

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРИМИДОТИЕНОПИРИДАЗИНОВ

Р. С. ВАРТАНЯН, М. А. ШЕЙРАНЯН, Ж. В. КАЗАРЯН,
А. С. АГАРОНЯН и Н. О. СТЕПАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояз
АН Республики Армения, Ереван

Поступило 11 VI 1991

Осуществлен синтез ранее не описанных пиримидотиенопирридазинов, исходя из полученного ранее 2-амино-5,6-бисметоксикарбонил-3-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидротieno/2,3-d/пиридина. Проведено испытание ряда соединений на фибринолитическую активность и концентрацию фибриногена.

Табл. 1, библиографические ссылки 4.

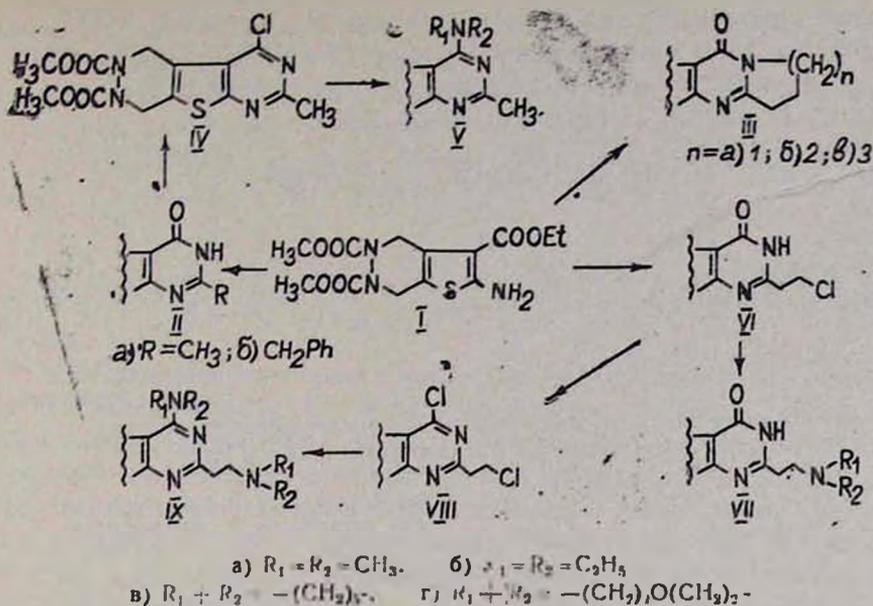
Большое разнообразие производных пиперидина, применяемых в качестве лекарственных препаратов, стимулирует поиск новых биологически активных соединений в родственных рядах соединений и, в частности, в ряду гексагидропирридазинов—практически не изученных азааналогов пиперидина.

Целью настоящей публикации является описание синтеза и результатов биологических испытаний ранее не описанных гексагидропиримидотиенопирридазинов с предполагаемой фибринолитической активностью, характерной для соответствующих структур пиперидинового ряда [1], исходя из полученного ранее 2-амино-5,6-бисметоксикарбонил-3-этоксикарбонил-4,5,6,7-тетрагидротieno/2,3-d/пирридазина [2]. Реализовано взаимодействие последнего с бутиро-, валеро- и капролактамами с получением тетрациклических систем, а также с бензилцианидом и акрилонитрилом с получением искомого соединений. Следует отметить, что при взаимодействии исходного аминоэфира I [2] с акрилонитрилом в результате реакции образуется соответствующее β -хлорэтильное производное (VI), трансформированное далее в β -диалкиламинопериодические (VII).

С целью получения 4-диалкиламинопериодических V, 2-(2-диалкил)-аминопериодических VII, а также 4- и 2-(2-диалкил)аминопериодических IX изучаемых систем осуществлена трансформация исходных соединений в соответствующие хлор- (IV, VI) и дихлор (VII) производные с дальнейшим взаимодействием их с рядом аминов.

