



УДК 547.81+547.83

## СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ 6,8-ДИАМИНОПРОИЗВОДНЫХ ПИРАНО[3,4-с]ПИРИДИНОВ

© 2016 г. Е. Г. Пароникян\*, Ш. Ш. Дашян\*,<sup>#</sup>, И. А. Джагацпанян\*, Р. Г. Пароникян\*,  
И. М. Назарян\*, А. Г. Акопян\*, Н. С. Минасян\*\*, А. Г. Айвазян\*\*,  
Р. А. Тамазян\*\*, Е. В. Бабаев\*\*\*

\*Институт тонкой органической химии им. А.Л. Миндзояна научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армении, пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Армения

\*\*Центр исследования строения молекул научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армении

\*\*\*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, Москва 119991, Россия

Поступила в редакцию 11.08.2015 г. Принята к печати 22.09.2015 г.

Рециклизацией пиридинового кольца синтезированы новые диаминопроизводные пирано[3,4-с]пиридинов. Рентгеноструктурным анализом выявлено наличие внутримолекулярной водородной связи у 6-[(4-метоксифенил)амино]-3,3-диметил-8-(метиламино)-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрила. Проведено фармакологическое изучение синтезированных соединений в известных тестах – антагонизм с подкожным введением коразола и “открытое поле”. Метод “вращающийся стержень” был использован для оценки нейротоксичности. У диаминопроизводных пирано[3,4-с]пиридинов обнаружены нейротропные свойства. Новые соединения, так же как диазепам, предотвращают возникновение клонических подергиваний и клонических коразоловых судорог у животных, однако, вызывают угнетающий поведение седативный эффект.

*Ключевые слова:* пирано[3,4-с]пиридины, перегруппировка, нейротропная активность.

DOI: 10.7868/S013234231602010X

### ВВЕДЕНИЕ

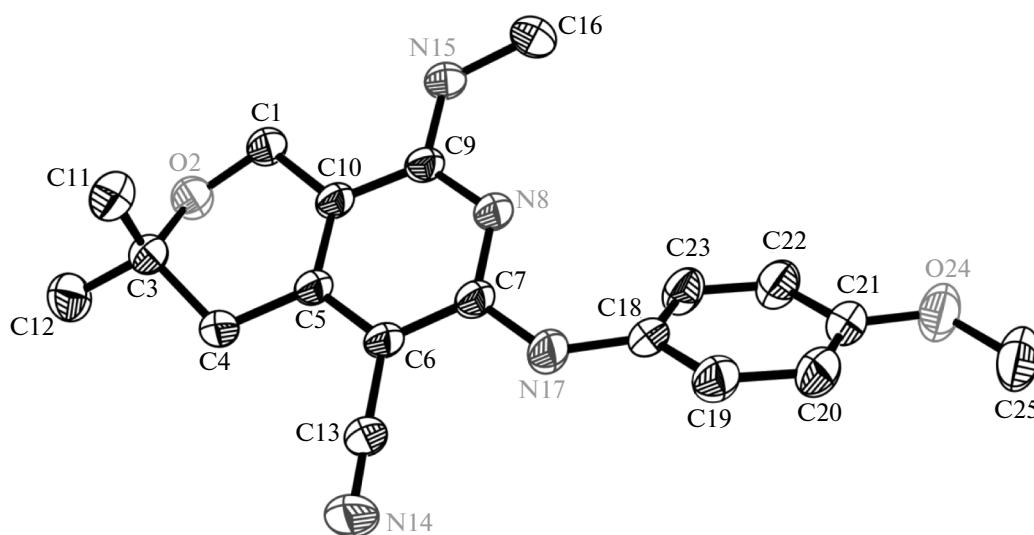
Синтез лекарственных средств для лечения нервно-психических заболеваний, в частности, эпилепсии, является важной проблемой синтетической органической химии. За последние годы фармакопея противоэпилептических препаратов значительно расширилась. Однако большинство из них являются недостаточно активными, а наиболее эффективные препараты зачастую вызывают побочные токсические реакции со стороны различных органов и систем, эмоциональные расстройства, нарушение памяти и т.д. В связи с этим представляет несомненный интерес поиск и изучение антиконвульсантов, обладающих комбинированными психотропными свойствами. При поиске новых нейротропных соединений в экспериментальной психофармакологии представляется важным и актуальным моделировать у животных как саму патологию, так и ее отдельные проявления. Такой подход дифференцированного (применение интэрорецептивных раздражителей, например, ко-

разола) и интегративного (например, “открытое поле”) моделирования, биостатистическая оценка спектра фармакологического действия веществ, сопоставление основных и побочных эффектов позволяют более детально проводить отбор перспективных лекарственных средств среди вновь синтезированных соединений.

Производные конденсированных пиридинов представляют интерес в качестве биологически активных веществ и широко применяются в медицине. Так, выделенные из растений алкалоиды пирано[3,4-с]пиридинового ряда генцианин и генцианадин оказывают универсальное действие: гипотензивное, противосудорожное, антипсихотическое, противовоспалительное, гипотермическое [1–4]. Кроме того, производные пирано[3,4-с]пиридинов являются исходными соединениями для синтеза алкалоидов индольного ряда, в частности камптотехина, обладающего противоопухолевым действием [5, 6]. В литературе имеются также данные о синтетических методах получения производных пирано[3,4-с]пиридинов [7–9].

Ранее нами были синтезированы оксо-, тио- и аминокпроизводные пирано[3,4-с]пиридинов [10–13].

<sup>#</sup> Автор для связи (тел.: (010) 287789, эл. почта: Shdashyan@gmail.com).



**Рис. 1.** Строение молекулы (**Vm**) с нумерацией, принятой в статье. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 50% вероятностью.

В продолжение этих исследований в настоящей работе предпринят синтез новых производных пирано[3,4-*c*]пиридинов и изучены их нейротропные свойства.

