

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ
ПРОИЗВОДНЫХ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ –
ПИРАНО[4'',3''':4',5']ТИЕНО[3',2':5,6]ПИРИДО[4,3-*d*]ПИРИМИДИНА**

**Е. Г. ПАРОНИКЯН^а, А. А. АРУТЮНЯН^а, С. Г. КАЗАРЯН^б, А. С. НОРАВЯН^а,
Р. Г. ПАРОНИКЯН^а и А. А. ШАХАТУНИ^в**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

^а Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

^б Научно-производственный центр «Армбиотехнология»
НАН Республики Армения

^в Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: paronikyan@mail.ru

Поступило 20 VI 2014

Разработаны методы получения представителей новой гетероциклической системы – пирано[4'',3''':4',5']тиено[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидина. Изучена противосудорожная активность синтезированных соединений, среди которых выявлено соединение с выраженной антикоразоловой активностью.

Библ. ссылок 7.

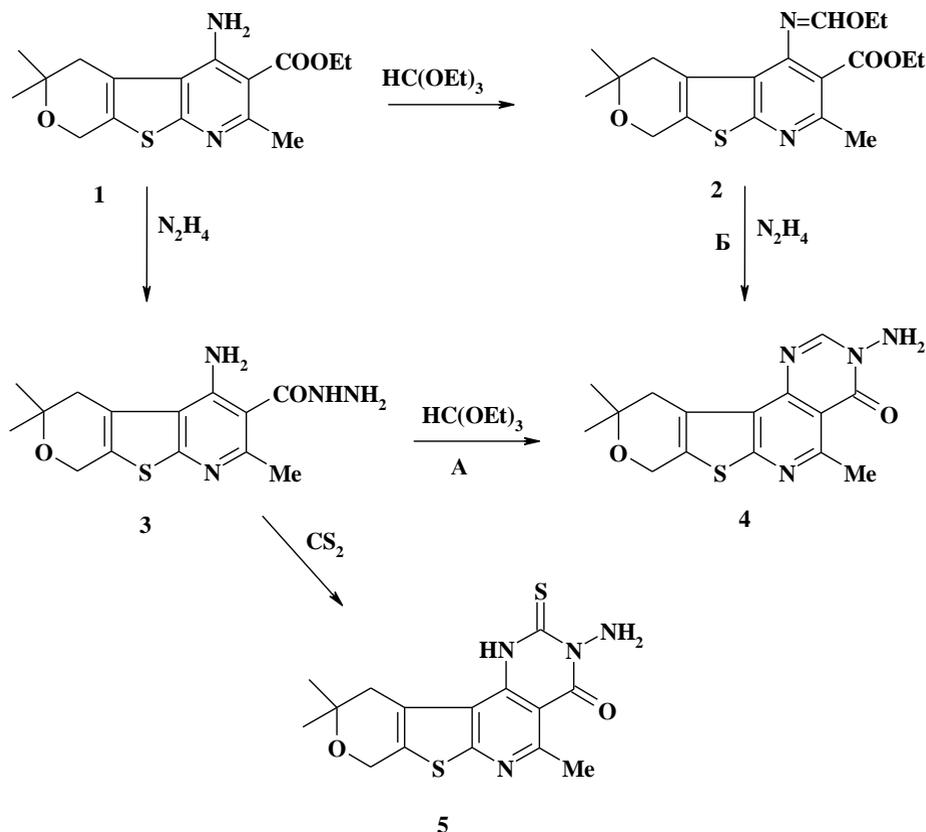
Исходя из литературных данных о том, что пиридо[4,3-*d*]пиримидины проявляют разностороннюю биологическую активность [1-3], разработка методов получения тетрациклических конденсированных пиридо[4,3-*d*]пиримидинов, в частности, пирано[4'',3''':4',5']тиено[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидинов, представляла определенный интерес.

В качестве исходного соединения в синтезе использован этиловый эфир 4-амино-2,6,6-триметил-5,8-дигидро-6Н-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**1**) [4].

