

© Коллектив авторов, 2016

Ш. Ш. Дашян, Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, Р. Г. Пароникян

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ПИРРОЛИДИН-1-ИЛПИРАНО[4'',3'':4',5']ПИРИДО[3',2':4,5]ТИЕНО[3,2-d]ПИРИМИДИНОВ

Институт тонкой органической химии НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, Армения, e-mail: ShDashyanHYPERLINK

Разработан метод получения amino-, алкокси- и алкилсульфанилпроизводных пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов на основе 8-хлор-2,2-диметил-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидина. Исследована противосудорожная активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: алкоксипиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидины; аминопиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидины; алкилсульфанилпиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидины; этосуксимид; противосудорожная активность.

Производные пиримидинов входят в состав многочисленных природных и синтетических биологически активных соединений. Конденсированные пиримидинсодержащие системы представляют большой интерес в связи с возникновением новых свойств при аннелировании различных циклов [1 – 3].

В продолжение исследований по синтезу и превращениям конденсированных пиридо[2,3-b]тиено[3,2-d]пиримидинов [4] нами предпринят синтез amino-, алкокси- и алкилсульфанилпроизводных пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидинов и изучена их противосудорожная активность. В качестве исходного соединения для синтеза использован 8-хлор-2,2-диметил-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (I) [5]. Обработкой соединения I алкогелятом натрия в соответствующем спирте получены 8-алкоксипроизводные (IIa – д), а действием аминов в 1-бутаноле – 8-аминопроизводные (IIIa – е). Взаимодействием соединения I с тиомочевинной и последующей обработкой изотиоурониевой соли водным раствором гидроксида калия получен 2,2-диметил-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8(9Н)-тион (IV), взаимодействием которого с алкилгалогенидами синтезированы соответствующие S-алкилпроизводные.

Экспериментальная химическая часть

ПМР-спектры получены на спектрометре “Mercury 300” в ДМСО-d₆. Элементный анализ проводили на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000. Чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системах этанол — хлороформ, 2:1 (IIa – д), пиридин — этанол, 1:2 (IIIa – е), хлороформ — пиридин, 3:1 (IV), этилацетат — пиридин — эфир, 10:1:5 (Va – д), проявитель — пары йода. Найденные величины элементных анализов соответствую-

ют брутто-формулам. Температуру плавления определяли на микронагревательном столике “Боэтиус”.

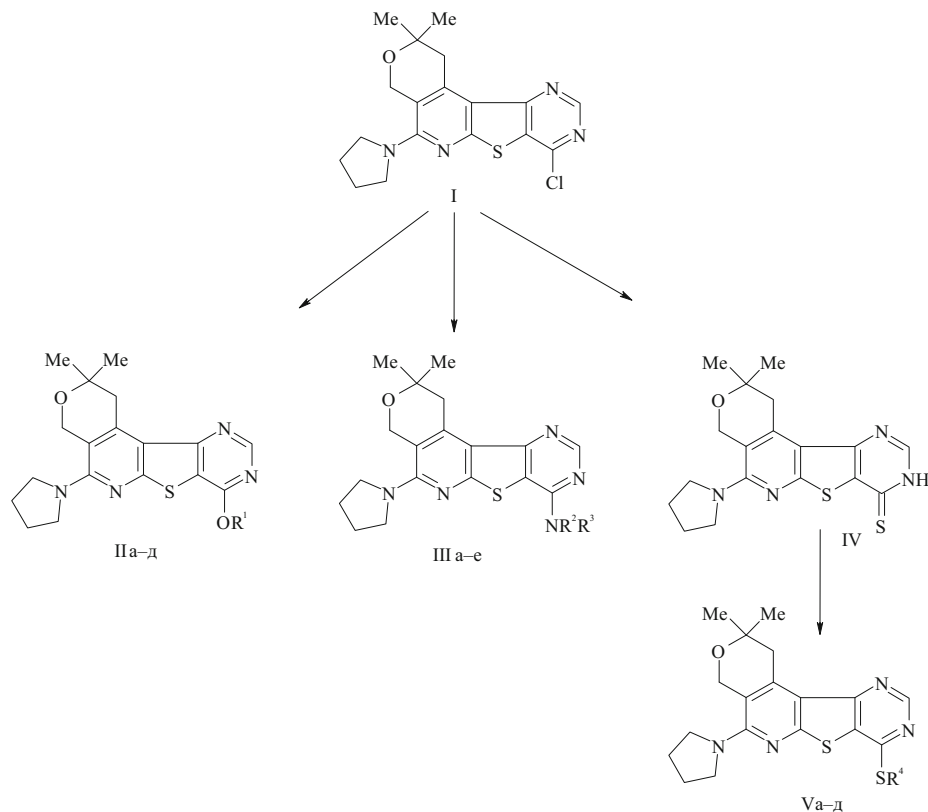
8-Метокси-2,2-диметил-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (IIa). К метанольному раствору метилата натрия, полученному из 0,046 г (0,002 моль) натрия и 15 мл метанола, прибавляют 0,75 г (0,002 моль) соединения I и смесь кипятят с обратным холодильником 10 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Перекристаллизовывают из смеси CHCl₃ — MeOH, 1:2. Выход 0,72 г (97 %); т.пл. 209 – 210 °С. R_f 0,73. ПМР-спектр, δ, м.д.: 1,37 (с, 6H, 2CH₃), 1,95 – 2,02 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 3,44 (с, 2H, 1-CH₂), 3,62 – 3,70 (м, 4H, N(CH₂)₂), 4,15 (с, 3H, OCH₃), 4,81 (с, 2H, 4-CH₂), 8,63 (с, 1H, 10-CH).

