

С. Н. Сиракян¹, А. А. Овакмян¹, А. С. Норавян¹, Н. С. Минасян²,
И. А. Джагацпанян¹, И. М. Назарян¹, А. Г. Акопян¹

СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ 8-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТИЕНО[3,2-*d*]- И ФУРО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНОВ

¹ Институт тонкой органической химии НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, Ереван 0014, пр. Азатутян 26, e-mail: shnng@mail.ru;

² ЦИСМ НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, Ереван 0014, пр. Азатутян 26

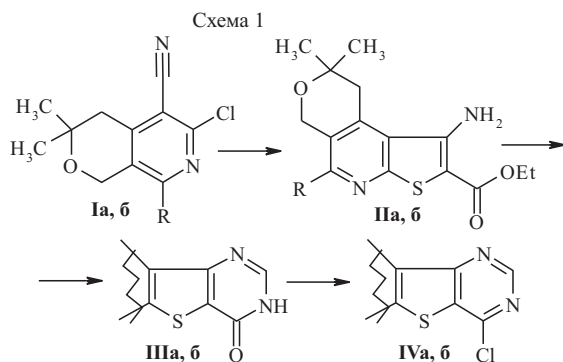
Осуществлен синтез новых производных пирано[4'';3'';4';5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов на основе 3-хлорпроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов и пирано[4'';3'';4';5']пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-*d*]пиримидинов на основе ранее полученных 8-хлорпроизводных. Исследование биологической активности синтезированных соединений показало, что некоторые из них проявляют нейротропные свойства.

Ключевые слова: пирано[3,4-*c*]пиридины, тиено[3,2-*d*]пиримидины, фууро[3,2-*d*]пиримидины, циклизация, аминопроизводные, нейротропная активность.

Литературные данные [1, 2] а также наши работы в области конденсированных тиено(фууро)[3,2-*d*]пиримидинов [3, 4] свидетельствуют о том, что представители этих классов гетероциклических систем обладают широким спектром биологического действия.

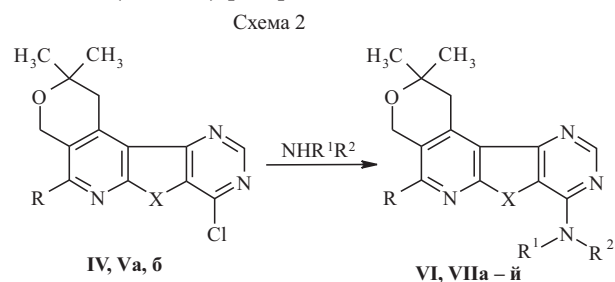
Ранее нами сообщалось, что 7-аминопроизводные фууро[3,2-*d*]пиримидинов, аннелированные с циклопента[*c*]пиридинами, проявляют противосудорожное действие [4]. В продолжение наших исследований по синтезу новых гетероциклических соединений и изучению их биологической активности в настоящей работе разработан метод получения новых представителей конденсированных как фууро-, так и тиено[3,2-*d*]пиримидинов, конденсированных с пирано[3,4-*c*]пиридиновыми кольцами.

В качестве исходных соединений для синтеза новых производных тиено[3,2-*d*]пиримидинов были использованы 6-хлорпроизводные пирано[3,4-*c*]пиридинов (**Ia, б**) [5]. Последние при взаимодействии с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты в присутствии этилата натрия циклизованы в конденсированные тиено[2,3-*b*]пиридины (**IIa, б**). Дальнейшая циклизация с формамидом и хлорирование под действием хлорокси фосфора приводит к образованию 8-хлоротиено[3,2-*d*]пиримидинов (**IVa, б**), которые под действием различных аминов превращены в искомые 8-аминопроизводные (**VIa – й**) (схема 1, 2).



I – IV: а) R = *i*-C₃H₇; б) R = *i*-C₄H₉.

Для сравнительной оценки биологической активности синтезированы и соответствующие 8-аминопроизводные конденсированных фууро[3,2-*d*]пиримидинов VIIa – й, исходя из ранее полученных 8-хлорпроизводных **Va, б** (схема 2) [6, 7].



