

Е. Г. Пароникян¹, Ш. Ф. Акопян¹, А. С. Норавян¹, С. С. Мамян²,
Р. Г. Пароникян¹, И. А. Джагацпанян¹

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТИЕНО[2,3-*e*]ПИРРОЛО[1,2-*a*]ПИРИМИДИН-8,12-ДИОНОВ

¹ Институт тонкой органической химии, Ереван, Армения;

² Центр изучения строения молекул НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, Армения

Синтезированы новые конденсированные тиено[2,3-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-8,12-дионы на основе 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов. Показано, что синтезированные соединения обладают выраженной противосудорожной активностью в отношении коразоловых судорог.

Ключевые слова: синтез; конденсированные; пирроло[1,2-*a*]пиримидин; коразол; противосудорожная активность.

Конденсированные пиримидины обладают широким спектром биологической активности [1 – 3]. Ранее нами показано, что производные конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов проявляют нейротропные свойства [4, 5]. Целью настоящей работы является разработка методов получения новых конденсированных гетеросистем, включающих пирроловое, пиримидиновое, тиофеновое, пиридиновое кольца и изучение противосудорожной активности синтезированных соединений.

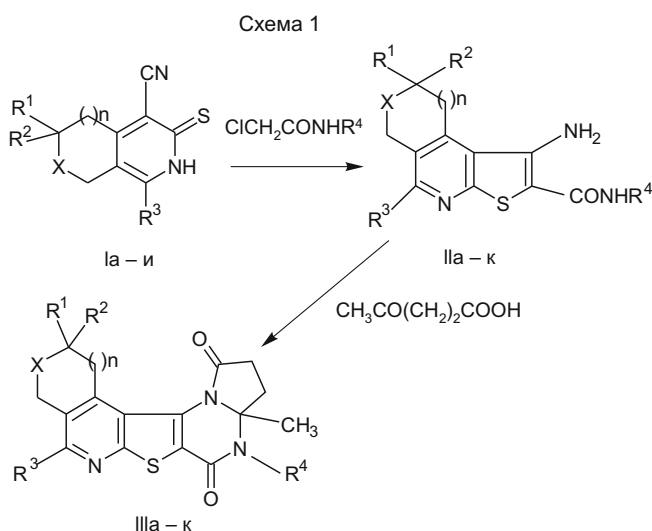
Новые пентациклические системы получены на основе 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов (Ia – и) [6, 7], которые были введены во взаимодействие с амидами хлоруксусной кислоты. Конденсация полученных 1-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов Па – к с левулиновой кислотой привела к образованию 2 новых

конденсированных колец и к синтезу тиено[2,3-*e*]пирроло[1,2-*a*]пиримидин-8,12-дионов (IIIa – к) (схема 1). Механизм образования соединений IIIa – к изображен на схеме 2. Предполагается, что реакция начинается с нуклеофильной атаки аминогруппы по карбонильной группе левулиновой кислоты. Затем следует внутримолекулярная циклизация, где амидная NHR⁴ группа действует в качестве нуклеофила. Последующая циклизация с участием карбоксильной группы приводит к образованию пирролового кольца. Строение синтезированных соединений доказано данными ИК, ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектров.

Экспериментальная химическая часть

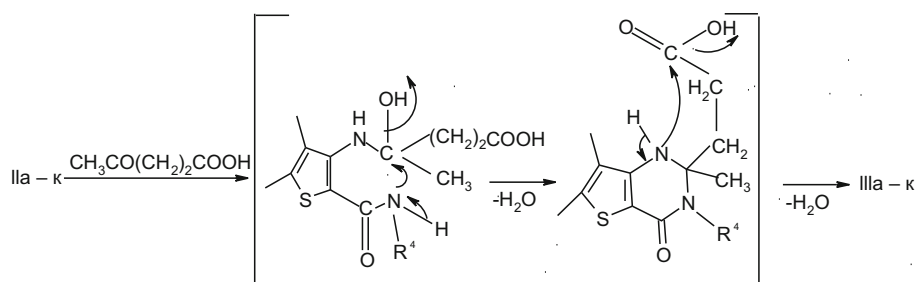
ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле. ЯМР-спектры получены на приборе “Mercury 300” в DMSO-*d*₆, масс-спектры — на приборе “MX-1320” с системой прямого ввода образца в источник ионов. Чистоту соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системах этанол — хлороформ, 1:1 (IIb – к); пиридин — эфир, 2:1 (IIIa – к), проявитель — пары йода. Найденные величины элементных анализов для С, Н, N соответствуют брутто-формулам. Получение соединений Па, д, й, к описано в [8, 9].

