

УДК 547.816:547.859:547.834 + 615.213

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНО[2,3-*b*]ТИОПИРАНО[3,4-*e*]ПИРИДИНА

В. В. ДАБАЕВА, М. Р. БАГДАСАРЯН, И. А. ДЖАГАЦПАНЯН,
И. М. НАЗАРЯН и А. Г. АКОПЯН

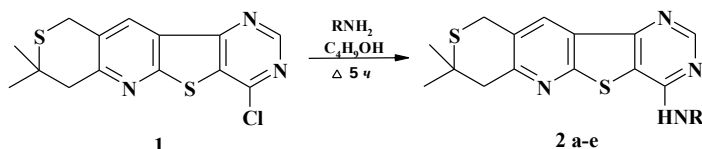
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: valya.dabayeva@mail.ru

Поступило 22 I 2018

Разработаны методы получения новых производных тиено[2,3-*b*]тиопирано[3,4-*e*]пиридина, сочлененных с пиримидиновым кольцом, содержащие различные заместители в положениях 3 и 4 диазина. Исследовано взаимодействие 3-феноксикарбонилпроизводного с аминами, приводящее в зависимости от условий проведения реакции к различным продуктам. Изучена противосудорожная активность синтезированных соединений.

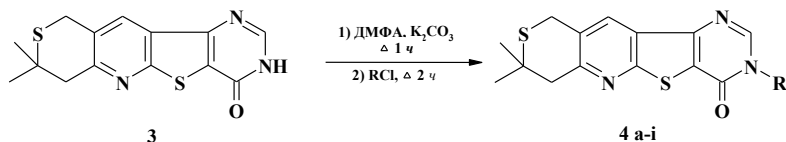
Библ. ссылок 14.

Продолжая исследования по выяснению влияния структурных особенностей производных конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов [1-5] на их биологическую активность, а также с учетом выявленной нами ранее их биологической активности [6-9] представлялось интересным разработать методы синтеза соответствующих производных, содержащих тиопирановое кольцо. С этой целью осуществлен синтез различных 4-аминопроизводных в результате замещения атома хлора в 4-хлорпроизводном **1** [10] соответствующими аминами, которое происходит гладко и с высокими выходами.



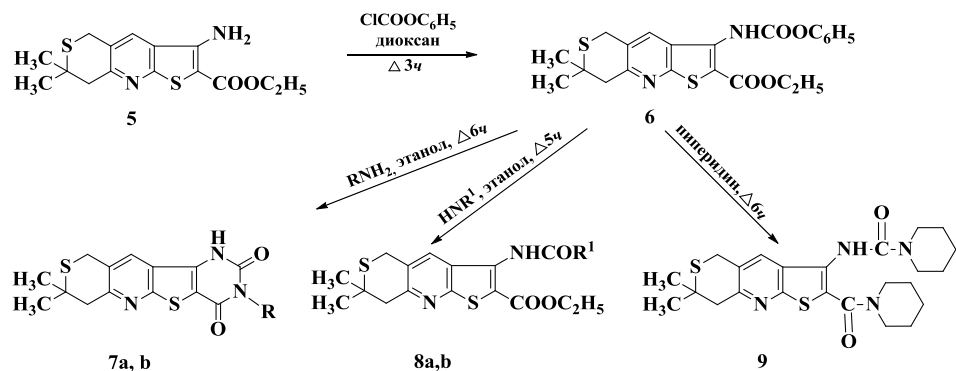
2: R = C₄H₉ (a); R = C₅H₁₁ (b); R = C₆H₁₃ (c); R = CH₂C₆H₅ (d); R = (CH₂)₂ C₆H₅ (e)

Алкилирование конденсированного пиримидинона **3** [10] приводит к замещению в положении 3, что доказано данными ИК-спектра, где отсутствует полоса поглощения, характерная для группы NH, и сохраняет полосу, характерная для C=O группы при 1670 см^{-1} .



