

На правах рукописи.

Скворцова Мария Николаевна.



**Синтез производных
 ω -(азол-1-ил)алканаминов
и изучение их биологической активности.**

02.00.03-Органическая химия.

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук.

Москва 2006

Работа выполнена в Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева на кафедре химии и технологии органического синтеза.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

кандидат химических наук
Попков Сергей Владимирович.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

профессор, доктор химических наук
Буянов Владимир Никитович.

профессор, доктор химических наук
Граник Владимир Григорьевич.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Санкт-Петербургский технологический институт (технический университет).

Защита диссертации состоится "9" *сентября* 2007 г. в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.204.04 по присуждению ученой степени кандидата химических наук в Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева по адресу: 125047, Москва, А-47, Миусская пл., д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-информационном центре РХТУ имени Д.И. Менделеева.

Автореферат разослан *12* *сентября* 2006 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н.



Кухаренко А.В.

Общая характеристика работы.

Целью исследований по созданию новых лекарственных препаратов является направленный синтез и исследование соединений обладающих высокой биологической активностью.

Актуальность проблемы: Первое место среди причин смертности занимают заболевания сердечно-сосудистой системы. Назначение антитромбоцитарных препаратов (антиагрегантов) предупреждает развитие тяжелых сосудистых осложнений, снижает риск тяжелых сосудистых исходов: инфаркта миокарда, инсультов; является важной составной частью лечения и профилактики стенокардии, атеросклероза периферических артерий и проявлений атеротромбоза.

В настоящее время наибольший интерес представляют разработки специфических антагонистов тромбоксановых рецепторов и бифункциональных препаратов, которые одновременно являлись бы также и ингибиторами тромбоксансинтетазы. Большинство антиагрегантов представляют собой замещенные гетероциклические соединения. В медицинской практике применяются такие 1-замещенные имидазолы как дазоксибен и озагрел.

В отличие от эндогенного 4(5)-(имидазолил)-этиламина – гистамина значительно меньшее количество исследований посвящено его аналогам *N*-(ω -аминоалкил)азолам и их производным.

Цель работы: Целью данной работы является разработка эффективного способа получения ω -(азол-1-ил)алканаминов и синтез производных на их основе: *N*-[ω -(азол-1-ил)алкил]бензолсульфамидов, ω -(1*H*-азол-1-илалкил)амидов дикарбоновых кислот и *N*-[ω -(азол-1-ил)алкил]-*N'*-фенил(тио)мочевин, *N*-бензгидрил-2-(1*H*-азол-1-ил)алканаминов, а также исследование их биологической активности.

Научная новизна и практическая ценность работы:

В ходе исследования методов получения ω -(азол-1-ил)алканаминов, необходимых в качестве исходных реагентов для получения новых биологически активных веществ, были отработаны и улучшены известные методы синтеза ω -(азол-1-ил)алканаминов: по методу Габриеля, через промежуточные β -(азол-1-ил)-этилфталимиды, и восстановлением соответствующих ω -(азол-1-ил)алканонитрилов.

Впервые разработан альтернативный эффективный способ получения ω -(азол-1-ил)алканаминов через промежуточные ω -(азол-1-ил)алканамиды, которые в свою очередь, получали раскрытием оксазолинового или оксазинового циклов азолами.

Впервые синтезированы и охарактеризованы замещенные *N*-бензгидрил-2-(1*H*-азол-1-ил)алканамины с потенциальной антигистаминной активностью.

Изучен способ получения *N*-[ω -(азол-1-ил)алкил]арилсульфамидов как с электронодонорными, так и электроноакцепторными заместителями в ароматическом цикле в условиях варьирования температуры, растворителей и межфазных катализаторов.

Исследованы способы синтеза ω -(азол-1-ил)алкиламидов дикарбоновых кислот, а также *N*¹-[ω -(азол-1-ил)алкил]-*N*³-фенилмочевин и *N*¹-[ω -(азол-1-ил)алкил]-*N*³-фенилтиомочевин, с различной длиной алкильной цепи и различными заместителями в фенильном кольце, с высокими выходами получены целевые соединения.

Квантово-химические расчеты соединений с полной оптимизацией геометрии молекул полуэмперическим методом AM 1 позволили выявить структуры с необходимой дистанцией между фармакофорными фрагментами, а биологические испытания ряда синтезированных нами соединений показали состоятельность наших предположений о наличии антиагрегационной активности. Некоторые из них продемонстрировали активность выше, чем у имидазолсодержащего эталонного антиагреганта – дазоксибена.

Публикации: По материалам диссертации опубликовано: 1 статья, 1 тезисы в сборниках докладов научных конференций, 3 тезиса в сборниках докладов научных трудов и поданы 2 заявки на патент.

Апробация работы: По материалам диссертации представлено 4 доклада на научных конференциях.

