

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

4 (64)

ОКТАБРЬ – ДЕКАБРЬ 2018 г.
ИЗДАЕТСЯ С ОКТАБРЯ 2003 ГОДА
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ
2018

К. Д. ПРАЛИЕВ¹, Д. А. АБДАМБАЕВ^{1, 2}, У. М. ДАТХАЕВ²,
М. Т. ОМЫРЗАКОВ², Г. С. АХМЕТОВА¹

АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Республика Казахстан,
АО «Национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова»,
Алматы, Республика Казахстан

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АМИДОВ АДАМАНТАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Аннотация. В рамках настоящего исследования синтезированы амиды адамантанкарбонической кислоты ацилированием ряда циклических аминов: пиперидина, морфолина, фенилпиперазина и дифенилметилпиперазина адамантанкарбонилхлоридом по Шоттен-Бауману.

Актуальность исследований опирается на сведения из литературных данных. Обладая различными свойствами, амиды становятся новой группой лекарств, причем выявлено несколько функциональных действий, которые делают их весьма перспективными в разработке новых препаратов.

Реакцию проводили в абсолютном бензоле при охлаждении и соотношении амин: ацилирующий агент = 2:1. Получены комплексы включения соединений с β -циклодекстрином.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и ИК-, ЯМР- спектроскопии, индивидуальность – тонкослойной хроматографией.

Ключевые слова: амиды, адамантанкарбонилхлорид, пиперидин, морфолин, фенилпиперазин, дифенилметилпиперазин.

Несмотря на огромный ассортимент используемых лекарств и трудности при создании новых препаратов, актуальность исследований, нацеленных на разработку эффективных и качественных биологически активных веществ, на сегодняшний день неоспорима. Причины, которые побуждают заниматься данной проблемой, различны: ослабление иммунной системы человека, быстрое распространение опасных вирусных инфекций, ухудшение экологического состояния окружающей среды, а также резистентность опасных микроорганизмов к уже существующим лекарственным препаратам.

В связи с этим, одной из приоритетных задач синтетической органической химии является синтез новых соединений с оригинальной структурой, которые обладают комплексом прогнозируемых свойств. Поиск новых эффективных лекарственных веществ включает в себя приемы модификации уже существующих веществ с выраженными фармакологическими свойствами или создания абсолютно новых классов органических соединений. Введение в молекулу потенциального лекарственного вещества дополнительной фармакофорной группы может «привить» ему нужную биоактивность или даже уменьшить побочные свойства такие, как токсичность.

Данное научное исследование посвящено разработке методов синтеза нового поколения биологически активных веществ.

Амиды – производные оксокислот (как карбоновых, так и минеральных), формально являющиеся продуктами замещения гидроксильных групп -ОН кислотной функции на аминогруппу (незамещенную и замещенную); рассматриваются также как ацилпроизводные аминов. Соединения с одним, двумя или тремя ацильными заместителями у атома азота называются первичными, вторичными и третичными амидами, вторичные амиды именуется также имидами.

Амиды карбоновых кислот – карбоксамиды $\text{RCO-NR}^1\text{R}^2$ (где R^1 и R^2 – водород, ацил либо алкильный, арильный или другой углеводородный радикал) обычно именуется амидами. Они играют важную роль в природе [1]. Молекулы природных пептидов и белков построены из α -аминокислот с участием амидных групп – пептидных связей.

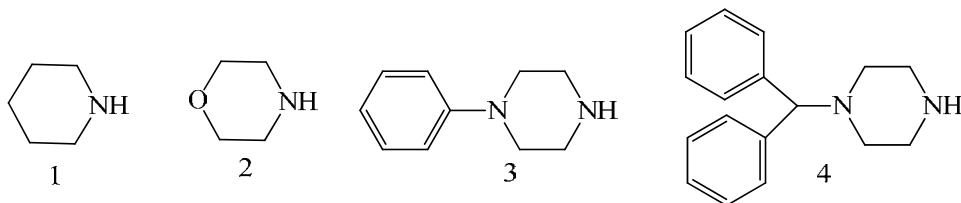
За прошлые два десятилетия биомедицинский интерес к N-алкиламидам чрезвычайно увеличился. Связь в амидах, имеется $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ в полипептидах и белках, которая называется пептидной. Из-за особенностей резонанса, связи амида плоские и относительно устойчивые, обладают частичными двойными связями и большим дипольным моментом.

