

**СКРИНИНГ И ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ  
СТРУКТУРА – АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ  
В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АРИЛПИРРОЛИДИНОВ**

С. П. ГАСПАРЯН, Г. К. АРУТЮНЯН, М. В. АЛЕКСАНИН, **А. О. МАРТИРОСЯН**,  
Дж. А. АВАКИМЯН, А. Г. АРАКЕЛЯН и Г. М. СТЕПАНИН

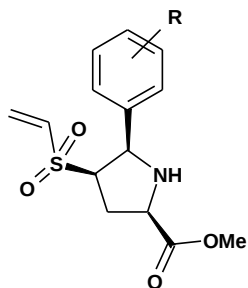
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения  
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 6 VI 2016

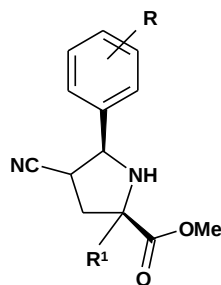
Изучена связь между структурой и антибактериальной активностью синтезированных ранее 2-арилпирролидинкарбонитрилов и соответствующих карбоксамидо- и аминометильных производных. Согласно данным исследований антибактериальной активности, наиболее активными являются 5-аминометил-5-арил-2-пирролидиноны в отношении всех использованных микроорганизмов. Среди всех исследованных соединений, содержащих аминные, нитрильные и амидные группы, наблюдалось уменьшение активности в указанном ряду соединений. Установлено также, что в отличие от 5-членных циклических соединений 4-членные циклические производные малоактивны или вовсе лишены активности.

Библ. ссылок 14.

Пирролидиновый цикл является важным структурным фрагментом многих биологически активных соединений, как, например, нейропротектора кайтоцефалина и противоопухолевого препарата – биоксаломицина  $\beta 2$ , а также природной аминокислоты — *L*-пролина [1]. В литературе имеются сообщения, посвященные выявлению и исследованию *in vitro* ингибирующей активности *cis*-5-фенилпролинов (синтезированных реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения соответствующих дипольрофилов к азометиновым илидам) по отношению к сортазе *A* золотистого стафилококка [2]. Кроме того, ряд *cis*-5-арилпролинов проявляет ингибирующую активность по отношению к тромбину (фактору IIa) [3], а некоторые *N*-замещенные *cis*-5-гетероарилпролины – ингибирующие свойства к вирусу гепатита С [4].



R = H, F



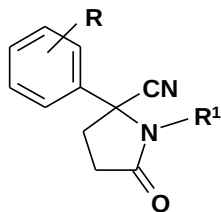
R = H, F, Cl; R<sup>1</sup> = H, Me

С другой стороны, известны  $\beta$ -лактамные антибиотики как химиотерапевтические средства, обладающие широким спектром биологического действия. Согласно литературным данным, различные природные и синтетические моноциклические  $\beta$ -лактамы, в зависимости от характера заместителей азетидинового кольца, проявляют высокую биологическую, в частности антибактериальную активность [5].

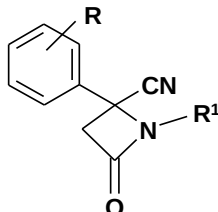
Учитывая широкое фармакологическое действие и используемость  $\beta$ -лактамных соединений, на наш взгляд, представлял интерес синтез соответствующих 2-арил-4-оксо-2-азетанкарбонитрилов, исследование их биологических свойств и сравнение с таковыми 2-арил-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрилов.

Ранее нами был разработан новый метод получения производных 2-фенилпролина, заключающийся в синтезе соответствующих производных фенилглицина и их внутримолекулярной циклизации в условиях межфазного катализа (МФК) [6,7]. С целью изыскания антибактериальных препаратов среди аналогов пролина в настоящей работе осуществлены биологические исследования синтезированных нами производных 2-арилпирролидинов, изучение взаимосвязи структура – активность и выявление фрагментов, ответственных за проявляемую активность. Эти исследования, на наш взгляд, позволили бы прогнозировать и сконструировать высокоактивные препараты этого класса соединений.

