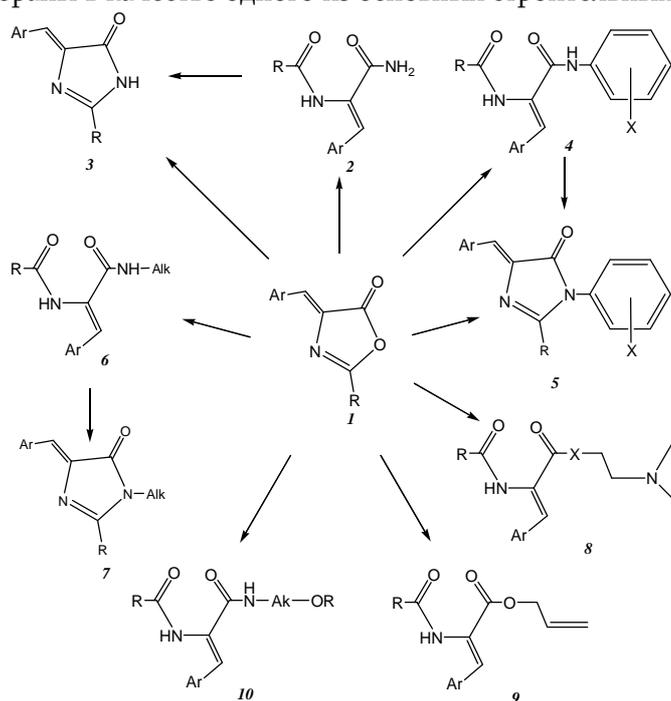


**СИНТЕЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ α,β -
ДЕГИДРОАМИНОКИСЛОТ И ПЕПТИДОВ**

В. О. ТОПУЗЯН

Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

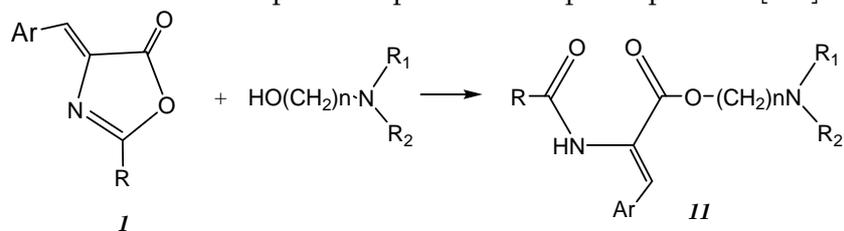
Одним из современных направлений органической химии является создание методов синтеза и изучение свойств физиологически активных соединений. Выбор аминокислот, в том числе ненасыщенных или α,β -дегидроаминокислот (ДАК), в качестве основы для создания биологически активных веществ сделала сама природа. В связи с этим в наших работах по конструированию физиологически активных веществ ДАК выбраны в качестве одного из основных строительных блоков.



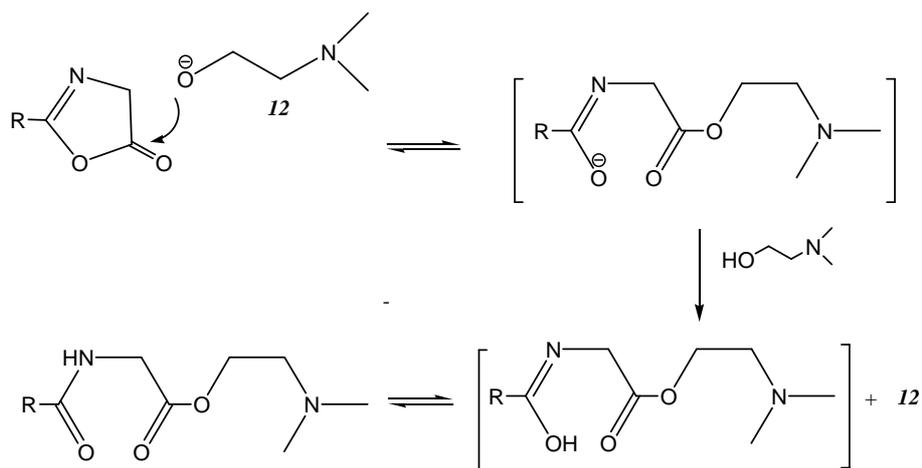
Одним из распространенных способов синтеза производных ДАК является азлактонный (оксазолоновый) метод [1-3]. Исходя из синтетических возможностей, предоставляемых 2-замещенными 4-арилиден-5-оксазолонами (1), а также простоты их синтеза и стабильности, наши исследования в течение последних 15 лет посвящены разработке новых методов синтеза и исследованию химических и фармакологических свойств различных производных ДАК (2-10).

Синтез диалкиламиноалкиловых эфиров N-замещенных α,β -дегидро-аминокислот и пептидов

Известно, что холин является предшественником различных жизненно важных соединений, необходимых для функционирования многочисленных биохимических процессов организма. В связи с этим нами планировался синтез холиновых эфиров N-замещенных α,β -дегидроаминокислот. Отметим, что этот класс соединений, в отличие от их насыщенных аналогов [4], не был описан в литературе. Синтез диалкиламиноалкиловых эфиров N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (11) мы осуществляли взаимодействием ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов (1) с диалкиламиноалкиловыми спиртами в органических растворителях [5-7].

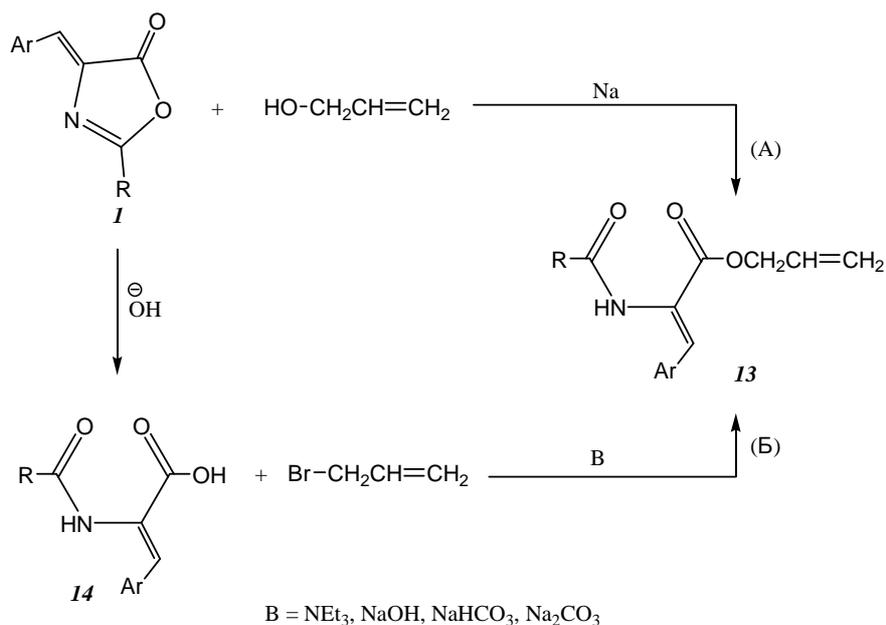


Известно, что ненасыщенные оксазолонны не реагируют с алкиловыми спиртами [3]. Нами исследовалась реакция O-ацилирования 2-диметиламиноэтанола 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолоном. Изучено влияние растворителя [8], а также некоторых нуклеофильных добавок [9] на эту реакцию. Установлено, что реакция протекает через общий основной катализ [8]. Разработан препаративный метод синтеза соединений 11 с участием каталитических количеств алкоголята аминспирта (12) [10-12]. Катализ реакции O-ацилирования диалкиламинспирта оксазолоном в присутствии аниона 12 можно представить по схеме:



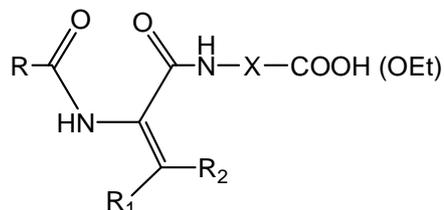
Рентгеноструктурные исследования показали, что синтезированный вышеуказанным методом 2-(диметиламино)этиловый эфир N-бензоил- α,β - дегидрофенилаланина имеет Z-конфигурацию [13].

