

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ
ԱԿԱԴԵՄԻԱ ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՀԱԿՈՔՅԱՆ ԷԼՄԻՐԱ ԿԱՐԱՊԵՏԻ

**ԱԼԻՑԻԿԼՈ- ԵՎ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼՈ[Ճ]ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ
ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ԵՎ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՆ ՈՒ
ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Բ.00.10 – «Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2023

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

АКОПЯН ЭЛЬМИРА КАРАПЕТОВНА

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И
КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛИЦИКЛО- И
ГЕТЕРОЦИКЛО[Ճ]ПИРИДИНОВ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук по специальности
02.00.10 – «Биоорганическая химия»

ЕРЕВАН – 2023

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

Գիտական ղեկավար՝

քիմ. գիտ. դոկտոր

Սիրականյան Սամվել Նապոլեոնի

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

քիմ. գիտ. թեկնածու

Ղոչիկյան Տարիել Վլադիմիրի

Մկրտչյան Աննա Ֆելիքսի

Առաջատար կազմակերպություն՝

Հայ-Ռուսական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2023 թ. հունիսի 2-ին ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի Օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2023 թ. ապրիլի 21-ին:

Մասնագիտական խորհրդի
գիտական քարտուղար, ք.գ.դ., դոցենտ

Ն. Գ. Հորոսյան

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА

Научный руководитель:

доктор хим. наук

Сиракян Самвел Наполеонович

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук, профессор

кандидат хим. наук

Кочикян Таризел Владимирович

Մկրտչյան Աննա Ֆելիքսովնա

Ведущая организация:

Российско-Армянский университет

Защита диссертации состоится 2-го июня 2023 г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета ВАК 010 по органической химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 21-го апреля 2023 г.

Ученый секретарь

специализированного совета, д.х.н., доцент

Н. Г. Обосян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Աշխատանքի արդիականությունը: Մարդկությունը իր ողջ կեցության ընթացքում պարբերաբար առնչվել է գանազան հիվանդությունների, վարակների և համաճարակների հետ, որի պատճառով նոր, ավելի արդյունավետ, ավելի անվտանգ դեղամիջոցների և պատվաստանյութերի փնտրտուքը միշտ եղել է անհրաժեշտ և արդիական: Այս բնագավառը արժեքավոր է ոչ միայն իր համամարդկային, այլ նաև գիտական և կիրառական նշանակությամբ: Ներկայումս ուռուցքային, սիրտ-անոթային, վիրուսային, բակտերիական և սնկային հիվանդությունները շատ տարածված են և խլում են բազում մարդկային կյանքեր: Հատկապես Հայաստանում ուռուցքային հիվանդություններից մահացության մակարդակը բարձր է: Բակտերիական վարակների աճը խնդիր է ամբողջ աշխարհում, հատկապես, զարգացող երկրներում: Առկա հակամանրէային դեղամիջոցները մեծապես նպաստել են կյանքի տևողության ավելացմանը, մինչդեռ հակամանրէային կայունության պրոբլեմը դեռևս առկա է մանրէների, հատկապես նոր գրամ-դրական բակտերիաների առաջացման և լայն տարածման պատճառով: Մյուս կողմից, շատ են նյարդային խանգարումները, սթրեսային իրավիճակները, ընկճախտը, որոնց բուժման նպատակով կիրառվող դեղամիջոցները հայտնի են բազմաթիվ կողմնակի ազդեցություններով: Չնայած իշեմիայի բուժման նոր մեթոդների լայնածավալ հետազոտություններին, սկզբունքորեն նոր, արդյունավետ և անվտանգ հակաիշեմիկ դեղամիջոցներ դեռ չեն հայտնաբերվել: Ատենախոսական աշխատանքի շրջանակներում սինթեզված միացություններից ֆուրո(թիենո)[3,2-ժ]պիրիմիդինների շարքում հայտնաբերվել են միացություններ, որոնք ցուցաբերել են բարձր հակաուռուցքային ակտիվություն՝ գերազանցելով դոքսորոբիցին հայտնի դեղամիջոցին: Պիպերազինպիրիդինների ալկիլ- և ացիլ-, ֆուրո(թիենո)[3,2-ժ]պիրիմիդինների N- և S-ալկիլ ածանցյալներից հակասնկային ակտիվությամբ գերազանցել են համեմատական դեղամիջոց ամպիցիլինին, հատկապես ամենավտանգավոր շտամներից՝ MRSA նկատմամբ: Բազմաթիվ միացություններ դրսևորել են բարձր հակացնցումային ակտիվություն, ինչպես նաև շատ ավելի ակտիվ հակակոագուլանտներ են, քան կլինիկայում օգտագործվող ագետիլսալիցիլաթթուն: Այսպիսով, կարելի է փաստել, որ սինթեզված միացությունները իրենց բարձր ակտիվությամբ և արդյունավետությամբ գերազանցելով վերոհիշյալ հիվանդությունների բուժման ընթացքում կիրառվող որոշ դեղամիջոցներին, դարձնում են աշխատանքը արդիական և պահանջված:

Հեղազոտության նպատակն ու խնդիրները: Հետազոտության նպատակն է իրականացնել նոր դեղամիջոցների որոնում ալիցիլո- և հետերոցիկլո[ժ]պիրիդինների նոր ֆուլցիոնալ և համակցված ածանցյալների շարքում: Նպատակի իրագործման համար նախատեսվել էր լուծել հետևյալ հիմնական խնդիրները.

- օպտիմալացնել և կատարելագործել ցիկլոպենտա[ժ]պիրիդինների, հեքսա-հիդրոհիդոխինոլինների և պիրանո[3,4-ժ]պիրիդինների սինթեզի եղանակները,

- ուսումնասիրել սինթեզված միացությունների քիմիական, ֆիզիկաքիմիական և կենսաբանական հատկությունները,
- բացահայտել այդ միացությունների քիմիական կառուցվածքի ու կենսաբանական ակտիվության միջև օրինաչափություններ:

Հեղազոտության գիտական նորույթը: Հետազոտությունների ընթացքում բարձր մաքրությամբ սինթեզվել են մոտ երեք հարյուր նոր միացություններ, այդ թվում նոր հետերոցիկլային համակարգեր՝ պիրիդոլ[1,2-*a*]պիրիմիդինները և պիրիմիդոլ[2,1-*f*] [1,2,4]տրիագինները:

Առաջին անգամ պիրանոլ[3,4-*c*]պիրիդինների իզոմերների խառնուրդի 'H ՄՄՌ սպեկտրում նույնականացվել է պիրանոլ[4,3-*b*]պիրիդինը:

2,7-Նաֆթիրիդինների շարքում հաջողվել է ստանալ 1-ամինո-3-օքսո-2,7-նաֆթիրիդիններ:

Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակաուռուցքային, հակավիրուսային, հակացնցումային, հակաազրեզանտային, հակաբակտերիական և հակասնկային հատկությունները:

Հեղազոտության գործնական արժեքը: Մշակվել է ցիկլոպենտա[*c*]պիրիդինների, հեքսահիդրոդոլսինոլինների և պիրանոլ[3,4-*c*]պիրիդինների սինթեզի առավել արդյունավետ միառեակտորային եղանակ, որը հնարավորություն է տալիս կրճատել սինթեզի ժամանակահատվածը և խուսափել որոշակի աշխատատար փուլերից:

Պիրիմիդոլ[2,1-*f*][1,2,4]տրիագինը, որպես յուրօրինակ կառուցվածքային միավոր, հնարավորություն է ընձեռում սինթեզել բազմաթիվ նոր հետերոցիկլային համակարգեր, այդ պատճառով այն ունի ինչպես տեսական, այնպես էլ գործնական մեծ արժեք:

Մշակվել է 1-ամինո-3-օքսո-2,7-նաֆթիրիդինների սինթեզի եղանակ, ինչը հնարավորություն է տալիս սինթեզել նոր հետերոցիկլային համակարգի՝ ֆուրոլ[2,3-*c*]-2,7-նաֆթիրիդինի ածանցյալներ:

Բացահայտվել են կենսաբանական բարձր ակտիվությամբ միացություններ, որոնք ունեն իրական հնարավորություններ դեղամիջոց դառնալու համար: Դրանցից են. 3,3,8-տրիմեթիլ-6-օքսո-3,4,6,7-տետրահիդրո-5-ցիանո-1*H*-պիրանոլ[3,4-*c*]պիրիդինը (հակաազրեզանտային), պիպերազինոպիրիդինների ալկիլ և ացիլ ածանցյալները, ֆուրոլ(թեենոլ)[3,2-*d*]պիրիմիդինների *N*- և *S*-ալկիլ ածանցյալները (հակասնկային և հակաբակտերիական), 1-ամինո-5-(2-ֆուրիլ)-7,8-դիհիդրո-6*H*-ցիկլոպենտա[*d*]ֆուրոլ[2,3-*b*]պիրիդին-2-կարբոհիդրազիդը (հակավիրուսային), պիրիդոլ[1,2-*a*]պիրիմիդինները (հակացնցումային), *N*-(տետրահիդրոֆուրան-2-իլմեթիլ)-5-(2-ֆուրիլ)-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդոլ[4',5':4,5]թեենոլ[2,3-*c*]իզոլսինոլին-8-ամինը (հակաուռուցքային):

