

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ՆԱԶԱՐՅԱՆ ՀՈՒՓՄԻԿ ԼԱԴԻՖՅԻ

**ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՊԻՐԱՆԱՅԻՆ ՕՂԱԿ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆՈՐ
ԱՑԵՏ- ԵՎ ՊՐՈՊԻՈՆԱՄԻԴՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Բ. 00.10-«Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի զիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսություն

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2014

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

НАЗАРЯН РИПСИК ЛАДИФОВНА

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АЦЕТ- И ПРОПИОН-
АМИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТЕТРАГИДРОПИРАНОВОЕ КОЛЬЦО**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

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

ЕРЕВАН – 2014

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

Գիտական ղեկավար՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Գ. Ա. Գևորգյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ժ. Ա. Չոբանյան

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ա. Բ. Մարկոսյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2014 թ. սեպտեմբերի 12-ին, ժամը 15⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

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

Մեղմագիրն առաքված է 2014 թ. օգոստոսի 12-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական
քարտուղար, ք.գ.թ.

Գ. Մ. Մակարյան

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

Научный руководитель:

доктор хим. наук, профессор

Г. А. Геворгян

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук

Ж. А. Чобанян

доктор хим. наук

А. И. Маркосян

Ведущая организация:

Национальный аграрный университет Армении

Защита диссертации состоится 12-ого сентября 2014 г. в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета ВАК 010 по органической химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатуян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 12-ого августа 2014 г.

Ученый секретарь специализированного совета, к.х.н.

Г. М. Макарян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одной из основных задач фармацевтической химии является поиск новых биологически активных соединений, обладающих высокой эффективностью и малой токсичностью. Именно поэтому поиск новых высокоэффективных лекарственных средств никогда не теряет свою актуальность. Это связано, с одной стороны, с отсутствием лекарств для лечения некоторых болезней и, с другой стороны с наличием нежелательных побочных действий. Так, существующие противовоспалительные препараты, в основном, обеспечивают симптоматическое лечение. Необычная широта их применения, с одной стороны, токсичность, побочные явления и осложнения (ульцерогенное действие, вплоть до изъязвления) — с другой, делают необходимыми работы по синтезу, изысканию и внедрению в медицинскую практику новых эффективных противовоспалительных средств. В связи с этим, чрезвычайно актуален поиск новых противовоспалительных препаратов, оказывающих действие на патогенез заболевания и в то же время лишенных побочного действия. В настоящее время актуальной задачей является целенаправленный синтез новых противовоспалительных, анальгетических, противомикробных, противоопухолевых соединений, которые могут найти применение в медицинской практике в качестве лекарственных средств. Установление качественной зависимости биологического действия от структуры химического соединения приобретает особую значимость на современном этапе развития фармацевтической химии, так как позволяет значительно снизить финансовые затраты на разработку новых лекарственных средств. Поэтому, установление качественных соотношений между некоторыми фармакофорными группами молекулы и биологической активностью подчеркивает актуальность данной работы.

Цель работы. Целенаправленный синтез новых биологически активных производных аминов и амидов тетрагидропиранового ряда, изыскание среди них биологически активных соединений с высокой фармакологической активностью; проведение анализа результатов биологической активности полученных соединений в сравнении с препаратами – эталонами и их структурными аналогами с целью установления взаимосвязи «структура-активность»; выявление наиболее перспективных веществ для дальнейших исследований; отбор активных веществ, перспективных для внедрения в медицинскую практику в качестве лекарственных средств. Для достижения намеченной цели необходимо было решить следующие задачи – осуществить синтез:

- первичных аминов – 2-[4-*изо*-пропил(4-3-метилбутил-; 4-фторфенил)-2,2-диметил(2-метил-2-этил-; 2-*изо*-пропил-)тетрагидропиран-4-ил]этиламинов;
- на основе первичных аминов получить новые потенциально биологически активные вторичные амины;
- на базе первичных и вторичных аминов синтезировать амиды замещенных уксусной, пропионовой, фуран-2-карбоновой, 2-тиофенкарбоновой, фталевой, янтарной и 4-толуолсульфокислот;
- изучить физико-химические свойства синтезированных соединений, установить их структуру с помощью данных элементного анализа, ТСХ, ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров;
- провести анализ результатов изучения биологической активности полученных соединений в сравнении с препаратами-эталонами с целью установления взаимосвязи «структура-активность» для дальнейших исследований.

Научная новизна: Разработаны оптимальные условия синтеза ранее неизвестных нитрилов, аминов и амидов тетрагидропиранового ряда:

1. восстановлением 2-[2,2-диметил-(2-метил-2-этил-; 2-*изо*-пропил-)-4-(*изо*-пропил-(3-метилбутил-, 4'-фторфенил-)тетрагидропиран-4-ил)]ацетонитрилов, полученных из (2,2-диметил-; 2-метил-2-этил-; 2-*изо*-пропил-)тетрагидропиран-4-онов и 3-[(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)метиламино]пропионитрила алюмогидридом лития синтезированы первичные амины – 2-[2,2-диметил-; 2-метил-2-этил-; 2-*изо*-пропил-4-(*изо*-пропил-, 3-метилбутил-; 4'-фторфенил-)тетрагидропиран-4-ил)]этиламины и N¹-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин;

2. взаимодействием синтезированных первичных аминов с различными альдегидами или кетонами с последующим восстановлением азометина боргидридом натрия получен большой ряд вторичных аминов, переведенных далее в гидрохлориды и оксалаты для биологических исследований;

3. ацилированием вторичных аминов – {2-[2,2-диметил-; 2-метил-2-этил-; 2-*изо*-пропил-)-4-(*изо*-пропил-; 3-метилбутил-; 4'-фторфенил-)тетрагидропиран-4-ил]этил- (замещенных бензил)аминов и N¹-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)-N¹-метил-N³-(замещенных бензил)пропан-1,3-диамина хлорангидридами уксусной, пропионовой, фуран-2-карбоновой и (2-*изо*-пропил-4-*n*-толилтетрагидропиран-4-ил)уксусной кислот синтезированы ацетамиды, пропионамиды, амиды фуран-2-карбоновой кислоты, N-{2-[4-(4'-фторфенил)-2-*изо*-пропилтетрагидропиран-4-ил]этил}-N-(замещенные бензил)- и N-{3-[(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)метиламино]пропил}-N-(замещенные бензил)ацетамиды;

4. взаимодействием хлорангидридов дифенил-, фенил-4-толил-, 2-фенил-(2-метоксифенил-), (4-хлорфенил)-(4-фторфенил-), (4-хлорфенил)-(2-хлорфенил-), фуран-2-ил-(2-метоксифенил)пропионовых и 2-фуран-2-ил-3-метилбутил-, 2-(4-*изо*-пропоксифенил)-3-метил масляных кислот с N-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)-N-метиламином синтезированы соответствующие N-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)-N-метил-3,3-замещенные пропионамиды и амиды пентановой кислоты.

