

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ  
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՄԻՐԱԿԱՆՑԱՆ ՍԱՍՎԵԼ ՆԱՊՈԼԵՈՆԻ

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՀԱՍՏԱԿՅՎԱԾ ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ՝  
ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՀԱՅՏՆԱԲԵՐԵԼՈՒ ՆՊԱՏԱԿՈՎ

Բ.00.03 – «Օրգանական քիմիա» և Բ.00.10 – «Կենսօրգանական քիմիա»  
մասնագիտություններով քիմիական գիտությունների դոկտորի  
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2015

---

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ  
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ՏԻՐԱԿԱՆՅԱՆ ՍԱՍՎԵԼ ՆԱՊՈԼԵՈՆՈՎԻՉ

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ АННЕЛИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ  
С ЦЕЛЬЮ ИЗЫСКАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук по специальностям  
02.00.03 – «Органическая химия» и 02.00.10 – «Биоорганическая химия»

ԵՐԵՎԱՆ – 2015

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

**Գիտական խորհրդատու՝**

ՀՀ ԳԱԱ թղթ.-անդամ, քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

**Ա. Մ. Նորավյան**

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

ՀՀ ԳԱԱ թղթ.-անդամ, քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր  
քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր  
քիմ. գիտ. դոկտոր

Գ. Հ. Դանագույան  
Է. Ն. Էլիզբարաշվիլի  
Ա. Ի. Մարկոսյան

**Առաջատար կազմակերպություն՝** Մոսկվայի Մ. Վ. Լոմոնոսովի անվան պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2015 թ. մայիսի 22-ին ժամը 14<sup>00</sup>-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի Օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴԲ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2015 թ. ապրիլի 22-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական  
քարտուղար, ք.գ.թ.

Գ. Մ. Մակարյան

---

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА

**Научный консультант:**

член-корр. НАН РА, доктор хим. наук, профессор

**А. С. Норовян**

**Официальные оппоненты:**

член-корр. НАН РА, доктор хим. наук, профессор  
доктор хим. наук, профессор  
доктор хим. наук

Գ. Գ. Դանագույան  
Յ. Ն. Էլիզբարաշվիլի  
Ա. Ի. Մարկոսյան

**Ведущая организация:**

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова

Защита диссертации состоится 22-го мая 2015 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании Специализированного совета ВАК 010 по органической химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатуян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 22-го апреля 2015 г.

Ученый секретарь специализированного  
совета, к.х.н.

Գ.Մ. Մակարյան

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Одними из самых главных вызовов, возникших в 21-ом веке перед человечеством, являются появление все новых и новых неизлечимых болезней и мутация уже известных. Создание новых оригинальных лекарственных веществ может быть реализовано в результате совмещения фундаментальных знаний и достижений медицинских, биологических, химических и других наук.

Среди известных биологически активных органических соединений свою высокую нишу занимают производные конденсированных пиридинов, на долю которых приходится свыше 10 % наиболее регулярно применяемых медицинских препаратов. Поэтому поиск физиологически активных веществ, содержащих в качестве фрагмента пиридиновый цикл, является весьма актуальной задачей. Большинство известных и широко применяемых лекарственных средств являются не натуральными веществами. Следовательно, химические методы их синтеза, а также разработка и оптимизация препаративных методов получения функциональных производных различных гетероциклических структур представляется актуальной задачей.

Данная диссертационная работа посвящена синтезу поликонденсированных гетероциклических систем на основе алицикло- и гетероцикло[с]пиридинов, аннелированных с фурановым, тиофеновым и другими циклами. Аннелированные соединения по химическим и биологическим свойствам, геометрии, распределению электронной плотности значительно отличаются от изолированных циклов. Это ставит дополнительные задачи перед исследователями, решение которых внесет значительный вклад в развитие теоретической органической химии. С другой стороны, объединение в одной молекуле фрагментов, каждый из которых несет в себе комплекс определенных полезных свойств, в ряде случаев приводит к проявлению у полициклических соединений новых, трудно прогнозируемых видов активности. А это, в свою очередь, открывает широкие возможности для получения новых лекарственных препаратов. Необходимо отметить, что и среди природных биологически активных веществ многоядерные гетероциклы занимают особое место.

Настоящая работа является частью систематических исследований в области синтеза производных новых классов поликонденсированных гетероциклических систем с разными сочетаниями  $\pi$ -дефицитных и  $\pi$ -избыточных гетероциклов, проводимых под руководством член-корр. НАН РА, д.х.н., профессора А. С. Норавяна в лаборатории "Синтеза психотропных соединений" Института тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна (ИТОХ) Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной Академии Наук Республики Армения (НТЦ ОФХ НАН РА).

**Цель работы.** Изыскание новых биологически активных веществ в ряду аннелированных пиридинов. В соответствии с поставленной целью в ходе исследований решались следующие основные задачи: разработка, усовершенствование, оптимизация и модификация известных препаративных методов синтеза циклопента[с]пиридинов, 2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолинов, 5,6,7,8-тетрагидропирано(тиопирано)[3,4-с]пиридинов, 2,7-нафтиридинов и новых аннелированных гетероциклических систем на их основе; поиск и предложение новых более удобных путей синтеза вышеуказанных конденсированных соединений; исследование физико-химических, химических и биологических свойств синтезированных веществ; изучение связи между строением полученных соединений и их биологической активностью для установления определенных закономерностей, позволяющих осуществить целенаправленный синтез, который

может стать основой для создания новых медицинских препаратов; обобщение результатов проведенных исследований, разработка и предложение новых перспективных научных направлений в области аннелированных алицикло- и гетероцикло[с]пиридинов.

**Научная новизна.** В результате целенаправленных исследований установлено, что морфолоновый енамин 2,2-диметилтетрагидропиран-4-она ацилируется как у пятого, так и у третьего атома углерода и, как следствие, вместе с основным продуктом – 3,3-диметилпирано[3,4-с]пиридин-6-оном, неожиданно получается также 1,1-диметилпирано[3,4-с]пиридин-6-он. Осуществлен синтез 1-амино-2-этоксикарбонилфуро[2,3-*b*]пиридинов и установлено, что, в отличие от 1-амино-2-этоксикарбонилтиено[2,3-*b*]пиридинов, эта реакция очень чувствительна к воздействию влаги и её удается осуществить лишь в абсолютном этаноле. В процессе синтеза аминоамидов конденсированных фуро[2,3-*b*]пиридинов открыта и исследована новая перегруппировка типа Смайла. Как следствие этой перегруппировки, найдены и предложены новые способы получения перспективных с биологической точки зрения соединений – производных аминопиридинов и пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. Осуществлена и подробно исследована перегруппировка Димрота [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиримидинов в изомерные триазоло[1,5-*c*]пиримидины в кислой среде. Изучена азидо-тетразольная таутомерия в ряду пентациклических тетразоло[1,5-*c*]пиримидинов и рентгеноструктурным анализом однозначно доказано, что в кристаллическом состоянии эти вещества существуют в виде тетразольных таутомеров. Установлено, что триазоловые, тиазоловые и тиазиновые кольца аннелируются по ребру [a] конденсированных фуро[3,2-*d*]пиримидинов. Обнаружено, что при алкилировании 9(10)-гидразинопиримидин-7(8)-онов происходит неожиданное расщепление гидразиногруппы. При гидразинолизе S,N-диалкилированного фуропиримидина кроме гидразинопроизводного (продукт нулеофильного замещения) получается и аминотилпроизводное (продукт ANRORC трансформации). В процессе нуклеофильного замещения атома хлора на аминогруппу в 1-циклоамино-3-хлоро-2,7-нафтиридины открыта новая перегруппировка с рециклизацией пиперидинового цикла. Тщательно изучен химизм перегруппировки и найдены оптимальные условия процесса. Показано, что перегруппировка идет через промежуточное ожидаемое диаминопроизводное. Структуры полученных соединений доказаны широким применением современных физико-химических методов исследования структур, в том числе и рентгеноструктурным анализом. Исследована кинетика данной реакции и найден узкий интервал температур, в котором находится критическая точка, выше которой начинается перегруппировка. Предложен предположительный механизм этой перегруппировки. Исследована перегруппировка Димрота [1,2,4]триазоло[3,4-*a*]-2,7-нафтиридинов в [1,2,4]триазоло[5,1-*a*]-2,7-нафтиридины в основной среде. Физико-химическими методами установлено, что азидо-тетразольная таутомерия 2,7-нафтиридинов полностью смещена в сторону азидной формы, что объясняется наличием в пиридиновом цикле сильной электроноакцепторной нитрильной группы. Достаточно легкое замещение в первом положении 2,7-нафтиридинов также свидетельствует о существовании вещества в азидной форме. Замыкание тиофенового и пиразольного циклов за счет нитрильной группы приводит к перемещению азидо-тетразольного равновесия в сторону тетразольной формы. Синтезировано более 1250 новых, потенциально биологически активных, от двух до пяти циклических гетероциклических соединений с высокой чистотой. На основе алицикло[с]- и гетероцикло[3,4-*c*]пиридинов получены производные более чем 60 новых конденсированных гетероциклических систем:

трициклические системы – пиазоло[3,4-*b*]пиаридины на основе циклопентана, циклогексана, пиарона, тиопиарона и пиаперидина, [1,2,4]триазоло[3,4-*a*]-2,7-нафтиридины и [1,2,4]триазоло[5,1-*a*]-2,7-нафтиридины, имидазоло[2,1-*a*]-2,7-нафтиридины и пиаимидо[2,1-*a*][2,7]нафтиридины;

тетрациклические системы – пиазоло[3,4-*c*][1,2,4]триазоло[3,4-*a*]-2,7-нафтиридины, тиено[2,3-*c*][1,2,4]триазоло[3,4-*a*]-2,7-нафтиридины, тетразоло[5,1-*a*]тиено[2,3-*c*]-2,7-нафтиридины, пиазоло[3,4-*c*][1,2,4]тетразоло[5,1-*a*]-2,7-нафтиридины;

пентациклические системы, содержащие фрагменты фуоро(тиено)[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]пиаимидина и фуоро(тиено)[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]пиаимидина, фуоро(тиено)[2,3-*e*]тетразоло[1,5-*c*]пиаимидина, фуоро(тиено)[3,2-*d*][1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиаимидина, фуоро(тиено)[3',2':4,5]пиаимидо[2,1-*b*][1,3]тиазина, фуоро[3,2-*d*]пиаидо[1,2-*a*]пиаимидина, фуоро[3,2-*d*]пиаиро[1,2-*a*]пиаимидина, фуоро[3',2':4,5]пиаимидо[1,2-*a*]азепина, пиаидо[3',2':4,5]фуоро[2,3-*e*]пиаимидина, фуоро[2,3-*e*]пиаимидо[1,2-*c*]пиаимидина, фуоро[3,2-*d*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиаимидина, фуоро[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиаимидина, а также пиаимидо[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*][1,2,4]триазоло[3,4-*a*]-2,7-нафтиридина.

**Практическая ценность.** Разработаны препаративные методы синтеза производных от двух до пяти циклических новых гетероциклических систем. Оптимизирована и усовершенствована методика синтеза 8-бутил-3,3-диметилпиаано[3,4-*c*]пиаидин-6-она, что позволило значительно повысить его выход. В результате найденных двух новых перегруппировок предложены новые более удобные и эффективные способы синтеза производных, с биологической точки зрения очень интересных гетероциклических систем – 3(6)-аминопиаридинов, пиазоло[3,4-*b*]пиаридинов и 8-оксо-2,7-нафтиридинов. Найдены некоторые закономерности между строением синтезированных соединений и их биологической активностью, что создает возможность для дальнейшего целенаправленного синтеза конденсированных пиаридинов. Выявлены несколько новых соединений с выраженным биологическим действием: 8-этил(2-фурил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1*H*-пиаано[3,4-*c*]пиаидин-5-карбонитрилы и их натриевые соли, проявляющие выраженную коронарную активность; натриевые соли 7-бензил(этил)-1,3-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-4-карбонитрилов и 8-бутил(2-фурил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-1*H*-пиаано[3,4-*c*]пиаидин-5-карбонитрилов с высокой кардиотонической активностью; гидробромиды 7-бензил(этил)-1,3-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридина, обладающие выраженным противонагинальным действием; гидрохлориды 5-этил-8,8-диметил-3,6,8,9-тетрагидропиаано[4,3-*d*]пиазоло[3,4-*b*]пиаидин-1-амин, проявляющие выраженную противосудорожную активность; 5-бутил-2,2-диметил-1,4,11,12,13,14-гексагидро-2*H*-пиаано[4'',3''':4'',5'']пиаидо[3',2':4',5']фуоро[3',2':4,5]пиаимидо[1,2-*a*]азепин-8(10*H*)-он и 4-бутил-2,3,10,11,12,13-гексагидро-1*H*-циклопента[4'',5'']пиаидо[3',2':4',5']фуоро[3',2':4,5]пиаимидо[1,2-*a*]азепин-7(9*H*)-он, проявляющие высокую противосудорожную активность и превосходящие заронтин по активности, по терапевтическому индексу (ТИ) и по защитному индексу (ЗИ).

Некоторые из новых гетероциклических систем, проявляющие высокую биологическую активность и имеющие в своей структуре удобные для модификации функциональные группы, создают перспективы для новых оригинальных и эксклюзивных направлений исследований.

**Публикации.** Основное содержание диссертации изложено в 37-и статьях, 9-и тезисах докладов конференций, в 1-ом авторском свидетельстве СССР, 3-х патентах РА.

**Апробация работы.** Отдельные части работы докладывались на: IV Евразийской

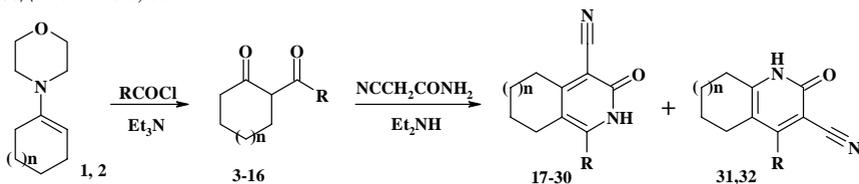
конференции по гетероциклической химии (Салоники, Греция, 2006 г.); XXIII Международной научно-технической конференции “Реактив–2010” (Минск, 2010 г.); IV Международной конференции СВС 2010 “Современные аспекты химии гетероциклов” (Москва, 2010 г.); II Международной конференции “Advances in Heterocyclic Chemistry” (Тбилиси, 2011 г.); II Международной конференции молодых ученых “Chemistry Today” (Тбилиси, 2012 г.); III Международной конференции молодых ученых “Chemistry Today” (Тбилиси, 2013 г.); XIII Евразийской конференции по гетероциклической химии “ЕАМНС 2014” (Тбилиси, 2014 г.); III Международной конференции по органической химии “ICOS 2014” (Тбилиси, 2014 г.).

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа изложена на 300 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, 87 таблиц, 13 рисунков, списка цитируемой литературы (260 библиографических ссылок) и приложения.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### АННЕЛИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ НА ОСНОВЕ АЛИЦИКЛО[с]ПИРИДИНОВ И ПИРАНО(ТИОПИРАНО)[3,4-с]ПИРИДИНОВ

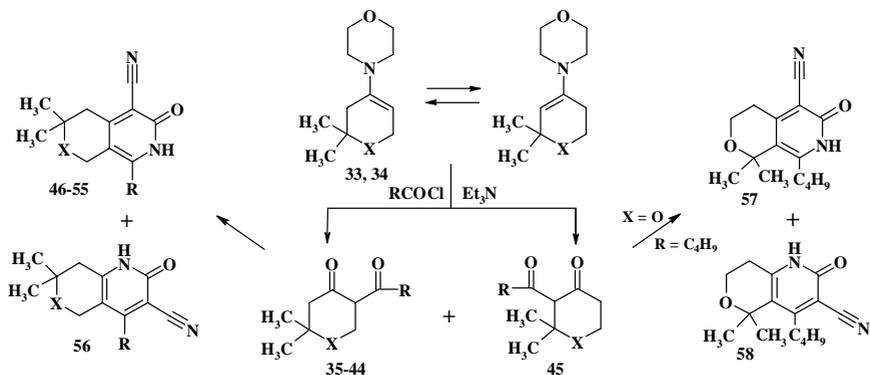
Синтез алицикло[с]пиридин-3-онов **17–30** был осуществлен на базе морфолиновых енаминов **1, 2**, взаимодействие которых с хлорангидридами карбоновых кислот в условиях реакции Сторка привело к соответствующим β-дикарбонильным соединениям **3–16**. Так как в β-дикетонах имеются два реакционных центра, то циклизация с цианацетамидом могла привести к получению изомерных продуктов – как алицикло[с]пиридинов **17–30** с одной, так и алицикло[b]пиридинов **31, 32** с другой стороны. Но в ходе исследований пока не удалось выделить и идентифицировать изомерные соединения **31, 32**.



$n = 0, 1$ ; R = алкил, арил.

