

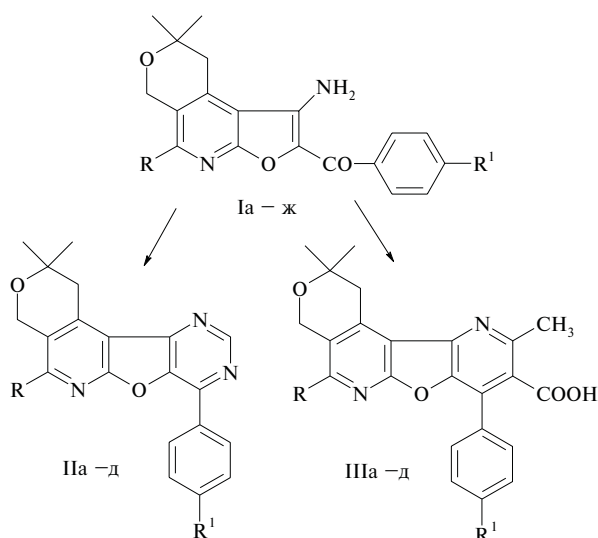
Е. Г. Пароникян, А. Х. Оганисян, А. С. Нораян, Р. Г. Пароникян,
И. А. Джагацпанян

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО[4',3':4,5]ПИРИДО[2,3-*b*]ФУРО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНА И ПИРАНО[4',3':4,5]ПИРИДО[2,3-*b*]ФУРО[3,2-*d*]ПИРИДИНА

Институт тонкой органической химии НАН Республики Армения, Ереван

Ранее нами сообщалось о синтезе производных пирано[4,3-*d*]фуоро[2,3-*b*]пиридинов, которые проявляют противосудорожное действие [1].

Настоящая работа посвящена разработке методов получения производных новых конденсированных гетероциклов — пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*b*]фуоро[3,2-*d*]пиримидинов и пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*b*]фуоро[3,2-*d*]пиридинов.



Ia – ж: R = CH₃, R¹ = H; б, R = CH₃, R¹ = Br;

в, R = C₃H₇, R¹ = Br; г, R = C₃H₇, R¹ = H;

д, R = , R¹ = H; е, R = , R¹ = Br;

ж, R = C₆H₅, R¹ = Br.

IIa – д: R = CH₃, R¹ = H; б, R = CH₃, R¹ = Br;

в, R = C₃H₇, R¹ = Br;

г, R = , R¹ = Br; д, R = C₆H₅, R¹ = Br.

IIIa – д: R = CH₃, R¹ = Br; б, R = C₃H₇, R¹ = H;

в, R = , R¹ = H; г, R = , R¹ = Br;

д, R = C₆H₅, R¹ = Br.

Взаимодействием 9-аминопирано[4,3-*d*]фуоро[2,3-*b*]пиридинов (Ia – в, е, ж) [3] с формамидом синтезируются фуоро[3,2-*d*]пиримидины IIa – д. Конденсацией соединений Iб, г, д – ж [1] с этиловым эфиром уксусной кислоты получены фуоро[3,2-*b*]пиридины IIIa – д, причем циклизация сопровождается гидролизом сложноэфирной группы. Найдены условия проведения реакции, обеспечивающие высокие выходы продуктов: кипячение исходных соединений в *m*-ксилоле в присутствии хлористого цинка.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле, ПМР-спектры на спектрометре “Mercury-300” в ДМСО-*d*₆. Масс-спектр получен на приборе МХ-1320 с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системах: хлороформ – эфир, 1:2 (IIa – в); пиридин – этанол, 1:3 (IIг, д); этилацетат – пиридин – эфир, 10:1:5 (IIIa, б), пиридин – этанол, 1:1 (IIIв, г); гептан – этанол – хлороформ, 1:2:3 (IIIд); проявитель – пары йода. Найденные величины элементных анализов соответствуют брутто-формулам. Характеристики соединений II, III приведены в таблице.

2,2,5-Триметил-1,2-дигидро-8-фенил-4Н-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*b*]фуоро[3,2-*d*]пиримидин (IIa). Смесь 1,7 г (5 ммоль) соединения Ia, 20 мл формамида, 0,2 мл пиперидина и 0,2 мл уксусной кислоты нагревают до 200°C в течение 1 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из смеси этанол – хлороформ, 1:1 (таблица).

Аналогично получают соединения IIб – д (таблица).

ИК-спектры, ν_{\max} , см⁻¹: 1590 – 1600 (C=C_{ар}). ПМР-спектры, δ , м. д., II а: 9,17 с (1H, 10-CH); 7,58 с (5H, C₆H₅), 4,88 с (2H, 4-CH₂), 3,47 с (2H, 1-CH₂), 2,59 с (3H, 5-CH₃); 1,37 с (6H, 2-CH₃); IIб: 9,12 с (1H, 10-CH); 8,51 д (J 8,6 Гц, 2H, C₆H₄), 7,76 д (J 8,6 Гц, 2H, C₆H₄), 4,78 с (2H, 4-CH₂); 3,36 с (2H, 1-CH₂); 2,55 с (3H, 5-CH₃), 1,37 с (6H, 2-CH₃); II д: 9,19 с (1H, 10-CH), 8,54 д (J 8,7 Гц, 2H, C₆H₄), 7,77 д (J 8,7 Гц, 2H, C₆H₄), 7,48 – 7,63 м (5H, C₆H₅), 4,84 с (2H, 4-CH₂), 3,48 с (2H, 1-CH₂), 1,42 с (6H, 2-CH₃). Масс-спектр, *m/z* (%): IIa, 345 (M⁺) (35), 330 (22), 316 (10), 287 (100), 269 (7), 254 (7).