Практическая ценность:

а). проведен синтез новых этиловых эфиров циано 2-[2,2-диметил-(2-метил-2-этил-; 2-*изо*-пропил-)тетрагидропиран-4-ил-4-(*изо*-пропил-; 3-метилбутил-; 4'-фторфенил-)-уксусной кислоты; декарбэтоксилированием последних получены 2-[2,2-диметил-(2-метил-2-этил-; 2-*изо*-пропил-)тетрагидропиран-4-ил-4-(*изо*-пропил-; 3-метилбутил-, 4-фторфенил-)ацетонитриль;

б). восстановлением нитрилов алюмогидридом лития синтезированы соответствующие первичные амины и диамин;

в). на основе первичных аминов и диамина, а также вторичных аминов получены различные амиды тетрагидропиранового ряда.

Изучены противовоспалительная, анальгетическая (ненаркотического типа), жаропонижающая, антибактериальная, противоопухолевая активности гидрохлоридов и оксалатов синтезированных соединений. Установлены некоторые закономерности связи между строением и биологическим действием в рядах первичных и вторичных аминов, а также амидов, что дает возможность в дальнейшем эффективнее вести целенаправленный поиск лекарственных средств в данных рядах.

Усовершенствованы методики синтеза новых амидов, первичных и вторичных аминов тетрагидропиранового ряда для органической и фармацевтической химии. Результаты синтетической части работы представляют определенный интерес в препаративном плане и могут быть применены в различных областях тонкого органического синтеза.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 6-и статьях и 1-ом тезисе докладов конференции.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на Третьей научной конференции Армянского химического общества РА (с международным участием), «Успехи в области органической и фармацевтической химии», (Ереван, 2012 г.).

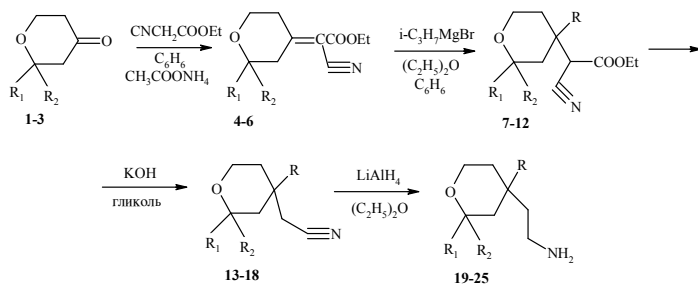
Структура работы. Диссертационная работа изложена на 126 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, 3-х таблиц, выводов, списка литературы (114 библиографических ссылок) и приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

На биологическую активность различных первичных и вторичных аминов и амидов существенное влияние оказывает даже незначительное изменение структуры (характер заместителя в пирановом и ароматическом кольце). Этим обусловлено проведение нами синтеза новых аминов и амидов тетрагидропиранового ряда.

1. СИНТЕЗ ПЕРВИЧНЫХ АМИНОВ И ДИАМИНА

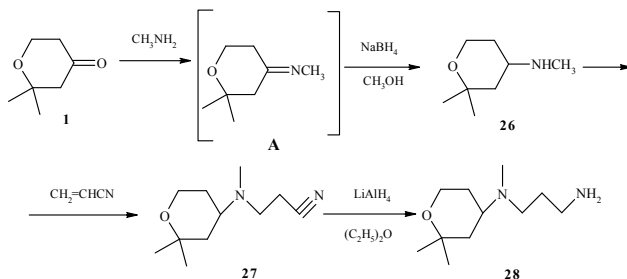
Взаимодействием 2,2-диметил-, 2-метил-2-этил-, 2-*изо*-пропилтетрагидропиран-4-онов (**1-3**) с этиловым эфиром циануксусной кислоты получены этиловые эфиры циано-(2,2-диметил-, 2-метил-2-этил-, 2-*изо*-пропилтетрагидропиран-4-илиден)кислот (**4-6**), которые, реагируя с алкил(арил)магниийбромидами, образуют этиловые эфиры циано-[2,2-диметил-, 2-метил-2-этил-, 2-*изо*-пропилтетрагидропиран-4-ил-4-алкил(арил)]уксусной кислоты (**7-12**), а декарбэтоксигирование последних приводит к (4-алкил(арил)-2,2-диметил-, 2-метил-2-этил-, 2-*изо*-пропилтетрагидропиран-4-ил)ацетонитрилам (**13-18**). Восстановлением нитрилов алюмогидридом лития получены 2-[(4-алкил(арил)-2,2-диметил-, 2-метил-2-этил-, 2-*изо*-пропилтетрагидропиран-4-ил)]этиламины (**19-25**).



R = *изо*-Pr (**19**), 3-метилбутил (**20**), R₁ = R₂ = CH₃; R = *изо*-Pr (**21**), 3-метилбутил (**22**), R₁ = CH₃, R₂ = C₂H₅; R = *изо*-Pr (**23**), 3-метилбутил (**24**), 4-фторфенил(**25**), R₁ = H, R₂ = *изо*-Pr.

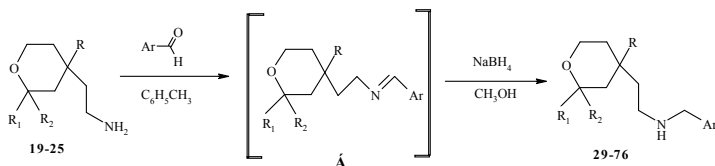
Необходимые для синтеза первичных аминов исходные замещенные пираноны **1-3** получены из диметил-, метил-этил-, *изо*-пропилвинилэтилкарбинолов при нагревании с разбавленной серной кислотой в присутствии сернокислой ртути.

2,2-Диметилтетрагидропиран-4-он (**1**) использован нами также для получения диамина. В частности, конденсация соединения **1** с 25% -ным водным раствором метиламина получен азометин **A**. Восстановлением последнего боргидридом натрия синтезирован (2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)метиламин (**26**). Дальнейшее взаимодействие соединения **26** с акрилонитрилом получен соответствующий продукт цианэтилирования – 3-[(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)метиламино]пропионитрил(**27**), восстановление которого алюмогидридом лития приводит к *N*'-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)-*N*'-метилпропан-1,3-диамину (**28**).