4: R= C₃H₇ (a); R= C₄H₉ (b); R= C₅H₁₁ (c); R= C₅H₁₁ i (d); R= CH₂C₆H₅ (e); R= CH₂C(O)NH(CH₂)₂ C₆H₅ (f);
R= CH₂C(O)NH->Cl (g); R= CH₂C(O)NH-Cl (h); R= CH₂C(O)NH-CH₃ (i).

В продолжение наших исследований изучено взаимодействие различных аминов с 3-феноксикарбонилпроизводным **6**, который получен реакцией аминоэфира **5** [11] с фенилхлорформиатом. Следует отметить, что взаимодействие соединения **6** с первичными аминами сопровождается циклизацией с образованием конденсированных тиенопиримидинов **7**, в то время как при использовании вторичных аминов в реакцию может вступить функциональная группа в третьем (если реакция ведется в этаноле) или одновременно во втором и третьем (без этанола) положениях тиофенового кольца.



7: R=CH₂C₆H₅ (a); R= (CH₂)₂ C₆H₅ (b) **8:** R¹= N(CH₃)(CH₂)₂OH (a); R= (b)

Опыты биоиспытаний с 14 новыми производными тиено[2,3-*b*]тиопирано[3,4-*e*]пиридина проводили на 80 белых мышах обоего пола, массой 18-24 г (по 5 животных в группе). Противосудорожную активность изучали по влиянию на клонические судороги, вызываемые подкожным введением коразола (90 мг/кг) мышам. На мышам изучали также побочные эффекты — нарушение координации и миорелаксацию по тесту "вращающегося стержня" (в дозе 50 мг/кг) [12,13]. Препаратом сравнения служил диазепам. Синтезированные соединения и препарат диазепам вводили мышам внутрибрюшинно в дозах от 0.1 до 50 мг/кг в

виде суспензии с твин-80 за 45 мин до введения коразола и теста "вращающегося стержня". Контрольным животным вводился эмульгатор. Результаты обрабатывали статистически. Определялись ED_{50} по противосудорожному эффекту, средний арифметический и доверительный интервалы для испытуемых препаратов, а также вычислялись уровни вероятности $p=0.05$ [13,14].

В результате проведенных исследований по противосудорожному действию установлено, что изучаемые соединения (**2a-e** и **4a-i**) в той или иной степени предупреждали коразоловые судороги почти у всех подопытных мышей (за исключением соединений **2d**, **4f** и **4i**). Соединения **2a-c**, **4a-d**, **4g**, **4h** защищают лишь 20-40% мышей от клонического и тонического компонентов коразоловых судорог.

Наиболее активным соединением из изучаемых оказалось соединение **4b**, у которого ED_{50} составило 41 мг/кг. У всех соединений в используемых дозах отсутствуют побочные эффекты.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР 1H — на приборе "Varian Mercury 300" в $DMCO-d_6$, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Элементный анализ проводили на приборе "Elemental Analyzer ,Euro EA 3000". Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Boetius". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254". Проявитель — пары йода.

N-Бутил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (2a). Смесь 3.2 г (0.01 моля) хлорпроизводного **1** и 1.5 г (0.02 моля) бутиламина в 10 мл абсолютного бутанола кипятят в течение 5 ч, затем бутанол отгоняют и к остатку добавляют 20 мл воды. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.9 г (81%), т.пл. 198-199⁰ С. R_f 0.59 (этилацетат-петролейный эфир, 1:1). ИК-спектры соединений **2a-e**, ν , cm^{-1} : 1550, 1575, 1590 (аром., C=C, C=N_{сопр.}), 3220 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.98 т (3H, CH₃, $J = 7.3$), 1.40 с (6H, 2xCH₃), 1.37-1.50 м (2H, CH₂CH₃), 1.61-1.71 м (2H, CH₂C₂H₅), 3.14 с (2H, CH₂), 3.54 тд (2H, NCH₂, $J=7.4$ и 5.5), 4.02 с (2H, SCH₂), 7.50 уш.т (1H, NH, $J=5.5$), 8.37 с (1H, =CH), 8.44 с (1H, N=CH). Найдено, % : С 60.25; Н 6.31; N 15.50; S 17.79. C₁₈H₂₂N₄S₂. Вычислено, %: С 60.30; Н 6.18; N 15.63; S 17.89.

