

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРАНО[4,3-*b*]ПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО ЭТИЛ-3-АМИНОПИРАНО[4,3-*b*]-ТИЕНО[3,2-*e*]ПИРИДИН-2-КАРБОКСИЛАТА

© 2023 г. В. В. Дабаяева*, М. Р. Багдасарян, Е. Г. Пароникян, И. М. Бархударянци, Г. А. Паносян, Г. М. Степанян, Ш. Ш. Дашян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Армения, 0014, Ереван, просп. Азатутян, 26

*e-mail: valya.dabayeva@mail.ru

Поступила в редакцию 21.03.2022 г.

После доработки 14.09.2022 г.

Принята к публикации 15.09.2022 г.

Разработаны методы синтеза новых конденсированных производных пирано[4,3-*b*]пиридина на основе производного этил-3-аминопирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилата. Исследованы реакции взаимодействия конденсированного 3-(феноксикарбонил)аминопроизводного с первичными и вторичными аминами. Установлено, что в случае первичных аминов реакция сопровождается циклизацией с образованием конденсированных пиримидинов. При использовании же вторичных аминов структура конечного продукта зависит от условий проведения реакции. Исследованы антибактериальные свойства синтезированных соединений. Показано, что они проявляют слабую антибактериальную активность.

Ключевые слова: пирано[4,3-*b*]пиридин, пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин, пирано[3',4":5',6']пиримидо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидин, антибактериальная активность

DOI: 10.31857/S051474922301010X, EDN: PGDQBW

ВВЕДЕНИЕ

Производные пиридина, являясь структурными единицами для конструирования новых конденсированных гетероциклических систем, представляют несомненный интерес в плане поиска новых биологически активных соединений.

Литературные данные свидетельствуют о том, что пиранопиридины обладают широким спектром биологического действия. Известно, что среди природных алкалоидов обнаружены производные пиранопиридинов – фусарисид [1], зантосимулин и *N*-метилфлиндерсин [2] с высокой биологической активностью (рис. 1).



Рис. 1. Природные биологически активные производные пиранопиридинов

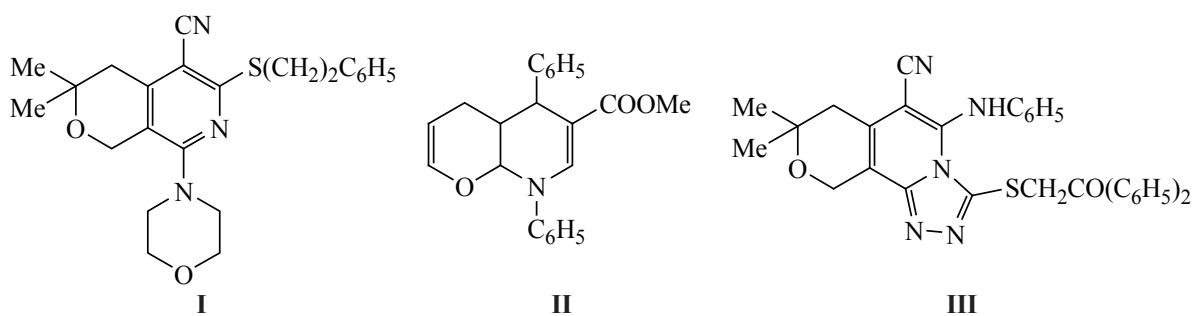


Рис. 2. Синтетические биологически активные производные пиранопиридинов

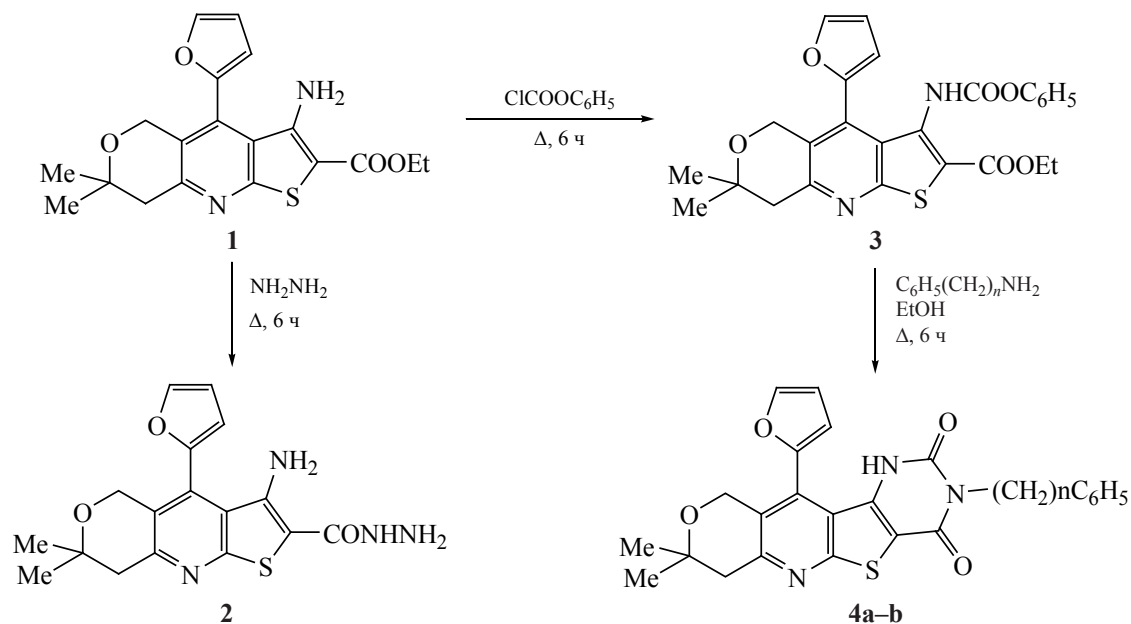
Исследования также позволили выявить в ряду пиранопиридинов соединения, проявляющие противовоспалительную [3], антибактериальную (I) [4], противоопухолевую (II) [5], нейротропную (III) [6] активность (рис. 2).