Благодаря многим исследованиям стало ясно, что эти физиологически активные молекулы обладают широким функциональным спектром посредством многократных механизмов действия.

Амиды, таким образом, становится новой группой лекарств (как олигопептиды, -сахариды и -нуклеотиды), обладая различными свойствами. У амидов выявлено несколько функциональных действий, которые делают их весьма перспективными в разработке новых препаратов.

Среди производных амидов найдены вещества с противосудорожными [2], анальгетическими [3], противогрибковыми [4] и антибактериальными [5, 6] свойствами.

Циклическими аминами, вовлеченными в реакцию Шоттен-Баумана определены пиперидин (1), морфолин (2), фенилпиперазин (3), дифенилметилпиперазин (4):



Пиперидин (1) впервые выделен из перца. Пиперидиновый фрагмент является составной частью большого количества алкалоидов. Так, пиперидиновый цикл входит в состав алкалоида кониина, содержащегося в болиголове пятнистом, в состав пиперина, который придаёт жгучий вкус черному перцу. Также в *Solenopsin* токсине Огненных муравьёв. Пиперидин

широко используется в качестве растворителя, катализатора, строительного блока для фармацевтических препаратов. Например: пароксетин, рisperидон, метилфенидат, тиоридазин, галоперидол, дроперидол. Пиперидин (1) является биологически активным веществом, постоянно присутствующим в организме животных и человека. В организме позвоночных он синтезируется из диаминомонокарбоновой кислоты лизина через стадию образования пипеколиновой кислоты [7-9].

Морфолин (2) ингибирует ферменты, участвующие в биосинтезе стеролов в клетке гриба δ -14-редуктазу и δ -7,8-изомеразу, уменьшает содержание эргостерола, способствует накоплению аномальных неплоскостных стереоизомеров стеролов, нарушая структуру клеточной мембраны гриба. Морфолины в зависимости от концентрации могут оказывать фунгистатическое или фунгицидное действие, обусловленное нарушением образования клеточной мембраны гриба. Стоит отметить, что морфолин широко используется в органическом синтезе, в частности, в производстве антибиотика *linezolid* и противоракового препарата *gefitinib (Iressa)*.

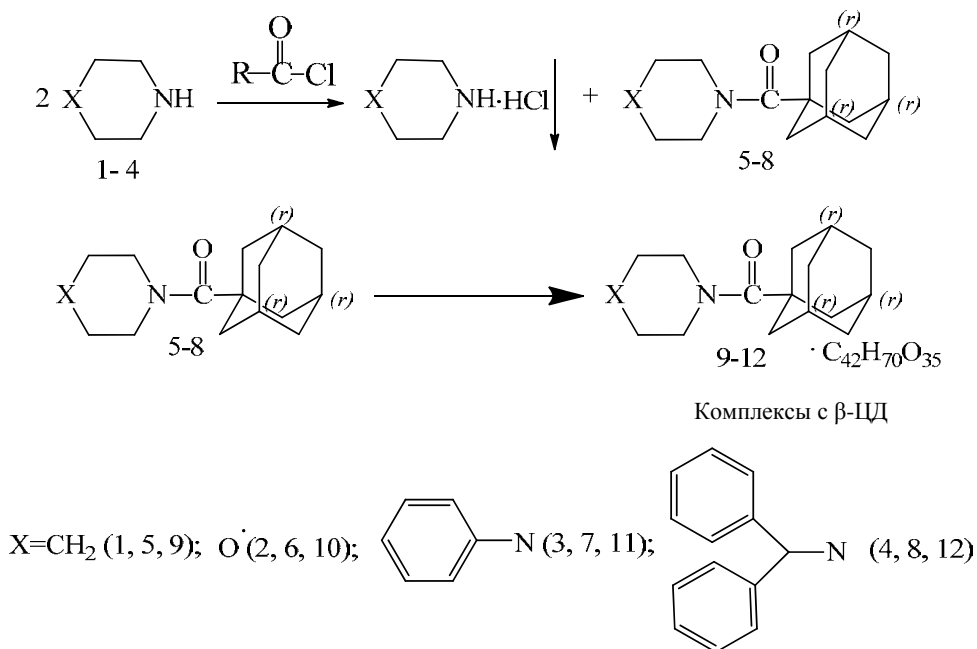
Фенилпиперазины (3) – химический класс антидепрессантов, которые обладают выраженной избирательностью действия, причем наиболее мощным фармакологическим эффектом этих препаратов является блокада рецепторов 5HT_{2A}. Другие антидепрессивные средства такие, как фенилпиперазин (нефазодон) или тразодон (дезирел), несмотря на отсутствие побочных эффектов, не столь широко применяются для профилактики мигрени. Антидепрессанты, как, впрочем, и бета-адреноблокаторы, эффективны при мигрени (или головной боли напряжения), сопровождающейся психогенными вегетативно-сосудистыми кризами (паническими атаками). Из литературных исследований, полученных канадскими учеными в 1968 г., 1-(циклопропанкарбонил)-4-фенилпиперазин [10] обладает гипертензивными свойствами, а также оказывает благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

