

Е. Г. Пароникян<sup>1</sup>, Ш. Ф. Акопян<sup>1</sup>, А. С. Норавян<sup>1</sup>, Г. Гайош<sup>2</sup>,  
Ш. Ш. Дашян<sup>1</sup>, Р. В. Пароникян<sup>1</sup>, Г. М. Степанян<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ N-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ

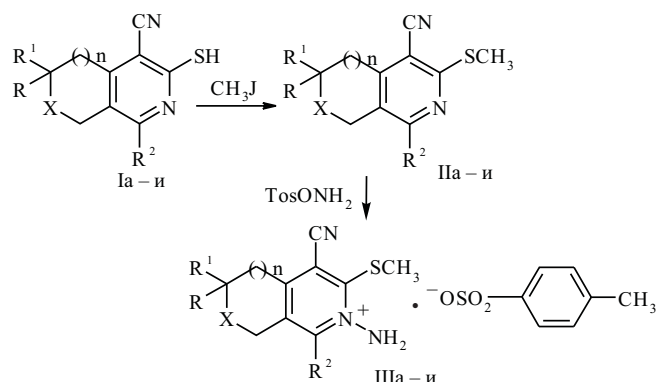
<sup>1</sup> Институт тонкой органической химии НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, Армения,  
e-mail: ShDashyan@gmail.com

<sup>2</sup> Институт органической химии Научно-исследовательского центра по естественным наукам, ВАН,  
Будапешт, Венгрия

Разработан метод получения тозилатов N-аминопроизводных пирано[3,4-с]пиридина, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина и циклопента[с]пиридина на основе конденсированных 4-циано-пиридинтионов. В качестве аминирующего агента в синтезе применен O-тозилгидроксиламин. Исследована антибактериальная активность синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** N-аминопиридины; тозилаты; пирано[3,4-с]пиридины; 5,6,7,8-тетрагидроизохинолины; циклопента[с]пиридины; антибактериальная активность.

Производные N-аминопиридинов применяются в органическом синтезе [1–3], и в то же время биологические свойства N-аминопиридинов и их конденсированных аналогов мало изучены [4]. Целью настоящей работы является синтез тозилатов N-аминопроизводных пирано[3,4-с]пиридина, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина, циклопента[с]пиридина и изучение антибактериальной активности полученных соединений.



I – III а – г: X=O, R = R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, n = 1; д – з: X=CH<sub>2</sub>, R = R<sup>1</sup> = H, n = 1;  
и: X = CH<sub>2</sub>, R = R<sup>1</sup> = H, n = 0. I – III а, д, и: R<sup>2</sup> = морфолино;  
б, е: R<sup>2</sup> = пирролидино; в, ж: R<sup>2</sup> = пиперидино;  
г, з: R<sup>2</sup> = 4-метилпиперидино.

Синтез осуществлен на основе 4-циано-пиридинтионов (Ia – и) [5, 6]. Взаимодействием соединений Ia – и с йодистым метилом получены тиометильные производные IIa – и, которые далее превращены в тозилаты N-аминопроизводных (IIIa – и). Аминирующим агентом в синтезе использован O-тозилгидроксиламин, который, как известно из литературы, применяется для аминирования пиридинового атома азота [7, 8]. Об образовании N-аминопроизводных свидетельствует наличие в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H уширенных синглетов протонов аминогруппы, а также полосы поглощения в ИК-спектрах, характерные для аминогруппы.

### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на приборе “UR-20”. ПМР-спектры получены на спектрометре “Mercury 300”. Чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системах

этанол — хлороформ, 3:1 (IIa – и); бутилацетат — уксусная кислота — этанол — вода, 3:2:1:1 (IIIa – и), проявитель — пары йода. Найденные величины элементных анализов соответствуют брутто-формулам.

Синтез соединений IIa, д приведен в работах [9, 10].