Интерес к химии пирано[4,3-*b*]пиридинов, которые в настоящее время недостаточно изучены, обусловлен наличием у них ценных биологических свойств. Синтезированные нами конденсированные производные пиранопиридинов также проявили биологическую активность [7–9]. Последним объясняется целесообразность дальнейшего систематического изучения данного класса соединений и конструирования новых конденсированных гетероциклических систем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

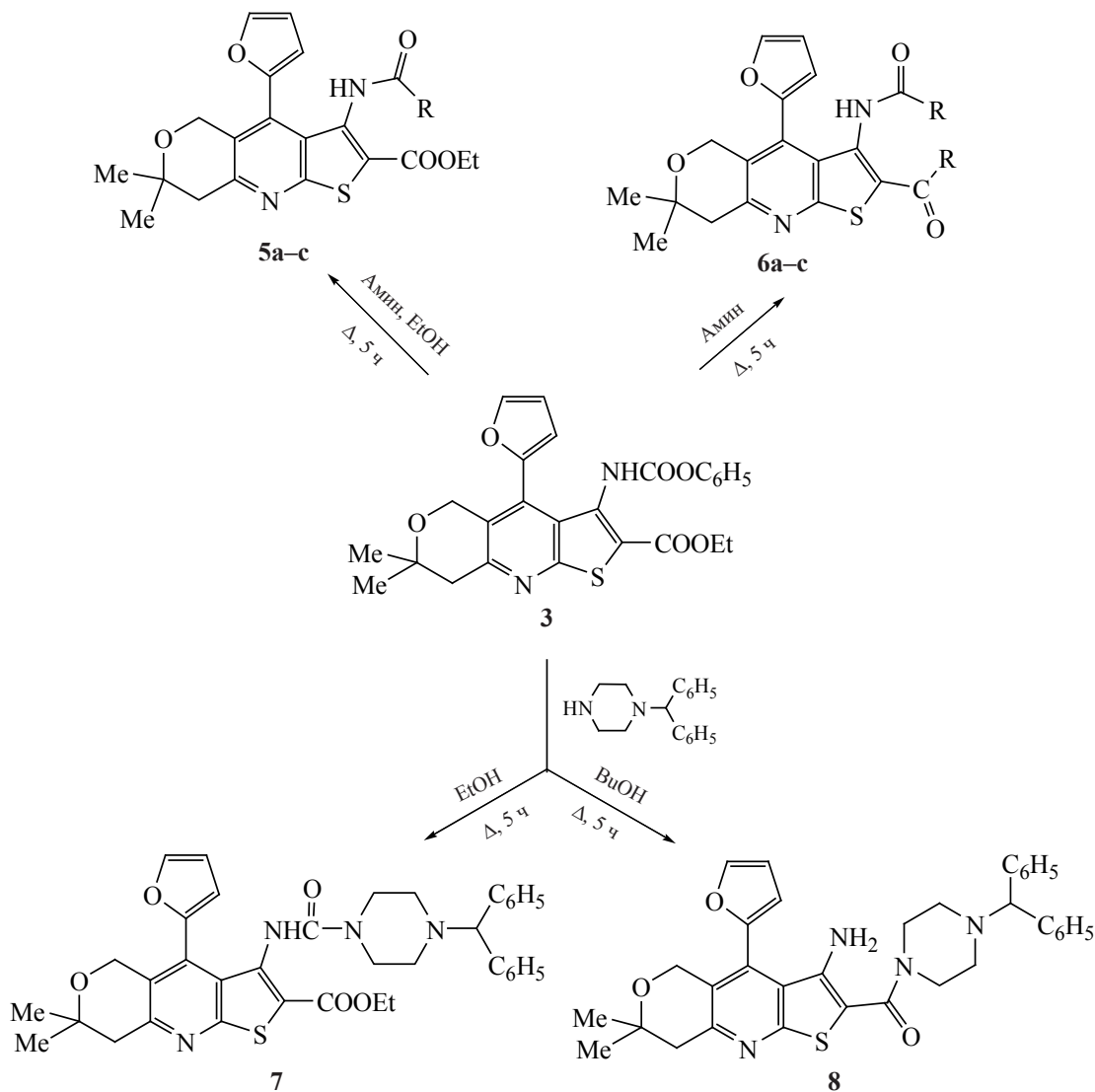
Синтез осуществляли на основе ранее полученного этил-3-амино-7,7-диметил-4-(фул-2-ил)-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]-2-карбоксилата (1) [10]. Взаимодействие последнего с концентрированным гидратом гидразина привело с выходом 80% к аминоксидразиду 2. В ИК спектре последнего присутствуют полосы поглощения NHNH₂ группы при 3105, 3303 и 3455 см⁻¹, а CO группы – при 1602 см⁻¹. В спектре ЯМР ¹H сигналы протонов карбогидразидной группы наблюдаются при 4.40 (NH₂) и 8.88 (NH) м.д. Реакцией аминоксидразидного 1 с фенолхлорформиадом синтезировано феноксикарбонилпроизводное 3, которое оказалось интересным с точки зрения дальнейших превращений. Соединение 3 с легкостью вступа-

