

**О БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ АДДУКТОВ И
ГЕТЕРОЦИКЛОВ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ НА БАЗЕ β -АРОИЛАКРИ-
ЛОВЫХ КИСЛОТ И ИХ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ**

**Р.ДЖ. ХАЧИКЯН*, З.Г. ОВАКИМЯН, Н.Р. ВАРДАНЯН, Г.М. СТЕПАНЯН,
Р. Е. МУРАДЯН.**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук, Республики Армении,
Институт органической химии
пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
*E-mail: khachikyanraya@gmail.com

На базе β -ароилакриловых кислот и их метиловых эфиров синтезированы некоторые новые аддукты с азотсодержащими ароматическими полигетероциклическими соединениями и их производными. Несколько расширена также область исследований синтеза новых азагетероциклических соединений, включающих наряду с арил или ароилметильной группой пяти или шестичленные гетероциклы с двумя или тремя гетероатомами. Изучены антибактериальные свойства синтезированных соединений, и в результате исследований установлено, что все вещества проявляют в различной степени противомикробную активность.

Библ. ссылок 12, табл. 2.

Ключевые слова: полигетероциклы, гетероатом, противомикробный, β -ароилакриловые кислоты, пиридазины.

Индустриальный прогресс последних двух веков оказывает свое негативное влияние на природу и живой организм.

Непрерывное ухудшение биосферы привело к увеличению воздействию на человека различных факторов физико-химического и биологического характера, что в свою очередь повлекло рост заболеваемости от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний до психических расстройств.

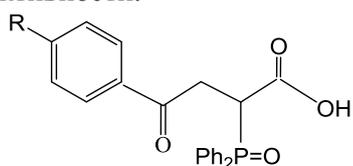
На этом фоне резко возрастает потребность в новых, эффективных,

малотоксичных, избирательно действующих лекарственных препаратах природного и синтетического происхождения.

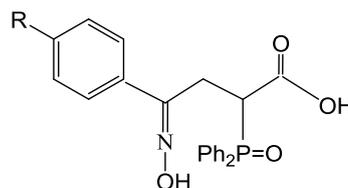
Исходя из данных литературных и собственных исследований, о высокой биологической активности β -ароилакриловых кислот и их производных [1-6] нами синтезированы некоторые новые аддукты указанных кислот и их метиловых эфиров.

Антибактериальные свойства синтезированных соединений изучены по методу «диффузии в агаре» [7] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В качестве тест-объектов использованы грамположительные (*Staphylococcus aureus* 209 р, 1) и грамотрицательные палочки (*Shigella flexneri* 6858, *E. coli* 0-55), а в качестве положительного контроля – лекарственный препарат фуразолидон [8]. Учет результатов проведен по диаметру (d) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединений в (мм).

Исследование антибактериальной активности α -дифенилфосфорил- β -ароилпропионовых кислот и их оксимных производных, полученных ранее одним из нас [9] показали, что они лишены противомикробной активности.

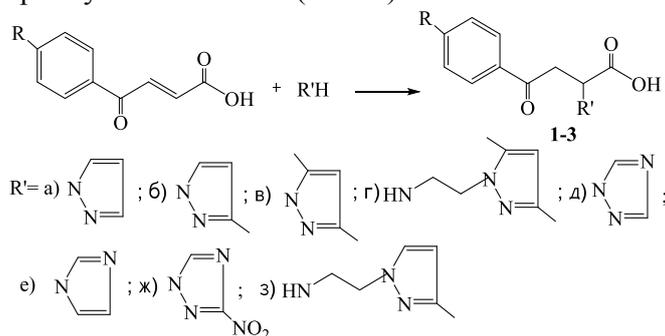


R=CH₃, Br

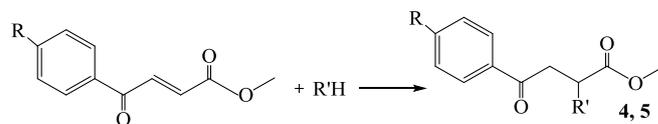


R=H, CH₃

При изучении антибактериальной активности аддуктов β -ароилакриловых кислот и их метиловых эфиров с азотсодержащими ароматическими полигетероциклическими соединениями и их производными выявлена, что все вещества проявляют в различной степени противомикробную активность. (табл.1).