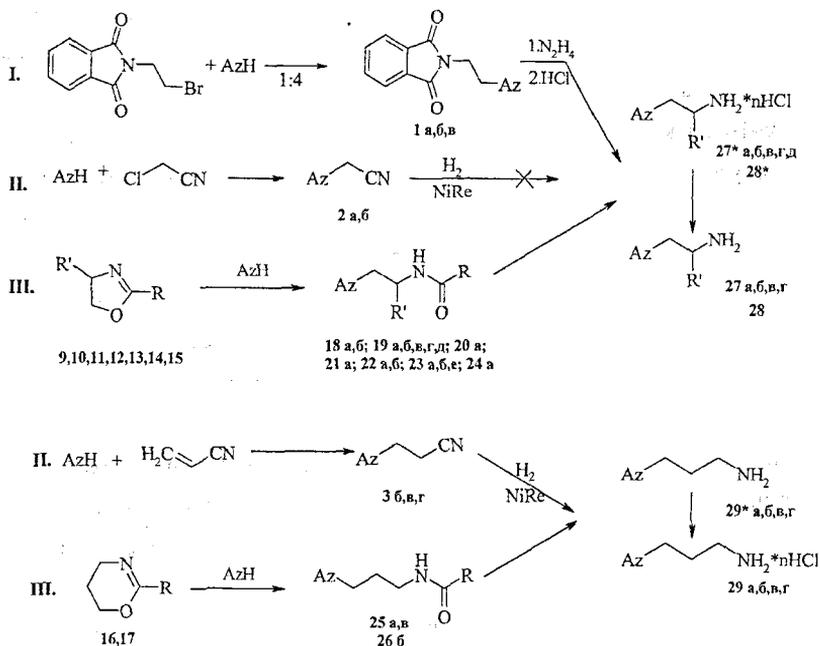
Структура и объем диссертации: Диссертация изложена на 176 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и приложения. Список цитируемой литературы состоит из 136 наименований.

Основное содержание работы.

1. Синтез (ω-азол-1-ил)алканаминов.

На основе анализа литературных данных по способам получения ω-(азол-1-ил)алканаминов были опробованы и оптимизированы два известных метода, а так же предложен новый эффективный метод синтеза ω-(азол-1-ил)алканаминов (схема 1).

Схема 1.



где: Az: а - имидазол-1-ил, б - 1,2,4-триазол-1-ил, в - бензимидазол-1-ил, г - 2-метилимидазол-1-ил, д - 4-метилпиперазин-1-ил, е - морфолин-4-ил. Для соединений: 9, 16 18 а,б и 26 б - R=CH₃, 10, 17, 19 а,б,в,г,д и 25 а,в - R=C₂H₅, 11, 20 а - R=C₃H₇, 12, 21 а - R=C₅H₁₁, 13, 22 а,б - R=C₆H₅, 14, 23 а,б,е - R=4-ClC₆H₅, 15, 24 а - R=CH₃, R'=CH₂C₆H₅, 28 R'=CH₂C₆H₅.

По способу (I) 2-(азол-1-ил)этанамины получают по реакции Габриеля взаимодействием 2-бромэтилфталимида с азолами. Алкилирование имидазолатата натрия в кипящем метаноле в присутствии каталитических количеств иодида калия проходит с образованием 2-(имидазол-1-ил)этилфталимида до 50%. При взаимодействии 2-бромэтилфталимида с расплавом имидазола (четырёхкратный

избыток) выход удалось увеличить до 75%. В этих же условиях 2-(1,2,4-триазол-1-ил)этилфталимид получают с выходом 62%. Снятие фталимидной защиты гидразингидратом по модификации Инг-Манске позволило получить гидрохлорид 2-(имидазол-1-ил)этанамин (82%) и гидрохлорид 2-(1,2,4-триазол-1-ил)этанамин (52%). Взаимодействие бензимидазола с *N*-(2-бромэтил)фталимидом в триэтиламине приводит к получению трудно разделяемой смеси продуктов алкилирования.

По способу (II) ω -(азол-1-ил)алканамины синтезируют через промежуточные ω -(азол-1-ил)алканонитрилы. Алкилирование 1,2,4-триазола, имидазола и бензимидазола хлорацетонитрилом или акрилонитрилом в ацетонитриле приводит к ω -(азол-1-ил)алканонитрилам с выходом 70-80%, которые гидрируют в автоклаве при температуре 70-90⁰С и давлении 100 атмосфер на катализаторе – никеле Ренея. При этом, несмотря на восстановление в присутствии избытка аммиака, разделение реакционной массы методом колоночной хроматографии в случае соединений **2 а,б** позволило выделить только *N,N*-бис(азол-1-илэтил)амины, из 3-(1,2,4-триазол-1-ил)пропанонитрила конечный продукт синтезирован с выходом 50%, а в случае 3-(бензимидазол-1-ил)пропанонитрила, целевой амин **3в** получен с высоким выходом (96%).

По способу (III) раскрытие циклов 2-алкил-4,5-дигидро-1,3-оксазолов **9-15** азолами, позволило получить промежуточные *N*-(ω -азол-1-илалкил)алканамиды **18-24**, гидролизом которых синтезированы ω -(азол-1-ил)алканамины **27, 28 (схема1)**.

Исследование раскрытия 2-алкил-4,5-дигидро-1,3-оксазолов имидазолом позволило выявить, что выход конечных ω -(азол-1-илалкил)алканамидов проходит через максимум при изменении длины алкильного радикала при C² атоме, и наиболее высок в случае использования коммерчески доступного 2-этил-4,5-дигидро-1,3-оксазола **10**.

