

**ДИЗАЙН И СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ НЕКОТОРЫХ
АЗОТ- И КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

**А. А. АГЕКЯН, Ж. С. АРУСТАМЯН, А. С. АВАКЯН, С. О. ВАРТАНЯН,
Г. Г. МКРЯН, А. Б. САРГСЯН и Р. Э. МАРКАРЯН**

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

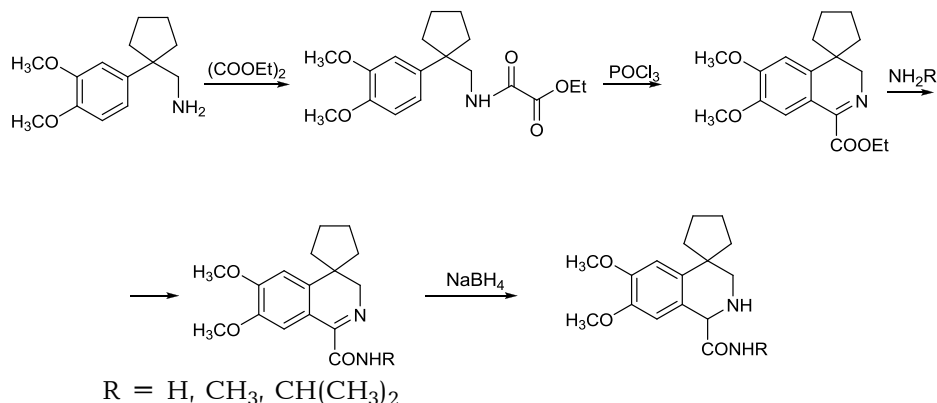
Поступило 31 X 2016

В лаборатории №1 ИТОХ НАН РА на протяжении многих лет ведутся систематические исследования в области функционально замещенных производных азот- и кислородсодержащих гетероциклов, таких, как тетрагидроизохинолин, 1,4-бензодиоксан, изохроман и арилтетрагидропиран. Дизайн и синтез новых соединений, сочетающих в себе наряду с указанными гетероциклическими системами различные фармакофорные фрагменты, основывался на всестороннем и глубоком анализе выявленных при этом определенных закономерностей связи "структура-активность".

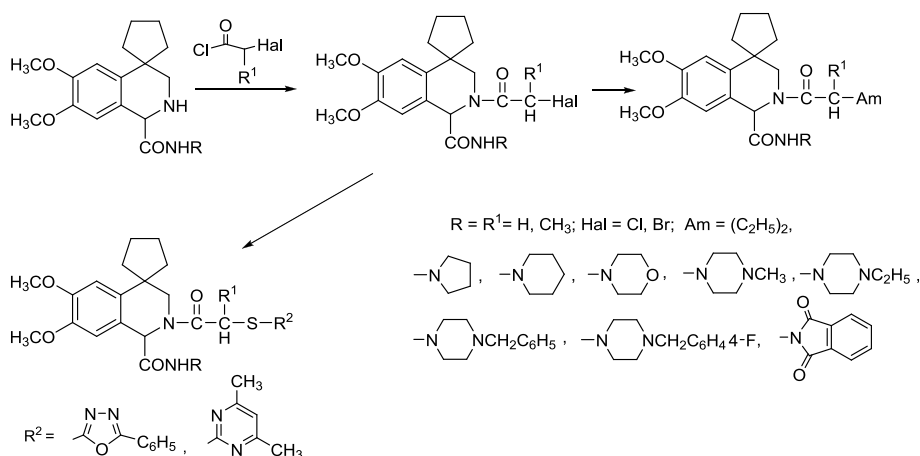
Интерес к вышеуказанным соединениям обусловлен их высокой и разнообразной фармакологической активностью. Среди них обнаружены вещества сердечно-сосудистого действия, спазмолитики (папаверин, но-шпа), аналептики, антикоагулянты, а также антиаритмические, антигликемические, антигипоксические, противосудорожные и противовоспалительные средства [1-8]. С целью выявления новых более эффективных биологически активных веществ в этом ряду нами осуществлены исследования по синтезу разнообразных соединений, содержащих аминокамидные, диамидные, сульфаниламидные и другие функциональные группы.

