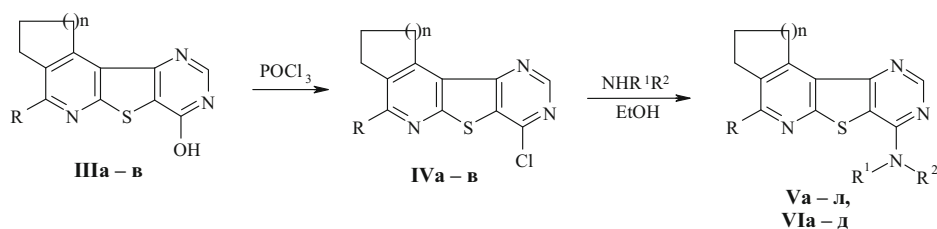


Схема 2



III, IV, **a**: $n = 1$, $R = i\text{-C}_3\text{H}_7$, **б**: $n = 1$, $R = i\text{-C}_4\text{H}_9$, **в**: $n = 2$, $R = i\text{-C}_4\text{H}_9$; **V**, $n = 1$, **a-e**. $R = i\text{-C}_3\text{H}_7$, **a**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, **б**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$, **в**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, **г**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$, **д**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = 2\text{-фурилметил}$, **е**: $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2$, **ж-л**: $R = i\text{-C}_4\text{H}_9$, **ж**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, **з**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$, **и**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, **й**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$, **к**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = 2\text{-фурилметил}$, **л**: $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3(\text{CH}_2)_2$; **VI**, $n = 2$, $R = i\text{-C}_4\text{H}_9$, **a**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$, **б**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$, **в**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = 2\text{-фурилметил}$, **г**: $R^1 + R^2 = -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, **д**: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{морфолиноэтил}$.

ляют воду, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

ИК-спектр, ν_{max} , см^{-1} , **IIa-v**: 3345 – 3450 (NH_2), 1608 – 1612 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H ЯМР спектр, δ , м.д., **IIa**: 1,28 (д, 6H, J 6,8 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,39 (т, 3H, J 7,1 Гц, CH_2CH_3), 2,22 (квн, 2H, J 7,6 Гц, 7- CH_2), 2,96 (т, 2H, J 7,3 Гц, 6- CH_2), 3,14 (сп, 1H, J 6,9 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,40 (т, 2H, J 7,7 Гц, 8- CH_2), 4,29 (к, 2H, J 7,1 Гц, CH_2CH_3), 6,40 (ш, 2H, NH_2), **IIб**: 0,96 (д, 6H, J 6,9 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,38 (т, 3H, J 7,1 Гц, CH_2CH_3), 2,14 – 2,21 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,25 (квн, 2H, J 7,3 Гц, 7- CH_2), 2,63 (д, 2H, J 7,3 Гц, CHCH_2), 2,93 (т, 2H, J 7,3 Гц, 6- CH_2), 3,40 (т, 2H, J 7,5 Гц, 8- CH_2), 4,29 (к, 2H, J 7,3 Гц, CH_2CH_3), 6,41 (ш, 2H, NH_2), **IIв**: 0,97 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,38 (т, 3H, J 7,1 Гц, OCH_2CH_3), 1,80 – 1,88 (м, 4H, 7,8- CH_2), 2,17 – 2,32 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,62 (д, 2H, J 7,1 Гц, CH_2CH), 2,69 – 2,76 (м, 2H, 6- CH_2), 3,26 – 3,33 (м, 2H, 9- CH_2), 4,28 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH_2CH_3), 6,58 (уш. с, 2H, NH_2).

4-Изоалкил-2,3-дигидро-1H-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидин-7(8H)-оны и 5-изобутил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолин-8(9H)-он (IIIa-v) (общая методика). Смесь 0,01 моль соединения **II** и 25 мл формамида кипятят в течение 4 ч. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из ДМФА (табл. 1).

