

С. Н. Сиракян, А. С. Нораян, И. А. Джагацпанян, И. М. Назарян,  
А. А. Овакимян, А. Г. Акопян, Н. Г. Аветисян

## СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРАЗИНОЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАНО[3,4-с]ПИРИДИНОВ

Институт тонкой органической химии НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, Армения

Разработаны методы синтеза новых производных замещенных пиперазинов. Синтез осуществлен на основе хлорпроизводных пирано[3,4-с]пиридинов. Исследованы противосудорожная и прогностическая транквилизирующая активность синтезированных соединений. Выявлены соединения, обладающие нейротропными — противосудорожным, антиамнестическим и седативным свойствами.

**Ключевые слова:** дизамещенный пиперазин; диэтилоксалат; оксоацетамид; противосудорожная активность; нейротропная активность.

Многие производные дизамещенных пиперазинов обладают широким спектром биологической активности [1, 2]. Об этом свидетельствуют многочисленные литературные данные, а также наши исследования в этой области [3, 4]. Исходными соединениями для синтеза послужили синтезированные ранее 3-хлор-4-цианпирано[3,4-с]пиридины (I) [5], взаимодействие которых с избытком пиперазина привело к образованию монозамещенных пиперазинов (II).

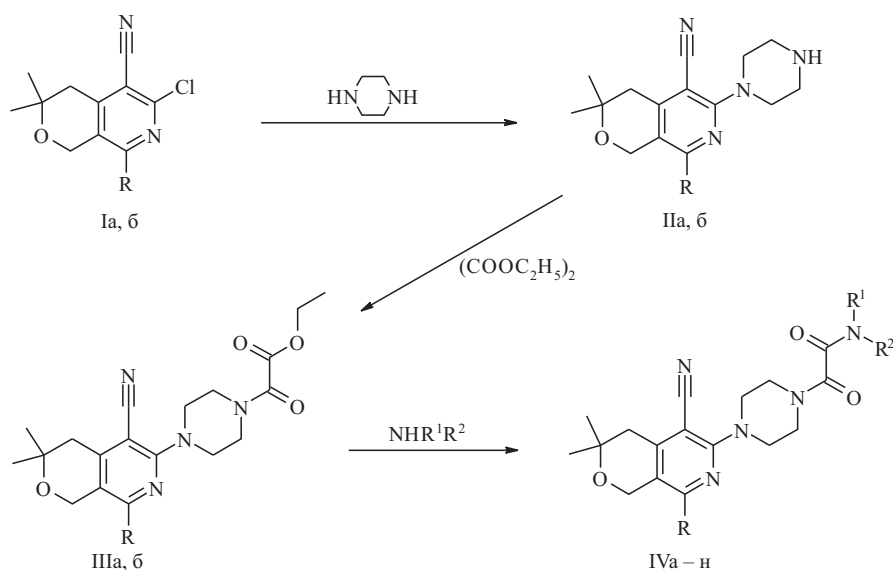
С целью получения новых производных этого ряда мы осуществили реакцию последних с диэтилоксалатом. Реакцию проводили в большом избытке диэтилоксалата, для исключения дизамещения. В ИК-спектрах соединений III отсутствуют характерные полосы поглощения NH групп (II) и присутствуют полосы поглощения 2 карбонильных групп в области

1720 – 1760 см<sup>-1</sup>. Действием различных аминов производные III превращены в соответствующие оксоацетамиды IV.

### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле. ПМР-спектры получены на приборе “Mercury 300” в ДМСО-d<sub>6</sub>. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системах: этанол — хлороформ, 1:3 (IIa, б); хлороформ — пиридин, 3:1 (IIIa, б); хлороформ — этанол, 1:3 (IVa – н), проявитель — пары йода. Найденные величины элементных анализов соответствуют брутто-формулам.

**8-Изопропил(фенил)-3,3-диметил-6-пиперазино-3,4-дигидро-5-циано-1H-пирано-[3,4-с]пиридин (IIa, б).** К раствору пиперазина 86 г (1 моль) в 300 мл



I – IIIa: R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; б: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; IV a: R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; б: R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-; в: R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; г: R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; д: R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; е: R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=2-фурилметил; ж: R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; з: R = *i*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; и: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-; R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-; й: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-; к: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; л: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; м: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>; н: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=2-фурилметил.

