

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Посвящается памяти С.А.Вартаняна

УДК 547.852.9

СИНТЕЗ 4-АМИНО-5-ГИДРОКСИГЕКСАГИДРОПИРИДАЗИНОВ НА ОСНОВЕ ЭПОКСИГЕКСАГИДРОПИРИДАЗИНОВ

Р. С. ВАРТАНЯН, А. Л. ГЮЛЬБУДАГЯН, М. А. ШЕЙРАНЯН,
Ш. П. МАМБРЕЯН и Э. Н. МКРТУМЯН

Ереванский государственный университет

Поступило 20 X 2000

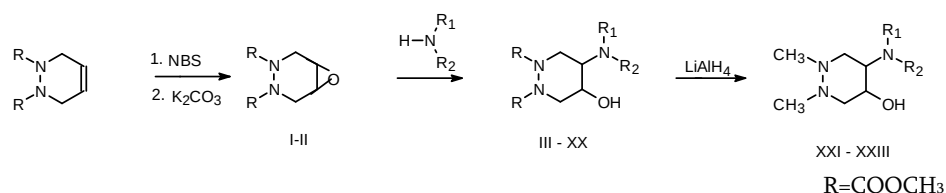
С целью перехода к биологически активным соединениям осуществлен синтез 1,2-бисалкоксихарбонил-4-амино-5-гидроксигексагидропиридазинов взаимодействием 1,2-бисалкоксихарбонил-4,5-эпоксигексагидропиридазинов с рядом вторичных аминов.

Табл. 2, библиограф. ссылок 4.

β -Аминоэтанольная группа является одним из основных фармакофорных фрагментов, присутствующих в препаратах самого различного профиля действия. В их число входят холинолитики и холиноблокаторы, адренолитики и адреноблокаторы, местные анестетики, антигистаминные препараты и прочие.

Наши наблюдения относительно того, что полученные ранее производные гексагидропиридазина обладают крайне низкой токсичностью [1-3], позволяют предположить, что введение аминоэтанольного фрагмента в гексагидропиридазиновое кольцо позволит получить ряд нетоксичных соединений с выраженной биологической активностью, и в частности, соединения с адреноблокирующей активностью.

Для осуществления поставленной цели в настоящей работе нами разработан способ получения 4,5-эпоксигексагидропиридазинов [4], которые дальнейшим взаимодействием с рядом вторичных аминов были переведены в соответствующие β -аминоэтильные производные.



1,2-Бисалкоксикарбонил-4-аминозамещенные-5-гидроксигексагидропиридазины III-XIX были получены взаимодействием I-II с соответствующими аминами в метаноле для III-XVIII или этаноле в случае XIX-XX.

Таблица 1

1,2-Бисалкоксикарбонил-(или 1,2-алкил)-4-замещенные-5-гидроксигексагидропиридазины III-XXIII, полученные на основе 1,2-бисалкоксикарбонил-4,5-эпоксигексагидропиридазинов I-II

Соединение	R	R ₁	R ₂
I	COOCH ₃	—	—
II	COOC ₂ H ₅	—	—
III	COOCH ₃	H	H
IV	COOCH ₃	H	CH ₃
V	COOCH ₃	CH ₃	CH ₃
VI	COOCH ₃	H	t-C ₄ H ₉
VII	COOCH ₃	морфолино	
VIII	COOCH ₃	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH(CH ₃)-
IX	COOCH ₃	H	CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -CH-CH ₃
X	COOCH ₃	H	C ₆ H ₅ -(CH ₂ -) ₃
XI	COOCH ₃	H	C ₆ H ₅ -(CH ₂ -) ₂ CH-CH ₃
XII	COOCH ₃	H	HO-C ₆ H ₄ -(CH ₂ -) ₂
XIII	COOCH ₃	H	F-C ₆ H ₄ -(CH ₂ -) ₂
XIV	COOCH ₃	пиперидино	
XV	COOCH ₃	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -
XVI	COOCH ₃	H	C ₆ H ₅ -(CH ₂ -) ₂
XVII	COOCH ₃	H	C ₆ H ₅ -
XVIII	COOCH ₃	H	CH ₂ CH=CH ₂
XIX	COOC ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅ -CH(CH ₃)-CH ₂ -
XX	COOC ₂ H ₅	H	CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -
XXI	CH ₃	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -
XXII	CH ₃	H	-CH(CH ₃)-CH ₂ -C ₆ H ₅
XXIII	CH ₃	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ CH ₂ -

С целью проверки роли метоксикарбонильной функции при атомах азота гексагидропиридазинового кольца в проявлении биологической активности

было осуществлено ее восстановление в метильные группы алюмогидридом лития.