Морфолиновые енамины 2,2-диметилтетрагидропиран(тиопиран)-4-онов **33, 34** из-за перемещения двойной связи от пятого атома углерода к третьему существуют в виде смеси двух изомерных форм. Ацилирование последних могло привести к смеси двух веществ – 5- и 3-ацилпиран(тиопиран)-4-онов **35–44** и **45**, поэтому при конденсации последних с цианацетамидом можно было ожидать получения четырех изомерных пирано(тиопирано)пиридинов **46–55, 56, 57** и **58**. Следует отметить, что до недавних пор не удалось выделить и идентифицировать последние три продукта **56–58** и поэтому был сделан вывод о том, что эти соединения не получают из-за пространственных затруднений, создаваемых двумя метильными группами и различной реакционной способностью циклических и алифатических кетонных групп. Для повышения выходов пирано[3,4-с]пиридинов после выделения основного продукта **50** (R = Bu, выход ≈ 22 %) был изучен кубовый остаток реакции, физико-химические исследования которого показали, что он представляет собой смесь двух веществ, ≈ 70 % кото-

рой составляло соединение **50**, а 30 % – 1,1-диметиленовый аналог **57**.



В результате дробной перекристаллизации было извлечено еще  $\approx 40\%$  целевого продукта, но выделить второй продукт в чистом виде так и не удалось. Последний был идентифицирован в 50%-ной смеси с основным продуктом. В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре этой смеси четко выделяются пики обоих продуктов и видна разница сигналов метиленовых групп в пирановом фрагменте. Если протоны  $\text{CH}_2$ -групп этого фрагмента у соединения **50** проявляются в виде синглетов, то протоны этих же групп у второго продукта – в виде триплетов. Последние характерны для соседствующих  $\text{CH}_2$ -групп, которые присутствуют в структурах соединений как **57**, так и **58**. Однако они были отнесены к соединению **57**, так как более вероятным представляется его образование (рис. 1).

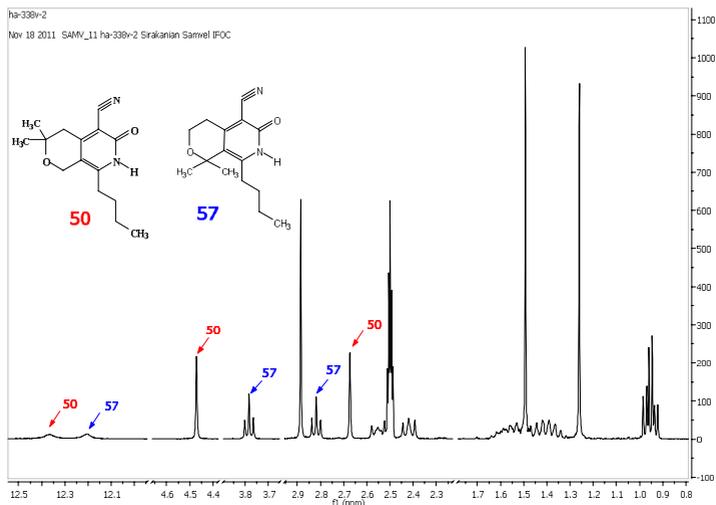


Рис 1. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр смеси соединений **50** и **57**.

Поскольку 8-бутилпирано[3,4-с]пиридин **50** является одним из основных исходных

соединений, его структура доказана также рентгеноструктурным анализом (рис. 2).

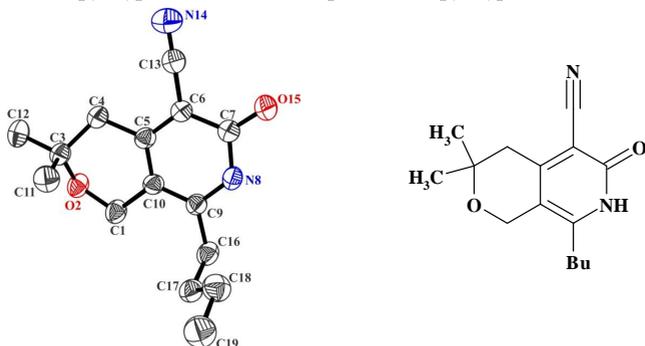
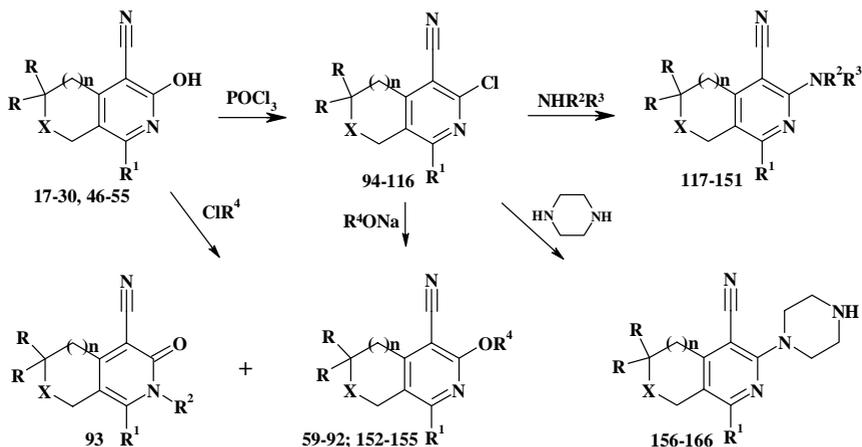


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **50**.

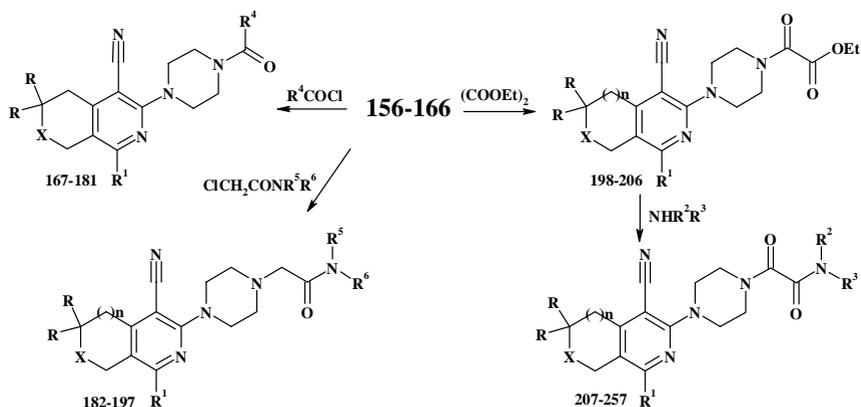
Так как оксопиридины **17–30**, **46–55** в основной среде образуют амбидентные анионы, в ходе алкилирования можно было ожидать образования смеси *O*- **59–92** и *N*- **93** алкилированных продуктов с преобладанием последних. Но как показали исследования, алкилирование протекает в основном по атому кислорода, что можно объяснить пространственным эффектом заместителя  $R^1$  и электронным эффектом нитрильной группы.

На основе хлорпроизводных конденсированных пиридинов **94–116** синтезирован ряд 3(6)-амино- **117–151** и 3(6)-пиперазинопроизводных **156–166**. Взаимодействием соответствующих хлоридов и алколюатов первичных спиртов получены также *O*-алкильные производные **152–155**.



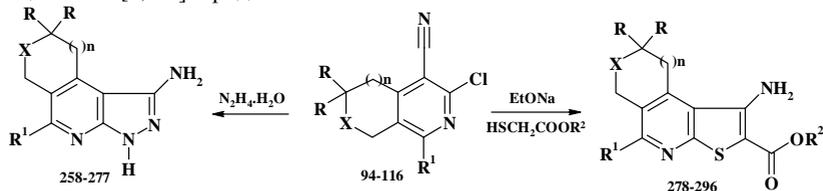
$X = CH_2, O, S$ ;  $n = 0, 1$ ;  $R = H, Me$ ;  $R^1 = \text{алкил, арил}$ ;  $R^2, R^3 = H, \text{алкил}$ ;  $R^4 = \text{алкил}$ .

Так как многие производные дизамещенных пиперазинов обладают широким спектром биологической активности, нами был осуществлен синтез новых производных этого класса соединений **167–257** по схеме:



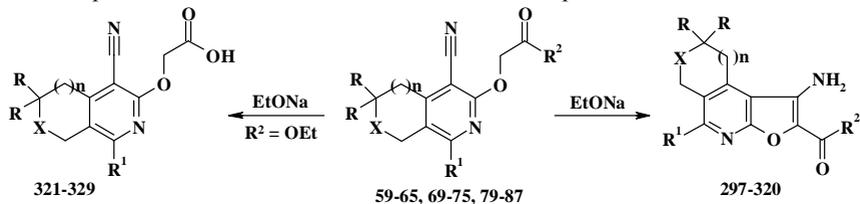
X = CH<sub>2</sub>, O; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> = H, алкил, арил, циклоалкил.

Далее нами разработаны методы синтеза новых трициклических гетероциклических систем. Так, взаимодействием хлорпроизводных **94–116** с гидразингидратом получены новые производные пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **258–277**, а с этиловым(метил-овым) эфиром тиогликолевой кислоты в условиях реакции Торпа–Цинглера – соответствующие тиено[2,3-*b*]пиридины **278–296**.



X = CH<sub>2</sub>, O, S; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил, арил; R<sup>2</sup> = Me, Et.

Фурановые аналоги конденсированных тиофенов **297–320** получены циклизацией ацетоксипроизводных **59–92** под действием этилата натрия в абсолютном этаноле.



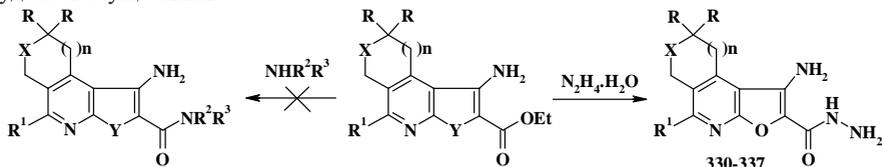
X = CH<sub>2</sub>, O, S; R = H, Me; n = 0, 1; R<sup>1</sup> = алкил, арил; R<sup>2</sup> = OEt, Ph.

Результаты биологических исследований трициклических производных пиридина свидетельствуют о том, что только производные пиразоло[3,4-*b*]пиридинов проявляют выраженную противосудорожную активность. Производные фуру- и тиено[2,3-*b*]пиридинов **278–320** не отличаются высокой биологической активностью, но, благодаря наличию в своем составе активных vicinalных функциональных групп, они стали синтонами при переходе в тетрациклические и пентациклические производные.

Сравнительная оценка химических и биологических свойств тиено- и фуру[2,3-*b*]пиридинов **278–320** несомненно важна для дальнейших целенаправленных исследова-

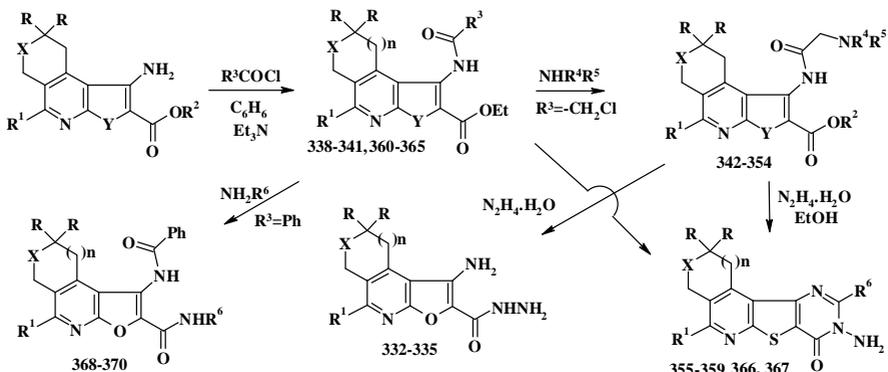
ний в области изыскания новых биологически активных соединений.

Разница между химическими свойствами фууро- и тиено[2,3-*b*]пиридинов наблюдается при гидразиолизе аминоэфиров. В то время как сложноэфирная группа фууро[2,3-*b*]пиридинов с трудом, но подвергается гидразиолизу (**330–337**), то у тиено[2,3-*b*]пиридинов этот процесс не наблюдается. В обоих случаях аминолиз с целью получения аминоамидов, как перспективных синтонов для дальнейших превращений, не удалось осуществить.



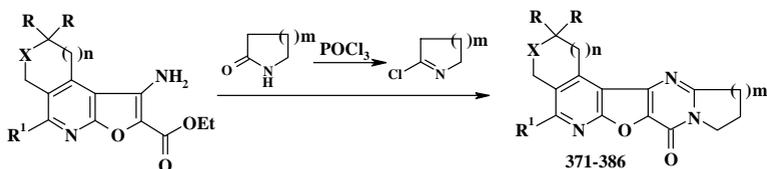
X = CH<sub>2</sub>, O; Y = O, S; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил, арил.

Взаимодействием аминоэфиров **278–320** с бензоилхлоридом и хлорангидридом хлоруксусной кислоты (с последующим замещением атома хлора различными аминами **342–354**) получены ацилированные производные фууро- и тиено[2,3-*b*]пиридинов **338–341**, **360–365**. Последние под действием гидразингидрата в этаноле циклизируются с образованием аминопроизводных фууро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов **355–359**, **366**, **367**. При проведении реакции в жестких условиях (кипячение в гидразингидрате), происходят гидразиолиз и отщепление ацильной группы (**332–335**). Если же вместо гидразингидрата используются первичные амины, то в случае фууро[2,3-*b*]пиридинов происходит лишь аминолиз эфирной группы с получением диамидов **368–370**, а соответствующие тиофены вовсе не вступают в реакцию.



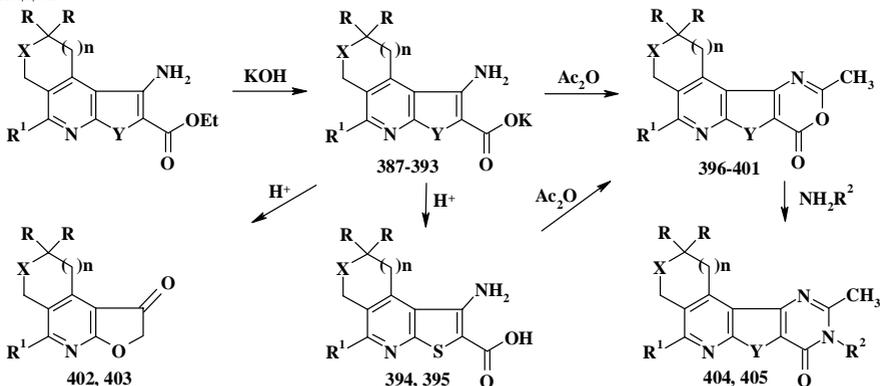
X = CH<sub>2</sub>, O; Y = O, S; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил; R<sup>2</sup> = Me, Et; R<sup>3</sup> = Ph, CH<sub>2</sub>Cl; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> = H, алкил; R<sup>3</sup> + R<sup>4</sup> = циклоалкил; R<sup>6</sup> = Ph, CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

Еще одним примером, свидетельствующим о различной нуклеофильности аминогрупп аминоэфиров фууро- и тиено[2,3-*b*]пиридинов, является взаимодействие последних с некоторыми лактамами в присутствии хлорокси фосфора. В случае тиено[2,3-*b*]пиридинов реакцию провести не удалось, а с фууро[2,3-*b*]пиридинами она протекает гладко и приводит к замыканию сразу двух циклов. В итоге получены новые гетероциклические системы – пентациклические пирроло[1,2-*a*]пиримидиноны и пиримидо[1,2-*a*]азепины **371–386**.



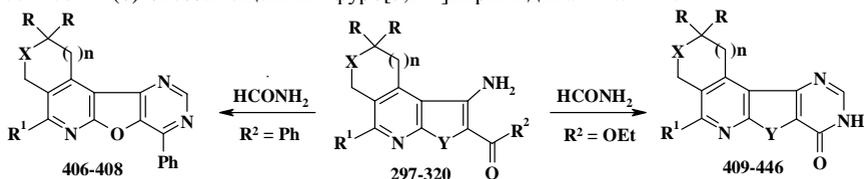
X = CH<sub>2</sub>, O; n = 1, 3; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил, арил; m = 0, 1.

С целью получения конденсированных тиено- и фууро[3,2-*d*][1,3]оксазинов сложнoэфирные группы подвергнуты гидролизу до соответствующих карбоксилатов. Нужно отметить, что в случае фууро[2,3-*b*]пиридинов при подкислении калиевых солей получают соответствующие фураноны **402**, **403**. Синтез дизамещенных фууро(тиено)-[3,2-*d*]пиримидинов **404**, **405** взаимодействием аннелированных оксазинов **396-401** с различными аминами и гидразингидратом оказался неэффективным из-за низких выходов.



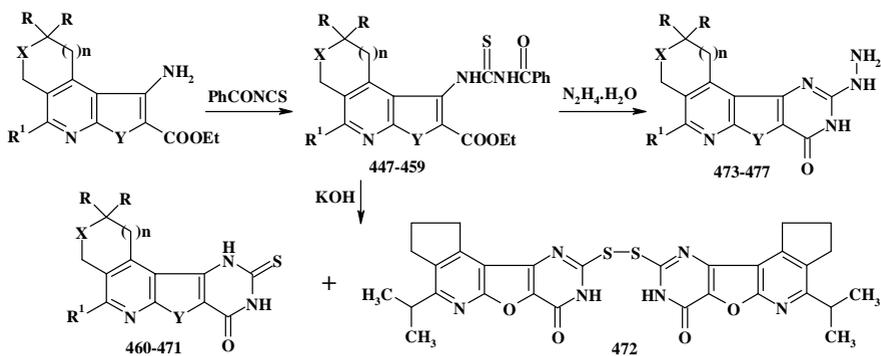
X = CH<sub>2</sub>, O; Y = O, S; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил, арил; R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>Ph, NH<sub>2</sub>.