Մշակվել են կենսաբանորեն ակտիվ 3,3-դիմեթիլ-6-օքսո-պիրանոլ[3,4-*c*]պիրիդինների, 3(6)-պիպերազինոպիրիդինների, ֆուրոլ[2,3-*b*]պիրիդինների կարբոհիդրազիդների, պիրիդոլ[3',2':4,5]ֆուրոլ(թեենոլ)[3,2-*d*]պիրիմիդինների *N*-, *S*-ալկիլ և ամինոածանցյալների ու պիրիդոլ[3',2':4,5]ֆուրոլ[3,2-*d*]պիրիդոլ[1,2-*a*]պի-

րիմիդինների սինթեզի եղանակներ:

Աշխատանքի փորձարկումը: Ատենախոսության հիմնական դրույթները ներկայացվել են 7 միջազգային գիտաժողովներում. 9th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, EAMHC-2016, Dombay, Russia, 2016, Book of Abstracts of 5th International Conference of Young Scientists, Chemistry Today-2016, Tbilisi, Georgia, 2016, 7th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry, Thessaloniki, Greece, 2017, Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Moscow-Kazan, Russia, 2019, 10th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, EAMHC-2019, Milano Marittima-Cervia, Italy, 2019, VI Scientific Conference of the Armenian Chemical Society (with international participation), Yerevan, Armenia, 2019, International scientific-practical conference «Georgian Scientific Pharmacy: Past and Present», Tbilisi, Georgia, 2022:

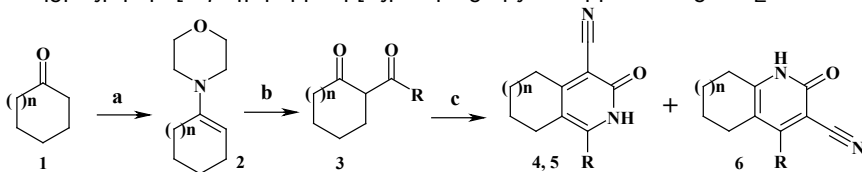
Հրատարակված աշխատությունները: Ատենախոսության հիմնական դրույթներն ու արդյունքները ամփոփված են 18 հոդվածներում և գիտաժողովների 9 նյութերում:

Աշխատանքի կառուցվածքը: Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է 150 էջի վրա, բաղկացած է ներածությունից, գրականության ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից (177 հղում) և հավելվածից (46 էջ): Ներառում է 18 աղյուսակ և 16 նկար:

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

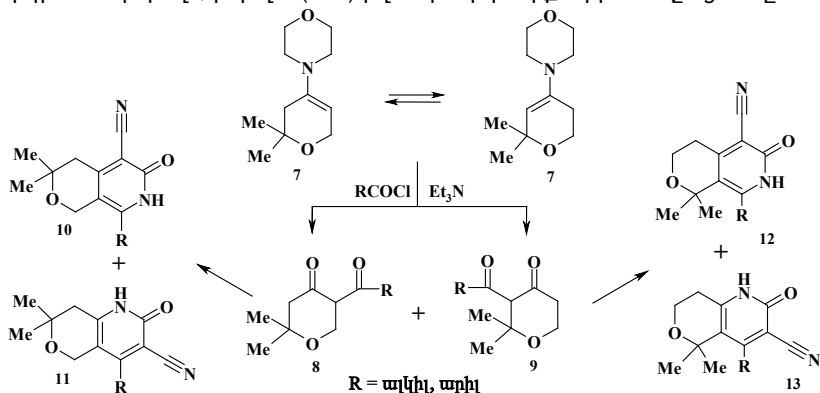
1. Երկցիկ և եռացիկ ալիցիկլո- և հետերոցիկլո[Շ]պիրիդինների սինթեզն ու փոխարկումները

Աշխատանքի համար որպես ելանյութ կիրառվել են 3,5,6,7-տետրահիդրո-2H-ցիկլոպենտա[Շ]պիրիդին-3-ոնները **4**, 2,3,5,6,7,8-հեքսահիդրոիզոլին-3-ոնները **5** և 3,3-պիրանո[3,4-Շ]պիրիդին-6-ոնները **10**: Ցիկլոպենտա[Շ]պիրիդինների և հեքսահիդրոիզոլինոլինների սինթեզն իրականացվել է ելնելով ցիկլիկ կետոններից **1**, որոնցից ստացվել են մորֆոլինային ենամիններ **2**: Վերջիններիս փոխազդեցությունը կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ ըստ Ստորկի ռեակցիայի բերել է β-դիկարբոնիլային միացությունների **3** ստացմանը:



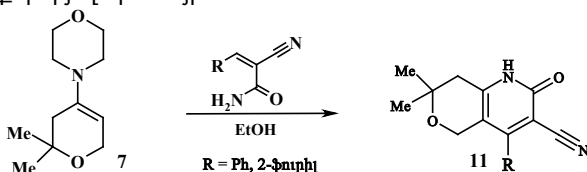
β-Դիկետոններում երկու ռեակցիոն կենտրոնների առկայության պատճառով ցիկլոպենտա[Շ]պիրիդինների հետ փոխազդեցությունից կարող են առաջանալ երկու ցիկլո-

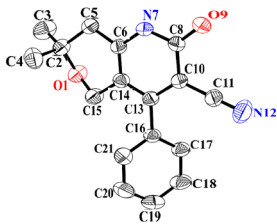
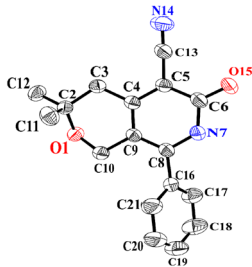
յին իզոմերներ. ցիկլոպենտա[*c*]պիրիդիններ և իզոխինոլիններ **4**, **5**, ինչպես նաև ցիկլոպենտա[*b*]պիրիդիններ և խինոլիններ **6**: 2,2-Դիմեթիլպիրանոնի ենամինի ացիլումից ստացվում են երկու β -դիկետոններ **8**, **9**, որոնց ցիկլումը ցիանացե-տամիդի հետ կարող է բերել 4 (2+2) իզոմեր արգասիքների առաջացմանը **10-13**:



Մաքուր վիճակում անջատվել են միայն 3,3-դիմեթիլ-6-օքսոպիրանոլ[3,4-*c*]պիրիդինի ածանցյալները **10**: Նպատակ ունենալով բարձրացնել վերջիններիս ելքերը, հիմնական արգասիքի **10** անջատումից հետո, իրականացվել է մայր լուծույթի ուսումնասիրություն, դրանից անջատվել է հիմնական արգասիքի որոշակի քանակ, բարձրացնելով ելքը ևս 10-20 %-ով: Խանութում առկա 2-րդ միացությունը՝ 1,1-դիմեթիլպիրանոն[3,4-*c*]պիրիդինը **12** չի անջատվել մաքուր վիճակում, բայց նույնականացվել է խառնուրդի ՄՄՌ սպեկտրում, որում առկա են հարևան CH_2 խմբերի տրիպլետ ազդանշանները: Առենախոսական աշխատանքում մշակվել է ելանյութերի **4**, **5**, **10** սինթեզի միառեակտորային մեթոդ՝ օգտագործելով հավասարամոլային քանակությամբ ռեակտիվներ, իսկ մինչ այս օգտագործված երեք լուծիչների (տոլուոլ, բենզոլ և էթանոլ) փոխարեն կիրառվել է միայն բենզոլ: Մեթոդի առավելություններից են որոշակի աշխատատար փուլերից խուսափելը, ռեակտիվներ խնայելը, ինչպես նաև գրեթե կիսով չափ նպատակային միացությունների սինթեզի ժամանակահատվածի նվազեցնելը: Հարկ է նշել, որ ընդհանուր ելքերը համեմատելի են եռափուլ մեթոդով ստացված միացությունների ելքերի հետ:

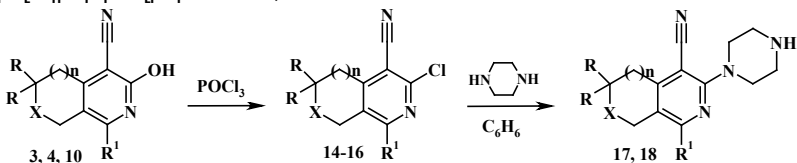
Առաջին անգամ հաջողվել է ^1H ՄՄՌ սպեկտրում նույնականացնել երրորդ միացությունը՝ 7,7-դիմեթիլպիրանոն[4,3-*b*]պիրիդինը **11**: Վերջինիս կառուցվածքի ապացուցման նպատակով դրանք ստացվել են հանդիպակաց սինթեզի եղանակով ըստ ներքոբերյալ սխեմայի.





