

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՑԻ
ԳԻՏՍԵՒՆՈՒՄԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՑԱՆ ԱՐՓԻՆԵ ՍԱՇԱՅԻ

ԿՈՆԴԵՆՍՎԱԾ ԹԻԵՆՈ[2,3-*b*]ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ
ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ
ՓՈՒՍԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Բ.00.03 - «Օրգանական քիմիա» և Բ.00.10 - «Կենսօրգանական քիմիա»
մասնագիտություններով քիմիական գիտությունների թեկնածուի
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

ԱՐՄԵՆԻԱՆ ԱՐՍԻՆԵ ՏԱՏԻԱԵՎՆԱ

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ
ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ

Ա Վ Տ Ր Ե Փ Ե Ր Ա Տ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата 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 ղեկավարներ՝

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

Ս.Ս. Նորայան
Ե.Գ. Պարոնիկյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր
քիմ. գիտ. թեկնածու

Մ.Ժ. Հովակիմյան
Ս.Հ. Գաբրիելյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2015 թ. հունիսի 12-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:

Մեղմագիրն առաքված է 2015 թ. մայիսի 12-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական
քարտուղար, ք.գ.թ.

Գ.Մ. Մակարյան

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

Научные руководители:

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

Ա.Տ. Որավան
Ե.Գ. Պարոնիկյան

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук, профессор
канд. хим. наук

Մ.Ջ. Օրավանյան
Տ.Ա. Գաբրիելյան

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 12-го июня на заседании Специализированного совета ВАК 010 по органической химии, действующего в НТЦ ОФХ НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 12-го мая 2015 г.

Ученый секретарь специализированного
совета, к.х.н.

Գ.Մ. Մակարյան

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одной из важнейших задач современной органической химии является создание новых структур для изыскания лекарственных средств, обладающих избирательным действием, малой токсичностью по сравнению с известными лекарственными средствами.

Многие синтетические производные пиридина используются в медицине как антидепрессанты, седативные, противовоспалительные, гипотензивные средства. Конденсированные пиридинсодержащие системы с точки зрения фармакологических свойств представляют значительно больший интерес, чем соответствующие моноциклические соединения. Решающую роль при этом играет возникновение качественно новых свойств аннелированной молекулы, увеличение возможности изменения фармакофорных групп в различных положениях, а также способность взаимодействовать с более широким кругом рецепторов. Кроме того, эти факторы дополняются вариациями структуры молекулы в результате аннелирования различными положениями отдельных гетероциклических фрагментов. В ряду гетероциклических систем особое место занимают серусодержащие конденсированные пиридины, в частности, гетероциклы, содержащие фрагменты пиридина и тиофена. Среди них к наиболее изученному классу соединений, несомненно, принадлежат тиенопиридины, что обусловлено появлением качественно новых свойств в результате аннелирования различных гетероциклических фрагментов.

Химические и фармакологические свойства конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов мало изучены. Синтез на основе доступных исходных веществ производных тиено[2,3-*b*]пиридинов, конденсированных с шестичленными насыщенными циклами, и на их основе новых гетероциклических систем представляется весьма актуальной задачей.

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) ведутся поиски биологически активных соединений среди представителей новых классов органических соединений, сочетающих в своем составе известные биологически активные гетероциклов.

Представленная работа является частью систематических исследований в области синтеза новых конденсированных гетероциклических систем.

Цель работы:

- разработка методов синтеза конденсированных производных тиено[2,3-*b*]пиридинов;
- исследование химических превращений тиено[2,3-*b*]пиридинов, приводящих к новым аннелированным гетероциклам;
- изучение физико-химических свойств и спектральных характеристик синтезированных соединений;
- поиск новых биологически активных веществ на основе конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов.

Научная новизна. Синтезированы новые конденсированные гетероциклические системы, включающие фрагменты тиено[2,3-*b*]пиридина, тиено[3,2-*d*]пиримидина, тиено[2,3-*h*][1,6]нафтиридина, пиридо[2,3-*b*]фурана, пиридо[2,3-*d*]пиримидина, пиридо[4,3-*d*]пиримидина, пиридо[4,3-*d*][1,3]оксазина, тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, пиримидино[2,1-*b*][1,3]тиазина, пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазепина, имидазо[4,5-*d*]пиридина.

На ряде примеров установлено, что взаимодействие 2-тиоксопиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-она с моногалогенидами протекает региоселективно с образованием *S*-замещенных продуктов, а с этиловым эфиром 2,3-дибромпропановой кислоты и диалкилгалогенидами происходит линейная циклизация и атом углерода, несущий этоксикарбонильную группу в полученных соединениях, сочленен с атомом азота, а не серы.

Изучено поведение конденсированных аминотиофенов при взаимодействии с соединениями, содержащими активированные метиленовые группы. Показана возможность проведения реакции по модификации Фридлендера и Торпа-Циглера, приводящая к образованию производных тиено[2,3-*b*]пиридина.

В ряду *N,S*-диалкилпроизводных пиридо[4,3-*d*]пиримидина обнаружена интересная перегруппировка пиримидинового кольца под действием гидразина, приводящая к отщеплению анилина и рециклизации.

Практическая ценность. Разработаны препаративно доступные методы синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридинов, конденсированных с пиперидиновым, циклогексановым и 2,2-диметилтетрагидропирановым кольцами, являющихся удобными исходными веществами для получения различных классов конденсированных гетероциклов.

Оптимизирована методика синтеза производных тиено[3,2-*c*]пиранов из 2,2-диметилтетрагидропиран-4-онов, производных циануксусной кислоты и серы в основной среде, приводящая к повышению выходов продуктов.

В ходе этих исследований выявлено несколько соединений из тиено[3,2-*c*]пиранового и тиено[2,3-*b*]пиридинового ряда с выраженной противосудорожной активностью.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 7-и статьях и 8-и тезисах докладов конференций.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы представлены и доложены на: XXIII Международной научно-технической конференции “Реактив-2010” (Минск, 2010 г.); II Научной конференции Армянского химического общества “Новые материалы и процессы” (Ереван-Горис, 2010 г.); Второй Международной научной конференции “Новые направления в химии гетероциклических соединений” (Железноводск, 2011 г.); III Научной конференции Армянского химического общества “Успехи в области органической и фармацевтической химии” (Ереван, 2012 г.); III Международной конференции молодых ученых “Chemistry Today” (Тбилиси, 2013 г.); X Международной научно-практической конференции «Modern european science» (Шеффилд, 2014); IV Международной конференции молодых ученых “Chemistry Today-2014” (Ереван, 2014); IV Научной конференции Армянского химического общества “Достижения и проблемы” (Ереван-Ванадзор, 2014 г.).

Структура работы. Диссертационная работа изложена на 127 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, 15-и таблиц, 6-и рисунков, выводов, списка литературы (201 библиографических ссылок) и приложения.

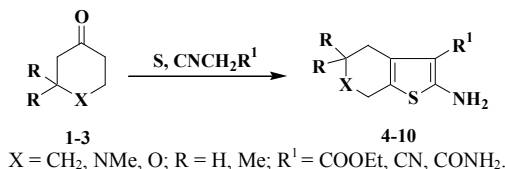
СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В литературе известны два основных метода синтеза производных тиено[2,3-*b*]пиридинов. Первый из них заключается в замыкании пиридинового цикла на основе производных тиофена, а второй – в образовании тиофенового кольца циклизацией соответствующих производных пиридина. В настоящей работе использованы оба ме-

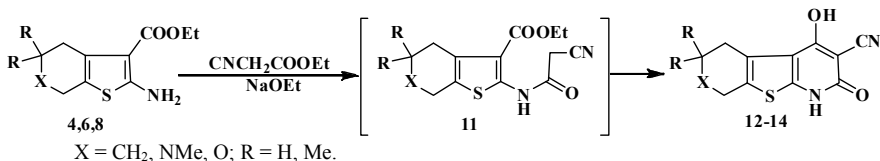
тогда.