Схема 1



4, *n* = 1 (a), 2 (b).

Схема 2



2, 6, R = пирролидин-1-ил (а); пиперидин-1-ил (б); морфолин-4-ил (с).

ет в реакции с аминами, причем взаимодействие с первичными аминами сопровождается циклизацией с образованием тиенопиримидинов **4a, b** (схема 1). В ИК спектрах соединений **4a, b** имеются полосы поглощения в области 3388, 3390 и 1708, 1712 см^{-1} , характерные для NH и CO групп, соответственно. В спектрах ЯМР ^1H сигналы протонов NH групп находятся в области 8.87 м.д., в то время как сигнал протона NH группы соединения **3** находится в области 9.02 м.д.

Иная картина наблюдается при использовании вторичных аминов. Оказалось, что в зависимости от условий проведения опыта в реакцию может вступать функциональная группа в третьем или

одновременно во втором и третьем положениях тиофенового кольца. Проведение реакций в этаноле приводит к образованию соединений **5a-c**, а без этанола – к соединениям **6a-c** (схема 2). Об этом в спектрах ЯМР ^1H соединений **5a-c** свидетельствуют сигналы протонов этоксильных групп в области 1.42 и 4.37 м.д., в то время как в спектрах ЯМР ^1H соединений **6a-c** они отсутствуют.

Особый интерес представило взаимодействие соединения **3** с *N*-(дифенилметил)пиперазином. Оказалось, что при проведении реакции в этаноле в реакцию вступает функциональная группа в положении 3 тиофенового кольца (соединение **7**). В том же случае, если реакция осуществляется в

незначительном количестве бутанола (так как оба реагента находятся в кристаллическом состоянии), происходит отщепление феноксикарбонильной группы с образованием аминокруппы, и в реакцию вступает сложноэфирная группа (соединение **8**). В ИК спектре соединения **8** имеются полосы поглощения в области 3450, 3411 см^{-1} , характерные для NH_2 группы, а также сигналы протонов последней в спектре ЯМР ^1H в области 7.54 м.д., в то время как сигналы феноксикарбонильной группы отсутствуют.

Так как литературные данные свидетельствуют о выраженной антибактериальной активности производных пиранопиридинов [4], все новые синтезированные соединения были протестированы на антибактериальную активность.

Антибактериальную активность изучали по методу «диффузия в агаре» [11]. В опытах использовали грамположительные (*Staphylococcus aureus* 209p) и грамотрицательные (*Sh. Flexneri* 6858, *E. coli* 0-55) бактерии. Исследования антибактериальных свойств показали, что синтезированные соединения проявляют слабую активность в отношении всех использованных штаммов ($d = 10\text{--}18$ мм).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Mercury 300 Vx (США) с частотой 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). В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США). Растворители очищали по стандартным методикам.

3-Амино-7,7-диметил-4-(2-фурил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-e]пиридин-2-карбогидразид (2). Смесь 3.7 г (10 ммоль) соединения **1** и 15 мл концентрированного гидрата гидразина кипятили в течение 6 ч. После охлаждения к

смеси прибавляли холодную воду, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.9 г (80%), желтые кристаллы, т.пл. 260–261°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3270, 3400, 3420 (NHNH_2), 1670 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 1.30 с (6H, 2CH_3), 2.93 с (2H, CH_2), 4.40 уш.с (2H, NHNH_2), 4.58 с (2H, OCH_2), 5.91 уш.с (2H, NH_2), 6.68 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^4$, J 3.3, 1.8 Гц), 6.71 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^3$, J 3.3, 0.8 Гц), 7.81 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^5$, J 1.8, 0.8 Гц), 8.88 уш.с (1H, NHNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 26.1 (2CH_3), 42.9 (CH_2), 60.0 (OCH_2), 70.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 97.6, 111.2 ($4\text{-CH}_{\text{фурил}}$), 112.1 ($3\text{-CH}_{\text{фурил}}$), 121.1, 124.9, 129.8, 144.0 ($5\text{-CH}_{\text{фурил}}$), 144.5, 144.6, 145.4, 153.8, 165.0. Найдено, %: С 56.84; Н 4.99; N 15.68; S 8.81. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 56.97; Н 5.06; N 15.63; S 8.95.

