

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, 1 3, 2011 Химический журнал Армении

УДК 547.72:547.72.8

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ФУРО[3,2-d]ПИРИМИДИНОВ**

С. Н. СИРАКАНЯН, А. А. ОВАКИМЯН 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: shnnr@mail.ru

Поступило 9 II 2011

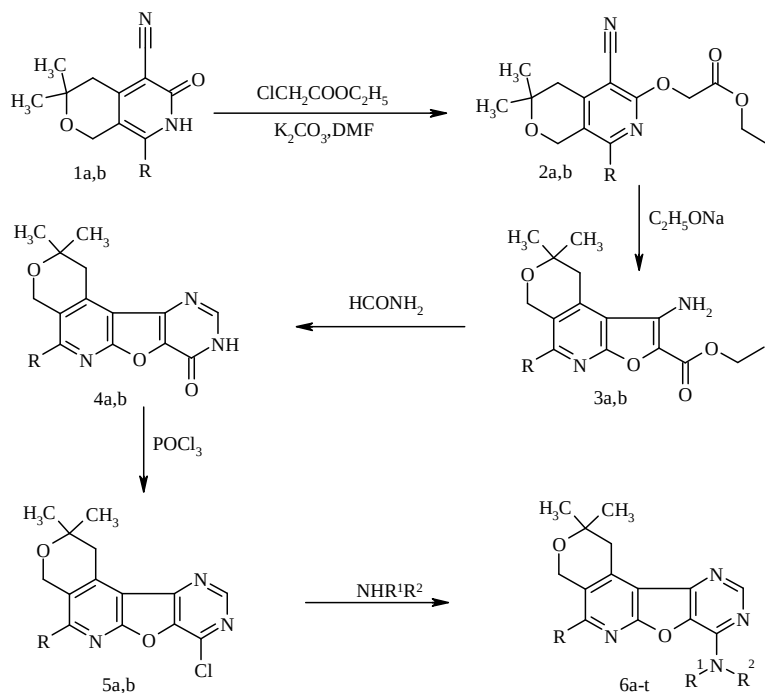
Разработаны методы синтеза новых производных пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]пиримидинов на основе 6-оксопроизводных пирано[3,4-c]пиридинов. О-алкилированные производные последних подвергнуты циклизации в фуоро[2,3-b]пиридины, которые под действием формамида превращены в фуоро[3,2-d]пиримидин-8-оны. Последующие хлорирование и аминирование 8-оксопроизводных привели к 8-аминопроизводным.

Библ. ссылок 7.

В последние годы значительно возрос интерес к конденсированным фуоро[3,2-d]пиримидинам, вызванный высокой биологической активностью некоторых представителей этого ряда. Об этом свидетельствуют патенты, в основе которых лежат результаты биологических исследований синтезированных нами соединений [1-4]. Установлено, что конденсированные фуоро[3,2-d]пиримидины являются ингибиторами ФДЕ-4.

Настоящая работа посвящена целенаправленному синтезу новых конденсированных производных фуоро[3,2-d]пиримидинов [5,6] на базе 6-оксопроизводных пирано[3,4-c]пиридинов [7], которые взаимодействием с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты были переведены в соответствующие О-алкилированные производные 2. Следует отметить, что циклизация последних в фуоро[2,3-b]пиридины 3 происходит лишь под действием этилата натрия в абсолютном этиловом спирте (99.95%). Наличие в орто-положении фуранового кольца первичной аминогруппы и сложноэфирной группировки позволило конденсацией с формамидом осуществить синтез

конденсированных фурано[3,2-d]пиримидин-8-онов 4. Последние под действием хлорокси фосфора переведены в пиримидиновые производные с подвижным атомом хлора 5, на основе которых получен большой ряд искомых соединений 6.



1-5 a. R = C₃H₇; **b.** R = i-C₄H₉; **6 a.** R = C₃H₇, R¹+R² = -(CH₂)₄-; **b.** R = i-C₄H₉, R¹+R² = -(CH₂)₄-; **c.** R = C₃H₇, R¹+R² = -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; **d.** R = i-C₄H₉, R¹+R² = -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; **e.** R = C₃H₇, R¹ = H, R² = -CH₂CH₂OH; **f.** R = i-C₄H₉, R¹ = H, R² = -CH₂CH₂OH; **g.** R = C₃H₇, R¹ = H, R² = 2-метоксиэтил; **h.** R = i-C₄H₉, R¹ = H, R² = 2-метоксиэтил; **i.** R = C₃H₇, R¹ = H, R² = -CH₂CH₂N(CH₃)₂; **j.** R = i-C₄H₉, R¹ = H, R² = -CH₂CH₂N(CH₃)₂; **k.** R = C₃H₇, R¹+R² = -(CH₂)₂NCH₃(CH₂)₂-; **l.** R = i-C₄H₉, R¹+R² = -(CH₂)₂NCH₃(CH₂)₂-; **m.** R = C₃H₇, R¹ = H, R² = 2-пиридилметил; **n.** R = i-C₄H₉, R¹ = H, R² = 2-пиридилметил; **o.** R = C₃H₇, R¹ = H, R² = 3-пиридилметил; **p.** R = i-C₄H₉, R¹ = H, R² = 3-пиридилметил; **q.** R = C₃H₇, R¹ = H, R² = 4-пиридилметил; **r.** R = i-C₄H₉, R¹ = H, R² = 4-пиридилметил; **s.** R = C₃H₇, R¹ = H, R² = 2-морфолиноэтил; **t.** R = i-C₄H₉, R¹ = H, R² = 2-морфолиноэтил.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330” 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 (**2,3,5 a,b; 6 a-t**) и хлороформ–пиридин, 1:3 (**4 a,b**); проявитель – пары йода.

