

СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРАНО[3,4-*c*]ПИРИДИНОВ И ПИРАНО[4',3':4,5]ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ

© 2022 г. Ш. Ш. Дашян^{a,*}, Е. Г. Пароникян^a, А. С. Айвазян^a, С. С. Мамян^a, Л. С. Унанян^b

^aНаучно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения

^bРоссийско-Армянский университет, Институт биомедицины и фармации, Ереван, 0051 Армения

*e-mail: shdashyan@gmail.com

Поступило в Редакцию 22 декабря 2021 г.

После доработки 6 февраля 2022 г.

Принято к печати 8 февраля 2022 г.

Разработаны однореакторные методы синтеза 7-арилзамещенных 6-амино-3-изопропил-8-тиоксо(оксо)-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрилов, ключевых интермедиатов для получения новой гетеросистемы – пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидина. Предлагаются механизмы однореакторных реакций. Осуществлено прогнозирование *in silico* противоопухолевой активности новых синтезированных соединений.

Ключевые слова: однореакторный метод, тиоксо(оксо)пирано[3,4-*c*]пиридин, пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидин, противоопухолевая активность, молекулярный докинг

DOI: 10.31857/S0044460X22030064

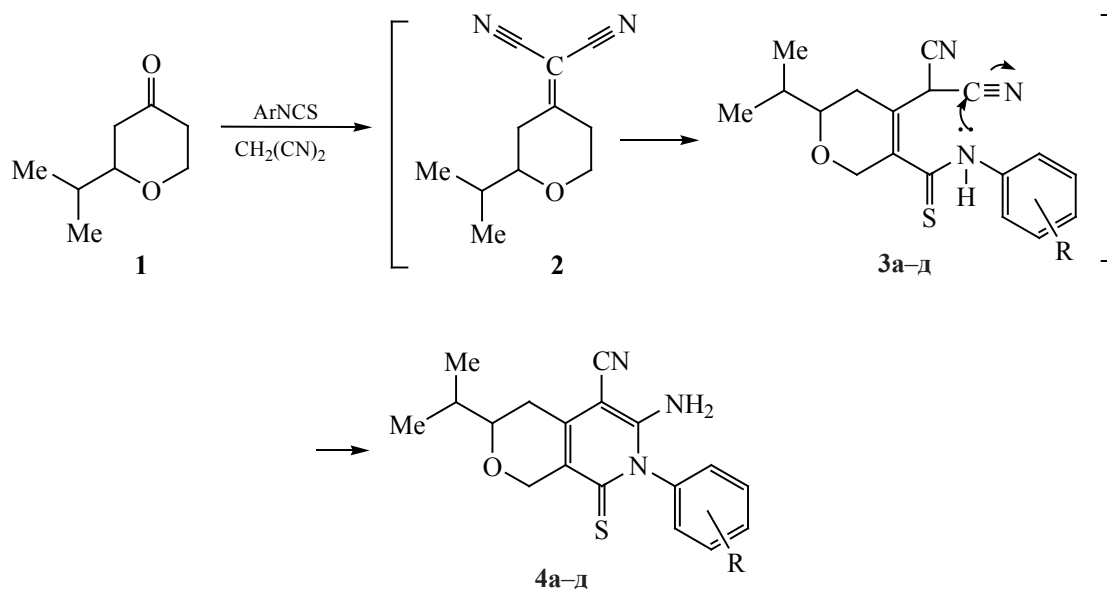
Одна из перспективных стратегий в создании новых фармацевтических препаратов – проектирование и синтез конденсированных гетероциклических соединений. Знание пространственной структуры комплексов клеточных белков и мембранных рецепторов с лигандами – важный шаг на пути к пониманию механизмов их функционирования. Рациональный поиск и дизайн новых лекарственных соединений нуждаются в структурной информации о взаимодействиях прототипов лекарств с белком-мишенью. Исследования показали, что к перспективным фармакофорным структурным фрагментам относятся пиридин и пиримидин, которые входят в состав различных эффективных лекарственных средств. Производные пирано[3,4-*c*]пиридина в основном выделены из растений и оказывают гипотензивное [1], антипсихотическое [2] и противовоспалительное [3] действие. Пирано[3,4-*c*]пиридиновый фрагмент входит в структу-

ру молекул алкалоидов камптотецина, иринотекана и топотекана – известных противоопухолевых препаратов [4, 5].

Ранее были разработаны методы получения различных производных пирано[3,4-*c*]пиридинов [6–8]. С целью расширения синтетических возможностей данного направления нами разработан однореакторный метод получения замещенных пирано[3,4-*c*]пиридинов и на их основе синтезированы производные пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидина – новой гетероциклической системы. Осуществлено прогнозирование противоопухолевой активности новых синтезированных соединений *in silico* с целью выявления новых соединений с потенциальной противоопухолевой активностью.

В качестве исходного вещества для синтеза служил 2-изопропилтетрагидро-4*H*-пиран-4-он **1** [9]. Взаимодействие кетона **1** последователь-

Схема 1.



R = H (а), 2-OMe (б), 3-OMe (в), 4-OMe (г), 4-Cl (д).

но с динитрилом малоновой кислоты и арилизо-тиоцианатами в присутствии триэтиламина без выделения промежуточных соединений **2**, **3** приводит к 6-амино-7-арил-8-тиоксо-3,4,7,8-тетрагидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрилам **4а-е** (схема 1).

Предполагается, что при протекании реакции сначала образуется (2-изопропилтетрагидро-4*H*-пиран-4-илиден)малононитрил **2**, который при взаимодействии с арилизоцианатами через промежуточное образование аддуктов **3** превращается в соединения **4а-д**.

В ИК спектрах соединений **4а-д** присутствуют характерные полосы поглощения в области 2215–2220 (нитрильная группа), 3250–3460 (аминогруппа), 1120–1150 cm^{-1} (тионная группа). В спектрах ЯМР ^1H сигналы протонов группы NH_2 проявляются в виде уширенных синглетов в области 6.47–6.55 м. д.

С целью получения арилзамещенных аминопиридинов **6а-д** разработан одnoreакторный метод синтеза, суть которого заключается в предварительном получении метилсульфанилпроизводных **5а-д**, которые без выделения обрабатывали метанольным раствором гидроксида калия. В ре-

зультате последующей реакции нуклеофильного замещения были выделены соединения **6а-д** (схема 2).