Предложены [14] два способа синтеза аллиловых эфиров N-замещенных α,β - дегидроаминокислот (13): взаимодействие оксазона 1 с аллиловым спиртом в присутствии алкоголята (3,5%) того же спирта в ДМФА (А) и аллилбромида с N-замещенной α,β - дегидроаминокислотой (14) (Б).



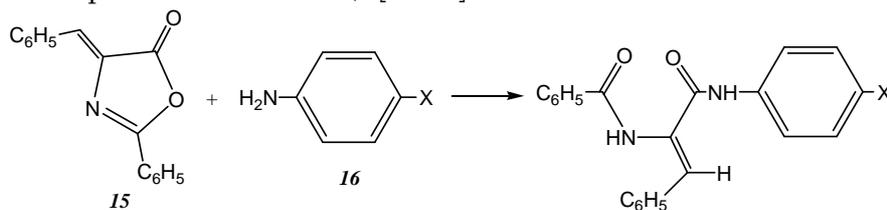
Синтез амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот и α,β -дегидропептидов

Синтез N-замещенных α,β -дегидропептидов, содержащих в C-конце остатки α - и ω -аминокислот (**10** Ак= остаток α -, β -, γ -, δ - и ϵ -аминокислоты, R=H) и их эфиров (**10** R=Et) был осуществлен взаимодействием оксазолонов **1** с аминокислотами в среде вода-ацетон [15,16].



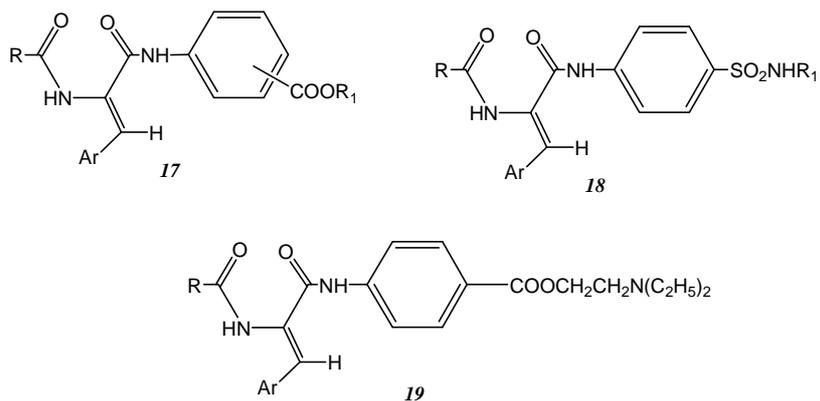
X = CH-R₃, (CH₂)_n, n= 1-5; R, R₁= Alk, Ar; R₂= H, Alk.

Однако синтез α,β -дегидропептидов, содержащих в C-конце остаток аминокислоты, традиционным методом был затруднен. В связи с этим исследовалась реакция различных ариламинов (**16**) с 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолоном (**15**). На основании полученных данных был разработан удобный метод ацилирования оксазолонами ариламинов, содержащих электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце [17-19].

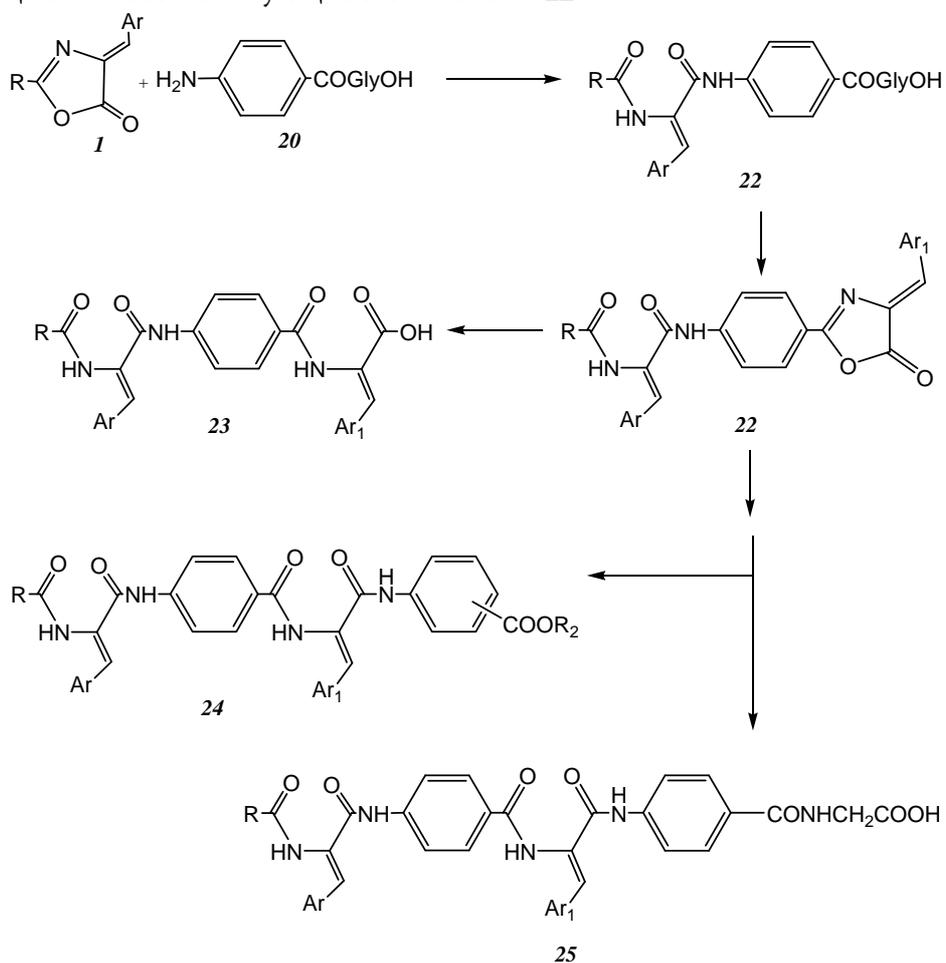


X = H, COCH₃, COOEt, COOH

Разработанный метод дает возможность осуществить синтез N-замещенных α,β -дегидропептидов, содержащих остатки *o*-, *m*- и *p*-аминобензойных кислот и их эфиров (**17** R₁ = H, Me, Et), а также ввести в молекулу некоторых лекарственных препаратов, в том числе сульфаниламидов и новокаина, остаток ДАК (**18, 19**) [20].