1-Амино-8,8-диметил-5-тетрагидро-1H-1-пирролил-8,9-дигидро-6H-пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиримидин-2-карбоксамид (IIб). К раствору этилата натрия, полученного из 0,46 г (0,02 моль) натрия и 50 мл абсолютного этанола прибавляют 2,9 г (0,01 моль) соединения Iб. Перемешивают до полного растворения и прибавляют 1,83 г (0,01 моль) хлорацетамида. Реакционную смесь нагревают 2 ч при 60 °С. После охлаждения к смеси добавляют 50 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и сушат. Перекристаллизовывают из диоксана. Соединения IIв – и получают аналогично (табл. 1). ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹, IIб – и: 1630 – 1660 (C = O), 3190 – 3480 (NH₂). ¹H ЯМР-спектр, δ , м.д. IIб: 1,31 (с,



I – IIIa – г, й, к: X = O, n = 1; д: X = S, n = 1; е: X = CH₂, n = 0; ж – и: X = CH₂, n = 1; I – IIIa, д, й, к: R¹ = R² = CH₃, R³ = морфолино; б: R¹ = R² = CH₃, R³ = пирролидино; в: R¹ = R² = CH₃, R³ = пиперидино; г: R¹ = R² = CH₃, R³ = 4-метилпиперидино; е, ж: R¹ = R² = H, R³ = морфолино; з: R¹ = R² = H, R³ = пиперидино; и: R¹ = R² = H, R³ = 4-метилпиперидино; II, IIIa – и: R⁴ = H; й: R⁴ = CH₂C₆H₅; к: R⁴ = C₆H₅.

Схема 2



6H, 2CH₃), 1,93 (т, 4H, J 5,3 Гц, 2CH₂), 3,12 (с, 2H, CH₂), 3,51 (м, 4H, N(CH₂)₂), 4,68 (с, 2H, OCH₂), 6,39 (с, 2H, NH₂), 6,58 (с, 2H, CONH₂); Пв: 1,31 (с, 6H, 2CH₃), 1,70 (м, 6H, 3CH₂), 3,06 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,16 (с, 2H, CH₂), 4,60 (с, 2H, OCH₂), 6,53 (с, 2H, NH₂), 6,60 (с, 2H, CONH₂), Пг: 1,00 (д, 3H, J 6,0 Гц, CH₃), 1,31 (с, 6H, 2CH₃), 1,35 – 1,76 (м, 5H, CH, 2CH₂), 2,89 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,16 (с, 2H, CH₂), 4,58 (с, 2H, OCH₂), 6,54 (с, 2H, NH₂), 6,60 (с, 2H, CONH₂), Пе: 1,60 (м, 2H, CH₂), 2,88 (т, 2H, J 7,3 Гц, CH₂), 3,29 (т, 2H, J 7,3 Гц, CH₂), 3,39 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,73 (м, 4H, O(CH₂)₂), 6,44 (ш.с, 4H, 2NH₂), Пж: 1,71 (м, 2H) и 1,88 (м, 2H)(CH₂)₂, 2,65 (м, 2H, CH₂), 3,12 (т, 2H, J 6,5 Гц, CH₂), 3,3 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,74 (м, 4H, O(CH₂)₂), 6,51 (с, 2H, NH₂), 6,63 (с, 2H, CONH₂). Пз: 1,51 – 1,97 (м, 10H, 5CH₂), 2,62 (м, 2H, CH₂), 3,21 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,42 (м, 2H, CH₂), 6,41 (с, 2H, NH₂), 6,63 (с, 2H, CONH₂), Пи: 0,99 (д, 3H, J 4,5 Гц, CH₃), 1,3 – 1,89 (м, 9H, CH, 4CH₂), 2,64 (т, 2H, J 5,4 Гц, CH₂), 3,28 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,45 (м, 2H, CH₂), 6,46 (с, 2H, NH₂), 6,62 (с, 2H, CONH₂).

2,2,9а-Триметил-5-морфолино-1,4,8,9,9а,10,11,12-октагидро-2Н-пирано[4'',3'':4,5]пиридо[3',2':,4,5]тиено[2,3-е]пирроло[1,2-а]пиримидин-8,12-дион (IIIа). Смесь 3,62 г (0,01 моль) соединения IIа, 1,16 г (0,01 моль) левулиновой кислоты, 0,2 г *n*-толуолсульфонокислоты и 40 мл *m*-ксилола кипятят с водоотделителем 8 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из нитрометана.