В ИК спектрах соединений **6а-д** присутствуют полосы поглощения карбонильной группы при 1660–1665 cm^{-1} и отсутствуют полосы поглощения тиоксогруппы, наблюдающиеся в спектрах соединений **4а-д**. В спектрах ЯМР ^1H сигналы протонов группы NH_2 проявляются в виде синглетов при 6.24–6.47 м. д.

Наличие в соединениях **6а-д** вициально расположенных аминной и нитрильной групп позволило осуществить конденсацию соединений **6а-д** с формамидом с образованием замещенных 1-аминопирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-онов **7а-д** (схема 3).

В ИК спектрах соединений **7а-д** присутствуют полосы поглощения аминной группы в области 3353–3418 cm^{-1} и отсутствуют полосы поглощения нитрильной группы. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов группы NH_2 в диапазоне 6.86–7.13 м. д. и синглетные сигналы протонов пиримидинового цикла в области 7.94–8.05 м. д.

Для прогнозирования противоопухолевой активности новых синтезированных соединений

Схема 2.

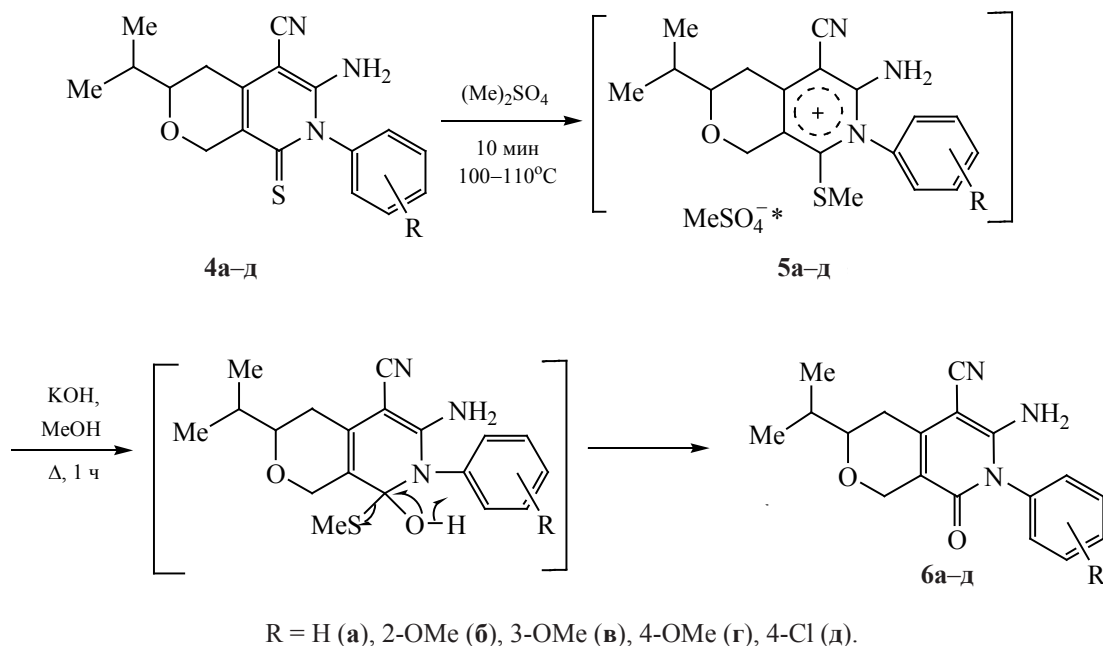
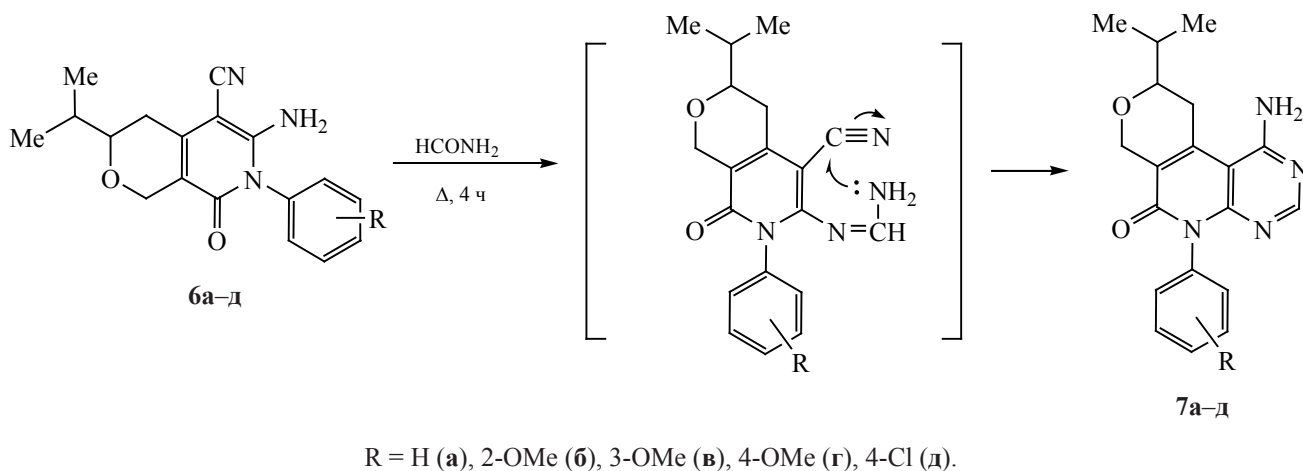


Схема 3.



осуществлены исследования *in silico*. Для проведения процедуры *in silico* прогноза возможных мишеней был использован онлайн ресурс Swiss Target Prediction [10]. Использование данного ресурса дает возможность прогнозировать наиболее вероятные белковые мишени для малых молекул. Прогноз осуществляется на основе методологии обратного скрининга с использованием дескрипторов, оценивающих коэффициент подобия на уровне

не 2D/3D [11]. В качестве рабочих форматов молекулярных моделей исследуемых соединений были сгенерированы и канонизированы SMAILES файлы. Проведен поиск потенциальных мишеней для каждого соединения. На первом этапе из 3068 мишеней и $5.8 \cdot 10^5$ вариантов взаимодействий были выбраны 100 топ-мишеней. Максимальное количество мишеней приходилось на соединения **4д** и **7д**, а минимальное – на соединение **6г**.

