

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱՎԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ԳԱՄՊԱՐՑԱՆ ՄԱՀԱԿ ՊԱՐՈՒՅՐԻ

**ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ 2-ԱՐԻԼ- ԵՎ 2-ՀԵՏԵՐԻԼՊԻՐՈԼԻԴԻՆՆԵՐԻ ՔԻՄԻԱԿԱՆ
ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԻ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՄԻՐՄԱՆ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ**

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

ՍԵՂՍԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ – 2018

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

ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ ՏԱԿ ՔԱՐՍՅՐՈՎԻՉ

**ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ И
ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 2-АРИЛ- И
2-ГЕТЕРИЛПИРРОЛИДИНОВ**

ԱՎՏՈՐԵՓԵՐԱՏ

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

ԵՐԵՎԱՆ – 2018

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

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Ե. Գ. Պարոնիկյան

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Գ. Գ. Թոքմաջյան

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ս. Ա. Դադայան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2018 թ. նոյեմբերի 9-ին ժամը 14⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի Քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության 26):

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

Սեղմագիրն առաքված է 2018 թ. հոկտեմբերի 9-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական քարտուղար, ք.գ.թ.

Գ. Ս. Մակարյան

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

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук, профессор

Е. Г. Пароникян

доктор хим. наук, профессор

Г. Г. Токмаджян

доктор хим. наук

С. А. Дадаян

Ведущая организация:

Ереванский государственный университет

Защита диссертации состоится 9-го ноября 2018 г. в 14⁰⁰ часов на заседании Специализированного совета ВАК 010 по 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 9-го октября 2018 г.

Ученый секретарь Специализированного совета, к.х.н.

Г. М. Макарян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. К настоящему времени наука добилась значительных успехов в борьбе со многими, в том числе и с когда-то считавшимися неизлечимыми особо опасными инфекционными болезнями как чума, оспа, проказа и др. Но, несмотря на бурное развитие органического синтеза, эра передаваемых (заразных) болезней далеко не завершена. В последнее время наблюдается рост заболеваемости как уже известными (туберкулез, малярия, синдром приобретенного иммунодефицита), так и различными респираторными инфекционными заболеваниями, в связи с чем исследования в области биоорганической и фармацевтической химии должны быть нацелены на борьбу с периодически возникающими патогенными микроорганизмами и вызываемыми ими инфекционными болезнями.

Современная химиотерапия располагает большим арсеналом лекарственных препаратов совершенно различного строения, такими как пептидные антибиотики, аналоги оснований нуклеиновых кислот, витаминов и др. Вместе с тем, многие используемые препараты токсичны, недостаточно избирательны, подвержены инактивации в организме и проявляют побочные эффекты.

Важная роль аминокислот в процессах жизнедеятельности с давних пор стимулировала исследования по проведению поиска лекарственных средств как среди природных аминокислот, так и их синтетических аналогов. Известны различные природные и синтетические моноциклические γ -лактамы, обладающие широким спектром биологического действия. В зависимости от характера заместителей в кольце, различные производные пирролидина проявляют высокую биологическую, в частности, анальгетическую, адренолитическую, противоопухолевую и противотуберкулезную активности. Имеются сообщения об ингибирующей активности замещенных пирролидинов по отношению к дипептидилпептидазе и пролилполипептидазе. Ряд аналогов являются анти-ВИЧ агентами, некоторые проявляют ингибирующие свойства к вирусу гепатита С, а также применяются для коррекции сахарного диабета и ожирения.

Таким образом, замещенные пирролидины и его производные являются широко распространенными структурными фрагментами многих природных и модифицированных биологически активных молекул. Следовательно, поиск высокоэффективных препаратов в ряду этого класса гетероциклов является весьма актуальным и перспективным.

Настоящая диссертационная работа является продолжением систематических научных исследований проводимых в “Лаборатории синтеза антибиотиков” Института тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна (ИТОХ) Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной Академии Наук Республики Армения (НТЦ ОФХ НАН РА). Она посвящена разработке новых доступных методов синтеза 2-арил-, 2-гетерилпирролидинов и изучению связи между химической структурой и биологической активностью.

Цель работы. Изыскание новых биологически активных соединений в ряду 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов, а именно:

- разработка новых доступных методов синтеза 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов и их новых производных, содержащих различные фармакофорные группы, исследование методов модификации пирролидинового кольца;
- исследование структурных и конформационных особенностей новых соединений;

- изучение связи между химической структурой и биологической активностью в ряду исследованных соединений и выявление структурных фрагментов, ответственных за проявляемую ту или иную активность;
- обобщение результатов проведенных исследований, разработка и введение в практику принципиально новых синтетических подходов по получению ряда биологически активных гетероциклических соединений.

Научная новизна. Разработаны новые методы синтеза производных 2-арил-, 2-гетерилпирролидинов и 2-арилазетидинкарбонитрилов, основанные на получении функционализированных производных 2-арил(гетерил)глицина с их последующей внутримолекулярной циклизацией в условиях межфазного катализа.

Конденсацией замещенных индолов и 6-аминопиримидинов с пирролидином или метиловым эфиром пироглутаминовой кислоты в присутствии трёххлористого фосфора, впервые синтезированы 3-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-1*H*-индолы и замещенные по пиримидиновому и пирролидиновому кольцам пирролидинилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы.

Разработан принципиально новый метод синтеза ранее недоступных 5,6-замещенных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов взаимодействием производных 6-аминопиримидинов с различными 5-гидроксипирролидин-2-онами.

Разработаны оптимальные условия селективного восстановления нитрильной и сложноэфирной групп до аминотетильной и оксиметильной, соответственно, боргидридом натрия в каталитических системах: металлокомплексы CoCl_2 или CuCl_2 – хлорид триэтилбензиламмония; *мезо*-тетра-[4-(2-оксиэтил)пиридил]порфирилаты кобальта или меди; CoCl_2 – полиэтиленгликоль (ПЭГ), позволившие уменьшить количество используемого восстановителя.

Впервые осуществлен синтез ранее неизвестных 4-хлорпроизводных 2-арилпирролидинов на основе двух альтернативных стратегий, включающих введение атома хлора в состав одного из реагентов или путем прямого хлорирования.

Рентгеноструктурными исследованиями установлено, что в кристаллической структуре этилового эфира 1-бензоил-2-фенил-4-хлорпирролидин-2-карбоновой кислоты присутствуют четыре возможные стереоизомеры – (2*R*,4*R*), (2*R*,4*S*), (2*S*,4*R*), (2*S*,4*S*), а 2-арил-4-хлорпирролидинкарбонитрилы – рацемические смеси лишь двух стереоизомеров – (2*R*,4*S*) и (2*S*,4*R*).

Обнаружено, что при проведении реакции 6-амино-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с хлорангидридами замещенных бензойных кислот и хлористым тионилом происходит двойное включение бензоильного фрагмента, то есть ацилирование енамина сопровождается конденсацией, причем эти процессы протекают одновременно. Аналогичная реакция с хлористым тионилом приводит к образованию 2,4-диметил-9,10-дигидро-2*H*-пиримидо[5,4-*d*]пирроло-[1,2-*b*][1,2,6]тиадиазин-1,3(4*H*,8*H*)-дион-6-оксида. В результате осуществленных превращений получены две новые гетероциклические системы – пиримидо[5,4-*e*]пирроло[1,2-*c*]пиримидина и пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]тиадиазина.

Практическая ценность. Разработан новый метод синтеза производных 2-арилпирролидинов, содержащих структурные элементы таких антибиотиков, как *ампициллин*, обладающий широким спектром антибактериального действия, *саркомицин*, обладающий противоопухолевым действием, *амидиномицин*, обладающий противовирусным действием, *ловирид*, являющимся представителем ингибиторов нуклеозидного типа фермента *обратная транскриптаза* (NNRTI) вируса иммунодефицита

человека (ВИЧ). На основе разработанных нами методов впервые синтезированы также 2-гетерил- (индоллил-, фурил- и пиримидинил-)пирролидины.

Изучение антибактериальных, противоопухолевых и анти-ВИЧ свойств 2-арил-, 2-гетерилпирролидинов позволило установить ряд закономерностей между их химическим строением и биологическим действием и создать рациональную базу для дальнейшего целенаправленного синтеза более избирательно действующих и высокоактивных соединений.

- *Антибактериальная активность:*

среди исследованных соединений сравнительно высокой антибактериальной активностью обладают 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-оны, в ряду которых обнаружены производные, не уступающие по активности известному антибактериальному препарату фуразолидону;

установлены закономерности изменений антибактериальных свойств соединений, в зависимости от размеров и электронных свойств заместителей, что создает надежные предпосылки для получения более активных препаратов в ряду замещенных 2-арилпирролидинов и 2-пиримидинилпирролидинов.

- *Противоопухолевая активность:*

выявлены новые низкотоксичные 2-фенилпирролидин-2-карбоновые кислоты и их карбоксамиды, проявляющие умеренную противоопухолевую активность;

выявлены закономерности взаимосвязи противоопухолевой активности и функциональными группами (карбоксильная, карбоксамидная, нитрильная, аминотимильная) в положении 2 пирролидинового кольца.

- *Анти-ВИЧ активность:*

синтезированы высокоактивные циклические и ациклические производные 2-арилпирролидинов, являющиеся новыми структурными аналогами NNRTI ВИЧ – *ловирида*;

в ряду 2-арилпирролидинов выявлены закономерности изменений противовирусной активности соединений, в зависимости от объема и электронных свойств заместителей в различных положениях пирролидинового кольца, что создает возможность для получения более мощных ингибиторов фермента *обратная транскриптаза*;

аналогичные закономерности изменений противовирусной активности наблюдаются в ряду 2-пиримидинилпирролидинов с различными заместителями в 1-ом и 6-ом положениях пиримидинового кольца.

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 28-и статьях, 3-х тезисах докладов международных конференций.

Апробация работы. Отдельные части работы докладывались на: IV Республиканской конференции “Органический синтез” (Ереван, 1998 г.); II Международной конференции по органической химии “Advances in Heterocyclic Chemistry” GeoNet-2011 (Тбилиси, 2011 г.); II Международной конференции молодых ученых “Chemistry Today” ICYC-2012 (Тбилиси, 2012 г.); III Научной конференции Армянского химического общества (с международным участием) “Успехи в области органической и фармацевтической химии” (Ереван, 2012 г.); X Юбилейной годичной научной конференции Российско-Армянского (Славянского) университета (Ереван, 2015 г.).

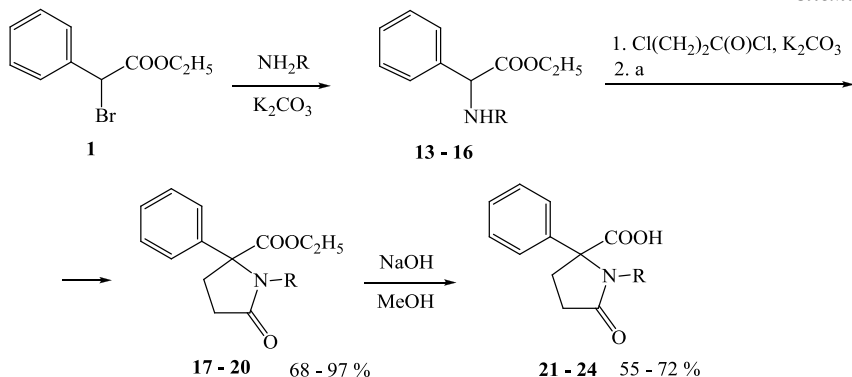
Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 223 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (330 библиографических ссылок) и приложения. Содержит 4 таблицы и 27 рисунка.

Следует отметить, что прямая циклизация последних приводила к смеси продуктов дегидроцианирования, N- и C-алкилирования. Нам удалось избежать образования побочных продуктов предварительным ацилированием соединений **5** и **6** до соответствующих ацетиамидопроизводных **7** и **8**, дальнейшая внутримолекулярная циклизация которых в условиях МФК привела к пролинам **9** и **10** с высокими выходами – 96 и 90 %, соответственно. Последующим щелочным или кислотным гидролизом и одновременно протекающим деацетилированием соединения **9** синтезированы карбоновые кислоты **11** и **12** (схема 1).

В ЯМР ^1H спектрах производных **7** и **8** сигнал протона при третичном атоме углерода резонирует в области 6.80 и 6.90 м.д. и исчезает после внутримолекулярной циклизации в целевые продукты **9** и **10**, а сигналы протонов CH_2Cl группы в хлорпроизводных **7** и **8** проявляются в области 3.00–3.60 м.д. и в результате циклизации перемещаются в область 1.60–2.80 м.д.

С целью расширения возможности применения метода МФК осуществлен синтез N-замещенных 2-фенил-5-оксопролинов **17-24**. Этиловый эфир α -бромфенилуксусной кислоты (**1**) алкилирован различными аминами, после чего синтезированные соединения **13-16** ацилированы хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты с последующей внутримолекулярной циклизацией в условиях МФК в присутствии катализатора ТЭБА. В результате были получены этиловые эфиры N-замещенных 5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновых кислот **17-20**, дальнейший гидролиз которых гидроокисью натрия приводит к соответствующим карбоновым кислотам **21-24** (схема 2).

Схема 2



(a) ТЭБА, K_2CO_3 , $\text{R} = \text{CH}_3$ (**13,17,21**), C_6H_5 (**14,18,22**), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (**15,19,23**), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ (**16,20**), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (**24**).