Синтез замещенных аминокамидных производных тетрагидроизохинолина осуществлен на основе 1-карбоксамидо-6,7-диметокси-4-спиро-

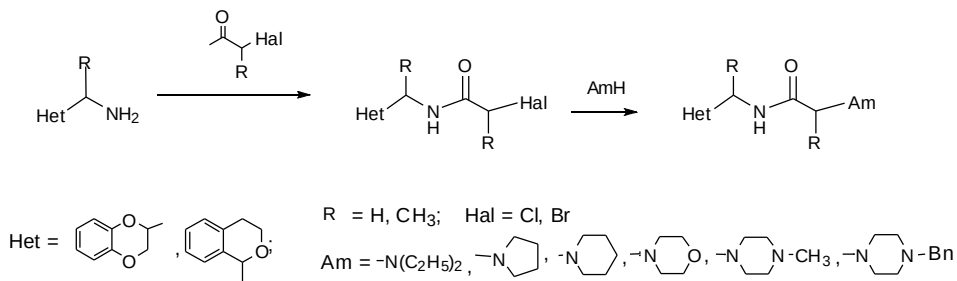
циклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов [9], которые получены взаимодействием 3,4-диметоксифенилциклопентилметиламина с диэтил-оксалатом, последующей циклизацией по Бишлеру-Напиральскому, амидированием сложноэфирной группы и избирательным восстановлением дигидроизохинолиновых соединений до соответствующих тетрагидропроизводных по следующей схеме:



Взаимодействием последних с хлорангидридами хлоруксусной и альфа-бромпропионовой кислот получены галогенамиды, которые действием разнообразных вторичных аминов переведены в целевые аминоксиды. Реакцией тех же галогенамидов с некоторыми гетерилтиолами выделены гетерилсульфанилазамещенные производные тетрагидроизохинолина [10,11].

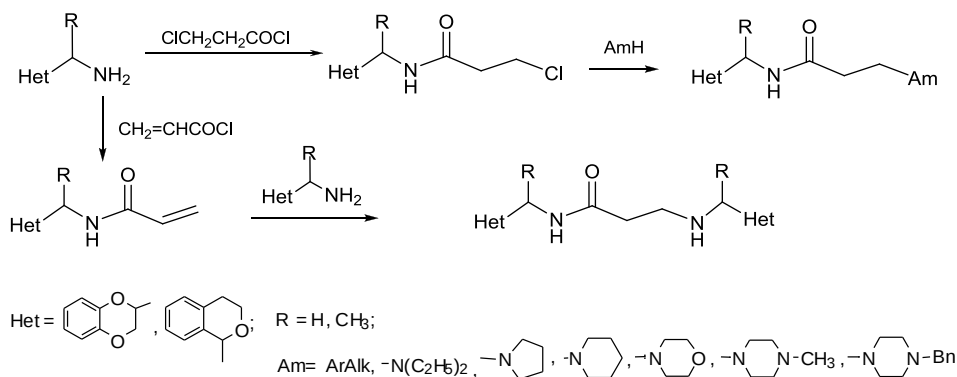


Аналогично на основе кислородсодержащих гетерилалкиламинов — 1,4-бензодиоксан-2-метил-, 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил- и изохроман-1-илметиламинов, синтезированы галогенамиды, переведенные в соответствующие целевые аминоксиды [12-15].



