ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես **64, №2, 2011** Химический журнал Армении

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.816:547859:547•834+615•213

СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО[3′,4′:5,6]ПИРИДО[3,2:4′′,5′′]ФУРО[3′′,2′′-d]ПИРИМИДИНОВ

В. В. ДАБАЕВА, М. Р. БАГДАСАРЯН, А. С. НОРАВЯН, И. А. ДЖАГАЦПАНЯН и М. А. МАНУШАКЯН

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: noravyan@mail.ru

Поступило 3 XI 2010

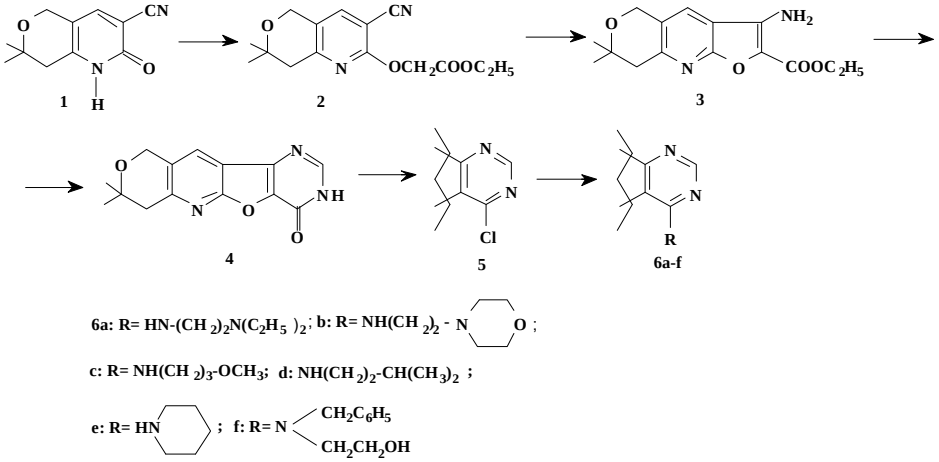
На основе 2-оксо-3-цианопроизводного пирано[4,3-b]пиридина осуществлен синтез новых аминопроизводных пирано[3′,4′:5,6]пиридо[3,2:4′′,5′′]фуро[3′′,2′′-d]пиримидинов и исследована их нейротропная активность.

Библ. ссылок 3.

Конденсированные тиеноаналоги фуропиримидинов обладают ценными биологическими свойствами, в том числе высокой противосудорожной и транквилизирующей активностью [1,2].

Целью настоящего исследования была разработка метода синтеза производных новой гетеросистемы — конденсированного фуро[3′′,2′′-d]пиримидина, и изучение их фармакологической активности. В качестве исходного соединения было использовано 2-оксо-3-цианопроизводное пирано[4,3-b]пиридина (**1**) [3], взаимодействием которого с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты был синтезирован эфир (**2**). Последний при кипячении в спиртовом растворе алкоголята натрия циклизуется в аминоэфир конденсированного фуро[2,3-b]пиридина (**3**). Реакция Ниментовского, проведенная нагреванием в формамиде, приводит к образованию пиримидинового кольца. Для установления влияния характера заместителей в положении 4 на биологическую активность получен-

ных соединений была проведена реакция хлородегидроксилирования под действием хлорокиси фосфора, причем установлено, что присутствие пиридина значительно повышает выход соответствующего хлорпроизводного. Дальнейшее нуклеофильное замещение атома хлора различными аминами идет гладко и позволяет получать целевые продукты с высоким выходом.



6a: R= HN-$(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$; **b:** R= $NH(CH_2)_2$-N O;

c: R= $NH(CH_2)_3$-OCH_3; **d:** $NH(CH_2)_2$-$CH(CH_3)_2$;

e: R= HN ; **f:** R= N($CH_2C_6H_5$, CH_2CH_2OH)

Биологические исследования выявили соединения **2**, **3** и **6d** со способностью удлинять сон, вызываемый гексоналом, а также со слабым антикоразоловым действием. По степени выраженности антикоразоловой активности они уступают диазепаму, но значительно эффективнее последнего по снотворному действию.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле, спектры ЯМР^{1}H – на “Mercury 300” в ДМСО-d_6. Масс-спектры получены на приборе “MX-1320” с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системах этилацетат–петролейный эфир, 1:1 **(2, 3, 6)** и пиридин–бутанол, 1:3 **(5)**. Проявитель – пары йода.

