

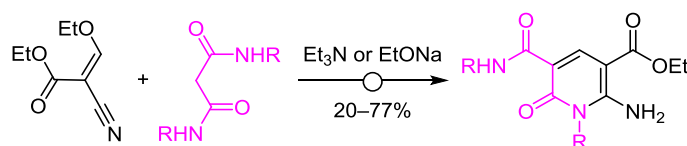
Синтез этил-2-амино-1-(арил)-5-(арилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилатов

Ануш Х. Хачатрян^{1,2*}, Катя А. Авагян¹, Ануш А. Саргсян¹, Анаит Г. Симонян¹,
Генрих А. Паносян¹, Армен Г. Айвазян¹, Алик Э. Бадасян¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения,
пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения

² Государственная академия кризисного управления
Министерства внутренних дел Республики Армения,
ул. Ачаряна, 1, Ереван 0040, Армения; e-mail: khachatryan-ax@mail.ru

Поступило 29.02.2024
Принято после доработки 30.03.2024



Разработан новый метод синтеза ранее неизвестных этил-2-амино-1-(арил)-5-(арилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилатов взаимодействием этил-2-циано-3-этоксикарилата с N^1, N^3 -диарилмалонамидами. Изучена антибактериальная активность некоторых полученных соединений.

Ключевые слова: аддукт Михаэля, N^1, N^3 -диарилмалонамиды, этил-2-циано-3-этоксикарилат, антибактериальная активность, внутримолекулярная гетероциклизация, региоселективность.

В последние десятилетия синтез азотсодержащих гетероциклов привлекает особое внимание исследователей благодаря простоте получения этих соединений и проявлению ими разнообразных биологических свойств, в частности антибактериальной, противоопухолевой, противовоспалительной, антипролиферативной и противовирусной активности в отношении вируса гепатита В.^{1,2} Среди всех азотсодержащих гетероциклических соединений особое место занимают соединения, содержащие фрагменты 2-пиридона, наиболее часто встречающиеся в составе природных и синтетических биологически активных веществ, к которым относится большинство фармацевтических препаратов и биологически важных агрохимикатов. Недавно было сообщено, что производные 2-пиридона природного происхождения проявляют хорошую ингибирующую активность в отношении SARS-CoV-2 Mrpо.³ Это обстоятельство определяет растущий интерес к синтезу азотсодержащих гетероциклов, который является весьма актуальной задачей современной органической химии.

В литературе известны различные методы синтеза замещенных пиридинов, в частности 1,6-дигидропиридинов. Один из методов основан на реакции нуклеофильного винильного замещения, приводящей к образо-

ванию промежуточного аддукта Михаэля, способного подвергаться внутримолекулярной гетероциклизации с образованием многочисленных полифункционально-замещенных соединений гетероциклического строения.^{4–8}

Ранее нами была изучена реакция Михаэля различных нуклеофилов, в частности, с ариламидами уксусной кислоты,^{9–11} а также с N -ариламидами малоновой кислоты.^{12,13} Известны работы, в которых промежуточные аддукты Михаэля, одновременно содержащие цианогруппы и этоксикарбонильные группы, подвергаются гетероциклизации с участием как сложноэфирных групп,^{14–16} так и цианогрупп.^{13,17}

Нами было показано, что при реакции амидов уксусной кислоты с этоксиметилденцианукусовым эфиром в присутствии Et_3N при нагревании или EtONa при комнатной температуре образующийся промежуточный аддукт подвергается гетероциклизации с участием преимущественно цианогруппы, что и приводит к этил-5-ацетил-1-арил-6-гидрокси-2-имино-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилатам с выходами 30–78%. В качестве минорного продукта были выделены 5-ацетил-1-арил-2-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилы с выходами 3–12% (схема 1).¹⁸ В присутствии пиперидина та же реакция протекает при

