

УДК 547.822.3 : 547.514 : 547.78 : 547.811 : 547.818

© 1991 г.

СИНТЕЗ СПИРО[ПИПЕРИДИН-4,С_n'-ГЕТЕРО(КАРБО)ЦИКЛОВ]*Куроян Р. А.*

Систематизированы и обобщены данные о методах синтеза азотсодержащих спирогетероциклических соединений, в которых кольцо пиперидина в четвертом положении сочленено с различными карбо- и гетероциклами, отмечены их биологические свойства.

Библиография – 250 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	2633
II. Азаспираны, в которых кольцо пиперидина спироисвязано в четвертом положении с карбо- и гетероциклами	2634
III. Азаспираны, в которых кольцо пиперидина спироисвязано в четвертом положении с конденсированными гетероциклами	2649

I. ВВЕДЕНИЕ

В последние годы уделяется значительное внимание разработке методов синтеза и выявлению биологических свойств спирогетероциклических соединений, в особенности азотсодержащих. Интенсивность этих исследований значительно возросла после сообщения о выделении из шкурок древесных лягушек *Dendrobates histrionicus* биогенного амина, названного гистрионикотоксином [1]. Это соединение, строение и абсолютная конфигурация которого определены рентгеноструктурным анализом, является производным 1-азаспиро[5,5]ундекан-8-ола, который содержит высоконепредельные группы во втором и седьмом положениях. Впоследствии из вида *Dendrobates* выделены больше десяти 1-азаспиро[5,5]ундеканов [2–5], содержащих различные непредельные группы в тех же положениях. Способность гистрионикотоксина тормозить передачу нервных импульсов, после активации ацетилхолином [1, 6, 7] и трудность его выделения в достаточных количествах из природных источников сделали заманчивым получение гистрионикотоксина и его гидрированных в различной степени производных синтетическим путем.

Рациемический октагидрогистрионикотоксин получен несколькими синтетическими путями, но сам гистрионикотоксин по настоящее время не поддается синтетическим усилиям, что обусловлено наличием лабильных непредельных групп. Проведенные в этом направлении работы обобщены в обзоре [8], опубликованном в 1982 г., но до настоящего времени разрабатываются новые нестереоселективные и стереоселективные синтетические методы получения гистрионикотоксина, гидрированного в различной степени [9, 10]. Интерес к этому биогенному амину обусловлен еще и тем, что биологическая активность гистрионикотоксина не полностью связана с ненасыщенностью боковых цепей, так как пергидрогистрионикотоксин-2-амил-7-бутил-1-азаспиро[5,5]ундекан-8-ол обладает биологической актив-

ностью, сходной с активностью гистрионикотоксина. Значительные успехи достигнуты по разработке нестереоселективных и стереоселективных синтетических методов получения различных производных 1-азаспиро[5,5]-ундеканов [11–25].

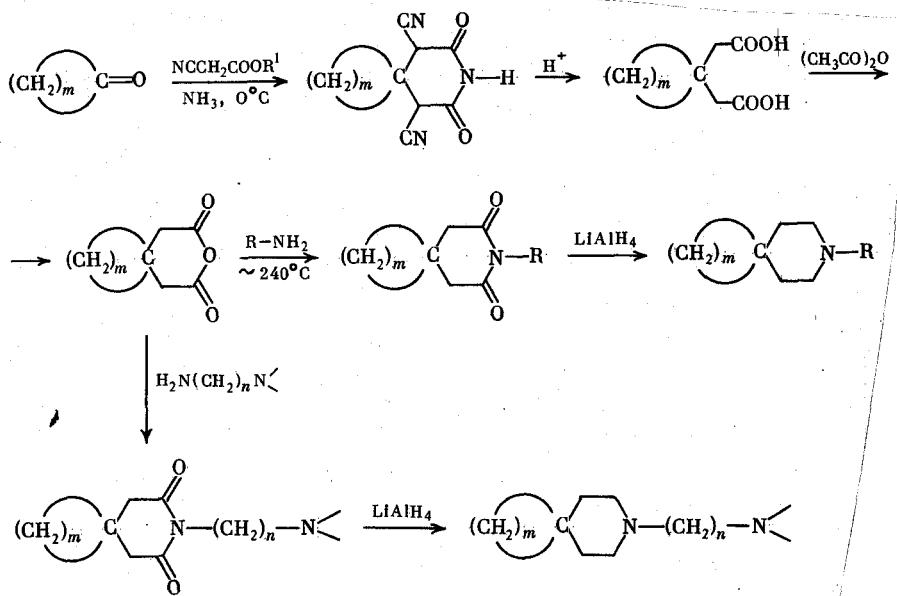
В начале восьмидесятых годов Юнусов с соавт. [26, 27] из *Nitraria Schoberi*, *Nitraria sibirica* и *Nitraria sibirica Pall* выделили алкалоиды, названные нитрамином, изонитрамином и сибирином соответственно, которые имеют скелет 2-азаспиро[5,5]ундекана, причем нитрамин и изонитрамин отличаются конфигурацией асимметрического центра С(7). Биологические свойства отмеченных алкалоидов неизвестны, но опубликованы работы о нестереоселективных и стереоселективных методах синтеза нитрамина, изонитрамина и сибирина [28–34].

В настоящее время известны не содержащие атом азота спироциклические соединения, выделенные из природных источников растительного и животного происхождения. Так, компоненты ферамонного комплекса маслинной мухи *Dacus Oljae* имеют скелет 1,7-диоксаспиро[5,5]ундекана [35]. Несмотря на то что выделенные из природных источников соединения спиранового ряда немногочисленны, этого достаточно, чтобы утверждать, что спирогетероциклическим соединениям отведена определенная биологическая роль. По-видимому, по этой причине ведутся интенсивные исследования как по синтезу аналогов алкалоидов и биогенных аминов спиранового ряда, так и разрабатываются методы синтеза новых спирогетероциклических оснований. Они обладают широким спектром биологического действия, а некоторые из них нашли применение в практической медицине, в частности, как психотропные средства [36–38].

В области синтеза спирогетероциклических соединений и изучения их химических и биологических свойств выполнены многочисленные работы, которые невозможно обобщить в одном обзоре. Целью настоящего обзора является рассмотрение методов синтеза и биологических свойств азотсодержащих спирогетероциклических соединений, в которых пиперидиновое кольцо в четвертом положении сочленено с различными карбо- и гетероциклами, однако работа не претендует на исчерпывающее освещение всех публикаций. Одна из задач автора – заинтересовать указанной проблемой химиков, работающих в области создания лекарственных препаратов для практической медицины.

II. АЗАСПИРАНЫ, В КОТОРЫХ КОЛЬЦО ПИПЕРИДИНА СПИРОСВЯЗАНО В ЧЕТВЕРТОМ ПОЛОЖЕНИИ С КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

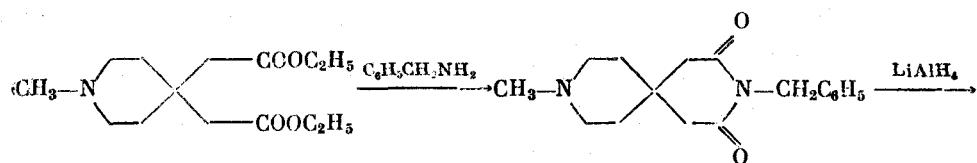
Исследования по разработке методов синтеза и выявлению биологических свойств спироциклических соединений, в том числе и азаспиранов, были начаты в шестидесятых годах. Один из основных методов синтеза азаспиранов, в которых пиперидиновое кольцо в четвертом положении сочленено с различными карбо- и гетероциклами, основан на использовании гем-дизамещенных диуксусных кислот какого-либо карбоцикла или гетероцикла в качестве промежуточного соединения. Метод получения гем-дизамещенных диуксусных кислот известен давно и основан на взаимодействии какого-либо кетона с этиловым эфиром циануксусной кислоты в мягких условиях, в этаноле, насыщенном амиаком, в результате чего получается так называемый имид Гуарески, который впоследствии подвергают гидролизу [39]. При взаимодействии ангидридов гем-дизамещенных диуксусных кислот карбо- и гетероциклов самого различного строения с многочисленными аминами и диаминами были получены в достаточно большом количестве имиды, которые подвергались гидридному восстановлению по следующей схеме [40–57].

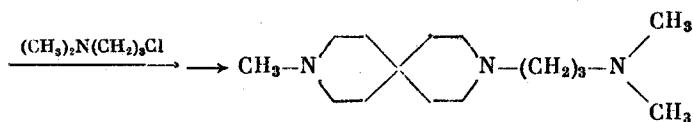
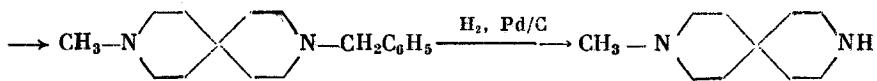


R = H, алкил, изоалкил, арил; n = 2,3; m = 2-7.

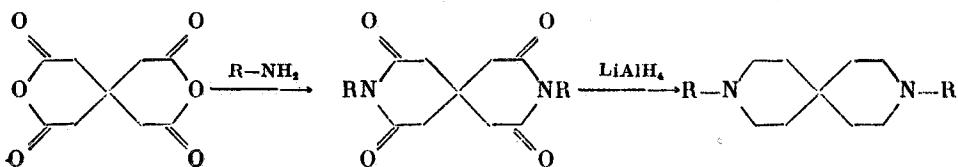
В зависимости от структуры заместителя у атома азота в спироцикле, а также спиро связанным с пиперидиновым циклом кольца 3-азаспироаны и их соли являются веществами, действующими на ЦНС [40-43, 46-49, 55, 57], болеутоляющими средствами [41], проявляют антигипертензивную [41-43, 45-47], антигистаминную [48], противомикробную и антибактериальную активности [40, 41], подавляют рост опухолевых клеток [52-54]. При осуществлении синтеза 3-азаспироанов в некоторых случаях ограничиваются получением 2,4-диона, которые также проявляют ценные биологические свойства. Показано, что соединения такого типа проявляют antimикробные [58, 59] и особенно психотропные свойства [60-63].

Описанный выше метод получения 3-азаспироанов применен также к 1-метил-4-оксониперидину, что позволяет связать два пиперидиновых цикла в четвертом положении, получая спиро соединение. По приведенной схеме из 1-метилипиперидин-4,4-дикусусной кислоты получен не ангидрид, а диэфир, который при взаимодействии с бензиламином переведен в соответствующий имид, который в свою очередь путем гидридного восстановления превращен в 3-бензил-9-метил-3,9-диазаспиро[5,5]ундекан. Гидрирование последнего над палладием, осажденным на угле, дало возможность перейти к вторичному атому азота в азаспироане, на основе которого, в частности, синтезирован 3,9-диазаспироан, содержащий γ-диметиламинопропильную группу, являющийся промежуточным продуктом получения фармакологически активных препаратов [64, 65].

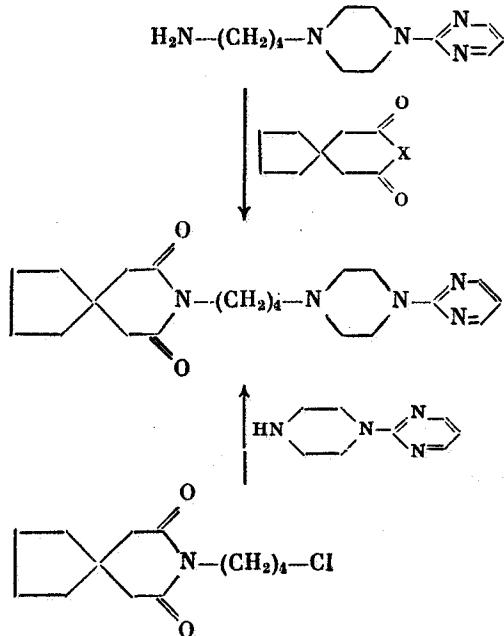




Разработан альтернативный метод получения 3,9-диазаспираанов, при этом в качестве исходного соединения используется метантетрауксусная кислота, диангидрид которой подвергается взаимодействию с первичными аминами и последующему гидридовому восстановлению [64].

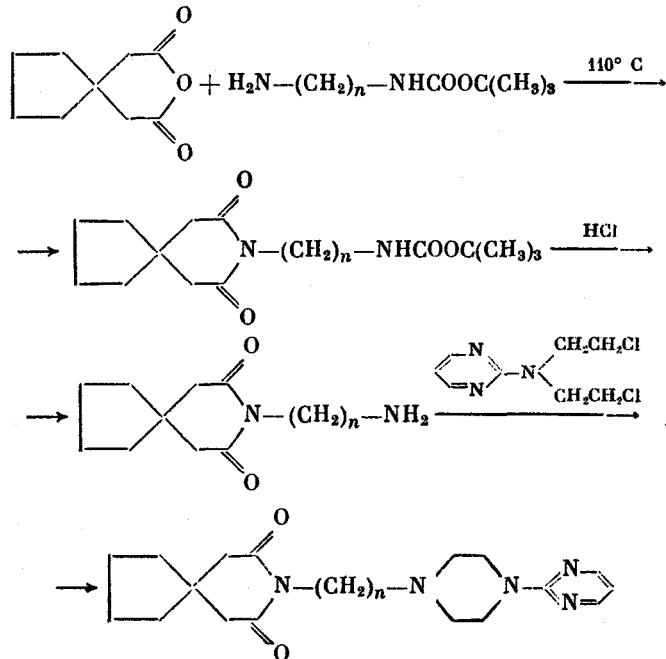


Преимущество предыдущего метода по отношению к последнему в том, что дает возможность у двух атомов азота, входящих в спироцикл, иметь различные заместители. Одно из производных 3-азаспираанов — 8-[4-[4-(2-пиримидинил)-1-пiperазинил]бутил]8-азаспиро[4,5]декан-7,9-дион проявляет нейролептические свойства и применяется в медицинской практике под названием буспирон [66]. Первоначальный метод получения буспирона основан на взаимодействии ангидрида 3,3-тетраметиленглутаровой кислоты или ее имида с 1-(4-амиnobутил)-4-(2-пиримидинил)пiperазином в среде пиридина или взаимодействием N-(4-хлорбутил)-3,3-тетраметиленглутаримида с N-(2-пиримидинил)пiperазином в среде бутанола [67, 68].