Таблица 1. Количество отобранных мишеней для исследуемых соединений

Соединение	Топ 100	Топ 15
4г	41	15
4д	100	14
6г	32	15
6д	99	13
7г	36	15
7д	100	14

В результате первичного отбора были получены 408 мишеней для 6 исследуемых соединений (табл. 1). На втором этапе поиска возможных мишеней с использованием критерия вероятности поиска структурного сходства соединений со значением ≥ 0.65 для коэффициента Танимото (2D) и ≥ 0.85 для Манхэттенского расстояния (3D) были выбраны 15 топ-мишеней. В результате вторичного отбора количество мишеней составило 86 (табл. 1).

С использованием базы данных терапевтически значимых мишеней были получены результаты вовлечения исследованных мишеней в патогенез

опухолеобразования. В результате отбора количество выборки мишеней составило 58 для 6 исследуемых соединений.

Важным в процессе поиска и разработки биологически активных соединений, имеющих терапевтическую значимость, является определение сопряженности мишеней в метаболических путях и выявление ключевых белков-мишеней. Этот подход дает возможность использовать направленный скрининг ряда исследуемых соединений для оценки моделей клеточного ответа на лиганды. Для идентификации потенциальных мишеней, входящих в список ответственных за опухолеобразование, была использована база данных Therapeutic Target Database (TTD) [12], включающая сведения о клинически доказанных 1308 мишенях [13]. Функциональное и физическое ассоциирование отобранных мишеней проводили на основе ресурса String Protein [14]. Статистический анализ результатов исследования проводили на основе комплексного применения стандартных статистических методов с использованием программы MS Excel. Кластеризация данных осуществлялась на основе метода К-средних.

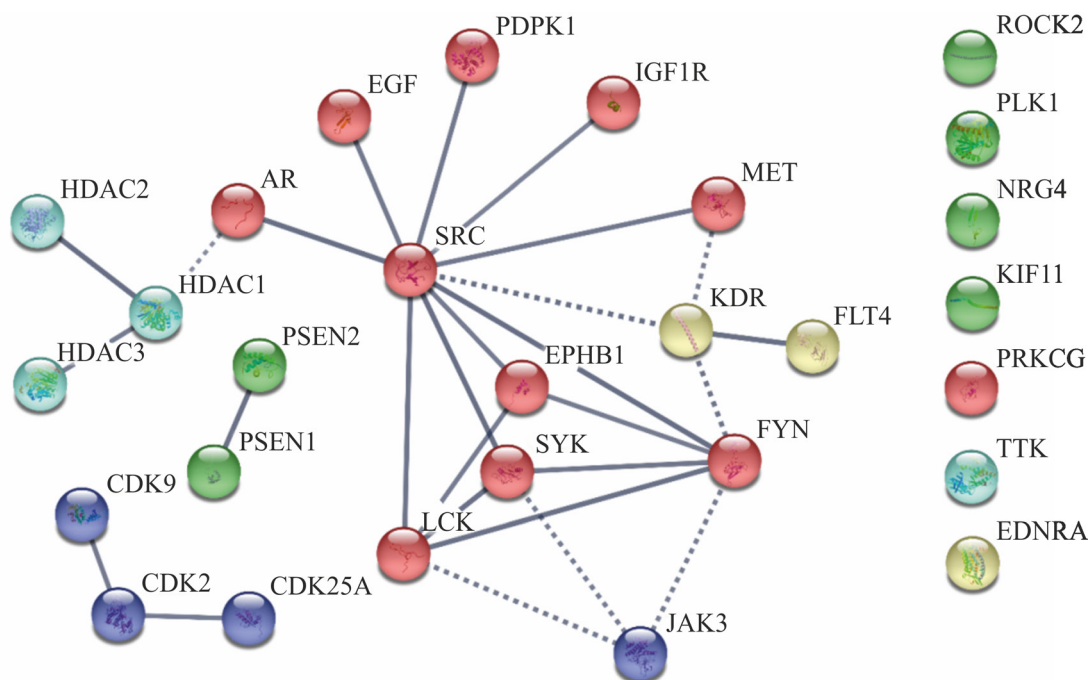


Рис. 1. Карта физической и функциональной сопряженности отобранных белков-мишеней для 6 соединений. Непрерывные линии – прямое сопряжение, пунктир – опосредованные ассоциации.

Таблица 2. Список и значения сопряженности отобранных мишеней для 6 исследуемых соединений

Название мишени	Обозначение мишени	Количество сопряженных мишеней	Средний коэффициент сопряженности
Androgen receptor	AR	1	0.983
Dual specificity phosphatase Cdc25A	CDC25A	2	0.930
Cyclin-dependent kinase 2	CDK2	3	0.930
Cyclin-dependent kinase 9	CDK9	1	0.907
Endothelin receptor ET-A	EDNRA	0	0
Epidermal growth factor receptor	EGF	4	0.901
Ephrin receptor	EPHB1	5	0.903
Vascular endothelial growth factor receptor 3	FLT4	2	0.950
Tyrosine-proteinkinase FYN	FYN	7	0.930
Histone deacetylase 1	HDAC1	3	0.950
Histone deacetylase 2	HDAC2	1	0.999
Histone deacetylase 3	HDAC3	1	0.936
Insulin-like growth factor 1 receptor	IGF1R	1	0.944
Tyrosine-proteinkinase JAK3	JAK3	3	0.910
Vascular endothelial growth factor receptor 2	KDR	4	0.950
Kinesin-like protein 1	KIF11	0	0
Tyrosine-proteinkinase LCK	LCK	6	0.920
Hepatocyte growth factor receptor	MET	1	0.975
Pro-neuregulin-4	NRG4	0	0
3-Phosphoinositide dependent protein kinase-1	PDPK1	1	0.935
Serine/threonine-protein kinase PLK1	PLK1	0	0
Proteinkinase C gamma	PRKCG	0	0
Presenilin 1	PSEN1	2	0.900
Presenilin 2	PSEN2	1	0.901
Rho-associated protein kinase 2	ROCK2	0	0
Tyrosine-protein kinase SRC	SRC	13	0.930
Tyrosine-protein kinase SYK	SYK	4	0.943
Dual specificity protein kinase TTK	TTK	0	0

Для определения белковых ассоциаций на уровне функционального и физического сопряжения в метаболических путях, регулирующих опухолеобразование, была получена карта сопряженности белков (рис. 1), отобранных на основе результатов TTD.