Этил-2-(7,7-диметил-3-циано-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]пиридинил-2-окси)-ацетат (2). К раствору 2.04 *г* (0.01 *моля*) соединения **1** в 15 *мл* абсолютного ДМФ добавляют 1.5 *г* (0.01 *моля*) поташа и при перемешивании прикапывают 1.22 *г* (0.01 *моля*) этилового эфира хлоруксусной кислоты. Смесь нагревают при 75^{o}C 2 *ч*. После охлаждения содержимое колбы, постепенно перемешивая, выливают на лед, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.7 *г* (59.4%), т. пл. 86-87^{o}C. R_f 0.75. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1580, 1620 (аром.); 1680 (C=O); 2240 (CN). Спектр ЯМР^{1}H, δ, м. д., *Гц*: 1.26 [с, 6H, -$(CH_3)_2$]; 1.27 (т, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$, J=7.1); 2.69 (с, 2H, 8-CH_2); 4.19 (к,

2H, O$\underline{CH_2}CH_3$, J=7.1); 4.66 (с, 2H, 5-CH_2); 4.93 (с, 2H, O=C-CH_2); 7.88 (с, 1H, 4-CH). Найдено, %: C 62.11; H 6.41; N 9.58. $C_{15}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C 62.05; H 6.25; N 9.65.

3-Амино-7,7-диметил-2-этоксикарбонил-7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]фуро-[2,3-b]пиридин (3). К этилату натрия, приготовленному из 0.28 *г* (0.012 *моля*) натрия и 45 *мл* абсолютного этанола прибавляют 2.9 *г* (0.01 *моля*) соединения **2** и смесь перемешивают при 50ºC в течение 1 *ч*. Затем кипятят 10 *мин* и после охлаждения добавляют воду. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом. Выход 1.8 *г* (62.1%), т. пл. 222-223ºC (этанол). R_f 0.58. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1540, 1580 (аром.); 3180; 3280, 3410 (NH_2). Спектр ЯМР^{1}H, δ, м. д., *Гц*: 1.29 [с, 6H, -$CH_3)_2$]; 1.41 (т, 3H, CH_2-$\underline{CH_3}$, J=7.1); 2.86 (с, 2H, 8-CH_2); 4.33 (к, 2H, OCH_2, J=7.1); 4.82 (с, 2H, 5-CH_2); 6.15 (с, 2H, NH_2); 7,99 (с, 1H, 4-CH). Найдено, %: C 62.22; H 6.38; N 9.71. $C_{15}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C 62.05; H 6.25; N 9.65.

8,8-Диметил-4-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-10H-пирано[3′,4′:5,6]пиридо[3,2:4′′,5′′]-фуро[3′′,2′′-d]пиримидин (4). 2.9 *г* (0.01 *моля*) аминоэфира **3** в 22 *мл* формамида кипятят в течение 3 *ч*. После охлаждения к реакционной смеси добавляют воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом. Выход 2.3 *г* (84.8%), т. пл. 310-311ºC (этанол). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1550, 1600 (аром., C=C, C=N сопр.); 1680 (C=O); 3110 (NH). Спектр ЯМР^{1}H, δ, м. д.: 1.32 [с, 6H, -$(CH_3)_2$]; 2.96 (с, 2H, 7-CH_2); 4.90 (с, 2H, OCH_2); 8.04 (с, 1H, 2-CH); 8.13 (с, 1H, 11-CH); 12.90 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр, m/z, %: 271 (11) (M^+), 256 (8), 215 (6), 214 (27), 213 (100), 197 (22), 130 (8), 43 (7), 28 (6). Найдено, %: C 62.10; H 4.89; N 15.29. $C_{14}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: C 61.98; H 4.83; N 15.49.

8,8-Диметил-4-хлоро-7,8-дигидро-10H-пирано[3′,4′:5,6]пиридо[3,2:4′′,5′′] фуро[3′′,2′′-d]пиримидин (5). К смеси 2.7 *г* (0.01 *моля*) соединения **4** добавляют 16 *мл* $POCl_3$ и 1.6 *мл* пиридина и нагревают при 105ºC в течение 3 *ч*. Избыток хлорокиси фосфора и пиридина удаляют при пониженном давлении, остаток обрабатывают льдом и раствором водного аммиака до слабощелочной реакции. Кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром. Выход 1.7 *г* (58.6%), т. пл. 179-180ºC (этанол). R_f 0.53. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1520, 1560, 1600 (аром., C=C, C=N сопр.). Спектр ЯМР^{1}H, δ, м. д.: 1.34 [с, 6H, -$(CH_3)_2$]; 3.01 (с, 2H, 7-CH_2); 4.94 (с, 2H, OCH_2); 8.39 (с, 1H, 11-CH); 8.93 (с, 1H, 2-CH). Масс-спектр, m/z, %: 290 (81) (M^+), 232 (100), 204 (24), 186 (26), 160 (28), 130 (12), 77 (9), 43 (10). Найдено, %: C 58.23; H 4.05; Cl 12.36; N 4.33. $C_{14}H_{12}ClN_3O_2$. Вычислено, %: C 58.04; H 4.17; Cl 12.24, N 14.50

Общая методика получения соединений 6a-f. Смесь 2.9 *г* (0.01 *моля*) соединения **5** и 0.03 *моля* соответствующего амина в 30 *мл* абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником в течение 6 *ч*. Этанол удаляют, к остатку приливают воду, образовавшиеся кристаллы отфильтровы-

вают, промывают водой, эфиром и высушивают. Перекристаллизовывают из этанола. ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1600, 1560, 1520 (C=N сопр., C=C аром.).