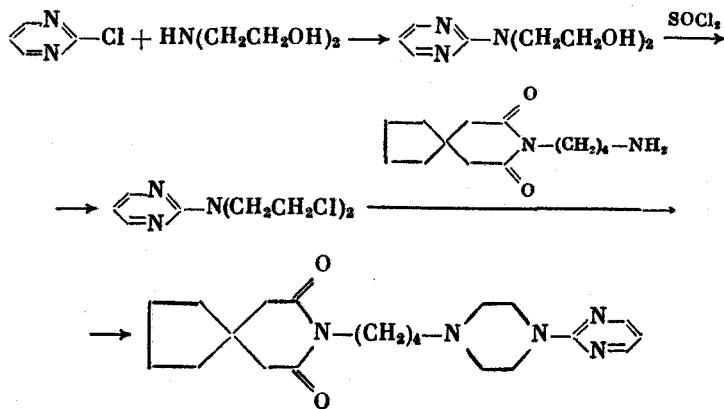
X=O, NH.

В последние годы разработаны различные методы получения буспирона и его аналогов. Так, взаимодействием ангидрида 3,3-тетраметиленглутаровой кислоты с N- ω -аминоалкил-O-третбутилкарбаматом получают новый карбамат, который, подвергнув избирательному гидролизу, превращают в N- ω -(аминоалкил)-3,3-тетраметиленглутаримид. При взаимодействии последнего с 2-(бис-(2-хлорэтил)амино)пиrimидином получают конечное соединение с высоким выходом по следующей схеме [69].



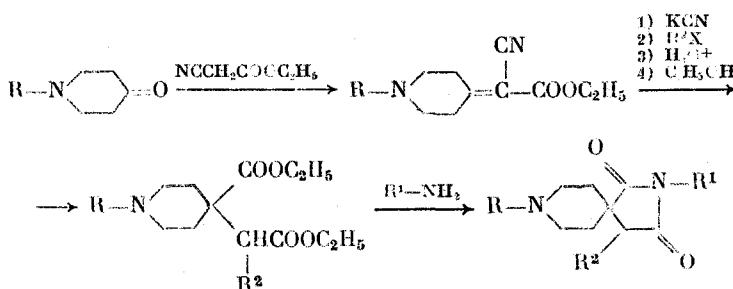
$n = 2 \div 5$.

Другой метод получения буспирона основан на следующих последовательных превращениях: 2-хлорниримидин взаимодействует с диэтаноламином, после чего гидроксильные группы замещают атомами хлора и полученный таким образом 2-(бис-(2-хлорэтил)амино)пиrimидин вводят во взаимодействие с N- ω -аминобутил-3,3-тетраметиленглутаримидом, который обеспечивает высокий выход буспирона [70].



Разработаны также другие методы получения, как буспирола [71–73] и промежуточных соединений [74], так и его новых аналогов [75–78]. Для диагностических целей синтезирован буспирон, в котором два атома водорода в пиеразиловом цикле заменены атомами дейтерия [79].

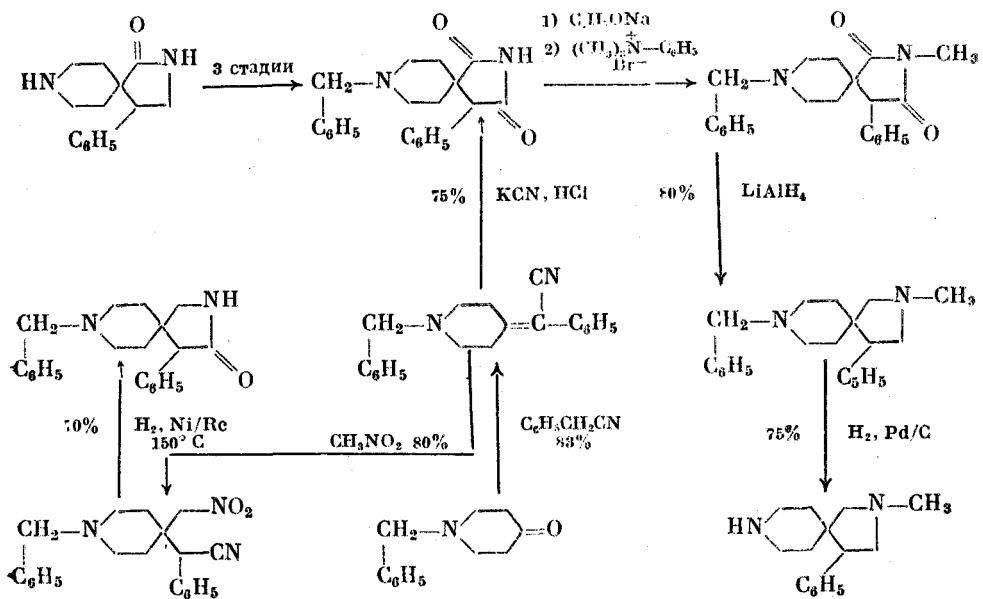
Следующий важный метод получения азаспиранов, дающий возможность синтезировать пиеридины, которые в четвертом положении спиро-связаны с сукцинимидами, содержащими различные радикалы во втором и четвертом положениях, основан на применении реакции Кневенагеля. Продукты конденсации 4-оксолиперидинов с цианистоводородной кислотой, получают дицианоэфиры, гидролиз, декарбоксилирование и этерификация которых дает возможность синтеза замещенных янтарных кислот, реакция которых с первичными аминами приводит к образованию 2-замещенных-2,8-диазаспиро-[4,5]деканов [80–87]. Этими же авторами показано, что дицианоэфир, образующийся при присоединении цианистого водорода к продукту реакции Кневенагеля, можно до гидролиза алкилировать различными алкильными арилгалогенидами, что дает возможность синтезировать спиросукцинимиды, содержащие заместители во втором и в четвертом положениях [81].



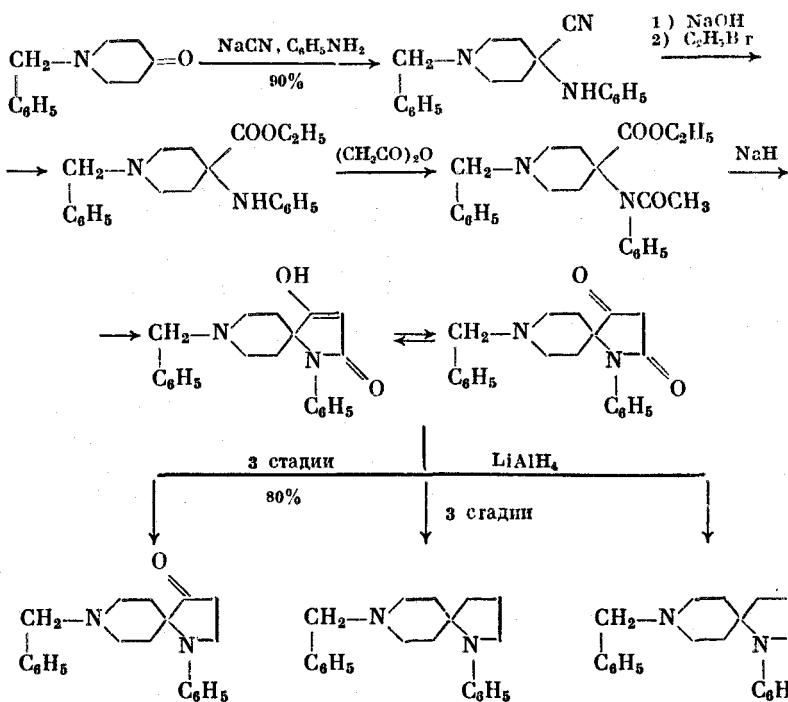
$\text{R}=\text{H}$, алкил, изоалкил, фенил, бензил, фенэтил, аллил, бензоилэтил;
 $\text{R}^1=\text{H}$, алкил, изоалкил, аллил, фенил, бензил, фенэтил;
 $\text{R}^2=\text{H}$, алкил, изоалкил, арил, аллил.

Если пиеридиновый цикл N-бензилзамещенный, то бензильную группу удаляют известным способом и полученный таким образом вторичный амин алкилируют различными фармакофорными группами. При использовании 3-хлориопропилового эфира *n*-фторбензойной кислоты синтезирован азаспиросукцинимид, который является нейролептиком [82, 83].

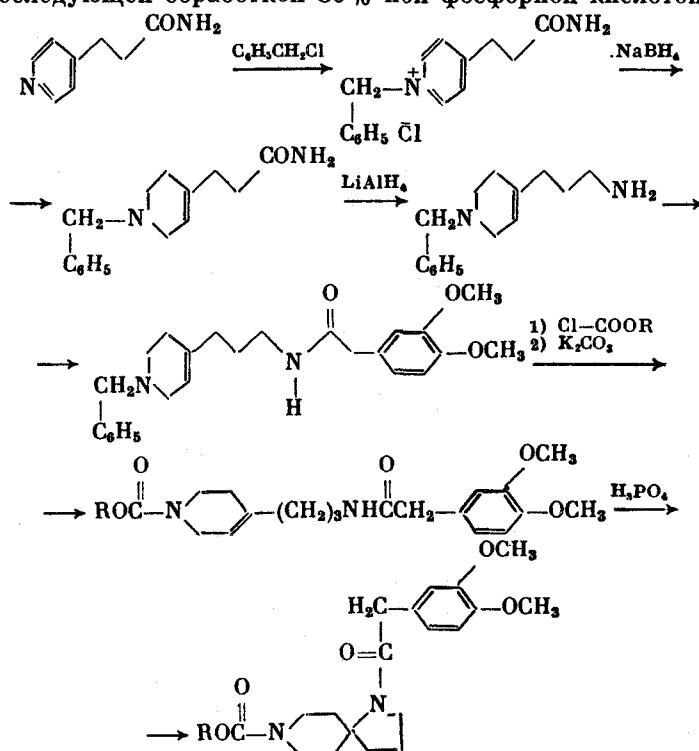
Известен другой путь синтеза 2,8-диазаспиро[4,5]деканов, который можно представить как частный случай описанного выше метода, дающего возможность в четвертом положении азаспирана иметь фенильный радикал. Продукт конденсации N-бензилипиеридона и бензилцианида вводят в реакцию с цианистым калием и без выделения динитрила, обрабатывают хлористым водородом, превращая в 4-фенил-8-бензил-2,8-диазаспиро 4,5 декан 2,4-диоп, который при частичном или полном гидрировании превращается в 4-фенил-8-бензил-2,8-диазаспиро[4,5]декан и соответственно, 4-оксо- и 3-оксопроизводные [88]. Для получения последнего разработан другой путь синтеза — присоединение нитрометана к N-бензилипиеридинилюденбензилцианиду с последующим восстановлением в присутствии никеля Ренея под давлением [88]. Описанные выше превращения приведены в следующей схеме:



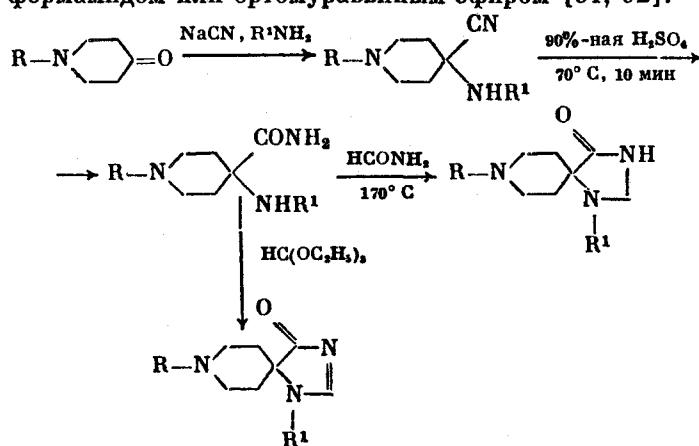
На основе N-бензилипиридона разработаны пути синтеза 1,8-диазаспиро[4,5]деканов. Используя указанный кетон в условиях реакции Штрекера, синтезирован 1-бензил-4-циан-4-N-апиллипиридин, полученный на его основе сложный эфир амипокислоты ацилирован ангидридом уксусной кислоты. Полученный таким способом амидоэфир подвергался внутримолекулярной конденсации, превращаясь в N-бензил-1-фенил-1,8-диазаспиро[4,5]декан-2,4-дион с 45 %-ным выходом, на основе которого синтезированы как 8-бензил-1,8-диазаспиро[4,5]декан, так и путем частичного гидрирования 2-оксо- и 4-оксопроизводные [89].



Другой путь синтеза 1,8-диазаспиро[4,5]декана разработан на основе 4-(2-карбамоилэтил)пиридинина, при взаимодействии которого с бензилхлоридом образуется пиридиневая соль, подвергающаяся двойному восстановлению — сначала боргидридом натрия в 1-бензил-1,2,3,6-тетрагидро- β -(4-пиридин)пропионамид, далее — в замещенный пропиламин с помощью алюмогидрида лития. Полученный амин при взаимодействии с 3,4-диметоксифенилуксусной кислотой превращается в соответствующий амид с 70%-ным выходом. Ключевой стадией получения 1,8-диазаспиро[4,5]деканов является превращение полученного амида хлормуравынным эфиром в карбамат с последующей обработкой 80%-ной фосфорной кислотой [90].