кулы, связываясь с помощью межмолекулярных водородных связей N15–H15...N14<sup>i</sup> (длина донорно-акцепторной связей 2.924(19) Å) образуют бесконечные цепочки вдоль [0 1 0] (рис. 2).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных соединений для синтеза диаминопроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов (**Va–п**) использованы 6-аминопирано[3,4-*c*]пиридины (**Ша–ж**). Последние получены нами взаимодействием тиопиридиевой соли (**I**) [14] с замещенными анилинами. В результате реакции выделены иминосоединения (**Па–ж**), которые под действием этилата натрия подвергнуты перегруппировке Димрота с образованием производных 6-аминопирано[3,4-*c*]пиридинов (**Ша–ж**). Далее, для увеличения электрофильности атома С8 пиридинового кольца взаимодействием тионов (**Ша–ж**) с диметилсульфатом получены пиридиниевые соли (**Iva–ж**). Реакция последних с первичными аминами сопровождается перегруппировкой [15], в результате которой получены диаминопроизводные (**Va–п**).

Структуры соединений (**Va–п**) подтверждены <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-ЯМР-спектрами, а также рентгеноструктурным анализом (рис. 1). Исследование структуры соединения (**Vm**) показало, что дигидропирановое кольцо имеет конформацию полукресла, атомы С1, С4, С5 и С10 расположены в плоскости (максимальное отклонение 0.0028(3) Å), а атомы О2 и С3 отклонены от плоскости соответственно на 0.2736(3) и 0.4652(3) Å. Анализ упаковки молекул в кристаллической решетке показал, что моле-

### Нейротропная активность

Исследовали нейротропную активность 15 вновь синтезированных 6,8-диаминопроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов (**Va–п**) и референта – диазепам, по показателям, характеризующим противосудорожную, седативную, противотревожную активность, а также их центральное миорелаксантное действие. Исследование проводили на 200 белых мышах массой 18–24 г и 64 крысах самцах линии “Вистар” массой 120–140 г.

При исследовании противосудорожного действия было обнаружено, что не все синтезированные производные обладали одинаково выраженной антикоразоловой активностью. Так, соединения (**Vk**) – в дозе 50 мг/кг, (**Va–г, е, з, л**) – в дозе 100 мг/кг предупреждали судороги у 20–40% животных. На уровне вышеуказанных доз у животных наблюдали побочные нежелательные эффекты – нарушалась координация движений и появлялась миорелаксация. Иные закономерности отмечались для соединений (**Vд, ж, и, м–п**). Все они обладали выраженным противосудорожным действием. Введение мышам соединений, начиная с дозы 25 мг/кг, сопровождалось предупреждением коразоловых судорог, и ЭД<sub>50</sub> у этих животных колебалась от 30 до 60 мг/кг (табл. 1). В этих дозах у мышей в основном не нарушалась координация движений, не наблюдались явления миорелаксации.

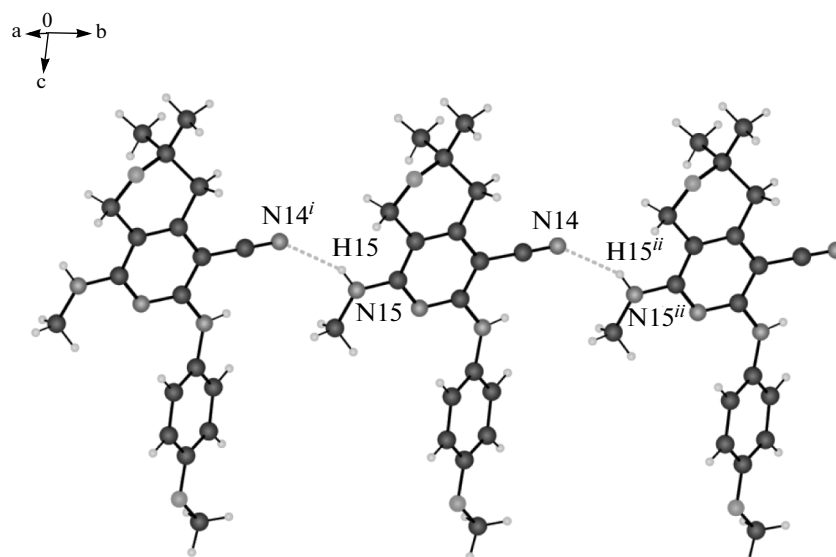


Рис. 2. Цепочка вдоль  $[0\ 1\ 0]$  образованная с помощью межмолекулярных водородных связей, код симметрии ( $i = x; y - 1; z$ ,  $ii = x; y + 1; z$ ). Водородные связи показаны пунктирами.

Исключение составили соединения (**Ви**, **н**, **о**), которые, обладая выраженной противосудорожной активностью, вызывали у животных в терапевтических дозах миорелаксацию. В связи с этим эти соединения не были использованы в модели “открытое поле”. Эффективная доза диазепама ( $ED_{50}$  мг/кг) по антикоразоловому действию у мышей составила 0.5 мг/кг (табл. 1).

В поведенческой модели “открытое поле” у крыс контрольной группы к диазепаму и к соединениям (**Вд**, **ж**, **м**, **п**) количество горизонтальных перемещений составляло 18.6 и 22.5, вертикальных – 1.1 и 6.5, а количество обследованных ячеек – 2.1 и 4.8 (табл. 2). Исследуемые соединения вызывают некоторые изменения показателей поведения в сравнении с контролем – при введении соединений (**Вд**) и (**Вж**) наблюдается небольшая тенденция к

угнетению горизонтальных перемещений животных, а соединения (**Вж**) и (**Вп**) снижают способность подъема животных на задние лапки и уменьшают обследование ими ячеек, что может быть связано с проявлениями у этих соединений слабой седации (табл. 2). Диазепам (2 мг/кг) вызывает значительное увеличение этих показателей, т.е., имеет место его антитревожное и активирующее действие.

Изучение связи между строением исследованных соединений и их биологической активностью показало, что противосудорожную активность проявляют соединения с метокси-группой во 2-ом, 3-ем и 4-ом положениях анилинового остатка (**Вд**, **ж**, **и**, **м–п**). Наибольшую активность проявляют соединения, содержащие вместе с метокси-группой в 8-ом положении пирано[3,4-*c*]пиридина метиламиновый остаток (**Вд**, **ж**, **м**).