IV: X=S, а) R = *i*-C₃H₇; б) R = *i*-C₄H₉; V: X=O, а) R = *i*-C₃H₇; б) R = *i*-C₄H₉; VI: X=S, VII: X=O, а – д) R = *i*-C₃H₇; а) R¹ = H, R² = (CH₂)₂N(CH₃)₂; б) R¹ = H, R² = (CH₂)₃N(CH₃)₂; в) R¹ = H, R² = (CH₂)₃OH; г) R¹ = CH₂CH₃, R² = (CH₂)₂OH; д) R¹ + R² = -(CH₂)₂N(CH₂)₂OH(CH₂)₂-; е – й) R = *i*-C₄H₉; е) R¹ = H, R² = (CH₂)₂N(CH₃)₂; ж) R¹ = H, R² = (CH₂)₃N(CH₃)₂; з) R¹ = H, R² = (CH₂)₃OH; и) R¹ = CH₂CH₃, R² = (CH₂)₂OH; й) R¹ + R² = -(CH₂)₂N(CH₂)₂OH(CH₂)₂-.

Как показали биологические испытания, производные конденсированных тиофенов проявили более высокую противосудорожную активность, чем их фурановые аналоги.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле. ПМР-спектры получены на приборе “Varian Mercury-300” в ДМСО-*d*₆. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системах: этанол — хлороформ (1:1), (II, IVa, б); (1:3) (VI, VIIa – й); пиридин — хлороформ (1:3) (IIIa, б), проявитель — пары йода. Найденные величины элементных анализов соответствуют брутто-формулам.

Этиловый эфир 1-амино-8,8-диметил-8,9-дигидро-5-изопропил(изобутил)-6H-пирано[3,4-*d*]тиено[2,3-*b*]пиримидин-2-карбоновой кислоты (IIIa/IIIб) (общая методика). К раствору этилата натрия, полученному из 0,25 г (0,011 моль) натрия и 50 мл абсолютного

этанол, прибавляют 0,01 моль соединения Ia (Iб) и 1,2 мл этилового эфира тиогликолевой кислоты. Реакционную смесь кипятят 5 ч. Растворитель отгоняют, прибавляют воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : **Па (Пб)**. 3456, 3341 (NH_2), 1610 ($\text{C}=\text{O}$). ПМР-спектр, δ , м.д., **Па**: 1,27 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,30 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,39 (т, 3H, J 7,1 Гц, CH_2CH_2), 2,98 (сеп, 1H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,20 (с, 2H, CH_2), 4,30 (к, 2H, J 7,1 Гц, CH_2CH_3), 4,79 (с, 2H, OCH_2), 6,59 (ш, 2H, NH_2), **Пб**: 0,99 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,36 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,40 (т, 3H, J 7,1 Гц, CH_2CH_3), 2,23 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,58 (д, 2H, J 7,1 Гц, CH_2CH), 3,19 (с, 2H, CH_2), 4,35 (к, 2H, J 7,1 Гц, CH_2CH_3), 4,84 (с, 2H, OCH_2), 6,09 (ш, 2H, NH_2).

5-Изопропил(изобутил)-2,2-диметил-1,4,8,9-тетрагидро-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-он (Ша/Пб) (общая методика). Смесь 0,01 моль соединения **Па (Пб)** и 25 мл формамида кипятят в течение 4 ч. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из ДМСО (табл. 1).

ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : **Ша (Пб)**. 3120 (NH), 1650 ($\text{C}=\text{O}$). ПМР-спектр, δ , м.д., **Ша**: 1,31 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,32 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3,05 (сеп, 1H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,46 (с, 2H, CH_2), 4,86 (с, 2H, OCH_2), 8,07 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 12,68 (ш, 1H, NH), **Пб**: 1,00 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,32 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,31 (м, 1H,

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,60 (д, 2H, J 7,1 Гц, CH_2CH), 3,42 (с, 2H, CH_2), 4,80 (с, 2H, OCH_2), 8,12 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 12,70 (ш, 1H, NH).