Изучено биологическое действие полученных соединений на фибринолитическую активность и концентрацию фибриногена.

Опыты проведены на 200 крысах весом 120—130 г. Каждое соединение изучалось в дозах 2,5; 5,0; 10,0; 15,0 мг/кг, некоторые—в дозах 0,25; 0,5; 1 мг/кг. Фибринолитическая активность изучалась по методу Тульчинского [3], концентрация фибриногена—по методу Рутберга [4].



Как видно из таблицы, наиболее активным является соединение IV, которое повышает фибринолитическую активность на 55% в дозе 0,25 мг/кг. Соединения VI и III в повышают фибринолитическую активность на 50% в дозах 5 и 10 мг/кг, соответственно, соединение IIIa—в дозе 10 мг/кг на 25%. Остальные соединения активности не проявляют. LD₅₀ этих соединений, мг/кг: IV—8,0; VI—35; IIIв—100; IIIa—290.

Таким образом, наибольшую фибринолитическую активность проявляет соединение IV, содержащее в положении 4 пиридинового кольца хлор, а во втором—метильную группу. Активно также соединение (VI), имеющее в пиридиновом кольце 4-оксо и 2-(2-хлорэтильную) группы. Одновременное присутствие 4-хлор и 2-(2-хлорэтильной) групп (VIII) приводит к потере активности. Замена атомов хлора во всех соединениях на аминную функцию также ведет к потере активности.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе «UR-20» в вазелиновом масле, спектры ПМР—на приборе «Varian T-60» (60 МГц) с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС, масс-спектры—на «MX-1320». ТСХ проводили на пластинках «Silufol UV-254» в системах ацетон—гексан, 2:1 (А); ацетон—гексан, 1:1,5 (Б); ацетон—гексан, 1:1 (В). Проявитель—пары йода.

6,7-Бисметоксикарбонил-2-бензил-4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропири-мидо[5',4':4,5]тиено[2,3-d]пиридазин (Пб). Поток сухого газообразного хлористого водорода пропускают через смесь 1,0 г (0,003 моля) аминоэфира I [2] и 0,4 г (0,0035 моля) бензилцианида в 7 мл 1,4-диоксана в течение 5 ч. Реакционную смесь выливают на лед и подщела-

чивают аммиачной водой до pH 7. Осадок промывают водой, отфильтровывают, сушат на воздухе. Получают 1,7 г (58,5%) соединения Пб, т. пл. 265—267° (этанол-хлороформ), R_f 0,48 (В). Найдено, %: С 55,42; Н 4,67; N 13,19; S 8,09. $C_{15}H_{18}N_4O_5S$. Вычислено, %: С 55,07; Н 4,35; N 13,52; S 7,73. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1580 (C_6H_5-); 1660 ($NH-C=O$); 1710 ($N-COOCCH_3$); 3110 и 3180 ($-C-NH-$). Спектр



ПМР (ДМСО), δ , м. д.: 8,67 уш. с. (1Н, NH); 7,30 с (5Н, C_6H_5); 5,4—4,03 м [4Н, $(N-CH_2)_2$]; 3,93 с (2Н, $CH_2-C_6H_5$); 3,67 с (6Н, OCH_3).

Масс-спектр, $M^+ = 114$.

Таблица

Изучение действия соединений на фибринолитическую активность и концентрацию фибриногена в крови у крыс