Соединения IIIб – и получают аналогично (табл. 1). ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹, IIIа – и: 1640 – 1650 (C = O), 1720 – 1730 (C = O), 3290 – 3310 (NH); IIIй, к: 1640 (C = O), 1740 (C = O). ¹H ЯМР спектр, δ , м.д., IIIа: 1,34 (с, 6H, 2CH₃), 1,65 (с, 3H, CH₃), 2,30 (м, 1H) и 2,46 – 2,71 (м, 3H) (CH₂CH₂), 3,10 (д, 1H, ²J 17,9 Гц) и 3,15 (д, 1H, ²J 17,9 Гц) (CH₂C(CH₃)₂), 3,18 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,76 (м, 4H, O(CH₂)₂), 4,62 (с, 2H, OCH₂), 6,82 (с, 1H, NH); IIIб: 1,33 (с, 6H, 2CH₃), 1,65 (с, 3H, CH₃), 1,95 (м, 4H, 2CH₂, C₄H₈N), 2,23 – 2,32 (м, 1H), и 2,42 – 2,64 (м, 3H) (CH₂CH₂C = O), 3,03 (д, 1H) и 3,09 (д, 1H, J 18,0 Гц) (CH₂C(CH₃)₂), 3,58 (м, 4H, N(CH₂)₂), 4,70 (с, 2H, OCH₂), 6,71 (с, 1H, NH); IIIв: 1,33 (с, 6H, 2CH₃), 1,65 (с, 3H, CH₃), 1,61 – 1,77 (м, 6H, 3CH₂, C₅H₁₀N), 2,29 (м, 1H) и 2,44 – 2,66 (м, 3H) (CH₂CH₂C = O), 3,03 – 3,18 (м, 6H, N(CH₂)₂, CH₂C(CH₃)₂), 4,59 (с, 2H, OCH₂), 6,79 (с, 1H, NH); IIIг: 1,02 (д, 3H, J 6,5 Гц, CH₃CH), 1,33 (с, 6H, 2CH₃), 1,33

(м, 2H), 1,60 (м, 1H) и 1,76 (м, 2H) (CH(CH₂)₂), 1,65 (с, 3H, CH₃), 2,28 (м, 1H) и 2,44 – 2,66 (м, 3H, CH₂CH₂C = O), 2,77 – 2,90 (м, 2H), и 3,39 – 3,49 (м, 2H, N(CH₂)₂), 3,06 (д, 1H), и 3,13 (д, 1H, J 17,8 Гц) (CH₂), 4,58 (с, 2H, OCH₂), 6,79 (м, 1H, NH); IIIе: 1,59 (с, 3H, CH₃), 1,86 – 2,03 (м, 2H, CH₂, C₅H₆), 2,17 – 2,29 (м, 2H, CH₂), 2,52 – 2,63 (м, 2H, CH₂C = O), 2,78 – 3,10 (м, 3H) и 3,23 (м, 1H) (2CH₂, C₅H₆), 3,41 (м, 2H) и 3,54 (м, 2H, N(CH₂)₂) и 3,68 – 3,82 (м, 4H, O(CH₂)₂), 8,48 (м, 1H, NH); IIIж: 1,64 (с, 3H, CH₃), 1,74 (м, 2H) и 1,89 (м, 2H, 2CH₂, C₆H₈), 2,28 (м, 1H) и 2,44 – 2,60 (м, 3H, CH₂CH₂C = O), 2,66 (м, 2H, CH₂, C₆H₈), 3,17 (м, 1H) и 3,31 (м, 1H, CH₂, C₆H₈), 3,20 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,76 (м, 4H, O(CH₂)₂), 6,87 (с, 1H, NH); IIIз: 1,63 (с, 3H, CH₃), 1,61 – 1,77 (м, 8H) и 1,81 – 1,93 (м, 2H, 2CH₂, C₆H₈ и 3CH₂, C₅H₁₀N), 2,27 (м, 1H) и 2,41 – 2,59 (м, 3H, CH₂CH₂C = O), 2,64 (м, 2H, CH₂, C₆H₈), 3,15 (м, 4H, 2CH₂, C₅H₁₀N), 3,14 (дт, 1H, ²J 18,4 Гц, ³J 6,5 Гц) и 3,29 (дт, 1H, ²J 18,4 Гц и ³J 6,5 Гц, CH₂, C₆H₈), 6,77 (с, 1H, NH); IIIи: 1,01 (д, 3H, J 6,4 Гц, CH₃CH), 1,25 – 1,41 (м, 2H), 1,60 (м, 1H) и 1,73 (м, 2H, CH₂CHCH₂, C₆H₁₂N), 1,63 (с, 3H, CH₃), 1,76 (м, 2H) и 1,88 (м, 2H, 2CH₂, C₆H₈), 2,27 (м, 1H) и 2,42 – 2,59 (м, 3H)