Полученные соединения в дозах 5-50 мг/кг выявили выраженную α -адреноблокирующую активность при весьма низкой токсичности. Токсичность увеличивается при трансформации карбметоксильных групп в метильные.

Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре "UV-20" в вазелиновом масле, спектры ПМР – на приборе "Varian T-60" (60 МГц) с использованием в качестве внутреннего стандарта ТМС. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре "MX-1320" с системой прямого ввода образца в источник ионов.

1,2-Бисэтоксикарбонил-4,5-эпоксигексагидропиридазин (II). 15 г (0,065 моля) 1,2-бисэтоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридазина [5] растворяют в смеси 50 мл метанола и 10 мл воды, охлаждают до 0°C, прибавляют при перемешивании 15 г (0,08 моля) бромсукцинимид, перемешивают еще 2 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. Затем метанол и воду тщательно упаривают, остаток растворяют в четыреххлористом углероде, охлаждают до 0°C, выпавшие кристаллы сукцинимид отфильтровывают, растворитель упаривают. Полученное вещество растворяют в 100 мл диоксана, прибавляют 15 г K_2CO_3 и кипятят при перемешивании с обратным холодильником 5 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтруют, диоксан упаривают, вещество перегоняют при 178-182°C/1 мм. Получают 8,3 г (52,3%) соединения II. Найдено, %: С 49,01; Н 6,45; N 11,22. $C_{10}H_{16}N_2O_5$. Вычислено, %: С 49,16; Н 6,62; N 11,47. ПМР спектр $CDCl_3$, δ , м. д.: 4,66-3,9 м (6H, 2CH₂, 2CH); 3,8-3,1 м (4H, 2O-CH₂); 1,5-1,07 м (6H, 2CH₃).

Гидрохлориды 1,2-бисметоксикарбонил-4-алкиламино-5-гидроксигексагидропиридазина (III-XVIII). 0,05 моля 1,2-бисметоксикарбонил-4,5-эпоксигексагидропиридазина (I) растворяют в 100 мл метанола, добавляют в случае низкокипящих аминов 100 мл метанола, насыщенного соответствующим амином, в случае высококипящих аминов – раствор 0,04 моля амина в 50 мл метанола. Через 10 дней реакционную смесь упаривают, растворяют в абс. эфире и при действии эфира, насыщенного газообразным хлористым водородом, переводят в хлористоводородные соли, фильтруют, сушат в эксикаторе. Физические характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 2.

Гидрохлорид 1,2-бисэтоксикарбонил-4N/2(1-фенил)пропиламино/-5-гидроксигексагидропиридазина (XIX). 10 г (0,04 моля) 1,2-бисэтоксикарбонил-4,5-эпоксигексагидропиридазина (II) растворяют в 100 мл этанола, прибавляют 4 г (0,03 моля) фенамина и кипятят с обратным холодильником 40 ч. Растворитель упаривают, вещество растворяют в абсолютном эфире и прибавляют по каплям эфир, насыщенный

Таблица 2

Характеристика 4-амино-5-гидроксигексагидропиридазинов (III-XVIII)