Полученные результаты свидетельствуют, что из 58 мишеней 28 имеют сопряженность со средним коэффициентом 0.93 (табл. 2). При этом статистическое значение сопряженности P-value составляет 1.81. Это означает, что в выборке исследуемые белки взаимодействуют между собой чаще, чем при случайном наборе мишеней того же размера и степени распределения, взятого из генома [15].

Для более детального анализа была проведена процедура кластеризации выборки на основе метода K-средних (рис. 2). Полученные результаты кластеризации свидетельствуют, что выбранные мишени формируют 5 кластеров. Самый большой кластер образуется в результате сопряжения 10 белков (AR, EGF, EPHB1, FYN, IGF1R, LCK, MET, PDPK1, SRC, SYK). Во второй кластер входят белки FLT4, KDR. Третий кластер включает 2 белка (PSEN1, PSEN2). Белки HDAC1, HDAC2, HDAC3, TTK образуют четвертый кластер на карте сопряженности. Последний кластер формируется с вовлечением белков CDC25A, CDK2, CDK9, JAK3. Функциональная сопряженность белков EDNRA, KIF11, NRG4, PLK1, PRKCG, ROCK2 с другими белками в выборке отсутствует.

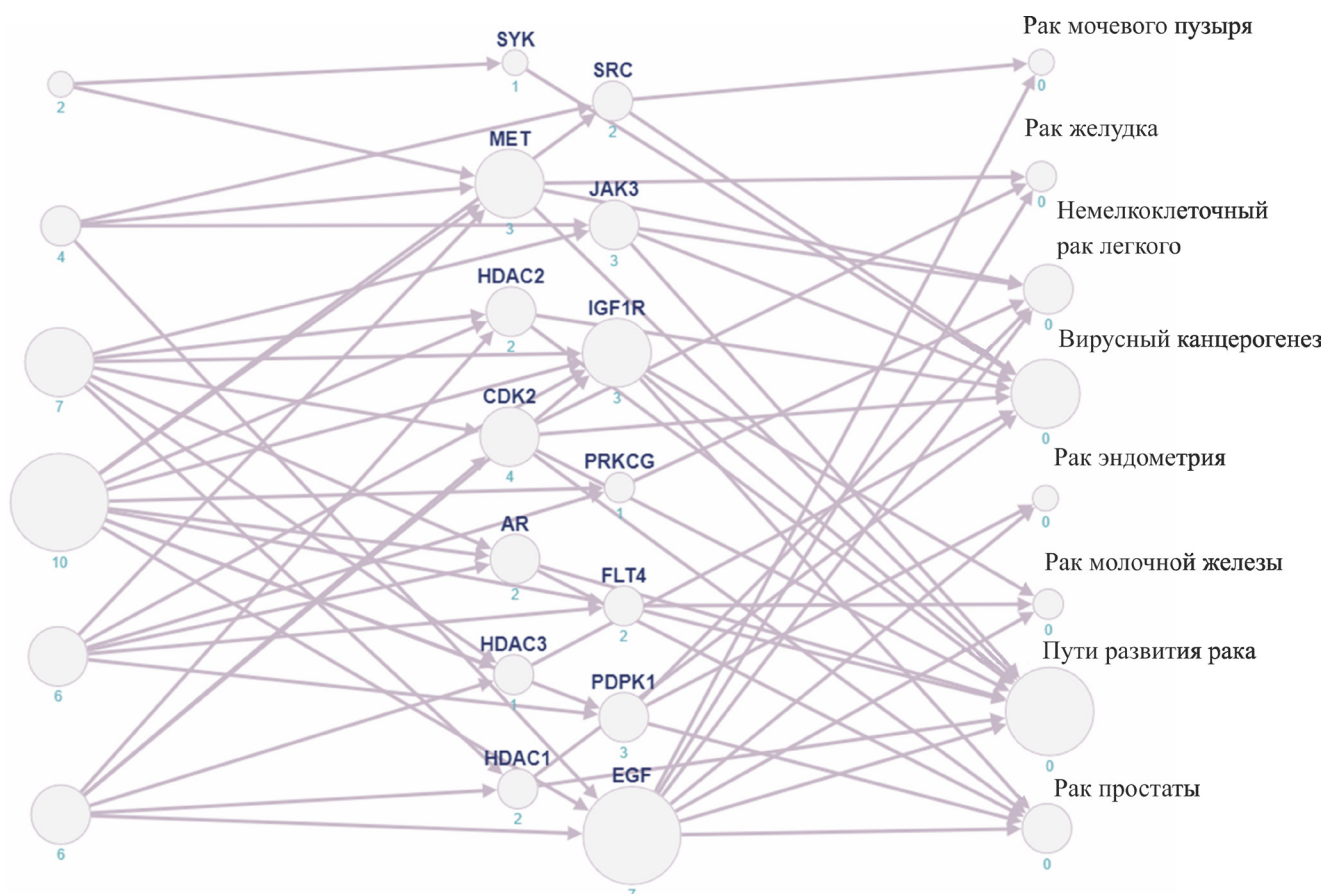


Рис. 2. Построенный граф смежности между соединениями и их мишенями, вовлеченными в патогенез опухолеобразования (визуализация представлена на основе расчета весов графа).

Верификацию вовлечения мишеней в патогенез опухолеобразования проводили на основе результатов карт сопряженности. Из 28 белков были выбраны 14 ключевых, входящих в патогенез опухолеобразования, с использованием метаболических карт базы данных KEGG [16].

На рис. 2 представлен построенный граф с использованием ресурса Graph Online [17], где визуализирована связь соединение–мишень–заболевание. Рассчитаны также значения степени вершин, определяющие сопряженность соединений к предсказанным и отобранным белкам, входящим в список мишеней, вовлеченных в патогенез опухолеобразования.

Полученные результаты свидетельствуют, что максимальное количество белков мишеней приходится на соединение 7д с 10 мишенями, а минимальное количество мишеней – на соединение

7г (2 мишени). Один из ключевых белков – белок EGF со значением степени сопряжения 7. Минимальное значение степени сопряжения имеют белки HDAC3, PRKCG, SYK.

