

С. Н. Сиракян*, Э. К. Акопян, А. Г. Никогосян, Р. Г. Пароникян,
И. А. Джагацпанян, И. М. Назарян, А. Г. Акопян, А. А. Овакимян

СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 7-ЦИКЛОГЕКСИЛ-6,7,8,9-ТЕТРАГИДРО-3H-ПИРАЗОЛО[3,4-с]-2,7- НАФТИРИДИН-1,5-ДИАМИНОВ

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

Разработан метод синтеза новой трициклической гетероциклической системы: 7-циклогексил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[3,4-с]-2,7-нафтиридин-1,5-диаминов на основе 1,3-дихлор-7-циклогексил-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-4-карбонитрила. Исследование биологической активности синтезированных соединений показало, что некоторые из них проявляют выраженные нейротропные свойства.

Ключевые слова: 5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин; пиразоло[3,4-с]-2,7-нафтиридины; нейротропная активность.

Производные 2,7-нафтиридинов в наших исследованиях в области конденсированных гетероциклических соединений занимают особое место. Это обусловлено не только их высокой биологической активностью, о чем свидетельствуют литературные данные [1] и результаты наших исследований [2, 3], а также универсальной растворимостью.

Исходя из того, что конденсированные пиразолы, аннелированные с алицикло[с]пиридинами и пирано(тиопирано)[3,4-с]пиридинами [4–6], проявляют высокую биологическую активность, нами были синтезированы некоторые производные соответствующих систем на основе 2,7-нафтиридинов.

Синтез целевых продуктов проводили на базе 1,3-дихлор-7-циклогексил-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-4-карбонитрила **I** [7]. Так, с учетом различной реакционной способности атомов хлора в 1,3-дихлор-2,7-нафтиридине **I** и в результате тщательного разбора реакционных условий нам удалось осуществить нуклеофильное замещение атома хлора только в положении 1 пиридинового цикла с получением моноаминозамещенных производных 2,7-нафтиридина **IIa–н** [7]. В частности, при проведении реакции аминирования 1,3-дихлоропроизводного **I** в низкипящем растворителе (метаноле) с использованием квазистехиометрического соотношения субстрата и амина (1:2,2) синтезированы 1-амино-3-хлор-7-циклогек-

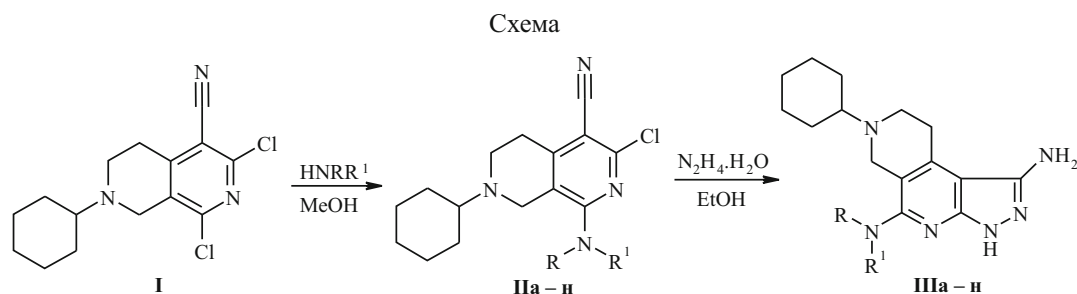
сил-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-4-карбонитрилы **IIa–н** [7]. Это обстоятельство дало возможность, варьируя заместителем в положении 1 пиридинового цикла, получить множество перспективных в биологическом аспекте производных 2,7-нафтиридина. Наличие в пиридиновом кольце удобных вицинальных функциональных групп позволило осуществить реакцию циклизации последних. Так, 1-амино-3-хлор-2,7-нафтиридины **IIa–н** при взаимодействии с гидразингидратом в этаноле циклизованы в целевые продукты — 7-циклогексил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[3,4-с]-2,7-нафтиридин-1,5-диамины **IIIa–н** с высокими выходами (схема, табл. 1).