Общая методика получения соединений 2a,b. К суспензии 0.1 моля пирано[3,4-с]пиридина [1a,b] и 15 г (0.11 моля) поташа в 150 мл сухого ДМФА при перемешивании по каплям добавляют 13.48 г (0.11 моля) этилового эфира хлоруксусной кислоты. Температуру реакционной смеси поддерживают при 75-80°C 2 ч, охлаждают до

комнатной температуры, выливают в холодную воду. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Этил 2-(3,3-диметил-8-пропил-5-циано-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-илокси)ацетат (2a). Выход 30.2 г (90.8%), т. пл. 87-89°C, R_f 0.62. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2220 (CN), 1680 (CO). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.05 (т, 3H, $CH_2CH_2CH_3$, $^3J = 7.1$); 1.26 (с, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.40 (т, 3H, OCH_2CH_3 , $^3J = 7.1$); 1.68 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.58 (т, 2H, $CH_2CH_2CH_3$, $J = 7.1$); 3.10 (с, 2H, CH_2); 4.19 (к, 2H, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.60 (с, 2H, OCH_2); 4.93 (с, 2H, CH_2CO). Найдено, %: C 65.11; H 7.14; N 8.39. $C_{18}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: C 65.04; H 7.28; N 8.43.

Этил 2-(3,3-диметил-8-изобутил-5-циано-3,4-дигидро-1Н-пирано[3,4-с]пиридин-6-илокси)ацетат (2b). Выход 32.5 г (93.8%), т.пл. 97-99°C, R_f 0.67. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2220 (CN), 1690 (CO). Спектр ЯМР 1H , (δ , м. д., Гц: 0.95 (д, 6H, $CH(CH_3)_2$, $^3J = 6.7$); 1.25 (т, 3H, CH_2CH_3 , $^3J = 7.1$); 1.26 (с, 6H, $(CH_3)_2$); 2.15 (м, 1H, $CH(CH_3)_2$, $^3J = 6.7$); 2.40 (д, 2H, $CHCH_2$, $^3J = 6.7$); 2.79 (с, 2H, CH_2); 4.17 (к, 2H, CH_2CH_3 , $J = 7.1$); 4.62 (с, 2H, OCH_2); 4.89 (с, 2H, CH_2CO). Найдено, %: C 65.79; H 7.48; N 8.15. $C_{19}H_{26}N_2O_4$. Вычислено, %: C 65.88; H 7.56; N 8.09.

Общая методика получения соединений 3a,b. К раствору этилата натрия, полученного из 2.53 г (0.11 моля) натрия и 300 мл абсолютного этилового спирта, прибавляют 0,1 моля соединения [2a,b]. Смесь кипятят 10-15 мин, охлаждают и выливают на лед. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Этиловый эфир 1-амино-8,8-диметил-5-пропил-8,9-дигидро-6Н-фуоро[2,3-b]пирано[4,3-d]пиридин-2-карбоновой кислоты (3a). Выход 29.5 г (88.75%), т. пл. 179-180°C, R_f 0.72. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3340 (NH_2), 1660 (CO). Спектр ЯМР 1H , (δ , м. д., Гц: 1.05 (т, 3H, $CH_2CH_2CH_3$, $^3J = 7.1$); 1.35 (с, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.40 (т, 3H, OCH_2CH_3 , $^3J = 7.1$); 1.79 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.58 (т, 2H, $CH_2CH_2CH_3$, $J = 7.1$); 3.15 (с, 2H, CH_2); 4.35 (к, 2H, CH_2CH_3 , $^3J = 7.1$); 4.65 (с, 2H, OCH_2); 5.85 (уш. с, 2H, NH_2). Найдено, %: C 65.16; H 7.35; N 8.44. $C_{18}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: C 65.04; H 7.28; N 8.43.

