

УДК 547.811:547.822.1+547.853.3+547.732+547.292

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ
АЦИЛИРОВАНИЯ И АЛКИЛИРОВАНИЯ ЭТИЛ 2-АМИНО-5,7-ДИИЗО-
ПРОПИЛ-4,7-ДИГИДРО-5H-ТИЕНО[2,3-с]ПИРАН-3-КАРБОКСИЛАТА**

**Н. З. АКОПЯН, Н. С. АРУТЮНЯН, З. А. ОВАСЯН, Г. А. ПАНОСЯН,
Р. Е. МУРАДЯН, А. Е. ТУМАДЖЯН и Г. А. ГЕВОРГЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: nairazhakobyan65@mail.ru

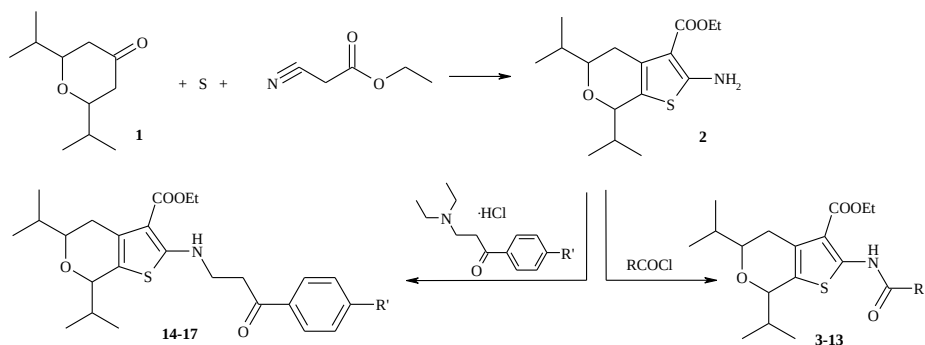
Конденсацией 2,6-диизопропилтетрагидро-2H-4-пиранона с серой и этиловым эфиром циануксусной кислоты получен этил 2-амино-5,7-диизопропил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат. Ацилирование последнего хлорангидридами различных карбоновых кислот приводит к соответствующим амидам. Алкилированием отмеченного амина гидрохлоридами замещенных 3-диэтиламинопропан-1-онов синтезированы β-аминокетоны. Изучена противовоспалительная активность синтезированных соединений. Некоторые амиды проявляют слабую противовоспалительную активность.

Библ. ссылок 6

Основываясь на богатом материале по высокой биологической активности производных конденсированных гетероциклических систем на основе тиафена (противовоспалительной, противоопухолевой, антибактериальной, антиоксидантной и др.) [1-4], нами синтезированы амиды этил 2-амино-5,7-диизопропил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилата, а также β-аминокетоны, содержащие в молекуле фрагмент отмеченного амина.

В качестве исходного соединения был использован ранее полученный нами 2,6-диизопропилтетрагидро-2H-4-пиранон (1) [5]. Взаимодействием последнего с серой и этиловым эфиром циануксусной кислоты получен этил 2-амино-5,7-диизопропил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (2). Ацилированием соединения 2 хлорангидридами различных карбоновых кислот синтезированы амиды 3-13. Алкилированием того же амина 2 гидрохлоридами замещенных 3-

диэтиламинопропан-1-онов по [6] синтезированы этил 5,7-диизопропил-2-[3-(4-замещенные фенил)-3-оксипропиламино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилаты (14-17).



R = C₆H₅ (3), 4-CH₃C₆H₄ (4), 4-OCH₃C₆H₄ (5), 4-i-OC₄H₉C₆H₄ (6), 2,4-Cl₂C₆H₃ (7), 4-ClC₆H₄CH₂ (8), 3-FC₆H₄CH₂ (9), 1-нафтил (10), C₆H₁₁ (11), фуран-2-ил (12), тиофен-2-ил (13); R' = OH (14), Cl (15), CH₃ (16), OC₄H₉ (17).