В качестве исходных соединений нами были использованы бензальдегид и его замещенные аналоги. Взаимодействием последних в кислой среде с цианидом натрия и различными первичными аминами (ароматическими, бензил- и циклогексиламинами) были получены производные ацетонитрила, подвергнутые далее ацилированию хлорангидридами как 3-хлорпропионовой, так и монохлоруксусной кислот. Последующая внутримолекулярная циклизация в условиях МФК приводят к 2-арил-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрилам **1-22** и 2-арил-4-оксо-2-азетанкарбонитрилам **23-37** [8-12].



1 - 22

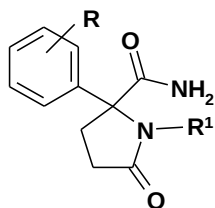


23 - 37

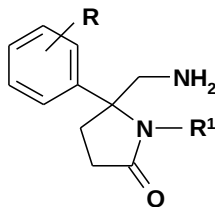
R=H, R<sup>1</sup>=Ph (1); R=H, R<sup>1</sup>=Bn (2); R=H, R<sup>1</sup>=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3,23); R=H, R<sup>1</sup>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4,24); R=H, R<sup>1</sup>=2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (5); R=H, R<sup>1</sup>=циклогексил (6); R=4-Br, R<sup>1</sup>=Ph (7); R=4-Br, R<sup>1</sup>=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (8); R=4-Br, R<sup>1</sup>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (9); R=4-Br, R<sup>1</sup>=2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (10); R=2,6-Cl<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (11); R=4-MeO, R<sup>1</sup>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (12); R=3,4-(MeO)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (13); R=3,4-(MeO)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (14); R=3,4-(MeO)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=циклогексил (15); R=4-*iso*-PrO, R<sup>1</sup>=Ph (16); R=4-*iso*-PrO, R<sup>1</sup>=3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (17); R=4-BnO, R<sup>1</sup>=Bn (18,25); R=4-BnO, R<sup>1</sup>=3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (19); R=4-BnO, R<sup>1</sup>=циклогексил (20); R=2-BnO, R<sup>1</sup>=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (21,26); R=2-BnO, R<sup>1</sup>=циклогексил (22); R=4-MeO, R<sup>1</sup>=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (27); R=4-MeO, R<sup>1</sup>=2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (28); R=4-BnO, R<sup>1</sup>=Ph (29); R=4-BnO, R<sup>1</sup>=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (30); R=4-BnO, R<sup>1</sup>=2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (31); R=4-BnO, R<sup>1</sup>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (32); R=4-BnO, R<sup>1</sup>=2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (33); R=2-BnO, R<sup>1</sup>=Ph (34); R=2-BnO, R<sup>1</sup>=2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (35); R=2-BnO, R<sup>1</sup>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (36); R=2-BnO, R<sup>1</sup>=2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (37).

С целью введения в 2-арил-5-оксо-2-пирролидиноное кольцо новых фармакофорных групп осуществлены гидролиз и гидрирование синтезированных карбонитрилов. Сернокислотным гидролизом пирролидинкарбонитрилов в условиях охлаждения синтезированы карбоксамиды **38-41** [8].

Аминометилпроизводные **42-50** синтезированы гидрированием соответствующих 2-арил-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрилов разработанной нами восстанавливающей системой NaBH<sub>4</sub> – полиэтиленгликоль – CoCl<sub>2</sub> в хлористом метиле в соотношении карбонитрил:CoCl<sub>2</sub>:ПЭГ–300:NaBH<sub>4</sub> – 1:0.2:1:5 [10,11].



38 - 41

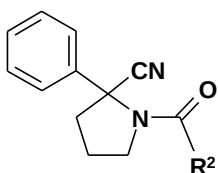


42 - 50

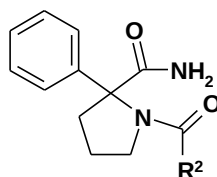
R=H, R<sup>1</sup>=Ph (38,42); R=H, R<sup>1</sup>=Bn (39,43); R=H, R<sup>1</sup>=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (40); R=H, R<sup>1</sup>=4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (41); R=2,6-Cl<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (44); R=3,4-

(MeO)<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=циклогексил (**45**); R=4-*iso*-PrO, R<sup>1</sup>=Ph (**46**); R=4-*iso*-PrO, R<sup>1</sup>=3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**47**); R=4-BnO, R<sup>1</sup>=3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**48**); R=2-BnO, R<sup>1</sup>=4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**49**); R=2-BnO, R<sup>1</sup>=циклогексил (**50**).