8,8-Диметил-N-пентил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3",4":5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (2b) получен аналогично из 3.2 г (0.01 моля) хлорпроизводного **1** и 2.1 г (0.02 моля) пентиламина. Выход 2.8 г (76%), т.пл. 221-222⁰С. R_f 0.56 (этилацетат-петролейный эфир, 1:1).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.01 т (3H, CH_3 , $J = 7.3$), 1.40 с (6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.61-1.71 м [6H, $(\underline{\text{CH}_2})_3\text{CH}_3$], 3.14 с (2H, CH_2), 3.55 тд (2H, NCH_2 , $J = 7.4$, 5.5), 4.02 с (2H, SCH_2), 7.50 уш.т (1H, NH , $J = 5.5$), 8.36 с (1H, $=\text{CH}$), 8.44 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Найдено, %: С 61.38; Н 6.42; N 15.28; S 17.15. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 61.25; Н 6.49; N 15.04; S 17.21.

N-Гексил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (2c) получен аналогично из 3.2 г (0.01 моля) соединения **1** и 2.4 г (0.02 моля) гексиламина. Выход 2.8 г (73%), т.пл. 234-235°C. R_f 0.58 (этилацетат-петролейный эфир, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.88-0.95 м (3H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$), 1.31-1.43 м [6H, $(\underline{\text{CH}_2})_3\text{CH}_3$], 1.44 с (6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.61-1.71 м (2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_4\text{H}_9$), 3.15 с (2H, CH_2), 3.49-3.57 м (2H, NCH_2), 4.03 с (2H, SCH_2), 7.50 уш.т (1H, NH , $J = 5.5$), 8.38 с (1H, $=\text{CH}$), 8.44 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Найдено, % : С 62.30; Н 6.59; N 14.41; S 16.54. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 62.14; Н 6.78; N 14.49; S 16.59.

N-Бензил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (2d) получен аналогично из 3.2 г (0.01 моля) соединения **1** и 2.5 г (0.02 моля) бензиламина. Выход 2.7 г (69%), т.пл. 244-245° С. R_f 0.55 (этилацетат-петролейный эфир, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.41 с (6H, $2 \times \text{CH}_3$), 3.15 с (2H, CH_2), 4.04 с (2H, SCH_2), 4.79 д (2H, NCH_2 , $J = 5.9$), 7.16-7.22 м (1H, $\underline{\text{CH}}\text{C}_6\text{H}_5$), 7.24-7.31 м (2H, 3,3'- CHC_6H_5), 7.36-7.41 м (2H, 2,2'- $\text{CH C}_6\text{H}_5$), 8.18 уш.т (1H, NH , $J = 5.9$), 8.40 уш.с (1H, $=\text{CH}$), 8.48 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Найдено, %: С 64.21; Н 5.28; N 14.26; S 16.29. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 64.25; Н 5.14; N 14.27; S 16.34.

8,8-Диметил-N-(2-фенилэтил)-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин (2e) получен аналогично из 3.2 г (0.01 моля) соединения **1** и 2.8 г (0.02 моля) фенилэтиламина. Выход 2.5 г (61%), т.пл. 245-246°C. R_f 0.54 (этилацетат-петролейный эфир, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.41 с (6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.95-3.02 м (2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{C}_6\text{H}_5$), 3.15 с (2H, CH_2), 3.73-3.81 м (2H, NCH_2). 4.04 с (2H, SCH_2), 7.12-7.20 м (1H) и 7.21- 7.28 м (4H, C_6H_5), 7.70 уш.т (1H, NH , $J = 5.7$), 8.40 уш.с (1H, $=\text{CH}$), 8.50 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$). Найдено, %: С 64.89; Н 5.39; N 13.75; S 15.68. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 64.99; Н 5.45; N13.78; S 15.77.