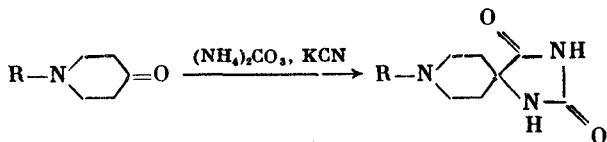


Широкие исследования проведены также по разработке методов синтеза и изучению биологических свойств 1,3-тиазаспиро[4,5]деканов на основе 4-оксониперидинов. Синтез включает стадию получения α -аминонитрилов, их гидролиз до соответствующих аминоамидов и циклизацию последних с формамидом или ортомуравынным эфиром [91, 92].

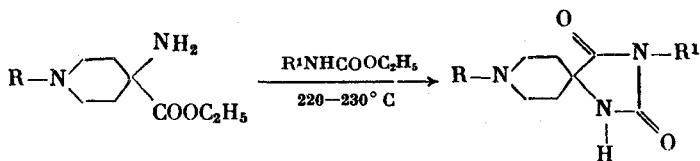


Варьированием заместителей у атома азота пиперидинового цикла в 1-фенил-4-оксо-1,3,8-триазаспиро[4,5]декане синтезировано большое число производных этого ряда, среди которых выявлены нейролептики [93–95], транквилизаторы [96–98], анальгетики [97–101], антагонисты апоморфина, депрессанты ЦНС [102–104], вещества, оказывающие успокаивающее [100, 105], гипотензивное, противовоспалительное действие [97]. Одно соединение этого ряда – 8(3-(4-фторбензоил)пропил)-1-фенил-1,3,8-триазаспиро[4,5]декан-4-он, проявляет нейролептическое свойство и применяется в медицинской практике под названием спиперон [106]. Известны методы синтеза спиперона, содержащие изотопы атома углерода, фтора, иода, брома, которые получены в основном для диагностических целей [107–114].

К 1,3,8-триазаспиранам относятся и гидантоины пиперидинового ряда, которые получаются с высокими выходами при взаимодействии 4-оксопиперидинов со смесью цианида калия и карбоната аммония [115–120].



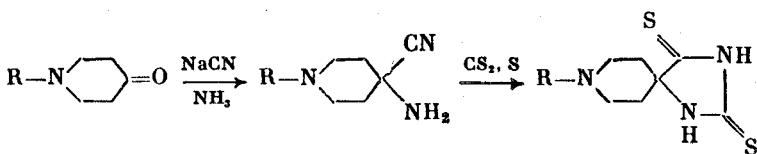
Другой путь синтеза гидантоинов осуществлен конденсацией 4-амино-4-этоксикарбонилпиперидинов с замещенными карбаматами [121, 122].



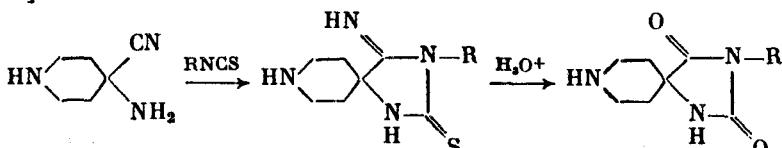
R =фенил, бензил; R' =алкил, циклогексил, фенил.

Производные спирогидантоинов являются анальгетическими, антиспазмолитическими, противовоспалительными средствами.

Если аминонитрилы, полученные на основе 4-оксопиперидинов, ввести во взаимодействие с сероуглеродом, то получаются 1,3,8-триазаспиро[4,5]-декан-2,4-дитионы, проявляющие противовоспалительные свойства [123].

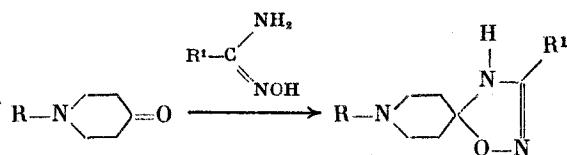


Взаимодействие аминонитрилов с изотиоцианатами является новым способом получения 1,3,8-триазаспиро[4,5]декан-2-тиоксо-4-имино соединений [124], кислотный гидролиз которых приводит к 2,4-диоксопроизводным [125].



R =алкил, циклогексил, фенил, α -нафтил.

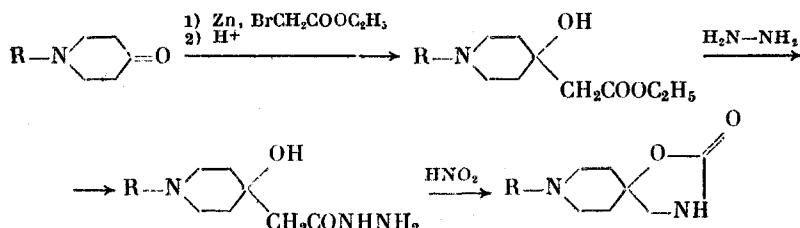
Разработан метод синтеза 1,2,4-оксадиазолов, спиро связанных с пиперидиновым циклом, который основан на взаимодействии 4-оксопиридинов с амидоксимами в присутствии различных кислот [126–129].



$R = H$, алкил, ацил, арил; $R' =$ алкил, фенил, бензил, *n*-толил.

Производные 1-окса-2,4,8-триазаспиро[4,5]дек-2-ена обладают седативным, болеутоляющим, противовоспалительным действием и понижают содержание сахара и холестерина в крови.

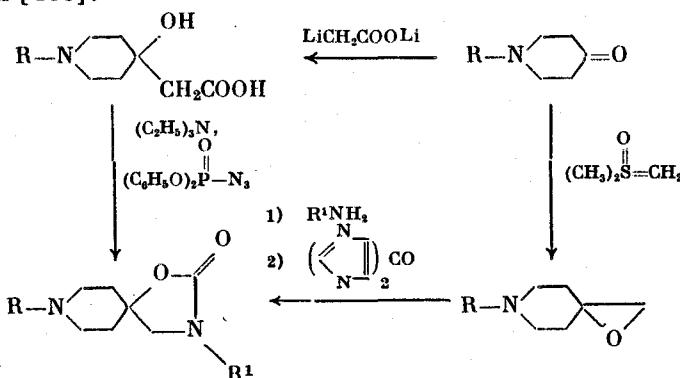
Исходя из β -оксиэфиров, полученных по реакции Реформатского, разработан метод синтеза азаспиранов, в которых пиперидин в четвертом положении спиро связан с оксазолидин-2-оном. β -Оксиэфиры переводятся в соответствующие гидразиды, перегруппировка которых по Курциусу приводит к 1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-онам по схеме [130–134].



$R =$ алкил, арил.

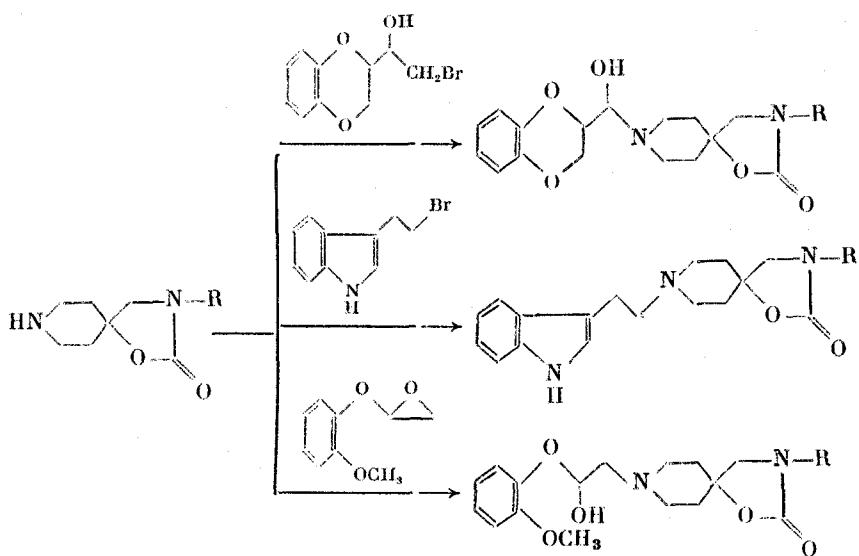
Производные указанного азаспирана обладают противовоспалительной, антиастматической, анальгетической и транквилизирующей активностью.

Большое количество производных 1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-она синтезированы другими авторами как по описанной выше схеме, так и по двум другим схемам [135]. Один путь основан на получении оксирана на основе 4-оксопиридинина с последующей двухстадийной рецикллизацией в 1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-он. Другой одностадийный путь основан на взаимодействии β -оксикислот пиперидинового ряда с дифенилfosфорилазидом [135].

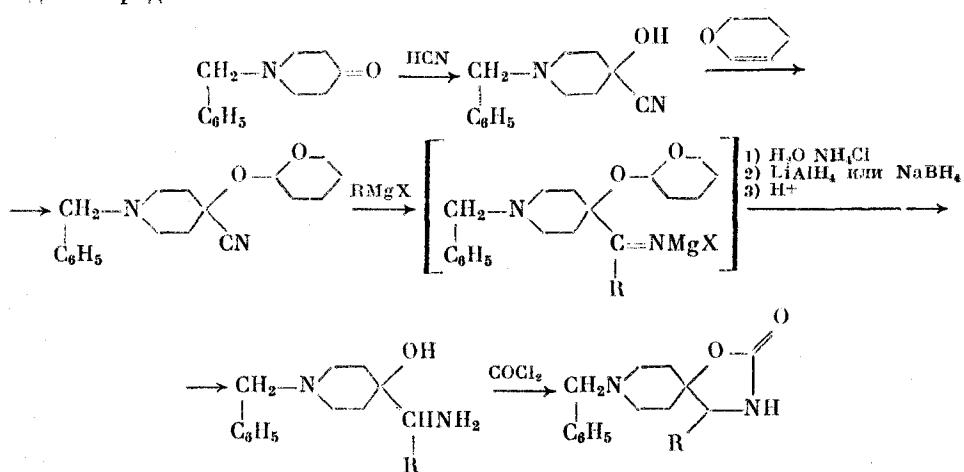


$R^1 = H$, алкил.

Взаимодействием 1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-она с различными галогенидами и оксиранами получены соединения, обладающие антигипертензивными свойствами [135].



Известен и другой метод синтеза спирооксазолидинов, при котором гидроксильную группу циавидрина в 1-бензил-4-окси-4-цианопиперидинах защищают дигидроизопропионом, вводят во взаимодействие с реагентом Гриньяра, восстанавливают и удалением защитной группы превращают в аминоспирты, которые циклизуются при взаимодействии с фосгепом [136]. Этот метод дает возможность ввести в четвертом положении спироцикла необходимый радикал.

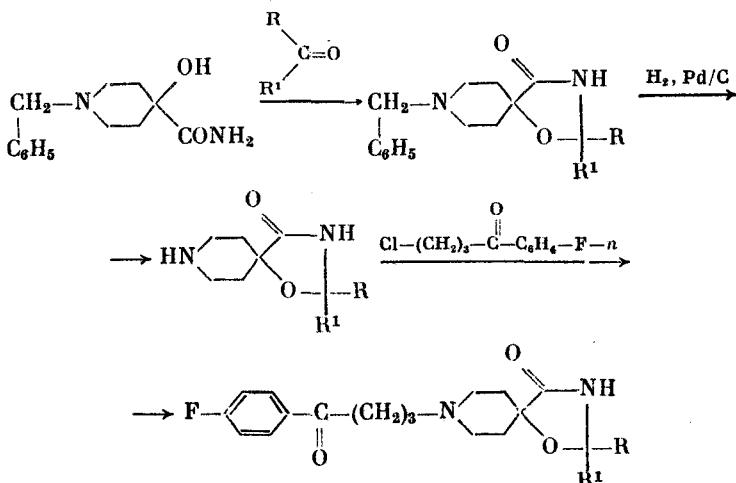


R = алкил, арил.

Дебензилированием полученных соединений с последующим алкилированием 1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-она, в частности, 2-хлорметил-1,4-бензодиоксаном получено производное вышеуказанного ряда [137], на основе которого готовят составы, обладающие фармакологической активностью и пригодные для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

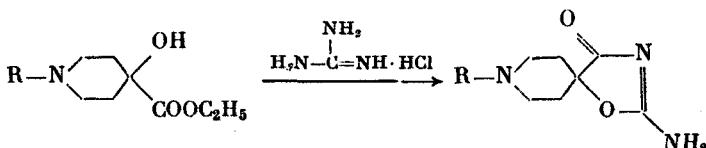
1-Окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-4-оны получены взаимодействием 4-окси-1-бензилпиперидин-4-карбоксамида с карбопильными соединениями в кислой среде. Дальнейшим дебензилированием и алкилированием 3-(4-фторбензол)пропилхлоридом получают производные указанного азаспира-

на, пригодные в качестве нейролептиков, каталептогенов, адренолитиков и седативных средств [138].



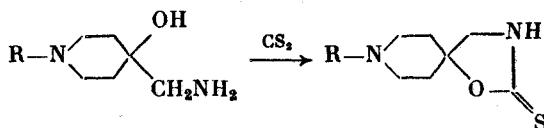
R = H, метил; R¹ = метил, фенил, бензил.

При конденсации оксиэфиров пиперидинового ряда с гидрохлоридом гуанидина получены 2-амино-1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]дек-2-ен-4-оны, которые являются депрессантами ЦНС [139].



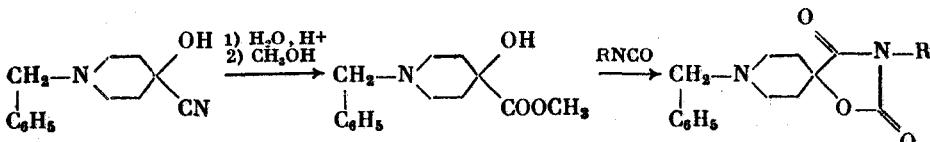
R = H, алкил, аралкил.