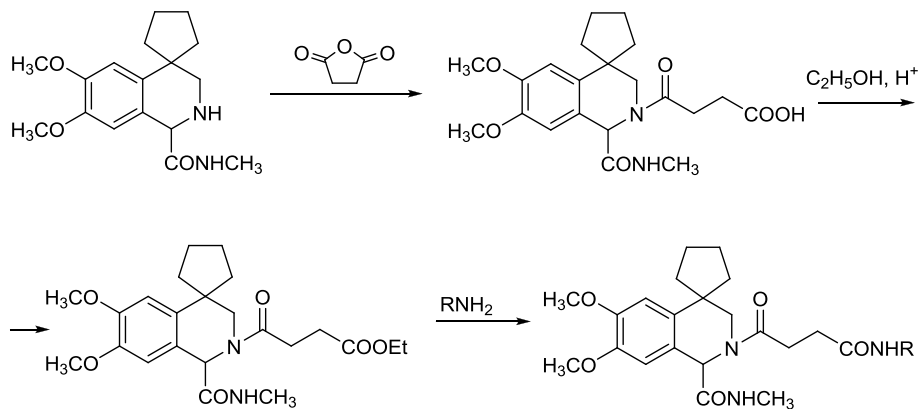
Полученные аминоксидные соединения обладали умеренной антиаритмической активностью, при этом некоторые кислородсодержащие производные проявляли выраженные симпатолитические, антигипоксические и адреномиметические (с замещенным пиперазинильным фрагментом) свойства.

С целью сравнения биологических свойств осуществлен синтез аминоксидных производных, в которых атомы азота несколько удалены друг от друга. Соединения были получены двумя путями: конденсацией гетерилалкиламинов с хлорангидридом хлорпропионовой кислоты с дальнейшим взаимодействием полученных хлорамидов с первичными и вторичными аминами, а также реакцией тех же аминов с хлорангидридом акриловой кислоты с последующим присоединением гетерилалкиламинов по двойной связи синтезированных акриламидов [16].



Из 1-N-метилкарбоксамидо-6,7-диметокси-4-спироциклопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина также получен акриламид, взаимодействием которого с арил-, арилалки-, гетерилалки- и гетериламинами синтезирован ряд аминоксидов. Соединение этого ряда с карбэтоксильной группой, выделенное в результате реакции акриламида с анестезином, далее гидролизовано до соответствующей аминоксидной кислоты.

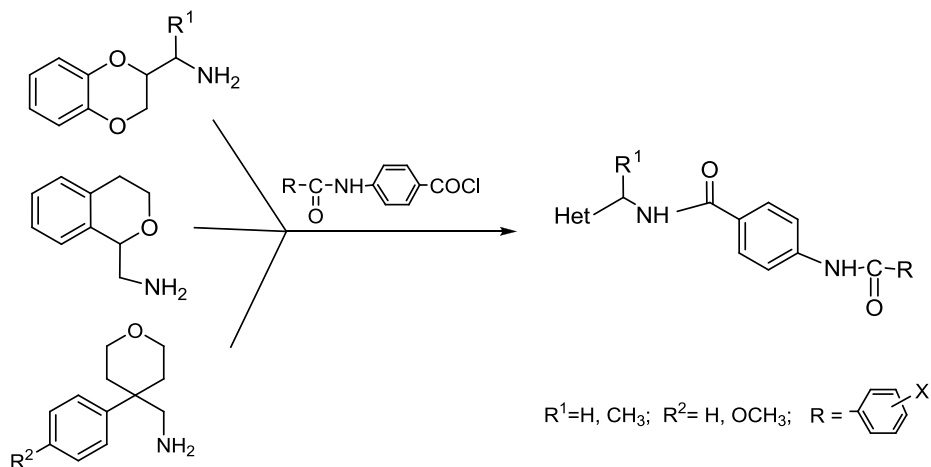
Диамидные производные синтезированы также в ряду тетрагидроизохинолина. Взаимодействием карбоксамидотетрагидроизохинолина с янтарным ангидридом получена замещенная амидоянтарная кислота, но поскольку реакция сплавления последней с различными аминами сопровождалась разложением, целевые диамиды янтарной кислоты получены через ее этиловый эфир.