Взаимодействием последнего с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты получено этоксиметиленпроизводное **2**, которое под действием гидразингидрата переведено в 3-аминозамещенный пиридо[4,3-*d*]пиримидин **4**. Последний получен также встречным синтезом – с об-

ратной очередностью введения реагентов — гидразингидрата и триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты, т. е. сначала аминоэфир **1** был введен во взаимодействие с гидразингидратом, затем конденсация полученного аминогидразида **3** с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты привела к получению искомого продукта **4**.

Взаимодействием соединения **3** с сероуглеродом в пиридине синтезирован 3-амино-2-тиопиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-он (**5**).



В ИК-спектрах соединений **4,5** наблюдаются полосы поглощения NH_2 и NH групп в области $3300-3470\text{ см}^{-1}$, а в ЯМР 1H спектрах протоны NH_2 групп проявляются при 5.76 и 6.44 м.д., соответственно, а протон NH группы соединения **5** — при 11.6 м.д.

Исследование противосудорожной активности соединений **2-5** проведено с использованием белых мышей обоего пола массой 18-22 г. Соединения вводились внутривенно в виде взвеси с твином — 80, а препарат сравнения — заронтин (этосуксимида) [5] — с метилкарбоксилцеллюлозой. Судорожными моделями служили максимальный электрошок, коразоловые, стрихнинные, тиосемикарбазидные судороги [6]. Определена острая суточная токсичность и нейротоксичность веществ при внутривенном введении у мышей. Нейротоксические эффекты

исследовали с помощью тестов "мышечного тонуса", "вращающегося стержня", "походки и положения" [6]. Статистическую обработку проводили с вычислением средних 50% эффективных (ЭД_{50}), нейротоксических (ТД_{50}) и летальных (ЛД_{50}) доз по методу Литчфильда и Уилкоксона [7]. Вычислены также терапевтический ($\text{ЛД}_{50}/\text{ЭД}_{50}$) и защитный ($\text{ТД}_{50}/\text{ЭД}_{50}$) индексы.

Установлено, что исследуемые соединения, за исключением соединения **4**, оказывают слабое противосудорожное действие. Соединение **4** в дозах 200-300 мг/кг по предупреждению тонического компонента максимального электрошока проявляет 40% эффективность. Оно проявляет антагонизм к коразоловым клоническим судорогам. ЭД_{50} соединения **4** составляет 60(37.5-96) мг/кг при $\text{ЛД}_{50} = 450(363-558)$ и $\text{ТД}_{50} = 320(262-390)$ мг/кг. По антикоразоловой активности соединение **4** превосходит заронтин.

В дозе 200 мг/кг соединение **4** вызывает некоторое увеличение латентного периода проявления стрихниновых судорог, у контрольных животных латентный период составляет 5 (4.03-5.97) мин, а на фоне препарата – 13.8 (9.5-18.1) мин при $P = 0.05$.

Введение тиосемикарбазида в дозе 18 мг/кг вызывает у подопытных животных приступы клонических судорог с латентным периодом 68.5 (53.81-83.19) мин с последующей тонико-клонической экстензией. После предварительного введения соединения **4** в дозе 200 мг/кг этот период увеличивается почти в два раза.

Таким образом, в ходе исследования нами разработаны методы синтеза производных новой гетеросистемы – пирано[4",3":4',5']тиено[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидина. В результате исследования противосудорожной активности выявлено соединение, которое по антикоразоловому действию превосходит препарат сравнения – заронтин.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на приборе "Varian Mercury 300" в DMCO-d_6 . Температуры плавления определяли на микронагревательном столике "Боззиус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254", проявитель – пары йода.

Этиловый эфир 4-[(E)-этоксиметиленамино]-2,6,6-триметил-5,8-дигидро-6H-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты (2). Смесь 3.2 г (0.01 моля) соединения **1**, 40.0 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты и 3 капли уксусного ангидрида кипятят в течение 7 ч. Отгоняют избыток триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты, к остатку прибавляют 30 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Выход 3.5 г (93.0%). Т. пл. 92-94°C (этанол), R_f 0.69

(этанол-эфир, 1:2). Найдено, %: С 60.64; Н 6.38; N 7.47; S 8.54. $C_{19}H_{24}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 60.62; Н 6.43; N 7.44; S 8.52. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1720 (CO), 1660 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.28 (с, 6H, 2CH₃); 1.34 (т, 3H, CH₂CH₃, $J = 7.1$); 1.40 (т, 3H, CH₂CH₃, $J = 7.1$); 2.51 (с, 3H, 2-CH₃); 2.68 (с, 2H, 5-CH₂); 4.29 (к, 2H, OCH₂CH₃, $J = 7.1$); 4.33 (к, 2H, OCH₂CH₃, $J = 7.1$); 4.78 (с, 2H, 8-CH₂); 7.66 (с, 1H, CH).