Таблица 1. Сравнительная антикоразоловая активность соединений (**Вд**, **ж**, **и**, **м–п**) и диазепама

Соединение	Антагонизм с коразолом* ( $ED_{50}$ мг/кг)
( <b>Вд</b> )	30.0(17.1–45.6)
( <b>Вж</b> )	32.0(20.0–51.2)
( <b>Ви</b> )	56.0(36.0–80.3)
( <b>Вм</b> )	33.0(24.8–43.8)
( <b>Вн</b> )	50.5(30.0–72.5)
( <b>Во</b> )	43.0(25.2–73.9)
( <b>Вп</b> )	41.0(23.5–68.0)
Диазепам	0.5(0.4–0.7)

\* Доверительные интервалы при уровне вероятности  $P = 0.05$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование нейротропных свойств у 6,8-диаминопроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов позволило обнаружить у некоторых представителей не описанные ранее антикоразоловый и центральный миорелаксантажный эффекты. Однако, в отличие от транквилизатора диазепама, обладающего анксиолитическим и активирующим поведением эффектами в тесте “открытое поле”, у отдельных производных изучаемых соединений наблюдается седативный эффект.

Таблица 2. Действие соединений (Vд, ж, м, п) и диазепама в тесте “открытое поле”

Соединение	Количество (в абсолютных значениях за 5 мин)*		
	горизонтальных перемещений	вертикальных перемещений	обследованных ячеек
Контроль к соединениям	22.5(19.3–25.7)	6.5(4.8–8.2)	4.8(4.0–5.6)
(Vд)	14.0(10.2–17.8)	7.8(5.8–9.9)	3.6(2.3–4.9)
(Vж)	15.2(10.4–18.3)	3.2(2.8–3.6)	2.6(1.0–4.1)
(Vm)	18.3(12.0–24.6)	7.6(5.7–9.5)	3.5(2.4–4.6)
(Vп)	24.3(18.2–39.9)	4.3(2.9–5.7)	2.8(1.1–5.4)
Контроль к диазепаму	18.6(13.7–23.5)	1.1(0.7–1.5)	2.1(1.0–3.2)
Диазепам	33.6(29.4–37.8)	6.4(5.4–7.4)	5.0(3.7–6.3)

\* Доверительные интервалы при уровне вероятности  $P = 0.05$ .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерческие реактивы фирм “Fluka” (Германия), “Aldrich”, “Sigma” (США). Растворители очищали по стандартным методикам. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Voetius. Элементный анализ проводили на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000 (Германия). ИК-спектры регистрировали на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR”(США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C (δ, м.д.; КССВ J, Гц) регистрировали на приборе Mercury 300 Vx (США) с частотой 300 и 75.462 МГц; соответственно, в DMSO-d<sub>6</sub>, стандарт – тетраметилсилан. Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные соединения (Vm) приводили в таблице 3.

Дифракционные измерения монокристалла соединения (Vm) проводили при комнатной температуре на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (графитовый монохроматор, Mo-K<sub>α</sub>-излучение, θ/2θ-сканирование). Параметры моноклинной элементарной ячейки определяли и уточняли по 24 рефлексам с 10.09 < θ < 16.67. Структуру расшифровывали прямым методом, координаты атомов водорода определяли из разностных синтезов Фурье. Структуру уточняли полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты проводили по комплексу программ SHELXTL [21].

Кристаллографические данные в формате CIF депонировали в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC1411701.

Соединения (II)–(IVa–д) получили по методикам работ [15, 22].

**Общая методика получения соединений (Ie, ж):** Замещенный анилин (10 ммоль) добавляли при перемешивании к суспензии соединения (I) [14] (1.9 г, 5 ммоль) в абсолютном этаноле (10 мл). Реакционную смесь выдерживали при 75°С в течение 1.5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в холодную воду. Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из этанола.

**6-Амино-3,3-диметил-8-[(2-метилфенил)имино]-4,8-дигидро-1H,3H-тиопирано[3,4-с]пиран-5-карбонитрил (Ie).** Выход 70%, т. пл. 129–130°С. Найдено, %: С 66.48; Н 5.81; N 12.87; S 9.79. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 66.43; Н 5.88; N 12.91; S 9.85. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1660 (C=N), 2192 (CN), 3198, 3305 (NH<sub>2</sub>). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.30 (с, 6 Н, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.08 (с, 3 Н, CH<sub>3</sub>), 2.41 (т, 2 Н, J 1.8, 4-CH<sub>2</sub>), 4.45 (т, 2 Н, J 1.8, 1-CH<sub>2</sub>), 6.66 (дд, 1 Н, J<sup>1</sup> 7.8, J<sup>2</sup> 1.2, CH), 6.95 (т.д, 1 Н, J<sup>1</sup> 7.5, J<sup>2</sup> 1.2, CH), 7.11–7.21 (м, 2 Н, 2CH), 7.50 (уш.с, 2 Н, NH<sub>2</sub>).

**6-Амино-8-[(3-метоксифенил)имино]-3,3-диметил-4,8-дигидро-1H,3H-тиопирано[3,4-с]пиран-5-карбонитрил (IIж).** Выход 94%, т. пл. 207–209°С. Найдено, %: С 63.38; Н 5.66; N 12.27; S 9.34. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 63.32; Н 5.61; N 12.31; S 9.39. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1660 (C=N), 2190 (CN), 3195, 3308 (NH<sub>2</sub>). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.29 (с, 6 Н, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.39 (т, 2 Н, J 1.7, 4-CH<sub>2</sub>), 3.77 (с, 3 Н, OCH<sub>3</sub>), 4.39 (т, 2 Н, J 1.7, 1-CH<sub>2</sub>), 6.29–6.37 (м, 2 Н, 2CH), 6.58 (ддд, 1 Н, J<sup>1</sup> 8.3, J<sup>2</sup> 2.5, J<sup>3</sup> 0.8, CH), 7.22 (т, 1 Н, J 8.0, CH), 7.52 (уш.с, 2 Н, NH<sub>2</sub>).