Схема 1

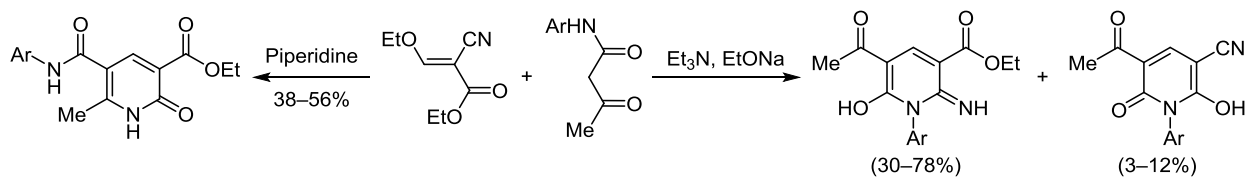
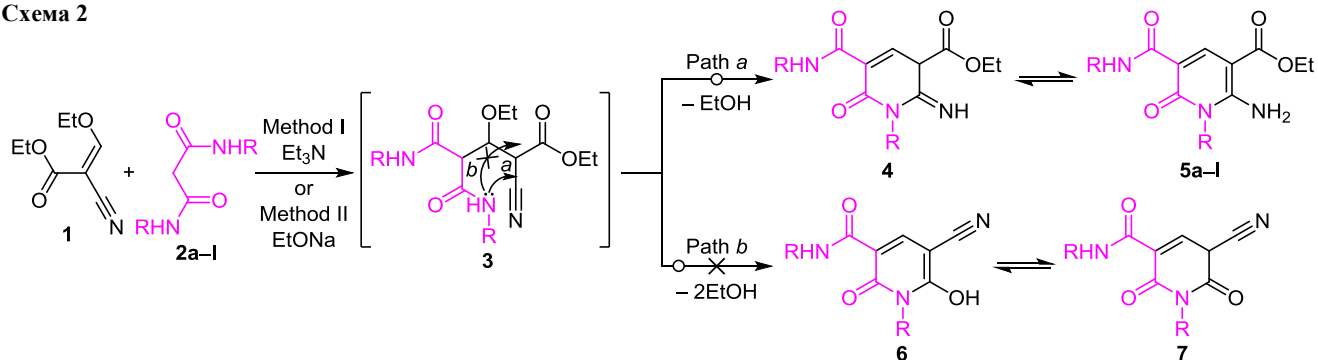


Схема 2



5 a R = 3-MeC₆H₄ (20%, I; 33%, II), **b** R = 2-MeOC₆H₄ (20%, I; 77%, II), **c** R = 3,4-Cl₂C₆H₃ (54%, I), **d** R = 2-ClC₆H₄ (52%, I), **e** R = 4-COMeC₆H₄ (62%, I), **f** R = Ph (60%, I), **g** R = 2-MeC₆H₄ (42%, II), **h** R = CH₂C₆H₄ (52%, II), **i** R = 4-MeOC₆H₄ (65%, II), **j** R = 2,4-Me₂C₆H₃ (63%, II), **k** R = 4-MeC₆H₄ (54%, II), **l** R = 4-BrC₆H₄ (55%, II)

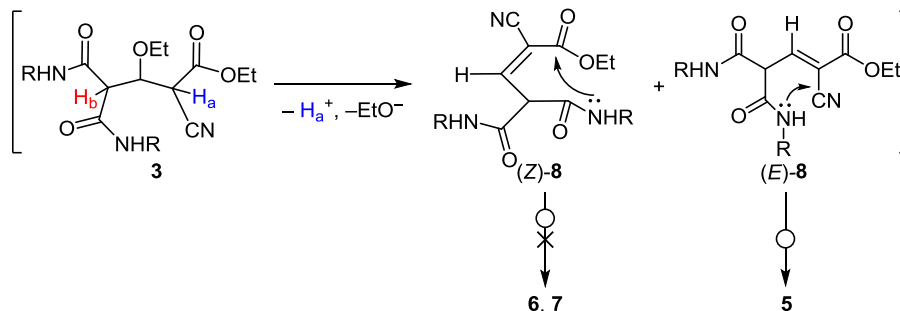
комнатной температуре в EtOH с образованием незамещенных этил-5-карбамоил-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилатов с выходами 38–56% (схема 1).¹⁹

В литературе нами не обнаружены сведения об использовании в качестве нуклеофилов диамидов малоновой кислоты. Исходя из сказанного выше с целью получения новых производных пиридина, а также выяснения региоселективности внутримолекулярной гетероциклизации промежуточного аддукта Михаэля, то есть какая из групп, цианогруппа или этоксикарбонильная, будет участвовать в гетероциклизации в качестве электрофила, в представленной работе изучено взаимодействие этил-2-циано-3-этоксикарилата (1) с N¹,N³-диарилмалонамидами (2a-l) (схема 2).

Было показано, что взаимодействие исходных соединений в эквимолярных количествах происходит в абсолютном EtOH в присутствии как Et₃N, так и EtONa уже при комнатной температуре. С целью повышения выходов конечных продуктов реакции проводили и при кипячении реакционной смеси.