2. СИНТЕЗ ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ И ДИАМИНОВ

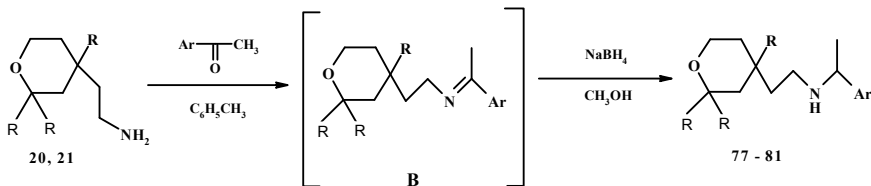
Конденсация аминов **19-25** с ароматическими альдегидами приводит к азометинам **B**, которые без выделения восстановлены NaBH_4 до вторичных аминов **29-76**.



$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$: $\text{R} = \textit{iso}\text{-Pr}$; $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**29**), 4- MeOC_6H_4 (**30**), 4-*iso*- PrOC_6H_4 (**31**), 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**32**), 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**33**), *N*-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (**34**), фуран-2-ил (**35**), $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$ -(**36**). $\text{R} = 3$ -метилбутил; $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**37**), 4- MeOC_6H_4 (**38**), 4-*iso*- PrOC_6H_4 (**39**), 4- FC_6H_4 (**40**), 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**41**), *N*-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (**42**), 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**43**), 4- ClC_6H_4 (**44**), фуран-2-ил (**45**). $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$: $\text{R} = \textit{iso}\text{-Pr}$; $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**46**), 4- MeOC_6H_4 (**47**), 4-*iso*- PrOC_6H_4 (**48**), 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**49**), 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**50**), фуран-2-ил (**51**). $\text{R} = 3$ -метилбутил; $\text{Ar} = 4$ - MeOC_6H_4 (**52**), 4-*iso*- PrOC_6H_4 (**53**), 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**54**), 4- FC_6H_4 (**55**), 2- FC_6H_4 (**56**), 4- ClC_6H_4 (**57**), 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**58**), *N*-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (**59**), фуран-2-ил (**60**). $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \textit{iso}\text{-Pr}$: $\text{R} = \textit{iso}\text{-Pr}$; $\text{Ar} = 4$ - MeOC_6H_4 (**61**), 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**62**), фуран-2-ил (**63**), *N*-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (**64**). $\text{R} = 3$ -метилбутил; $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**65**), 4- MeOC_6H_4 (**66**), 4-*iso*- PrOC_6H_4 (**67**), 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (**68**), 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**69**), 3,4- MeO -4- EtOC_6H_3 (**70**), фуран-2-ил (**71**). $\text{R} = 4$ '-фторфенил; $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \textit{iso}\text{-Pr}$;

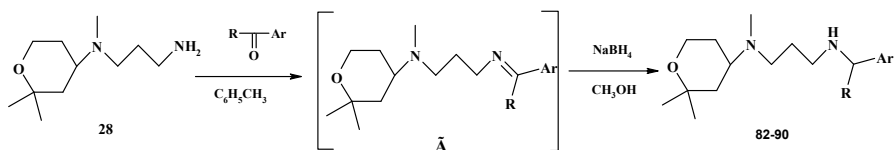
Ar=4-MeOC₆H₄ (**72**), 2-FC₆H₄ (**73**), 4-ClC₆H₄ (**74**), фуран-2-ил (**75**), N-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (**76**).

Взаимодействие 2-[2,2-диметил-4-(3-метилбутил)тетрагидропиран-4-ил]этиламина (**20**) и 2-[2-метил-2-этил-4-(3-*изо*-пропил)тетрагидропиран-4-ил]этиламина (**21**) с ароматическими кетонами приводит к азометинам **B**, которые без выделения восстановлены боргидридом натрия до вторичных аминов **77-81**.



R₁ = **R**₂ = **CH**₃; **R** = 3-метилбутил; **Ar** = Ph (**77**), тиофен-2-ил (**78**), 4-ClC₆H₄ (**79**);
R₁ = **CH**₃, **R**₂ = **C**₂**H**₅; **R** = *изо*-Pr; **Ar** = Ph (**80**), 4-ClC₆H₄ (**81**).

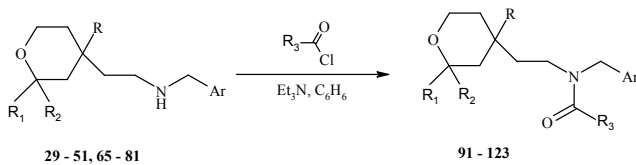
Конденсацией диамина **28** с различными ароматическими альдегидами и кетонами получены соответствующие Шиффовы основания **Г**, которые без выделения были восстановлены боргидридом натрия до соответствующих триметилендиаминов **82-90**.



R = **H**; **Ar** = 4-MeOC₆H₄ (**82**), 4-ClC₆H₄ (**83**), 2-FC₆H₄ (**84**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**85**), N-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (**86**), фуран-2-ил (**87**), тиофен-2-ил (**88**). **R** = **CH**₃; **Ar** = Ph (**89**), 4-ClC₆H₄ (**90**).

3. СИНТЕЗ АМИДОВ

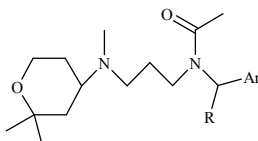
С помощью хлорангидридов уксусной, пропионовой и фурилкарбоновой кислот амины **29-51**, **65-81** переведены в соответствующие амиды **91-123**.



R₁ = **R**₂ = **CH**₃; **R** = *изо*-Pr; **R**₃ = **CH**₃; **Ar** = Ph (**91**), 4-MeOC₆H₄ (**92**), 4-*изо*-PrOC₆H₄ (**93**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**94**), фуран-2-ил (**95**), N-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (**96**), C₆H₅CH=CH-

(97). $R_3 = C_2H_5$; Ar = Ph (98), 4- $MeOC_6H_4$ (99), 4-*изо*- $PrOC_6H_4$ (100), фуран-2-ил (101), N-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (102). $R_3 =$ фуран-2-ил; Ar = 4- $MeOC_6H_4$ (103), N-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (104). **R = 3-метилбутил**; $R_3 = CH_3$; Ar = Ph (105), 4- $MeOC_6H_4$ (106), 4-*изо*- $PrOC_6H_4$ (107), 3,4-(MeO) $_2C_6H_3$ (108), фуран-2-ил (109). $R_3 = C_2H_5$; Ar = Ph (110), 4- $MeOC_6H_4$ (111), фуран-2-ил (112). **$R_1 = CH_3$, $R_2 = C_2H_5$; R = *изо*-Pr**; $R_3 = CH_3$; Ar = Ph (113), фуран-2-ил (114). $R_3 = C_2H_5$; Ar = Ph (115), 4- $MeOC_6H_4$ (116). **$R_1 = H$, $R_2 =$ *изо*-Pr; R = 3-метилбутил**; $R_3 = CH_3$; Ar = Ph (117), 4- $MeOC_6H_4$ (118), 3,4-(MeO) $_2C_6H_3$ (119), фуран-2-ил (120). **R = 4-фторфенил**; $R_3 = CH_3$; Ar = 4- $MeOC_6H_4$ (121), 4- ClC_6H_4 (122), фуран-2-ил (123).