Этиловый эфир 1-амино-5-изобутил-8,8-диметил-8,9-дигидро-6Н-фуоро[2,3-b]пирано[4,3-d]пиридин-2-карбоновой кислоты (3b). Выход 28.6 г (82,5%), т. пл. 165-166°C, R_f 0.72. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3360 (NH_2), 1670 (CO). Спектр ЯМР 1H , (δ , м. д., Гц: 0.95 (д, 6H, $CH(CH_3)_2$, $^3J = 7.1$); 1.30 (с, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.40 (т, 3H, CH_2CH_3 , $^3J = 7.1$); 2.30 (м, 1H, $CH(CH_3)_2$); 2.65 (д, 2H, $CHCH_2$, $^3J = 7.1$); 3.23 (с, 2H, CH_2); 4.35 (к, 2H, CH_2CH_3 , $^3J = 7.1$); 4.75 (с, 2H, OCH_2); 5.71 (уш. с, 2H, NH_2). Найдено, %: C 65.75; H 7.51; N 8.15. $C_{19}H_{26}N_2O_4$. Вычислено, %: C 65.88; H 7.56; N 8.09.

Общая методика получения соединений 4a,b. Смесь 0.1 моля соединения [3a,b] и 200 мл формамида кипятят в течение 4 ч. После охлаждения выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из ДМСО.

2,2-Диметил-5-пропил-1,4,8,9-тетрагидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо-[3',2':4,5]-фууро[3,2-d]пиримидин-8-он (4а). Выход 25.5 г (81.4%), т. пл. >360°C, R_f 0.62. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3180 (NH), 1650 (CO). Спектр ЯМР ¹H, (, м. д., Гц: 1.05 (т, 3H, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.7); 1.34 (с, 6H, C(CH₃)₂); 1.84 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃); 2.75 (т, 2H, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.7); 3.25 (с, 2H, CH₂); 4.81 (с, 2H, OCH₂); 8.02 (с, 1H, N=CH); 12.86 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 65.05; H 6.19; N 15.42. C₁₇H₁₉N₃O₃. Вычислено, %: C 65.16; H 6.11; N 15.32.

2,2-Диметил-5-изобутил-1,4,8,9-тетрагидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо-[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин-8-он (4б). Выход 27 г (82.5%), т. пл. >360°C, R_f 0.59. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3180 (NH), 1650 (CO). Спектр ЯМР ¹H, (, м. д., Гц: 1.01 (д, 6H, CH(CH₃)₂, ³J = 6.7); 1.35 (с, 6H, C(CH₃)₂); 2.35 (м, 1H, CH(CH₃)₂); 2.60 (д, 2H, CHCH₂, ³J = 6.7); 3.30 (с, 2H, CH₂); 4.80 (с, 2H, OCH₂); 7.97 (с, 1H, N=CH); 12.86 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 66.12; H 6.41; N 12.79. C₁₈H₂₁N₃O₃. Вычислено, %: C 66.04; H 6.47; N 12.84.

Общая методика получения соединений 5а,б. Смесь 0.1 моля соединения [4а,б] и 250 мл хлорокиси фосфора кипятят в течение 4 ч. Излишек хлорокиси фосфора отгоняют досуха, добавляют ледяную воду, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

2,2-Диметил-5-пропил-8-хлоро-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо-[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин (5а). Выход 28.5 г (85.9%), т. пл. 144-145°C, R_f 0.61. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР ¹H, (, м. д., Гц: 1.05 (т, 3H, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.0); 1.35 (с, 6H, C(CH₃)₂); 1.85 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃); 2.71 (т, 2H, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.0); 3.35 (с, 2H, CH₂); 4.84 (с, 2H, OCH₂); 8.89 (с, 1H, N=CH). Найдено, %: C 61.59; H 5.54; N 12.74. C₁₇H₁₈ClN₃O₂. Вычислено, %: C 61.54; H 5.47; N 12.66.

2,2-Диметил-5-изобутил-8-хлоро-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо-[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин (5б). Выход 30.6 г (88.5%), т. пл. 141-142°C, R_f 0.64. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР ¹H, (, м. д., Гц: 1.02 (д, 6H, CH(CH₃)₂, ³J = 6.7); 1.38 (с, 6H, C(CH₃)₂); 2.35 (м, 1H, CH(CH₃)₂); 2.62 (д, 2H, CHCH₂, ³J = 6.7); 3.35 (с, 2H, CH₂); 4.85 (с, 2H, OCH₂); 8.90 (с, 1H, N=CH). Найдено, %: C 62.47; H 5.77; N 12.24. C₁₈H₂₀ClN₃O₂. Вычислено, %: C 62.52; H 5.83; N 12.15.

