

© Коллектив авторов, 2006

Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, И. А. Джагацпанян, И. М. Назарян

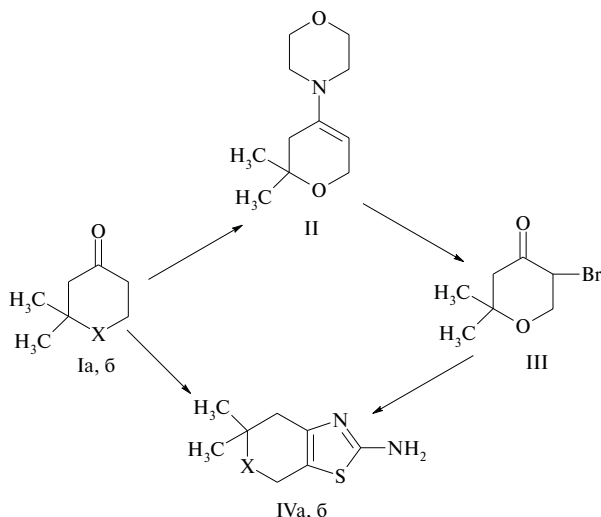
## СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА 2-АМИНО-5,5-ДИМЕТИЛ-(5,5,6-ТРИМЕТИЛ)-4,5-ДИГИДРО- 7Н-ПИРАНО(ПИРИДО)[4,3-d]ТИАЗОЛОВ

Институт тонкой органической химии НАН Республики Армения, Ереван

Производные конденсированных тиазолов обладают транквилизирующей, анальгетической, антигипертензивной активностью. С целью поиска новых нейротропных средств нами разработаны методы получения 2-аминопирано(пиридо)[4,3-d] тиазолов.

Производные конденсированных тиазолов обладают транквилизирующей, анальгетической, антигипертензивной активностью [1 – 3]. С целью поиска новых нейротропных средств нами разработаны методы получения 2-аминопирано(пиридо)[4,3-d] тиазолов.

Синтезы осуществлены на основе гетероциклических кетонов Ia, б двумя методами; А: взаимодействием 2,2-диметил-4-морфолино-2,3-дигидро-6Н-пирана (II) [4] с бромом и циклизацией 5-бром-2,2-диметилтетрагидропиран-4-она (III) тиомочевиной; Б: взаимодействием 2,2-диметил(1,2,2-триметил)тетрагидропиран(пиридин)-4-онов (Ia, б) с серой и цианамидом в присутствии диэтиламина. В результате реакции получены пирано(пиридо)[4,3-d] тиазолы IVa, б.



I, IVa: X = O; б: X = N-CH<sub>3</sub>

### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле, ПМР-спектры на спектрометре “Mergu 300”. Масс-спектр получен на приборе MX-1320 с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системе хлороформ – эфир, 1:2; проявитель — пары йода. Найденные величины элементных анализов соответствуют брутто-формулам.

**5-Бром-2,2-диметилтетрагидропиран-4-он (III).** К раствору 19,7 г (0,1 моль) соединения II в 200 мл хлоро-

форма при перемешивании и охлаждении до – 15 °С прибавляют по каплям раствор 16 г (0,1 моль) брома в 100 мл хлороформа. Смесь перемешивают при охлаждении еще 1 ч, затем при комнатной температуре (20 °С) 3 ч и прибавляют 500 мл воды. Смесь перемешивают 10 мин и оставляют на 24 ч при комнатной температуре, хлороформный слой отделяют, сушат над безводным хлористым кальцием, хлороформ отгоняют и остаток перегоняют. Выход 9,8 г (47,5 %), т.кип. 63 – 66 °С/1 мм,  $n_D^{20} > 1,4970$ . C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub>. ПМР-спектр (CCl<sub>4</sub>), δ, м.д.: 3,85 – 4,40 м (3H, 6-CH<sub>2</sub>, CH); 2,77 с (2H, 3-CH<sub>2</sub>); 1,3 с (6H, 2CH<sub>3</sub>).