В продолжении работ по синтезу биологически активных амидов [11] в рамках настоящей работы получены амиды адамантанкарбоновой кислоты.

Известно, что производные адамантана проявляют биоактивность, которая включает противовирусные [12-14], антибактериальные [15-17], противовоспалительные активности [18,19], ингибирование центральной нервной системы 11 β -HSD1 [20,21].

С целью синтетической сборки фармакофорных структурных фрагментов, придающих молекуле заданный тип биоактивности, проведена целенаправленная модификация, позволяющая объединить в одну молекулу такие фармакофорные группы, как адамантановый и пиперидиновый, морфолиновый, фенилпиперазиновый и дифенилметилпиперазиновый фрагменты, что, очевидно, может привести к новым потенциально биологически активным соединениям. С этой целью нами проведено ацилирование пиперидина (1), морфолина (2), фенилпиперазина (3), дифенилметилпиперазина (4) с адамантанкарбонилхлоридами по Шоттен-Бауману. Реакцию проводили в

абсолютном бензоле при охлаждении. Амин : ацилирующий агент взяты в соотношении 2:1.



Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Контроль за ходом реакции проводили по ТСХ. Выпавший осадок гидрохлоридов исходных аминов отфильтровывали, маточник упаривали досуха, остаток представляет собой целевые продукты реакции – амиды карбоновых кислот (5-8).

Синтезированные амиды выделены, очищены и охарактеризованы на основании данных ИК, ЯМР¹³C- спектроскопии, индивидуальность – тонко-слойной хроматографией. Выходы, данные R_f, элементного микроанализа и ИК спектроскопии представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Выход, R_f, данные микроанализа и ИК спектроскопии амидов (5-8)

Соединение	Выход, %	R _f , *элюент	Т.пл., °С	ИК спектр ν , см ⁻¹		Брутто формула
				C=O	C-H	
5	61,0	0,87	90-91	2899,0	1615,8	C ₁₆ H ₂₅ NO
6	78,74	0,86	119-120	2903,5	1628,1	C ₁₅ H ₂₃ NO ₂
7	76,38	0,78	132-133	2903,1	1613,3	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O
8	71,88	0,78	145-147	2905,4	1628,0	C ₂₉ H ₃₈ N ₂ O
*Элюент: бензол : диоксан = 3 : 2.						

В ИК-спектрах амидов (5-8) исчезает полоса поглощения N-H при 3500-3300 см⁻¹, наблюдается интенсивная полоса поглощения карбонила амидной группы (C=O) в области 1613-1628 см⁻¹, а также полоса поглощения в области 2899-2905 см⁻¹, которая свидетельствует о валентных колебаниях насыщенной метиленовой группы. С целью изучения биологической активности синтезированы комплексы включения амидов с β-циклодекстрином.

В спектре ЯМР¹³ С целевых амидов адамантанкарбоновой кислоты (таблица 2) наблюдается наличие синглетных сигналов карбонила амидной группы наблюдается при 175,53-175,92 м.д. (таблица 2).