Наличие в фурановом (тиофурановом) кольце удобных винциальных функциональных групп позволило осуществить некоторые реакции циклизации. Конденсация аминокетонов **303**, **309**, **318** и аминокэфиров **278-320** с формамидом приводит к фенил-**406-408** и 7(8)-оксазамещенным фууро[3,2-*d*]пиримидинам **409-446**.

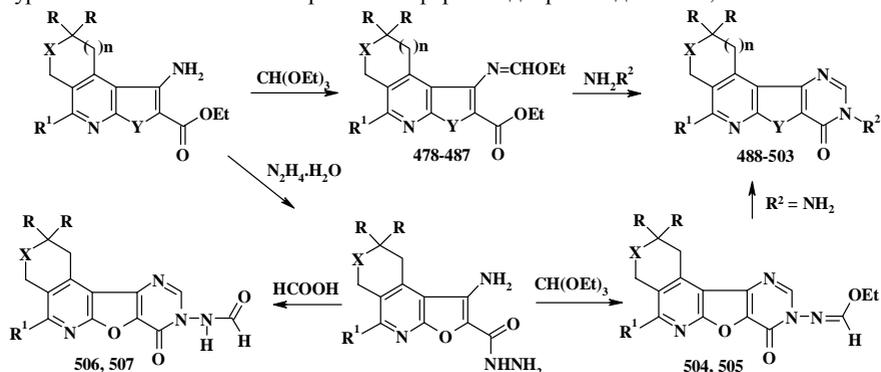


X = CH<sub>2</sub>, O, S; Y = O, S; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил, арил; R<sup>2</sup> = OMe, OEt, Ph.

Аминокэфиры фууро(тиено)[2,3-*b*]пиридинов вступают в реакцию с бензоилизотиоцианатом с образованием соответствующих тиоуреидопроизводных **447-459**, которые под действием гидразингидрата и едкого кали образуют продукты внутримолекулярной циклизации – тиоксо- **460-471** и гидразино- **473-477** производные конденсированных фууро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов. Следует отметить, что при длительном кипячении часть тиоксопроизводного **460** окисляется до дисульфида **472**.

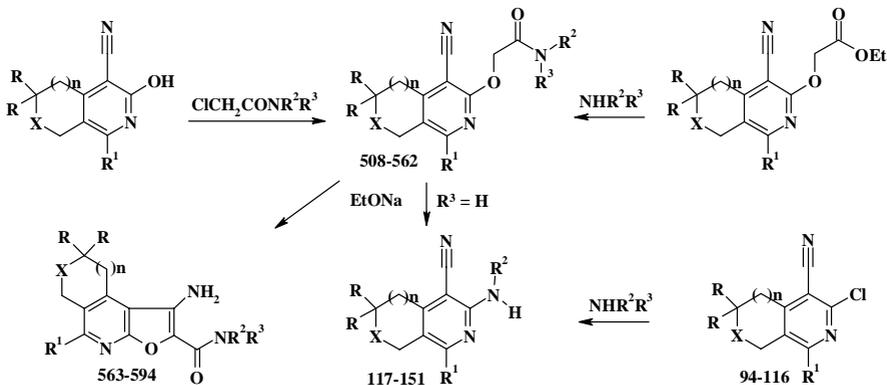


С целью синтеза N-замещенных производных конденсированных фуру(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов аминоэфиром были введены во взаимодействие с ортомуравьиным эфиром. Полученные этоксиметиленовые производные фуру(тиено)[2,3-*b*]пиридинов **478–487** под действием гидразингидрата и бензиламина переведены в искомые N-замещенные производные **488–503** с высокими выходами. Аналогичные продукты ( $\text{R}^2 = \text{NH}_2$ ) были получены при обратной последовательности реакций. Следует отметить, что в этом случае не удастся исключить образование этоксиметиленовых производных фуру[3,2-*d*]пиримидинов **504, 505** и только повторным взаимодействием с гидразингидратом были получены целевые продукты. Взаимодействием аминоксидридов с муравьиной кислотой синтезированы N-формамидопроизводные **506, 507**.



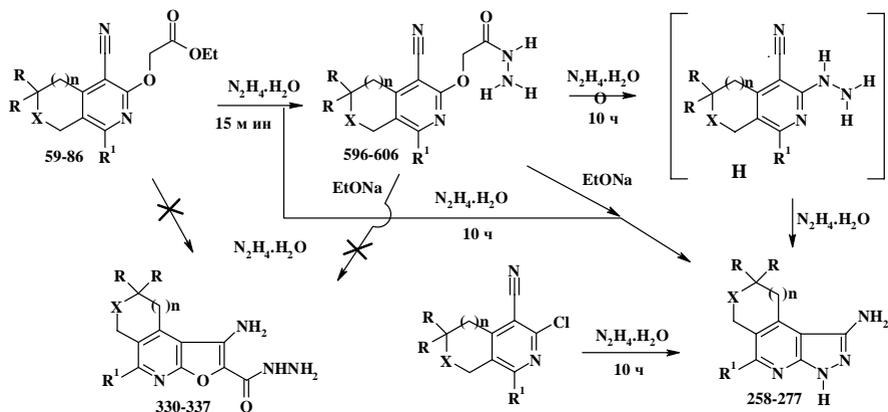
Попытки замены сложноэфирной группы на амидную в 1-амино-2-карбэтоксифуру[2,3-*b*]пиридинах с целью синтеза удобных синтонов для получения новых аннелированных производных фуру[2,3-*b*]пиридинов, в частности, фуру[1,2,3]триазинов **595**, не увенчались успехом. Для достижения этой цели такое замещение было осуществлено до реакции циклизации – взаимодействием этилацетоксипроизводных с аминами. Однако в случае ароматических аминов и аммиака этим методом не удалось получить оксоацетамиды. Последние были синтезированы прямым алкилированием оксопиридинов соответствующими хлорацетамидами. Синтез целевых аминоксидридов **563–594** был осуществлен взаимодействием оксоацетамидов **508–562** с этилатом натрия. В

отличие от этилацетоксипроизводных, циклизация оксоацетамидов протекает не однозначно. Следует отметить, что конденсированные фураны **563–594** удалось получить лишь в тех случаях, когда аминный фрагмент оксоацетамидов является или ароматическим, или циклическим. В случае же первичных аминов получают не характерные для этих реакций аминопроизводные **117–151**, а в случае аммиака получается смесь амидов и аминов. Для доказательства структуры не ожидаемых нами аминопроизводных использованы физико-химические методы идентификации молекулы, в том числе и встречный синтез из соответствующих хлорпроизводных **94–116**.



X = CH<sub>2</sub>, O; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил, арил; R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H, алкил; R<sup>2</sup>+R<sup>3</sup> = циклоалкил.

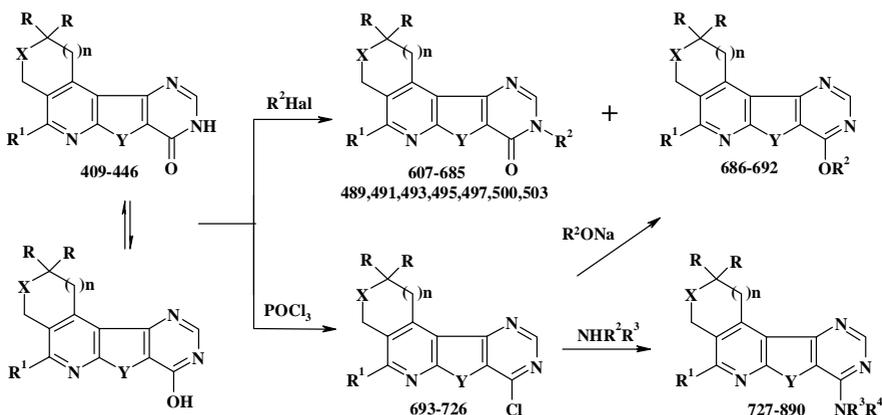
С целью разработки метода синтеза 1-амино-2-карбогидразидофурано[2,3-*b*]пиридинов **330–337** этилацетоксипроизводные **59–86** введены во взаимодействие с гидразингидратом. В результате реакции вместо целевых продуктов получены пиразоло[3,4-*b*]пиридины **258–275**. Промежуточные гидразидопроизводные **596–606** удалось получить при значительном сокращении продолжительности реакции, так как в ходе реакции происходит перегруппировка с образованием промежуточных гидразинопроизводных, которые далее превращаются в пиразоло[3,4-*b*]пиридины **258–275**.



X = CH<sub>2</sub>, O; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил, арил.

Особо следует подчеркнуть, что реакция получения пиразолов и аминокпроизводных в результате перегруппировки является новым способом получения этих, с биологической точки зрения очень перспективных классов соединений, обеспечивающим довольно высокие выходы продуктов.

В продолжение наших исследований синтезированы новые функциональные производные тетрациклических фууро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов. Так как в основной среде фууро(тиено)[3,2-*d*]пиримидин-7(8)-оны образуют амбидентные анионы, их алкилирование различными алкилгалогенидами теоретически может привести к *N*- **607–685** или *O*- **686–692** замещённым продуктам или же к их смеси. Как выяснилось, алкилирование в основном идет по более “мягкому” атому азота с получением *N*-замещённых продуктов, причем в ряду  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ ,  $\text{C}_3\text{H}_7\text{I}$ ,  $\text{C}_4\text{H}_9\text{I}$ , *i*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{I}$  количество *O*-замещённых продуктов увеличивается как у фууро-, так и у тиено[3,2-*d*]пиримидинов.



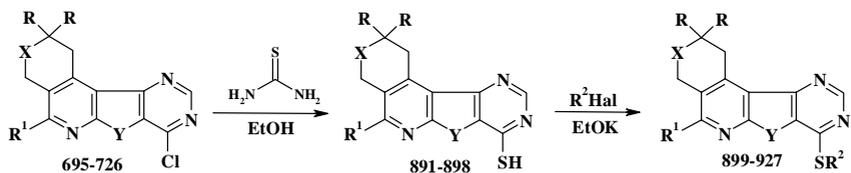
X = CH<sub>2</sub>, O, S; Y = O, S; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил, арил; R<sup>2</sup> = алкил; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H, алкил.

Структура полученных соединений доказана с помощью данных ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектров, а также встречным синтезом из соответствующих хлорпроизводных **693–726**. В ИК спектрах *N*-замещённых соединений **607–685**, в отличие от соответствующих *O*-замещённых производных **686–692**, присутствуют характерные полосы поглощения карбонильных групп в области 1670–1690 см<sup>-1</sup>.

В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах алкилированных продуктов отчетливо видно различие сигналов протонов у углеродных атомов, которые непосредственно соседствуют с атомами азота и кислорода. Сигналы протонов *N*-CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>2</sub> и *N*-CH групп находятся в области 3.65–5.33 м. д., а у соответствующих *O*-алкилированных продуктов они значительно перемещены в более слабое поле – 4.70–5.90 м. д.

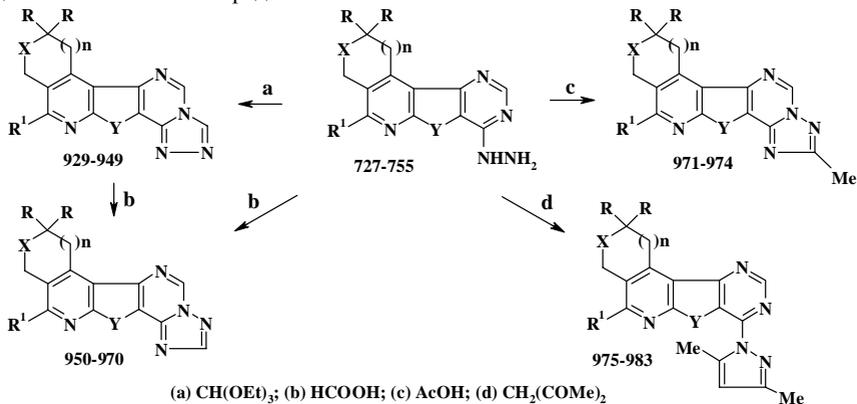
В продолжение исследований по синтезу новых производных аннелированных фууро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов в результате нуклеофильного замещения хлорпроизводных **693–726** получены гидразино- **727–755** и аминокпроизводные **756–890**.

Взаимодействием некоторых хлорпроизводных **695–726** с тиомочевинной синтезированы фууро(тиено)[3,2-*d*]пиримидин-7(8)-тионы **891–898**. Алкилирование последних, в отличие от пиримидин-7(8)-онов, происходит почти региоселективно и приводит преимущественно к *S*-замещённым продуктам **899–927**.



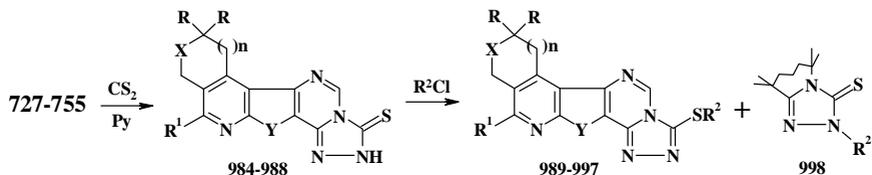
X = CH<sub>2</sub>, O; Y = O, S; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил, арил; R<sup>2</sup> = алкил.

Исходя из соответствующих гидразинопроводных **727–755** под действием ортомуравьиного эфира были получены [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидины **929–949**, а под действием муравьиной кислоты – изомерные [1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидины **950–970**. Взаимодействием гидразинопроводных **727–755** с ацетилацетоном получены неконденсированные пиразолы **975–983**. Строение полученных соединений установлено на основании спектров ЯМР <sup>1</sup>H с применением двумерных корреляционных методов NOESY. Заслуживает внимания перегруппировка Димрота триазоло[4,3-с]пиримидинов **929–949** в изомерные триазоло[1,5-с]пиримидины **950–970**, проведенная в кислой среде, поскольку известно, что такая перегруппировка происходит преимущественно в основной среде.



X = CH<sub>2</sub>, O; Y = O, S; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил, арил.

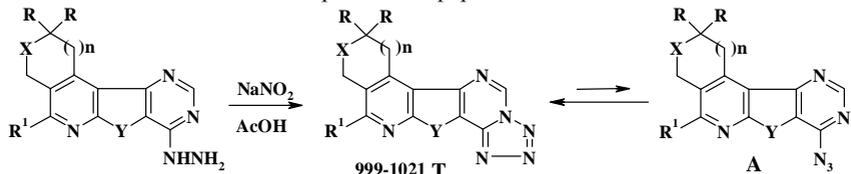
Для синтеза различных конденсированных триазолов гидразинопроводные фуоро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов **727–755** были введены во взаимодействие с сероуглеродом в среде пиридина, приведшее к [1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-3-тионам **984–988**, которые далее были алкилированы алкилгалогенидами в соответствующие тиоалкильные производные **989–997**.



X = CH<sub>2</sub>, O; Y = O, S; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил, арил; R<sup>2</sup> = алкил.

Взаимодействие гидразинопиримидинов с азотистой кислотой при комнатной тем-

пературе приводит к образованию тетразоло[1,5-*c*]пиримидинов **999–1021**. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается двойной набор сигналов, что свидетельствует о наличии смеси двух изомерных форм – азидной и тетразольной, в соотношении 2:3 в растворе  $\text{DMSO-}d_6$  и 3.5:1 – в растворе  $\text{CDCl}_3$ . Более четко выделяются однопротонные синглеты пириимидиновых  $\text{CH}$ -групп в области 8.79–9.00 м. д. для азидной формы **A** и в области 10.08–10.26 м. д. для тетразольной формы **T**.



$\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}; \text{Y} = \text{O}, \text{S}; \text{n} = 0, 1; \text{R} = \text{H}, \text{Me}; \text{R}' = \text{алкил}, \text{арил}$ .

В ИК спектрах соединений **999–1021** отсутствуют характерные для азидной группы поглощения в области  $2100\text{--}2200\text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует о том, что в кристаллическом состоянии эти вещества существуют в виде тетразольных таутомеров. Этот факт однозначно доказан также методом рентгеноструктурного анализа (рис. 3).

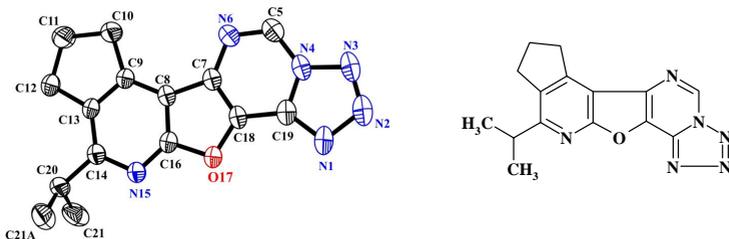
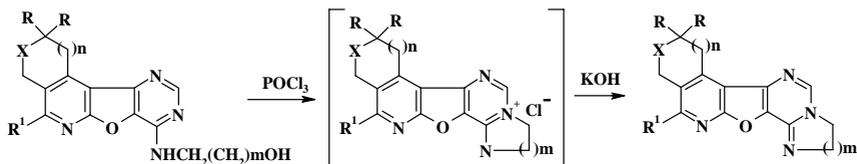


Рис. 3. Молекулярная структура соединения **999**.