**2-Амино-5,5-диметил-4,5-дигидро-7Н-пирано[4,3-d]-тиазол (IVa).** А. К раствору 6,2 г (0,03 моль) соединения III в 50 мл этанола прибавляют 2,3 г (0,03 моль) тиомочевин. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. Отгоняют этанол, к остатку прибавляют 10 мл 20 % водного раствора гидроокиси натрия и экстрагируют хлороформом. Хлороформный раствор сушат над безводным углекислым кальцием, отгоняют хлороформ, остаток кристаллизуют этанолом. Выход 2,4 г (43,6 %), т.пл. 163 – 164 °С (этанол). R<sub>f</sub> 0,65. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS. Б. К смеси 12,8 г (0,1 моль) соединения Ia, 3,2 г (0,1 моль) серы, 4,2 г (0,1 моль) цианамид, 10 мл этанола, прибавляют при перемешивании 10 мл диэтиламина. Смесь кипятят при перемешивании 2 ч, охлаждают и прибавляют к 100 мл воды. Подкисляют 10 % раствором хлористоводородной кислоты до кислой реакции, фильтруют и непрореагировавший кетон экстрагируют эфиром. Остаток подщелачивают 20 % раствором гидроокиси натрия до щелочной реакции (рН 9 – 10) и экстрагируют продукт хлороформом. Отгоняют растворитель и остаток кристаллизуют этанолом. Выход 9,8 г (53,3 %), т.пл. 163 – 164 °С (этанол). R<sub>f</sub> 0,65. Аналогично получают соединение IVб. Выход 50,4 %, т.пл. 167 – 168 °С (этанол). R<sub>f</sub> 0,72. C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>S. ИК-спектры,  $\nu_{\max}$ , см<sup>-1</sup>: 1590 (C=Cap), 1630 (NHдеф), 3200, 3360 (NH<sub>2</sub>). ПМР-спектры (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. IVa — 5,38 с (2H, NH<sub>2</sub>); 4,52 с (2H, 7-CH<sub>2</sub>); 2,43 с (2H, 4-CH<sub>2</sub>) 1,3 с (6H, 2CH<sub>3</sub>); IVб — 5,41 с (2H, NH<sub>2</sub>); 4,42 с (2H, 7-CH<sub>2</sub>); 2,35 с (2H, 4-CH<sub>2</sub>); 2,16 с (3H, CH<sub>3</sub>); 1,23 с (6H, 2CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, m/z (%): IVб. 197(M<sup>+</sup>)(100), 182(33), 169(27), 168(34). 154(42), 140(26), 126(21).

Таблица 1  
Противосудорожная и миорелаксантная активность, а также острая токсичность соединений IVa, б у мышей

Вещество	Антагонизм с коразолом (ЭД <sub>50</sub> , мг/кг)	Миорелаксация (ТД <sub>50</sub> , мг/кг)	ЗИ*	ЛД <sub>50</sub> (мг/кг)	ТИ**
IVa	135,0	310,0	2,3	760	5,6
IVб	86	136	1,6	203	2,4
Феназепам	0,037	2,1	56,7	620	16756,7
Хлордиазепоксид	4,3	11,8	2,7	165,0	38,3

\* ЗИ — защитный индекс (ТД<sub>50</sub>/ЭД<sub>50</sub>)  
\*\* ТИ — терапевтический индекс (ЛД<sub>50</sub>/ЭД<sub>50</sub>)

### Экспериментальная фармакологическая часть

Противосудорожную активность изучали на 260 белых мышах массой 18 – 24 г обоего пола и 70 белых крысах-самцах. Исследовали влияние соединений IVa, б на клонический компонент судорог у мышей, вызываемых подкожными введениями коразола (90 мг/кг), тремор в ответ на введение ареколина (15 мг/кг) и тоническую экстензию при внутрибрюшинном введении никотина (8 мг/кг), а также в ответ на максимальный электрошок. Тоническую экстензию максимальный электрошок создавали у животных при помощи корнеальных электродов, пропуская переменный ток частотой 50 Гц, силой 50 мА, продолжительностью 0,2 с.

Изучали также острую суточную токсичность у мышей при внутрибрюшинном введении соединений и препаратов сравнения (феназепам и хлордиазепоксид). Синтезированные вещества вводили внутрибрюшинно в виде суспензии с Твин-80 за 45 мин до введения анализаторов, получения электрошока и за 40 мин до начала эксперимента на крысах с разработанным навыком получения воды. Методы исследования противосудорожных свойств и острой токсичности, а также статистической обработки результатов с определением 50 % эффективных (ЭД<sub>50</sub>), нейротоксических (ТД<sub>50</sub>) и токсических (ЛД<sub>50</sub>) доз приведены согласно [5 – 7].