4-Амино-2,6,6-триметил-5,8-дигидро-6H-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пирдин-3-карбогидразид (3). Смесь 3.2 г (0.01 моля) соединения **1** и 30.0 мл гидразингидрата кипятят в течение 6 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Выход 2.9 г (94.7%). Т. пл. 262-264°C (толуол), R_f 0.57 (хлороформ-ацетон-метанол, 1:1:2). Найдено, %: С 54.81; Н 5.95; N 18.19; S 10.53. $C_{14}H_{18}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 54.88; Н 5.92; N 18.29; S 10.47. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3120, 3230, 3360, 3440 (NHNH₂), 1640 (CO). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.32 (с, 6H, 2CH₃); 2.39 (с, 3H, 2-CH₃); 2.94 (с, 2H, 5-CH₂); 4.28 (уш., 2H, NHNH₂); 4.71 (с, 2H, 8-CH₂); 5.55 (с, 2H, 4-NH₂); 9.27 (с, 1H, NH).

3-Амино-5,10,10-триметил-3,8,10,11-тетрагидро-4H-пирано[4'',3''':4',5']тиено[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-он (4).

Метод А. Смесь 0.38 г (0.001 моля) соединения **2**, 0.2 мл гидразингидрата и 5 мл абс. этанола кипятят в течение 5 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Выход 0.2 г (68.0%). Т. пл. 273-274°C (диоксан-метанол, 1:3), R_f 0.55 (хлороформ-этилацетат-метанол, 1:1:1). Найдено, %: С 56.99; Н 5.04; N 17.80; S 10.03. $C_{15}H_{16}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 56.94; Н 5.10; N 17.71; S 10.14. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3470, 3300 (NH₂), 1720 (CO), 1630 (C=N). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.34 (с, 6H, 2CH₃); 3.04 (с, 3H, 5-CH₃); 3.18 (с, 2H, 11-CH₂); 4.83 (с, 2H, 8-CH₂); 5.76 (с, 2H, NH₂); 8.43 (с, 1H, CH).

Метод Б. Смесь 3.06 г (0.01 моля) соединения **3**, 30 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты, 2 капли уксусного ангидрида кипятят в течение 6 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Выход 2.08 г (65.4%).

3-Амино-5,10,10-триметил-2-тиоксо-1,2,3,8,10,11-гексагидро-4H-пирано[4'',3''':4',5']тиено[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-он (5). Смесь 0.6 г (0.002 моля) соединения **3**, 3.3 мл CS₂ и 6.7 мл пиридина кипятят в течение 20 ч. Отгоняют избыток сероуглерода и пиридина, к остатку прибавляют раствор 0.12 г (0.002 моля) гидроксида калия в 10 мл воды, отфильтровывают. Фильтрат подкисляют 10% уксусной кислотой до нейтральной реакции. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой. Выход 0.5 г (73.5%). Т. пл. 265-268°C (ДМФА), R_f 0.63 (*n*-BuOH-пиридин-этанол, 3:1:1). Найдено, %: С 51.74; Н 4.58; N 16.11; S 18.49. $C_{15}H_{16}N_4O_2S_2$. Вычислено, %: С 51.70; Н 4.63; N 16.08; S 18.41. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3460, 3410, 3350 (NHNH₂), 1710 (CO), 1250 (C=S). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.32

(с, 6H, 2CH₃); 2.55 (с, 3H, 5-CH₃); 2.97 (с, 2H, 11-CH₂); 4.73 (с, 2H, 8-CH₂); 6.44 (с, 2H, NH₂); 11.6 (ш, 1H, NH).