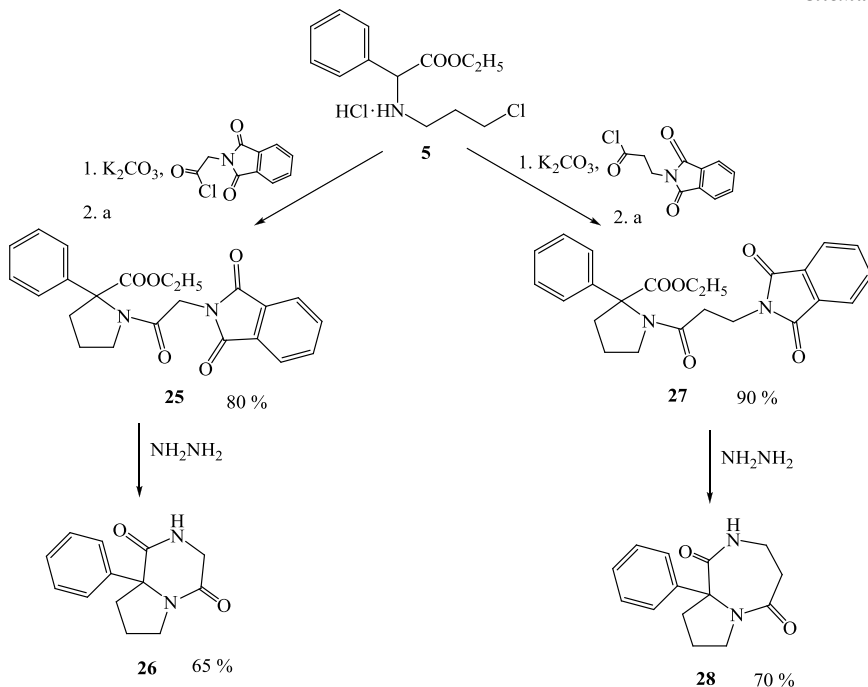
Разработанный нами метод проведения указанной реакции в условиях МФК протекает по пути внутримолекулярной циклизации и не сопровождается дегидрогалогенированием до соответствующего акриламида. Отметим, что в этих условиях, целевые этил 5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоксилаты **17-20** получаются с высокими выходами (85–97 %) и лишь в случае соединения **20** выход составляет 68 %.

Таким образом, нами разработан доступный, эффективный и экологичный метод синтеза производных 2-фенилпирролидинов **9-12,17-20** в условиях МФК, который успешно был применен в последующих синтезах.

1.2. Синтез фенилзамещенных аналогов пирролобензодиазепина

В продолжение исследований осуществлен синтез фенилзамещенных аналогов пирролобензодиазепина **26**, **28** и **29**. Проведенное нами ацилирование этилового эфира 2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилуксусной кислоты (**5**) 2-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)ацетилхлоридом и 3-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-2-изоиндолил)пропионилхлоридом и последующая внутримолекулярная циклизация в условиях МФК привели к этиловым эфирам **25** и **27**. Дальнейшее взаимодействие последних с гидразингидратом протекает по каскадному механизму с образованием 8а-фенилгексагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-1,4-диона (**26**) и 9а-фенилпергидропирроло[1,2-*a*][1,4]диазепин-1,5-диона (**28**) с выходами 65 и 70 %, соответственно (схема 3).

Схема 3



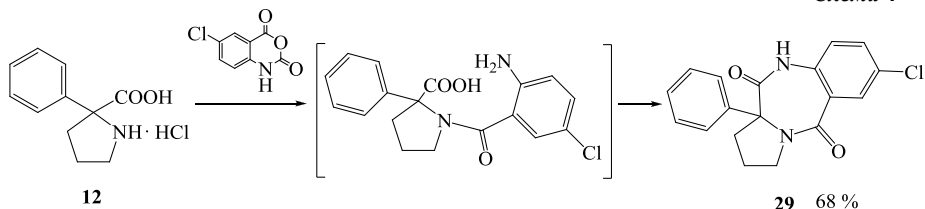
(a) ТЭБА, K_2CO_3 .

Конденсация 2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**12**) с 5-хлоризатовым ангидридом протекает, по-видимому, через промежуточное образование 1-(2-амино-5-хлорбензоил)производного, в результате чего образуется новое трициклическое производное – 7-хлор-11а-фенил-2,3,5,10,11,11а-гексагидро-1*H*-бензо[*e*]пирроло[1,2-*a*]-[1,4]диазепин-5,11-дион (**29**) с выходом 68 % (схема 4).

Строение синтезированных соединений **26**, **28**, **29** подтверждены данными ИК, ЯМР 1H и ^{13}C спектров. Так, в ИК спектрах соединений **26** и **28** проявляются слабые полосы валентных колебаний вторичной амидной группы лактамного кольца при

3180 и 3242 cm^{-1} , соответственно, и сильные полосы поглощений C=O – группы в области 1669 и 1676 cm^{-1} , соответственно. В ЯМР ^1H спектрах этих же соединений, протоны NH-группы резонируют в области 8.02 и 8.01 м.д., соответственно.

Схема 4



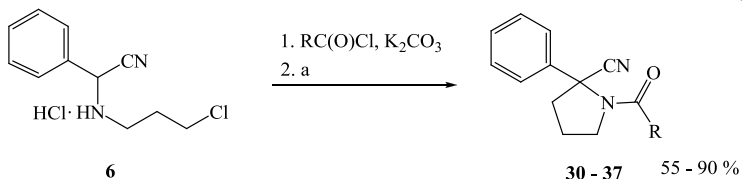
1.3. Синтез различных функционализированных 2-фенилпролинов

1.3.1. Синтез N-замещенных 2-фенилпирролидинов

С целью изучения биологических свойств в ряду производных 2-фенилпролина, а также для выявления закономерностей связи между химическим строением и биологической активностью, в дальнейших исследованиях были использованы методы модификации пирролидинового кольца и проведен синтез новых производных с различными фармакофорными группами.

Ацилированием гидрохлорида 2-(3-хлорпропиламино)-2-фенилацетонитрила (6) хлорангидридами замещенных бензойных и фуранкарбоновых кислот и внутримолекулярной циклизацией по разработанной нами методике в МФК с участием ТЭБА с хорошими выходами (55-90 %) были синтезированы новые N-замещенные 2-арилпирролидин-2-карбонитрилы 30-37 (схема 5).

Схема 5



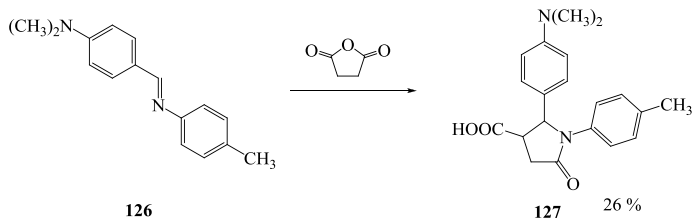
(a) ТЭБА, K_2CO_3 . R = C_6H_5 (30), 2- ClC_6H_4 (31), 2- BrC_6H_4 (32), 4- BrC_6H_4 (33), 4- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OC}_6\text{H}_4$ (34), 4- $\text{CH}_3\text{O}-3-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (35), 2-фурил (36), 5-бром-2-фурил (37).

По сходной синтетической схеме, примененной при синтезе аминпропанола 4, аминлизом α -бромфенилацетонитрила (2) 1-амино-2-гидроксиэтаном было получено производное аминэтанол 38 (схема 6).

Ацилированием промежуточного 2-гидроксиэтиламинопроизводного 38 хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и последующей внутримолекулярной циклизацией в вышеописанных условиях при получении карбонитрилов 30-37, получен 1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбонитрил (39) с выходом 69 %. Гидроксильная группа соединения 39 далее ацилирована бензил- или *n*-толуилхлоридом, в результате чего с высокими выходами синтезированы соответствующие бензоаты 40 и 41 (схема 6).

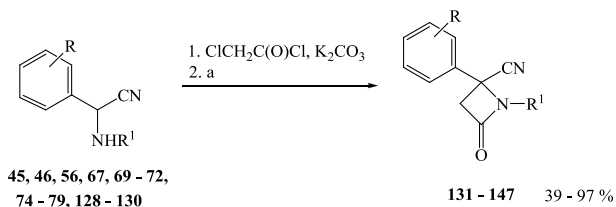
Однако, при использовании в синтезе α -аминитрилов 4-диметиламинобензальдегида, вместо ожидаемых соединений образуются только основания Шиффа. Нами была изучена возможность использования получаемых таким путем оснований Шиффа при конструировании производных 2-фенилпролина. Так, N,N-диметил-4-((4-толилимино)метил)анилин (**126**) конденсирован с янтарным ангидридом нагреванием в бензоле в течение 36 ч с получением 2-(4-(диметиламино)фенил)-1-(4-толил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (**127**) с выходом лишь 26 % (схема 8).

Схема 8



С целью изучения влияния размера лактамного цикла на биологическую активность соединений, нами осуществлен синтез соответствующих β -лактамов – азетидинов с различными заместителями. Ацилированием ацетонитрилов **45,46,56,67,69-72,74-79,128-130** хлорангидридом монохлоруксусной кислоты вместо хлорангидрида 3-хлорпропионовой кислоты и последующей внутримолекулярной циклизацией в условиях МФК синтезированы 2-арил-4-оксоазетидин-2-карбонитрилы **131-147**.

Схема 9



(а) ТЭБА, K_2CO_3 . R = H, $R^1 = 2-CH_3C_6H_4$ (**128,131**), $4-CH_3C_6H_4$ (**45,132**), $4-CH_3OC_6H_4$ (**46,133**); R = $4-CH_3O$, $R^1 = 2-CH_3C_6H_4$ (**129,134**), $4-CH_3C_6H_4$ (**130,135**), $4-CH_3OC_6H_4$ (**56,136**); R = $2-OCH_2C_6H_5$, $R^1 = C_6H_5$ (**67,137**), $2-CH_3C_6H_4$ (**69,138**), $2-CH_3OC_6H_4$ (**70,139**), $4-CH_3C_6H_4$ (**71,140**), $4-CH_3OC_6H_4$ (**72,141**); R = $4-OCH_2C_6H_5$, $R^1 = C_6H_5$ (**74,142**), $C_6H_5CH_2$ (**75,143**), $2-CH_3C_6H_4$ (**76,144**), $2-CH_3OC_6H_4$ (**77,145**), $4-CH_3C_6H_4$ (**78,146**), $4-CH_3OC_6H_4$ (**79,147**).

В ИК-спектрах производных 4-оксоазетидинов **131-147**, напряжение цикла вызывает смещение полосы валентных колебаний связи C=O карбонильной группы в сторону больших частот ($1757-1780\text{ см}^{-1}$), что характерно для карбонильных групп β -лактамов, в отличие от полос поглощений γ -лактамных карбоксильных групп, которые наблюдаются преимущественно в области $1676-1725\text{ см}^{-1}$. В ЯМР 1H спектрах пирролидинов и азетидинов **84-125,131-147** отсутствует характерный для исходных соединений сигнал протона СН- группы.

Таким образом, обобщая имеющиеся единичные, а также собственные исследования следует отметить, что нами разработан и впервые использован эффективный

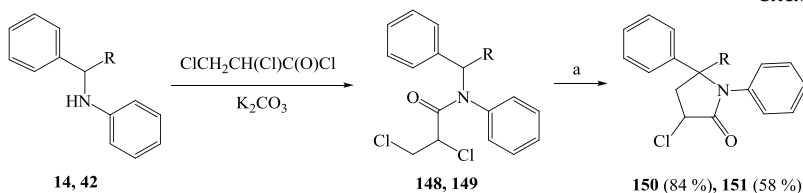
метод синтеза функционализированных β - и γ -лактамов на основе реакций ацилирования α -аминонитрилов хлорангидридами монохлоруксусной или 3-хлорпропионовой кислот и последующей внутримолекулярной циклизации в условиях МФК.

1.3.3. Синтез 2-арил-4-хлорзамещенных пирролидинов

Нами изучены возможности дополнительной функционализации пирролидинового кольца, в частности, введение атома галогена в пятичленный цикл, для реализации которой исследованы различные синтетические подходы.

Один из подходов предполагает взаимодействие этилового эфира (**14**) или нитрила 2-анилино-2-фенилуксусной кислоты (**42**) с хлорангидридом α,β -дихлорпропановой кислоты и последующую циклизацию в условиях МФК в целевые 4-хлорпирролидоны **150** и **151** (схема 10).

Схема 10

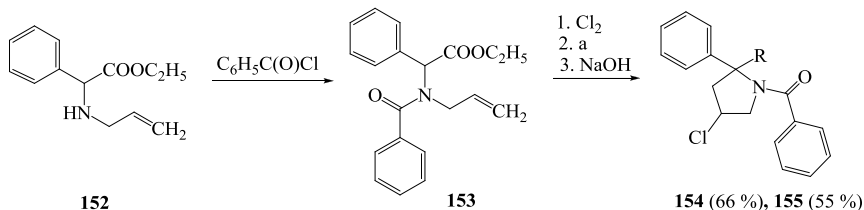


(a) ТЭБА, K_2CO_3 . R = COOC_2H_5 (**14,148,150**), CN (**42,149,151**).

Несмотря на то, что обсуждаемая внутримолекулярная циклизация может протекать по двум альтернативным путям с образованием четырех- или пятичленного циклов, нами показано, что как мы и ожидали, реакция протекает региоселективно с замыканием исключительно пятичленного кольца и образованием смеси *цис*- и *транс*-стереоизомеров 4-хлорпирролидонов **150** и **151**. Об этом свидетельствуют данные спектров ЯМР ^1H , представленными двумя наборами всех сигналов. Данные КССВ протонов CHCl и CH_2 групп свидетельствуют о наличии двух изомеров, обусловленное ориентацией атома хлора в 4-ом положении пирролидинового кольца.

Нами изучена также альтернативная возможность синтеза хлорсодержащих производных пирролидина, а именно хлорирование соответствующих исходных соединений с двойной связью. Первоначально, алкилированием этилового эфира 2-бром-2-фенилуксусной кислоты аллиламином синтезирован этиловый эфир 2-аллиламино-2-фенилуксусной кислоты (**152**), который последовательными реакциями бензоилирования, хлорирования и внутримолекулярной циклизации в условиях МФК переведен в целевое 4-хлорпроизводное **154** и далее в соответствующую карбоновую кислоту **155**.

