

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 62, №3-4, 2009 Химический журнал Армении

УДК 547.732:547.8

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРАЗИНОЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАНО[3,4-
с]ПИРИДИНОВ

С. Н. СИРАКАНЯН, Е. Г. ПАРОНИКЯН, М. С. ГУКАСЯН и А. С. НОРАВЯН

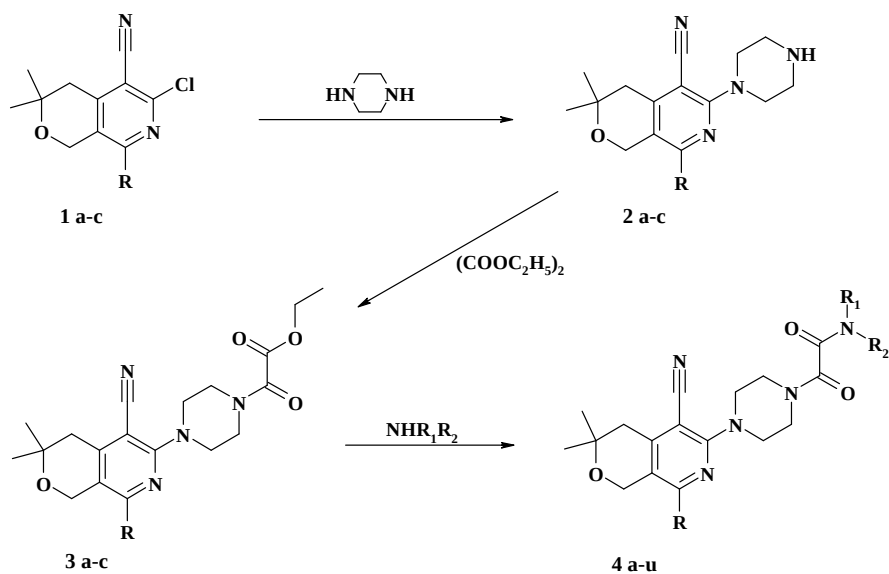
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: raffi@sci.am

Поступило 5 IX 2008

Разработаны методы синтеза новых производных замещенных пиперазинов. Синтез осуществлен на основе хлорпроизводных пирано[3,4-с]пиридинов.

Библ. ссылок 4.

Производные дизамещенных пиперазинов обладают широким спектром биологической активности. Об этом свидетельствуют многочисленные литературные данные, а также наши исследования в этой области [1-4]. Исходя из этого синтез новых производных данного класса соединений актуален и перспективен. С целью получения новых производных этого ряда мы осуществили реакцию монозамещенных пиперазинов **2** с диэтилоксалатом. Реакции проводили в большом избытке диэтилоксалата для исключения дизамещения последнего. В ИК-спектрах соединений **3** отсутствуют характерные поглощения NH-групп и присутствуют поглощения двух карбонильных групп в области 1720-1760 см^{-1} . Действием различных аминов производные **3** превращены в соответствующие оксоацетамиды **4**.



1-3 a: R=C₂H₅; **b:** R= i-C₄H₉; **c:** R=2-фурил; **4 a:** R=C₂H₅, R₁+R₂ = -(CH₂)₄-; **4b:** R=C₂H₅, R₁+R₂ = -(CH₂)₅-; **4c:** R= C₂H₅, R₁=H, R₂=2-фурилметил; **4d:** R= C₂H₅, R₁=H, R₂=2-метоксиэтил; **4e:** R= C₂H₅, R₁=H, R₂ = i-C₄H₉; **4f:** R=C₂H₅, R₁= H, R₂ = -CH₂CH₂N(CH₃)₂; **4g:** R= i-C₄H₉, R₁+R₂ = -(CH₂)₄-; **4h:** R=i-C₄H₉, R₁+R₂ = -(CH₂)₅-; **4i:** R= i-C₄H₉, R₁+R₂= -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; **4j:** R=i-C₄H₉, R₁= H, R₂ = 2-фурилметил; **4k:** R=2-фурил, R₁+R₂ = -(CH₂)₄-; **4l:** R=2-фурил, R₁+R₂ =-(CH₂)₅-; **4m:** R=2-фурил, R₁+R₂ = -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; **4n:** R=2-фурил, R₁=H, R₂ = 2-фурилметил; **4o:** R=2-фурил, R₁=H, R₂ = 2-метоксиэтил; **4p:** R=2-фурил, R₁=H, R₂=2-гидроксипропил; **4q:** R=2-фурил, R₁=H, R₂=NH₂; **4r:** R=2-фурил, R₁=H, R₂= i-C₃H₇; **s:** R=2-фурил, R₁=H, R₂= CH₂C₆H₅; **4t:** R=2-фурил, R₁=H, R₂=CH₂CH₂OH; **4u:** R=2-фурил, R₁=H, R₂= CH₂CH₂CH₂OH.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на приборе “Mercury 300” в ДМСО + d₆. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системах этанол-хлороформ, 1:3 (**2 a-c**); хлороформ-пиридин, 3:1 (**3 a-c**); хлороформ-этанол, 1:3 (**4a-u**); проявитель – пары иода.