Группа животных	Условия опыта (мг/кг)	Фибринолитическая активность, %	Концентрация фибриногена, мг. %
Интактное животное	Контроль	11,0 ± 0,5	188,0 ± 5,0
	Соед. IV, 0,25	17,0 ± 2,0 P < 0,01	168,0 ± 6,0 P < 0,05
	Контроль	10,0 ± 0,3	211,0 ± 3,0
	Соед. VI, 5	15,0 ± 1,4 P < 0,001	169,0 ± 7,0 P < 0,001
	Контроль	12,0 ± 0,21	169,0 ± 2,4
	Соед. IIIa, 10	15,0 ± 1,3 P < 0,05	184,0 ± 6,2
	Контроль	11,0 ± 0,3	208,0 ± 14,0
	Соед. IIIb, 10	15,0 ± 1,3 P < 0,001	159,0 ± 4,0 P < 0,01
	Контроль	10,0 ± 0,6	172,0 ± 4,0
	Соед. Vb, 10	9,0 ± 0,5	230,0 ± 7,0
	Контроль	12,0 ± 0,2	187,0 ± 4,0
	Соед. VII, 5	11,0 ± 0,15 P > 0,95	182,0 ± 9,0 P > 0,05
	Контроль	12,0 ± 0,2	187,0 ± 3,0
	Соед. VIII, 10	12,0 ± 0,1 P > 0,05	170,0 ± 6,0
	Контроль	12,0 ± 0,2	187,0 ± 8,0
	Соед. VIIa, 10	11,0 ± 0,4	180,0 ± 7,5
	Контроль	12,0 ± 0,2	187,0 ± 8,0
	Соед. IXa, 10	11,0 ± 0,5	175,0 ± 8,5

6,7-Бисметоксикарбонил-2-(2-хлорэтил)-4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропириמידо[5',4':4,5]тиено[2,3-d]пиридазин (VI). Аналогично 116 из 1,7 г (0,005 моля) аминоэфира I в 5 мл сухого дioxсана и 0,5 г

(0,01 моля) акрилонитрила получено 1,4 г (72%) соединения VI, т. пл. 197° (метанол), R_f 0,68 (A). Найдено, %: С 43,77; Н 3,30; N 15,03; Cl 9,24. $C_{14}H_{15}ClN_4O_5S$. Вычислено, %: С 43,47; Н 3,88; N 14,49; Cl 9,18. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3205 (NH—C—); 1725—1705



(N—C—OCH₃); 1570 (NH—C=O). Спектр ПМР (CDCl₃), δ , м. д.: 9,9 с



(1H, NH). 5,6—4,2 м [4H, (N—CH₂)₂]; 4,0 т [2H, (C—CH₂)₂ ($J=6$ Гц)]; 3,67 с (6H, 2COOCH₃); 3,24 т [2H, =C—CH₂, ($J=6$ Гц)]. Масс-спектр $M^+ = 386$.

2,3-Бисметоксикарбонил-11-оксо-1,2,3,4,8,9-гексагидро-7H-пирроло-1'',2'':1',2'/пиримидо[5',4'-4,5/тиено[2,3-d/пиридазин (IIIa). К смеси 1,7 г (0,005 моля) аминозэфира I, 0,5 г (0,0055 моля) бутиролактама и 3,7 мл абс. дихлорэтана при охлаждении добавляют 0,5 мл хлорокиси фосфора. Реакционную смесь кипятят 20 мин, охлаждают, добавляют 0,6 г ацетата натрия в 3,6 мл воды. Кипятят 20 мин, охлаждают, отделяют органический слой. Водный слой экстрагируют дихлорэтаном. Объединенные экстракты промывают водой, сушат сульфатом магния. После отгонки дихлорэтана осаждают метанолом. Осадок фильтруют, сушат на воздухе. Получено 1,4 г (76%) соединения IIIa, т. пл. 217—218° (этанол), R_f 0,39 (A). Найдено, %: С 48,95; Н 4,95; N 14,75; S 9,15. $C_{15}H_{16}N_4O_5S$. Вычислено, %: С 49,45; Н 4,40; N 15,38; S 8,79. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1700, 1720 (NC—OCH₃); 1670 (—N—C=O).



Спектр ПМР (CDCl₃), δ , м. д.: 5,57—3,9 м [6H, (N—CH₂)₃]; 3,67 с (6H, OCH₃); 3,3—2,97 м (2H, =C—CH₂); 2,6—2,0 м (2H, CH₂—). Масс-спектр, $M^+ = 361$.