Таким образом, нами разработаны одnoreакторные методы получения ранее не описанных 6-амино-7-арил-3-изопропил-8-тиоксо(оксо)пирано[3,4-*c*]пиридинов на основе 2-изопропилтетрагидро-4*H*-пиран-4-она. Взаимодействие 3-амино-2-арилпиридин-1-онов с формамидом приводит к новой гетероциклической системе – аминопирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*d*]пиримидинону. В результате экспериментов *in silico* было выявлено, что исследуемые соединения могут проявлять противоопухолевое действие на уровне модулирующего эффекта при взаимодействии с отобранными мишенями, вовлеченными в патогенез определенных типов онкологических заболеваний. Полученные

соединения можно рассматривать как перспективные объекты для разработки новых препаратов с противоопухолевым действием.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США). Растворители очищали по стандартным методикам.

ИК спектры регистрировали на спектрометре NicoletAvatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на приборе Mercury 300 Vx (США) с рабочими частотами 300 и 75.462 МГц соответственно, внутренний стандарт – ТМС. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C использован метод DEPT. Элементный анализ выполнен на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000 (Германия). Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius (Германия).

Общая методика синтеза 6-амино-7-арил-3-изопропил-8-тиоксопирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрилов 4а–д. Смесь 2-изопропилтетрагидро-4H-пиран-4-она **1** (1.42 г, 10 ммоль), малонитрила (0.66 г, 10 ммоль), арилизотиоцианата (10 ммоль) и триэтиламина (2 мл) перемешивали при 35°C в течение 5 ч. После охлаждения кристаллический осадок отфильтровывали, промывали метанолом и сушили. В ИК спектрах соединений **4а–е** присутствуют полосы при 3250–3460 (NH_2), 2215–2220 (CN) и 1120–1150 cm^{-1} (C=S).

6-Амино-3-изопропил-8-тиоксо-7-фенил-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (4а). Выход 2.31 г (71%), т. пл. 267–268°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.03 д (3H, CHCH_3 , J 6.8 Гц), 1.04 д (3H, CHCH_3 , J 6.8 Гц), 1.86 октет (1H, CHCH_3 , J 6.8 Гц), 2.48–2.65 м (2H, C^4H_2), 3.22–3.27 м (1H, C^3H), 4.26 д. т (1H, OCH_2 , J 15.7, 1.8 Гц), 4.72 д (1H, OCH_2 , J 15.7 Гц), 6.48 уш. с (2H, NH_2), 7.12–7.19 м (2H, CH_{Ar}), 7.54–7.67 м (3H, CH_{Ar}). Найдено, %: С 66.57; Н 5.79; N 12.82; S 9.76. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 66.43; Н 5.88; N 12.91; S 9.85.

6-Амино-3-изопропил-7-(2-метоксифенил)-8-тиоксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (4б). Выход 2.49 г (70%), т. пл. 269–270°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ ,

м. д.: 1.02 д [3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, J 6.6 Гц], 1.04 д [3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, J 6.6 Гц], 1.82 д. септетов (1H, CHCH_3 , J 7.7, 6.6 Гц), 2.40–2.65 м (2H, C^4H_2), 3.22–3.35 м (1H, C^3H), 3.81 с (3H, OCH_3), 4.17 д. т (1H, OCH_2 , J 15.6, 1.9 Гц), 4.68 д (1H, OCH_2 , J 15.6 Гц), 6.47 уш. с (2H, NH_2), 7.01–7.05 м (1H, CH_{Ar}), 7.08–7.19 м (2H, CH_{Ar}), 7.43–7.51 м (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 17.8 (CH_3), 17.9 (CH_3), 29.3 (CH_2), 31.9 (CH), 55.3 (OCH_3), 67.2 (OCH_2), 77.1 (OCH), 78.1 (C^5), 113.0 (CH_{Ar}), 115.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 121.3 (CH_{Ar}), 123.8 (NC_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 128.9 (C^{8a}), 130.7 (CH_{Ar}), 142.3 (C^{4a}), 153.8 (C^6), 154.0 (C_{Ar}), 178.0 (C=S). Найдено, %: С 64.35; Н 5.88; N 11.73; S 9.18. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.20; Н 5.95; N 11.82; S 9.02.

6-Амино-3-изопропил-7-(3-метоксифенил)-8-тиоксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (4в). Выход 2.56 г (72%), т. пл. 244–245°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.03 д [3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, J 6.6 Гц], 1.05 д [3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$, J 6.6 Гц], 1.83 д. септетов (1H, CHCH_3 , J 7.7, 6.6 Гц), 2.42–2.64 м (2H, C^4H_2), 3.21–3.30 м (1H, C^3H), 3.84 с (3H, OCH_3), 4.18 д. т (1H, OCH_2 , J 15.6, 1.9 Гц), 4.70 д (1H, OCH_2 , J 15.6 Гц), 6.53 уш. с (2H, NH_2), 6.68–6.73 м (2H, CH_{Ar}), 7.00–7.06 м (1H, CH_{Ar}), 7.44–7.52 м (1H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 17.9 (2 CH_3), 29.3 (CH_2), 32.0 (CH), 54.9 (OCH_3), 67.2 (OCH_2), 77.1 (OCH), 78.4 (C^5), 113.3 (C^{8a}), 115.1 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 115.2 (CH_{Ar}), 119.6 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 138.4 (NC_{Ar}), 142.3 (C^{4a}), 153.8 (C^6), 160.7 (C_{Ar}), 178.1 (C=S). Найдено, %: С 64.08; Н 6.03; N 11.93; S 9.16. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.20; Н 5.95; N 11.82; S 9.02.

6-Амино-3-изопропил-7-(4-метоксифенил)-8-тиоксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (4г). Выход 2.52 г (71%), т. пл. 252–253°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.04 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.83 д. септетов (1H, CHCH_3 , J 7.7, 6.6 Гц), 2.44–2.62 м (2H, C^4H_2), 3.21–3.34 м (1H, C^3H), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.18 д. т (1H, OCH_2 , J 15.7, 1.8 Гц), 4.68 д (1H, OCH_2 , J 15.7 Гц), 6.47 уш. с (2H, NH_2), 7.01–7.17 м (4H, CH_{Ar}). Найдено, %: С 66.27; Н 5.86; N 11.75; S 8.96. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 64.20; Н 5.95; N 11.82; S 9.02.