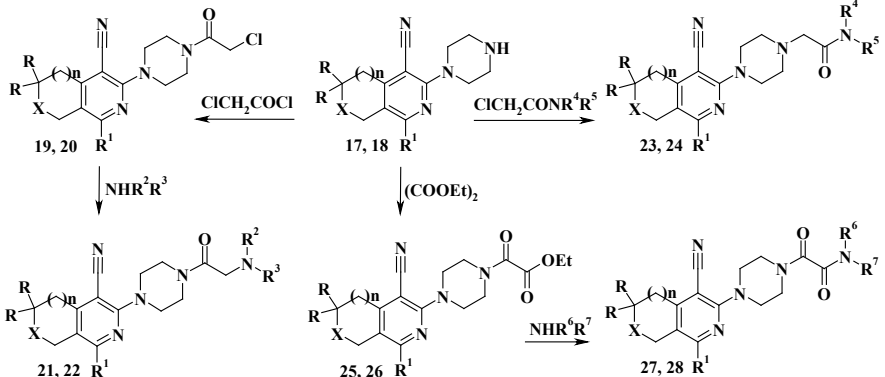
Նկար 1. Պիրանոլ[3,4-*c*]պիրիդինի և պիրանոլ[4,3-*b*]պիրիդինի մոլեկուլային կառուցվածքները:

Մոնոտերակալված պիպերազինները ստացվել են 3(6)-հիդրօքսիպիրիդիններից՝ երկփուլ եղանակով: Վերջիններս նախ քլորացվել են, ապա սինթեզված քլորածանցյալները **14-16** փոխազդեցության մեջ դրվել տասնապատիկ ավելցուկով պիպերազինի հետ **17, 18**:



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, Me; R¹ = ալկիլ, արիլ:

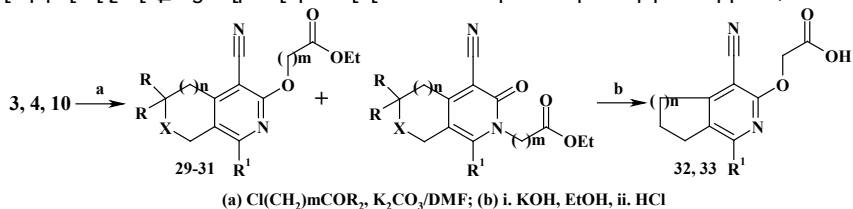
Աշխատանքի հաջորդ փուլում 3(6)-պիպերազինոպիրիդինները քլորքացախաթթվի քլորանհիդրիդի ազդեցությամբ բերել են **19, 20** միացությունների ստացմանը, որոնք ամինացվել են՝ **21, 22** արգասիքների առաջացմամբ: 3(6)-Պիպերազինոպիրիդինների և քլորացետամիդների փոխազդեցությունից գոյացել են **23, 24** *N*-ալկիլ ածանցյալները: Հարկ է նշել, որ վերոնշյալ պիպերազինոպիրիդինները դիէթիլօքսալատի ազդեցությամբ վերածվել են օքսալատների **25, 26**, որոնք հաջողությամբ ամինացվել են **27** և **28** միացությունների ստացմամբ:



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, Me; R¹ = ալկիլ, արիլ; R²-R⁷ = H, ալկիլ; R² + R³, R⁴ + R⁵, R⁶ + R⁷ = ցիկլալկիլ:

3(6)-Հիդրօքսիպիրիդինները հիմնային միջավայրում էթիլքլորացետատի կամ էթիլքլորօքսալատի հետ փոխազդելիս ստացվել են համապատասխան *O*-

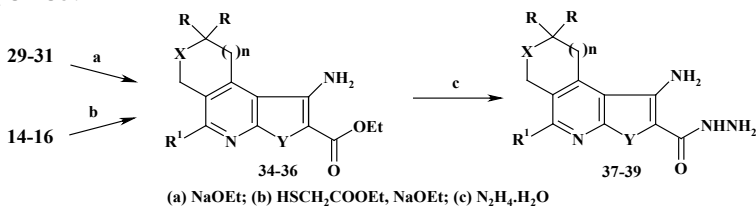
ալկիլված ածանցյալները **29-31**: Ըստ ^1H ՄՄՌ սպեկտրների նկատվել են նաև *N*-ալկիլված ածանցյալների հետքեր, որոնցից հնարավոր է եղել ազատվել վերաբյուրեղացման ճանապարհով: Որոշ *O*-ալկիլված ածանցյալներ (երբ $m = 1$) կալիումի հիդրօքսիդի ջրասպիրտային լուծույթի ազդեցությամբ, ապա աղաթթվով չեզոքացնելիս վերաձվել են համապատասխան թթուների **32, 33**:



$\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}$; $n = 0, 1$; $\text{R} = \text{H}, \text{Me}$; $\text{R}^1 =$ ալկիլ, արիլ; $m = 1, 3$:

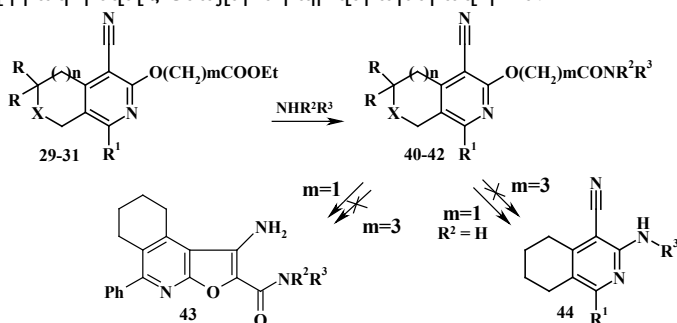
Ստացված ացետոքսի ածանցյալները **29-31** նատրիումի էթիլատի ազդեցությամբ ցլիկվել են համապատասխան ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների ամինոէսթերների **34-36**: Հարկ է նշել, որ երբ $m = 3$ ՝ ցլիկում տեղի չի ունեցել:

Թիենո[2,3-*b*]պիրիդինները **34-36** ստացվել են համապատասխան 3(6)-քլորպիրիդինների **14-16** և էթիլներկապտոացետատի փոխազդեցությունից: Այնուհետև ամինոէսթերները փոխազդեցության մեջ դնելով հիդրազին հիդրատի հետ սինթեզվել են համապատասխան կարբոհիդրազիդները **37-39**:



$\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}$; $n = 0, 1$; $\text{R} = \text{H}, \text{Me}$; $\text{R}^1 =$ ալկիլ, արիլ; $\text{Y} = \text{O}, \text{S}$:

Կենսաբանորեն ակտիվ ամինոպիրիդինների, ինչպես նաև համակցված ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների սինթեզի համար հարմար ֆունկցիոնալ խմբեր ստանալու նպատակով իրագործվել է Սմայլսի տիպի վերախմբավորում:

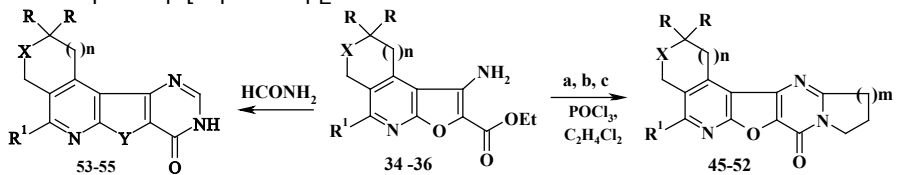


$\text{X} = \text{CH}_2, \text{O}$; $n = 0, 1$; $\text{R} = \text{H}, \text{Me}$; $\text{R}^1 =$ ալկիլ, արիլ; $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H},$ ալկիլ; $\text{R}^2 + \text{R}^3 =$ ցկլալալկիլ:

Հետազոտությունների ընթացքում ուսումնասիրվել է, թե ինչ ազդեցություն ունի կողային ակիլ շղթայի երկարացումը վերջինիս վրա: Այսպես. ստացված ացետոքսի և բութիրիլօքսի ածանցյալները տարբեր ամինների ազդեցությամբ վերածվել են համապատասխան ամիդների **40-42**: Վերջիններիս ռեակցիան նատրիումի էթիլատի հետ բութիրիլօքսի ածանցյալների դեպքում չի բերել համապատասխան ամինոպիրիդինների **44** և ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների ամինոամիդների **43** ստացմանը, այսինքն՝ այս դեպքում Սմայլսի տիպի վերախմբավորում տեղի չի ունենում:

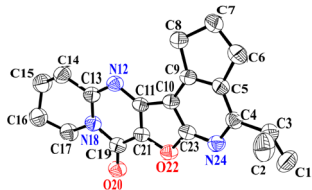
2. Ֆուրո(թենո)[2,3-*b*]պիրիդինների ամինոէսթերների հիման վրա քառացիկ և հնգացիկ համակարգերի սինթեզը

Ֆուրո- և թենոպիրիդինների ամինոէսթերները օժտված չեն կենսաբանական բարձր ակտիվությամբ, սակայն վիցինալ ֆունկցիոնալ խմբերի առկայության պատճառով դրանք հարմար սինտոններ են քառացիկ և հնգացիկ միացություններին անցնելու համար: Այսպես. իրագործվել են ինչպես նախկինում ստացված պիրոլ[1,2-*a*]պիրիմիդինների ($m = 1$) **45**, **46** և պիրիմիդո[1,2-*a*]ազեպինների ($m = 3$) **50-52** նոր ածանցյալների, այնպես էլ նոր հետերոցիկլային համակարգերի՝ պիրիդո[1,2-*a*]պիրիմիդինների ($m = 2$) **47-49** ստացում: Սինթեզն իրականացվել է ֆոսֆորի օքսիքլորիդի ներկայությամբ փոխազդեցության մեջ դնելով ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների ամինոէսթերները և 5-7 անդամանի լակտամները:



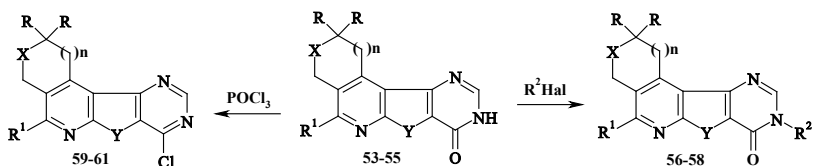
(a) 2-պիրոլիդոն, (b) 2-պիպերիդոն, (c) 2-ազեպանոն

X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, Me; R' = ակիլ, արիլ; Y = O, S; m=1, 2, 3:



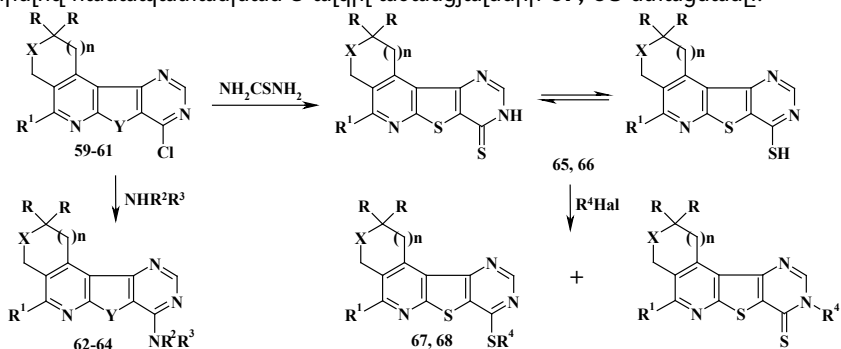
Նկար 2. 4-Իզոպրոպիլ-2,3,9,10,11,12-հեքսահիդրոցիկլոպենտա[4',5']պիրիդո[3',2':4,5]ֆուրո[3,2-*d*]պիրիդո[1,2-*a*]պիրիմիդին-7(1*H*)-նի մոլեկուլային կառուցվածքը:

Հաջորդ քայլում ֆուրո(թենո)[2,3-*b*]պիրիդինների ամինոէսթերների սինթեզվել են ֆուրո(թենո)[3,2-*d*]պիրիմիդիններ **53-55**, վերջիններից էլ համապատասխան քլորաածանցյալները **59-61**: Ֆուրո(թենո)[3,2-*d*]պիրիմիդիններից ստացվել են նաև *N*-ակիլված ածանցյալներ **56-58**, իսկ *O*-ակիլված ածանցյալների հետքերից կրկին հնարավոր է եղել ազատվել վերաբյուրեղացման միջոցով:



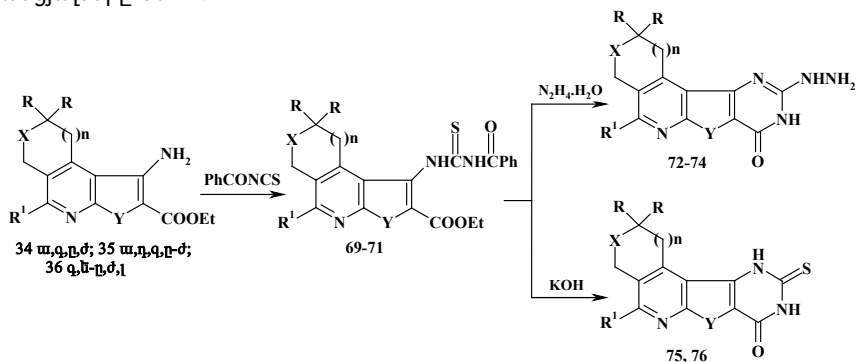
X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, Me; R¹ = ալկիլ, արիլ; R² = ալկիլ; Y = O, S;

Քառաօղակ ֆուրո(թիենո)պիրիմիդիններից կենսաբանական բարձր ակտիվությամբ աչքի են ընկել վերջիններիս ամինոածանցյալները: Սույն աշխատանքում ընդլայնվել է այդ ածանցյալների շարքը **62-64**: Քլորածանցյալների և թիոմիզանյութի փոխազդեցությունից ստացվել են ֆուրո(թիենո)[3,2-d]պիրիմիդին-7(8)-թիոններ **65, 66**, որոնք ալկիլվել են 2-քլոր-N-1,3-թիազոլ-2-իլացետամիդով՝ բերելով համապատասխան S-ալկիլ ածանցյալների **67, 68** ստացմանը:



X = CH₂, O; n = 0, 1; Y = O, S; R = H, Me; R¹ = ալկիլ, արիլ; R², R³ = H, ալկիլ; R² + R³ = ցիկլալկիլ; R⁴ = ալկիլ:

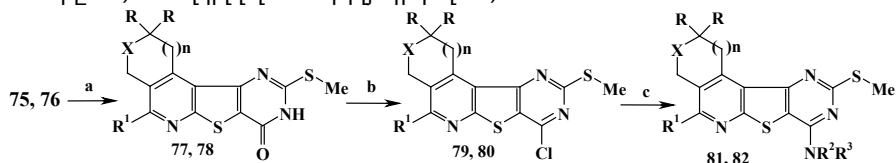
Նպատակ ունենալով ստանալ տեղակալված պիրիմիդիններ, ալիցիկլ- և հետերոցիկլո[с]պիրիդինների ամինոէթերները փոխազդեցության մեջ են դրվել բենզոլիլդրոթիոցիանատի հետ և ստացվել են համապատասխան թիոուրեթիդ ածանցյալները **69-71**:



X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, Me; R¹ = ալկիլ, արիլ; Y = O, S;

Թիոուրեթիոն ածանցյալների **69-71** ցիկլունը հիդրազին հիդրատի ազդեցությամբ բերել է 9(10)-հիդրազինոպիրիդո[3',2':4,5]թիենո(ֆուրո)[3,2-*d*]պիրիմիդին-7(8)-ոնների **72-74**, իսկ կալումի հիդրօքսիդի դեպքում՝ 9(10)-թիոքսիպիրիդո[3',2':4,5]թիենո(ֆուրո)[3,2-*d*]պիրիմիդին-7(8)-ոնների **75, 76** ստացմանը:

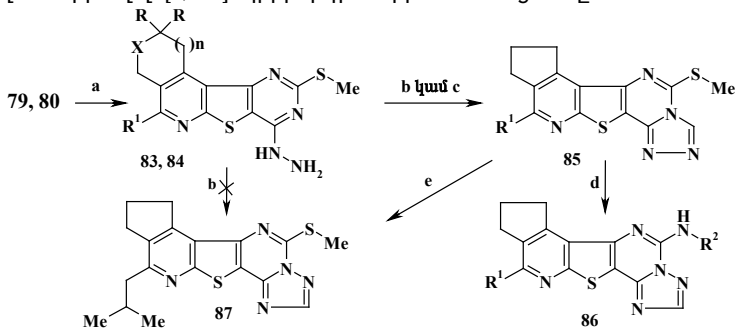
Ելնելով այն հանգամանքից, որ ֆուրո(թիենո)[3,2-*d*]պիրիմիդինների 7(8)-ամինոածանցյալները ցուցաբերել են կենսաբանական բարձր ակտիվություն, ատենախոսական աշխատանքի շրջանակներում ընդլայնվել է վերջիններիս շարքը՝ ի հաշիվ համապատասխան մեթիլթիո ածանցյալների: Այդ նպատակով սինթեզված 9(10)-թիոքսիպիրիդո[3',2':4,5]թիենո(ֆուրո)[3,2-*d*]պիրիմիդին-7(8)-ոնները **75, 76** ակիլվել են մեթիլյուդիդով **77, 78**:



(a) DMF/KOH, MeI; (b) POCl₃; (c) HNR²R³, EtOH

X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, Me; R¹ = ալկիլ, արիլ; R², R³ = H, ալկիլ; R² + R³ = ցիկլոալկիլ:

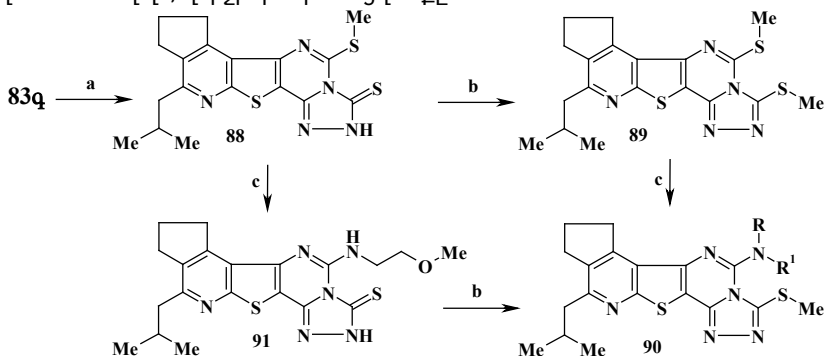
Ինչպես քիմիական, այնպես էլ կենսաբանական տեսանկյունից հետաքրքիր է նոր հնգացիկլ միացությունների սինթեզը: Այսպես. 4-ակիլ-7-քլոր-9-(մեթիլթիո)-2,3-դիհիդրո-1*H*-ցիկլոպենտա[4',5']պիրիդո[3',2':4,5]թիենո[3,2-*d*]պիրիմիդինների **79, 80** հիման վրա սինթեզվել են հիդրազինածանցյալները **83, 84**: Վերջիններիս ռեակցիան մրջնաթթվի կամ դրա օրթոէսթերի հետ բարձր ելքերով բերել է միայն համապատասխան տրիազոլո[4,3-*c*]պիրիդինների **85** ստացմանը: Իզոմեր տրիազոլո[1,5-*c*]պիրիմիդինների **87** ստացում չի նկատվել, այն ստացվել է **85** միացությունները հիմնային միջավայրում մշակելիս: Այնուհետև **85** միացությունները փոխազդեցության մեջ են դրվել որոշ առաջնային ամինների և հիդրազին հիդրատի հետ: Նկատվել է SCH₃ խմբի տեղակալում, ինչպես նաև Դիմրոտի վերախմբավորում՝ բերելով համապատասխան 5-ամինոտեղակալված տրիազոլո[1,5-*c*]պիրիմիդինների **86** ստացմանը:



(a) N₂H₄·H₂O; (b) CH(OEt)₃; (c) HCOOH; (d) NH₂R², EtOH; (e) DMF, K₂CO₃

X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, Me; R¹ = ալկիլ, արիլ; R² = H, ալկիլ:

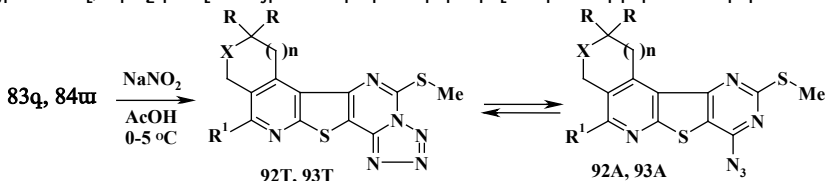
Նոր համակցված տրիագլյուկոզի ստացման նպատակով հիդրագլիտոաձան-
ցյալը **83գ** ցիկլվել է ծծմբաձխածնի ազդեցությամբ: Ֆիզիկաքիմիական հետա-
զոտությունները ցույց են տվել, որ ստացված տրիագլյուկոզ **88** և՛ բյուրեղական վի-
ճակում, և՛ լուծույթում գտնվում է թիոլակտամային ձևով: Այնուհետև վերջինս
ակտիվվել է մեթիլ յոդիդով բիս(մեթիլթիո)աձանցյալի **89** ստացմամբ, որը էթանո-
լում փոխազդեցության մեջ է դրվել որոշ ամինների հետ՝ բերելով 5-ամինոտե-
ղակալված տրիագլյուկոզ[4,3-*c*]պիրիմիդինների ստացմանը **90**: Տրիագլյուկոզ[4,3-*c*]պի-
րիմիդին-3-թիոնի **88** փոխազդեցությունը մեթոքսիէթիլամինի հետ հանգեցրել է
91 միացության ստացմանը: Այնուհետև մեթիլ յոդիդով վերջինիս ակտիվումից
ստացվել է **90բ** միացությունը, որի հիման վրա էլ հանդիպակաց սինթեզի միջո-
ցով հաստատվել է վերջինիս կառուցվածքը:



(a) CS₂, Py; (b) DMF, K₂CO₃, MeI; (c) HNRR¹, EtOH

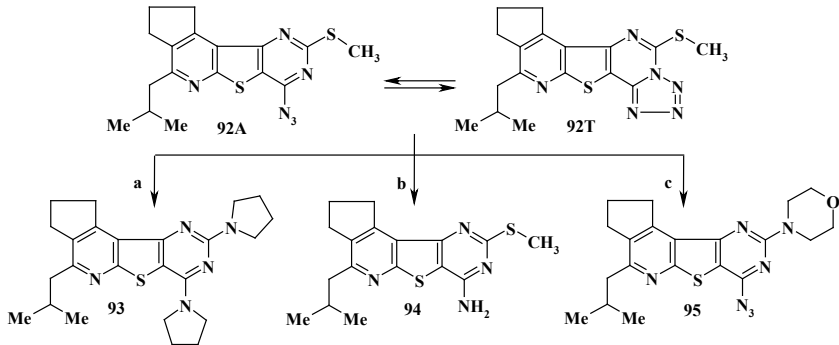
R = H; R¹ = ալկիլ; R + R¹ = ցիկլալկիլ:

Հիդրագլիտոաձանցյալներից **83գ**, **84ա** ստացվել են 7(8)-ազիդոթիենո[3,2-*d*]-
պիրիմիդիններ/թիենո[2,3-*e*]տետրագլյուկոզ[1,5-*c*]պիրիմիդիններ **92A/T**, **93A/T** (ա-
զիդ/տետրագլյուկոզ), որոնք բյուրեղական վիճակում հանդես են գալիս տետրագլյու-
կային ձևով, մինչդեռ լուծույթում՝ որպես երկու իզոմեր ձևերի խառնուրդ:

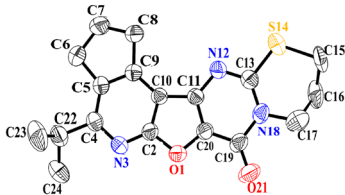
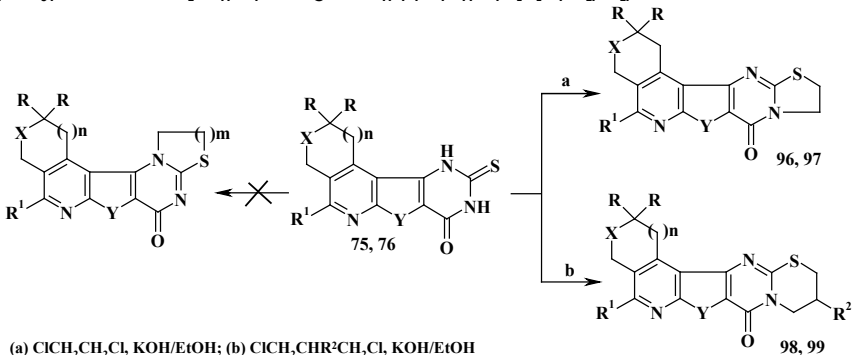


X = CH₂, n = 0, R = H, R¹ = *i*-Bu; X = O, n = 1, R = Me, R¹ = *i*-Pr:

Հաջորդ փուլում 7(8)-ազիդոթիենո[3,2-*d*]պիրիմիդին/թիենո[2,3-*e*]տետրագլյու-
կոզ[1,5-*c*]պիրիմիդինը **92A/T**, **93A/T** փոխազդեցության մեջ է դրվել պիրոլիդինի,
2-ամինոէթանոլի և մորֆոլինի հետ: Պիրոլիդինի դեպքում տեղի է ունեցել
ազիդային և SMe խմբերի տեղակալում, 2-ամինոէթանոլի և մորֆոլինի դեպքում՝
ազիդային խմբի քայքայում NH₂ խմբի առաջացմամբ՝ բերելով **94** միացության
ստացմանը: Նպատակային **95** միացությունը ստացվել է ավելի մեղմ պայ-
մաններում **92**-ը էթանոլում մորֆոլինի հետ փոխազդեցության մեջ դնելիս:



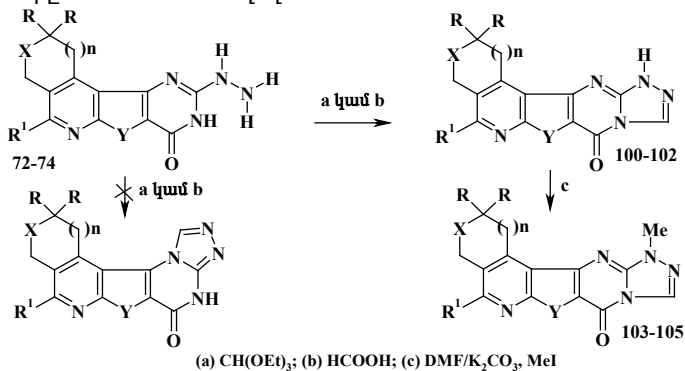
9(10)-թիօքսֆուրո(թիենո)[3,2-*d*]պիրիմիդին-7(8)-ոնները **75**, **76** փոխազդեցության մեջ են դրվել 1,2-դիքլորթթանի, 1,3-դիքլորարոպանի կամ 1,3-դիքլոր-2-արոպանոլի հետ: Սկզբունքորեն կարելի էր սպասել թիազոլային և թիազինային օղակների կառուցում պիրիմիդինի ինչպես [a], այնպես էլ [b] կողի վրա: Մինչդեռ անջատվել է միայն մեկ տեսակի միացություն, ինչը ռեակցիայի ռեգիոսելեկտիվ լինելու ապացույց է: Արդյունքում ընթանում է թիազոլային **96**, **97** կամ թիազինային **98**, **99** օղակի կառուցում պիրիմիդինի [b] կողի վրա:



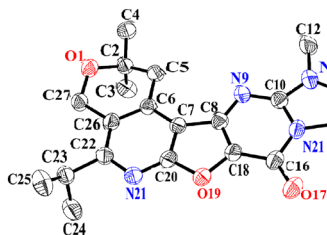
Նկար 3. 4-իզոպրոպիլ-2,3,9,10-տետրա-հիդրոցիկլոպենտա[4',5']պիրիդոլ[3',2':4,5]-ֆուրո[3,2-*d*][1,3]թիազոլ[3,2-*a*]պիրիմիդին-7(1*H*)-ոնի մոլեկուլային կառուցվածքը:

Հաջորդ քայլում 9(10)-հիդրազինոպիրիդոլ[3',2':4,5]թիենո(ֆուրո)[3,2-*d*]պիրիմիդին-7(8)-ոնները **72-74**, փոխազդեցության մեջ են դրվել մրջնաթթվի կամ վերջինիս օրթոէսթերի հետ: Կրկին հնարավոր է ցիկլման երկու ուղղություն. տրիազոլային օղակի կառուցում պիրիմիդինի [a] կամ [b] կողի վրա: Սակայն ըստ

գրական տվյալների նման դեպքերում ստացվում են գծային կառուցվածքով համակցված տրիագոլներ: Արդյունքում սինթեզվել են պիրիդոլ[3',2':4,5]թիենո- (ֆուրո)[3,2-*d*][1,2,4]տրիագոլ[4,3-*a*]պիրիմիդին-7(8)-ոններ **100-102**, որոնց կառուցվածքներն ապացուցվել են մեթիլ յոդիդով ակիլելով և համապատասխան 11(12)-մեթիլպիրիդոլ[3',2':4,5]թիենո(ֆուրո)[3,2-*d*][1,2,4]տրիագոլ[4,3-*a*]պիրիմիդին-7(8)-ոնները **103-105** ստանալով:

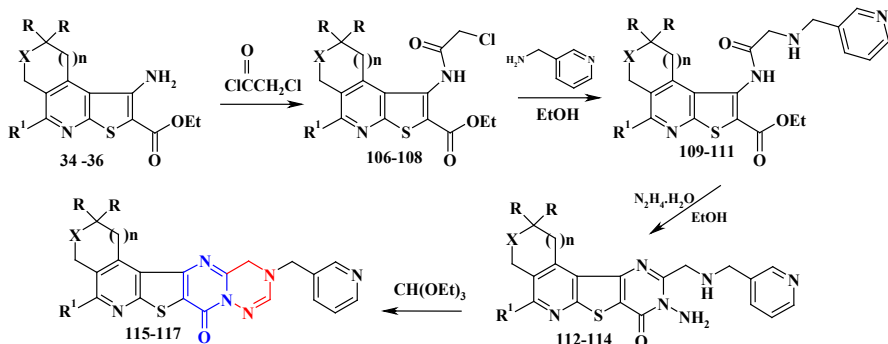


X = CH₂, O; n = 0, 1; Y = O, S; R = H, Me; R' = ալկիլ, արիլ:



Նկար 4. 5-Իզոպրոպիլ-2,2,12-տրիմեթիլ-1,4-դիհիդրո-2*H*-պիրանոլ[4',3':4',5']պիրիդոլ[3',-2':4,5]ֆուրո[3,2-*d*][1,2,4]տրիագոլ[4,3-*a*]պիրիմիդին-8(12*H*)-ոնի մոլեկուլային կառուցվածքը:

Թիենո[2,3-*b*]պիրիդինի ամինոխթերները ացիլվել են քլորացախաթթվի քլոր անհիդրիդով **106-108**, ապա սինթեզված ացիլ ածանցյալների և 3-պիկոլիլամինի փոխազդեցությունից ստացվել են համապատասխան ամինոածանցյալները **109-111**:

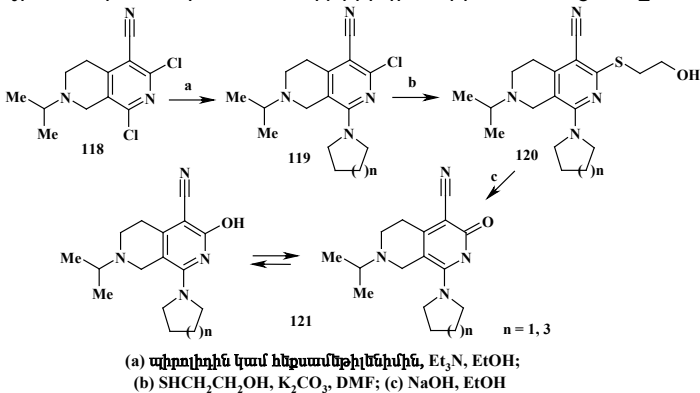


X = CH₂, O; n = 0, 1; R = H, Me; R' = ալկիլ, արիլ:

Ստացված ամինոածանցյալները ցիկլվել են հիդրազին հիդրատի ազդեցությամբ երկտեղակալված թեենո[3,2-*d*]պիրիմիդինների **112-114**, որոնց հետագա ցիկլումը մրջնաթթվի օրթոէսթերի հետ բերել է նոր և յուրօրինակ հետերոցիկլային համակարգերի՝ թեենո[3',2':4,5]պիրիմիդո[2,1-*f*][1,2,4]տրիազինների առաջացմանը **115-117**, որոնց յուրօրինակությունը կայանում է նրանում, որ բացի առաջին երեք հիմնական ցիկլերից, նույնիսկ վերջին երկու ցիկլերի համակցությունը ինքնին նոր հետերոցիկլային համակարգ է:

3. 1-ամին-3-օքսո-2,7-նաֆթիրիդինների սինթեզը

1,3-Դիքլոր-2,7-նաֆթիրիդինների **118** հիման վրա սինթեզվել են 1-ամին-3-քլոր-2,7-նաֆթիրիդիններ **119**: Վերջիններիս և 2-մերկապտոէթանոլի փոխազդեցությունից ստացվել են 3-[(2-հիդրօքսիէթիլ)թիո]-2,7-նաֆթիրիդիններ **120**: Այնուհետև դրանք ենթարկվել են Սմայլսի վերախմբավորմանը՝ բերելով նպատակային 1-ամին-3-օքսո-2,7-նաֆթիրիդինների **121** ստացմանը:



4. Սինթեզված միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև կապը

Սինթեզված միացությունները ենթարկվել են կենսաբանական հետազոտությունների ՀՀ ԳԱԱ ՆՕՔԻ «Դեղաբանության և պատոհիստոլոգիայի», «Թունաբանության և քիմիոթերապիայի», Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտի «Բջջի կենսաբանության և վիրուսաբանության» լաբորատորիաներում, Սալոնիկի Արիստոտելի, Պրահայի Չարլզի և Խ. Աբովյանի անվան Հայկական պետական մանկավարժական համալսարաններում ու Բելգրադի Կենսաբանական հետազոտությունների ինստիտուտում:

«Դեղաբանության և պատոհիստոլոգիայի» լաբորատորիայում իրականացվել է **24**, **45-52**, **62**, **63** միացությունների նեյրոտրոպ հատկությունների ուսումնասիրություն: Ըստ հետազոտությունների արդյունքների 3(6)-պիպերազինոպիրիդին-

ների ակիլված ածանցյալների **24** շարքում հակացնցումային բարձր ակտիվություն ցուցաբերել են կողային տեղակալիչում արոմատիկ օղակ պարունակող միացությունները, որոնք սկսած **25** մգ/կգ դեղաչափից բերել են կորազոլային նոպաների կանխարգելման:

Պիրոլո[1,2-*a*]պիրիմիդինների **45, 46**, պիրիդո[1,2-*a*]պիրիմիդինների **47-49** և պիրիմիդո[1,2-*a*]ազեպինների **50-52** շարքերում առավել արտահայտված նեյրոտրոպ հատկություններ դրսևորվել են **47-49** միացությունների մոտ, որոնց ակտիվությամբ զիջել են **50-52** միացությունները, ապա պիրոլո[1,2-*a*]պիրիմիդինները: Պարզվել է, որ ակտիվության վրա էական ազդեցություն ունի ոչ միայն վերջին ցիկլի մեծությունը, այլ նաև պիրիդինային օղակի տեղակալիչը:

Ցիկլոպենտա[4',5']պիրիդո[3',2':4,5]թիենո[3,2-*d*]պիրիմիդինների ամինոածանցյալների **62** հակացնցումային ակտիվության ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ վերջիններս՝ անկախ 4-րդ դիրքի խմբից (իզոպրոպիլ կամ իզոբութիլ), ցուցաբերել են գրեթե միանման ակտիվություն: Իզոխինոլինային շարքի ածանցյալները **63** դրսևորել են հակացնցումային ավելի բարձր ակտիվություն, քան ցիկլոպենտա[*c*]պիրիդինների **62** շարքի ածանցյալները: Երկու շարքում էլ հիդրօքսիէթիլամինային խումբ պարունակող միացությունները ունեցել են ամենացածր ակտիվությունը, մինչդեռ շղթայի երկարացումը մեկ CH_2 խմբով բերել է ամենաբարձր ակտիվությանը:

«Թունաբանության և քիմիոթերապիայի» լաբորատորիայում իրականացվել են ֆուրո[թիենո][3,2-*d*]պիրիմիդինների ամինոածանցյալների **63, 64** հակաուռուցքային ակտիվության ուսումնասիրություն: Ամենաբարձր ակտիվությունը ցուցաբերել է *N*-(տետրահիդրոֆուրան-2-իլմեթիլ)-5-(2-ֆուրիլ)-1,2,3,4-տետրահիդրոպիրիմիդո[4',5':4,5]թիենո[2,3-*c*]իզոխինոլին-8-ամինը, որն իր ակտիվությամբ զգալիորեն գերազանցել է համեմատական դեղամիջոց դոքսորոբիցինին:

Խ. Աբովյանի անվան հայկական պետական մանկավարժական համալսարանում իրականացված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ պիպերազինոպիրիդինների ացիլված ածանցյալները **21** օժտված են արտահայտված հակաբորբոսային հատկությամբ, ինչպես նաև դրանց 0.02%-անոց ջրային լուծույթը խթանում է ցորենի, գարու և եգիպտացորենի սերմերի ծլունակությունն ու ծլման էներգիան:

Բելգրադի Կենսաբանական հետազոտությունների ինստիտուտում իրականացվել է ցիկլոպենտա[*c*]պիրիդինների և պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինների 2-պիպերազին-1-իլ-*N*-1,3-թիազոլ-2-իլացետամիդների **23, 24**, ֆուրո[թիենո][3,2-*d*]պիրիմիդինների *N*- **56-58** և *S*-պիլի **67, 68** ածանցյալների հակաբակտերիական և հակասնկային հատկությունների ուսումնասիրություն: Համեմատական դեղամիջոցներին **23, 24** միացություններից և՛ հակաբակտերիական, և՛ հակասնկային ակտիվությամբ գերազանցել են դիմեթիլպիրանի շարքից ֆուրիլ, ցիկլոպենտանային շարքից բուբիլ խումբ պարունակող ածանցյալները, իսկ **56-58** և **67, 68** շարքերից՝ դիմեթիլպիրանի օղակ, իզոպրոպիլ և ֆենիլ խումբ պարունակող ածանցյալները: Ըստ արդյունքների հակաբակտերիական ակտիվությունը և՛