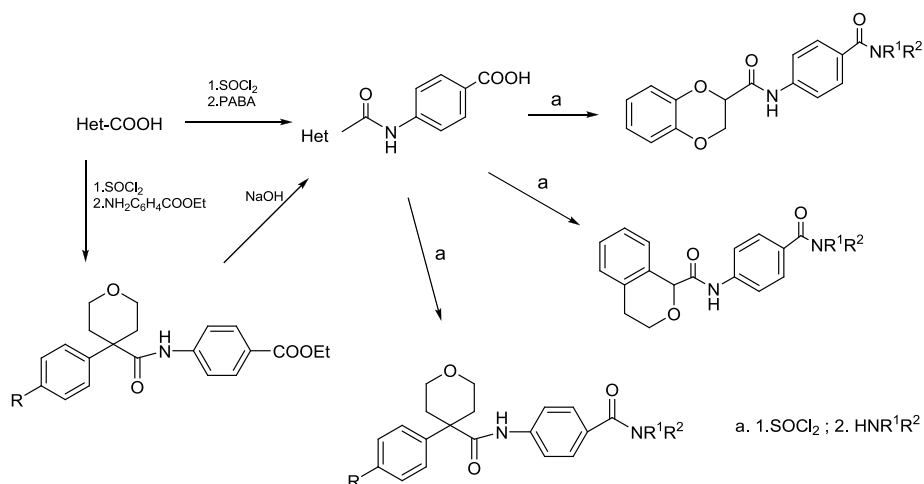
R = алкил

Изучение фармакологических свойств показало, что почти все диамиды обладали антигипоксическими свойствами, не уступая по активности известным лекарственным средствам (ноотропил, кавинтон, диазепам). Соединения, сочетающие бензодиоксанный остаток с изохроманильным и толуильным радикалами, проявили выраженную антиаритмическую активность.

Круг целенаправленно синтезируемых диамидных производных 1,4-бензодиоксана, изохромана и арилтетрагидропирана был нами несколько расширен. В частности, между двумя атомами азота вместо алкильного фрагмента был введен арильный, при этом наличие в молекуле по сути фармакофорного остатка *n*-аминобензойной кислоты (ПАВА) не могло не повлиять на биологические свойства соединений. Конденсацией вышеприведенных гетерилалкиламинов с хлорангидридами 4-ациламинобензойных кислот, которые в свою очередь были получены взаимодействием *n*-аминобензойной кислоты с различными хлорангидридами замещенных бензойных кислот, синтезированы соответствующие диамиды [22, 23].



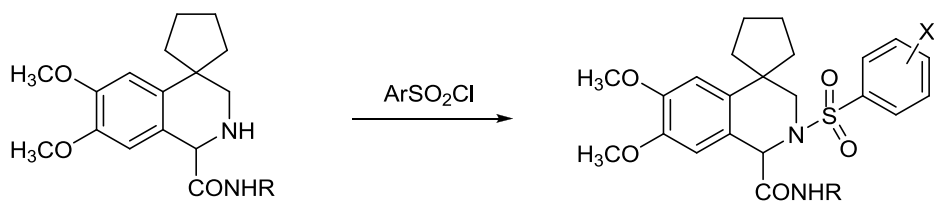
Диамины аналогичного строения получены также на основе 1,4-бензодиоксан-2-, изохроман-1- и 4-арилтетрагидропиран-4-карбоновых кислот по следующей схеме: сначала были получены их хлорангидриды, затем в присутствии пиридина проведена конденсация с *n*-аминобензойной кислотой, в результате которой выделены амидокислоты. В случае 4-арилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты эта реакция сопровождается смолообразованием, поэтому был разработан другой путь перехода к амидокислоте через ее этиловый эфир. Взаимодействием хлорангидридов полученных амидокислот с различными аминами синтезированы целевые несимметричные диамины [23, 24].