2-Тиоксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан синтезирован взаимодействием аминоспиртов пиперидинового ряда с сероуглеродом [140, 141]. Среди производных указанного ряда имеются нейролептики, бронходилататоры, анальгетики, антибактериальные и гипотензивные средства.



R = бензил, 4-фторбензоилпропил.

Разработан способ получения 1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан-2,4-диона, исходя из циангидрина 1-бензил-4-оксониперидина, который после кислотного гидролиза и этерификации дает оксиэфир, взаимодействие последнего с изоцианатами приводит к оксадиазаспиранам [142–144].



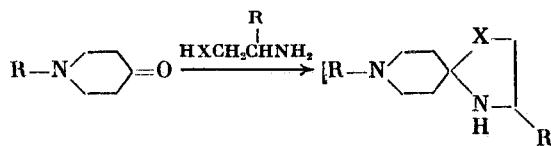
R = алкил, бензил, арил.

Этими же авторами показано, что аналогичный результат достигается при взаимодействии циангидрина с фенилизоцианатом с последующим

гидролизом 8-бензил-3-фенилкарбамоилимино-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-она в кислой среде [145].



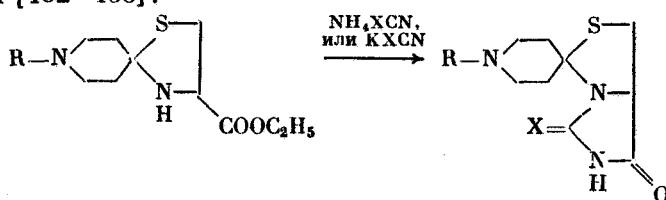
Указанные соединения являются депрессантами ЦНС. Разработан общий метод синтеза 1-окса-4,8-диазаспиро[4,5]деканов и 1-тиа-4,8-диазаспиро[4,5]деканов, заключающийся во взаимодействии 4-оксониперидинов с этаноламинами и этантиоламинами в условиях кислотного катализа [146–149].



$X=O, S; R=H$, алкил, фенил, ацетил, этоксикарбонил; $R'=H$, карбоксил, этоксикарбонил.

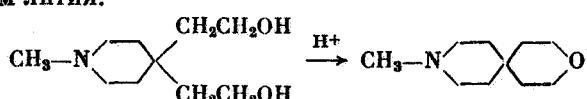
Установлено, что в вышеприведенной схеме вместо этантиоламина можно использовать смесь этиленимина и сероводорода [149].

Аналогичные синтезы с использованием N-замещенных аминоспиртов приведены в работах [150, 151]. Среди производных указанных азаспиролов имеются аналгетики [146, 147], психотропные средства и стимуляторы ЦНС [146–148], антибактериальные средства [149]. Установлено, что полученные по предыдущей схеме 1-тио-4,8-диазаспиро[4,5]деканы, содержащие в третьем положении этоксикарбонильную группу, при реакции с цианатом, тиоцианатом калия или аммония легко образуют кольцо имидазолинида [152–155].



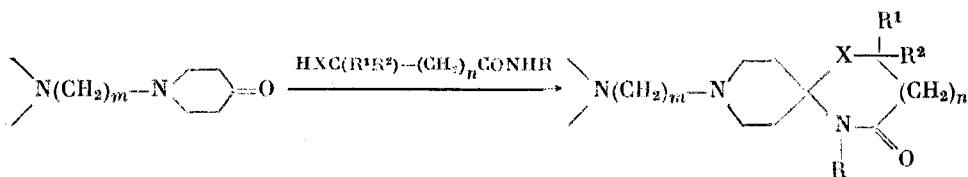
$X=O, S; R=H$, алкил, ацил, арил, этоксикарбонил.

Среди большого числа полученных соединений выявлены нейролептики [155], а также вещества с антигаллюциногенными, седативными [152], психотропными [153], антитромботоксическими свойствами [154]. Разработан метод синтеза 9-метил-3-окса-9-азаспиро[5,5]ундекана из 1-метил-4,4-бис-(β -гидроксиэтил)пiperидина нагреванием в кислой среде [156]. Последний получен восстановлением 1-метилпiperидин-4,4-диуксусной кислоты алюмогидридом лития.



Проведены обширные исследования по разработке методов синтеза многочисленных производных 3-оксо-1-окса(тиа)-4,8-диазаспиро[4,5]деканов и 4-оксо-1-окса(тиа)-5,9-диазаспиро[5,5]ундеканов [157–187]. Во всех случаях для осуществления синтеза отмечены выше спироциклических

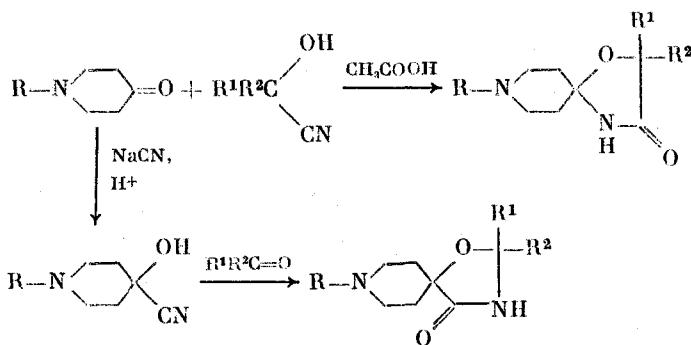
соединений использованы 4-оксониперидины, содержащие различные заместители в первом положении, которые вводились в реакции с амидами окси(меркапто)кислот различного строения в условиях кислотного катализа.



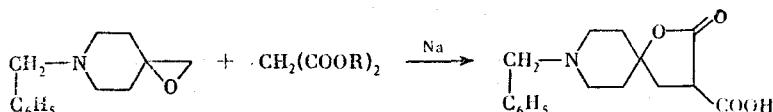
$R=H$, алкил, арил, бензил, 2-фурфурил, 2-пиридин; R^1 и $R^2=H$, алкил, фенил; $n=0, 1, 2, 3$; $X=O, S, SO, SO_2$.

Если вместо амida окси(меркапто)кислот использовать смесь окси(меркапто)кислот и первичных аминов или карбоната аммония, получаются аналогичные результаты [188–193]. Повышенный интерес к производным этих спирогетероциклических систем обусловлен тем, что среди них имеются стимуляторы ЦНС [161], антагонисты резерпина [158, 163], транквилизаторы [167, 173], анальгетики [167, 179], психотропные средства [168, 169, 180, 192], депрессанты [191], нейролентики [174], противовоспалительные средства [160, 172, 184], средства, понижающие содержание холестерина [159, 184], снимающие токсическое действие четыреххлористого углерода на печень [157, 166], понижающие содержание сахара в крови [158], подавляющие действие ацетилхолина и применяемые для лечения желудочно-кишечных спазм и язв [186], а также пригодные в качестве седативных и противосудорожных средств [187]. Следует отметить, что часть отмеченных выше соединений применяется в медицинской практике в качестве лекарственных средств.

Производные 3-оксо-4-окса-4,8-диазаспиро[4,5]декана получены также конденсацией 4-оксониперидина с нитрилами α -оксикарбоновых кислот [194]. Если оксинитрил 4-оксониперидина вводить во взаимодействие с кетонами, то получаются 4-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]деканы [194].

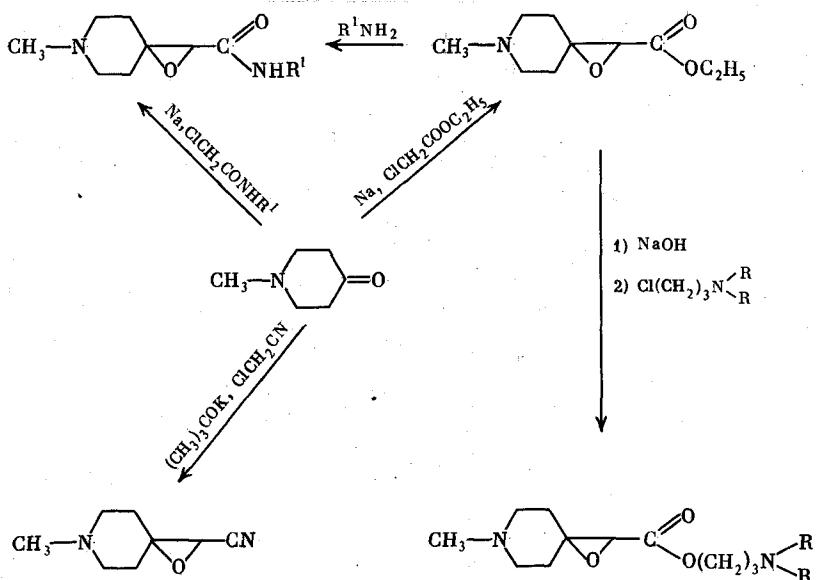


Взаимодействием 1-окса-6-азаспиро[2,5]октана с малоновым эфиром разработан метод синтеза 3-карбоксиазироциклических лактонов [195].



Разработан также метод синтеза производных 1-окса-6-азаспиро[2,5]-октана, содержащих во втором положении сложноэфирную, аминоэфир-

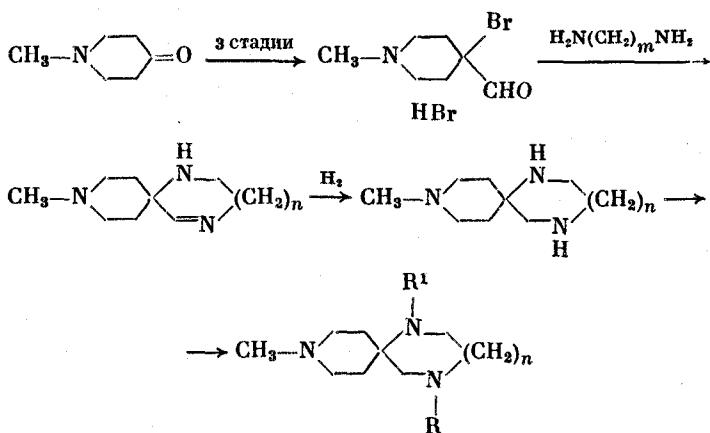
ную, амидную и нитрильную группы. Все отмеченные соединения синтезированы на основе 4-оксопиперидинов с применением реакции Дарзана [196–199], причем при синтезе нитрилов конденсирующим средством является трет-бутиллат калия, в остальных случаях — металлический натрий.



R = метил, этил, пиперидил, морфолил; R¹ = H, метил, этил, фенил.

Исследована масс-спектрометрическая фрагментация аминоэфиров 1-окса-6-азаспиро[2,5]октан-2-карбоновой кислоты [200].

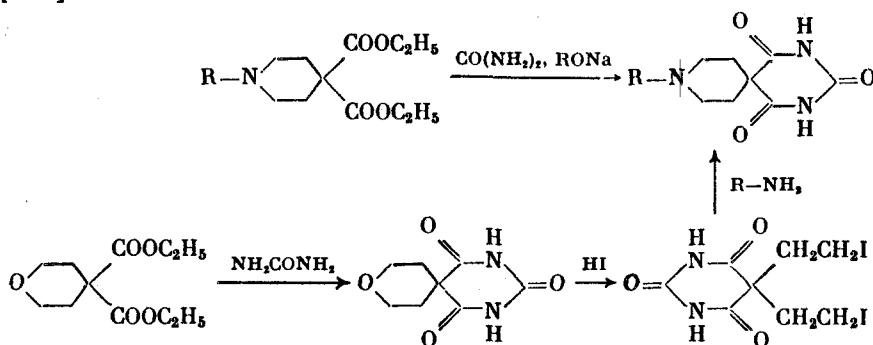
Разработаны методы синтеза спирогетероциклических соединений, в которых пиперидиновый цикл спиросвязан с пиперазиновым, пергидродиазепиновым циклами или их частично дегидрированными аналогами [201, 202]. Установлено, что как в 9-метил-1,4,9-триазаспиро[5,5]ундекане, так и в 3-метил-3,7,11-триазаспиро[5,6]додекане атомы азота, находящиеся в α -положении к спиросвязанному атому углерода, относительно нереакционноспособны, что дает возможность синтезировать какmono-, так и дизамещенные производные указанных азаспиранов.



R = CH₂CH₂CN, CH₂CN, CH₂CONH₂, CH₂CH₂CONH₂, CH₂COOC₂H₅.

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CONHNH}_2$; $\text{R}'=\text{H}$, $\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{CONHNH}_2$; $m=2, 3$; $n=1, 2$.

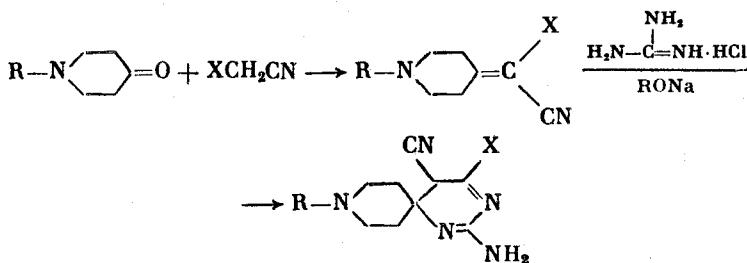
2,4,9-Триазаспиро[5,5]ундекан-1,3,5-трион получен двумя различными способами. Один из них основан на циклоконденсации 4,4-дизотоксикарбонилпиперидинов с мочевиной в присутствии этилата натрия, а другой — на циклизации 5,5-бис-β-иодэтилбарбитуревой кислоты с первичными аминами [203], причем дииодэтапроизводные барбитуревой кислоты получены из 9-оксо-2,4-диазаспиро[5,5]ундекан-1,3,5-триона, описанного в работе [204].



R = алкил, аллил, арил, бензил, циклогексил.