2,3-Бисметоксикарбонил-12-оксо-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидропиридо-[1'',2'':1',2'/пиримидо[5',4'-4,5/тиено[2,3-d/пиридазин (IIIб). Аналогично из 1,7 г (0,005 моля) соединения I, 0,5 г (0,0055 моля) валеролактама и 0,5 мл хлорокиси фосфора в 3,7 мл абс. дихлорэтана получают 1,2 г (62%) соединения IIIб, т. пл. 154—156° (абс. этанол), R_f 0,64 (A). Найдено, %: С 50,19; Н 5,10; N 14,10; S 8,77. $C_{16}H_{18}N_4O_5S$. Вычислено, %: С 50,79; Н 4,76; N 14,81; S 8,47. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1710, 1730 (NCOCH₃); 1580 (N—C=O). Спектр ПМР



(CDCl₃), δ , м. д.: 5,57—3,8 м [6H, (N—(CH₂)₃)]; 3,67 с (6H, OCH₃); 3,0—2,7 м (2H, =C—CH₂—); 2,0—1,7 м [4H, (CH₂)₂]. Масс-спектр, $M^+ = 373$.

2,3-Бисметоксикарбонил-13-оксо-1,2,3,4,8,9,10,11-октагидро-7H-пирридазо[5'',4'':4',5'/тиено[2',3':4,5/пиримидо[1,2-a/азепин (IIIв). Аналогично из 3,4 г (0,01 моля) соединения I, 1,2 г (0,011 моля) капролактама и 1 мл хлорокиси фосфора получают 2,7 г (68,8%) соединения IIIв, т. п. 184—186° (абс. этанол), R_f 0,65 (B). Найдено, %: С 52,54; Н 5,39; N 14,80; S 8,00. $C_{17}H_{20}N_4O_5S$. Вычислено, %: С 52,04; Н 5,10;

N 14,29; S 8,16. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1705; 1720 (N—COOCH₃); 1670 (N—C=O). Спектр ПМР (CDCl₃), δ , м. д.: 5,57—4,20 м [6H, (N—CH₂)₃]; 3,73 с (6H, OCH₃); 3,20—2,80 м (2H, =C—CH₂—); 2,0—1,6 уш. с. [6H, (CH₂)₃]. Масс-спектр, $M^+ = 292$.

6,7-Бисметоксикарбонил-2-метил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[2,3-d]пиридазин (IV). Смесь 1,5 г (0,0044 моля) соединения IIa, 20 мл хлорокиси фосфора кипятят в течение 4 ч. Избыток хлорокиси фосфора отгоняют, после охлаждения добавляют 15 мл воды. Образовавшиеся кристаллы фильтруют, тщательно промывают водой, сушат на воздухе. Получают 1,3 г (85,2%) соединения IV, т. пл. 142—143° (петролейный эфир), R_f 0,45 (A). Найдено, %: C 43,50; H 3,83; Cl 9,56; N 15,29; S 9,21. C₁₃H₁₃ClN₄O₄S. Вычислено, %: C 43,76; H 3,65; Cl 9,96; N 15,71; S 8,98. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1730; 1790 (C=O карб.); 1595 (C=C); 1580 (C=N). ПМР спектр, (CDCl₃), δ , м. д.: 5,57—4,23 м [4H, (N—CH₂)₂]; 3,67 с (6H, OCH₃); 2,68 с (3H, CH₃). Масс-спектр, $M^+ = 356$.