**3,3-Диметил-6-метилсульфанил-8-тетрагидро-1H-1-пирролил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (IIб).** К раствору 0,56 г (0,01 моль) гидроксида калия в 5 мл воды прибавляют 30 мл этанола и 2,9 г (0,01 моль) 4-циано-пиридинтиона Ib. Смесь перемешивают до образования прозрачного раствора и при перемешивании прибавляют 1,42 г (0,01 моль) йодистого метила. Перемешивание при 20 – 22 °С продолжают в течение 2 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из этанола. Выход 2,5 г (82,5 %); т. пл. 187 – 188 °С. R<sub>f</sub> 0,76. ИК-спектр, ν<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>: 2195 (CN); 1570 (C=C<sub>ар</sub>). ПМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,28 (с, 6H, 3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,92 – 1,98 (м, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N), 2,52 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,61 (с, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 3,61 – 3,69 (м, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N), 4,71 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>).

Соединения II в, г, е – и получают аналогично.

**3,3-Диметил-6-метилсульфанил-8-пиперидино-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (IIв).** Выход 2,5 г (78,4 %); т. пл. 146 – 147 °С. R<sub>f</sub> 0,64. ПМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,30 (с, 6H, 3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,63 – 1,74 (м, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N), 2,55 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,67 (с, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 3,28 (м, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N), 4,45 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>).

**3,3-Диметил-8-(4-метилпиперидино)-6-метилсульфанил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (IIг).** Выход 2,66 г (80,3 %); т. пл. 138 – 140 °С. R<sub>f</sub> 0,71. ПМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>), м.д.: 1,00 (д, 3H, J 6,4 Гц, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1,22 – 1,36 (м, 2H) и 1,73 (м, 2H) (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1,29 (с, 6H, 3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,63 (м, 1H, SCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 2,55 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,67 (с, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2,90 (м, 2H) и 3,67 (м, 2H) (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 4,44 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>).

**3-Метилсульфанил-1-тетрагидро-1H-1-пирролил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбонитрил (IIе).** Выход 2,3 г (83,7 %); т. пл. 144 – 146 °С. R<sub>f</sub> 0,72. ПМР-спектр (DMCO-d<sub>6</sub>), м.д.: 1,71 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 1,87 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 1,91 – 1,97 (м, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N), 2,53

(с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,62 (м, 2H, 8-CH<sub>2</sub>), 2,77 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 3,60 – 3,67 (м, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N).

**3-Метилсульфанил-1-пиперидино-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-4-карбонитрил (Пж).** Выход 2,25 г (78,6 %); т. пл. 126 – 127 °С. *R<sub>f</sub>* 0,61. ПМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,64 – 1,73 (м, 8H) и 1,84 (м, 2H) (6-CH<sub>2</sub>, 7-CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N), 2,50 (м, 8H, 8-CH<sub>2</sub>), 2,54 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,79 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 3,27 (м, 2H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N).

**3-Метилсульфанил-1-(4-метилпиперидино)-5,6,7,8-тетрагидроизохиолин-4-карбонитрил (Пз).** Выход 2,4 г (80,6 %); т. пл. 112 – 114 °С. *R<sub>f</sub>* 0,66. ПМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), м.д.: 1,00 (д, 3H, J 6,4 Гц, SCH<sub>3</sub>), 1,22 – 1,37 (м, 2H), 1,55 – 1,77 (м, 5H), 1,79 – 1,89 (м, 2H) (6-CH<sub>2</sub>, 7-CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 2,50 (м, 2H, 8-CH<sub>2</sub>), 2,54 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,79 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 2,85 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>) и 3,71 (м, 2H, NCH<sub>2</sub>).

**3-Метилсульфанил-1-морфолино-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (Пи).** Выход 2,0 г (72,1 %); т. пл. 158 – 160 °С. *R<sub>f</sub>* 0,65. ПМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2,10 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,53 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,89 (м, 2H) и 2,93 (м, 2H) (5-CH<sub>2</sub>, 7-CH<sub>2</sub>), 3,58 – 3,64 (м, 4H) и 3,68 – 3,73 (м, 4H) (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO).