Общая методика получения соединений 6а-т. Смесь 0.01 моля хлорида 5а,б, 0.022 моля соответствующего амина в 50 мл абсолютного этанола кипятят 10 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 100 мл воды, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

2,2-Диметил-8-пирролидин-1-ил-5-пропил-1,4-дигидро-2Н-пирано-[4'',3'':4',5']пиридо-[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин (6а). Выход 3.35 г (91.5%), т. пл. 224-225°C, R_f 0.72. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1610 (C=Саром). Спектр ЯМР ¹H, (, м. д., Гц: 1.05 (т, 2H, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.0); 1.36 (с, 6H, C(CH₃)₂); 1.82 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃); 2.08 (м, 4H, 2CH₂); 2.67 (т, 3H, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.0); 3.31 (с, 2H, CH₂); 3.95 (м, 4H, N(CH₂)₂);

4.79 (с, 2Н, ОСН₂); 8.35 (с, 1Н, N=CH). Найдено, %: С 68.72; Н 7.05; N 15.36. C₂₁H₂₆N₄O₂. Вычислено, %: С 68.83; Н 7.15; N 15.29.

2,2-Диметил-5-изобутил-8-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2Н-пирано-[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин (6b). Выход 3.4 г (89.4%), т. пл. 235-236°C, R_f 0.72. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР ¹H, (, м. д., Гц: 1.02 (д, 6Н, CH(CH₃)₂, ³J = 6.7); 1.35 (с, 6Н, C(CH₃)₂); 2.09 (м, 4Н, 2CH₂); 2.31 (м, 1Н, CH(CH₃)₂); 2.59 (д, 2Н, CHCH₂, ³J = 6.7); 3.35 (с, 2Н, CH₂); 3.94 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 4.81 (с, 2Н, ОСН₂); 8.32 (с, 1Н, N=CH). Найдено, %: С 69.33; Н 7.35; N 14.81. C₂₂H₂₈N₄O₂. Вычислено, %: С 69.45; Н 7.42; N 14.72.

2,2-Диметил-8-морфолин-4-ил-5-пропил-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин (6с). Выход 3.5 г (91.5%), т. пл. 175-177°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1590 (C=Саром). Спектр ЯМР ¹H, (, м. д., Гц: 1.05 (т, 3Н, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.0); 1.34 (с, 6Н, C(CH₃)₂); 1.82 (м, 2Н, CH₂CH₂CH₃); 2.67 (т, 2Н, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.0); 3.35 (с, 2Н, CH₂); 3.82 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 4.06 (м, 4Н, O(CH₂)₂); 4.81 (с, 2Н, ОСН₂); 8.39 (с, 1Н, N=CH). Найдено, %: С 65.89; Н 6.79; N 14.74. C₂₁H₂₆N₄O₃. Вычислено, %: С 65.95; Н 6.85; N 14.65.

2,2-Диметил-5-изобутил-8-морфолин-4-ил-1,4-дигидро-2Н-пирано [4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин (6d). Выход 3.6 г (90.8%), т. пл. 186-188°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР ¹H, (, м. д., Гц: 1.05 (д, 6Н, CH(CH₃)₂, ³J = 6.7); 1.34 (с, 6Н, C(CH₃)₂); 2.31 (м, 1Н, CH(CH₃)₂); 2.59 (д, 2Н, CHCH₂, ³J = 6.7); 3.35 (с, 2Н, CH₂); 3.81 (м, 4Н, N(CH₂)₂); 4.08 (м, 4Н, O(CH₂)₂); 4.80 (с, 2Н, ОСН₂); 8.40 (с, 1Н, N=CH). Найдено, %: С 66.80; Н 7.08; N 14.23. C₂₂H₂₈N₄O₃. Вычислено, %: С 66.65; Н 7.12; N 14.13.

2-(2,2-Диметил-5-пропил-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5'] пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин-8-иламино)-1-этанол (6е). Выход 3.1 г (87%), т. пл. 205-206°C, R_f 0.67. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3330 (NH); 1610 (C=Саром). Спектр ЯМР ¹H, (, м. д., Гц: 1.05 (т, 3Н, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.0); 1.34 (с, 6Н, C(CH₃)₂); 1.82 (м, 2Н, CH₂CH₂CH₃); 2.67 (т, 2Н, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.0); 3.33 (с, 2Н, CH₂); 3.64 (м, 4Н, NHCH₂CH₂); 4.42 (уш. с, 1Н, OH); 4.80 (с, 2Н, ОСН₂); 7.58 (уш. с, 1Н, NH); 8.36 (с, 1Н, N=CH). Найдено, %: С 64.17; Н 6.75; N 15.92. C₁₉H₂₄N₄O₃. Вычислено, %: С 64.03; Н 6.79; N 15.79.