1,4-Дигидро-2,2-диметил-5-изопропил(изобутил)-8-хлор-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (IVa/IVб) (общая методика). Смесь 0,01 моль соединения **Ша (Пб)**, 25 мл хлорокси фосфора и 1 мл пиридина кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Отгоняют избыток хлорокси фосфора, к остатку прибавляют 50 мл ледяной воды и нейтрализуют водным раствором гидроксида калия. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : **IVa (IVб)**. 1600 ($\text{C}=\text{Cар}$). ПМР-спектр, δ , м.д., **IVa**: 1,34 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,36 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3,12 (сеп, 1H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,53 (с, 2H, CH_2), 4,91 (с, 2H, OCH_2), 9,03 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), **IVб**: 1,01 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,35 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,34 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,65 (д, 2H, J 7,1 Гц, CH_2CH), 3,52 (с, 2H, CH_2), 4,85 (с, 2H, OCH_2), 9,03 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$).

8-(R¹,R²-Амино)-2,2-диметил-5-изопропил(изобутил)-2H-пирано[4'',3''':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено(фу-ро)[3,2-d]пиримидины (VIa – й/VIIa – й). Смесь 0,01 моль хлорида **IVa, б (Va, б)** и 0,022 моль соответствующего амина в 50 мл абсолютного этанола кипятят в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 100 мл воды, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : **VI, VIIa – й**. 3250 – 3500 (NH), 1580 – 1600 ($\text{C}=\text{Cар}$). ПМР-спектр, δ , м.д., **VIa**: 1,32 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,34 (с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2,29 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,58 (т, 2H, J 6,7 Гц, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,06 (сеп, 1H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,55 (с, 2H, CH_2), 3,65 (т.д, 2H, J 6,7 Гц, J 5,5 Гц, NHCH_2), 4,87 (с, 2H, OCH_2), 7,13 (т, 1H, J 5,5 Гц, NH), 8,48 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), **VIб***: 1,33 (д, 6H, J 6,7 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,82 – 1,93 (м, 2H, NHCH_2CH_2), 2,35 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,55 (ш, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,06 (сеп, 1H, J 6,7 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,63 (т.д, 2H, J 6,9 Гц, J 5,2 Гц, NHCH_2), 7,73 (т, 1H, J 5,2 Гц, NH), 8,47 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), **VIв**: 1,32 (д, 6H, J 6,7 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,77 – 1,87 (м, 2H, NHCH_2CH_2), 3,06 (сеп, 1H, J 6,7 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,52 – 3,57 (т, 2H, J 5,9 Гц, OHCH_2), 3,61 – 3,69 (м, 2H, NHCH_2), 4,24 (ш, 1H, OH), 7,38 (уш. т, 1H, J 5,5 Гц, NH), 8,47 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), **VIг**: 1,31 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,35 (т, 3H, J 7,1 Гц, CH_2CH_3), 3,01 (сеп, 1H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,75 – 3,84 (м, 4H, NCH_2CH_2), 3,94 (к, 2H, J 7,1 Гц, NCH_2CH_3), 4,55 (ш, 1H, OH), 8,48 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), **VIд**: 1,31 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,54 (т, 2H, J 5,8 Гц, OHCH_2), 2,70 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,07 (сеп, 1H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,20 (ш, 1H, OH), 3,59 (т, 2H, J 5,8 Гц, NCH_2), 3,99 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 8,56 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), **VIе**: 1,00 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),

* Сигналы 2,2-диметилпиранового кольца практически не отличаются от таковых у **VIa** и поэтому в дальнейшем не приводятся.

Таблица 1
Характеристики соединений II, III, IVa, б, VI, VIIa – й

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R_f	Брутто-формула
IIa	71	213 – 214	0,58	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
IIб	73	227 – 229	0,56	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
IIIa	70	330 – 332	0,68	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
IIIб	72	345 – 347	0,70	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
IVa	81	171 – 172	0,53	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{OS}$
IVб	77	188 – 190	0,55	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{OS}$
VIa	78	145 – 147	0,57	$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{OS}$
VIб	76	160 – 162	0,54	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{OS}$
VIв	73	209 – 211	0,58	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$
VIг	74	80 – 82	0,51	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$
VIд	83	203 – 205	0,59	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$
VIе	81	169 – 171	0,64	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{OS}$
VIж	85	175 – 177	0,61	$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{OS}$
VIз	79	222 – 224	0,59	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$
VIи	87	159 – 161	0,63	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$
VIй	84	170 – 172	0,67	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$
VIIa	86	145 – 147	0,61	$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$
VIIб	82	177 – 179	0,64	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$
VIIв	75	246 – 247	0,67	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$
VIIг	84	184 – 186	0,62	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$
VIIд	79	214 – 216	0,64	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$
VIIе	83	175 – 177	0,59	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2$
VIIж	76	158 – 160	0,54	$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$
VIIз	75	208 – 210	0,58	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$
VIIи	82	172 – 174	0,60	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$
VIIй	84	200 – 202	0,67	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$