Проведенные опыты показали, что при кипячении в EtONa выходы полученных продуктов увеличиваются. Следует отметить, что в присутствии пиперидина взаимодействия как при комнатной температуре, так и при кипячении не происходит.

Схема 3



Как видно по схеме 2, образующийся в результате реакции промежуточный аддукт Михаэля 3 может подвергаться гетероциклизации как по цианогруппе (путь a), так и по этоксикарбонильной группе (путь b). Согласно данным ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, единственными продуктами реакции являются этил-2-амино-1-(арил)-5-(арилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилаты **5a-l** с выходами 20–77%. Соединения **4**, **6**, **7** выделить или обнаружить нам не удалось. По всей вероятности, это свидетельствует о региоселективности гетероциклизации только по нитрильной группе и последующей изомеризации иминопроизводного **4** в соответствующий стабильный таутомер – енамин **5**.

Такой результат можно объяснить тем, что промежуточный аддукт Михаэля **3** до циклизации, по видимому, подвергается отщеплению этилат-аниона, атома водорода H_a с образованием замещенных олефинов (*Z*)-**8** и (*E*)-**8** *cis*- и *trans*-конфигурации соответственно. На наш взгляд, из-за пространственных затруднений в *cis*-изомере (*Z*)-**8**, дальнейшей циклизации подвергается изомер (*E*)-**8** *trans*-конфигурации с образованием соединения **5** (схема 3).

Структура монокристалла соединения **5d** была подтверждена также рентгеноструктурным анализом (рис. 1).

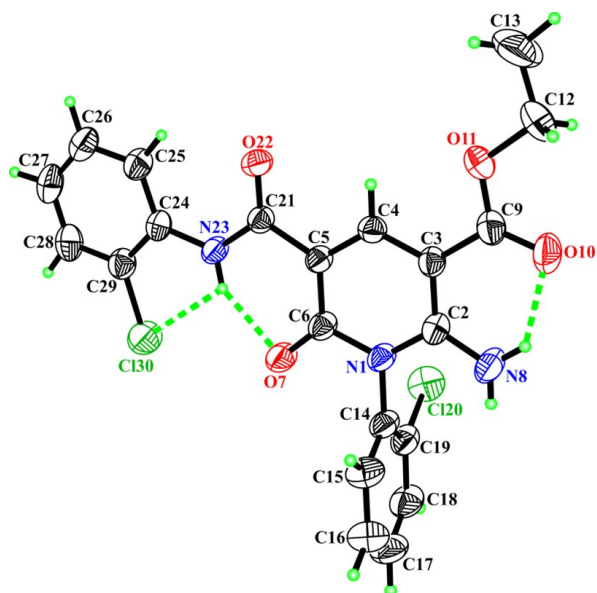


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **5d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Пунктирами обозначены внутримолекулярные водородные связи.

По данным рентгеноструктурного анализа, конформационные расчеты показали, что все циклические фрагменты являются плоскими, максимальное отклонение атомов не превышает 0.0295(4) Å. В молекуле соединения **5d** наблюдаются внутримолекулярные водородные связи N(8)–H(8A)···O(10), N(23)–H(23)···O(7), N(23)–H(23)···Cl(30) (рис. 1).

Изучение антибактериальной активности показало, что испытуемые соединения **5a–g, l** по отношению к штамму *Bacillus subtilis* 6633 проявляют умеренную антибактериальную активность. На остальные штаммы исследуемые соединения оказывают слабое действие (табл. 1).

Таким образом, разработан новый доступный метод синтеза ранее неизвестных производных пиридина – этил-2-амино-1-(арил)-5-(арилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилатов – с выходами 20–77% взаимодействием этил-2-циано-3-этоксиакрилата с N^1, N^3 -диарилмалоноамидами. Установлено, что образо-

Таблица 1. Антибактериальная активность соединений **5a–g, l**

Соединение	Диаметр зоны отсутствия роста микроорганизмов, мм			
	<i>St. aureus</i> 209p	<i>B. subtilis</i> 6633	<i>Sh. flexneri</i>	<i>E. coli</i> 0-55
5a	10	15	11	12
5b	10	15	10	11
5c	12	15	12	10
5d	11	16	15	12
5e	11	16	10	11
5f	10	15	10	10
5g	10	15	12	12
5l	12	15	12	10
Фуразолидон	25	25	25	23