Этил-7,7-диметил-4-(2-фурил)-3[(феноксикарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]тиено[3,2-e]пиридин-2-карбоксилат (3). Смесь 3.7 г (10 ммоль) соединения **7** и 1.6 г (10 ммоль) фенолхлорформиата в 20 мл диоксана кипятили при перемешивании в течение 6 ч. После отгонки диоксана к остатку прибавляли при охлаждении 20 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из этанола. Выход 2.9 г (60%), кремовые кристаллы, т.пл. 171–172°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3343 (NH), 1760, 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1590, 1564, 1548 (Ar). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 1.32 с (6H, 2CH_3), 1.43 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.99 с (2H, CH_2), 4.40 к (2H, OCH_2CH_3 , J 7.1 Гц), 4.69 с (2H, OCH_2), 6.64 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^4$, J 3.3, 1.8 Гц), 6.69 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^3$, J 3.3, 0.8 Гц), 6.94–7.00 м (2H, 2CH_{Ph}), 7.12–7.18 м (1H, CH_{Ph}) и 7.28–7.35 м (2H, 2CH_{Ph}), 7.75 д.д (1H, $\text{H}_{\text{фурил}}^5$, J 1.8, 0.8 Гц), 9.02 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м.д.: 13.8 (CH_3), 26.2 (2CH_3), 43.1 (CH_2), 60.3 (OCH_2), 60.8 (OCH_2), 70.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 110.7 ($4\text{-CH}_{\text{фурил}}$), 112.4 ($3\text{-CH}_{\text{фурил}}$), 121.0 (2CH_{Ph}), 124.0 (CH, C_6H_5), 126.1, 128.4 (2CH , C_6H_5), 131.3 (2C), 133.1 (2C), 143.2 ($5\text{-CH}_{\text{фурил}}$), 145.1, 150.5, 151.3, 154.8, 157.5, 160.8. Найдено, %: С 63.35; Н 5.03; N 5.54; S 6.61. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 63.40; Н 4.91; N 5.69; S 6.50.

3-Бензил(фенилэтил)замещенные тиено[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дионы **4a, **b**** (общая

методика). Смесь 4.9 г (10 ммоль) соединения **3**, 1.1 г (10 ммоль) бензиламина или 1.2 г (10 ммоль) фенилэтиламина в 20 мл этанола кипятили в течение 6 ч. После отгонки растворителя к остатку после охлаждения прибавляли воду, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из этанола.

3-Бензил-8,8-диметил-11-(2-фурил)-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (4a).

Выход 3.0 г (65%), кремновые кристаллы, т.пл. 183–184°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3380, 3120 (NH), 1700, 1600 (C=O), 1620, 1570 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.33 с (6H, 2CH₃), 3.00 с (2H, CH₂), 4.76 с (2H, OCH₂), 5.10 с (2H, NCH₂), 6.81 д.д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.4, 1.8 Гц), 6.93 д.д (1H, H³_{фурил}, J 3.4, 0.8 Гц), 7.18–7.30 м (3H, CH_{Ph}), 7.39–7.44 м (2H, CH_{Ph}), 7.95 д.д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.8 Гц), 8.87 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 26.1 (2CH₃), 43.17 (CH₂), 43.24 (NCH₂), 60.3 (OCH₂), 70.4 [C(CH₃)₂], 109.7, 112.1 (4-CH_{фурил}), 114.5 (3-CH_{фурил}), 117.2, 125.3, 126.0 (CH_{Ph}), 129.7 (2CH_{Ph}), 128.2 (2CH_{Ph}), 130.1, 136.1, 136.4, 144.4, 144.5 (5-CH_{фурил}), 149.7, 156.0, 158.0, 160.2. Найдено, %: C 65.22; H 4.58; N 9.10; S 6.92. C₂₅H₂₁N₃O₄S. Вычислено, %: C 65.34; H 4.61; N 9.14; S 6.98.

8,8-Диметил-3-(2-фенилэтил)-11-(2-фурил)-7,10-дигидро-8H-пирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]-тиено[3,2-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (4b).

Выход 3.0 г (63%), кремновые кристаллы, т.пл. 214–215°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3390, 3050 (NH), 1710, 1670 (C=O), 1620, 1570 (Ar). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.34 с (6H, 2CH₃), 2.88–2.94 м (2H, CH₂C₆H₅), 3.00 с (2H, CH₂), 4.09–4.16 м (2H, NCH₂), 4.77 с (2H, OCH₂), 6.83 д.д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.4, 1.8 Гц), 6.92 д.д (1H, H³_{фурил}, J 3.4, 0.7 Гц), 7.14–7.30 м (5H, 5CH_{Ph}), 7.96 д.д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.7 Гц), 8.87 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 26.1 (2CH₃), 33.2 (CH₂), 41.5 (NCH₂), 43.2 (CH₂), 60.3 (OCH₂), 70.4 [C(CH₃)₂], 109.8, 112.1 (4-CH_{фурил}), 114.4 (3-CH_{фурил}), 117.2, 125.2, 125.8 (CH_{Ph}), 127.8 (2CH_{Ph}), 128.3 (2CH_{Ph}), 130.1, 136.0, 137.8, 144.5 (5-CH_{фурил}), 144.48, 149.6, 155.9, 157.9, 160.2. Найдено, %: C 65.89; H 4.84; N 8.97; S 6.85. C₂₆H₂₃N₃O₄S. Вычислено, %: C 65.94; H 4.90; N 8.87; S 6.77.

