

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.327+547.821.2
DOI: 10.54503/0515-9628-2022.75.1-54

СИНТЕЗ 5-АЦЕТИЛ-2-АМИНО-1,4-ДИАРИЛ-6-ОКСО-1,4,5,6- ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛОВ. РОТАМЕРИЯ В РЯДУ ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛОВ

А. А. САРГСЯН^а, А. Х. ХАЧАТРЯН^{а,б}, А. Э. БАДАСЯН^а, К. А. АВАГЯН^а,
А. Г. МАНУКЯН^а, Г. А. ПАНОСЯН^а и М. С. САРГСЯН^а

^аНаучно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

^бГосударственная академия кризисного управления, МЧС РА

Армения, 0040, Ереван, ул. Ачаряна, 1

E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

Поступило 17.01.2022

Установлено, что взаимодействие арилметилиденмалонодинитрила с N-ариламидами ацетоуксусной кислоты протекает в присутствии пиперидина или триэтиламина при комнатной температуре. Согласно данным ИК- и ЯМР (¹H, ¹³C) спектроскопии, в обоих случаях, образуются 5-ацетил-2-амино-1,4-диарил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрилы с выходами 47-75%. По данным ЯМР спектроскопии, если в исходных соединениях ароматическое кольцо амидной части молекулы содержит *орто*-заместитель, то полученные продукты в растворе находятся в виде двух ротамеров.

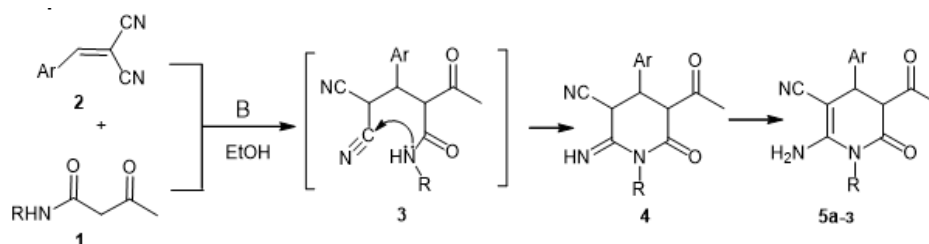
Изучение противоопухолевой активности показало, что синтезированные вещества проявляют как выраженную активность, подавляя рост опухоли на 64% (P<0.05), так и умеренную противоопухолевую активность (торможение роста опухоли на 47-55% P<0.05) в отношении саркомы -180. Изучение острой токсичности указанных соединений показало, что испытуемые вещества относительно малотоксичные. Их абсолютная смертельная доза (ЛД₁₀₀) выше 1500 мг/кг.

Библ. ссылок 9.

Известно, что природные и синтетические соединения, содержащие 2-пиридоновый фрагмент [1] обладают фармакологическими свойствами, в частности они проявляют антибактериальную [2] и противоопухолевую [3] активность. Ранее нами было исследовано взаимодействие N-ариламидов ацетоуксусной кислоты с различными электрофильными алкенами с целью разработки новых методов синтеза функционально замещенных производных 2-пиридонов [4,5]. Последние могут служить строительными блоками для построения более сложных молекул, содержащих 2-пиридоновый фрагмент, а так же выяснения общности проявления процесса ротамерии в соединениях, содержащих в ароматическом кольце амидной части молекулы *орто*-заместитель [6,7].

В данной работе исследовано взаимодействие N-ариламидов ацетоуксусной кислоты (**1**) с арилметиленмалонодинитрилом (**2**). Данное взаимодействие протекает при комнатной температуре в присутствии пиперидина или триэтиламина в абсолютном этаноле. Согласно данным ИК- и ЯМР (^1H , ^{13}C) спектроскопии образуются 5-ацетил-2-амино-1,4-диарил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрилы **5** (схема) с выходами 47-75%.

