

N 16,72; S 6,38. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1720 ($\text{C}=\text{O}$); 1620 ($\text{C}=\text{N}$); 1600 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ПМР (в CDCl_3), δ , м. д.: 5,80—4,20 м (4H, ($\text{N}-\text{CH}_2$)₂ пиридаз.); 3,80 с (6H, OCH_3); 3,40 м (4H, $\text{N}-\text{CH}_2$ пипер.); 2,60 м [8H, $=\text{C}-(\text{CH}_2)_4$]; 1,80 м [12H, $(\text{CH}_2)_6$ пипер.]. Масс-спектр, M^+ 502.

ՊԻՐԻՄԻԴՈՒԹԻԵՆՈՊԻՐԻԴԱԶԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ

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

Ելնելով 2-ամինո-5,6-բիսմեթօքսիկարբոնիլ-3-էթօքսիկարբոնիլ-4,5,6,7-տետրահիդրօ-2,3-d-պիրիդազինի իրականացվել է նախկինում չընկարգրված պիրիմիդոթիենոպիրիդազինների սինթեզը:

Ուսումնասիրվել են մի շարք միացությունների ֆիրմոլիտիկ հատկությունները:

SYNTHESIS OF PYRIMIDOTHIENOPYRIDAZINES

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

The synthesis of pyrimidothienopyridazines has been carried out starting from 2-amino-5,6-bismethoxycarbonyl-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., Elou F. — J. Ket. 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. ШЕЙРАНЫЯН, Р. С. ВАРТАНЯН,
А. С. АГАРОНЯН и Н. О. СТЕПАНЫЯН

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 тетразолопиримидотиенопиридазины. 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.

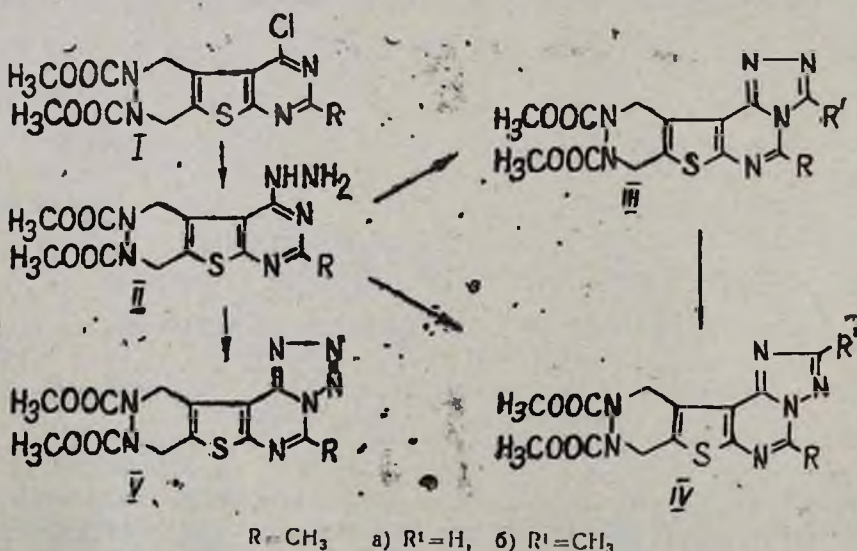
Табл. 1, библи. ссылок 5.

Наличие в литературе соединений с фибринолитической активностью в ряду триазолопиримидобензотиофенов [1] делало целесообразным поиск таковых в ряду триазоло- и тетразолопиримидотиенопиридазинов. С этой целью в продолжение исследований в области синтеза и изучения биологически активных производных гексагидропиридазина на основе тексагидропиридазин-4-она [2], исходя из ранее полученного 6,7-бисметоксикарбонил-2-метил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиримидо(5',4':4,5)тиено(2,3-d)пиридазина [3], был осуществлен синтез 6,7-бисметоксикарбонил-4-гидразино-2-метил-5,6,7,8-тетрагидропиримидо(5',4':4,5)тиено(2,3-d)пиридазина (II). Последний был введен во взаимодействие с муравьиной и уксусной кислотами, а также с соответствующими им ортоэфирами. В результате были получены изомерные [1,2,4]триазоло(4'',3'':3',4') и [1,2,4]триазоло(1'',5'':3',4') пиримидо(5',6':4,5)тиено(2,3-d)пиридазины (III, IV).

Известная в литературе перегруппировка [1,2,4]триазоло[4,3-с]тиено[3,2-е]пиримидино в (1,2,4)-триазоло(2,3-с)тиено(3,2-е)пиримидины [1] оказалась возможной и в ряду триазолопиримидотиенопиридазинов. Так, кипячением в бензоле в присутствии п-толуолсульфокислоты изомеризацией [1,2,4]-триазоло(4'',3'':3',4') III был получен [1,2,4]-триазоло(1'',5'':3',4')пиримидотиенопиридазин (IV).