ИК-спектр, ν_{max} , см^{-1} , **IIIa-v**: 3150 – 3230 (NH), 1650 – 1657 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H ЯМР спектр, δ , м.д., **IIIa**: 1,33 (д, 6H, J 6,7 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,29 (квн, 2H, J 7,5 Гц, 2- CH_2), 3,04 (т, 2H, J 7,5 Гц, 3- CH_2), 3,22 (сп, 1H, J 6,7 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,51 (т, 2H, J 7,5 Гц, 1- CH_2), 8,08 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 12,63 (ш, 1H, NH), **IIIб**: 0,98 (д, 6H, J 6,4 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,23 (квн, 2H, J 7,5 Гц, 2- CH_2), 2,24 – 2,34 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,70 (д, 2H, J 7,1 Гц, CHCH_2), 2,99 (т, 2H, J 7,5 Гц, 3- CH_2), 3,50 (т, 2H, J 7,5 Гц, 1- CH_2), 8,07 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 12,62 (ш, 1H, NH), **IIIв**: 0,99 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,85 – 1,93 (м, 4H, 2,3- CH_2), 2,21 – 2,37 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,69 (д, 2H, J 7,1 Гц, CHCH_2), 2,76 – 2,83 (м, 2H, 4- CH_2), 3,56 (т, 2H, J 6,0 Гц, 1- CH_2), 8,06 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 12,64 (уш. с, 1H, NH).

4-Изоалкил-7-хлор-2,3-дигидро-1H-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидины и 5-изобутил-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолин (IVa-v) (общая методика). Смесь 0,01 моль соединения **III**, 25 мл оксихлорида фосфора и 1 мл пиридина кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Отгоняют избыток оксихлорида фосфора, к остатку прибавляют 50 мл ледяной воды и нейтрализуют водным раствором гидроксида калия. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси этанол — дихлорметан, 1:3 (табл. 1).

ИК-спектр, ν_{max} , см^{-1} , **IVa-v**: 1600 ($\text{C}=\text{Cар}$). ^1H ЯМР спектр, δ , м.д., **IVa**: 1,35 (д, 6H, J 6,7 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,32 (квн, 2H, J 7,5 Гц, 2- CH_2), 3,09 (т, 2H, J 7,5, 3- CH_2), 3,27 (сеп, 1H, J 6,7 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,59 (т, 2H, J 7,5 Гц, 1- CH_2), 8,99 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), **IVб**: 0,99 (д, 6H, J 6,7 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,21 – 2,36 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,29 (квн, 2H, J 7,5 Гц, 2- CH_2), 2,74 (д, 2H, J 7,1 Гц, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 3,04 (т, 2H, J 7,5 Гц, 3- CH_2), 3,54 (т, 2H, J 7,5 Гц, 1- CH_2), 8,95 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), **IVв**: 1,00 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,90 – 1,96 (м, 4H, 2,3- CH_2), 2,25 – 2,40 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,75 (д, 2H, J 7,1 Гц, CHCH_2), 2,81 – 2,89 (м, 2H, 4- CH_2), 3,58 – 3,65 (м, 2H, 1- CH_2), 9,00 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$).

7-(R¹,R²-Амино)-4-изоалкил-2,3-дигидро-1H-циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-d]пиримидины и 8-(R¹,R²-амино)-5-изобутил-1,2,3,4-тетрагидропиримидо[4',5':4,5]тиено[2,3-c]изохинолины (Va-l и VIa-d) (общая методика). Смесь 0,01 моль хлоропроизводного **IV** и 0,022 моль соответствующего амина в 50 мл абсолютного этанола кипятят в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют 100 мл воды, выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1).

ИК-спектр, ν_{max} , см^{-1} , **Va-l** и **VIa-d**: 3250 – 3500 (NH), 1580 – 1600 ($\text{C}=\text{Cар}$). ^1H ЯМР спектр, δ , м.д., **Va**: 1,34 (д, 6H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,21 – 2,32 (м, 2H, 2- CH_2), 3,03 (т, 2H, J 7,6 Гц, 3- CH_2), 3,22 (сп, 1H, J 6,6 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,35 (с, 3H, OCH_3), 3,55 (т, 2H, J 7,7 Гц, 1- CH_2), 3,60 (т, 2H, J 5,6 Гц, OCH_2), 3,69 – 3,75 (м, 2H, NHCH_2), 7,42 (уш. т, 1H, J 5,5 Гц, NH), 8,46 (с, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), **Vб**: 1,34 (д, 6H, J 6,7 Гц, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),

