

В. В. Дабаяева^{1*}, М. Р. Багдасарян¹, А. С. Норабян¹, Ж. В. Казарян²,
И. А. Джагацпанян¹, И. М. Назарян¹, А. Г. Акопян¹

СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО[3,4-*b*]ФУРО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна, 0014, Ереван, пр. Азатутяна, 26;
e-mail: valya.dabayeva@mail.ru

² ФГУП ГосНИИгенетика, 117545, Россия, 1-й Дорожный пр., 1, Москва

Разработаны новые методы получения производных пирано[3,4-*b*]фуоро[2,3-*b*]пиридина на основе 7,7-диметил-2-оксо-3-циано-1,2,7,8-тетрагидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]пиридина. Исследована их нейротропная активность.

Ключевые слова: синтез; пирано[3,4-*b*]фуоро[2,3-*b*]пиридин; нейротропная активность.

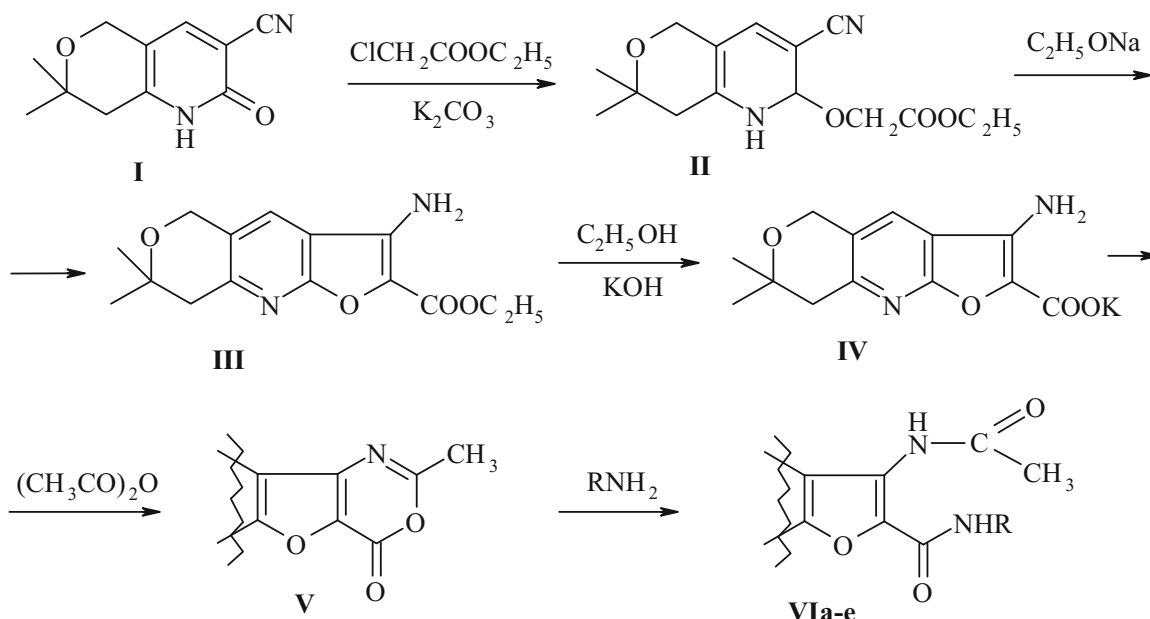
Основываясь на том, что конденсированные тиеноаналоги фуоропиримидинов обладают ценными биологическими свойствами, в том числе высокой противосудорожной и транквилизирующей активностью [1, 2], представляло интерес изучить свойства аналогичных производных, содержащих фурановое кольцо.

С этой целью нами разработан метод получения производных пирано[3,4-*b*]фуоро[2,3-*b*]пиридина на основе 7,7-диметил-2-оксо-3-циано-1,2,7,8-тетрагидро-5*H*-пирано[4,3-*b*]пиридина (**I**) [3]. Взаимодействием **I** с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты был синтезирован эфир **II**, который при кипячении в алкоголяте циклизуется в аминокэфир конденсированного фуоро[2,3-*b*]пиридина **III**. Гидролизом последнего и последующим кипячением полученной калиевой соли аминокислоты **IV** с уксусным ангидридом синтезирован 2,8,8-триметил-7,10-дигидро-4*H*,8*H*-пирано[4,3-*b*]пиридо[3',2':4,5]фуоро[3,2-*d*][1,3]оксазин-4-он. При изучении взаимодействия последнего с различными первичными аминами оказалось, что после раскрытия ок-