Отнесение изомеров проводилось на основе данных ПМР спектров по хим. сдвигу 3-Н протонов в соответствующих изомерных триазах.

Известно [1], что хим. сдвиг 3-Н протонов в [1,2,4]-триазоло[1'',5'':3',4']-тиенопиримидинах соответствует области 9,3 м. д., в то время как хим.сдвиг 3-Н протонов в соответствующих [1,2,4]-триазоло(4'',3'':3',4')-тиенопиримидинах соответствует более сильнополюсной области 8,3 м. д.: [3]. Следует отметить, что масс-спектры указанных систем существенно не отличаются.



Изучено действие производных тиенопиридазина на фибринолитическую систему крови. Исследование проводилось на белых крысах весом 120—140 г. Определяли фибринолитическую активность и концентрацию фибриногена методом Тульчинского и Рутберга [4,5] на интактных крысах. Соединения растворяли в карбоксиметилцеллюлозе и вводили в/б в дозах 5, 10, 25, 50 мг/кг. Фибринолитическую активность и фибриноген определяли через 50 мин после введения. Из изученных соединений фибринолитической активностью обладали соединения II, IIIб и IVб. Соединения II и IIIб повышают фибринолитическую активность, IVб—понижает.

Полученные данные приведены в таблице. Статистическая обработка проведена по методу Стьюдента.

Как видно из таблицы, наибольшей фибринолитической активностью обладает соединение II, которое в дозе 25 мг/кг повышает её на 50%; соединение IIIб в дозе 50 мг/кг повышает фибринолитическую активность на 40%.

Соединение IVб в дозах 25 и 50 мг/кг понижает фибринолитическую активность на 20%. LD₅₀ изученных соединений, мг/кг: II—310±26, IIIб—250±9,7; IVб—445±9,2.

Таким образом, введение метильной группы в положение 2 (IVб) или 3 (IIIб) триазолового кольца понижает или повышает фибринолитическую активность, соответственно; в то время как незамещенные 1,2,4-триазолопиримидотиенопиридазины (IIIа, IVа) не проявляют активности.

Таблица

Изучение действия производных тиенопиридазина на фибринолитическую активность и концентрацию фибриногена у белых крыс

Группа животных	Соединения	Доза, мг/кг	Фибринолитическая активность, %	Концентрация фибриногена, мг/г
Интактные	Контроль	Карбоксиметилцеллюлоза	10±0,15	189±6,9
	Со д II	25	15±1,0 P<0,01	148±10,0 P<0,01
	IIIб	50	14±0,5 P<0,001	186±11,5
	IVб	25	8±0,4 P<0,001	256±11,0 P<0,001

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 сняты на масс-спектрометре «MX—1320» с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проводили на пластинках «Silufol UV—254».

6,7-Бисметоксикарбонил-4-гидразино-2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-пири미до[5',4':4,5]тиено[2,3-d]пиридазин (II). К 1,8 г (0,003 моля) соединения I, растворенного в 40 мл этанола при перемешивании медленно прибавляют 1,2 г (0,025 моля) 60% гидразингидрата при комнатной температуре и перемешивают при той же температуре еще 5 ч. Осадок фильтруют, промывают небольшим количеством спирта, сушат на воздухе. Получают 1,2 г (68%) соединения II, т. пл. 230—232° (абс. этанол), R_f 0,48 (ацетон-гексан, 1:1). Найдено, %: С 43,95; Н 4,90; N 24,05; S 9,34. $C_{13}H_{16}N_6O_4S$. Вычислено, %: С 44,32; Н 4,55; N 23,86; S 9,09. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1580 (C=N), 1620 (C=C), 1710, 1750 (C=O карб.), 3280, 3310 (NH—NH₂). ПМР спектр (CDCl₃), δ , м. д.: 5,57—4,33 м [4H (N—CH₂)₂]; 4,20—3,9 уш. с. [3H (NH—NH₂)]; 3,75 с (6H, 2COOCH₃); 2,57 с (3H, CH₃).

9,10-Бисметоксикарбонил-5-метил-8,9,10,11-тетрагидро[1,2]-триазоло[4'',3'':3',4']пиримидо[5',6':4,5]тиено 2,3-d пиридазин (IIIa). Метод А. Смесь 1,2 г (0,0034 моля) соединения II и 18 мл муравьиной кислоты при перемешивании нагревают так, чтобы температура реакционной смеси не превысила 45—50° в течение 16 ч. Избыток кислоты отгоняют при температуре не более 45—50°. Оставшуюся массу выливают на 20 мл воды. Полученные кристаллы фильтруют, промывают водой и сушат. Получают 0,9 г (73,2%) соединения IIIa, т. пл. 248—250° (этанол-хлороформ), R_f 0,52 (ацетон-гексан, 6:1). Найдено, %: С 46,79; Н 4,24; N 23,65; S 8,60. $C_{14}H_{14}N_6O_4S$. Вычислено, %: С 46,39; Н 3,90; N 23,19; S 8,85. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720, 1700 (C=O карб.); 1640 (C=N); 1595 (C=C). ПМР спектр (CDCl₃), δ , м. д.: 8,90 с (1H, N—CH); 5,90—4,23 м [4H, (NCH₂)₂]; 3,75 с [6H, (COOCH₃)₂]; 2,90 с (3H, CH₃). Масс-спектр, M^+ =362.