6-Амино-3-изопропил-8-тиоксо-7-(4-хлорфенил)-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пи-

ридин-5-карбонитрил (4д). Выход 2.66 г (74%), т. пл. 249–250°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.05 д [6H, $\text{CH}(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.83 д. септетов (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{CH}_3$, J 7.7, 6.6 Гц), 2.47–2.61 м (2H, C^4H_2), 3.21–3.32 м (1H, C^3H), 4.19 д. т (1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$, J 15.8, 2.3 Гц), 4.72 д (1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$, J 15.8 Гц), 6.55 уш. с (2H, NH_2), 7.09–7.18 м (2H, CH_{Ar}), 7.52–7.60 м (2H, CH_{Ar}). Найдено, %: С 60.21; Н 5.12; Cl 9.97; N 11.52; S 8.78. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 60.07; Н 5.04; Cl 9.85; N 11.68; S 8.91.

Общая методика синтеза 6-амино-7-арил-3-изопропил-8-оксопирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрилов ба–д. Смесь 10 ммоль соединения **4а–д** и диметилсульфата 1.5 г (12 ммоль) нагревали 10 мин при 100–110°C. После охлаждения к смеси прибавляли раствор 1.2 г КОН в 30 мл метанола. Смесь кипятили 2 ч, затем добавляли 20 мл воды. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой и сушили. Перекристаллизовывали из нитрометана. В ИК спектрах соединений **ба–д** присутствуют полосы поглощения при 3237–3442 (NH_2), 2200–215 (CN) и 1660–1665 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$).

6-Амино-3-изопропил-8-оксо-7-фенил-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (ба). Выход 2.41 г (78%), т. пл. 275–276°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.02 д (3H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, J 6.6 Гц), 1.03 д (3H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, J 6.6 Гц), 1.81 д. септетов (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{CH}_3$, J 7.7, 6.6 Гц), 2.34–2.55 м (2H, C^4H_2), 3.21–3.30 м (1H, C^3H), 4.16 д. т (1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$, J 15.0, 2.2 Гц), 4.46 д (1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$, J 15.0 Гц), 6.27 с (2H, NH_2), 7.17–7.23 м (2H, 2CH_{Ar}), 7.47–7.61 м (3H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ_{C} , м. д.: 17.8 (CH_3), 17.9 (CH_3), 29.0 (CH_2), 32.1 (CH), 63.8 (OCH_2), 70.3 (C^5), 77.5 (OCH), 110.9 (C^{8a}), 116.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 128.3 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 144.7 (C^{4a}), 154.2 (C^6), 158.1 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 69.74; Н 6.25; N 13.42. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 69.88; Н 6.19; N 13.58.

6-Амино-3-изопропил-7-(2-метоксифенил)-8-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (бб). Выход 2.58 г (76%), т. пл. 272–273°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.02 д [3H, $\text{CH}(\text{C}\underline{\text{H}}_3)$, J 6.6 Гц], 1.04 д [3H, $\text{CH}(\text{C}\underline{\text{H}}_3)$, J 6.6 Гц], 1.81 д. септетов (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{CH}_3$, J 7.7, 6.6 Гц), 2.83–2.91 м (2H, C^4H_2),

3.21–3.33 м (1H, C^3H), 3.84 с (3H, OCH_3), 4.18 д. т (1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$, J 17.0, 2.4 Гц), 4.49 д (1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$, J 17.0 Гц), 6.28с (2H, NH_2), 7.08–7.17 м (3H, 3CH_{Ar}), 7.41–7.54 м (1H, CH_{Ar}). Найдено, %: С 67.08; Н 6.29; N 12.47. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 67.24; Н 6.24; N 12.38.

6-Амино-3-изопропил-7-(3-метоксифенил)-8-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (бв). Выход 2.68 г (79%), т. пл. 253–254°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.03 д [6H, $\text{CH}(\text{C}\underline{\text{H}}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.80 д. септетов (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{CH}_3$, J 6.6 Гц), 2.81–2.88 м (2H, C^4H_2), 3.23–3.34 м (1H, C^3H), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.19 д. т (1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$, J 15.0, 2.2 Гц), 4.37д (1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$, J 15.0 Гц), 6.24 с (2H, NH_2), 6.68–6.79 м (2H, CH_{Ar}), 7.00–7.08 м (1H, CH_{Ar}), 7.42–7.56 м (1H, CH_{Ar}). Найдено, %: С 67.11; Н 6.17; N 12.23. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 67.24; Н 6.24; N 12.38.

6-Амино-3-изопропил-7-(4-метоксифенил)-8-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (бг). Выход 2.61 г (77%), т. пл. 354–355°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.02 д (3H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, J 6.6 Гц), 1.03 д (3H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, J 6.6 Гц), 1.81 д. септетов (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{CH}_3$, J 7.7, 6.6 Гц), 2.33–2.54 м (2H, C^4H_2), 3.20–3.29 м (1H, C^3H), 3.86 с (3H, OCH_3), 4.15 д. т (1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$, J 15.0, 2.2 Гц), 4.45 д (1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$, J 15.0 Гц), 6.25 с (2H, NH_2), 7.01–7.13 м (4H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ_{C} , м. д.: 17.8 (CH_3), 17.9 (CH_3), 29.0 (CH_2), 32.0 (CH), 54.9 (OCH_3), 63.8 (OCH_2), 70.1 (C^5), 77.5 (OCH), 110.8 (C^{8a}), 115.0 (2CH_{Ar}), 116.1 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 126.3 (NC_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 144.5 (C^{4a}), 154.6 (C^6), 158.3 ($\text{C}=\text{O}$), 159.5 (C_{Ar}). Найдено, %: С 67.37; Н 6.18; N 12.25. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 67.24; Н 6.24; N 12.38.

6-Амино-3-изопропил-8-оксо-7-(4-хлорфенил)-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (бд). Выход 2.58 г (75%), т. пл. 283–284°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м. д.: 1.02 д (3H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, J 6.6 Гц), 1.03 д (3H, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, J 6.6 Гц), 1.81 д. септетов (1H, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{CH}_3$, J 7.7, 6.6 Гц), 2.34–2.55 м (2H, C^4H_2), 3.20–3.29 м (1H, C^3H), 4.16 д. т (1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$, J 15.0, 2.2 Гц), 4.46 д (1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}$, J 15.0 Гц), 6.47 с (2H, NH_2), 7.16–7.22 м (2H, 2CH_{Ar}), 7.51–7.57 м (2H, 2CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ_{C} , м. д.:

17.8 (CH₃), 17.9 (CH₃), 29.0 (CH₂), 32.1 (CH), 63.8 (OCH₂), 70.3 (C⁵), 77.5 (OCH), 110.6 (C^{8a}), 116.0 (C≡N), 129.8 (2CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 132.9 (NC_{Ar}), 134.2 (C_{Ar}), 144.9 (C^{4a}), 154.2 (C⁶), 158.0 (C=O). Найдено, %: C 62.76; H 5.35; Cl 10.46; N 12.31. C₁₈H₁₈ClN₃O₂. Вычислено, %: C 62.88; H 5.28; Cl 10.31; N 12.22.