6,7-Бисметоксикарбонил-2-метил-4-диметиламино-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[2,3-d]пиридазин (Va). В 1,0 г (0,0027 моля) соединения IV, растворенного в 20 мл ацетона, пропускают диметиламин, контролируя по ТСХ полное протекание реакции. После удаления ацетона осаждают эфиром. Осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Получают 0,4 г (78,6%) соединения Va, т. пл. 154—155° (этанол), R_f 0,54 (B). Найдено, %: C 48,86; H 5,35; N 19,41; S 9,21. C₁₅H₁₉N₅O₄S. Вычислено, %: C 49,29; H 5,25; N 19,17; S 8,78. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1730, 1710 (C=O карб.), 1670 (C=N); 1600 (C=C). ПМР спектр (CDCl₃) δ , м. д.: 5,50—4,00 м [4H (N—CH₂)₂]; 3,80 с; 3,67 с [6H, (OCH₃)₂]; 3,00 с [6H, N—(CH₃)₂]; 2,58 с (3H, CH₃). Масс-спектр, $M^+ 365$.

6,7-Бисметоксикарбонил-2-метил-4-диэтиламино-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[2,3-d]пиридазин (Vb). К раствору 0,9 г (0,0025 моля) соединения IV в 20 мл ацетона добавляют 0,4 г (0,005 моля) диэтиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре, отфильтровывают. После удаления ацетона осаждают эфиром, осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Получают 0,8 г (81,6%) соединения Vb, т. пл. 103—104° (петролейный эфир), R_f 0,56 (B). Найдено, %: C 51,62; H 5,45; N 17,50; S 8,60. C₁₇H₂₃N₅O₄S. Вычислено, %: C 51,88; H 5,90; N 17,80; S 8,15. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1600 (C=N); 1680 (C=C); 1710, 1720 (C=O карб.). ПМР спектр (CDCl₃), δ , м. д.: 5,50—4,30 м [4H, (N—CH₂)₂]; 3,83 с; 3,67 с (6H, OCH₃); 3,43—3,37 кв [4H, J=6 Гц, N(CH₂)₂]; 2,66 с (3H, C—CH₃); 1,13 т (6H, J=6 Гц, CH₂CH₃). Масс-спектр, $M^+ = 393$.

6,7-Бисметоксикарбонил-2-метил-4-пиперидино-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[2,3-d]пиридазин (Vv). Аналогично из 0,9 г (0,025 моля) соединения IV и 0,4 г (0,005 моля) пиперидина получают 1,0 г (98,4%) соединения Vv, т. пл. 62—64° (петролейный эфир), R_f 0,59 (B). Найдено, %: N 17,02; S 7,54. C₂₃H₂₁N₅O₄S. Вычислено, %: N 17,27; S 7,91. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1740 (C=O); 1600 (C=N); 1580, 1550 (C=C). ПМР спектр (CDCl₃), δ , м. д.: 5,60—4,28 м [4H,

(N—CH₂)₂]; 3,90 с; 2,83 с [6H, (OCH₃)₂]; 3,33 уш. с [4H, N—(CH₂)₂]; 2,67 с (3H, C—CH₃); 1,77 уш. с. [6H, C—(CH₂)₂].

6,7-Бисметоксикарбонил-2-метил-4-морфолино-5,6,7,8-тетрагидропиримидо(5',4':4,5)тиено[2,3-d]пиридазин (V₂). Аналогично из 0,9 г (0,0025 моля) соединения IV и 0,4 г (0,005 моля) морфолина получают 1,0 г (98%) соединения V₂, т. пл. 136—138° (этанол), R_f 0,56 (B). Найдено, %: C 49,96; H 4,88; N 17,27; S 8,06. C₁₇H₂₁N₅O₅S. Вычислено, %: C 50,10; H 5,20; N 17,19; S 7,87. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1590 (C=N), 1660 (C=C), 1710; 1720 (C=O карб.). ПМР спектр (CD₃OD), δ, м. д.: 5,67—4,20 м/4H, (N—CH₂)₂ пиридаз.цикл.; 3,88 с, 3,83 с [6H, (OCH₃)₂]; 4,20—3,60 м [4H, O(CH₂)₂]; 3,60—3,00 м [4H, (N—CH₂)₂ морф.]; 2,67 с (3H, CH₃). ПМР спектр (CDCl₃), δ, м. д.: 5,60—4,20 м [4H, (N—CH₂)₂, пиридаз.цикл.]; 3,78 с; 3,75 [6H, (OCH₃)₂]; 4,00—3,50 м [4H, O(CH₂)₂]; 3,50—2,90 м [4H, (N—CH₂)₂ морф.]; 2,6 с (3H, CH₃). Масс-спектр, M⁺=407.