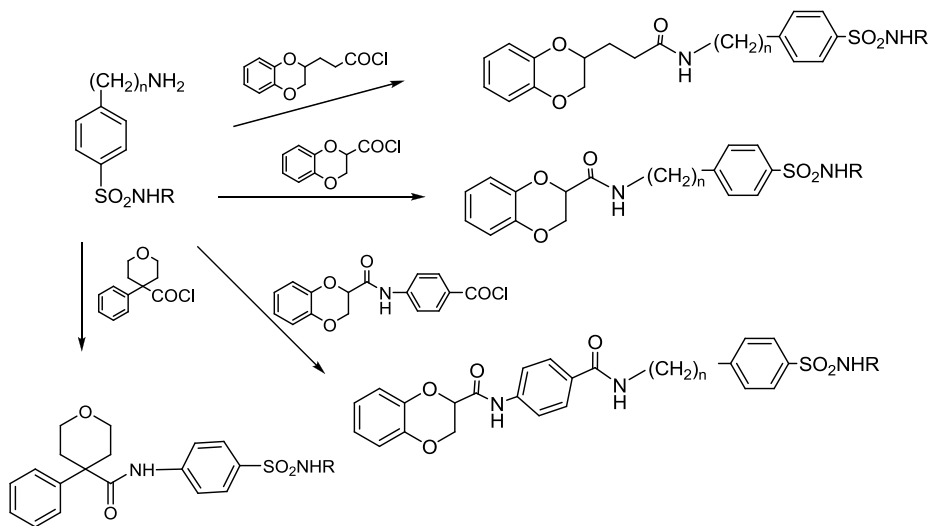
$R_1R_2 =$ алкил-, арил-, ариалкил-, гетерил-, гетерилалкил-

Для сравнения фармакологических свойств был осуществлен переход к соединениям, содержащим сульфогруппы у арильного радикала, в частности, синтезирован ряд сульфаниламидных производных тетрагидроизохинолина по реакции 1-карбоксамидо-6,7-диметокси-4-спироцик-

лопентан-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с замещенными арилсульфохлоридами.



Нами был предпринят также синтез различных рядов диамидов, включающих в свою структуру, наряду с 1,4-бензодиоксанным и арилтетрагидропирановым ядром, фармакофорные фрагменты известных противовоспалительных средств – стрептоцида, норсульфазола, сульфадимезина, сульфацила. Взаимодействием хлорангидридов 1,4-бензодиоксан-2-пропионовой, 1,4-бензодиоксан-2- и 4-фенилтетрагидропиран-карбоновых кислот, а также N-(4-карбоксифенил)-1,4-бензодиоксан-2-карбоамида с N-замещенными 4-амино- или 4-аминоэтилбензолсульфамидами получены новые сульфаниламидные производные [25, 26].

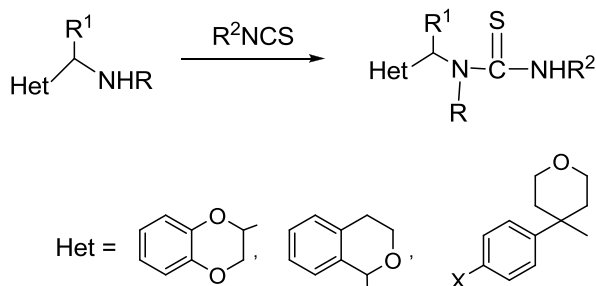


$n = 0, 2$; $R = \text{H}$, 4,6-диметилпиримидин-2-ил, тиазол-2-ил, пиридин-2-ил, ацетил, бензоил.