Структуры полученных пиразоло[3,4-с]-2,7-нафтиридинов **IIIa–н** доказаны современными физико-химическими методами исследования.

Изучение биологической активности всех синтезированных соединений показало, что некоторые из них (**IIIв, д, й, м**) обладают выраженным психотропным действием.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. ¹H ЯМР спектры получены на приборе Varian Mercury 300VX в ДМСО-d₆. ТСХ проведена на пластинках “Silufol UV-254” в сис-



II, III, a: R + R¹ = -(CH₂)₄-, **b:** R + R¹ = -(CH₂)₅-, **в:** R + R¹ = -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, **г:** R + R¹ = -(CH₂)₂NCH₃(CH₂)₂-, **д:** R + R¹ = -(CH₂)₂NC₂H₅(CH₂)₂-,
е: R + R¹ = -(CH₂)₂CHCH₃(CH₂)₂-, **ж:** R = R¹ = C₂H₅-, **з:** R = H, R¹ = CH₂CH₂N(CH₃)₂-, **и:** R = H, R¹ = морфолиноэтил-, **й:** R = H, R¹ = морфолинопропил-,
к: R = H, R¹ = (CH₂)₃OCH₃-, **л:** R = H, R¹ = CH₂CH₂OCH₂CH₂OH-, **м:** R = H, R¹ = CH₂CH₂C₃H₃-*м, л*-OCH₃-, **н:** R = H, R¹ = Ph.

теме: этанол — хлороформ (2:1), (**Ша** – **н**), проявитель — пары йода. Найденные величины элементных анализов соответствуют брутто-формулам.

5-(R,R¹-Амино)-7-циклогексил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пиразоло[3,4-с]-2,7-нафтиридиин-1-амины (Ша – н). Общая методика. Смесь 0,01 моль хлорпроизводного **II** и 0,1 моль гидразингидрата в 50 мл абсолютного этанола кипятят в течение 6 ч. Этанол и излишек гидразингидрата отгоняют, к остатку прибавляют 50 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} . **Ша** – **н**: 3150 – 3450 (NH, NH₂). ¹H ЯМР спектр, δ , м.д., **Ша**: 1,08 – 1,96 (м, 14H, 7CH₂, C₆H₁₁, C₄H₈N), 2,38 – 2,51 (м, 1H, CH-C₆H₁₁), 2,81 (т, 2H, J 5,7 Гц, NCH₂CH₂), 3,12 (т, 2H, J 5,7 Гц, NCH₂CH₂), 3,41 – 3,48 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,54 (с, 2H, NCH₂), 4,38 (с, 2H, NH₂), 11,02 (с, 1H, NH), **Шб**: 1,05 – 1,91 (м, 16H, 8CH₂, C₆H₁₁, C₅H₁₀N), 2,32 – 2,43 (м, 1H, CH-C₆H₁₁), 2,79 (т, 2H, J 5,8 Гц, NCH₂CH₂), 2,97 – 3,05 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,09 (т, 2H, J 5,8 Гц, NCH₂CH₂), 3,54 (с, 2H, NCH₂), 4,78 (с, 2H, NH₂), 11,43 (с, 1H, NH), **Шв**: 1,03 – 1,88 (м, 10H, 5CH₂, C₆H₁₁), 2,32 – 2,41 (м, 1H, CH-C₆H₁₁), 2,78 (т, 2H, J 5,8 Гц, NCH₂CH₂), 2,97 – 3,07 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,10 (т, 2H, J 5,8 Гц, NCH₂CH₂), 3,54 (с, 2H, NCH₂), 3,68 – 3,75 (м, 4H, O(CH₂)₂), 4,80 (с, 2H, NH₂), 11,40 (с, 1H, NH), **Шг**: 1,11 – 1,94 (м, 10H, 5CH₂, C₆H₁₁), 2,29 (с, 3H, NCH₃), 2,38 – 2,50 (м, 1H, CH-C₆H₁₁), 2,83 (т, 2H, J 5,8 Гц, NCH₂CH₂), 3,05 – 3,10 (м, 8H, C₄H₈N), 3,15 (т, 2H, J 5,8 Гц, NCH₂CH₂), 3,55 (с, 2H, NCH₂), 4,48 (с, 2H, NH₂), 11,33 (с, 1H, NH), **Шд**: 1,10 (т, 3H, J 7,2 Гц, NCH₂CH₃), 1,15 – 1,94 (м, 10H, 5CH₂, C₆H₁₁), 2,43 (кв, 2H, J 7,2 Гц, NCH₂CH₃), 2,52 – 2,57 (м, 5H, CH-C₆H₁₁, N(CH₂)₂), 2,82 (т, 2H, J 5,9 Гц, NCH₂CH₂), 3,05 – 3,10 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,15 (т, 2H, J 5,8 Гц, NCH₂CH₂), 3,55 (с, 2H, NCH₂), 4,45 (с, 2H, NH₂), 11,30 (с, 1H, NH), **Ше**: 1,03 (д, 3H, J 6,4 Гц, CHCH₃), 1,14 – 1,94 (м, 15H, 7CH₂, 1CH, C₆H₁₁, C₅H₉N), 2,38 – 2,48 (м, 1H, CH-C₆H₁₁), 2,68 – 2,78 (м, 4H, N(CH₂)₂), 3,14 (т, 2H, J