6,7-Бисметоксикарбонил-2-(2-диметиламиноэтил)-4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиримидо(5',4':4,5)тиено[2,3-d]пиридазин (VIIa). Аналогично У_a пропуская ток диметиламина в смесь 0,5 г (0,00129 моля) хлорида VI и 20 мл ацетона (течение реакции контролируется ТСХ) получают 0,35 г (69%) соединения VIIa с т. пл. 173—175° (из этанола). Найдено, %: C 49,15; H 5,24; N 17,53; S 7,86. C₁₆H₂₁N₅O₅S. Вычислено, %: C 48,59; H 5,36; N 17,71; S 8,11. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3200 (NH); 1770, 1710 (C=O); 1610 (C=N); 1590 (C=C). Спектр ПМР (в CDCl₃), δ, м. д.: 5,80—4,30 м (4H, N—CH₂ пиридаз.); 3,80 с (6H, OCH₃); 2,80 м [4H, N—(CH₂)₂]; 2,40 с [6H, N—(CH₂)₂].

6,7-Бисметоксикарбонил-2-(2-диэтиламиноэтил)-4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиримидо(5',4':4,5)тиено[2,3-d]пиридазин (VIIб). 0,95 г (0,0025 моля) соединения VI растворяют в ацетоне и добавляют 0,4 г (0,005 моля) диэтиламина. Перемешивают при комнатной температуре 5 ч. После удаления ацетона осаждают абс. эфиром. Получают 0,7 г (66,6%) соединения VIIб, т. пл. 175° (этанол-вода), R_f 0,71 (A). Найдено, %: C 50,80; H 6,27; N 16,69; S 7,44. C₁₈H₂₅N₅O₅S. Вычислено, %: C 51,06; H 5,91; N 16,55; S 7,57. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3200 (NH); 1700 (C=O эф.); 1690 (C=O амидн.); 1630 (C=N); 1610 (C=C). ПМР спектр (CDCl₃), δ, м. д.: 9,9 с (1H, NH); 5,6—4,2 м [4H, (N—CH₂)₂]; 3,67 с (6H, 2COOCH₃); 3,0—2,4 м [8H, (N—CH₂)₂, =C—CH₂]; 1,1 т [6H, (CH₂—CH₃)₂ J=6 Гц]. Масс спектр, M⁺ 423.

6,7-Бисметоксикарбонил-2-(2-пиперидиноэтил)-4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидропиримидо(5',4':4,5)тиено[2,3-d]пиридазин (VIIв). К раствору 0,5 г (0,00129 моля) соединения VI в 20 мл ацетона при перемешивании прибавляют 0,2 г (0,0025 моля) пиперидина. Реакционную смесь перемешивают 8 ч при комнатной температуре. После отгонки растворителя осаждают водой, выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат. Получают 0,3 г (53,5%) соединения VIIв с т. пл. 157—160° (из этанола), R_f 0,5 (A). Найдено, %: N 16,50; S 7,58. C₁₉H₂₅N₆O₅S. Вычислено, %: N 16,08; S 7,36. Спектр ПМР (в

СДCl₃), δ, м. д.: 5,80—4,40 м [4Н, (N—CH₂)₂]; 3,80 с (6Н, ОСН₃); 2,80 м [4Н, =C—(CH₂)₂]; 2,60 м (4Н, N—CH₂ пипер.); 1,60 м (6Н, CH₂ пипер.).