Соединения IIб – д получают аналогично.

8-Этокси-2,2-диметил-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (IIб). Выход 0,74 г (96 %); т.пл. 206 – 207 °С. R_f 0,74. ПМР-спектр, δ, м.д.: 1,37 (с, 6H, 2CH₃), 1,51 (т, 3H, J 7,2 Гц, OCH₂CH₃), 1,95 – 2,01 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 3,44 (с, 2H, 1-CH₂), 3,63 – 3,68 (м, 4H, N(CH₂)₂), 4,62 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH₂CH₃), 4,81 (с, 2H, 4-CH₂), 8,61 (с, 1H, 10-CH).

8-Изопропокси-2,2-диметил-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (IIв). Выход 0,76 г (95 %); т.пл. 196 – 197 °С. R_f 0,76. ПМР-спектр, δ, м.д.: 1,37 (с, 6H, 2CH₃), 1,47 (д, 6H, J 6,7 Гц, CH(CH₃)₂), 1,95 – 2,01 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 3,44 (с, 2H, 1-CH₂), 3,62 – 3,68 (м, 4H, N(CH₂)₂), 4,81 (с, 2H, 4-CH₂), 5,54 – 5,63 (м, 1H, OCH), 8,59 (с, 1H, 10-CH).

2,2-Диметил-8-пропокси-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2Н-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (IIг). Выход 0,75 г (94 %); т.пл. 201 – 203 °С. R_f 0,71. ПМР-спектр, δ, м.д.: 1,09 (т, 3H, J



IIa: R¹ = CH₃; б: R¹ = C₂H₅; в: R¹ = CH(CH₃)₂; г: R¹ = (CH₂)₂CH₃; д: R¹ = CHCH₃C₂H₅. III a-e: R² = H, R³ = CHCH₃C₂H₅; б: R² = H, R³ = (CH₂)₃N(C₂H₅)₂; в: R²R³ = пиперазин-4-ил; г: R²R³ = 1-метилпиперазин-4-ил; д: R²R³ = 1-этанолпиперазин-4-ил; е: R²R³ = 1-метилпиперидин-4-ил.
V a: R⁴ = CH₃; б: R⁴ = (CH₂)₄CH₃; в: R⁴ = CH₂COOCH₃; г: R⁴ = CH₂COOC₂H₅; д: R⁴ = (CH₂)₂OC₆H₅.

7,6 Гц, CH₂CH₃), 1,37 (с, 6H, 2CH₃), 1,87 – 1,94 (м, 2H, CH₂CH₃), 1,96 – 2,01 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 3,44 (с, 2H, 1-CH₂), 3,62 – 3,68 (м, 4H, N(CH₂)₂), 4,51 (т, 2H, J 7,0 Гц, OCH₂CH₂), 4,81 (с, 2H, 4-CH₂), 8,60 (с, 1H, 10-CH).