**Тозилат 7-амино-5-циано-3,3-диметил-6-метилсульфанил-8-морфолино-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридиния (Ша).** К раствору 0,8 г (2,5 ммоль) соединения Па в 5 мл дихлорметана при перемешивании и охлаждении при 0 – 5 °С прибавляют раствор 0,5 г (2,6 ммоль) О-(*n*-толуолсульфонил)гидроксиланамина в 5 мл дихлорметана. Смесь перемешивают 30 мин при 0 – 5 °С и далее 30 мин при 20 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром. Перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,82 г (65,1 %); т. пл. 145 – 147 °С. *R<sub>f</sub>* 0,62. ИК-спектр, ν<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>: 3150 – 3180 (NH<sub>2</sub>) 2210 (CN); 1580 (C=C<sub>ар</sub>). ПМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1,34 (с, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 1,35 (с, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 2,35 (с, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2,81 (с, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 3,45 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3,46 (м, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3,69 (м, 4H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4,52 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 6,92 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,10 (м, 2H) и 7,57 (м, 2H) (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

Соединения Шб-и получали аналогично.

**Тозилат 7-амино-5-циано-3,3-диметил-6-метилсульфанил-8-тетрагидро-1H-1-пирролил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридиния (Шб).** Выход 0,83 г (68,0 %); т. пл. 176 – 178 °С. *R<sub>f</sub>* 0,56. ПМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,32 (с, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 1,33 (с, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 1,96 (м, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N), 2,35 (с, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2,73 (д, 1H, J 18,3 Гц) и 2,76 (д, 1H, J 18,3 Гц) (4-CH<sub>2</sub>), 3,32 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3,74 (м, 2H) и 3,85 (м, 2H) (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 4,86 (д, 1H, J 16,0 Гц) и 4,91 (д, 1H, J 16,0 Гц) (1-CH<sub>2</sub>), 6,76 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,06 (м, 2H) и 7,47 (м, 2H) (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**Тозилат 7-амино-5-циано-3,3-диметил-6-метилсульфанил-8-пиперидино-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридиния (Шв).** Выход 0,73 г (57,8 %); т. пл. 180 – 182 °С. *R<sub>f</sub>* 0,71. ПМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,33 (с, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 1,34 (с, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 1,66 – 1,73 (м, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N), 2,34 (с, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2,80 (д, 1H, J 18,0 Гц) и 2,83 (д, 1H, J 18,0 Гц) (4-CH<sub>2</sub>), 3,35 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3,46 (м, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N), 4,55 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>) 6,81 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,06 (м, 2H) и 7,47 (м, 2H) (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**Тозилат 7-амино-5-циано-3,3-диметил-6-метилсульфанил-8-(4-метилпиперидино)-3,4-дигидро-1H-пирано-**