3-Пирролидин(пиперидин, морфолин)-1-ил-карбонилзамещенные пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилатов 5a–с (общая методика). Смесь 4.9 г (10 ммоль) соединения **3** и 12 ммоль соответствующего амина (0.85 г пирролидин, 1.0 г пиперидин, 1.0 г морфолин) в 20 мл абсолютного этанола кипятили при перемешивании в течение 5 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из этанола.

Этил-4-(2-фурил)-7,7-диметил-3-[(пирролидин-1-илкарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (5a).

Выход 3.0 г (65%), желтые кристаллы, т.пл. 213–214°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3299 (NH), 1686, 1668 (C=O), 1593, 1565, 1544 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.33 с (6H, 2CH₃), 1.42 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.80–1.93 м (4H, 2CH₂_{пирролидин}), 2.98 с (2H, CH₂), 3.12–3.20 м [(4H, N(CH₂)₂_{пирролидин}], 4.37 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 4.70 с (2H, OCH₂), 6.43–6.55 м (2H, H^{3,4}_{фурил}), 7.66 д.д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.7, 0.8 Гц), 8.39 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 13.8 (CH₃), 24.8 (2CH₂), 26.2 (2CH₃), 43.1 (CH₂), 45.1 [N(CH₂)₂], 60.5 (OCH₂), 60.7 (OCH₂), 70.3 [C(CH₃)₂], 109.8 (4-CH_{фурил}), 111.9 (3-CH_{фурил}), 113.4, 123.3, 125.5, 132.3, 139.2, 142.2 (OCH), 146.4 (5-CH_{фурил}), 151.9, 154.7, 157.7, 163.1. Найдено, %: C 61.45; H 5.85; N 8.99; S 6.79. C₂₄H₂₇N₃O₅S. Вычислено, %: C 61.39; H 5.80; N 8.95; S 6.83.

Этил-4-(2-фурил)-7,7-диметил-3-[(пиперидин-1-илкарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (5b).

Выход 3.3 г (69%), желтые кристаллы, т.пл. 229–230°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3297 (NH), 1685, 1667 (C=O), 1591, 1567, 1542 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.32 с (6H, 2CH₃), 1.42 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.46–1.63 м [6H, (CH₂)₃_{пиперидин}], 2.97 с (2H, CH₂), 3.16–3.23 м [4H, N(CH₂)₂_{пиперидин}], 4.37 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 4.67 с (2H, OCH₂), 6.47 д.д (1H, H⁴_{фурил}, J 3.3, 0.8 Гц), 6.51 д.д (1H, H³_{фурил}, J 3.3, 1.8 Гц), 7.65 д.д (1H, H⁵_{фурил}, J 1.8, 0.8 Гц), 8.57 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 13.8 (CH₃), 23.8 (CH₂), 24.8 (2CH₂), 26.2 (2CH₃), 43.1 (CH₂), 43.9 [N(CH₂)₂], 60.4 (OCH₂),

60.7 (ОСН₂), 70.3 [C(CH₃)₂], 110.2 (4-СН_{фурил}), 112.2 (3-СН_{фурил}), 113.7, 123.3, 125.5, 132.2, 139.6, 142.3 (5-СН_{фурил}), 146.3, 152.7, 154.7, 157.7, 163.1. Найдено, %: С 62.13; Н 5.98; N 8.61; S 6.60. С₂₅Н₂₉Н₃О₅S. Вычислено, %: С 62.09; Н 6.04; N 8.69; S 6.63.

Этил-4-(2-фурил)-7,7-диметил-3-[(морфолин-4-илкарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (5с). Выход 3.2 г (67%), кремновые кристаллы, т.пл. 185–186°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3298 (NH), 1687, 1668 (C=O), 1592, 1564, 1543 (C=C_{Аг}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.32 с (6H, 2CH₃), 1.42 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.98 с (2H, СН₂), 3.16–3.23 м [(4H, N(CH₂)₂), 3.52–3.58 м [(4H, O(CH₂)₂), 4.37 к (2H, ОСН₂, *J* 7.1 Гц), 4.67 с (2H, ОСН₂), 6.49 д.д (1H, Н⁴_{фурил}, *J* 3.3, 0.7 Гц), 6.58 д.д (1H, Н³_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 7.68 д.д (1H, Н⁵_{фурил}, *J* 1.8, 0.7 Гц), 8.47 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 13.8 (СН₃), 26.2 (2СН₃), 43.1 (СН₂), 43.3 [N(CH₂)₂], 60.4 (ОСН₂), 60.7 (ОСН₂), 65.4 [O(CH₂)₂], 70.3 [C(CH₃)₂], 110.3 (4-СН_{фурил}), 112.0 (3-СН_{фурил}), 116.1, 123.9, 125.7, 132.0, 138.3, 142.5 (5-СН_{фурил}), 146.1, 153.2, 154.7, 157.6, 162.7. Найдено, %: С 59.35; Н 5.65; N 8.64; S 6.68. С₂₄Н₂₇Н₃О₆S. Вычислено, %: С 59.37; Н 5.60; N 8.65; S 6.60.

Пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-3-илкарбоксамида 6а-с (общая методика). Смесь 4.9 г (10 ммоль) соединения 3 и 10 мл соответствующего амина (8.7 г пирролидин, 8.6 г пиперидин, 10 г морфолин) кипятили при перемешивании в течение 5 ч. После охлаждения смесь обрабатывали 20 мл ледяной воды, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, сушили, перекристаллизовывали из этанола.

N-{4-(2-Фурил)-7,7-диметил-2-[(пирролидин-1-илкарбонил)]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-3-ил}пирролидин-1-карбоксамид (6а). Выход 3.1 г (63%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 219–220°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3275 (NH), 1659, 1607 (C=O), 1565, 1543 (C=C_{Аг}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.31 с (6H, 2СН₃), 1.79–1.85 м (4H, 2СН₂_{пирролидин}), 1.90–1.96 м (4H, 2СН₂_{пирролидин}), 2.95 с (2H, СН₂), 3.06–3.12 м [4H, N(CH₂)₂_{пирролидин}], 3.49–3.65 уш.с [4H,

N(CH₂)₂_{пирролидин}], 4.62 с (2H, ОСН₂), 6.48 д.д (1H, Н⁴_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.55 д.д (1H, Н³_{пирролидин}, *J* 3.3, 0.7 Гц), 7.65 д.д (1H, Н⁵_{пирролидин}, *J* 1.8, 0.7 Гц), 7.99 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 24.8 (2СН₂), 26.1 (2СН₃ и 2СН₂), 42.9 (СН₂), 45.0 [2N(CH₂)₂], 60.4 (ОСН₂), 70.3 [C(CH₃)₂], 109.8 (4-СН_{фурил}), 111.7 (3-СН_{фурил}), 124.4, 124.6, 125.6, 130.7, 130.8, 142.3 (5-СН_{фурил}), 145.9, 152.3, 152.9, 156.8, 161.7. Найдено, %: С 63.21; Н 6.02; N 11.29; S 6.47. С₂₆Н₃₀Н₄О₄S. Вычислено, %: С 63.14; Н 6.11; N 11.33; S 6.48.

N-{4-(2-Фурил)-7,7-диметил-2-[(пиперидин-1-илкарбонил)]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-3-ил}пирролидин-1-карбоксамид (6б). Выход 3.5 г (66%), белые кристаллы, т.пл. 265–266°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3279 (NH), 1660, 1608 (C=O), 1564, 1542, 1500 (C=C_{Аг}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.30 с (6H, 2СН₃), 1.37–1.65 м (12H, 6СН₂_{пиперидин}), 2.94 с (2H, СН₂), 3.07–3.13 м [4H, N(CH₂)₂_{пиперидин}], 3.38–3.50 уш.с [4H, N(CH₂)₂_{пиперидин}], 4.58 с (2H, ОСН₂), 6.53 д.д (1H, Н⁴_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 6.56 д.д (1H, Н³_{фурил}, *J* 3.3, 0.8 Гц), 7.67 д.д (1H, Н⁵_{фурил}, *J* 1.8, 0.8 Гц), 7.80 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 23.8 (СН₂), 23.9 (СН₂), 25.1 (2СН₂), 25.5 (2СН₂), 26.1 (2СН₃), 42.8 (СН₂), 43.8 [2N(CH₂)₂], 60.4 (ОСН₂), 70.7 [C(CH₃)₂], 110.7 (4-СН_{фурил}), 112.4 (3-СН_{фурил}), 125.2, 125.7, 127.7, 128.9, 130.8, 143.4 (5-СН_{фурил}), 145.2, 152.1, 154.0, 156.8, 161.3. Найдено, %: С 64.39; Н 6.51; N 10.69; S 6.25. С₂₈Н₃₄Н₄О₄S. Вычислено, %: С 64.34; Н 6.56; N 10.72; S 6.14.

N-{4-(2-Фурил)-7,7-диметил-2-[(морфолин-4-илкарбонил)]-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-3-ил}пирролидин-1-карбоксамид (6с). Выход 3.2 г (62%), кремновые кристаллы, т.пл. 268–269°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3275 (NH), 1663, 1612 (C=O), 1564, 1543, 1504 (C=C_{Аг}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.30 с (6H, 2СН₃), 2.94 с (2H, СН₂), 3.11–3.16 м (4H, 2СН₂_{морфолин}), 3.44–3.59 м (12H, 8СН₂_{морфолин}), 4.58 с (2H, ОСН₂), 6.55 д.д (1H, Н³_{фурил}, *J* 3.3, 0.8 Гц), 6.60 д.д (1H, Н⁴_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 7.71 д.д (1H, Н⁵_{фурил}, *J* 1.8, 0.8 Гц), 8.06 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 26.1 (2СН₃), 42.9 (СН₂), 43.2 [2N(CH₂)₂],

60.2 (OCH₂), 65.7 [O(CH₂)₂], 66.0 [O(CH₂)₂], 70.4 [C(CH₃)₂], 110.4 (4-CH_{фурил}), 111.9 (3-CH_{фурил}), 125.0, 125.8, 127.4, 128.2, 130.4, 142.9, 145.3 (5-CH_{фурил}), 152.1, 154.2, 156.9, 161.5. Найдено, %: C 59.32; H 5.69; N 10.61; S 6.20. C₂₆H₃₀N₄O₆S. Вычислено, %: C 59.30; H 5.74; N 10.64; S 6.09.