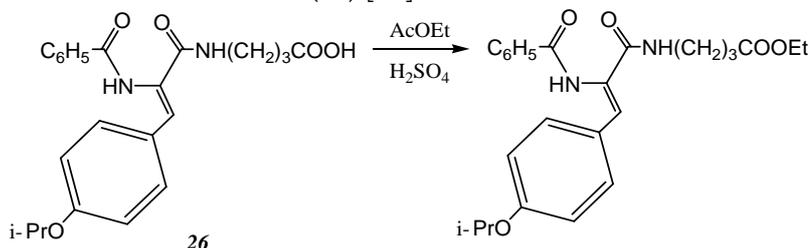


Ацилированием *p*-аминобензоилглицина (**20**) получены трипептиды **21**, которые не только интересны как физиологически активные соединения, но и легко превращаются в соответствующие 5-оксазолны **22**.

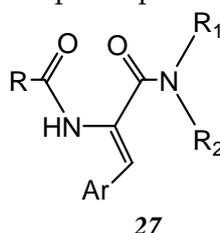


Последние являются удобными реагентами для синтеза α,β -дегидротри- (**23**) α,β -дегидротетра- (**24**) и α,β -дегидропентапептидов (**25**) [21].

Разработан удобный метод этерификации N-бензоил- α,β -дегидро-O-изопропил- γ -аминомасляной кислоты (**26**) [22] по схеме:



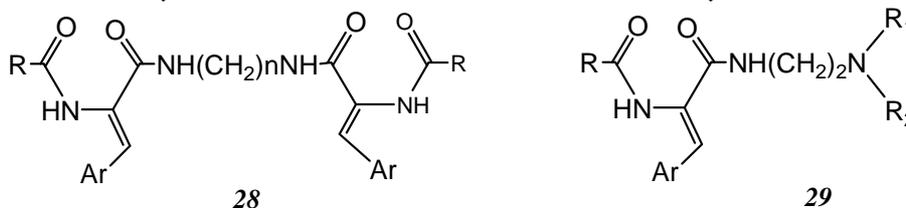
Синтез различных амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (**27**) был осуществлен взаимодействием оксазолонна **1** с соответствующими первичными или вторичными аминами в органических растворителях [8,23,24].



R = Me, Ar; R₁ = H, Alk, AlkOAc, AlkOH, Ar; R₂ = H, Alk

Ацилированием 2-гидроксиэтиламида N-замещенных α,β -дегидрофенилаланина (**27** R₁=H, R₂=CH₂CH₂OH) уксусным ангидридом в присутствии триэтиламина получен соответствующий ацетоксиэтиламид (**27** R₁=H, R₂=CH₂CH₂OAc). Удаление O-ацетильной группы из 2-гидроксиэтиламида O-ацетил- α,β -дегидротирозина (**26** Ar = C₆H₄OOCCH₃, R₁=H, R₂=CH₂CH₂OH) осуществлен с помощью едкого натра.

Бис-амиды N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (**28**) синтезированы взаимодействием двух эквивалентов оксазолонна **1** с соответствующими бис-аминами.

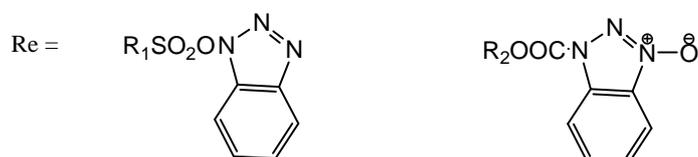
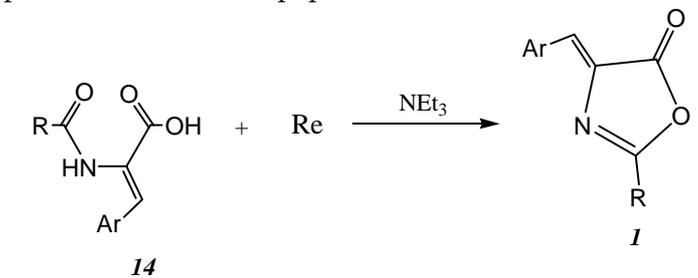


Азлактонным методом осуществлен также синтез диалкиламиноэтиламидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (**29**).

Некоторые химические свойства производных α,β -дегидроаминокислот

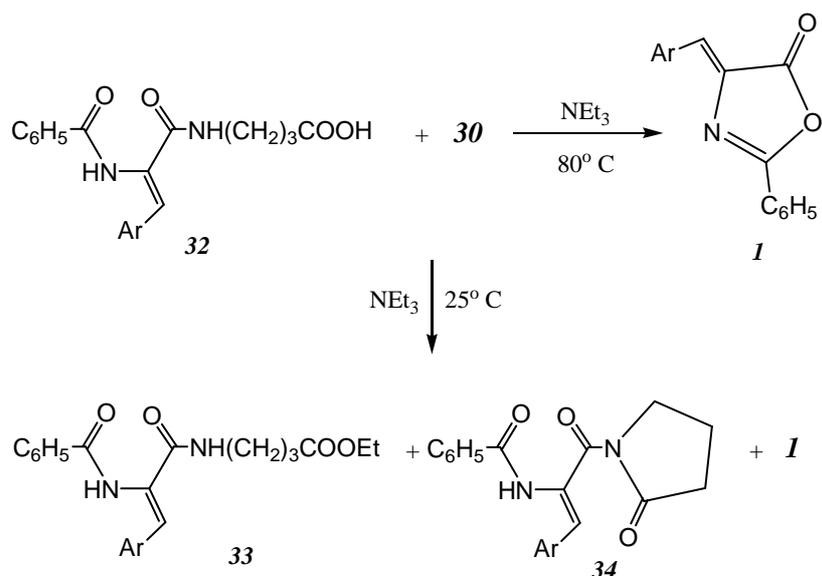
При изучении химических свойств производных ДАК установлено [25-27], что взаимодействие N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (**14**) с

перезэтерифицирующими реагентами типа **30** и **31** приводит к азлактонизации. Эта реакция протекает в мягких условиях в присутствии эквимольных количеств триэтиламина и в зависимости от структуры реагента может продлиться от нескольких минут до 24 ч и более. В связи с этим она рекомендована в качестве модельной для оценки реакционной способности различных реагентов, применяемых при синтезе амидов, эфиров, пептидов и т.д.