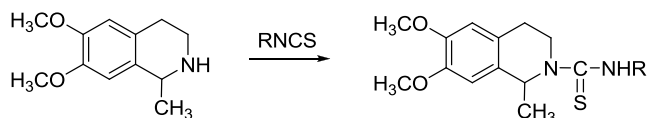
Изучение антибактериальной активности синтезированных сульфаниламидных производных показало, что все соединения проявляют умеренную антибактериальную активность, избирательно подавляя рост только грамотрицательных микробов.

Поскольку известно, что производные тиомочевины с разнообразными заместителями у атомов азота обладают антивирусными, противоопухолевыми, гипогликемическими, антитуберкулезными и др. свойствами [27, 28], нами осуществлен целенаправленный синтез большого ря-

да новых дизамещенных производных тиомочевины, включающих 1,4-бензодиоксанный, изохроманный и арилтетрагидропирановые фрагменты [29]. Для этого фенил-, бензил- и бензоилизотиоцианаты введены во взаимодействие с 1,4-бензодиоксан-2-алкил-, 1-изохроманил- и арилтетрагидропиранилметиламинами.



В поисках биологически активных веществ синтезированы также соединения, в которых один из атомов азота тиомочевинного фрагмента является гетероатомом тетрагидроизохинолинового кольца, что обеспечивает определенную жесткость конфигурации молекулы [29]. Указанные соединения получены на основе 6,7-диметокси-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина действием замещенных изотиоцианатов.



Фармакологические исследования показали, что лишь некоторые производные несимметричных дизамещенных тиомочевин проявили слабую избирательную активность в отношении грамположительных стафилококков.

Обобщая, следует отметить, что в ходе исследований нами были разработаны оптимальные методы синтеза целого ряда новых, разнообразных производных в ряду тетрагидроизохинолина и кислородсодержащих гетероциклов — 1,4-бензодиоксана, изохромана и арилтетрагидропирана. Изучение связи "структура-активность" показало, что полученные соединения могут представить интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ.

**ՈՐՈՇ ԱՁՈՏ- ԵՎ ԹԹՎԱԾԻՆ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆՏՏԵՐՈՑԻԿԼԵՐԻ
ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ
ԴԻԶԱՅՆԸ ԵՎ ՄԻՆԹԵԶԸ**

**Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍՏԱՄՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ,
Գ. Գ. ՄԿՐՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ և Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ**

Ներկայացված աշխատանքում ամփոփված են վերջին տարիների ՆՕԲԻ թիվ 1 լաբորատորիայում իրականացված ուսումնասիրությունների արդյունքները: Հետազոտվել են 1-կարբոքսամիդո-6,7-դիմեթօքսի-4-սպիրոցիկլոպենտան-1,2,3,4-տետրահիդրոիզոքինոլինի, 1,4-բենզոդիօքսան-2-իլմեթիլ-, 1-(1,4-բենզոդիօքսան-2-իլ)էթիլ-, իզոքրոման-1-իլ-և արիլտետրահիդրոպիրանմեթիլամինների հիման վրա համապատասխան ամինապիկիլ-ամիդների, թրթնջկաթմիլի և սաթմաթմիլի սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ դիամիդների, ինչպես նաև թրիտիզանյութի երկտեղակալված ածանցյալների սինթեզի ուղիները: Վերոհիշյալ ամինների և համապատասխան թթուների հիման վրա ստացվել են նշված շարքի պ-ամինոբենզոական թթվի ֆրագմենտ պարունակող դիամիդներ: Սուլֆանիլամիդային խմբեր պարունակող ամինների և 1,4-բենզոդիօքսան-2-պրոպիոնաթմիլի, 1,4-բենզոդիօքսան-2-և արիլտետրահիդրոպիրանկարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են բազմազան սուլֆանիլամիդային ածանցյալներ: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների կենսաբանական հատկությունները:

**DESIGN AND SYNTHESIS OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTED
DERIVATIVES OF SOME NITROGEN- AND OXYGEN-CONTAINING
HETEROCYCLES**

**A. A. AGHEKYAN, Zh. S. ARUSTAMYAN, A. S. AVAGYAN, S. O. VARDANYAN,
G. G. MKRYAN, A. B. SARGSYAN and R. E. MARKARYAN**

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutian Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: aaghekyan@mail.ru

The present work reports on investigations in the field of functionally substituted derivatives of some of N- and O-containing heterocycles such as tetrahydroisoquinoline, 1,4-benzodioxane, isochromane and aryltetrahydropyran carried out for many years in the №1 laboratory of the Institute of Fine Organic Chemistry.