Этил-3-([4-(дифенилметил)пиперазин-1-ил]карбонил}амино)-[4-(2-фурил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-2-карбоксилат (7). Смесь 4.9 г (10 ммоль) соединения **3** и 3.0 г (12 ммоль) *N*-(дифенилметил)-пиперазина в 20 мл абсолютного этанола кипятили в течение 5 ч. После охлаждения смеси выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из спирта. Выход 3.9 г (69%), кремовые кристаллы, т.пл. 193–194°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3282 (NH), 1673, (C=O), 1594, 1568, 1545 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.32 с (6H, 2CH₃), 1.41 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.29–2.35 м (4H, 2CH₂пиперазин), 2.97 уш.с (2H, CH₂), 3.20–3.27 м (4H, 2CH₂пиперазин), 4.29 с (1H, NCH), 4.35 к (2H, OCH₂, *J* 7.1 Гц), 4.66 уш.с (2H, OCH₂), 6.45 д.д (1H, H³_{фурил}, *J* 3.3, 0.7 Гц), 6.51 д.д (1H, H⁴_{фурил}, *J* 3.3, 1.8 Гц), 7.14–7.20 м (2H, 2CH_{Ph}), 7.23–7.31 м (4H, 4CH_{Ph}), 7.37–7.42 м (4H, 4CH_{Ph}), 7.63 д.д (1H, H⁵_{фурил}, *J* 1.8, 0.7 Гц), 8.53 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 13.8 (CH₃), 26.2 (2CH₃), 43.0 (CH₂), 43.1 [N(CH₂)₂], 50.6 [N(CH₂)₂], 60.4 (OCH₂), 60.7 (OCH₂), 70.3 [C(CH₃)₂], 75.0 (CH), 78.4, 110.4 (4-CH_{фурил}), 112.0 (3-CH_{фурил}), 114.7, 123.5, 125.6, 126.4 (2CH_{Ph}), 127.3 (4CH_{Ph}), 127.9 (4CH_{Ph}), 132.1, 139.0, 141.7, 142.4 (2C_{Ph}), 146.2 (5-CH_{фурил}), 152.7, 154.7, 157.7, 163.0. Найдено, %: C 68.23; H 5.93; N 8.84; S 4.85. C₃₇H₃₈N₄O₅S. Вычислено, %: C 68.29; H 5.89; N 8.61; S 4.93.

2-([4-(Дифенилметил)пиперазин-1-ил]карбонил}-4-(2-фурил)-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]пиридин-3-амин (8). Смесь 4.9 г (10 ммоль) соединения **3** и 3.0 г (12 ммоль) *N*-(дифенилметил)пиперазина в 5 мл абсолютного бутанола кипятили в течение 5 ч. После охлаждения смеси выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, эфиром, перекристаллизовывали из спирта. Выход 2.6 г (64%), желтые кристаллы, т.пл. 245–246°C. ИК спектр,

ν , см⁻¹: 3450, 3411 (NH₂), 1665 (C=O), 1620, 1596, 1549, 1545 (C=C_{Ar}, C=C, C=N_{сопр}). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.25 с (6H, 2CH₃), 2.18–2.28 м [4H, N(CH₂)₂пиперазин], 2.95 с (2H, CH₂), 3.10–3.17 м [4H, N(CH₂)₂пиперазин], 4.33 с (1H, NCH), 4.56 с (2H, OCH₂), 6.63 д (2H, H^{3,4}_{фурил}, *J* 1.3 Гц), 7.17–7.23 м (2H, 2CH_{Ph}), 7.28–7.34 м (4H, 4CH_{Ph}), 7.41–7.45 м (4H, 4CH_{Ph}), 7.54 уш.с (1H, NH₂), 7.67 уш.с (1H, NH₂), 7.87 т (1H, H⁵_{фурил}, *J* 1.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 26.2 (2CH₃), 42.8 (CH₂), 43.1 [N(CH₂)₂], 50.9 [N(CH₂)₂], 60.3 (OCH₂), 70.9 [C(CH₃)₂], 74.6 (CH), 111.0 (4-CH_{фурил}), 112.3 (3-CH_{фурил}), 118.1, 124.7, 125.2, 126.9 (2CH_{Ph}), 127.6 (4CH_{Ph}), 128.5 (4CH_{Ph}), 129.5, 129.9, 142.4 (2C_{Ph}), 143.9 (5-CH_{фурил}), 145.3, 151.2, 154.6, 158.2. Найдено, %: C 70.48; H 6.02; N 9.55; S 5.62. C₃₄H₃₄N₄O₃S. Вычислено, %: C 70.56; H 5.92; N 9.68; S 5.54.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследований на основе этил-3-амино-7,7-диметил-4-(фурил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-*b*]тиено[3,2-*e*]-2-карбоксилата (**1**) и соответствующего 3-феноксикабониламинопроизводного **3** разработаны методы синтеза новых конденсированных производных. Изучение реакции феноксикарбонилпроизводного **3** с первичными и вторичными аминами показало, что соединение **3** представляет несомненный интерес с точки зрения дальнейших химических превращений, в результате которых в зависимости от условий реакции происходит либо циклизация с образованием тиенопиримидинов **4a**, **b**, либо замещение во положениях **2** и **3** тиофенового кольца, либо отщепление феноксикарбонильной группы с образованием соединения **8**. Исследование биологических свойств показало, что синтезированные соединения проявляют слабую антибактериальную активность.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дабаяева Валя Вардановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2980-2552>