С целью синтеза производных 2-фенилпролина **51-58** гидрохлорид 2-((хлоропропил)амино)-2-фенилацетонитрил ацилирован хлорангидридами замещенных бензойных и фуранкарбоновых кислот. Далее полученные соединения были подвергнуты внутримолекулярной циклизации в условиях МФК [6,8,12]. Пирролидинкарбонитрилы **54,55,57** вышеприведенным методом также были переведены в соответствующие карбоксамиды **59-61** [8].



**51 - 58**



**59 - 61**

R<sup>2</sup>=Me (**51**); R<sup>2</sup>=Ph (**52**); R<sup>2</sup>=4-BuOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**53**); R<sup>2</sup>=2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**54**); R<sup>2</sup>=фурил (**55**); R<sup>2</sup>=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**56,59**); R<sup>2</sup>=2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**57,60**); R<sup>2</sup>=4-MeO-3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**58,61**).

Антибактериальную активность изучали по методу "диффузии в агаре" при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [13]. В экспериментах использованы грамположительные стафилакокки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1, 93, 25923) и грамотрицательные палочки (*Eberthella typhi* 79, *Shigella dysenteriae* Flexneri 6858, *Echerichia Coli* 055). Растворы испытуемых соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20. Учет результатов проводили по диаметру (d, мм) зоны отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C. В качестве положительного контроля использован лекарственный препарат фуразолидон [14].

Установлено, что среди 61 синтезированных соединений наиболее активными являются 5-аминометил-5-арил-2-пирролидиноны **42-44**, подавляющие рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром d = 18-20 мм, в то время как аминопроизводные **45-50** обладают слабой активностью (d = 10-14 мм).

Слабой антибактериальной активностью (d = 10-14 мм) обладают также соединения **4,8,10,11** из ряда 2-арил-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрилов (**1-22**), соединение **38** — среди 2-арил-5-оксо-2-пирролидинкарбоксамидов (**38-41**) и соединения **53-56** — в ряду 1-арил-2-фенил-2-пир-

ролидинкарбонитрилов (51-58) и 1-ароил-2-фенил-2-пирролидинкарбоксамидов (59-61).

В результате проведенных исследований выявлены некоторые закономерности между химической структурой и антибактериальной активностью веществ. В частности, установлено, что в отличие от 5-членных циклических соединений 4-членные циклические производные малоактивны или вовсе лишены активности. Среди всех исследованных соединений, содержащих аминные, нитрильные и амидные группы, наблюдалось уменьшение активности в следующем ряду заместителей:  $\text{NH}_2 > \text{CN} > \text{C(O)NH}_2$ .

Таким образом, среди исследованных соединений сравнительно высокой антибактериальной активностью обладают 5-аминометил-5-арил-2-пирролидиноны ( $d = 18\text{-}20$  мм), несколько уступая контрольному препарату фуразолидону ( $d = 24\text{-}25$  мм).

## **2-ԱՐԻԼՊԻՐՐՈԼԻՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՀԱՐՔԻ ՄԿՐԻՆԻՆԳ-ԵՎ ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔ – ՆԱԿԱՄԱՆՐԷԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆ ՓՈԽՆԱՐԱՔԵՐՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆ**

**Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ, Գ. Կ. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Մ. Վ. ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ,  
[Ա. Հ. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ], Զ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ,  
Ն. Հ. ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ և Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ**

*Կատարվել է մեր կողմից սինթեզված 2-արիլպիրրոլինկարբոնտրինների, նրանց համապատասխան կարբոքսամիդ- և ամինոմեթիլածանցյալների կառուցվածքի և հակամանրէային հատկությունների միջև կապի ուսումնասիրություն: Ըստ հակամանրէային հատկությունների հետազոտման տվյալների, ամենաակտիվ միացություններ են հանդիսացել 5-ամինոմեթիլ-5-արիլ-2-պիրրոլինոնները, որոնք ցուցաբերել են արտահայտված ակտիվություն կիրառված բոլոր միկրոօրգանիզմների հանդեպ: Ամինային, նիտրիլ- և ամիդային խմբեր պարունակող սինթեզված բոլոր միացությունների շարքում նկատվել է ակտիվության անկում ըստ նշված խմբերի հաջորդականության: Հաստատվել է նաև, որ ի տարբերություն 5-անդամանի ցիկլիկ միացությունների 4-անդամանի ցիկլիկ ածանցյալներն օժտված են թույլ ակտիվությամբ կամ ընդհանրապես ակտիվություն չունեն:*