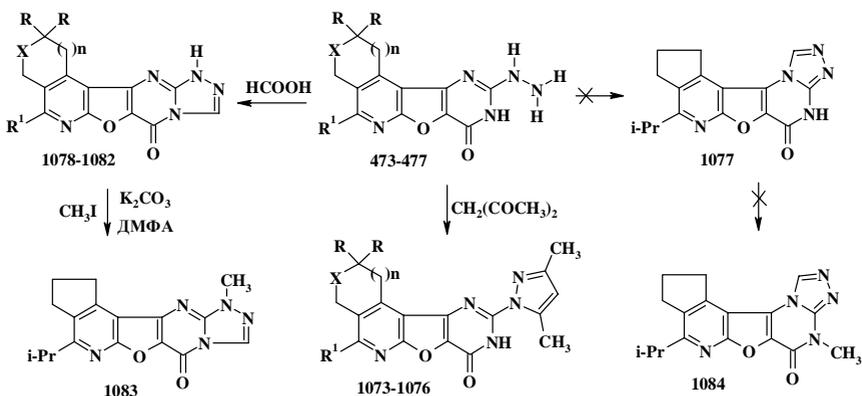
С целью синтеза новых конденсированных гетероциклических систем гидроксиэтиламино- и гидроксипропиламинопроизводные конденсированных фуро[3,2-*d*]пиримидинов введены во взаимодействие с хлорокисью фосфора. В итоге получены производные шести новых пентациклических гетероциклических систем – имидазо- и пиримено[1,2-*c*]пиримидины **1022–1031**.



$\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}; \text{n} = 0, 1; \text{m} = 1, 2; \text{R} = \text{H}, \text{Me}; \text{R}' = \text{алкил}$ .

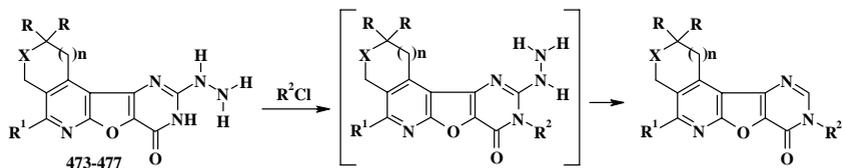
Исследование алкилирования 9(10)-тиоксофуоро(тиено)[3,2-*d*]пиримидин-7(8)-онов, содержащих в своем составе несколько реакционных центров, представлял большой теоретический и практический интерес. В результате проведенных исследований удалось разработать метод региоселективного алкилирования, приводящий к *S*-метильным производным **1032–1037**. Алкилирование дисульфида **472** протекает с разрывом *S–S* связи и с образованием *S,N*-диалкилированного производного **1053** ( $\text{n} = 0, \text{Y} = \text{O}$ ). Хлорпроизводные *S*-метильных продуктов **1038–1042** введены во взаимодействие





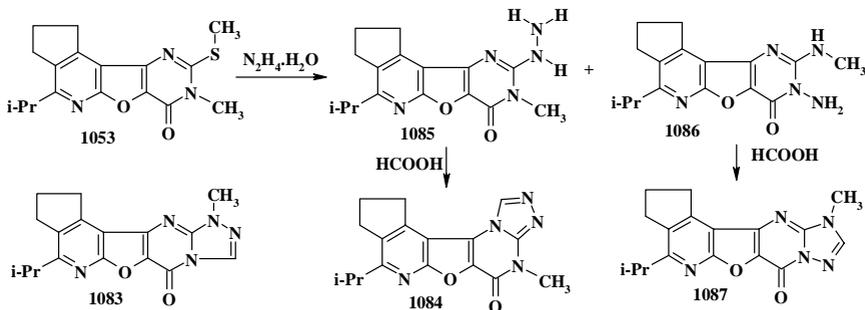
X = CH<sub>2</sub>, O; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил, арил.

Для обеспечения 100 %-ного аннелирования по ребру [b] было решено замещением у амидного атома азота исключить возможность циклизации по ребру [a]. Однако исследования показали, что при алкилировании 9(10)-гидразинопроводных **473–477** происходит не только N-алкилирование, но и неожиданное расщепление гидразиновой группы.



X = CH<sub>2</sub>, O; n = 0, 1; R = H, Me; R<sup>1</sup> = алкил, арил; R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>C(Me)=CH<sub>2</sub>.

Искомые N-замещенные гидразинопроводные **1085** удалось получить исходя из N,S-диалкилированного производного **1053** под действием концентрированного гидразингидрата. Следует отметить, что в ходе реакции, наряду с гидразинопроводным **1085**, получается и аминотилпроизводное **1086** (продукт ANRORC трансформации), которое удалось разделить перекристаллизацией. Дальнейшая циклизация как **1085** и **1086**, так и их смеси под действием муравьиной кислоты, привела к аннелированному по ребру [b] пиримидинового кольца триазолу **1084**.

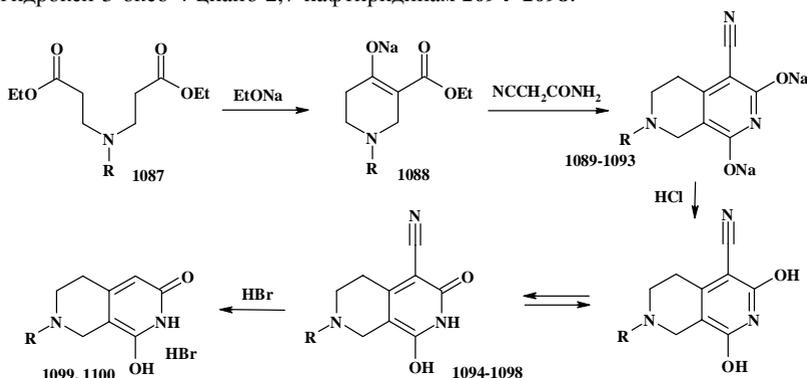


Сравнивая данные физико-химических исследований изомерных соединений **1083** и **1084** можно констатировать тот факт, что последние, несмотря на очень схожие параметры, представляют собой совершенно разные вещества. Об этом свидетельствуют температуры плавления (разница около 30 °С) и данные ЯМР <sup>1</sup>Н спектров, где четко видно различие сигналов N-CH<sub>3</sub> групп. Так, у соединения **1083** сигнал N-CH<sub>3</sub> группы находится в области 3.98 м. д., а у соединения **1084** – в области 3.75 м. д.

## АННЕЛИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ НА ОСНОВЕ 2,7-НАФТИРИДИНОВ

Производные 2,7-нафтиридинов в наших исследованиях занимают особое место. Это обусловлено широким спектром их биологической активности, о чем свидетельствуют не только литературные данные, но и результаты наших исследований.

Поскольку попытки синтеза производных 2,7-нафтиридинов по реакции Сторка не увенчались успехом, нами разработан другой метод их получения. N-алкилди-(β-карботоксизтил)амины **1087** под действием этилата натрия по реакции Дикмана зациклизованы в натриевые соли 1-алкил-4-гидрокси-3-этоксикарбонил-1,2,5,6-тетрагидропиридинов **1088**, конденсация которых с цианацетамидом привела к целевым продуктам – 1-гидрокси-3-оксо-4-циано-2,7-нафтиридинам **1094–1098**.

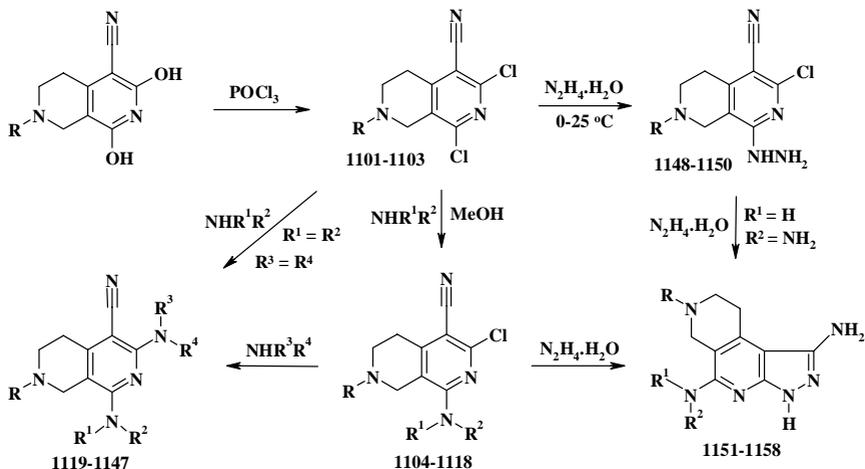


У динатриевых солей последних **1089–1093** была обнаружена высокая кардиотоническая активность. С биологической точки зрения представляло интерес удаление нитрильной группы из этих систем. Это превращение удалось осуществить взаимодействием последних с 40 %-ным водным раствором бромистоводородной кислоты. У декарбокислированных производных **1099**, **1100** в связи с этим исчезло кардиотоническое действие и проявилась противангинальная активность.

В отличие от 6-оксопирано(тиопирано)[3,4-с]пиридинов и 3-оксоалицикло[с]пиридинов хлорирование 2,7-нафтиридинов удалось осуществить только в жестких условиях – в закрытом металлическом сосуде при температуре 180 °С.

Используя различную реакционную способность атомов хлора дихлорпроизводных **1101–1103** удалось получить как моно- **1104–1118**, так и ди- **1119–1147** аминозамещенные производные 2,7-нафтиридинов. Так, установлено, что при проведении реакции аминирования 1,3-дихлоропроизводных в низкокипящем растворителе получают монозамещенные производные **1104–1118**, которые затем в более жестких условиях (кипячение в избытке амина) аминируются также в 3-ем положении с образовани-

ем диаминопроизводных **1119–1147**. Проведением реакции при 0–25 °С удалось получить и соответствующие 1-гидразинопроизводные **1148–1150**, эффективные синтонами для дальнейших превращений. Поскольку конденсированные пиразолы, аннелированные с алицикло[с]пиридинами и пирано(тиопирано)[3,4-с]пиридинами **258–277** проявляют высокую биологическую активность, нами были синтезированы также некоторые производные соответствующих систем **1151–1158** на основе монозамещенных производных 2,7-нафтиридинов.



R = алкил; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H, алкил; R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>+R<sup>4</sup> = циклоалкил.

Несмотря на кажущуюся простоту этих процессов, соединения этого ряда очень трудно получить и выделить не только из-за того, что у конечных продуктов реакций универсальная растворимость, но также из-за того, что, иногда при обычном, казалось бы, нуклеофильном замещении наблюдаются аномальные процессы, не приводящие к целевым продуктам. Так, с целью синтеза 1-пирролидил-3-гидроксипропиламинопроизводного **1124** соответствующее 3-хлорпроизводное **1107** кипятили в избытке амина 5 ч. ЯМР <sup>1</sup>H исследование выделенного продукта показало наличие ортопротонного синглета в области 5.34 м. д., отсутствие синглета СН<sub>2</sub>-группы восьмого положения 2,7-нафтиридинового кольца в области 3.15–3.35 м. д., а триплет NH-группы оказался передвинутым в более слабое поле – 9.11 м. д. (рис. 4).

В ИК спектре продукта **X** отсутствует поглощение нитрильной группы в области 2182–2220 см<sup>-1</sup>, о чем свидетельствует также спектр ЯМР <sup>13</sup>C, и присутствует характерное для карбонильной группы поглощение в области 1600–1610 см<sup>-1</sup>. Масс-спектры и данные элементного анализа также не отражают структуру целевого продукта.

В дальнейшем значительное сокращение продолжительности кипячения в амине (до 30 мин) позволило получить целевой продукт, о чем свидетельствуют данные физико-химических анализов. Так, в ИК спектре диаминопроизводного **1124** уже присутствует характерное для цианогруппы поглощение в области 2183 см<sup>-1</sup>. В ЯМР <sup>1</sup>H спектре присутствует синглет СН<sub>2</sub>-группы восьмого положения 2,7-нафтиридинового кольца в области 3.34 м. д., а триплет NH-группы находится в привычной для аналогичных соединений **1127–1131** области – 5.80 м. д. Остальные физико-химические данные также свидетельствуют в пользу образования соединения **1124**.

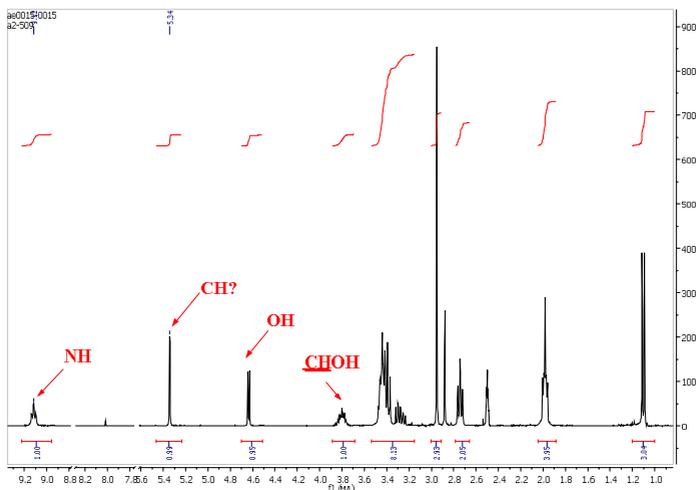


Рис. 4. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр соединения **X** через 5 ч после начала реакции.

Таким образом, стало ясно, что неожиданное соединение образуется через промежуточный продукт **1124**. С учетом полученных данных интересно было исследование кинетики этого превращения. Реакционная смесь исходного соединения **1107** с 1-аминопропанол-2-оном исследовалась через каждые 30 мин от начала реакции и идентифицировалась с помощью спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . Выяснилось, что через 25–30 мин после начала реакции в реакционной смеси присутствует только целевой продукт **1124**. Лишь через 0.5–1 ч в реакционной среде появляется неожиданный продукт **X**, количество которого постепенно увеличивается, а количество соединения **1124**, естественно, уменьшается, причем через ~ 5 ч последнее в реакционной среде практически отсутствует (рис. 5). Ход реакции контролировался с помощью ТСХ, а количественный анализ осуществлялся с использованием ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

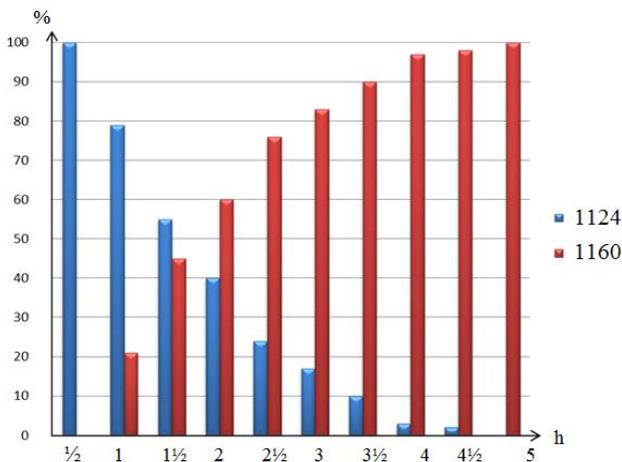


Рис. 5. Изменения содержания соединений **X** (**1160**) и **1124** в реакционной смеси.

Подтверждением вышеизложенного может послужить ЯМР  $^1\text{H}$  спектр реакционной смеси через 2 ч после начала реакции, в котором четко видны сигналы протонов главных отличающихся групп обоих веществ (рис. 6). Как показывают данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектра, соотношение соединений **1124** и **X** через 2 ч составляет  $\sim 2:3$ .

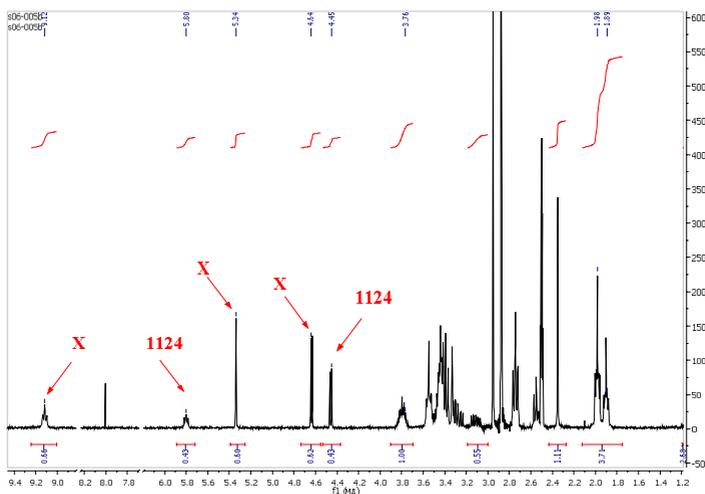


Рис. 6. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр смеси соединений **1124** и **X** через 2 ч после начала реакции.

Накопленные данные не могли служить 100 %-ным доказательством строения полученного соединения. Оно было установлено методом рентгеноструктурного анализа, который показал, что в ходе реакции идет перегруппировка с рециклизацией пиперидинового кольца и с образованием 8-[(2-гидроксипропил)амино]-2-метил-6-пирролидин-1-ил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2*H*)-она (**1160**) (рис. 7). На рис. 7 приведена также молекулярная структура морфолинового аналога **1164** из этого ряда.

