

ОРГАНИЧЕСКАЯ И БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

DOI: 10.54503/0515-9628-2024.77.3-4-301

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИЙ N- и O-
АЦИЛИРОВАНИЯ**

**А. У. ИСАХАНИЯН*, Н. З. АКОПЯН, З. А. ОВАСЯН,
Г. М. СТЕПАНИЯН, А. А. АРУТЮНЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26;
E-mail*: anush.isakhanyan.51@mail.ru

Поступило 12.11.2024

Обобщены систематические исследования по синтезу новых производных различных арилалкилфатических и гетероциклических кислот, включая карбоксилаты, карбоксамиды, аминокислотамины, диамины, карбогидразиды, тиосемикарбазиды. Обсуждаются исследования по синтезу производных замещенных бензгидрилукусовых кислот и бигетероциклических систем, содержащих тиадиазольные и триазольные циклы и функционализированных различными фармакофорными группами, включая различные продукты реакций N- и O- ацилирования. Рассмотрены биологические свойства синтезированных соединений (антибактериальные, холинолитические, антиоксидантные, анти-МАО. Цель проведенных исследований – установление взаимосвязей между строением соединений и их биологической активностью и изыскание новых активных и малотоксичных фармакологических препаратов для медицинской химии.

Библ. ссылок 18, табл. 5, рис. 1, схем. 10.

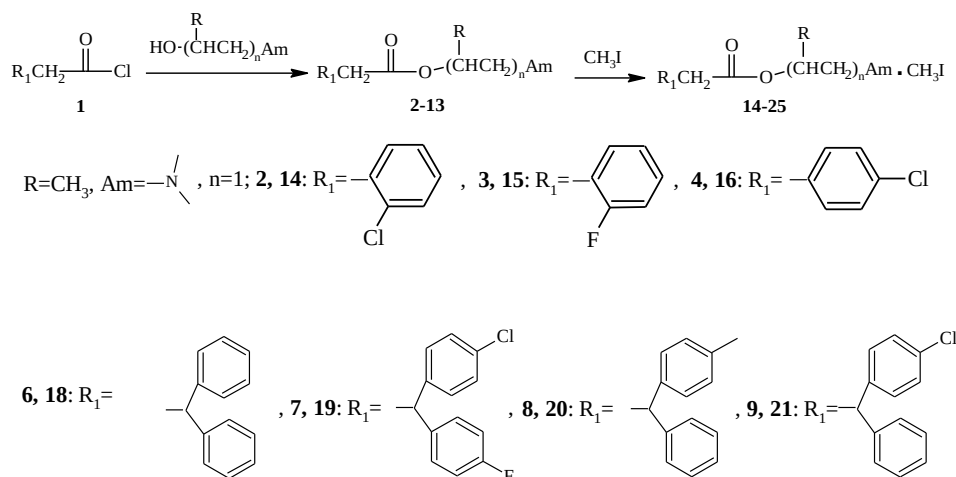
Ключевые слова: карбоксилаты, карбоксамиды, аминоклиламины, диамины, карбогидразиды, тиосемикарбазиды, биологические свойства.

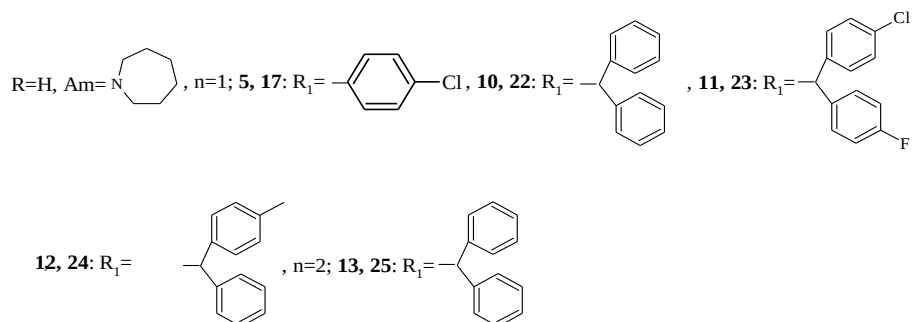
Реакции N- и O- ацилирования

Реакции N- и O- ацилирования – один из важнейших методов структурной модификации органических молекул с целью получения биологически активных соединений для медицинской и фармацевтической химии [1- 9].

В работе [10] представлен синтез (2-диметиламино-1-метил- и 2-азепан-1-ил) этан-1-оловых эфиров и 4-азепан-1-илбутан-1-оловых эфиров некоторых замещенных уксусных и пропионовых кислот. Этот синтез дает возможность выяснить не только влияние состава и строения аминоклипировых и кислотных остатков на антибактериальные и холеролитические свойства, но и установить зависимость между химическим строением и физиологическими свойствами соединений этой группы. Взаимодействием некоторых аминоклипанолов с хлорангидридами замещенных уксусных и пропионовых кислот **1** осуществлен синтез (2-диметиламино-1-метил- и 2-азепан-1-ил)этиловых эфиров вышеуказанных кислот **2-13**. Для проведения биологических испытаний получены йодметилаты (2-диметиламино-1-метил- и 2-азепан-1-ил)алкиловых эфиров **14-25**, по схеме 1.

Схема 1





Строение синтезированных соединений подтверждено методом спектроскопии ЯМР¹H и данными ИК-спектроскопии. В ИК-спектрах соединений (**2-13** и **14-25**) наблюдается характеристическая полоса валентных колебаний СО-группы при 1730-1733 $см^{-1}$.

Исследование антибактериальных свойств полученных солей показало, что йодметилаты аминоалкиловых эфиров замещенных пропионовых кислот проявляют высокую антибактериальную активность, а некоторые из них обладают также и сильно выраженной периферической Н-холинолитической активностью. Исследования антибактериальной активности методом “диффузии в агаре” [2] показали, что производные уксусной кислоты (**14-17**) проявили слабую активность в отношении всех использованных штаммов, подавляя рост микробов в зоне диаметром 10-13 мм (табл.1).