**Общая методика получения соединений (IIе, ж).** К раствору этилата натрия, полученному из 253 мг (11 ммоль) натрия и 25 мл абсолютного этанола,

**Таблица 3.** Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные соединения (Vм)

Кристаллографические характеристики	
Брутто-формула	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Молекулярная масса	338.40
Сингония	Триклинная
Пространственная группа	P-1
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å	8.4531(17), 9.0608(18), 12.057(2)
$\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , град	99.97(3), 103.72(3), 90.92(3)
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	882.0(3)
<i>Z</i>	2
Плотность(выч.), г/см <sup>3</sup>	1.274
$\mu$ (MoK $\alpha$ ), мм <sup>-1</sup>	0.085
<i>F</i> (000)	360
Размер кристалла, мм	0.25 × 0.30 × 0.36
Экспериментальные данные	
Температура, К	293
Излучение, Å	0.71073
$\theta_{\min}$ ; $\theta_{\max}$ , град	1.8; 30.0
Область сканирования	$0 \leq h \leq 11$ , $-12 \leq k \leq 12$ , $-16 \leq l \leq 16$
Число измеренных от- ражений	5443
Число наблюдаемых отражений <i>c</i> [ <i>I</i> > 2.0 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	3703
Расчетные данные	
<i>N</i> <sub>ref</sub> , <i>N</i> <sub>par</sub>	5120, 314
<i>R</i> , <i>wR</i> <sub>2</sub> , <i>S</i>	0.0476, 0.1399, 1.02
Весовая схема	$W = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0696P)^2 + 0.1397P]$ , где $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$

прибавляли соответствующее соединение (Iе, ж) (10 ммоль). Смесь выдерживали при 50°C в течение 0.5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в холодную воду. Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из нитрометана.

**6-Амино-3,3-диметил-7-(2-метилфенил)-8-тиоксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (Iе).** Выход 68%, т. пл. 296–297°C. Найдено, %: С 66.50; Н 5.83; N 12.96; S 9.77. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 66.43; Н 5.88; N 12.91; S 9.85. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1245 (C=S), 2204 (CN), 3205, 3308 (NH<sub>2</sub>). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.31 (с, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.07 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.55 (уш.с, 2 H,

4-CH<sub>2</sub>), 4.35 (д, 1 H, *J* 16.5, 1-CHN), 4.41 (д, 1 H, *J* 16.5, 1-CHN), 6.48 (уш.с, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.03–7.08 (м, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 7.38–7.43 (м, 3 H, 3CH<sub>Ar</sub>).

**6-Амино-3,3-диметил-7-(3-метоксифенил)-8-тиоксо-3,4,7,8-тетрагидро-1H-пирано[3,4-с]пиридин-5-карбонитрил (Iж).** Выход 97%, т. пл. 298–300°C. Найдено, %: С 63.37; Н 5.68; N 12.25; S 9.33. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 63.32; Н 5.61; N 12.31; S 9.39. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1250 (C=S), 2200 (CN), 3200, 3290 (NH<sub>2</sub>). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.31 (с, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.54 (уш.с, 2 H, 4-CH<sub>2</sub>), 3.84 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.36 (уш.с, 2 H, 1-CH<sub>2</sub>), 6.54 (уш.с, 2 H, NH<sub>2</sub>), 6.70–6.75 (м, 2 H, 2CH<sub>Ar</sub>), 7.01–7.05 (м, 1 H, CH<sub>Ar</sub>), 7.45–7.52 (м, 1 H, CH). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР: 25.8, 25.9, 37.4, 54.8, 61.6, 68.7, 78.5, 113.4, 115.1, 115.2, 119.7, 122.7, 130.6, 138.5, 141.5, 153.9, 160.7, 177.9.

**Общая методика получения соединений (Iе, ж):** Смесь соответствующего тиона (Iе, ж) (10 ммоль), диметилсульфата (1.9 г, 15 ммоль) и толуола (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 10–15 мин. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали холодным метанолом, высушивали и перекристаллизовывали из диоксана.

**6-Амино-3,3-диметил-7-(2-метилфенил)-8-(метилтио)-5-циано-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридиinium-7-метансульфонат (Iе).** Выход 78%, т. пл. 198–200°C. Найдено, %: С 53.26; Н 5.63; N 9.27; S 14.14. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 53.20; Н 5.58; N 9.31; S 14.20. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2200 (CN), 3220, 3318 (NH<sub>2</sub>). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.38 (с, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.39 (с, 3 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.10 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.25 (с, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 2.94 (д, 1 H, *J* 18.1, 4-CHN), 3.01 (д, 1 H, *J* 18.1, 4-CHN), 3.58 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.71 (д, 1 H, *J* 15.9, 1-CHN), 4.79 (д, 1 H, *J* 15.9, 1-CHN), 7.47–7.66 (м, 4 H, 4CH), 8.38 (ш.с, 2 H, NH<sub>2</sub>).

**6-Амино-5-циано-3,3-диметил-8-(метилтио)-7-(3-метоксифенил)-3,4-дигидро-1H-пирано[3,4-с]пиридиinium-7-метансульфонат (Iж).** Выход 74%, т. пл. 186–187°C. Найдено, %: С 51.45; Н 5.47; N 8.92; S 13.67. C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 51.38; Н 5.39; N 8.99; S 13.72. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2230 (CN), 3217, 3315 (NH<sub>2</sub>). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.37 (с, 6 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.23 (с, 3 H, SCH<sub>3</sub>), 2.94 (д, 1 H, *J* 18.2, 4-CHN), 3.01 (д, 1 H, *J* 18.2, 4-CHN), 3.58 (с, 3 H, SOCH<sub>3</sub>), 3.89 (с, 3 H, SOCH<sub>3</sub>), 4.71 (д, 1 H, *J* 15.9, 1-CHN), 4.79 (д, 1 H, *J* 15.9, 1-CHN), 7.15–7.20 (м, 2 H, 2CH), 7.56–7.67 (м, 2 H, 2CH), 8.45 (ш.с, 2 H, NH<sub>2</sub>).

**Общая методика получения соединений (Iа–в, е, з–л, н–п):** смесь соли пиридиния (Iа, б, г, д, ж) (5 ммоль), соответствующего амина (50 ммоль) и метанола (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы от-

фильтровывали, промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из этанола.

**6-Анилино-3,3-диметил-8-[(3-метоксипропил)амино]-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Va).** Выход 69%, т. пл. 116–117°C. Найдено, %: С 68.77; Н 7.08; N 15.34. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 68.83; Н 7.15; N 15.29. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2200 (CN), 3370 (NH), 3395 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.27 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.76–1.85 (м, 2 Н, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.57 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 3.27 (с, 3 Н, ОСН<sub>3</sub>), 3.36–3.41 (м, 4 Н, NHСН<sub>2</sub> и СН<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub>), 4.31 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 6.31 (уш.т, 1 Н, J 5.4, NHСН<sub>2</sub>), 6.86–6.93 (м, 1 Н, СН), 7.15–7.21 (м, 2 Н, 2СН), 7.58–7.63 (м, 2 Н, 2СН), 7.83 (уш.с, 1 Н, NH).