8,8-Диметил-3-пропил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо-[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (4a). Смесь 3.0 г (0.01 моля) соединения **3**, 1.7 г (0.012 моля) поташа и 10 мл абсолютного ДМФА кипятят в течение 1 ч. После охлаждения к смеси добавляют по каплям 0.9 г (0.012 моля) пропилахлорида и кипятят в течение 2 ч. После охлаждения к смеси добавляют ледяную воду, полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.5 г (72%), т.пл. 210-211°C. R_f 0.56 (пиридин-бутанол, 1:3). ИК-спектр соединений **4a-i**, ν , см^{-1} : 1550, 1575, 1590

(аром., $C=C$, $C=N_{\text{сопр.}}$), 1670 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.02 т (3H, CH_3 , $J=7.3$), 1.40 с (6H, $2 \times CH_3$), 1.84 ск (2H, $\underline{CH_2}CH_3$, $J=7.3$), 3.15 с (2H, CH_2), 4.02 с (2H, SCH_2), 4.06 т (2H, NCH_2 , $J=7.3$), 8.33 с (1H, $=CH$), 8.46 с (1H, $N=CH$). Найдено, %: C 59.25; H 5.62; N 12.15; S 18.43. $C_{17}H_{19}N_3OS_2$. Вычислено, %: C 59.10; H 5.54; N 12.16; S 18.56.

3-Бутил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (4b) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 1.1 г (0.012 моля) бутилхлорида. Выход 2.3 г (65%), т.пл. 178-179°C. R_f 0.58 (пиридин-бутанол, 1:3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.01 т (3H, CH_2CH_3 , $J=7.3$), 1.40 с (6H, $2 \times CH_3$), 1.38-1.50 м (2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 1.73-1.84 м (2H, $\underline{CH_2}C_2H_5$), 3.15 с (2H, CH_2), 4.02 с (2H, SCH_2), 4.09 т (2H, NCH_2 , $J=7.3$), 8.33 с (1H, $=CH$), 8.45 с (1H, $N=CH$). Найдено, %: C 67.99; H 5.80; N 11.49; S 17.80. $C_{18}H_{21}N_3OS_2$. Вычислено, %: C 68.14; H 5.89; N 11.69; S 17.84.

8,8-Диметил-3-пентил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (4c) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 1.3 г (0.012 моля) пентилхлорида. Выход 2.2 г (59%), т.пл. 165-166°C. R_f 0.59 (пиридин-бутанол, 1:3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 0.94 т (3H, CH_2CH_3 , $J=6.8$), 1.40 с (6H, $2 \times CH_3$), 1.32-1.46 м [4H, $(\underline{CH_2})_2CH_3$], 1.74-1.84 м (2H, $NCH_2\underline{CH_2}$), 3.15 с (2H, CH_2), 4.02 с (2H, SCH_2), 4.07 т (2H, NCH_2 , $J=7.4$), 8.34 с (1H, $=CH$), 8.47 с (1H, $N=CH$). Найдено, %: C 61.13; H 6.05; N 11.28; S 17.08. $C_{19}H_{23}N_3OS_2$. Вычислено, %: C 61.09; H 6.21; N 11.25; S 17.17.

8,8-Диметил-3-(3-метилбутил)-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (4d) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 1.3 г (0.012 моля) изоамилхлорида. Выход 2.2 г (58%), т.пл. 192-193°C. R_f 0.57 (пиридин-бутанол, 1:3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.02 д (6H, $\underline{H_3}C-CH-CH_3$, $J=6.0$), 1.40 с (6H, $2 \times CH_3$), 1.61-1.78 м (3H, $\underline{CH}CH_2$), 3.16 с (2H, CH_2), 4.02 с (2H, SCH_2), 4.10 т (2H, NCH_2 , $J=7.3$), 8.33 с (1H, $=CH$), 8.47 с (1H, $N=CH$). Найдено, %: C 61.25; H 6.19; N 11.20; S 17.33. $C_{19}H_{23}N_3OS_2$. Вычислено, %: C 61.09; H 6.21; N 11.25; S 17.17.