4-(β-Диэтиламиноэтил)амино-8,8-диметил-7,8-дигидро-10H-пирано[3′,4′:5,6]-пиридо[3,2:4′′,5′′]фуро[3′′,2′′-d]пиримидин (6a). Выход 76%, т. пл. 209-210ºC. R_f 0.66. Спектр ЯМР^{1}H, δ, м. д., *Гц*: 1.05 [т, 6H, N-($CH_2\underline{CH_3}$)$_2$], J=7.1]; 1.3 [с, 6H, -(CH_3)$_2$]; 2.60 (м, 4H, N-($\underline{CH_2}CH_3$)$_2$]; 2.71 (м, 2H, NCH_2); 2.93 (с, 2H, 7-CH_2); 3.62 (к, 2H, $NH\underline{CH_2}$, J=6.5); 4,90 (с, 2H, 10-CH_2); 7.55 (м, 1H, NH); 8.16 (с, 1H, 11-CH); 8.35 (с, 1H, 2-CH). Найдено, %: C 65.27; H 7.24; N 19.12. $C_{20}H_{27}N_5O_2$. Вычислено, %: C 65.10; H 7.38; N 18.98.

8,8-Диметил-4-(N-морфолилэтил)амино-7,8-дигидро-10H-пирано[3′,4′:5,6] пиридо[3,2:4′′,5′′]фуро[3′′,2′′-d]пиримидин (6b). Выход 82%, т. пл. 248-249ºC. R_f 0.67. Спектр ЯМР^{1}H, δ, м. д., *Гц*: 1.32 [с, 6H, -(CH_3)$_2$]; 2.51 [м, 4H, N(CH_2)$_2$]; 2.62 (т, 2H, NCH_2, J=6.6); 2.94 (с, 2H, 7-CH_2); 3.61 [м, 4H, O(CH_2)$_2$]; 3.68 (т, д, 2H, $NH\underline{CH_2}$, J=6.6 и J=6.0); 4,90 (с, 2H, 10-CH_2); 7.72 (т, 1H, NH, J=6.0); 8.16 (с, 1H, 11-CH); 8.34 (с, 1H, 2-CH). Найдено, %: C 62.68; H 6.39; N 18.21. $C_{20}H_{25}N_5O_3$. Вычислено, %: C 62.64; H 6.57; N 18.26.

8,8-Диметил-4-(γ-метоксипропил)амино-7,8-дигидро-10H-пирано[3′,4′:5,6] пиридо[3,2:4′′,5′′]фуро[3′′,2′′-d]пиримидин (6c). Выход 71%, т. пл. 182-183ºC. R_f 0.59. Спектр ЯМР^{1}H, δ, м. д., *Гц*: 1.32 [с, 6H, -(CH_3)$_2$]; 1.91 (оба т по 1H, $OCH_2\underline{CH_2}$, J=6.2); 2.94 (с, 2H, 7-CH_2); 3.30 (с, 3H, OCH_3); 3.46 (т, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3$, J=6.2); 3.61 (т, д, 2H, $NH\underline{CH_2}$, J=6.2 и J=5.9); 4,90 (с, 2H, 10-CH_2); 7.85 (т, 1H, NH, J=5.8); 8.16 (с, 1H, 11-CH); 8.34 (с, 1H, 2-CH). Найдено, %: C 63.31; H 6.39; N 16.35. $C_{18}H_{22}N_4O_3$. Вычислено, %: C 63.14; H 6.48; N 16.36.

