ил), 2.71 с (3H, CH₃), 3.54–3.55 м (4H, CH₂-морфолин-4-ил), 3.76 с (2H, CH₂), 6.22 с (2H, OCH₂O), 6.87 с (1H, H⁹), 7.23 с (1H, H⁷), 7.67 с (1H, H⁴), 7.96 с (1H, H⁵), 8.22 с (1H, H³). Найдено, %: 65.42; H 4.53; N 6.29. C₂₃H₂₀N₂O₆. Вычислено, %: 65.71; H 4.80; N 6.66.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (Южный федеральный университет, грант № БАЗ 0110/20-3-11ИХ, синтез соединений **3в–д**). Синтез соединений **1а**, **2а–г**, **3а**, **б** и изучение антиинфекционной активности проводили в Северо-Кавказском зональном ветеринарном институте в рамках выполнения программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы (тема № 0710-2019-0044).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Штырлин Ю.Г., Петухов А.С., Стрельник А.Д., Штырлин Н.В., Иксанова А.Г., Пугачев М.В., Павельев Р.С., Дзюркевич М.С., Гарипов М.Р., Балакин К.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2019. С. 911; Shtyrlin Y.G., Petukhov A.S., Strelnik A.D., Shtyrlin N.V., Iksanova A.G., Pugachev M.V., Pavelyev R.S., Dzyurkevich M.S., Garipov M.R., Balakin K.V. // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. P. 911. doi 10.1007/s11172-019-2504-5
2. di Salvo M.L., Contestabile R., Safo M.K. // Biochim. Biophys. Acta – Proteins and Proteomics. 2011. Vol. 1814. P. 1597. doi 10.1016/j.bbapap.2010.12.006
3. Peracchi R., Peracchi A. // EMBO Rep. 2003. Vol. 4. P. 850. doi 10.1038/sj.embor.embor914
4. Ziganshin A.U., Kalinina O.S., Strelnik A.D., Garipov M.R., Koshkin S.A., Ziganshina L.E., Shtyrlin Y.G. // Int. J. Pharm. 2015. Vol. 11. P. 400. doi 10.3923/ijp.2015.400.404
5. Dzyurkevich M.S., Babkov D.A., Shtyrlin N.V., Mayka O.Y., Iksanova A.G., Vassiliev P.M., Balakin K.V., Spasov A.A., Tarasov V.V., Barreto G., Shtyrlin Y.G., Aliev G. // Sci. Rep. 2017. Vol. P. 16072. doi 10.1038/s41598-017-16405-2
6. Strelnik A.D., Petukhov A.S., Zueva I.V., Zobov V.V., Petrov K.A., Nikolsky E.E., Balakin K.V., Bachurin S.O., Shtyrlin Y.G. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. Vol. 26. P. 4092. doi 10.1016/j.bmcl.2016.06.070
7. Павельев Р.С., Хайруллина Р.Р., Кошкин С.А., Иксанова А.Г., Лодочникова О.А., Хаертдинов Н.Н., Ситдикова Г.Ф., Сафина А.Ф., Александрова Э.Г., Зиганшина Л.Е., Штырлин Ю.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2016. С. 519; Pavelyev R.S., Khairullina R.R., Koshkin S.A., Iksanova A.G., Lodochnikova O.A., Khaertdinov N.N., Sitdikova G.F., Safina A.F., Aleksandrova E.G., Ziganshina L.E., Shtyrlin Y.G. // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. P. 519. doi 10.1007/s11172-016-1332-0
8. Pham V., Zhang W., Chen V., Whitney T., Yao J., Froese D., Friesen A.D., Diakur J.M., Haque W. // J. Med. Chem. 2003. Vol. 46. P. 3680. doi 10.1021/jm0300678
9. Пугачев М.В., Павельев Р.С., Нгуен Т.Н.Т., Иксанова А.Г., Лодочникова О.А., Штырлин Ю.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2016. С. 532; Pugachev M.V., Pavelyev R.S., Nguyen T.N.T., Iksanova A.G., Lodochnikova O.A., Shtyrlin Y.G. // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. P. 532. doi 10.1007/s11172-016-1333-z
10. Pavelyev R.S., Bondar O.V., Nguyen T.N.T., Ziganshina A.A., Al Farroukh M., Karwi R., Alekbaeva G.D., Pugachev M.V., Yamaleeva Z.R., Kataeva O.N., Balakin K.V., Shtyrlin Y.G. // Bioorg. Med. Chem. 2018. Vol. 26. P. 5824. doi 10.1016/j.bmc.2018.10.031
11. Müller I.B., Wu F., Bergmann B., Knockel J., Walter R.D., Gehring H., Wrenger C. // PLoS ONE. 2009. Vol. 4. e4406. doi 10.1371/journal.pone.0004406
12. Sapozhnikov S.V., Shtyrlin N.V., Kayumov A.R., Zamaldinova A.E., Iksanova A.G., Nikitina P.V., Krylova P.S., Grishaev D.Y., Balakin K.V., Shtyrlin Y.G. // Med. Chem. Res. 2017. Vol. 26. P. 3188. doi 10.1007/s00044-017-2012-9
13. Nikitina E.V., Zeldi M.I., Pugachev M.V., Sapozhnikov S.V., Shtyrlin N.V., Kuznetsova S.V., Evtugin V.E., Bogachev M.I., Kayumov A.R., Shtyrlin Y.G. // World J. Microbiol. Biotechnol. 2016. Vol. 32. P. 1. doi 10.1007/s11274-015-1969-0
14. Garipov M.R., Pavelyev R.S., Lisovskaya S.A., Nikitina E.V., Kayumov A.R., Sabirova A.E., Bondar O.V., Malanyeva A.G., Aimaletdinov A.M., Iksanova A.G., Balakin K.V., Shtyrlin Y.G. // J. Chem. 2017. Article no. 4761650. doi 10.1155/2017/4761650
15. Shtyrlin N.V., Sapozhnikov S.V., Galiullina A.S., Kayumov A.R., Bondar O.V., Mirchink E.P., Isakova E.B., Firsov A.A., Balakin K.V., Shtyrlin Y.G. // BioMed Res. Int. 2016. Article no. 3864193. doi 10.1155/2016/3864193
16. Salunke D.B., Yoo E., Shukla N.M., Balakrishna R., Malladi S.S., Serafin K.J., Day V.W., Wang X., David S.A. // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. P. 8137. doi