2-(2,2-Диметил-5-изобутил-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо-[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин-8-иламино)-1-этанол (6f). Выход 3.2 г (86.4%), т. пл. 219-221°C, R_f 0.69. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3350 (NH); 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР ¹H, (, м. д., Гц: 1.02 (д, 6Н, CH(CH₃)₂, ³J = 6.7); 1.35 (с, 6Н, C(CH₃)₂); 2.28 (м, 1Н, CH(CH₃)₂); 2.59 (д, 2Н, CHCH₂, ³J = 6.7); 3.35 (с, 2Н, CH₂); 3.65 (м, 4Н, NHCH₂CH₂); 4.43 (уш. с, 1Н, OH); 4.81 (с, 2Н, ОСН₂); 7.55 (уш. с, 1Н, NH); 8.34 (с, 1Н, N=CH). Найдено, %: С 64.72; Н 6.92; N 15.21. C₂₀H₂₆N₄O₃. Вычислено, %: С 64.85; Н 7.07; N 15.12.

N-8-(2-Метоксиэтил)-2,2-диметил-5-пропил-1,4-дигидро-2Н-пирано-[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин-8-амин (6g). Выход 3.3 г (89.1%), т.

пл. 158-160°C, R_f 0.63. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3310 (NH); 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР 1H , (δ , м. д., Гц: 1.05 (т, 3H, $CH_2CH_2CH_3$, $^3J = 6.0$); 1.34 (с, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.82 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.67 (т, 2H, $CH_2CH_2CH_3$, $^3J = 6.0$); 3.31 (с, 2H, CH_2); 3.36 (с, 3H, OCH_3); 3.58 (т, 2H, CH_2OCH_3 , $^3J = 5.8$); 3.72 (к, 2H, $NHCH_2$, $^3J = 5.8$); 4.77 (с, 2H, OCH_2); 7.68 (т, 1H, NH, $^3J = 5.9$); 8.35 (с, 1H, N=CH). Найдено, %: C 64.70; H 6.98; N 15.23. $C_{20}H_{26}N_4O_3$. Вычислено, %: C 64.85; H 7.07; N 15.12.

N-8-(2-Метоксиэтил)-2,2-диметил-5-изобутил-1,4-дигидро-2H-пирано-[4'', 3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин-8-амин (6h). Выход 3.4 г (88.4%), т. пл. 165-167°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3290 (NH); 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.01 (д, 6H, $CH(CH_3)_2$, $^3J = 6.7$); 1.35 (с, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.28 (м, 1H, $CH(CH_3)_2$); 2.59 (д, 2H, $CHCH_2$, $^3J = 6.7$); 3.32 (с, 2H, CH_2); 3.34 (с, 3H, OCH_3); 3.58 (т, 2H, CH_2OCH_3 , $^3J = 5.9$); 3.73 (к, 2H, $NHCH_2$, $^3J = 5.9$); 4.81 (с, 2H, OCH_2); 7.67 (т, 1H, NH, $^3J = 5.9$); 8.35 (с, 1H, N=CH). Найдено, %: C 65.72; H 7.25; N 14.51. $C_{21}H_{28}N_4O_3$. Вычислено, %: C 65.60; H 7.34; N 14.57.

N-8-(2-Диметиламиноэтил)-2,2-диметил-5-пропил-1,4-дигидро-2H-пирано-[4'', 3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин-8-амин (6i). Выход 3.3 г (86%), т. пл. 157-158°C, R_f 0.73. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3350 (NH); 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР 1H , (δ , м. д., Гц: 1.05 (т, 3H, $CH_2CH_2CH_3$, $^3J = 6.6$); 1.35 (с, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.82 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.27 (с, 6H, $N(CH_3)_2$); 2.58 (т, 2H, $CH_2N(CH_3)_2$, $^3J = 6.6$); 2.67 (т, 2H, $CH_2CH_2CH_3$, $^3J = 6.6$); 3.32 (с, 2H, CH_2); 3.66 (т.д, 2H, $NHCH_2$, $^3J = 6.6$, $^3J = 5.6$); 4.79 (с, 2H, OCH_2); 7.46 (т, 1H, NH, $^3J = 5.6$); 8.36 (с, 1H, N=CH). Найдено, %: C 65.65; H 7.68; N 18.19. $C_{21}H_{29}N_5O_2$. Вычислено, %: C 65.77; H 7.62; N 18.26.

N-8-(2-Диметиламиноэтил)-2,2-диметил-5-изобутил-1,4-дигидро-2H-пирано-[4'', 3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин-8-амин (6j). Выход 3.5 г (88%), т. пл. 175-176°C, R_f 0.71. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3320 (NH); 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.02 (д, 6H, $CH(CH_3)_2$, $^3J = 6.5$); 1.37 (с, 6H, $C(CH_3)_2$); 2.25 (м, 1H, $CH(CH_3)_2$); 2.27 (с, 6H, $N(CH_3)_2$); 2.56 (т, 2H, $CH_2N(CH_3)_2$, $^3J = 6.5$); 2.59 (д, 2H, $CHCH_2$, $^3J = 6.5$); 3.32 (с, 2H, CH_2); 3.64 (т.д, 2H, $NHCH_2$, $^3J = 6.5$, $^3J = 5.8$); 4.80 (с, 2H, OCH_2); 7.40 (т, 1H, NH, $^3J = 5.8$); 8.36 (с, 1H, N=CH). Найдено, %: C 66.61; H 7.80; N 17.65. $C_{22}H_{31}N_5O_2$. Вычислено, %: C 66.47; H 7.86; N 17.62.