3-Бензил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (4e) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 1.5 г (0.012 моля) бензилхлорида. Выход 2.5 г (63%), т.пл. 197-198°C. R_f 0.62 (пиридин-бутанол, 1:3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.39 с (6H, $2 \times CH_3$), 3.15 с (2H, CH_2), 4.02 с (2H, SCH_2), 5.31 с (2H, CH_2), 7.24-7.36 м (3H, C_6H_5), 7.41-7.46 м (2H, C_6H_5), 8.34 с (1H, $=CH$), 8.67 с (1H, $N=CH$). Найдено, %: C 64.20; H 4.85; N 10.65; S 16.25. $C_{21}H_{19}N_3OS_2$. Вычислено, %: C 64.09; H 4.87; N 10.68; S 16.30.

2-(8,8-Диметил-4-оксо-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-3(4H)-ил)-N-(2-фенилэтил)ацетамид (4f) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 2.4 г (0.012 моля) 2-

хлор-N-(2-фенил)ацетамида. Выход 2.6 г (57%), т. пл. 245-246° С. R_f 0.59 (пиридин-бутанол, 1:4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.41 с (6H, 2xCH₃), 2.80 т (2H, CH₂C₆H₅, $J=7.4$), 3.16 с (2H, CH₂), 3.35-3.43 м (2H, NHCH₂) 4.04 с (2H, SCH₂), 4.71 с (2H, NCH₂), 7.12-7.29 м (5H, C₆H₅), 8.30 уш.т (1H, NH, $J=5.6$), 8.39 с (1H, =CH), 8.41 с (1H, N=CH). Найдено, %: С 61.99; Н 5.28; N 12.25; S 13.89. C₂₄H₂₄N₄O₂S₂. Вычислено, %: С 62.04; Н 5.21; N 12.06; S 13.80.

N-(4-Хлорфенил)-2-(8,8-диметил-4-оксо-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-3(4H)-ил) ацетамид (4g) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 2.5 г (0.012 моля) 2-хлор-N-(4-хлорфенил)ацетамида. Выход 3.0 г (63%), т. пл. 298-299°С. R_f 0.58 (пиридин-бутанол, 1:4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.41 с (6H, 2xCH₃), 3.16 с (2H, CH₂), 4.04 с (2H, SCH₂), 4.96 с (2H, NCH₂), 7.22-7.27 м (2H) и 7.61-7.66 м (2H, C₆H₄), 8.41 уш.с (1H, =CH), 8.51 с (1H, N=CH), 10.47 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 56.12; Н 4.20; Cl 7.65; N 11.99; S 13.65. C₂₂H₁₉ClN₄O₂S₂. Вычислено, %: С 56.10; Н 4.07; Cl 7.53; N 11.90; S 13.62.

N-(3-Хлорфенил)-2-(8,8-диметил-4-оксо-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-3(4H)-ил) ацетамид (4h) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 2.5 г (0.012 моля) 2-хлор-N-(3-хлорфенил)ацетамида. Выход 2.8 г (59%), т. пл. 283-284°С. R_f 0.57 (пиридин-бутанол, 1:4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.41 с (6H, 2xCH₃), 3.17 с (2H, CH₂), 4.05 с (2H, SCH₂), 4.96 с (2H, NCH₂), 7.01 ддд (1H, 4-CH C₆H₄, $J=8.1, 2.0, 0.9$), 7.25 т (1H, 5-CH C₆H₄, $J=8.1$), 7.50 ддд (1H, 6-Н C₆H₄, $J=8.1, 2.0, 0.9$), 7.77 т (1H, 2-CH C₆H₄, $J=2.0$), 8.41 уш.с (1H, =CH), 8.52 с (1H, N=CH), 10.52 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 56.25; Н 4.12; Cl 7.43; N 11.99; S 13.48. C₂₂H₁₉ClN₄O₂S₂. Вычислено, %: С 56.10; Н 4.07; Cl 7.53; N 11.90; S 13.62.