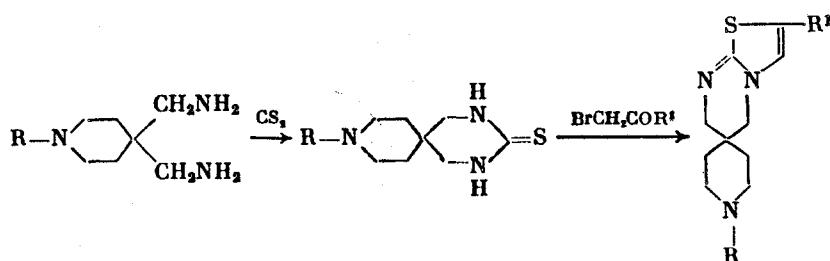
Позднее получены производные 2,4,9-триазаспиро[5,5]ундекан-1,3,5-триона, содержащие различные заместители у атома азота пиперидинового цикла, являющиеся нейролептиками [205, 206].

Взаимодействием непредельных нитрилов с гуанидином разработан также метод синтеза производных 1,3,9-триазаспиро[5,5]ундекан-1,3-диенов [207], которые пригодны при лечении болезни Паркинсона.



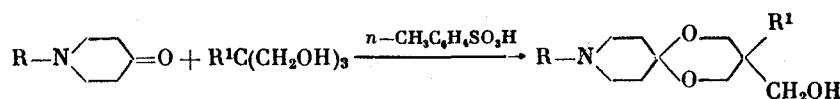
R=метил, фенитил, диметиламиноэтил; X=OH, NH₂.

Исследовано взаимодействие 1-замещенных 4,4-бис-аминометилпиперидинов с сероуглеродом. Полученные таким образом 9-замещенные 2,4,9-триазаспиро[5,5]ундекан-4-тионы циклизованы с α-галогенкетонами в спиро[пиперидин-4,6-тиазоло[3,2-а]пирамидины], которые проявляют антидепрессивные и тимоаналептические свойства [208, 209].



R=алкил, арил, бензил, фурил, тиенил.

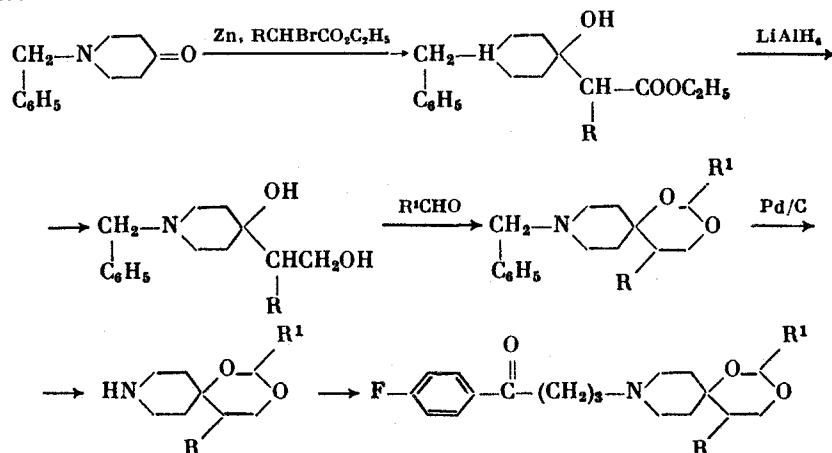
Конденсацией 4-оксониперидинов с алкилзамещенными триоксиметиленметанами в присутствии *n*-толуолсульфокислоты осуществлен синтез замещенных 1,5-диокса-9-азаспиро[5.5]ундеканов по схеме [210–212]:



$R=H$, алкил, арил, аралкил, ацил, этоксикарбонил, тиенилалкил; $R^1=$ алкил.

В указанной схеме вместо 4-оксопиperiдинов использованы их кетали [213], а вместо трехатомных спиртов замещенные 1,3-диоксаны [214]. Среди азаспиродиоксанов обнаружены соединения, обладающие транквилизирующим действием. Исходя из 1-бензил-4-оксопиperiдина разработан метод синтеза 1,3-диокса-9-азаспиро[5,5]ундеканов [215].

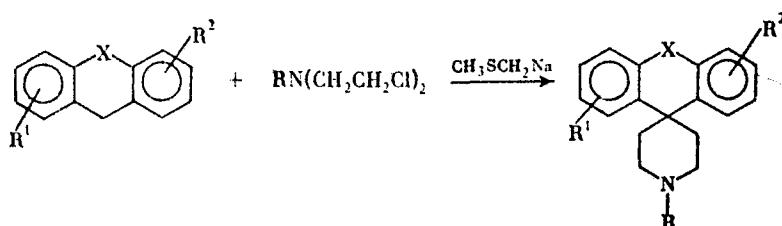
По реакции Реформатского получены β -оксиэфиры, которые восстановлены тетрагидроалюминатом лития до соответствующих диолов. Циклизацией последних с альдегидами получены пиперидинспиро-1,3-диоксаны по схеме:



$R = H$, алкил; $R^1 = H$, алкил, арил.

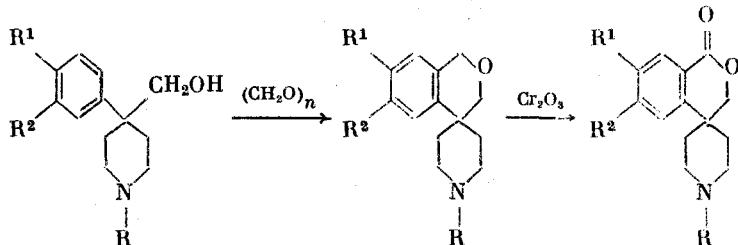
**III. АЗАСПИРАНЫ, В КОТОРЫХ КОЛЬЦО ПИПЕРИДИНА СПИРОСВЯЗАНО
В ЧЕТВЕРТОМ ПОЛОЖЕНИИ С КОНДЕНСИРОВАННЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ**

Алкилированием бис- β -хлорэтиламинаами ксантинов, тиоксантинов и дигидроантраценов, содержащих различные заместители в ароматических ядрах, разработаны методы синтеза азаспиранов, в которых пиперидиновое кольцо спироосвязано в четвертом положении с названными выше конденсированными системами. Среди соединений этого ряда имеются применяемые в медицинской практике анальгетики [216–218].



$R =$ алкил, арил, бензил, алкенил; $R^1 \equiv R^2 \equiv H$, метокси, хлор, гидрокси и т.д.

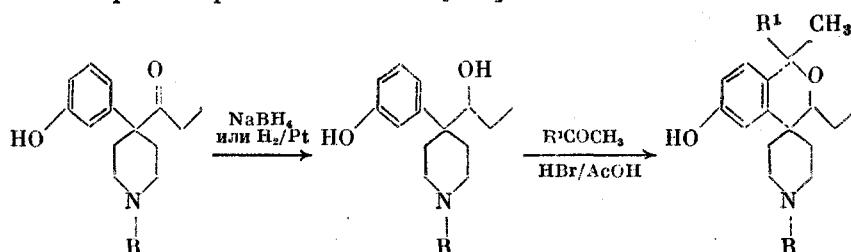
Известны работы, в которых разработаны способы получения спиро[изохроман-4,4'-пиперидинов] и спиро[изохроман-3,4'-пиперидинов]. Один из методов получения спиро[изохроман-4,4'-пиперидинов] основан на оксиметилировании и дальнейшей циклизации 4-арил-4-оксиметилпиперидинов [219–223]. Оксиметильную группу в четвертом положении пиперидинового кольца получают гидрированием соответствующей сложноэфирной группы. Спироизохроманы, полученные этим методом, окислены оксидом хрома в 1-оксопроизводные [219, 222].



R = алкил, арил, бензил, аралкил; R¹ = R² = H, метокси и т. д.

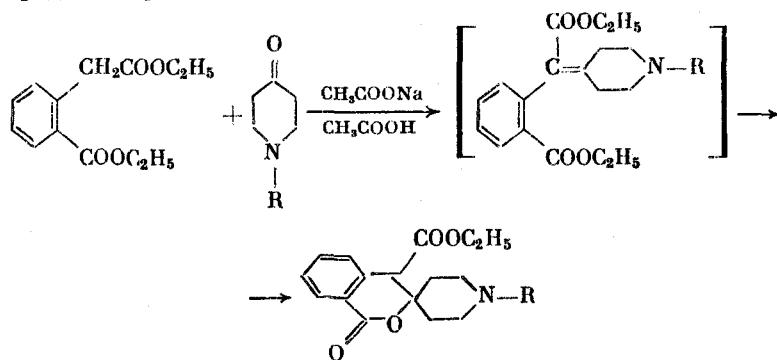
Другой способ получения производных таких спироизохроманов является дебензилирование атома азота в пиперидиновом цикле путем гидрирования с последующим алкилированием этого же атома [219].

На основе 4-арил-4-кетопиперидинов разработан еще один способ получения указанных выше спироизохроманов, который заключается в гидрировании соответствующих кетонов в спирты с последующим взаимодействием их с алкилметилкетонами. Этот метод дает возможность ввести заместители в первое и третье положения [224].

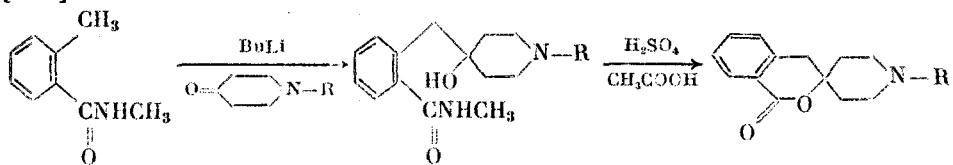


R = алкил, аллил; R¹ = метил, этил.

Способ получения спиро[изохроман-3,4'-пиперидинов] основан на взаимодействии диэтилового эфира гомофталевой кислоты и 4-оксолиперидинов, полученное промежуточное ненасыщенное соединение циклизуется в кислой среде [219].



Другой путь синтеза подобных спироизохроманов основан на взаимодействии *o*-(*N*-метилкарбамоил)толуола сначала с бутиллитием, а затем с последующим взаимодействием нового металлоорганического соединения с 4-оксопиперидинами и обработкой полученного спирта в кислой среде [222].



R = H, алкил, аллил, аралкил.

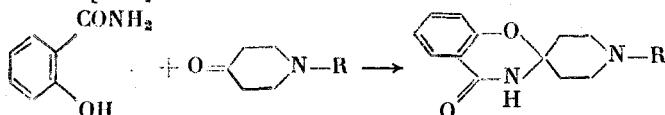
Спироциклические соединения изохроманового ряда проявляют анальгетические свойства. Разработан метод получения 4-оксоспиро-1,3-бензотиазин-2,4'-пиперидинов конденсацией амида тиосалициловой кислоты с 4-оксопиперидинами [225].



R = H, бутил, ацетил, бензил, бензоил.

Эти соединения проявляют седативные, анальгетические и гипогликемические свойства.

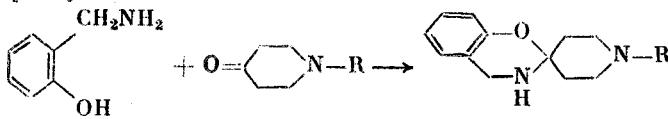
Аналогичным способом также получают 4-оксоспиро[1,3-бензоксазин-2,4'-пиперидины] — путем конденсации 4-оксолиперидинов с амидом салициловой кислоты [226].



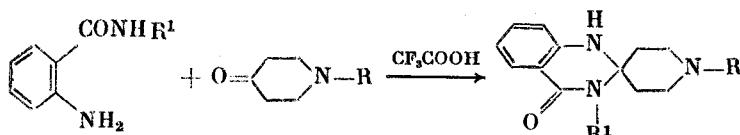
R = H, ацетил, бензил, этоксикарбонил.

Интересно, что эти соединения также обладают седативным, анальгетическим и гипогликемическим свойствами.

Если вместо амида салициловой кислоты использовать *o*-аминометилфенол, то продуктом конденсации являются спиро[1,3-бензоксазин-2,4'-пиперидины] [227].

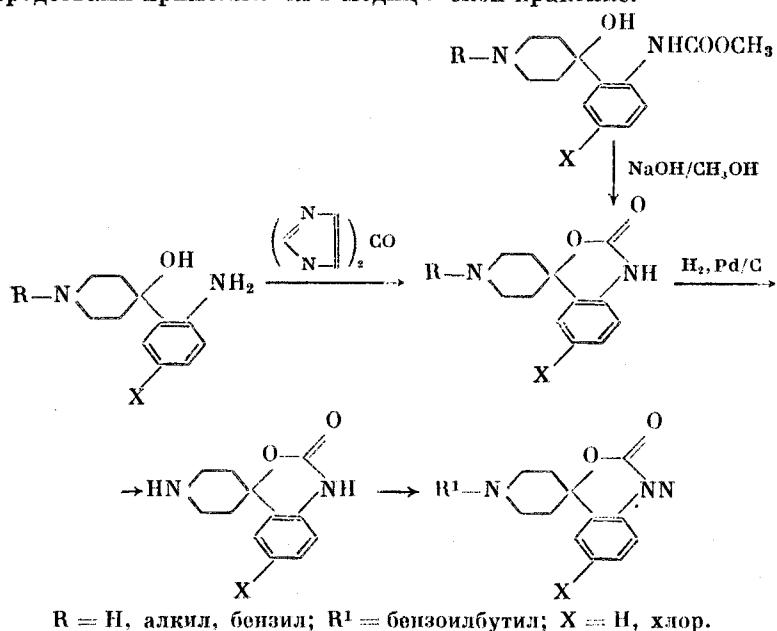


Конденсацией амида антрациловой кислоты с 4-оксопиперидинами, которая осуществляется под действием трифтормукусной кислоты, образуется 4-оксоспиро(тетрагидрохиназолин-2,4'-пиперидины), которые являются бронходилаторами и депрессантами ЦНС [228].