2,21 – 2,32 (м, 2H, 2-CH₂), 3,04 (т, 2H, J 7,5 Гц, 3-CH₂), 3,22 (сп, 1H, J 6,7 Гц, CH(CH₃)₂), 3,55 (т, 2H, J 7,6 Гц, 1-CH₂), 3,60 – 3,71 (м, 4H, NHCH₂CH₂), 4,47 (ш, 1H, OH), 7,27 (уш. т, 1H, J 5,1 Гц, NH), 8,46 (с, 1H, N=CH), **Vв**: 1,16 (д, 3H, J 6,2 Гц, CH(CH₃)OH), 1,34 (д, 6H, J 6,7 Гц, CH(CH₃)₂), 2,20 – 2,32 (м, 2H, 2-CH₂), 3,03 (т, 2H, J 7,4 Гц, 3-CH₂), 3,23 (сп, 1H, J 6,7 Гц, CH(CH₃)₂), 3,35 (д.д.д, 1H, J₁ 13,5 Гц, J₂ 7,9 Гц, J₃ 5,0 Гц, NHCH₂), 3,55 (т, 2H, J 7,6 Гц, 1-CH₂), 3,66 (д.д.д, 1H, J₁ 13,4 Гц, J₂ 7,2 Гц, J₃ 3,8 Гц, NHCH₂), 3,89 – 4,00 (м, 1H, CH(CH₃)OH), 4,65 (ш, 1H, OH), 7,21 (д.д, 1H, J 5,0 Гц, NH), 8,45 (с, 1H, N=CH), **Vг**: 1,33 (д, 6H, J 6,7 Гц, CH(CH₃)₂), 1,77 – 1,87 (м, 2H, NHCH₂CH₂), 2,20 – 2,32 (м, 2H, 2-CH₂), 3,03 (т, 2H, J 7,4 Гц, 3-CH₂), 3,22 (сп, 1H, J 6,7 Гц, CH(CH₃)₂), 3,51 – 3,39 (м, 4H, CH₂ OH и CH₂), 3,65 (т, д, 2H, J₁ 6,5 Гц, J₂ 5,6 Гц, NH-CH₂), 4,24 (ш, 1H, OH), 7,33 (уш. т, 1H, J 5,6 Гц, NH), 8,45 (с, 1H, N=CH), **Vд**: 1,34 (д, 6H, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂), 2,20 – 2,32 (м, 2H, 2-CH₂), 3,04 (т, 2H, J 7,5 Гц, 3-CH₂), 3,23 (сп, 1H, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂), 3,55 (т, 2H, J 7,6 Гц, 1-CH₂), 4,76 (д, 2H, J 5,8 Гц, NHCH₂), 6,25 – 6,31 (м, 2H, 3,4-CH, фур.), 7,39 (уш. с, 1H, 4-CH, фур.), 7,95 (уш. т, 1H, J 5,9 Гц, NH), 8,51 (с, 1H, N=CH), **Ve**: 1,32 (д, 6H, J 6,7 Гц, CH(CH₃)₂), 2,27 (квн, 2H, J 7,6 Гц, 2-CH₂), 2,30 (с, 3H, NCH₃), 2,50 – 2,57 (м, 4H, CH₃N(CH₂)₂), 3,04 (т, 2H, J 7,6 Гц, 3-CH₂), 3,22 (сп, 1H, J 6,7 Гц, CH(CH₃)₂), 3,57 (т, 2H, J 7,6 Гц, 1-CH₂), 3,94 – 4,00 (м, 4H, N(CH₂)₂), 8,53 (с, 1H, N=CH), **Vж**: 0,98 (д, 6H, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂), 2,19 – 2,37 (м, 3H, 2-CH₂, CH(CH₃)₂), 2,71