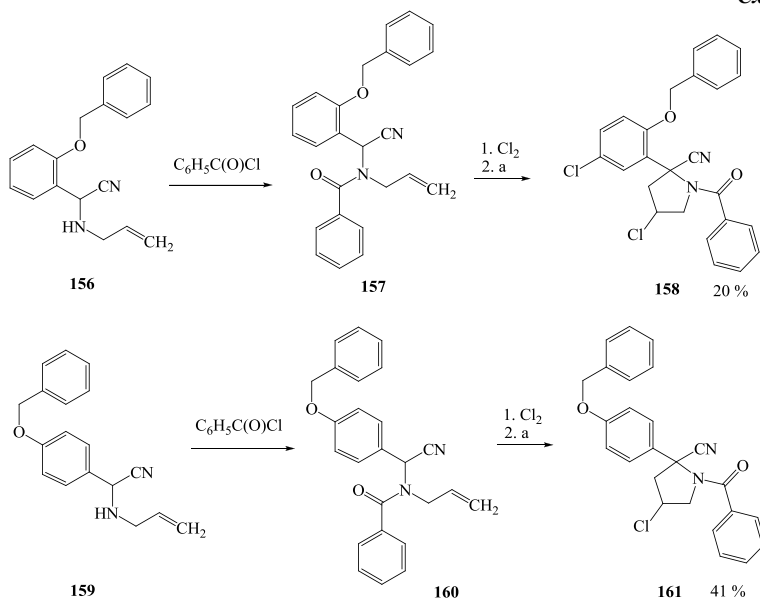
Схема 11



(a) ТЭБА, K_2CO_3 . R = COOC_2H_5 (**154**), COOH (**155**).

Аналогичным образом, из ацетонитрилов **156** и **159** с β -этиленовой связью, в вышеописанных условиях получены 4-хлорзамещенные пирролидинкарбонитрилы **158** и **161**, соответственно (схема 12).

Схема 12



(а) ТЭБА, K_2CO_3 .

Отметим, что после хлорирования аминонитрила **157** и последующей циклизации, нами выделен пирролидин **158**, который содержал атом хлора в фенильной группе, что не было отмечено при синтезе соединений **154** и **161**. Такой ход реакции может быть объяснен присутствием в бензольном кольце электронодонорной бензилокси-группы, которая способствует электрофильному замещению в *o*-положение. С учетом введенного в реакцию эквимолярного количества хлора, можно предположить одновременное протекание реакции по двум направлениям – присоединения и замещения, чем обусловлен низкий выход конечного продукта **158** (схема 12).

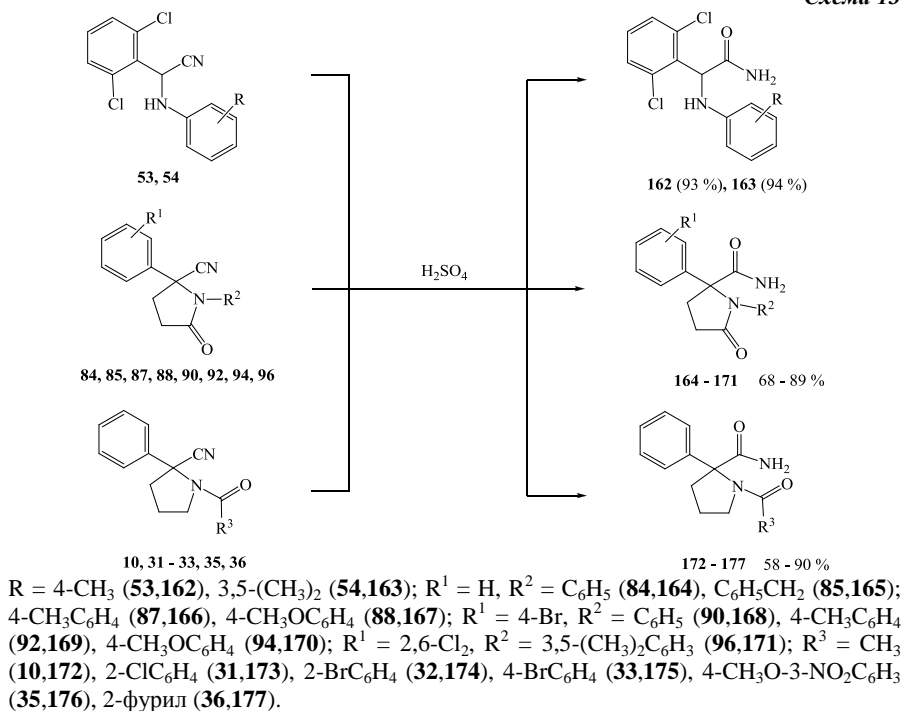
В структурах хлорзамещенных аналогов пирролидина **150,151,154,158,161** имеются по два асимметрических центра (атомы C1 и C4 пирролидинового кольца), вследствие чего при синтезе каждого из этих соединений возможно образование четырех разных стереоизомеров: (2*R*,4*R*), (2*R*,4*S*), (2*S*,4*R*), (2*S*,4*S*). Поэтому структуры молекул выращенных кристаллов соединений **151,154,158,161** были исследованы методом рентгеноструктурного анализа (РСА).

По данным РСА, все четыре возможные (2*R*,4*R*), (2*R*,4*S*), (2*S*,4*R*), (2*S*,4*S*) стереоизомеры были выявлены лишь в структуре соединения **154** в соотношении $\sim 7:3:5:5$. В элементарной ячейке присутствуют две симметрично независимые молекулы, состоящие из двух изомерных пар (2*R*,4*R*), (2*R*,4*S*) и (2*S*,4*R*), (2*S*,4*S*). Нитрилы **151,158,161**, в отличие от соединения **154**, представляли собой рацемические смеси лишь двух стереоизомеров – (2*R*,4*S*) и (2*S*,4*R*).

1.3.4. Синтез карбоксамидных и аминометильных производных 2-арилпирролидинов

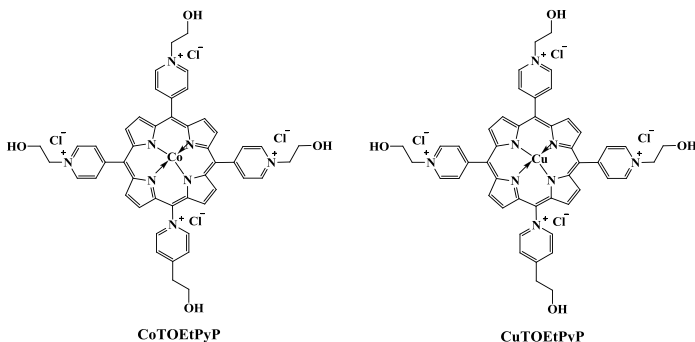
С целью изучения биологических свойств новых 2-арилпирролидинов, нами получены их карбоксамидные производные, а также новые α -ариламинофенилацетамиды **162** и **163**, замещенные по обеим фенильным группам. Целесообразность синтеза последнего класса соединений обусловлена тем обстоятельством, что они являются близкими структурными аналогами препарата *ловиридида*, относящегося к классу ингибиторов нуклеозидного типа (NNRTI) *обратной транскриптазы* вируса иммунодефицита человека. Селективный гидролиз нитрильной группы α -аминонитрилов и пирролидинкарбонитрилов без затрагивания лактамного цикла нами осуществлен обработкой указанных нитрилов концентрированной серной кислотой на холоде с образованием целевых карбоксамидов **162-177** (схема 13).

Схема 13



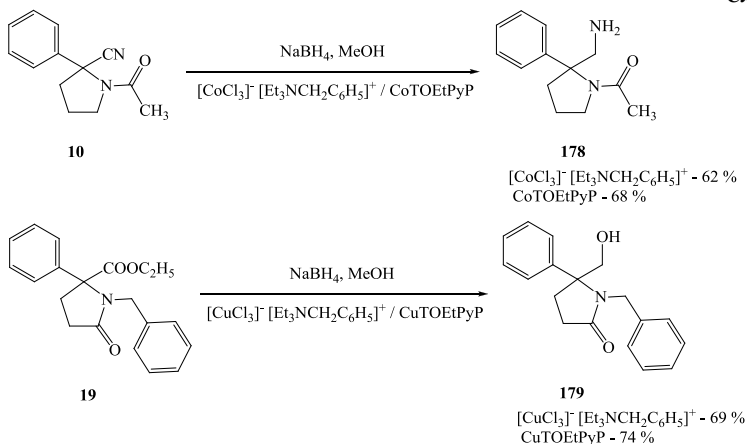
Следующей целью наших исследований был синтез новых аминопроизводных 2-арилпирролидинов восстановлением нитрильной группы. Для этого нами использован боргидрид натрия, который является инертным по отношению к некоторым функциональным группам, в частности, к нитрильным. Известно, что для повышения восстановительной способности и избирательности боргидрида натрия используют каталитические системы, в которых в качестве катализаторов применяют комплексные соединения металлов или металлокомплексы порфиринов.

В начале наших исследований в качестве катализаторов в восстановительной системе с боргидридом натрия были применены металлокомплексы: CoCl_2 и CuCl_2 с хлоридом триэтилбензиламмония – катализаторы $[\text{CoCl}_3]^- [\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ и $[\text{CuCl}_3]^- [\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$, *мезо*-тетра-[4-(2-оксиэтил)пиридил]порфирилаты кобальта и меди.



Каталитическая способность указанных систем нами изучена на примерах восстановления производных – 1-ацетил-2-фенилпирролидин-2-карбонитрила (**10**) и этилового эфира 1-бензил-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**19**). Не затрагивая третичную амидную группу, комплексы соединения кобальта $[\text{CoCl}_3]^- [\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ или CoTOEtPyP катализируют селективное восстановление нитрильной группы в соединении **10**, а комплексы меди $[\text{CuCl}_3]^- [\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ или CuTOEtPyP – сложноэфирную группу в соединении **19**. В результате восстановления образуются соответствующие аминотетильное **178** и оксиметильное **179** производные 2-фенилпирролидина с высокими выходами (схема 14).

Схема 14

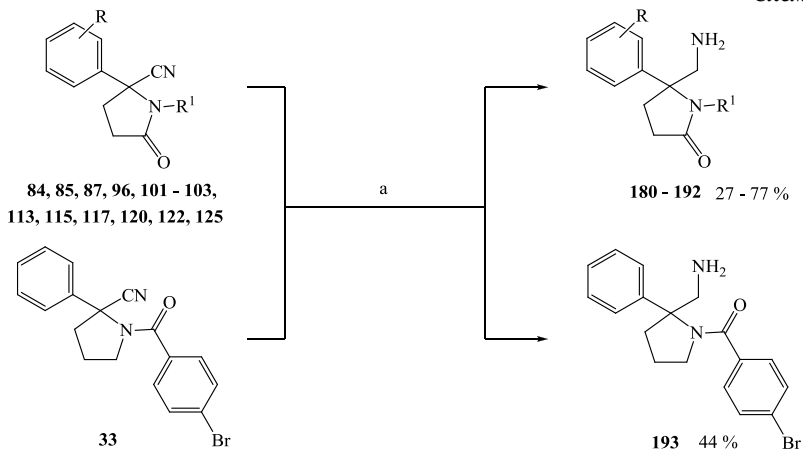


Отметим, что выходы в реакции восстановления несколько выше при использовании порфириновых катализаторов CoTOEtPyP и CuTOEtPyP по сравнению с выходами

ми при катализе металлокомплексами триэтилбензиламмония $[\text{CoCl}_3][\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$ и $[\text{CuCl}_3][\text{Et}_3\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5]^+$.

С целью дальнейшей оптимизации условий проведения восстановления нами разработан метод селективного восстановления нитрильных групп, в котором была использована каталитическая металлокомплексная система с полиэтиленгликолем (ПЭГ). В разработанной восстановительной системе оптимальное соотношение реагентов составляет – пирролидинкарбонитрил : CoCl_2 : ПЭГ-300 : NaBH_4 – 1 : 0.2 : 1 : 5, с помощью которой из замещенных пирролидинкарбонитрилов осуществлен синтез соответствующих аминометилпирролидинов **180-193** (схема 15).

Схема 15



(a) NaBH_4 , CoCl_2 , ПЭГ-300. R = H, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**84,180**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (**85,181**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**87,182**); R = 2,6- Cl_2 , $\text{R}^1 = 3,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**96,183**); R = 3,4- $(\text{CH}_3\text{O})_2$, $\text{R}^1 =$ циклогексил (**101,184**); R = 4-*изо*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ (**102,185**), 3,5- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**103,186**); R = 2- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**113,187**), циклогексил (**115,188**); R = 4- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ (**117,189**), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**120,190**), 3,5- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**122,191**); R = 4-(2,6- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}$), $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**125,192**).

Таким образом, предложена новая металлокомплексная система селективного восстановления нитрильной группы, преимуществом которой являются значительное уменьшение количеств применяемых неорганической соли и боргидрида натрия.

2. СИНТЕЗ 2-ГЕТЕРИЛПИРРОЛИДИНОВ

2.1. Синтез индолил- и фурилпроизводных пирролидина

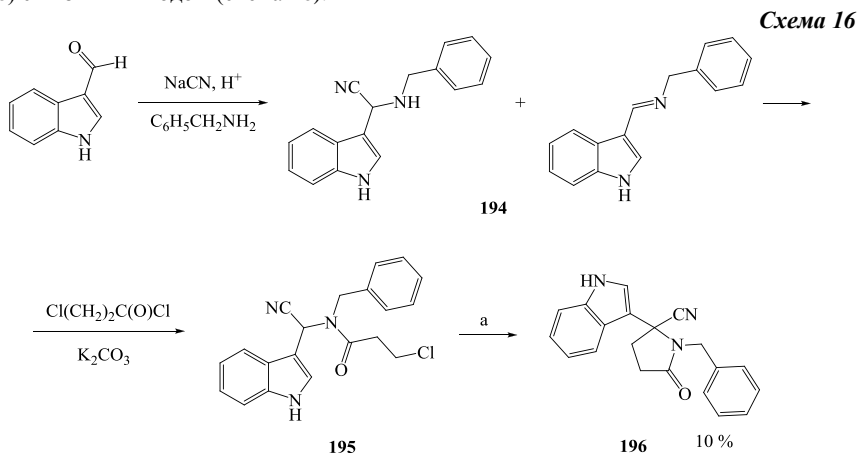
С целью изучения влияния заместителей в кольце пирролидина на биологическую активность, во второе положение цикла был введен гетерильный фрагмент вместо арильного. Следующий ряд синтезированных соединений относится к 2-гетерилпирролидинам, в частности, индолил-, фурил- и пиримидинил.