Полученные данные указывают на то, что, хотя некоторые видоизменения в структуре соединений (**14-17**) не влияли на антимикробное действие веществ, переход от остатка уксусной кислоты к пропионовой оказывает существенное влияние на активность сложных эфиров. Так, производные пропионовой кислоты (**18-25**) проявили высокую антибактериальную активность, особенно в отношении грамположительных микробов ($d=22-32$ мм), несколько превосходя контрольный препарат фуразолидон ($d=23-24$ мм). Указанные активные вещества (**18-25**) изучены также методом серийных разведений на штаммах *S. aureus* 209 р и *S. aureus* 1. Установлено, что минимальная подавляющая концентрация (МПК) соединений составляет 62.5-125 $мкг/мл$ (табл.1). В этом отношении они несколько уступают контрольному препарату фуразолидону (МПК=31.2 $мкг/мл$).

Таблица 1

Антибактериальная активность соединений 14–25

Соединение	Величина диаметра зон угнетения, в мм				МПК в мкг/мл	
	<i>S. aureus</i>		<i>S.dysenteriae</i> <i>flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0-55	<i>S. aureus</i> 209 p	<i>S. aureus</i> 1
	209 p	1				
14	10	10	13	13	-	-
15	12	11	10	11	-	-
16	13	15	10	10	-	-
17	10	11	12	10	-	-
18	26	24	14	14	62.5	125
19	30	25	17	17	31.2	62.5
20	32	26	15	15	62.5	62.5
21	28	26	13	13	62.5	125
22	28	26	14	12	62.5	62.5
23	32	27	18	17	62.5	62.5
24	22	24	14	13	-	-
25	32	29	3	12	62.5	125
фуразолидон	24	24	23	23	31.2	31.2

Изучение периферической Н-холинолитической активности йод-метилатов аминокислотных эфиров замещенных пропионовых кислот (**18, 19, 22**) показало, что они обладают никотинолитической активностью. Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют о более сильной по сравнению с известным препаратом циклодолом периферической Н-холинолитической активностью соединений **18, 19, 22**. Полученные результаты достоверны, различия статистически значимы, для всех соединений $P.R > f_{pr}$, при $P=0.05$. Анализируя полученные результаты, выявлена определенная зависимость между химической структурой соединений и их биологической активностью. Так, в кислотной части молекулы замена замещенной фенильной группы на бензгидрильную приводит к повышению как антибактериальной, так и периферической Н-холинолитической активности, то есть имеется положительный параллелизм между двумя разными видами биологической активности.

Таблица 2

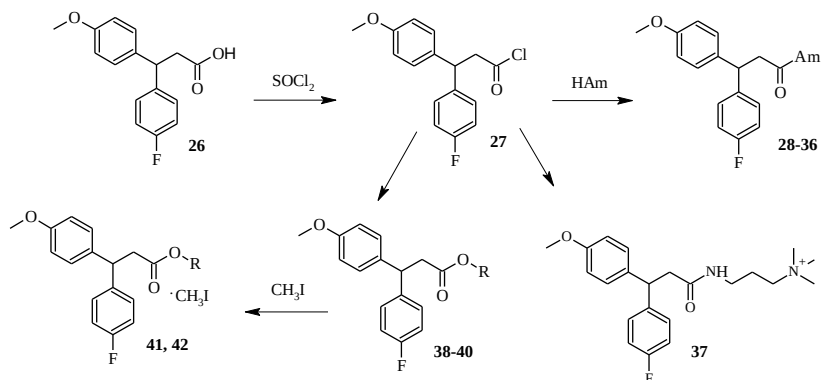
**Периферическая Н-холинолитическая активность йодметилатов
аминоалкиловых эфиров замещенных пропионовых кислот
(18, 19, 22)**

Соединение	Концентрация, расслабляющая ацетилхолиновую контрактуру прямой мышцы живота лягушки на 50 % (г/мл)
18	$4.9 \cdot 10^{-6}$ ($1.92 \cdot 10^{-6}$ – $12.85 \cdot 10^{-6}$)
19	$1.8 \cdot 10^{-6}$ ($0.14 \cdot 10^{-6}$ – $22.86 \cdot 10^{-6}$)
22	$4.7 \cdot 10^{-6}$ ($1.69 \cdot 10^{-6}$ – $13.07 \cdot 10^{-6}$)
циклодол	$1.9 \cdot 10^{-5}$ ($0.1 \cdot 10^{-5}$ – $3.7 \cdot 10^{-5}$)

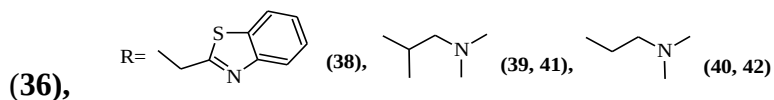
Примечание: $P=0.05$ по отношению к циклодолу.

В работе [11] исследованы производные 3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты из ряда аммониевых солей диалкиламиноалкиловых эфиров и алкил(арил)амидов данной кислоты. В качестве исходного реагента для получения данных соединений использовали 3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту (**26**). N-Ацилированием хлорангидридом 3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты (**27**) некоторых первичных алкил-, арил- и гетероциклических аминов получены амиды **28–36** (схема 2). Взаимодействие N,N-диметилпропан-1,3-диамина и соединения **27** с последующим метилированием иодистым метилом приводит к 3-{[3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноил]амино}-N,N,N-триметилпропан-1-аминийиодиду(**37**). О-Ацилированные соединения–1,3-бензотиазол-2-илметил-3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноат(**38**) и 2-диметиламиноалкил-3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноаты **39, 40** получены при нагревании смеси соответствующих соединений с хлорангидридом **27** в абсолютном бензоле. При взаимодействии соединений (**39, 40**) с эфирным раствором иодистого метила получены N,N,N-триметилалкиламмонийиодиды **41, 42**, по схеме 2.