бензола прибавляют 0,1 моль хлорпроизводного Ia (Iб). Смесь кипятят с обратным холодильником 12 ч. Отгоняют бензол, к остатку прибавляют 300 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Продукт перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

ИК-спектр,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : Па (Пб). 3330 (NH), 2220 (CN). ПМР-спектр,  $\delta$ , м.д., Па: 1,19 (д, 6H, J 6,6 Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,27 (с, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,8 – 2,0 (уш. м, 1H, NH), 2,69 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,85 (м, 1H, CH), 2,87 – 2,91 (м, 4H,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ ), 3,53 – 3,57 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 4,62 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), Пб: 1,25 (с, 6H,  $\text{CCH}_3$ ), 2,75 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,85 – 3,1 (м, 4H,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ ), 3,3 – 3,6 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 4,65 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7,41 – 7,50 (м, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**Этил-2-[4-(5-циано-8-изопропил(фенил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-6-ил)-пиперазино]-2-оксоацетат (IIIa, б).** Смесь 0,1 моль соединения Па (Пб) и 219,2 г (1,5 моль) диэтилоксалата нагревают до 85 – 90° С 6 ч. Отгоняют большую часть диэтилоксалата, к остатку прибавляют воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

ИК-спектр,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : IIIa (IIIб). 1720, 1760 (C=O), 2220 (CN). ПМР-спектр,  $\delta$ , м.д., IIIa: 1,19 (д, 6H, J 6,6 Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,28 (с, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,38 (т, 3H, J 7,2 Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,73 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,88 (м, 1H, CH), 3,53 – 3,76 (м, 8H,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$ ), 4,32 (к, 2H, J 7,2 Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,65 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), IIIб: 1,32 (с, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,37 (т, 3H, J 7,2 Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,83 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,54 – 3,74 (м, 8H,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$ ), 4,32 (к, 2H, J 7,2 Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,60 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7,42 – 7,47 (м, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

**8-Изопропил-3,3-диметил-6-[4-(2-оксо-2-тетрагидро-1H-1-пирролаацетил)пиперазино]-3,4-дигидро-5-циано-1H-пирано[3,4-с]пиридин (IVa).** Смесь 4,1 г

(0,01 моль) соединения IIIa и 0,03 моль соответствующего амина в 30 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником 12 ч. Отгоняют этанол, добавляют воду, отфильтровывают остаток, промывают водой и сушат. Продукт перекристаллизовывают из этанола.

**Соединения IVб – н** получают аналогично (табл. 1).

ИК-спектр,  $\nu_{\max}$ ,  $\text{см}^{-1}$ , IVa – н: 1730, 1760 (C=O), 2220 (CN). ПМР-спектр,  $\delta$ , м.д., IVa: 1,19 (д, 6H, J 6,6 Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,28 (с, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,95 (м, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 2,73 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,88 (м, 1H, CH), 3,44 (м, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3,52 – 3,74 (м, 8H,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$ ), 4,65 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), IVб: 1,19 (д, 6H, J 6,6 Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,27 (с, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,61 – 1,70 (м, 6H,  $3\text{CH}_2$ ), 2,72 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,90 (м, 1H, CH), 3,42 – 3,74 (м, 12H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$ ), 4,64 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), IVв: 1,19 (д, 6H, J 6,6 Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,28 (с, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,73 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,88 (м, 1H, CH), 3,36 – 3,75 (м, 16H,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{NO}$ ,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$ ), 4,65 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), IVг: 1,19 (д, 6H, J 6,6 Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,27 (с, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,72 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,88 (м, 1H, CH), 3,26 (к, 2H, J 5,6 Гц,  $\text{OHCH}_2$ ), 3,52 (к, 2H, J 5,6 Гц,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,62 – 3,88 (м, 8H,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$ ), 4,40 (т, 1H, J 5,6 Гц, OH), 4,65 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 8,37 (т, 1H, J 5,6 Гц, NH), IVд: 1,19 (д, 6H, J 6,6 Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,27 (с, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,66 (п, 2H, J 6,3 Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,72 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,87 (м, 1H, CH), 3,26 (к, 2H, J 6,5 Гц,  $\text{OHCH}_2$ ), 3,49 (к, 2H, J 5,0 Гц,  $\text{NHCH}_2$ ), 3,66 – 3,88 (м, 8H,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$ ), 4,12 (т, 1H, J 5,0 Гц, OH), 4,64 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 8,42 (т, 1H, J 5,6 Гц, NH), IVе: 1,19 (д, 6H, J 6,6 Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,27 (с, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,72 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,88 (м, 1H, CH), 3,64 – 3,81 (м, 8H,  $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$ ), 4,36 (д, 2H, J 5,8 Гц,  $\text{NHCH}_2$ ), 4,65 (с, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6,22 – 6,25 (м, 1H,  $\text{CHCHCH}$ ), 6,30 – 6,33 (м, 1H,  $\text{CCH}$ ), 7,39 – 7,41 (м, 1H,  $\text{OCH}$ ), 8,93 (т, 1H, J 5,8 Гц,