ցիկլոպենտա[*c*]պիրիդինների, և՛ պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինների շարքերում արտահայտված է գրեթե հավասարաչափ, իսկ հակասնկային ակտիվությունը առավել բարձր դրսևորվել է պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինների ածանցյալների մոտ:

Սպլոնիկի Արիստոտելի համալսարանում իրականացվել են **82, 86, 90, 91, 97-99** և **100-105** միացությունների հակամանրէային ակտիվության ուսումնասիրություն: Ըստ արդյունքների **82** միացությունների շարքում առավել բարձր ակտիվություն ունեցել են դիմեթիլպիրանի օղակ պարունակող պիրիդո[3',2':4,5]թիենո[3,2-*d*]պիրիմիդին-8-իլամինո}պրոպան-2-ոլը և պիրիդո[3',2':4,5]-թիենո[3,2-*d*]պիրիմիդին-8-իլ-*N,N*-դիմեթիլէթան-1,2-դիամինը: **86, 90, 91, 97-99** և **100-105** միացությունները ցուցաբերել են հակամանրէային միջին ակտիվություն:

Պրահայի համալսարանում իրականացվել է 6-օքսոպիրանո[3,4-*c*]պիրիդինների **10** հետազոտություններ: Ըստ արդյունքների մեթիլ տեղակալիչով ածանցյալը ավելի արդյունավետ է կանխարգելում թրոմբոցիտների ագրեգացիան, քան բժշկության մեջ կիրառվող ասպիրինը: *Ex vivo* հետազոտությունները ցույց են տվել, որ այն ունի նաև արտահայտված անոթալայնիչ ազդեցություն:

ՄԿԻ «Բջջի կենսաբանության և վիրուսաբանության» լաբորատորիայում ուսումնասիրվել է **32, 33, 37, 38** միացությունների հակավիրուսային ակտիվությունը խոզերի աֆրիկյան ժանտախտի (ASFV) դեմ: Արդյունքները ցույց են տվել, որ **37** միացությունների շարքից ամենաբարձր ակտիվություն ցուցաբերած ֆուրիլ խումբ պարունակող ածանցյալը արգելակում է տուբուլինի պոլիմերումը, խոչնդոտում վիրուսային ԴՆԹ-ի կրկնապատկմանը և վիրուսային սպիտակուցի սինթեզին:

Այսպիսով, հիմնվելով իրականացված կենսաբանական հետազոտությունների վրա, կարելի է փաստել, որ ատենախոսության մեջ ներառված հետերոցիկլային համակարգերը, որպես հետազոտությունների առարկա, ճիշտ են ընտրված և հետագայում այդ ուղղություններով հետազոտությունները նույնպես հեռանկարային կլինեն:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Պարզվել է, որ 3(6)-օքսոպիրիդինների սինթեզը հնարավոր է իրագործել միառեակտորային եղանակով, որն ավելի արդյունավետ է, քան նախկինում կիրառվող եռափուլ մեթոդը:
2. Պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինների երրորդ իզոմերի հայտնաբերմամբ ցույց է տրվել, որ ենամինների ացիլումը և β-դիկետոնների ցիկլումը ընթանում են ոչ ռեգիոսելեկտիվ:
3. Հայտնաբերվել է, որ երկտեղակալված պիպերազինաածանցյալների գերակրճիո մասն օժտված է կենսաբանական ակտիվությամբ, հետևաբար պիպերազինի ածանցյալների կենսաբանական ակտիվության հիմքը պիպերազինի օղակն է:

4. Պարզվել է, որ ալիցիկլո- և հետերոցիկլո[с]պիրիդինների օքսուացետամիդ-ների կողային ալկիլ շղթան ածխածնի երկու ատոմով երկարացնելով Սմայլսի տիպի վերախմբավորում տեղի չի ունենում:
5. Հաստատվել է, որ քառացիկլ ֆուրո(թիենո)[3,2-*d*]պիրիմիդիններում տրիազոլի, թիազոլի և թիազինի օղակները կառուցվում են պիրիմիդինային օղակի [b] կողի վրա՝ բերելով գծային կառուցվածքով միացությունների ստացմանը:
6. Բացահայտվել է, որ հնգացիկլ հետերոցիկլային համակարգեր՝ պիրիդո[1,2-*d*]պիրիմիդինները և պիրիմիդո[1,2-*d*]ազեպինները ցուցաբերում են հակացնցումային բարձր ակտիվություն: Ցույց է տրվել, որ ցիկլերի քանակը էական նշանակություն չունի կենսաբանական ակտիվության հարցում, ինչը հակասում է Լիպինսկու համալրված կանոնին:
7. Պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինների, 3(6)-պիպերազինոպիրիդինների, ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների կարբոհիդրազոլների, ֆուրո(թիենո)[3,2-*d*]պիրիմիդինների *N*-, *S*-ալկիլ և ամինոածանցյալների շարքերում հայտնաբերվել են կենսաբանական բարձր ակտիվությամբ օժտված միացություններ, որոնք ակտիվությամբ գերազանցում են համեմատական դեղամիջոցներին և ունեն ցածր թունականություն:

Հետազոտությունները իրականացվել են ՀՀ գիտության կոմիտեի ֆինանսական աջակցությամբ՝ 21AG-1D036 և 20TTWS-1D009 ծածկագրերով գիտական թեմաների շրջանակներում:

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆՆ ԱՐՏԱՅՈՒՎԵԼ Է ՀԵՏԵՎՅԱԼ ՀՐԱՊԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐՈՒՄ

1. Sirakanyan S. N., Spinelli D., Geronikaki A., Kartsev V. G., **Hakobyan E. K.**, Hovakimyan A. A. Synthesis and structure of a new heterocyclic system: pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-7(8)-one. *Tetrahedron Lett.* **2016**, v. 57(48), p. 5338–5340.
2. Сираканыя С. Н., **Акопян Э. К.**, Пароникян Р. Г., Акопян А. Г., Овакимян А. А. Синтез и противосудорожная активность 7(8)амино-замещенных конденсированных тиено[3,2-*d*]пиримидинов. *Хим. Фарм. Ж.* **2016**, т. 50(5), с. 19–23.
3. Sirakanyan S. N., Spinelli D., Geronikaki A., Kartsev V. G., **Hakobyan E. K.**, Stepanyan H. M., Zuppiroli L., Hovakimyan A. A. New cyclopenta[4',5']pyrido[3',2':4,5]thieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*c*]pyrimidines and cyclopenta[4',5']pyrido[3',2':4,5]thieno[2,3-*e*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidines: synthesis and antimicrobial activities. *Curr. Org. Chem.* **2017**, v. 21(13), p. 1227–1241.
4. **Hakobyan E. K.** Synthesis of new amino derivatives of 9-(methylthio)thieno[3,2-*d*]pyrimidine and azide-tetrazole equilibrium. *Chem. J. Arm.* **2018**, v. 71(4), p. 614–624.

5. Sirakanyan S. N., Spinelli D., Geronikaki A., Kartsev V. G., **Hakobyan E. K.**, Hovakimyan A. A. Synthesis of new derivatives of heterocyclic systems containing triazolopyrimidine, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine and pyrimido[2,1-*b*]thiazine moiety showing promising antimicrobial activity. *Curr. Org. Chem.* **2018**, v. 22(26), p. 2576–2588.
6. Sirakanyan S. N., Geronikaki A., Spinelli D., **Hakobyan E. K.**, Kartsev V. G., Petrou A., Hovakimyan A. A. Synthesis and antimicrobial activity of new amino derivatives of pyrano[4'',3''':4',5']pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2018**, v. 90(1 Suppl. 2), p. 1043–1057.
7. Сираканын С. Н., **Акопян Э. К.**, Пароникян Р. Г., Назарян И. М., Акопян А. Г., Овакимян А. А. Синтез и нейротропная активность пиперазинопроизводных пирано[3,4-*c*]пиридинов. *Хим. Фарм. Ж.* **2019**, т. 53(6), с. 11–15.
8. Sirakanyan S. N., Spinelli D., Geronikaki A., **Hakobyan E. K.**, Sahakyan H., Arabyan E., Zakaryan H., Nersesyan L. E., Aharonyan A. S., Danielyan I. S., Muradyan R. E., Hovakimyan A. A. Synthesis, antitumor activity, and docking analysis of new pyrido[3',2':4,5]furo(thieno)[3,2-*d*]pyrimidin-8-amines. *Molecules* **2019**, v. 24(21), p. 3952.
9. Sirakanyan S. N., Spinelli D., Geronikaki A., Kartsev V. G., **Hakobyan E. K.**, Hovakimyan A. A. Synthesis and antimicrobial activity of new derivatives of pyrano[4'',3''':4',5']pyrido[3',2':4,5]thieno[3,2-*d*]pyrimidine and new heterocyclic systems. *Synth. Commun.* **2019**, v. 49(10), p. 1262–1276.
10. Sirakanyan S. N., Kartsev V. G., Geronikaki A., Spinelli D., Petrou A., **Hakobyan E. K.**, Glamoclija J., Ivanov M., Sokovic M., Hovakimyan A. A. Synthesis, evaluation of antimicrobial activity and molecular docking of new *N*-1,3-thiazol-2-ylacetamides of condensed pyrido[3',2':4,5]furo(thieno)[3,2-*d*]pyrimidines. *Curr. Top. Med. Chem.* **2020**, v. 20(24), p. 2192–2209.
11. Сираканын С. Н., Назарян С. Г., **Акопян Э. К.**, Овакимян А. А. Синтез и превращения оксоамидов алицикло- и гетероцикло[с]пиридинов. *ЖОрХ* **2020**, т. 56(10), с. 1630–1635.
12. Sirakanyan S. N., Arabyan E., Hakobyan A., Hakobyan T., Chilingaryan G., Sahakyan H., Sargsyan A., Nazaryan K., Izmailyan R., Abroyan L., Karalyan Z., Arakelova E., **Hakobyan E.**, Hovakimyan H., Serobian A., Neves M., Ferreira J., Ferreira F., Zakaryan H. A new microtubule-stabilizing agent shows potent antiviral effects against African swine fever virus with no cytotoxicity. *Emerg. Microbes Infect.* **2021**, v. 10(1), p. 783–796.
13. Сираканын С. Н., Героникаки А., Карцев В. Г., **Акопян Э. К.**, Овакимян А. А. Однореакторный метод синтеза 3-оксоциклоалка[с]пиридинов. *ЖОрХ* **2021**, т. 57(10), с. 1490–1495.
14. Sirakanyan S. N., Kartsev V. G., Spinelli D., Geronikaki A., Petrou A., Ivanov M., Glamoclija J., Sokovic M., **Hakobyan E. K.**, Hovakimyan A. A. Synthesis and antimicrobial activity of new 2-piperazin-1-yl-*N*-1,3-thiazol-2-ylacetamides of