Таблица 2 – Значения химических сдвигов атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³С амидов (5-8)

Со-единение	Химические сдвиги (CDCl ₃), δ, м.д.							
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Адамантил	C=O	C-Ph
5	46,48	26,41	24,86	26,41	46,48	C ₉ 41,72; C _{10,18,17} 39,11; C _{11,13,15} 28,61; C _{12,14,16} 36,75;	175,53	–
6	46,21	26,57	–	24,33	46,12	C ₉ 41,83; C _{10,18,17} 39,17; C _{11,13,15} 28,56; C _{12,14,16} 36,71;	175,68	–
7	50,08	45,10	–	45,10	50,08	C ₁₅ 41,76; C _{16,23,24} 39,19; C _{17,19,21} 28,55; C _{18,22,20} 36,72;	175,87	C ₉ 150,59; C _{8,12} 116,70; C _{9,11} 129,39; C ₁₀ 120,95;
8	52,47	45,49	–	45,49	52,47	C ₂₂ 41,69; C _{23,30,31} 39,09; C _{24,26,28} 28,49; C _{25,27,29} 36,67;	175,77	дифенил C _{8,16} 142,46; C _{9,13,17,21} 127,96; C _{10,12,18,20} 128,73; C _{11,19} 127,23;

Синтезированные амиды представляют кристаллические соединения, на основе изучения антимикробной и фунгицидной активности *in vitro* в отношении музейных тест-штаммов. Было показано, что все амиды адамантанкарбоновой кислоты подавляли рост культур *S.albicans* ATCC 10231, тем самым установлена их фунгицидная активность.

Экспериментальная химическая часть

Ход реакции и индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на оксиде алюминия III степени активности, с проявлением пятен парами йода. ИК-спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5700» в тонком слое между пластинками KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре JNM-ECA400 фирмы «JEOL» (400 и 100.8 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт – ГМДС.

1-(4-адамантанкарбониламид)пиперидина (5). В двухгорлую круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой помещают 1 г (0,0117 моль) пиперидина в 20 мл абсолютного бензола. К данному раствору при помощи делительной воронки прикапывают 1,17 г (0,0059 моль) адамантанкарбонилхлорида, предварительно растворенного в 20 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролируют по ТСХ. Наблюдается интенсивное образование белого осадка гидрохлорида пиперидина, который по окончании реакции отфильтровывается на воронке Шотта, а маточный раствор концентрируется на ротормном испарителе под вакуумом водоструйного насоса. Маслообразный остаток при стоянии кристаллизуется. Получают 0,61 г (61 % от теоретического) 1-(4-адамантанкарбониламид)пиперидина (5) в виде белых кристаллов с т.пл. 90-91 °С, R_f 0,87 (Al_2O_3 , элюент – бензол:диоксан-3:2).

Комплекс с β -циклодекстрином адамантанкарбониламид пиперидина (9). Смешивают горячие растворы 0,2 г (0,00081 моль) 1-(4-адамантанкарбонил-амид)пиперидина в 10 мл этилового спирта и 0,92 г (0,00081 моль) β -циклодекстрина в 30 мл дистиллированной воды. Смесь помещают в сушильный шкаф, выпаривают этанол и воду при 50-55 °С, получают 0,97 г комплекса включения адамантанкарбониламид пиперидина (9) с β -циклодекстрином.

1-(4-адамантанкарбониламид)морфолина (6). В круглодонную, двугорлую колбу объемом 100 мл, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой помещают 1 г (0,0115 моль) морфолина в 20 мл абсолютного бензола и прикапывают медленно при охлаждении раствор 1,13 г (0,0057 моль) адамантанкарбонилхлорида, предварительно растворенного в 20 мл абсолютного бензола. Наблюдается разогревание реакционной смеси и интенсивное образование белого осадка. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывается на воронке Шотта, маточный раствор концентрируется на ротормном испарителе. Получают 1,27 г (78,74 % от теоретического) 1-(адамантанкарбониламид)-морфолина (6) в виде белых кристаллов с т.пл. 119-120°С, R_f 0,86 (элюент – бензол-диоксан – 3:2).