It is known that the compounds with the above-mentioned heterocycles possess a broad range of biological actions, depending on the nature of substituents. In this work we describe various roads for the synthesis of a series of different substituted derivatives of N- and O-containing heterocycles.

By interaction of 1-carboxamido-6,7-dimethoxy-4-spirocyclopentane-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, 1,4-benzodioxan-2-methyl-, 1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethyl-, isochromane-1-methyl- and 4-aryltetrahydropyran-4-methylamines with the chloroacetic- and 2-bromopropionic chlorides the chloramides have been synthesized. The latters on action of different amines (diethylamine, pyrrolidine, piperidine, morpholine, N-alkyl- and N-benzylpiperazines) were converted into various aminoamides. Analogously, from titles heterylalkylamines and 3-chloropropionic chloride the 3-

chloropropionamides were obtained. Then these compounds were subjected to condensation with secondary amines and a new series of aminopropionamides were separated. By interaction of N- and O-containing heterocyclic aminoderivatives with acrylchloride the corresponding acrylamides were synthesized. The latter by addition reaction with heteryl-, arylalkyl- and heterylalkylamines afforded the aminopropionamides. Reaction of halogenamides with heterocyclic thiols afforded the appropriate heterylsulfanylacetyl derivatives.

On the basis of the above-mentioned amines and diethyloxalate and succinic anhydride amido ethers and amido acids were synthesized. From them a series of new symmetric and asymmetric oxaly- and succin diamides were isolated.

From some O-containing heterylalkylamines (1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethyl-, 1,4-benzodioxan-2-, isochromane-1- and 4-aryltetrahydropyran-4-methylamines) and 4-acylaminobenzoic chloride the amido acids with p-aminobenzoic acid fragment were synthesized. Interaction of their chlorides with various amines gave corresponding bisamides. Analogous bisamides were also obtained from some O-containing heterylcarboxylic acids.

By interaction of substituted 4-amino- and 4-aminoethylbenzolsulfamides with chlorides of N-(4-carboxyphenyl)-1,4-benzodioxan-2-carboxamide, 1,4-benzodioxan-2-propionic, 1,4-benzodioxan-2- and 4-aryltetrahydropyran-4-carboxylic acids appropriate new sulfanylamide derivatives were obtained. The reaction of some of the indicated heterylalkylamines with substituted isothiocyanates were investigated. As a result new disubstituted derivatives of thiourea were isolated.

The structures of all synthesized compounds have been established by IR and ^1H NMR methods.