Таблица 1  
Характеристики соединений IIIa, б, IIIa, б, IVa – н

Соединение	Выход, %	$T_{\text{пл.}}$ , °С	$R_f$	Брутто-формула
IIIa	91	132 – 134	0,63	$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$
IIIб	85	153 – 154	0,60	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$
IIIa	84	117 – 119	0,53	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$
IIIб	85	145 – 147	0,49	$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$
IVa	90	190 – 192	0,48	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$
IVб	86	115 – 118	0,54	$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$
IVв	76	159 – 161	0,64	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$
IVг	81	164 – 166	0,52	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$
IVд	83	159 – 161	0,49	$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$
IVе	85	144 – 146	0,61	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$
IVж	73	171 – 173	0,52	$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$
IVз	91	135 – 137	0,54	$\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_3$
IVи	87	182 – 184	0,64	$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$
IVй	78	181 – 183	0,57	$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$
IVк	81	173 – 174	0,67	$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$
IVл	92	171 – 173	0,56	$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$
IVм	85	150 – 152	0,61	$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$
IVн	89	171 – 173	0,52	$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$

Таблица 2  
Антикоррозольная активность соединений IIIб, IVa – н в сравнении с диазепамом

Соединение	Антагонизм с коразолом (ЭД <sub>50</sub> , мг/кг)*	Соединение, препарат сравнения	Антагонизм с коразолом (ЭД <sub>50</sub> , мг/кг)
IVм	30,0 (16,6 – 54,0)	IVз	42 (26,2 – 67,2)
IIIб	29 (16,1 – 52,2)	IVв	43 (25,0 – 73,9)
IVн	35 (23,0 – 56,1)	IVa	40 (23,5 – 68,0)
IVй	32,5 (18,0 – 58,50)	IVг	35,5 (25,3 – 49,7)
IVк	36,0 (23,8 – 54,3)	IVд	30 (17,1 – 52,5)
IVи	34 (25,3 – 45,6)	IVл	44 (24,4 – 79,2)
IVе	33,0 (24,8 – 43,8)	IVж	41,0 (22,5 – 74,6)
IVб	30,0 (17,6 – 51,0)	Диазепам	0,5** (0,4 – 0,7)

\* Доверительные интервалы при уровне вероятности  $p = 0,05$ .

\*\* Диазепам статистически значимо эффективнее новых указанных в таблице соединений по антикоррозольной активности.

NH), IVж: 1,19 (д, 6H, J 6,6 Гц, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,27 (с, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,72 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,87 (м, 1H, CH), 3,64–3,86 (м, 8H, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>), 4,36 (д, 2H, J 6,0 Гц, NHCH<sub>2</sub>), 4,64 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7,18–7,33 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,99 (т, 1H, J 6,0 Гц, NH), IVз: 1,20 (д, 6H, J 6,6 Гц, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,28 (с, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,73 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,85 (м, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 2,88 (м, 1H, CH), 3,42–3,69 (м, 10H, NHCH<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>), 4,65 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7,13–7,29 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,52 (т, 1H, J 5,8 Гц, NH), IVи: 1,32 (с, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,94 (т, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2,82 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,43 (м, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3,54–3,73 (м, 8H, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>), 4,60 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7,41–7,50 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), IVй: 1,32 (с, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,53–1,73 (м, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 2,82 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,30–3,74 (м, 12H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>), 4,60 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7,41–7,49 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), IVк: 1,32 (с, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,82 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,36–3,74 (м, 16H, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>), 4,60 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7,42–7,47 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), IVл: 1,32 (с, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,82 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,25 (к, 2H, J 5,6 Гц, ONCH<sub>2</sub>), 3,51 (к, 2H, J 5,6 Гц, NHCH<sub>2</sub>), 3,68–3,88 (м, 8H, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>), 4,41 (т, 1H, J 5,6 Гц, OH), 4,59 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7,41–7,47 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,37 (т, 1H, J 5,6 Гц, NH), IVм: 1,09 (д, 3H, J 6,3 Гц, СНСН<sub>3</sub>), 1,32 (с, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,82 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,97–3,25 (м, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3,67–3,90 (м, 9H, СНСН<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>), 4,42 (д, 1H, J 4,8 Гц, OH), 4,59 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7,42–7,47 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,30 (т, 1H, J 5,8 Гц, NH), IVн: 1,32 (с, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,82 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,68–3,83 (м, 8H, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>), 4,35 (д, 2H, J 5,8 Гц, NHCH<sub>2</sub>), 4,59 (с, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6,22–6,25 (м, 1H, СНСНСН), 6,29–6,32 (м, 1H, ССН), 7,39–7,41 (м, 1H, ОСН), 7,42–7,48 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,93 (т, 1H, J 6,0 Гц, NH).