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ¹H и ИК спектроскопии. Изучение противовоспалительного и анальгетического действия полученных соединений проводили на скрининговой модели острого экссудативного воспаления у крыс, вызываемого субплантарным введением 0.1 мл 1% раствора каррагенина. Выраженность воспалительной реакции оценивали через 3 ч после индукции воспаления. Изучение противовоспалительного действия препарата при хроническом воспалении проводили на модели пролиферативного воспаления "Pellet-гранулема". Действие соединений на пролиферативные процессы определяли по влиянию на массу сухой гранулемы, развившейся в течение 8 дней вокруг подкожно введенной в спинку животного картонки. Опыты проводили на крысах линии Wistar, массой тела 130-140 г. Каждая группа состояла из 6 животных обоего пола. Активность веществ в острых опытах изучали в дозах 10 и 25 мг/кг, а в хронических – 25 мг/кг при введении внутрь. Всего в опытах использовали 258 крыс.

Исследование противовоспалительной активности соединений 3-13 показало, что соединения 7 и 8 в дозе 25 мг/кг проявляют слабую активность на модели острого экссудативного воспаления (24 и 27%, соответственно). Остальные соединения в использованных дозах не подавляют воспалительный отек и боль при каррагениновом воспалении и не проявляют способности задерживать развитие фиброзно-грануляционной ткани при хроническом воспалении. В этих условиях вольтарен и индометацин проявляют выраженную активность (65.5 и 64.3%, соответственно).

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR”, а спектры ЯМР ^1H и ^{13}C – на приборе “Mercury VX-300” (300, 0.8 МГц) в растворе ДМСО- d_6 - CCl_4 (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления полученных веществ определены на приборе “Boetius”.

2,6-Диизопропилтетрагидро-2*H*-4-пиранон (1) получен по методике [5]. Этил 2-амино-5,7-диизопропил-4,7-дигидро-5*H*-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (2). К смеси 18.4 г (0.1 моля) 2,6-диизопропилтетрагидро-2*H*-4-пиранона (1), 3.2 г (0.1 моля) порошкообразной серы и 11.3 г (0.1 моля) этилового эфира циануксусной кислоты при комнатной температуре и перемешивании добавляют по каплям 6 мл диэтиламина в течение 30 мин. Затем температуру повышают до 58°C и перемешивают до полного растворения серы. Реакционную смесь выливают в 200 мл холодной воды. Выпавший осадок хорошо промывают водой, отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанол–вода (1:1). Выход 24.9 г (80%), т. пл. 71–72°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3372 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.80 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.95 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.07 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.32 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.69–1.85 м (2H, 2CH, i -Pr), 2.34 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 11.0, 3.0, CH_2), 2.73 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.0, 2.5, CH_2), 3.19 д. д. д (1H, $J = 11.0$, 6.7, 3.0, OCH), 4.10–4.25 м (2H, OCH_2), 4.34 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 7.08 уш. (2H, NH_2). Найдено, %: C 61.83; H 8.17; N 4.39. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 61.71; H 8.09; N 4.50.

Амиды 3-13. К раствору 3 г (0.0096 моля) амина 2 в 10 мл сухого диоксана при комнатной температуре и перемешивании небольшими порциями добавляют (0.0096 моля) хлорангидрида карбоновой кислоты в 5 мл сухого диоксана. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре. Добавляют воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола.

Этил 5,7-диизопропил-2-фенилкарбоксамидо-4,7-дигидро-5*H*-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (3). Выход 2.9 г (72%), т. пл. 123–124°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3241 (NH), 1658, 1558 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.84 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.04 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.15 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.42 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.74–1.89 м (1H, CH, i -Pr), 2.05 сп. д (1H, $J = 6.8$, 2.5, CH, i -Pr), 2.50 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 11.0, 2.7, CH_2), 2.87 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.2, 2.3, CH_2), 3.26 д. д. д (1H, $J = 11.0$, 6.6, 3.2, OCH), 4.29–4.44 м (2H, OCH_2CH_3), 4.55 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 7.53–7.65 м (3H, C_6H_5), 7.93–7.98 м (2H, C_6H_5), 12.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м. д.: 13.8, 14.9, 17.9, 18.1, 18.8, 29.5, 32.5, 33.6, 59.9, 78.0, 78.5, 110.9, 126.7 (2CH), 127.8, 128.4 (2CH), 129.9, 131.8, 131.9, 148.3, 161.8, 165.6. Найдено, %: C

66.34; Н 7.15; N 3.29. $C_{23}H_{29}NO_4S$. Вычислено, %: С 66.48; Н 7.03; N 3.37.