1. Синтез производных тиено[2,3-*b*]пиридинов на основе конденсированных тиофенов

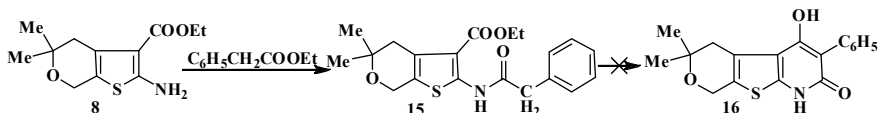
Синтез исходных конденсированных тиофенов нами осуществлен по методу Гевальда взаимодействием циклогексанона и шестичленных гетероциклических кетонов **1-3** с производными циануксусной кислоты и серой в основной среде. Нужно отметить, что метод получения описанных в литературе тиено[2,3-*c*]пиранов **8-10** не приводит к высоким выходам (40-60 %), а выделение продуктов является довольно трудоемким процессом. Нам удалось разработать оптимальные условия синтеза этих соединений. В частности, в качестве катализатора реакции была применена смесь морфолина с диэтиламино, реакция проводилась при более низкой температуре (40-41 °С), что приводило к увеличению выходов продуктов до 75-84 % и к уменьшению осмоления.



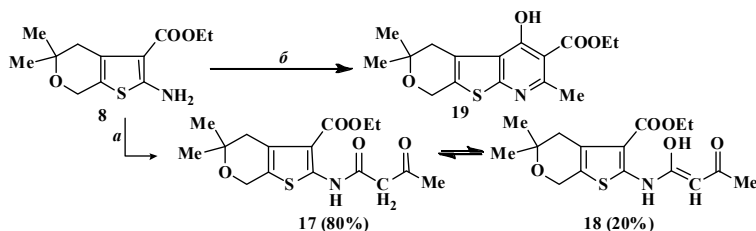
Взаимодействие аминоэфиров тиенофенового ряда **4**, **6**, **8** с этиловым эфиром циануксусной кислоты в 99 %-ном спиртовом растворе этилата натрия привело к образованию гидроксипроизводных тиено[2,3-*b*]пиридинов **12-14** с высокими выходами. Строение соединений **13** и **14** установлено на основании данных спектров ЯМР ¹H, в которых имеются сигналы атомов водорода NH- и OH-групп в виде уширенных синглетов при 12.40 м.д. Предполагается, что реакции протекают с образованием промежуточных соединений **11**.



С целью получения тиено[2,3-*b*]пиридинов, а также изучения реакционной способности аминотиофенов **5**, **8**, **9** в реакциях с соединениями с активированными метиленовыми группами, проведена их конденсация с этиловым эфиром фенилуксусной кислоты, ацетоуксусным эфиром и ацетилацетоном. С целью для получения конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов, содержащих в цикле фенильный заместитель, соединение **8** вводилось во взаимодействие с этиловым эфиром фенилуксусной кислоты. Однако, вместо циклического тиено[2,3-*b*]пиридина **16** был получен лишь ацилированный продукт **15**.

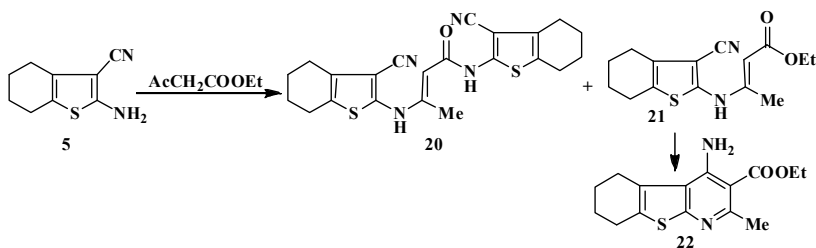


При взаимодействии того же аминоксифира с ацетоуксусным эфиром было выделено промежуточное соединение в виде двух таутомерных форм (**17**, **18**) в соотношении 4:1 (кето-енол) (путь *a*). Циклизацию последних осуществить не удалось. Проведением же реакции с ацетоуксусным эфиром в присутствии уксусной кислоты получено 1-гидрокси-2-этоксикарбонильное производное тиено[2,3-*b*]пиридина **19** с низким выходом (путь *б*).

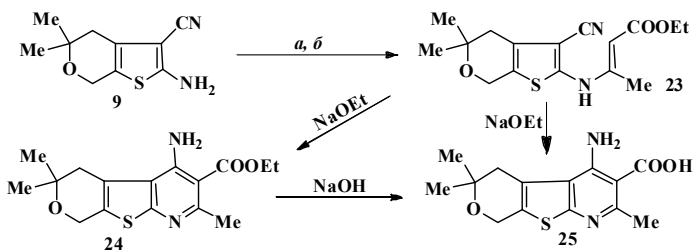


(*a*) $\text{AcCH}_2\text{COOEt}$, NaOEt , EtOH , Δ ; (*б*) $\text{AcCH}_2\text{COOEt}$, AcOH , Δ .

Конденсацией аминонитрила **5** с ацетоуксусным эфиром выделены и идентифицированы два вещества – продукт конденсации **21** (40%) и продукт дальнейшего взаимодействия соединения **21** с 2-аминофеном **20** (50%). Предполагается, что соединение **21** в реакционной среде димеризуется. Структура соединения **20** установлена на основании данных ЯМР ^1H и ИК спектров. В отличие от соединения **20**, нам удалось осуществить циклизацию соединения **21**, приведшую к тиено[2,3-*b*]пиридину **22**.



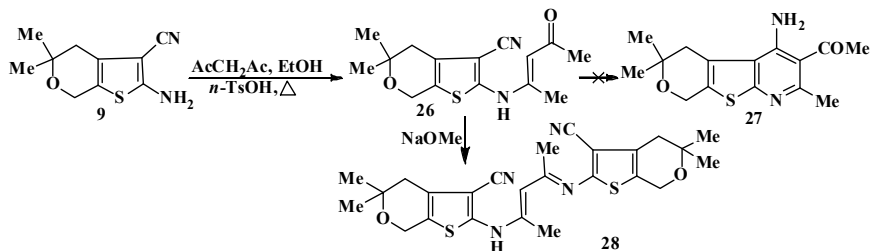
Взаимодействием аминонитрила тиено[2,3-*c*]пиранового ряда **9** с ацетоуксусным эфиром получено 3-этоксикарбонил-2-пропениламинопроизводное тиофена **23** с 40-45 %-ным выходом. С целью увеличения выхода последнего проведена конденсация соединения **9** с этиловым эфиром β -аминокротоновой кислоты, приведшая к уве-



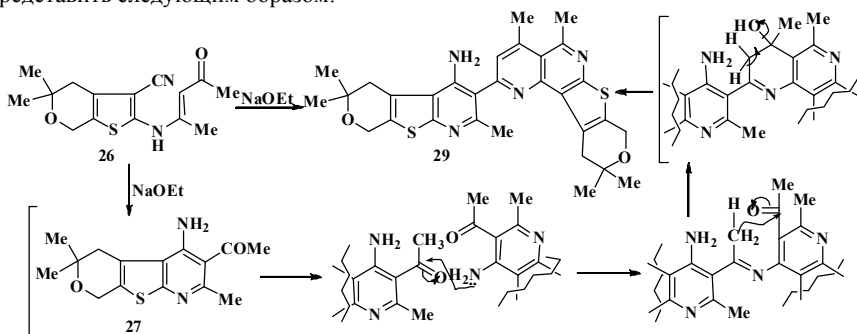
(*a*) $\text{AcCH}_2\text{COOEt}$, *n*-TsOH, EtOH , Δ ; (*б*) $\text{NH}_2\text{C}(\text{Me})=\text{CHCOOEt}$, *n*-TsOH, Δ .

лично выход соединения **23** до 89-90 %. Это привело к увеличению выхода соединения **23** до 89-90 %. Внутримолекулярной циклизацией последнего этилатом натрия синтезирован пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин **24** с 70 %-ным выходом. При этом подкислением маточного раствора выделена аминокислота **25**, которая получена также при кипячении соединения **24** в 10 %-ном водно-спиртовом растворе едкого натра.

Изучено взаимодействие минонитрила **9** с ацетилацетоном, в результате которого получен нециклический продукт **26**. Попытка циклизации последнего метилатом натрия привела к образованию димера **28**.