### Экспериментальная фармакологическая часть

Опыты с 18 соединениями (IIa, б, IIIa, б, IVa–н) проводили на 310 белых мышах массой 18–24 г (в каждой группе по 5 животных) и 48 белых крысах массой 150–170 г (в каждой группе по 8 животных) обоего пола.

Противосудорожная и прогностическая транквилизирующая активности изучались по влиянию препаратов на клонический компонент судорог, вызываемый подкожным введением коразола (90 мг/кг) мышам [6, 7].

Для отобранных соединений у крыс изучался также седативный эффект при регистрации их спонтанного двигательного-исследовательского поведения на модифицированной модели “открытое поле”. Использовалась установка, дно которой разделено на квадраты и имеет отверстия (ячейки). Опыты проводили в дневное время при естественном освещении. В течение 5 мин эксперимента определяли количество горизонтальных перемещений (пересечений квадратов), обнюхиваний ячеек и вставания на задние лапки (вертикальные перемещения) у опытных и контрольных групп животных [8–12].

Для оценки антиамнестического действия отобранных веществ у крыс вырабатывали также условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) с последующим применением электрошока в качестве амнестического фактора по модификационной методике Я. Буреша и О. Бурешовой. В течение 3 мин (180 с) регистрируют время пребывания в светлом и темном отсеках. Затем в темном отсеке животное получает однократный удар тока (0,4 мА) через электродный пол (обучение). Для получения амнезии создают у животных максимальный электросудорожный припадок (проведение максимального электрического тока 50 Гц; 0,2 с – через корнеальные электроды). Проведение электрошока непосредственно после обучения вызывает стирание памятного следа. Тест на воспроизведение осуществляют через 24 ч после обучения. В этот период контрольные животные забывают обучение и предпочитают находиться в темной части камеры [13].

На мышах изучали также побочные эффекты — нарушение координации и миорелаксацию по тесту “вращающегося стержня” в дозе 50 мг/кг [6, 7].

Синтезированные соединения, а также препарат сравнения диазепам вводили внутривентриально в дозах от 0,1 до 50 мг/кг в виде суспензии с твин-80 за 45 мин до введения коразола и теста “вращающегося стержня” мышам, и таким же образом вводили крысам в дозах 2 мг/кг диазепама и 50 мг/кг отобранных соединений до начала тестирования в моделях “открытое поле” и ретроградной электрошоковой амнезии. Контрольным животным вводился эмульгатор. Результаты статистически обрабатывались. Определялась ЭД<sub>50</sub> по противосудорожному эффекту, средняя ариф-

Таблица 3

Сравнительная исследовательская и антиамнестическая активность соединения IVб и диазепама

Соединение**, препарат сравнения, доза	Число			Нахождение в светлой камере	
	обследуемых ячеек	горизонтальных перемещений	вертикальных перемещений	1 день	2 день
Контроль эмульгатор	2,3 (0,9–3,7)	16,8 (7,2–26,4,7)*	6,5 (3,1–9,9)	4,7 (3,2–6,2)	6,8 (5,1–7,5)
IVб, 50 мг/кг	4,2 (2,7–5,7)	26,8 (20,8–33,3)	9,8 (5,2–14,4)	9,0 (4,3–13,7)	11,0 (7,4–14,6)
Диазепам, 2 мг/кг	5,0 (3,7–6,3)	33,6 (29,4–37,8)	6,4 (5,4–7,4)	3,7 (3,0–4,5)	2,6 (1,9–3,8)

\* Доверительные интервалы при уровне вероятности  $p = 0,05$ .