Этил 5,7-диизопропил-2-(4-метилфенилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (4). Выход 2.4 г (57%), т. пл. 133–134°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3253 (NH), 1660, 1563 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 0.83 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.03 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.14 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.42 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.81 сп. д (1H, $J = 6.8, 6.7$, CH, *i*-Pr), 2.05 сп. д (1H, $J = 6.8, 2.5$, CH, *i*-Pr), 2.51 д. д. д (1H, $J = 16.7, 10.9, 2.7$, CH_2), 2.87 д. д. д (1H, $J = 16.7, 3.2, 2.2$, CH_2), 3.25 д. д. д (1H, $J = 9.9, 6.7, 3.2$, OCH), 4.31–4.42 м (2H, OCH_2CH_3), 4.55 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 7.32–7.37 м (2H, C_6H_4), 7.81–7.86 м (2H, C_6H_4), 12.12 с (1H, NH). Найдено, %: С 67.23; Н 7.16; N 3.32. $C_{24}H_{31}NO_4S$. Вычислено, %: С 67.10; Н 7.27; N 3.26.

Этил 5,7-диизопропил-2-(4-метоксифенилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (5). Выход 2.1 г (50%), т. пл. 166–168°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3238 (NH), 1651, 1563 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 0.83 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.03 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.14 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.42 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.73–1.88 м (1H, CH, *i*-Pr), 2.04 сп. д (1H, $J = 6.8, 2.5$, CH, *i*-Pr), 2.49 д. д. д (1H, $J = 16.7, 10.9, 2.8$, CH_2), 2.86 д. д. д (1H, $J = 16.7, 3.1, 2.2$, CH_2), 3.25 д. д. д (1H, $J = 10.9, 6.6, 3.1$, OCH), 3.89 с (3H, OCH_3), 4.28–4.44 м (2H, OCH_2CH_3), 4.54 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 7.02–7.07 м (2H, C_6H_4), 7.87–7.92 м (2H, C_6H_4), 12.08 с (1H, NH). Найдено, %: С 64.61; Н 7.12; N 3.20. $C_{24}H_{31}NO_5S$. Вычислено, %: С 64.70; Н 7.01; N 3.14.

Этил 5,7-диизопропил-2-(4-изобутоксифенилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (6). Выход 2.5 г (53%), т. пл. 113–114°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3259 (NH), 1657, 1564 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 0.83 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.03 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.06 д (6H, $J = 6.7$, CH_3 , *i*-Bu), 1.14 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.42 т (3H, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$), 1.73–1.88 м (1H, CH, *i*-Pr), 1.98–2.18 м (2H, CH, *i*-Pr и CH, *i*-Bu), 2.49 д. д. д (1H, $J = 16.7, 11.0, 2.8$, CH_2), 2.86 д. д. д (1H, $J = 16.7, 3.1, 2.2$, CH_2), 3.25 д. д. д (1H, $J = 11.0, 6.6, 3.1$, OCH), 3.82 д (2H, $J = 6.5$, OCH_2 *i*-Bu), 4.31–4.41 м (2H, OCH_2CH_3), 4.54 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 6.99–7.04 м (2H, C_6H_4), 7.85–7.90 м (2H, C_6H_4), 12.06 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м. д.: 13.8, 14.9, 17.9, 18.1, 18.7 (2 CH_3), 18.8, 27.5, 29.5, 32.5, 33.6, 59.8, 73.8, 78.0, 78.5, 110.4, 114.1 (2CH), 123.8, 127.5, 128.5 (2CH), 129.8, 148.8, 161.5, 162.0, 165.6. Найдено, %: С 66.40; Н 7.42; N 2.80. $C_{27}H_{37}NO_5S$. Вычислено, %: С 66.50; Н 7.65; N 2.87.

Этил 5,7-диизопропил-2-(2,4-дихлорфенилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5Н-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (7). Выход 2.1 г (45%), т. пл. 138–139°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3221 (NH), 1640, 1522 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $\Gamma\psi$: 0.85 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.8$,

CH₃), 1.03 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.15 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 1.38 т (3H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 1.73–1.87 м (1H, CH, *i*-Pr), 2.05 сп. д (1H, $J = 6.7$, 2.5, CH, *i*-Pr), 2.50 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 11.0, 2.8, CH₂), 2.87 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.1, 2.2, CH₂), 3.25 д. д. д (1H, $J = 10.9$, 6.6, 3.1, OCH), 4.26–4.37 м (2H, OCH₂CH₃), 4.56 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 7.50 д. д (1H, $J = 8.4$, 2.0, 5-H C₆H₃), 7.58 д (1H, $J = 2.0$, 3-H C₆H₃), 7.81 д (1H, $J = 8.4$, 6-H C₆H₃), 11.87 с (1H, NH). Найдено, %: С 57.18; Н 5.48; N 3.00. C₂₃H₂₇Cl₂NO₄S. Вычислено, %: С 57.03; Н 5.62; N 2.89.