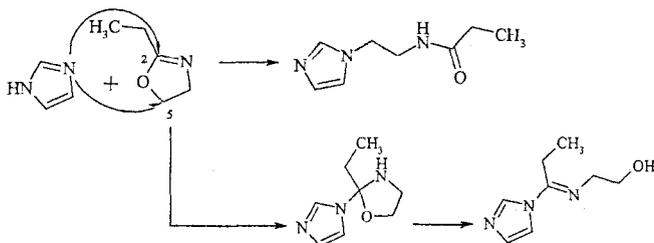
Установлено, что алкилирование азолов эквимольным количеством оксазола **10** под давлением позволяет увеличить температуру реакции и полноту конверсии исходных реагентов, при этом выход амидов **19а,б,в** составляет от 75 до 86%, в то время как при проведении реакции при атмосферном давлении выход амидов **19а,б,в** существенно ниже и составляет от 20 до 60%.

Исследование влияния катализаторов (кислот Льюиса, кислот Бренстеда) показало, что при использовании хлорида цинка, в количестве 1 мольн.%, наблюдается наиболее высокий выход амида **19a** (80%). Увеличение количества катализатора в 2 раза практически не сказывается на выходе продукта **19a**, но при добавлении 10 мольн. % катализатора выход конечного соединения уменьшается в два раза.

В зависимости от используемого азола выход амидов **19a,б,в** увеличивается в ряду имидазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол.

Взаимодействие, проводимое при 50%-ом избытке низкокипящего оксазола **10**, приводит к образованию смеси целевого **19 a** и побочного продукта в соотношении 2.3 : 1 (схема 2). С помощью ^1H ЯМР и масс - спектроскопии установлено, что побочный продукт - 2-[[1-(имидазол-1-ил)пропилиден]амино]этанол, это результат нуклеофильной атаки 2-этил-4,5-дигидро-1,3-оксазола имидазолом по положению 2.

Схема 2.



Нами установлено, что метод получения амидов раскрытием оксазолов аминами является общим на примере взаимодействия 4-метилпиперазина и морфолина с 2-этил-4,5-дигидро-1,3-оксазолом, выход амидов при этом составляет 70-80%. Нами предложен альтернативный метод синтеза известного лекарственного препарата - *моклобемида* (4-хлор-*N*-[2-(4-морфолино)этил]бензамид), который обладает антидепрессивным и психостимулирующим действием. При сравнении существующих способов получения *моклобемида*, с учетом стадий выделения продукта, можно заключить, что предложенный нами низкоотходный способ является наиболее рациональным: используются недорогие, доступные реагенты, атомная эффективность близка к 100%, выход продукта 80%.

Общая применимость этого способа показана на примерах получения 2-(имидазол-1-илэтил)пропанамидов содержащих, заместители как в кольце - в случае 2-(2-метилимидазол-1-илэтил)пропанамида (60%), так и в случае содержащего заместитель в этиленовом мостике *N*-[2-(имидазол-1-ил)-1-(фенилметил)этил]пропанамида (76%).

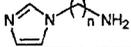
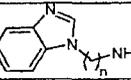
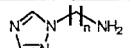
Аналогично получению *N*-(2-азол-1-илалкил)алканамидов по способу III раскрытием 2-алкил-5,6-дигидро-4*H*-1,3-оксазинов 16, 17 при катализе хлоридом цинка, при повышенном давлении и температуре 180°C синтезированы 3-(азол-1-илпропил)алканамиды 25а,в, 26б с выходом 70-77%, что несколько ниже чем для гомологов ω-(азол-1-илэтил)алканамидов 19а,б,в.

В ¹H ЯМР спектрах ω-(азол-1-илалкил)алканамидов наблюдаются характерные сигналы: метиленовая группа, связанная с амидным азотом от 3,2 до 3,5 м.д. в виде триплета (*J*=5,9 Гц); метиленовая группа, связанная с азотом гетероцикла, в диапазоне от 4,0 до 4,14 м.д. в виде триплета (*J*=5,9 Гц); амидный протон в виде уширенного синглета от 6,4 до 7,1 м.д. В ИК-спектрах для всех амидов в области 3260-3301 см⁻¹ присутствует характеристичная полоса NH-группы, в области 1670 до 1630 см⁻¹ наблюдается амида-I полоса поглощения, а от 1610 до 1550 см⁻¹ амид-II полоса поглощения.

Гидролиз амидов 19 а,б,в,г,д 25 а,в 26 б приводит к гидрохлоридам аминов 27-29 с выходом 60-80%, содержание хлороводорода установлено с помощью argentометрического потенциометрического титрования.

Для шести гидрохлоридов ω-(азол-1-ил)алканаминов методом потенциометрического титрования впервые определены константы ионизации.

Таблица 1. Константы ионизации ω-(1*H*-азол-1-ил)алканаминов

Соединение	n=2	n=3	n=4
	pK _{a1} = 5,9±0,02 pK _{a2} = 8,33±0,04	pK _{a1} = 6,28±0,05 pK _{a2} = 9,28±0,07	—
	pK _{a1} = 4,35±0,07 pK _{a2} = 7,91±0,09	pK _{a1} = 4,69±0,02 pK _{a2} = 8,66±0,03	pK _{a1} = 4,82±0,05 pK _{a2} = 8,99±0,04
	pK _{a1} = 1,16±0,03 pK _{a2} = 7,02±0,09	pK _{a1} = 1,23±0,04 pK _{a2} = 7,64±0,07	pK _{a1} = 1,29±0,06 pK _{a2} = 8,9±0,09

Сравнение условий гидролиза ω-(азол-1-илалкил)алканамидов и выхода ω-(азол-1-ил)алканаминов, свидетельствует о преимуществе кислотного гидролиза

над щелочным, поскольку, он протекает значительно быстрее и приводит к стабильным при хранении гидрохлоридам.