Багдасарян Мери Рафаеловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7092-0556>

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

Бархударянц Ирен Михаеловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4620-6034>

Паносян Генрик Ахавардович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

Степанян Грачя Мовсесович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7236-5947>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McBrien K.D., Gao Q., Huang S., Klohr S.E., Wang R.R., Pirnik D.M., Neddermann K.M., Bursucker I., Kadow K.F., Leet J.E. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 1151–1153. doi 10.1021/np960521t
2. Di Liberto M.G., Caldo A.J., Quiroga A.D., Riveira M.J., Derita M.G. *ACS Omega*. **2020**, *5*, 7481–7487. doi 10.1021/acsomega.0c00225
3. Upadhyay K.D., Dodia N.M., Khunt R.C., Chaniara R.S., Shah A.K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 283–288. doi 10.1021/acsmchemlett.7b00545
4. Nguyen S.T., Kwasny S.M., Ding X., Cardinale S.C., McCarthy C.T., Kim H.-S., Nikaido H., Peet N.P., Williams J.D., Bowlin T.L., Opperman T.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2024–2034. doi 10.1016/j.bmc.2015.03.016
5. Pham H.-T., Martin J.P., Le T.-G. *Synth. Comm.* **2020**, *50*, 1845–1853. doi 10.1080/00397911.2020.175771
6. Paronikyan E.G., Petrou A., Fesatidou M., Geronikaki A., Dashyan Sh.Sh., Mamyan S.S., Paronikyan R.G., Nazaryan I.M., Nakoryan H.H. *Med. Chem. Commun.* **2019**, 1399–1411. doi 10.1039/c9md00187e
7. Дабаяева В.В., Пилосян С.Г., Норавян А.С., Багдасарян М.Р., Григорян Г.Х., Алексанян Р.А. *Хим.-фарм. жс.* **2012**, *42*, 11–12. [Dabaeva V.V., Pilosyan S.G., Noravyan A.S., Bagdasaryan M.R., Grigoryan G.Kh., Aleksanyan R.A. *Pharm. Chem. J.* **2008**, *42*, 668–669.] doi 10.1007/s11094-009-0218-y
8. Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С., Казарян Ж.В., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г. *Хим.-фарм. жс.* **2015**, *49*, 34–37. [Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Noravyan A.S., Kazaryan Zh.V., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G. *Pharm. Chem. J.* **2016**, *42*, 830–8339.] doi 10.1007/s11094-016-1381-6
9. Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Дашян Ш.Ш., Назарян И.М., Акопян А.Г., Пароникян Р.Г. *Хим.-фарм. жс.* **2018**, *52*, 28–33. [Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Dashyan Sh.Sh., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Paronikyan R.G. *Pharm. Chem. J.* **2018**, *52*, 844–849.] doi 10.1007/s11094-019-1912-z
10. Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Пароникян Е.Г., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Дашян Ш.Ш. *ЖОХ.* **2019**, *89*, 1811–1816. [Dabaeva V.V., Bagdasaryan M.R., Paronikyan E.G., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Dashyan Sh.Sh. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 2364–2368.] doi 10.1134/S1070363219060124
11. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ред. Миронов А.Н. М.: Медицина, **2012**, 1.

Synthesis of New Condensed Pyrano[4,3-*b*]pyridines Based on Ethyl-3-aminopyrano[4,3-*b*]thieno[3,2-*e*]pyridine-2-carboxylate Derivative

V. V. Dabaeva*, M. R. Bagdasaryan, E. G. Paronikyan, I. M. Barkhudaryants,
G. A. Panosyan, G. M. Stepanyan, and Sh. Sh. Dashyan

*Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry,
National Academy of Science of the Republic of Armenia, prosp. Azatutyun, 26, Yerevan, 0014 Armenia
e-mail: valya.dabayeva@mail.ru

Received March 21, 2022; revised September 14, 2022; accepted September 15, 2022

Methods for the synthesis of new fused pyrano[4,3-*b*]pyridine derivatives based on the ethyl-3-amino-pyrano[4,3-*b*]thieno[3,2-*e*]pyridine-2-carboxylate derivative have been developed. The interaction reactions of the condensed 3-(phenoxy-carbonyl)-amino derivative with primary and secondary amines have been studied. It has been established that in the case of primary amines, the reaction is accompanied by cyclization with the formation of fused pyrimidines. However, when secondary amines are used, the structure of the final product depends on the reaction conditions. The antibacterial properties of the synthesized compounds were studied.

Keywords: pyrano[4,3-*b*]pyridine, pyrano[4,3-*b*]thieno[3,2-*e*]pyridine, pyrano[3'',4'':5',6']pyrido[3',2':4,5]-thieno[3,2-*d*]pyrimidine, antibacterial activity