Общая методика синтеза 1-амино-5-арил-9-изопропилпирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-онов 7а-д. Смесь 5 ммоль соединения 4а-д и 10 мл формамида кипятили 4 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом и перекристаллизовывали из ДМСО. В ИК спектрах соединений 7а-д присутствуют полосы поглощения при 3353–3418 (NH₂), 1650–1658 см⁻¹ (C=O).

1-Амино-9-изопропил-5-фенил-5,7,9,10-тетрагидро-6H-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-он (7а). Выход 1.41 г (84%), т. пл. 307–308°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м. д.: 1.06 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.7 Гц], 1.88 д. септетов (1H, CHCH₃, *J* 7.7, 6.6 Гц), 2.79–2.89 м (1H, C¹⁰HH), 3.05–3.25 м (2H, C¹⁰HH, C⁹H), 4.36 д. т (1H, ОСНН, *J* 17.0, 2.4 Гц), 4.70 д (1H, ОСНН, *J* 17.0 Гц), 6.88 с (2H, NH₂), 7.06–7.13 м (2H, CH_{Ar}), 7.36–7.52 м (3H, CH_{Ar}), 7.95 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ_C, м. д.: 17.7 (CH₃), 18.0 (CH₃), 30.1 (CH₂), 31.9 (CH), 65.0 (OCH₂), 77.9 (OCH), 97.4 (C^{10b}), 124.0 (C^{6a}), 127.1 (CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 140.5 (C^{10a}), 154.5 (C¹), 155.3 (NCH), 159.2 (C=O), 160.4 (C^{4a}). Найдено, %: C 67.71; H 5.93; N 16.75. C₁₉H₂₀N₄O₂. Вычислено, %: C 67.84; H 5.99; N 16.66.

1-Амино-9-изопропил-5-(2-метоксифенил)-5,7,9,10-тетрагидро-6H-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-он (7б). Выход 1.50 г (82%), т. пл. 321–322°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м. д.: 1.03 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.86 д. септетов (1H, CHCH₃, *J* 7.7, 6.6 Гц), 2.96–3.24 м (3H, C¹⁰H₂, C⁹H), 3.65 с (3H, OCH₃), 4.38 д. т (1H, ОСНН, *J* 17.0, 2.4 Гц), 4.81 д (1H, ОСНН, *J* 17.0 Гц), 6.86 с (2H, NH₂), 7.03–7.16 м (1H, CH_{Ar}), 7.32–7.48 м (3H, CH_{Ar}), 8.01 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ_C, м. д.: 18.0 (CH₃), 18.2 (CH₃), 30.4 (CH₂), 31.9 (CH), 55.6 (OCH₃), 68.3 (OCH₂), 77.7 (OCH), 101.3 (C^{10b}), 112.5 (CH_{Ar}), 120.8 (C^{6a}), 129.4 (2CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 138.7 (C^{10a}), 153.7 (C¹), 156.5

(NCH), 156.5 (C_{Ar}), 159.7 (C=O), 161.2 (C^{4a}). Найдено, %: C 65.66; H 5.97; N 15.13. C₂₀H₂₂N₄O₃. Вычислено, %: C 65.56; H 6.05; N 15.29.

1-Амино-9-изопропил-5-(3-метоксифенил)-5,7,9,10-тетрагидро-6H-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-он (7в). Выход 1.56 г (85%), т. пл. 294–295°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м. д.: 1.06 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.88 д. септет (1H, CHCH₃, *J* 7.7, 6.6 Гц), 2.78–2.88 м (1H, C¹⁰HH), 3.05–3.25 м (2H, C¹⁰HH, C⁹H), 3.81 с (3H, OCH₃), 4.36 д. т (1H, ОСНН, *J* 17.0, 2.5 Гц), 4.69 д (1H, ОСНН, *J* 17.0 Гц), 6.60–6.63 м (1H, CH_{Ar}), 6.63–6.68 м (1H, CH_{Ar}), 6.88 с (2H, NH₂), 6.91–6.97 м (1H, CH_{Ar}), 7.32–7.39 м (1H, CH_{Ar}), 7.96 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ_C, м. д.: 17.7 (CH₃), 18.1 (CH₃), 30.1 (CH₂), 31.9 (CH), 54.6 (OCH₃), 64.9 (OCH₂), 77.9 (OCH), 97.4 (C^{10b}), 113.0 (CH_{Ar}), 114.3 (CH_{Ar}), 120.7 (CH_{Ar}), 123.9 (C^{6a}), 128.8 (CH_{Ar}), 137.8 (C_{Ar}), 140.5 (C^{10a}), 154.5 (C¹), 155.3 (NCH), 159.1 (C_{Ar}), 159.5 (C=O), 160.4 (C^{4a}). Найдено, %: C 65.43; H 6.11; N 15.41. C₂₀H₂₂N₄O₃. Вычислено, %: C 65.56; H 6.05; N 15.29.

1-Амино-9-изопропил-5-(4-метоксифенил)-5,7,9,10-тетрагидро-6H-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-он (7г). Выход 1.54 г (84%), т. пл. 315–316°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.01 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.84 д. септетов (1H, CHCH₃, *J* 7.7, 6.6 Гц), 2.77–2.87 м (1H, C¹⁰HH), 3.08–3.28 м (2H, C¹⁰HH, C⁹H), 3.81 с (3H, OCH₃), 4.36 д.т (1H, ОСНН, *J* 17.0, 2.4 Гц), 4.68 д (1H, ОСНН, *J* 17.0 Гц), 6.97–7.11 м (4H, CH_{Ar}), 7.13 с (2H, NH₂), 8.05 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 18.0 (CH₃), 18.2 (CH₃), 30.1 (CH₂), 32.0 (CH), 55.2 (OCH₃), 65.0 (OCH₂), 77.9 (OCH), 97.5 (C^{10b}), 114.0 (2CH_{Ar}), 123.8 (C^{6a}), 129.6 (C_{Ar}), 129.8 (2CH_{Ar}), 140.8 (C^{10a}), 155.0 (C¹), 155.9 (NCH), 158.5 (C=O), 159.8 (C_{Ar}), 160.6 (C^{4a}). Найдено, %: C 65.63; H 6.21; N 15.17. C₂₀H₂₂N₄O₃. Вычислено, %: C 65.56; H 6.05; N 15.29.