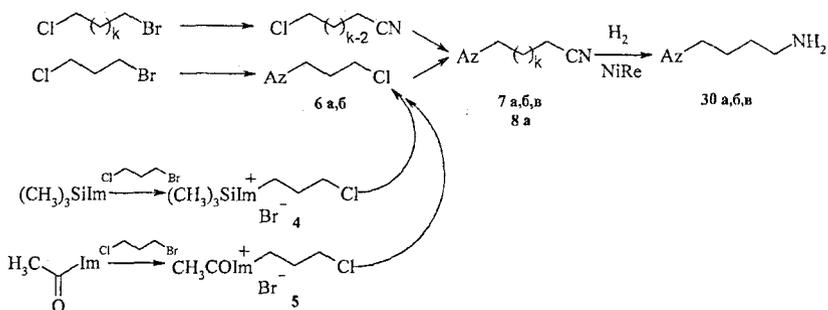
Общий выход ω-(азол-1-ил)алканаминов **27**, **28**, **29** в случае использования технических промежуточных ω-(азол-1-илалкил)алканаминов **18-26** без дополнительной очистки возрастает на 10-20% по сравнению со способом, в котором гидролизуют перегнанные промежуточные амиды **18-26**.

Анализируя альтернативные способы получения аминов **27-29**, с учетом их выделения можно заключить, что наиболее рациональными и находящим наиболее общее применение является предложенный нами способ **III** раскрытия азолами оксазола **10** или оксазина **16**, позволяющий быстро и легко синтезировать гидрохлориды 2-(азол-1-ил)этанамины с выходом 87-95% и 3-(азол-1-ил)пропанамины с выходом 70-77%.

В этом способе используются недорогие, доступные реагенты; уменьшается время проведения синтеза; существенно уменьшается количество отходов, возрастает атомная эффективность. Метод можно отнести к экологически привлекательным способам синтеза биологически активных веществ.

Амины **30а,б,в** получены восстановлением соответствующих нитрилов водородом на катализаторе никеле-Ренея с выходом 85-86% (схема 3).

Схема 3.



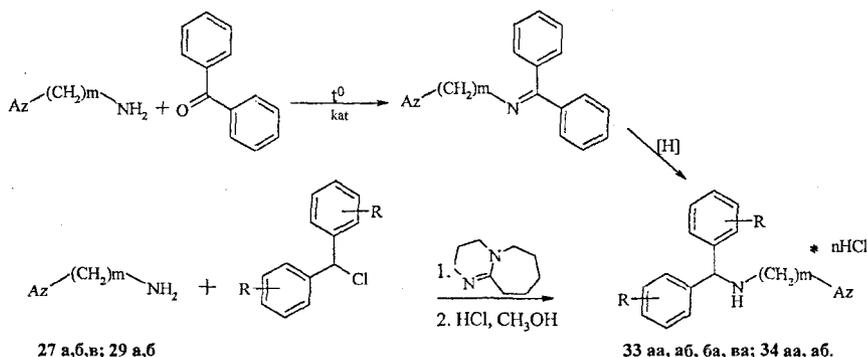
где: Az: а - имидазол-1-ил, б - 1,2,4-триазол-1-ил, в - бензимидазол-1-ил, k=3.

2. Синтез *N*-бензгидрил- ω -(1*H*-азол-1-ил)алканаминов.

С целью изыскания новых антигистаминных препаратов синтезированы *N*-бензгидрил-2-(1*H*-азол-1-ил)алканамины, которые по-своему строению потенциально могут обладать антигистаминовой активностью.

Для синтеза неизвестных *N*-бензгидрил- ω -(1*H*-азол-1-ил)алканаминов нами опробованы два альтернативных способа получения: через основания Шиффа, синтезированные конденсацией ω -(азол-1-ил)алканаминов с бензофеноном, а также алкилированием ω -(азол-1-ил)алканаминов бензгидрилхлоридом (схема 4).

Схема 4.



где **Az**: а - имидазол-1-ил, б - 1,2,4-триазол-1-ил, в - бензимидазол-1-ил.

Для **R** в соединениях **33**, **34** вторая буква означает: а - H, б - F; **m**=2, 3

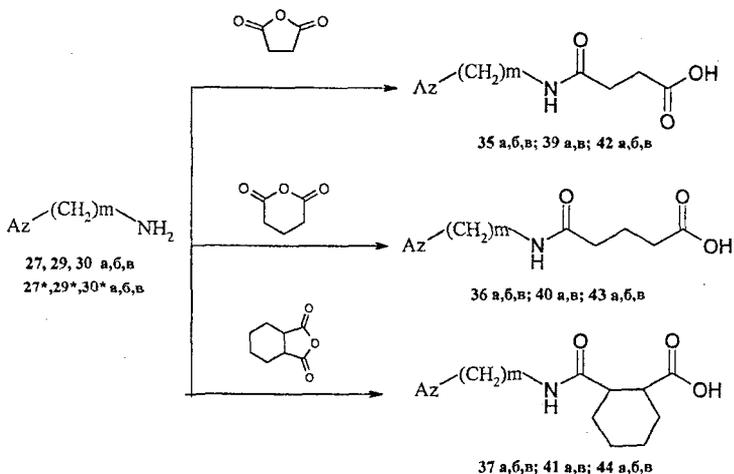
Конденсация аминов с бензофеноном, несмотря на применения конденсирующих агентов, протекает с незначительным выходом от 5 до 10%. Алкилирование ω -(азол-1-ил)алканаминов бензгидрилхлоридом при варьировании растворителей и основных агентов позволило достигнуть наиболее высоких выходов при кипячении исходных реагентов в смеси ксилолов в присутствии ДБУ (1,8-диазабисцикло-[5,4,0]ундец-7-ен), *N*-бензгидрил- ω -(1*H*-азол-1-ил)алканамины получены с выходом от 30 до 75%.