8-(4-Бромфенил)-1,2-дигидро-2,2,5,10-тетраметил-4Н-пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-*b*]фуоро[3,2-*b*]пиридин-9-карбоновая кислота (IIIa). Смесь 2,1 г (5 ммоль) соединения I б, 0,65 г (5 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 0,1 г хлористого цинка и 30 мл *m*-ксилола кипятят с водоотделителем 20 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Перекристаллизовывают из диметилформамида (таблица).

Аналогично получают соединения IIIб – д (таблица).

ИК-спектры, ν_{\max} , см⁻¹: 1610 (C=C_{ар}), 1700 (C=O), 3300 – 3340 (ОН). ПМР-спектры, δ , м. д., III б: 11,50 уш. с. (1H, ОН); 7,50 с (5H, C₆H₅), 4,82 с (2H, 4-CH₂), 3,33 с (2H, 1-CH₂), 2,65 т (J 7,6 Гц, 2H, CH₃CH₂CH₂),

Характеристики соединений II, III

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R_f	Брутто-формула
IIa	69,0	229 – 230	0,56	$C_{21}H_{19}N_3O_2$
IIб	78,4	242 – 244	0,72	$C_{21}H_{18}BrN_3O_2$
IIв	64,5	235 – 236	0,65	$C_{23}H_{22}BrN_3O_2$
IIг	61,2	260 – 262	0,62	$C_{24}H_{18}BrN_3O_3$
IIд	92,1	246 – 248	0,71	$C_{26}H_{20}BrN_3O_2$
IIIa	88,2	342 – 344	0,59	$C_{24}H_{21}BrN_2O_4$
IIIб	76,7	338 – 339	0,64	$C_{26}H_{26}N_2O_4$
IIIв	72,3	346 – 348	0,60	$C_{27}H_{22}N_2O_5$
IIIг	86,8	351 – 353	0,67	$C_{27}H_{21}BrN_2O_5$
IIIд	87,7	310 – 312	0,62	$C_{29}H_{23}BrN_2O_4$

2,30 с (3Н, 10-СН₃), 1,81 т.к. ($J_1 = J_2 = 7,4$ Гц, 2Н, СН₃СН₂СН₂), 1,33 с (6Н, 2 СН₃); 1,01 т (J 7,3 Гц, 3Н, СН₃СН₂СН₂); IIIв: 11,58 уш. с. (1Н, ОН), 7,69 д (J 1,3 Гц, 1Н, фур.), 7,52 с (5Н, С₆Н₅), 7,17 д (J 3,5 Гц, 1Н, фур.), 6,59 дд (J 1,3 и 3,5 Гц, 1Н, фур.), 5,17 с (2Н, 4-СН₂), 3,40 с (2Н, 1-СН₂); 2,32 с (3Н, 10-СН₃), 1,37 с (6Н, 2 СН₃); III г: 11,60 уш. с. (1Н, ОН), 7,70 д (J 1,8 Гц, 1Н, фур.), 7,65 д (J 8,5 Гц, 2Н, С₆Н₄), 7,44 д (J 8,5 Гц, 2Н, С₆Н₄), 7,17 д (J 3,6 Гц, 1Н, фур.); 6,60 дд (J 3,6 и 1,8 Гц, 1Н, фур.); 5,17 с (2Н, 4-СН₂); 3,39 с (2Н, 1-СН₂), 2,39 с (3Н, 10-СН₃), 1,37 с (6Н, 2 СН₃).

Экспериментальная фармакологическая часть

Противосудорожную активность изучали на 260 белых беспородных мышцах обоего пола массой 18 – 24 г по защите от тонической экстензии максимального электрошока и по предупреждению клонических судорог при подкожном введении коразола (90 мг/кг); цен-

тральные *m*- и *n*-холинолитические эффекты оценивали по антагонизму с ареколиновым тремором (15 мг/кг подкожно) и никотиновыми судорогами (8 мг/кг внутрибрюшинно) соответственно [2]. В качестве препарата сравнения использовали этосуксимид (заронтин). Соединения вводили внутрибрюшинно во взвеси с карбоксиметилцеллюлозой в дозе 200 мг/кг за 45 мин до введения коразола, ареколина, никотина и нанесения электрического раздражения. Активное соединение изучали также в дозах 50, 100, 150, 250, 300, 500, 800 и 1000 мг/кг. Вычисляли дозы, вызывающие противосудорожный эффект у 50 % животных (ЭД₅₀), и 50 % летальные (ЛД₅₀) дозы по методу Литчфильда и Уилкоксона [3].

Установлено, что большинство изученных соединений IIa, г, д; III а – г в дозе 200 мг/кг мало эффективно в отношении коразоловых судорог (предупреждают судороги у 20 – 40 % животных) и только соединение II б оказывает выраженное противосудорожное действие, приближаясь по активности к заронтину. ЭД₅₀ соединения II б составляет 170 (150 – 192) мг/кг и заронтина — 155 (117,5 – 204,5) мг/кг.

У изученных веществ отсутствует защитное действие в отношении максимального электрошока, а также центральные *m*- и *n*-холинолитические эффекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Г. Пароникян, А. Х. Оганисян, А. С. Нораян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **29**(3), 37 – 40 (1995).
2. К. А. Геворкян, Г. Л. Панаян, С. Г. Чшмаритян, Р. Г. Пароникян, *Хим.-фарм.-журн.*, **21**(2), 167 – 170 (1987).
3. М. А. Белецкий, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медгиз, Ленинград (1963).

Поступила 23.05.02