Взаимодействием диаминов 82-84 с ацетилхлоридом получены ацетамиды 124-126.



124 - 126

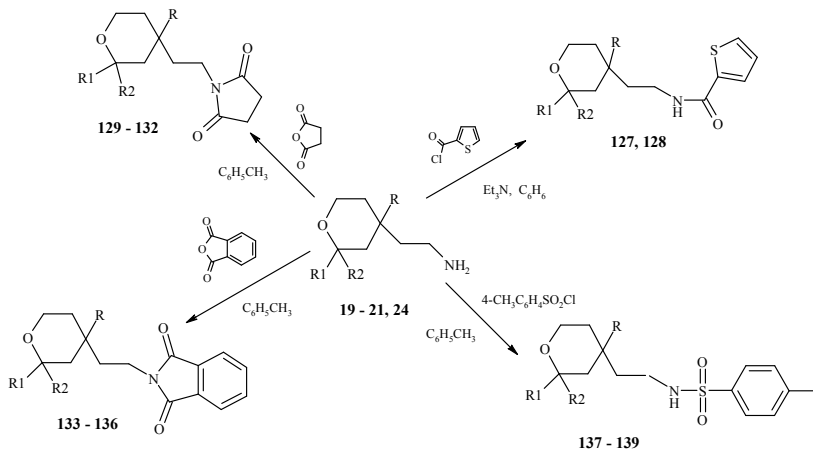
R = H; Ar = 4- $MeOC_6H_4$ (124), 4- ClC_6H_4 (125), фуран-2-ил (126).

Взаимодействием первичных этиламинов 19-21, 24:

а) с хлорангидридом тиофен-2-карбоновой кислоты получены соответствующие амиды 127, 128;

б) с янтарным и фталевым ангидридами синтезированы соответствующие пирролиден-2,5-дионы 129-132 и *изо*-индол-1,3-дионы 133-136;

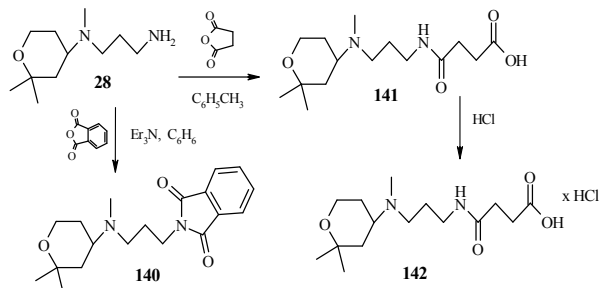
в) с 4-толуолсульфохлоридом – 4-метилбензосульфонамиды 137-139.



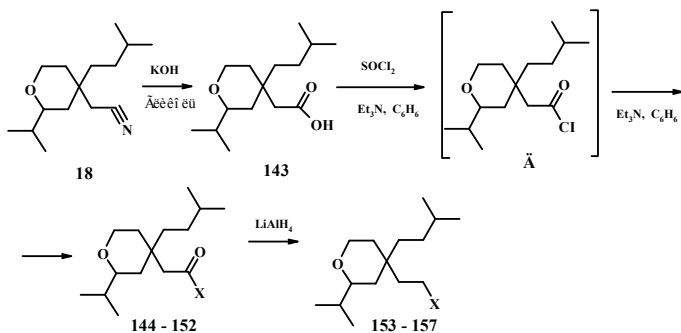
а) R = *изо*-Pr (127); R = 3-метилбутил (128); $R_1 = R_2 = CH_3$. б) R = *изо*-Pr (129, 133); R = 3-метилбутил (130, 134), $R_1 = R_2 = CH_3$, R = *изо*-Pr (131, 135); $R_1 = CH_3$, $R_2 = C_2H_5$.

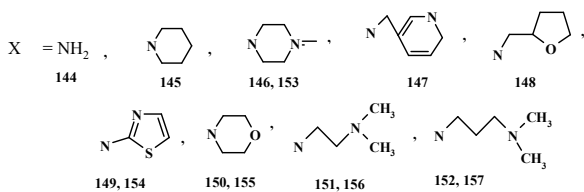
R = *изо*-Pr (**132**, **136**); R₁ = H, R₂ = *изо*-Pr. в) R = *изо*-Pr (**137**); R = 3-метилбутил (**138**); R₁ = R₂ = CH₃, R = *изо*-Pr (**139**); R₁ = CH₃, R₂ = C₂H₅.

Диамин **28** при взаимодействии с фталевым ангидридом приводит к 2-{3-[(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)-метиламино]-пропил}*изо*-индол-1,3-диону (**140**), а с янтарным ангидридом – к N^d-{3-[(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)метиламино]пропил}-4-амино-4-оксобутановой кислоте (**141**), которая далее переведена в гидрохлорид (**142**).

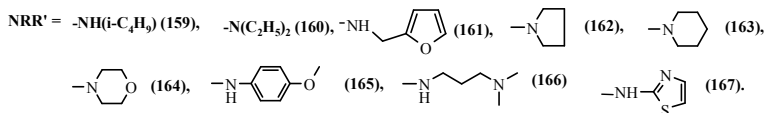
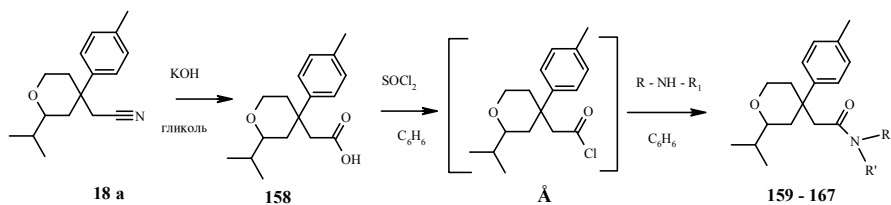


Гидролизом [2-*изо*-пропил-4-(3-метилбутил)тетрагидропиран-4-ил]ацетонитрила (**18**) получена (2-*изо*-пропил-4-(3-метилбутил)тетрагидропиран-4-ил)уксусная кислота (**143**), взаимодействие которой с хлористым тионилом привело к хлорангидриду кислоты Д. Ацилированием различных аминов хлорангидридом [(2-*изо*-пропил-4-(3-метилбутил)тетрагидропиран-4-ил)уксусной кислоты синтезированы соответствующие ацетамиды **144-152**. Последние восстановлены алюмогидридом лития в среде абсолютного диэтилового эфира до аминов **153-157**.