Схема



5a. Ar=4-ClC₆H₄, R=2-CH₃OC₆H₄; **5б.** Ar=4-CH₃OC₆H₄, R=2-CH₃C₆H₄; **5в.** Ar=C₆H₅, R=2-CH₃C₆H₄;
5г. Ar=4-ClC₆H₄, R=2-CH₃C₆H₄; **5д.** Ar=C₆H₅, R=2,4-(CH₃)₂C₆H₃; **5е.** Ar=4-CH₃OC₆H₄, R=2,4-(CH₃)₂C₆H₃;
5з. Ar=4-CH₃OC₆H₄, R=4-NO₂C₆H₄.
 B= (CH₂)₅NH; Et₃N.

Строение производных тетрагидропиридина **5** предложено на основании данных ИК, ЯМР (^1H , ^{13}C) спектроскопии, согласно которым, если в соединениях **5**, ароматическое кольцо амидной части молекулы содержит *орто*-заместитель, то полученные продукты в растворе находятся в виде двух ротамеров (в экспериментальной части приведены процентные соотношения ротамеров, сигналы второго ротамера обозначены звёздочкой). В пользу того, что указанные соединения **5а-г** существуют в виде двух ротамеров свидетельствует и тот факт, что при наличии двух метильных заместителей в *орто*- и *пара*- положениях соединения **5д,е** химический сдвиг протонов *пара*-заместителя не меняется.

Острую токсичность и противоопухолевую активность соединений изучали по общепринятым методам [8,9]. Токсичность веществ определяли на белых мышах обоего пола, весом 19-21 г при однократном внутрибрюшинном введении. Для каждого соединения были установлены абсолютно смертельная (LD_{100}) и максимально переносимая (МПД) дозы. При изучении острой токсичности соединений **5а,б,д,з** установлено, что испытуемые вещества относительно малотоксичные. Их абсолютная смертельная доза (LD_{100}) выше 1500 мг/кг. Изучение противоопухолевой активности проводили на мышах с перевиваемой опухолью-саркомой -180. В химиотерапевтических опытах соединения вводили внутрибрюшинно, ежедневно в течение 6 дней в дозах $\approx 1/15$ от LD_{100} . Подопытные и контрольные группы состояли из 6-8 животных. Полученные результаты подвергали статистической обработке по методу Стьюдента-Фишера. Химиотерапевтические опыты показали, что испытуемые вещества в дозах 125-150 мг/кг проявляют противоопухолевую активность в отношении саркомы 180. При этом соединения **5а, б**, проявляют умеренную противоопухолевую активность (торможение роста опухоли на 47-55% $P < 0.05$), соединение **5д** оказывает выраженную активность, подавляя рост опухоли на 64% ($P < 0.05$), а соединение **5з** проявляет слабую противоопухолевую активность (торможение роста опухоли на 27% $P > 0.05$).

Экспериментальная часть

ИК- спектры сняты на спектрофотометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C получены на приборе Varian “Mercury 300VX” с рабочими частотами 300 и 75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6/Cl_4 (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на столике “Boëtius”.

Общая методика получения 5-ацетил-2-амино-1,4-диарил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрилов (5а-з). Абсолютный этанольный раствор эквимольных количеств (1.5 ммоль) соединений **1** и **2** в присутствии каталитического количества пиперидина (а) или триэтиламина (б), оставляют на 3 дня при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром и перекристаллизовывают из абсолютного этанола или ацетонитрила.

5-Ацетил-2-амино-4-(4-хлорфенил)-6-оксо-1-(2-метоксифенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (5а). а. Выход 41%, т.пл. 242°C (этанол). ИК- спектр, ν , cm^{-1} : 3441, 3341 (NH_2), 2178 (CN), 1719, 1702 (CO), 1630 (CON), 1588 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: (80/20%) 2.28* с (1.2H) и 2.37 с (1.8H, $COCH_3$); 3.82 д (0.6H, $J=2.9$) и 3.85* д (0.4H, $J=3.8, CH$); 3.85* с (1.2H) и 3.86 с (1.8H, OCH_3); 4.23* д