2,32 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2,38 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,59 (д, 2H, J 7,1 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 2,70 (ш, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}(\text{CH}_3)_2$), 3,71 (м, 2H, NHCH_2), 7,26 (ш, 1H, NH), 8,49 (с, 1H, N=CH), **VIж**: 1,00 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1,82 – 1,93 (м, 2H, $\text{NHCH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 2,31 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,33 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2,59 (д, 2H, J 7,1 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 2,57 (ш, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}(\text{CH}_3)_2$), 3,61 (м, 2H, NHCH_2), 7,70 (т, 1H, J 5,3 Гц, NH), 8,47 (с, 1H, N=CH), **VIз**: 1,00 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1,76 – 1,86 (м, 2H, $\text{NHCH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 2,24 – 2,38 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2,60 (д, 2H, J 7,0 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 3,34 (ш, 1H, OH), 3,54 (т, 2H, J 5,9 Гц, OHCH_2), 3,65 (т.д, 2H, J 7,0 Гц, J 5,3 Гц, NHCH_2), 7,49 (уш. т, 1H, J 5,3 Гц, NH), 8,48 (с, 1H, N=CH), **VIи**: 1,00 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1,35 (т, 3H, J 7,0 Гц, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 2,24 – 2,38 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2,59 (д, 2H, J 7,0 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 3,75 – 3,84 (м, 4H, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 3,94 (к, 2H, J 7,0 Гц, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 4,55 (ш, 1H, OH), 8,48 (с, 1H, N=CH), **VIй**: 1,00 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2,24 – 2,38 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2,53 (т, 2H, J 5,9 Гц, OHCH_2), 2,60 (д, 2H, J 7,0 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 2,69 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,02 (ш, 1H, OH), 3,58 (т, 2H, J 5,9 Гц, NCH_2), 3,99 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 8,56 (с, 1H, N=CH), **VIа**: 1,28 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2,27 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,56 (т, 2H, J 6,7 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}(\text{CH}_3)_2$), 3,05 (сеп, 1H, J 6,6 Гц, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 3,65 (м, 2H, NHCH_2), 7,40 (т, 1H, J 5,2 Гц, NH), 8,34 (с, 1H, N=CH), **VIб**: 1,29 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1,75 – 1,90 (м, 2H, $\text{NHCH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 2,23 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,39 (ш, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}(\text{CH}_3)_2$), 3,05 (сеп, 1H, J 6,6 Гц, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 3,60 (м, 2H, NHCH_2), 7,80 (т, 1H, J 5,4 Гц, NH), 8,32 (с, 1H, N=CH), **VIв**: 1,27 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1,73 – 1,85 (м, 2H, $\text{NHCH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 3,05 (сеп, 1H, J 6,6 Гц, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 3,50 – 3,59 (м, 2H, OHCH_2), 3,60 – 3,70 (м, 2H, NHCH_2), 4,21 (ш, 1H, OH), 7,70 (уш. т, 1H, J 5,5 Гц, NH), 8,32 (с, 1H, N=CH), **VIг**: 1,31 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1,35 (т, 3H, J 7,1 Гц, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 3,05 (сеп, 1H, J 6,6 Гц, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 3,74 – 3,85 (м, 4H, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 4,00 (к, 2H, J 7,1 Гц, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 4,49 (ш, 1H, OH), 8,35 (с, 1H, N=CH), **VIд**: 1,30 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2,50 (м, 2H, NCH_2), 2,66 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,05 (сеп, 1H, J 6,6 Гц, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 3,57 (м, 2H, OHCH_2), 3,98 (т, 1H, J 5,1 Гц, OH), 4,10 (м, 2H, NCH_2), 8,37 (с, 1H, N=CH), **VIе**: 0,99 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2,26 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,30 (м, 1H,