(д, 2H, J 7,2 Гц, CHCH₂), 3,00 (т, 2H, J 7,4 Гц, 3-CH₂), 3,35 (с, 3H, OCH₃), 3,52 – 3,62 (м, 4H, 1-CH₂, CH₂OCH₃), 3,69 – 3,76 (м, 2H, NHCH₂), 7,36 (ш, 1H, NH), 8,47 (с, 1H, N=CH), **Vз**: 0,99 (д, 6H, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂), 2,19 – 2,35 (м, 3H, 2-CH₂, CH(CH₃)₂), 2,72 (д, 2H, J 7,2 Гц, CHCH₂), 3,01 (т, 2H, J 7,4 Гц, 3-CH₂), 3,56 (т, 2H, J 7,5 Гц, 1-CH₂), 3,61 – 3,70 (м, 4H, NHCH₂CH₂), 4,46 (ш, 1H, OH), 7,27 (ш, 1H, NH), 8,47 (с, 1H, N=CH), **Vи**: 0,99 (д, 6H, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂), 1,17 (д, 3H, J 6,3 Гц, CH(CH₃)OH), 2,19 – 2,35 (м, 3H, 2-CH₂, CH(CH₃)₂), 2,72 (д, 2H, J 7,2, CHCH₂), 3,01 (т, 2H, J 7,5 Гц, 3-CH₂), 3,35 (д.д.д, 1H, J₁ 13,4 Гц, J₂ 7,4 Гц, J₃ 4,8 Гц, NHCH₂), 3,56 (т, 2H, J 7,5 Гц, 1-CH₂), 3,68 (д.д.д, 1H, J₁ 13,4 Гц, J₂ 6,3 Гц, J₃ 3,7 Гц, NHCH₂), 3,88 – 3,99 (м, 1H, CH(CH₃)OH), 4,44 (ш, 1H, OH), 7,18 (ш, 1H, NH), 8,46 (с, 1H, N=CH), **Vй**: 0,98 (д, 6H, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂), 1,76 – 1,86 (м, 2H, NHCH₂CH₂), 2,18 – 2,34 (м, 3H, 2-CH₂, CH(CH₃)₂), 2,71 (д, 2H, J 7,1 Гц, CHCH₂), 3,00 (т, 2H, J 7,4 Гц, 3-CH₂), 3,55 (т, 2H, J 6,2 Гц, OHCH₂), 3,55 (т, 2H, J 7,3 Гц, 1-CH₂), 3,65 (т.д, 2H, J 6,7 Гц, J 5,4 Гц, NHCH₂), 4,27 (ш, 1H, OH), 7,33 (уш. т, 1H, J 5,4 Гц, NH), 8,45 (с, 1H, N=CH), **Vк**: 0,98 (д, 6H, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂), 2,19 – 2,34 (м, 3H, 2-CH₂, CH(CH₃)₂), 2,72 (д, 2H, J 7,2 Гц, CHCH₂), 3,01 (т, 2H, J 7,4 Гц, 3-CH₂), 3,56 (т, 2H, J 7,6 Гц, 1-CH₂), 4,76 (д, 2H, J 5,7 Гц, NHCH₂), 6,24 – 6,31 (м, 2H, 3,4-CH, фур.), 7,38 (д.д, 1H, J₁ 1,8 Гц, J₂ 0,9 Гц, 5-CH, фур.), 7,95 (уш. т, 1H, J 5,7 Гц, NH), 8,51 (с, 1H, N=CH), **Vл**: 0,99 (д, 6H, J 6,6, CH(CH₃)₂), 2,20 – 2,35

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений II, III, VIa – в, Va – л, VIa – д

Соединение	Выход, %	T _{пл.} , °С	R _f	Молекулярная формула
IIa	78	169 – 170	0,65	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ S
IIб	73	185 – 187	0,61	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ S
IIв	77	144 – 146	0,67	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₂ S
IIIa	74	> 360	0,50	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ OS
IIIб	72	322 – 324	0,52	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ OS
IIIв	79	348 – 350	0,51	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ OS
IVa	80	165 – 167	0,63	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ S
IVб	92	95 – 97	0,72	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₃ S
IVв	86	132 – 134	0,68	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ S
Va	86	167 – 169	0,56	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ OS
Vб	89	176 – 178	0,51	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ OS
Vв	84	173 – 175	0,54	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ OS
Vг	80	213 – 215	0,52	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ OS
Vд	78	88 – 90	0,70	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ OS
Ve	85	189 – 191	0,61	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ S
Vж	83	155 – 157	0,65	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ OS
Vз	86	191 – 193	0,59	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ OS
Vи	82	205 – 207	0,57	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ OS
Vй	89	155 – 157	0,62	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ OS
Vк	77	156 – 158	0,61	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ OS
Vл	86	138 – 140	0,68	C ₂₁ H ₂₇ N ₅ S
VIa	88	190 – 192	0,56	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ OS
VIб	79	182 – 184	0,60	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ OS
VIв	85	166 – 168	0,64	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ OS
VIг	90	199 – 201	0,54	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ OS
VIд	85	85 – 87	0,63	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ OS