Схема 2



Am = N-(C₂H₅)₂ (**28**), NHC₆H₄CH₃O-*n* (**29**), NH(4-*i*-PrO)C₆H₄ (**30**), пирролидин-1-ил (**31**), пиперидин-1-ил (**32**), морфолин-4-ил (**33**), фуран-2-илметиламино (**34**), тиазол-2-иламино (**35**), фенэтиламино



Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений **28–42**. Исследования показали, что соединения **28–35** не проявляют антибактериальной активности, и лишь соединения **29** и **33** оказывают слабое действие на грамположительные бактерии, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 10–11 мм. При изучении антибактериальной активности соединений **36–38, 41, 42** выявлено, что они обладают некоторой активностью в отношении всех использованных штаммов (табл. 3). Соединения **37** и **42** проявляют умеренную активность (d 15–16 мм), а остальные соединения – выраженную антибактериальную активность, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 18–35 мм. Среди них (1,3-бензотиазол-2-ил)метил 3-(4-метокси фенил)-3-(4-фторфенил)пропаноат **38** и 2-{[3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропаноил]окси}-N,N,N-триметилэтанаминийиодид **41** на двух штаммах (*S. flexneri* 6858, *B. subtilis*) по активности (d 30–35 мм) превосходят фуразолидон (контрольный препарат, d 24–25 мм). Остальные соединения по активности значительно уступают контрольному препарату.

Таблица 3

Антибактериальная активность соединений 11–13, 16, 17*

Соединение	Диаметр зоны отсутствия роста микроорганизмов в мм			
	<i>S. aureus</i> 209 p	<i>B. subtilis</i>	<i>S. Flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0-55
36	17	20	20	18
37	15	16	15	16
38	25	35	30	20
41	18	35	35	20
42	16	16	16	15
фуразолидон	25	15	24	24

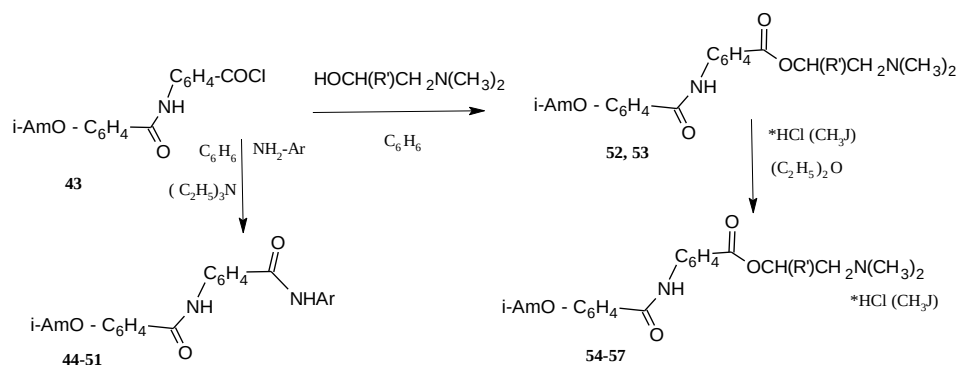
*в таблице приведены данные только активных соединений

Так как биологическая активность соединений зависит от характера функциональных групп, было интересно ввести в алифатическую цепь целевых соединений фенильный заместитель, вторичные и трети-

чные аминогруппы и проследить влияние введенных заместителей на биологическое действие соединений.

Авторами в работе [12] представлен синтез новых бензамидов **44-51** реакцией N-ацилирования первичных аминов 4-(4-изопентилокси-фенилкарбоксамидо)-1-бензоилкарбонилхлоридом и новых 4-(4-изопентилоксифенилкарбоксамидо)бензоатов **52, 53** по реакции O-ацилирования аминоалканолов, с последующим выделением их в виде гидрохлоридов и йодметилатов по схеме 3.

Схема 3



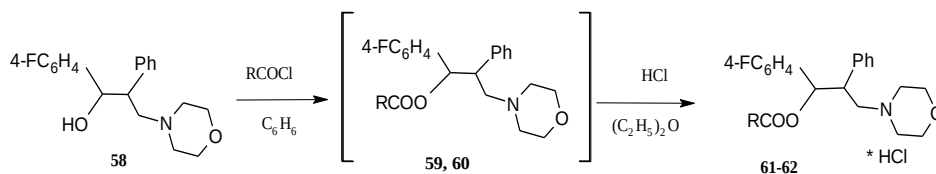
$\text{Ar} = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**44**), $4\text{-Br C}_6\text{H}_4$ (**45**), $3\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**46**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**47**), $2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**48**),

$2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**49**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**50**), $3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**51**); $\text{R}' = \text{H}$ (**52**), гидрохлорид (**54**), йодметилат (**56**); $\text{R}' = \text{CH}_3$ (**53**), гидрохлорид (**55**), йодметилат (**57**).

Изучены антибактериальные свойства соединений в отношении грамположительных стафилококков и грамотрицательных палочек. Установлено, что гидрохлориды и йодметилаты 4-(4-изопентилоксифенилкарбоксамидо)бензоатов обладают выраженной антибактериальной активностью.

Синтез соединений **59, 60** осуществлен реакцией O-ацилирования 1-(4-фторфенил)-3-морфолино-2-фенил-1-пропанола (**58**) хлорангидридами уксусной и бензойной кислот, которые далее переведены в гидрохлориды **61, 62** (схема 4). Аминопропанол **58** получен по методу [9], восстановлением 1-(4-фторфенил)-3-морфолино-2-фенил-1-пропанола алюмогидридом лития в абсолютном эфире, по схеме 4.

Схема 4



R=CH₃ (**59**), гидрохлорид (**61**); R=C₆H₅ (**60**), гидрохлорид (**62**).

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В ИК-спектрах всех бензамидов **44-51** обнаружены интенсивные полосы поглощения амидных фрагментов при 3348-3308 см⁻¹ (NH) и в области 1656-1644 см⁻¹ (NHC=O). В ИК-спектрах соединений **52-57**, **61**, **62** наблюдаются сильные полосы поглощения валентных колебаний карбонильных групп COO⁻ при 1723-1788 см⁻¹, эфирной C-O в области 1100-1170 см⁻¹ и NH⁺ гидрохлоридов в области 2347-2726 см⁻¹.