$\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2,54 (т, 2H, J 6,6 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}(\text{CH}_3)_2$), 2,56 (д, 2H, J 7,0 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 3,64 (м, 2H, NHCH_2), 7,40 (т, 1H, J 5,3 Гц, NH), 8,34 (с, 1H, N=CH), **VIж**: 1,00 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1,80 (кв, 2H, J 6,9 Гц, $\text{NHCH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 2,21 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,27 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2,37 (т, 2H, J 6,9 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}(\text{CH}_3)_2$), 2,57 (д, 2H, J 7,1 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 3,59 (м, 2H, NHCH_2), 7,82 (т, 1H, J 5,1 Гц, NH), 8,33 (с, 1H, N=CH), **VIз**: 1,00 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1,76 – 1,85 (м, 2H, $\text{NHCH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 2,28 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2,57 (д, 2H, J 7,0 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 3,56 (м, 2H, OHCH_2), 3,65 (м, 2H, NHCH_2), 4,20 (т, 1H, J 5,1 Гц, OH), 7,69 (т, 1H, J 5,5 Гц, NH), 8,33 (с, 1H, N=CH), **VIи**: 1,00 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 1,35 (т, 3H, J 6,9 Гц, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 2,31 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2,58 (д, 2H, J 7,1 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 3,75 – 3,88 (м, 4H, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_2}$), 3,99 (к, 2H, J 6,9 Гц, $\text{NCH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 4,46 (т, 1H, J 5,1 Гц, OH), 8,35 (с, 1H, N=CH), **VIй**: 1,00 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$), 2,31 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2,50 (м, 2H, NCH_2), 2,57 (д, 2H, J 7,0 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 2,66 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3,57 (м, 2H, OHCH_2), 3,97 (т, 1H, J 5,1 Гц, OH), 4,09 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 8,38 (с, 1H, N=CH).

Экспериментальная фармакологическая часть

Опыты с 20 производными тиено(фууро)[3,2-d]- (**VI**, **VIа – й**) пиримидинов проводили на 250 белых мышах массой 18 – 24 г (в каждой группе по 5 животных) обоего пола и 48 белых крысах массой 120 – 140 г (в каждой группе по 8 животных) обоего пола. Противосудорожную и прогностическую транквилизирующую активность изучали по влиянию на клонический компонент судорог, вызываемых подкожным введением коразола (90 мг/кг) мышам [8, 9].

На мышах изучали также побочные эффекты препаратов — нарушение координации и миорелаксацию у мышей по тесту «вращающегося стержня» в дозе 50 мг/кг [8, 9].

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 мышам и до начала теста “вращающегося стержня” и таким же образом крысам в дозах 2 мг/кг диазепам и отобранные соединения в дозе 50 мг/кг до начала тестирования на моделях “открытое поле” и “ретроградная электрошоковая амнезия”. Контрольным животным вводили твин-80. Эффективную 50 % дозу (ЭД_{50}) испытуемых препаратов определяли для противосудорожного эффекта, доверительные интервалы — при уровне вероятности $p = 0,05$ [9, 10].

На крысах изучали также седативный эффект отобранных соединений с помощью регистрации спонтанного двигательного-исследовательского поведения мышей на модифицированной модели “открытое поле”. Использовали установку, 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

Таблица 2
Антикоразоловая активность производных тиено[3,2-d]- (**VIа – в, д – ж, й**) и фууро[3,2-d]- (**VIа, д, е, й**) пиримидинов в сравнении с диазепамом

Соединение	Антагонизм с коразолом ЭД_{50} , мг/кг	Соединение	Антагонизм с коразолом ЭД_{50} , мг/кг
VIа	23 (15,9 – 33,1)*	VIй	37,5 (20,8 – 67,5)
VIб	35 (21,8 – 56,0)	VIа	44 (22,5 – 74,6)
VIв	56 (31,0 – 100,8)	VIд	28 (18,3 – 40,2)
VIд	34 (22,6 – 57,0)	VIе	44 (22,5 – 74,6)
VIе	35 (16,1 – 71,4)	VIй	42 (26,2 – 67,2)
VIж	36 (24,0 – 54,0)	Диазепам	0,5 (0,4 – 0,7)