Общая методика получения соединений 2a-c. К раствору 86 г (1 моль) пиперазина в 300 мл бензола добавляют 0.1 моля соответствующего хлорпроизводного **1a-c** [4]. Смесь кипятят с обратным холодильником 12 ч, отгоняют бензол, к остатку прибавляют 300 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат, перекристаллизовывают из этанола.

8-Этил-3,3-диметил-6-пиперазино-3,4-дигидро-5-циано-1Н-пирано[3,4-с]-пиридин(2а). Выход 92%, т.пл. 126-127°C, R_f 0.64. Найдено, %: С 67.84; Н 8.12; N 18.44; O 5.20. $C_{17}H_{24}N_4O$. Вычислено, %: С 67.97; Н 8.05; N 18.65; O 5.33. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.23 (т, 3 Н, CH_2CH_3 , $J = 7.5$); 1.26 (с, 6 Н, $C(CH_3)_2$); 1.8-2.2 (уш. м, 1Н, NH) 2.53 (к, 2 Н, CH_2CH_3 , $J = 7.5$); 2.68 (с, 2 Н, CH_2); 2.88-2.91 (м, 4 Н, $NH(CH_2)_2$); 3.53-3.56 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 4.57 (с, 2 Н, OCH_2).

8-Изобутил-3,3-диметил-6-пиперазино-3,4-дигидро-5-циано-1Н-пирано[3,4-с]пиридин(2b). Выход 87%, т.пл. 115-116 °С, R_f 0.49. Найдено, %: С 69.36; Н 8.46; N 16.89; O 4.74. $C_{19}H_{28}N_4O$. Вычислено, %: С 69.48; Н 8.59; N 17.06; O 4.87. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.95 (д, 6 Н, $CH(CH_3)_2$, $J = 6,6$); 1.28 (с, 6 Н, $C(CH_3)_2$); 1.8-2.1 (уш. м, 1 Н, NH); 2.18 (м, 1Н, $CH(CH_3)_2$); 2.41 (д, 2 Н, CH_2CH , $J = 7.0$); 2.70 (с, 2 Н, CH_2); 2.73-2.81 (м, 4 Н, $NH(CH_2)_2$); 3.45-3.49 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 4.61 (с, 2 Н, OCH_2).

8-(2-Фурил)-3,3-диметил-6-пиперазино-3,4-дигидро-5-циано-1Н-пирано[3,4-с]пиридин(2с). Выход 93%, т.пл. 160-162°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 67.35; Н 6.49; N 16.46; O 9.38. $C_{19}H_{22}N_4O_2$. Вычислено, %: С 67.44; Н 6.55; N 16.56; O 9.46. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.31 (с, 6 Н, $C(CH_3)_2$); 1.8-2.3 (уш. м, 1 Н, NH); 2.76 (с, 2Н, CH_2); 2.90-2.94 (м, 4 Н, $NH(CH_2)_2$); 3.54-3.57 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 4.95 (с, 2 Н, OCH_2); 6.55-6.58 (м, 1 Н, $CHCHCH$); 7.12-7.14 (м, 1 Н, CCH); 7.69-7.71 (м, 1 Н, OCH).

Общая методика получения соединений 3а-с. Смесь 0.1 моля соединения 2 и 1.5 моля диэтилоксалата нагревают до 85-90°C 6 ч, отгоняют большую часть диэтилоксалата и остаток промывают водой. Продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат, перекристаллизовывают из этанола.