8-втор-Бутоксидиметил-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (IIд). Выход 0,8 г (96 %); т.пл. 189 – 190 °С. R_f 0,74. ПМР-спектр, δ, м.д.: 1,02 (т, 3H, J 7,6 Гц, CH₂CH₃), 1,37 (с, 6H, 2CH₃), 1,43 (д, 3H, J 6,5 Гц, CHCH₃), 1,72 – 1,91 (м, 2H, CH₂CH₃), 1,94 – 2,01 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 3,44 (с, 2H, 1-CH₂), 3,63 – 3,68 (м, 4H, N(CH₂)₂), 4,81 (с, 2H, 4-CH₂), 5,37 – 5,46 (м, 1H, OCH), 8,59 (с, 1H, 10-CH).

2,2-Диметил-N-(1-фенилэтил)-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-амин (IIIa). Смесь 1 г (0,0027 моль) I, 3 мл 1-фенил-1-этанамин и 16 мл 1-бутанола кипятят с обратным холодильником 10 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и сушат. Выход 1,1 г (89 %); т.пл. 203 – 204 °С. R_f 0,65. ПМР-спектр, δ, м.д.: 1,35 (с, 3H, CH₃), 1,36 (с, 3H, CH₃), 1,61 (д, 3H, J 7,0 Гц, CHCH₃), 1,94 – 2,01 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 3,44 (с, 2H, 1-CH₂), 3,58 – 3,65 (м, 4H, N(CH₂)₂), 4,77 (уш.с, 2H, 4-CH₂), 5,53 – 5,65 (м, 1H, CHCH₃), 7,11 – 7,18 (м, 1H, Ar), 7,22 – 7,29 (м, 2H, Ar), 7,37 (уш.д, 1H, J 8,0 Гц, NH), 7,40 – 7,46 (м, 2H, Ar), 8,35 (с, 1H, 10-CH).

Соединения IIIб – е получают аналогично.

N'-(2,2-Диметил-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-ил)-N,N-диэтилпропан-1,3-диамин (IIIб). Выход 1,2 г (96 %); т.пл. 187 – 188 °С. R_f 0,68. ПМР-спектр, δ, м.д.: 1,11 (т, 6H, J 7,2 Гц, N(CH₂CH₃)₂), 1,36 (с, 6H, 2CH₃), 1,78 – 1,87 (м, 2H, NHCH₂CH₃), 1,92 – 2,01 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 2,53 – 2,69 (м, 6H, CH₂N(CH₂)₂), 3,46 (с, 2H, 1-CH₂), 3,57 – 3,64 (м, 6H, NHCH₂CH₃, N(CH₂)₂), 4,77 (с, 2H, 4-CH₂), 7,52 (уш.т, 1H, J 5,2 Гц, NH), 8,39 (с, 1H, 10-CH).

2,2-Диметил-8-пиперазин-1-ил-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (IIIв). Выход 1,1 г (97 %); т.пл. 217 – 218 °С. R_f 0,71. ПМР-спектр, δ, м.д.: 1,36 (с, 6H, 2CH₃), 1,94 – 2,01 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 2,77 (уш.с, 1H, NH), 2,88 – 2,94 (м, 4H, NH(CH₂)₂), 2,31 (с, 2H, 1-CH₂), 3,57 – 3,63 (м, 4H, 5-N(CH₂)₂), 3,82 – 3,88 (м, 4H, 8-N(CH₂)₂), 4,78 (с, 2H, 4-CH₂), 8,45 (с, 1H, 10-CH).

2,2-Диметил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (IIIг). Выход 1,1 г (94 %); т.пл. 216 – 218 °С. R_f 0,66. ПМР-спектр, δ, м.д.: 1,36 (с, 6H, 2CH₃), 1,94 – 2,01 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 2,30 (с, 3H, NCH₃), 2,48 – 2,56 (м, 4H, CH₃N(CH₂)₂), 3,47 (с, 2H, 1-CH₂), 3,58 – 3,64 (м, 4H, 5-N(CH₂)₂), 3,89 – 3,94 (м, 4H, 8-N(CH₂)₂), 4,79 (с, 2H, 4-CH₂), 8,46 (с, 1H, 10-CH).