На основе ранее разработанного нами метода получения производных 2-арилпирролидинкарбоновой кислоты внутримолекулярной циклизацией производных арил-

глицина в условиях МФК, осуществлен синтез ряда производных 2-индолил- и 2-фурилпирролидинкарбонитрилов.

Взаимодействием фурфурола или индол-3-альдегида с цианидом натрия и различными ароматическими аминами в кислой среде синтезированы соответствующие 2-фурил- и 2-индолил- α -аминонитрилы. Отметим, что в отличие от фурилпроизводных, индолилпроизводные в ходе реакции образуют смесь α -аминонитрилов и оснований Шиффа; при этом попытки извлечения из этой смеси чистого аминонитрила оказались безуспешными. С учетом этого вторая стадия проводилась без предварительного разделения реакционной смеси. Последующее ацилирование хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и внутримолекулярная циклизация α -аминонитрилов в случае фурилпроизводных сопровождалось осмолением, а в случае индолилпроизводных приводило к смеси линейного продукта дегидрохлорирования и его циклического производного.

В результате проведенных исследований удалось синтезировать и выделить в чистом виде только 1-бензил-2-(1*H*-3-индолил)-5-оксо-2-пирролидинкарбонитрил (**196**) с низким выходом (схема 16).

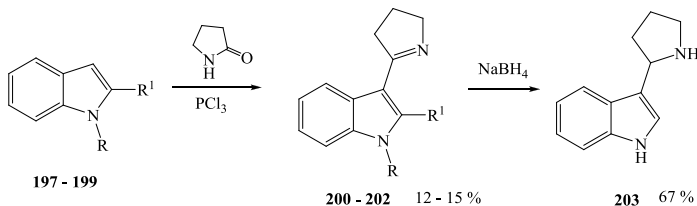


(a) ТЭБА, K_2CO_3 .

Аналогично имеющимся в литературе данным конденсации иминоэфиров и иминохлоридов с соединениями с активной метиленовой группой, нами осуществлено взаимодействие пирролидин-2-онов с замещенными индолами в условиях реакции Вильсмейера с использованием в качестве амидного компонента пирролидин-2-она вместо ДМФА.

Конденсацией индолов **197-199** в системе пирролидин-2-он / PCl_3 были синтезированы 3-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)- (**200**), 1-бензил-3-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)- (**201**) и 3-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-2-фенил-1*H*-индолы (**202**) с невысокими выходами, причем варьирование экспериментальных условий не привело к повышению выходов целевых соединений. Попытки гидрирования двойной связи пирролинового кольца в соединениях **200-202** с помощью NaBH_4 увенчались успехом лишь в случае 3-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-1*H*-индола (**200**); при этом 3-(пирролидин-2-ил)-1*H*-индол (**203**) получен с выходом 67 % (схема 17).

Схема 17

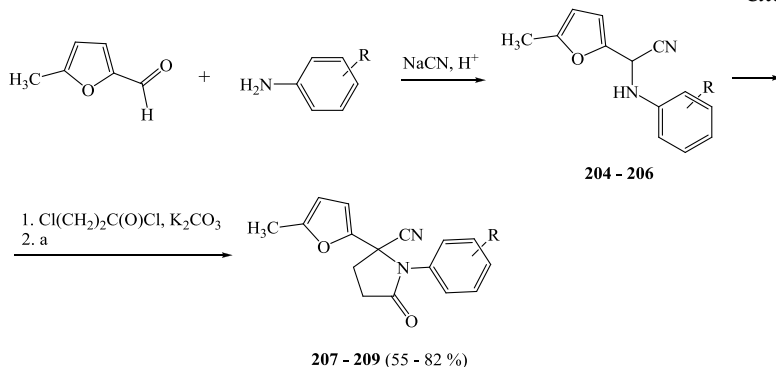


$R = R^1 = H$ (**197,200**); $R = CH_2C_6H_5$, $R^1 = H$ (**198,201**); $R = H$, $R^1 = C_6H_5$ (**199,202**).

Поскольку, как было отмечено, использование незамещенного фурфурола приводило к осмолению реакционной смеси, было целесообразно защитить свободное α -положение кольца путем введения в реакцию 5-метил-2-фурфузола, в котором метильная группа блокирует положение 5 фуранового кольца.

Реакцией 5-метил-2-фурфузола с ариламинами и цианидом натрия в среде спирт / уксусная кислота синтезированы 2-фурил-2-(ариламино)ацетонитрилы **204-206**. Последующее ацилирование промежуточных ацетонитрилов хлорангидридом 3-хлорпропионовой кислоты и циклизация в условиях МФК привели к целевым продуктам **207-209** с хорошими выходами (схема 18).

Схема 18



(a) ТЭБА, K_2CO_3 . $R = 4-CH_3$ (**204,207**), $3,5-(CH_3)_2$ (**205,208**), $4-CH_3O$ (**206,209**).

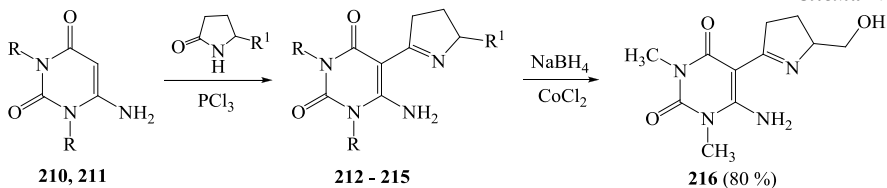
Таким образом, нами впервые синтезированы ранее неизвестные 2-индолил- и 2-фурилпирролидины, представляющие несомненный интерес в плане изучения биологических свойств.

2.2. Синтез пиримидинилпроизводных пирролидина

Учитывая необходимость изыскания новых активных противовирусных и противоопухолевых препаратов в ряду аналогов нуклеозидов, логическим продолжением наших исследований стал синтез гетерилпирролидинов, которые фактически являются аналогами пиримидиновых С-нуклеозидов. Поскольку известные методы синтеза

C-азануклеозидов трудоемки и многостадийны, разработка новых более доступных методов синтеза обсуждаемых соединений является актуальной задачей. В этом плане, представляется целесообразным комбинирование молекулы пиримидина с фармакофорным циклом пирролидин-2-она и изучение их биологических свойств.

Для реализации поставленной задачи, разработан метод конденсации пирролидин-2-онов с производными 6-аминопиримидина в условиях реакции Вильсмейера. Взаимодействием 6-аминопиримидинов **210,211** с пирролидин-2-оном или метиловым эфиром пироглутаминовой кислоты в 1,4-диоксане, в присутствии PCl_3 синтезированы соответствующие пирролилпиримидины **212-215** (схема 19).



$\text{R} = \text{H}$ (**210**); $\text{R} = \text{CH}_3$ (**211**); $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$ (**212**, 30 %); $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{COOCH}_3$ (**213**, 28 %); $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{H}$ (**214**, 75 %); $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{COOCH}_3$ (**215**, 70 %).

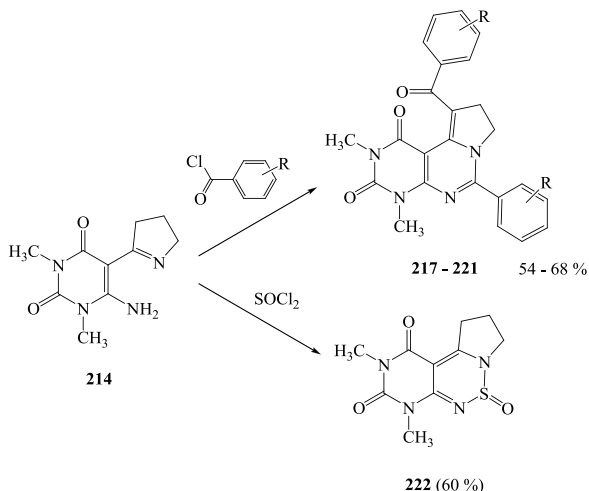
Следует отметить, что проведение реакции конденсации в среде пирролидин-2-она в качестве реагента и растворителя приводит к некоторому увеличению выхода соединений **212-215**. Низкие выходы соединений **212** и **213**, вероятно, связаны с плохой растворимостью исходного 6-амино-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-пиримидиндиона (**210**) в реакционной среде, в то время как N,N-диметилпроизводные **214** и **215** были синтезированы с хорошими выходами.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами синтезированы новые пиримидиновые аналоги C-нуклеозидов **212-215** принципиально новой конструкции.

Для восстановления двойной связи пиррольного кольца в соединении **215** нами была использована восстановительная система $\text{NaBH}_4/1,4\text{-диоксан}/\text{CoCl}_2/\text{ПЭГ-400}$. В соединении **215** возможны восстановления как двойной связи, так и метоксикарбонильной группы в пиррольном кольце. Обнаружено, что результатом реакции стало ожидаемое восстановление сложноэфирной группы до оксиметильной, в то время как двойная связь осталась незатронутой, что привело к образованию 6-амино-5-(2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**216**) с высоким выходом (схема 19).

По имеющимся в литературе данным известно, что огромное количество производных пиримидопиримидина проявляют широкий спектр фармакологической активности. Этим обусловлено изучение нами реакции 6-амино-5-(3,4-дигидро-2H-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона (**214**) с хлорангидридами замещенных бензойных кислот и хлористым тионом в присутствии триэтиламина.

При исследовании продуктов реакции было обнаружено, что в результате реакции происходит двойное включение бензоильного фрагмента, то есть ацилирование енамина сопровождается конденсацией с образованием 6-арил-10-ароил-2,4-диметил-1,2,3,4,8,9-гексагидропиримидо[5,4-e]пирроло[1,2-c]пиримидин-1,3-дионов **217-221**.



R = H (**217**), 4-CH₃ (**218**), 3,5-(CH₃)₂ (**219**), 4-Cl (**220**), 4-CH₃O-3-Cl (**221**).

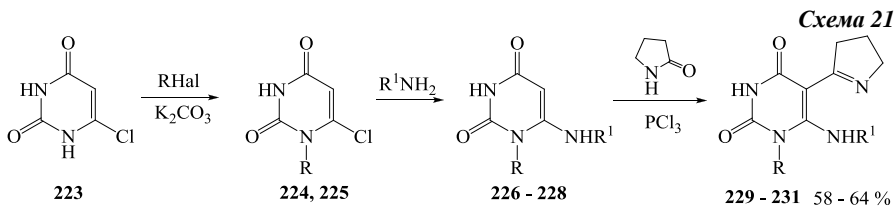
Следует отметить, что при использовании эквимольных количеств соединения **214** и замещенного бензоилхлорида в реакционной среде присутствуют исходное соединение и целевой продукт. Поэтому индивидуальные пирролопиримидин-1,3-дионы **217-221** были выделены лишь при добавлении двухкратных количеств замещенных бензоилхлоридов. Такой ход реакции позволяет предположить, что ацилирование енамина и конденсация протекают одновременно.

Взаимодействие соединения **214** с хлористым тионилом в присутствии триэтиламина протекает по пути бинуклеофильного замещения с замыканием цикла и образованием 2,4-диметил-9,10-дигидро-2*H*-пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]тиадиазин-1,3(4*H*,8*H*)-дион-6-оксида (**222**) (схема 20).

В результате осуществленных превращений получены две новые гетероциклические системы – пиримидо[5,4-*e*]пирроло[1,2-*c*]пиримидина и пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]тиадиазина.

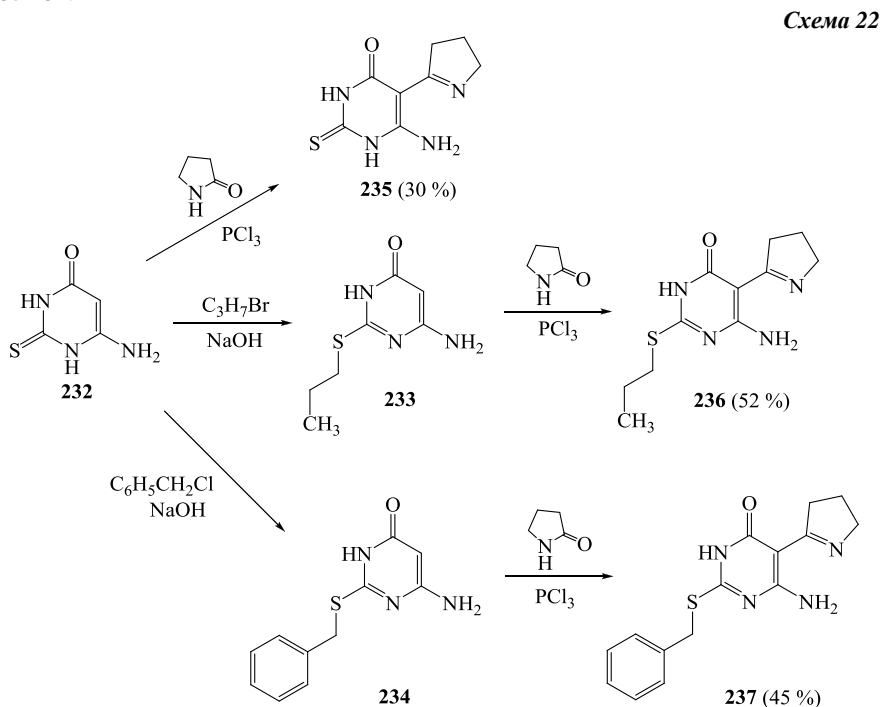
Строение соединений **217-222** подтверждены данными ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектров, а структуры молекул соединений **217,218,222** были определены методом РСА. В ИК спектрах исходного соединения **214** имеются характерные широкие полосы поглощения в области 3297 и 3320 см⁻¹, а в ЯМР ¹H спектрах – сигналы в области 7.51 и 12.22 м.д., соответственно, принадлежащие NH₂- группе, исчезают после замыкания цикла.