**6-Анилино-8-[[3-(диметиламино)пропил]амино]-3,3-диметил-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Vб).** Выход 61%, т. пл. 150–151°C. Найдено, %: С 69.68; Н 7.75; N 18.37. C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, %: С 69.63; Н 7.70; N 18.45. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2206 (CN), 3365 (NH), 3405 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.27 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.67–1.76 (м, 2 Н, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.18 (с, 6 Н, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.38 (т, 2 Н, J 6.8, NСН<sub>2</sub>), 2.56 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 3.41 (т.д, 2 Н, J<sup>1</sup> 6.9, J<sup>2</sup> 5.2, NHСН<sub>2</sub>), 4.26 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 6.75 (уш.т, 1 Н, J 5.2, NHСН<sub>2</sub>), 6.85–6.92 (м, 1 Н, СН), 7.18–7.24 (м, 2 Н, 2СН), 7.58–7.65 (м, 2 Н, 2СН), 7.79 (уш.с, 1 Н, NH).

**6-Анилино-3,3-диметил-8-[(тетрагидрофуран-2-илметил)амино]-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Vв).** Выход 62%, т. пл. 166–168°C. Найдено, %: С 69.88; Н 6.87; N 14.73. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69.82; Н 6.92; N 14.80. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2210 (CN), 3330 (NH), 3405 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.27 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.58–1.83 (м, 4 Н, 2СН<sub>2</sub>), 2.55 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 3.24–4.03 (м, 5 Н, СН<sub>2</sub>, СН, NHСН<sub>2</sub>), 4.35 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 6.33 (уш.т, 1 Н, J 5.4, NHСН<sub>2</sub>), 6.85–6.94 (м, 1 Н, СН), 7.18–7.23 (м, 2 Н, 2СН), 7.56–7.61 (м, 2 Н, 2СН), 7.84 (уш.с, 1 Н, NH).

**8-[(2-Фуранилметил)амино]-3,3-диметил-6-[(3-метилфенил)амино]-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Ve).** Выход 71%, т. пл. 193–194°C. Найдено, %: С 77.18; Н 6.27; N 14.50. C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 77.11; Н 6.23; N 14.42. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2200 (CN), 3365 (NH), 3387 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.28 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.24 (с, 3 Н, СН<sub>3</sub>), 2.55 (с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 4.37 (с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 4.54 (д, 2 Н, J 5.6, NHСН<sub>2</sub>), 6.00 (дд, 1 Н, J<sup>1</sup> 3.2, J<sup>2</sup> 0.8, СН-фурил), 6.24 (дд, 1 Н, J<sup>1</sup> 3.1, J<sup>2</sup> 1.8, СН-фурил), 6.70 (уш.д, 1 Н, J 7.3, СН), 6.85 (уш.т, 1 Н, J 5.6, NHСН<sub>2</sub>), 7.04 (дд, 1 Н, J<sup>1</sup> 8.2, J<sup>2</sup> 7.3, СН), 7.29 (уш.д, 1 Н, J 8.2, СН), 7.36 (дд, 1 Н, J<sup>1</sup> 1.8, J<sup>2</sup> 0.8, СН-фурил), 7.42 (уш.с, 1 Н, СН), 7.85 (уш.с, 1 Н, NH). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР: 20.9, 25.8, 37.3, 37.5, 58.2, 69.0, 79.1, 104.2, 106.0, 109.8,

116.7, 117.3, 120.8, 122.1, 127.4, 136.6, 139.7, 140.6, 144.5, 152.8, 153.4, 155.0.

**6-[(3-Метоксифенил)амино]-3,3-диметил-8-[(пиридин-3-илметил)амино]-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Vз).** Выход 63%, т. пл. 200–202°C. Найдено, %: С 67.49; Н 6.62; N 16.50. C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69.38; Н 6.06; N 16.86. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2205 (CN), 3386 (NH), 3401 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.28 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.56 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 3.70 (с, 3 Н, ОСН<sub>3</sub>), 4.40 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 4.56 (д, 2 Н, J 5.8, NHСН<sub>2</sub>), 6.44 (д.т, 1 Н, J<sup>1</sup> 7.1, J<sup>2</sup> 2.1, NHСН<sub>2</sub>), 6.93–7.05 (м, 3 Н, 3СН), 7.10–7.16 (м, 2 Н, 2СН), 7.52 (д.т, 1 Н, J<sup>1</sup> 7.8, J<sup>2</sup> 2.0, СН), 7.92 (с, 1 Н, NH). 8.33 (дд, 1 Н, J<sup>1</sup> 6.2, J<sup>2</sup> 1.5, СН), 8.41 (д, 1 Н, J 2.0, СН).

**6-[(3-Метоксифенил)амино]-3,3-диметил-8-[(2-морфолин-4-илэтил)амино]-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Vi).** Выход 67%, т. пл. 165–166°C. Найдено, %: С 65.82; Н 7.20; N 16.15. C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 65.88; Н 7.14; N 16.01. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2200 (CN), 3376 (NH), 3394 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.27 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.33–2.37 (м, 4 Н, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.47 (т, 2 Н, J 6.9, NСН<sub>2</sub>), 2.55 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 3.44–3.51 (м, 2 Н, NHСН<sub>2</sub>), 3.52–3.57 (м, 4 Н, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.77 (с, 3 Н, ОСН<sub>3</sub>), 4.32 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 6.15 (уш.т, 1 Н, J 5.2, NHСН<sub>2</sub>), 6.45 (ддд, 1 Н, J<sup>1</sup> 8.0, J<sup>2</sup> 3.5, J<sup>3</sup> 1.0, СН), 7.06 (т, 1 Н, J 8.0, СН), 7.15 (ддд, 1 Н, J<sup>1</sup> 8.0, J<sup>2</sup> 2.9, J<sup>3</sup> 1.0, СН), 7.26 (т, 1 Н, J 2.2, СН), 7.86 (уш.с, 1 Н, NH).