Этил 5,7-диизопропил-2-(4-хлорбензилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (8). Выход 2.9 г (65%), т. пл. 100–101°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3262 (NH), 1665, 1525 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., $G\gamma$: 0.79 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 0.96 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 1.01 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.11 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 1.35 т (3H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 1.70–1.86 м (1H, CH, *i*-Pr), 1.98 сп. д (1H, $J = 6.8$, 2.5, CH, *i*-Pr), 2.43 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 11.0, 2.8, CH₂), 2.80 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.2, 2.2, CH₂), 3.20 д. д. д (1H, $J = 11.0$, 6.6, 3.2, OCH), 3.82 с (2H, CH₂C₆H₄Cl), 4.18–4.34 м (2H, OCH₂CH₃), 4.49 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 7.30–7.37 м (4H, C₆H₄Cl), 11.03 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.25; Н 6.40; N 3.09. C₂₄H₃₀ClNO₄S. Вычислено, %: С 62.12; Н 6.52; N 3.02.

Этил 5,7-диизопропил-2-(3-фторбензилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (9). Выход 2.8 г (65%), т. пл. 107–108°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3252 (NH), 1663, 1526 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., $G\gamma$: 0.79 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 0.96 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 1.01 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.11 д (3H, $J = 6.8$, CH₃), 1.35 т (3H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 1.70–1.85 м (1H, CH, *i*-Pr), 1.99 сп. д (1H, $J = 6.8$, 2.5, CH, *i*-Pr), 2.43 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 11.0, 2.7, CH₂), 2.80 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.2, 2.2, CH₂), 3.20 д. д. д (1H, $J = 11.0$, 6.6, 3.2, OCH), 3.85 с (2H, CH₂C₆H₄F), 4.18–4.33 м (2H, OCH₂CH₃), 4.49 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 6.97–7.04 м (1H, C₆H₄F), 7.10–7.17 м (2H, C₆H₄F), 7.31–7.39 м (1H, C₆H₄F), 11.04 с (1H, NH). ЯМР ¹³C, δ_c , м. д.: 13.7, 14.8, 17.9, 18.1, 18.8, 29.5, 32.4, 33.5, 42.2, 59.6, 77.9, 78.5, 110.8, 113.5 (д, $J_{C,F}$ 21.0), 116.0 (д, $J_{C,F}$ 21.5), 124.8 (д, $J_{C,F}$ 2.8), 127.5, 129.7, 129.8 (д, $J_{C,F}$ 2.5), 136.1 (д, $J_{C,F}$ 7.9), 147.3, 162.1 (д, $J_{C,F}$ 245.4), 164.5, 166.3. Найдено, %: С 64.28; Н 6.84; N 3.06. C₂₄H₃₀FNO₄S. Вычислено, %: С 64.41; Н 6.76; N 3.13.

Этил 5,7-диизопропил-2-(1-нафтилкарбоксамидо)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (10). Выход 2.1 г (48%), т. пл. 125–126°C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3241 (NH), 1655, 1530 (CONH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д., $G\gamma$: 0.89 д (3H, CH₃, $J = 6.8$), 1.00 д (3H, CH₃, $J = 6.8$), 1.05 д (3H, CH₃, $J = 6.7$), 1.18 д (3H, CH₃, $J = 6.8$), 1.38 т (3H, OCH₂CH₃, $J = 7.1$), 1.75–1.90 м (1H, CH, *i*-Pr), 2.09 сп. д (1H, CH, *i*-Pr, $J = 6.8$, 2.4), 2.52 д. д. д (1H, CH₂, $J = 16.7$, 10.9, 2.8), 2.89 д. д. д (1H, CH₂, $J = 16.7$, 3.1, 2.1), 3.27 д. д. д (1H, OCH, $J = 10.9$, 6.6, 3.1), 4.26–4.36 м (2H, OCH₂), 4.59 к (1H, OCH, $J = 2.4$), 7.54–7.64 м (3H, Ar), 7.89 д. д (1H, Ar, $J = 7.2$,

1.1), 7.93–7.97 м (1H, Ar), 8.08 уш. д (1H, Ar, $J = 8.2$), 8.52–8.58 м (1H, Ar), 11.85 с (1H, NH). Найдено, %: С 69.78; Н 6.54; N 2.91. $C_{27}H_{31}NO_4S$. Вычислено, %: С 69.65; Н 6.71; N 3.01.