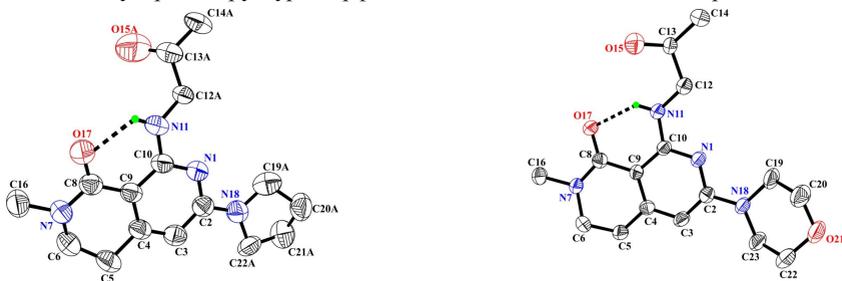
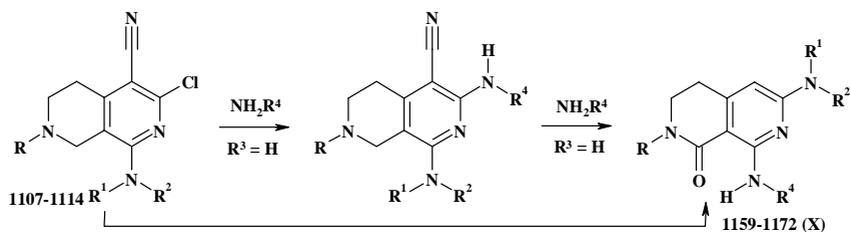


Рис 7. Молекулярные структуры соединений **1160** и **1164**.

Установленные рентгеноструктурным анализом структуры уже объясняют вышеупомянутые данные, которые получены другими физико-химическими методами. Так, в частности, перемещение сигнала NH-группы в более слабое поле в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах обусловлено водородной связью между аминной и карбонильной группами.

Таким образом, при кипячении 1-амино-3-хлоро-2,7-нафтиридинов **1107–1114** в избытке аминов в некоторых случаях в ходе реакции происходит перегруппировка с

рециклизацией пиперидинового кольца.



R = алкил; R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = циклоалкил; R<sup>4</sup> = алкил.

Дальнейшие исследования показали, что перегруппировка наблюдается лишь в тех случаях, когда 1-ое положение 2,7-нафтиридинового кольца замещено циклическим амином (соединения **1107–1112**, **1114**). Второе необходимое условие заключается в том, что второй амин, замещающий 3-е положение кольца должен быть первичным, причем температура кипения не должна быть ниже 145 °С. Во всех остальных случаях аминозамещение идет обычным путем и перегруппировка не наблюдается (рис. 8).

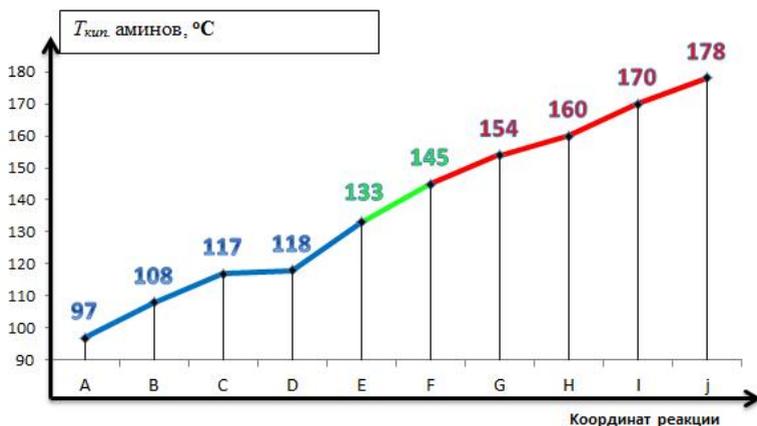
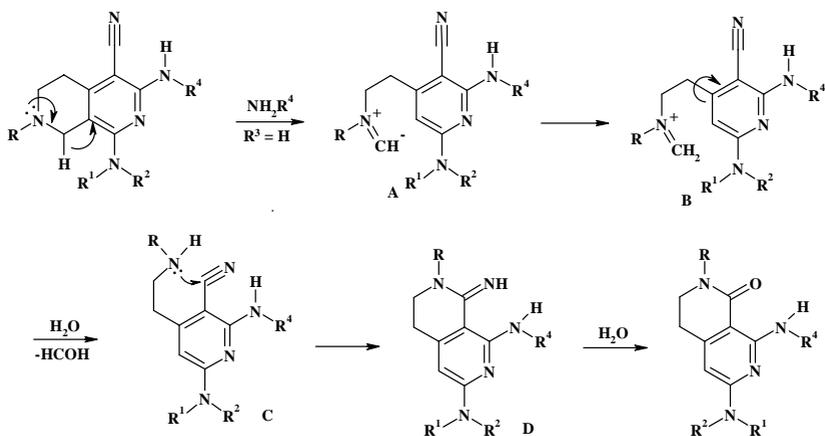


Рис. 8. Диаграмма зависимости перегруппировки от температуры.

- Обычный ход реакции
- Интервал температуры, в пределах которого начинается перегруппировка
- Перегруппировка

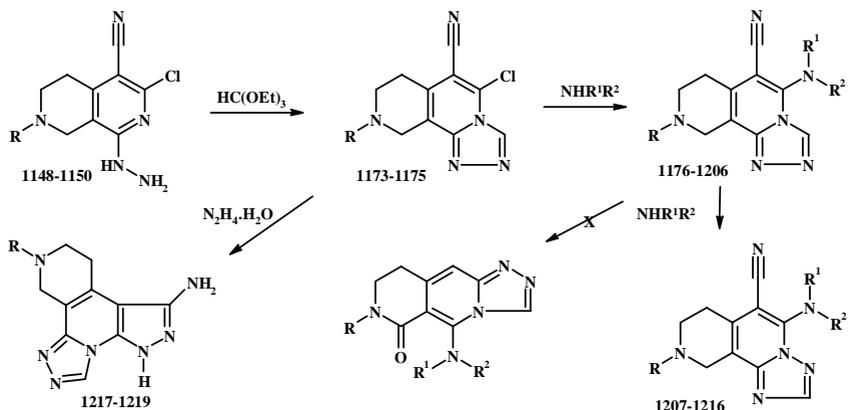
Механизм реакции можно представить следующим образом. Нуклеофильная атака в 8-ое положение 2,7-нафтиридинового кольца приводит к рециклизации пиперидинового цикла, сопровождающейся отщеплением формальдегида по обратной реакции Манниха. Далее происходит нуклеофильная атака на углерод CN-группы, замыкание цикла и гидролиз иминной группы.



Таким образом, в ходе перегруппировки получают 8-оксо-2,7-нафтиридины, многие производные которых известны своей высокой биологической активностью и запатентованы. Следует также отметить, что полученные оксопроизводные по своей структуре очень близки к алкалоидам генцианину и генцианадину. Однако известные в литературе методы их синтеза немногочисленны, поэтому очевидно огромное значение этой перегруппировки, как доступного и эффективного метода синтеза перспективного класса конденсированных соединений.

Дальнейшие исследования показали, что после замыкания третьего цикла в положении [a] пиридинового кольца нуклеофильное замещение второго атома хлора происходит как обычно и не сопровождается перегруппировкой.

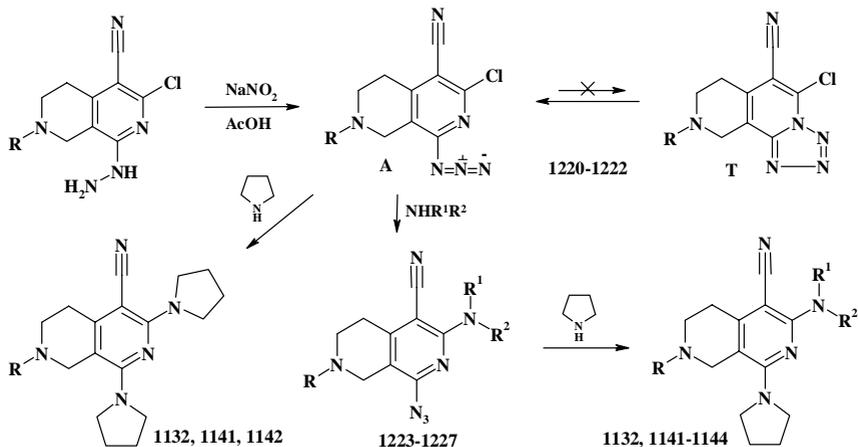
Далее на основе 1-гидразинопроизводных 2,7-нафтиридинов **1148–1150** осуществлены некоторые циклизации по ребру [a] пиридинового цикла. Так, реакцией 1-гидразинопроизводных с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты получены некоторые представители (**1173–1175**) новой гетероциклической системы – 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-a]-2,7-нафтиридина. Последние под действием различных аминов в метаноле превращены в соответствующие аминопроизводные **1176–1206**.



R = алкил; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, алкил; R<sup>1</sup> + R<sup>2</sup> = циклоалкил.

Попытка перегруппировки этих соединений с рециклизацией пиперидинового цикла не увенчалась успехом. Однако была обнаружена перегруппировка Димрота с образованием представителей новой гетероциклической системы – [1,2,4]триазоло-[5,1-*a*]-2,7-нафтиридина **1207–1216**. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов **1207–1216** сигналы СН-протонов триазольного кольца (8.10–8.23 м. д.) смещены в более сильное поле по сравнению с сигналами аналогичных протонов (8.91–9.44 м. д.) в спектрах изомерных соединений. Аннелированием пиразольного цикла по ребру [e] пиридинового кольца получены вещества **1217–1219** – представители новой тетрациклической гетероциклической системы – пиразоло[3,4-*c*][1,2,4]триазоло[3,4-*a*]-2,7-нафтиридина.

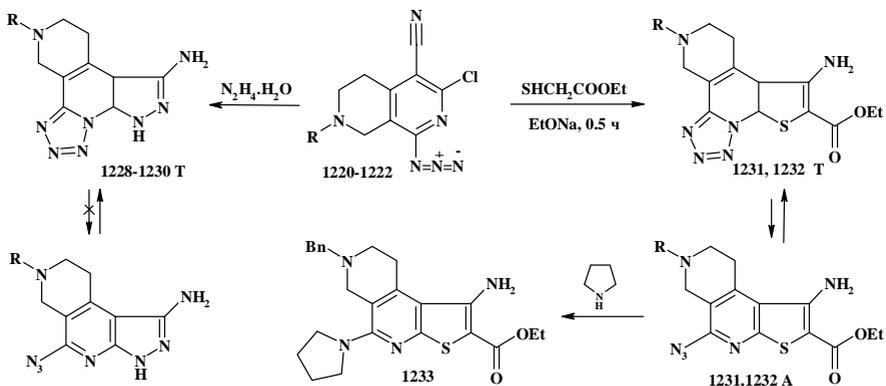
В продолжение наших исследований по аннелированию различных гетероциклов в положении [a] пиридинового цикла синтезированные 1-гидразинопроизводные **1148–1150** обработаны нитритом натрия в кислой среде при комнатной температуре. Ожидалось получение новой гетероциклической системы – тетразоло[5,1-*a*]-2,7-нафтиридина **1220–1222T**. Однако, в ИК спектрах полученных соединений наблюдались характерные для азидной группы полосы поглощения в области 2132–2144  $\text{cm}^{-1}$ , а в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах отсутствовали двойные сигналы. Это свидетельствует о том, что последние как в кристаллическом виде, так и в растворе, находятся исключительно в азидной форме **1220–1222A**. Азидная форма хлорпроизводных **1220–1222A** наблюдается и у соответствующих аминопроводных **1223–1227**, что объясняется присутствием в обоих случаях в пиридиновом кольце электроноакцепторного заместителя – нитрильной группы. Наверное, этим же объясняется и то, что при нуклеофильном замещении атома хлора пирролидином в более жестких условиях (кипячение в избытке пирролидина), в 1-азидо-3-хлоро-2,7-нафтиридинах **1220–1222A** протекает замещение не только атома хлора, но и азидной группы с образованием 1,3-дипирролидил-2,7-нафтиридинов **1132, 1141, 1142**. В дальнейшем удалось осуществить замещение азидной группы в 1-азидо-3-амино-2,7-нафтиридинах **1223–1227** на пирролидильную с образованием 1-пирролидил-3-амино-2,7-нафтиридинов **1132, 1141–1144**.



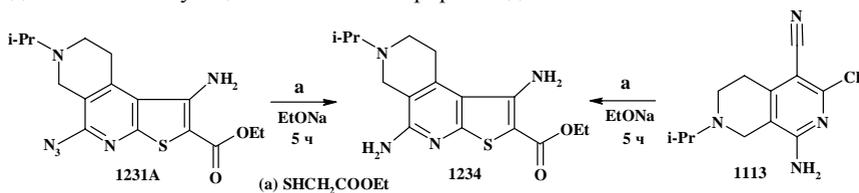
О решающей роли нитрильной группы на состоянии азидо-тетразольного равновесия свидетельствуют результаты наших дальнейших исследований. Так, в гетероциклических системах, полученных в результате замыкания пиразольного **1228–1230** и тиофенового циклов **1231, 1232** за счет нитрильной группы, азидо-тетразольное рав-

новесие смещено в сторону циклической формы. Как показали спектральные данные, в обоих случаях в ИК спектрах отсутствуют характерные сигналы не только нитрильных, но и азидных групп в области 2100–2220 см<sup>-1</sup>, что свидетельствует о нахождении этих соединений в кристаллическом состоянии в тетразольной таутомерной форме. В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах аннелированных пиразолов **1228–1230** отсутствуют двойные сигналы, что говорит о том, что даже в растворах последние существуют исключительно в виде тетразолов **T**. В отличие от них тетразола[5,1-*a*]тиено[2,3-*c*]-2,7-нафтиридины **1231**, **1232** в растворе ДМСО изомеризируются и находятся в виде смеси двух изомеров с преобладанием тетразольной формы в соотношении 9:1.

Факт изомеризации тетразола[5,1-*a*]тиено[2,3-*c*]-2,7-нафтиридинов **1231**, **1232** подтверждают также дальнейшие исследования, которые показали, что пиразоло[3,4-*c*]тетразола[5,1-*a*]-2,7-нафтиридины **1228–1230T** не реагируют с пирролидином, а тетразола[5,1-*a*]тиено[2,3-*c*]-2,7-нафтиридины **1231**, **1232T** реагируют, но с большим трудом, т.е. в ходе реакции часть тетразольной формы изомеризируется в азидную **1231**, **1232A** с последующим замещением азидной группы пирролидином **1233**.

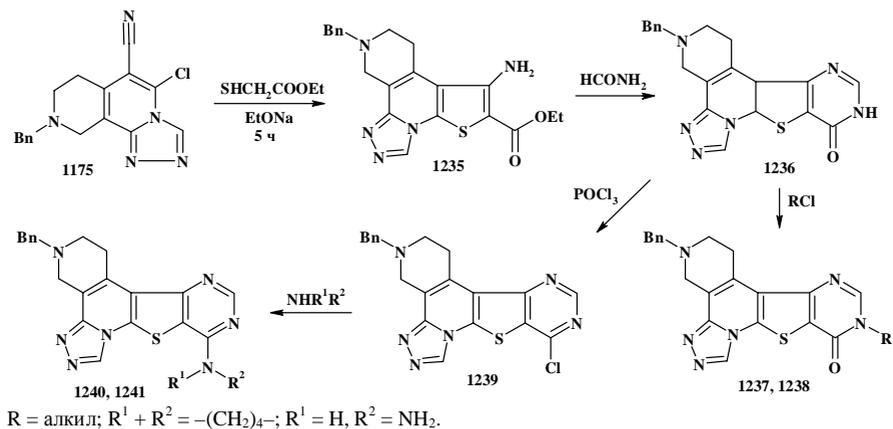


Нужно отметить и тот факт, что в процессе замыкания тиофенового цикла в случае длительного нагревания наблюдается замена азидной группы **1231** на аминогруппу **1234**. Структура полученного соединения доказана встречным синтезом исходя из соответствующего 1-амино-3-хлорпроизводного **1113**.

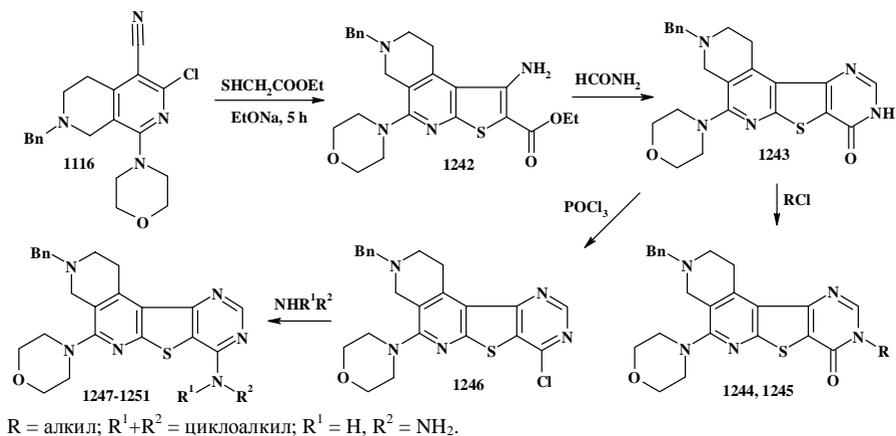


С химической точки зрения представляло интерес изучение склонности конденсированных триазолов к изомеризации в реакциях аннелирования как в основных, так и в кислых средах. Так, взаимодействием 5-хлорпроизводного [1,2,4]триазоло[3,4-*a*]-2,7-нафтиридина **1175** с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты в основной среде получена новая гетероциклическая система – этил-7-амино-10-бензил-8,9,10,11-тетрагидротieno[2,3-*c*][1,2,4]триазоло[3,4-*a*]-2,7-нафтиридин-6-карбоксилат (**1235**). Структура аннелированного тиофена **1235** доказана методами ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопий.