5,7 Гц, NCH₂CH₂), 3,35 (т, 2H, J 5,7 Гц, NCH₂CH₂), 3,55 (с, 2H, NCH₂), 4,43 (с, 2H, NH₂), 11,23 (с, 1H, NH), **Шж**: 1,03 (т, 6H, J 7,0 Гц, N(CH₂CH₃)₂), 1,05 – 1,91 (м, 10H, 5CH₂, C₆H₁₁), 2,37 – 2,43 (м, 1H, CH-C₆H₁₁), 2,80 (т, 2H, J 5,7 Гц, NCH₂CH₂), 3,04 – 3,17 (м, 6H, N(CH₂CH₃)₂, NCH₂CH₂), 3,55 (с, 2H, NCH₂), 4,79 (с, 2H, NH₂), 11,41 (с, 1H, NH), **Шз**: 1,10 – 1,95 (м, 10H, 5CH₂, C₆H₁₁), 2,26 (с, 6H, N(CH₃)₃), 2,46 – 2,52 (м, 3H, CH-C₆H₁₁, CH₂N(CH₃)₃), 2,76 (т, 2H, J 5,6 Гц, NCH₂CH₂), 3,01 (т, 2H, J 5,6 Гц, NCH₂CH₂), 3,36 (с, 2H, NCH₂), 3,42 – 3,49 (м, 2H, NHCH₂CH₂), 4,28 (с, 2H, NH₂), 5,20 (т, 1H, J 5,0 Гц, NHCH₂CH₂), 10,92 (уш. с, 1H, NH), **Ши**: 1,11 – 1,97 (м, 10H, 5CH₂, C₆H₁₁), 2,44 – 2,50 (м, 5H, CH-C₆H₁₁, N(CH₂)₂), 2,58 (т, 2H, J 6,6 Гц, NHCH₂CH₂), 2,78 (т, 2H, J 5,6 Гц, NCH₂CH₂), 3,02 (т, 2H, J 5,6 Гц, NCH₂CH₂), 3,37 (с, 2H, NCH₂), 3,44 – 3,51 (м, 2H, NHCH₂CH₂), 3,59 – 3,63 (м, 4H, O(CH₂)₂), 4,27 (с, 2H, NH₂), 5,38 (т, 1H, J 4,8 Гц, NHCH₂CH₂), 10,88 (с, 1H, NH), **Шй**: 1,07 – 1,96 (м, 12H, 6CH₂, C₆H₁₁, NHCH₂CH₂), 2,38 – 2,47 (м, 7H, CH-C₆H₁₁, CH₂N(CH₂)₂), 2,77 (т, 2H, J 5,5 Гц, NCH₂CH₂), 3,01 (т, 2H, J 5,5 Гц, NCH₂CH₂), 3,40 (с, 2H, NCH₂), 3,41 – 3,47 (м, 2H, NHCH₂CH₂), 3,62 – 3,66 (м, 4H, O(CH₂)₂), 4,26 (с, 2H, NH₂), 