В ¹H ЯМР - спектрах *N*-бензгидрил- ω -(1*H*-азол-1-ил)алканаминов **33**, **34** можно выделить характерные сигналы: триплет метиленовой группы, связанной с иминофрагментом, в области 2,8-3,0 м.д. (*J*=6.7 Гц), метиленовой группы, связанной с гетероциклом, в диапазоне 4.4-4.9 м.д. (*J*=6.9 Гц). Метинный протон сдвинут в

слабое поле и проявляется в виде синглета около 5.6-5.7 м.д., протон имино группы - в виде уширенного синглета в области 10.5-11.0 м.д. В ИК – спектрах для всех аминов в области 3330-3360 см⁻¹ присутствует характеристичная полоса NH-группы.

3. Получение ω-(азол-1-илалкил)амидов алкандикарбоновых кислот.

Схема 5.



где: Az: а - имидазол-1-ил, б - 1,2,4-триазол-1-ил, в - бензимидазол-1-ил, m=2,3,4.

Ацилирование ω-(азол-1-ил)алканаминов ангидридами алкандикарбоновых кислот протекает при комнатной температуре с высоким выходом (65-95%) в хлороформе или хлористом метиле. Из гомогенного раствора исходных реагентов спустя от 3 до 10 часов выпадают в виде осадков целевые ω-(азол-1-ил)алканамиды янтарной, глутаровой или 1,2-циклогександикарбоновой кислоты. При замене гетероцикла в ряду 1,2,4-триазол, имидазол, бензимидазол выход амидов **35-44** в большинстве случаев увеличивается на 5- 15%. С наибольшим выходом (90-95%) получены производные глутаровой кислоты.

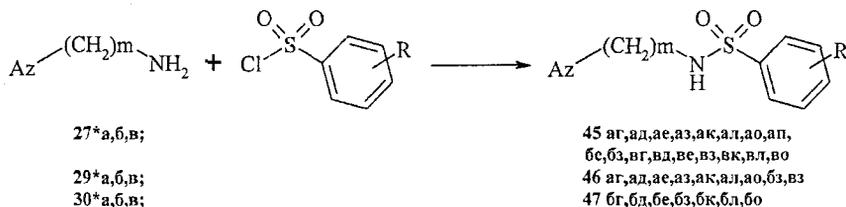
В ¹H ЯМР - спектрах N-(ω-азол-1-ил)алканамидов алкандикарбоновых кислот наблюдаются характерные квадруплеты метиленовой группы, связанной с амидным азотом, в области 3,0-3,2 м.д. (J=6,7 Гц) и триплеты метиленовой группы, связанной с гетероциклом, в области 4,2-4,4 м.д. (J=6,9 Гц), амидный протон проявляется в виде

триплета около 7.7 м.д. Сигналы метиленовых групп, находящихся рядом с карбонильной группой амида, и карбоксильной группы, для янтарной кислоты наблюдаются в виде дублетов в области 2,2 и 2,4 м.д. ($J=7,0$ Гц) соответственно, для глутаровой кислоты в виде триплетов 2,2 и 2,4 м.д. ($J=7,5$ Гц) соответственно. Для 1,2-циклогексанкарбоновой кислоты метиновые и метиленовые группы наблюдаются в виде мультиплетов в области от 1,2 до 2,2 м.д. соответственно.

В ИК-спектрах наблюдаются характеристичные полосы поглощения для ОН-группы в области 3340-3330 см^{-1} , для карбонильной группы в области 1670-1650 см^{-1} , в области 1670 до 1630 см^{-1} присутствует амида-I полоса поглощения, а от 1610 до 1550 см^{-1} амид-II полоса поглощения.

5. Получение замещенных *N*-[ω -(азол-1-ил)алкил]бензолсульфамидов.

Схема 6.



где **Az**: а - имидазол-1-ил, б - 1,2,4-триазол-1-ил, в - бензимидазол-1-ил.
 Для обозначения R в соединениях 45-47 вторая буква означает: г - 2-NO₂, д - 3-NO₂,
 е - 4-NO₂, з - 4-CH₃, к - 3-CF₃, л - 4-CF₃, о - 4-CF₃O, п - 4-C₂H₅OCO; для 27, 45 m=2;
 для 29, 46 m=3; для 30, 47 m=4.

При разработке методов синтеза замещенных *N*-[ω -(азол-1-ил)алкил]бензолсульфамидов исследовано влияние температуры, катализаторов, растворителей и акцепторов хлороводорода на скорость ацилирования, а также на выход замещенных *N*-[ω -(азол-1-ил)алкил]бензолсульфамидов.

Для уменьшения времени взаимодействия исходных реагентов в двухфазной системе хлороформ - водный раствор карбоната калия логично использованы катализаторы межфазного переноса. Лучший результат получен при использовании гидроксида тетрабутиламония, выход *N*-[ω -(азол-1-ил)алкил]бензолсульфамидов при этом увеличивается до 95%.