вавшийся промежуточный аддукт Михаэля подвергается гетероциклизации только по нитрильной группе. Строение всех полученных соединений подтверждено данными ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , а также масс-спектрометрии высокого разрешения. Найдены наиболее оптимальные условия реакции (кипячение в абсолютном EtOH в присутствии EtONa), которые позволили увеличить выходы продуктов до 55–77%. Некоторые синтезированные соединения проявляют умеренную антибактериальную активность по отношению к более чувствительному штамму *Bacillus subtilis* 6633.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Varian Mercury 300VX (США) (300 и 75 МГц соответственно) в растворе $\text{DMSO-}d_6$ - CCl_4 , 1:3, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре Xevo G3 ESI-TOF (5 мкл/мин, 1 бар, 3600 В). Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius (Германия).

Растворители перед использованием очищены перегонкой, а кристаллические исходные соединения – перекристаллизацией из подходящего растворителя.

Получение этил-2-амино-1-(арил)-5-(арилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилатов 5a–l (общая методика). Метод I (в присутствии Et_3N). Эквимолярные количества (1.5 ммоль) соединений **1**, **2a** и 0.15 г Et_3N в 10 мл абсолютного EtOH оставляют при комнатной температуре на 1 сут. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают абсолютным Et_2O и перекристаллизовывают из *i*-PrOH, получают соединения **5a**. После удаления из фильтрата растворителей остается вязкая масса, из которой выделить какое-либо соединение не удается.

Метод I-1. Аналогично получают соединения **5b–e** при кипячении в течение 8 ч.

Метод II (в присутствии EtONa). К этанольному раствору 1.5 ммоль (0.1 г) EtONa при комнатной температуре при перемешивании добавляют эквимолярное количество (1.5 ммоль) соединения **2a, f, g** и через 1 ч добавляют эквимолярное количество (1.5 ммоль) соединения **1**, после чего реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на 1 сут. После удаления основной части EtOH к остатку добавляют H_2O , подкисляют раствором соляной кислоты до pH 1–2, осевшие кристаллы отфильтровывают, промывают H_2O , EtOH, Et_2O и перекристаллизовывают из *i*-PrOH, получают соединения **5a, f, g**. После удаления из фильтрата растворителей остается вязкая масса, из которой выделить какое-либо соединение не удается.

Метод II-1. Аналогично получают соединения **5b, h–l** при кипячении в течение 8 ч.

Этил-2-амино-1-(3-метилфенил)-5-[(3-метилфенил)карбамоил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (5a). Выход 122 мг (20%, метод I), 198 мг (33%,

метод II), желтый порошок, т. пл. 206°C (метод I), 205°C (метод II). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3349 (NH_2), 3207 (NH), 1686 (COOEt), 1672 (CO), 1638 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.32 (3H, с, CH_3 Ar); 2.48 (3H, с, CH_3 Ar); 4.35 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 6.71 (1H, уш. с, NH_2); 6.78 (1H, уш. д, $J = 7.5$, C_6H_4); 7.05–7.11 (2H, м, C_6H_4); 7.11 (1H, т, $J = 7.7$, C_6H_4); 7.35–7.43 (3H, м, C_6H_4); 7.51 (1H, т, $J = 7.7$, C_6H_4); 8.88 (1H, уш. с, NH_2); 8.91 (1H, с, =CH); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (CH_3); 20.8 (CH_3Ar); 21.0 (CH_3Ar); 59.9 (CH_2); 90.1; 105.7; 116.2 (CH); 119.6 (CH); 123.2 (CH); 125.1 (CH); 128.0 (CH); 128.7 (CH); 129.6 (CH); 129.9 (CH); 133.8; 137.4; 138.6; 139.6; 144.9 (CH); 156.0; 160.9; 161.8; 165.8. Найдено, m/z : 406.1376 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 406.1767.