- 10.1021/jm301066h
17. Pham V., Zhang W., Chen V., Whitney T., Yao J., Froese D., Friesen A.D., Diakur J.M., Haque W. // *J. Med. Chem.* 2003. Vol. 46. P. 3680. doi 10.1021/jm0300678
 18. Ponticelli F., Marinello E., Pagani R., Terzuoli L. // *J. Heterocycl. Chem.* 1991. Vol. 28. P. 1225. doi 10.1002/jhet.5570280512
 19. Zhuravel' I.O., Kovalenko S.M., Zaremba O.V., Detistov O.S., Kovalenko S.S., Chernykh V.P. // *Synth. Commun.* 2008. Vol. 38. P. 3778. doi 10.1080/00397910802219445
 20. Журавель И.А., Коваленко С.Н., Черных В.П., Шинкаренко П.Е. // *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* 2007. Т. 50. P. 10.
 21. Zhuravel' I.O., Kovalenko S.M., Ivachtchenko A.V., Chernykh V.P., Shinkarenko P.E. // *J. Heterocycl. Chem.* 2004. Vol. 41. P. 517. doi 10.1002/jhet.5570410407
 22. Шинкаренко П.Е., Власов С.В., Журавель И.О., Коваленко С.М., Федосов А.И., Черных В.П. // *Ж. орг. и фарм. хим.* 2010, Т. 8. С. 51.
 23. Derbisbekova U.B., Datkhayev U.M., Kiyekbayeva L.N., Zhuravel' I.A., Omarova R.A., Turgumbayeva A.A. // *Oriental J. Chem.* 2017. Vol. 33. P. 1914. doi 10.13005/ojc/330437
 24. Sosnovskikh V.Ya., Korotaev V.Yu., Barkov A.Yu., Sokovnina A.A., Kodess M.I. // *J. Fluorine Chem.* 2012. Vol. 141. P. 58. doi 10.1016/j.jfluchem.2012.06.001
 25. Dale Tr.J., Sather A.C., Rebek J. // *Tetrahedron Lett.* 2009. Vol. 50. P. 6173. doi 10.1016/j.tetlet.2009.08.086
 26. Фетисов Л.Н., Зубенко А.А., Бодряков А.Н., Бодрякова М.А. // *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. Материалы международного паразитологического симпозиума «Современные проблемы общей и частной паразитологии».* 2012. С. 70.
 27. Попов Л.Д., Зубенко А.А., Фетисов Л.Н., Дробин Ю.Д., Клименко А.И., Бодряков А.Н., Бородкин С.А., Мелкозерова И.Е. // *Биоорг. хим.* 2018. Т. 44. С. 225; Popov L.D., Zubenko A.A., Fetisov L.N., Drobin Y.D., Bodryakov A.N., Klimenko A.I., Borodkin S.A., Melkozerova I.E. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 44. P. 238. doi 10.7868/S013234231802015X
 28. Burlov A.S., Koshchienko Y.V., Makarova N.I., Borodkin G.S., Metelitsa A.V., Vlasenko V.G., Zubenko A.A., Drobin Y.D., Zubavichus Y.V., Garnovskii D.A. // *Polyhedron.* 2018. Vol. 144. P. 249. doi 10.1016/j.poly.2018.01.020
 29. Гельман Н.Э., Терентьева Е.А., Шанина Т.М., Купаренко Л.М. // *Методы количественного органического элементного анализа.* М.: Химия, 1987.
 30. Morkovnik A.S., Zubenko A.A., Divaeva L.N., Kartsev V.G., Borodkin G.S., Klimenko A.I. // *Mendeleev Commun.* 2018. Vol. 29. P. 116. doi 10.1016/j.mencom.2019.01.040