Более экзотермично протекает ацилирование ω -(имидазол-1-ил)алкан-аминов: на начальном этапе поддерживают пониженную температуру ($0-10^{\circ}\text{C}$), в случае триазольных и бензимидазольных аналогов комнатную температуру (20°C). Время ацилирования ω -(имидазол-1-ил)алканаминов в 2-3 раза ниже, чем для ω -(1,2,4-триазол-1-ил)- и ω -(бензимидазол-1-ил)алканаминов. Также можно отметить, что свойства заместителя в бензольном кольце сульфохлорида, а следовательно и активность ацилирующего агента, практически не сказываются на времени взаимодействия в случае реакций с ω -(имидазол-1-ил)алканаминами. Так, время ацилирования ω -(имидазол-1-ил)алканаминов тозилхлоридом составляет от 3 до 5 ч, а при ацилировании сульфохлоридами, содержащими электроноакцепторные заместители от 3 до 4,5 ч. Наиболее продолжительно протекает ацилирование ω -(1,2,4-триазол-1-ил)алканаминов тозилхлоридом от 25 часов (при использовании катализатора) до 30 часов, в то время как при использовании нитро-, трифторметил- и трифторметоксизамещенных бензолсульфохлоридов время взаимодействия снижается до 9 – 11 часов. Аналогичные закономерности обнаружены и для ω -(бензимидазол-1-ил)алканаминов, время ацилирования при переходе от бензолсульфохлоридов с электронодонорными заместителями к ацилирующим агентам с электроноакцепторными заместителями снижается с 20-23 часов до 9-11 часов.

Наиболее активными ацилирующими агентами в данных реакциях оказались трифторзамещенные бензолсульфохлориды, особенно 3-трифторметил-бензолсульфохлорид, а также 3-нитробензолсульфохлорид.

Варьирование органических растворителей, в гетерофазной системе «органический растворитель/вода», позволило обнаружить, что в метилэтилкетоне выход целевых N -[ω -(азол-1-ил)алкил]бензолсульфамидов увеличивается на 20% достигая 80%, а время взаимодействия сокращается с 30 до 5 часов.

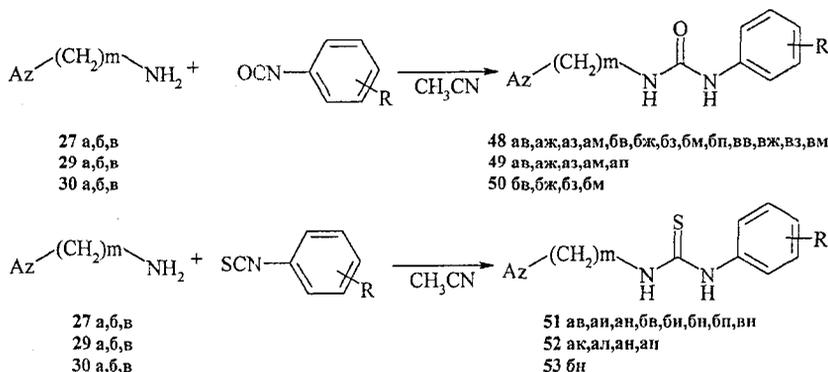
В ^1H ЯМР - спектрах N -[ω -(азол-1-ил)алкил]бензолсульфамидов сигналы метиленовой группы, связанной с амидным азотом, и метиленовой группы, связанной с азотом гетероцикла, наблюдаются в области 2,8-3,1 м.д. ($J=5,9$ Гц) и 4,2-4,4 м.д. ($J=5,9$ Гц) в виде квадруплета и триплета соответственно, амидный сигнал присутствует в виде уширенного синглета в области 7.6-7.8 м.д.

В ИК – спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения для NH группы в области 3500-3400 см⁻¹, для SO₂ группы 1340-1310 см⁻¹ и 1150-1140 см⁻¹.

6. Получение замещенных N¹-[ω-(азол-1-ил)алкил]-N³-фенил(тио)мочевин.

Нами синтезированы N¹-[ω-(азол-1-ил)алкил]-N³-фенилмочевины, содержащие в качестве заместителей Cl, CH₃, C₂H₅-группу, с целью исследования фунгицидной активности и содержащие в качестве заместителей CF₃, COOC₂H₅ и NO₂-группы, с целью исследования антиагрегационной активности. Мочевины 48, 49, 50 получали взаимодействием ω-(азол-1-ил)алканаминов с замещенными фенилтиоцианатами в ацетонитриле (схема 7):

Схема 7.



где Az: а - имидазол-1-ил, б - 1,2,4-триазол-1-ил, в - бензимидазол-1-ил.

Для обозначения R в соединениях 48-53 вторая буква означает: в - 4-Cl, ж - 3-CH₃, з - 4-CH₃, и - 2,4-CH₃, к - 3-CF₃, л - 4-CF₃, м - 4-CH₃O, н - 4-C₂H₅O, п - 4-C₂H₅OCO; для 27,48, 51 m=2; для 29,49, 52 m=3; для 30,50, 53 m=4.

По сравнению с общеизвестными условиями синтеза тиомочевин, протекающих при совместном нагревании амина и тиоизоцианата в присутствии основных катализаторов, ацилирование ω-(азол-1-ил)алканаминов фенилтиоизоцианатами протекает в более мягких условиях при комнатной температуре без использования катализатора с высоким выходом тиомочевин 51, 52, 53 (от 70 до 90%). Высокие выходы и мягкие условия протекания реакции мы связываем с высокой основности исходных аминов 27, 29, 30, при этом в качестве

каталитических центров возможно выступают азотсодержащие гетероциклические фрагменты исходных соединений и продуктов.