Исследования противосудорожной активности синтезированных соединений выполнены при финансовой поддержке ГКН МОН РА в рамках научного проекта № SCS "13-3D 145".

**ՆՈՐ ՆԵՏԵՐՈՑԻԿԼԻԿ ՆԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ –
ՊԻՐԱՆՈ[4'',3'':4',5']ԹԻԵՆՈ[3',2':5,6]ՊԻՐԻԴՈ[4,3-d]ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ
ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶԸ ԵՎ ՆԱԿԱՑՆՑՈՒՄԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ե. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Ա. Ա. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ս. Գ. ՂԱԶԱՐՅԱՆ,
Ա. Ա. ՆՈՐԱԿՅԱՆ, Ռ. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Ա. Ա. ՇԱԽԽԱՏՈՒՆԻ**

Մշակվել են նոր հետերոցիկլիկ համակարգի՝ պիրանո[4'',3'':4',5']թիենո[3',2':5,6] պիրիդո[4,3-d]պիրիմիդինի ածանցյալների սինթեզի մեթոդներ, ելնելով 4-ամինո-2,6,6-տրիմեթիլ-5,8-դիհիդրո-6H-պիրանո[4',3':4,5]թիենո[2,3-b]պիրիդին-3-կարբոնատթվի էթիլ էսթերից: Ստացված են վերջիններիս հիդրազիդները և էթոքսիմեթիլեն-ածանցյալները, որոնց կոնդենսացիան օրթոմրջնատթվի հոէթիլ էսթերի և հիդրազինհիդրատի հետ բերել է փնտրվող միացություն ստացմանը: Ուսումնասիրվել է սինթեզված միացությունների հակացնցումային ակտիվությունը: Հայտնաբերվել է միացություն, որը օժտված է զգալի հակակորագոլային ակտիվությամբ:

**SYNTHESIS AND STUDY OF ANTICONVULSIVE ACTIVITY OF NEW
HETEROSYSTEM – DERIVATIVES OF
PYRANO[4'',3'':4',5']THIENO[3',2':5,6]PYRIDO[4,3-d]PYRIMIDINE**

**^aE. G. PARONIKYAN, ^aA. A. HARUTYUNYAN, ^bS. G. KAZARYAN, ^aA. S. NORAVYAN,
^aR. G. PARONIKYAN and ^cA. A. SHAHKHATUNI**

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

^a A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

^b The Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA

^c Molecule Structure Research Center NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: paronikyan@mail.ru

A method for the synthesis of derivatives of new heterosystem – pyrano[4'',3'':4',5']thieno[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine has been developed. The synthesis was carried out on the basis of ethyl 4-amino-2,6,6-trimethyl-5,8-dihydro-6H-pyrano[4',3':4,5]-thieno[2,3-b]pyridine-3-carboxylate. The latter reacted with triethyl orthoformate resulting in ethoxymethylene derivative, which under the action of hydrazine hydrate led to the target compound.

Anticonvulsive properties of synthesized products were evaluated. Among them the compound with pronounced anticonvulsive activity was detected.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Wuyts B., Keemink J., De Jonge S., Annaert P., Augustijns P.* // International J. of Pharm., 2013, v. 455 (1-2), p. 19.
- [2] *Mohamed A.M., Amr A.G.E., Alsharari M.A., Al-Qalavi H.R.M., Germoush M.O., Al-Omar M.A.* // Am. J. Bioch. & Biotech., 2011, v. 7 (2), p. 43.
- [3] *Jang M.Y., Jonghe S.D., Gao L.J., Rozenski J., Herdevijn P.* // Eur. J. Org. Chem., 2006, v. 18, p. 4257.
- [4] *Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Норавян А.С., Джагацян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г.* / в кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты" / под. ред. Карцева В.Г. М., МБФНП, 2014, т. 1, с. 365, т. 2, с. 384.
- [5] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 45.
- [6] *Vogel H.G., Vogel W.H.* (Eds.) – In: Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays. Berlin & N-Y., Springer, 2008, p. 569.
- [7] *Беленький М.Л.* Количественная оценка фармакологического эффекта. М., Медицина, 1961, 152 с.