Т а б л и ц а 2

Противосудорожное действие соединений Va – л, VIa – д по антагонизму с коразолом

Соединение	Антагонизм с коразолом, (ЭД ₅₀), мг/кг*	Миорелаксация, мг/кг	Острая суточная токсичность, мг/кг
Va	105 (63,6 – 173,3)	> 300	> 500
Vб	96 (60,0 – 153,6)	> 300	> 500
Vв	68 (43,9 – 105,4)	> 300	> 500
Vг	58 (36,3 – 92,8)	> 300	> 500
Vд	70 (43,8 – 112,0)	> 300	> 500
Ve	68 (42,5 – 108,8)	> 300	> 500
Vж	65 (44,8 – 94,3)	> 300	> 500
Vз	100 (62,5 – 160,0)	> 300	> 500
Vи	120 (80,0 – 180,0)	> 300	> 500
Vй	70 (42,4 – 115,5)	> 300	> 500
Vк	58 (35,2 – 95,7)	> 300	> 500
Vл	62 (38,8 – 99,2)	> 300	> 500
VIa	84 (56,0 – 126,0)	> 300	> 500
VIб	35 (22,6 – 54,3)	> 300	> 500
VIв	46 (27,9 – 75,9)	> 300	> 500
VIг	34 (21,3 – 54,4)	> 300	> 500
VIд	44 (30,3 – 63,8)	> 300	> 500
Диазепам	0,51 (0,39 – 0,69)	2,8 (2,3 – 3,4)	240 (192 – 300)

* В скобках доверительные интервалы при уровне вероятности P = 0,05.

(м, 3Н, 2-CH₂, CH(CH₃)₂), 2,32 (с, 3Н, NCH₃), 2,53 – 2,61 (м, 4Н, N(CH₂)₂), 2,72 (д, 2Н, J 7,2, CHCH₂), 3,01 (т, 2Н, J 7,4 Гц, 3-CH₂), 3,58 (т, 2Н, J 7,6 Гц, 1-CH₂), 3,94 – 4,02 (м, 4Н, N(CH₂)₂), 8,53 (с, 1Н, N=CH), **VIa**: 1,00 (д, 6Н, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂), 1,82 – 1,97 (м, 4Н, 2,3-CH₂), 2,22 – 2,37 (м, 1Н, CH(CH₃)₂), 2,70 (д, 2Н, J 7,1 Гц, CHCH₂), 2,77 – 2,85 (м, 2Н, 4-CH₂), 3,58 – 3,69 (м, 6Н, 1-CH₂, NHCH₂CH₂), 4,47 (ш, 1Н, OH), 7,21 (ш, 1Н, NH), 8,47 (с, 1Н, N=CH), **VIб**: 0,99 (д, 6Н, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂), 1,76 – 1,86 (м, 2Н, NHCH₂CH₂), 1,87 – 1,94 (м, 4Н, 2,3-CH₂), 2,22 – 2,36 (м, 1Н, CH(CH₃)₂), 2,70 (д, 2Н, J 7,1 Гц, CHCH₂), 2,77 – 2,84 (м, 2Н, 4-CH₂), 3,55 (т, 2Н, J 5,8 Гц, NHCH₂), 3,60 – 3,68 (м, 4Н, 1-CH₂, CH₂OH), 4,26 (ш, 1Н, OH), 7,28 (уш. т, 1Н, J 5,8 Гц, NH), 8,46 (с, 1Н, N=CH), **VIв**: 0,99 (д, 6Н, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂), 1,85 – 1,95 (м, 4Н, 2,3-CH₂), 2,22 – 2,36 (м, 1Н, CH(CH₃)₂), 2,71 (д, 2Н, J 7,1 Гц, CHCH₂), 2,79 – 2,84 (м, 2Н, 4-CH₂), 3,60 – 3,68 (м, 2Н, 1-CH₂), 4,75 (д, 2Н, J 5,7 Гц, NHCH₂), 6,24 – 6,31 (м, 2Н, 3,4-CH, фур.), 7,38 (д.д, 1Н, J 1,7 Гц, J 0,8 Гц, 5-CH, фур.), 7,88 (уш. т, 1Н, J 5,7 Гц, NH), 8,51 (с, 1Н, N=CH), **VIг**: 0,99 (д, 6Н, J 6,6 Гц, CH(CH₃)₂), 1,85 – 1,95 (м, 4Н, 2,3-CH₂), 2,21 – 2,35 (м, 1Н, CH(CH₃)₂), 2,70 (д, 2Н, J 7,1 Гц, CHCH₂), 2,77 – 2,84 (м, 2Н, 4-CH₂), 3,62 – 3,67 (м, 2Н, 1-CH₂), 3,77 – 3,82 (м, 4Н, N(CH₂)₂), 3,89 – 3,96 (м, 4Н, O(CH₂)₂), 8,57 (с, 1Н, N=CH), **VIд**: 0,99 (д, 6Н, J 6,6, CH(CH₃)₂), 1,84 – 1,95 (м, 4Н, 2,3-CH₂), 2,22 – 2,36 (м, 1Н, CH(CH₃)₂), 2,45 – 2,55 (м, 4Н, N(CH₂)₂), 2,59 – 2,65 (м, 2Н, 4-CH₂), 2,70 (д, 2Н, J 7,1 Гц, CHCH₂), 2,78 – 2,84 (м, 2Н, 1-CH₂), 3,57 – 3,66 (м, 4Н, O(CH₂)₂), 3,64 – 3,71 (м, 4Н, NHCH₂CH₂), 7,09 (ш, 1Н, NH), 8,47 (с, 1Н, N=CH).