Комплекс с β -циклодекстрином адамантанкарбониламид морфолина (10). Смешивают горячие растворы 0,2 г (0,00080 моль) 1-(4-адамантанкарбониламид)морфолина в 10 мл этилового спирта и 0,91 г (0,00080 моль) β -циклодекстрина в 30 мл дистиллированной воды. Смесь помещают в сушильный шкаф, выпаривают этанол и воду при 50-55 °С, получают 1,0 г комплекса включения адамантанкарбониламид морфолина (10) с β -циклодекстрином.

1-(4-адамантанкарбониламид)фенилтиперазина (7). В двухгорлую круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой помещают 1,5 г

(0,00925 моль) фенилпиперазина в 20 мл абсолютного бензола. К данному раствору при помощи делительной воронки прикапывают раствор 0,92 г (0,00462 моль) адамантанкарбонилхлорида, предварительно растворенного в 30 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Ход реакции контролируют по ТСХ. Наблюдается интенсивное образование белого осадка гидрохлорида фенилпиперазина, который по окончании реакции отфильтровывается на воронке Шотта, а маточный раствор концентрируется на роторном испарителе под вакуумом водоструйного насоса. Получают 1,96 г (76,38 от теоретического) 1-(4-адамантанкарбониламид)фенилпиперазина (7) в виде белых кристаллов с т.пл. 132-133⁰С, R_f 0,78 (Al₂O₃, элюент – бензол:диоксан-4:1).

Комплекс с β-циклодекстрином адамантанкарбониламид фенилпиперазина (11). Смешивают горячие растворы 0,57 г (0,00176 моль) 1-(4-адамантан-карбониламид)фенилпиперазина в 15 мл этилового спирта и 1,99 г (0,00175 моль) β-циклодекстрина в 40 мл дистиллированной воды. Смесь помещают в сушильный шкаф, выпаривают этанол и воду при 50-55⁰С, получают 2,04 г комплекса включения адамантанкарбониламид фенилпиперазина (11) с β-циклодекстрином.

1-(4-адамантанкарбониламид)дифенилметилпиперазина (8). В двухгорлую круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой помещают 1,0 г (0,00373 моль) дифенилметилпиперазина в 20 мл абсолютного бензола. К данному раствору при помощи делительной воронки прикапывают раствор 0,37 г (0,00186 моль) адамантанкарбонилхлорида, предварительно растворенного в 30 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Ход реакции контролируют по ТСХ. Наблюдается интенсивное образование белого осадка гидрохлорида дифенилметилпиперазина, который по окончании реакции отфильтровывается на воронке Шотта, а маточный раствор концентрируется на роторном испарителе под вакуумом водоструйного насоса. Получают 1,15 г (71,88 от теоретического) 1-(4-адамантанкарбониламид)дифенилметилпиперазина (8) в виде белых кристаллов с т.пл. 145-147⁰С, R_f 0,78 (Al₂O₃, элюент – бензол:диоксан-4:1).

Комплекс с β-циклодекстрином адамантанкарбониламид дифенилметил-пиперазина (12). Смешивают горячие растворы 0,2 г (0,00046 моль) 1-(4-адамантан-карбониламид)дифенилметилпиперазина в 10 мл этилового спирта и 0,53 г (0,00047 моль) β-циклодекстрина в 30 мл дистиллированной воды. Смесь помещают в сушильный шкаф, выпаривают этанол и воду при 50-55⁰С, получают 0,76 г комплекса включения адамантанкарбониламид дифенилметилпиперазина (12) с β-циклодекстрином.