5,72 (т, 1H, J 5,0 Гц, NHCH₂CH₂), 10,86 (с, 1H, NH), **Шк**: 1,11 – 1,96 (м, 12H, 6CH₂, C₆H₁₁, NHCH₂CH₂), 2,45 – 2,50 (м, 1H, CH-C₆H₁₁), 2,76 (т, 2H, J 5,6 Гц, NCH₂CH₂), 3,00 (т, 2H, J 5,6 Гц, NCH₂CH₂), 3,32 (с, 3H, OCH₃), 3,35 (с, 2H, NCH₂), 3,41 – 3,49 (м, 4H, NHCH₂CH₂CH₂), 4,23 (с, 2H, NH₂), 5,49 (т, 1H, J 5,1 Гц, NHCH₂CH₂), 10,85 (с, 1H, NH), **Шл**: 1,13 – 1,95 (м, 10H, 5CH₂, C₆H₁₁), 2,46 – 2,50 (м, 1H, CH-C₆H₁₁), 2,76 (т, 2H, J 5,6 Гц, NCH₂CH₂), 3,01 (т, 2H, J 5,5 Гц, NCH₂CH₂), 3,38 (с, 2H, NCH₂), 3,45 – 3,62 (м, 9H, NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH), 4,29 (с, 2H, NH₂), 5,60 (т, 1H, J 5,1 Гц, NHCH₂CH₂), 10,95 (с, 1H, NH), **Шм**: 1,10 – 1,94 (м, 10H, 5CH₂, C₆H₁₁), 2,39 – 2,48 (м, 1H, CH-C₆H₁₁), 2,75 (т, 2H, J 5,5 Гц, NCH₂CH₂), 2,81 – 2,87 (м, 2H, CH₂C₆H₃), 3,01 (т, 2H, J 5,5 Гц, NCH₂CH₂), 3,31 (с, 2H, NCH₂), 3,54 – 3,62 (м, 2H, NHCH₂), 3,76 (с, 3H, OCH₃), 3,78 (с, 3H, OCH₃), 4,26 (с, 2H, NH₂), 5,40 (т, 1H, J 5,5 Гц, NHCH₂CH₂), 6,69 – 6,79 (м, 3H, C₆H₃), 10,88 (с, 1H, NH), **Шн**: 1,12 – 1,98 (м, 10H, 5CH₂, C₆H₁₁), 2,49 – 2,54 (м, 1H, CH-C₆H₁₁), 2,81 (т, 2H, J 5,5 Гц, NCH₂CH₂), 3,10 (т, 2H, J 5,5 Гц, NCH₂CH₂), 3,63 (с, 2H, NCH₂), 4,36 (с, 2H, NH₂), 6,86 – 6,92 (м, 1H, Ph), 7,19 – 7,25 (м, 2H, Ph),