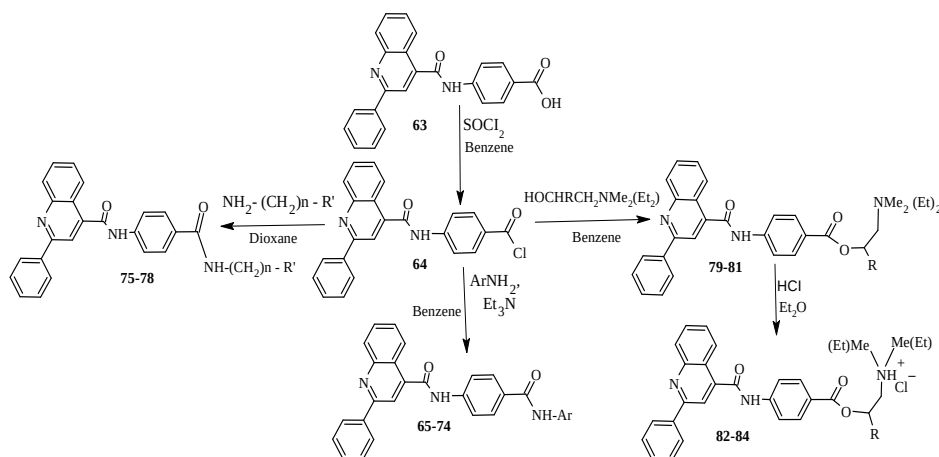
Синтезированные соединения **44-51**, **54-57**, **61**, **62** испытаны на антибактериальную активность в отношении грамположительных стафилококков (*S. aureus* 209p, *S. aureus* 1) и грамотрицательных палочек (*S. flexneri* 6858, *E. coli* 0-55).

Установлено, что бензамиды **44-51** и гидрохлориды **61**, **62** проявляют слабую противомикробную активность в отношении всех использованных штаммов (d=10-14 мм), гидрохлориды **54**, **55** и йодметилаты **56**, **57** обладают выраженной активностью (d=16-22 мм), однако, несколько уступают контрольному препарату фуразолидону (d=24-25 мм).

N-и O-ацилирование 2- замещенными хинолинкарбоновыми кислотами

Авторами [13] в результате реакции N-ацилирования хлорангидридом 4-(2-фенил-4-хинолилкарбамоил)бензойной кислоты некоторых первичных ароматических аминов и замещенных алкиламинов получены новые бензамиды-N¹-(замещенные фенил)-4-(2-фенил-4-хинолилкарбамоил)-(**65-74**), N¹-(замещенные алкил)-4-(2-фенил-4-хинолилкарбамоил)бензамиды (**75-78**). O-ацилированием получены 2-диалкиламиноалкил-4-(2-фенил-4-хинолилкарбамоил)бензоаты(**79-81**) и N,N-диалкил-2-[(4-{2-фенил-4-хинолил бензамидо}бензоил)окси]этан-, пропан-1-аммоний хлориды (**82-84**), по схеме 5.

Схема 5

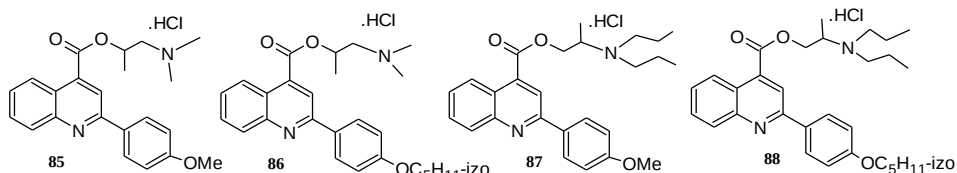


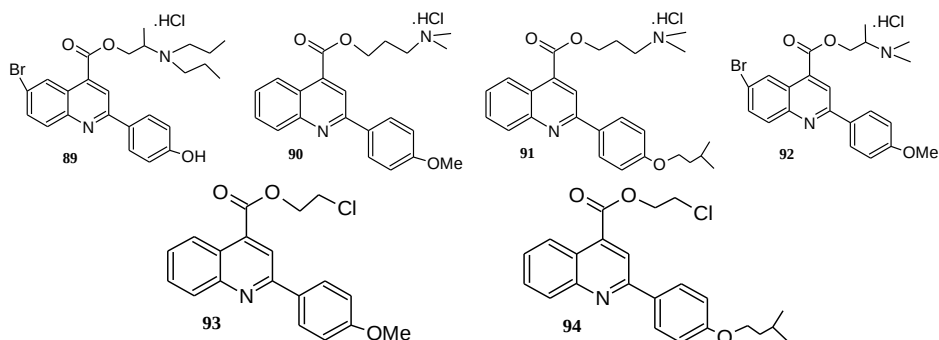
65-74: Ar = 4-Br-C₆H₄ (**65**), 3-NO₂-C₆H₄ (**66**), 4-NO₂-C₆H₄ (**67**), 2-CH₃-C₆H₄ (**68**), 3-CH₃-C₆H₄ (**69**), 4-CH₃-C₆H₄ (**70**), 2-CH₃O-C₆H₄ (**71**), 3-CH₃O-C₆H₄ (**72**), 4-CH₃O-C₆H₄ (**73**), 6-метил-2-пиридил (**74**). **75-78:** n = 2, R' = NMe₂ (**75**), NEt₂ (**76**), C₆H₅ (**77**); n = 3, R' = OCH₃ (**78**); **79-81:** R = H, NMe₂ (**79**), NEt₂ (**80**); R = CH₃, NMe₂ (**81**); **82-84:** R = H, NMe₂·HCl (**82**), NEt₂·HCl (**83**); R = CH₃, NMe₂·HCl (**84**).

Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений **65-84**. Установлено, что продукты N-ацилирования **65-78** проявляют слабую противомикробную активность в отношении всех использованных штаммов (d=10-14 мм). Замена бензамидной группировки на диалкиламиноалкильную приводит к существенному усилению антибактериальной активности соединений **79-84** до (d=16-22 мм), однако, и в этом случае они несколько уступают контрольному препарату фуразолидону (d=24-25 мм).

В работе [14] гидрохлориды карбоксилатов 2-замещенных и 5-бром-2-замещенных хинолин-4-карбоновых кислот **85-94** (схема 6) подвергли скринингу на антибактериальную активность в отношении грамположительных стафилококков (*S. aureus* 209p, *S. aureus* 1) и грамотрицательных палочек (*S. flexneri* 6858, *E. coli* 0-55).

Схема 6





Исследования антибактериальной активности соединений **85-94** показали (таблица 4), что некоторые из них обладают противомикробными свойствами. Выяснилось, что соединения **86, 88, 91, 94** с 4-(3-метилбutoкси)фенильным радикалом в положении 2 хинолинового кольца проявляют слабую антибактериальную активность, подавляя рост использованных микроорганизмов в зоне диаметром 10-13 мм. При замене в положении 2 хинолинового кольца 4-(3-метилбutoкси)фенильного радикала на 4-метоксифенильный **85, 87, 90** активность веществ значительно повышается ($d=17-21$ мм). Введение 4-гидроксифенильного радикала приводит к заметному снижению активности соединения **89**. Как видно из таблицы, аминоалкильная часть молекулы сильно влияет на активность соединений.

Таблица 4

Антибактериальная активность соединений (**85-94**)

Соединение	<i>S. aureus</i> 209p	<i>S. aureus</i> 1	<i>S. flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0-55
85	15.0±1.0	15.3±2.0	17.3±1.2	17.0±1.0
86	12,3±0.6	12.0±1.0	16.6±0.6	15.0±1.0
87	18.0±2.0	17.0±1.0	16.3±1.5	16.6±0.6
88	11.0±1.0	12.3±0.6	11.0±0	10.0±0
89	12.3±0.6	10.0±0	10.0±0	10.0±0
90	11.0±0	11.6±0.6	12.3±0.6	12.0±1.0
91	10.0±0	10.3±0.6	12.0±1.0	11.3±0.6
92	17.6±1.3	16.3±0.6	21.0±2.0	21.3±1.5
93	11.0±1.0	12.3±0	10.0±0	10.0±0
94	11.0±1.0	12.0±1.0	10.0±0	10.0±0
фуразолидон	25.0±2.0	4.0±1.0	4.6±1.0	24.3±0.6

В соединениях **93**, **94**, в которых отсутствует третичная аминная (NR_2) группа, антибактериальная активность резко падает, хотя присутствуют другие фармакофорные группы (сложноэфирная, 2-метоксифенильная, хинолиновая). Это позволяет предположить, что третичная аминная ($-\text{NR}_2$) группа вносит существенный вклад в появление активности. Однако, следует отметить, что изученные соединения по активности уступают контрольному препарату фуразолидону ($d=24-25$ мм).

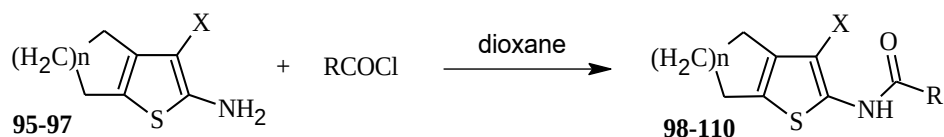
Таким образом, целесообразно продолжить исследования в области синтеза новых производных в ряду диалкиламиноалкильных эфиров 2-замещенных и 5-бром-2-замещенных хинолинкарбоновых кислот с целью получения соединений, обладающих антибактериальной активностью.

N-ацильные производные 2-аминотиофенов

В сообщении [15] описан синтез новых 2-N-ацильных производных конденсированных тиофенов - продуктов реакции Гевальда **95**, **96**, **97**. Известно, что замещенные ациламинотиофены обладают местноанестезирующей, противовоспалительной, антибактериальной, анальгетической, противосудорожной, фунгицидной активностями.

Ацилированием в сухом диоксане карбонитрилов **95**, **96** хлорангидридами различных кислот при комнатной температуре синтезированы амиды **98–105**. Кипячение этил 2-амино-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-циклогепта[*b*]тиофен-3-карбоксилата **97** с хлорангидридами некоторых кислот в безводном диоксане приводит к соответствующим амидам **106–110** [8] (схема 7).

Схема 7



X = CN: $n=1$ (**95**), $n=3$ (**96**); X = COOC_2H_5 , $n=3$ (**97**); $n=1$, X = CN: R = 4-OMeC₆H₄ (**98**), 4-C₃H₇OC₆H₄ (**99**), 4-изо-C₅H₁₁OC₆H₄ (**100**); $n=3$, X = CN: R = C₄H₉ (**101**), R = трет-C₄H₉ (**102**), R = 4-OMeC₆H₄ (**103**), 4-C₃H₇OC₆H₄ (**104**), 4-NO₂C₆H₄ (**105**); $n=3$, X = COOC_2H_5 : R = CH(Br)CH₃ (**106**), R = 2-BrC₆H₄ (**107**), R = 2,5-Cl₂C₆H₃OCH₂ (**108**), 4-C₃H₇OC₆H₄ (**109**), 4-*i*-C₅H₁₁OC₆H₄ (**110**).

Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений **98–110**. Исследования показали, что изученные вещества обладают антибактериальной активностью, за исключением соединения **108**, которое полностью лишено противомикробной активности. Остальные

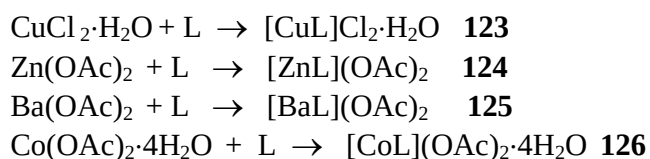
X = O, R=R¹=Me (**111**); X = CH₂, R=R¹=H (**112**); X = O, R=R¹=Me: R² = (CH₂)₃Cl (**113**), C₆H₁₁ (**114**), 4-OMeC₆H₄ (**115**), 4-*i*-C₅H₁₁OC₆H₄ (**116**), CH(C₆H₅)₂ (**117**), 2,5-Cl₂C₆H₃OCH₂ (**118**), 5-Br-фуран-2-ил (**119**); X = CH₂, R=R¹=H: R²= 4-C₃H₇OC₆H₄ (**120**), 4-*i*-C₅H₁₁OC₆H₄ (**121**), 5-Br-фуран-2-ил (**122**).