Оценку наличия у соединения IVa транквилизирующего эффекта проводили с помощью метода “конфликтная ситуация” у крыс. “Конфликт” создавался путем столкновения двух мотиваций — питьевой и оборонительной. Предварительно у животных вырабатывался ситуационный питьевой рефлекс, и затем в момент взятия воды крыса получала электроболевое раздражение (удар током). В результате создавалась ситуация, при которой животное не могло удовлетворить доминирующую питьевую потребность, возникал “конфликт” двух мотиваций, что выражалось в появлении беспокойства, эмоциональ-

Таблица 2  
Транквилизирующая активность соединения IVa в тесте “конфликтной ситуации” у крыс

Вещество	Число взятой воды (M ± m)	Число подходов к поилке (M ± m)
Контроль	1,6 (1,07 ÷ 2,13)	4,3 (2,55 ÷ 6,05)
IVa (2 мг/кг)	5,0 (3,5 ÷ 6,5)*	3,0 (2,15 ÷ 3,85)
Феназепам (2,5 мг/кг)	61,2 (49,1 ÷ 79,3)*	3,0 (1,8 ÷ 4,2)
Хлордиазепоксид (2 мг/кг)	4,8 (2,7 ÷ 6,9)*	7,8 (3,7 ÷ 11,8)

\* P = 0,05 в сравнении с контролем

ного напряжения. Проводилась автоматическая регистрация количества взятий воды (несмотря на электроболевое раздражение), подходов к поилке и двигательной активности в течение 20 мин экспериментального цикла в абсолютных единицах. Критерием анксиолитического эффекта было увеличение числа взятий воды, т.е. число попыток крыс выполнить свой обученный навык и воспользоваться поилкой для утоления жажды, выпивая воду из поилки, несмотря на электроболевое раздражение. По количеству подходов к поилке (двигательная активность) судили о наличии седативного или активирующего эффектов [1, 3]. Соединение IVa вводили внутрибрюшинно в дозах 0,5 и 2 мг/кг, а хлордиазепоксид и феназепам — в дозах 2 и 2,5 мг/кг соответственно.

Установлено, что соединения IVa и IVб в дозах 200 – 300 мг/кг лишены защитного действия в отношении судорог, вызванных никотином, ареколином и максимальным электрошоком, и обладают слабой антикоразоловой активностью (табл. 1).

На модели “конфликтная ситуация” соединение IVa, начиная с дозы 0,5 мг/кг, увеличивает число взятий воды крысами, не влияя существенно на количество подходов к поилке (табл. 2). По транквилизирующей активности соединения IVa не отличается существенно от хлордиазепоксида, но существенно уступает феназепаму.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Патент Франции 94123; *Chem. Abstr.*, **72**, 100685g (1970).
2. Патент ФРГ 2205065; *Chem. Abstr.*, 146512w (1973).
3. Патент США 4033977; *Chem. Abstr.*, 201512p (1977).
4. Н. С. Арутюнян, Э. А. Абгарян, С. А. Варганян, Л. А. Акопян, *Арм. хим. ж.*, **40**(9), 570 – 573 (1987).
5. N. G. Vogel, W. H. Vogel (ed.), in: *Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays*, Springer, Berlin and N-Y (1997), pp. 246 – 350.
6. А. П. Мкртчян, С. Г. Казарян, А. С. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(9), 15 – 19 (1998).
7. И. А. Джагацпаян, А. Б. Асрян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 1, 5 – 8 (1994).

Поступила 22.03.04

## SYNTHESIS AND NEUROTROPIC PROPERTIES OF 2-AMINO-5,5-DIMETHYL(5,5,6-TRIMETHYL)-4,5-DIHYDRO-7H-PYRANO(PYRIDO)[4,3-D]THIAZOLES

E. G. Paronikyan, A. S. Noravyan, I. A. Dzhagatspanyan, I. M. Nazaryan

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

Methods for the synthesis of new 2-aminopyrano(pyrido)[4,3-d]thiazoles have been developed, a series of new compounds have been obtained and their neurotropic properties were studied