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений Ша – н

Соединение	Выход, %	T _{пл.} , °C	R _f	Брутто-формула
Ша	78	138 – 139	0,54	C ₁₉ H ₂₈ N ₆
Шб	75	171 – 172	0,60	C ₂₀ H ₃₀ N ₆
Шв	82	267 – 268	0,57	C ₁₉ H ₂₈ N ₆ O
Шг	79	274 – 275	0,63	C ₂₀ H ₃₁ N ₇
Шд	84	207 – 208	0,65	C ₂₁ H ₃₃ N ₇
Ше	73	240 – 242	0,58	C ₂₁ H ₃₂ N ₆
Шж	88	261 – 263	0,61	C ₁₉ H ₃₀ N ₆
Шз	80	173 – 175	0,54	C ₁₉ H ₃₁ N ₇
Ши	71	213 – 214	0,57	C ₂₁ H ₃₃ N ₇ O
Шй	85	140 – 142	0,60	C ₂₂ H ₃₅ N ₇ O
Шк	78	190 – 191	0,65	C ₁₉ H ₃₀ N ₆ O
Шл	72	127 – 128	0,68	C ₁₉ H ₃₀ N ₆ O ₂
Шм	83	122 – 124	0,56	C ₂₅ H ₃₄ N ₆ O ₂
Шн	80	211 – 213	0,62	C ₂₁ H ₂₆ N ₆

Т а б л и ц а 2

Сравнительная антикоразоловая активность соединений Шв, д, й, м и диазепам

Соединение	Антагонизм с коразолом* (ЭД ₅₀ , мг/кг)
Шв	45 (34,6 – 58,5)
Шд	36 (23,8 – 48,2)
Шй	40 (32,0 – 50,0)
Шм	44 (32,6 – 59,4)
Диазепам	0,51 (0,39 – 0,69)

* В скобках уровни вероятности при p = 0,05.

7,41 (с, 1H, NHPh), 7,62 – 7,67 (м, 2H, Ph), 11,08 (с, 1H, NH).

Экспериментальная фармакологическая часть

Нейротропную активность синтезированных соединений — 7-циклогексил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-пирозоло[3,4-с]-2,7-нафтиридин-1,5-диамина **IIIa – н** — исследовали по показателям, характеризующим антиконвульсантную, противотревожную, седативную активность, а также изучали их побочное действие. Изучение нейротропной активности 14 соединений и препарата сравнения диазепама проводили на белых мышах обоего пола массой 18 – 24 г (250 особей) и крысах линии “Вистар” массой 140 – 170 г (40 особей обоего пола).

Об антиконвульсивной и прогностической анксиолитической активности соединений судили по предотвращению клонических подергиваний и клонического компонента судорог, вызываемых у мышей подкожным введением 90 мг/кг коразола (“Acros organics”, New Jersey, USA) [8 – 12]. Каждую дозу соединений изучали на 5 животных. Нежелательные побочные эффекты — центральный миорелаксанта́ный эффект и нарушение координации движений — исследовали по методу “вращающегося стержня” [8, 13, 14]. С этой целью мышей сажали 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.

Исследуемые соединения и препарат сравнения диазепам (Polfa, Польша) для полного растворения вводили мышам в виде суспензии, приготовленной на карбоксиметилцеллюлозе (“Виади-Ингредиенты”, Санкт-Петербург, Россия) с твин-80 (“Ferak Berlin”, Германия) внутривентриально. Вновь синтезированные соединения вводили в диапазоне доз 10 – 50 мг/кг, а диазепам — в дозах 0,1 – 0,3 и 1 мг/кг внутривентриально за 45 мин до введения коразола. Контрольным животным вводили эмульгатор. Статистически определяли 50 % эффективную дозу (ЭД₅₀) испытуемых препаратов по противосудорожному эффекту по методу Литчфильда и Уилкоксона [15].

Седативное, активирующее и противотревожное действие отобранных наиболее активных соединений изучали у крыс в тесте “открытое поле” при исследовании двигательной и ориентировочно-исследовательской активности [16 – 18]. Опыты проводили в дневное время при естественном освещении, оценивая спонтанное поведение каждого животного в течение 5 мин. О седативном и активирующем действии судили по количеству горизонтальных (пересечения квадратов) и вертикальных (подъемы на задние лапы) перемещений, анксиолитический эффект оценивали по количеству обследованных ячеек в опытных и контрольных группах. Количество животных на этой модели составляло по 8 для каждого соединения, контроля и диазепама. Исследуемые соединения и диазепам вводили крысам внутривентриально в виде суспензии, приготовленной на метилкарбоксилцеллюлозе с твин-80 в дозах, не вызывающих побочные нежелательные эффекты (50 и 2 мг/кг соответственно), за 45 мин до помещения в “открытое поле”. Контрольным животным вводили эмульгатор. Результаты обрабатывали статистически при $p = 0,05$.