сазинового цикла дальнейшая циклизация не происходит независимо от структуры амина, и получаются амиды **VIa – e**. Следует отметить, что в случае тиенопроизводных в зависимости от структуры аминов образуются различные продукты (в случае стерически затрудненных дальнейшая циклизация не происходит, а в случае незатрудненных идет последующая циклизация с образованием соответствующих тиенопиримидинов [4]). Продукты **VIa – e** даже при длительном нагревании циклизации не подвергаются.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” в вазелиновом масле. ПМР-спектры сняты на спектрометре “Mercury-300” в ДМСО-*d*₆. Масс-спектры получены на приборе “MX-1320” с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системах пиридин — бутанол, 1:3 (соединение **V**) и пиридин — бутанол, 1:1 (соединения



VIa: R = -C₄H₉; **b:** R = -C₆H₁₃; **в:** R = -CH₂C₆H₅; **г:** R = -(CH₂)₂C₆H₅; **д:** R = -C₆H₁₁; **е:** R = -(CH₂)₂-3,4-(OCH₃)₂C₆H₃

VIa – e); проявитель — пары йода. Данные элементно-го анализа соответствуют рассчитанным значениям.

Этил-2-(7,7-диметил-3-циано-5,8-дигидро-7H-пирано[4,3-b]пиридинил-2-окси)ацетат (II). К раствору 2,04 г (0,01 моль) соединения **I** в 15 мл абсолютно-го диметилформамида добавляют 1,5 г (0,01 моль) по-таша и при перемешивании прикапывают 1,22 г (0,01 моль) этилового эфира хлоруксусной кислоты. Смесь нагревают при 75 °С в течение 2 ч. После охла-ждения содержимое колбы постепенно и при переме-шивании выливают на лед, выпавшие кристаллы от-фильтровывают, промывают водой и перекристаллизо-вывают из спирта. Выход 1,7 г (59,4 %), т. пл. 86 – 87° (этанол). R_f 0,75. $C_{15}H_{18}N_2O_4$. ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 1580, 1620 (аром.); 1680 (C=O); 2240 (CN). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,26 [с, 6H, $-(CH_3)_2$], 1,27(т, 3H, J 7,1 Гц, O-CH₂-CH₃), 2,69 (с, 2H, 8-CH₂), 4,19 (к, 2H, J 7,1 Гц O-CH₂-CH₃), 4,66 (с, 2H, 5-CH₂), 4,93 (с, 2H, O=C-CH₂), 7,88 (с, 1H, 4-CH).

3-Амино-7,7-диметил-2-этоксикарбонил-5,8-ди-гидро-7H-пирано[3,4-b]фууро[2,3-b]пиридин (III). К этилату натрия, приготовленному из 0,28 г (0,012 моль) натрия и 45 мл абсолютного этанола, при-бавляют 2,9 г (0,01 моль) соединения **II** и смесь пере-мешивают при 50 °С в течение 1 ч. Затем кипятят 10 мин и после охлаждения добавляют воду. Выпа-вшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом. Выход 1,8 г (62,1 %), т. пл. 222 – 223 °С (этанол). R_f 0,58. $C_{15}H_{18}N_2O_4$. ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 1540, 1580 (аром.); 3180, 3280, 3410 (NH₂). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,29 [с, 6H, $-(CH_3)_2$], 1,41 (т, 3H, J 7,1 Гц, CH₂-CH₃), 2,86 (с, 2H, 8-CH₂), 4,33 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH₂), 4,82(с, 2H, 5-CH₂), 6,15(с, 2H, NH₂), 7,99 (с, 1H, 4-CH).

Калиевая соль 3-амино-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-b]фууро[3,2-e]пиридин-2-карбоновой кислоты (IV). Смесь 1,7 г (0,03 моль) гидроксида ка-лия в 40 мл абсолютного этанола нагревают при пере-мешивании до растворения щелочи. После охлажде-ния добавляют 2,9 г (0,01 моль) соединения **III** и ос-тавляют на 6 дней. На шестой день температуру смеси 2 раза при перемешивании доводят до 60 °С. На сле-дующий день кристаллы отфильтровывают, тщатель-но промывают абсолютным этанолом, сушат. Выход 2,11 г (70,5 %), т. пл. > 350 °С (с разл.). $C_{13}H_{13}KN_2O_4$. ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 1550, 1590, 1610 (C=O, C=N); 1680 (C=C); 3150, 3320, 3420 (NH₂). ПМР-спектр, δ ,

м.д.: 1,27 [(с, 6H, (CH₃)₂), 2,80 (с, 2H, CH₂), 4,78 (с, 2H, OCH₂), 5,38 (м, 2H, NH₂), 7,70 (с, 1H, 4-CH).