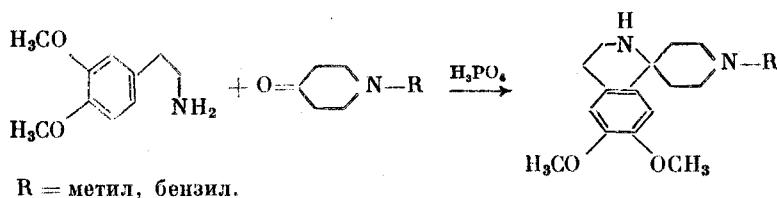


На основе N-замещенных 4-гидрокси-4-(2-аминофенил)пиперидинов разработаны два способа получения 2-оксоспиро[4H-3,1-бензоксазин-4,4'-

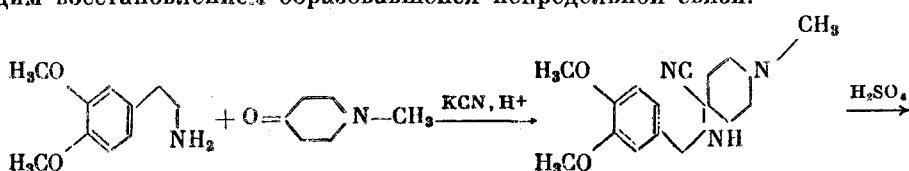
пиперидинов] [229, 230]. Один из способов основан на взаимодействии отмеченного выше соединения с метилхлорформиатом с последующей обработкой полученного карбамата водно-спиртовым раствором щелочи, а другой на взаимодействии тех же пиперидолов с 1,1-карбонилдиimidазолом. Путем последующего гидрирования и алкилирования N-бензилзамещенных спиробензоказинов получены многочисленные производные, которые обладают гипотензивным свойством и в комплексе с другими лекарственными средствами применяются в медицинской практике.

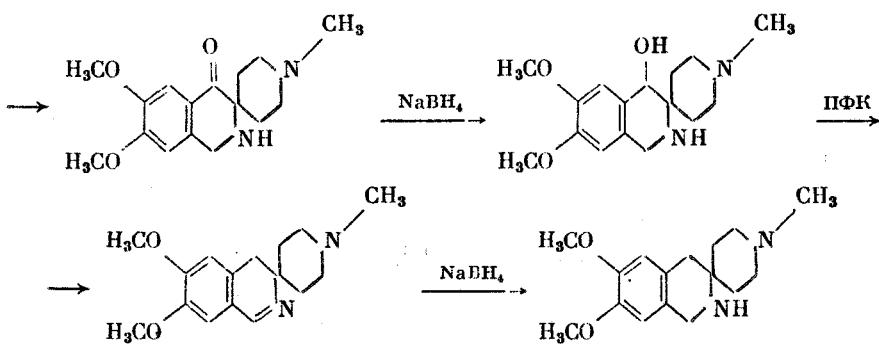


Известен удобный одностадийный метод получения спиро[тетрагидроизохинолин-1,4'-пиперидинов], основанный на конденсации и циклизации 4-оксопиперидинов с 3,4-диметоксифенилэтиламином в среде полифосфорной кислоты [231].

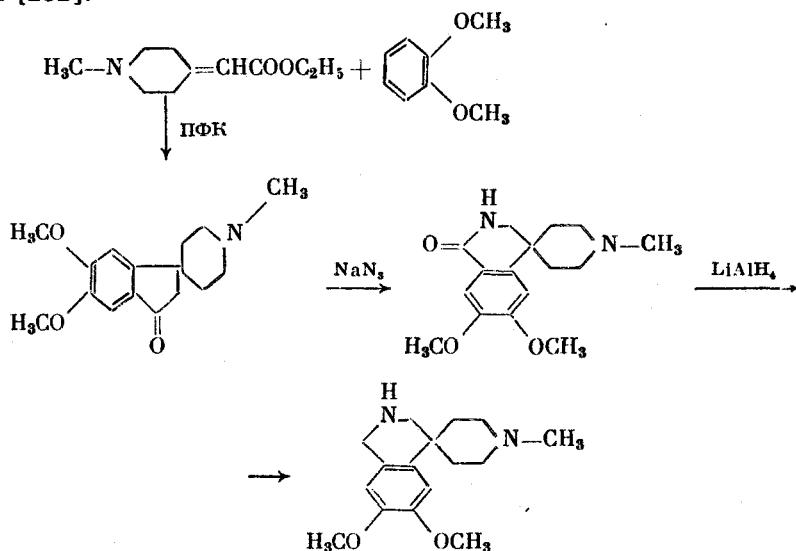


Известен метод получения спироизохинолинов, в которых изохинолин по третьему положению спиро связан с пиперидиновым циклом [231]. На основе 3,4-диметоксифенилэтиламина, 4-оксопиперидина и цианистого калия получен соответствующий аминонитрил, который при обработке концентрированной серной кислотой циклизуется в 4-оксо-6,7-диметоксиспиро[1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3,4'-пиперидин]. Последний восстановлен в соответствующий спирт, который подвергается дегидратации с последующим восстановлением образованной непредельной связи.

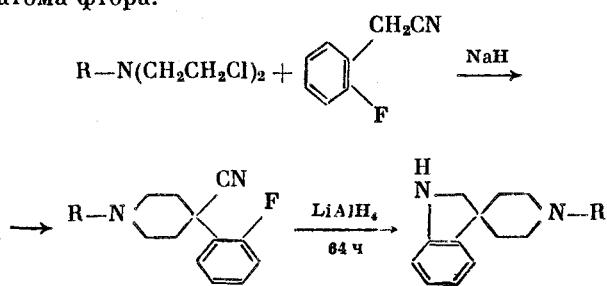




Перегруппировкой Шмидта спироинданонов до спиролактамов с последующим гидридным восстановлением карбонильной группы синтезированы спиро[изохинолин-4,4'-пиперидины] [231]. Исходные спироинданоны получаются в условиях реакции Фриделя-Крафтса в результате взаимодействия ароматических эфиров с α -, β -непредельными кислотами или их эфирами [232].



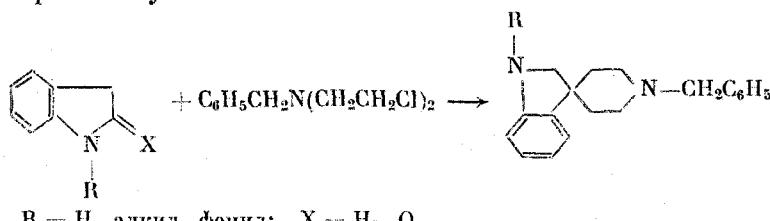
Известны два патента, где описаны способы получения спиро[индолин-3,4'-пиперидинов] [233, 234]. Суть метода заключается в конденсации бис- β -хлорэтиламинов с *o*-фторбензилцианидом, используя в качестве конденсирующего агента гидрид натрия. Полученные 4-циано-4-(*o*-фторфенил)-пиперидины восстанавливаются алюмогидридом лития более 60 ч, в течение которых происходит образование индольного кольца с одновременным замещением атома фтора.



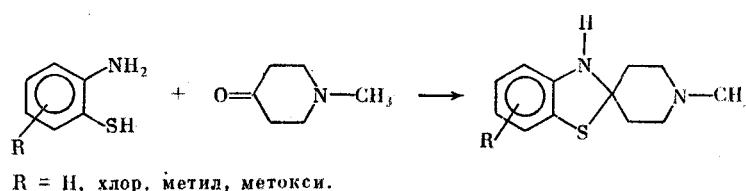
$R = H$, алкил, нитрил, ацил, фенил.

Указанные соединения, в которых атом азота в индолином кольце замещен различными радикалами, используются в медицинской практике, как противосудорожные, антидепрессивные и транквилизирующие средства.

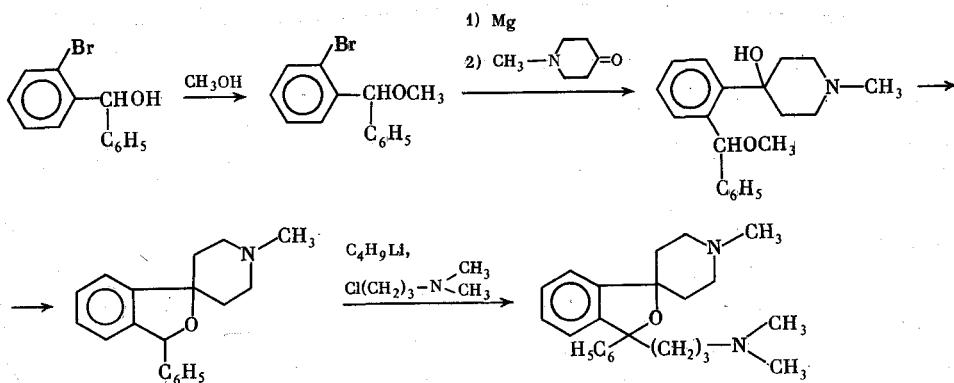
Получение спиро [индолин-3,4'-пиперидинов], а также их 2-оксопроизводных осуществлено алкилированием соответствующих индолов N-бензил-бис-β-хлорэтиламилом с последующим дебензилированием и алкилированием различными алкилгалогенидами [235, 236]. По сообщению авторов, эти соединения проявляют антиаритмическую, анальгетическую и антигипертензивную активность.



Взаимодействием *o*-аминотиофенолов с 1-метил-4-оксопиперидином получены также спиро[бензотиазолин-2,4'-пиперидины], проявляющие антиастматические свойства [237].

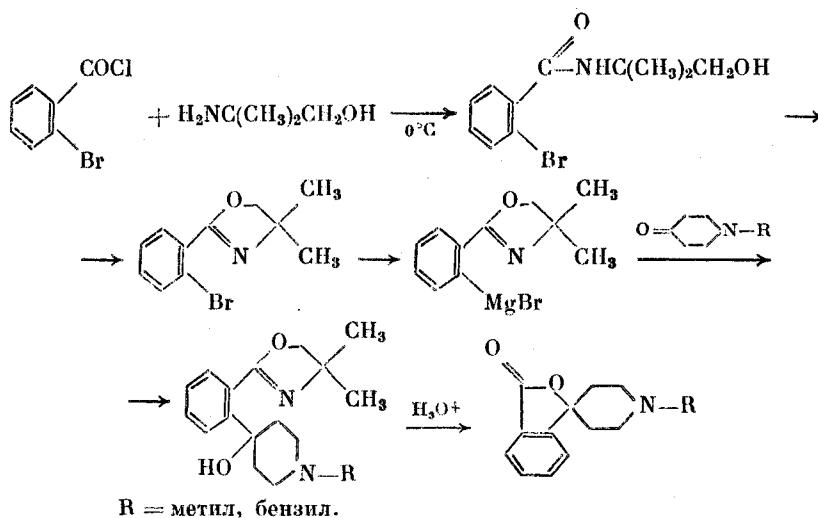


Спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин] получают превращением α -фенилзамещенного *o*-бромбензилового спирта в соответствующий простой эфир, который путем перевода в промежуточное металлоорганическое соединение конденсируют с 4-оксопиперидином, а образовавшийся спирт подвергают дегидратации. Полученный 3-фенил-1,3-дигидроспиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин] воздействием с бутиллитием переводят в соответствующее литийорганическое соединение, которое подвергают алкилированию в третьем положении действием диметиламинопропилхлорида [238]. Ряд производных спироизобензофуранов описан в патенте [239].

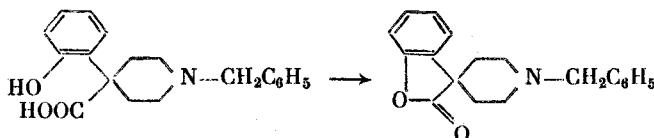


Та же схема синтеза осуществлена в случае, когда изобензофуран в третьем положении замещен тиофеновым циклом, полученные соединения:

проявляют транквилизирующие и антидепрессивные свойства [240]. Для получения 3-оксоспиро[изобензофуран-1,4'-пиперидинов] разработан следующий метод. Амид, полученный на основе взаимодействия хлорангидрида ортобромбензойной кислоты и 2-амино-2-метилпропанола, обрабатывают хлористым тионилом, в результате чего получают 2-(2-бромфенил)4,4-диметил-2-оксазолин. Реагент Гриньяра, полученный на основе последнего, конденсируют с 4-оксопиперидинами и обрабатывают в кислой среде. Ряд производных, полученных на основе изобензофуранов, являются анальгетическими, транквилизирующими, антидепрессивными и противосудорожными средствами [241, 242].

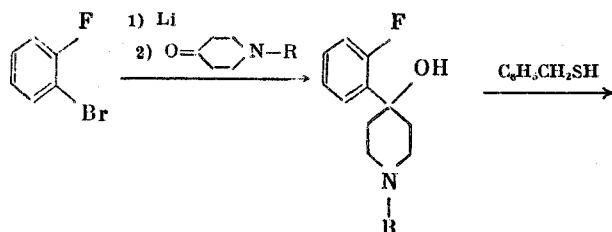


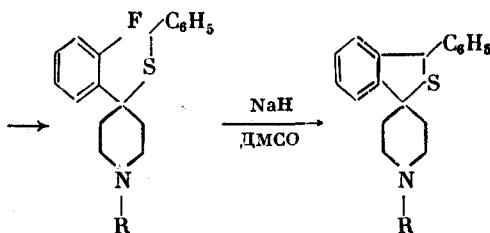
Циклизацией (N-бензилпиперидил-4)-(o-гидроксифенил)уксусной кислоты получены 2-оксоспиро[бензофуран-3,4'-пиперидины] [243].



Известен также метод получения спиро[бензофуран-2,4'-пиперидинов], содержащих в третьем положении метиленовую группу, которые проявляют гипотензивные свойства [244].