В ^1H ЯМР-спектрах N^1 -[ω -(азол-1-ил)алкил]- N^3 -фенил(тио)мочевин в сходных областях наблюдаются сигналы метиленовой группы, связанной с амидным азотом, и метиленовой группы, связанной с азотом гетероцикла в виде квадруплета 3,7-3,9 м.д. ($J=6,6$ Гц) и триплета 4,2-4,4 м.д. ($J=6,6$ Гц) соответственно. Амидный протон мочевин, соседний с алифатической цепью, присутствует в виде триплета в области 6,1-6,3 ($J=6,6$ Гц), второй амидный протон, близкий к ароматическому кольцу, присутствует в виде синглета в области 8,3-8,6 м.д. Для тиомочевин сигналы смещаются в область слабых полей и наблюдаются в виде триплетов 7,4-7,7 м.д. ($J=6,6$ Гц) и в виде синглетов 9,0-9,5 м.д. соответственно.

7. Результаты биологических испытаний.

7.1 Испытания на фунгицидную активность *in vitro*.

ω -(Азол-1-илалкил)алканамиды **23а**, **23б**, ω -(азол-1-ил)алканамиды дикарбоновых кислот **36а**, **37б**, N -[ω -(азол-1-ил)алкил]бензолсульфамиды **45ак**, **45ал**, **46ак**, N^1 -[ω -(азол-1-ил)алкил]- N^3 -фенилмочевины **48бв**, **50бв**, N^1 -[ω -(азол-1-ил)алкил]- N^3 -фенилтиомочевины **51ан**, **51бн**, **51бв**, **51бн**, были испытаны на фунгицидную активность в лаборатории биологических испытаний кафедры ХТОС по аттестованной методике ВНИИХСЗР. Испытания производились *in vitro* на шести грибах-патогенах: *Sclerotinia sclerotiorum* – возбудителе белых гнилей, *Fuzarium oxysporum*, *Fuzarium maniliforme* – возбудителей фузариозов, *Rhizoctonia solani*) – возбудителе бурой гнили, *Helminthosporium sativum* – возбудителе корневых гнилей и *Venturia inaequalis* – возбудителе парши яблонь. Испытанные соединения проявили умеренную фунгитоксичность по сравнению с эталоном триадимефоном.

7.2. Испытание ω -(азол-1-ил)алканамидов дикарбоновых кислот на антиагрегационную активность *in vitro*.

Соединения были испытаны на антиагрегационную активность *in vitro* Д.Д. Зыбиным под руководством проф. д.м.н. Е.Г. Лобановой на кафедре фармакологии МГМСУ. Агрегацию тромбоцитов изучали методом светорассеяния по методу Борн. Антиагрегационный эффект N -[ω -(азол-1-ил)алкил]амидов алкандикарбоновых кислот в экспериментах *in vitro* проявлялся в диапазоне фармакологически

приемлемых концентраций 10^{-3} - 10^{-6} М, при этом оптическая плотность плазмы снижалась до 29%. Сравнивая степень влияния соединения 35a* и дазоксибена на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов *in vitro*, можно заключить, что соединение 35a* - гидрохлорид этилового эфира N-[(2-имидазол-1-ил)-этил]амида янтарной кислоты во всех изученных концентрациях (на 17,8 - 5,7% превосходит эталон - дазоксибен (гидрохлорид 4-[2-(имидазол-1-ил)этоксифенил]бензойной кислоты) по снижению оптической плотности плазмы.

7.3. Испытания на антиагрегационную активность

N-[ω -(азол-1-ил)алкил]бензолсульфамидов *in vivo*.

Соединения были испытаны на антиагрегационную активность *in vivo* А.В. Малининым под руководством к.м.н В.А. Лесового в Центре экстремальной медицины, ГосТехстрой. Испытания полученных соединений *in vivo* на антиагрегационную активность показали, что N-[ω -(азол-1-ил)алкил]бензолсульфамиды превосходят по влиянию на плазменные факторы крови известный антиагрегационный препарат дазоксибен. Антиагрегационный эффект гидрохлоридов N-[ω -(азол-1-ил)алкил]бензол-сульфамидов в экспериментах *in vivo* исследован на крысах в дозе 10 мг/кг. Сопоставление данных, полученных при изучении влияния соединений 45 ae*, 47 бз* и 47 бл* на плазменные факторы свертывания крови *in vivo*, с контролем позволило установить, что протромбиновое время возрастает и достигает 373 - 2235% по сравнению с контролем, что значительно больше, чем у эталона дазоксибена (352%). Тромбиновое время также возрастает, и достигает 108 - 522% по сравнению с контролем - дазоксибеном (184%). Существенно возрастает такой показатель, как активированное частичное тромбопластиновое время, который составляет от 174 до 4026% по сравнению с контролем. Соединение 47 бл* более чем в 20 раз превосходит дазоксибен (189%) по этому показателю.

ВЫВОДЫ:

1. Исследованы альтернативные способы получения ω -(азол-1-ил)алканаминов: два известных метода и разработанный нами, новый эффективный метод синтеза 2-(азол-1-ил)этанаминов и 3-(азол-1-ил)пропанаминов через раскрытие 2-этил-4,5-дигидро-1,3-оксазолов и 2-алкил-5,6-дигидро-4H-1,3-оксазинов азолами, при котором

суммарный выход наиболее высок и составляет 87-95%. Было изучено влияние соотношения реагентов, температуры, различных катализаторов и их количества на выход и селективность процесса.