Металлоорганические комплексы являются перспективными соединениями для разработки на их основе лекарственных препаратов. Ионы металлов переходного ряда с нитрилсодержащими соединениями образуют комплексы по типу так называемой терминальной координации, когда в образовании координационной связи участвуют неподеленная пара атома азота нитрильной группы.

4-Хлор-*N*-(3-циано-5,5-диметил-4,7-дигидро-5*H*-тиено[2,3-*c*]пиран-2-ил)бутанамид (**113**) способен выступить в качестве лиганда (L) и при взаимодействии с хлоридом меди и ацетатами цинка, кобальта и бария образовывать стабильные комплексы.

Образование новых координационных соединений хлорида меди (II), ацетатов цинка (II), кобальта (II) и бария (II) с соединением **113** можно представить в виде следующих реакций, по схеме 9.

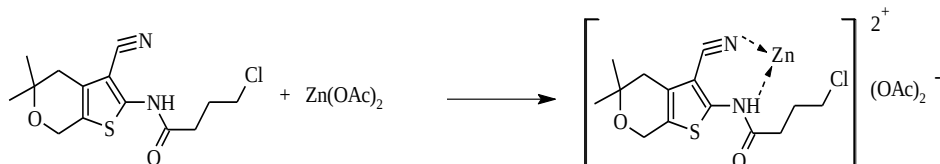
Схема 9



Комплексы **123–126** получены кипячением раствора хлорида меди или ацетатов цинка, кобальта, бария с соединением **113** в этаноле в течение 1.5–2 часов. В процессе разработки методики синтеза комплексов использовали соотношение металл-лиганд 1:1. Выход комплексов от 50 до 65%. Комплексы – устойчивые кристаллические вещества, идентифицированные на основе их ИК-спектров [17, 18].

В ИК спектрах наблюдается сдвиг полосы валентного колебания цианогруппы ($\nu_{\text{CN}} = 2223 \text{ см}^{-1}$) в область больших значений ($\nu_{\text{CN}} = 2229 \text{ см}^{-1}$), что является доказательством участия нитрильного азота в образовании координационной связи. Координация с ионом металла имеет место и за счет неподеленной пары атома азота аминогруппы. В ИК спектрах наблюдается сдвиг полос валентного колебания аминогруппы ($\nu_{\text{NH}} = 3265$ и 3220 см^{-1}) в область малых значений ($\nu_{\text{NH}} = 3263\text{–}3261$ и $3214\text{–}3211 \text{ см}^{-1}$). Исходя из этого образование комплекса на примере Zn (II) можно представить в виде следующей схемы, по схеме 10.

Схема 10



Изучена анти-МАО активность соединений **113–126**. Исследования показали, что соединения **113, 117, 119** в концентрации 1.0 мкмоль/мл проявили значительную анти-МАО активность, угнетая дезаминирование серотонина на 84, 80, 80% соответственно (табл. 5). Указанные соединения в концентрации 0.5 мкмоль/мл проявили слабую анти-МАО активность. Остальные соединения либо оказывают слабое анти-МАО действие (**115, 116, 118, 122, 125**), либо неактивны (**114, 120, 121, 123, 124, 126**), в том числе комплексы соединения **113** с Cu (II) **123** (40%), Zn (II) **124** (40%), Co (II) **126** (20%). Соединение **113** проявляет близкую к контролю (индопан) анти-МАО активность в концентрациях 0.5 и 1.0 мкмоль/мл (52 ± 2.8 и $84 \pm 3.2\%$ соответственно, рис. 1) и может быть рекомендовано для дальнейших исследований антидепрессивной активности.

Таблица 5

**Влияние комплексов металлов на дезаминирование серотонина
МАО бычьего мозга *in vitro*^a.**

Соединение	Ингибирование активности МАО, %		<i>p</i>
	0.5 мкмоль/мл	1.0 мкмоль/мл	
113	52 ± 2.8	84 ± 3.2	<0.05
115	38 ± 1.2	62 ± 2.4	<0.05
116	-	45 ± 1.2	<0.05
117	40 ± 2.2	80 ± 2.8	<0.05
118	-	54 ± 1.2	<0.05
119	42 ± 2.4	80 ± 2.6	<0.05
122	34 ± 1.8	64 ± 2.2	<0.05
125	28 ± 1.2	62 ± 1.8	<0.05
Контроль	54 ± 5.8	86 ± 6.0	

^aЗа 100% принята интенсивность дезаминирования серотонина в контрольных пробах.

Контроль – 1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-амин (индопан) [1].

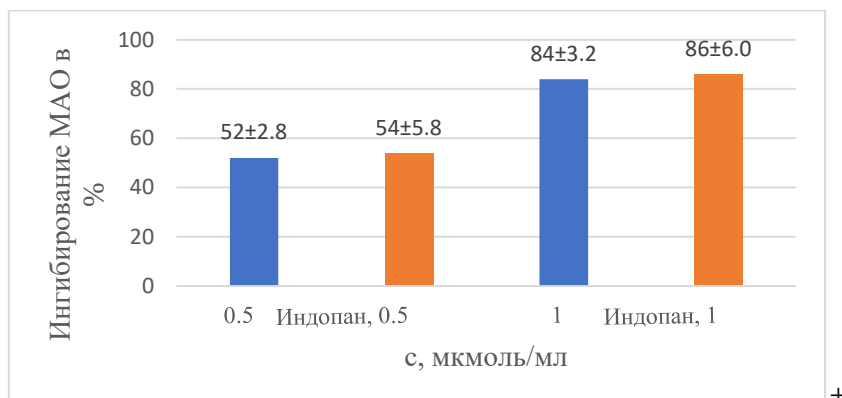


Рис. 1. Влияние соединения **113** на угнетение МАО-активности в разных концентрациях в процентном отношении к контролю (индопан).