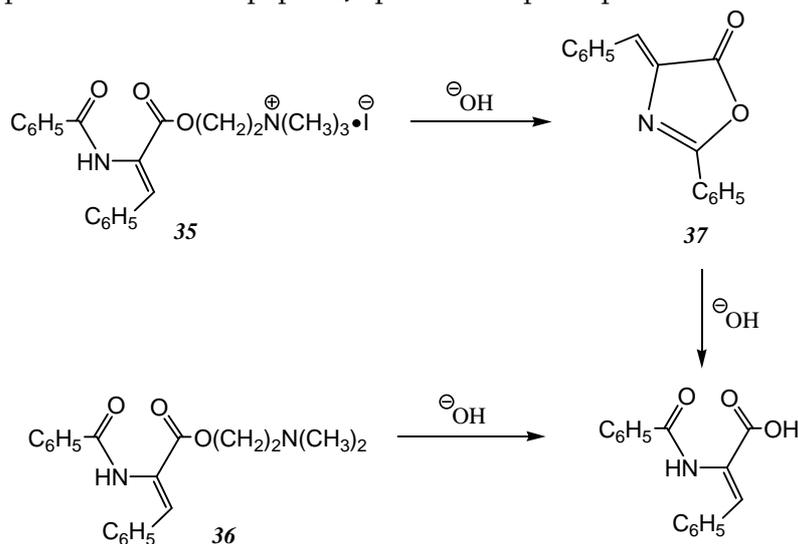


30 $R_1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ **31** $R_2 = \text{Et}, i\text{-Bu}, t\text{-Bu}, \text{Bzl}$

Реакция N-замещенных α,β -дегидропептидов, содержащих в C-конце остаток γ -аминомасляной кислоты (**32**), с реагентом **31** ($R = \text{Et}$) при комнатной температуре протекает с образованием смеси этилового эфира пептида **33** и N-замещенного лактама **34**. При проведении реакции в условиях кипячения из реакционной смеси в основном выделен соответствующий оксазолон **1** [28].

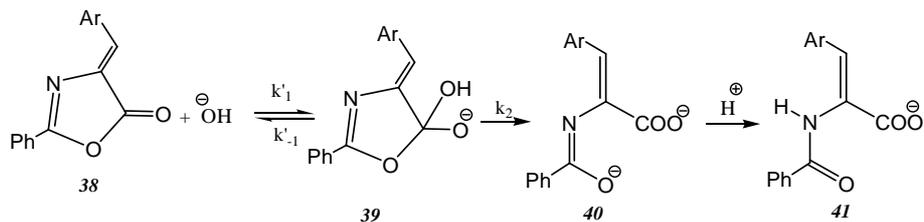


Установлено [29], что как щелочной гидролиз, так и сольволиз йодметилата 2-(диметиламино)этилового эфира N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (**35**), в отличие от третичного аминоэфира **36**, протекает через образование оксазолонa **37**.



Исследована [30] взаимосвязь щелочного гидролиза – реакционной способности – структуры – спектральных данных (Z)-4-арилиден-2-фенил-5(4H)-оксазолонов (**38**). Определены коэффициенты скорости и параметры активации щелочного гидролиза оксазолонов **38** в 70% водном диоксане. Полученные данные свидетельствуют о том, что эта реакция первого порядка как по отношению к оксазолону, так и к основанию. Продуктами реакции являются соответствующие N-бензоил- α,β -дегидроаминокислоты (**41**). Механизм реакции включает присоединение

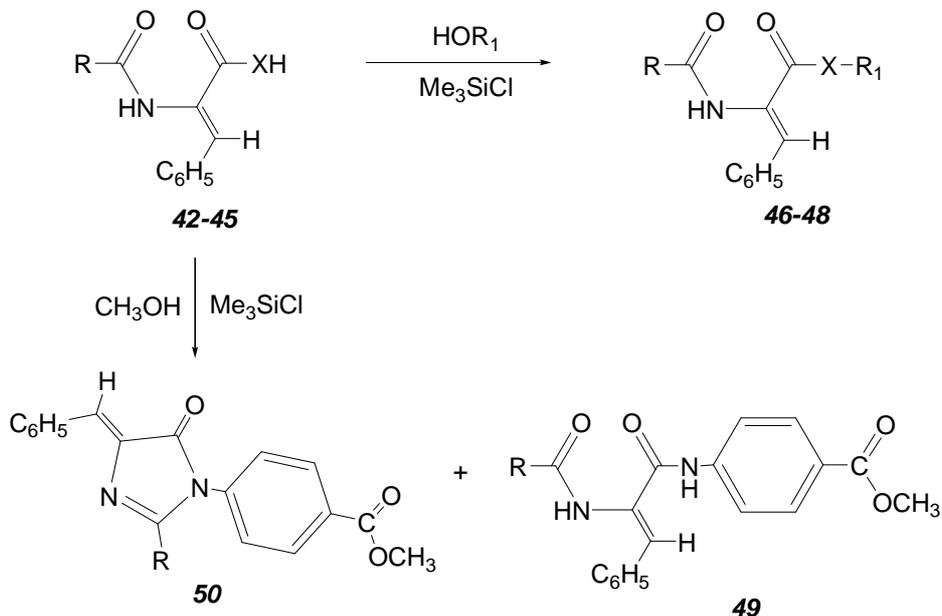
гидроксильного аниона к карбонильной группе оксазолон с последующим расщеплением образованного аниона **39** в энولات **40**. Определяющей скоростью реакции стадией является первая.



Статистические данные линейной корреляции между коэффициентами скорости и константами заместителей, а также ИК и ЯМР спектральные данные показывают, что константы скорости щелочного гидролиза оксазолонов **38** удовлетворительно коррелируются с константами заместителей, введенных в ароматическое кольцо 4-арилиденового остатка (**38** Ar).

В последние годы широкое применение в органическом синтезе нашли такие силилирующие агенты, как триметилхлорсилан (ТМХС) или 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (ГМДС) [31]. Нами исследованы реакции различных производных α,β -дегидроаминокислот как с ТМХС, так и с ГМДС [32-39].

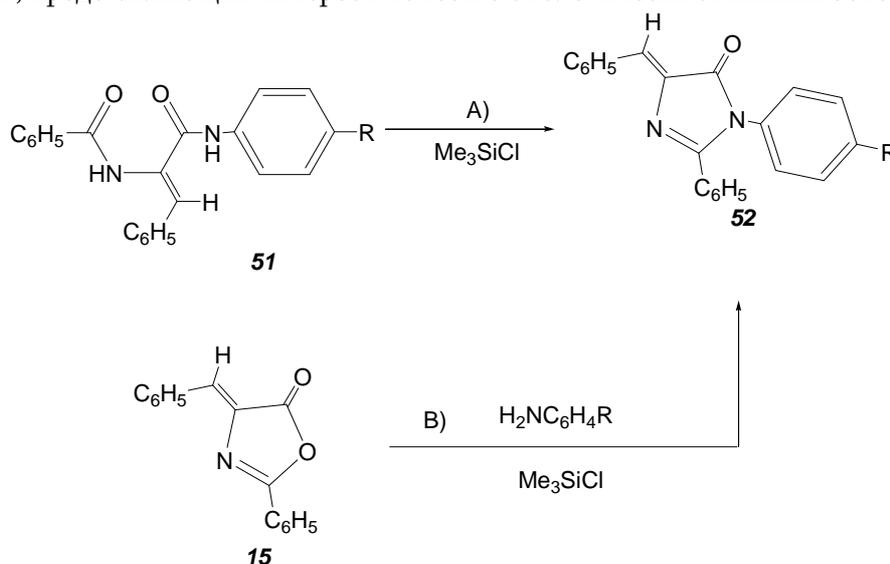
Известно [40,41], что ТМХС способствует реакции этерификации карбоновых кислот. В связи с этим нами исследована возможность применения ТМХС для синтеза эфиров N-замещенных α,β -дегидроаминокислот и пептидов (**42-45**).