2,8,8-Триметил-7,10-дигидро-4H,8H-пирано[4,3-b]-пиридо[3',2':4,5]фууро[3,2-d][1,3]оксазин-4-он (V). Смесь 3,0 г (0,01 моль) соединения **IV** и 10 мл уксу-сного ангидрида кипятят в течение 3 ч. Выпавшие кри-сталлы после охлаждения отфильтровывают, промы-вают водой, спиртом и сушат. Выход 1,9 г (65,3 %), т. пл. 215 – 216 °С (этанол). R_f 0,62. $C_{15}H_{14}N_2O_4$. ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 1560, 1590, 1620 (C=C, C=N); 1750 (C=O, лактон). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,33 [с, 6H, (CH₃)₂], 2,48 (с, 3H, 2-CH₃), 2,99 (с, 2H, 7-CH₂), 4,90 (с, 2H, OCH₂), 8,12 (с, 1H, 11-CH).

3-Ацетиламино-7,7-диметил-5,8-дигидро-7H-пи-рано[4,3-b]фууро[3,2-e]пиридин-2-(N-изобутил)кар-боксамид (VI). Смесь 2,9 г (0,01 моль) соединения **V**, 1,5 г (0,02 моль) изобутиламина, 30 мл диоксана и 5 мл воды кипятят в течение 5 ч. Растворители отгоня-ют, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промыва-ют водой, эфиром, сушат. Выход 2,3 г (63,2 %), т. пл. 131 – 132 °С (этанол). R_f 0,59. $C_{19}H_{25}N_3O_4$. ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 1525, 1550, 1590 (аром., C=C, C=N, сопр.); 1650, 1660 (C=O); 3340, 3350 (NH). ПМР-спектр, δ , м.д.: 0,94 [д, J 6, 7 Гц, 6H, CH(CH₃)₂], 1,93 [м, 1H, CH(CH₃)₂], 1,29 [с, 6H, (CH₃)₂], 2,21 (с, 3H, COCH₃), 2,86 (с, 2H, CH₂), 3,12 (м, 2H, NCH₂), 4,85 (с, 2H, OCH₂), 8,41 (с, 1H, 4-CH), 8,57 (т, J 5,9 Гц, 1H, NHCH₂), 10,33 (с, 1H, NH). Аналогично получают со-единения **VIb – e** (табл. 1). ПМР-спектр, δ , м.д., **VIb**: 0,92 (т, J 6,4 Гц, 3H, CH₂CH₃), 1,30 [с, 6H, (CH₃)₂], 1,29 – 1,39 [м, 6H, (CH₂)₃CH₃], 1,57 (м, 2H, NHCH₂CH₂), 2,21 (с, 3H, COCH₃), 2,86 (с, 2H, 8-CH₂), 3,29 (м, 2H, NHCH₂), 4,85 (с, 2H, OCH₂), 8,41 (с, 1H, 4-CH), 8,55 (т, J 5,5 Гц, 1H, NHCH₂), 10,33 (с, 1H, NH). **VIв**: 1,29 [с, 6H, (CH₃)₂], 2,21 (с, 3H, COCH₃), 2,86 (с, 2H, 8-CH₂), 4,48 (д, J 6,1 Гц, 1H, NHCH₂), 4,85 (с, 2H, OCH₂), 7,19 – 7,35 (м, 5H, C₆H₅), 8,39 (с, 1H, 4-CH), 9,18 (т, J 6,1 Гц, 1H, NHCH₂), 10,27 (с, 1H, NH). **VIг**: 1,30 [с, 6H, (CH₃)₂], 2,22 (с, 3H, COCH₃), 2,86 (с, 2H, 8-CH₂), 2,89 (м, 2H, NCH₂CH₂), 3,53 (м, 2H, NCH₂), 4,85 (с, 2H, OCH₂), 7,12 – 7,29 (м, 5H, C₆H₅), 8,40 (с, 1H, 4-CH), 8,71 (т, J 5,5 Гц, 1H, NHCH₂), 10,31 (с, 1H, NHCOCH₃). **VI д**: 1,14 – 1,52 (м, 5H), 1,66 (м, 1H) и 1,76 – 1,89 (м, 4H, C₆H₁₁), 1,29 [с, 6H, (CH₃)₂], 2,20 (с, 3H, COCH₃), 2,85 (с, 2H, 8-CH₂), 3,80 (м, 1H, NH), 4,84

Таблица 1
Характеристики соединений **VIb – e**

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С*	R_f	Брутто-формула
VIb	64,5	125 – 126	0,63	$C_{21}H_{29}N_3O_4$
VIв	63,3	129 – 130	0,60	$C_{22}H_{23}N_3O_4$
VIг	64,2	141 – 142	0,58	$C_{23}H_{25}N_3O_4$
VIд	55,7	219 – 220	0,65	$C_{21}H_{27}N_3O_4$
VIe	57,3	126 – 127	0,55	$C_{25}H_{29}N_3O_7$

* Перекристаллизация из этанола.