**но[3,4-с]пиридиния (Шг).** Выход 0,87 г (67,0 %); т. пл. 162 – 166 °С. *R<sub>f</sub>* 0,57. ПМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,00 (д, 3H, J 6,3 Гц, SCH<sub>3</sub>), 1,28 (м, 2H), 1,63 – 1,80 (м, 3H) (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 1,34 (с, 6H, 3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,34 (с, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2,80 (д, 1H, J 18,3 Гц) и 2,83 (д, 1H, J 18,3 Гц) (4-CH<sub>2</sub>), 3,02 (м, 2H) и 3,92 (м, 2H) (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3,35 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 4,55 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 6,82 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,06 (м, 2H) и 7,46 (м, 2H) (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**Тозилат 2-амино-3-метилсульфанил-1-морфолино-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохиолиния (Шд).** Выход 0,83 г (69,4 %); т. пл. 186 – 188 °С. *R<sub>f</sub>* 0,63. ПМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,74 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 1,90 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,35 (с, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2,64 (м, 2H, 8-CH<sub>2</sub>), 2,94 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 3,36 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3,51 (м, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO), 3,73 (м, 4H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO), 6,80 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,06 (м, 2H) и 7,47 (м, 2H) (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**Тозилат 2-амино-3-метилсульфанил-1-тетрагидро-1H-1-пирролил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохиолиния (Ше).** Выход 0,67 г (58,1 %); т. пл. 176 – 178 °С. *R<sub>f</sub>* 0,64. ПМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,73 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 1,83 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 1,91 – 1,98 (м, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N), 2,34 (с, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2,80 – 2,88 (м, 4H, 5-CH<sub>2</sub>, 8-CH<sub>2</sub>), 3,30 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3,67 – 3,76 (м, 2H) и 3,78 – 3,87 (м, 2H) (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N), 6,71 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,06 (м, 2H) и 7,48 (м, 2H) (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**Тозилат 2-амино-3-метилсульфанил-1-пиперидино-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохиолиния (Шж).** Выход 0,73 г (61,3 %); т. пл. 178 – 180 °С. *R<sub>f</sub>* 0,63. ПМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,63 – 1,74 (м, 8H, 7-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N), 1,87 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,32 (с, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2,63 (м, 2H, 8-CH<sub>2</sub>), 2,91 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 3,31 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3,46 (м, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N), 6,70 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,08 (м, 2H) и 7,47 (м, 2H) (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**Тозилат 2-амино-1-(4-метилпиперидино)-3-метилсульфанил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохиолиния (Шз).** Выход 0,78 г (64,3 %); т. пл. 188 – 189 °С. *R<sub>f</sub>* 0,57. ПМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1,01 (д, 3H, J 6,3 Гц, SCH<sub>3</sub>), 1,28 (м, 2H), 1,61 – 1,80 (м, 5H) и 1,90 (м, 2H) (6-CH<sub>2</sub>, 7-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N), 2,35 (с, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2,62 (м, 2H, 8-CH<sub>2</sub>), 2,89 – 3,02 (м, 4H, 5-CH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub>), 3,35 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3,93 (м, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 6,78 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,06 (м, 2H), 7,47 (м, 2H) (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**Тозилат 2-амино-3-метилсульфанил-1-морфолино-4-циано-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридиния (Ши).** Выход 0,7 г (60,4 %); т. пл. 179 – 181 °С. *R<sub>f</sub>* 0,62. ПМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2,15 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,32 (с, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3,00 (м, 2H) и 3,10 (м, 2H) (5-CH<sub>2</sub>, 7-CH<sub>2</sub>), 3,30 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3,68 – 3,74 (м, 4H) и 3,76 – 3,84 (м, 4H) (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO), 6,69 (уш. с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,08 (м, 2H) и 7,46 (м, 2H) (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

#### Экспериментальная биологическая часть

Антибактериальную активность соединений Ша – и изучали методами “диффузии в агаре” и серийных разведений на мясопептонном бульоне (рН = 7,2 – 7,4) при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [11, 12]. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209р, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. dysenteriae Flexneri* 6858, *E. coli*: 0 – 55).

Растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в концентрации 1:20.

На чашке Петри с посевами использованных штаммов микроорганизмов наносили исследуемые вещества по 0,1 мл. Учет результатов проводили по диаметру ( $d$ , мм) зоны отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37 °С.

При методе серийных разведений для каждого подопытного микроорганизма составляли ряды по 7 – 8 пробирок, содержащие питательную среду с различными концентрациями испытуемых веществ. Пробирки засеивали одинаковым количеством бактериальной взвеси, приготовленной из 18-часовой культуры. Результаты опыта учитывали визуально по интенсивности роста микробов после 20 – 24 ч инкубации в термостате при 37 °С. В качестве положительного контроля использовали известный лекарственный препарат 5 НОК [13].

Исследования антибактериальной активности соединений Ша – и методом “диффузии в агаре” показали, что испытуемые вещества проявляют выраженную бактериостатическую активность в отношении грамположительных и грамотрицательных тест-культур, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 14 – 25 мм (таблица). Однако они по активности несколько отличаются. Так, соединения, содержащие в структуре морфолиновое кольцо (Ша, Шд), а также пирролидиновое кольцо (Шб, Ше), обладают умеренной активностью ( $d = 14 – 20$  мм), а соединение Ши, содержащее морфолиновое и циклопентановое кольца, проявляет относительно высокую активность ( $d = 15 – 23$  мм). Соединения, содержащие в структуре пиперидин или метилпиперидин (Шв, Шг, Шж, Шз), обладают высокой антибактериальной активностью, особенно в отношении стафилококков ( $d = 23 – 25$  мм), по активности в основном не уступая контрольному препарату 5 НОК ( $d = 23 – 26$  мм).