## **SCREENING AND STUDY OF STRUCTURE – ANTIBACTERIAL ACTIVITY RELATIONSHIP IN THE SERIES OF 2-ARYLPYRROLIDINE**

**S. P. GASPARYAN, G. K. HARUTYUNYAN, M. V. ALEXANYAN,  
[A. H. MARTIROSYAN], J. A. AVAKIMYAN,  
H. H. ARAKELYAN and H. M. STEPANYAN**

The Scientific and Technological Centre of Organic and  
Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry  
26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia  
E-mail: g\_sahak@yahoo.com

The relationship between structure and antibacterial activity of the synthesized 2-arylpyrrolidinedicarbonitriles and their corresponding carboxamido- and aminomethyl-

derivatives is studied. Investigation of antibacterial activity showed that the most active compounds are 5-aminomethyl-5-aryl-2-pyrrolidinones, which exhibit a moderate antibacterial activity against all the microorganisms used. Among all synthesized compounds containing amine, nitrile and amide groups, the decrease of activity observed in the mentioned row. It was also found that, unlike the 5-membered cyclic compounds 4-membered cyclic derivatives inactive or even devoid of activity.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Garner Ph., Kaniskan H.U., Hu J., Youngs W.J., Panzner M.* // *Org. Lett.*, 2006, v.8, №17, p.3647.
- [2] *Kudryavtsev K.V., Bentley M.L., McCafferty D.G.* // *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, v.17, p.2886.
- [3] *Кудрявцев К.В., Шульга Д.А., Чупахин В.И., Чураков А.В., Дацук Н.Г., Заболотнев Д.В., Зефиоров Н.С.* // *Изв. РАН, Сер. хим.*, 2011, №4, с.671.
- [4] *Martín-Rodríguez M., Nájera C., Sansano J.M., Abel de Cózar, Cossío F.P.* // *Beilstein J. Org. Chem.*, 2011, v.7, p.988.
- [5] *Turos E., Long T.E., Heldreth A., Leslie J.M., Reddy G.S.K., Wang Y., Coates C., Konaklieva M., Dickey S., Lim D., Alonso E., Gonzalez J.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, v.16, p.2084.
- [6] *Мартirosян А.О., Гаспарян С.П., Оганесян В.Е., Мнджоян Ш.Л., Алексанян М.В., Никитченко М.Н., Бабаян Г.Ш.* // *ХГС*, 2000, т.36, №4, с.488.
- [7] *Мартirosян А.О., Оганесян В.Е., Гаспарян С.П., Карапетян А.А., Паносян Г.А., Мартirosян В.О.* // *ХГС*, 2004, т.40, №8, с.1169.
- [8] *Гаспарян С.П., Алексанян М.В., Арутюнян Г.К., Оганесян В.Е., Мартirosян В.В., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Мартirosян А.О.* // *Хим.-фарм.ж.*, 2012, т.46, №6, с.9.
- [9] *Гаспарян С.П.* // *Хим. ж. Армении*, 2014, т.67, №1, с.111.
- [10] *Гаспарян С.П.* // *Хим. ж. Армении*, 2013, т.66, №4, с.655.
- [11] *Гаспарян С.П., Алексанян М.В., Арутюнян Г.К., Оганесян В.Е., Мартirosян А.О., Паносян Г.А.* // *Хим. ж. Армении*, 2014, т.67, №2-3, с.239.
- [12] *Гаспарян С.П.* // *Хим. ж. Армении*, 2011, т.64, №1, с.117.
- [13] *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств/ под ред. А. Н. Миронова и др. М., Медицина, 2012, с. 509.*
- [14] *Машковский М.Д.* *Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 851.*