Таблица 2
Сравнительная антикорозоловая активность соединений **VIa – д** и диазепам

Соединение	Антагонизм с коразолом (ЭД ₅₀), мг/кг	Соединение	Антагонизм с коразолом (ЭД ₅₀), мг/кг
VIa	35 (16,6 – 70,2)	VIг	30 (19,3 – 46,5)
VIб	35 (16,6 – 70,2)	VIд	35 (16,6 – 70,2)
VIв	30 (19,3 – 46,5)	Диазепам	0,51 (0,39 – 0,69)

В скобках — уровни вероятности при $p = 0,05$.

(с, 2H, OCH₂), 8,25 (д, J 7,7 Гц, 1H, NHCH), 8,39 (с, 1H, 4-CH). **VI e**: 1,29 [с, 6H, (CH₃)₂], 2,21 (с, 3H, COCH₃), 2,81 (м, 2H, NHCH₂CH₂), 2,86 (с, 2H, 8-CH₂), 3,51 (м, 2H, NHCH₂), 3,76 (с, 3H, OCH₃), 3,78 (с, 3H, OCH₃), 4,85 (с, 2H, OCH₂), 6,70 – 6,78 (м, 3H, 4-C₆H₃), 8,39 (с, 1H, 4-CH), 8,65 (т, J 5,8 Гц, 1H, NHCH₂), 10,30 (с, 1H, NH).

Экспериментальная биологическая часть

Противосудорожную активность 6 соединений **VIa – e** оценивали в опытах на 95 белых мышах массой 18 – 24 г по предотвращению клонического компонента судорог, вызываемых подкожными введениями коразола (90 мг/кг) [2, 5]. Соединения вводили в дозах 25, 50 и 100 мг/кг внутривентриально в виде суспензии в карбоксиметилцеллюлозе с твин-80 за 45 мин до введения коразола. Препаратом сравнения служил известный анксиолитик диазепам, который вводили внутривентриально в дозах 0,1, 0,3, 1 мг/кг. Нежелательные побочные эффекты соединений исследовались у этих животных по методике “вращающегося стержня” [4, 5].

Для суждения о седативном, активирующем и противотревожном действии отобранных соединений **VIb** и **VIg** и диазепама оценивали ориентировочно-исследовательскую активность у 48 белых крыс массой 120 – 140 г обоего пола в условиях “открытого поля”. Для этого использовали установку, дно которой разделено на квадраты с отверстиями (ячейками). Опыты проводили в дневное время при естественном освещении. В течение 5 мин эксперимента оценивали седативное и активирующее действие по количеству горизонтальных (пересечение квадратов) и вертикальных перемещений (подъем на задние лапы), анксиолитическое действие — по количеству исследованных ячеек у животных опытных и контрольных групп [6 – 8]. Соединения вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг, а препарат сравнения диазепам — в дозе 2 мг/кг. Соединения и диазепам вводили внутривентриально в виде

суспензии в карбоксиметилцеллюлозе с твин-80 за 45 мин до начала тестирования. Контрольным животным вводили эмульгатор в том же объеме. Количество опытов на этой модели для каждого соединения, диазепама и контроля составляло 8.

Выраженность противосудорожного действия оценивали по величине эффективной дозы (ЭД₅₀, мг/кг), предотвращающей клонический компонент коразоловых судорог у 50 % мышей. При исследовании поведенческой активности у крыс полученные результаты выражались в виде значений средней арифметической и её доверительных интервалов для испытуемых препаратов при уровнях вероятности $p = 0,05$ [6].

Результаты исследований показали, что все карбоксамиды **VIa – e** обладают антикоразоловой активностью, проявляющейся уже в дозе 25 мг/кг. Величины эффективных доз (ЭД₅₀) составляли у животных в среднем 30 – 35 мг/кг (табл. 2). Исключение составило соединение **VIe**, снижение дозы которого до 25 мг/кг приводило к потере эффективности. Наиболее активными из изученных веществ оказались **VIb** и **VIg**. Побочные нежелательные эффекты в виде нарушений координации движений, миорелаксации и гибели мышечных волокон от исследуемых соединений в эффективной дозе 50 мг/кг не наблюдались. Препарат сравнения диазепам предотвращал судороги у 50 % мышей в дозе 0,5 мг/кг, в которой также отмечались побочные эффекты (табл. 2).