The antiarrhythmic, sympato- and adrenolytic, antihypoxic, antibacterial properties of the obtained compounds have been researched.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Ivanov I., Nikolova S., Alajov D., Stefanova I., Zagorchev P.* // *Molecules*, 2011, v. 16, p. 7019.
- [2] *Сыропятов Б.Я., Шкляев Ю.В., Глушков В.А., Исмаилов Н.Г., Арапов К.А., Минова О.Н.* // *Хим.-фарм. ж.*, 2006, №7, с.18.
- [3] *Kubota H., Watanabe T., Kakefuda A., Masuda N., Wada K., Ishii K., Sakamoto S., Tsukamoto S.* // *Bioorg.Med.Chem.*, 2004, v.12, p.1265.
- [4] *Авакян А.С., Вартамян С.О., Маркарян Э.А.* // *Хим.-фарм. ж.*, 1988, №8, с. 925
- [5] *Маркарян Э. А., Самодурова А. Г.* // *Успехи химии*, 1989, т. 58, вып. 5, с. 812.
- [6] The Use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances, 2011, WHO.
- [7] *de Oliveira C.S., Lira B.F., Barbosa-Filho J. M., Lorenzo J.G.F., de Athayde-Filho P.F.* // *Molekules*, 2012, v. 17, p.10192.
- [8] *Дьяченко В. И., Семенов В. В.* // *Известия РАН, Сер. хим.*, 2010, №4, с.851.
- [9] *Агемян А.А., Аракелян Е.А., Паносян Г.А., Хачатрян А.Г., Маркарян Э.А.* // *ХГС*, 2009, №9, с. 1338.
- [10] *Агемян А.А., Мкрян Г.Г., Маркарян Э.А.* // *ЖОрХ*, 2013, т. 49(11), с.1651.
- [11] *Агемян А.А., Паносян Г.А.* // *ЖОрХ*, 2016, т. 52(5), с. 702.
- [12] *Авакян А.С., Саркисян А.Б., Вартамян С.О., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Асатрян Т.О., Григорян А.В., Маркарян К.Ж., Маркарян Э.А., Хачатрян А.Г.* // *Глобус науки*, 2009, №8, с. 47.

- [13] *Вартанян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Арутюнян С.А., Гукасян Т.Г., Цатинян А.С., Норавян О.С., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №4, с. 297.
- [14] *Авакян А.С., Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Цатинян А.С., Норавян О.С., Ширинян Э.А., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №3, с. 372.
- [15] *Авакян А.С., Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О., Норавян О.С., Цатинян А.С.* // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №3, с. 479.
- [16] *Вартанян С.О., Авакян А.С., Маркарян Э.А., Саргсян А.Б., Цатинян А.С., Ширинян Э.А.* // Вестник медицинского института им. Меграбяна, 2006, т. 2, с.16.
- [17] *Козьминых В.О.* // Хим.-фарм. ж., 2006, №1, с. 9.
- [18] *Вартанян С.О., Авакян А.С., Саркисян А.Б., Маркарян Э.А., Арутюнян С.А., Ширинян Э.А., Хачатрян А. Г.* // Вестник МАНЭБ, 2005, т.10, №6, с. 198.
- [19] *Вартанян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О., Норавян О.С., Арутюнян С.А., Ширинян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2012, т.65, №1, с.111.
- [20] *Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Асатрян Т.О., Минасян Н.С., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2012, т.65, №3, с.332.
- [21] *Арустамян Ж.С., Маркарян Р. Э., Асатрян Т.О., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Минасян Н.С., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2012, т.65, №2, с.215.
- [22] *Авакян А.С., Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Цатинян А.С., Норавян О.С., Арутюнян С.А., Ширинян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2011, т.64, №3, с.381.
- [23] *Агемян А.А., Мкрян Г.Г.* // ЖОХ, 2015, т.85, №5, с.760.
- [24] *Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Авакян А.С., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О.* // ЖОрХ, 2012, т.48, №7, с. 976.
- [25] *Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агемян А.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Ширинян Э.А., Норавян О.С., Минасян Н.С.* // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №1, с.92.
- [26] *Вартанян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В.* // Хим. ж. Армении, 2014, т.67, №2-3, с. 270.
- [27] *Кулаков И.В., Никитина О.С., Фисюк А.С., Гончаров Д.С., Шульган З.Т., Гуляев А.Е.* // ХГС, 2014, т.50, №5, с.729.
- [28] *Semwal A., Nigam A., Singh D.C.P.* // International Journal of Drug Design and Discovery, 2011, v.2, №4, p.654.
- [29] *Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Авакян А.С., Агемян А.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В.* // Хим. ж. Армении, 2015, т.68, №2, с.251.