1-Амино-9-изопропил-5-(4-хлорфенил)-5,7,9,10-тетрагидро-6H-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-d]пиримидин-6-он (7д). Выход 1.59 г (86%), т. пл. 324–325°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ, м. д.: 1.05 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 6.6 Гц], 1.87 д. септетов (1H, CHCH₃, *J* 7.7, 6.6 Гц), 2.78–2.88 м (1H, C¹⁰HH), 3.05–3.25 м (2H, C¹⁰HH, C⁹H), 4.35 д. т (1H, ОСНН, *J* 17.0, 2.4 Гц), 4.69 д (1H, ОСНН, *J* 17.0 Гц), 6.94 с (2H, NH₂), 7.07–7.13

м (2H, CH_{Ar}), 7.43–7.49 м (2H, CH_{Ar}), 7.94 с (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆-CCl₄, 1:3), δ_C, м. д.: 17.7 (CH₃), 18.1 (CH₃), 30.1 (CH₂), 31.9 (CH), 64.9 (OCH₂), 77.9 (OCH), 97.4 (C^{10b}), 123.9 (C^{6a}), 128.4 (2CH_{Ar}), 130.2 (2CH_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 140.7 (C^{10a}), 154.4 (C¹), 155.3 (NCH), 159.0 (C=O), 160.4 (C^{4a}). Найдено, %: С 61.46; Н 5.23; Cl 9.75; N 14.98. C₁₉H₁₉ClN₄O₂. Вычислено, %: С 61.54; Н 5.16; Cl 9.56; N 15.11.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дашян Шушаник Шамировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6365-3725>

Пароникян Ерванд Гарникович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6048-3599>

Айвазян Ани Серезовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8384-7431>

Мамян Сурен Серезович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2239-4648>

Унанян Лерник Сурикович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6913-0175>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета по науке Республики Армения (проект № 20TTWS-1D032).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mansoor A., Samad A., Zaidi M.I., Aftab K. // Pharm. Pharmacol. Commun. 1998. Vol. 4. P. 229. doi 10.1111/j.2042-7158.1998.tb00340.x

2. Battachary S.K., Ghosal S., Chaudhuri R.K., Singh A. K., Sharm P. V. // J. Pharm. Sci. 1974. Vol. 63. N 8. P. 1341. doi 10.1002/jps.2600630850
3. Kwak W.-J., Kim J.-H., Ryu K.-H., Cho Y.-B., Jeon S.-D., Moon Ch.-K. // Biol. Pharm. Bull. 2005. Vol. 28. N 4. P. 750. doi 10.1248/bpb.28.750
4. Ulukan H., Swaan P.W. // Drugs. 2002. Vol. 62. N 14. P. 2039. doi 10.2165/00003495-200262140-00004
5. Машиковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 995.
6. Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh., Noravyan A.S., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Panosyan H.A. // Tetrahedron. 2015. Vol. 71. P. 2686. doi 10.1016/j.tet.2015.03.040
7. Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Дашян Ш.Ш., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Паносян Г.А. // ХГС. 2013. Т. 49. № 8. С. 1237; Paronikyan E.G., Noravyan A.S., Dashyan Sh.Sh., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. N 8. P. 1151. doi 10.1007/s10593-013-1357-3
8. Paronikyan E.G., Petrou A., Fesatidou M., Geronikaki A., Dashyan Sh.Sh., Matyan S.S., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M., Hakopyan H.H. // Med. Chem. Commun. 2019. Vol. 10. P. 1399. doi 10.1039/C9MD00187E
9. Назаров И.Н., Терехова Л.Н., Торгов И.В. // Изв. АН СССР. ОХН. 1943. № 1. С. 50.
10. Swiss Target Prediction. <http://www.swisstargetprediction.ch/>
11. Daina A., Michielin O., Zoete V. // Nucl. Acids Res. 2019. Vol. 47. N W1. P. W357. doi 10.1093/nar/gkz382
12. Therapeutic Target Database. <https://idrblab.org/ttd/>
13. Zhou Y., Zhang Y.T., Lian X.C., Li F., Wang Ch., Zhu F., Qiu Y., Chen Y. // Nucl. Acids Res. 2021. Vol. 50. N D1. P. D1398. doi 10.1093/nar/gkab953
14. String Protein. <https://string-db.org/>
15. Franceschini A., Szklarczyk D., Frankild S., Kuhn M., Simonovic M., Roth A., Lin J., Minguez P., Bork P., Mering Ch., Jensenet L.J. // Nucl. Acids Res. 2012. Vol. 41. N D1. P. D808. doi 10.1093/nar/gks1094
16. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. <https://www.genome.jp/kegg/>
17. Graph Online. <https://graphonline.ru/>

Synthesis and Prediction of Antitumor Activity of New Fused Pyrano[3,4-*c*]pyridines and Pyrano[4',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Sh. Sh. Dashyan^{a,*}, E. G. Paronikyan^a, A. S. Ayvazyan^a, S. S. Mamyan^a, and L. S. Hunanyan^b

^a Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia

^b Russian-Armenian University, Institute of Biomedicine and Pharmacy, Yerevan, 0051 Armenia

*e-mail:shdashyan@gmail.com

Received December 22, 2021; revised February 6, 2022; accepted February 8, 2022

One pot methods were developed for the preparation of 6-amino-3-isopropyl-7-aryl substituted-8-thioxo(oxo)-pyrano[3,4-*c*]pyridines derivatives. The latter served as starting materials for the synthesis of a new pyrano-[4',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine heterosystems. The proposed mechanisms of other reactions were presented. Antitumor activity of new synthesized compounds was predicted by *in silico* methods.

Keywords: one pot method, thioxo(oxo)pyrano[3,4-*c*]pyridine, pyrano[4',3':4,5]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, antitumor activity, molecular docking