Этил-2-амино-1-(2-метоксифенил)-5-[(2-метоксифенил)карбамоил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (5b). Выход 132 мг (20%, метод I-1), 508 мг (77%, метод II-1), бежевый порошок, т. пл. 220°C (метод I-1), 221°C (метод II-1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3348 (NH_2), 3202 (NH), 1680 (COOEt), 1670 (CO), 1594 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 3.73 (3H, с, OCH_3); 3.85 (3H, с, OCH_3); 4.29 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 6.83–7.10 (7H, м, C_6H_4); 8.45–8.49 (1H, м, C_6H_4); 8.54 (1H, с, =CH); 8.56 (1H, уш. с, NH_2); 9.19 (1H, уш. с, NH_2); 12.19 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1 (CH_3); 55.0 (OCH_3); 55.2 (OCH_3); 59.5 (CH_2); 84.0; 104.8; 109.8 (CH); 111.4 (CH); 119.2 (CH); 119.8 (CH); 120.2 (CH); 122.2 (CH); 122.8 (CH); 123.9 (CH); 128.8; 133.3; 143.8 (CH); 147.0; 148.2; 150.5; 159.7; 164.4; 165.0. Найдено, m/z : 438.1616 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 438.1665.

Этил-2-амино-1-(3,4-дихлорфенил)-5-[(3,4-дихлорфенил)карбамоил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (5c). Выход 416 мг (54%, метод I-1), желтый порошок, т. пл. 290°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3445 (NH_2), 3246 (NH), 1693 (COOEt), 1680 (CO), 1637 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 4.34 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 7.28 (1H, д, д, $J = 8.5$, $J = 2.4$, H-6 C_6H_3); 7.36 (1H, д, $J = 8.8$, H-5' C_6H_3); 7.39 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.2$, H-6' C_6H_3); 7.57 (1H, д, $J = 2.4$, H-2 C_6H_3); 7.76 (1H, д, $J = 8.5$, H-5 C_6H_3); 8.00 (1H, д, $J = 2.2$, H-2' C_6H_3); 7.55 (1H, уш. с, NH_2); 8.88 (1H, с, =CH); 8.93 (1H, уш. с, NH_2); 11.28 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.9 (CH_3); 60.0 (CH_2); 90.6; 104.6; 118.5 (CH); 120.5 (CH); 124.8; 128.5 (CH); 129.7 (CH); 130.8 (CH); 131.4; 131.6 (CH); 132.8; 133.0; 133.5; 138.3; 145.5 (CH); 156.2; 161.1; 161.6; 165.5. Найдено, m/z : 515.9861 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 515.9868.

Этил-2-амино-6-оксо-1-(2-хлорфенил)-5-[(2-хлорфенил)карбамоил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (5d). Выход 348 мг (52%, метод I-1), желтый порошок, т. пл. 270°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3469 (NH_2), 3294 (NH), 1686 (COOEt), 1643 (CO), 1572 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 4.35 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 6.97–7.04 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.23–7.30 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.34–7.38 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.45–7.52 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.57–7.65 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.69–7.76 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 7.35 (1H, уш. с,

NH_2); 8.59 (1H, д, д, $J = 8.3$, $J = 1.3$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 8.93 (1H, уш. с, NH_2); 8.97 (1H, с, =CH); 11.47 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (CH_3); 60.1 (CH_2); 90.3; 105.0; 121.1 (CH); 121.9; 123.2 (CH); 126.9 (CH); 128.5 (CH); 128.8 (CH); 130.5 (CH); 130.6 (CH); 131.3 (CH); 131.5; 131.9; 135.8; 145.8; 156.0; 161.0; 161.3; 165.7. Найдено, m/z : 446.0238 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 446.0674.

Этил-2-амино-1-(4-ацетилфенил)-5-[(4-ацетилфенил)карбамоил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (5e). Выход 428 мг (62%, метод I-1), коричневый порошок, т. пл. 300°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3338 (NH_2), 3193 (NH), 1677 (COOEt), 1643 (CO), 1587 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.44 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.50 (3H, с, COCH_3); 2.68 (3H, с, COCH_3); 4.35 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 7.18 (1H, уш. с, NH_2); 7.43–7.47 (2H, м, C_6H_4); 7.66–7.71 (2H, м, C_6H_4); 7.83–7.88 (2H, м, C_6H_4); 8.18–8.22 (2H, м, C_6H_4); 8.93 (1H, с, =CH); 8.94 (1H, уш. с, NH_2); 11.42 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (OCH_3); 25.6 (CH_3); 26.3 (CH_3); 60.0 (CH_2); 90.6; 105.0; 118.2 (2CH); 128.8 (2CH); 128.9 (2CH); 129.8 (2CH); 131.4; 137.6; 137.8; 142.8; 145.5 (CH); 156.0; 161.2; 161.7; 165.6; 194.5; 195.8. Найдено, m/z : 462.1142 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 462.1665.