Таблица 1

Характеристики соединений Пб – и, IIIа – к

Соединение	Выход, %	$T_{пл}^*$, °C	R_f	Брутто-формула
Пб	68	218 – 220	0,48	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₂ S
Пв	80	237 – 238	0,52	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₂ S
Пг	71	234 – 236	0,51	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ S
Пд	82	294 – 296	0,47	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₃ S
Пе	80	250 – 252	0,48	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₂ S
Пж	78	255 – 256	0,56	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₂ S
Пз	82	243 – 244	0,54	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₂ S
Пи	87	255 – 257	0,49	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₂ S
IIIа	82	344 – 346	0,65	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₄ S
IIIб	87	340 – 341	0,58	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃ S
IIIв	91	318 – 320	0,52	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₃ S
IIIг	74	339 – 340	0,48	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₃ S
IIIд	83	333 – 334	0,61	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃ S ₂
IIIе	68	326 – 327	0,53	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃ S
IIIж	72	355 – 356	0,61	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₃ S
IIIз	81	319 – 321	0,56	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₂ S
IIIи	72	314 – 315	0,58	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ S
IIIй	84	256 – 258	0,53	C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₄ S
IIIк	69	288 – 290	0,62	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₃ S

Антикоразоловая активность, миорелаксация и токсичность соединений Пб, Пе, Пж, Пи, Ша, Шб, Шд, Ше, Ши и диазепама

Соединение	Антагонизм с коразолом (ЭД ₅₀ , мг/кг)*	Миорелаксация (ТД ₅₀ , мг/кг)*	ЗИ	Острая суточная токсичность (ЛД ₅₀ , мг/кг)*	ТИ
Пб	34 (20,6 – 56,1)**	400 (285,7 – 560)**	11,76	450 (284,8 – 711)**	13,23
Пе	28 (17,5 – 44,8)**	800 (597 – 1072)**	28,57	880 (550 – 1408)**	31,4
Пж	42 (25,45 – 69,3)**	1350 (964 – 1890)**	32,14	1400 (875 – 2240)**	33,3
Пи	47 (30,32 – 72,85)**	860 (537,5 – 1376)**	18,29	1000 (645 – 1550)**	21,27
Ша	35 (32,11 – 38,15)**	1000 (649,3 – 1540)**	28,57	1700 (1328 – 2176)**	48,57
Шб	30 (17,6 – 51,0)**	900 (580,6 – 1395)**	30,0	1250 (947 – 1600)**	41,66
Шд	39 (35,14 – 43,29)**	1250 (984 – 1588)**	32,05	1300 (1080 – 1688)**	33,3
Ше	34 (20 – 57,8)**	1100 (733 – 1650)**	32,35	1350 (1080 – 1688)**	39,7
Ши	32 (18,8 – 54,4)**	950 (612,9 – 1472,5)**	29,68	1600 (1185 – 2160)**	50,0
Диазепам	0,5 (0,4 – 0,7)	2,8 (2,3 – 3,4)	5,60	240 (192 – 300)	480,0

* $p = 0,05$, ** статистически значимые различия.

(CH₂CH₂C=O), 2,63 (м, 2H, CH₂, C₆H₈), 2,79 (м, 2H, CH₂, C₆H₈), 3,15 (м, 1H) и 3,28 (м, 1H, NCH₂), 3,53 (м, 2H, NCH₂), 6,78 (с, 1H, NH); Шк: 1,68 (м, 1H) и 1,78 – 1,93 (м, 3H, 2CH₂, C₆H₈), 1,81, (с, 3H, CH₃), 2,08 – 2,30 (м, 2H, CH₂CH₂C=O), 2,57 (м, 1H) и 2,77 (м, 1H, CH₂C=O), 2,73 (м, 2H, CH₂, C₆H₈), 2,94 (м, 1H) и 3,33 (м, 1H) (CH₂, C₆H₈), 3,15 – 3,33 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,78 (м, 4H, O(CH₂)₂), 7,33 (м, 2H, C₆H₅), 7,39 – 7,53 (м, 3H, C₆H₅).