По аналогичному синтетическому пути, использованному при получении пирролопиримидинов **215-218**, нами синтезированы пиримидины, замещенные по положениям 1 и 6 пиримидинового кольца. В качестве исходных соединений использованы 6-анилинозамещенные пиримидины **226-228**, синтезированные из 6-хлорурацила (**223**) последовательными реакциями алкилирования и аминирования замещенными анилинами. Полученные таким способом пиримидины **226-228** конденсацией с пирролидин-2-оном в присутствии PCl₃ переведены в целевые 1,6-замещенные-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **229-231** (схема 21).



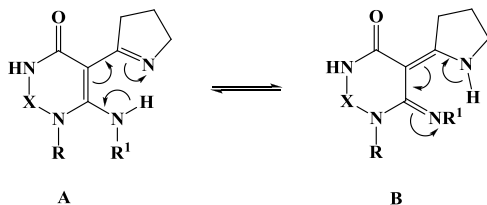
R = CH₂C₆H₅, R¹ = C₆H₅ (**224,226,229**); R = CH₂C₆H₅, R¹ = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃ (**227,230**);
 R = (CH₂)₃C₆H₅, R¹ = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃ (**225,228,231**); Hal = Cl, Br.

В контексте обсуждаемых превращений и с целью дальнейшего изучения влияния функциональных групп на биологическую активность, нами взаимодействием эквимольных количеств 6-амино-2-тиоксоурацила **232**, NaOH и 1-бромпропана или бензилхлорида в водной среде получены, как и ожидалось, 2-сульфанилпроизводные **233** и **234**. Последние, как и урацил **232**, введены в реакцию с пирролидин-2-оном в описанных условиях с образованием 5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)производных **235-237**.



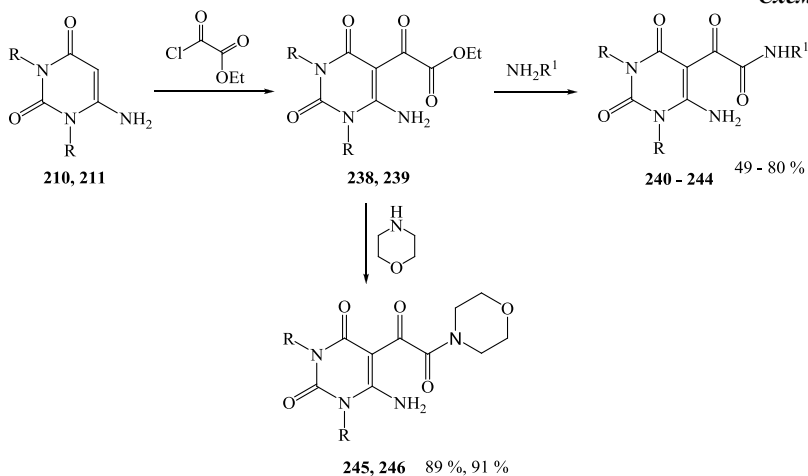
Целесообразно было более подробное изучение строения синтезированных 2-пиримидинилпирролидинов **212-215,229-231,235-237**. В спектрах ЯМР ¹H исследован-

ных соединений сигналы протонов NH и NH₂ групп значительно уширены из-за образования межмолекулярных и внутримолекулярных водородных связей. Группа NH₂ проявляется в виде двух широких сигналов (по 1H) при 7.0 и 11.0 м.д., что, по-видимому, является следствием образования водородной связи между атомом азота пирролидинового кольца и NH₂ группой. По результатам проведенных спектроскопических и рентгеноструктурных исследований показано, что указанные соединения способны существовать в виде двух таутомерных форм **A** и **B**. Интересно, что пиримидинилпроизводные пирролидина в кристаллах (по данным PCA анализа) имеют форму **A**, а в ЯМР ¹H спектрах (в растворах) – форму **B**.



Далее нами осуществлен синтез 6-амино-5-пиримидинил-2-оксоацетамидов и пиримидинилизоникотиногидразидов, с использованием 6-амино- и 1,3-диметил-6-аминоурацилов. Реакцией урацилов **210** и **211** с этилхлоркоацетатом получены соответствующие пиримидины **238** и **239**, взаимодействие которых с некоторыми ароматическими аминами, бензиламином и морфолином приводит к соответствующим пиримидинилоксоацетидам **240-244** (схема 23).

Схема 23

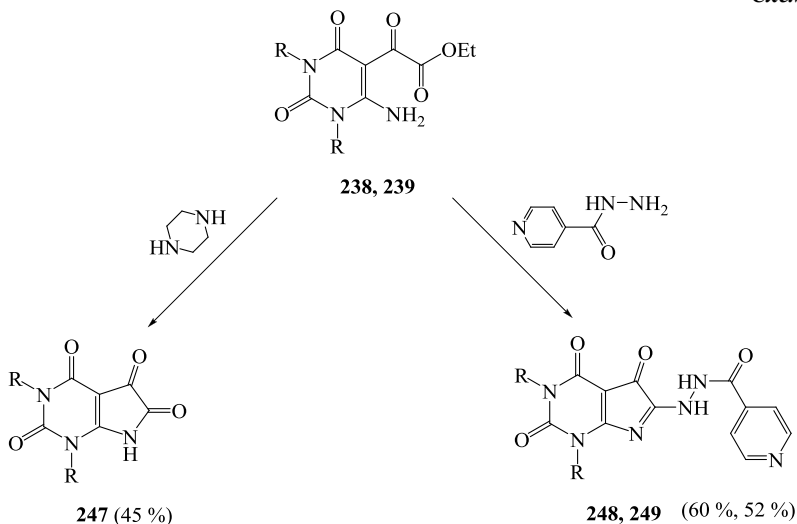


R = H, R¹ = 4-CH₃C₆H₄ (**210,238,240**); R = H, R¹ = 4-ClC₆H₄ (**241**); R = CH₃, R¹ = 4-CH₃C₆H₄ (**211,239,242**); R = CH₃, R¹ = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃ (**243**); R = CH₃, R¹ = CH₂C₆H₅ (**244**); R = H (**245**); R = CH₃ (**246**).

Иные результаты мы получили при проведении указанной реакции с диаминами – пиперазином и изоникотиноилгидразином. В случае пиперазина, который в данном случае выступает только в роли основания, реакция протекает в направлении циклизации, образуя 1,3-диметил-2,3,4,5,6,7-гексагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2,4,5,6-тетраон (**247**), который был ранее получен взаимодействием 1,3-диметил-6-аминоурацила с оксалилхлоридом в присутствии пиридина.

С другой стороны, взаимодействие изоникотиноилгидразина с этилкоксоацетатами **238** и **239** сопровождается одновременно ацилированием и циклизацией с образованием *N'*-(2,4,5-триоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)изоникотиногидраза (**248**) и его 1,3-диметилзамещенного аналога **249** (схема 24).

Схема 24

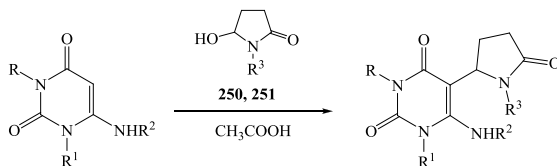


R = H (**238,248**), CH₃ (**239,247,249**).

Другим, весьма перспективным методом синтеза производных пирролинилпиримидина представляется разработанное нами взаимодействие *N*-замещенных 5-гидрокси-пирролидин-2-онов с различными производными пиримидинов с незамещенным положением 5 кольца.

Из известных методов получения 5-гидрокси-пирролидин-2-онов, замещённых по атому азота, боргидридным восстановлением *N*-замещённых сукцинимидов наиболее оптимальным оказался метод рН-контролируемого восстановления. Несмотря на довольно широкий допустимый температурный диапазон (-20–0 °С), рекомендуемый разными авторами, только восстановление при -30 °С позволило нам получить соединения **250,251** и при этом избежать раскрытия пирролидинового кольца и нежелательного образования амидоспирта.

При нагревании производных пиримидина **210,211,227** с *N*-замещёнными 5-гидрокси-пирролидин-2-онами **250,251** в ледяной уксусной кислоте при температуре 115–130 °С были получены 5-пирролидонзамещённые пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **252-255** (схема 25).



210, 211, 227

252 - 255 63 - 82 %

$R = R^1 = R^2 = H$, $R^3 = CH_2C_6H_5$ (**210,250,252**); $R = R^1 = R^2 = H$, $R^3 = 4-CH_3OC_6H_4$ (**251,253**); $R = CH_3$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_2C_6H_5$ (**211,254**); $R = H$, $R^1 = R^3 = CH_2C_6H_5$, $R^2 = 3,5-(CH_3O)_2C_6H_3$ (**227,255**).

Таким образом, разработан принципиально новый метод синтеза ранее недоступных 5,6-замещенных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов взаимодействием производных 6-аминопиримидинов с различными 5-гидроксипирролидин-2-онами.

3. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-АРИЛ- И 2-ГЕТЕРИЛ-ПИРРОЛИДИНОВ

С целью изыскания антибактериальных, противоопухолевых и противовирусных (анти-ВИЧ) препаратов среди аналогов пролина, проведены биологические исследования синтезированных соединений, изучены взаимосвязь структура – активность и вклад различных фрагментов молекулы в проявляемую активность. Ввиду того, что синтез соединений и биологические исследования проводились параллельно, целесообразность введения в целевые молекулы тех или иных заместителей определялась в соответствии с тенденцией усиления биологической активности. Именно последним фактором объясняется различное число производных в синтезированных рядах соединений.

3.1. Антибактериальная и противоопухолевая активности

Биологические исследования синтезированных соединений проведены в “Лаборатории химиотерапии и токсикологии” ИТОХ НТЦ ОФХ НАН РА.

Антибактериальные свойства соединений изучены в отношении грамположительных стафилакокков (*Staphylococcus aureus* 209p, *Staphylococcus aureus* 1) и грамотрицательных палочек (*Shigella flexneri* 6858, *Echerichia coli* 055). Учет результатов проведен по диаметру (d , мм) зоны отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения веществ. Оценка эффективности по диаметру зоны ингибирования: 10–14 мм – слабая активность, 15–18 мм – умеренная и 19 мм и выше – выраженная активность. В качестве положительного контроля – фуразолидон ($d = 24–25$ мм).

Исследование антибактериальной активности синтезированных соединений показало, что практически все исследованные 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-оны проявляют умеренную активность. Среди них наиболее выраженной активностью обладают соединения **182,183,185**, подавляющие рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром 20–25 мм, умеренно активны – 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-оны **180,181** (зона подавления роста 18–20 мм), слабую активность проявили остальные 2-аминометилпроизводные **178,184,186-188,190,191,193** ($d = 10–$

14 мм). Таким образом, в указанном ряду, помимо решающего значения аминотельной группы, положительное влияние на антибактериальную активность оказывает также одна незамещенная фенильная группа (табл. 1).

Таблица 1

Антибактериальная активность 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов*

Соед.	Диаметр зоны отсутствия роста микробов (мм)			
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209p	<i>Staphylococcus aureus</i> 1	<i>Shigella flexneri</i> 6858	<i>Echerichia coli</i> 055
11	17	17	19	17
22	18	18	18	0
24	17	17	17	17
180	18	17	20	20
181	15	15	17	13
182	25	25	22	20
183	20	18	16	18
185	25	20	21	18
218	15	12	13	18
222	18	18	18	18
237	19	15	18	17

* Данные наиболее активных соединений.

Сравнение антибактериальных активностей 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-онов **184,186-188,190,191** и 1-арил-2-аминометил-2-фенилпирролидинов **178,193** показало, что последние проявляют сравнительно низкую активность, то есть “перемещение” карбонильной группы из кольца к циклическому атому азота несколько уменьшает активность.

2-Фенилпирролидин-2-карбоновые кислоты **11,22,24** проявляют умеренную антибактериальную активность ($d = 17-19$ мм), сходная по структуре 3-пирролидинкарбоновая кислота **127** – несколько более слабую ($d = 11-15$ мм), а остальные производные 2-арилпирролидинов оказались неактивными.

При замене арильного фрагмента в положении 2 кольца пирролидина на гетерильный (индолил-, фурил- и пиримидинил-) антибактериальная активность сохраняется только в ряду замещенных пиримидинов. Среди последних умеренно активными являются 2,4-диметил-9,10-дигидро-2*H*-пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]гиадиазин-1,3-(4*H*,8*H*)-дион-6-оксид (**222**) и 6-амино-2-(бензилтио)-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)пиримидин-4(3*H*)-он (**237**), подавляющие рост всех использованных микроорганизмов в зоне $d = 15-19$ мм, а остальные соединения этой группы оказались малоактивными.

При исследовании антибактериальной активности 2-замещенных 6-амино-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)пиримидин-4(3*H*)-онов **212,235-237** установлено, что замена 2-оксогруппы на 2-тиоксогруппу и алкилирование по атому серы приводит к заметному усилению активности в следующем порядке $C=O < C=S < C_3H_7S < C_6H_5CH_2S$.

Таким образом, среди исследованных соединений нами отобраны наиболее активные 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-оны **182,183,185**, на основе которых в ходе дальнейших разработок могут быть получены новые антибактериальные

препараты.

В результате проведенных биологических исследований выявлены определенные закономерности между химической структурой и антибактериальной активностью синтезированных соединений. В частности, установлено, что азетидинкарбонитрилы **131-135,137-147** менее активны по сравнению с пирролидинкарбонитрилами **84-90,92-94,98-112,114-125** или вовсе лишены активности. В ряду 2-арилпирролидинов наличие CH_3 , *изо*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ заместителей в арильных фрагментах в первом и во втором положениях пирролидинового кольца приводит к усилению антибактериальной активности. В ряду исследованных 2-арилпирролидинов, содержащих карбоксамидные, нитрильные, карбоксильные и аминотетильные группы в положении 2 пирролидинового цикла наблюдалось усиление активности в вышеприведенном порядке.