42) R= C₆H₄NO₂(3) X= O; **43)** C₆H₄NO₂(3), X= NHCH₂COOH; **44)** C₆H₄NO₂(3), X= NH(CH₂)₅COOH; **45)** R= C₆H₅ X= NHC₆H₄COOH-4; **46)** C₆H₄NO₂(3), X= O, R₁= CH₃; **47)** C₆H₄NO₂(3), X= NHCH₂COO, R₁= C₂H₅; **48)** C₆H₄NO₂(3), X= NH(CH₂)₅COO, R₁= C₂H₅; **49, 50)** R= C₆H₅.

Показано, что в присутствии 3 эквивалентов ТМХС N-(3-нитробензоил)-(-,(-дегидрофенилаланин (**42**) в метаноле образует ожидаемый эфир **46** с выходом 57%. В аналогичных условиях в этаноле пептиды **43** и **44** не приводят к желаемым продуктам **47** и **48**. Однако в присутствии 10 эквивалентов ТМХС этерификация пептидов **42** и **43** приводит к хорошим результатам. Реакция же N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил-*l*-аминобензойной кислоты (**45**) в присутствии 10 эквивалентов ТМХС при комнатной температуре приводит к образованию смеси эфира **49** и 1-(4-метоксикарбонилбензол)-2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон (**50**) в соотношении 1:1,6, соответственно. В условиях кипячения образуется имидазолон **50**. Тот же продукт выделен при кипячении метанольного раствора эфира **49** и ТМХС. Очевидно, что в случае пептида **45** в присутствии ТМХС в метаноле происходят как этерификация карбоксильной группы, так и циклизация α,β -дегидроаминокислотного остатка.

Факт дегидратации пептида **45** в присутствии ТМХС в 5-имидазолон нами был применен для создания нового метода синтеза 1,2,4-тризамещенных 5-имидазолонов – веществ, представляющих интерес в качестве биологически активных объектов.

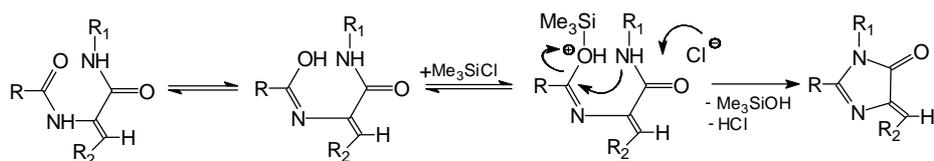


R= H; COOH; H; COOC₂H₅; CH₃; OCH₃

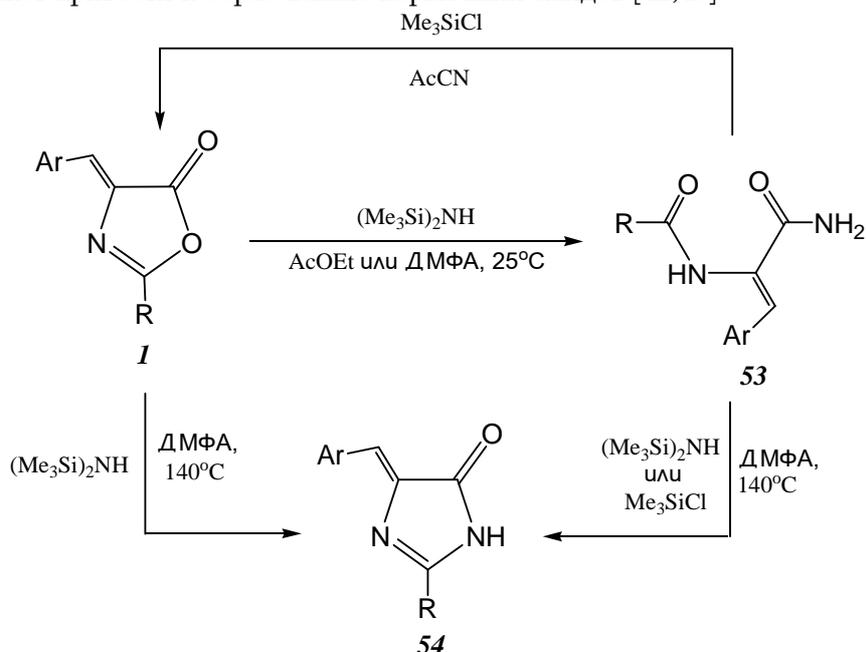
С целью предотвращения реакции этерификации в качестве растворителя вместо спирта был выбран полярный апротонный растворитель – ДМФА. Исследовано

влияние температуры и времени кипячения реакционной смеси на выход имидазолон. На основании полученных данных предложены оптимальные условия синтеза 1,2,4-тризамещенных 5-имидазолонов (**52**). Отметим, что взаимодействие оксазолон **15** с ариламинами в ДМФА приводит к образованию ариламидов **51**. Полученный результат дает основание предположить, что синтез 2-имидазол-5-онов **52** можно осуществить также исходя из оксазолон **15** и ариламина в присутствии ТМХС (метод Б). Установлено, что метод Б также приводит к целевым продуктам **52**, однако со сравнительно более низкими выходами.

Наблюдаемый процесс образования 5-имидазолонов **52** из ариламидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (**51**) в присутствии ТМХС можно представить следующей схемой:



В реакциях с производными карбоновых кислот (ангидриды, хлорангидриды) ГМДС может привести к образованию первичных амидов [42,43].

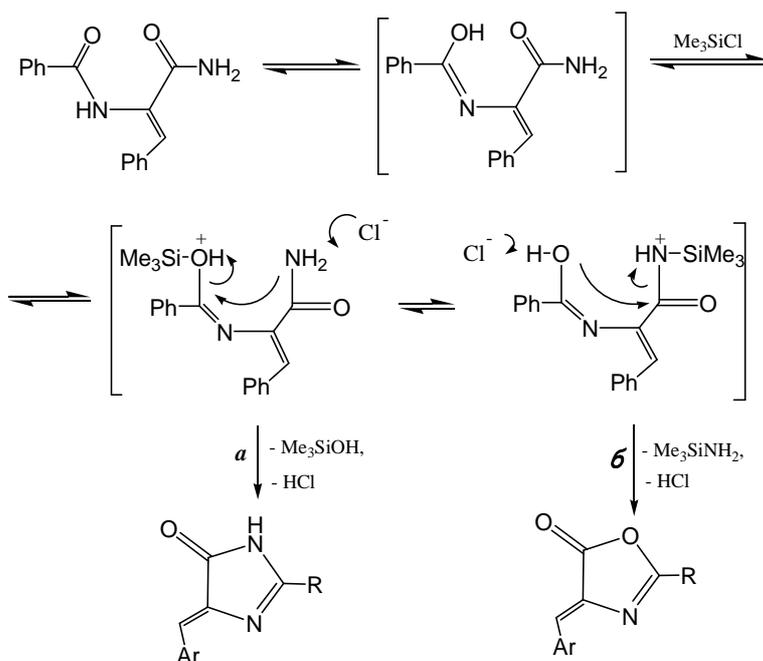


В связи с этим нами была изучена реакция ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов (**1**) с ГМДС. Установлено, что взаимодействие оксазолон **1** и ГМДС в соотношении 1:3 в этилацетате, ацетонитриле или ДМФА при комнатной температуре приводит к образованию первичных амидов N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (**53**). Показано, что наилучшие результаты получаются при проведении реакции в

этилацетате. В ДМФА и ацетонитриле выходы соединения **53** сравнительно низки. Однако в ДМФА, наряду с первичным амидом **53**, образуется (7% 2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон (**54**), выход которого увеличивается до 84% при кипячении реакционной смеси в течение 1 ч. В связи с этим синтез 2,4-дизамещенных имидазол-5-онов (**54**) осуществлен из соответствующих ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов и ГМДС в соотношении 1:3 в ДМФА при кипячении.