Этил 2-[4-(5-циано-8-этил-3,3-диметил-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетат(3а). Выход 85%, т.пл. 101-103 °С, R_f 0.53. Найдено, %: С 62.85; Н 7.01; N 13.99; O 15.82. $C_{21}H_{28}N_4O_4$. Вычислено, %: С 62.98; Н 7.05; N 13.99; O 15.98. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.24 (т, 3 Н, CH_2CH_3 , $J = 7.4$); 1.27 (с, 6 Н, $C(CH_3)_2$); 1.39 (т, 3 Н, OCH_2CH_3 , $J = 7.2$); 2.56 (к, 2Н, CH_2CH_3 , $J = 7.5$); 2.72 (с, 2 Н, CH_2); 3.53-3.73 (м, 8 Н, $C_4H_8N_2$); 4.32 (к, 2Н, OCH_2CH_3 , $J = 7.2$); 4.60 (с, 2 Н, OCH_2).

Этил 2-[4-(5-циано-8-изобутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетат(3b). Выход 85%, т.пл. 110-112°C, R_f 0.49. Найдено, %: С 64.32; Н 7.44; N 13.11; O 14.85. $C_{23}H_{32}N_4O_4$. Вычислено, %: С 64.47; Н 7.53; N 13.07; O 14.93. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 0.95 (д, 6 Н, $CH(CH_3)_2$, $J = 6,6$); 1.28 (с, 6 Н, $C(CH_3)_2$); 1.38 (т, 3 Н, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 2.18 (м, 1 Н, $CH(CH_3)_2$); 2.40 (д, 2 Н, CH_2CH , $J = 7.0$); 2.73 (с, 2 Н, CH_2); 3.54-3.76 (м, 8 Н, $C_4H_8N_2$); 4.32 (к, 2 Н, OCH_2CH_3 , $J = 7,1$); 4.59 (с, 2 Н, OCH_2).

Этил 2-[4-(5-циано-8-(2-фурил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетат(3с). Выход 89%, т.пл. 177-179°C, R_f 0.54. Найдено, %: С 62.85; Н 5.86; N 12.61; O 18.15. $C_{23}H_{26}N_4O_5$. Вычислено, %: С 63.00; Н 5.98; N 12.78; O 18.24. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.31 (с, 6 Н, $C(CH_3)_2$); 1.39 (т, 3 Н, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$); 2.73 (с, 2 Н, CH_2); 3.56-3.76 (м, 8 Н, $C_4H_8N_2$); 4.33 (к, 2 Н, OCH_2CH_3 , J

= 7,1); 4.97 (с, 2 Н, ОСН₂); 6.59-6.61 (м, 1 Н, СНСНСН); 7.16-7.18 (м, 1 Н, ССН); 7.70-7.72 (м, 1 Н, ОСН).

Общая методика получения соединений 4а-и. Смесь 0.01 моля соединения 3 и 0.03 моля соответствующего амина в 30 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником 12 ч. Отгоняют этанол, добавляют водб, отфильтровывают остаток, промывают водой и сушат. Продукт перекристаллизовывают из этанола.

8-Этил-3,3-диметил-6-[4-(2-оксо-2-тетрагидро-1Н-1-пирролилацетил)-пиперазино]-3,4-дигидро-5-циано-1Н-пирано[3,4-с]пиридин(4а). Выход 91%, т.пл. 173-175°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 64.85; Н 7.27; N 16.29; О 11.11. C₂₃H₃₁N₅O₃. Вычислено, %: С 64.92; Н 7.34; N 16.46; О 11.28. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.24 (т, 3 Н, СН₂СН₃, J = 7.5); 1.28 (с, 6 Н, C(CH₃)₂); 1.96 (м, 4 Н, 2СН₂); 2.56 (к, 2 Н, СН₂СН₃, J = 7.5); 2.72 (с, 2 Н, СН₂); 3.44 (м, 4 Н, N(CH₂)₂); 3.52-3.74 (м, 8 Н, С₄Н₈N₂); 4.60 (с, 2 Н, ОСН₂).

8-Этил-3,3-диметил-6-[4-(2-оксо-2-пиперидиноацетил)пиперазино]-3,4-дигидро-5-циано-1Н-пирано[3,4-с]пиридин(4б). Выход 88%, т.пл. 159-160°C, R_f 0.54. Найдено, %: С 65.47; Н 7.36; N 15.85; О 10.84. C₂₄H₃₃N₅O₃. Вычислено, %: С 65.58; Н 7.57; N 15.93; О 10.92. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.24 (т, 3 Н, СН₂СН₃, J = 7.5); 1.27 (с, 6 Н, C(CH₃)₂); 1.56-1.76 (м, 6 Н, 3СН₂); 2.56 (к, 2 Н, СН₂СН₃, J = 7.5); 2.72 (с, 2 Н, СН₂); 3.30-3.75 (м, 12 Н, N(CH₂)₂, С₄Н₈N₂); 4.60 (с, 2 Н, ОСН₂).