(0.4H, J=3.8) и 4.23 д (0.6H, J=2.9, CH); 5.48 уш. с (1.2H) и 5.56* уш. с (0.8H, NH₂); 7.02 -7.13 м (2.4H), 7.22 дд (0.6H, J=7,7 и 1.7) и 7.32-7.49 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 27.8 (0.6C) и 27.9* (0.4C, CH₃); 36.9* (0.4C) и 37.9 (0.6C, CH₃); 55.2* (0.4C) и 55.3 (0.6C, OCH₃); 56.8 (0.6C) и 57.7* (0.4C, CH); 62.4* (0.4C) и 62.6 (0.6C, CCN); 112.0 (0.6C) и 112.2* (0.4C, CH); 119.6* (0.4C) и 119.7 (0.6C, CN); 120.4* (0.4C) и 120.5 (0.6C, CH); 122.3 (0.6C) и 122.5* (0.4C); 128.1 (1.2C) и 128.3* (0.8C, 2-CH); 128.4* (0.8C) и 128.7 (1.2C, 2-CH); 129.7* (0.4C) и 130.4 (0.6C, CH); 130.3* (0.4C) и 130.5 (0.6C, CH); 132.0 (1C); 139.2* (0.4C) и 139.4 (0.6C); 152.9* (0.4C) и 153.4 (0.6C); 155.1 (0.6C) и 155.4* (0.4C); 164.7* (0.4C) и 164.8 (0.6C); 198.4* (0.4C) и 200.0 (0.6, COCH₃). Найдено, %: C 63.41; H 4.50; N 10.32. C₂₁H₁₈ClN₃O₃. Вычислено, %: C 63.72; H 4.58; N 10.62.

б. Выход 44% **5a**, т.пл. 240°C (этанол).

5-Ацетил-2-амино-4-(4-метоксифенил)-6-оксо-1-(2-метилфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (5b). а. Выход 53%, т.пл. 178°C (этанол). ИК- спектр, ν, см⁻¹: 3431, 3308 (NH₂), 2190 (CN), 1720, 1701 (CO), 1645 (CON), 1581 (C=C).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: (65/35%). 2.00 с (1.95H) и 2.25* с (1.05H, COCH₃); 2.33* с (1.05H) и 2.35 с (1.95H, CH₃); 3.80 с (1.95H) и 3.81* с (1.05H, OCH₃); 4.03* д (0.35H, J=4.7) и 4.05 д (0.65H, J=4.1, CH); 4.19* д (0.35H, J=4.7) и 4.24 д (0.65H, J=4.1, CH); 5.41 уш. с (1.3H) и 5.50* уш. с (0.7H, NH₂); 6.84 -7.01 м (2.4H) и 7.19-7.38 м (5.6H, Ar).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 28.2(0.65C) и 28.5* (0.35C, OCH₃); 37.2 (0.65C) и 37.6* (0.35C, CH₃); 54.5 (0.65 C) и 54.5* (0.35 C, OCH₃); 57.3 (0.65C) и 57.9* (0.35C, CH); 61.8 (0.65C) и 62.6* (0.35C, CCN); 113.5 (1.3C) и 113.8* (0.7C, 2-CH); 119.7* (0.35C) и 119.9 (0.65C, CN); 126.6* (0.35C) и 126.8 (0.65C); 127.7 (1.3C, 2-CH) и 127.7* (0.7C); 128.6* (0.35C) и 128.9 (0.65C, CH); 128.8* (0.65C) и 129.3 (0.35C, CH); 130.7 (1.3C) и 130.8* (0.7C, 2-CH); 131.8 (0.65C) и 131.9* (0.35C, CH); 133.2 (0.65C) и 133.4* (0.35C); 136.7 (0.65C) и 137.4* (0.35C); 152.7 (0.65C) и 153.1* (0.35C); 158.2 (0.65C) и 158.3* (0.35C); 164.8* (0.65C) и 165.7 (0.35C); 200.6* (0.35C) и 201.0 (0.65, COCH₃).