Этил-2-амино-6-оксо-1-фенил-5-(фенилкарбамоил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (5f). Выход 342 мг (60%, метод II), белый порошок, т. пл. 200°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340 (NH_2), 3190 (NH), 1680 (COOEt), 1650 (CO), 1590 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.44 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 4.35 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 6.80 (1H, уш. с, NH_2); 6.94–7.00 (1H, м), 7.19–7.33 (4H, м) и 7.54–7.68 (5H, м, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 8.90 (1H, уш. с, NH_2); 8.92 (1H, с, =CH); 11.20 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1 (CH_3); 59.9 (CH_2); 90.2; 105.6; 119.0 (2CH); 122.4 (CH); 128.2 (2CH); 128.3 (2CH); 129.3 (CH); 129.9 (2CH); 133.9; 138.7; 145.1 (CH); 156.1; 161.0; 161.9; 165.8. Найдено, m/z : 378.1454 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 378.1440.

Этил-2-амино-1-(2-метилфенил)-5-[(2-метилфенил)карбамоил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (5g). Выход 256 мг (42%, метод II), желтый порошок, т. пл. 240°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3482 (NH_2), 3308 (NH), 1690 (COOEt), 1675 (CO), 1637 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.45 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.14 (3H, с, CH_3Ar); 2.26 (3H, с, CH_3Ar); 4.37 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 6.70 (1H, уш. с, NH_2); 6.87–6.94 (1H, м, C_6H_4); 7.06–7.23 (3H, м, C_6H_4); 7.42–7.51 (3H, м, C_6H_4); 8.32 (1H, уш. д, $J = 7.9$, C_6H_4); 8.90 (1H, уш. с, NH_2); 8.99 (1H, с, =CH); 11.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (CH_3); 16.6 (CH_3); 17.8 (CH_3); 59.9 (CH_2); 90.1; 106.0; 120.2 (CH); 122.3 (CH); 125.7 (CH); 126.0; 127.5 (CH); 128.1 (CH); 129.4 (CH); 129.5 (CH); 131.4; 132.9; 135.6; 137.2; 145.3 (CH); 155.6; 160.8; 161.4; 165.7. Найдено, m/z : 406.1763 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 406.1767.

Этил-2-амино-1-бензил-5-(бензилкарбамоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (5h). Выход 317 мг (52%, метод II-1), белый порошок, т. пл. 157°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3425 (NH_2), 3257 (NH), 1683 (COOEt), 1659

(CO), 1625 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 4.31 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 4.51 (1H, к, $J = 5.9$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 5.36 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 7.15–7.23 (4H, м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 7.24–7.29 (4H, м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 7.15–7.32 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 8.80 (1H, уш. с, NH_2); 8.81 (1H, с, =CH); 8.83 (1H, уш. с, NH_2); 9.46 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (CH_3); 42.3 (CH_2); 43.4 (CH_2); 59.7 (CH_2); 89.6; 105.1; 126.2 (CH); 126.3; 126.7 (2CH); 127.0 (2CH); 127.8 (2CH); 127.9 (2CH); 134.7 (CH); 139.1; 144.2 (CH); 155.8; 161.3; 163.0; 166.0. Найдено, m/z : 406.3253 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 406.1767.

Этил-2-амино-1-(4-метоксибензил)-5-[(4-метоксибензил)карбамоил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (5i). Выход 422 мг (65%, метод II-1), бежевый порошок, т. пл. 245°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3335 (NH_2), 3210 (NH), 1688 (COOEt), 1670 (CO), 1637 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 3.76 (3H, с, OCH_3); 3.89 (3H, с, OCH_3); 4.34 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 6.77–6.82 (2H, м, C_6H_4); 6.8 (1H, уш. с, NH_2); 7.09–7.14 (2H, м, C_6H_4); 7.16–7.21 (2H, м, C_6H_4); 7.47–7.52 (2H, м, C_6H_4); 8.88 (1H, уш. с, NH_2); 8.89 (1H, с, =CH); 11.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (CH_3); 54.6 (OCH_3); 55.0 (OCH_3); 59.8 (CH_2); 90.0; 105.7; 113.4 (2CH); 115.2 (2CH); 120.3 (2CH); 126.1; 129.3 (2CH); 132.0; 144.7 (CH); 154.9; 156.4; 159.7; 160.7; 162.0; 165.8. Найдено, m/z : 438.1188 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 438.1665.