N-(2-Метилфенил)-2-(8,8-диметил-4-оксо-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-3(4H)-ил)ацетамид (4i) получен аналогично из 3.0 г (0.01 моля) соединения **3** и 2.2 г (0.012 моля) 2-хлор-N-(3-метилфенил)ацетамида. Выход 2.9 г (65%), т. пл. 265-266°С. R_f 0.59 (пиридин-бутанол, 1:4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.41 с (6H, 2xCH₃), 2.31 с (3H, CH₃), 3.16 с (2H, CH₂), 4.04 с (2H, SCH₂), 5.00 с (2H, NCH₂), 7.00-7.18 м (3H) и 7.50 уш.д (1H, C₆H₄, $J=7.8$), 8.40 уш.с (1H, =CH), 8.50 с (1H, N=CH), 9.63 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 59.69; Н 5.42; N 16.22; S 18.85. C₁₇H₁₈N₄S₂. Вычислено, %: С 59.62; Н 5.30; N 16.36; S 18.73.

Этил-7,7-диметил-3-[(феноксикарбонил)амино]-7,8-дигидро-5H-тиено[2,3-b]тиопирано[3,4-e]пиридин-2-карбоксилат (6). Смесь 3.2 г (0.01 моля) соединения **5** и 1.6 г (0.01 моля) фенилхлорформиата в 20 мл абсолютного диоксана кипятят при перемешивании в течение 3 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.9 г (65%), т. пл. 156-157°С.

R_f 0.54 (этилацетат-петролейный эфир, 3:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1545, 1560, 1585 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{сопр.}}$), 1605, 1685 ($\text{C}=\text{O}$), 3290 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.39 с (6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.43 т (3H, CH_3 , $J=7.1$), 3.12 с (2H , CH_2), 3.98 с (2H , SCH_2), 4.40 к (2H , OCH_2 , $J=7.1$), 7.19-7.25 м (3H) и 7.36-7.43 м (2H , C_6H_5), 8.27 с (1H, $=\text{CH}$), 10.01 с (1H, NH). Найдено, %: C 59.56; H 5.20; N 6.25; S 14.45. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 59.71; H 5.01; N 6.33; S 14.49.

3-Бензил-8,8-диметил-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пирин-до[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)дион (7a). Смесь 4.4 г (0.01 моля) соединения **6** и 1.1 г (0.01 моля) бензиламина в 20 мл абсолютного этанола кипятят при перемешивании в течение 6 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.8 г (69%), т. пл. 310-311°C. R_f 0.56 (пиридин-бутанол, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1510, 1555, 1595 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{сопр.}}$), 1675, 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 3290 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.38 с (6H, $2\times\text{CH}_3$), 3.12 с (2H , CH_2), 3.97 с (2H , SCH_2), 5.13 с (2H , NCH_2), 7.18-7.30 м (3H) и 7.39-7.44 м (2H , C_6H_5), 8.47 с (1H, $=\text{CH}$), 12.50 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 61.43; H 4.55; N 10.25; S 15.48. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 61.59; H 4.68; N 10.26; S 15.66.

8.8-Диметил-3-(2-фенилэтил)-7,10-дигидро-8H-тиопирано[3'',4'':5',6']пирин-до[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (7b) получен аналогично из 4.4 г (0.01 моля) соединения **6** и 1.2 г (0.01 моля) фенилэтиламина. Выход 2.8 г (66%), т. пл. 299-300°C. R_f 0.58 (пиридин-бутанол, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1545, 1565, 1590 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{сопр.}}$), 1680, 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 3290 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.39 с (6H, $2\times\text{CH}_3$), 3.03-3.09 м (2H , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.11 с (2H , CH_2), 3.97 с (2H , SCH_2), 4.30-4.35 м (2H , NCH_2), 7.18-7.30 м (3H) и 7.39-7.44 м (2H , C_6H_5), 8.46 с (1H, $=\text{CH}$), 12.50 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 62.29; H 5.11; N 10.02; S 15.13. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 62.39; H 5.00; N 9.92; S 15.14.