При исследовании противосудорожного действия обнаружено, что не все синтезированные производные обладали одинаково выраженной антикоразоловой активностью. Так, соединения **IIIa, б, г, е – и, к, л, н** в дозе 50 мг/кг предупреждали коразоловые судороги у 40 % животных. Иные закономерности отмечались у соединений **IIIв, д, й, м**. Все они обладали выраженным противосудорожным действием. Введение мышам соединений, начиная с дозы 25 мг/кг, сопровождалось предупреждением коразоловых судорог, и эффективная доза ЭД₅₀ этих препаратов колебалась от 36 до 45 мг/кг. ЭД₅₀ диазепама по антикоразоловому действию у мышей составила 0,51 мг/кг (табл. 2).

Побочные нежелательные эффекты исследуемых препаратов — нарушение координации движений и миорелаксация — у мышей в дозе 50 мг/кг не наблюдались, а для диазепама они отмечались в дозе 2,7 (1,4 – 5,5) мг/кг.

В поведенческих опытах с “открытым полем” у крыс контрольной группы количество горизонтальных перемещений составляло 34,8; вертикальных — 9 и количество обследованных ячеек — 2 (табл. 3). Из табл. 3 можно видеть, что отобранные соединения в

Таблица 3

Исследовательская активность соединений IIIв, д, й, м и диазепама

Соединение (доза)	Количество (в абсолютных значениях за 5 мин)*		
	горизонтальных перемещений	вертикальных перемещений	обследованных ячеек
Контроль (эмульгатор)	34,8 ± 12,5	9,0 ± 2,57	2,0 ± 0,9
IIIв (50 мг/кг)	25,5 ± 3,6	5,0 ± 1,8	3,3 ± 1,6
IIIд (50 мг/кг)	24,2 ± 9,6	5,2 ± 1,7	2,3 ± 1,5
IIIй (50 мг/кг)	19,0 ± 6,3	2,0 ± 1,2	3,1 ± 1,4
IIIм (50 мг/кг)	14,3 ± 6,5	3,0 ± 1,4	2,5 ± 1,2
Диазепам (2 мг/кг)	33,6 ± 4,2	8,4 ± 1,7	5,0 ± 1,3

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

дозе 50 мг/кг уменьшают количество горизонтальных перемещений, а среди них соединения **IIIм** и **IIIй** уменьшают выраженно — до 14,3 и 19 соответственно, в отличие от диазепама, который в дозе 2 мг/кг не вызывает изменений. Вертикальные перемещения в сравнении с контролем меняются также значительно, уменьшаются от 1,5 до 3 раз под воздействием отобранных соединений, в отличие от диазепама. Количество обследованных ячеек увеличивается под воздействием отобранных соединений (**IIIв, д, й, м**), но оно статистически незначимо отличается от контроля, тогда как диазепам увеличивает этот показатель значительно. Полученные результаты могут свидетельствовать о проявлении седативного и некоторого антитревожного действия у отобранных соединений и выраженного антитревожного эффекта у диазепама (табл. 3).

Таким образом, у некоторых новых пиразоло-[3,4-с]-2,7-нафтиридинов обнаружены нейротропные свойства. Новые соединения, так же как диазепам, предотвращают возникновение коразоловых клонических подергиваний и судорог у животных. Диазепам значительно превосходит по этому виду действия новые соединения. Все испытуемые соединения в исследованных дозах не вызывают миорелаксацию. Однако, в отличие от транквилизатора диазепама, обладающего выраженным анксиолитическим эффектом в поведенческих экспериментах, в частности в тесте “открытое поле”, изучаемые соединения вызывают своеобразный угнетающий поведенческий седативный эффект. Полученные данные дают основание для продолжения исследований нейротропной активности в этом ряду соединений.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта № 15Т-1D221.