6,7-Бисметоксикарбонил-2-(2-хлорэтил)-4-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиримидо(5',4':4,5)тиено[2,3-d]пиридазин (VIII). Смесь 1,0 г (0,0026 моля) соединения VI и 13,3 мл хлорокиси фосфора кипятят в течение 4 ч. После отгонки избытка хлорокиси фосфора осаждают водой, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0,8 г (76%) соединения VIII с т. пл. 95—97° (из петрол.эфира); R_f 0,66 (В). Найдено, %: С 41,06; Н 4,03; Cl 16,92; N 14,32; S 7,49. C₁₄H₁₄ClN₄O₄S. Вычислено, %: С 41,49; Н 3,49; Cl 17,49; N 13,83; S 7,91. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1730, 1720 (C=O карб.), 1630 (C=N), 1590, 1580 (C=C). Спектр ПМР (в СДCl₃), δ, м. д.: 5,80—4,40 м (4Н, N—CH₂); 4,0 т (2Н, CH₂—Cl, J = 7 Гц); 3,80 с (6Н, ОСН₃); 3,44 т (2Н, CH₂, J = 7 Гц).

6,7-Бисметоксикарбонил-2-(2-диметиламиноэтил)-4-диметиламино-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[2,3-d]пиридазин (IXa). Аналогично Уа пропусканьем тока диметиламина в смесь 0,5 г (0,00123 моля) дихлорида VIII и 20 мл ацетона (течение реакции контролируется ТСХ) получают 0,4 г (77%) соединения IXa с т. пл. 105—107° (из этанола), R_f 0,68 (В). Найдено, %: С 50,78; Н 5,97; N 19,48; S 8,06. C₁₈H₂₆N₆O₄S. Вычислено, %: С 51,16; Н 6,21; N 19,89; S 7,59. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1740 (C=O карб.); 1600 (C=N); 1580, 1560 (C=C тиоф.). Спектр ПМР (в СДCl₃), δ, м. д.: 5,6—4,20 м [4Н, N—(CH₂)₂ пиридаз.]; 3,90; 3,80 с (6Н, COOCH₃); 3,20 с [6Н, N(CH₃)₂ у аром.]; 3,10 м [4Н, N—(CH₂)₂]; 2,40 с [6Н, N(CH₃)₂].

6,7-Бисметоксикарбонил-2-(2-диэтиламиноэтил)-4-диэтиламино-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[5',4':4,5]тиено[2,3-d]пиридазин (IXб). К раствору 0,5 г (0,00123 моля) дихлорида VIII в 20 мл ацетона при перемешивании прибавляют 0,4 г (0,005 моля) диэтиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре, затем отфильтровывают, отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 10—15 мл воды и тщательно экстрагируют хлороформом. Хлороформный экстракт сушат сульфатом магния. После удаления растворителя остаток кристаллизуется. Образовавшиеся кристаллы фильтруют и сушат. Получают 0,5 г (85%) соединения IXб с т. пл. 98—100° (из этанола), R_f 0,58 (ацетон-гексан, 1:2). Найдено, %: С 55,70; Н 6,81; N 17,35; S 7,32. C₂₂H₃₄N₆O₄S. Вычислено, %: С 55,20; Н 7,17; N 17,56; S 6,70. Спектр ПМР (в СДCl₃), δ, м. д.: 5,80—4,40 м [4Н, (N—CH₂)₂ пиридаз.]; 3,8 с (6Н, ОСН₃); 4,00—2,60 м [1ОН, N(CH₂)₄ диметилам., =C—CH₂—CH₂]; 1,20 т (12Н, CH₃ диэтилам.). Масс спектр, M⁺ 478.