2-[4-(2,2-Диметил-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]-пиримидин-8-ил)пиперазин-1-ил]этанол (IIIд). Выход 1,2 г (96 %); т.пл. 197 – 198 °С. R_f 0,69. ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,35 (с, 6H, 2CH₃), 1,93 – 2,01 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 2,48 – 2,51 (м, 3H, CH₂OH), 2,62 – 2,67 (м, 4H, CH₂N(CH₂)₂), 3,45 (с, 2H, 1-CH₂), 3,54 – 3,63 (м, 4H, 5-N(CH₂)₂, CH₂N(CH₂)₂), 3,88 – 3,92 (м, 4H, 8-N(CH₂)₂), 4,78 (с, 2H, 4-CH₂), 8,45 (с, 1H, 10-CH).

2,2-Диметил-8-(4-метилпиперидин-1-ил)-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (IIIе). Выход 1,12 г (96 %); т.пл. 190 – 191 °С. R_f 0,67. ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,00 (д, 3H, J 6,2 Гц, CHCH₃), 1,20 – 1,38 (м, 2H, SCH₂), 1,36 (с, 6H, 2CH₃), 1,68 – 1,84 (м, 3H, CHCH₂), 1,93 – 2,02 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 3,00 – 3,13 (м, 2H, 8-NCH₂CH₂), 3,47 (с, 2H, 1-CH₂), 3,57 – 3,64 (м, 4H, 5-N(CH₂)₂), 4,65 – 4,74 (м, 2H, 8-NCH₂CH₂), 4,79 (с, 2H, 4-CH₂), 8,43 (с, 1H, 10-CH).

2,2-Диметил-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8(9H)-тион (IV). Смесь 3,75 г (0,01 моль) соединения I, 3,8 г (0,05 моль) тиомочевины и 60 мл 2-пропанола кипятят с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Получают 4 г изотиуронневои соли, которую разлагают раствором 2,8 г (0,05 моль) КОН в 50 мл H₂O. Смесь кипятят с обратным холодильником 2 ч, после охлаждения подкисляют 10 % соляной кислотой, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из ДМСО. Выход 2,8 г (75 %); т.пл. 253 – 256 °С. R_f 0,76. ПМР-спектр δ , м.д.: 1,34 (с, 6H, 2CH₃), 1,95 – 2,01 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 3,34 (с, 2H, 1-CH₂), 3,63 – 3,70 (м, 4H, N(CH₂)₂), 4,80 (с, 2H, 4-CH₂), 8,15 (с, 1H, 10-CH), 13,78 (уш.с, 1H, NH).

2,2-Диметил-8-(метилтио)-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (Va). К раствору КОН, полученному растворением 0,112 г (0,002 моль) КОН в 20 мл 80 % EtOH, прибавляют 0,745 г (0,002 моль) соединения IV. Затем к полученному раствору добавляют при перемешивании 0,284 г (0,002 моль) метилйодида. Смесь перемешивают при температуре 20 – 22 °С в течение 6 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом. Перекристаллизо-

вывают из смеси CHCl₃ — EtOH, 1:2. Выход 0,74 г (95 %); т.пл. 199 – 200 °С. R_f 0,72. ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,37 (с, 6H, 2CH₃), 1,95 – 2,01 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 2,73 (с, 3H, SCH₃), 3,43 (с, 2H, 1-CH₂), 3,62 – 3,70 (м, 4H, N(CH₂)₂), 4,82 (с, 2H, 4-CH₂), 8,83 (с, 1H, 10-CH).

Соединения Vб – д получают аналогично.