Этил-2-амино-1-(2,4-диметилфенил)-5-[(2,4-диметилфенил)карбамоил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (5j). Выход 409 мг (63%, метод II-1), бежевый порошок, т. пл. 230°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3420 (NH_2), 3239 (NH), 1670 (COOEt), 1637 (CO), 1600 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.44 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.07 (3H, с, CH_3); 2.20 (3H, с, CH_3); 2.26 (3H, с, CH_3); 2.45 (3H, с, CH_3); 4.35 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 6.65 (1H, уш. с, NH_2); 6.88–6.93 (2H, м, H-3,5 C_6H_3); 7.05 (1H, д, $J = 7.9$, H-6 C_6H_3); 7.24 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 1.7$, H-5 C_6H_3); 7.28 (1H, д, $J = 1.7$, H-3 C_6H_3); 8.13 (1H, д, $J = 8.0$, H-6 C_6H_3); 8.85 (1H, уш. с, NH_2); 8.94 (1H, с, =CH); 10.98 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (CH_3); 16.5 (CH_3); 17.7 (CH_3); 20.2 (CH_3); 20.7 (CH_3); 59.8 (CH_2); 89.9; 106.0; 120.2 (CH); 126.0; 126.1 (CH); 127.8 (CH); 128.2 (CH); 130.0 (CH); 130.2; 131.1; 132.0 (CH); 134.6; 135.1; 138.9; 145.0 (CH); 155.7; 160.6; 161.4; 165.7. Найдено, m/z : 434.1549 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 434.2080.

Этил-2-амино-1-(4-метилфенил)-5-[(4-метилфенил)карбамоил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (5k). Выход 329 мг (54%, метод II-1), бежевый порошок, т. пл. 230°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3486 (NH_2), 3272 (NH), 1676 (COOEt), 1650 (CO), 1574 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.29 (3H, с, CH_3Ar); 2.48 (3H, с, CH_3Ar); 4.35 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 6.81 (1H, уш. с, NH_2); 7.03–7.08 (2H, м, C_6H_4); 7.15–7.20 (2H, м, C_6H_4); 7.40–7.50 (4H, м, C_6H_4); 8.85 (1H, уш. с, NH_2); 8.89 (1H, с, =CH); 11.13 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1 (CH_3); 20.3 (CH_3); 20.8 (CH_3); 60.0 (CH_2); 90.1; 105.5; 119.0 (2CH); 128.0 (2CH); 128.8 (2CH); 130.5 (2CH); 131.2; 131.5; 136.2; 138.9;

144.8 (=CH); 156.2; 160.9; 162.0; 165.8. Найдено, m/z : 406.1756 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 406.1767.

Этил-2-амино-1-(4-бромфенил)-5-[(4-бромфенил)карбамоил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (5l). Выход 440 мг (55%, метод II-1), зеленый порошок, т. пл. 230°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3347 (NH_2), 3228 (NH), 1688 (COOEt), 1673 (CO), 1641 (CON). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.42 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 4.33 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 7.20 (1H, уш. с, NH_2); 7.22–7.27 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 7.34–7.39 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 7.53–7.58 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 7.74–7.79 (2H, м, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$); 8.89 (1H, с, =CH); 8.90 (1H, уш. с, NH_2); 11.22 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (CH_3); 60.0 (CH_2); 90.4; 105.1; 114.4; 120.7 (2CH); 123.0; 130.5 (2CH); 131.0 (2CH); 133.0 (2CH); 133.2; 137.9; 145.3 (CH); 156.1; 161.0; 161.7; 165.6. Найдено, m/z : 535.9643 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 535.9645.

Рентгеноструктурный анализ соединения 5d проведен при комнатной температуре на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (графитовый монохроматор, MoK α -излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). Кристаллы, пригодные для PCA, получены медленным упариванием раствора соединения **5d** в смеси EtOH и MeCN. Структура расшифрована прямыми методами и уточнена с помощью пакета уточнений ShelXL и полуэмпирического метода коррекции поглощения.^{20,21} Полные кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2283418).

Исследование антибактериальной активности соединений 5a–g,l проведено методом диффузии в агаре при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды.²² В опытах использованы четыре штамма микроорганизмов – грамположительные стафилакокки (*St. aureus* 209p, *B. subtilis* 6633) и грамотрицательные палочки (*Sh. flexneri* 6858, *E. coli* 0-55), в качестве положительного контроля использован лекарственный препарат фуразолидон.²³

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектры высокого разрешения всех синтезированных соединений, а также основные кристаллографические данные и параметры уточнения PCA соединения **5d**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы выражают благодарность Центру исследования строения молекул Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии за полученные физико-химические данные, а также биологическому отделению Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии за исследование антибактериальной активности полученных соединений.