В ИК спектре отсутствует характерное поглощение CN-группы, а в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре присутствует сигнал  $\text{NH}_2$ -группы, и, что самое главное, сигнал CH-группы (9.17 м. д.) не перемещен в более сильное поле. Этот факт свидетельствует о том, что при циклизации, как и в случае аннелированных пиразолов, перегруппировка Димрота не наблюдается. Конденсация аминоэфира с формамидом приводит к синтезу новой гетероциклической системы – 5-бензил-4,5,6,7-тетрагидропиримидо-[4',5':4,5]тиено[2,3-*c*][1,2,4]триазоло[3,4-*a*]-2,7-нафтиридин-11(10*H*)-ону (**1236**). Далее получены функциональные производные этих систем – N-алкильные **1237**, **1238**, амино- **1240** и гидразино- **1241** производные. ЯМР  $^1\text{H}$  исследование синтезированных всех соединений этого ряда показало, что после замыкания четвертого цикла в ходе последующих реакций перегруппировка Димрота также не наблюдается. Это обстоятельство, по всей вероятности, можно объяснить пространственными затруднениями.



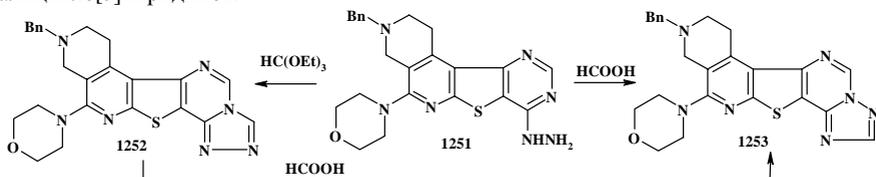
Основываясь на том, что многие производные тетрациклических тиено(фуоро)[3,2-*d*]пиримидинов **756–890** проявляют высокую биологическую активность, был принят синтез более близких по структуре производных 2,7-нафтиридинов **1247–1251**.



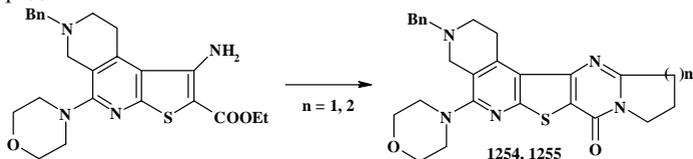
Исходными соединениями для этого синтеза могли служить многие 1-амино-3-

хлорпроизводные и, как первоначальный вариант, было выбрано 1-морфолинопроизводное **1116**. Для этой цели использованы разработанные нами методы синтеза производных тиенопиримидинов, в ходе которых не обнаружены побочные явления и поэтому они подробно не будут обсуждаться. После предварительных биологических испытаний этих соединений станет ясным целесообразность продолжения исследований в этом направлении.

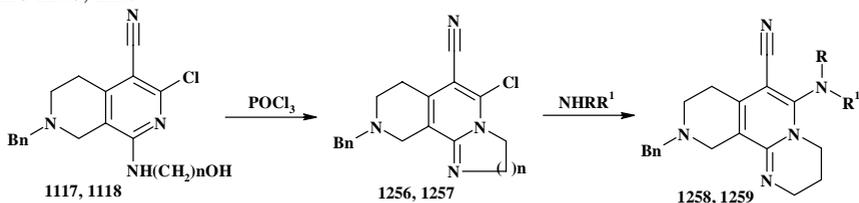
Аннелирование триазольных циклов и их изомеризация также идут идентично их соответствующим аналогам, синтезированным на основе пирано[3,4-*c*]пиридинов и алицикло[*c*]пиридинов.



Так как конденсированные пентациклические пирроло[1,2-*a*]пиримидиноны и пиримидо[1,2-*a*]азепины **371–386** обладают высокой биологической активностью, мы сочли необходимым синтезировать аналоги этих веществ на основе производных 2,7-нафтиридинов **1254–1255**.



На заключительном этапе наших работ по синтезу производных новых гетероциклических систем на основе 2,7-нафтиридинов ранее полученные 1-гидроксиэтил-**1117** и 1-гидроксипропил-**1118** аминопроизводные 2,7-нафтиридинов введены во взаимодействие с хлоридом фосфора. В итоге получены производные двух новых гетероциклических систем – 9-бензил-5-хлоро-2,3,7,8,9,10-гексагидроимидазола[2,1-*a*]2,7-нафтиридин-6-карбонитрила (**1256**) и 10-бензил-6-хлоро-3,4,8,9,10,11-хлоро-2*H*-пиримидо[2,1-*a*]2,7-нафтиридин-7-карбонитрила (**1257**). Реакцией же хлорпроизводного **1257** с некоторыми аминами получены соответствующие 6-аминопроизводные **1258, 1259**.



$n = 1, 2$ ;  $R + R^1 =$  циклоалкил.

Таким образом в результате проведенных исследований синтезирован большой ряд производных более чем 60 новых конденсированных гетероциклических систем. Дальнейшие биологические испытания помогут выявить наиболее перспективные направления исследований в области аннелированных пиридинов.

## СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Несмотря на то, что часть биологически активных веществ имеют природное происхождение, тем не менее, изыскания новых лекарственных средств главным образом сосредоточены на создании синтетических веществ, методы синтеза которых разрабатываются в химических лабораториях. Нужно отметить, что синтез новых лекарственных препаратов сопровождается разработкой, оптимизацией и усовершенствованием препаративных методов их получения, приводящим к снижению затрат материальных ресурсов. Необходимо отметить значительную роль метода предварительного компьютерного прогнозирования, благодаря чему сокращаются расходы и ускоряется целенаправленный поиск новых лекарств.

Исходя из вышеизложенного, химические формулы синтезированных соединений предварительно прошли компьютерную обработку и удовлетворяют некоторым параметрам, в нашем случае – параметрам Липинского, которые найдены и установлены в результате многочисленных опытов и исследований, проведенные совместно химиками синтетиками и биологами. Данные, полученные в результате наших исследований в области синтеза биологически активных соединений и найденные некоторые закономерности связи между структурой и биологической активностью создают предпосылки для изыскания новых лекарственных средств и тем самым вносят определенный вклад в создании новой, более точной компьютерной программы прогнозирования биологической активности. В ряду этих программ свою высокую нишу занимает программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) – прогноз спектров биологической активности органических соединений, которая основана на анализе зависимостей «структура-активность» для веществ из обучающей выборки, содержащей более 2750000 разнообразных биологически активных веществ, которая постоянно пополняется новыми данными.

Несмотря на отдельные случаи совпадения результатов компьютерного скрининга и реальных биологических испытаний, обнаружено много и обратных примеров. Так, в нашем случае самыми активными оказались пятициклические пиримидо-[1,2-*a*]азепины, которые имели, как минимум, два параметра не удовлетворяющие правилу Липинского. Таким образом, пока можно констатировать тот факт, что реальной замены испытаниям вещества *in vivo* пока нет и поэтому любое новое лекарство должно пройти предварительные клинические испытания.

Синтезированные соединения исследованы в лабораториях фармакологии и патогистологии, а также химиотерапии и токсикологии ИТОХ НТЦ ОФХ НАН РА.

В лаборатории фармакологии и патогистологии проводилось изучение противосудорожной активности около 500 представителей различных классов гетероциклических соединений. Среди 6-оксипроизводных пирано(тиопирано)[3,4-*c*]пиридинов **46–49** и их натриевых солей выявлены соединения, проявляющие в дозе 200 мг/кг 20–100 % эффективность, причем в ряду Me < Et < Pr < *i*-Pr наблюдается повышение противосудорожного действия 20–100 %. В случае же Bu, *i*-Bu (**50**, **51**) и ароматических заместителей (**52**, **53**) активность уменьшается до 40–60 %. В 6-оксопирано[3,4-*c*]пиридинах **54**, **55** наблюдается уменьшение противосудорожной активности до 40 %, а 1-гидрокси-3-оксо-2,7-нафтиридины практически лишены этой активности.

Натриевые соли 3-оксо-8-бутил(фурил)пирано[3,4-*c*]пиридинов **50**, **52**, наряду с противосудорожной активностью, обладают и высоким кардиотоническим действием. Нужно отметить, что фурилпроизводное **52** по биологической активности значитель-

но превосходит известный препарат строфантин и почти в 200 раз менее токсичен.

Динатриевые соли 1,3-диоксо-2,7-нафтиридинов **1089–1093** не проявляют противосудорожной активности, но отличаются своей высокой кардиотонической активностью. Удаление нитрильной группы приводит к исчезновению кардиотонического действия и появлению выраженной противоянгинальной активности.

У О-алкилпроизводных двуциклических пиридинов противосудорожная активность снижается до 40 %. 6-Аминопроизводные пирано[3,4-с]пиридинов **138–151** проявляют 40–80 % эффективность. 3(6)-Пиперазино- **156–166** и ацил(алкил)пиперазино-замещенные производные алицикло[с]- **167–170, 182–189** и пирано[3,4-с]пиридинов **171–181, 190–197** проявляют лишь 20–40 % эффективность по антагонизму с коразолом. Из них только соединения **171** и **176** предупреждают никотиновые клонические судороги соответственно у 80 % и 60 % животных. Ацилпроизводные **171–181** обладают также умеренным  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адреноблокирующим действием. При переходе к 8-изопропил(фенил)-6-(4-оксоаминоацетилпиперазин)-замещенным пирано[3,4-с]пиридином **229–236** и **252–257** наблюдается резкое повышение активности до 60–80 %.

У производных пирано(тиопирано)[4,3-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **268–277** выявлено выраженное противосудорожное действие. Установлено, что различие в активности зависит от характера заместителей в пиридиновом кольце и от природы гетероатома. Изменение противосудорожной активности при замене радикалов пиридинового кольца происходит в следующем порядке: Me < Et = *i*-Pr > 2-фурил > Ph. Соответствующие гидрохлориды обладают более высоким действием – до 60 %, но при этом они более токсичны. При замене атома кислорода на серу в пирановом кольце наблюдается резкое увеличение противосудорожной активности до 80 %. Компьютерное прогнозирование биологической активности этих соединений (**258–277**) по программе PASS показало 100 %-ное совпадение с экспериментальными данными.

Пиразоло[3,4-*c*]-2,7-нафтиридины **1151–1158** также обладают умеренным противосудорожным действием (60 %).

Выраженную противосудорожную активность проявляют также некоторые представители 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]-2,7-нафтиридинов (**1176–1206**).

Из трициклических систем производные фууро[2,3-*b*]пиридинов **297–320** не выделяются высокой биологической активностью (40 %), а соответствующие тиено[2,3-*b*]пиридины **278–296** еще менее активны. При переходе к фууро(тиено)[3,2-*d*]пиримидином **409–446** активность не меняется. Алкилирование последних в некоторых случаях приводит к значительному повышению активности – до 80 % (**627, 633, 643**). Нужно отметить, что 8-тиоалкильные производные пирано[4",3":4",5"]пиридо[3',2':4,5]-фууро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов **899–927** проявляют слабую активность (20 %).

Среди тетрациклических производных конденсированных фуранов самую высокую активность проявили 7(8)-аминопроизводные **756–890** (40–80 %), при этом в ряду циклогексан < циклопентан < пиранон четко наблюдается нарастание активности. Следует также отметить, что, если в соединениях на основе циклопентанона **756–769** самыми активными оказались те аминопроизводные, в которых в аминном фрагменте присутствует атом кислорода, то у аминопроизводных на основе пиранона **829–850** активность увеличивается при введении в аминный фрагмент второго атома азота.

У соответствующих 7(8)-аминопроизводных конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов на основе циклопентанона (**775, 777, 778**) и циклогексанона (**809, 810, 812**) наблюдается в среднем 20 %-ное уменьшение противосудорожной активности. При переходе к 8-аминопроизводным на основе пиранона (**869–887, 881–889**) наблюдается резкое увеличение активности. Следует также отметить, что последние проявляют

более высокую противосудорожную активность, чем их фурановые аналоги.

Исследование влияния отобранного наиболее эффективного соединения **873** в усредненной дозе 50 мг/кг на поведение крыс в условиях «открытого поля» показало, что изучаемое вещество имеет тенденцию к активации поведения животных. Следует отметить, что эти показатели статистически незначительно отличаются от контрольных, что свидетельствует об отсутствии седации. Введение диазепама сопровождается примерно такими же изменениями поведения.

Таким образом, у 8-аминопроизводных фуро[3,2-*d*] **829–850** и тиено[3,2-*d*]пиримидинов **869–890** обнаружены нейротропные свойства, которые сходны с диазепамом по противосудорожному и седативному действиям и могут представить интерес. Последние в отличие от диазепама, не ухудшают запоминания у животных и ведут себя в терапевтической дозе так же, как и эмульгатор.

Предварительные биологические исследования новых производных аннелированных пентациклических гетероциклических систем – триазоло[1,5-*c*] **929–949**, триазоло[4,3-*c*] **950–970**, тетраоло[1,5-*c*]пиримидинов **999–1021** и пиримидо[2,1-*b*][1,3]гизазинонов **1057–1063** показывают, что они обладают слабой противосудорожной активностью. У имидазо[1,2-*c*] и пиримидо[1,2-*c*]пиримидинов **1022–1031** наблюдается некоторое повышение антикоразоловой активности 20–60 %. Примерно такую же активность проявляют и пирроло[1,2-*a*]пиридины **371–386**.

Среди новых представителей гетероциклических систем наиболее выраженную активность (60–80 %) проявили пиримидо[1,2-*a*]азепиноны **373–375**, **384–386**. Испытания показали, что противосудорожная активность в зависимости от заместителей пиридинового кольца увеличивается в ряду: Me < Et < *i*-Pr < *i*-Bu < Bu. Среди них выявлены два соединения – 4-бутил-2,3,7,9,10,11,12,13-октагидро-1*H*-циклопента[4",5"]-пиридо[3",2":4",5"]фуро[3',2':4,5]пиримидо[1,2-*a*]азепин-7-он (**374**) и 5-бутил-2,2-диметил-1,4,8,10,11,12,13,14-октагидро-2*H*-пирано[4",3":4",5"]пиридо[3",2":4",5"]фуро[3',2':4,5]пиримидо[1,2-*a*]азепин-8-он (**386**), которые по активности превосходят противосудорожный препарат заронтин. Компьютерный прогноз по программе PASS биологической активности соединений **371–386** показал, что из 16 веществ только для пяти (**380–384**) было подтверждено экспериментально выявленное противосудорожное действие. Низкий процент совпадения можно объяснить тем, что эти новые пятициклические гетероциклические системы пока мало изучены.

Исследование противоопухолевой активности синтезированных соединений позволило выявить некоторые закономерности связи между их строением и биологическим действием. В процессе исследования было установлено, что этилацетоксипроизводные пирано[3,4-*c*]пиридинов проявляют 20–25 % противоопухолевую активность. При замыкании фуранового цикла (**297–337**) наблюдается повышение активности до 50 %. Среди изученных соединений наиболее интересными оказались *N*-алкил- (**607–685**) и 8-амино- (**756–890**) производные конденсированных фуро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов, которые проявили 26–59 % противоопухолевую активность. Следует отметить, что введение атома хлора в бензильный фрагмент *N*-алкилпроизводных фуро[3,2-*d*]пиримидинов (**652**) приводит к повышению активности. Введение второго атома хлора (**653**) также приводит к повышению активности.

Самую высокую активность (59 %) среди производных тетрациклических систем проявило аминопроизводное – *N*8-(2-диметиламиноэтил)-2,2-диметил-5-изобутил-1,4-дигидро-2*H*-пирано[4",3":4",5"]пиридо[3',2':4,5]фуро[3,2-*d*]пиримидин-8-амин (**845**).

При переходе к пентациклическим системам наблюдается снижение активности в среднем до 25–30 %. Установлено, что во всех случаях соответствующие тиофеновые

аналоги проявляют низкую противоопухолевую активность по сравнению с фурановыми аналогами.

Исследование антибактериальной активности синтезированных соединений показало, что часть соединений полностью лишена противомикробной активности, а остальные проявляют слабую или умеренную активность. Так, например, этилацетоксипроизводные пирано[3,4-с]пиридинов **79–86** показали слабую активность – 9–12 мм. При переходе к оксоацетидам **508–562** и кислотам **327–329** наблюдается повышение активности – 12–15 мм и 16–20 мм, соответственно. Производные конденсированных фуро(тиено)[2,3-*b*]пиридинов **278–337** подавляют рост стафилококков в зоне диаметром 9–15 мм. Замыкание пиримидинового цикла (**409–446**) приводит к некоторому уменьшению активности (9–11 мм). У *O*- (**686–692**) и *S*- (**899–927**) алкильных производных последних наблюдается повышение активности в среднем на 30 %. Введение метиламинового заместителя во второе положение пиримидинового кольца **355–359** также приводит к повышению активности. У 7(8)-аминопроизводных конденсированных фуро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов **756–890** наблюдается большой разброс среди величин активности. Нужно отметить, что часть этих соединений лишена активности в отношении грамположительных штаммов. Самую высокую активность проявили 8-аминопроизводные 5-изопропилпирано[4",3":4',5"]пиридо[3',2':4,5]фуро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов и 5-метилпирано[4",3":4',5"]пиридо[3',2':4,5]фуро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов. Нужно отметить, что последние проявляют умеренную антибактериальную активность лишь в отношении штамма *E. Coli* 0–55. Некоторые вещества из этой группы проявляют умеренную активность также в отношении стафилококков и дизентерийной палочки (*d* = 13–15 мм).