Изучение влияния соединений **VIb** и **VIg** в дозе 50 мг/кг на параметры поведения крыс в условиях “открытого поля” показало тенденцию к повышению обследований ячеек, увеличению числа горизонтальных и вертикальных передвижений в сравнении с животными, получающими эмульгатор (контроль) (табл. 3).

Таким образом, впервые у 3-ацетиламино-7,7-диметил-5,8-дигидро-7H-пирано[4,3-*b*]фуоро[3,2-*e*]пиридин-2-(*N*-замещенных)карбоксамидов обнаружены нейротропные свойства. Следует отметить, что у исследуемых соединений антикоразоловый компонент их спектра на модели подкожного введения коразола сходен с диазепамом, хотя и менее выражен. Это может иметь прогностическое значение для транквилизирующей активности соединений. При анализе исследовательского поведения крыс интенсификация обследования ячеек, подобно диазепаму, свидетельствует об анксиолитическом эффекте. Следует подчеркнуть, что в изучаемой дозе в условиях “открытого поля” указанные соединения лишены седативного эффекта и, наоборот, имеют тенденцию к активации спонтанной двигательной активности (увеличение горизонтальных и вертикальных перемещений). Полученные данные позволяют предполагать наличие анксиолитической активности у новых производных 3-ацетиламино-7,7-диметил-5,8-дигидро-7H-пирано[4,3-*b*]фуоро-[3,2-*e*]пиридин-2-(*N*-замещенных)карбоксамидов, которая сочетается с активирующим компонентом действия. Результаты исследований обуславливают перспективность дальнейшего исследования нейротропных свойств в новом ряду соединений.

Таблица 3

Сравнительная исследовательская активность соединений **VIb** и **VIg** и диазепама

Соединение	Количество		
	горизонтальных перемещений	вертикальных перемещений	обследованных ячеек
VIb	26,8 (17,6 – 36,0)*	6,9 (3,5 – 10,3)	3,2 (1,9 – 4,5)
VIb	44,6 (35,4 – 53,8)	8,9 (6,8 – 10,9)	6,5 (5,2 – 7,8)
VIg	26,8 (17,6 – 36,0)	6,9 (3,5 – 10,3)	3,2 (1,9 – 4,5)
VIg	63,3 (52,7 – 73,9)	10,6 (9,3 – 12,1)	6,3 (5,4 – 7,2)
Контроль	18,6 (13,7 – 23,5)	1,1 (0,7 – 1,5)	0,1 (0,09 – 0,11)
Диазепам	33,6 (29,4 – 37,8)	6,4 (5,4 – 7,4)	5,0 (3,7 – 6,3)

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

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 (2009).
2. А. П. Мкртчян, С. Г. Казарян, А. С. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(9), 15 – 19 (1998); *Pharm. Chem. J.*, **32**(9), 469 – 473 (2009).
3. В. В. Дабаева, С. Г. Пилюсян, Б. Д. Енокян и др., *Арм. хим. ж.*, **41**(11), 687 – 692 (1998).
4. В. В. Дабаева, М. Р. Багдасарян, А. С. Норавян, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 5, 770 – 775 (2011).
5. H. G. Vogel, W. H. Vogel (Eds.), in: *Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays*, Springer, Berlin and New-York (1997), pp. 246 – 350.
6. И. А. Джагацпаян, А. Б. Асрян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 1, 5 – 8 (1994).
7. G. Dawson, M. D. Tricklebank, *TIPS*, **16**, 33 – 36 (1995).
8. S. E. File, *Behav. Brain. Res.*, **58**, 199 – 202 (1993).

Поступила 19.02.15

SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY OF NEW PYRANO[3,4-*b*]FURO[2,3-*b*]PYRIDINES

V. V. Dabaeva^{1*}, M. R. Bagdasaryan¹, A. S. Noravyan¹, Zh. V. Kazaryan², I. A. Dzhagatspanyan², I. M. Nazaryan², 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 State Research Institute of Genetics and Selection of Industrial Microorganisms GosNII Genetika), Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Moscow, 117545 Russia;

* valya.dabayeva@mail.ru

New methods have been developed for the synthesis of pyrano[3,4-*b*]furo[2,3-*b*]pyridine derivatives based on 7,7-dimethyl-2-oxo-3-cyano-1,2,7,8-tetrahydro-5H-pyrano[4,3-*b*]pyridine. A series of newly synthesized compounds were tested for their neurotropic activity.

Keywords: pyrano[3,4-*b*]furo[2,3-*b*]pyridines; synthesis, neurotropic activity.