Этил-3-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)карбонил}амино)-7,7-диметил-7,8-дигидро-5H-тиено[2,3-b]тиопирано[3,4-e]пиридин-2-карбоксилат (8a). Смесь 4.4 г (0.01 моля) соединения **6** и 0.9 г (0.012 моля) 2-(метиламино)этанола в 20 мл абсолютного этанола кипятят при перемешивании в течение 5 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.8 г (66%), т. пл. 141-142°C. R_f 0.59 (пиридин-бутанол, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1545, 1560, 1590 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{сопр.}}$), 1670, 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 3290 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.38 с (6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.42 т (3H, OCH_2CH_3 , $J=7.1$), 3.11 с (2H , CH_2), 3.14 с (3H, NCH_3), 3.49 т (2H , NCH_2 , $J=5.4$), 3.67 уш. т (2H , CH_2OH , $J=5.4$), 3.99 с (2H , SCH_2), 4.38 к (2H , OCH_2CH_3 , $J=7.1$), 4.74 ш.с (1H, OH), 8.19 с (1H, $=\text{CH}$), 9.55 с (1H, NH). Найдено, %: C 53.65; H 5.80; N 10.05; S 15.10. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 53.88; H 5.95; N 9.92; S 15.14.

Этил-7,7-диметил--3-[(пиперидин-1-илкарбонил)амино]-7,8-дигидро-5Н-тиено[2,3-б]тиопирано[3,4-е]пиридин-2-карбоксилат (8b) получают аналогично из 4.4 г (0.01 моля) соединения **6** и 1.0 г (0.012 моля) пиперидина. Выход 3.3 г (77%), т. пл. 151-152°C. R_f 0.62 (пиридин-бутанол, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1545, 1560, 1590 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1670, 1680 ($C=O$), 3290 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.39 с (6H, $2 \times CH_3$), 1.43 т (3H, CH_3 , $J=7.1$), 1.53-1.72 м (6H, $3 \times CH_2$ пипер.), 3.12 с (2H, CH_2), 3.44-3.50 м (4H, CH_2NCH_2), 3.98 с (2H, SCH_2), 4.40 к (2H, OCH_2 , $J=7.1$), 8.27 с (1H, $=CH$), 11.01 с (1H, NH). Найдено, %: C 58.30; H 6.25; N 9.57; S 14.68. $C_{21}H_{27}N_3O_3S_2$. Вычислено, %: C 58.17; H 6.28; N 9.69; S 14.79.

N-[7,7-Диметил--2-(пиперидин-1-илкарбонил)-7,8-дигидро-5Н-тиено[2,3-б]тиопирано[3,4-е]пиридин-3-ил]пиперидин-1--карбоксаимид (9). Смесь 4.4 г (0.01 моля) соединения **6** и 10 мл пиперидина кипятят при перемешивании в течение 6 ч. После охлаждения на смесь выливают 20 мл ледяной воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, эфиром, высушивают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 3.1 г (65%), т. пл. 231-232°C. R_f 0.63 (пиридин-бутанол, 1:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1540, 1570 ($C=C_{Ar}$, $C=C$, $C=N_{сопр.}$), 1600, 1650 ($C=O$), 3200 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.38 с (6H, $2 \times CH_3$), 1.43 т (3H, CH_3 , $J=7.1$), 1.54-1.73 м (12H, $6 \times CH_2$ пипер.), 3.13 с (2H, CH_2), 3.45-3.50 м (4H, CH_2NCH_2), 3.52-3.58 м (4H, CH_2NCH_2), 3.98 с (2H, SCH_2), 8.27 с (1H, $=CH$), 8.89 с (1H, NH). Найдено, %: C 61.05; H 6.99; N 11.65; S 13.44. $C_{24}H_{32}N_4O_2S_2$. Вычислено, %: C 60.98; H 6.82; N 11.85; S 13.57.

ՆՈՐ ԹԻԵՆՈ[2,3-Ե]-ԹԻՈՊԻՐԱՆՈ[3,4-Ե]ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ և ՆԱԿԱՅՆՑՈՒՄԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Վ. Վ. ԴԱԲԱՆԱ, Մ. Ռ. ԲԱՂՎԱՍԱՐՅԱՆ, Ի. Ա. ԶԱՂԱՅՊԱՆՅԱՆ,
Ի. Մ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ և Ա. Գ. ՆԱԿՈՐՅԱՆ