2,2-Диметил-8-(4-метилпиперазино)-5-пропил-1,4-дигидро-2H-пирано-[4'', 3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин (6k). Выход 3.6 г (91%), т. пл. 204-205°C, R_f 0.64. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=Саром). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 1.05 (т, 3H, $CH_2CH_2CH_3$, $^3J = 6.0$); 1.35 (с, 6H, $C(CH_3)_2$); 1.84 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.32 (с, 3H, NCH_3); 2.56 (м, 4H, $CH_3N(CH_2)_2$); 2.68 (т, 2H, $CH_2CH_2CH_3$, $^3J = 6.0$); 3.30 (с, 2H, CH_2); 4.08 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 4.80 (с, 2H, OCH_2); 8.37 (с, 1H, N=CH). Найдено, %: C 66.72; H 7.42; N 17.82. $C_{22}H_{29}N_5O_2$. Вычислено, %: C 66.81; H 7.39; N 17.71.

2,2-Диметил-5-изобутил-8-(4-метилпиперазино)-1,4-дигидро-2Н-пирано-[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин (6l). Выход 3.7 г (90.3%), т. пл. 150-152°C, R_f 0.68. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1590 (C=Саром). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.02 (д, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J = 6.7$); 1.35 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2.28 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.30 (с, 3H, NCH_3); 2.54 (м, 4H, $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2.59 (д, 2H, CHCH_2 , $^3J = 6.7$); 3.34 (с, 2H, CH_2); 4.09 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 4.80 (с, 2H, OCH_2); 8.37 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$). Найдено, %: C 67.57; H 7.68; N 17.20. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.46; H 7.63; N 17.01.

N-8-(2-Пиридилметил)-2,2-диметил-5-пропил-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин-8-амин (6m). Выход 3.5 г (86.7%), т. пл. 206-208°C, R_f 0.70. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3330 (NH); 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.05 (т, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $^3J = 5.9$); 1.36 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.84 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.69 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $^3J = 5.9$); 3.35 (с, 2H, CH_2); 4.80 (с, 2H, OCH_2); 4.84 (д, 2H, NHCH_2 , $^3J = 5.9$); 7.18 (д, д, д, 1H, H-5', $^3J = 7.5$, $^3J = 4.9$, $^4J = 1.0$); 7.35 (д, т, 1H, H-3', $^3J = 7.9$, $^4J = 1.0$); 7.65 (д, д, д, 1H, H-4', $^3J = 7.9$, $^3J = 7.5$, $^4J = 1.8$); 8.30 (т, 1H, NH, $^3J = 5.9$); 8.35 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$); 8.50 (д, д, д, 1H, H-6', $^3J = 4.9$, $^4J = 1.8$, $^4J = 1.0$). Найдено, %: C 68.39; H 6.26; N 17.39. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.47; H 6.25; N 17.36.

N-8-(2-Пиридилметил)-2,2-диметил-5-изобутил-1,4-дигидро-2Н-пирано-[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин-8-амин (6n). Выход 3.6 г (86.2%), т. пл. 212-214°C, R_f 0.67. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.01 (д, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J = 6.7$); 1.35 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2.28 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.59 (д, 2H, CHCH_2 , $^3J = 6.7$); 3.33 (с, 2H, CH_2); 4.80 (с, 2H, OCH_2); 4.86 (д, 2H, NHCH_2 , $^3J = 5.9$); 7.18 (д, д, 1H, H-5', $^3J = 7.6$, $^3J = 4.6$); 7.35 (д, 1H, H-3', $^3J = 7.9$); 7.64 (д, д, д, 1H, H-4', $^3J = 7.9$, $^3J = 7.6$, $^4J = 1.8$); 8.26 (т, 1H, NH, $^3J = 5.9$); 8.35 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$); 8.50 (д, д, 1H, H-6', $^3J = 4.6$, $^4J = 1.8$). Найдено, %: C 69.11; H 6.48; N 16.69. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.04; H 6.52; N 16.77.