Наиболее активные вещества изучены также методом “двукратных серийных разведений”. Установлено, что минимальная подавляющая концентрация (МПК) соединений на стафилококке 209р составляет 250 – 500 мкг/мл, а на дизентерийной палочке — 500 – 1000 мкг/мл (таблица). В этом отношении они существенно уступают 5 НОК (31,2 мкг/мл).

Таким образом, N-производные конденсированных пиридинов обладают выраженной антибактериальной активностью. Выявлена некоторая корреляция между хи-

#### Антибактериальная активность соединений Ша – и

Соединение	Диаметр зоны угнетения роста, мм				МПК, мкг/мл	
	<i>St. aureus</i>		<i>Sh. dysenteriae Flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0 – 55	<i>St. aureus</i> 209р	<i>Sh. dysenteriae Flexneri</i> 6858
	209р	1				
Ша	20	14	14	14	-	-
Шб	17	17	14	14	-	-
Шв	25	22	18	17	500	1000
Шг	24	21	19	18	250	500
Шд	19	17	20	17	-	-
Ше	20	18	14	15	-	-
Шж	25	23	27	23	250	500
Шз	25	25	26	22	250	500
Ши	23	18	16	15	500	1000
5 НОК	23	23	25	26	31,2	62,5

мическим строением и биологической активностью соединений, что позволяет продолжить поиск более активных веществ в этом ряду.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. K. Harju, I. Kylulahti, T. Paananen, et al., *J. Comb. Chem.*, **8**(3), 344 – 349 (2006).
2. G. Hajos, G. Timari, A. Messmer, et al., *Monats. Chem.*, **126**, 1213 – 1215 (1995).
3. J. Kurita, M. Kujima, T. Tsuchiya, *Chem. Pharm. Bul.*, **29**(12), 3688 – 3695 (1981).
4. Q. Zhang, J. Feng, Zi. Zhang, et al., *Chin. J. Med. Chem.*, **21**(5), 362 – 369 (2011).
5. Е. Г. Пароникян, Ш. Ф. Акопян, А. С. Норавян, *Хим. ж. Армении*, **62**(1 – 2), 140 – 147 (2009).
6. Ш. Ф. Акопян, *Автореф. дис. канд. хим. наук*, Ереван (2010).
7. А. Messmer, G. Hajos, *J. Org. Chem.*, **46**, 843 – 846, (1981).
8. S. Batory, A. Messmer, *J. Heter. Chem.*, **25**, 437 – 444 (1988).
9. Е. Г. Пароникян, Г. В. Мирзоян, А. С. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **27**(11), 29 – 32 (1993).
10. Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, *Химия гетероцикл. соед.*, **7**, 914 – 918 (1999).
11. Н. С. Егоров, *Основы учения об антибиотиках*, Высшая школа, Москва (1969), с. 171.
12. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005), сс. 264 – 270.
13. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2010), с. 838.

Поступила 30.03.12

#### SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF CONDENSED DERIVATIVES OF 7-AMINO-SUBSTITUTED CYCLOPENTA[4,5]PYRIDO[3,2']FURO[3,2-d]PYRIDINES

E. G. Paronikyan<sup>1</sup>, Sh. F. Akopyan<sup>1</sup>, A. S. Noravyan<sup>1</sup>, G. Gaioosh<sup>2</sup>, Sh. Sh. Dashyan<sup>1\*</sup>, R. V. Paronikyan<sup>1</sup>, and G. M. Stepanyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, 375014 Armenia

<sup>2</sup> Institute of Organic Chemistry, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary  
\* e-mail: ShDashyan@gmail.com

A method for the synthesis of tosylates of N-amino-derivatives of pyrano[3,4-c]pyridines, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines, and cyclopenta[c]pyridines has been developed using O-tosyl hydroxylamine as the laminating agent. The antibacterial activity of the synthesized compounds has been assessed.

**Keywords:** N-amino pyridines, tosylates, pyrano[3,4-c]pyridines, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines, cyclopenta[c]pyridines, antibacterial activity