Из производных новых гетероциклических систем наиболее активными оказались триазоло[4,3-*c*]- (**929–949**) и триазоло[1,5-*c*]- (**950–970**) пиримидины, подавляющие рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром 11–18 мм.

При изучении противомикробной активности тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов и пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазин-7(8)-онов **1056–1063** выявлено, что данные вещества проявляют умеренную антибактериальную активность только в отношении грамположительных стафилококков, подавляя их рост в зоне диаметром 13–20 мм. В отношении грамотрицательных микробов они полностью лишены активности.

При исследовании антибактериальной активности производных 2,7-нафтиридинов установлено, что большинство из них лишено активности, лишь некоторые вещества (**1151–1158**, **1176–1206**) обладают противомикробной активностью, подавляя рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром 10–14 мм.

Найденные в результате исследований некоторые закономерности помогут нам и другим исследователям в дальнейшем более целенаправленно проводить исследования в области изыскания новых лекарственных препаратов.

## ВЫВОДЫ

1. В ходе синтеза 3,3-диметилпирано[3,4-*c*]пиридина в продуктах реакции впервые обнаружен изомерный 1,1-диметилпирано[3,4-*c*]пиридин. Это свидетельствует о том, что морфолиновый енамин 2,2-диметилпиран-4-она ацилируется как у пятого, так и у третьего атома углерода.
2. Установлено, что реакция синтеза 1-амино-2-карбэтоксифуро[2,3-*b*]пиридинов очень чувствительна к присутствию следов влаги и протекает лишь в абсолютном этаноле.

3. Обнаружено, что циклизация оксоацетамидов в фуро[2,3-*b*]пиридины протекает неоднозначно. В ходе исследования этой реакции открыта неожиданная перегруппировка типа перегруппировки Смайла, основываясь на которой обнаружены новые способы получения с биологической точки зрения перспективных соединений – производных 3(6)-аминопиридинов и пиразоло[3,4-*b*]пиридинов.
4. Показано, что в растворе ДМСО тетраоло[1,5-*c*]пиримидины существуют в виде смеси двух изомерных форм – азидной и тетразольной, в соотношении 2:3, а в кристаллическом состоянии – исключительно в тетразольной форме, что однозначно доказано рентгеноструктурным анализом.
5. Обнаружено, что процесс алкилирования тетрациклических гидразинопиридо-[3',2':4,5]фуро[3,2-*d*]пиримидин-7(8)-онов сопровождается неожиданным отщеплением гидразиногруппы с образованием соответствующих *N*-алкилпроизводных фуро[3,2-*d*]пиримидинов.
6. Установлено, что в тетрациклических фуро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинах триазоловые, тиазоловые и тиазинные кольца аннелируются по ребру [*a*] пиримидинового цикла с образованием пентациклических систем линейного строения.
7. Найдено, что аннелированные фураны и тиофены по химическим свойствам в основном мало отличаются.
8. Выявлено, что синтез 1,3-диаминопроизводных 2,7-нафтиридинов из соответствующих моноаминопроизводных протекает неоднозначно. В ходе исследования этой реакции открыта новая перегруппировка с рециклизацией пиперидинового цикла, которая наблюдается лишь в тех случаях, когда:
  - 1-ое положение 2,7-нафтиридинового кольца замещено циклическим амином;
  - второй амин, замещающий атом хлора в 3-ем положении кольца, является первичным, причем температура кипения последнего не должна быть ниже 145 °С.
 На основе этой перегруппировки предложен новый способ получения биологически высокоактивных производных 8-оксо-2,7-нафтиридинов.
9. Показано, что 1-азидо(тетразоло)-4(6)-циано-3(5)-замещенные-2,7-нафтиридины как в кристаллическом виде, так и в растворе ДМСО находятся в азидной форме.
10. Выявлено существенное влияние нитрильной группы на азидо-тетразольную таутомерию. Аннелирование третьего цикла за счет нитрильной группы в 2,7-нафтиридинах приводит к превращению азидной формы в тетразольную с образованием тетрациклических систем.
11. Изучение связи между строением синтезированных соединений и биологической активностью позволило выявить ряд закономерностей:
  - число циклов не оказывает существенного влияния на биологическую активность, так как она была выявлена у соединений с различным числом сочлененных циклов;
  - у производных 6-оксопирано[3,4-*c*]пиридинов наблюдается повышение противосудорожной активности в ряду:  $\text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5 < \text{C}_3\text{H}_7 < i\text{-C}_3\text{H}_7$ ;
  - в ряду 1-аминопирано[4,3-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридинов противосудорожная активность меняется в следующем порядке:  $\text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5 = \text{C}_3\text{H}_7 > \text{фурил} > \text{C}_6\text{H}_5$ ;
  - аминопроизводные аннелированных тетрациклических фуро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов отличаются многообразием биологического действия – проявляют противоопухолевую, антибактериальную и противосудорожную активности и являются ингибиторами фосфодиэстеразы;

- противосудорожная активность 5-алкилпирано[4''',3''':4'',5'']пиридо[3'',2'':4'',5'']-фууро[3',2':4,5]пиримидо[1,2-*a*]азепин-8(10*H*)-онов увеличивается в ряду:  $\text{CH}_3 < \text{C}_2\text{H}_5 < i\text{-C}_3\text{H}_7 < i\text{-C}_4\text{H}_9 < \text{C}_6\text{H}_5$ ;
- замена фуранового кольца на тиофеновое не приводит к существенным изменениям активности.

**Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:**

1. Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Линдемман С. В., Алексанян М. С., Карапетян А. А., Норавян А. С., Стручков Ю. Т. Синтез и строение производных 3-оксопирано[3,4-*c*]пиридинов. *XTC*, 1989, № 8, с. 1137–1142.
2. Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Григорян Г. Х., Норавян А. С. Синтез и коронарная активность производных 3-оксопирано[3,4-*c*]пиридинов. *Арм. хим. ж.*, 1989, т. 42, № 8, с. 505–509.
3. Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Норавян А. С., Пароникян Р. Г. Синтез и противосудорожная активность 3-аминопроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов. *Арм. хим. ж.*, 1989, т. 42, № 12, с. 766–773.
4. Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Норавян А. С., Пароникян Р. Г., Акопян Н. Е. 5-Замещенные-1-амино-8,9-дигидро-8,8-диметил-3,6*H*-пиразоло[3,4-*b*]пирано-[4',3'-*d*]пиридина или их гидрохлориды, обладающие противосудорожной активностью. А.с. СССР, № 1540240 (1988); Б. И. 1995, т. 25, с. 258.
5. Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Норавян А. С., Норавян О. С., Авакимян Д. А. Синтез и биологическая активность 3-пиперазинозамещенных пирано[3,4-*c*]пиридинов. *Арм. хим. ж.*, 1990, т. 43, № 8, с. 518–523.
6. Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Норавян А. С., Мелконян Дж. А. Синтез, некоторые превращения и противосудорожная активность производных 3-оксопирано[3,4-*c*]пиридинов. *Арм. хим. ж.*, 1991, т. 44, № 4, с. 250–257.
7. Պարոնիկյան Ե., Սիրակյանյան Ս., Հովհաննիսյան Ա., Նորավյան Ա., Սամվելյան Վ., Ջանապրլադյան Ե., Շիրինյան Է. Կարդիոտոնիկական ազդեցություն ունեցող 1-բուտիլ[ֆնորիլ]-6,6-երկվերթիլ-3-օքսի-4-ցիան-5,6-երկհիդրո-8-պիրանա[3,4-*c*]պիրիդինների նատրիումական աղեր: ՀՀ արտոնագիր № 619A2 (1995):
8. Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Норавян А. С., Асатрян Т. О., Маркарян К. Ж., Алексанян Р. А. Синтез и антиаритмическая активность 7-бензил(этил)-1-гидрокси-4-карбамоил-3-оксо-5,6-дигидро-8*H*-2,7-нафтирдинов. *Хим.-фарм. ж.*, 1996, т. 47, № 6, с. 13–15.
9. Сиракян С. Н., Пароникян Е. Г., Норавян А. С. Синтез, превращения 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов и их некоторых гетероаналогов. *ЖПХ*, 1999, № 1–2, с. 46–60.
10. Պարոնիկյան Ե. Գ., Սիրակյանյան Ս. Ն., Նորավյան Ա. Ս., Սամվելյան Վ. Մ., Ջանապրլադյան Ե. Գ., Շիրինյան Է. Ա. Կարդիոտոնիկական ազդեցություն ունեցող 7-բենզիլ/երթիլ/-1,3-երկհիդրոբուի-4-ցիան-5,6-երկհիդրո-8*H*-2,7-նավթիրիդինների երկնատրիումական աղեր: ՀՀ արտոնագիր № 618A2 (1995):
11. Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Норавян А. С., Пароникян Р. Г., Джагацпанян И. А. Синтез и противосудорожная активность производных пиразоло[3,4-*b*]пирано(тиопирано)[4,3-*d*]пиридинов и пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов. *Хим.-фарм. ж.*, 2001, т. 35, № 1, с. 9–11.
12. Сиракян С. Н., Пароникян Е. Г., Норавян А. С. Синтез новых, конденсиро-

- ванных, биологически активных производных пирано[3,4-*c*]пиридинов и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов. В кн. “Азотистые гетероциклы и алкалоиды”. М., Иридиум Пресс, 2001, т. 1, с. 527–529.
13. Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Норавян А. С. Исследования в области синтеза, превращений и биологической активности производных пирано(тиопирано)/3,4-*c*пиридинов и 2,7-нафтиридинов. В кн. “Азотистые гетероциклы и алкалоиды”. М., Иридиум Пресс, 2001, т. 1, с. 462–470.
  14. Պարոնիկյան Ե., Միրականյան Ս., Նորավյան Ա., Ջանիդյան Ե., Լվով Մ., Հովհաննյան Կ. Հակասանգինալ ազդեցություն ունեցող 7-բենզիլ-1,3-երկհիդրոքսի-5,6-երկհիդրո-8H-2,7-նավթիրիդինի բրոմաջրածնական աղ: ՀՀ արտոնագիր № 1046A2 (2001):
  15. Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Норавян А. С. Синтез и некоторые превращения частично гидрированных 1-аминопирано(тиопирано)[4,3-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридинов и пиразоло[3,4-*c*]изохинолинов. *ХТС*, 2003, № 3, с. 421–425.
  16. Сиракян С. Н., Пароникян Е. Г., Норавян А. С. Новые замещенные производные конденсированных пиримидинов. В кн. “Кислород- и серусодержащие гетероциклы”. М., IBS PRESS, 2003, т. 1, с. 398–401.
  17. Сиракян С. Н., Карцев В. Г., Пароникян Е. Г., Норавян А. С. Синтез, превращения и биологическая активность производных 2,7-нафтиридинов. В кн. “Азотсодержащие гетероциклы”. М., ICSPF PRESS, 2006, т. 1, с. 453–456.
  18. Paronikyan E. G., Sirakanyan S. N., Hakobyan Sh. F., Noravyan A. S. Synthesis and transformation of condensed derivatives of 2,4-dithio(2-thio-4-oxo)pyrido[2,3-*b*]thieno[3,2-*d*]pyrimidines. Book of abstracts of 4<sup>th</sup> Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry. Thessaloniki, 2006, p. 327.
  19. Сиракян С. Н., Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Героникаки А., Акопян Ш. Ф. Синтез, превращения и биологическая активность производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов. В кн. “Изохинолины: Химия и биологическая активность”. М., ICSPF PRESS, 2008, с. 253–276.
  20. Сиракян С. Н., Пароникян Е. Г., Гукасян М. С., Норавян А. С. Синтез новых производных пиперазинзамещенных пирано[3,4-*c*]пиридинов. *Хим. ж. Армении*, 2009, т. 62, № 3–4, с. 378–385.
  21. Сиракян С. Н., Пароникян Е. Г., Гукасян М. С., Норавян А. С. Синтез 8-аминопроизводных конденсированных фууро[3,2-*d*]пиримидинов. *ХТС*, 2010, № 6, с. 912–918.
  22. Сиракян С. Н. Новые производные пиридо[3':4':4,5]тиено(фууро)[3,2-*d*]пиримидинов. В кн. “Современные аспекты химии гетероциклов”. М., ICSPF PRESS, 2010, с. 343–345.
  23. Овакимян А. А., Сиракян С. Н., Норавян А. С. Синтез конденсированных фууро[2,3-*b*]пиридинов. XXIII Международная научно-техническая конференция “Реактив–2010”. Тез. докл., Минск, 2010, с. 49.
  24. Аветисян Н. Г., Сиракян С. Н., Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Овакимян А. А. Новые аминопроизводные [1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридинов. Сб. трудов 4-ой Международной конференции CBC 2010 “Современные аспекты химии гетероциклов”. М., ICSPF PRESS, 2010, с. 379.
  25. Сиракян С. Н., Овакимян А. А., Норавян А. С. Синтез новых производных конденсированных фууро[3,2-*d*]пиримидинов. *Хим. ж. Армении*, 2011, т. 64, № 3, с. 401–410.
  26. Сиракян С. Н., Овакимян А. А., Норавян А. С., Паносян Г. А., Мерлани М. И.

- Новые гетероциклические системы на основе конденсированного фуоро[3,2-*d*]-пиримидина. *Хим. ж. Грузии*, 2011, т. 11, № 4, с. 395–398.
27. Sirakanyan S. N., Hovakimyan A. A., Paronikyan E. G., Noravyan A. S. Synthesis of new condensed heterocycles: 11-alkyl-8,8-dimethyl-7,10-dihydro-8*H*-пурано[4',3"-4',5']пиридо[3',2':4,5]фуоро[2,3-*e*][1,2,3,4]тетразоло[1,5-*c*]пиримидины. Book of abstracts of 2<sup>nd</sup> international conference "Advances in Heterocyclic Chemistry". Tbilisi, 2011, p. 169.
  28. Норовян А. С., Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Акопян Ш. Ф., Овакимян А. А., Арутюнян А. С., Дашян Ш. Ш. Синтез и превращение производных конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов. Сб. трудов "Некоторые успехи органической и фармацевтической химии". Ереван, НАН РА, 2012, с. 11–19.
  29. Норовян А. С., Пароникян Е. Г., Сиракян С. Н., Акопян Ш. Ф. Синтез и превращения конденсированных тиено[2,3-*d*]- и тиено[3,2-*d*]пиримидинов. *Хим. ж. Армении*, 2012, т. 65, № 4, с. 447–473.
  30. Сиракян С. Н., Аветисян Н. Г., Норовян А. С. Новые гетероциклические системы на основе 1-гидразино-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридина: 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]- и 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]-нафтиридины. *ХТС*, 2012, № 3, с. 500–505.
  31. Сиракян С. Н., Карцев В. Г., Овакимян А. А., Норовян А. С., Шахатуни А. А. Новые гетероциклические системы на основе 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов. *ХТС*, 2012, № 11, с. 1792–1799.
  32. Сиракян С. Н., Норовян А. С., Джагацпаян И. А., Назарян И. М., Овакимян А. А., Акопян А. Г., Аветисян Н. Г., Синтез и нейротропная активность новых производных пиперазинозамещенных пирано[3,4-*c*]пиридинов. *Хим.-фарм. ж.*, 2012, т. 46, № 10, с. 14–17.
  33. Hovakimyan A.A., Sirakanyan S.N., Noravyan A. S. Synthesis of new amino derivatives and heterocyclic systems on the basis of condensed фуоро[3,2-*d*]пиримидины. Book of abstracts of 2<sup>nd</sup> international conference of young chemists "Chemistry Today". Tbilisi, 2012, p. 12–13.
  34. Сиракян С. Н., Синтез новых гетероциклических систем на основе 2,7-нафтиридинов: [1,2,4]триазоло[3,4-*a*]- и [1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридины. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 3, с. 440–449.
  35. Сиракян С. Н., Овакимян А. А., Норовян А. С., Джагацпаян И. А., Шахатуни А. А., Назарян И. М., Акопян А. Г. Синтез и противосудорожная активность 7-аминозамещенных циклопента[4',5']пиридо[3',2':4,5]фуоро[3,2-*d*]пиримидинов. *Хим.-фарм. ж.*, 2013, т. 47, № 3, с. 8–11.
  36. Сиракян С. Н., Овакимян А. А., Норовян А. С., Минасян Н. С., Джагацпаян И. А., Назарян И. М., Акопян А. Г. Синтез и нейротропная активность 8-аминопроизводных конденсированных тиено[3,2-*d*]- и фуоро[3,2-*d*]пиримидинов. *Хим.-фарм. ж.*, 2013, т. 47, № 12, с. 33–37.
  37. Сиракян С. Н. Новая перегруппировка в ходе синтеза фуоро[2,3-*b*]пирано[4,3-*d*]пиридинов. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 2, с. 262–274.
  38. Sirakanyan S. N., Geronikaki A., Spinelli D., Hovakimyan A. A., Noravyan A. S., Synthesis and structure of condensed triazolo- and tetrazolopyrimidines. *Tetrahedron*, 2013, v. 69, № 49, p. 10637–10643.
  39. Hovakimyan A. A., Sirakanyan S. N., Noravyan A. S. New heterocyclic systems based on condensed фуоро[2,3-*b*]пиридины. Book of abstracts of 3<sup>rd</sup> international conference of young scientists "Chemistry Today". Tbilisi, 2013, p. 22–23.