**8-[(3-Гидроксипропил)амино]-3,3-диметил-6-[(4-метилфенил)амино]-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Vк).** Выход 65%, т. пл. 217–218°C. Найдено, %: С 68.89; Н 7.20; N 15.24. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 68.83; Н 7.15; N 15.29. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2208 (CN), 3280–3350 (NH, OH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.27 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.64–1.77 (м, 2 Н, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.30 (с, 3 Н, СН<sub>3</sub>), 2.52 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 3.40–3.52 (м, 4 Н, NHСН<sub>2</sub> и СН<sub>2</sub>ОН), 4.13 (т, 1 Н, J 5.1, ОН), 4.31 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 6.33 (уш.т, 1 Н, J 5.1, NHСН<sub>2</sub>), 6.79–7.05 (м, 2 Н, 2СН), 7.46–7.54 (м, 2 Н, 2СН), 7.70 (уш.с, 1 Н, NH).

**8-[(2-Метоксиэтил)амино]-3,3-диметил-6-[(4-метилфенил)амино]-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Vл).** Выход 68%, т. пл. 195–196°C. Найдено, %: С 68.87; Н 7.22; N 15.23. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 68.83; Н 7.15; N 15.29. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2203 (CN), 3328 (NH), 3356 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.27 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.30 (с, 3 Н, СН<sub>3</sub>), 2.54 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 3.27 (с, 3 Н, ОСН<sub>3</sub>), 3.41–3.53 (м, 4 Н, NHСН<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.32 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 6.29 (уш.т, 1 Н, J 5.2, NHСН<sub>2</sub>), 6.96–7.03 (м, 2 Н, 2СН), 7.42–7.48 (м, 2 Н, 2СН), 7.75 (уш.с, 1 Н, NH). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР: 20.2, 25.8, 37.5, 40.3, 57.8, 58.2, 69.0,

70.5, 78.3, 103.9, 116.9, 120.3, 128.0, 130.1, 137.4, 144.2, 153.8, 155.2.

**8-[(2-Метоксиэтил)амино]-6-[(4-метоксифенил)амино]-3,3-диметил-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Vн).** Выход 70%, т. пл. 225–226°C. Найдено, %: С 65.89; Н 6.91; N 14.70. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 65.95; Н 6.85; N 14.65. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2210 (CN), 3345 (NH), 3380 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.27 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.53 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 3.31 (с, 3 Н, ОСН<sub>3</sub>), 3.51–3.62 (м, 4 Н, NHСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>), 3.76 (с, 3 Н, СН<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub>), 4.35 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 6.22 (т, 1 Н, J 5.2, NHСН<sub>2</sub>), 6.85–6.90 (м, 2 Н, 2СН), 7.53–7.65 (м, 2 Н, 2СН), 7.83 (уш.с, 1 Н, NH).

**8-[[2-(Диметиламино)этил]амино]-6-[(4-метоксифенил)амино]-3,3-диметил-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Vo).** Выход 72%, т. пл. 163–165°C. Найдено, %: С 66.87; Н 7.32; N 17.65. C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 66.81; Н 7.39; N 17.71. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2207 (CN), 3370 (NH), 3400 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.27 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.16 (с, 6 Н, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.39 (т, 2 Н, J 6.8, NСН<sub>2</sub>), 2.53 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 3.35–3.43 (м, 2 Н, NHСН<sub>2</sub>), 3.77 (с, 3 Н, ОСН<sub>3</sub>), 4.31 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 5.97 (уш.т, 1 Н, J 5.4, NHСН<sub>3</sub>), 6.71–6.78 (м, 2 Н, 2СН), 7.43–7.50 (м, 2 Н, 2СН), 7.70 (уш.с, 1 Н, NH).

**6-[(4-Метоксифенил)амино]-3,3-диметил-8-[(тетрагидрофуран-2-илметил)амино]-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Vп).** Выход 67%, т. пл. 158–159°C. Найдено, %: С 66.87; Н 7.32; N 17.65. C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67.63; Н 6.91; N 13.72. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2205 (CN), 3378 (NH), 3395 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.26 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.56–1.81 (м, 4 Н, 2СН<sub>2</sub>), 2.54 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 3.38–3.64 (м, 5 Н, NHСН<sub>2</sub>, ССН<sub>2</sub>, СН), 3.78 (с, 3 Н, ОСН<sub>3</sub>), 4.36 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 6.12 (уш.т, 1 Н, J 5.1, NHСН<sub>2</sub>), 6.73–6.78 (м, 2 Н, 2СН), 7.43–7.51 (м, 2 Н, 2СН), 7.76 (уш.с, 1 Н, NH).

**Общая методика получения соединений (Vг, д, ж, м):** смесь соли пиридиния (IVв, д, е, ж) (5 ммоль) и 7 М метанольного раствора метиламина (30 мл) выдерживали при 40–50°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученные кристаллы отфильтровывали, промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из СНCl<sub>3</sub>–EtOH (1 : 2).

**3,3-Диметил-8-(метиламино)-6-[(2-метилфенил)амино]-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Vг).** Выход 65%, т. пл. 134–135°C. Найдено, %: С 70.85; Н 6.83; N 17.34. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 70.78; Н 6.88; N 17.38. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2205 (CN), 3372 (NH), 3395 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.27 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.31 (с, 3 Н, СН<sub>3</sub>), 2.54 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 2.92 (д, 3 Н, J 4.5, NHСН<sub>3</sub>), 4.32 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 6.38 (к, 1 Н,

J 4.5, NHСН<sub>2</sub>), 6.87–6.93 (м, 1 Н, СН), 7.05–7.17 (м, 3 Н, 3СН), 7.86 (уш.с, 1 Н, NH).

**6-[(2-Метоксифенил)амино]-3,3-диметил-8-(метиламино)-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Vд).** Выход 61%, т. пл. 173–174°C. Найдено, %: С 67.51; Н 6.49; N 16.62. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 67.44; Н 6.55; N 16.56. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2200 (CN), 3365 (NH), 3387 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.27 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.53 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 2.95 (д, 3 Н, J 4.4, NHСН<sub>3</sub>), 3.96 (с, 3 Н, ОСН<sub>3</sub>), 4.35 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 6.39 (к, 1 Н, J 4.4, NHСН<sub>2</sub>), 6.82–6.91 (м, 3 Н, 3СН), 7.57 (уш.с, 1 Н, NH), 8.51–8.57 (м, 1 Н, СН).