Таким образом, в результате исследований выявлены соединения, обладающие выраженным антибактериальным действием, в частности, производные пропионовой кислоты **18-25**, которые по некоторым показателям ингибируют рост микроорганизмов особенно в отношении грамположительных микробов ($d=22-32$ мм) и соединения **38, 41** на двух штаммах (*S. flexneri* 6858, *B. subtilis*) по активности (d 30–35 мм) несколько превосходят контрольный препарат фуразолидон ($d=23-24$ мм). Производные **18, 19, 22** обладают более сильной периферической Н-холинолитической активностью по сравнению с известным препаратом циклодолом. Соединения **113, 117, 119** – амиды аннелированных 2-аминотиофенов в концентрации 1.0 мкмоль/мл проявили значительную анти-МАО активность, угнетая деаминацию серотонина на 84, 80, 80% соответственно.

N-, O- ածխաջրային Ռեպրոդուկտիվ Պրոպիոնատի Սինթեզի Եվ Կենսաբանական Հետազոտությունների Արդյունքները

**Ա. Ռ. ԻՍԱԽԱՆՅԱՆ, Ն. Զ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Զ. Ա. ՕՎԱՍՅԱՆ, Հ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ,
Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ**

Ակնարկային հոդվածն ամփոփում է վերջին 10 տարիների հետազոտությունները ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոցիկլիկ կարբոնաթթուների N- և O-ացիլ ածանցյալների սինթեզի վերաբերյալ, ներառյալ կարբոքսամիդների, հիդրազիդների, թիոսեմիկարբազիդների, քվատերնացված ամոնիումային աղերի սինթեզը: Քննարկվում են բենզհիդրիլացետիկ թթուների ածանցյալների և հետերոցիկլիկ կարբոնաթթուների ածանցյալների սինթեզները, որոնք պատկանում են թիազոլի, ֆուրանի, պիրրոլի, բենզոթիազոլի, քինոլինի, ցիկլոպենտա[Ե]թիոֆենի, բենզո[Ե]թիոֆենի, թիենո[2,3-Կ]պիրանի շարքերին և ֆունկցիոնալացված են տարբեր ֆարմակոֆոր խմբերով: Քննարկվում են նշված կարբոնաթթուների ածանցյալների բարդ միացությունները, մասնավորապես բենզո[Ե]թիոֆենի և թիենո[2,3-

Շլաիրանի շարքերի ամինոնիտրիլները՝ որպես լիգանդներ Cu, Zn, Ba, Co մետաղական իոնների հետ: Տրվում են տվյալներ նկարագրված միացությունների կենսաբանական ակտիվության մասին, ներառյալ հակամոնոամինօքսիդազային, հակաբակտերիալ, հակաօքսիդիչ, խոլինոլիտիկ: Նկարագրված միացությունների որոշ շարքերի համար կատարվում են նախնական ընդհանրացումներ կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև կապերի վերաբերյալ: Աշխատանքը նախատեսված է կարբոնաթթուների N- և O-ացիլ ածանցյալների շարքում կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների ռացիոնալ նախագծման մեջ ներգրավված հետազոտողների համար և, հաշվի առնելով ստացված արդյունքները, կարող է ծառայել որպես որոշակի ուղեցույց այս ոլորտում հետագա հետազոտությունների համար:

SYNTHESIS AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY N- and O-ACYLATION REACTION PRODUCTS

A. U. ISAKHANYAN*, N. Z. HAKOBYAN, Z. A. OVASYAN,
G. M. STEPANYAN, A. A. HARUTYUNYAN

Scientific and technological center of organic and pharmaceutical chemistry
National Academy of Sciences of the Republic of Armenia
Armenia, 0014, Yerevan, Azatutyan Ave., 26;
e-mail*: anush.isakhanyan.51@mail.ru

This review consolidates research from the past 10 years on the synthesis of N- and O-acyl derivatives of aliphatic, aromatic, and heterocyclic carboxylic acids, including the synthesis of carbamides, hydrazides, thiosemicarbazides, and quaternary ammonium salts. Special attention is given to the synthesis of derivatives of benzhydriyl acetic acids and derivatives of heterocyclic carboxylic acids such as thiazole, furan, pyrrole, benzothiazole, quinoline, cyclopenta[b]thiophene, benzo[b]thiophene, and thieno[2,3-c]pyrane, functionalized with various pharmacophore groups. The review also covers the complex compounds of these carboxylic acid derivatives, particularly aminonitriles from the series of benzo[b]thiophene and thieno[2,3-c]pyrane, acting as ligands with metal ions such as Cu, Zn, Ba, and Co. Data on the biological activity of the described compounds are presented, including anti-monoamine oxidase, antibacterial, antioxidant, and cholinolytic activities. Preliminary generalizations are made regarding the structure–activity relationships for some of the described compound series. The reviewed work is intended for researchers involved in the rational design of biologically active compounds based on N- and O-acyl derivatives of carboxylic acids and can serve as a guideline for further studies in this area, taking into account the results obtained.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Машковский М.Д. – Лекарственные средства. Москва, Новая волна, 2010, с. 851.
- [2] Герольд М. – Антибиотики // Москва, Медицина, 1966, с. 95–101.