Этил 5,7-диизопропил-2-циклогексилкарбоксамидо-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (11). Выход 2.2 г (54%), т. пл. 104–105°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3241(NH), 1664, 1532 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\mu$: 0.81 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.97 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.02 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.12 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.25–1.56 м (5H, C_6H_{11}), 1.39 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.67–1.88 м (4H, C_6H_{11} и CH, i -Pr), 1.94–2.05 м (3H, C_6H_{11} и CH, i -Pr), 2.35–2.47 м (2H, CH(H) и CH, C_6H_{11}), 2.82 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.1, 2.2, CH_2), 3.21 д. д. д (1H, $J = 11.0$, 6.6, 3.1, OCH), 4.23–4.38 м (2H, OCH_2CH_3), 4.50 к (1H, $J = 2.5$, OCH), 11.21 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.68; Н 8.24; N 3.39. $C_{23}H_{35}NO_4S$. Вычислено, %: С 65.53; Н 8.37; N 3.32.

Этил 5,7-диизопропил-2-(2-фууроиламино)-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (12). Выход 2.2 г (56%), т. пл. 123–125°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3237 (NH), 1660, 1568 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\mu$ (два стереоизомера, 68:32%): I изомер: 0.97 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.00 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.05 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.15 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.42 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.69–1.84 м (1H, CH, i -Pr), 1.95–2.11 м (1H, CH, i -Pr), 2.55 д. д. д (1H, $J = 17.0$, 9.0, 1.7, CH_2), 2.90 д. д. д (1H, $J = 17.0$, 3.8, 0.8, CH_2), 3.49 д. д. д (1H, $J = 9.0$, 7.3, 3.8, OCH), 4.36 к (2H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 4.54 уш. к (1H, $J = 2.4$, OCH), 6.66 д. д (1H, $J = 3.5$, 1.8, 4- $H_{фур.}$), 7.27 д. д (1H, $J = 3.5$, 0.8, 3- $H_{фур.}$), 7.81 д. д (1H, $J = 1.8$, 0.8, 5- $H_{фур.}$), 11.98 с (1H, NH). II изомер: 0.83 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.98 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.03 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.14 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.42 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.69–1.84 м (1H, CH, i -Pr), 1.95–2.11 м (1H, CH, i -Pr), 2.49 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 10.9, 2.8, CH_2), 2.87 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.1, 2.1, CH_2), 3.25 д. д. д (1H, $J = 10.9$, 6.6, 3.1, OCH), 4.28–4.43 м (2H, OCH_2CH_3), 4.54 уш. к (1H, $J = 2.4$, OCH), 6.66 д. д (1H, $J = 3.5$, 1.8, 4- $H_{фур.}$), 7.27 д. д (1H, $J = 3.5$, 0.8, 3- $H_{фур.}$), 7.81 д. д (1H, $J = 1.8$, 0.8, 5- $H_{фур.}$), 11.97 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.31; Н 6.64; N 3.52. $C_{21}H_{27}NO_5S$. Вычислено, %: С 62.20; Н 6.71; N 3.45.

Этил 5,7-диизопропил-2-[(2-тиенилкарбонил)амино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (13). Выход 2.0 г (50%), т. пл. 118–120°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3233 (NH), 1652, 1557 (CONH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., $G\mu$: 0.83 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 0.99 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.03 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.14 д (3H, $J = 6.8$, CH_3), 1.42 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.73–1.90 м (1H, CH, i -Pr), 1.96–2.10 м (1H, CH, i -Pr), 2.49 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 10.9, 2.5, CH_2), 2.86 д. д. д (1H, $J = 16.7$, 3.2, 1.7, CH_2), 3.25 д. д. д (1H, $J = 10.9$, 6.6, 3.2, OCH), 4.28–4.43 м (2H, OCH_2CH_3), 4.54 уш. к (1H, $J = 2.3$, OCH), 7.21 д. д (1H, $J = 5.0$, 3.8, 4- $H_{тиоф.}$), 7.72 д. д (1H, $J = 3.8$, 1.0, 3- $H_{тиоф.}$), 7.78 д. д (1H, $J = 5.0$, 1.0, 5- $H_{тиоф.}$), 12.00 с