Экспериментальная фармакологическая часть

Исследование противосудорожной активности 17 производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов **Va – л**, **Via – д** проводили на белых лабораторных мышках обоего пола массой 18 – 24 г. Использовали модели судорог, вызванных коразолом, электрическим током, а также никотином [5 – 8]. О противосудорожной и прогностической транквилизирующей активности соединений судили по предупреждению коразоловых клонических судорог [5]. Коразоловые клонические судороги получали подкожным введением коразола в дозе 90 мг/кг (“Acros Organics”). Противосудорожную активность соединений определяли также по предупреждению тонико-экстензорной фазы судорожного припадка максимального электрошока (МЭШ). Параметры максимального электрошока — 50 мА, длительность — 0,2 с, частота колебаний 50 имп/с, критерием оценки является предупреждение тонико-экстензорной фазы судорожного припадка [7]. О центральном *n*-холинолитическом эффекте судили по предохранению от никотиновых тонических судорог. Никотин вводили в дозе 8 мг/кг внутривентриально (“Acros Organics”) [5].

Вещества вводили внутривентриально в дозах 10, 25, 50, 75, 100, 200, 300 мг/кг во взвеси с карбоксиметилцеллюлозой (“Виادي — Ингредиенты”) с твин-80 (“Ferak Berlin”) за 45 мин до введения судорожных веществ и нанесения электрического раздражения. Контрольным животным вводили эмульгатор. Каждую дозу соединений по каждому тесту изучали на 5 животных. Препаратом сравнения служил диазепам (“Polfa”), который вводили мышам в дозах 0,1 – 1,0 мг/кг внутривентриально.

Изучено побочное миорелаксантное действие соединений в дозах от 50 до 300 мг/кг, а также острая суточная токсичность в дозе 500 мг/кг при внутривентриальном введении. Миорелаксацию исследовали по тесту “вращающегося стержня” у мышей [5, 9]. С этой целью мышам сажали на металлический стержень с гофрированным резиновым покрытием, который вращался со скоростью 5 оборотов в мин. Определяли число животных, не способных удерживаться на нем в течение 2 мин. Для определения 50 % эффективных доз ЭД₅₀ (вызывающий противосудорожный эффект у 50 % животных), а для диазепама также 50 % нейротоксичных ТД₅₀ и 50 % летальных доз ЛД₅₀ использовали статистический метод пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона [10].