Соединение	Выход	Т. пл., °C	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				Данные ЯМР ^1H , δ , м. д.; ИК (см^{-1}) и масс-спектров
			C	H	N	Hal		C	H	N	Hal	
III	67	136-140 (разл.)	41,10	6,53	18,00		$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ (осн-е.)	41,19	6,49	18,02		г/х CH_3OH 4,33-2,4м (6H, 2 CH_2 , 2CH); 3,75с (6H, 2 CH_3) 1700(C=O); 3310(OH)
IV	75	72-75	44,10	7,08	16,85		$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ (осн-е)	43,71	6,94	17,00		CH_3COCH_3 3,68с (6H, 2 CH_3); 3,1с (3H, N- CH_3); 4,9-2,67м (8H, 2 CH_2 , 2CH, OH, NH)
V	77	107-110	40,63	6,95	13,75	12,00	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$	40,33	6,78	14,11	11,91	CH_3OH 4,97-2,67м (6H, 2 CH_2 , 2CH); 3,87с (6H, 2OCH $_3$); 3,3с (6H, 2N- CH_3)
VI	80	гигроск.	44,35	7,25	12,80	10,95	$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$	44,23	7,44	12,89	10,88	
VII	75	195-197	42,51	6,72	12,46	10,74	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$	42,41	6,54	12,37	10,43	г/х (D_2O) 4,50-2,33м (14H, 6 CH_2 , 2CH); 3,75с (6H, 2 CH_3); масс-спектр (основание) m/e: 303(M^+)
VIII	68	94-96	53,16	6,87	10,24	9,41	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$	52,63	6,77	10,83	9,14	г/х (D_2O) 7,26с (5H, C_6H_5); 4,66-2,00м (15H, 2 CH_2 , 3CH $_2$, 3CH); 1,4-1,1 (3H, 2д, CH_3); 1700(C=O); 3300(OH)
IX	67	111-115	51,55	6,36	10,11	8,05	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$	51,73	6,76	10,06	8,48	г/х (D_2O) 7,36-6,73м (4H, C_6H_5); 4,50-1,00м (12H, 3 CH_2 , 3CH, CH_3); 3,8с (9H, 3 CH_3)

Таблица 2 (продолжение)

X	59	73-75	52,45	6,95	10,90	9,23	C ₁₇ H ₂₆ N ₃ O ₅ Cl	52,63	6,77	10,83	9,14	г/х (D ₂ O) 7,38с (5H, C ₆ H ₅); 4,66-2,33м (10H, 4CH); 3,80с (6H, 2CH ₃); 2,33-1,66м (2H, C-CH ₂ -C)
XI	61	98-100	54,05	7,11	10,35	8,50	C ₁₈ H ₂₈ N ₃ O ₅ Cl	53,78	7,04	10,46	8,82	г/х (D ₂ O) 7,38с (5H, C ₆ H ₅); 2,76-1,17м (17H, 4CH ₂ , 3CH, CH ₃ , NH, OH, HCl); 3,77с (6H, 2 OCH ₃)
XII	70	127-129	49,51	6,32	10,63	9,00	C ₁₆ H ₂₄ N ₃ O ₆ Cl	49,29	6,22	10,78	9,09	г/х CH ₃ COCH ₃ 7,33-6,66кВ (4H, C ₆ H ₄); 3,70с (6H, 2CH ₃); 5,00-2,50м (14H, 4CH ₂ , 2CH, 2OH, NH, HCl)
XIII	76	104-109	48,98	5,81	10,35		C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₅ FCl	49,04	5,93	10,73		г/х CH ₃ COCH ₃ 7,67-6,83м (4H, C ₆ H ₄); 3,73с (6H, 2CH ₃); 4,93-2,6м (13H, 4CH ₂ , 2CH, NH, OH, HCl) 1700(C=O); 3320(OH)
XIV	80	226-227	46,35	7,25	12,25	10,52	C ₁₃ H ₂₄ N ₃ O ₅ Cl	46,21	7,17	12,44	10,49	г/х (CDCl ₃) 4,6-4,13м (2H, OH, HCl); 3,8с (6H, 2CH ₃); 3,23-2,00м (10H, 2CH, 4CH ₂); 1,56с [6H, 3CH ₂ (пипер.3,4,5)]
XV	65	102-105	50,12	6,05	11,50	10,00	C ₁₅ H ₂₂ N ₃ O ₅ Cl	50,06	6,17	11,68	9,85	г/х (D ₂ O) 7,65с (5H, C ₆ H ₅); 4,66-4,43с (2H, C ₆ H ₅ -CH ₂); 4,43-2,66м (6H, 2CH ₂ , 2CH); 3,85с (6H, 2CH ₃)
XVI	72	96-98	51,60	6,61	11,32	9,81	C ₁₆ H ₂₄ N ₃ O ₅ Cl	51,40	6,48	11,24	9,48	(CCl ₄) 7,11с (5H, C ₆ H ₅); 4,83-2,00м (12H, 4CH ₂ , 2CH, NH, OH); 3,70с (3H, CH ₃); 3,61с (3H, CH ₃)
XVII	72	123-125	48,29	6,00	12,55	10,37	C ₁₄ H ₂₀ N ₃ O ₅ Cl	48,62	5,84	12,15	10,25	(CD ₃ OD) 7,36-6,50м (5H, C ₆ H ₅); 4,66-2,70м (6H, 2CH ₂ , 2CH); 3,70с (3H, CH ₃); 3,62с (3H, CH ₃)
XVIII	68	190	42,32	6,63	13,13	11,82	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₅ Cl	42,65	6,52	13,57	11,44	г/х (D ₂ O) 6,00-5,50м (3H, =CH, =CH ₂); 4,66-2,80м (8H, 3CH ₂ , 2CH); 3,83с (6H, 2CH ₃)