¹³C ЯМР-спектр, δ, м.д. Шг: 21,5 (CH₃), 24,1 (CH₃), 26,5 (CH₃), 26,6 (CH₃), 30,0 (CH₂), 30,4 (CH), 31,6 (CH₂), 33,9 (CH₂), 36,3 (CH₂), 49,8 (NCH₂), 49,9 (NCH₂), 59,0 (OCH₂), 69,0 (C(CH₃)₂), 76,4 (NCN), 103,9, 117,9, 117,9, 141,6, 156,0, 159,5, 160,4 (CO), 170,3 (CO); Шз: 21,6 (CH₃), 21,9 (CH₂), 24,0 (CH₂), 24,0 (CH₂), 25,5 (CH₂), 25,9 (CH₂), 26,3 (CH₂), 30,0 (CH₂), 31,7 (CH₂), 50,2 (NCH₂), 76,3 (NCN), 103,4, 118,2, 120,7, 144,3, 146,5, 156,0, 159,7, 162,2, 170,3; Шй: 23,8 (CH₃), 25,9 (CH₃), 27,2 (CH₃), 28,6 (CH₂), 29,2 (CH₂), 35,0 (CH₂), 44,2 (CH₂C₆H₅), 49,9 (N-CH₂), 59,1 (OCH₂), 66,0 (OCH₂), 69,1 (CO), 81,5 (NC), 119,3, 119,7, 122,1, 126,5 (C-2,6, C₆H₅), 126,7 (C-4, C₆H₅), 128,1 (C-3,5, C₆H₅), 132,8, 137,9, 141,6, 157,9, 158,0, 159,2, 175,7; Шк: 21,3 (CH₃), 22,0 (CH₂), 24,1 (CH₂), 25,4 (CH₂), 25,8 (CH₂), 28,6 (CH₂), 29,5 (CH₂), 49,7 (NCH₂), 66,0 (OCH₂), 82,3 (N-C-CH₃), 119,5, 122,2, 122,6, 127,8, 129,0 и 129,2 (C-2, 3, 5, 6, C₆H₅), 133,3, 137,3 (C-4, C₆H₅), 144,4, 157,2, 158,4, 160,6, 176,0.

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$) Ша: 444(M⁺)(47), 429(28), 348(40,0), 332(100), 319(33); Шд: 458(M⁺)(100), 443(23), 402(10), 363(34), 334(50), 329(38); Шз: 410(M⁺)(60), 395(19), 355(9), 315(14), 314(100), 286(24).

Экспериментальная биологическая часть

Исследование противосудорожной активности 19 соединений Пб – и, Ша – к проводили на белых лабораторных мышах обоего пола массой 18 – 25 г. Использовали модели судорог, вызванных коразолом, электрическим током, а также никотином [10 – 14]. О противосудорожной и прогностической транквилизирующей активности соединений судили по предупре-

ждению коразоловых клонических судорог при подкожном введении коразола в дозе 90 мг/кг. Противосудорожную активность соединений определяли также по предупреждению тонико-экстензорной фазы судорожного припадка максимального электрошока (МЭШ). Параметры МЭШ — 50 мА, длительность 0,2 с, частота колебаний — 50 имп./с. О центральном *n*-холинолитическом эффекте судили по предохранению от никотиновых тонических судорог. Никотин вводили животным внутрибрюшинно в дозе 8 мг/кг.

Вещества вводили внутрибрюшинно в дозах 10, 25, 50, 75, 100 мг/кг во взвеси с карбоксиметилцеллюлозой (“Виادي — Ингредиенты”) с твин-80 (“Ferak Berlin”) за 45 мин до введения судорожных агентов и нанесения электрического раздражения. Контрольным животным вводили эмульгатор. Для каждой дозы по каждому тесту использовали по 5 животных. Аналогом сравнения служил диазепам (“Polfa”), который вводили мышам внутрибрюшинно в дозах 0,1 – 1,0 мг/кг.

Изучены также острая суточная токсичность и миорелаксантное (нейротоксическое) действие соединений в дозах 200 – 2000 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Миорелаксацию исследовали по тесту “вращающегося стержня” у мышей [10]. С этой целью мышей помещали на металлический стержень с гофрированным резиновым покрытием, который вращался со скоростью 5 оборотов в минуту. Определяли число животных, не способных удерживаться на нем в течение 2 мин.