Метод Б. Смесь 1,0 г (0,003 моля) II и 15 мл триэтилортоформата кипятят в течение 7 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, сушат на воздухе. Получают 1 г (92%) соединения IIIa, т. пл. 248—250° (этанол-хлороформ).

9,10-Бисметоксикарбонил-3,5-диметил-8,9,10,11-тетрагидро[1,2,4]-триазоло[4'',3'':3',4']пиримидо[5',6']тиено[2,3-d]пиридазин (IIIb). Метод А. Аналогично из 1,2 г (0,0034 моля) соединения II и 23 мл ледяной уксусной кислоты получают 0,8 г (62,6%) соединения IIIb, т. пл. 220—222° (метанол-хлороформ), R_f 0,61 (ацетон-гексан, 2:1). Найдено, %: N 21,94; S 8,27. $C_{15}H_{16}N_6O_4S$. Вычислено, %: N 22,23; S 8,52. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1760, 1720 (C=O, карб.); 1640 (C=N); 1590 (C=C). ПМР спектр (DMSO), δ , м. д.: 5,70—4,20 м [4H, (N—CH₂)₂]; 3,80 с ([6H, (C5OH₃)₂]; 2,60 с ((3H, CH₃ триазол. кольца); 2,00 с (3H, CH₃ пиперид. кольца).

Метод Б. Аналогично из 0,5 г (0,00142 моля) соединения II и 10 мл триэтилортоацетата получают 0,4 г (74,6%) IIIb, т. пл. 220—222°.

9,10-Бисметоксикарбонил-5-метил-8,9,10,11-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1'',5'':3'4']пиримидо[5',6':4,5]тиено[2,3-d]пиридазин (IVa). Смесь 1,2 г (0,0034 моля), соединения II и 18 мл муравьиной кислоты кипятят 3 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают на ле-

дяную воду. Образовавшиеся кристаллы фильтруют и сушат. Получают 0,7 г (56,9%) соединения IVa, т. пл. 178—180° (метанол-хлороформ), R_f 0,54 (ацетон-гексан, 1:1). Найдено, %: С 46,18; Н 4,23; N 23,24; S 8,46. $C_{14}H_{14}N_6O_4S$. Вычислено, %: С 46,39; Н 3,90; N 23,19; S 8,85. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720, 1740 (C=O карб.); 1630 (C=C); 1600 (C=N). ПМР спектр ($CDCl_3$), δ , м. д.: 8,42 с (1Н, N—CH); 5,84—4,41 м [4Н, (N—CH₂)₂]; 3,81 с [6Н, (COOCH₃)₂]; 3,02 с (3Н, CH₃). Масс-спектр, $M^+ = 362$.

9,10-Бисметоксикарбонил-3,5-диметил-8,9,10,11-тетрагидро-(1,2,4)-триазоло(1'',5''-3',4')пиримидо(5',6':4,5)тиено(2,3-d)пиридазин (IVб). Аналогично из 1,2 г (0,0034 моля) соединения II и 23 мл ледяной уксусной кислоты получают 0,8 г (62,6%) соединения IVб, т. пл. 226—227° (этанол), R_f 0,64 (ацетон-гексан, 1,5:1). Найдено, %: С 47,38; Н 4,48; N 22,80; S 9,06. $C_{16}H_{16}N_6O_4S$. Вычислено, %: С 47,86; Н 4,29; N 22,33; S 8,52. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720, 1760 (C=C), 1730 (C=C), 1600 (C=N). ПМР спектр ($CDCl_3$), δ , м. д.: 5,80—4,33 м [4Н, (N—CH₂)₂]; 3,77 с [6Н, (COOCH₃)₂]; 2,97 с (3Н, CH₃ пиримид. кольца); 2,63 с (3Н, CH₃ триаз. кольца). Масс-спектр, $M^+ = 376$.

Преобразование IIIa,б в IVa,б. Смесь 0,0165 моля соединения IIIa или III б и 0,0165 моля *n*-толуолсульфокислоты в избытке бензола (30 мл) кипятят 4 ч. Смесь охлаждают и фильтруют. Фильтрат отгоняют и полученные кристаллы перекристаллизовывают из соответствующего растворителя. Получают 95% соединения IVa,б с т. пл. 178—180, 226—227°, соответственно.