8,8-Диметил-4-изоамиламино-7,8-дигидро-10H-пирано[3′,4′:5,6]пиридо-[3,2:4′′,5′′]фуро[3′′,2′′-d]пиримидин (6d). Выход 76%, т. пл. 214-215ºC. R_f 0.72. Спектр ЯМР^{1}H, δ, м. д., *Гц*: 0.98 [д, 6H, CH-($\underline{CH_3}$)$_2$, J=6.5]; 1.32 [с, 6H, -(CH_3)$_2$]; 1.57 (м, 2H, $CH\underline{CH_2}$); 1.74 (м, 1H, $\underline{CH}CH_2$); 2.94 (с, 2H, 7-CH_2); 3.56 (м, 2H, $NH\underline{CH_2}$); 4,90 (с, 2H, 10-CH_2); 7.83 (т, 1H, NH, J=5.9); 8.16 (с, 1H, 11-CH); 8.33 (с, 1H, 2-CH). Найдено, %: C 67.12; H 7.30; N 16.39. $C_{19}H_{24}N_4O_2$. Вычислено, %: C 67.08; H 7.11; N 16.46.

8,8-Диметил-4-циклогексиламино-7,8-дигидро-10H-пирано[3′,4′:5,6]пиридо-[3,2:4′′,5′′]фуро[3′′,2′′-d]пиримидин (6e). Выход 83%, т. пл. 207-208ºC. R_f 0.71. Спектр ЯМР^{1}H, δ, м. д.: 1.32 [с, 6H, -(CH_3)$_2$]; 1.18-1.52 (м, 5H); 1.70 (м, 1H); 1.83 (м, 2H); 1.99 (м, 2H) и 4.11 (м, 1H), C_6H_{11}. Найдено, %: C 68.23; H 6.67; N 15.79; $C_{20}H_{24}N_4O_2$. Вычислено, %: C 68.19; H 6.87; N 15.90.

4-N-Бензилэтаноламино-8,8-диметил - 7,8-дигидро-10H-пирано [3′,4′:5,6]пиридо-[3,2:4′′,5′′]фуро[3′′,2′′-d]пиримидин (6f). Выход 70%, т. пл. 174-175ºC. R_f 0.58. Спектр ЯМР^{1}H, δ, м. д.: 1.31 [с, 6H, -(CH_3)$_2$]; 2.92 (с, 2H, 7-CH_2); 3.79 (м, 2H, $HO\underline{CH_2}$); 3.90 (м, 2H, NCH_2); 4.57 (м, 1H, OH); 4.91 (с, 2H, 10-

CH_2); 5.24 (с, 2H, N$\underline{CH_2}$Ph); 7.19-7.34 (м, 5H, C_6H_5); 8.19 (с, 1H, 11- CH); 8.42 (с, 1H, 2-CH). Найдено, %: C 68.45; H 6.12; N 13.99; $C_{23}H_{24}N_4O_3$. Вычислено, %: C 68.35; H 5.98; N 13.86.

ՊԻՐԱՆՈ[3Բ,4Բ:5,6]ՊԻՐԻԴՈ[3,2:4ԲԲ,5ԲԲ]ՖՈՒՐՈ[3ԲԲ,2ԲԲ-d]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Վ. Վ. ԴԱԲԱԵՎԱ, Մ. Ր. ԲԱՂԴԱՍԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Ի. Ա. ՋԱՂԱՑՊԱՆՅԱՆ և Մ. Ա. ՄԱՆՈՒՇԱԿՅԱՆ

Պիրանո[4,3-b]պիրիդինի 2-օքսո-3-ցիանոածանցյալների հիման վրա իրագործվել է պիրանո[3',4':5,6]պիրիդո[3,2:4'',5'']ֆուրո[3'2''-d]պիրիմիդինների նոր ամինոածանցյալների սինթեզ և ուսումնասիրվել է նրանց նեյրոտրոպ ակտիվությունը։

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF PYRANO[3´,4´:5,6]-PYRIDO[3,2:4´´,5´´]FURO[3´´,2´´-d]PYRIMIDINES

V. V. DABAEVA, M. R. BAGDASARYAN, A. S. NORAVYAN, I. A. JAGATSSPANYAN and M. A. MANUSHAKYAN

The Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: noravyan@mail.ru

The synthesis of new amino derivatives of pyrano[3´,4´:5,6]pirydo[3,2:4´´,5´´]furo-[3´2´´-d]pirimidines on the basis of 2-oxo-3-cyano derivatives of pyrano[4,3-b]pyridines was realized. The neurotropic activity of synthesized compounds has been investigated.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Пароникян Е.Г., Акопян Ш.Ф., Норавян А.С., Паносян Г.А., Степанян Г.М., Гарибджанян Б.Т., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г.* // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №3, с. 59.

[2] *Мкртчян А.П., Казарян С.Г., Норавян А.С., Акопян Р.А., Джагацпанян И. А., Назарян И.М., Акопян А.Г.* // Хим.-фарм. ж., 1998, т. 32, №9, с. 15.

[3] *Дабаева В.В., Пилосян С.Г., Енокян Б.Д., Абгарян Э.А., Норавян А.С.* // Арм. хим. ж., 1988, т. 41, №11, с. 687.