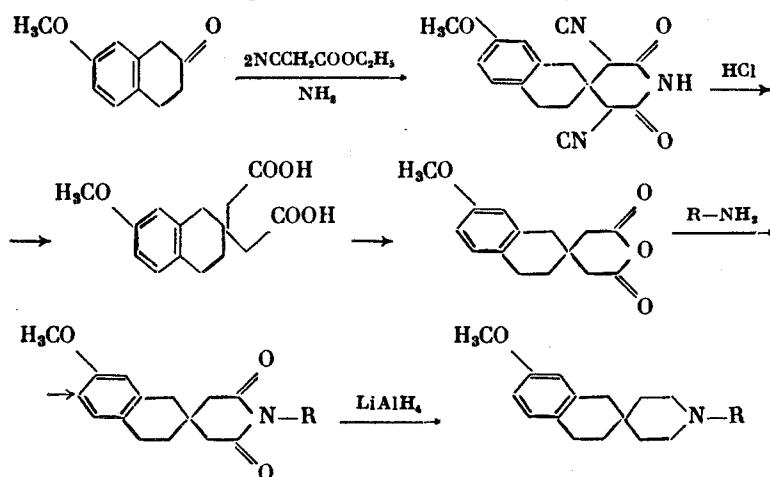
Спиро[бензо[с]тиофен-1,4'-пиперидины] синтезированы следующим образом. Из o-фторбромбензола синтезирован o-фторлитийбензол и конденсирован с 4-оксопиперидинами. Полученные пиперидолы подвергнуты взаимодействию с тиобензиловым спиртом и циклизации с замыканием тиофенового цикла [245, 246].





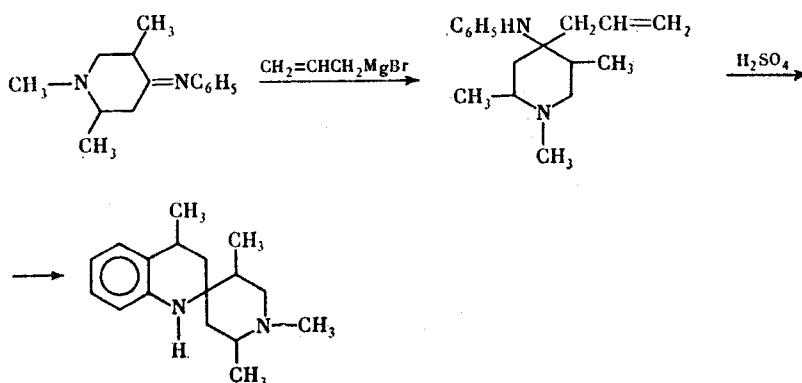
Производные спиробензотиофенов обладают антихолинэргическим действием и пригодны в качестве антидепрессантов и успокаивающих средств.

Метод получения спиро[тетрагидрофталин-2,4'-пиперидин]ов основан на получении имида Гуарески из 7-метокси- β -тетралона с последовательным превращением в дикарбоновую кислоту, ангидрид, имид и амин [247].



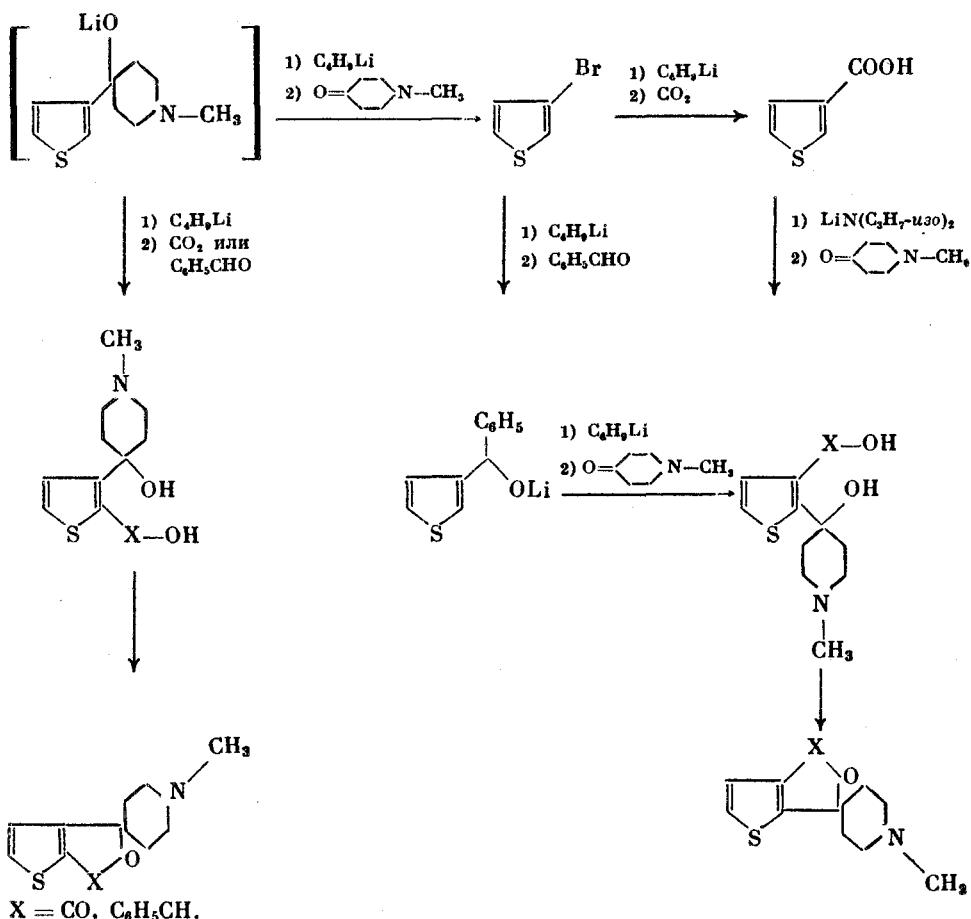
R = диметиламинопропил.

При взаимодействии азаметина, синтезированного на основе 4-оксопиперидина, с аллилмагнийбромидом с высоким выходом получен 1,2,5-три-метил-4-аллил-4-фениламинопиперидин, при нагревании которого в кислой среде происходит внутримолекулярная циклизация с образованием тетрагидро-1,3,5,7-тетраметилспиро[хинолин-2,4'-пиперидина] [248].

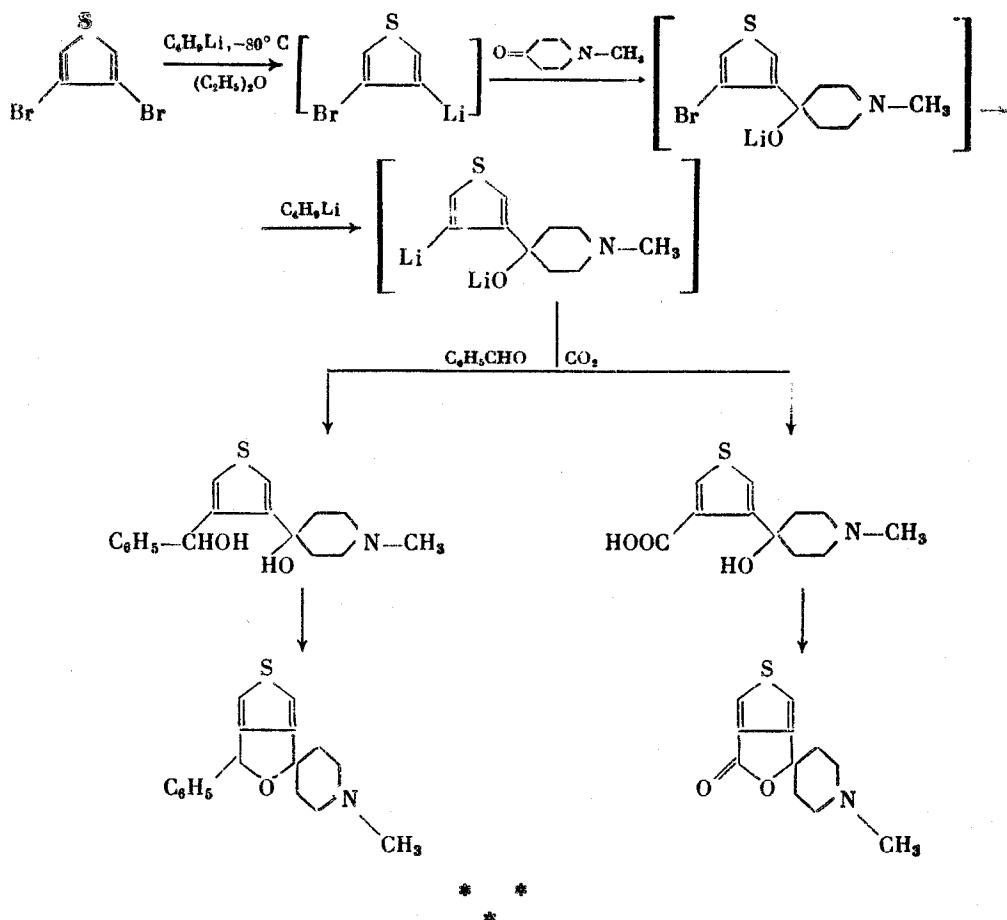


Используя 3-бромтиофен и основываясь на возможности получения металлоорганических соединений в различных положениях тиофенового кольца, разработаны методы получения азаспиранов, в которых пиперидин

в четвертом положении сочленен с тиено[2,3-с]фуранами [249]. Так, 3-бромтиофен последовательно вводят в реакцию с бутиллитием и 1-метил-4-оксониперидином и полученный алкоголят снова обрабатывают бутиллитием; вновь полученное металлоорганическое соединение конденсируют или с диоксидом углерода или с бензальдегидом, после чего полученные оксикислота или диол подвергают дегидратации. В другом случае литий-органическое соединение, полученное на основе 3-бромтиофена, конденсируют или с диоксидом углерода или с бензальдегидом, в которых атом водорода во втором положении тиофенового кольца снова можно заместить литием. Последние конденсируют с 1-метил-4-оксониперидинами и снова подвергают дегидратации.



Основываясь на 3,4-дигидротиофене и используя описанные выше аналогичные реакции, разработан метод получения азаспиранов, в которых пиперидин в четвертом положении соединен с тиено[3,4-с]фураном. Так, при низкой температуре, вводя в реакцию 3,4-дигидротиофен с бутиллитием, получают 3-бром-4-литийтиофен, который без выделения конденсируют с 1-метил-4-оксониперидином, который также без выделения из реакционной среды вводят в реакцию с бутиллитием. Полученное литийорганическое соединение конденсируют с диоксидом углерода или с бензальдегидом и образованные оксикислота или диол подвергаются дегидратации по следующей схеме [250]:



В заключение можно сказать, что выявление спирогетероциклических биогенных аминов и алкалоидов, содержащих пиперидиновое кольцо, стимулировало бурное развитие, в частности, химии таких азаспиранов, в которых пиперидиновое кольцо в четвертом положении спиро связано с различными гетероциклами, содержащими как атом азота, так и другие гетероатомы.

Исследование биологических свойств рассмотренных соединений показало, что они обладают широким спектром биологического действия, некоторые из которых уже нашли применение в практической медицине. На основании анализа рассмотренных работ можно предсказать, что в ближайшем будущем будут созданы эффективные лекарственные препараты азаспиранового ряда, действующие на центральную нервную систему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Daly J. N., Karle I. L., Myers C. W. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1971. V. 68. N 8. P. 1870.
2. Karle I. L. // J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. P. 4036.
3. Tokuyama T., Uenoyama K., Brown G. et al. // Helv. Chim. acta. 1974. V. 57. P. 2597.
4. Daly J. W., Witkop B., Tokuyama T. et al. // Ibid. 1974. V. 60. P. 1128.
5. Daly J. W., Tokuyama T., Fujivara T. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. P. 830.
6. Albuquerque E. X., Kuba K., Daly J., Witkop B. // J. Pharmacol. 1973. V. 15. P. 171.
7. Albuquerque E. X., Kuba K., Daly J. // J. Pharmacol. Exp. Ter. 1974. V. 189. P. 513.