1. R=CH₃, R'=а-в, д, з
2. R=Br, R'=а, б, д, е, ж
3. , R'=в, ж.



4. R=CH₃, R'=a, в
5. R=Br, R'=a, в, е, ж.

Исключение составляют соединения **1б,в**, которые лишены активности. В этой группе ряд веществ **2е, 2ж, 5а, 5в, 5ж** оказывают выраженное действие, подавляя рост микробов в зоне диаметром 19-27 мм.

Наиболее активным является соединение 5е (d=29-38 мм), которое по активности превосходит контрольный препарат фуразолидон (d=24-25 мм). При более глубоком изучении указанное вещество проявляет очень высокую антибактериальную активность как при *in vitro*, так и *in vivo* исследованиях и, по мнению исследователей, можно использовать в медицине. На данное вещество получено авторское свидетельство (№ 2893) [10].

Остальные вещества проявляют в основном слабую активность в отношении всех использованных штаммов.

В настоящее время большинство новых лекарственных препаратов являются азотсодержащими гетероциклическими соединениями, причем изучения связи между химической структурой и биологической активностью указывают на целесообразность продолжения поиска в этой области.

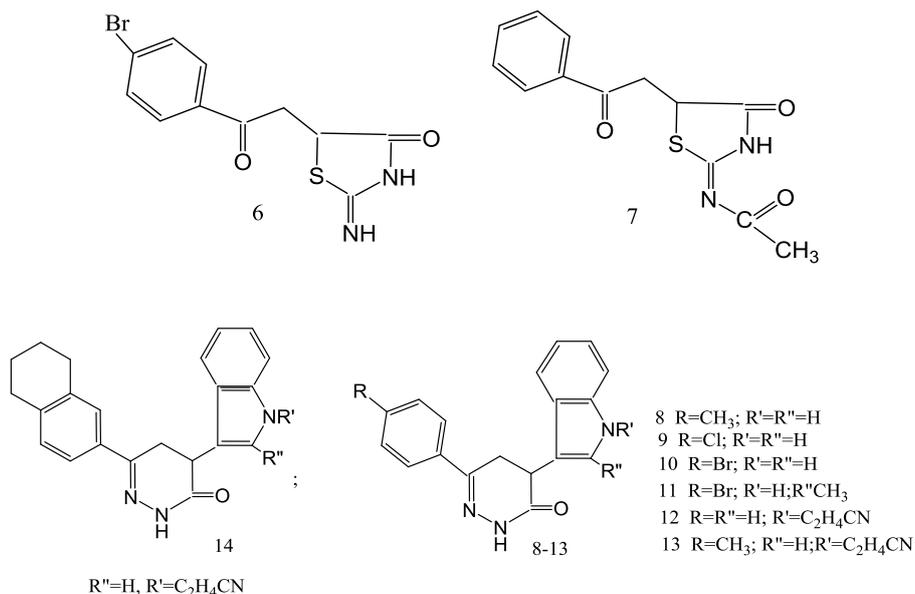
Литературные данные показывают, что в этом плане весьма актуальны исследования синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, поскольку химия указанных соединений один из наиболее динамично развивающихся разделов современной органической и биорганической химии.

Нами несколько расширена область исследований, а именно изучены возможности синтеза новых азогетероциклических соединений, включающих наряду с арил или ароилметильной группой пяти или шестичленные гетероциклы с двумя или тремя гетероатомами. Поскольку указанные гетероциклы, в частности, пиразолы, триазолы, тиазолы, пиридазины входят в состав многочисленных лекарственных средств, позволяет надеяться на успехи и изыскании новых биологически активных веществ.

Ранее в нашей группе разработаны доступные методы синтеза производных иминотиазолидинонов [11] и пиридазинонов [12]. Так, взаимодействием β-ароилакриловых кислот с тиомочевинной в отсутствие катализатора получены 5-[(ароилметил-2-имино-, -2-(N-ацилимино)]тиазолидин-1,3-оны-4 **6,7**, а при кипячении β-ароил-α-(индолил-3)-пропионовых кислот с водным раствором гидразина полу-

ченны 6-арил-4-(индолил-3)-2,3,4,5-тетрагидро-пиридазинов-3 **8-14**.