N-1-(2-Фурилметил)-2-[4-(5-циано-8-этил-3,3-диметил-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетамид(4с). Выход 75%, т.пл. 136-138°C, R_f 0.51. Найдено, %: С 63.71; Н 6.41; N 15.36; О 14.02. C₂₄H₂₉N₅O₄. Вычислено, %: С 63.84; Н 6.47; N 15.51; О 14.17. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.24 (т, 3 Н, СН₂СН₃, J = 7.5); 1.27 (с, 6 Н, C(CH₃)₂); 2.56 (к, 2 Н, СН₂СН₃, J = 7.5); 2.71 (с, 2 Н, СН₂); 3.62-3.82 (м, 8 Н, С₄Н₈N₂); 4.36 (д, 2 Н, NHСН₂, J = 6.0); 4.59 (с, 2 Н, ОСН₂); 6.22-6.25 (м, 1 Н, СНСНСН); 6.30-6.32 (м, 1 Н, ССН); 7.39-7.41 (м, 1 Н, ОСН); 8.93 (т, 1 Н, NH, J = 6.0)

N-1-(2-Метоксиэтил)-2-[4-(5-циано-8-этил-3,3-диметил-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетамид(4д). Выход 82%, т.пл. 127-129°C, R_f 0.49. Найдено, %: С 61.38; Н 7.18; N 16.21; О 14.78. C₂₂H₃₁N₅O₄. Вычислено, %: С 61.52; Н 7.27; N 16.31; О 14.90. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 1.24 (т, 3 Н, СН₂СН₃, J = 7.5); 1.27 (с, 6 Н, C(CH₃)₂); 2.56 (к, 2 Н, СН₂СН₃, J = 7.5); 2.71 (с, 2 Н, СН₂); 3.33 (с, 3 Н, ОСН₃); 3.34 (к, 2 Н, NHСН₂, J = 5.5); 3.44 (т, 2 Н, СН₂ОСН₃, J = 5.5); 3.63-3.85 (м, 8 Н, С₄Н₈N₂); 4.59 (с, 2 Н, ОСН₂); 8.45 (т, 1 Н, NH, J = 5.5).

N-1-Изобутил-2-[4-(5-циано-8-этил-3,3-диметил-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетамид(4е). Выход 85%, т.пл. 140-142°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 64.46; Н 7.62; N 16.25; О 11.14. C₂₃H₃₃N₅O₃. Вычислено, %: С 64.61; Н 7.78; N 16.38; О 11.23. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 0.92 (д, 6 Н, СН(СН₃)₂); 1.24 (т, 3 Н, СН₂СН₃, J = 7.5); 1.27 (с, 6 Н, C(CH₃)₂); 1.83 (м, 2 Н, СН); 2.56 (к, 2 Н, СН₂СН₃, J = 7.5); 2.71 (с, 2 Н, СН₂); 3.00 (т, 2 Н, NHСН₂, J = 6.5); 3.62-3.84 (м, 8 Н, С₄Н₈N₂); 4.59 (с, 2 Н, ОСН₂); 8.45 (т, 1 Н, NH, J = 6.0).

N-1-(2-Диметиламиноэтил)-2-[4-(5-циано-8-этил-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетамид(4f). Выход 75%, т.пл. 120-122°C, R_f 0.50. Найдено, %: С 62.33; Н 7.67; N 18.92; О 10.62. $C_{23}H_{34}N_6O_3$. Вычислено, %: С 62.42; Н 7.74; N 18.99; О 10.85. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 1.23 (т, 3 H, CH_2CH_3 , $J = 7.5$); 1.27 (с, 6 H, $C(CH_3)_2$); 2.23 (с, 6 H, $N(CH_3)_2$); 2.39 (т, 2 H, NCH_2 , $J = 6.5$); 2.56 (к, 2 H, CH_2CH_3 , $J = 7.5$); 2.71 (с, 2 H, CH_2); 3.26 (к, 2 H, $NHCH_2$, $J = 6.0$); 3.62-3.90 (м, 8 H, $C_4H_8N_2$); 4.59 (с, 2 H, OCH_2); 8.29 (т, 1 H, NH, $J = 6.0$).