Найдено, %: C 70.07; H 5.43; N 11.48. C₂₂H₂₁N₃O₃. Вычислено, %: C 70.38; H 5.64; N 11.19.

5-Ацетил-2-амино-4-фенил-6-оксо-1-(2-метилфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (5в). а. Выход 59%, т.пл. 210°C (этанол). ИК- спектр, ν, см⁻¹: 3441, 3341 (NH₂), 2178 (CN), 1719, 1702 (CO), 1630 (CON), 1588 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: (75/25%). 1.95 с (2.25H) и 2.24*с (0.75H, COCH₃); 2.34 с (0.75H) и 2.37* с (2.25H, CH₃); 4.06* д (0.25H, J=4.2) и 4.09 д (0.75H, J=3.7, CH); 4.23* д (0.25H, J=4.2) и 4.29д (0.75H, J=3.7, CH); 5.43 уш. с (1.5H) и 5.53* уш. с (0.5H,

NH₂) ; 6.94 - 6.99* м (0.25H) и 7.18-7.44 м (8.75H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.0 (0.75C) и 17.1* (0.25C, OCH₃); 28.1(0.75C) и 28.4* (0.25C, OCH₃); 37.8 (0.75C) и 38.3* (0.25C, CH); 56.8 (0.75C) и 57.3* (0.25C, CH); 61.6 (0.75C) и 62.4* (0.25C, CCN); 119.9* (0.25C) и 119.6 (0.75C, CN); 126.60 (1.5C) и 126.63* (0.5C, 2CH); 126.71 (1.5C, 2-CH) и 126.74* (0.5C, 2-CH); 126.78 (0.75C) и 126.81* (0.25C, CH); 128.1 (0.75C) и 128.4* (0.25C, CH); 128.5 (0.75C) и 129.0* (0.25C, CH); 128.8 (0.75C) и 129.3 * (0.25C, CH); 130.7 (0.75C) и 130.8* (0.25C, CH); 133.2 (0.75C) и 133.4* (0.25C, CH); 136.7 (0.75C) и 137.5* (0.25C, CH); 140.2 (0.75C) и 140.3* (0.25C, CH); 152.8 (0.75C, CH) и 153.3* (0.25C, CH); 164.7* (0.25C) и 165.6 (0.75C, CH); 200.5* (0.25C) и 200.9 (0.75, COCH₃). Найдено, %: C 73.37; H 5.42; N12.46. C₂₁H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: C 73.03; H 5.54; N 12.17.

5-Ацетил-2-амино-4-(4-хлорфенил)-6-оксо-1-(2-метилфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (5г). а. Выход 61%, т.пл. 218°C (этанол). ИК- спектр, ν, см⁻¹: 3439, 3343 (NH₂), 2178 (CN), 1720, 1705 (CO), 1629 (CON), 1584 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: (80/20%). 1.99 с (2.4H) и 2.23* с (0.6H, COCH₃); 2.35* с (0.6H) и 2.37 с (2.4H, CH₃); 4.09* д (0.2H, J=4.5) и 4.12 д (0.8H, J=4.1, CH); 4.26* д (0.2H, J=4.5) и 4.31 д (0.8H, J=4.1, CH); 5.50 уш. с (1.6H) и 5.60* уш. с (0.4H, NH₂); 7.19 -7.45 м (8H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.1 CH₃; 28.2 CH₃; 37.3 OCH₃; 56.4 CH; 61.3 CCN; 119.7 CN; 126.8 CH; 128.2 2-CH; 128.41 2-CH; 129.0 CH; 129.3 CH; 130.7 CH; 132.1 CH; 133.1 CH; 136.6 CH; 138.9 CH; 152.9 CH; 165.4 CH; 200.6 CH. Найдено, %: C 66.70; H 4.89; N10.86. C₂₁H₁₈ClN₃O₂. Вычислено, %: C 66.40; H 4.78; N 11.06.

б. Выход 53% **5г**, т.пл. 221°C (этанол).