Список литературы

1. Amer, M. M. K.; Aziz, M. A.; Shehab, W. S.; Abdellattif, M. H.; Mouneir, S. M. *J. Saudi Chem. Soc.* **2021**, 25(6), 101259.
2. Samuel, J. G.; Malgija, B.; Ebenezer, C.; Solomon, R. V. *Struct. Chem.* **2022**, 34, 1289.

3. Forrestall, K. L.; Burley, D. E.; Cash, M. K.; Pottie, I. R.; Darvesh, S. *Chem. Biol. Interact.* **2021**, 335, 109348.
4. Dyachenko, V. D.; Tkachiov, R. P.; Bityukova, O. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, 44, 1565.
5. Hayotsyan, S. S.; Hasratyan, A. H.; Khachatryan A. Kh.; Badasyan, A. E.; Kon'kova, S. G.; Panosyan, H. A.; Sargsyan, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 682.
6. Tkachev, R. P.; Bityukova, O. S.; Dyachenko, V. D.; Tkacheva, V. P.; Dyachenko, A. D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2007**, 77, 116.
7. Sarkar, S.; Das, D. K.; Khan, A.T. *RSC Adv.* **2014**, 4, 53752.
8. Blümel, M.; Chauhan, P.; Hahn, R.; Raabe, G.; Enders, D. *Org. Lett.* **2014**, 16, 6012.
9. Sargsyan, M. S.; Avagyan, K. A.; Sargsyan, A. A.; Badasyan, A. E.; Khachatryan A. Kh.; Kon'kova, S. G.; Manukyan, A. G.; Makaryan, G. M.; Hayotsyan, S. S. *Хим. журн. Армении* **2019**, 72(4), 502.
10. Саргсян, А. А.; Хачатрян, А. Х.; Бадасян, А. Э.; Авагян, К. А.; Манукян, А. Г.; Паносян, Г. А.; Саргсян, М. С. *Хим. журн. Армении* **2022**, 75, 54.
11. Саргсян, А. А.; Айоцян, С. С.; Хачатрян, А. Х.; Бадасян, А. Э.; Авагян, К. А.; Паносян, Г. А.; Конькова, С. Г.; Саргсян, М. С. *Хим. журн. Армении* **2019**, 72(3), 362.
12. Саргсян, М. С.; Авагян, К. А.; Саргсян, А. А.; Бадасян, А. Э.; Хачатрян, А. Х.; Айвазян, А. Г.; Балян, А. А.; Конькова, С. Г.; Айоцян, С. С. *Хим. журн. Армении* **2019**, 72(3), 304.
13. Avagyan, K. A.; Sargsyan, M. S.; Badasyan, A. E.; Sargsyan, A. A.; Manukyan, A. G.; Panosyan, H. A.; Ayvazyan, A. G.; Khachatryan A. Kh. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, 93, 516.
14. Dyachenko, A. D.; Desenko, S. M.; Dyachenko, V. D.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 480.
15. McElvain, S. M.; Clemens, D. H. *Org. Synth.* **1959**, 39, 52.
16. Dyachenko, V. D.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, 34, 183.
17. Fefelova, S. R.; Krasnikov, D. A.; Dyachenko, V. D.; Dyachenko, A. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 1133.
18. Hayotsyan, S. S.; Sargsyan, A. A.; Kon'kova, S. G.; Khachatryan, A. Kh.; Badasyan, A. E.; Avagyan, K. A.; Sargsyan, M. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55, 282.
19. Hayotsyan, S. S.; Sargsyan, A. A.; Kon'kova, S. G.; Khachatryan, A. Kh.; Badasyan, A. E.; Avagyan, K. A.; Panosyan, G. A.; Ayvazyan, A. G.; Sargsyan, M. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, 55(4), 469.
20. North, A. C. T.; Phillips, D. C.; Mathews, F. S. *Acta Crystallogr., Sect. A: Cryst. Phys., Diffr., Theor. Gen. Crystallogr.* **1968**, A24, 351.
21. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.
22. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*; Миронов, А. Н., Ред.; Гриф и К: Москва, 2012.
23. Машковский, М. Д. *Лекарственные средства*; Новая волна: Москва, 2010.