- cyclopenta[*c*]pyridines and pyrano[3,4-*c*]pyridines. *Arch. der Pharm.* **2021**, 354(1), 2000208.
15. Sirakanyan S. N., Spinelli D., Geronikaki A., Kartsev V., **Hakobyan E. K.**, Petrou A., Paronikyan R. G., Nazaryan I. M., Akopyan H. H., Hovakimyan A. A. Synthesis and neurotropic activity of new heterocyclic systems: pyridofuro[3,2-*d*]pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidines, pyridofuro[3,2-*d*]pyrido[1,2-*a*]pyrimidines and pyridofuro[3',2':4,5]pyrimido[1,2-*a*]azepines. *Molecules* **2021**, v. 26(11), p. 3320.
 16. Sirakanyan S. N., Spinelli D., Kartsev V. G., Geronikaki A., **Hakobyan E. K.**, Ayvazyan A. G., Tamazyan R. A., Hovakimyan, A. A. A study of the regiochemistry in the synthesis of pyrano[3,4-*c*]pyrimidines. *Curr. Org. Chem.* **2021**, v. 25, p. 1704–1714.
 17. Sirakanyan S. N., Hrubsa M., Spinelli D., Dias P., Kartsev V., Carazo A., Hovakimyan A. A., Pourouva A., **Hakobyan E. K.**, Karlickova J., Parvin Sh, Fadraersada J., Macakova K., Geronikaki A., Mladenka P. Synthesis of 3,3-dimethyl-6-oxopyrano[3,4-*c*]pyrimidines and their antiplatelet and vasodilatory activity. *JPP.* **2022**, v. 74, p. 887–895.
 18. Sirakanyan S. N., Spinelli D., Geronikaki A., Zuppiroli L., Zuppiroli R., Kartsev V. G., **Hakobyan E. K.**, Yegoryan H. A., Hovakimyan A. A. Synthesis of 1-amino-3-oxo-2,7-naphthyridines Via Smiles Rearrangement: A New Approach in the Field of Chemistry of Heterocyclic Compounds. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, v. 23, p. 5904.

АКОПЯН ЭЛЬМИРА КАРАПЕТОВНА

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛИЦИКЛО- И ГЕТЕРОЦИКЛО[*c*]ПИРИДИНОВ РЕЗЮМЕ

Диссертационная работа, посвящена синтезу и изучению свойств новых функциональных и конденсированных производных алицикло- и гетероцикло[*c*]пиридинов, производные которых уже проявили высокую биологическую активность.

Синтезированы более 300 новых биологически активных соединений и 6 новых конденсированных гетероциклических систем с высокой степенью чистоты.

Впервые удалось в смеси пиранопиридинов обнаружить и в ПМР спектрах идентифицировать 7,7-диметилпирано[4,3-*b*]пиридин-2-он, который однозначно получен встречным синтезом.

Разработан эффективный однореакторный метод синтеза циклопента[*c*]пиридин-3-онов, 5,6,7,8-тетригидроизохинолин-3-онов и пирано-[3,4-*c*]пиридин-6-онов. Преимущество этого метода состоит в том, что он позволяет избежать некоторых трудоемких работ и почти в 2 раза сокращает время синтеза.

Установлено, что в тетрациклических фууро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинах триазоловые, тиазоловые и тиазиновые кольца аннелируются по ребру [*b*] пиримидинового цикла с образованием пентациклических систем линейного строения.

Многие производные замещённых пиперазинов обладают широким спектром биологической активности. Исходя из этого, был осуществлен синтез новых производных этого класса соединений. Аминоэферы трициклических (фууро)-тиено[2,3-*b*]пиридинов не отличались высокой биологической активностью, но стали промежуточным мостом для перехода в тетрациклические и пентациклические производные. Так, на основе этих соединений получены производные (фууро)тиено[3,2-*d*]пиримидинов и новые гетероциклические системы: пиридо[1,2-*a*]пиримидины и уникальные пентациклические пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазины.

Разработаны препаративные методы синтеза 1-амино-3-оксо[2,7]нафтиридинов и фууро[2,3-*c*][2,7]нафтиридинов.

Выявлены соединения с выраженным биологическим действием.

3,3,8-Триметил-6-оксопирано[3,4-*c*]пиридин проявляет выраженную антиагрегантную активность в малых дозах и является более активным антикоагулянтом, чем ацетилсалициловая кислота.

Некоторые производные дизамещённых пиперазинов обладают высокой противогрибковой и антибактериальной активностью, превосходящей активность сравнительных препаратов кетоконазола и ампициллина, соответственно.

Производные фууро[2,3-*b*]пиридин-2-карбогидразидов показывают высокую противовирусную активность в отношении африканской чумы свиней.

N- и *S*-алкильные производные фууро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов имеют противомикробную активность, превосходящую активность сравнительного препарата ампициллина.

Высокой противосудорожной активностью выделялись пиридо[3',2':4,5]-фууро[3,2-*d*]пиридо[1,2-*a*]пиримидины.

Аминопроизводные пиридо[3',2':4,5]фууро(тиено)[3,2-*d*]пиримидинов показывают высокую противораковую активность, превышающую активность известного лекарственного средства доксорубина.

НАКОВЯН ЕЛМИРА КАРАПЕТ

**SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW FUNCTIONAL AND
CONDENSED DERIVATIVES OF ALICYCLO- AND HETEROCYCLO[*c*]PYRIDINES
SUMMARY**

The dissertation is devoted to the synthesis and study of the properties of new functional and fused derivatives of alicyclo[*c*]- and heterocyclo[*c*]pyridines,

derivatives of which have already shown high biological activity.

More than 300 new biologically active compounds and 6 new condensed heterocyclic systems have been synthesized with high purity.

For the first time it was succeeded to detect 7,7-dimethylpyrano[4,3-*b*]pyridine in the reaction mixture of pyranopyridines and to identify it in the ¹H NMR spectrum. It should be noted, that 7,7-dimethylpyrano[4,3-*b*]pyridine was unambiguously obtained by counter synthesis.

An efficient one-pot method for the synthesis of cyclopenta[*c*]pyridine-3-ones, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline-3-ones and pyrano[3,4-*c*]pyridine-6-ones was developed. The advantage of this method is that it avoids some laborious work and reduces the synthesis time by almost 2 times.

It has been established that in tetracyclic furo(thieno)[3,2-*d*]pyrimidines the condensation of triazolo, thiazolo and thiazino rings takes place on the [*b*] side of the pyrimidine ring with the formation of linear pentacyclic systems.

Many derivatives of substituted piperazines have a wide spectrum of biological activity. Based on this, the synthesis of new derivatives of this class of compounds was carried out. Amino esters of tricyclic (furo)thieno[2,3-*b*]pyridines were not distinguished by high biological activity, but became an intermediate bridge for the transition into tetracyclic and pentacyclic derivatives. Thus, based on these compounds, derivatives of (furo)thieno[3,2-*d*]pyrimidines and new heterocyclic systems: pyrido[1,2-*a*]pyrimidines and pyrido[2,1-*f*][1,2,4]triazines were obtained.

Preparative methods for the synthesis of 1-amino-3-oxo-2,7-naphthyridines and furo[2,3-*c*][2,7]naphthyridines was developed.

Compounds with a pronounced biological effect have been identified.

3,3,8-Trimethyl-6-oxopyrano[3,4-*c*]pyridine exhibits pronounced antiplatelet activity in small doses and appeared to be more active anticoagulant than acetylsalicylic acid.

Some derivatives of disubstituted piperazines possess high antifungal and antibacterial activity, exceeding the activity of the reference drugs ketoconazole and ampicillin, respectively.

Derivatives of furo[2,3-*b*]pyridine-2-carbohydrazides show high antiviral activity against African swine fever.

N- and *S*-alkyl derivatives of furo(thieno)[3,2-*d*]pyrimidines showed higher antimicrobial activity than the reference drug ampicillin.

Pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-*d*]pyrido[1,2-*a*]pyrimidines were distinguished by high anticonvulsant activity.

Amino derivatives of pyrido[3',2':4,5]furo(thieno)[3,2-*d*]pyrimidines showed high anticancer activity, exceeding that of the known drug doxorubicin.