5-Ацетил-2-амино-4-фенил-6-оксо-1-(2,4-диметилфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (5д). а. Выход 60%, т.пл. 210°C (этанол). ИК- спектр, ν, см⁻¹: 3434, 3334 (NH₂), 2181 (CN), 1720, 1699 (CO), 1633 (CON), 1589 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., Гц: (80/20%). 1.91 с (2.4H) и 2.18* с (0.6H, COCH₃); 2.34* с (1.2H) и 2.36 с (4.8H, CH₃); 4.05* д (0.2 H, J=4.3) и 4.09 д (0.8H, J=3.7, CH); 4.23* д (0.2H, J=4.3) и 4.28 д (0.8H, J=3.7, CH); 5.46 уш. с (1.6H) и 5.54* уш. с (0.4H, NH₂); 6.82-6.87 м (0.2H); 7.04 -7.17 м (2.8H) и 7.24 - 7.46 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 16.9 (0.8) и 17.0* (0.2CH₃); 20.6 (0.8) и 20.6* (0.2CH₃); 28.1 (0.8) и 28.4* (0.2OCH₃); 37.8 (0.8) и 38.3* (0.2CH); 56.3 (0.2) и 57.1* (0.8CH); 61.6 (0.8) и 62.4* (0.2CCN); 119.7* (0.2) и 120.0 (0.8CN); 126.2* (0.4) и 126.6 (1.62-CH); 126.7 (0.8) и 126.8* (0.2CH); 127.3* (0.2) и 127.5 (0.8CH); 128.1 (1.6) и 128.4* (0.42-CH); 128.2* (0.2) и 129.0 (0.8CH); 130.4 (0.8) и 130.6* (0.2CH); 131.4 (0.8) и 131.5* (0.2 CH); 136.2 (0.8) и 137.0* (0.2CH); 138.3* (0.2) и 138.5 (0.8CH); 140.2

(0.8) и 140.4* (0.2CH); 153.0 (0.8) и 153.4* (0.2CH); 164.8* (0.2) и 165.7 (0.8CH); 200.7* (0.2) и 201.0 (0.8CH). Найдено, С 73.29; Н 5.63; N 11.93. $C_{22}H_{21}N_3O_2$. Вычислено, %: С 73.52; Н 5.89; N 11.69.

б. Выход 48% **5д**, т.пл. 207°C (этанол).

5-Ацетил-2-амино-4-(4-метоксифенил)-6-оксо-1-(2,4-диметил-фенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (5е). а. Выход 52%, т.пл. 180°C (этанол). ИК- спектр, ν , cm^{-1} : 3432, 3305 (NH_2), 2191 (CN), 1721, 1701 (CO), 1644 (CON), 1580 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: (80/20%). 1.95 с (2.4H) и 2.18* с (0.6H, CH_3); 2.31* с (0.6H) и 2.34 с (2.4H, CH_3); 2.37* с (0.6H) и 2.37 с (2.4H, CH_3); 3.79 с (2.4H) и 3.80* с (0.6H, OCH₃); 3.99* д (0.2H, J=4.8) и 4.01 д (0.8H, J=4.1, CH); 4.16* д (0.2H, J=4.8) и 4.21 д (0.8H, J=4.1, CH); 5.37 уш. с (1.6H) и 5.44* уш. с (0.4H, NH_2); 6.84-6.93 м (2H); 7.05 -7.15 м (3H) и 7.26 - 7.32 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.0 CH_3 ; 20.6 CH_3 ; 28.1 CH_3 ; 37.2 OCH₃; 54.5 CH; 57.1 CH; 61.8 $\underline{C}CN$; 113.5 2 -CH; 119.9 CN; 127.4 CH; 127.7 2-CH; 128.9 CH; 130.5 CH; 131.4 CH; 131.8 CH; 136.3 CH; 138.5 CH; 152.7 CH; 158.2 CH; 165.6 CH; 200.9 CH. Найдено, С 70.56; Н 5.63; N 11.03. $C_{23}H_{23}N_3O_3$. Вычислено, %: С 70.93; Н 5.95; N 10.79.