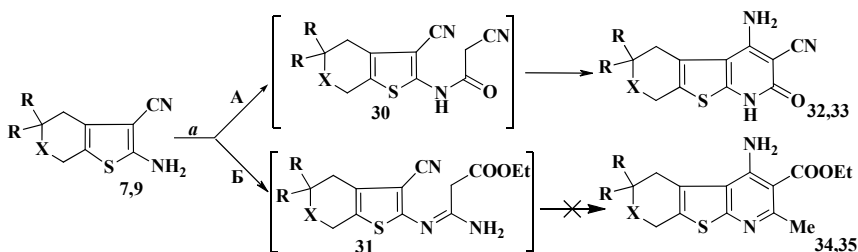
Более длительное кипячение (3 ч) соединения **26** с этилатом натрия в этаноле вместо тиено[2,3-*b*]пиридина **27** привело к неожиданному результату. Было получено соединение с сочленением пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинового и пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*h*][1,6]нафтиридинового циклов (**29**). Химизм реакции можно представить следующим образом:



Данные ИК, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C спектров свидетельствует о том, что в процессе реакции сначала образуется производное тиено[2,3-*b*]пиридина **27**, которое далее в основной среде подвергается межмолекулярной конденсации Фридлендера по известному в литературе механизму. В спектре ЯМР ¹H соединения **29**, кроме сигналов четырех метильных групп пирановых колец при 1.33 и 1.34 м.д., наблюдаются также сигналы трех метильных групп при 2.33, 3.02 и 3.17 м.д.

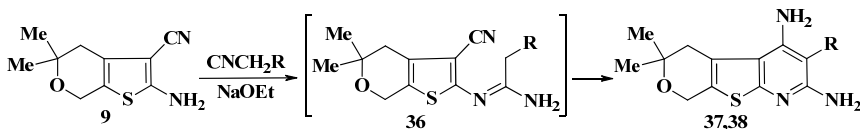
Далее изучена реакция Торпа-Циглера минонитрилов **7**, **9** с циануксусным эфиром, динитрилом малоновой кислоты и цианацетамидом. Взаимодействием соединений **7**, **9** с этиловым эфиром циануксусной кислоты получены тиено[2,3-*b*]пиридины, содержащие в пиридиновом кольце амино- и нитрильную группы. Реакция могла бы протекать с образованием двух интермедиатов **A** (**30**) и **B** (**31**), что привело бы к соединениям **32**, **33** или **34**, **35**. Однако, изучением ИК и ЯМР ¹H спектров полученных соединений установлено наличие в молекуле CN-группы и отсутствие COOEt-группы.

Это свидетельствует о том, что реакция протекает региоселективно с образованием тиено[2,3-*b*]пиридинов **32**, **33**.



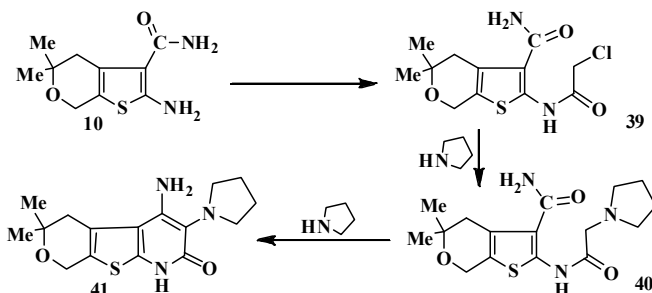
X = NMe, O; R = H, Me; (a) CNCH₂COOEt, NaOEt.

Взаимодействие аминитрилов **9** с малонитрилом и цианоацетамидом протекает также по модификации реакции Торпа-Циглера через образование интермедиатов **36** или таутомernih структур. В результате реакции получены тиено[2,3-*b*]пиридины **37**, **38**, содержащие в структуре помимо аминогрупп нитрильную и амидную группы.



R = CN, CONH₂

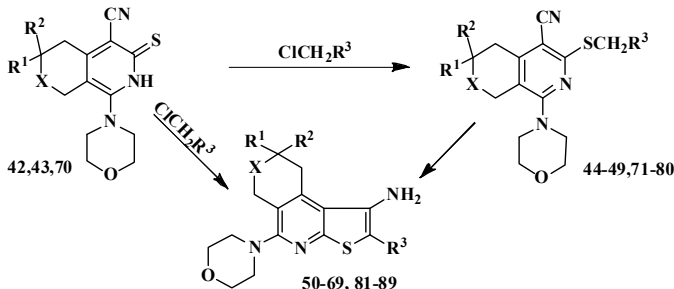
С целью получения новых замещенных производных тиено[2,3-*b*]пиридинов 2-аминотиофен-3-карбоксамид **10** введен во взаимодействие с хлорангидридом хлоруксусной кислоты. При замещении атома хлора полученного 2-хлорацетиламинопроизводного **39** пирролидином происходит внутримолекулярная циклизация соединения **40** с образованием тиено[2,3-*b*]пиридина **41**, содержащего пирролидиновый заместитель в третьем положении пиридинового кольца. Строение соединения **41** доказано методами ЯМР ¹H и ¹³C, а также ИК спектроскопией.



2. Синтез производных тиено[2,3-*b*]пиридинов на основе конденсированных пиридинов

В качестве исходных соединений использованы 4-цианпиридинтионы **42**, **43** и **70** конденсированные с циклогексановым и тетрагидропирановым кольцами. Взаимо-

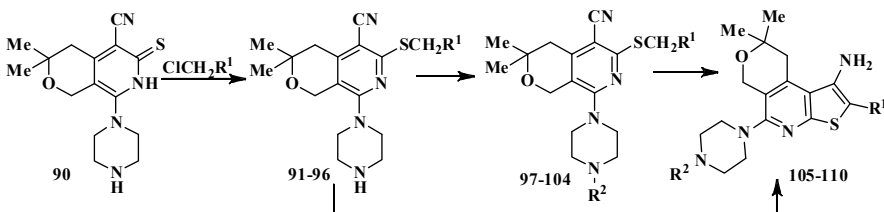
действием последних с амидами хлоруксусной кислоты и замещенными бензилхлоридами получены промежуточные 6-(2-оксо)тиопроизводные **44-49** и в арилметилтиопиридины **71-80**, которые далее циклизацией в щелочной среде переведены в 1-аминотиофены **50-55**, **81-89**. Исследования показали, что на ход циклизации последних большое влияние оказывают не только наличие и природа заместителей, но и их расположение в бензольном кольце.



X = CH₂, O; R¹ = H, Me; R² = R¹ = *iso*-Pr; R³ = COR⁴, Ar; R⁴ = Ar, NHAr, *m*-NO₂C₆H₄, *o*-NO₂C₆H₄NH, *n*-AcC₆H₄NH, NHCH(Ph)₂, NMePh, N(Et)₂, N(Ph)₂, морфолин-4-ил, пиперидин-1-ил; Ar = *n*-NO₂C₆H₄, *o*-ClC₆H₄, *n*-ClC₆H₄, *o,n*-Cl₂C₆H₃, *m,n*-Cl₂C₆H₃.

Производные конденсированных 1-аминотиофенов **56-69**, **81** получены в одну стадию взаимодействием 4-цианпиридинтионов **42**, **43**, **70** с амидами хлоруксусной кислоты или *n*-нитробензилхлоридом в присутствии этилата натрия без выделения интермедиатов. При наличии же двух атомов хлора в разных положениях бензольного кольца алкилирующего агента циклизация происходит лишь в присутствии пятикратного избытка этилата натрия, а при наличии атома хлора в *o*- или *n*-положениях или при отсутствии заместителя циклизация протекает только в первом случае.

Учитывая тот факт, что функционально замещенные пиперазины обладают широким спектром биологической активности и применяются в медицине, нами разработан метод получения тиоалкильных производных пиперазинозамещенных пирано[3,4-*c*]пиридинов, которые далее зациклизованы в соответствующие тиено[2,3-*b*]пиридины. В качестве исходного соединения использован 8-пиперазин-1-ил-5-циано-6-тиопирано[3,4-*c*]пиридин (**90**), в котором имеются три реакционных центра. В связи с тем, что электрофильное замещение возможно в пиперазиновом кольце, в тиогруппе и у эндоциклического атома азота, разработаны специальные условия, позволившие провести региоселективное замещение у тиогруппы пиридинового кольца, приведши к соединениям **91-96**.



R¹ = H, CN, COOMe, COOEt, CONH₂, CONHBn; R² = H, Me, Bn, CH₂R¹, CH₂COPh, CH₂CONHPh.