9,10-Бисметоксикарбонил-5-метил-8,9,10,11-тетрагидротетразоло(1'',5'':3,4)пиримидотиено(2,3-d)пиридазин (V). 0,6 г (0,0017 моля) соединения II растворяют в 25 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют 0,2 г (0,0026 моля) нитрита натрия и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После добавления в реакционную смесь 35 мл воды экстрагируют хлороформом, сушат сульфатом магния. Отгоняют растворитель, осаждают водой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Получают 0,6 г (97%) соединения V, т. пл. 203—205° (этанол), R_f 0,58 (ацетон-гексан, 1:1). Найдено, %: С 42,55; Н 3,37; N 26,80; S 8,26. $C_{13}H_{13}N_7O_4S$. Вычислено, %: С 42,98; Н 3,58; N 27,00; S 8,82. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1590 (C=N); 1625 (C=C); 1720, 1760 (C=O карб.). ПМР спектр ($CDCl_3$), δ , м. д.: 5,8—4,4 м [4Н, (N—CH₂)₂]; 3,67 с (6Н, 2COOCH₃); 3,15 с (3Н, CH₃). Масс-спектр, $M^+ = 363$.

ՏՐԻԱԶՈՒՈՊԻՐԻՄԻԴԻՆՈՊԻՐԻԴԱԶԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԻԶՈՄԵՐԻԶԱՅԻՆ

Ժ. Վ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ, Մ. Ա. ՇԵՅՐԱՆՅԱՆ, Ռ. Ս. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ,
Ա. Ս. ԱԶԱՐՈՆՅԱՆ Ե Ն. Օ ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

Ելնելով 6,7-բիսմեթօքսիկալորոնիլ-4-հիդրօզինո-2-մեթիլ-5,6,7,8-տետրահիդրոպիրիմիդին (5',4':4,5) թիենո (2,3-d) պիրիդազինից ստացվել են տրիազոլո- և տետրազոլոպիրիմիդինթիենոպիրիդազինները: Իրականացվել է

(1,2,4)-տրիազոլո (4'', 3'':3'',4'')-ի վերախմբավորումը (1,2,4)-տրիազոլո-
(1'',5'':3'',4'') պիրիմիդոթիենոպիրիդազինների

Ուսումնասիրվել է սինթեզված միացությունների ֆիրրինոլիտիկ ակտի-
վությունը

SYNTHESIS AND ISOMERIZATION OF TRIAZOLOPYRIMIDOTHIENOPYRIDAZINES

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

The synthesis of triazolo and tetrazolo pyrimidothienopyridazines have been carried out starting from 6,7-dimethoxycarbonyl-2-methyl-4-hydrazino-5,6,7,8-tetrahydropyrimido [5',4':4,4'] thieno [2,3-*o*] pyridazine. Isomerization of [3'',2''-*c*]-into [1'',5''-*c*]-triazolopyrimidothienopyridazines has been shown.

The fibrinolytic activity of the obtained compounds has been studied,

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вартанян Р. С., Газарян Ж. В., Шейранян М. А., Карапетян А. А., Стручков Ю. Т., Алексанян М. А. — Арм. хим. ж., 1990, т. 43, № 5 с. 324.
2. Вартанян Р. С., Шейранян М. А., Газарян Ж. В., Агиронян А. С., Степанян Н. О. — Арм. хим. ж., 1992, т. 45, № 1—2, с. 54.
3. Skishoo C. J., Devani M. B., Ulhas G. V., Aramkhan S., Bhaddi V. S. — J. Het. Chem., 1981, v. 18, № 1, p. 41.
4. Сб. «Лабораторные методы клинических исследований»/под ред. М. Тульчинского, 1965, с. 744.
5. Рутберг Р. А. — Лаборат. дело, 1961, № 6, с. 6.

Армянский химический журнал, т. 45, № 1—2, стр. 66—70 (1992 г.)

УДК 547.822.3

ПРЕВРАЩЕНИЯ ПИПЕРИДИН-4-ОНОВ В РЕАКЦИИ РИТТЕРА

В. О. МАРТИРОСЯН, К. Р. КОЛОЗЯН и Р. С. ВАРТАНЯН

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

Поступило 16 IV 1991

Взаимодействием пиперидин-4-онов с ацетонитрилом в условиях реакции Риттера получены бис-ациламинны или енамиды пиперидинового ряда.

Табл. 3, библи. ссылок 6.

Получение бис-амидов непосредственным взаимодействием карбонильных соединений с нитрилами в условиях реакции Риттера было ограничено только альдегидами [1, 2]. Кетоны же в различных модификациях проведения реакции подвергаются самоконденсации с последующим превращением в β-ациламинокетоны [3].