ЛИТЕРАТУРА

1. V. P. Litvinov, S. V. Roman, V. D. Dyachenko, *Rus. Chem. Rev.*, **70**(4), 299 – 320 (2001).
2. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Т. О. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(6), 13 – 15 (1996); *Pharm. Chem. J.*, **30**(6), 365 – 367 (1996).
3. С. Н. Сиракян, Н. А. Тоноянц, А. С. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **48**(4), 10 – 13 (2014); *Pharm. Chem. J.*, **48**(4), 231 – 234 (2014).
4. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(1), 9 – 11 (2001); *Pharm. Chem. J.*, **35**(1), 8 – 10 (2001).
5. Е. Г. Пароникян, С. Н. Сиракян, А. С. Норавян и др., *Ас СССР*, № 1540240 (1988); *Бюл. изобрет.*, № 25, 258 (1995).
6. O. J. Van Linden, C. Farenc, W. H. Zoutman, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **47**, 493 – 500 (2012).
7. С. Н. Сиракян, В. Г. Карцев, Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, *Азотсодержащие гетероциклы*, ICSPF Пресс, Москва (2006), т. 1, сс. 453 – 456.
8. H. G. Vogel and W. H. Vogel (eds.), in: *Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays*, Springer, Berlin and New-York (2008), pp. 569 – 874.
9. W. Loscher, D. Schmidt, *Epilepsy Res.*, **2**, 145 – 181 (1988).
10. E. A. Swinyard, D. P. Purpurea (eds.), in: *Experimental models of Epilepsy*, Raven press, New-York (1972), pp. 433 – 458.
11. К. А. Геворкян, Г. Л. Папаян, С. Г. Чшмаритян, Р. Г. Пароникян, *Хим.-фарм. журн.*, **21**(2), 167 – 170 (1987); *Pharm. Chem. J.*, **21**(2), 95 – 98 (1987).
12. B. Katzung, (ed.), in: *Drugs used in generalized seizures. Basic and Clinical pharmacology*, Large Medical Books / McGraw-Hill (2003).
13. N. W. Dunham, T. S. Miya, *J. Am. Pharm. Ass. Sci.*, **46**(3), 208 – 209 (1957).
14. B. J. Jones, D. J. Roberts, *J. Pharm. Pharmacol.*, **20**(4), 302 – 304 (1968).
15. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медицина, Ленинград (1961), сс. 71 – 93.
16. S. E. File, *Behav. Brain. Res.*, **125**, 151 – 157 (2001).
17. S. C. Stanford, *J. Psychopharmac.*, **21**, 134 – 135 (2007).
18. L. Prut, C. Belzung, *Eur. J. Pharmacol.*, **463**(1 – 3), 3 – 33 (2003).

Поступила 17.08.16

NEW 7-CYCLOHEXYL-6,7,8,9-TETRAHYDRO-3H-PYRAZOLO[3,4-с]-2,7-NAPHTHYRIDINE-1,5-DIAMINE: SYNTHESIS AND NEUROTROPIC ACTIVITY

S. N. Sirakanyan*, E. K. Hakobyan, A. G. Nikoghosyan, R. G. Paronikyan, I. A. Dzhagatspanyan, I. M. Nazaryan, A. G. Akopyan, and A. A. Hovakimyan

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;

* e-mail: shnrr@mail.ru

A method for the synthesis of new tricyclic heterocyclic system of 7-cyclohexyl-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrazolo[3,4-с]-2,7-naphthyridine-1,5-diamines based on the 1,3-dichloro-7-cyclohexyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphthyridine-4-carbonitrile has been elaborated. Investigation of the biological activity of the synthesized compounds showed that some of them exhibit pronounced neurotropic properties.

Keywords: 5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphthyridine; pyrazolo[3, 4-с]-2,7-naphthyridines; neurotropic activity.