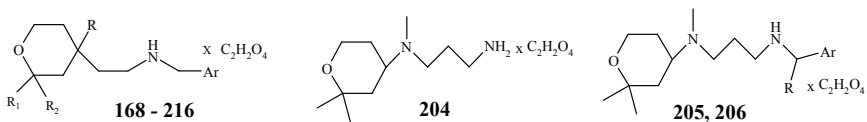




Гидролизом (2-*изо*-пропил-4-*n*-толилтетрагидропиран-4-ил)ацетонитрила (**18a**) получена (2-*изо*-пропил-4-*n*-толилтетрагидропиран-4-ил)уксусная кислота (**158**). Взаимодействие которой с хлористым тионом привело к хлорангидриду кислоты **E**. Ацилированием различных аминов с хлорангидридом (2-*изо*-пропил-4-*n*-толилтетрагидропиран-4-ил)уксусной кислоты (**158**) синтезированы соответствующие ацетамиды **159-167**. Результаты биологических исследований показали, что синтезированные соединения обладают слабой антибактериальной активностью.



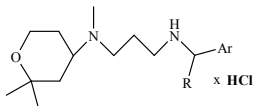
Все вышеуказанные амины **29-76** и диамины **28, 83, 90** переведены в оксалаты **168-206**.



$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$; $\text{R} = \text{iso-Pr}$; $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**168**), 4-*изо*-PrOC₆H₄ (**169**), 4-Me₂NC₆H₄ (**170**), N-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (**171**), фуран-2-ил (**172**), C₆H₅CH=CH- (**173**). $\text{R} = 3$ -метилбутил; $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**174**), 4-*изо*-PrOC₆H₄ (**175**), 4-Me₂NC₆H₄ (**176**), N-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (**177**), фуран-2-ил (**178**). $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{R} = \text{iso-Pr}$; $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**179**), 4-*изо*-PrOC₆H₄ (**180**), 4-Me₂NC₆H₄ (**181**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**182**), фуран-2-ил (**183**). $\text{R} = 3$ -метилбутил; $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**184**), 4-*изо*-PrOC₆H₄ (**185**), 4-Me₂NC₆H₄ (**186**), 4-FC₆H₄ (**187**),

3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**188**), N-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (**189**), фуран-2-ил (**190**). R₁ = H, R₂ = *изо-Pr*: R = *изо-Pr*; Ar = 4-MeOC₆H₄ (**191**), 4-Me₂NC₆H₄ (**192**), фуран-2-ил (**193**), N-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (**194**). R = 3-метилбутил; Ar = 4-MeOC₆H₄ (**195**), 4-*изо-Pr*OC₆H₄ (**196**), 4-Me₂NC₆H₄ (**197**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**198**), фуран-2-ил (**199**). R = 4-фторфенил; R₁=H, R₂=*изо-Pr*; Ar = 4-MeOC₆H₄ (**200**), 2-FC₆H₄ (**201**), фуран-2-ил (**202**), N-бензо(1,3)-диоксол-5-ил (**203**). R = H: Ar = 4-ClC₆H₄ (**205**); R = CH₃: Ar = 4-ClC₆H₄ (**206**)

Диамины **82, 84-89** переведены в соответствующие гидрохлориды **207-212**.



207-212

R = H: Ar = 4-MeOC₆H₄ (**207**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**208**), 2-FC₆H₄ (**209**), бензо(1,3)-диоксол-5-ил (**210**), фуран-2-ил (**211**), тиофен-2-ил (**212**).

4. НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ПЕРВИЧНЫХ, ВТОРИЧНЫХ АМИНОВ И АМИДОВ ТЕТРАГИДРОПИРАНОвого РЯДА

Биологические исследования синтезированных соединений проведены в различных специализированных лабораториях Института тонкой органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА. Изучены антибактериальная, противовоспалительная и анальгетическая (ненаркотического типа), противосудорожная, противоопухолевая активности, жаропонижающие свойства синтезированных соединений.

Исследования антибактериальной активности соединений методом “диффузии в агаре” показали, что:

а) пропионамиды дизамещенных пропионовых кислот полностью лишены антибактериальной активности при испытании на *E. Coli*. Следует отметить, что различный характер заместителей существенно не влияет на активность соединения.

б) ацетамиды и пропионамиды различных кислот, а также некоторые гидрохлориды и оксалаты вторичных аминов **129, 131, 137, 105, 107, 110, 130, 134, 208-212, 179, 182, 184-187, 195-198, 206-214, 121, 122**, обладают слабой антибактериальной активностью, подавляя рост использованных тест-культур в зоне диаметром 8-13 мм.

При исследовании антибактериальной активности некоторых оксалатов вторичных аминов **168-171, 173, 174-178, 204, 180, 181, 188, 189, 190, 191** и диамина **205** установлено, что последние проявляют умеренную активность, подавляя рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром 14-20 мм, за исключением соеди-

нений **170, 171, 188, 189**, которые оказались малоэффективными по отношению к дизентерийной и кишечной палочкам ($d=10-12$ мм).

В отличие от приведенных данных, оксалаты вторичных аминов, в молекуле которых в 4-ом положении пиранильного кольца находится 4-фторфенильный радикал (**76, 199-203**), проявляют высокую антибактериальную активность в отношении всех штаммов ($d=24-33$ мм). Нужно отметить, что эти соединения по своей активности незначительно отличаются как друг от друга, так и от контрольного препарата. Только на штамме *Staphylococcus aureus* 1 оксалаты вторичных аминов по активности несколько превосходят активность фуразолидона ($d=23-25$ мм).

В результате изучения выявленных активных веществ методом “двукратных серийных разведений” на штаммах *St. aureus* 1 и *Sh. Flexneri* 6858, установлено, что их минимальная подавляющая концентрация (МПК) на грамположительных микробах составляет 62,5 мкг/мл, а на грамотрицательных – 500 мкг/мл. В этом отношении они значительно уступают контрольному препарату фуразолидону (МПК=31.2 мкг/мл).

Таким образом, среди 4-арилзамещенных аминов тетрагидропиранового ряда выявлены соединения с выраженной антибактериальной активностью, что указывает на целесообразность продолжения поиска новых высокоэффективных веществ в данном ряду.