The work has been performed within the frames of the grant financing of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan No. AP05131065.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Электронный ресурс: <https://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/328>. (27.11.17)
- [2] Siddiqui N., Alam M.S., Ahsan W. Synthesis, anticonvulsant and toxicity evaluation of 2-(1H-indol-3-yl)acetyl-N(substituted phenyl)hydrazine carbothioamides and their related heterocyclic derivatives // *Acta Pharma*. 2008. Vol. 58. P. 445-454.
- [3] Galewicz-Walesa K., Pachuta-Stec A. The synthesis and properties of N-substituted amides of 1-(5-methylthio-1,2,4-triazol-3-yl)-cyclohexane-2-carboxylic acid// *Medical Academy in Lublin*. 2003. Vol. 9. P. 118-125.
- [4] Hegab M.I., AbdelFattah A.M., Yousef N.M. Synthesis, X-ray structure and Pharmacological activity of some 6,6-disubstituted chromeno[4,3-b] and chromeno-[3,4-c]-quinolines // *Chemistry in Life Sciences*. 2007. Vol. 340(8). P. 396-399.
- [5] Kushwaha N., Saini R.K., Kushwaha S.K.S. Synthesis of some amide derivatives and their biological activity // *International Journal of ChemTech Research*. 2011. Vol. 3. P. 203-209.
- [6] Firdaus, Husain D., Naid T., Soekamto N., Sumarna S., Islam M.F. Synthesis of piperidine and morpholine amides of ferrulic acid and their bioactivity against P-388 Leukemia cells // *International Journal of ChemTech Research*. 2017. Vol. 10. P. 27-33.
- [7] Chang G.F. // *Biochem. Biophys. Res. Commun*-1976. Vol. 69. P.174-180.
- [8] Alm B.// *Psychopharmacology*. 1976. Vol. 50. P. 301-304.
- [9] Drucker-Colin R.R., Glacobini E. // *Brain Res*. 1975. Vol. 85. P. 186-189.
- [10] Fried F., Prasad R.N., Gauner A.P. // *J. Med. Chem*. 1967. Vol. 11. P. 1144-1150.
- [11] Ахметова Г.С., Оспанова С.И., Султанова Д.А., Ю В.К., Садырбаева Ф.М., Пралиев К.Д. Синтез новых амидов циклопропанкарбоновой кислоты // *Известия научно-технического общества «КАХАК»*. – 2016. – № 4(55). – С. 24-30.
- [12] Моисеев И.К., Коньков С.А., Овчинников К.А. и др. Синтез и противовирусная активность новых производных адамантанового ряда // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2011. – Т. 45, № 10. – С. 9-13.
- [13] Шибнев В.А., Гараев Т.М., Финогенова М.П. и др. Некоторые пути преодоления резистентности вирусов гриппа А к препаратам адамантанового ряда // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2012. – Т. 46, № 1. – С. 3-7.
- [14] Danilenko G.I., Votyakov V.I., Andreeva O.T., Shashikhina M.N., Timofeeva M.M., Denisova L.V., Boreko E.I., Novikova M.I. Synthesis and biological activity of adamantane derivatives. V. Virus-inhibiting effect of arylamides of adamantanecarboxylic acids // *Khim. Farm. Zh*. 1976. Vol. 10. P. 60-62; *Chem. Abstr*. 1977. Vol. 86. P. 120855.
- [15] Hassan G.S., El-Emam A.A., Gad L.M., Barghash E.A.M. Synthesis, antimicrobial and antiviral testing of some new 1-adamantyl analogues // *Saudi Pharm. J*. 2010. Vol. 18. P. 123-128.
- [16] Hassan G.S., El-Emam A.A., Gad L.M., Barghash A.M. Synthesis, antimicrobial and antiviral testing of some new 1-adamantyl analogues // *Saudi Pharm. J*. 2010. Vol. 18. P. 123-128.
- [17] Kolocouris N., Kolocouris A., Foscolos G.B. et al. Synthesis and Antiviral Activity Evaluation of Some New Aminoadamantane Derivatives. 2 // *J. Med. Chem*. 1996. Vol. 39. P. 3307.
- [18] Шадриков В.А., Головин Е.В., Ширяев В.А., Баймуратов М.Р., Рыбаков В.Б., Климочкин Ю.Н. Синтез адамантилсодержащих фенилпиперидинов // *ХГС*. 2015. Т. 51, № 10. С. 891-898.
- [19] Zhu X.-h., Sun J., Wang Sh., Bu W., Yao M.-n., Gao K., Song Y., Zhao J.-y., Lu Ch.-t., Zhang E.-h., Yang Zh.-f., Wen A.-d. Synthesis, crystal structure, superoxide scavenging activity, anticancer and docking studies of novel adamantyl nitroxide derivatives // *J. of Molec. Struc*. 2016. Vol. 1108. P. 611-617.
- [20] Yeh V.S.C., Patel J.R., Yong H., Kurukulasuriya R., Fung S., Monzon K. et al. Synthesis and biological evaluation of heterocycle containing adamantane 11 β -HSD1 inhibitors // *Bioorg. Med.Chem.Lett*. 2006. Vol. 16. P. 5414-5419.
- [21] O'Brien-Brown J., Jackson A., Reekie T.A., Barron M.L., Werry E.L., Schiavini P., McDonnell M., Munoz L., Wilkinson Sh., Noll B., Wang Sh., Kassiou M. Discovery and Pharmacological Evaluation of a Novel Series of Adamantyl Cyanoguanidines as P2X7 Receptor Antagonists // *Eur. J. Med. Chem*. 2017. Vol. 21, N 130. P. 433-439.