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

Сравнительная исследовательская и антиамнестическая активность соединения VIa и диазепама

Соединение	Число			Высживание в светлой камере, с	
	обследуемых ячеек	горизонтальных перемещений	вертикальных перемещений	1 день	2 день
Контроль эмульгатор	2,3 (0,9 – 3,7)	16,8 (7,2 – 26,5)*	6,5 (3,1 – 9,9)	4,7 (3,2 – 6,2)	6,8 (5,1 – 7,5)
VIa, 50 мг/кг	5,0 (2,7 – 5,7)	39,3 (20,8 – 33,3)	11,0 (6,3 – 15,7)	16,2 (10,8 – 21,6)	14,7 (4,4 – 25,0)
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 $p = 0,05$.

квадратов), обнюхиваний ячеек и вставания на задние лапки (вертикальные перемещения) у опытных и контрольных групп животных [10 – 15].

Для оценки антиамнестического действия отобранных веществ у крыс вырабатывали условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) с последующим применением электрошока в качестве амнестического фактора по модифицированной методике Я. Буреша и О. Бурешовой [16]. В течение 3 мин (180 с) регистрировали время пребывания в светлом и темном отсеках камеры. Затем в темном отсеке животное получало однократный удар тока (0,4 мА) через электродный пол (обучение). Амнезию у животных создавали с помощью максимального электросудорожного припадка. Проведение электрошока непосредственно после обучения вызывает стирание памятного следа. Тест на воспроизведение проводили через 24 ч после обучения. В этот период контрольные животные забывают обучение и предпочитают находиться в темной части камеры [16].

Установлено, что ряд изучаемых соединений в той или иной степени обладают антагонизмом в отношении коразоловых судорог у мышей (табл. 2).

Введение остальных соединений (VIг, з и VIIб – г, ж – и) приводило к незначительному защитному эффекту, который проявлялся лишь у 20 – 40 % животных.

Предотвращение клонических судорог при подкожном введении коразола может свидетельствовать не только о наличии противосудорожного, но, возможно, также прогностического признака транквилизирующего эффекта. Транквилизатор диазепам проявлял антикоразоловую активность у 50 % мышей в дозе 0,5 мг/кг. Все исследуемые препараты в изучаемой дозе 50 мг/кг не вызывали миорелаксации и нарушения координации, в то время как у диазепама эти явления проявлялись в дозе 2,8 (2,3 – 3,2) мг/кг (табл. 2).

Исследование отобранного наиболее эффективного соединения VIa в усредненной дозе 50 мг/кг на параметры поведения крыс в условиях “открытого поля” показало, что это вещество имеет тенденцию к активации поведения животных (табл. 3). Можно видеть, что определяемые показатели после введения VIa статистически незначимо отличаются от контрольных, что свидетельствует об отсутствии седации. Введение диазепама сопровождается примерно такими же изменениями поведения (табл. 3).

Крысы контрольной группы с электрошоковой ретроградной амнезией УРПИ, получавшие эмульгатор твин-80, 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 самого активного соединения VIa в дозе 50 мг/кг приводило на 2-й день эксперимента к небольшому увеличению времени воспроизведения рефлекса, что свидетельствует о тенденции к появлению антиамнестического эффекта. Так, после введения соединения VIa крысы через 24 ч пребывали в светлой камере 14,7 с вместо контрольных 6,8 с. Однако эти значения статистически незначимо отличаются от контрольных показателей и могут свидетельствовать лишь о неизменности мнестических функций животных в этой модели. В отличие от нового соединения, диазепам в этих условиях приводил даже к уменьшению активности по сравнению с контролем (табл. 3).