При изучении антибактериальной активности приведенных выше соединений установлено, что испытуемые вещества проявляют слабую активность как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микробов. Подавление роста микробов составляет по диаметру 10-13 мм. (табл. 2).



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C сняты при 303 К на приборе „Varian Mercury-300”, частотой соответственно 300.8 и 75.46 МГц, внутренний стандарт-ТМС, растворитель: ДМСО-d₆/CCl₄-1/3. Элементный анализ выполнен на приборе „Коршуна-Климовой для С и Н, методом Дюма-Прегля для N. Температуры плавления определены на нагревательном столике „Voetius”.

Общая методика получения соединений 1а-в,д,з, 2а,б,д,е,ж, 3в,ж. а) Смесь 0.01 моля β-ароилакриловых кислот и 0.01 моля азола а-з в 7-10 мл ацетона выдерживали при комнатной температуре в течение суток. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали горячим ацетоном, высушивали в вакууме.

б) Смесь 1.9г (0.01 моля) β-(4-толуил)акриловой кислоты, 0.01 моля азола а-в,д,з и 0.56 г (0.01 моля) КОН в 10 мл воды оставляли при комнатной температуре на 2 дня. Реакционную смесь обрабатывали разбавленной соляной кислотой, образовавшийся осадок отфильтровывали.

вали, промывали водой и высушивали в вакууме. Для очистки от примесей осадок кипятили в ацетоне. Получили соединения 1а-в,д,з почти с теми же выходами и теми же физико-химическими данными, полученными по методике а.

Общая методика получения соединений 4а,в, 5а,в,е,ж. Смесь 0.01 моля метиловых эфиров β-ароилакриловых кислот и 0.01 моля азола а,в,е,ж,з в 5-7 мл бензола выдерживали при комнатной температуре 3-4 дня. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали бензолом и высушивали в вакууме.

α-(1H-пиразол-1-ил)-β-толуилпропионовая кислота (1а). Выход 1.1 г (43%), т.пл. 125-126 °С. *Спектр ЯМР ¹H*, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.42 (3H, с, CH₃); 3.79 (1H, дд, *J*=17.9 и 6.9, CH₂); 3.88 (1H, дд, *J*=17.9 и 6.3, CH₂); 5.52 (1H, дд, *J*=6.9 и 6.3, CH); 6.17 (1H, дд, *J*=2.3 и 1.3, H-4 Pyr.); 7.24-7.29 (2H, м, 3,3'-CH); 7.34 (1H, д, *J*=1.3, H-3 Pyr.); 7.69 (1H, д, *J*=2.3, H-5 Pyr.); 7.85-7.90 (2H, м, 2,2'-CH); 12.69 (1H, ш.с, COOH). Найдено, %: С 65.15; Н 5.61; N 10.73. C₁₄H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: С 65.11; Н 5.42; N 10.85:

α-(1H-3(5)-метилпиразол-1-ил)-β-толуилпропионовая кислота (1б). Выход 1.25 г (46%), т.пл. 143-144 °С. *Спектр ЯМР ¹H*, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.18 (3H, с, 3-CH₃); 2.42 (3H, с, CH₃ C₆H₄); 3.69 (1H, дд, *J*=18.0 и 6.6, CH₂); 3.87 (1H, дд, *J*=18.0 и 6.6, CH₂); 5.40 (1H, т, *J*=6.6, CH); 5.92 (1H, д, *J*=2.1, H-4 Pyr.); 7.23-7.28 (2H, м, 3,3'-H C₆H₄); 7.53 (1H, д, *J*=2.1, H-5 Pyr.); 7.85-7.90 (2H, м, 2,2'-H C₆H₄); 12.69 (1H, ш.с, COOH). Найдено, %: С 69.95; Н 6.02; N 10.79. C₁₅H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: С 66.17; Н 5.88; N 10.81:

α-(1H-3,5-диметилпиразол-1-ил)-β-толуилпропионовая кислота (1в). Выход 1.65 г (60%), т.пл. 171-172 °С. *Спектр ЯМР ¹H*, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.09 (3H, с, 3-CH₃); 2.34 (3H, с, 5-CH₃); 2.42 (3H, с, CH₃C₆H₄); 3.81 (1H, дд, *J*=18.0 и 7.0, CH₂); 3.85 (1H, дд, *J*=18.0 и 6.1, CH₂); 5.31 (1H, дд, *J*=7.0 и 6.1, CH); 5.68 (1H, с, 4-H Pyr.); 7.24-7.29 (2H, м, 3',3-H C₆H₄); 7.85-7.90 (2H, м, 2',2-H C₆H₄); 12.40 (1H, ш.с, COOH). Найдено, %: С 67.34; Н 5.98; N 9.91. C₁₅H₁₉N₂O₃. Вычислено, %: С 67.13; Н 6.30; N 9.79:

α-[(1H-(триазол-1,2,4)-1-ил)]-β-толуилпропионовая кислота (1д). Выход 1.89 г (73%), т.пл. 199-200 °С. *Спектр ЯМР ¹H*, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.47 (1H, с, N=CH); 7.87 (2H, д, *J*=8.0, 2,6-H_{Ar}); 7.73 (1H, с, N=CH); 7.27 (2H, д, *J*=8.0, 3,5-H_{Ar}); 5.73 (1H, т, *J*=6.5, NCH); 3.88 (2H, м, CH₂); 2.43 (3H, с, CH₃); 12.7 (1H, ш, CO₂H). Найдено, %: С 59.98; Н 5.12; N 16.02. C₁₃H₁₃N₃O₃. Вычислено, %: С 60.62; Н 5.02; N 16.21:

4-Толил-2[3(5)метилпиразол-1-ил]-этиламино-4-оксобутиловая кислота (1з). Выход 2.60 г (86%), т.пл. 173-174 °С. *Спектр ЯМР ¹H*, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.18 (3H, с, 3-CH₃, Pyr.); 2.31 (3H, с, CH₃, C₆H₄); 3.42-3.56

(2H, м, CH₂NH); 3.67 (2H, д, $J=4.7$, CH₂); 4.22 (1H, т, $J=4.7$, CH); 4.21-4.36 (2H, м, NCH₂); 5.90 (1H, д, $J=1.9$, H-4 Pyr.); 7.15-7.20 (2H, м, 3,3'-H C₆H₄); 7.23 (1H, д, $J=1.9$, H-3 Pyr.); 7.72-7.77 (2H, м, 2,2'-H C₆H₄). Найдено, %: С 50.36; Н 4.83; N 11.00. C₁₆H₂₁N₃O₃. Вычислено, %: С 50.52; Н 4.73; N 11.05:

α -(1H-пиразол-1-ил)- β -(4-бромбензоил)пропионовая кислота (2а). Выход 1.61 г (50%), т.пл. 135-136 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.82 (1H, дд, $J=17.9$, 6.9, CH₂); 3.89 (1H, дд, $J=17.9$, 6.3, CH₂); 5.53 (1H, дд, $J=6.9$, 6.3, CH); 6.17 (1H, дд, $J=2.3$, 1.7, 4-CH Pyr.); 7.34 (1H, дд, $J=1.7$, 3-CH Pyr.); 7.61-7.66 (2H, м, C₆H₄); 7.70 (1H, д, $J=2.3$, 5-CH Pyr.); 7.89-7.94 (2H, м, C₆H₄). Найдено, %: С 47.96; Н 4.01; N 8.75. C₁₃H₁₁N₂O₃Br. Вычислено, %: С 48.30; Н 3.45; N 8.66:

α -(1H-3(5)-метилпиразол-1-ил)- β -(4-бромбензоил)пропионовая кислота (2б). Выход 1.62 г (48%), т.пл. 162-164 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.17 (3H, с, CH₃); 3.72 (1H, дд, $J=17.9$ и 6.7, CH₂); 3.88 (1H, дд, $J=17.9$ и 6.5, CH₂); 5.40 (1H, дд, $J=6.7$ и 6.5, CH); 5.92 (1H, д, $J=2.3$, H-4 Pyr.); 7.54 (1H, д, $J=2.3$, H-5 Pyr.); 7.61-7.66 (2H, м, 3,3'-H C₆H₄); 7.90-7.95 (2H, м, 2,2'-H C₆H₄); 12.80 (1H, ш.с., COOH). Найдено, %: С 49.90; Н 3.75; N 8.46; C₁₄H₁₄N₂O₃Br. Вычислено, %: С 49.85; Н 3.85; N 8.30:

α -(1H-1,2,4-триазол-1-ил)- β -4-бромбензоилпропионовая кислота (2д). Выход 2.85 г (88%), т.пл. 210-211 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.89 (1H, дд, $J=18.1$, 7.1, CH₂); 3.92 (1H, дд, $J=18.1$, 5.8, CH₂); 5.74 (1H, дд, $J=7.1$, 5.8, CH₂); 7.61-7.67 (2H, м, C₆H₄); 7.74 (1H, с, =CH); 7.90-7.95 (2H, м, C₆H₄); 8.49 (1H, с, =CH); 13.15 (1H, ш, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 39.1 (CH₂); 56.6 (CH), 127.6; 129.5 (2·CH); 131.3 (2·CH), 134.6; 144.5 (NCH); 150.5 (NCN); 169.1 (COOH); 194.1 (CO). Найдено, %: С 44.54; Н 3.06; N 12.75; C₁₂H₁₀N₃O₃Br. Вычислено, %: С 44.44; Н 3.12; N 12.92:

α -(1H-имидазол-1-ил)- β -4-бромбензоилпропионовая кислота (2е). Выход 2.52 г (75%), т.пл. 124-125 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.91 (1H, дд, $J=18.8$, 4.3, CH₂); 4.07 (1H, дд, $J=18.8$, 8.5, CH₂); 5.78 (1H, дд, $J=8.5$, 4.3, CH); 7.37 (1H, дд, $J=2.0$, 1.3, NCH); 7.54-7.59 (2H, м, C₆H₄); 7.71 (1H, дд, $J=2.0$, 1.3, NCH); 7.78-7.83 (2H, м, C₆H₄); 9.16 (1H, т, $J=1.3$, NCHN). Найдено, %: С 47.98; Н 3.75; N 8.35; C₁₃H₁₁Br N₂O₃. Вычислено, %: С 48.29; Н 3.40; N 8.66:

α -(1H-3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)- β -4-бромбензоилпропионовая кислота (2ж). Выход 2.47 г (67%), т.пл. 224-225 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 4.02 (2H, д, $J=6.4$, CH₂); 5.98 (1H, т, $J=6.4$, CH); 7.62-7.67 (2H, м, C₆H₄); 7.92-7.97 (2H, м, C₆H₄); 8.91 (1H, с, NCH); 12.80 (1H, ш, COOH). ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 38.8 (CH₂); 58.2 (CH); 127.8; 129.7 (2·CH); 131.4 (2·CH); 134.3; 147.3 (NCH); 168.4; 193.4.

Найдено, %: С 38.89; Н 2.41; N 15.34: C₁₂H₁₀BrN₄O₅. Вычислено, %: С 39.02; Н 2.35; N 15.17:

α -(1H-3,5-диметилпиразол-1-ил)- β -4-тетрагидронафтоилпропионовая кислота (Зв). Выход 2.45 г (78%), т.пл. 195-196 °С. **Спектр ЯМР ¹H**, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.77-1.88 (4H, м, 2-CH₂); 2.10 (3H, с, 3-CH₃); 2.35 (3H, с, 5-CH₃); 2.77-2.86 (4H, м, 2-CH₂); 3.81 (2H, д, *J*=6.5, CH₂ CH); 5.31 (1H, т, *J*=6.5, CH); 5.68 (1H, с, H-4 Pуг.); 7.11 (1H, д, *J*=8.1, C₆H₃); 7.64-7.68 (2H, м, C₆H₃); 12.63 (1H, ш.с, COOH). Найдено, %: С 69.96; Н 6.51; N 8.62: C₁₈H₂₃N₂O₃. Вычислено, %: С 70.00; Н 6.74; N 8.58:

α -(1H-3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)- β -тетрагидронафтоилпропионовая кислота (Зж). Выход 1.96 г (57%), т.пл. 209-210 °С. **Спектр ЯМР ¹H**, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.79-1.87 (4H, м, β, β' -CH₂); 2.77-2.87 (4H, м, α, α' -CH₂); 3.95 (1H, дд, *J*=18.4, 5.2, CH₂); 3.99 (1H, дд, *J*=18.4, 7.7, CH₂); 5.96 (1H, дд, *J*=7.7, 5.2, CH); 7.13 (1H, д, *J*=8.5, 5-CH C₆H₃); 7.67 (1H, дд, *J*=8.5, 1.7, 6-CH, C₆H₃); 7.69 (1H, д, *J*=1.7, 2-CH C₆H₃); 8.88 (1H, с, NCH). Найдено, %: С 55.76; Н 4.78; N 16.18: C₁₆H₁₇N₄O₅. Вычислено, %: С 55.81; Н 4.65; N 16.28:

Метилловый эфир α -(1H-пиразол-1-ил)- β -толуилпропионовой кислоты (4а). Выход 1.63 г (60%), т.пл. 75-76 °С. **Спектр ЯМР ¹H**, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.43 (3H, с, CH₃); 3.70 (3H, с, OCH₃); 3.78 (1H, дд, *J*=17.9, 6.5 CH₂); 3.93 (1H, дд, *J*=17.9, 6.7, CH₂); 5.63 (1H, дд, *J*=6.7, 6.5 CH); 6.18 (1H, дд, *J*=2.4, 1.8, 4-CH Pуг.); 7.25-7.30 (2H, м, C₆H₄); 7.36 (1H, дд, *J*=1.8, 0.5, 3-CH Pуг.); 7.71 (1H, дд, *J*=2.4, 0.5, 5-CH Pуг.); 7.85-7.90 (2H, м, C₆H₄). Найдено, %: С 65.94; Н 6.25; N 10.66: C₁₅H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: С 66.17; Н 5.88; N 10.29:

Метилловый эфир α -(1H-3,5-диметилпиразол-1-ил)- β -толуилпропионовой кислоты (4в). Выход 1.67 г (58%), т.пл. 139-140 °С. **Спектр ЯМР ¹H**, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.09 (3H, с, 3-CH₃); 2.35 (3H, д, *J*=0.6, 5-CH₃); 2.43 (3H, с, CH₃-C₆H₄); 3.69 (3H, с, OCH₃); 3.85 (1H, дд, *J*=18.0, 7.1, CH₂); 3.89 (1H, дд, *J*=18.0, 6.0, CH₂); 5.40 (1H, дд, *J*=7.1, 6.0, CH); 5.69 (1H, уш, 4-CH Pуг.); 7.24-7.29 (2H, м, C₆H₄); 7.85-7.90 (2H, м, C₆H₄). Найдено, %: С 68.12; Н 6.35; N 9.17: C₁₆H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С 68.00; Н 6.66; N 9.33:

Метилловый эфир α -(1H-пиразол-1-ил)- β -(4-бромбензоил)пропионовой кислоты (5а). Выход 2.02 г (60%), т.пл. 109-110 °С. **Спектр ЯМР ¹H**, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.70 (3H, с, OCH₃); 3.82 (1H, дд, *J*=18.0 и 6.7, CH₂); 3.95 (1H, дд, *J*=18.0 и 6.7, CH₂); 5.64 (1H, т, *J*=6.7, CH); 6.19 (1H, дд, *J*=2.4 и 1.8, H-4 Pуг.); 7.36 (1H, д, *J*=1.8 H-3 Pуг.); 7.62-7.67 (2H, м, 3,3'-H, C₆H₄), 7.72 (1H, д, *J*=2.4, H-5 Pуг.); 7.89-7.94 (2H, м, 2,2'-H, C₆H₄). Найдено, %: С 50.12; Н 3.92; N 8.97: C₁₄H₁₃BrN₂O₃. Вычислено, %: С 49.85; Н 3.85; N 8.30:

Метилловый эфир α -(1*H*-3,5-диметилпиразол-1-ил)- β -(4-бромбензоил)-пропионовой кислоты (5в). Выход 2.47 г (70%), т.пл. 119-120 °С. **Спектр ЯМР 1H** , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.09 (3*H*, с, 3-CH₃); 2.35 (3*H*, д, *J*=0.5, 5-CH₃); 3.69 (3*H*, с, OCH₃); 3.87 (1*H*, дд, *J*=18.2, 7.0, CH₂); 3.89 (1*H*, дд, *J*=18.2, 6.1, CH₂); 5.39 (1*H*, дд, *J*=7.0, 6.1, CH); 5.70 (1*H*, уш, Н-4 Руг.); 7.61-7.66 (2*H*, м, C₆H₄); 7.89-7.94 (2*H*, м, C₆H₄). Найдено, %: С 52.36; Н 3.92; N 8.57: C₁₅H₁₈BrN₂O₃. Вычислено, %: С 52.60; Н 4.65; N 7.97:

Метилловый эфир α -(1*H*-имидазол-1-ил)- β -(4-бромбензоил)-пропионовой кислоты (5е). Выход 2.25 г (75%), т.пл. 123-124 °С. **Спектр ЯМР 1H** , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.74 (3*H*, с, OCH₃); 3.77 (1*H*, дд, *J*=18.2, 6.0, CH₂); 3.99 (1*H*, дд, *J*=18.2, 7.4, CH₂); 5.52 (1*H*, дд, *J*=7.4, 6.0, CH); 6.84 (1*H*, уш.с, =CHN); 7.12 (1*H*, уш.с, =CHN); 7.63 (1*H*, уш.с, =CHN); 7.62-7.67 (2*H*, м, C₆H₄); 7.91-7.96 (2*H*, м, C₆H₄). Найдено, %: С 50.06; Н 3.79; N 8.07: C₁₄H₁₃BrN₂O₃. Вычислено, %: С 49.85; Н 3.85; N 8.30:

Метилловый эфир α -(1*H*-3-нитро-1,2,4-триазол-1-ил)- β -(4-бромбензоил)-пропионовой кислоты (5ж). **Спектр ЯМР 1H** , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.78 (3*H*, с, CH₃); 4.05 (2*H*, д, *J*=6.5, CH₂); 6.13 (1*H*, т, *J*=6.5, CH); 7.63-7.69 (2*H*, м, C₆H₄); 7.92-7.97 (2*H*, м, C₆H₄); 8.93 (1*H*, с, N=CH). **ЯМР ^{13}C** , δ , м.д.: 38.9 (CH₂); 52.6 (CH₃); 57.9 (CH); 127.9; 129.6 (2·CH); 131.3 (2·CH); 134.1; 147.4 (NCH); 167.1 (OCO); 193.6 (CO). Выход 1.12 г (47%), т.пл. 155-156 °С. Найдено, %: С 42.87; Н 3.01; N 14.23: C₁₃H₁₁BrN₄O₅. Вычислено, %: С 42.76; Н 2.87; N 14.46:

табл. 1

№	Диаметр зоны угнетения роста микробов (мм)			
	<i>St. Aureus</i>		<i>Sh. Flexneri</i> 6858	<i>E. Coli</i> 0-55
	209 p	1		
1а	17	15	15	12
1б	0	0	0	0
1в	0	0	0	0
1д	10	10	10	10
1з	15	18	19	13
2а	12	12	12	10
2б	17	12	12	12
2д	10	10	12	12
2е	17	21	21	13
2ж	19	19	23	15
3в	10	10	10	10
3ж	15	17	15	11
4а	12	12	12	11
4в	17	15	16	13
5а	20	19	16	13
5в	22	20	19	16
5е	38	34	31	28
5ж	27	34	31	28
Фуразолидон	25	24	24	24

табл. 2

№	Диаметр зоны угнетения роста микробов (мм)			
	<i>St. Aureus</i>		<i>Sh. Flexneri</i> 6858	<i>E. Coli</i> 0-55
	209 p	1		
6	10	10	10	10
7	14	12	13	13
8	10	10	10	10
9	13	13	11	11
10	11	10	13	11
11	11	10	10	12
12	11	10	10	11
13	10	10	10	11
14	11	10	10	13
Фуразолидон	25	24	24	24

В-ԱՐՈՒԼԱԿՐԻԼԱԹՔՈՒՆԵՐԻ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՄԵԹԻԼԱՅԻՆ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՀԻՄՔԻ ՎՐԱ ՍԻՆԹԵԶՎԱԾ ԱԴԴՈՒԿՏՆԵՐԻ ԵՎ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼԵՐԻ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ռ. Զ. ԽԱՉԻԿՅԱՆ, Զ. Հ. ՀՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Ն. Ռ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ռ.Ե.ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ

Ազոտ պարունակող արոմատիկ պոլիհետերոցիկլիկ միացությունների և նրանց ածանցյալների հետ β-արոլիլակրիլաթթուների ու նրանց մեթիլային էսթերների հիմքի վրա սինթեզվել են մի շարք նոր ադդուկտներ: Որոշ շափով ընդլայնվել են երկու կամ երեք հետերոատոմ պարունակող հինգ կամ վեցանդամանի հետերոցիկլիկ միացությունների սինթեզը, որոնք ներառում են նաև արիլ կամ արոլիլմեթիլային խմբեր: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակամանրէային հատկու-թյունները և հաստատվել է, որ սինթեզված նյութերը ցուցաբերում են տարբեր աստի-ճանի հակամանրէային ակտիվություն:

ON BIOLOGICAL TESTS OF ADDUCTS AND HETEROCYCLES SYNTHESIZED ON THE BASIS OF β-AROYLACRYLIC ACIDS AND THEIR METHYL ESTERS

R. J. KHACHIKYAN, Z. G. HOVAKIMYAN, N.R. VARDANYAN, H.M. STEPANYAN, P.E.MURADYAN.

The Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
26, Azatutyan str., 0014, Yerevan, Armenia
E-mail: khachikyanraya@gmail.com

Some new adducts with nitrogen-containing aromatic polyheterocyclic compounds and their derivatives have been synthesized on the basis of β-aroylacrylic acids and their methyl esters. The field of research on the synthesis of new azaheterocyclic compounds, which include, along with the aryl or aroyl methyl group, five or six-membered

heterocycles with two or three heteroatoms, is also somewhat expanded. The antibacterial properties of the synthesized compounds have been studied. As a result of research, it was found that all substances exhibit antimicrobial activity to varying degrees.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Geiger W.B., Conn J.E. // The mechanism of the antibiotic action of clavacin and penicilic acid. // J. Am. Chem. Soc., 1945, V. 67, №1, P. 112.
- [2] Cramer B.J., Schroeder W., Moran W. J., Nield C.H., Edwards M., Jarowski C.I., Putzer P. // The antibacterial activity of some β -aroylacrylic acids, esters and amides. // J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., 1948, v. 37, p. 439.
- [3] Worrall R.L. // The bacteriostatic capacity of acrylc acid compounds. // Med.World, 1946, p. 2.
- [4] Bowden K., Dixon M.S., Ranson R.J. // Structure activity relations. // 1979, №1, p. 8. [РЖХим, 1980, 215].
- [5] Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Карамян Э.О., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. и Балян А.А. // Синтез и изучение антибактериальной активности производных арилвинилкетонов. // Хим. ж. Армении, 2017, т. 70, №3, с. 384.
- [6] Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Микаелян А.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. // Синтез и биологическая активность солей полученных на основе β -арои-лакриловых кислот. // Хим. фарм. ж. 2017, т. 51, № 10, с. 85. doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-10-22-25 .
- [7] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012, с. 509.
- [8] Машковский М.Д. «Лекарственные средства», Москва, «Новая волна», 2010, с. 851.
- [9] Хачатрян Р.А, Хачикян Р.Дж., Карамян Н.В., Паносян Г.А., Инджикян М.Г. // Синтез и гетероциклизация β -ароил- α -дифенилфосфорилпропионовых кислот. // ХГС, 2004, №4, с. 541. doi.org/10.1023/B:СОНС.0000033535.93962.f5 .
- [10] Խաչիկյան Ռ., Հովակիմյան Զ., Միքայելյան Ա., Պարոնիկյան Ռ., Ստեփանյան Հ., Մուրադյան Ռ. // Հակամանրէային ակտիվութիւնն ունեցող β -(*N*-բրոմբենզոիլ)- α -(*N*-իմիդազոլիլ)պրոպիոնաթթվի մեթիլ էսթեր: // Արտոնագիր № 2893, Երևան 2014.
- [11] Աջալյան Ս.Գ., Хачикян Р.Дж., Аташян С.М. // Исследование реакции β -ароилакрило-вых кислот с тиомочевинной. I. Синтез 5-ароил-2-иминотиазо-лидинонов-4. // Хим. ж. Арм., 1981, т. 34, №7, с. 569.
- [12] Хачикян Р.Дж., Карамян Н.В., Паносян Г.А., Инджикян М.Г. // Взаимодействие β -ароилакриловых кислот с N-нуклеофилами. // Изв. АН, Серия хим., 2005, №8, с. 1923. doi.org/10.1007/s11172-006-0068-7