Синтез 5-имидазолонов реакцией ненасыщенных 5-(4Н)-оксазолонов и ГМДС может протекать через первичные амиды. В пользу этого свидетельствует факт образования 5-имидазолон **54** при кипячении амида **53** с ГМДС в ДМФА. Полученные данные дают основание предположить, что взаимодействие ГМДС с амидом **53** протекает через силилирование последнего. С целью уточнения этого предположения исследована реакция амида **53** с ТМХС. Установлено, что при проведении реакции амида **53** с Me_3SiCl в соотношении 1:3 в ДМФА при кипячении получается смесь 5-имидазолон **54** и 5-оксазолон **1** в соотношении 4,7:5,3. При проведении реакции в ацетонитриле единственным продуктом является оксазолон **1**.

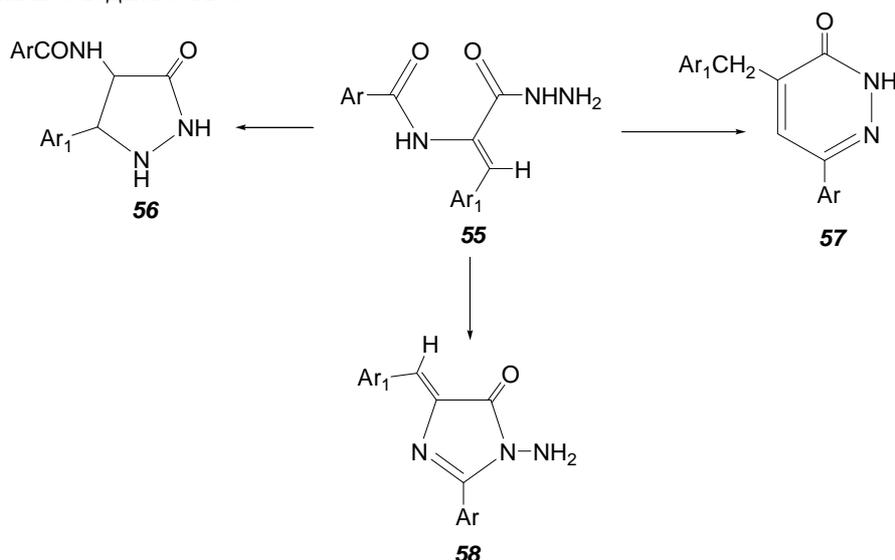
Образование имидазолон **54** и оксазолон **1** в реакции первичного амида **13** с ТМХС можно объяснить следующей схемой:



Исходя из данных, полученных при проведении реакции в ДМФА и ацетонитриле, можно заключить, что в ДМФА реакция протекает по обоим путям, а в ацетонитриле – исключительно по пути б.

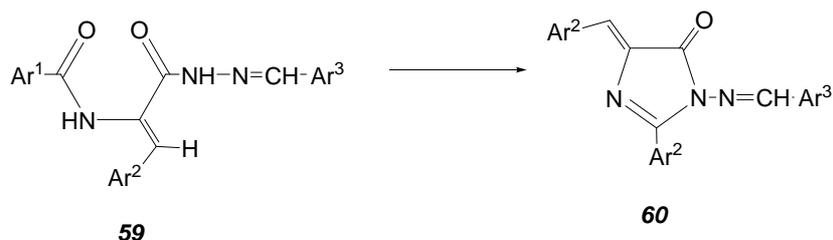
Дегидратация гидразидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (**55**) в зависимости от условий реакции протекает по-разному.

По данным Н. Кочеткова и соавторов [44], эти соединения при нагревании образуют 4-ациламино-3-пиразолины (**56**), по данным же [45], в присутствии щелочи они циклизируются в соответствующие 3,5-дизамещенные 6-оксо-1,2,4-триазины (**57**). В работе [46] установлено, что гидразид N-бензоил α,β -дегидрофенилаланина (**55** Ar=Ar₁=C₆H₅) в толуоле при азеотропной отгонке воды образует смесь соединений **56**, **57** (Ar=Ar₁=C₆H₅) и 1-амино-2-фенил-4-бензили-денимидазол-5-она (**58** Ar=Ar₁=C₆H₅), с выходом последнего 11%.

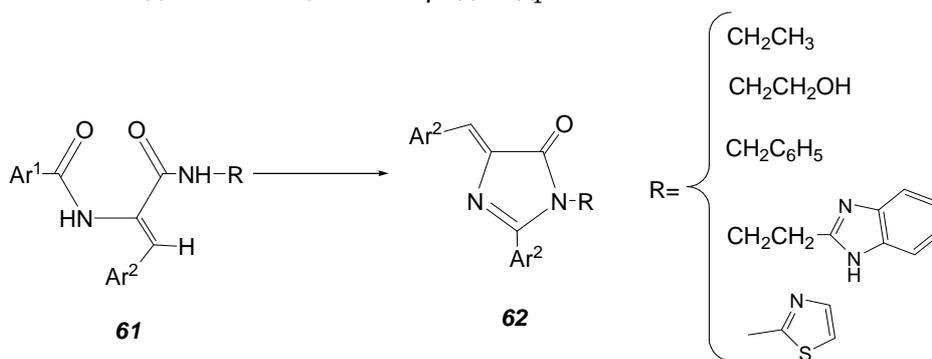


Исходя из вышеприведенных данных о дегидратирующих свойствах ГМДС нами исследовано взаимодействие с ним гидразидов **55**. Показано, что в результате реакции образуются 1-амино-2-арил-4-арилиденимидазол-5-оны (**58**) с высокими выходами [39]. Согласно полученным данным, взаимодействие гидразидов (α,β -дегидроаминокислот **55** с ГМДС в ДМФА протекает без побочного образования соединений типа **56** или **57**.

В работах [46,47] синтез 1-арилметиленамино-4-арилметилена-2-фенилимидазол-5-онов (**60**) осуществлен циклизацией арилметиленигидразидов N-бензоил- α,β -дегидроаминокислот (**59**) под действием кислых агентов. Нами показано, что к образованию имидазолонов типа **60** приводит также реакция арилметилгидразидов **59** с ГМДС.



ГМДС применен нами также для циклизации в соответствующие 5-имидазолонны **62** различных амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **61**.