Таким образом, у производных тиено[3,2-*d*]- и фууро[3,2-*d*]пиримидинов обнаружены нейротропные свойства, которые по противосудорожному и седативному действию сходны с диазепамом, и так же, как и диазепам проявляют умеренную активность. Такая активация предположительно может быть связана с явлением “arousal”, свойственным анксиолитикам и при этом отличающим их от психостимуляторов [17]. Следует отметить также, что одним из желательных эффектов для изучаемых препаратов типа диазепама является наличие у них антиамнестического эффекта. Такая тенденция обусловлена тем, что многие из известных анксиолитиков и антиконвульсантов, оказывая лечебное действие, нарушают мыслительные процессы, снижают интеллектуальные способности личности, затрудняют запоминание, вызывают амнезию. В этом плане исследуемые соединения могут представить интерес, поскольку они, в отличие от препарата сравнения диазепама, не ухудшают запоминания у животных и проявляют действие, аналогичное эмульгатору.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Agarwal, Sh. Louise-May, A. J. Thanassi, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **17**, 2807 – 2810 (2007).
2. M. Hayakawa, H. Kaizawa, H. Moritomo, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **17**, 2438 – 2442 (2007).
3. С. Н. Сиракян, Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, Иридиум Пресс, Москва (2001), сс. 527 – 529.

4. С. Н. Сиракян, А. А. Овакимян, С. Н. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(3), 8 – 11 (2013).
5. С. Н. Сиракян, Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, *Химия гетероцикл. соедин.*, **3**, 421 – 425 (2003).
6. С. Н. Сиракян, А. А. Овакимян, А. С. Норавян, *Хим. ж. Арм.*, 2011, **64**(3), 401 – 410 (2011).
7. С. Н. Сиракян, Е. Г. Пароникян, М. С. Гукасян и др., *Химия гетероцикл. соедин.*, **6**, 912 – 918 (2010).
8. Н. G. Vogel and W. H. Vogel (eds.), in: *Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays*, Springer, Berlin and New-York (1997), pp. 246 – 350.
9. А. П. Мкртчян, С. Г. Казарян, А. С. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(9), 15 – 19 (1998).
10. И. А. Джагацпаян, А. Б. Асрян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 1, 5 – 8 (1994).
11. G. Dawson, M. D. Tricklebank, *Trends Pharmacol. Sci.*, **16**, 33 – 36 (1995).
12. S. E. File, *Behav. Brain. Res.*, **58**, 199 – 202 (1993).
13. A. Covanis, A. Gupta, P. Jeavons, *Epilepsia*, **23**, 693 – 720 (1982).
14. T. Ketter, R. Post, W. Theodore, *Neurology*, **53**(suppl. 2), 53 – 67 (1999).
15. W. Lusher, *Valproate*, W. Lusher (ed.), Birkhanser, Basel, Boston (1999), pp. 37 – 45.
16. J. Buresh, O. Bureshova, *J. Compphysiol. Psychol.*, **756**, 286 – 272 (1963).
17. А. В. Калыев, Н. А. Нуца, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 5, 69 – 74 (1998).

Поступила 17.08.13

SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY OF 8-AMINO DERIVATIVES OF CONDENSED THIENO[3,2-*d*]- AND FURO[3,2-*d*]PYRIMIDINES

S. N. Sirakanyan^{1*}, A. A. Novakimyan¹, A. S. Noravyan¹, N. S. Minasyan², I. A. Dzhagatspanyan¹, I. M. Nazaryan¹, and A. G. Akopyan¹

¹ Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical 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, 375014 Armenia;

* e-mail: shnr@mail.ru

Methods for the synthesis of new 8-amino derivatives of pyrano[4'',3'':4',5']pyrido[3',2':4,5]thieno(furo)[3,2-*d*]pyrimidines have been elaborated. Condensed thieno[2,3-*b*]pyridines have been prepared based on 3-chloro derivatives of pyrano[3,4-*c*]pyridines. Cyclization of the latter compounds with formamide and subsequent chlorination led to the formation of 8-chlorothieno[3,2-*d*]pyrimidines, which have been converted by interaction with various amines into the desired 8-amino derivatives. For comparative evaluation of the biological activity, the corresponding 8-amino derivatives of condensed furo[3,2-*d*]pyrimidines have also been prepared. The study of neurotropic activity of the synthesized compounds showed that some of the derivatives of condensed thiophenes exhibited nootropic properties and their anticonvulsant activity was higher than that of the corresponding furan analogs.

Keywords: pyrano[3,4]pyridines; thieno[3,2-*d*]pyrimidines; furo[3,2-*d*]pyrimidines; cyclization; amino derivatives; nootropic activity