Սինթեզվել են նոր կոնդենսված թիննո[2,3-Ե]թիոպիրանո[3,4-Ե]պիրիդինի ածանցյալներ՝ պիրիմիդինային օդակի 3-րդ և 4-րդ դիրքերում տարբեր տեղակալիչներով: Ամինների հետ 3-ֆենօքսիկարբոնիլային ածանցյալների փոխազդեցության ռեակցիայի ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ առաջնային ամինների ազդեցությամբ տեղի է ունենում ցիկլում՝ առաջացնելով կոնդենսված թիննոպիրիմիդիններ, մինչդեռ երկրորդային ամինների կիրառման ժամանակ, կախված ռեակցիայի պայմաններից, ստացվում են տարբեր վերջանյութեր:

Կոնդենսված միացությունների հակացնցումային ակտիվության ուսումնասիրությունից հաստատվել է, որ բոլորը այս կամ այն չափով կանխում են փորձարարական մկների կորազոլային ցնցումները, ինչպես նաև հայտնաբերվել են առավել ակտիվ միացություններ:

SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES THIENO[2,3-B]THIOPYRANO[3,4-E]PYRIDINES

V. V. DABAEVA, M. R. BAGDASARYAN, I. A. DZHAGATSPANYAN,
I. M. NAZARYAN and A. G. HAKOBYAN

Scientific and Technological centre of Organic
and Pharmaceutical chemistry of NAS RA
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: valya.dabayeva@mail.ru

New condensed derivatives of thieno[2,3-b]thiopyrano[3,4-e]pyridine with various substituents at the 3-rd and 4-positions of the pyrimidine ring have been synthesized.

A study of the reaction of 3-phenoxy carbonyl derivatives with amines showed that under the action of primary amines, cyclization occurs to form condensed thienopyrimidines, while using secondary amines, depending on the reaction conditions, different end-products are obtained.

The study of the anticonvulsant activity of condensed compounds found that all of them to some extent prevent the corazole convulsions of experimental mice and revealed the most active compound.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Lockman J.W., Reeder M.D., Suzuki K., Ostani K., Austin M., Baichval V., Willardshen J.A. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, v. 20, p. 2283.
- [2] Abdelhamid A.O., Ismail Z.H., Abdel-Gawad S.M., Gharab M.M., Abdel-Aziem A. // Phosph. Sulf. Sill., 2009, v. 184, p. 58.
- [3] Japan Patent 73 42, 271 (1972) // Chem. Abstr., 1973, v.78, 29795j.
- [4] Guerrar F., Ronsisvalle G., Siracusa M.A. // Chim. Ind. (Milan), 1976, v. 58(6), p. 451.
- [5] Tornetta B., Siracusa M., Ronsisvalle G., Guerrera F. // Gazzetta Chim. Ital., 1978, v. 108(1-2), p. 57.
- [6] Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С., Джагацпнян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г. // Хим.-фарм.ж., 2015, №9, с. 17.
- [7] Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р., Норавян А.С., Назарян И.М., Акопян А.Г., Тадевосян А.А. // Хим.-фарм.ж., 2013, т. 47, №3, с. 12.
- [8] Пароникян Е.Г., Дашиян Ш.Ш., Норавян А.С., Джагацпнян И.А., Пароникян Р.Г., Назарян И.М., Акопян А.Г. // Хим.-фарм.ж., 2016, т. 50, №5, с. 24.
- [9] Дашиян Ш.Ш., Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Пароникян Р.Г. // Хим.-фарм.ж., 2016, т. 50, №4, с. 15.
- [10] Дабаяева В.В., Багдасарян М.Р. // Хим. ж. Армении, 2016, т. 69, №4, с.525.
- [11] Дабаяева В.В., Норавян А.С., Мадакян В.Н., Енокян Б.Д. // ХГС, 1997, т. 33, с. 665. [Chem. Heterocycl. Compd., 1997, v. 33, p. 741].
- [11] Vogel H.G., Vogel W.H. // Pharmacological Assays springer. Berlin and N.J., 1997, p. 246.
- [7] Мкртчян А.П., Казарян С.Г., Норавян А.С., Джагацпнян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г. // Хим.-фарм.ж., 1998, №39, с. 15.
- [8] Джагацпнян И.А., Асрян А.Б. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1994, №1, с. 5.