REFERENCES

- [1] Jelektronnyj resurs: <https://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/328>. (27.11.17)
- [2] Siddiqui N., Alam M.S., Ahsan W. Synthesis, anticonvulsant and toxicity evaluation of 2-(1H-indol-3-yl)acetyl-N(substituted phenyl)hydrazine carbothioamides and their related heterocyclic derivatives // Acta Pharma. 2008. Vol. 58. P. 445-454.
- [3] Galewicz-Walesa K., Pachuta-Stec A. The synthesis and properties of N-substituted amides of 1-(5-methylthio-1,2,4-triazol-3-yl)-cyclohexane-2-carboxylic acid// Medical Academy in Lublin. 2003. Vol. 9. P. 118-125.
- [4] Hegab M.I., Abdel Fattah A.M., Yousef N.M. Synthesis, X-ray structure and Pharmacological activity of some 6,6-disubstituted chromeno[4,3-b] and chromeno-[3,4-c]-quinolines // Chemistry in Life Sciences. 2007. Vol. 340(8). P. 396-399.
- [5] Kushwaha N., Saini R.K., Kushwaha S.K.S. Synthesis of some amide derivatives and their biological activity // International Journal of ChemTech Research. 2011. Vol. 3. P. 203-209.
- [6] Firdaus, Husain D., Naid T., Soekamto N., Sumarna S., Islam M.F. Synthesis of piperidine and morpholine amides of ferrulic acid and their bioactivity against P-388 Leukemia cells // International Journal of ChemTech Research. 2017. Vol. 10. P. 27-33.
- [7] Chang G.F. // Biochem. Biophys. Res. Commun-1976. Vol. 69. P.174-180.
- [8] Alm B.// Psychopharmacology. 1976. Vol. 50. P. 301-304.
- [9] Drucker-Colin R.R., Glacobi E. // Brain Res. 1975. Vol. 85. P. 186-189.
- [10] Fried F., Prasad R.N., Gauner A.P. // J. Med. Chem. 1967. Vol. 11. P. 1144-1150.
- [11] Ahmetova G.S., Ospanova S.I., Sultanova D.A., Ju V.K., Sadyrbaeva F.M., Praliev K.D. Sintez novyh amidov ciklopropankarbonovoj kisloty // Izvestija nauchno-tehnicheskogo obshhestva «KAHAK». 2016. N 4(55). P. 24-30.
- [12] Moiseev I.K., Kon'kov S.A., Ovchinnikov K.A. i dr. Sintez i protivovirusnaja aktivnost' novyh proizvodnyh adamantanovogo rjada // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2011. Vol. 45, N 10. P. 9-13.
- [13] Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P. i dr. Nekotorye puti preodolenija rezistentnosti virusov grippa A k preparatam adamantanovogo rjada // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2012. Vol. 46, N 1. P. 3-7.
- [14] Danilenko G.I., Votyakov V.I., Andreeva O.T., Shashikhina M.N., Timofeeva M.M., Denisova L.V., Boreko E.I., Novikova M.I. Synthesis and biological activity of adamantane derivatives. V. Virus-inhibiting effect of arylamides of adamantanecarboxylic acids // Khim. Farm. Zh. 1976. Vol. 10. P. 60-62; Chem. Abstr. 1977. Vol. 86. P. 120855.
- [15] Hassan G.S., El-Emam A.A., Gad L.M., Barghash E.A.M. Synthesis, antimicrobial and antiviral testing of some new 1-adamantyl analogues // Saudi Pharm. J. 2010. Vol. 18. P. 123-128.
- [16] Hassan G.S., El-Emam A.A., Gad L.M., Barghash A.M. Synthesis, antimicrobial and antiviral testing of some new 1-adamantyl analogues // Saudi Pharm. J. 2010. Vol. 18. P. 123-128.
- [17] Kolocouris N., Kolocouris A., Foscolos G.B. et al. Synthesis and Antiviral Activity Evaluation of Some New Aminoadamantane Derivatives. 2 // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39. P. 3307.
- [18] Shadrikova V.A., Golovin E.V., Shirjaev V.A., Bajmuratov M.R., Rybakov V.B., Klimochkin Ju.N. Sintez adamantilsoderzhashhih fenilpiperidinov // HGS. 2015. Vol. 51, N 10. P. 891-898.
- [19] Zhu X.-h., Sun J., Wang Sh., Bu W., Yao M.-n., Gao K., Song Y., Zhao J.-y., Lu Ch.-t., Zhang E.-h., Yang Zh.-f., Wen A.-d. Synthesis, crystal structure, superoxide scavenging activity, anticancer and docking studies of novel adamantyl nitroxide derivatives // J. of Molec. Struc. 2016. Vol. 1108. P. 611-617.
- [20] Yeh V.S.C., Patel J.R., Yong H., Kurukulasuriya R., Fung S., Monzon K. et al. Synthesis and biological evaluation of heterocycle containing adamantane 11 β -HSD1 inhibitors // Bioorg. Med. Chem.Lett. 2006. Vol. 16. P. 5414-5419.
- [21] O'Brien-Brown J., Jackson A., Reekie T.A., Barron M.L., Werry E.L., Schiavini P., McDonnell M., Munoz L., Wilkinson Sh., Noll B., Wang Sh., Kassiou M. Discovery and Pharmacological Evaluation of a Novel Series of Adamantyl Cyanoguanidines as P2X7 Receptor Antagonists // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 21, N 130. P. 433-439.