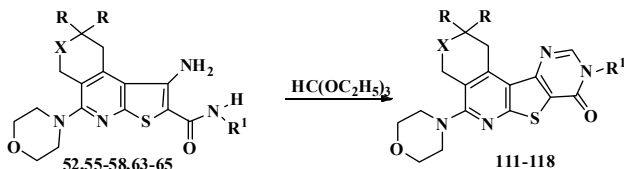
Полученные таким образом пирано[3,4-*c*]пиридины **97-104** затем зациклизованы

в тиено[2,3-*b*]пиридины **105-110**.

3. Превращения конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов

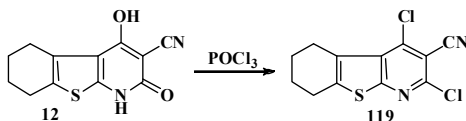
Используя удобные функциональные группы в тиофеновом и пиридиновом кольцах тиено[2,3-*b*]пиридинов синтезированы как новые конденсированные производные последних, так и соединения с различными заместителями, удобными для дальнейших синтезов.

Наличие NH₂- и CONH- групп в тиофеновом кольце тиено[2,3-*b*]пиридинов **52**, **55-58**, **63-65** позволило осуществить их конденсацию с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты, приведшую к производным пиридо[2,3-*b*]тиено[3,2-*d*]пиримидинов **111-118** с высокими выходами.

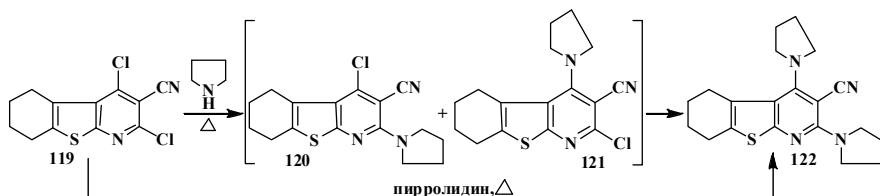


X = CH₂, O; R = H, Me; R¹ = *o*-NO₂C₆H₄, *n*-AcC₆H₄, *n*-ClC₆H₄, CH(Ph)₂.

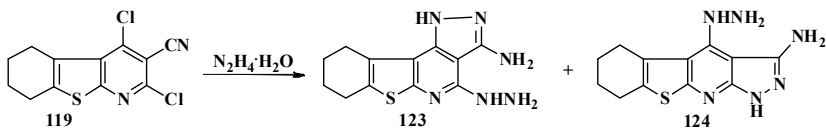
Производные тиено[2,3-*b*]пиридинов **12-14**, содержащие гидроксигруппы в положениях 2 и 4, хлорированы с помощью хлорокси фосфора. Однако, удалось получить лишь 2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (**119**), причем при X = O и N-Me реакция сопровождается осмолением.



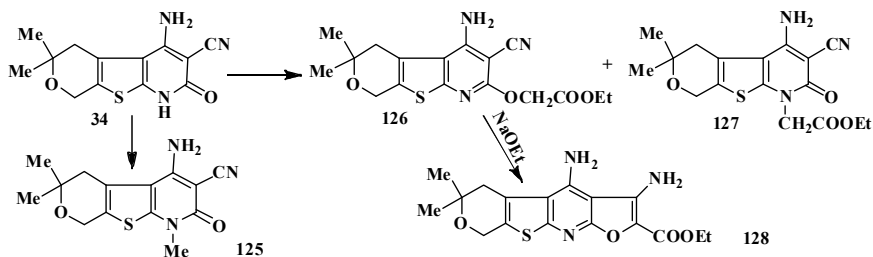
Показано, что реакцией нуклеофильного замещения дихлорпроизводного **119** пирролидином показало, что получаются как моно-, так и диаминированные продукты. При проведении реакции в низкокипящем растворителе (метанол, этанол) получается смесь 2-пирролидино- (**120**) и 4-пирролидинозамещенных (**121**) продуктов, что свидетельствует о практически равной реакционнеспособности атомов хлора во 2-ом и 4-ом положениях пиридинового кольца. При проведении указанной реакции в высококипящем растворителе (бутанол) или в избытке пирролидина получается диаминированный продукт **122** с 90 %-ным выходом.



Под действием сильного 1,2-бинуклеофильного реагента – гидразингидрата в результате внутримолекулярной циклизации также получается смесь конденсированных пиридопиразолов **123** и **124**.

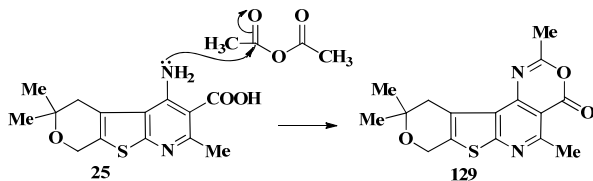


Данные ИК спектра 2-оксипиридина **34** свидетельствуют о том, что в кристаллическом состоянии он существует в энергетически выгодной лактамной форме. Однако, в щелочной среде соединение **34** образует амбидентные анионы, и алкилирование алкилгалогенидами приводит к образованию *N*- или *O*-замещенных продуктов или к их смеси. Как и ожидалось, алкилирование йодистым метилом протекает по более «мягкому» атому азота с образованием *N*-метильного производного **125**. Однако при алкилировании этиловым эфиром хлоруксусной кислоты получается смесь *O*-алкильного **126** и *N*-алкильного **127** производных в соотношении 1:1. Растворимость соединений **126** и **127** почти одинакова и перекристаллизацией их разделить не удается.



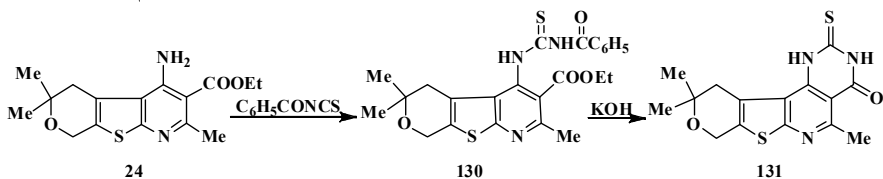
Наличие *O*-алкилированного продукта **126** подтверждено синтезом из него 6*H*-фуру[2,3-*b*]пирано[4',3':4,5]тиено[3,2-*e*]пиридина **128** внутримолекулярной циклизацией этилатом натрия в абсолютном этаноле по Торпу-Циглеру. Соединение **128** удалось выделить из смеси перекристаллизацией и идентифицировать.

В продолжение исследований по синтезу новых производных конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов конденсацией 4-амино-3-карбокситиено[2,3-*b*]пиридина **25** с уксусным ангидридом синтезирован пирано[4'',3'':4',5']тиено[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]-[1,3]оксазин **129**.

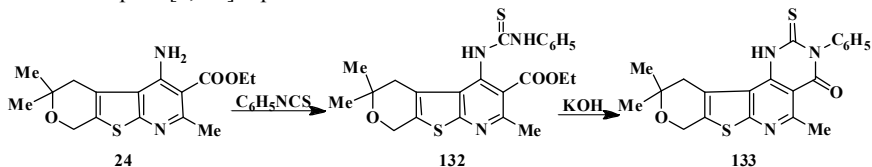


Взаимодействием аминоэфира **24** с бензоилизотиоцианатом получено соответствующее тиоуреидопроизводное **130**, которое под действием едкого кали в водно-спиртовом растворе подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием калиевой соли. Из водного раствора последнего подкислением соляной кислотой с количественным выходом выделено соединение **131**. Легкость протекания внутримолекулярной циклизации **130**, по всей вероятности, обусловлена тем, что присутствие электроноакцепторного атома серы в тиоуреидной группе делает водород имидогруппы более подвижным, и поэтому под действием щелочи легко образуется калийимидная группа, что и повышает нуклеофильность атома азота. Далее реакция внутримолеку-

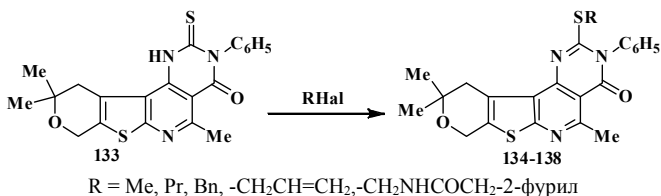
лярного нуклеофильного замещения – отщепления этоксильной группы приводит к замыканию цикла.