газообразным хлористым водородом до прекращения выделения осадка. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают несколько раз абсолютным эфиром, сушат в эксикаторе. Получают 11,5 г (92%) соединения XIX с т.пл. 98-99°C. ПМР спектр CDCl_3 (основание), δ , м. д.: 7,4 с (5H, C_6H_5); 5,0-3,67 м (16H, 5CH_2 , 3CH, OH, NH, HCl); 2,17-1,00 м (9H, 3CH_3).

Гидрохлорид 1,2-бисэтоксикарбонил-4N/2(1-п-метоксифенил)этиламино/-5-гидроксигексагидропиридазина (XX) получают аналогично XIX. Выход соединения XX 11,8 г (91%) с т.пл. 130-132°C. Найдено, %: C 52,58; H 7,05; N 9,83, Cl 8,20. $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$. Вычислено, %: C 52,83; H 7,01; N 9,73, Cl 8,21. ПМР спектр CDCl_3 , δ , м. д.: 7,1 кв (4H, C_6H_5); 4,83 с (3H, OH, NH, HCl); 4,2 кв (4H, 2-O- CH_2); 3,83 с (3H, O- CH_3); 1,3 тр. (6H, 2C- CH_3); 4,83-2,83 м (10H, 4CH_2 , 2CH).

Гидрохлорид 1,2-диметил-4N-бензиламино-5-гидроксигексагидропиридазина (XXI). К смеси 2,3 г (0,06 моля) алюмогидрида лития, 200 мл абс. ТГФ и 100 мл абс.эфира прибавляют по каплям при перемешивании раствор 10 г (0,03 моля) 1,2-бисэтоксикарбонил-4-бензиламино-5-гидроксигексагидропиридазина XV в 100 мл абс. ТГФ, кипятят 2 ч и оставляют на ночь. Затем прибавляют последовательно эквимольное количество воды, 20% раствор эквимольного количества NaOH. Фильтруют, промывают несколько раз эфиром, органический слой отделяют, упаривают, растворяют в абсолютном эфире и прибавляют по каплям эфир, насыщенный газообразным хлористым водородом до прекращения выделения осадка. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают несколько раз абсолютным эфиром, сушат в эксикаторе. Получают 4,1 г (50,3%) соединения XXI (гигроскопично). Найдено, %: C 57,12; H 8,56; N 15,83, Cl 13,56. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OCl}$. Вычислено, %: C 57,44; H 8,17; N 15,46, Cl 13,04. ПМР спектр CCl_4 (основание), δ , м. д.: 7,23с (5H, C_6H_5); 3,73-2,4 м (10H, 3CH_2 , 2CH, NH, OH); 2,33 с (6H, 2CH_3).

Гидрохлорид-1,2-диметил-4N/2-(1-фенил)-пропиламино/-5-гидроксигексагидропиридазина (XXII) получают аналогично XXI. Выход 4,2 г (46,7%) соединения XXII (гигроскопично). ПМР спектр (метанол) (гидрохлорид), (δ , м. д.: 7,33 с (5H, C_6H_5); 7,33-1,66 м (15H, 2N- CH_3 , 3CH_2 , 3CH); 1,66-1,16 м (3H, C- CH_3).