8-Изобутил-3,3-диметил-6-[4-(2-оксо-2-тетрагидро-1H-1-пирролилацетил)-пиперазино]-3,4-дигидро-5-циано-1H-пирано[3,4-с]пиридин(4g). Выход 90%, т.пл. 145-147°C, R_f 0.52. Найдено, %: С 66.11; Н 7.65; N 15.32; О 10.41. $C_{25}H_{35}N_5O_3$. Вычислено, %: С 66.20; Н 7.78; N 15.44; О 10.58. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 0.95 (д, 6 H, $CH(CH_3)_2$, $J = 6.5$); 1.27 (с, 6 H, $C(CH_3)_2$); 1.95 (м, 4 H, $2CH_2$); 2.18 (м, 1 H, $CH(CH_3)$); 2.39 (д, 2 H, CH_2CH , $J = 7.0$); 2.73 (с, 2 H, CH_2); 3.44 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.52-3.76 (м, 8 H, $C_4H_8N_2$); 4.59 (с, 2 H, OCH_2).

8-Изобутил-3,3-диметил-6-[4-(2-оксо-2-пиперидиноацетил)пиперазино]-3,4-дигидро-5-циано-1H-пирано[3,4-с]пиридин(4h). Выход 84%, т.пл. 151-153°C, R_f 0.55. Найдено, %: С 66.59; Н 7.87; N 14.83; О 10.18. $C_{26}H_{37}N_5O_3$. Вычислено, %: С 66.78; Н 7.98; N 14.98; О 10.26. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 0.95 (д, 6 H, $CH(CH_3)_2$, $J = 6.6$); 1.27 (с, 6 H, $C(CH_3)_2$); 1.56-1.73 (м, 6 H, $3CH_2$); 2.18 (м, 1 H, $CH(CH_3)$); 2.39 (д, 2 H, CH_2CH , $J = 7.0$); 2.73 (с, 2 H, CH_2); 3.32-3.73 (м, 12 H, $N(CH_2)_2$, $C_4H_8N_2$); 4.59 (с, 2 H, OCH_2).

8-Изобутил-3,3-диметил-6-[4-(2-морфолино-2-оксоацетил)пиперазино]-3,4-дигидро-5-циано-1H-пирано[3,4-с]пиридин(4i). Выход 91%, т.пл. 144-146°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 63.86; Н 7.48; N 14.82; О 13.45. $C_{25}H_{35}N_5O_4$. Вычислено, %: С 63.95; Н 7.51; N 14.91; О 13.63. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 0.95 (д, 6 H, $CH(CH_3)_2$, $J = 6.6$); 1.27 (с, 6 H, $C(CH_3)_2$); 2.18 (м, 1 H, $CH(CH_3)$); 2.40 (д, 2 H, CH_2CH , $J = 7.0$); 2.73 (с, 2 H, CH_2); 3.39-3.73 (м, 16 H, C_4H_8NO , $C_4H_8N_2$); 4.59 (с, 2 H, OCH_2).

N-1-(2-Фурилметил)-2-[4-(5-циано-8-изобутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетамид(4j). Выход 82%, т.пл. 169-171°C, R_f 0.56. Найдено, %: С 65.02; Н 6.81; N 14.46; О 13.25. $C_{26}H_{33}N_5O_4$. Вычислено, %: С 65.12; Н 6.94; N 14.60; О 13.34. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\zeta$: 0.95 (д, 6 H, $CH(CH_3)_2$, $J = 6.6$); 1.27 (с, 6 H, $C(CH_3)_2$); 2.18 (м, 1 H, $CH(CH_3)$); 2.40 (д, 2 H, CH_2CH , $J = 7.0$); 2.72 (с, 2 H, CH_2); 3.59-3.83 (м, 8 H, $C_4H_8N_2$); 4.36 (д, 2 H, $NHCH_2$, $J = 6.0$); 4.59 (с, 2 H, OCH_2); 6.22-6.25 (м, 1 H, $CHCHCH$); 6.30-6.33 (м, 1 H, CCH); 7.39-7.41 (м, 1 H, OCH); 8.93 (т, 1 H, NH, $J = 6.0$).

8-(2-Фурил)-3,3-диметил-6-[4-(2-оксо-2-тетрагидро-1H-1-пирролацетил)пиперазино]-3,4-дигидро-5-циано-1H-пирано[3,4-с]пиридин(4k). Выход 91%, т.пл. 180-182°C, R_f 0.54. Найдено, %: С 64.59; Н 6.25; N 15.16; О 13.76. $C_{25}H_{29}N_5O_4$. Вычислено, %: С 64.78; Н 6.31; N 15.11; О 13.81. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.31 (с, 6 H, $C(CH_3)_2$); 1.95 (м, 4 H, $2CH_2$); 2.80 (с, 2 H, CH_2); 3.44 (м, 4 H, $N(CH_2)_2$); 3.52-3.76 (м, 8 H, $C_4H_8N_2$); 4.97 (с, 2 H, OCH_2); 6.58-6.62 (м, 1 H, $CHCHCH$); 7.16-7.19 (м, 1 H, CCH); 7.72-7.75 (м, 1 H, OCH).