**6-[(3-Метоксифенил)амино]-3,3-диметил-8-(метиламино)-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Vж).** Выход 69%, т. пл. 188–189°C. Найдено, %: С 67.49; Н 6.62; N 16.50. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 67.44; Н 6.55; N 16.56. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2204 (CN), 3372 (NH), 3395 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.27 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.54 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 2.93 (д, 3 Н, J 4.4, NHСН<sub>3</sub>), 3.76 (с, 3 Н, ОСН<sub>3</sub>), 4.32 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 6.39 (к, 1 Н, J 4.4, NHСН<sub>3</sub>), 6.43 (дд, 1 Н, J<sup>1</sup> 8.4, J<sup>2</sup> 2.1, СН), 7.01–7.11 (м, 1 Н, СН), 7.17 (уш.д, 1 Н, J 8.4, СН), 7.41–7.47 (м, 1 Н, СН), 7.84 (уш.с, 1 Н, NH).

**6-[(4-Метоксифенил)амино]-3,3-диметил-8-(метиламино)-3,4-дигидро-1*H*-пирано[3,4-*c*]пиридин-5-карбонитрил (Vm).** Выход 68%, т. пл. 218–219°C. Найдено, %: С 67.49; Н 6.50; N 16.62. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 67.44; Н 6.55; N 16.56. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2208 (CN), 3337 (NH), 3360 (NH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.26 (с, 6 Н, С(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.53 (уш.с, 2 Н, 4-СН<sub>2</sub>), 2.85 (д, 3 Н, J 4.5, NHСН<sub>3</sub>), 3.76 (с, 3 Н, ОСН<sub>3</sub>), 4.30 (уш.с, 2 Н, 1-СН<sub>2</sub>), 6.27 (к, 1 Н, J 4.5, NHСН<sub>3</sub>), 6.72–6.78 (м, 2 Н, 2СН), 7.51–7.56 (м, 2 Н, 2СН), 7.69 (уш.с, 1 Н, NH). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР: 25.8, 27.7, 37.4, 54.6, 58.3, 69.0, 77.2, 103.6, 112.8, 117.1, 121.8, 133.1, 143.6, 154.2, 154.5, 155.5.

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

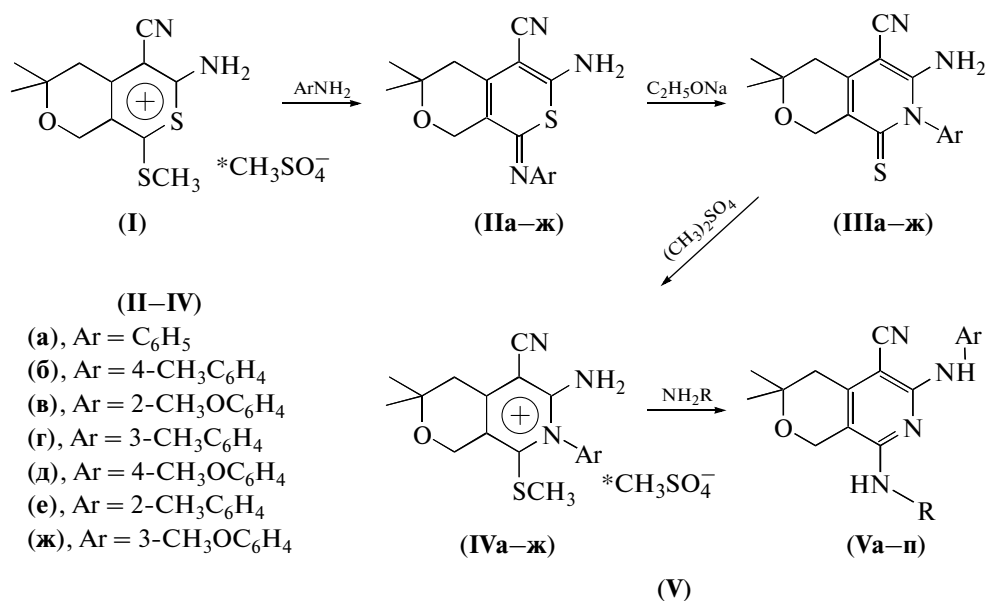
О *противосудорожной активности* соединений судили по предотвращению клонического компонента судорог, вызываемого у мышей подкожным введением коразола (90 мг/кг), т.е. по антагонизму с коразолом. Нежелательные побочные эффекты у этих же животных – центральный миорелаксанта́ный эффект и нарушение координации движений, исследовали по методу “вращающегося стержня” [16]. Исследуемые соединения вводили в диапазоне доз 25, 50, 100 мг/кг, препарат сравнения диазепам (Polfa, Польша) – в дозах 0.1–0.3 и 1.0 мг/кг, внутривенно, за 45 мин до введения коразола (Acros organics, New Jersey, USA), в виде суспензии с метилкарбоксихеллюлозой (Виади-Ингредиенты, Санкт-Петербург, Россия) и твином 80 (“Ferak Berlin”, Гер-

мания). Контрольным животным вводили эмульгатор до введения коразола. По противосудорожному эффекту определяли 50%-ную эффективную дозу ( $ЭД_{50}$ ) испытуемых препаратов, т.е. дозу, вызывающую противосудорожный эффект у 50% животных по методу Литчфильда и Уилкоксона [17].

*Седативное, активирующее и противотревожное действие* отобранных наиболее активных соединений изучали на крысах в тесте “открытое поле” [18–20]. Опыты проводили в дневное время при естественном освещении. Регистрацию спонтанного поведения у каждого отдельного животного осуществляли в течение 5 мин. О наличии седативного и активирующего действия судили по количеству горизонтальных (пересечения квадратов) и вертикальных (подъемы на задние лапы) перемещений, анксиолитический эффект оценивали по количеству обследованных ячеек у животных опытных и контрольных групп.