Исследования противоопухолевой активности гидрохлоридов и оксалатов из группы диаминов **207-212, 204-206** показали, что большинство из них проявляет слабую активность, подавляя рост саркомы 180 в пределах 34 - 47 %, а вещества **211, 204-206** – очень низкую активность.

Исследованы противовоспалительные (острое и хроническое), анальгетические и жаропонижающие свойства оксалатов вторичных аминов и различных амидов **129, 131, 137, 174, 180, 182, 194, 198. 132, 136**. Выяснилось, что все изученные вещества в дозе 5 мг/кг не оказывают противовоспалительного и анальгетического действия. В дозе 25 мг/кг они проявляют слабую противовоспалительную и анальгетическую активность (соответственно 32,1 и 31,1 % при остром и 31,4 и 32,9 % при хроническом воспалении), уступая активности препаратов сравнения вольтарена и индометацина. Исследована также противосудорожная активность соединений **204, 205, 207-212**. Выяснилось, что все изученные соединения в указанных дозах не вызывают миорелаксацию. По антагонизму с коразолом они проявляют слабую противосудорожную активность.

ВЫВОДЫ

1. Проведен целенаправленный синтез новых биологически активных производных аминов и амидов тетрагидропиранового ряда:

а) 2-[2,2-диметил-(2-метил-2-этил-; 2-*изо*-пропил)-4-(*изо*-пропил-(3-метилбутил-, 4-фторфенил)-тетрагидропиран-4-ил)этиламинов и N^1 -(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамина;

б) {2-[2,2-диметил-; 2-метил-2-этил-; 2-*изо*-пропил)-4-(*изо*-пропил-, 3-метилбутил-, 4-фторфенил)-тетрагидропиран-4-ил]этил} (замещенных бензил)аминов и N^1 -(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)- N^1 -метил- N^3 -(замещенных бензил)пропан-1,3-диамина;

в) ацетамидов, пропионамидов, амидов фуран-2-карбоновой кислоты, N-{2-[4-(4-фторфенил)-2-*изо*-пропилтетрагидропиран-4-ил]этил}-N-(замещенных бензил)- и N-{3-[(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)метиламино]пропил}-N-(замещенных бензил)-ацетамидов;

г) N-(2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)-N-метил-3,3-замещенных пропионамидов и амидов пентановой кислоты.

2. Проведены биологические исследования полученных соединений:

а) изучены противовоспалительные (острое и хроническое), анальгетические и жаропонижающие свойства оксалатов вторичных аминов и различных амидов и выяснилось, что все изученные соединения в дозе 25 мг/кг проявляют слабую противовоспалительную и анальгетическую активность (32,1 и 31,1 % при остром и 31,4 и 32,9 % при хроническом воспалении соответственно), уступая активности препаратов сравнения – вольтарена и индометацина;

б) исследования противоопухолевой активности гидрохлоридов и оксалатов из группы диаминов показали, что большинство из них проявляет слабую активность, а 4 соединения – малотоксичные соединения ($LD_{100}=1250$ мг/кг);

в) исследование противосудорожных свойств гидрохлоридов и оксалатов из группы диаминов показали, что последние в указанных дозах 100-150 мг/кг не вызывают мио-релаксацию. По антагонизму с коразолом они проявляют слабую противосудорожную активность;

г) исследования антибактериальной активности соединений методом “диффузии в агаре” показали, что:

- пропионамиды дизамещенных пропионовых кислот полностью лишены антибактериальной активности;
- ацетамиды и пропионамиды различных кислот, а также некоторые гидрохлориды и оксалаты вторичных аминов обладают слабой антибактериальной активностью ($d=8-13$ мм.);
- некоторые оксалаты вторичных аминов и диамина проявляют умеренную активность ($d=14-20$ мм);
- оксалаты вторичных аминов, в молекуле которых в 4-ом положении пиранильного кольца находится 4-фторфенильный радикал, проявляют высокую антибактериальную активность по отношению к грамположительным стафилококкам (*Staphylococcus aureus* 209 p, 1) и грамотрицательным палочкам (*Sh. Flexneri* 6858, *Esherichia Coli* 0-55) ($d=24-33$ мм).

Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях:

1. Арутюнян Н. С., Назарян Р. Л., Акопян Л. А., Пароникян Р. В., Паносян Г. А., Геворгян Г. А. «Синтез и изучение антибактериальной активности (2-*изо*-пропил-4-*п*-толилтетрагидропиран-4-ил)ацетамидов». Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №1, с. 105-110.
2. Назарян Р. Л. «Синтез и некоторые превращения 2-(4-*изо*-пропил-2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)этиламина». Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, № 4, с. 535-541.

3. Арутюнян Н. С., Назарян Р. Л., Акопян Л. А., Паносян Г. А., Геворгян Г. А. «Синтез и некоторые превращения (2,2-диметилтетрагидропиран-4-ил)метиламина». ЖОрХ, 2012, т. 48, вып. 1, с. 94-98.
4. Арутюнян Н. С., Назарян Р. Л., Геворгян Г. А. «Синтез и некоторые превращения первичных аминов замещенных тетрагидропиранового ряда и их ароматических аналогов». Сб. трудов «Некоторые успехи органической и фармацевтической химии». Ереван, 2012, НТЦ ОФХ НАН РА, с. 206-216.
5. Арутюнян Н. С., Акопян Л. А., Акопян Н. З., Назарян Р. Л., Геворгян Г. А. «Синтез и некоторые превращения 3-(4-изо-пропоксифенил)-3-арил(алкил)пропиламинов и 3-(4-изо-пропоксифенил)-3-арил(алкил)пропионовых кислот». Материалы III научной конференции Армянского химического общества (с международным участием) «Успехи в области органической и фармацевтической химии». Ереван, 2012, с. 48.
6. Арутюнян Н. С., Акопян Л. А., Назарян Р. Л., Геворгян Г. А., Степанян Г. М., Пароникян Р. В., Паносян Г. А. «Синтез антибактериальная активность оксалатов и ацетамодов {2-[2-изо-пропилтетрагидропиран-4-ил-4-(4-фторфенил)]этил}ариламинов». Хим. - фарм. ж., 2013, т. 47, № 9, с. 38-41.
7. Арутюнян Н. С., Назарян Р. Л., Акопян Р. А., Геворгян Г. А., Паносян Г. А. «Синтез и некоторые превращения 2-[2-изо-пропил-4-(3-метилбутил)-тетрагидропиран-4-ил]этиламина». ЖОХ, 2014, т. 84, вып. 6, с. 973-976.