Испытание противоопухолевой активности синтезированных соединений проведены в “Лаборатории химиотерапии и токсикологии” ИТОХ НТЦ ОФХ НАН РА на мышах с перевиваемыми опухолями саркомой 37 (С-37), саркомой 180 (С-180) и асцитной карциномой Эрлиха (АКЭ). Некоторые наиболее активные соединения испытаны на крысах с саркомой 45 (С-45). Для каждого соединения определена летальная (ЛД_{100}) и максимально переносимая (МПД) дозы. Критериями терапевтического эффекта служили процент торможения роста опухоли (Т, %) для сарком 37,45,180 и увеличение средней продолжительности жизни животных (СПЖ, %) в случае АКЭ (по отношению к контролю).

Исследованиями противоопухолевой активности было установлено, что пирролидин-2-карбоновые кислоты **21,23**, являясь малотоксичными соединениями (ЛД_{100} 3000 и 4000 *мг/кг*, соответственно), проявляют достоверную противоопухолевую активность в отношении сарком 45 и 37, подавляя их рост 42–49 % (табл. 2).

Таблица 2

Противоопухолевая активность 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов*

Соед.	Острая токсичность, ЛД_{100} / МПД (<i>мг/кг</i>)	Торможение роста опухоли, %			СПЖ, %	
		С - 180	С - 45	С - 37	АКЭ	АКЭ
164	2500 / 1200	42.5	-	59	57	
165	2200 / 1050	40	34.8	40	38	
166	2500 / 1200	-	-	53	52	
167	2500 / 1200	38.4	39.4	50	45	
175	2200 / 1050	-	40	32	0	
176	2200 / 1000	43.3	42.4	43	0	
202	500 / 220	33.5	41.8	43.5	-	
212	250 / 110	45.5	45.5	47.8	-	
214	750 / 350	39.3	32.7	21.7	-	

* Данные наиболее активных соединений.

Производные 2-арилпирролидин-2-карбонитрилов и 2-арилпирролидин-2-карбоксамидов **35,99,100,164-167,173-176** обладают низкой токсичностью (ЛД_{100} = 2200 – 2500 *мг/кг*), при этом только карбоксамидные производные **164,166** проявляют умеренную противоопухолевую активность, угнетая рост опухоли саркомы 37 на 59 и 53 % и продлевая СПЖ мышей с АКЭ на 52–57 %. Остальные соединения этого ряда

значительно менее активны (угнетение роста сарком 37,45,180 на 32–45 % и увеличение средней продолжительности жизни на 35–38 %).

Интересно, что 2-аминометил-1,2-диарилпирролидины **182,187,190** с антибактериальной активностью, способны угнетать также рост сарком 45 и 180 на 40–45 %, будучи, в то же время, относительно токсичными соединениями ($LD_{100} = 850-1050 \text{ мг/кг}$).

Изучение токсичности 2-гетерилпирролидинов **202,212,214,215,217-220,222** показало, что наиболее токсичными оказались производные пиримидина **212,214,222** ($LD_{100} = 250-750 \text{ мг/кг}$), а остальные соединения – значительно малотоксичными ($LD_{100} = 1800-2500 \text{ мг/кг}$).

На модели саркомы 180 противоопухолевую активность проявляют соединения **212,214,219,220,222**, угнетая рост опухоли в пределах 39–48 %, а производные **212,217** оказались активными в отношении сарком 37 и 45 ($T = 37-48 \%$ и $41-45 \%$, соответственно).

Нужно отметить, что в ряду соединений 1,2-диарил-5-оксопирролидинов, содержащих аминотимильные, нитрильные, карбоксамидные и карбоксильные группы в положении 2 пирролидинового цикла наблюдалось усиление активности в вышеприведенном порядке.

3.2. Противовирусная (анти-ВИЧ-1) активность

Биологические исследования на анти-ВИЧ активность синтезированных соединений были проведены в лабораториях “Биохимической фармакологии” Центра исследований СПИДа и Школы медицины университета Эмори (США) в рамках совместного проекта CRDF (Grant No. ARB2-2701-YE-05, руководитель проекта – доктор Р. Ф. Шинази).

Анти-ВИЧ-1 тест. Первичные мононуклеарные клетки периферической крови человека (*Primary human peripheral blood mononuclear* – PBM) были стимулированы фитогемагглютинином А (РНА) в течение 2–3 дней перед использованием. Для проведения противовирусных исследований в качестве стандартного эталонного вируса был использован ВИЧ-1/LAI, полученный из Центра по контролю и предохранению заболеваний (Атланта, Джорджия, Centers for Disease Control and Prevention). Противовирусная 50 %-ная эффективная (EC_{50}) и 90 %-ная эффективная (EC_{90}) концентрации определены из кривой концентрация – ответная реакция, используя метод медианного эффекта (табл. 3).

Цитотоксичность соединений определены по потенциальным токсическим эффектам на незараженных РНА-стимулированных клетках PBM человека, на клетках СЕМ (*T-lymphoblastoid cell line*, Т-лимфобластоидная линия клеток, полученной из Американской коллекции типовых культур, Rockville, MD) и Vero (African green monkey kidney, почка африканской зеленой мартышки). Ингибирующая 50 %-ная концентрация (IC_{50}) определена из кривой концентрация – ответная реакция, используя метод медианного эффекта (табл. 3).

В процессе исследования анти-ВИЧ-1 активности синтезированных соединений было установлено, что часть из них показала хорошую активность со значениями $EC_{50} < 20 \text{ мМ}$, что указывает на их потенциал в качестве анти-ВИЧ-1 агентов. Соединения **78,82,124,125,163** и **230** оказались наиболее активными с EC_{50} значениями 4.7, 3.1, 5.3, 2.0, 0.43 и 0.48 мМ , соответственно, но они были достаточно токсичны на всех

использованных клеточных линиях. Соединения **102,217,227** проявили значительную активность со значениями EC_{50} 5.2, 4.5 и 4.7 μM , соответственно, без выраженной цитотоксичности против всех клеточных линий. Однако, вышеупомянутые соединения по активности уступали анти-ВИЧ препарату 3'-азидо-2',3'-дидезокситимидину (AZT), использованному в качестве положительного контроля.

Таблица 3

Анти-ВИЧ-1 и цитотоксичная активности 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов*

Соед.	Анти-ВИЧ-1 активность на PBM клетках (μM)		Цитотоксичность (IC_{50} , μM)		
	EC_{50}	EC_{90}	PBM	CEM	VERO
71	14.4	50.1	15.6	3.8	23.7
78	4.7	> 100	23.5	20.1	69.6
82	3.1	22.4	15.0	11.7	39.7
83	9.6	30.0	14.0	16.8	80.9
102	5.2	29.8	95.8	> 100	> 100
113	17.3	> 100	22.8	16.1	77.9
117	9.8	30.7	5.9	7.0	3.0
120	16.7	> 100	> 100	30.3	53.9
124	5.3	24.4	9.7	6.6	21.8
125	2.0	51.9	14.1	16.6	52.9
146	8.9	> 100	> 100	70.1	38.3
151	14.4	51.7	8.4	31.2	50.0
163	0.43	3.1	6.1	5.8	68.7
187	11.5	> 100	45.2	47.9	> 100
190	10.8	41.5	15.9	33.7	12.3
201	10.3	27.2	27.0	41.6	45.6
217	4.5	> 100	11.4	> 100	> 100
227	4.7	13.9	> 100	50.0	32.8
229	8.9	45.6	15.5	27.8	35.3
230	0.48	2.8	20.4	18.5	8.0
AZT	0.0018	0.015	> 100	14.3	50.6

* Данные наиболее активных соединений.

Проведенные исследования позволили выявить некоторые закономерности связи между строением и биологическим действием. В ряду 2-арилпирролидинов соединения **71,78,82,83,163**, структуры которых близки к структуре *ловирида*, оказались высокоактивными. При сравнении активности соединений, содержащих 2-арильные заместители – соединения **71,78,82,83,102,113,117,120,124,125,146,187,190** с бензилоксифенил- и изопропокси- группами были наиболее активными. Соединения **71,78,82,83,113,120,124,125,146,163,187,190**, в которых 1-арильный фрагмент содержит метильную группу в 4-ом или 3,5-ом положениях, также показали высокую активность.

В ряду соединений, содержащих карбоксамидные, аминометильные и нитрильные группы в положении 2 пирролидинового цикла наблюдалось усиление активности в перечисленном порядке. Различие анти-ВИЧ активности между пирролидиновыми и азетидиновыми производными не было существенным. Производные диазепинов **26**,

28,29, 4-хлорзамещенных 2-арилпирролидинов **151,154,158** и 1-ароил-2-фенилпирролидинов **174-176,193** по токсичности и анти-ВИЧ активности уступают вышеупомянутому производным 1,2-диарил-5-оксопирролидинов.

В ряду 2-индолил- и 2-пиримидинилпирролидинов наилучшие результаты показали пиримидинилпроизводные **227,229,230**, в структурах которых решающую роль в проявлении анти-ВИЧ активности играют наличие бензильного фрагмента в 1-ом, пирролидинового фрагмента в 5-ом и анилинового фрагмента в 6-ом положениях пиримидинового кольца.

В рамках изучения анти-ВИЧ свойств 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов на начальном этапе работы нами был широко использован метод молекулярного моделирования – докинг (компьютерная программа *AutoDock*, версия 3.0.5), который в большинстве случаев предшествовал биологическим испытаниям *in vitro*.

На основе теоретически рассчитанных параметров энергии связывания синтезированных соединений с ферментом *обратная транскриптаза* вируса ВИЧ и данными анти-ВИЧ тестов установлено, что для большинства производных 2-арил- и 2-гетерилпирролидинов наблюдается прямая корреляция между низкими значениями энергии связывания и высокой анти-ВИЧ активностью, что еще раз подтверждает эффективность применения метода молекулярного моделирования для конструирования и отбора наиболее эффективных препаратов.

Согласно результатам молекулярного докинга синтезированных соединений, все наиболее активные соединения в тестах *in vitro* связываются с одними и теми же аминокислотными остатками Pro 95, Leu 100, Lys 101, Lys 103, Val 106, Val 179, Tyr 181, Tyr 188, Phe 227, Trp 229, Leu 234, Pro 236, Tyr 318 субъединицы р66 активного центра фермента *обратная транскриптаза*, что наглядно представлено на примерах соединений **102** и **230** (рис. 1,2).

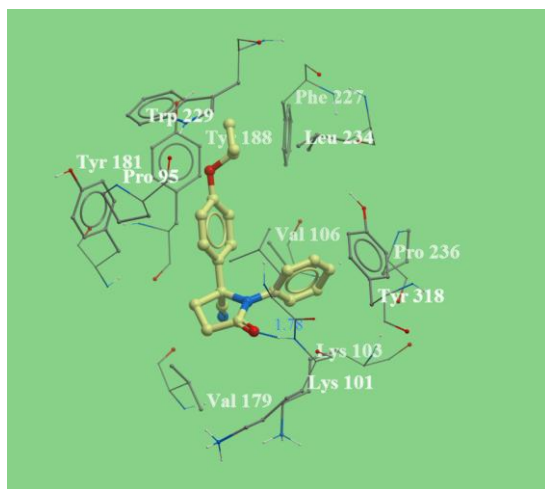
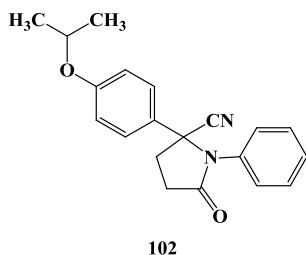


Рис. 1. Молекула соединения **102** в активном центре фермента.

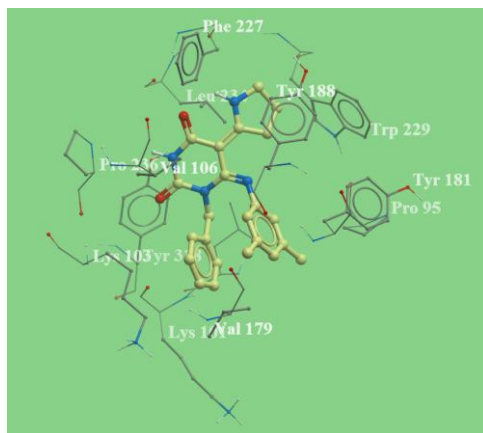
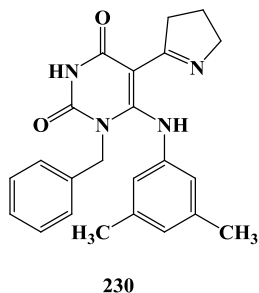


Рис. 2. Молекула соединения **230** в активном центре фермента.