8-(2-Фурил)-3,3-диметил-6-[4-(2-оксо-2-пиперидиноацетил)пиперазино]-3,4-дигидро-5-циано-1Н-пирано[3,4-с]пиридин(4l). Выход 85%, т.пл. 187-189°C, R_f 0.55. Найдено, %: С 65.22; Н 6.43; N 14.48; О 13.26. $C_{26}H_{31}N_5O_4$. Вычислено, %: С 65.39; Н 6.54; N 14.66; О 13.40. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.31 (с, 6 Н, $C(CH_3)_2$); 1.56-1.75 (м, 6 Н, $3CH_2$); 2.80 (с, 2 Н, CH_2); 3.44 (м, 4 Н, $N(CH_2)_2$); 3.29-3.77 (м, 12 Н, $N(CH_2)_2$, $C_4H_8N_2$); 4.97 (с, 2 Н, OCH_2); 6.58-6.61 (м, 1 Н, $CHCHCH$); 7.16-7.19 (м, 1 Н, CCH); 7.72-7.75 (м, 1 Н, OCH).

8-(2-Фурил)-3,3-диметил-6-[4-(2-морфолино-2-оксоацетил)пиперазино]3,4-дигидро-5-циано-1Н-пирано[3,4-с]пиридин(4m). Выход 89%, т.пл. 174-175°C, R_f 0.58. Найдено, %: С 62.49; Н 6.17; N 14.46; О 16.58. $C_{25}H_{29}N_5O_5$. Вычислено, %: С 62.62; Н 6.10; N 14.60; О 16.68. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.31 (с, 6 Н, $C(CH_3)_2$); 2.80 (с, 2 Н, CH_2); 3.35-3.73 (м, 16 Н, C_4H_8NO , $C_4H_8N_2$); 4.97 (с, 2 Н, OCH_2); 6.58-6.61 (м, 1 Н, $CHCHCH$); 7.16-7.19 (м, 1 Н, CCH); 7.72-7.75 (м, 1 Н, OCH).

N-1-(2-Фурилметил)-2-[4-(5-циано-8-(2-фурил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетамид(4n). Выход 78%, т.пл. 176-178°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 63.67; Н 5.44; N 14.25; О 16.29. $C_{26}H_{27}N_5O_5$. Вычислено, %: С 63.79; Н 5.56; N 14.31; О 16.34. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.31 (с, 6 Н, $C(CH_3)_2$); 2.80 (с, 2 Н, CH_2); 3.59-3.86 (м, 8 Н, $C_4H_8N_2$); 4.36 (д, 2 Н, $NHCH_2$, $J = 6.0$); 4.97 (с, 2 Н, OCH_2); 6.23-6.26 (м, 1 Н, $CHCHCH$, С-фурил); 6.30-6.33 (м, 1 Н, CCH , С-фурил); 6.58-6.61 (м, 1 Н, OCH , С-фурил); 7.15-7.19 (м, 1 Н, $CHCHCH$, CH_2 -фурил); 7.38-7.42 (м, 1 Н, CCH , CH_2 -фурил); 7.71-7.74 (м, 1 Н, OCH , CH_2 -фурил); 8.94 (т, 1 Н, NH , $J = 6.0$).

N-1-(2-Метоксиэтил)-2-[4-(5-циано-8-(2-фурил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетамид(4o). Выход 82%, т.пл. 165-167°C, R_f 0.49. Найдено, %: С 61.49; Н 6.16; N 14.86; О 17.05. $C_{24}H_{29}N_5O_5$. Вычислено, %: С 61.66; Н 6.25; N 14.98; О 17.11. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.31 (с, 6 Н, $C(CH_3)_2$); 2.79 (с, 2 Н, CH_2); 3.33 (с, 3 Н, OCH_3); 3.34 (к, 2 Н, $NHCH_2$, $J = 5.5$); 3.45 (т, 2 Н, CH_2OCH_3 , $J = 5.5$); 3.65-3.85 (м, 8 Н, $C_4H_8N_2$); 4.97 (с, 2 Н, OCH_2); 6.58-6.61 (м, 1 Н, $CHCHCH$); 7.16-7.19 (м, 1 Н, CCH); 7.72-7.75 (м, 1 Н, OCH); 8.45 (т, 1 Н, NH , $J = 5.5$).