Для получения *N*-замещенных производных пиридо[4,3-*d*]пиримидинов осуществлено взаимодействие соединения **24** с фенилтиоцианатом. При обработке полученного тиоуреидопроизводного **132** раствором гидроксида калия получен *N*-фенил-2-тиопиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-он **133**.



Изучена тион-тиольная таутомерия соединения **133**. Спектральные данные свидетельствуют о том, что последнее в кристаллическом состоянии существует в тионной форме. Однако, в процессе алкилирования в основной среде равновесие смещается в сторону тиольной формы, и с высокими выходами образуются *S*-алкильные производные *N*-фенил-пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-она **134–138**. Региоселективность реакции объясняется большей поляризуемостью атома серы по сравнению с атомом азота.



Для доказательства строения соединения **134** проведен его рентгеноструктурный анализ (рис. 1). Однозначно установлено, что в процессе алкилирования образуются *S*-алкилированные продукты.

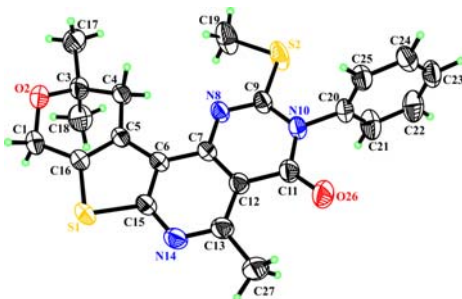
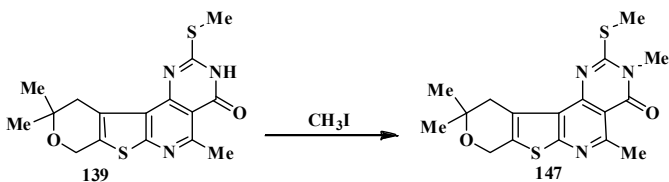
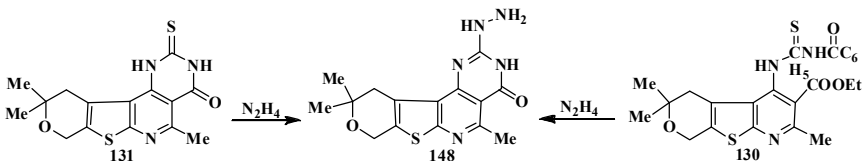


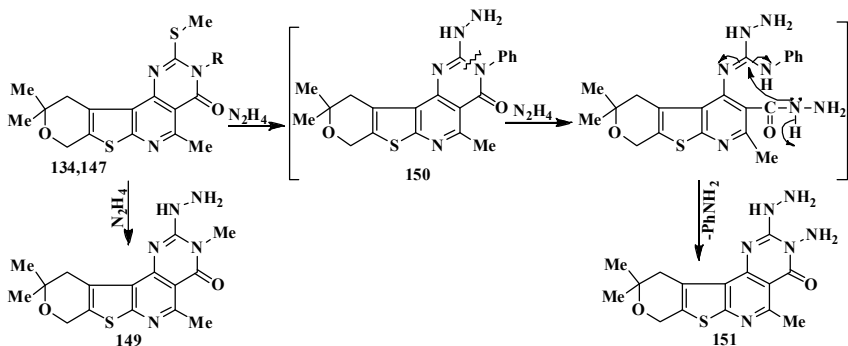
Рис. 1. Молекулярная структура соединения **134**.



Взаимодействием 2-тиоксопиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-она **131** с гидразингидратом получен продукт нуклеофильного замещения – соединение **148**. Осуществлен встречный синтез последнего взаимодействием тиоуреидопроизводного **130** с гидразингидратом в среде бутанола.



Реакция нуклеофильного замещения *N*-алкил-*S*-метилпроизводных **134**, **147** с гидразином протекает неоднозначно.



Взаимодействием *N*-метилпроизводного **147** с гидразингидратом получено *N*-метил-2-гидразиноппроизводное **149**. Однако, замещение соединения **134** с *N*-фенильной группой в тех же условиях приводит к образованию *N*-амино-2-гидразиноппроизводного **151**. Предполагается, что реакция протекает с образованием *N*-фенил-2-гидразиноппроизводного **150**, а затем под действием избытка гидразингидрата происходят рециклизация пиримидинового кольца, отщепление анилина и перегруппировка.

Строение полученных соединений установлено на основании ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектров и рентгеноструктурного анализа (рис.2). В пользу приведенного механизма свидетельствует обнаружение в реакционной среде анилина.

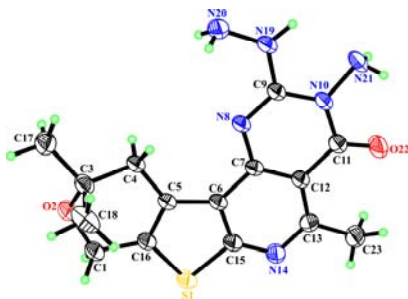
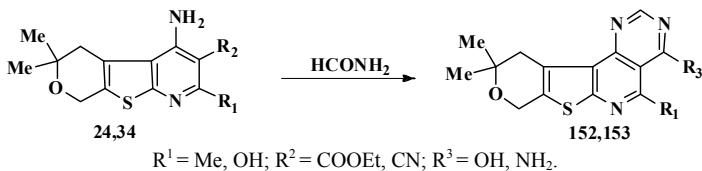
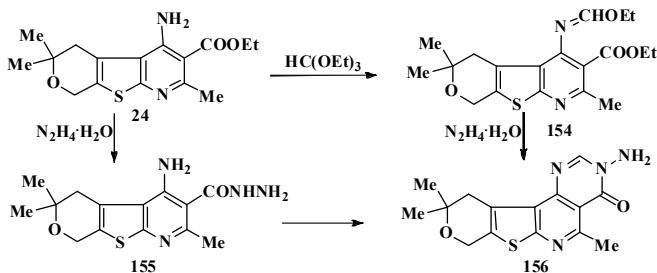


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **151**.

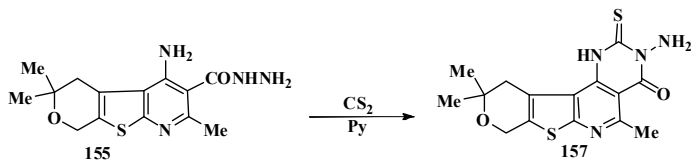
Конденсацией аминоэфира **24** и аминонитрила **34** с формамидом получены 4-замещенные пиrido[4,3-*d*]пиримидины **152**, **153**.



Для синтеза *N*-замещенных производных конденсированных пиrido[4,3-*d*]пиримидинонов аминоэфир **24** был введен во взаимодействие с ортомуравьиным эфиром. Полученное этоксиметиленпроизводное тиено[2,3-*b*]пиридина **154** под действием гидразингидрата превращено в искомое *N*-замещенное производное **156** с высоким выходом. Соединение **156** получено также в обратной последовательности. Сначала аминоэфир **24** был введен во взаимодействие с гидразингидратом, затем полученный аминоконденсат **155** – с ортомуравьиным эфиром.

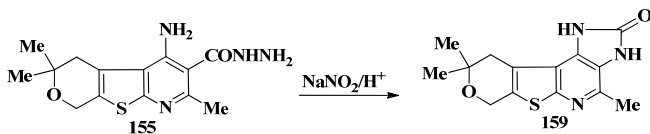


Взаимодействием аминоконденсата **155** с сероуглеродом в среде пиридина синтезирован *N*-амино-2-тиопиrido[4,3-*d*]пиримидин-4-он **157**.



Перегруппировкой Курциуса – обработкой 3-гидразинопиридина **155** водным

раствором нитрита натрия при комнатной температуре в среде уксусной кислоты синтезирован имидазо[4,5-*d*]пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-2(3*H*)-он **159**.



Связь между строением и биологической активностью синтезированных соединений

Химические формулы синтезированных соединений предварительно прошли компьютерную обработку группой прогнозирования биологической активности ИТОХ НТЦ ОФХ НАН РА. Исходя из данных компьютерного прогнозирования некоторые из них подвергнуты биологическим исследованиям в лабораториях психофармакологии и химиотерапии ИТОХ НТЦ ОФХ НАН РА.