Таким образом, в результате изучения противовирусных свойств синтезированных 2-арил(гетерил)пирролидинов, впервые было установлено, что они обладают выраженной анти-ВИЧ активностью. В результате биологического скрининга, для дальнейших более углубленных исследований отобраны несколько соединений – **102,217,230**, которые являются достаточно перспективными для разработки на их основе новых, селективных и низкотоксичных анти-ВИЧ препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Разработан новый эффективный способ синтеза 2-арилпирролидинов и 2-арилазетидинкарбонитрилов внутримолекулярной циклизацией производных фенилглицина в условиях МФК.
2. Показано, что циклизации этилового эфира 2-[1,2-дихлорэтил(фенил)карбоксамидо]-2-фенилуксусной кислоты и 2,3-дихлор-N1-фенил-N1-циано(фенил)метилпропионамида в условиях МФК протекают региоселективно с образованием *цис*- и *транс*-стереоизомеров 4-хлорпирролидонов.
3. Ацилированием этилового эфира 2-аллиламино-2-фенилуксусной кислоты, 2-аллиламино-2-(2-бензилоксифенил)- и 2-аллиламино-2-(4-бензилоксифенил)ацетонитрилов бензоил хлоридом, последующим хлорированием и внутримолекулярной циклизацией в условиях МФК впервые синтезированы 4-хлорзамещенные 2-арилпирролидины, причем в случае 2-бензилоксипроизводного одновременно происходит хлорирование двойной связи и замещение атома водорода на атом хлора в бензольном кольце.
4. Рентгеноструктурным анализом 4-хлорзамещенных аналогов пирролидина установлено, что в структуре этилового эфира 1-бензоил-2-фенил-4-хлорпирролидин-2-карбоновой кислоты присутствуют четыре возможные стереоизомера (*2R,4R*), (*2R,4S*), (*2S,4R*), (*2S,4S*), а 2-арил-4-хлорпирролидинкарбонитрилы представляют собой рацемические смеси двух стереоизомеров – (*2R,4S*) и (*2S,4R*).
5. Предложены новые методы восстановления нитрильной и сложноэфирной групп:

- показана возможность восстановления нитрильной группы 1-ацетил-2-фенилпирролидин-2-карбонитрила боргидридом натрия в присутствии металлокомплексных катализаторов – CoCl_2 с хлоридом триэтилбензиламмония или *мезо*-тетра-[4-(2-оксиэтил)пиридил]порфирином кобальта с получением 2-аминометильного производного;
 - показана возможность восстановления сложноэфирной группы этилового эфира 1-бензил-5-оксо-2-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты до 2-гидрокси-метильной боргидридом натрия в присутствии металлокомплексных катализаторов – CuCl_2 с хлоридом триэтилбензиламмония или *мезо*-тетра-[4-(2-оксиэтил)пиридил]порфирином меди;
 - разработан принципиально новый метод селективного восстановления нитрильных групп пирролидинкарбонитрилов до аминометильных с использованием каталитической металлокомплексной системы на основе боргидрида натрия и полиэтиленгликоля.
6. Впервые разработаны альтернативные методы синтеза ранее неизвестных 6-замещенных пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионов, содержащих пиррольный фрагмент в положении 5 пиримидинового кольца:
- конденсацией замещенных 6-аминопиримидинов с пирролидиноном или метиловым эфиром пироглутаминовой кислоты синтезированы 6-аминозамещенные 5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы;
 - взаимодействием производных 6-аминопиримидинов с *N*-замещёнными 5-гидрокси-пирролидин-2-онами синтезированы 6-аминозамещенные 5-(5-оксотетрагидро-1*H*-пиррол-2-ил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы.
7. Установлено, что реакция 6-амино-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с хлорангидридами замещенных бензойных кислот протекает как тандемный процесс ацилирования и циклизации с образованием производных пиримидо[5,4-*e*]пирроло[1,2-*c*]пиримидина. Взаимодействие 6-амино-5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона с хлористым тионилом протекает по пути бинуклеофильного замещения с замыканием цикла и образованием 2,4-диметил-9,10-дигидро-2*H*-пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]гиадазин-1,3(4*H*,8*H*)-дион-6-оксида.
8. Изучением связи между химической структурой синтезированных соединений и биологической активностью выявлен ряд закономерностей:
- **антибактериальная активность**
 - достаточно высокой антибактериальной активностью обладают 2-аминометил-1,2-диарилпирролидин-5-оны, на основе которых в ходе дальнейших разработок могут быть получены активные антибактериальные препараты;
 - четырехчленные 1,2-диарилазетидинкарбонитрилы уступали по антибактериальной активности соответствующим пятичленным пирролидинкарбонитрилам, а в свою очередь производные 1,2-диарилпирролидинкарбонитрилов оказались более активными, чем 1-ароил-2-фенилпирролидины;
 - наличие CH_3 , *изо*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ заместителей в арильных фрагментах в 1-ом и во 2-ом положениях пирролидинового кольца в ряду 1,2-диарилпирролидинов приводят к повышению антибактериальной активности;
 - среди 2-арилпирролидинов, содержащих карбоксамидные, нитрильные, карбоксильные и аминометильные группы, антибактериальная активность усиливается в следующем порядке: $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2 < \text{CN} < \text{COOH} < \text{CH}_2\text{NH}_2$;

- в ряду 2-пиримидинилпирролидинов с заместителями во 2-ом положении пиримидинового кольца активность возрастает в ряду $C=O < C=S < C_3H_7S < C_6H_5CH_2S$.
- **противоопухолевая активность**
- 2-фенилпирролидин-2-карбоновые кислоты и 2-арилпирролидин-2-карбоксамиды, обладая сравнительно низкой токсичностью, проявляют умеренную противоопухолевую активность;
- производные замещенных 1-ароил-2-фенилпирролидинов по токсичности и противоопухолевой активности уступают аналогам 1,2-диарил-5-оксопирролидинов, то есть обнаружена сходная закономерность между изменениями антибактериальной и противоопухолевой активностями;
- среди синтезированных соединений, содержащих аминотетильные, нитрильные, карбоксамидные и карбоксильные группы, наблюдалось увеличение противоопухолевой активности в следующем порядке: $CH_2NH_2 \leq CN < C(O)NH_2 < COOH$.
- **анти-ВИЧ активность**
- в ряду 2-арилпирролидинов соединения, структуры которых близки к структуре *ловирида*, а также 1,2-диарилпирролидин-2-карбонитрилы оказались высокоактивными;
- пирролидинкарбонитрилы, замещенные по различным положениям пирролидинового кольца: в положении 1 – 3,5-диметил- и 4-метиларильные, а в положении 2 – 2-бензилокси-, 4-бензилокси- и 4-изопропоксиарильные группы, способствуют усилению анти-ВИЧ активности;
- в 1,2-диарилпирролидинах, содержащих карбоксамидные, аминотетильные и нитрильные группы во втором положении пирролидинового кольца, наблюдается увеличение активности в следующем ряду: $C(O)NH_2 < CH_2NH_2 < CN$;
- разница между анти-ВИЧ активностями соединений, содержащих 4-х и 5-и членные циклы, была незначительной;
- в ряду 2-гетерилпирролидинов наилучшие результаты продемонстрировали пиримидинилпроизводные, причем важное значение имеет наличие бензильного фрагмента в 1-ом, пирролидинового фрагмента в 5-ом и анилинового фрагмента в 6-ом положениях пиримидинового кольца.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. Мартиросян А. О., Гаспарян С. П., Оганесян В. Е., Мнджоян Ш. Л., Александян М. В., Никищенко М. Н., Бабаян Г. Ш. Новый метод синтеза 2-фенилпролина и его производных. *XTC*, 2000, т. 36, № 4, с. 488-492.
2. Tamazyan R., Karapetyan H., Martirosyan A., Hovhannesyanyan V., Gasparyan S. 1-Substituted derivatives of 2-phenylpyrrolidine-2-carboxamide. *Acta Crystallogr.*, 2002, C58, p. o386-o388.
3. Karapetyan H., Tamazyan R., Martirosyan A., Hovhannesyanyan V., Gasparyan S. 1-Substituted derivatives of 2-aryl-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid. *Acta Crystallogr.*, 2002, C58, p. o399-o401.
4. Tamazyan R., Karapetyan H., Martirosyan A., Martirosyan V., Harutyunyan G., Gasparyan S. 1,2,5-Substituted derivatives of 2-phenylpyrrolidine. *Acta Crystallogr.*, 2004, C60, p. o390-o392.

5. Мартиросян А. О., Оганесян В. Е., Гаспарян С. П., Карапетян А. А., Паносян Г. А., Мартиросян В. О. Синтез этилового эфира *cis*- и *транс*-5-оксо-1,2-дифенил-4-хлорпирролидин-2-карбоновой кислоты. *ХГС*, 2004, т. 40, № 8, с. 1169-1170.
6. Мартиросян А. О., Оганесян В. Е., Гаспарян С. П., Мамян С. С., Казарян Р. К., Мадакян В. Н. Металлокомплексный катализ при восстановлении функциональных групп боргидридом натрия в синтезе производных пирролидина. *ХГС*, 2006, т. 42, № 2, с. 205-208.
7. Tamazyan R., Matevosyan L., Martirosyan A., Gasparyan S., Schinazi R. *cis*-1-Benzoyl-2-(2-benzyloxy-5-chlorophenyl)-4-chloropyrrolidine-2-carbonitrile. *Acta Crystallogr.*, 2007, E63, p. o4069.
8. Tamazyan R., Ayyazyan A., Martirosyan A., Gasparyan S., Schinazi R. 1-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carbonitrile. *Acta Crystallogr.*, 2008, E64, p. o368.
9. Martirosyan A., Tamazyan R., Gasparyan S., Alexanyan M., Panosyan H., Martirosyan V., Schinazi R. Synthesis of 6-imino-5-tetrahydro-1*H*-2-pyrrolylidenehexahydro-2,4-pyrimidinediones as intermediates for the synthesis of C-azanucleosides. *Tetrahedron Lett.*, 2010, v. 51, № 2, p. 231-233.
10. Гаспарян С. П. Синтез новых аналогов 2-арилпирролидинкарбонитрилов. *Хим. ж. Армении*, 2011, т. 64, № 1, с. 117-122.
11. Gasparyan S., Ayyazyan A., Alexanyan M., Harutyunyan G., Martirosyan V. Synthesis of new 2-arylprolines as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. 2nd International conference on organic chemistry: "Advances in heterocyclic chemistry" GeoHet-2011. Tbilisi, 2011, p. 128-129.
12. Gasparyan S. P. Syntheses and conversions of 2-phenylproline's derivatives. 2nd International conference on organic chemistry: "Advances in heterocyclic chemistry" GeoHet-2011. Tbilisi, 2011, p. 132-133.
13. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Оганесян В. Е., Мартиросян В. В., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Мартиросян А. О. Синтез и биологические свойства новых производных 2-арилпирролидинкарбонитрилов и пирролидинкарбоксамидов. *Хим. фарм. ж.*, 2012, т. 46, № 6, с. 67-70.
14. Harutyunyan G., Alexanyan M., Gasparyan S. Reduction of nitrile group in pyrrolidinedicarbonitriles. 2nd International conference of young chemists: "Chemistry today" ICYC-2012. Tbilisi, 2012, p. 17-18.
15. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К. Синтез и ВИЧ-1 ревертазоингибирующая активность аналогов 2-арил- и 2-пиримидинилпролинов. III Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) "Успехи в области органической и фармацевтической химии". Материалы конф., Ереван, 2012, с. 10.
16. Гаспарян С. П. Синтез новых производных 2-гетерилпирролидинкарбонитрилов. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 3, с. 449-454.
17. Гаспарян С. П. Синтез 2-арил-5-оксо-1-циклогексил-2-пирролидинкарбонитрилов и реакция их селективного восстановления. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 4, с. 655-660.
18. Гаспарян С. П. Синтез новых аналогов 2-арил-2-азетанкарбонитрилов. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 1, с. 111-118.

19. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Оганесян В. Е., Мартиросян А. О., Паносян Г. А. Металлокомплексное восстановление нитрильной группы в замещенных пирролидинкарбонитрилах. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 2-3, с. 239-246.
20. Гаспарян С. П., Мартиросян А. О., Паносян Г. А. Синтез 2-фенилпирролидинов и конденсированных гетероциклов на их основе. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 2-3, с. 315-320.
21. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Мартиросян А. О., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г., Паносян Г. А. Синтез и рентгеноструктурные исследования производных 2-арил-4-хлорпирролидин-2-карбонитрила. *ЖОрХ*, 2015, т. 51, вып. 6, с. 870-876.
22. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Мартиросян А. О. Синтез и превращения новых аналогов 2-фенилпролина. *Сб. трудов "Некоторые успехи органической и фармацевтической химии"*. Ереван, НАН РА, 2015, вып. 2, с. 212-223.
23. Гаспарян С. П., Арутюнян Г. К., Алексанян М. В., Мартиросян А. О., Авакимян Дж. А., Аракелян А. Г., Степанян Г. М. Скрининг и изучение взаимосвязи структура – антибактериальная активность в ряду производных 2-арилпирролидинов. *Хим. ж. Армении*, 2016, т. 69, № 3, с. 290-295.
24. Гаспарян С. П. Синтез новых производных 2-арилпирролидинкарбонитрилов и пирролидинкарбоксамидов. *Хим. ж. Армении*, 2016, т. 69, № 3, с. 333-340.
25. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Мартиросян А. О., Пароникян Р. В., Степанян Г. М. *N*-Замещенные 2-(6-амино-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-2-оксоацетамиды. *ЖОрХ*, 2016, т. 52, вып. 8, с. 1186-1189.
26. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Мартиросян А. О., Степанян Г. М., Мурадян Р. Е., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г. Синтез 10-(*R*-бензоил)-2,4-диметил-6-(*R*-фенил)-8,9-дигидропиримидо[5,4-*e*]-пирроло[1,2-*c*]пиримидин-1,3(2*H*,4*H*)-дионов и 2,4-диметил-9,10-дигидро-6 λ^4 -пиримидо[5,4-*d*]пирроло[1,2-*b*][1,2,6]триадазин-1,3,6(2*H*,4*H*,8*H*)-триона. *ЖОрХ*, 2016, т. 52, вып. 9, с. 1359-1363.
27. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Кочаров С. Л., Мартиросян А. О., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г., Паносян Г. А., Данагулян Г. Г. Синтез новых производных 5-(3,4-дигидро-2*H*-пиррол-5-ил)пиримидина. *ЖОрХ*, 2016, т. 52, вып. 11, с. 1652-1658.
28. Гаспарян С. П., Данагулян Г. Г. Синтез новых аналогов 2-пиримидинилпролина. Десятая юбилейная годичная научная конференция: *Сб. научных статей: Физ.-мат. и естеств. науки*. Ереван, РАУ, 2016, с. 158-161.
29. Martirosyan A. H., Gasparyan S. P., Alexanyan M. V., Harutyunyan G. K., Panosyan H. A., Schinazi R. F. Anti-human immunodeficiency activity of novel 2-arylpyrrolidine analogs. *Med. Chem. Res.*, 2017, v. 26, № 1, p. 101-108.
30. Гаспарян С. П. Синтез и биологические свойства 2-пиримидинилпирролидинов. *Сб. трудов "Некоторые успехи органической и фармацевтической химии"*. Ереван, НАН РА, 2017, вып. 3, с. 270-278.
31. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Пароникян Р. В., Степанян Г. М. Синтез и антибактериальная активность производных 2-арил-5-оксопирролидина. *Хим. ж. Армении*, 2017, т. 70, № 4, с. 537-545.