N-8-(3-Пиридилметил)-2,2-диметил-5-пропил-1,4-дигидро-2Н-пирано-[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин-8-амин (6o). Выход 3.6 г (89.2%), т. пл. 218-220°C, R_f 0.69. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3370 (NH); 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.01 (т, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $^3J = 6.0$); 1.34 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1.82 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.68 (т, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $^3J = 6.0$); 3.35 (с, 2H, CH_2); 4.77 (д, 2H, NHCH_2 , $^3J = 6.0$); 4.81 (с, 2H, OCH_2); 7.22 (д, д, д, 1H, H-5', $^3J = 7.8$, $^3J = 4.8$, $^4J = 0.8$); 7.78 (д, д, д, 1H, H-6', $^3J = 7.8$, $^4J = 2.1$, $^4J = 1.7$); 8.38 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$); 8.39 (д, д, 1H, H-4', $^3J = 4.8$, $^4J = 1.7$); 8.55 (т, 1H, NH, $^3J = 6.0$); 8.60 (д, 1H, H-2', $^4J = 2.1$). Найдено, %: C 68.35; H 6.22; N 17.37. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.47; H 6.25; N 17.36.

N-8-(3-Пиридилметил)-2,2-диметил-5-изобутил-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d]пиримидин-8-амин (6p). Выход 3.5 г (83.8%), т. пл. 225-226°C, R_f 0.65. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3350 (NH); 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.01 (д, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $^3J = 6.6$); 1.36 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2.25 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.58 (д, 2H, CHCH_2 , $^3J = 6.6$); 3.35 (с, 2H, CH_2); 4.77 (д, 2H, NHCH_2 , $^3J = 6.1$); 4.80 (с, 2H,

OCH₂); 7.22 (д,д,д, 1H, H-5', ³J = 7.8, ³J = 4.8, ⁴J = 0.8); 7.75 (д,д,д, 1H, H-6', ³J = 7.8, ⁴J = 2.1, ⁴J = 1.6); 8.37 (с, 1H, N=CH); 8.39 (д,д, 1H, H-4', ³J = 4.8, ⁴J = 1.6); 8.52 (т, 1H, NH, ³J = 6.1); 8.59 (д, 1H, H-2', ⁴J = 2.1). Найдено, %: C 69.14; H 6.49; N 16.65. C₂₄H₂₇N₅O₂. Вычислено, %: C 69.04; H 6.52; N 16.77.

N-8-(4-Пиридилметил)-2,2-диметил-5-пропил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'', 3'':4',5']- пиридо[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]пиримидин-8-амин (6q). Выход 3.7 г (91.7%), т. пл. 248-250°C, R_f 0.71. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3360 (NH); 1610 (C=Саром). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.01 (т, 3H, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.6); 1.35 (с, 6H, C(CH₃)₂); 1.82 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃); 2.69 (т, 2H, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.6); 3.35 (с, 2H, CH₂); 4.76 (д, 2H, NHCH₂, ³J = 6.6); 4.81 (с, 2H, OCH₂); 7.32 (м, 2H, H-3', H-5'); 8.33 (с, 1H, N=CH); 8.42 (м, 2H, H-2', H-6'); 8.58 (т, 1H, NH, ³J = 6.1). Найдено, %: C 68.45; H 6.21; N 17.32. C₂₃H₂₅N₅O₂. Вычислено, %: C 68.47; H 6.25; N 17.36.

N-8-(4-Пиридилметил)-2,2-диметил-5-изобутил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'', 3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]пиримидин-8-амин (6r). Выход 3.8 г (91.1%), т. пл. 261-262°C, R_f 0.64. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3360 (NH); 1590 (C=Саром). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.01 (д, 6H, CH(CH₃)₂, ³J = 6.7); 1.35 (с, 6H, C(CH₃)₂); 2.28 (м, 1H, CH(CH₃)₂); 2.61 (д, 2H, CHCH₂, ³J = 6.7); 3.35 (с, 2H, CH₂); 4.77 (д, 2H, NHCH₂, ³J = 6.1); 4.81 (с, 2H, OCH₂); 7.31 (м, 2H, H-3', H-5'); 8.34 (с, 1H, N=CH); 8.42 (м, 2H, H-2', H-6'); 8.56 (т, 1H, NH, ³J = 6.1). Найдено, %: C 69.22; H 6.45; N 16.63. C₂₄H₂₇N₅O₂. Вычислено, %: C 69.04; H 6.52; N 16.77.

N-8-(2-Морфолиноэтил)-2,2-диметил-5-пропил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'', 3'':4',5']- пиридо[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]пиримидин-8-амин (6s). Выход 3.7 г (87%), т. пл. 145-147°C, R_f 0.61. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3340 (NH); 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.01 (т, 3H, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.6); 1.34 (с, 6H, C(CH₃)₂); 1.82 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃); 2.47 (м, 4H, N(CH₂)₂); 2.62 (т, 2H, CH₂N(CH₂)₂, ³J = 6.6); 2.65 (т, 2H, CH₂CH₂CH₃, ³J = 6.6); 3.30 (с, 2H, CH₂); 3.60 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.65 (т,д, 2H, NHCH₂, ³J = 6.6, ³J = 5.7); 4.76 (с, 2H, OCH₂); 7.60 (т, 1H, NH, ³J = 5.7); 8.33 (с, 1H, N=CH). Найдено, %: C 64.85; H 7.39; N 16.54. C₂₃H₃₁N₅O₃. Вычислено, %: C 64.92; H 7.34; N 16.46.