2,2-Диметил-8-(пентилтио)-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (Vб). Выход 0,83 г (93 %); т.пл. 141 – 142 °С. R_f 0,75. ПМР-спектр, δ , м.д.: 0,94 (т, 3H, J 7,6 Гц, CH₂CH₃), 1,37 (с, 6H, 2CH₃), 1,39 – 1,51 (м, 4H, SCH₂CH₂CH₂), 1,73 – 1,84 (м, 4H, CH₂CH₃), 1,95 – 2,01 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 3,36 (т, 2H, J 7,3 Гц, SCH₂), 3,43 (с, 2H, 1-CH₂), 3,63 – 3,70 (м, 4H, N(CH₂)₂), 4,82 (с, 2H, 4-CH₂), 8,83 (с, 1H, 10-CH).

Метил[(2,2-диметил-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-ил)тио]ацетат (Vв). Выход 0,86 г (96 %); т.пл. 179 – 180 °С. R_f 0,72. ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,37 (с, 6H, 2CH₃), 1,96 – 2,02 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 3,42 (с, 2H, 1-CH₂), 3,64 – 3,70 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,73 (с, 3H, OCH₃), 4,21 (с, 2H, SCH₂), 4,83 (с, 2H, 4-CH₂), 8,81 (с, 1H, 10-CH).

Этил[(2,2-диметил-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-8-ил)тио]ацетат (Vг). Выход 0,88 г (96 %); т.пл. 140 – 141 °С. R_f 0,77. ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,29 (т, 3H, J 7,1 Гц, OCH₃), 1,37 (с, 6H, 2CH₃), 1,96 – 2,02 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 3,43 (с, 2H, 1-CH₂), 3,65 – 3,71 (м, 4H, N(CH₂)₂), 4,14 – 4,22 (м, 4H, SCH₂, OCH₂CH₃), 4,83 (с, 2H, 4-CH₂), 8,81 (с, 1H, 10-CH).

2,2-Диметил-8-[(2-феноксипропил)тио]-5-пирролидин-1-ил-1,4-дигидро-2H-пирано[4'',3'':4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин (Vд). Выход 0,95 г (95 %); т.пл. 194 – 195 °С. R_f 0,76. ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,37 (с, 6H, 2CH₃), 1,95 – 2,01 (м, 4H, 3,4-CH₂ пирролидин), 3,42 (с, 2H, 1-CH₂), 3,64 – 3,70 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,77 (т, 2H, J 7,3 Гц, SCH₂), 4,31 (т, 2H, J 6,2 Гц, OCH₂), 4,83 (с, 2H, 4-CH₂), 6,85 – 6,94 (м, 3H, Ar), 7,19 – 7,26 (м, 2H, Ar), 8,85 (с, 1H, 10-CH).

Экспериментальная биологическая часть

Исследование противосудорожной активности производных конденсированных тиенопиримидинов проводили на белых лабораторных мышках обоего пола

Антикоррозивная активность, миорелаксация и токсичность соединений Пб, Шб, д, е и этосуксимида

Соединение	Антагонизм с коразолом (ЭД ₅₀), мг/кг*	Миорелаксация (ТД ₅₀), мг/кг*	ЗИ	Острая суточная токсичность (ЛД ₅₀), мг/кг*	ТИ
Пб	130 (186,7 – 195)**	580 (483 – 696)**	4,5	780 (578 – 1053)**	6,0
Шб	72 (41,2 – 126)**	300 (248 – 363)**	4,0	370 (208 – 481)**	5,0
Шд	160 (128 – 200)**	480 (384 – 600)**	3,0	750 (564 – 998)**	4,7
Ше	120 (92 – 156)**	475 (380 – 594)**	4,0	620 (496 – 775)**	5,0
Этосуксимид	155 (117 – 204,5)**	520 (412,6 – 655,2)**	3,4	1325 (1200 – 1460)**	8,5

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

массой 18 – 25 г. Использовали модели судорог, вызванных коразолом, электрическим током, а также никотином [6 – 8]. О противосудорожной и прогностической транквилизирующей активности соединений судили по предупреждению 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 н-холинолитическом эффекте судили по предохранению от никотиновых тонических судорог. Никотин вводили животным внутрибрюшинно в дозе 8 мг/кг.