В лаборатории психофармакологии изучена противосудорожная активность 50 соединений. Как показали исследования, производное тиено[2,3-*c*]пирана **26** проявляет 60 % активность. В ряду тиено[2,3-*b*]пиридинов наиболее активны соединения **13, 14, 19, 24, 25, 29, 32, 33, 37, 38, 154, 155**, остальные не проявляют противосудорожной активности. Из оксинитрилов **13, 14, 19, 32, 33** соединения с пиперидиновым кольцом **13** и **32** проявляют слабую активность (20 %), а их пирановые аналоги **14, 19, 33** – более выраженную активность (40-60 %). Соединение **24** со сложнэфирной группой проявляет 60 % противосудорожную активность. Переход к соединению **25** с карбоксильной группой в структуре приводит к уменьшению активности. Соединения **37** и **38**, содержащие аминные группы, обладают слабой противосудорожной активностью.

Значительный интерес в плане биологической активности представляют новые конденсированные гетероциклы. Исследование противосудорожной активности тетра- и пентациклических соединений показало, что большинство изученных веществ обладает активностью в отношении коразоловых судорог в той или иной степени. Наиболее активны тетрациклические системы – тиено[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидины **131, 137, 140, 147, 148, 152, 153, 156, 157**. Соединения **131, 137, 140, 147, 157**, содержащие тионную и тиоалкильные группы, проявляют 20-40 % активность, т. е., по активности уступают предшественникам – тиено[2,3-*b*]пиридинам. Исключение составляет соединение **156**, содержащее аминогруппу в положении 3 пиримидинового кольца. Активность последнего, полученного из гидразида **155**, у которого активность всего 40 %, возрастает до 60 % [$ЭД_{50}=60$ (37,5-96 мг/кг)], причем по противосудорожной активности превосходит препарат сравнения заронтину. Представители новых Гетероциклических систем оксазин **129** и имидазо[4,5-*d*]пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-2(3*H*)-он **159** обладают умеренной активностью (20-40 %).

Изучение антитревожного, исследовательского и седативного эффекта соединений **14, 24** и **26** выявило наличие у них лишь седативной активности.

Таким образом в процессе исследования противосудорожной активности синтезированных веществ выявлены соединения **14, 24, 26** и **156**, которые обладают выраженной активностью, малотоксичны и вызывают незначительные побочные эффекты. В настоящее время продолжают исследования их активности.

Изучение антибактериальной активности 90 синтезированных соединений пока-

зало, что часть из них лишена антимикробной активности. Остальные проявляют слабую или умеренную активность.

В ряду производных тиено[2,3-*b*]пиридинов **13**, **14**, **25**, **29**, **32**, **33**, **122** соединения с пиперидиновым и циклогексановым кольцом **13**, **32** и **122** подавляют рост и грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов ($d=10-20$ мм). Замена NMe- и CH₂- групп в конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинах на атом кислорода (соединения **14**, **25**, **33**) приводит к подавлению роста только грамположительных штаммов (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) ($d=10-22$ мм). Производное тиено[2,3-*h*][1,6]нафтиридинового ряда **29** подавляет рост всех использованных микроорганизмов.

Переход от производного тиено[2,3-*b*]пиридина **34** к соответствующему *N*-метильному производному **125** приводит к появлению антибактериальной активности на грамположительных штаммах ($d = 10$ мм). Нециклический димер **28** проявляет такую же активность на грамотрицательных штаммах (*Sh. Flexneri* 6858, *E. Coli* 0-55).

Из производных пирано[3,4-*c*]пиридинов **44**, **46**, **47**, **49**, **72**, **74**, **77**, **80**, **91**, **99** в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов активны соединения **91** и **99** с пиперазиновым кольцом в структуре ($d=10-14$ мм). Соединения с морфолиновым кольцом действуют только на грамположительные и грамотрицательные штаммы. Исключение составляют лишь соединения **46**, **72**, имеющие электроакцепторную группу в *o*-положении ($d=10-12$ мм).

Исследования показали, что из производных пиридопифенов (**50**, **52**, **55**, **81**, **83-85**, **87-89**, **105**, **107**, **108**), полученных циклизацией соответствующих пирано[3,4-*c*]пиридинов, на штаммы обоих типов (*Staphylococcus aureus* 209p, 1; *Sh. Flexneri* 6858, *E. Coli* 0-55) действуют соединения с пиперазиновым кольцом **105**, **107**, **108** ($d=10-13$ мм). Остальные вещества подавляют рост лишь одних микроорганизмов или грамположительных стафилококков (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) или грамотрицательных штаммов (*Sh. Flexneri* 6858, *E. Coli* 0-55) и по действию значительно уступают производным тиенопиридинов **13**, **14**, **25**, **29**, **32**, **33**.

Производные тетра- и пентациклических конденсированных пиримидинов **111**, **146**, **152** также подавляют рост всех исследуемых микроорганизмов ($d=10-17$ мм).

Таким образом изучение антибактериальной активности синтезированных соединений показало, что умеренную антимикробную активность проявляют тиено[2,3-*b*]пиридины **32**, **33** и пентациклическое соединение **146**, активности которых приближаются к активности контрольного препарата фуразолидона.

ВЫВОДЫ

1. Предложены методы синтеза одиннадцати новых классов гетероциклических систем, конденсированных с тетрагидропирановым, тетрагидропиридиновым и циклогексановым кольцами – тиено[2,3-*b*], фуро[2,3-*b*] - и имидазо[4,5-*d*]пиридинов, тиено[3,2-*d*]-, пиридо[2,3-*d*]-, пиридо[4,3-*d*] - и тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, пиримидино[2,1-*b*][1,3]тиазина, пиримидо[2,1-*b*][1,3]тиазелина, пиридо[4,3-*d*]-[1,3]оксазина, тиено[2,3-*h*][1,6]нафтиридина.
2. Показана возможность применения модификации реакции Фридлендера и Торпа-Циглера в синтезе конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов на основе конденсированных 2-аминопифенов.
3. Выявлено существенное влияние природы заместителей в бензольном кольце при образовании тиофенового кольца в арилзамещенных тиено[2,3-*b*]пиридинах.

4. Установлено, что конденсация 2-тиоксопиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-она с этиловым эфиром 2,3-дибромпропановой кислоты и диалкилгалогенидами приводит, к пиридо[4,3-*d*]пиримидинам, конденсированным с тиазоловым, тиазиновым и тиазепиновым кольцами в положении [b].
5. Показана легкость внутримолекулярной перегруппировки 3-гидразинотиено[2,3-*b*]пиридина по Курциусу, приводящей к образованию новой гетероциклической системы – имидазо[4,5-*d*]пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридина.
6. В ходе синтеза конденсированных тиено[2,3-*b*]пиридинов обнаружена необычная конденсация типа Фридлендера, приводящая к образованию 2,6,6-триметил-3-(4,5,10,10-тетраметил-10,11-дигидро-8*H*-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*h*][1,6]-нафтиридин-2-ил)-5,8-дигидро-6*H*-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-4-иламина.
7. Установлено, что взаимодействие *N*-фенил-*S*-метилпроизводного пиридо[4,3-*d*]пиримидина с гидразином сопровождается новой перегруппировкой, в результате которого получен продукт рециклизации пиримидинового кольца – 3-амино-2-гидразино-5,10,10-триметил-3,8,10,11-тетрагидро-4*H*-пирано[4',3':4,5]тиено[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-он. Строение доказано рентгеноструктурным анализом и другими физико-химическими методами.
8. Биологические испытания синтезированных соединений показали, что некоторые вещества проявляют выраженную противосудорожную и умеренную антибактериальную активность. Выявлены некоторые закономерности связи между строением соединений и их биологическим действием:
 - а. производные пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинов обладают противосудорожной активностью, которая уменьшается при замене атома кислорода на атом азота в пирановом кольце. Эта замена приводит к повышению антибактериальной активности;
 - б. производные пиперазинозамещенных пирано[3,4-*c*]пиридинов и тиено[2,3-*b*]пиридинов, в отличие от соответствующих морфолинозамещенных производных, подавляют рост как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. Арутюнян А.С., Пароникян Е.Г., Норавян А.С. Синтез новых производных пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридо[4,3-*d*]пиримидинов. XXIII Международная научно-техническая конференция “Реактив-2010”. Тез. докл., Минск, 2010, с. 68.
2. Арутюнян А.С., Пароникян Е.Г., Норавян А.С. Синтез новых производных тиено[2,3-*b*]пиридинов. II Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) “Новые материалы и процессы”. Тез. докл., Ереван-Горис, 2010, с. 51.
3. Арутюнян А. С., Пароникян Е. Г., Норавян А. С. Синтез новых производных тиено[2,3-*b*]пиридинов на основе 2,2-диметилтерагидро-2*H*-4-пиранона. Вторая Международная научная конференция “Новые направления в химии гетероциклических соединений”. Тез. докл., Железноводск, 2011, с. 103.
4. Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Норавян А.С. Синтез 2-арилзамещенных пирано[4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридинов и тиено[2,3-*c*]изохинолинов. *Хим. ж. Армении*, 2011, т. 64, № 2, с. 265-271.
5. Арутюнян А.С. Синтез новых производных конденсированных пиридо[2,3-*b*]тиено-