Результаты исследований показали, что изученные соединения не проявляют антиэлектрошокового действия и не предупреждают никотиновые судороги. Однако у соединений выявлен антагонизм с коразолом. В табл. 2 представлено антикоразоловое действие соединений **Va – л**, **Via – д** и сравнимого диазепама.

Как видно из табл. 2, все изученные соединения в той или иной степени проявляют антикоразоловое действие, ЭД₅₀ находится в пределах от 35 до 120 мг/кг, и являются малотоксичными. У указанных соединений миорелаксация, а также острая суточная токсичность не обнаруживаются в дозах, намного превышающих противосудорожные дозы (300 и 500 мг/кг соответственно). Однако они по антагонизму с коразолом уступают диазепаму, хотя и менее токсичны, у диазепама ТД₅₀ и ЛД₅₀ соответственно равны 2,8 и 240 мг/кг.

Выявлена связь химического строения исследованных соединений с их фармакологической активностью. Так, аминопроизводные из ряда циклопента-[4',5']пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидинов (**Va – л**) независимо от радикала в положении 4 (изопропил или изобутил) проявили примерно одинаковую активность. Соединения с гидроксипропиламиновым фрагментом (**Vб**, **Vз** и **Via**) проявили слабую противосудорожную активность. Наиболее выраженную активность проявили аминопроизводные изохинолинового ряда (**VIб – д**).

Таким образом, у синтезированных производных конденсированных пиридопиримидинов обнаружена выраженная противосудорожная активность по тесту коразоловых судорог. Выявлена связь между строением изученных веществ и их биологической активностью. Изученные соединения по антикоразоло-

вой активности уступают противоэпилептическому препарату диазепаму, хотя и менее токсичны. Полученные данные дают основание для продолжения исследований противосудорожной активности в этом ряду соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. Н. Сиракян, А. А. Овакимян, С. Н. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(3), 8 – 11 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(3), 130 – 134 (2013).
2. С. Н. Сиракян, А. А. Овакимян, С. Н. Норавян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **47**(12), 33 – 37 (2013); *Pharm. Chem. J.*, **47**(12), 655 – 659 (2013).
3. С. Н. Сиракян, Е. Г. Пароникян, С. Н. Норавян, *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, Иридиум Пресс, Москва (2001), сс. 527 – 529.
4. С. Н. Сиракян, *Современные аспекты химии гетероциклов*, ICSPF Пресс, Москва (2010), сс. 343 – 345.
5. H. G. Vogel and W. H. Vogel (eds.), in: *Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays*, Springer, Berlin and New-York (2008), pp. 569 – 874.
6. W. Loscher, D. Schmidt, *Epilepsy Res.*, **2**, 145 – 181 (1988).
7. E. A. Swinyard, D. P. Purpurea, et al. (eds.), in: *Experimental models of Epilepsy*, Raven press, New-York (1972), pp. 433 – 458.
8. 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).
9. N. W. Dunham, T. S. Miya, *J. Am. Pharm. Ass. Sci.*, **46**(3), 208 – 209 (1957).
10. J. T. Litchfield, F. Wilcoxon, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **96**, 99 – 113 (1949).

Поступила 25.08.15

SYNTHESIS AND ANTICONVULSANT ACTIVITY OF 7(8)-AMINO DERIVATIVES OF CONDENSED THIENO[3,2-*d*]PYRIMIDINES

S. N. Sirakanyan*, E. K. Hakobyan, R. G. Paronikyan, 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: shnr@mail.ru

New methods have been developed for the synthesis of new amino derivatives of cyclopenta[4',5']pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidines and tetrahydropyrimido-[4',5':4,5]thieno[2,3-*c*]isoquinoline based on the 3-chloro derivatives of alicyclo[c]pyridines. Investigation of the synthesized compounds showed evidence of a pronounced anticonvulsant activity and low toxicity.

Keywords: cyclopenta[c]pyridine; 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline; thieno[3,2-*d*]pyrimidine; amino derivatives; anticonvulsant activity.