N-1-(2-Гидроксипропил)-2-[4-(5-циано-8-(2-фурил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетамид(4p). Выход 82%, т.пл. 158-160°C, R_f 0.56. Найдено, %: С 61.42; Н 6.11; N 14.88; О 17.12. $C_{24}H_{29}N_5O_5$. Вычислено, %: С 61.66; Н 6.25; N 14.98; О 17.11. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Γ : 1.1 (д, 3 Н, $CHCH_3$, $J = 6.5$); 1.31 (с, 6 Н, $C(CH_3)_2$); 2.79 (с, 2 Н, CH_2); 2.83-3.27 (м, 3 Н, $CHCH_2$); 3.63-3.92 (м, 8 Н, $C_4H_8N_2$); 4.44 (д, 1 Н, OH , $J = 5.0$); 4.97 (с, 2 Н, OCH_2); 6.58-6.61 (м, 1 Н, $CHCHCH$); 7.16-7.19 (м, 1 Н, CCH); 7.72-7.75 (м, 1 Н, OCH); 8.31 (т, 1 Н, NH , $J = 5.5$).

2-[4-(5-Циано-8-(2-фурил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоэтаногидразид(4q). Выход 79%, т.пл. 201-202°C, R_f 0.46. Найдено, %: С 59.35; Н 5.61; N 19.61; О 15.01. $C_{21}H_{24}N_6O_4$. Вычислено, %: С 59.42; Н 5.70; N 19.80; О 15.08. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.31 (с, 6 Н, $C(CH_3)_2$); 2.80 (с, 2 Н, CH_2); 3.63-3.92 (м, 8 Н, $C_4H_8N_2$); 4.23 (уш. с, 2 Н, NH_2); 4.97 (с, 2 Н, OCH_2); 6.58-6.61 (м, 1 Н, $CHCHCH$); 7.16-7.19 (м, 1 Н, CCH); 7.72-7.75 (м, 1 Н, OCH); 9.70 (с, 1 Н, NH).

N-1-Изопропил-2-[4-(5-циано-8-(2-фурил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетамид(4r). Выход 85%, т.пл. 169-171°C, R_f 0.52. Найдено, %: С 63.72; Н 6.35; N 15.38; О 14.11. $C_{24}H_{29}N_5O_4$. Вычислено, %: С 63.84; Н 6.47; N 15.51; О 14.17. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.18 (д, 6 H, $CH(\underline{CH_3})$, $J = 7.0$); 1.31 (с, 6 H, $C(CH_3)_2$); 2.80 (с, 2 H, CH_2); 3.63-3.92 (м, 8 H, $C_4H_8N_2$); 3.96 (м, 1 H, $\underline{CH}(CH_3)_2$); 4.97 (с, 2 H, OCH_2); 6.58-6.61 (м, 1 H, $CH\underline{CH}CH$); 7.16-7.19 (м, 1 H, $C\underline{CH}$); 7.72-7.75 (м, 1 H, $O\underline{CH}$); 8.27 (д, 1 H, NH, $J = 7.5$).

N-1-Бензил-2-[4-(5-циано-8-(2-фурил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетамид(4s). Выход 85%, т.пл. 178-180°C, R_f 0.58. Найдено, %: С 67.25; Н 5.74; N 14.11; О 12.76. $C_{28}H_{29}N_5O_4$. Вычислено, %: С 67.32; Н 5.85; N 14.02; О 12.81. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.31 (с, 6 H, $C(CH_3)_2$); 2.80 (с, 2 H, CH_2); 3.63-3.90 (м, 8 H, $C_4H_8N_2$); 4.37 (д, 2 H, $NH\underline{CH_2}$, $J = 6.0$); 4.97 (с, 2 H, OCH_2); 6.58-6.61 (м, 1 H, $CH\underline{CH}CH$); 7.15-7.19 (м, 1 H, $C\underline{CH}$); 7.18-7.33 (м, 5 H, C_6H_5); 7.72-7.75 (м, 1 H, $O\underline{CH}$); 9.01 (т, 1 H, NH, $J = 6.0$).