- но[3,2-*d*]пиримидинов. *Хим. ж. Армении*, 2012, т. 65, № 2, с. 224-229.
6. Норовян А.С., Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Акопян Ш.Ф., Овакимян А.А., Арутюнян А.С., Дашян Ш.Ш. Синтез и превращения производных конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов. Сб. трудов “Некоторые успехи органической и фармацевтической химии”, Ереван, изд. НАН РА, 2012, с. 11-19.
 7. Арутюнян А.С., Пароникян Е.Г., Норовян А.С. Синтез производных пирано[4",3":4',5']тиено[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*][1,3]тиазоло(тиазино)[3,2-*a*]пиримидинов. III Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) “Успехи в области органической и фармацевтической химии”. Ереван, 2012, с. 47.
 8. Harutyunyan A.S., Paronikyan E.G., Noravyan A.S. Synthesis of derivatives of new heterocyclic system – pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-*b*]pyrido[4,3-*d*]pyrimidines. 3rd International conference of young scientists “Chemistry Today-2013”. Tbilisi, 2013, p. 65.
 9. Арутюнян А.С., Пароникян Е.Г., Норовян А.С. Синтез новых производных трициклических тиено[2,3-*b*]пиридинов по реакции Торпа-Циглера. X International scientific and practical conference «Modern european science-2014». Sheffield, UK, 2014, v. 13, p. 81-82.
 10. Harutyunyan A.S., Paronikyan E.G., Noravyan A.S. Synthesis of piperazine substituted pyrano[4,3-*d*]thieno[2,3-*b*]pyridines. 4th International conference of young scientists “Chemistry Today-2014”. Yerevan, 2014, p. 41-42.
 11. Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Норовян А.С., Джагацпаян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г. Синтез и нейротропная активность производных пирано[4',3':4,5]-тиено[2,3-*b*]пиридинов. В кн. “Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты”. М., МБФНП, 2014, т. 1, с. 365-368.
 12. Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Норовян А.С. 4-Амино-1,6,6-триметил-2-оксо-1,5,6,8-тетрагидро-2*H*-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил. В кн. “Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты”. М., МБФНП, 2014, т. 2, с. 382-383.
 13. Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Норовян А.С. Этиловый эфир 4-амино-2,6,6-триметил-5,8-дигидро-6*H*-пирано[4',3':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты. В кн. “Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты”. М., МБФНП, 2014, т. 2, с. 384-385.
 14. Арутюнян А.С., Пароникян Е.Г., Норовян А.С. Альтернативные превращения в процессе циклизации замещенных тиофен-2-иламино-3-бутен-2-онов в производные тиено[2,3-*b*]пиридинов. IV Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) “Достижения и проблемы”. Тез. докл., Ереван-Ванадзор, 2014, с. 136.
 15. Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Казарян С. Г., Норовян А.С., Пароникян Р.Г., Шахатуни А.А. Синтез и изучение противосудорожной активности производных новой гетероциклической системы – пирано[4",3":4',5']тиено[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидина. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 4, с. 425-430.

ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ ԱՐՓԻՆԵ ՄԱՇԱՅԻ

ԿՈՆԴԵՆՍՎԱԾ ԹԻԵՆՈ[2,3-Յ]ՊԻՐԻՊԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ԱՇԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ամփոփագիր

Ատենախոսությունը նվիրված է թիենո[2,3-Յ]պիրիդինների նոր ֆունկցիոնալ և համակցված ածանցյալների սինթեզին և հատկությունների ուսումնասիրությանը, ինչպես նաև սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև կապի հայտնաբերմանը:

Թիենո[3,2-Շ]պիրանների սինթեզի եղանակների օպտիմալացումը հնարավորություն է տվել նպատակային արգասիքների էլքը բարձրացնել 1.5-2 անգամ:

Մշակվել են N-մեթիլպիրիդինի, ցիկլոհեքսամի, 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրանի հետ կոնդենսված թիենո[2,3-Յ]պիրիդինների նոր ածանցյալների սինթեզի պրեպարատիվ եղանակներ, որոնք այնուհետև հարմար ելանյութեր են հանդիսացել տարբեր ածանցյալների և համակցված նոր համակարգերի սինթեզի համար:

Կոնդենսված թիենո[2,3-Յ]պիրիդինների նոր ածանցյալների սինթեզն իրականացվել է երկու եղանակով՝ էլետիլ թիոֆենային և պիրիդինային օդակներ պարունակող միացություններից: Երկու դեպքում էլ, կախված ռեակցիոն պայմաններից, անջատվել են միջանկյալ չցիկլված միացությունները: Ավելին, թիոֆենային ածանցյալների դեպքում նույնացվել են նաև ռեակցիայի կողմնակի արգասիք հանդիսացող կրկնակի միցման արդյունքում ստացված միացությունները:

5,5-Դիմեթիլ-2-[1-մեթիլ-3-օքսո-1-բութենիլամինո]-4,7-դիհիդրո-5H-թիենո[2,3-Շ]պիրան-3-կարբոնիտրիլի ցիկլման ռեակցիայի հետազոտության ժամանակ կոնդենսված պիրիդինների շարքում առաջին անգամ հայտնաբերվել է նոր փոխարկում, որը գրականության մեջ հայտնի Ֆրիդլենդերի ռեակցիայի մոդիֆիկացված տարբերակն է:

Մշակվել են ռեակցիոն պայմաններ, որոնք հնարավորություն են տվել պիպերազին տեղակալված 6-թիոպիրանո[3,4-Շ]պիրիդինների ածանցյալների ակլիլացումն իրականացնել ընտրողաբար՝ պիրիդինային օդակի թիո խմբի մոտ:

Ցույց է տրվել, որ թիենո[2,3-Յ]պիրիդին-2-ոնները հիմնային միջավայրում ակլիլվում են՝ բերելով N- և O-ակլիլացված արգասիքների առաջացմանը: Մեղմ պայմաններում ռեակցիան իրականացնելիս անջատվել է N-մեթիլ ածանցյալը գրեթե 80 % էլքով: O-տեղակալված միացության առկայությունը հաստատվել է հիմնային միջավայրում Տորպ-Ցիզլերի ռեակցիայի միջոցով վերջինիս ներմուկուլային ցիկլացմամբ՝ ֆուրո[2,3-Յ]պիրանո[4',3':4,5]թիենո[3,2-Շ]պիրիդինի առաջացմամբ:

Հաստատվել է, որ 2-թիոպիրիդո[4,3-Շ]պիրիմիդին-4-ոնի փոխազդեցությունը մոնոհալոգենիդների հետ ընթանում է ընտրողաբար S-տեղակալված միացու-

թյունների առաջացմամբ, իսկ դիհալոգենիդների դեպքում տեղի է ունենում գծային ցիկլում: ^1H , ^{13}C HMQC և NOESY կորելացիոն եղանակների կիրառմամբ ստացված սպեկտրալ տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ էթոքսիկարբոնիլային խմբին միացած ածխածնի ատոմը միացած է նաև պիրիմիդինային օղակի երրորդ դիրքի ազոտի և ոչ թե ծծմբի ատոմին: Այս փաստը բացատրվում է էթոքսիկարբոնիլային խմբի պրոտոնների և պիրանային օղակի պրոտոնների միջև դիպոլ-դիպոլային փոխազդեցության բացակայությամբ:

Պարզվել է, որ 2-թիոպիրիդոլ[4,3-*d*]պիրիմիդին-4-ոնների և նրանց N,S-դիալկիլ ածանցյալների նուկլեոֆիլ տեղակալումը հիդրազինհիդրատով ընթանում է ոչ միանշանակ: Չտեղակալված և N-մեթիլ ածանցյալների դեպքում ստացվել են համապատասխան 2-հիդրազինածանցյալները, մինչդեռ, մինևույն պայմաններում N-ֆենիլ խումբ պարունակող միացության տեղակալման արդյունքում ստացվել է համապատասխան N-ամինո-2-հիդրազինածանցյալը: Ելանյութի և վերջնանյութի կառուցվածքները հաստատվել են ինչպես ֆիզիկո-քիմիական մեթոդներով, այնպես էլ ռենտգեն-կառուցվածքային անալիզի միջոցով:

Սինթեզվել են 11 նոր դասի համակցված հետերոցիկլիկ համակարգեր՝ թիենո[2,3-*b*]-, ֆուրո[2,3-*b*] և իմիդազոլ[4,5-*d*]պիրիմիդիններ, թիենո[3,2-*d*]-, պիրիդոլ[2,3-*d*]-, պիրիդոլ[4,3-*d*] և թիազոլո[3,2-*a*]պիրիմիդիններ, թիենո[2,3-*h*][1,6]նաֆթի-րիդին, պիրիդոլ[4,3-*d*][1,3]օքսազին, պիրիմիդոլ[2,1-*b*][1,3]թիազին, պիրիմիդոլ[2,1-*b*][1,3]թիազեպին:

Սինթեզված միացությունների կենսաբանական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ վերջիններս ցուցաբերում են թույլ կամ չափավոր հակաբակտերիալ ակտիվություն: Հայտնաբերվել են միացություններ, որոնք օժտված են արտահայտված հակացնցումային ակտիվությամբ, պակաս թունավոր են, ինչպես նաև ունեն թույլ արտահայտված կողմնակի ազդեցություններ: Հակացնցումային առավել բարձր ակտիվությամբ օժտված միացությունների ուսումնասիրությունները շարունակվում են:

Գտնվել են մի շարք օրինաչափություններ սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև: Այսպես, 4-ամինո-2,6,6-տրի-մեթիլ-5,8-դիհիդրո-6*H*-պիրանոլ[4',3':4,5]թիենո[2,3-*b*]պիրիդին-3-կարբոնաթթվի էթիլ էսթերը ցուցաբերում է արտահայտված հակացնցումային ակտիվություն, մինչդեռ անցումը վերջինիս կարբոքսիլային կամ հիդրազինոլային խմբով ածանցյալներին հանգեցնում է ակտիվության նվազմանը: Ամինո խմբի տեղակալման դեպքում ստացված միացությունները ցուցաբերում են թույլ ակտիվություն: Առավել բարձր հակացնցումային ակտիվություն են ցուցաբերում համակցված պիրանոլ[4',3':4,5]թիենո[2,3-*b*]պիրիդինների ածանցյալները: Այս դեպքում էլ պիրանոնային օղակի թթվածնի ատոմի փոխարինումը ազոտով կամ ածխածնով հանգեցնում է հակաբակտերիալ ակտիվության աճի: Ի տարբերություն մորֆոլին տեղակալված պիրանոլ[3,4-*c*] և թիենո[2,3-*b*]պիրիդինների, պիպերազին տեղակալված ածանցյալները ճնշում են և՛ գրամդրական, և՛ գրամբացասական միկրոօրգանիզմների աճը: Նմանատիպ հակամանրէային ակտիվությամբ են օժտված նաև պիրիդինի քառա- և հնգացիկ համակցված ածանցյալները:

HARUTYUNYAN ARPINE SASHA

SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF NEW BIOLOGICALLY
ACTIVE DERIVATIVES OF CONDENSED
THIENO[2,3-*b*]PYRIDINES

Summary

The dissertation is dedicated to the synthesis of novel functional and fused derivatives of thieno[2,3-*b*]pyridines, as well as studying of the properties and connections between chemical structure and biological activity of the synthesized compounds.

The methods of synthesis of the thieno[3,2-*c*]pyrans were optimized leading to 1.5-2 fold increase in the yields of desired products.

The preparative methods for synthesis of new derivatives of thieno[2,3-*b*]pyridines, condensed with *N*-methylpyridine, cyclohexane, and 2,2-dimethyltetrahydropyran, were developed. Afterwards these compounds were used as suitable starting materials for further modifications and generation of various derivatives and combined new systems.

In order to synthesize new derivatives of condensed thieno[2,3-*b*]pyridines, two approaches were used. The first was based on the compounds containing thiophene rings, while the second, was based on the compounds containing pyridine rings. In both cases, depending on the reaction conditions, non-cyclic intermediate compounds were isolated. Moreover, in case of the thiophene derivatives, the dimers of the intermediates were identified, as the reaction side products.

The investigation of the cyclization reaction of 5,5-dimethyl-2-[1-methyl-3-oxo-1-butenylamino]-4,7-dihydro-5*H*-thieno[2,3-*c*]pyran-3-carbonitrile showed that the new type of transformation occurred which represents of itself as a modified version of known Friedlander reaction.

The reaction conditions leading to the selective alkylation of thio-group on the pyridine ring of the piperazine-substituted 6-thiopyrano[3,4-*c*]pyridines was developed.

It was demonstrated that in basic conditions the thieno[2,3-*b*]pyrimidin-2-ones are alkylated with formation of *N*- and *O*-alkylated products. The yields of *N*-methyl derivatives was achieved nearly 80% in a mild reaction conditions. The presence of *O*-substituted compounds was confirmed by intramolecular cyclization in alkaline medium via Thorpe-Ziegler reaction, leading to the formation of furo[2,3-*b*]pyrano[4',3':4,5]thieno[3,2-*e*]pyridine.

It was established that interaction between 2-thiopyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-one and mono halides proceeded selectively, by formation of *S*-substituted compounds, while dihalides caused the linear cyclization.

NMR ¹H, ¹³C HMQC and NOESY duplex correlation analysis indicated, that

the carbon atom, bound to the ethoxycarbonyl group, was linked to the nitrogen of the third position of the pyrimidine ring, instead of the sulfur atom. The explanation could be the absence of dipole-dipole interaction between protons of the ethoxycarbonyl group and protons of the pyran ring.

It was revealed that, nucleophilic substitution of 2-thiopyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-ones and their *N,S*-dialkyl derivatives with hydrazine hydrate was not proceed in an unambiguous manner. In case of *N*-H and *N*-methyl derivatives, the corresponding 2-hydrazino derivatives were identified, whereas, in the same conditions, replacement of *N*-phenyl group containing compounds led to the *N*-amino-2-hydrazino derivatives. The chemical structure of the compounds were determined by physico-chemical methods as well as methods of X-ray structural analysis.

New eleven classes of condensed heterocyclic systems □ thieno[2,3-*b*]-, furo[2,3-*b*]- and imidazo[4,5-*d*]pyridines, thieno[3,2-*d*]-, pyrido[2,3-*d*]-, pyrido[4,3-*d*]- and thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, thieno[2,3-*h*][1,6]naphthyridine, pyrido[4,3-*d*][1,3]oxazine, pyrimido[2,1-*b*][1,3]thiazine, pyrimido[2,1-*b*][1,3]thiazepine were synthesized.

The biological study showed weak or moderate antibacterial activity of the synthesized compounds. The compounds exerted anticonvulsant activity, were less toxic and display weak side effects. The study of the compounds possessing higher anticonvulsant activity are in progress.

Numerous correlations between structures of the synthesized compounds and their biological activity were determined. Thus, ethyl 4-amino-2,6,6-trimethyl-5,8-dihydro-6*H*-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-*b*]pyridine-3-carboxylate exert higher anti-convulsant activity, whereas, switching on his carboxy or hydrazide derivatives leads to a decrease in activity. The substitution an amino group of compounds showed weak activity.

A highly pronounced anticonvulsant activity has been observed in the derivatives of condensed pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-*b*]pyridines. In this case, replacement of oxygen atom in the pyran rings to nitrogen or carbon atoms also, leads to increased antibacterial activity.

Unlike the morpholine substituted derivatives, the piperazine substituted derivatives of pyrano[3,4-*c*]pyridines and thieno[2,3-*b*]pyridines, suppress the growth of both gram-positive and gram-negative micro-organisms. Such antibacterial activity are endowed in condensed derivatives of tetracyclic and pentacyclic pyridines.