6,7-Бисметоксикарбонил-2-(2-пиперидиноэтил)-4-пиперидино-5,6,7,8-тетрагидропиримидо(5',4':4,5)тиено[2,3-d]пиридазин (IXв). Аналогично из 0,5 г (0,00123 моля) дихлорида VIII, 0,4 г (0,005 моля) пиперидина получают 0,4 г (65%) соединения IXв с т. пл. 100—105° (этанол-гексан), R_f 0,54 (ацетон-гексан, 1:2). Найдено, %: С 57,70; Н 6,47; N 16,92; S 6,58. C₂₄H₃₄N₆O₄S. Вычислено, %: С 57,34; Н 6,83;

N 16,72; S 6,38. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720 (C=); 1620 (C=N); 1600 (C=C). Спектр ПМР (в CDCl_3), δ , м. д.: 5,80—4,20 м (4H, (N—CH₂)₂ пиридаз.); 3,80 с (6H, OCH₃); 3,40 м (4H, N—CH₂ пипер.); 2,60 м [8H, =C—(CH₂)₄]; 1,80 м [12H, (CH₂)₆] пипер.). Масс-спектр, M⁺ 502.

ՊԻՐԻՄԻԴԻՈՒԹԻԵՆՈՊԻՐԻԴԱԶԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

Ռ. Ս. ՎԱՐԿԱՆՅԱՆ, Մ. Ա. ՇԵՅՐԱՆՅԱՆ, Ժ. Վ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ,
Ա. Ս. ԱՃԱՐՈՆՅԱՆ և Ն. Օ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

Ելնելով 2-ամինո-5,6-բիսմեթօքսիկարբոնիլ-3-էթօքսիկարբոնիլ-4,5,6,7-տետրահիդրօթիենո (2,3-d)-պիրիդազինից իրականացվել է նախկինում չնրկարողրված պիրիմիդոթիենոպիրիդազինների սինթեզը:

Ուսումնասիրվել են մի շարք միացութունների ֆիբրոլիտիկ հատկութունները:

SYNTHESIS OF PYRIMIDOTHIENOPYRIDAZINES

R. S. VARTANIAN, M. A. SHEYRANIAN, Zh. V. GHAZARIAN,
A. S. AJMARONIAN and N. O. STEPANIAN

The synthesis of pyrimidothienopyridazines has been carried out starting from 2-amino-5,6-bis(methoxycarbonyl)-3-ethoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-d]pyridazine.

The fibrinolytic activity of the obtained pyrimidothienopyridazines has been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Maffrand J P, E'ou F.—J. Med. Chem, v. 13 p. 1347
2. Вартанян Р. С., Қазарян Ж. В., Шейранян М. А., Қарапетян А. А., Стручков Ю. Т., Алексанян М. А.—Арм. хим. ж., 1990, т. 43, № 5, с. 324.
- 3.Сб. «Лабораторные методы клинических исследований»/под ред. М. Тульчинского, 1965, с. 744.
4. Рутбарг Р. А.—Лаборат. дело, 1961, № 6, с. 6.

Армянский химический журнал, т. 45, № 1—2, стр. 61—66 (1992 г.)

УДК 547.852.9

СИНТЕЗ И ИЗОМЕРИЗАЦИЯ
ТРИАЗОЛОПИРИМИДОТИЕНОПИРИДАЗИНОВ

Ж. В. ҚАЗАРЯН, М. А. ШЕЙРАНЯН, Р. С. ВАРТАНЯН,
А. С. АГАРОНЯН и Н. О. СТЕПАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
АН Республики Армения. Ереван

Поступило 11 VI 1991

Исходя из 6,7-бисметоксикарбонил-4-гидразино-2-метил-5,6,7,8-тетрагидропиримидо /5',4':4,5/тиено /2,3-d/пиридазина получены триазоло- и тетразолотриазолопиримидотиенопиридазины. Осуществлена перегруппировка /1,2,4/-триазоло /4'',3'':3',4'/в /1,2,4/-триазоло /1'',5'':3',4'/пиримидотиенопиридазины.

Изучена фибринолитическая активность синтезированных соединений.

Табл. 1, библи. ссылок 5.