Резюме

*К. Д. Пралиев, Д. А. Абдамбаев,
У. М. Датхаев, М. Т. Омырзаков, Г. С. Ахметова*

АДАМАНТАНКАРБОНҚЫШҚЫЛЫНЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ АМИДТЕРІНІҢ СИНТЕЗІ

Осы зерттеудің аясында циклді аминдердің пиперидин, морфолин, фенилпиперазин және дифенилметилпиперазин қатарын адамантанкарбонилхлоридпен Шоттен-Бауман бойынша ацилирлеу арқылы адамантанкарбонқышқылының амидтері синтезделді.

Реакция абсолюттік бензолда салқындату арқылы жүзеге асырылды. Амин:ацилирлеуші агент қатынасы 2:1 алынды.

Синтезделген қосылыстардың құрамы мен құрылысы элементтік сараптама және ИҚ, ЯМР спектроскопия, ал жекешелігі - жұқа қабатты хроматография әдісімен дәлелденді.

Түйін сөздер: амидтер, адамантанкарбонилхлорид, пиперидин, морфолин, фенилпиперазин, дифенилметилпиперазин.

Summary

*K. D. Praliyev, D. A. Abdambayev,
U. M. Datkhayev, M. T. Omyrzakov, G. S. Akhmetova*

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE AMIDES OF ADAMANTAN CARBOXYLIC ACID

Within of this study, amides of adamantanecarboxylic acid were synthesized by acylation of a number of cyclic amines: piperidine, morpholine, phenylpiperazine and diphenylmethyl piperazine under the conditions of the Schotten-Baumann reaction.

The reaction was carried out in absolute benzene with cooling and the ratio amine: acylating agent = 2: 1.

The composition and structure of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis and IR, NMR spectroscopy, individuality - by thin-layer chromatography.

Key words: amides, adamantanecarbonyl chloride, piperidine, morpholine, thiomorpholine, phenylpiperazine, diphenylmethyl piperazine