(1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 13.8 (CH_3), 14.9 (CH_3), 17.9 (CH_3), 18.1 (CH_3), 18.8 (CH_3), 29.5 (CH_2), 32.4 (CH), 33.6 (CH), 59.9 (OCH_2), 78.0 (OCH), 78.5 (OCH), 110.7, 127.6 (CH), 127.9, 128.7 (CH), 130.0, 132.0 (CH), 136.8, 147.9, 156.9, 165.5. Найдено, %: С 59.72; Н 6.51; N 3.27. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 59.83; Н 6.46; N 3.32.

Этил 5,7-диизопропил-2-[3-(4-замещенные фенил)-3-оксопропил-амино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилаты 14-17. Смесь водного раствора 0.0016 моля гидрохлорида замещенного 3-диэтиламинопропан-1-она и 0.5 г (0.0016 моля) спиртового раствора амина 2 кипятят в течение 1.5-2 ч. Выпавший осадок промывают водой, отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Этил 5,7-диизопропил-2-[3-(4-гидроксифенил)-3-оксопропиламино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (14). Выход 0.4 г (48%), т. пл. 155-156°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3253 (NH), 1669 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.94 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 0.97 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.02 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.08 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.32 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.73 м (1H, CH, i -Pr), 1.92 м (1H, CH, i -Pr), 2.42 д. д. д (1H, $J = 17.2$, 9.0, 1.6, CHCH_2), 2.79 д. д (1H, $J = 17.2$, 3.8, CHCH_2), 3.27 т (2H, $J = 6.3$, CH_2CO), 3.43 м (1H, OCHCH_2), 3.49–3.61 м (2H, NHCH_2), 4.18 к (2H, $J = 7.1$, OCH_2), 4.18 д (1H, $J = 7.0$, OCH), 6.77–6.82 м (2H, C_6H_4), 7.78–7.83 м (3H, C_6H_4 и NH), 9.94 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 14.0, 18.0, 18.4, 18.7, 19.2, 29.8, 31.6, 33.1, 36.6, 42.2, 58.2, 73.8, 76.2, 101.4, 114.8 (2C), 115.4, 127.6, 129.8 (2C), 131.6, 162.2, 164.4, 164.6, 194.9. Найдено, %: С 65.39; Н 7.17; N 3.09. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 65.33; Н 7.24; N 3.05.

Этил 5,7-диизопропил-2-[3-(4-хлорфенил)-3-оксопропиламино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (15). Выход 0.5 г (66%), т. пл. 134-135°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3309 (NH), 1682 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.94 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 0.97 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.02 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.08 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.32 т (3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 1.73 м (1H, CHMe_2), 1.92 м (1H, CHMe_2), 2.43 уш. д. д (1H, $J = 17.0$, 8.9, CHCH_2), 2.79 уш. д. д (1H, $J = 17.0$, 3.4, CHCH_2), 3.38 т (2H, $J = 6.4$, CH_2CO), 3.38 – 3.47 м (1H, OCHCH_2), 3.52–3.64 м (2H, NHCH_2), 4.18 к (2H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 4.18 уш. д (1H, $J = 7.0$, OCH), 7.44 – 7.50 м (2H, C_6H_4), 7.83 уш. т (1H, $J = 5.9$, NH), 7.94 – 8.00 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 14.0, 18.0, 18.4, 18.6, 19.2, 29.8, 31.6, 33.1, 37.3, 41.9, 58.2, 73.8, 76.1, 101.6, 115.5, 128.2 (2C), 129.3 (2C), 131.6, 134.5, 138.5, 164.3, 164.7, 195.8. Найдено, %: С 62.88; Н 6.83; N 2.98. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 62.81; Н 6.75; N 2.93.