Статистическая обработка результатов с определением 50 % эффективных (ЭД₅₀), 50 % нейротоксических (ТД₅₀) и 50 % летальных (ЛД₅₀) доз проведена по Литчфильду и Уилкоксона [15], вычисляли терапевтические (ТИ = ЛД₅₀/ЭД₅₀) и защитные (ЗИ = ТД₅₀/ЭД₅₀) индексы синтезированных соединений и диазепама.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований показали, что изученные соединения не проявляют антиэлектрошоковое действие и не предупреждают никотиновые судороги в указанных дозах. Однако у части соединений выявлен вы-

раженный антагонизм с коразолом. В табл. 2 представлено антикоразоловое действие активных соединений, а также значения TD_{50} и LD_{50} этих веществ. Надо отметить, что по антагонизму с коразолом пиридинкарбоксамиды (Пб, Пе, Пж, Пи) мало отличаются от пирролопиримидинов (Ша, Шб, Шд, Ше, Ши). Как видно из табл. 2, исследованные соединения малотоксичны и миорелаксацию вызывают в дозах, на порядок превышающих противосудорожные. Однако по антагонизму с коразолом они уступают диазепаму, хотя и менее токсичны. По защитному индексу соединения превосходят диазепам, но по терапевтическому индексу уступают ему.

Таким образом, у конденсированных тиено[2,3-*e*]-пирроло[1,2-*a*]пиримидин-8,12-дионов выявлена противосудорожная активность по антагонизму с коразолом, которая свидетельствует о прогностической транквилизирующей активности веществ. Полученные данные дают основание для продолжения исследований нейротропных свойств в этом ряду соединений с целью дальнейшего поиска новых активных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Agarwal, Sh. Louise-May, J. A. Thanassi, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **17**, 2807 – 2810 (2007).

- G. W. Reecastle, D. K. Murray, W. L. Elliott, et al., *J. Med. Chem.*, **41**, 742 – 751 (1998).
- A. Gangjee, O. Adair, Sh. F. Qeener, *J. Med. Chem.*, **42**, 2447 – 2455 (1999).
- Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, Ш. Ф. Акопян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **41**(9), 14 – 16 (2007).
- Е. Г. Пароникян, Ш. Ф. Акопян, А. С. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(4), 19 – 21 (2010).
- Е. Г. Пароникян, Г. В. Мирзоян, А. С. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **27**(11), 29 – 32 (1993).
- Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 7, 914 – 918 (1999).
- Е. Г. Пароникян, Г. В. Мирзоян, А. С. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(10), 34 – 36 (1997).
- Е. Г. Пароникян, Ш. Ф. Акопян, А. С. Норавян и др., *Химия гетероцикл. соедин.*, № 8, 1245 – 1252 (2008).
- H. G. Vogel and W. H. Vogel (eds.), in: *Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays*, Springer, Berlin and New-York (2008), pp. 569 – 874.
- W. Losohar, D. Schmidt, *Epilepsy Res.*, **2**, 145 – 181 (1988).
- E. A. Swinyard, in: *Experimental models of Epilepsy*, Raven press, New-York (1992), pp. 433 – 458.
- А. П. Мкртчян, С. Г. Казарян, А. С. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(9), 15 – 19 (1998).
- И. А. Джагацпаян, А. Б. Асрян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **1**, 5 – 8 (1994).
- J. T. Litchfield, F. A. Wilcoxon, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **96**, 99 – 113 (1949).

Поступила 28.11.11

SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF CONDENSED THINO[2,3-*e*]PYRROLO[1,2-*a*]PYRIMIDINE-8,12-DIONE

E. G. Paronikyan¹, Sh. F. Akopyan¹, A. S. Noravyan¹, S. S. Mamyan², R. G. Paronikyan¹, and I. A. Dzhagatspanyan¹

¹ Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, 375014 Armenia

² Molecular Structure Research Center, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, Armenia

A method for the synthesis of condensed thieno[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyridine-8,12-diones has been developed based on the interaction of condensed 2-thioхо-1,2-dihydropyrimidin-3-carbonitriles with chloroacetate amides. The obtained derivatives of thieno[2,3-*b*]pyridines were reacted with levulinic acid to obtain the corresponding condensed thieno[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*a*]pyridine-8,12-diones. The anticonvulsant activity of the synthesized compounds was studied on the corazole- and nicotine-induced convulsions, maximum electroshock and rotating rod models. Compounds showing pronounced antagonism toward corazole and low toxicity were found.

Keywords: Synthesis; condensed pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidines; corazole; anticonvulsant activity