- [3] Харкевич Д.А. – Руководство к практическим занятиям по фармакологии // Москва, 1981, с. 104.
- [5] Богатырев К.В., Кудрявцева Т.Н., Климова Л.Г. – Исследование синтеза и антимикробной активности ряда новых производных акридонна // Успехи в химии и химической технологии, 2013, т. XXVII, № 4, с. 92.
- [6] Миронов А.Н. – Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств // М.: Медицина, 2012, с. 509.
- [7] Кудрявцева Т.Н., Сысоев П.И., Попков С.В., Назаров Г.В., Климова Л.Г. – Синтез и антимикробная активность производных 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин // Электронный научный журнал Курского гос. университета, 2015, № 4 (08).
- [8] Mndzhoyan, O.L., Gamburyan A.A., Isakhanyan A.U., Kocharov S.L., Papoyan L.S., Bogdasaryan A.L., Melkonyan D.A., Azlivyan A.S., Akopyan N.E., Gerasimyan D.A., Vlasenko V. – Hydrochlorides of γ -xamethyleneiminopropyl esters of α -alkoxydiphenylacetic and α -phenylcyclohexyl glycolic acids and their pharmacological properties // Pharm. Chem. J. 1990. v. 24. p. 170. Doi: <https://doi.org/10.1007/BF00771694>
- [9] Mndzhoya O.L., Gamburyan A.A., Isakhanyan A.U., Vasilyan S. S., Pogosyan V., Bagdasaryan, A.L., Melkonyan D.A. – Synthesis of 2-hydroxy-3-diethylaminopropyl esters of substituted acetic acids and their pharmaceutical activity// Pharm. Chem. J., 1983, vol. 17, № 5, p.p. 338–341. // [Mndzhoyan O.L., Gamburyan A.A., Isakhanyan A.U. et al.- Pharm Chem J (1983). Translated from 'Khimikofarmatsevticheskii Zhurna'l', vol. 17, № 5, p.p. 550–553, May, 1983].
- [10] Исакханиян А.У., Геворгян Г.А., Арутюнян Н.С., Токмаджян Г.Г., Пароникян Р.В., Татевосян А.А., Шахатуни А.А. – Синтез и некоторые биологические свойства йодметилатов аминокислотных эфиров замещенных уксусных и пропионовых кислот // Хим.-фарм. ж., 2013, т. 47, № 9, с. 97. Doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2013-47-9-29-32>
- [11] Исакханиян А.У., Акопян Н.З., Овасян З.А., Арутюнян Н.С., Степанян Г.М., Авакисян Дж.А., Паносян Г.А. – Синтез и антибактериальная активность 1-арил-3-(4-метоксифенил)-3-(4-фторфенил)пропанамидов и пропаноатов // ЖОХ, 2022, т. 92, № 6, с. 843–848. Doi: 10.31857/S0044460X22060026
- [12] Исакханиян А.У., Геворгян Г.А., Пароникян Р.В., Мхитарян Р.П., Паносян Г.А. – “Синтез и антибактериальная активность продуктов N- и O-ацилирования первичных аминов и аминокислотных спиртов”, ЖОХ, 2016, vol.52, №10, p.1520. Doi:<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28367384> // [Isakhanyan, A.U., Gevorgyan, G.A., Ovasyan, Z.A. et al. - Synthesis and antibacterial activity of N- and O-acyl derivatives of primary amines and aminoalcohols // Russ. J. Org. Chem, 2016, vol. 52, p.p. 1514–1517. Doi:<https://doi.org/10.1134/S1070428016100249>
- [13] Isakhanyan A.U. and Stepanyan G.M., Paronikyan R.V. and Shahatuni A.A. – Synthesis and antibacterial activity of new hydrochlorides of 2-dialkylaminoalkyl 2-substituted quinoline-4-carboxylates // Хим. ж. Армении, 2020, т. 73, № 4, с. 359–366.
- [14] Акопян Н.З., Арутюнян Н.С., Овасян З.А., Паносян Г.А., Мурадян Р.Е., Тумаджян А.Е. и Геворгян Г.А. – Синтез и биологическая активность продуктов ацилирования и алкилирования этил 2-амино-5,7- диизопропил-4,7-дигидро-5H-тиено[2,3-с]пиран-3-карбоксилата // Хим.ж. Армении, 2021, т. 74. №1–2, с. 122–130.
- [15] Isakhanyan A.U., Akopyan N.Z., Stepanyan G.M., Arakelyan A.G., Buniatyán Zh.M., Muradyan R.E., Panosyan G.A. and Harutyunyan A.A. – Synthesis, antibacterial and

- antioxidant activity of N-acryl derivatives of annelated 2-aminothiophene // Russ. J Gen. Chem., 2022, v. 92, № 11, p.p. 2465–2469. Doi: 10.1134/S1070363222110317
- [16] *Isakhanyan A.U., Hakobyan N.Z., Panosyan G.A., Harutyunyan A.A.* - Synthesis and antibacterial activity of the cyclic 2-substituted thienopyrimidin-4-ones by bubbling with hydrochloric gas of cycloalkane[b]-2-(N-acylamino)-3-cyanothiophenes // Russ. J. Org. Chem. 2023, v. 59, No 9, p.p. 1152–1157. doi: 10.31857/S0514749223090057, EDN: XUEYVX
- [17] *Isakhanyan A.U., Hakobyan N.Z., Grigoryan A.S., Navoyan K.G., Gasparyan G.V., Mkhitarian R.P., Panosyan G.A., and Harutyunyan A.A.* – Synthesis and anti-MAO activity of acylation products of annelated thiophene-2-amine and -N-(5,5-dimethyl-3-cyano-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3-c]pyran-2yl)-4-chlorobutanamide and their complexes with Cu(II), Zn(II), Ba(II), and Co(II) // Russ. J of Gen. Chem., 2022, v. 92, № 11, p.p. 2516-2520. Doi: 10.1134/S1070363222110391.
- [18] *Isakhanyan A.U., Hakobyan N.Z., Mkhitarian R.P., Harutyunyan A.A., Grigoryan A.S.* - Synthesis of acylation products of annelated 2-amino thiophenes and complexes of 4-chloro-(N-3-cyano-5,5-dimethyl-4,7-dihydro-5H-thieno[2,3c]pyran-2-yl)butanamide with Cu (II), Zn (II), Ba (II), and Co (II) // Polychar 20 World Forum on Advanced Materials. Yerevan, 2022, p. 87–88.