Этил 5,7-диизопропил-2-[3-(4-толил)-3-оксопропиламино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (16). Выход 0.5 г (72%), т. пл. 122-124 °C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3314 (NH), 1682 (CO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 0.94 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 0.97 д (3H, $J = 6.7$, CH_3), 1.02 д

(3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.08 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.32 т (3H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 1.73 м (1H, CH, *i*-Pr), 1.92 м (1H, CH, *i*-Pr), 2.42 с (3H, CH₃C₆H₄), 2.43 д. д. д (1H, $J = 17.0$, 9.1, 1.6, CHCH₂), 2.79 уш. д. д (1H, $J = 17.0$, 3.8, CHCH₂), 3.34 т (2H, $J = 6.4$, CH₂CO), 3.44 м (1H, OCHCH₂), 3.52–3.64 м (2H, NCH₂), 4.19 к (2H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 4.19 д (1H, $J = 7.0$, OCH), 7.24–7.29 м (2H, C₆H₄), 7.82 уш. т (1H, $J = 5.9$, NH), 7.83 – 7.88 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м. д.: 14.0, 17.0, 18.4, 18.6, 19.2, 21.0, 29.8, 31.6, 33.1, 37.1, 42.0, 58.2, 73.8, 76.1, 101.5, 115.4, 127.7 (2C), 128.6 (2C), 131.6, 133.7, 142.9, 164.3, 164.6, 196.2. Найдено, %: С 68.31; Н 7.67; N 3.10. C₂₆H₃₅NO₄S. Вычислено, %: С 68.24; Н 7.71; N 3.06.

Этил 5,7-диизопропил-2-[3-(4-бутоксифенил)-3-оксопропиламино]-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилат (17). Выход 0.7 г (88-%), т. пл. 108–110°C. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3308 (NH), 1687 (CO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: 0.94 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 0.97 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.00 т (3H, $J = 7.4$, CH₃-Bu), 1.02 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.08 д (3H, $J = 6.7$, CH₃), 1.32 т (3H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 1.45 – 1.57 м (2H, CH₂CH₃), 1.67–.98 м (4H, 2CH₂), 2.43 д. д. д (1H, $J = 17.0$, 8.9, 1.7, CHCH₂), 2.79 д. д. д (1H, $J = 17.0$, 3.8, 0.7, CHCH₂), 3.30 т (2H, $J = 6.4$, CH₂CO), 3.40 – 3.47 м (1H, OCHCH₂), 3.52–3.61 м (2H, NCH₂), 4.03 т (2H, $J = 6.4$, OCH₂CH₂), 4.18 к (2H, $J = 7.1$, OCH₂CH₃), 4.18 д (1H, $J = 6.0$, OCH), 6.89–6.94 м (2H, C₆H₄), 7.82 уш. т (1H, $J = 5.9$, NH), 7.89 – 7.94 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м. д.: 13.3, 14.0, 18.0, 18.4, 18.5, 18.6, 19.2, 29.8, 30.5, 31.6, 33.1, 36.8, 42.1, 58.2, 67.1, 73.8, 76.1, 101.5, 113.6 (2C), 115.4, 128.9, 129.7 (2C), 131.6, 162.5, 164.3, 164.6, 195.0. Найдено, %: С 67.43; Н 7.97; N 2.77. C₂₉H₄₁NO₅S. Вычислено, %: С 67.54; Н 8.01; N 2.72.

**ԷԹԻԼ 2-ԱՄԻՆԱ-5,7-ԴԻԻԶՈՊՐՈՊԻԼ-4,7-ԴԻՆԻԴՐՈ-5H-ԹԻԵՆՈ
[2,3-с]ՊԻՐԱՆ-3-ԿԱՐԲՕՔՍԻԼԱՏԻ ԱՅԻԼԱՅՄԱՆ ԵՎ ԱԼԿԻԼԱՅՄԱՆ
ԱՐԳԱՄԻՔՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**
**Ն. Զ. ՆԱԿՈՔՅԱՆ, Ն.Ս. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Զ. Ա. ՆՈՎԱՍՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ,
Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ, Ն. Ե. ԹՈՒՄԱԶՅԱՆ և Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ**

2,6-Դիբրոպրոպիլտետրահիդրո-2H-4-պիրանոնի, ծծմբի և ցիանքացախաթթվի էթիլ էսթերի կոնդենսացումից ստացվել է էթիլ 2-ամինա-5,7-դիբրոպրոպիլ-4,7-դի-հիդրո-5H-թիենո[2,3-с]պիրան-3-կարբոքսիլատ: Վերջինիս ացիլացումը որոշ կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդներով հանգեցրել է համապատասխան ամիդների ստացմանը: Վերը նշված ամինը արկիլացնելով տեղակալված 3-դիէթիլ-ամինապրոպան-1-ոնի հիդրոքլորիդներով ստացվել են β-ամինակետոններ: Ուսումնասիրվել է սինթեզված միացությունների հակաբորբոքային ակտիվությունը: Որոշ ամիդներ ցուցաբերում են թույլ հակաբորբոքային ակտիվություն:

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ACYLATION AND ALKYLATION PRODUCTS OF ETHYL 2-AMINO-5,7-DIISOPROPYL-4,7-DIHYDRO-5H-THIENO[2,3-c]PYRAN-3-CARBOXYLATE

N. Z. HAKOBYAN, N. S. ARUTYUNYAN, Z. A. HOVASYAN, H. A. PANOSYAN,
R. E. MURADYAN, H. E. TUMAJYAN and G. A. GEVORGYAN

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: nairzhakobyan65@mail.ru

The ethyl 2-amino-5,7-diisopropyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxylate was obtained by condensation of 2,6-diisopropyltetrahydro-2H-4-pyranon with sulfur and ethyl cyanoacetate. A series of new corresponding amides were synthesized by acylation of the latter with different carboxylic acid chlorides. By alkylation of ethyl 2-amino-5,7-diisopropyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-3-carboxylate with hydrochlorides of substituted 3-diethylaminopropan-1-ones, β -aminoketones were obtained. The structures of amides and β -aminoketones were confirmed by IR and ^1H NMR spectroscopic methods. The study of the anti-inflammatory and analgesic action of the obtained compounds was carried out on a screening model of acute exudative inflammation in rats caused by subplantar administration of 0.1 ml of 1% carrageenan solution. The study of the anti-inflammatory action of the drug in chronic inflammation was carried out on the model of proliferative inflammation "Pellet-granuloma". A study of the anti-inflammatory activity of the obtained compounds showed that two compounds with 2,4-dichlorophenyl and 4-chlorobenzyl radicals at a dose of 25 mg/kg exhibited weak activity in the model of acute exudative inflammation (24 and 27%, respectively). The rest of the tested compounds in the doses used did not suppress inflammatory edema and pain in carrageenan inflammation and did not show the ability to delay the development of fibrous-granulation tissue in chronic inflammation. Under these conditions, voltaren and indomethacin exhibit pronounced activity (65.5 and 64.3%, respectively).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010.
- [2] Huang Y., Doemling A. // *Mol. Diversity*, 2011, v. 15, p. 3. DOI 10.1007/s11030-010-9229-6.
- [3] Malmström J., Viklund J., Slivo C., Costa A., Maudet M., Sandelin C., Hiller G., Olsson LL, Aagaard A., Geschwindner S, Xue Y, Vasänge M. // *Bioorg Med Chem Lett.*, 2012, v. 22, №18, p. 5919. doi: 10.1016/j.bmcl. 2012.07.068. PMID: 22889803
- [4] Al-Trawneh S.A., El-Abadelah M.M., Zahra J.A., Al-Taweel S.A., Zani F., Incerti M., Cavazzoni A., Vicini P. // *Bioorg Med Chem.*, 2011, v. 19, №8, p. 2541. doi: 10.1016/j.bmc.2011.03.018.
- [5] Арутюнян Н.С., Акопян Л.А., Акопян Н.З., Геворгян Г.А., Аракелян А.Г., Сафарян А.С., Паносян Г.А. // *ЖОХ*, 2018, т. 88, Вып.1, с. 116; Arutyunyan N.S., Akopyan L.A., Akopyan N.Z., Gevorgyan G.A., Arakelyan A.G., Safaryan A.S., Panosyan G.A. // *Russian journal of general chemistry*, 2018, v. 88, Issue 1, p. 115. doi 10. 1134/S1070428011010143.
- [6] Агабабян А.Г., Геворгян Г.А., Авакян А.П., Тумаджян А.Е., Пароникян Р.Г., Паносян Г.А. // *Хим.-фарм. ж.*, 2013, т. 47, №7, с. 22. Agababyan A.G., Gevorgyan G.A., Avakyan A.P., Tumadzhyan A.E., Paronikyan R.G., Panosyan G.A., *Pharm. Chem. J.*, 2013, v. 47, №7, p. 361. DOI: 10.1007/s11094-013-0959-5.