N-8-(2-Морфолиноэтил)-2,2-диметил-5-изобутил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'', 3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]фуоро[3,2-d]пиримидин-8-амин (6t). Выход 3.8 г (86.4%), т.пл. 156-157°C, R_f 0.59. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3350 (NH); 1600 (C=Саром). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 1.01 (д, 6H, CH(CH₃)₂, ³J = 6.7); 1.35 (с, 6H, C(CH₃)₂); 2.25 (м, 1H, CH(CH₃)₂); 2.50 (м, 4H, N(CH₂)₂); 2.60 (т, 2H, CH₂N(CH₂)₂, ³J = 6.7); 2.61 (д, 2H, CHCH₂, ³J = 6.7); 3.35 (с, 2H, CH₂); 3.60 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.65 (т,д, 2H, NHCH₂, ³J = 6.6, ³J = 5.5); 4.81 (с, 2H, OCH₂); 7.58 (т, 1H, NH, ³J = 5.5); 8.35 (с, 1H, N=CH). Найдено, %: C 65.65; H 7.48; N 15.84. C₂₄H₃₃N₅O₃. Вычислено, %: C 65.58; H 7.57; N 15.93.

ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ՖՈՒՐՈ[3,2-d]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ս. Ն. ՍԻՐԱԿԱՆՅԱՆ, Ա. Ա. ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ և Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ

Մշակվել են համակցված ֆուրո[3,2-d]պիրիմիդինների նոր ածանցյալների սինթեզի մեթոդներ: Որպես էլանյութ ծառայել են 6-օքսոպիրանո[3,4-c]պիրիդինները, որոնք, քլորքացախաթթվի էթիլ էթերի հետ փոխազդելով, փոխակերպվել են համապատասխան Օ-ալկիլածանցյալների: Վերջիններիս ցիկլացումը ֆուրո[2,3-b]պիրիդինների իրականացվել է բացարձակ էթիլ սպիրտում նատրիումի էթիլատի ազդեցությամբ: Ստացված միացությունները ֆորմամիդի ազդեցության տակ ցիկլացվել են ֆուրո[3,2-d]պիրիմիդին-8-ոնների, որոնց հաջորդաբար քլորացումը և ամինացումը բերել են նպատակային 8-ամինո-5-պրոպիլ(իզոբուտիլ)-2,2-դիմեթիլ-1,4-դիհիդրո-2H-պիրանո[4'',3'':4',5']պիրիդո[3',2':4,5]ֆուրո[3,2-d]պիրիմիդիններին:

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF CONDENSED FURO[3,2-d]PYRIMIDINES

S. N. SIRAKANYAN, A. A. HOVAKIMYAN and A. S. NORAVYAN

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

The present work concerns with the extension of our studies in the field of synthesis of condensed derivatives of furo[3,2-d]pyrimidines. As starting compounds we used 6-oxo derivatives of pyrano[3,4-c]pyridines [3] which on interaction with ethyl chloroacetate were converted into the corresponding O-alkylated derivatives. Cyclization of the latter into furo[2,3-b]pyridines 3 occurred only in absolute ethanol under the influence of sodium ethoxide. The presence in the furan ring of compound of two similar functional groups permits cyclization by condensation of the latter with formamide. As a result we synthesized the condensed furo[3,2-d]pyrimidines which were converted into the corresponding chloro derivatives under the influence of phosphorus oxychloride. Further reaction of the chloride with various amines led to the required 8-amino derivatives.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Pages-Santacana L.M., Taltavull-Moll J., Gracia-Ferrer J.* Eur. Appl. PCT/EP 012 773, 2005.
- [2] *Pages-Santacana L.M., Taltavull-Moll J.* Eur. Appl. PCT/EP 012 774, 2005.
- [3] *Reichelt C., Ludwig A., Schulze A.* Eur. Appl. PCT/EP 008 030, 2005.
- [4] *Taltavull-Moll J., Pages-Santacana L.M.* Eur. Appl. PCT/EP 007 218, 2006.
- [5] *Сиракянян С.Н., Пароникян Е.Г., Гукасян М.С., Норавян А.С.* // ХГС, 2010, 16, с. 912.
- [6] *Сиракянян С.Н., Пароникян Е.Г., Норавян А.С.* / в кн. "Кислород- и серусодержащие гетероциклы". IBS PRESS, М., 2003, т. 1, с. 398.
- [7] *Пароникян Е.Г., Сиракянян С.Н., Линдеман С.В., Алексанян М.С., Карапетян А.А, Норавян А.С., Стручков Ю.Т.* // ХГС, 1989, №8, с. 1137.