5-Ацетил-2-амино-4-(4-метоксифенил)-6-оксо-1-(4-нитрофенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбонитрил (5з). а. Выход 63%, т.пл. 223°C (этанол). ИК- спектр, ν , cm^{-1} : 3465, 3372 (NH_2), 2187 (CN), 1719, 1701 (CO), 1640 (CON), 1589 (C=C). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., Гц: 2.35 с (3H, CH_3); 3.80 с (3H, OCH₃); 4.00 д (1H, J=4.5, CH); 4.23 д (1H, J=4.5, CH); 5.90 уш. (2H, NH_2); 6.88-6.93 м (2H, Ar); 7.26 -7.31 м (2H, Ar); 7.46 - 7.51 м (2H, Ar); 8.27 – 8.32 м (2H, Ar) . Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 28.2 CH_3 ; 37.6 CH; 54.5 OCH₃; 58.9 $\underline{C}CN$; 62.5 CH; 113.8 2 -CH; 119.5 CN; 123.9 2-CH; 127.7 2-CH; 130.5 2- CH; 131.4 CH; 140.6 CH; 147.1 CH; 153.0 CH; 158.3 CH; 165.9 CH; 200.8 CH.

Найдено, С 62.53; Н 4.36; N 14.23. $C_{21}H_{18}N_4O_5$. Вычислено, %: С 62.06; Н 4.46; N 13.79.

б. Выход 75% **5з**, т.пл. 224°C (этанол)

5-ԱՅԵՏԻԼ-2-ԱՄԻՆՈ-1,4-ԴԻԱԴԻԼ-6-ՕՔՍՈ-1,4,5,6-ՏԵՏՐԱԶԻԴՈՊԻՐԻԴԻՆ-3-ԿԱՐԲՈՆԻՏՐԻԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ: ՌՈՏՈՍԵՐԻՄՆ ՏԵՏՐԱԶԻԴՈՊԻՐԻԴԻՆ-3-ԿԱՐԲՈՆԻՏՐԻԼՆԵՐԻ ՇԱՐՔՈՒՄ

**Ա.Ա. ՄԱՐԳՍՅԱՆ, Ա.Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ա.Է. ԲԱԴԱՍՅԱՆ, Կ.Ա. ԱՎԱԳՅԱՆ,
Ա.Գ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Գ.Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Մ.Ս. ՄԱՐԳՍՅԱՆ**

Հաստատվել է, որ արիլմեթիլիդենմալոնադինիտրիլի և ացետոքացախաթթվի N-արիլամիդների փոխազդեցությունն ընթանում է պիպերիդինի կամ տրիէթիլամինի ներկայությամբ սենյակային ջերմաստիճանում: Համաձայն ԻԿ, ՄՄՌ (1H , ^{13}C) սպեկտրոսկոպիայի տվյալների երկու դեպքում էլ

առաջանում են 5-ացետիլ-2-ամինո-1,4-դիարիլ-6-օքսո-1,4,5,6-տետրահիդրոպիրիդին-3-կարբոնիտրիլներ 47-75% ելքով: Համաձայն ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիայի տվյալների, եթե ացետոքացախաթթվի N-արիլամիդների արոմատիկ օղակում կա *ortho*-տեղակալիչ, ապա ստացված արգասիքները լուծույթում առկա են երկու ռոտամերի ձևով:

Հակաուռուցքային ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ սինթեզված միացությունները սարկոմա 180-ի նկատմամբ ցուցաբերում են ինչպես արտահայտված (64%), այնպես էլ չափավոր (47-55%) հակա-ուռուցքային ակտիվություն: Սուր թունավորության ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ սինթեզված միացությունները քիչ թունավոր են: Դրանց բացարձակ մահացու չափաբաժինը (LD_{100}) 1500 մգ/կգ-ից բարձր է:

SYNTHESIS OF 5-ACETYL-2-AMINO-1,4-DIARYL-6-OXO-1,4,5,6-TETRAHYDROPYRIDINE-3-CARBONITRILES. ROTAMERISM IN THE SERIES OF TETRAHYDROPYRIDINE-3-CARBONITRILES

A. A. SARGSYAN^a, A. Kh. KHACHATRYAN^{a,b}, A. E. BADASYAN^a, K. A. AVAGYAN^a,
A. G. MANUKYAN^a, G. A. PANOSYAN^a and M. S. SARGSYAN^a

^aThe Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia

^bCrisis Management State Academy
1 Bldg., Acharyan Str (Avan adm. district), Yerevan, 0040, Armenia
Tel.: +37493284843

It was found that the interaction of arylmethylidenemalonodinitrile with N-arylamides of acetoacetic acid proceeded in the presence of piperidine or triethylamine at room temperature. According to IR and NMR (1H , ^{13}C) spectroscopy, in both cases, 5-acetyl-2-amino-1,4-diaryl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitriles are formed with yields of 47-75%. According to NMR spectroscopy data, if the aromatic ring of the amide part of the molecule contains an ortho-substituent in the initial compounds, then the products obtained in solution are in the form of two rotamers. The fact that these compounds exist in the form of two rotamers is also evidenced by the fact that when two methyl substituents are simultaneously present in the ortho- and para-positions of the compound, the chemical shift of the para-substituent protons does not change.

Study of antitumor activity has shown that the synthesized substances exhibit both pronounced activity, suppressing tumor growth by 64% ($P < 0.05$), and moderate antitumor activity (inhibiting tumor growth by 47-55% $P < 0.05$, in relation to sarcoma -180. Study of the acute toxicity of these compounds has shown that the test substances are relatively low toxic. Their absolute lethal dose (LD_{100}) is higher than 1500 mg / kg.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Rigby J.H. // Synlett, 2000, 1. DOI: 10.1055/s-2000-6430.
- [2] Mitscher L.A., Shen L.L. // Med. Res. Rev., 2000, V. 20, p. 231. doi.org/10.1002/1098-1128(200007)20:4<231::AID-MED1>3.0.CO;2-N.

- [3] *Manera C., Malfitano A.M., Parkkari T., Lucchesi V., Carpi S., Fogli S., Bertini S., Laezza C., Ligresti A., Saccomanni G., Savinainen J.R., Ciaglia E., Pisanti S., Gazzerro P., Di Marzo V., Nieri P., Macchia M., Bifulco M.* // *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, 97, p.10. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.034.
- [4] *Саргсян М.С., Айоцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Конькова С.Г.* // *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 4, с. 605.
- [5] *Айоцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г., Паносян Г.А., Саргсян М.С.* // *ХГС*, 2015, т. 51, № 7, с. 682. // [*Hayotsyan S.S., Hastratyan A.H., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Kon'kova S.G., Panosyan H.A. & Sargsyan M.S.* // *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2015, v. 51, p.682.] doi.org/10.1007/s10593-015-1757-7.
- [6] *Алексеева А.Ю., Михайлов Д.Л., Бардасов И.Н., Тимрукова Д.В., Еришов О.В.* // *ЖОрХ*, 2016, т.52, вып. 10, с.1471. [*A. Yu. Alekseeva, D. L. Mikhailov, I. N. Bardasov, D. V. Timrukova & O. V. Ershov* // *Russ. J. Org. Chem.*, 2016, v. 52, p.1463. doi.org/10.1134/S1070428016100158.
- [7] *Саргсян М.С., Авагян К.А., Саргсян А.А., Бадасян А.Э., Хачатрян А.Х., Манукян А.Г., Паносян Г.А. и Айвазян А.Г.* // *Хим. ж. Армении*, 2020, т. 73, № 4, с. 391.
- [8] *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств* // под. ред. *Миронова А.Н., Гриф М.*, 2012, с. 640.
- [9] *Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США.* М., "Медицина" 1980, с. 295.