ԳԱՄՊԱՐՅԱՆ ՍԱՐԱԿ ՊԱՐՈՒՅՐԻ

ՀԵՏԱՉՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ 2-ԱՐԻԼ- ԵՎ 2-ՀԵՏԵՐԻԼ ՊԻՐՈԼԻՂԻՆՆԵՐԻ ԲԻՄԱԿԱՆ ՓՈՒԱՐԿՈՒՄՆԵՐԻ ԵՎ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱԽԻՐԱՆ ԲՆԱԳԱՎԱՌՈՒՄ

Ամփոփագիր

Մշակվել է 2-արիլ -, 2-հետերիլ (հնդուլիլ, ֆուրիլ) պիրոլիդինների և 2-արիլ ազեթիդինների սինթեզի մառջելի եղանակ, որը ներառում է համապատասխան արիլ- և հետերիլ գլիցինի ածանցյալների սինթեզը և վերջիններիս ներմուլեկուլային ցիկլումը միջֆազային կատալիզի պայմաններում (ՄՖԿ) պոտաշի և եռէթիլբենզիլամոնիումի քլորիդի ներկայությամբ:

ՄՖԿ պայմաններում համապատասխան միացություններից ներմուլեկուլային ցիկլմամբ սինթեզվել են 2-արիլ-4-քլորպիրոլիդիններ: Ըստ ռենտգենակառուցվածքային հետազոտության ներքին տվյալների 1-բենզոլիլ-2-ֆենիլ-4-քլորպիրոլիդին-2-կարբոնաթթվի էթիլ էսթերի բյուրեղական կառուցվածքում հայտնաբերվել են չորս (2R,4R), (2R,4S), (2S,4R), (2S,4S) տարածական իզոմերները, իսկ 2-արիլ--4-քլորպիրոլիդինկարբոնիտրիլներն իրենցից ներկայացնում են երկու՝ (2R,4S) և (2S,4R) տարածական իզոմերներից բաղկացած ռացեմատախառնուրդներ:

2-(3-քլորպիրոլիլամինա)-2-ֆենիլքալաթթվի էթիլ էսթերի ացիլմամբ՝ 2-(1,3-դիօքսո-2,3-դիհիդրո-1H-2-իզոլինոլիլ)ացետիլ քլորիդով կամ 3-(1,3-դիօքսո--2,3-դիհիդրո-1H-2-իզոլինոլիլ)պրոպիոնիլ քլորիդով, ապա ստացված միացությունների ՄՖԿ պայմաններում ներմուլեկուլային ցիկլմամբ և հիդրազինհիդրատի հետ հետագա փոխազդեցության առաջին անգամ սինթեզվել են պիրոլոպիրազին-1,4-դիոնը և պիրոլոնոդիազային-1,5-դիոնը: 2-ֆենիլպիրոլիդին-2-կարբոնաթթվի ու 6-քլոր-1,4-դիհիդրո-2H-3,1-բենզոքսազին-2,4-դիոնի կոնդենսման արդյունքում սինթեզվել է պիրոլոնոդիազային-5,11-դիոնը:

2-Արիլպիրոլիդինկարբոնիտրիլների և խիտծծմբական թթվի փոխազդեցությամբ սառը պայմաններում սինթեզվել են համապատասխան կարբոքսամիդային ածանցյալները: Նշված պիրոլիդինկարբոնիտրիլները վերականգնվել են համապատասխան 2-ամինամէթիլպիրոլիդինների մեր կողմից մշակված եղանակով, որում կիրառվել է վերականգնող համակարգ՝ կարբոնիտրիլ: CoCl_2 : ՊԵԳ-300 : NaBH_4 – 1 : 0.2 : 1 : 5: Այս համակարգը կարող է կիրառվել միայն նիտրիլ խմբերի վերականգնման համար և մեթոդի առավելությունն է CoCl_2 -ի ու NaBH_4 -ի փոքր քանակների օգտագործումն է:

Տեղակալված ինդուլների և 6-ամինապիրիմիդինների

կոնդենսումը պիրոլիդինոնների կամ պիրոզլու տամինաթթվի մեթիլ էսթերի հետեռաքլոր ֆոսֆորի ներկայությանը բերել է 3-(3,4-դիհիդրո-2H-պիրոլ-5-իլ)-1H-ինդոլների և պիրիմիդինային ու պիրոլիդինային օղակներում տեղակալիչներ պարունակող պիրիմիդին- 2,4(1H,3H)-դիոնների: Վերջիններս այլ ածանցյալներ սինթեզվել են տեղակալված 6-ամինապիրիմիդինների ու տարբեր 5-հիդրօքսիպիրոլիդին-2-ոնների փոխազդեցության արդյունքում սառցային քացախաթթվի միջավայրում:

Պարզվել է, որ 6-ամինա-5-(3,4-դիհիդրո-2H-պիրոլ-5-իլ)-1,3-դիմեթիլ պիրիմիդին-2,4(1H,3H)-դիոնի և տեղակալված բենզոզակային թթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցության ընթացքում տեղի է ունենում բենզոիլ ֆրագմենտի կրկնակի միացում մոլեկուլին:

2-Արիլ-, 2-հետերիլ պիրոլիդինների հակամարեային, հակառուռուցքային և հակա-ՄԻԱԿ հատկությունների ուսումնասիրությանը թույլ է տվել բացահայտել բարձր ակտիվությանը օժտված միացություններ և գտնել միջարք օրինաչափությաններ կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև:

• **հակամարեային ակտիվություն** - արտահայտված ակտիվությանը օժտված են 2-ամինամեթիլ-1,2-դիարիլ պիրոլիդին-5-ոնները, որոնցից 5-ամինամեթիլ-1-(4-տոլիլ)-5-ֆենիլ պիրոլիդին-2-ոնը ընտրվել է հետագա ավելի խորը հետազոտության ներքին համար: Պիրոլիդինային օղակի 1- և 2-դիրքերի արիլային ֆրագմենտներում CH_3 , *hqn*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ տեղակալիչների առկայությունը բերում է ակտիվության բարձրացման: Պիրոլիդինային օղակում կարբօքսամիդային, նիտրիլ, կարբօքսիլ և ամինոմեթիլ խմբեր պարունակող 2-արիլ պիրոլիդինների շարքում նկատվում է ակտիվության աճ հետևյալ շարքում՝ $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2 < \text{CN} < \text{COOH} < \text{CH}_2\text{NH}_2$:

Պիրիմիդինային օղակի 2-դիրքում օքսո-, թիոօքսո-, պրոպիլթիո- և բենզիլթիո- խմբեր պարունակող պիրիմիդինիլ պիրոլիդինների շարքում նկատվել է ակտիվության աճ հետևյալ շարքում՝ $\text{C}=\text{O} < \text{C}=\text{S} < \text{C}_3\text{H}_7\text{S} < \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}$:

• **հակառուռուցքային ակտիվություն** - 2-ֆենիլ պիրոլիդին-2-կարբոնաթթուները և 2-արիլ պիրոլիդին-2-կարբօքսամիդները, օժտված լինելով ցածր թունակալունությամբ, ցուցաբերում են զգալի հակառուռուցքային ակտիվություն:

Ամինամեթիլ, նիտրիլ, կարբօքսամիդային և կարբօքսիլ խմբեր պարունակող միացությունների շարքում նկատվել է ակտիվության աճ հետևյալ շարքում՝ $\text{CH}_2\text{NH}_2 \leq \text{CN} < \text{C}(\text{O})\text{NH}_2 < \text{COOH}$.

• հակաՄԻԱՎ ակտիվություն - 2-արիլ պիրոլիդինների շարքում բարձր ակտիվություն ցուցաբերել են 1,2-դիարիլ պիրոլիդին-2-կարբոնիտրիլները, ընդ որում՝ պիրոլիդինային օղակի 1-դիրքում՝ 3,5-դիմեթիլֆենիլ-, 4-մեթիլֆենիլ- և 2-դիրքում՝ 2-բենզիլօքսիֆենիլ-, 4-բենզիլօքսիֆենիլ-, 4-իզոպրոպիլօքսիֆենիլ- խմբերը նպաստում են ակտիվության բարձրացմանը: Կարօքսամիդային, ամինամեթիլ և նիտրիլ խմբեր պարունակող միացությունների շարքում նկատվել է ակտիվության աճ հետևյալ կարգով $C(O)NH_2 < CH_2NH_2 < CN$: 2-Յետերիլ պիրոլիդինների շարքում ամենաբարձր արդյունք ցուցաբերել են պիրիմիդինիլ ածանցյալները, որոնցում կարևոր դեր է խաղում պիրիմիդինային օղակի 1-դիրքում՝ բենզիլ-, 5-դիրքում՝ պիրոլիդինային- և 6-դիրքում՝ անիլինային ֆրագմենտների առկայությունը:

GASPARYAN SAHAK PARUYR

RESEARCHES IN THE FIELD OF CHEMICAL TRANSFORMATIONS AND THE STUDY OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF 2-ARYL- AND 2-HETERYL PYRROLIDINES

Summary

An available method for synthesis of 2-aryl-, 2-heteryl (indolyl, furyl) pyrrolidines and 2-arylazetidines has been developed, which includes the synthesis of corresponding aryl- and heterylglycine derivatives, and intramolecular cyclization of the latter compounds under the phase transfer catalysis conditions in the presence of potassium carbonate and triethylbenzylammonium chloride.

By intramolecular cyclization under the phase transfer catalysis conditions 2-aryl-4-chloropyrrolidines were synthesized from corresponding compounds.

According to the X-ray analysis, all possible 4 stereoisomers (2*R*, 4*R*), (2*R*, 4*S*), (2*S*, 4*R*), (2*S*, 4*S*) were found in the crystalline structure of ethyl 1-benzoyl-2-phenyl-4-chloropyrrolidin-2-carboxylate, however 2-aryl-4-chloropyrrolidinecarbonitriles represent a racemic mixture consisting only of two stereoisomers (2*R*, 4*S*) and (2*S*, 4*R*).

By acylation of ethyl 2-(3-chloropropylamino)-2-phenylacetate with 2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2-isoindolyl)ethanoyl or 3-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-2-isoindolyl)propanoyl chlorides, subsequent intramolecular cyclization under phase transfer catalysis conditions and by further treatment of which with hydrazine hydrate resulted for the first time in the synthesis of pyrrolopyrazine-1,4-dione and pyrrolodiazepine-1,5-dione.

Condensation of 2-phenyl-2-pyrrolidinecarboxylic acid with 6-chloro-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazine-2,4-dione resulted in pyrrolodiazepine-5,11-dione formation.

By the reaction of 2-arylpyrrolidinecarbonitriles with conc. H₂SO₄ with cooling the corresponding acetamide derivatives were synthesized.

The above mentioned pyrrolidinecarbonitriles were reduced to corresponding aminomethylpyrrolidines according to the method developed by us, using system of the following ratio - carbonitrile : CoCl₂ : PEG-300 : NaBH₄ - 1 : 0.2 : 1 : 5.

This system can be used only for reduction of nitrile groups and its advantage is in the use of small quantities of CoCl₂ and NaBH₄.

By condensation of substituted indoles and 6-aminopyrimidines with pyrrolidones or pyroglutamic acid methyl ester in the presence of PCl₃, 3-(3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-yl)-1*H*-indoles and pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diones, containing substituents in pyrimidine and pyrrolidine rings, have been synthesized.

Other derivatives of these compounds were synthesized as a result of the reaction of 6-aminopyrimidines and different 5-hydroxypyrrolidin-2-ones in glacial

acetic acid medium.

It has been found out, that during interaction of 6-amino-5-(3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-yl)-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione with substituted benzoyl chlorides double incorporation of the benzoyl moiety took place.

The study of antibacterial, antitumor and anti-HIV properties of 2-aryl-, 2-heterylpyrrolidines allowed revealing highly active compounds and finding a number of patterns of relationship between structure and biological activity.

• **antibacterial activity** - 2-aminomethyl-1,2-diarylpyrrolidine-5-ones have shown expressed activity, and 5-aminomethyl-1-(4-tolyl)-5-phenylpyrrolidine was chosen for further in-depth studies.

The presence of CH_3 , *iso*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$ substituents in aryl fragments in 1-st and 2-nd positions of the pyrrolidine ring leads to the activity increase.

In the series of 2-arylpyrrolidines containing carboxamide, nitrile, carboxyl and aminomethyl groups the following increase in activity $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2 < \text{CN} < \text{COOH} < \text{CH}_2\text{NH}_2$ was observed.

In the series of pyrimidinepyrrolidines containing oxo-, thiooxo-, propylthio-, and benzylthio- groups in 2-nd position of pyrimidine ring the following increase in activity $\text{C}=\text{O} < \text{C}=\text{S} < \text{C}_3\text{H}_7\text{S} < \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}$ was observed.

• **antitumor activity** - 2-phenylpyrrolidine-2-carboxylic acids and 2-arylpyrrolidine-2-carboxamides having low toxicity have shown the significant antitumor activity.

In the series of compounds containing aminomethyl, nitrile, carboxamide and acid groups the following increase in activity $\text{CH}_2\text{NH}_2 \leq \text{CN} < \text{C}(\text{O})\text{NH}_2 < \text{COOH}$ was observed.

• **anti-HIV activity** - 1,2-diarylpyrrolidine-2-carbonitriles showed high activity in the series of 2-arylpyrrolidines. In addition both 3,5-dimethylphenyl-, 4-methylphenyl- groups in 1-st and 2-benzyloxyphenyl-, 4-benzyloxyphenyl-, 4-isopropoxyphenyl groups in 2-nd positions of pyrrolidine ring promote the activity increase.

In the series of compounds containing carboxyimide, aminomethyl and nitrile groups the following increase in activity $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2 < \text{CH}_2\text{NH}_2 < \text{CN}$ was observed.

In the series of 2-heterylpyrrolidines the best results demonstrated pyrimidinyl derivatives, in which the presence of a benzyl fragment in 1-st, pyrrolidine fragment in 5-th and anilino fragment in 6-th positions of pyrimidine ring played the important role.