N-1-(2-Гидроксиэтил)-2-[4-(5-циано-8-(2-фурил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетамид(4t). Выход 81%, т.пл. 196-198°C, R_f 0.56. Найдено, %: С 60.79; Н 6.12; N 15.36; О 17.48. $C_{23}H_{27}N_5O_5$. Вычислено, %: С 60.92; Н 6.00; N 15.44; О 17.64. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.31 (с, 6 H, $C(CH_3)_2$); 2.80 (с, 2 H, CH_2); 3.26 (к, 2 H, $OH\underline{CH_2}$, $J = 5.6$); 3.52 (к, 2 H, $NH\underline{CH_2}$, $J = 5.6$); 3.63-3.90 (м, 8 H, $C_4H_8N_2$); 4.42 (т, 1 H, OH, $J = 5.6$); 4.97 (с, 2 H, OCH_2); 6.58-6.61 (м, 1 H, $CH\underline{CH}CH$); 7.15-7.19 (м, 1 H, $C\underline{CH}$); 7.72-7.75 (м, 1 H, $O\underline{CH}$); 8.39 (т, 1 H, NH, $J = 5.6$).

N-1-(3-Гидроксипропил)-2-[4-(5-циано-8-(2-фурил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)пиперазино]-2-оксоацетамид(4u). Выход 86%, т.пл. 175-177°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 61.54; Н 6.12; N 14.86; О 17.16. $C_{24}H_{29}N_5O_5$. Вычислено, %: С 61.66; Н 6.25; N 14.98; О 17.11. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.31 (с, 6 H, $C(CH_3)_2$); 1.66 (п, 2 H, $CH_2\underline{CH_2}CH_2$, $J = 6.3$); 2.80 (с, 2 H, CH_2); 3.27 (к, 2 H, $OH\underline{CH_2}$, $J = 6.5$); 3.49 (к, 2 H, $NH\underline{CH_2}$, $J = 6.0$); 3.62-3.94 (м, 8 H, $C_4H_8N_2$); 4.13 (т, 1 H, OH, $J = 5.5$); 4.97 (с, 2 H, OCH_2); 6.58-6.61 (м, 1 H, $CH\underline{CH}CH$); 7.15-7.19 (м, 1 H, $C\underline{CH}$); 7.72-7.75 (м, 1 H, $O\underline{CH}$); 8.44 (т, 1 H, NH, $J = 5.6$).

ՊԻՊԵՐԱԶԻՆՏԵՂԱԿԱԼ ՎԱԾ ՊԻՐԱՆՈ[3,4-С]ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ս. Ն. ՍԻՐԱԿԱՆՅԱՆ, Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Մ. Ս. ԴՈՒԿԱՍՅԱՆ և Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ

Մշակված են տեղակալված պիպերազինների նոր ածանցյալների սինթեզի մեթոդներ: Մինթեզը իրականացվել է պիրանո[3,4-с]պիրիդինների քլորաածանցյալների հիման վրա: Վերջիններս փոխազդեցության մեջ են դրվել պիպերազինի հետ: Ստացված պիպերազինի ածանցյալները կոնդենսվել են դիէթիլօքսալատի հետ և անջատվել են նրանց օքսոացետատները: Դա հնարավորություն է տվել իրականացնել վերջիններիս փոխազդեցությունը տարբեր ամինների հետ և ստանալ N-տեղակալված 6-պիպերազինո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրո-5-ցիանո-1H-պիրանո[3,4-с]պիրիդինների համապատասխան օքսոացետամիդները:

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF PIPERAZINE SUBSTITUTED PYRANO[3,4-c]PYRIDINES

S. N. SIRAKANYAN, E. G. PARONIKYAN, M. S. GHUKASYAN and A. S. NORAVYAN

The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry
NAS RA

A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyan St., 0014, Yerevan, Armenia
E – mail: raffi@sci.am

Methods for the synthesis of new derivatives of replaced piperazines are developed. Synthesis is carried out on the basis of chloroderivatives of pyrano[3,4-c]pyridines. At first derivatives of piperazine are prepared, which then react with diethyloxalate. By interaction of oxoacetates with various amines oxoacetamides of N-substituted 6-piperazino-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-5-cyano-1H-pyrano[3,4-c]pyridines are synthesized.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая Волна, 2000, т. 1, с. 252, 280; т. 2, с. 294, 295.
- [2] *Carceller E., Merlos M., Giral M., Almansa C., Bartroll J., Garcia-Rafanell J., Forno J.* // *J. Med. Chem.*, 1993, v. 36, p. 2984.
- [3] *Carceller E., Almansa C., Merlos M., Giral M., Bartroll J., Garcia-Wanell J., Forno J.* // *J. Med. Chem.*, 1992, v. 35, p. 4118.
- [4] *Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Норавян А.С., Норавян О.С., Авакимян Д.А.* // *Арм. хим. ж.*, 1990, т. 43, №8, с. 518.