Фармакологические свойства производных α,β -дегидроаминокислот

Фармакологические свойства производных α,β -дегидроаминокислот и пептидов изучены в биологическом отделе ИТОХ НАН РА (под руководством к.б.н. Джагацпанян И.А., к.м.н. Герасимян Дж.А., д.б.н. Власенко Э.В.), в Институте экспериментальной биологии НАН РА (под руководством академика НАН РА Карагеяна К.Г.) и в Институте биотехнологии (под руководством д.х.н. Алебяна Г.П.).

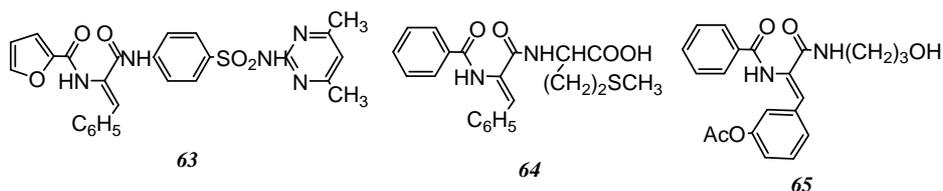
По данным фармакологических испытаний, значительная часть синтезированных амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **6** и пептидов **10** на 18-66% подавляет анальгетическое действие морфина [15,16,39]. Проведенные противосудорожные исследования подтверждают, что ряд N-замещенных α,β -дегидропептидов **10** представляет интерес при конструировании соединений, угнетающих эффект коразола [15,16]. Противосудорожные свойства проявляют также 1-арил-2,4-дизамещенные 5-имидазолонны **4**, в то время как их нециклические аналоги **5** лишены активности.

Диалкиламиноалкиловые эфиры N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **11** и пептидов **19**, а также их амиды **29** активны по отношению к холинергической системе. В отличие от их насыщенных аналогов эти вещества являются ингибиторами как ацетилхолинэстеразы, так и бутирилхолинэстеразы [11,12]. При этом, если

аминоэфиры N-замещенных α,β -дегидроаминокислот более специфичны по отношению к бутирилхолинэстеразе, то их пептидные аналоги, содержащие в C-конце остаток *l*-аминобензойной кислоты (**19**) – производные новокаина, сравнительно более специфичны по отношению к ацетилхолинэстеразе [20].

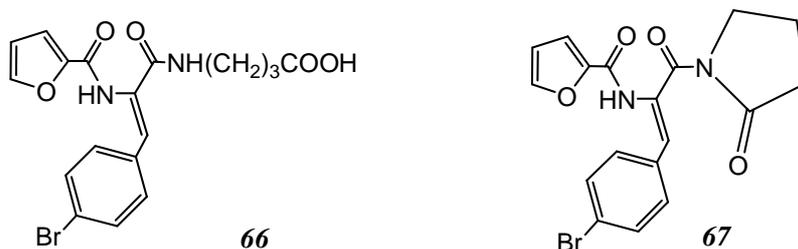
Диалкиламиноалкиловые эфиры **11** и их четвертичные аммониевые соли проявляют выраженную холинолитическую и местноанестезирующую активности [5,6].

Изучение антибактериальных свойств производных ДАК в отношении грамположительных стафилококков (st-91, st-209, st-6832) и грамотрицательных штаммов (*E.coli*. 2.055, Flex-6858) показало, что из ряда сульфаниламидов **18** только соединение **63** проявляет слабую антибактериальную активность по отношению к указанным штаммам.



Из дипептидов типа **10** и амидов **6** исследовано более 60 соединений, из которых умеренную антибактериальную активность по отношению к st-209 проявили соединения **64** и **65**.

Согласно результатам испытаний, проведенных в Институте экспериментальной биологии [48-50], N-бензоил-О-изопропил- α,β -дегидротирозил- γ -аминомасляная кислота (**26**) приводит к заметной активации процесса фосфатидогенеза, преимущественно фосфатидилхолинов (ФХ). В присутствии соединения **26** возрастание уровня ФХ на более чем 100% говорит об участии этого соединения в качестве источника свободного холина. Соединение **26** способствует также нормализации свертывающей системы крови при остром крупноочаговом инфаркте миокарда у белых крыс. Опытами на белых крысах установлено, что N-фууроил-*l*-бром-(-дегидротирофенилаланил- γ -аминомасляная кислота (**66**) улучшает кровоток в мозгу и проявляет умеренную седативную активность. Аналогичный эффект наблюдается также у N-(N-фууроил-*p*-бромкоричноил)-лактама (**67**).



На основании найденных закономерностей связи структура – активность диалкиламиноалкиловых эфиров N-замещенных α,β -дегидроаминокислот предложена модель взаимодействия холиномиметических соединений с N-холинорецептором [51].

Таким образом, предложены новые методы синтеза некоторых производных ДАК и показана пригодность остатков α,β -дегидроаминокислот в качестве строительных блоков при конструировании физиологически активных соединений.

α,β -ԴԵԶԻԴՐԱԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ ԵՎ ՊԵՊՏԻՆԵՐԻ ՀԻՄՔԻ ՎՐԱ ԿԵՆՍԱԲԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ

Աշխատանքում քննարկվում են α,β -դեհիդրաամինաթթուների մի շարք ածանցյալների (ամիդների, պեպտիդների, էստերների, իմիդազոլոնների և այլն) սինթեզին և քիմիական ու կենսաբանական հատկություններին վերաբերվող տվյալներ:

SYNTHESIS of BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES on the BASE of α,β -DEHYDROAMINO ACIDS and PEPTIDES

V. O. TOPUZYAN

In This review discussed new synthetic routes, chemical and biological properties of the some derivatives of the α,β -dehydroamino acids (amides, esters, imidazolones) and peptides.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Mukerjee A.K., Kumar P.* // Heterocycles, 1981, v.16, №11, p. 1995.
- [2] *Schmidt U., Lieberknecht A., Wild J.* // Synthesis, 1988, p.159.
- [3] *Топузян В.О., Несунц Н.С.* // Успехи химии, 1993, v.62, №1, p.55-69.
- [4] *Топузян В.О., Мнджоян О.Л.* // Успехи химии, 1981, т.50, вып.12, с.2198.
- [5] *Топузян В.О., Герасимян Дж.А., Эдилян А.С., Мнджоян О.Л.* // Хим.-фарм. ж., 1986, №6, с. 675.
- [6] *Топузян В.О., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Э.В., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З.* // Хим.-фарм. ж., 1995, т.29, №3, с. 42.
- [7] *Топузян В.О., Несунц Н.С.* // Хим.-фарм. ж., 1994, т.28, №9, с. 54.
- [8] *Несунц Н.С., Топузян В.О.* // Арм. хим. ж., 1991, т.44, N7-8, с. 454.
- [9] *Несунц Н.С., Топузян В.О.* // Арм. хим. ж., 1992, т.45, №3-4, с. 221.
- [10] *Топузян В.О., Несунц Н.С.* А.с. №1699996 (СССР) // Б.И. 1991, №47.
- [11] *Григорян А.А., Амбарцумян А.А., Мкртчян М.В., Топузян В.О., Алебян Г.П.* // Биол. ж. Армении, 2005, т.57, №1-2, с. 3.