2. Предложен альтернативный, низкоотходный способ получения лекарственного препарата моклобемида из 4-хлорфениллоксазолина и морфолина с выходом 80%, являющийся более экологически приемлемым.

3. Синтез гидрохлоридов ω -(азол-1-ил)алканаминов без выделения и очистки промежуточных ω -(азол-1-илэтил)пропанаминов протекает с более высоким выходом, который возрастает на 10-20%.

4. Для пяти гидрохлоридов ω -(азол-1-илалкил)аминов методом потенциометрического титрования впервые определены константы ионизации и выявлено влияние азота и длины алкильной цепи на значения констант ионизации.

5. Алкилирование ω -(азол-1-илалкил)аминов замещенными бензгидрилхлоридами привело к шести новым потенциальным антигистаминным *N*-бензгидрил-2-(1*H*-азол-1-ил)алканаминам с выходом от 30 до 85%.

6. Исследовано ацилирование ω -(азол-1-илалкил)аминов ангидридами дикарбоновых кислот, и получен ряд ω -(азол-1-илалкил)амидов дикарбоновых кислот с высокими выходами.

7. Разработаны способы получения *N*-(ω -азол-1-илалкил)бензолсульфамидов на примере взаимодействия ω -(азол-1-ил)этанаминов с бензолсульфохлоридами в условиях варьирования температуры, количества акцептора хлороводорода, растворителей и межфазных катализаторов с выходом до 95%. Таким образом синтезировано 38 новых *N*-[ω -(азол-1-ил)алкил]-бензолсульфамидов с различной длиной алкильной цепи и заместителями в фенильном кольце.

8. С высокими выходами синтезировано 19 новых N^1 -[ω -(азол-1-ил)алкил]- N^3 -фенилмочевин, а также 11 новых N^1 -[ω -(азол-1-ил)алкил]- N^3 -фенилтиомочевин, с различной длиной алкильной цепи и различными заместителями в фенильном кольце.

9. Фунгицидные испытания ряда *N*-[ω -(азол-1-ил)алкил]бензол-сульфамидов, N^1 -[ω -(азол-1-ил)алкил]- N^3 -фенилмочевин, N^1 -[ω -(азол-1-ил)алкил]- N^3 -фенилтиомочевин, и ω -(азол-1-илалкил)амидов дикарбоновых кислот показали их умеренную фунгитоксичность.

10. Испытания на антиагрегационную активность *N*-(ω -(азол-1-илалкил)бензолсульфамидов и ω -(азол-1-илалкил)амидов алкандикарбоновых кислот, структурное подобие известным антиагрегантам которых, обосновано методами компьютерного моделирования, показали, что некоторые из них превосходят по активности эталон дазоксибен.

Основное содержание работы опубликовано в работах.

1. Скворцова М.Н. Получение галогензамещенных ω -азолилбутиро- и валерофенонов из ω -азолилалканонитрилоз./ Скворцова М.Н., Карачев Д.А., Попков С.В.//Успехи в химии и хим. технологии, т. XVI, вып.4,-М.; 2002, с. 121.
2. Скворцова М.Н. Альтернативные способы получения азолилэтиламинов и синтез азолилэтиламидов янтарной кислоты с антиагрегационной активностью./ Скворцова М.Н., Кондратьев Е.В., Попков С.В., Зыбин Д.Д., Лобанова Е.Г.//Успехи в химии и хим. технологии: Сб. науч. тр. Том XVIII, №6 (46), М.:РХТУ им. Д.И.Менделеева, 2004, с.62-65.
3. Скворцова М.Н. Получение замещенных *N*-(ω -азолилалкил)бензолсульфамидов с потенциальной антиагрегационной активностью./ Скворцова М.Н., Зайцева А.Г., Попков С.В.//Успехи в химии и хим. технологии: Сб. науч. трудов т.XIX, №7 (55), М.:РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2005, С.14-16.
4. Скворцова М.Н. Новые замещенные *N*-(ω -азолилалкил)бензолсульфамиды с потенциальной антиагрегационной активностью./Скворцова М.Н., Зайцева А.Г., Попков С.В. // Международная конференция «Биологические мишени для действия лекарственных препаратов нового поколения. Перспективы интеграции российских ученых в международную кооперацию», МО, Химки – ЦВТ ХИМРАР, 28-30 марта 2006. Сб. тез.; 2006, С.60.
5. Попков С.В. Новый метод синтеза 2-(азол-1-ил)этанаминов путем алкилирования азолов 2-алкил-4,5-дигидрооксазолами./Попков С.В., Скворцова М.Н.//Изв. АН. Сер. хим., 2006, № 10, с. 1781-1784.
6. Попков С.В., Скворцова М.Н. Заявка 2006105957 РФ — Заявл. 28.02.2006. Способ получения 2-(азол-1-ил)этанаминов.
7. Попков С.В., Скворцова М.Н., Зайцева А.Г., Малинин А.В. Заявка 2006138601 РФ — Заявл. 02.11.2006. *N*-[ω -Азол-1-ил]алкил]бензолсульфамиды, способ получения и применение в качестве антиагрегантов.

Заказ № _____ Объем _____ п.л. Тираж 120 экз.
Издательский центр РХТУ им. Д.И. Менделеева