\*\* Статистически значимых различий ни между контролем, ни между диазепамом и соединением IVб не установлено.

метическая и доверительные интервалы для испытуемых препаратов, а также вычислялись при уровне вероятности  $P = 0,05$  [7, 8].

При анализе данных по антикоразоловому действию у мышей обнаружено, что соединения IVм, ж, е, обладают слабым антагонизмом в отношении коразоловых судорог в дозе 100 мг/кг. Между тем введение соединений IVа – д, ж – н в дозе примерно 30 мг/кг сопровождается прекращением клонических судорог у животных (табл. 2), что может свидетельствовать не только о наличии противосудорожного, но может служить прогностическим признаком проявления транквилизирующего эффекта. Сравнимый транквилизатор диазепам обладал антикоразоловой активностью у 50 % мышей в дозе 0,5 мг/кг (табл. 2). В этой же дозе соединения не приводят к миорелаксации и нарушению координации.

Использование отобранного эффективного соединения IVб в усредненной дозе 50 мг/кг на параметры поведения крыс в условиях “открытого поля” показало, что изучаемое вещество имеет тенденцию к активации поведения животных. Однако эти показатели статистически незначимо отличаются от контрольных, могут лишь свидетельствовать об отсутствии седации. Введение диазепама сопровождается примерно такими же изменениями поведения (табл. 3).

На модели электрошоковой ретроградной амнезии УРПИ контрольные крысы, получавшие эмульгатор, на 2-й день эксперимента, так же как и в 1-й, просидели почти все время (173,2 с) в темной камере, и всего лишь 6,8 с находились в светлой, т.е. не сохранили памятного следа. Между тем введение соединения IVб в дозе 50 мг/кг приводит на 2-й день эксперимента к не-

большому увеличению времени воспроизведения рефлекса у животных, т.е. прослеживается тенденция к появлению антиамнестического эффекта. Однако эти значения статистически незначимо отличаются от контрольных показателей и могут свидетельствовать лишь о неизменности мнестических функций животных в этой модели.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая Волна, Москва (2000), т. 1, сс. 252, 280; т. 2, сс. 294, 295.
2. E. Carceller, M. Merlos, M. Giral, et al., *J. Med. Chem.*, **36**, 2984 (1993).
3. С. Н. Сиракян, Е. Г. Пароникян, М. С. Гукасян, А. С. Норавян, *Арм. хим. ж.*, **62**(3–4), 378–385 (2009).
4. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Норавян и др., *Арм. хим. ж.*, **43**(8), 518 (1990).
5. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(1), 9–12 (2001).
6. H. G. Vogel and W. H. Vogel (eds.), in: *Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays*, Springer, Berlin and New-York (1997), pp. 246–350.
7. А. П. Мкртчян, С. Г. Казарян, А. С. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(9), 15–19 (1998).
8. И. А. Джагацпаян, А. Б. Асрян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 1, 5–8 (1994).
9. G. Dawson, M. D. Tricklebank, *Trends in Pharm. Sci.*, **16**, 33–36 (1995).
10. S. E. File, *Behav. Brain Res.*, **58**, 199–202 (1993).
11. A. Covanis, A. Gupta, P. Jeavons, *Epilepsia*, **23**, 693–720 (1982).
12. T. Ketter, R. Post, W. Theodore, *Neurology*, **53**(2), 53–67 (1999).
13. J. Buresh, O. Bureshova, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **756**, 286–272 (1963).

Поступила 19.12.11

## SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF PIPERAZINO-SUBSTITUTED PYRANO[3,4-c]PYRIDINES

S. N. Sirakanyan, A. S. Noravyan, I. A. Dzhagatspanyan, I. M. Nazaryan, A. A. Ovakimyan, A. G. Akopyan, and N. G. Avetisyan

Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, Armenia

Methods for the synthesis of new derivatives of substituted piperazines based on chloride derivatives of pyrano[3,4-c]pyridines have been developed. The anticonvulsant and tranquilizer activities of the synthesized compounds have been studied. Compounds possessing neurotropic (anticonvulsant, anti-amnesic, and sedative) properties are revealed.

**Key words:** Disubstituted piperazines, diethylxalate, oxoacetamide, anticonvulsant activity, neurotropic activity