40. Tonoyanc N. A., Sirakanyan S. N., Noravyan A. S. Synthesis 6-amino derivatives of new heterocyclic system: 10-benzyl-7-cyano-3,4,8,9,10,11-hexahydro-2H-pyrimido-[2,1-*a*][2,7]naphthyridines. Book of abstracts of 3<sup>rd</sup> international conference of young scientists "Chemistry Today". Tbilisi, 2013, p. 62.
41. Сираканыан С. Н., Тоноянц Н. А., Норавян А. С., Джагацпаныан И. А., Назарян И. М., Акопян А. Г., Пароникян Р. Г., Минасян Н. С. Синтез и нейротропная активность триазоло[3,4-*a*]- и триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридинов. *Хим.-фарм. ж.*, 2014, т. 48, № 4, с. 10–13.
42. Sirakanyan S. N., Kartsev V. G., Spinelli D., Geronikaki A., Noravyan A. S., Novakimyan A. A., Panosyan H. A., Ayvazyan A. G., Tamazyan R. A. On the reactivity of 4-cyano-1,3-dichloro-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphthyridine with several amines in different experimental conditions: monosubstitution, disubstitution, and a new unexpected rearrangement. *Tetrahedron*, 2014, v. 70, № 33, p. 4891–4902.
43. Сираканыан С. Н., Овакимян А. А., Норавян А. С. Непредвиденная перегруппировка во время получения фуоро[2,3-*b*]пирано[4,3-*d*]пиридинов. В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты". М., ICSPF PRESS, 2014, т. 1, с. 406–411.
44. Сираканыан С. Н. Синтез новых гетероциклических систем на основе 2,7-нафтиридинов: [1,2,4]триазоло[3,4-*a*]- и [1,2,4]триазоло[5,1-*a*]-2,7-нафтиридин. В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты". М., ICSPF PRESS, 2014, т. 1, с. 399–405.
45. Сираканыан С. Н., Овакимян А. А., Норавян А. С. Этиловый эфир 1-амино-5-(2-фурил)-8,8-диметил-8,9-дигидро-6*H*-фуоро[2,3-*b*]пирано[4,3-*d*]пиридин-2-карбоновой кислоты. В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты". М., ICSPF PRESS, 2014, т. 2, с. 435–436.
46. Сираканыан С. Н., Тоноянц Н. А., Норавян А. С. 9-Изопропил-5-[(2-метоксиэтил)-амино]-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридин-6-карбонитрил. В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты". М., ICSPF PRESS, 2014, т. 2, с. 437.
47. Сираканыан С. Н., Овакимян А. А., Норавян А. С. 3,3,5-Триметил-3,6,8,9-тетрагидропирано[4,3-*d*]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-амин. В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты". М., ICSPF PRESS, 2014, т. 3, с. 183–184.
48. Sirakanyan S. N., Spinelli D., Geronikaki A., Novakimyan A. A., Noravyan A. S. New heterocyclic systems derived from pyridine: new substrates for the investigation of the azide/tetrazole equilibrium. *Tetrahedron*, 2014, v. 70, № 45, p. 8648–8656.
49. Sirakanyan S. N., Novakimyan A. A., Geronikaki A., Noravyan A. S., Kazaryan S. G. A new rearrangement during the preparation of condensed фуоро[2,3-*b*]pyridines. Book of abstracts of 8<sup>th</sup> Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry. Tbilisi, 2014, p. 86–88.
50. Sirakanyan S. N., Novakimyan A. A., Noravyan A. S., Kazaryan S. G. New heterocyclic systems containing thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine and pyrimido[2,1-*b*]thiazine moiety. Book of abstracts of 3<sup>rd</sup> international conference on Organic Chemistry "Organic Synthesis – Driving Force of Life Development". Tbilisi, 2014, p. 159–160.

## ՄԻՐԱԿԱՆՑԱՆ ՍԱՄՎԵԼ ՆԱՊՈԼԵՆՈՒ

### ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՀԱՍՄԱԿՑՎԱԾ ՊԻՐԻՂԻՆՆԵՐԻ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ՝ ԿԵԼՄԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ ՀԱՅՏՆԱԲԵՐԵԼՈՒ ՆՊԱՏԱԿՈՎ

#### Ամփոփագիր

Աշխատանքի համար ելանյութ են հանդիսացել 3(6)-օքտայիրիդները, որոնց սինթեզն իրականացվել է ալիցիկլիկ և հետերոցիկլիկ կետոնների ենամինների ացիլացումից ստացված β-դիկետոնների և ցիանացետամիդի կոնդենսումից: Ի տարբերություն վերոհիշյալների, 3-օքտ-2,7-նաֆթիրիդինների սինթեզն այս եղանակով չի հաջողվել իրականացնել: Վերջիններս սինթեզվել են N-ալիլի-երկ-(β-կարբեթօքսիէթիլ)ամիններից ստացված 1-ալիլի-4-հիդրօքսի-3-էթօքսկարբոնիլ-տետրահիդրոպիրիդինի Na-ական աղի ու ցիանացետամիդի փոխազդեցությամբ:

3,3-Դիմեթիլ-8-բուտիլպիրանոլ[3,4-ցլպիրիդին-6-ոնի սինթեզի ընթացքում ռեակցիայի արգասիքներում առաջին անգամ հայտնաբերվել է 1,1-դի-մեթիլպիրանոլ[3,4-ցլպիրիդին-6-ոնը, որն էլ վկայում է այն մասին, որ 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-ոնի մորֆոլինային ենամինն ացիլվում է ինչպես 5-րդ, այնպես էլ 3-րդ ասխածնի ատոմի մոտ:

Պարզվել է, որ ի տարբերություն 1-ամին-2-էթօքսիկարբոնիլթիենոլ[2,3-Ն-ցլպիրիդինների, 1-ամին-2-էթօքսիկարբոնիլֆուրոլ[2,3-Ն-ցլպիրիդինների սինթեզի ռեակցիան շատ զգայուն է խոնավության նկատմամբ: Այն հաջողվել է իրականացնել միայն գերբացարձակ միջավայրում:

Նկատվել է, որ օքտացետամիդների ցիկլումը ֆուրոլ[2,3-Ն-ցլպիրիդինների ընթանում է ոչ միանշանակ: Այս ռեակցիայի հետազոտության ժամանակ, համակցըված պիրիդինների շարքում առաջին անգամ հայտնաբերվել է Սմայլսի վերախըմբավորման տիպի նոր վերախմբավորում՝ ամինոածանցյալների առաջացմամբ: Ելնելով դրանից առաջարկվել են կենսաբանական տեսանկյունից հետաքրքրություն ներկայացնող պիրազոլոլ[3,4-Ն-ցլպիրիդինների և ամինոածանցյալների ստացման նոր եղանակներ:

Ֆուրանային(թիոֆենային) օղակում միաժամանակ երկու ֆունկցիոնալ խմբերի առկայությունն, ինչպես նաև վերջիններիս հետագա ֆունկցիոնալացումը թույլ է տվել իրականացնել մի շարք ցիկլման ռեակցիաներ: Սինթեզվել են ֆուրո(թիենոլ)[3,2-Ն-ցլպիրիմիդինների ինչպես 7(8)-ամին-, այնպես էլ N- և S-ալիլլածանցյալների շարքեր:

Համակցված պենտացիկլիկ տրիազոլոլ[4,3-ցլպիրիմիդիններում Դիմրոտի վերախմբավորումն ընթացել է վերջինիս համար ոչ բնորոշ թթվային միջավայրում:

Նկատվել է, որ ԴՄՄՕ-ի լուծույթում տետրազոլոլ[1,5-ցլպիրիմիդինները գտնվում են ազիդային և տետրազոլային իզոմեր ձևերի խառնուրդի տեսքով՝ 2 : 3 հարաբերությամբ: Ռենտգեն-կառուցվածքային անալիզի մեթոդով ցույց է տրվել, որ բյուրեղական վիճակում վերջիններս գտնվում են տետրազոլային ձևում:

Օգտվելով 1,3-դիքլոր-2,7-նաֆթիրիդիններում քլորի ատոմների ռեակցիոնունակության զգալի տարբերությունից, սինթեզվել են ինչպես մոնո-, այնպես էլ դի-ամինոածանցյալների շարքեր: Որոշ դիամինոածանցյալների սինթեզի ընթաց-

քում հայտնաբերվել և բազմակողմանիորեն ուսումնասիրվել է նոր վերախմբավորում, որն ընթանում է պիպերինի օդակի ճեղքումով: Պարզվել է, որ այն տեղի է ունենում միայն այն դեպքում, երբ 2,7-նաֆթիրիդինների առաջին դիրքի տեղակալիչը ցիկլիկ ամին է, իսկ 3-րդ դիրքը տեղակալվում է 145 °C-ից բարձր եռման կետ ունեցող առաջնային ամինով: Բացի տեսական նշանակությունից այս վերախմբավորումն ունի նաև գործնական մեծ արժեք, քանի որ կենսաբանական տեսակետից մեծ հետաքրքրություն ներկայացնող 1-օքսո-2,7-նաֆթիրիդինների սինթեզի նոր եղանակ է հանդիսանում:

Գտնվել է, որ ի տարբերություն ֆուրո(թիենո)[3,2-*ժ*]պիրիմիդինների՝ 2,7-նաֆթիրիդինների հետ համակցված տրիագոլները ենթարկվում են Դիմրոտի վերախմբավորման միայն հիմնային միջավայրում:

Պարզվել է, որ 2,7-նաֆթիրիդինների շարքում ազիդ-տետրագոլային հավասարակշռությունն ամբողջովին շեղված է դեպի ազիդային ձևը, որը պայմանավորված է ցիան խմբի առկայությամբ: Այդ մասին է վկայում նաև այն հանգամանքը, որ 2,7-նաֆթիրիդիններում 3-րդ ցիկլի փակումը ցիան խմբի հաշվին բերում է հավասարակշռության տեղաշարժմանը տետրագոլային ձևի կողմը:

Մինթեզված միացությունների կենսաբանական հատկությունների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ դրանցից մի քանիսը ցուցաբերում են արտահայտված հակառուռոցային, հակացնցումային, կարդիոտոնիկ և հակաբակտերիալ ակտիվություններ:

Գտնվել են մի շարք օրինաչափություններ սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև: Այսպես, 6-օքսոպիրանոպիրիդինների մոտ հակացնցումային ակտիվությունն աճում է  $Me < Et < Pr < i-Pr$  շարքում: Այդպիսի օրինաչափություն է նկատվել նաև համապատասխան պիրագոլո[3,4-*Ն*]պիրիդինների մոտ: Պարզվել է, որ համակցված տետրացիկլիկ ֆուրո[3,2-*ժ*]պիրիմիդինների 7(8)-ամինոածանցյալներն օժտված են հակառուռոցային, հակաբակտերիալ և հակացնցումային ակտիվություններով: Ընդ որում՝ ցիկլո-հեքսան→ցիկլոպենտան→պիրանոն շարքում նկատվել է հակացնցումային ակտիվության աճ: Պիրիմիդո[1,2-*ձ*]ազեպինների շարքում արտահայտված հակացնցումային ակտիվությունն աճում է  $Me < Et < i-Pr < i-Bu < Bu$  շարքում: 2,7-Նաֆթիրիդինների որոշ ածանցյալներ ցուցաբերում են բարձր հականզիմալ և կադիոտոնիկ ակտիվություններ:

Մինթեզվել են ավելի քան 60 նոր դասի համակցված հետերոցիկլիկ համակարգերի ~ 1250 կենսաբանորեն ակտիվ ածանցյալներ: Բարձր կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված մի քանի միացություններ՝ 3(6)-օքսոպիրանո[3,4-*Շ*]պիրիդինները, պիրագոլո[3,4-*Ն*]պիրիդինները և պիրիմիդո[1,2-*ձ*]ազեպիններն ունեն նոր դեղամիջոցներ դառնալու մեծ հեռանկարներ:

Մինթեզված նոր հետերոցիկլիկ համակարգերի բարձր կենսաբանական ակտիվությունը, դրանց սինթետիկ լայն հնարավորությունները, ինչպես նաև հայտնաբերված երկու նոր վերախմբավորումների ավելի խորը ուսումնասիրությունները կարող են հիմք հանդիսանալ համակցված պիրիդինների բնագավառում հետագա հետազոտությունների համար:

## SIRAKANYAN SAMVEL NAPOLEON

### STUDIES IN THE FIELD OF ANNELATED PYRIDINES WITH THE AIM OF DISCOVERING BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

#### Summary

As initial compounds for the work 3(6)-oxopyridines were used, synthesis of which was carried out by condensation of  $\beta$ -diketones, obtained from the acylation of enamines of alicyclic and heterocyclic ketones, with cyanoacetamide. On the contrary of aforementioned compounds, the synthesis of 3-oxo-2,7-naphthyridines in this manner is failed to implement. The latter were synthesized by the interaction of sodium salts of 1-alkyl-4-hydroxy-3-ethoxycarbonyltetrahydropyridine, derived from N-alkyl-di-( $\beta$ -carbethoxyethyl)amines, with cyanoacetamide.

During the synthesis of 3,3-dimethyl-8-butylpyrano[3,4-*c*]piridin-6-one for the first time the 1,1-dimethylpyrano[3,4-*c*]pyridin-6-one has been detected among the reaction products, which evidences that the morpholinic enamine of 2,2-dimethyltetrahydropyran-4-one is acylated both at the 5-th and 3-rd carbon atoms.

It was ascertained that, on the contrary of 1-amino-2-ethoxycarbonylthieno[2,3-*b*]pyridines the synthesis reaction of 1-amino-2-ethoxycarbonylfuro[2,3-*b*]pyridines is very sensitive to humidity. It succeeded in realizing only in a super absolute medium.

It has been found out, that cyclization of oxoacetamides into furo[2,3-*b*]pyridines does not proceed in an unambiguous manner. During the investigation of this reaction in the series of condensed pyridines for the first time a new Smiles type rearrangement has been discovered with formation of amino derivatives. Based on the latter, new methods for the synthesis of interesting from a biological point of view pyrazolo[3,4-*b*]pyridines and amino derivatives have been proposed.

The simultaneous presence of two functional groups in the furan(thiophene) ring, as well as the subsequent functionalization of the latter has provided the possibility for the realization of a number of cyclization reactions. The series of 7(8)-amino- as well as N- and S-alkylated derivatives of furo(thieno)[3,2-*d*]pyrimidines have been synthesized.

The Dimroth rearrangement in condensed pentacyclic triazolo[4,3-*c*]pyridines proceeds in an acidic medium which is not characteristic for it.

It has been observed that, the tetrazolo[1,5-*c*]pyrimidines in DMSO solution are found as a mixture of azido and tetrazolo isomer forms in a ratio of 2 : 3. It has been shown by the method of X-ray structural analysis that the latter, in crystalline state, exist in the tetrazolo form.

By using the significantly different reactivity of the two chlorine atoms in 1,3-dichloro-2,7-naphthyridines the series of mono-, as well as di-amino-substituted derivatives were obtained. During the synthesis of some di-amino derivatives a new rearrangement was discovered and thoroughly investigation revealed that it occurs with destruction of piperidine ring. It was observed that this new reaction takes place only in case when the first position

of the 2,7-naphthyridine ring is substituted by a cyclic amine and the third position substituting by a primary amine, the boiling temperature of which must be not lower than 145°C. This rearrangement besides the theoretical significance has a great practical value due to being a new method of synthesis of 1-oxo-2,7-naphthyridines, which are very promising from a biological point of view.

It has been found out that, in contrast to furo(thieno)[3,2-*d*]pyrimidines the triazoles condensed with 2,7-naphthyridine ring undergo the Dimroth rearrangement only in the basic medium.

It was ascertained that, azide-tetrazole equilibrium in the series of 2,7-naphthyridines is completely shifted towards the azido form, which is caused by the presence of cyano group. This is evidenced by the fact, that third cycle closure due to the cyano group in 2,7-naphthyridines shifts the azide-tetrazole equilibrium towards the tetrazolo form.

The biological investigations of the synthesized compounds have shown that some of them display pronounced antitumor, anticonvulsant, cardiotoxic and antibacterial activities.

A number of correlations between the structure of the synthesized compounds and their biological activity have been found out. Thus, the anticonvulsant activity in 6-oxopyranopyridines rises in the following order: Me < Et < Pr < *i*-Pr. The same correlation is observed also in the series of appropriate pyrazolo[3,4-*b*]pyridines. It has been found out that, the 7(8)-amino derivatives of the condensed tetracyclic furo[3,2-*d*]pyrimidines manifest antitumor, antibacterial and anticonvulsant activities. Moreover, a rise in anticonvulsant activity was observed in the cyclohexane→cyclopentane→pyranone series. A highly pronounced anticonvulsant activity in the series of pyrimido[1,2-*a*]azepines rises in the following order: Me < Et < *i*-Pr < *i*-Bu < Bu. Certain derivatives of 2,7-naphthyridines displayed high anti-anginal and cardiotoxic activities.

Approximately 1250 derivatives of more than 60 new classes of condensed heterocyclic systems have been synthesized. Some compounds: 3(6)-oxopyrano[3,4-*c*]pyridines, pyrazolo[3,4-*b*]pyridines and pyrimido[1,2-*a*]azepines, with high biological activity have a great perspectives to become new drugs.

The high biological activity of synthesized heterocyclic systems, their synthetic large opportunities, as well as the deeper investigations of two new rearrangements can be the basis for future research in the field of annelated pyridines.