Гидрохлорид-1,2-диметил-4N-фенилэтиламино-5-гидроксигексагидропиридазина (XXIII) получен аналогично XXI. Выход 4,5 г (52,7%) соединения XXIII (гигроскопично). Найдено, %: C 58,52; H 8,15; N 14,51. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{OCl}$. Вычислено, %: C 58,82; H 8,48; N 14,70. ПМР спектр CCl_4 (основание), δ , м. д.: 7,16 с (5H, C_6H_5); 4,00-3,00 м (4H, OH, NH_2 , CH); 3,00-2,06 м (8H, 4CH_2); 2,33 с (6H, 2CH_3).

**4-ԱՄԻՆՈ-5-ՀԻԴՐՈՔՍԻԶԵՔՍԱՀԻԴՐՈՊԻԴԻՆԱԶԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ
ԷՊՈՔՍԻԶԵՔՍԱՀԻԴՐՈՊԻԴԻՆԱԶԻՆՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ**

**Ռ. Ս. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Լ. ԳՅՈՒԼԲՈՒԴԱԴՅԱՆ, Մ. Ա. ՇԵՅՐԱՆՅԱՆ,
Շ. Պ. ՄԱՄԲՐԵՅԱՆ և Է. Ն. ՄԿՐՏՈՒՄՅԱՆ**

Իրականացվել է 1,2-բիսալկոքսիկարբոնիլ-4-ամինո-5-հիդրոքսիհեքսահիդրոպիրիդինների սինթեզը փողազդելով 1,2-բիսալկոքսիկարբոնիլ-4,5-էպօքսիհեքսա-հիդրոպիրիդինները մի շարք երկրորդային ամինների հետ:

**THE SYNTHESIS 4-AMINO-5-HYDROXYHEXAHYDROPYRIDAZINES ON
THE BASE EPOXYHEXAHYDROPYRIDAZINES**

**R. S. VARTANYAN, A. L. GYULBUDAGHYAN, M. A. SHEYRANYAN,
Sh. P. MAMBREYAN and E. N. MKRTUMYAN**

Large variety piperidine derivatives as drugs is stimulating further search of biologically active compounds among related series of compounds and, particularly, among series of aza-analogs of piperidine – derivatives of hexahydropyridazines.

One of the most popular pharmacophore groups, which is present in wide variety of medicines, such as local anesthetics, adrenoblockers, cholinolytics etc. contains β -aminoethanol moiety.

In continuation of our systematic work in the field of synthesis, transformations and search of biologically activity hexahydropyridazine derivatives, in this article we are presenting a method for preparation of 1,2-bis(alkoxycarbonyl)-4-aminosubstituted-5-hydroxyhexahydropyridazines III-XIX which was prepared via interaction of 4,5-epoxyhexahydro-pyridazines with several secondary amines.

In order control of the role of methoxycarbonyl function attached to nitrogen atoms hexahydropyridazine ring, they had been transformed to methyl groups by reduction with lithium aluminum hydride.

Obtained compounds displays α -adrenoblockers properties.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Вартанян Р.С., Шейранян М.А., Казарян Ж.В., Агаронян А.С., Степанян Н.О.* // Арм. хим. ж., 1992, т. 45, №1-2, с. 54.
- [2] *Казарян, Ж.В., Шейранян М.А., Вартанян Р.С., Агаронян А.С., Степанян Н.О.* // Арм. хим. ж., 1992, т. 45, №1-2, с. 61.
- [3] *Вартанян Р.С., Казарян Ж.В., Шейранян М.А., Агаронян А.С., Степанян Н.О.* // Хим.-фарм. ж., 1996, №6, с. 29.
- [4] *Вартанян Р.С., Казарян Ж.В., Шейранян М.А., Мамбреян Ш.П., Хачатрян А.Г.* // Хим. ж. Армении, 2001, т. 54, №3-4, с. 91.
- [5] *Diels O., Dlom I.H., Koll W.* // Ann., 1925, v. 433, p. 242.