Вещества вводили внутрибрюшинно в дозе 25, 50, 75, 100 и 200 мг/кг в виде взвеси в карбоксиметилцеллюлозе с Твин-80 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 этосуксимида (“Pfizer”, Италия) [9], который вводили мышам внутрибрюшинно в дозах 25 – 300 мг/кг. Изучены также острая суточная токсичность и миорелаксантное (нейротоксическое) действие соединений в дозах 200 – 1500 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Миорелаксацию исследовали по тесту “вращающегося стержня” у мышей [6]. С этой целью мышам 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 ($ЭД_{50}$), 50 % нейротоксических ($ТД_{50}$) и 50 % летальных ($ЛД_{50}$) доз проведена по Литчфильду и Уилкоксона [10]. Вычисляли терапевтические ($ТИ = ЛД_{50}/ЭД_{50}$) и защитные ($ЗИ = ТД_{50}/ЭД_{50}$) индексы синтезированных соединений и этосуксимида.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований показали, что изученные соединения не оказывают влияния на судорожное действие МЭШ и не предупреждают никотиновые судороги

в указанных дозах. Однако у части соединений выявлен антагонизм с коразолом. В таблице представлено антикоразоловое действие активных соединений, а также значения $ТД_{50}$ и $ЛД_{50}$ этих веществ.

Надо отметить, что по антагонизму с коразолом соединения не уступают этосуксимида. Миорелаксация и защитные индексы соединений по сравнению с аналогом находятся примерно на одинаковых уровнях, а по острой суточной токсичности и терапевтическому индексу уступают этосуксимида. Среди изученных производных конденсированных тиенопиримидинов активными оказались соединения IIIб, IIIд, IIIе.

Таким образом, у конденсированных тиено[3,2-*d*]-пиримидинов выявлена противосудорожная активность по антагонизму с коразолом, что дает основание для продолжения исследования нейротропных свойств в этом ряду соединений с целью дальнейшего поиска новых активных препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГКН МОН Республики Армении в рамках программ “Поддержка аспирантов и молодых соискателей — 2013” № “14A-1d₄₃” и научного проекта № SCS “13 – 3D 145”.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. G. Edie, R. E. Hackler, E. V. Krumkains, *Eur. Pat. Appl.*, Ep. 49; *Chem. Abstr.*, **116**, 128957y (1992).
2. J. Taltavull, J. Serrat, J. Gracia, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 4946 – 4956 (2011).
3. M. Modica, G. Romeo, L. Materia, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 3891 – 3896 (2004).
4. Е. Г. Пароникян, Ш. Ф. Акопян, А. С. Норавян, и др., *Хим.-фарм. журн.*, **43**(3), 17 – 21 (2009); *Pharm. Chem. J.*, **43**(3), 139 – 143 (2005).
5. В. Г. Карцев (ред.), *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты*, т. 1, МБФНП, Москва, (2014), сс. 369 – 372.
6. H. G. Vogel and W. H. Vogel (eds.), in: *Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays*, Springer, Berlin & New-York (2008), pp. 569 – 874.
7. W. Losohar, D. Schmidt, *Epilepsy Res.*, **2**, 145 – 181 (1988).
8. E. A. Swinyard, in: *Experimental models of Epilepsy*, Raven press, New-York (1992), pp. 433 – 458.
9. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2010), с. 1216.
10. J. T. Litchfield, F. A. Wilcoxon, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **96**, 99 – 113 (1949).

Поступила 16.10.14

SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF 5-PYRROLIDIN-1-YL-PYRANO-[4,3:4',5']-PYRIDO[3',2':4,5]THIENO[3,2-*d*]PYRIMIDINE DERIVATIVES

Sh. Sh. Dashyan, E. G. Paronikyan, A. S. Noravyan, and R. G. Paronikyan

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, 375014 Armenia

A new method has been developed for the synthesis of amino-, alkoxy-, and alkylsulfanyl-containing derivatives of pyrano[4,3:4',5']pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidines based on 8-chloro-2,2-dimethyl-5-pyrrolidin-1-yl-1,4-dihydro-2H-pyrano[4,3:4',5']pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine. The anticonvulsant activity of the synthesized compounds was evaluated.

Keywords: alkoxyprido[2,3-*b*]thieno[3,2-*d*]pyrimidines; aminopyrido[2,3-*b*]thieno[3,2-*d*]pyrimidines; ethosuccimide; anticonvulsant activity.