Structural Modification of Pyridoxal. Synthesis and Evaluation of Anti-Infective Activity of New 4-Chloro- and 4-Alkyl(dialkyl)-aminomethyl-2-hetaryl(hetaroyl)furo[2,3-c]pyridines

A. A. Zubenko^a, L. N. Divaeva^{b,*}, A. S. Morkovnik^b, L. N. Fetisov^a, V. S. Sochnev^b,
K. N. Kononenko^a, A. N. Bodryakov^a and A. I. Klimenko^a

^a North Caucasian Zonal Veterinary Research Institute, Federal Rostov Agrarian Scientific Center, Novocherkassk, 346406 Russia

^b Institute of Physical and Organic Chemistry of Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

*e-mail: divaevaln@mail.ru

Received July 20, 2020; revised July 20, 2020; accepted August 4, 2020

4-Hydroxymethyl-2-hetaryl(hetaroyl)furo[2,3-c]pyridines, the products of furan cyclization of pyridoxal by acylmethyl- and heteroarylmethyl halides, easily react with thionyl chloride in DMF and are converted into previously unknown 4-chloromethylmethyl-2-heteroaryl[2,3-c]pyridines. Further, action of primary or secondary amines on these chlorine derivatives leads to the nucleophilic substitution of chlorine atoms with the formation products of corresponding aminomethyl derivatives. The study of the anti-infective activity of the 4-RCH₂-furo[2,3-c]pyridines (R = OH, Cl, NR¹R²) demonstrated the significant protistocidal and moderate antibacterial activity of some of representatives of these compounds.

Keywords: furan cyclization of pyridoxal, 4-hydroxymethyl-2-hetaryl(hetaroyl) furo[2,3-c]pyridines, 4-chloromethyl-2-hetaryl(hetaroyl)furo[2,3-c]pyridines, 4-alkyl(dialkyl)aminomethyl-2-hetaryl(hetaroyl)furo[2,3-c]pyridines, anti-infective activity