- [12] Григорян А.А., Амбарцумян А.А., Мкртчян М.В., Топузян В.О., Алебян Г.П., Асатрян Р.П. // Хим.-фарм. ж., 2006, т.40, №3, с. 18.
- [13] Алексанян М.С., Карапетян А.А., Стручков Ю.Т., Топузян В.О., Несунц Н.С. // Хим. Ж. Армении, 1993, т.46, No 1-2, с.70.
- [14] Топузян В.О., Овсепян М.С., Мкртчян М.В., Оганесян А.А. // Хим. ж. Армении, 2005, т.58, №1-2, с. 91.
- [15] Топузян В.О., Несунц Н.С., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Э.В., Пароникян Р.В., Мнджоян О.Л. // Хим.-фарм. ж., 1992, т.26, №7-8, с. 31.
- [16] Топузян В.О., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Э.В., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З. // Хим.-фарм. ж., 1995, т.29, №3, с. 42.
- [17] Оганесян А.А., Хачванкян Г.Ю., Мкртчян М.В., Топузян В.О. // "Химическая наука Армении на пороге XXI века", тезисы докладов. Ереван, 2000, с.107.
- [18] Топузян В.О., Оганесян А.А., Хачванкян Г.Ю., Мкртчян М.В. // 1^{ая} Всероссийская конференция по химии гетероциклов. 19-23 сентября. Суздаль 2000, с.387.
- [19] Топузян В.О., Оганесян А.А., Мкртчян М.В., Хачванкян Г.Ю., Овсепян М.С., Паносян Г.А. // Хим.ж. Армении, 2004, т.57, №1-2, с. 119.
- [20] Григорян А.А., Амбарцумян А.А., Мкртчян М.В., Топузян В.О., Алебян Г.П., Оганесян А.А., Овсепян М.С. // Биотехнология, 2005, №4, с. 59.
- [21] Топузян В.О., Оганесян А.А., Мкртчян М.В., Овсепян М.С., Мамян С.С. // Хим.ж. Армении, 2005, т.58, №3, с. 105.
- [22] Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю., Котоликян А.С., Паносян Г.А. // ЖОрХ, 2001, т.37, вып. 3, с. 379.
- [23] Danagulyan G., Nersisyan A., Boyakhchyan A., Danagulyan A., Topuzyan V., Mkrtchyan M., Muradyan R., Arsenyan F. // 5th Joint meeting on Medicinal chemistry, 2007, Book of abstracts, p.79.
- [24] Топузян В.О. // Вестник медицинского института им.Меграбяна, 2006, т.2, с.20.
- [25] Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю. // ЖОрХ, 1993, т.29, вып.1, с. 212.
- [26] Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю. // Хим.ж. Армении, 2000, т.53, №1-2, с. 81.
- [27] Topuzyan V., Khachvankyan G., Mkrtchyan M., Karapetyan H. // 12 th Symposium on Chemistry of Heterocyclic Compounds and 6 th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry. Brno, Czech Republic, September 1-4, 1996, p.C20.
- [28] Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю., Котоликян А.С., Тамазян Р.А., Паносян Г.А. // 1^{ая} Всероссийская конференция по химии гетероциклов. 19-23 сентября. Суздаль 2000, с.386.
- [29] Топузян В.О., Несунц Н.С. // Хим.ж. Армении, 2003, т.56, №4, с. 45.
- [30] Bowden K., Perjessy A., Benko J., Fabian W.M.F., Kolthmair E., Melikian G.S., Hritzova O., Levia K., Vollarova O., Topuzzian V.O., Kirakjossian N., Nissinen M. // J. Chem.Res. (M), 2002, p. 720.
- [31] Vorbruggen H. // Acc.Chem.Res., 1995, v.28, p.509.
- [32] Оганесян А.А. // Информационные технологии и управление, 2003, №4, с. 199.
- [33] Арутюнян Л.Г. // Информационные технологии и управление, 2004, №1, с. 185.
- [34] Топузян В.О., Арутюнян Л.Г. // Информационные технологии и управление, 2004, №1, с. 68.
- [35] Топузян В.О., Оганесян А.А., Паносян Г.А. // ЖОрХ, 2004, т.40, №11, с.1692.

- [36] *Топузьян В.О., Оганесян А.А., Мкртчян М.В., Арутюнян Л.Г., Казанчян М.М., Овсепян М.С.* // Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения А.Х. Коста. Москва 17-21 октября, 2005. Сборник тезисов, с.У40.
- [37] *Topuzyan V.O., Hovhannesyan A.A., Mkrтчyan M.V., Hovsepyan M.S., Harutyunyan L.H., Khazanjan M.M.* // Proceedings of the international conference «Advanced biotechnology: perspectives of development in Armenia» Republic of Armenia, Tsakhkadzor, July 12-14 2006. Yerevan, 2006, p. 60.
- [38] *Topuzyan V.O., Ghazanjan M.M., Hovhannesyan A.A., Mkrтчyan M.V., Hovsepyan M.S., Paronikyan R.G., Djaghatspanyan I.A.* // Chemistry of nitrogen containing heterocycles. in International conference. Kiev October 2-4, 2006, p.151
- [39] *Топузьян В.О.* // Вестник медицинского института им.Меграбяна, 2007, т.3, с.137.
- [40] *Nakao R., Oka K., Fukumoto T.* // Bull.Chem.Soc.Japan, 1981, v.54, p.1267.
- [41] *Brook M.A., Chan T.H.* // Synthesis, 1983, p.201.
- [42] *Pellegata R., Italia A., Villa M.* // Synthesis, 1985, p.517.
- [43] *Басенко С.В., Воронков М.Г.* // ЖОХ, 2004, т.74, с.545.
- [44] *Будовский Э.И., Чжан Чжи-цин, Кочетков Н.К.* // ЖОХ, 1961, т. 32, с. 1279.
- [45] *Nalera K., Bekarek V., Slouka J.* // J.Prakt.Chem., 1972, v. 314, p. 851.
- [46] *Будовский Э.И., Хомутов Р.М., Карпейский М.Я., Северин Е.С., Кочетков Н.К.* // ЖОХ, 1960, т. 30, с. 2569.
- [47] *Nalera K., Zednikova G., Marek J., Travnicek Z.* // Monach. Chem., 1999, v. 130, p. 471.
- [48] *Овакимян С.С., Джанполадян Е.Г., Топузьян В.О., Киракосян Н.А., Овсепян Л.М., Карагезян К.Г., Казарян Г.С., Карагезян М.К.* // X Международная конференция по химии органических и элементоорганических пероксидов. Тезисы докладов, Москва, 1998, с. В29.
- [49] *Карагезян К.Г., Топузьян В.О., Овакимян С.С., Джанполадян Е.Г., Киракосян Н.А., Овсепян Л.М., Карагезян М.К.* // IV Съезд по радиационным исследованиям. Тезисы докладов, Москва, 2001, т.2, с.450.
- [50] *Карагезян К.Г., Топузьян В.О., Мелик-Оганджян Р.Г., Овнаниян К.О., Элбакян Г.В., Джанполадян Е.Г., Овакимян С.С., Захарян А.С., Данилова Л.Л.* // Современные аспекты реабилитации в медицине. Материалы I Международной конференции. Ереван, 2003, с.171.
- [51] *Топузьян В.О.* Взаимосвязь химическая структура – биологическая активность. Сборник трудов. Ереван, 1997, с. 199.