ՆԱԶԱՐՅԱՆ ՀՈՒՓՄԻԿ ԼԱՂԻՖԻ

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՏԵՏՐԱՀԻՂՈՊԻՐԱՆԱՅԻՆ ՕՂԱԿ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆՈՐ ԱՑԵՏ- ԵՎ ՊՐՈՊԻՈՆԱՄԻՂՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Ներկայումս նոր դեղամիջոցների սինթեզի բնագավառում կան մեծ հաջողություններ: Սակայն այդ հաջողությունները հնարավոր դարձան մեծ թվով նոր օրգանական միացությունների սինթեզի շնորհիվ: Մինթեզված նոր միացությունների մեծ քանակությունից ընտրվում են քիչ թվով միացություններ, որոնք օժտված են բարձր ակտիվությամբ, ցածր թունականությամբ և կարողանում են բավարարել բժշկական պրակտիկայի պահանջները: Հաշվի առնելով նաև, որ կենսաբանական ազդեցության որակական կախվածությունը միացության քիմիական կառուցվածքից դեղագործական քիմիայի զարգացման համար ունի հատուկ նշանակություն, իրականացվել է տետրահիդրոպիրանային օղակ պարունակող նոր ամինների և ամիդների սինթեզ:

{2-[4-(4-Ֆտորֆենիլ)-2-իզոպրոպիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ]էթիլ} (տեղակալված բենզիլ)ամինները և N¹-(2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ)-N¹-մեթիլ-N³-(տեղակալված բենզիլ)պրոպան-1,3-դիամինը ազդեցուն թաղանթաթթվի քլորանհիդրիդով սինթեզվել են նոր N-{2-[4-(4-Ֆտորֆենիլ)-2-իզոպրոպիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ]էթիլ-N-(տեղակալված բենզիլ)-} և N-{3-[(2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ)մեթիլամինո]պրոպիլ-N-(տեղակալված բենզիլ)ացետամիդները:

{2-[2,2-Դիմեթիլ-4-(իզոպրոպիլ, 3-մեթիլբրուսիլ)տետրահիդրոպիրան-4-իլ]էթիլ} (տեղակալված բենզիլ)ամինների և քաղախաթթվի-, պրոպիոնաթթվի- և ֆուրան-2-կարբոնաթթվի քլորանհիդրիդների կոնդենսացումից ստացվել են համապատասխան ացետամիդները, պրոպիոնամիդները և ֆուրան-2-կարբոնաթթվի ամիդները:

3,3-Դիֆենիլ-, 3-ֆենիլ-3-տուլիլ-, 3-(2-ֆենիլ)-3-(2-մեթոքսիֆենիլ)-, 3-(4-քլորֆենիլ)-2-քլորֆենիլ-, 3-(4-քլորֆենիլ-4-ֆտորֆենիլ)-, 2-ֆուրան-2-իլ-3-մեթիլբրուսիլ-, 2-(4-իզոպրոպոքսիֆենիլ)-3-մեթիլկարագաթթվի և 3-ֆուրան-2-իլ-3-(2-մեթոքսիֆենիլ) պրոպիոնաթթվի քլորանհիդրիդների փոխազդեցությունը N-(2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ)-N-մեթիլամինների հետ բերել է N-(2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ)-N-մեթիլ-3,3-տեղակալված պրոպիոնաթթվի ամիդների առաջացմանը:

[2-Իզոպրոպիլ-4-(3-մեթիլբրուսիլ)-, (պ-տուլիլ)-տետրահիդրոպիրան-4-իլ]ացետոնիտրիլները հիմնային հիդրոլիզով, էթիլեն գլիկոլի միջավայրում վեր են ածվել համապատասխան թթուների: Վերջիններիս փոխազդեցությունը թիոնիլ քլորիդի հետ բերել է քլորանհիդրիդների, որոնց ռեակցիան ամինների հետ հանգեցնում է համապատասխան ամիդների ստացմանը:

Իրականացվել է 2,2-դիմեթիլ-; 2-մեթիլ-2-էթիլ-; 2-իզոպրոպիլ-; 4-(իզոպրոպիլ-; 3-մեթիլբուտիլ-; 4-ֆտորֆենիլ-)տետրահիդրոպիրան-4-իլ ցիանքացախաթթվի էթիլէսթերի սինթեզը, վերջիններիս դեկարբոէօքսիլացումից ստացվել են 2,2-դիմեթիլ-; 2-մեթիլ-2-էթիլ-; 2-իզոպրոպիլ-; 4-(իզոպրոպիլ-; 3-մեթիլբուտիլ-; ֆտորֆենիլ-)տետրահիդրոպիրան-4-իլ ացետոնիտրիլներ:

Նիտրիլների վերականգմամբ լիթիումի այլումինի հիդրիդով սինթեզվել են համապատասխան առաջնային ամինները և N^1 -(2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ)- N^1 -մեթիլպրոպան-1,3- դիամինը:

Առաջնային ամինների և արոմատիկ ալդեհիդների, կետոնների կոնդենսացմամբ սինթեզվել են ազոմետոններ, որոնց վերականգմամբ (նատրիումի բորհիդրիդով) ստացվել են երկրորդային ամիններ, իսկ վերջիններիս և քացախաթթվի, պրոպիոնաթթվի և ֆուրանկարբոնաթթվի քլորանհիդրիդների փոխազդեցությունից սինթեզվել են համապատասխան ամիդները:

Մշակվել են վերոհիշյալ ռեակցիաների օպտիմալ պայմանները:

Կատարվել է սինթեզված միացությունների՝ ամիդների, որոշ երկրորդային ամինների հիդրոքլորիդների և օքսալատների հակաբորբոքային, ցավազրկող (ոչ նարկոտիկ տիպի), ջերմիջեցնող, հակամանրէային, հակաուռուցքային, հակացնցումային ակտիվությունների ուսումնասիրություն:

Որոշ երկրորդային ամինների օքսալատների, հիդրոքլորիդների և ամիդների, կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրություններից պարզվել է, որ 25 մգ/կգ չափաքանակի դեպքում դրանք ցուցաբերում են հակաբորբոքային, ցավազրկող ցածր ակտիվություն (32,1 և 31,1 % սուր, 31,4 և 32,9 % խրոնիկ բորբոքումների դեպքում), այս արդյունքներով զիջելով ինդոմետացինին և վոլտարենին: Ցածր ակտիվություն է գրանցվել նաև որոշ դիամինների հիդրոքլորիդների և օքսալատների հակաուռուցքային ակտիվության ուսումնասիրությունների արդյունքում: Սակայն վերջինների թվում կան չորս միացություններ, որոնք ունեն շատ ցածր թունականություն ($LD_{100}=1250$ մգ/կգ): Նույն շարքի դիամինների հակացնցումային ակտիվության ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ 100-150 մգ/կգ դեղաչափի դեպքում միտոէլակսացիա չի նկատվում: Հակամիկրոբային ակտիվության ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ դիտեղակալված պրոպիոնաթթվի որոշ ամիդներ բացարձակապես գուրկ են հակամիկրոբային ակտիվությունից, իսկ քացախաթթվի և պրոպիոնաթթվի տարբեր ամիդները, ինչպես նաև երկրորդային ամինների օքսալատները և դիամինների հիդրոքլորիդներն ունեն թույլ ակտիվություն ($d=8-13$ մմ), իսկ որոշ երկրորդային ամինների օքսալատները և դիամինների հիդրոքլորիդներն օժտված են միջին հակամիկրոբային ակտիվությամբ ($d=14-20$ մմ):

Տետրահիդրոպիրանային օդակ պարունակող երկրորդային ամինների այն օքսալատներն, որոնք 4-րդ դիրքում պարունակում են 4-ֆտորֆենիլ-, իսկ պիրանային օդակի 2-րդ դիրքում՝ 2-իզոպրոպիլ- տեղակալիչներ, ցուցաբերում են բարձր հակամիկրոբային ակտիվություն ($d=23-30$ մմ):

NAZARYAN RIPSİK L.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF THE NEW SUBSTITUTED TETRAHYDROPYRANE RING CONTAINING ACETO- AND PROPIONAMIDES

RESUME

Currently there are great advances in the field of synthesis of new medicines. This was possible due to the synthesis of large amount of organic compounds. From the large amount of the new compounds the lesser number of compounds possessing high activities and low toxicities are being chosen, which can satisfy the requirements of the practical medicine.

Taking into account that the qualitative dependence of the biological activities upon the chemical structure of the compound is getting special significance for the development of the pharmaceutical chemistry, the synthesis of new amines and amides containing tetrahydropyran ring was performed.

The synthesis of new N-{2-[4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyltetrahydropyran-4-yl]ethyl-N-(substituted benzyl)- and N-{3-[(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-methylamino]propyl}-N-(substituted benzyl)- was performed, by acetylation of {2-[4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyltetrahydropyran-4-yl]ethyl-(substituted benzyl) amines and N¹-(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-N¹-methyl-N³-(substituted benzyl)propane-1,3-diamine with acetyl chloride.

By the condensation of {2-[2,2-dimethyl-4-(isopropyl, 3-methylbutyl)tetrahydropyran-4-yl]ethyl}(substituted benzyl)amines with acetic, propionic and furane-2-carboxylic acid chloranhydrides the corresponding acetamides, propionamides and furan-2-carboxylic acid amides were obtained.

The reaction of 3,3-diphenyl-, 3-phenyl-3-tolyl-, 3-(2-phenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-, 3-(4-chlorophenyl-2-chlorophenyl)-, 3-(4-chlorophenyl-4-fluorophenyl)-, 2-furan-2-yl-3-methylbutyl-, 2-(4-isopropoxyphenyl)-3-methylbutyric and 3-furan-2-yl-3-(2-methoxyphenyl)propionic acid chloranhydrides with N-(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-N-methylamines led to obtaining of N-(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-3,3-substituted propionic acid amides.

By the basic hydrolysis in the solution of ethyleneglycol the [2-isopropyl-4-(3-methylbutyl), (*p*-tolyl-) tetrahydropyran-4-yl]acetonitriles were converted to corresponding acids. The interaction of the last with the thionyl chloride led to the formation of corresponding chloroanhydrides, the reaction of which with the amines is leading to the corresponding amides.

The synthesis of 2,2-dimethyl-, 2-methyl-2-ethyl-, 2-isopropyl-, 4-(isopropyl-, 3-methylbutyl-, 4-fluorophenyl-)tetrahydropyran-4-yl cyanoacetic acid ethyl esters were synthesized, and by the decarboxylation of the last the 2,2-dimethyl-

2-methyl-2-ethyl-; 2-isopropyl-; 4-(isopropyl-; 3-methylbutyl-; 4-fluorophenyl-)tetrahydropyran-4-yl acetonitriles were obtained.

By the reduction of nitriles with the lithium aluminumhydride, the corresponding primary amines and N¹-(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-N¹-methylpropane-1,3-diamine were synthesized.

By the condensation of primary amines with the aromatic aldehydes and ketones the corresponding azomethines were synthesized by the reduction of which (by the sodium borohydride) the corresponding secondary amines were obtained, and the interaction of the last, with the acetic-, propionic and furan- carboxylic acid chloranhydrides, the appropriate amides were synthesized.

The optimum conditions for the aforementioned reactions have been developed:

The analgesic (non-narcotic type), antipyretic, antimicrobial, anti-tumor, and anti-convulsant activities of the synthesized compounds – amides, hydrochlorides and oxalates of some secondary amines were performed.

The studies of the biological activities of the amides, hydrochlorides and oxalates of some secondary amines revealed that in the dosage of 25 mg/kg they reveal anti-inflammatory and low analgesic activities (32.1 and 31.1 % acute, 31.4 and 32.9 % chronic inflammation cases), thus conceding to indometacine and voltarene.

Low activity was revealed also in anti-tumor activities for hydrochlorides and oxalates of some diamines. However among the last, there are four compounds (N¹-(3,4-dimethoxybenzyl)-N-(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-N-methylpropane-1,3-diamine, hydrochlorid; 3-(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-N-methylpropane-1,3-diamine, hydrochlorid; N¹(4-chlorobenzyl)-N-(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-N-methylpropane-1,3-diamine, oxalate; N¹[1-(4-chloropenyl)ethyl]-N-(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)-N-methylpropane-1,3-diamine, oxalate), which possess very low toxicity (LD₁₀₀ = 1250 mg/kg).

Research for anti-convulsant activities showed that in the dosages of 100-150 mg/kg there is no myorelaxation observed.

The antimicrobial studies revealed that some amides of the disubstituted propionic acids are completely free of antimicrobial properties, and different amides of acetic acid and propionic acid, as well as oxalates of secondary amines and hydrochlorides of diamines possess weak activity (d=8-13 mm), and some oxalates of secondary amines and hydrochlorides of diamines reveal medium antimicrobial activity (d=14-20 mm).

Oxalates of tetrahydropyran ring containing secondary amines, which contain 4-fluorophenyl group in the 4-th position and 2-isopropyl substituent in the 2-nd position of the pyran ring reveal high antimicrobial activity (d=23-30 mm).