Количество животных на этой модели составляло 8 для каждого соединения, контроля и диазепама. Исследуемые соединения вводили крысам в наиболее эффективной дозе 50 мг/кг внутривентриально в виде суспензии с метилкарбоксилцеллюлозой и твином-80. Соединения вводили за 45 мин до помещения животных в “открытое поле”. Референтным препаратом служил известный транквилизатор — диазепам, который вводили внутривентриально в дозе 2 мг/кг. Контрольным животным вводили только эмульгатор. Ввиду проведения опытов в разные дни, к соединениям и к диазепаму были получены соответствующие им контрольные данные. Результаты обрабатывались статистически при уровне вероятности  $P = 0.05$  [17].





- (а), Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>  
 (б), Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 (в), Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R = CH<sub>2</sub>-2-тетрагидрофуранил  
 (г), Ar = 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = CH<sub>3</sub>  
 (д), Ar = 2-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = CH<sub>3</sub>  
 (е), Ar = 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = CH<sub>2</sub>-2-фуранил  
 (ж), Ar = 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = CH<sub>3</sub>  
 (з), Ar = 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = CH<sub>2</sub>-3-пиридинил  
 (и), Ar = 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-4-морфолинил  
 (к), Ar = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>ОН  
 (л), Ar = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>  
 (м), Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = CH<sub>3</sub>  
 (н), Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>  
 (о), Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 (п), Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = CH<sub>2</sub>-2-тетрагидрофуранил

### Схема

### БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН МОН РА и РФФИ (РФ) в рамках совместных научных программ 15RF-027 и 15-53-05064/15 соответственно.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Саматов А., Ахрамов, С.Т., Юнусов С.Ю. // Химия. природ. соед. 1967. Т. 3. С. 182–187.
2. Рахматуллаев Т.Ю., Ахрамов С.Т., Юнусов С.Ю. // Химия. природ. соед. 1969. Т. 5. С. 608.
3. Bhattacharya S.K., Ghosal S., Chaudhuri R.K., Sharma P.V. // J. Pharm. Sci. 1974. V. 63. P. 1341–1342.
4. Садритинов Ф.С., Тулиганов Н. // Фармакология алкалоидов и гликозидов / Под. ред. Камилова И.К. Фан. Ташкент. СССР, 1967. С. 128–137.
5. Yu Sh., Huang Q.Q., Luo Yu., Lu W. // J. Org. Chem. 2012. V. 77. P. 713–717.
6. Wei Sh., Jiang Zh., Tian Sh., Zhang D. // Tetrahedron Lett. 2013. V. 54. P. 4515–4517.
7. Panda B., Sarakar, T.K. // Tetrahedron Lett. 2008. V. 49. P. 6701–6703.
8. Zhou Ja., Porco J.A., Snyder J.K. // Org. Lett. 2007. V. 9. P. 393–396.
9. Nquyan S.T., Kwasny S.M., Ding X., Cardinale S.C., Mccarthy C.T., Kim H.S., Nikaido H., Peet N.P., Williams J.D., Bowlen T.L., Opperman T.L. // Bioorg. and Med. Chem., 2015. V. 23. P. 2024–2034.

10. Paronikyan E.G., Sirakanyan S.N., Lindeman S.B., Alesanyan M.S., Karapetyan A.A., Noravyan A.S., Strushkov Yu.T. // Chem. Heterocycl. Compd. 1989. № 8. P. 953–958.
11. Paronikyan E.G., Hakobyan Sh.F., Noravyan A.S. // Chem. J. Arm. 2009. V. 62. P. 140–147.
12. Paronikyan E.G., Noravyan A.S., Harutyunyan A.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 2010. № 8. P. 987–990.
13. Paronikyan E.G., Noravyan A.S., Dashyan Sh.Sh., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G., Panosyan G.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. № 8. P. 1151–1157.
14. Paronikyan E.G., Mirzoyan G.V., Noravyan A.S. // Chem. J. Arm. 1995. V. 48. P. 132–136.
15. Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh., Noravyan A.S., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G., Panosyan H.A. // Tetrahedron. 2015. V. 71. P. 2686–2691.
16. Vogel H.G., Vogel W.H. // Psychotropic and neurotropic activity In Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assays Springer / Eds. Vogel, H.G., Vogel, W.H. Berlin & N.Y., 1997. P. 246–350.
17. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта Л. Медицина, 1961. С. 152.
18. Джагацпаян И.А., Асрян А.Б. // Эксперим. и клин. фармакол. 1994. № 1. С. 5–8.
19. File S.E. // Behav. Brain. Res. 2001. V. 125. P. 151–157.
20. Stanford S.C. // J. Psychopharmac. 2007. V. 21. P. 134–135.
21. Sheldrick G.M. // Acta Cryst. 2008. A64. P. 112–122.
22. Пароникян Е.Г., Мирзоян Г.В., Норавян А.С., Вартамян С.А. // Химия гетероциклических соединений. 1987. № 7. P. 989–992.

### Synthesis and Study of Neurotropic Activity of 6,8-Diamino Derivatives of Pyrano[3,4-c]pyridines

**E. G. Paronikyan\*, Sh. Sh. Dashyan\*, I. A. Dzhagatspanyan\*, R. G. Paronikyan\*, I. M. Nazaryan\*, A. G. Akopyan\*, N. S. Minasyan\*\*, A. G. Aivazyan\*\*, R. A. Tamazyan\*\*, E. V. Babaev\*\*\***

\*Phone: (+374) 28-77-89; e-mail: Shdashyan@gmail.com

\*Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry of National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Yerevan 0014, 26 Azatutyan Ave, Armenia

\*\*Molecular Structure Research Center of the Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia

\*\*\* Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

Recyclization of pyridine ring synthesized new diamino derivatives pyrano[3,4-c]pyridines. The X-ray crystallographic analysis showed the presence of intramolecular hydrogen bonds in the diamino derivative (**Vm**). The synthesized compounds pharmacological studies was carried out at animals by the tests of antagonism with subcutaneous administration of corazon and behavior of “open field” model. The method of “rotating rod” was used to evaluate of neurotoxicity. The neurotropic properties were found in the diamino derivatives pyrano[3,4-c]pyridines. The new synthesized compounds as well as diazepam prevented the occurrence of clonic twitchings and clonic corazol seizures in animals, however, cause oppressive behavior sedative effects.

*Keywords: pyrano[3,4-c]pyridin, rearrangement, neurotrophic activity*