8. Inubushi Y., Ibuka T. // Heterocycles. 1982. V. 17. P. 507.
9. Ibuka T., Minakata H., Mitsui Y. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1982. V. 30. N 8. P. 2840.
10. Funk R. L., Daggett Y. U. // Heterocycles. 1987. V. 26. N 8. P. 2175.
11. Пат. 417591 Швейцария // С. А. 1968. V. 68. 39482n.
12. Tufariello J. J., Tribulski E. J. // J. Org. Chem. 1974. V. 39. P. 3378.
13. Kissing W., Witkop B. // Ber. 1975. B. 108. S. 1623.
14. Overman L. E. // Tetrahedron. Lett. 1975. N 13. P. 1149.
15. Aratani M., Dunkerton L. V., Fukuyama T. et al. // J. Org. Chem. 1975. V. 40. P. 2009.
16. Fukuyama T., Dunkerton L. V., Aratani M., Kischi Y. // J. Org. Chem. 1975. V. 40. P. 2011.
17. Corey E. J., Arnett J. F., Widiger G. N. // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. P. 430.
18. Corey E. J., Petrzilka M. M., Ueda Y. // Tetrahedron. Lett. 1975. N 49. P. 4343.
19. Corey E. J., Balanson R. D. // Heterocycles. 1976. V. 5. P. 445.
20. Evans D. A., Thomas E. W. // Tetrahedron. Lett. 1979. N 5. P. 411.
21. Winterfeldt E. // Heterocycles. 1979. V. 12. P. 1631.
22. Schoemaker H. E., Speckamp W. N. // Tetrahedron. 1980. V. 36. P. 951.
23. Pearson A. J., Ham P., Rees D. C. // Tetrahedron. Lett. 1980. V. 21. P. 4637.
24. Godleski S. A., Meinhart J. D., Miller D. J., Walendael S. V. // Ibid. 1981. V. 22. P. 2247.
25. Butlin R. J., Holmes A. B., McDonald E. // Ibid. 1988. V. 29. P. 2989.
26. Ибрагимов А. А., Османов З., Ташходжаев Б. и др. // Химия природ. соединений. 1981. № 5. С. 623.
27. Османов З., Ибрагимов А. А., Юнусов С. Ю. // Там же. 1982. № 2. С. 225.
28. Snyder B. B., Cartaya-Marin C. P. // J. Org. Chem. 1984. V. 49. P. 1688.
29. Mieczkowski J. B. // Bull. Polish. Acad. Sci. 1985. V. 33. N 1-2. P. 13.
30. Kozikowski P., Yuen P. W. // J. Chem. Soc. Chem. Communns. 1985. P. 847.
31. Hellberg L. H., Beeson C., Somenathan R. // Tetrahedron. Lett. 1986. V. 27. P. 3955.
32. Carruthers W., Moses R. C. // J. Chem. Soc. Chem. Communns. 1987. P. 509.
33. McCloskey P. J., Schultz A. G. // Heterocycles. 1987. V. 25. P. 437.
34. Quirion J.-Ch., Grierson D. S., Royer J., Husson H. Ph. // Tetrahedron. Lett. 1988. V. 29. P. 3311.
35. Bestmann H. J., Schmidt M. // Ibid. 1986. V. 27. P. 1999.
36. Saito M. // Psychopharm. Bull. 1975. V. 2. N 2. P. 15.
37. Hibert M. F., Gittos M. W., Middlemiss D. N. et al. // J. Med. Chem. 1988. V. 31. N 6. P. 1087.
38. Nikam Sh. S., Martin A. R., Nelson D. L. // Ibid. 1988. V. 31. N 10. P. 1965.
39. Kon G. A. R., Torpe J. F. // J. Chem. Soc. 1919. V. 115. P. 686.
40. Rice L. M., Geschickter C. F., Grogan C. H. // J. Med. Chem. 1963. V. 6. N 4. P. 388.
41. Grogan C. H., Geschickter C. F., Rice L. M. // Ibid. 1964. V. 7. N 1. P. 78.
42. Пат. М3464 Франция // С. А. 1966. V. 64. 2064 h.
43. Пат. 929739 Великобритания // С. А. 1963. V. 59. 10003 с.
44. Najer H., Giudicelli R., Sette J. // Bull. Soc. chim. Franc. 1964. N 10. P. 2572.
45. Пат. 248763 Австрия // С. А. 1966. V. 65. 20106 d.
46. Пат. 967718 Великобритания // С. А. 1965. V. 62. 10419 f.
47. Пат. 984119 Великобритания // С. А. 1965. V. 63. 11518d.
48. Пат. 3256276 США // С. А. 1966. V. 65. 16879 f.
49. Пат. 3310566 США // С. А. 1967. V. 67. 21838 с.
50. Petigara R. B., Deliwala C. V. // J. Med. Chem. 1969. V. 12. N 6. P. 1088.
51. Rice L. M. // Ibid. 1969. V. 12. N 1. P. 172.
52. Rice L. M., Sheeth B. S., Scott K. R., Geschickter C. F. // Ibid. 1969. V. 12. N 1. P. 126.
53. Rice L. M., Sheeth B. S., Wheeler J. W. // J. Het. Chem. 1973. V. 10. N 5. P. 731.
54. Rice L. M., Sheeth B. S., Wheeler J. W. // Ibid. 1973. V. 10. N 5. P. 737.
55. El-Telbany F. A., Ghoneim K. M., Khalifa M. // Pharmazie. 1977. V. 32. N 1. P. 22.
56. Zeid M. G., El-Telbany F. A., Khalifa M. // Ibid. 1980. V. 35. N 11. P. 669.
57. Grogan C. H., Geschickter C. F., Freed M. E., Rice L. M. // J. Med. Chem. 1965. V. 8. N 1. P. 62.
58. Scott K. R., Kennedy P. G., Kemp. M. et al. // J. Pharm. Sci. 1983. V. 72. N 2. P. 183.
59. Glennon R. A., Naiman N. A., Lyon R. A., Titeler M. // J. Med. Chem. 1988. V. 31. N 10. P. 1968.
60. Пат. 4320131 США // С. А. 1982. V. 97. 6161 с.
61. Wu Y. H., Rayburn J. W., Allen L. E. et al. // J. Med. Chem. 1972. V. 15. N 5. P. 477.
62. Пат. 3976776 США // С. А. 1976. V. 85. 192766 d.
63. Пат. 4305944 США // С. А. 1982. V. 96. 104277 v.
64. Rice L. M., Grogan C. H., Freed M. E. // J. Het. Chem. 1964. V. 1. N 3. P. 125.
65. Пат. 3282947 США // С. А. 1967. V. 66. 28678 m.
66. Negwer M. // Organic-chemical Drugs and their Synonyms. Berlin: Akademie-Verlag 1972. V. 2. P. 876.
67. Пат. 3907801 США // С. А. 1976. V. 84. 17428 с.

68. Пат. 3976776 США // С. А. 1976. В. 85. 192765с.
 69. Пат. 549507 Испания // С. А. 1987. В. 107. 7215к.
 70. Пат. 549014 Испания // С. А. 1987. В. 107. 23360j.
 71. Пат. 526304 Испания // С. А. 1987. В. 107. 23363н.
 72. Пат. 544446 Испания // С. А. 1988. В. 108. 6046g.
 73. Пат. 72975 Финляндия // С. А. 1988. В. 109. 93059h.
 74. Пат. 552060 Испания // С. А. 1988. В. 108. 112254r.
 75. Пат. 3613739 ФРГ // С. А. 1987. В. 106. 102322f.
 76. Пат. 549690 Испания // С. А. 1988. В. 108. 6045p.
 77. Пат. 3742124 ФРГ // С. А. 1988. В. 109. 170243t.
 78. Пат. 6310760 Япония // С. А. 1989. В. 110. 23914e.
 79. *Dischino D. D., Covington R. H., Combs C. M., Gammans R. E.* // J. Labeled Compd. radiofarm. 1988. V. 25. N 4. P. 359; С. А. 1989. В. 110. Р. 23829f.
 80. *Jucker E., Suess R.* // Arch. Pharm. 1961. В. 294/66. S. 210.
 81. *Jucker E., Suess R.* // Helv. Chim. acta. 1966. В. 49. N 3. S. 1135.
 82. Пат. М1741 Франция // С. А. 1963. В. 59. 10002 f.
 83. Пат. М1742 Франция // С. А. 1963. В. 59. 11443h.
 84. Пат. 3056796 США // С. А. 1963. В. 58. 2454b.
 85. Пат. 383968 Швейцария // С. А. 1965. В. 62. 16250c.
 86. Пат. 6409801 Нидерланды // С. А. 1965. В. 63. 8324d.
 87. Пат. 1041015 Великобритания // С. А. 1968. В. 69. 52032f.
 88. *Van Parys M., Vandewall M.* // Bull. Soc. chim. belg. 1981. V. 90. N 7. P. 757.
 89. *Van Parys M., Vandewall M.* // Ibid. 1981. V. 90. N 7. P. 749.
 90. *Wittekind R. R., Weissman C.* // J. Het. Chem. 1972. V. 9. N 1. P. 111.
 91. Пат. 633914 Бельгия // С. А. 1964. В. 60. 15880f.
 92. Пат. 3155670 США // С. А. 1965. В. 62. 7770f.
 93. Пат. 2630602 ФРГ // С. А. 1977. В. 86. 189938b.
 94. Пат. 4082755 США // С. А. 1978. В. 89. 197539t.
 95. *Uphouse L., Russel M.* // Neuro. Toxicol. Teratoll 1981. V. 3. N 3. P. 281; С. А. 1981. В. 95. 181861m.
 96. Пат. 3839342 США // С. А. 1975. В. 82. 43416a.
 97. Пат. 3923794 СИА // РЖХим. 1977. № 5. 099н.
 98. Пат. 2517278 ФРГ // С. А. 1976. В. 84. 164775s.
 99. Пат. М2986 Франция // С. А. 1965. В. 63. 8373a.
 100. Пат. 2264688 ФРГ // С. А. 1975. В. 82. 170956b.
 101. Пат. 7712171 Япония // С. А. 1977. В. 77. 53296d.
 102. Пат. 7446314 Япония // С. А. 1975. В. 82. 170952x.
 103. Пат. 7805174 Япония // С. А. 1978. В. 88. 190828p.
 104. Пат. 2607300 ФРГ // С. А. 1977. В. 86. 29816g.
 105. Пат. 76100085 Япония // С. А. 1977. В. 86. 16553u.
 106. *Negwer M.* // Organic-chemical Drugs and their Synonyms. Berlin: Akademie-Verlag, 1978. В. 2. Р. 945.
 107. *Chi. D. Y., Kilbourn M. R., Katzenellenbogen J. A. et al.* // Appl. Radiat. isot. 1986. V. 37. N 12. P. 1173; С. А. 1987. В. 107. 175935p.
 108. *Kiesewetter D. O., Eckelman W. C., Cohen R. M. et al.* // Ibid. 1986. V. 37. N 12. P. 1181; С. А. 1987. В. 107. 175936q.
 109. Пат. 213883 Европа // С. А. 1987. В. 106. 196445y.
 110. Пат. 63165384 Япония // С. А. 1988. В. 109. 231025x.
 111. Пат. 63162691 Япония // С. А. 1989. В. 110. 8190x.
 112. Пат. 63174974 Япония // С. А. 1989. В. 110. 23893x.
 113. *Martens J., Terriere D., Vankeghem W. et al.* // Nucl. Suppel. 1988. V. 24. P. 745; С. А. 1988. В. 109. 149424t.
 114. Заявка 187162 ENB // РЖХим. 1987. № 9. 093п.
 115. *Winters G., Aresi V., Nathansohn G.* // Farmaco Ed. Sci. 1970. V. 25. N 9. P. 681.
 116. Пат. 2510831 ФРГ // С. А. 1976. В. 84. 17157p.
 117. Пат. 1536106 ФРГ // С. А. 1970. В. 72. 66936c.
 118. Пат. 7525475 Япония // С. А. 1976. В. 84. 164778u.
 119. Пат. 7815385 Япония // С. А. 1978. В. 89. 6237s.
 120. *Варданян С. А., Тосунян А. О., Мадакян В. Н.* // Арм. хим. журн. 1972. Т. 25. С. 163.
 121. Пат. 7123738 Япония // С. А. 1971. В. 75. 110315n.
 122. Пат. 7228994 Япония // С. А. 1971. В. 77. 152234g.
 123. Пат. 7407292 Япония // С. А. 1974. В. 80. 108528u.
 124. Пат. 7294065 Япония // С. А. 1973. В. 78. 124593a.
 125. Пат. 7249066 Япония // С. А. 1973. В. 78. 124590x.
 126. Пат. 54-39382 Япония // РЖХим. 1980. № 23, 096н.
 127. Пат. 7432529 Япония // С. А. 1975. В. 82. 125407n.
 128. Пат. 2165983 ФРГ // С. А. 1973. В. 78. 159622m.
 129. Пат. 7420789 Япония // С. А. 1975. В. 82. 140148x.
 130. Пат. 786631 Бельгия // С. А. 1973. В. 79. 5326b.
 131. Пат. 2242387 ФРГ // С. А. 1973. В. 78. 147940a.

132. Пат. 2505143 ФРГ // С. А. 1975. В. 83. 206235с.
 133. Пат. 7559378 Япония // С. А. 1976. В. 85. 143086у.
 134. Пат. 2265193 ФРГ // С. А. 1977. В. 86. 106406с.
 135. *Caroon J. M., Clark R. D., Kluge A. F.* // J. Med. Chim. 1981. V. 24. P. 1320.
 136. *Maillard J., Delaunay P., Langlois M. et al.* // Bull. Soc. chim. France. 1970. N 4. Р. 1389.
 137. Пат. 1377610 Великобритания / РЖХим. 1975. № 23. 0169н.
 138. Пат. 1227965 Великобритания // С. А. 1971. В. 75. 49064м.
 139. Пат. 3720681 США // С. А. 1973. В. 786. 5327с.
 140. Пат. 2252612 ФРГ // С. А. 1973. В. 79. 32034м.
 141. Пат. 1938505 ФРГ // С. А. 1970. В. 72. 90439п.
 142. Пат. 7221105 Япония // С. А. 1972. В. 77. 101570f.
 143. Пат. 7321942 Япония // С. А. 1973. В. 79. 105235с.
 144. Пат. 7321941 Япония // С. А. 1973. В. 79. 105237s.
 145. Пат. 1928704 ФРГ // С. А. 1970. В. 72. 66954g.
 146. Пат. 74124075 Япония // С. А. 1975. В. 83. 58795t.
 147. Пат. 74124076 Япония // С. А. 1975. В. 83. 10052w.
 148. Пат. 7428514 Япония // С. А. 1975. В. 82. 140113g.
 149. Пат. 7526547 Япония // С. А. 1976. В. 85. 46643v.
 150. *Ayer J. H., May E. L.* // J. Pharm. Sci. 1969. V. 58. P. 499.
 151. Пат. 3897425 США // С. А. 1976. В. 84. 44083t.
 152. Пат. 341525 Австрия // С. А. 1978. В. 89. 6317t.
 153. Пат. 75131988 Япония // С. А. 1976. В. 85. 78125u.
 154. Пат. 7514838 Япония // С. А. 1976. В. 85. 78126v.
 155. Пат. 2425306 ФРГ // С. А. 1975. В. 82. 170884b.
 156. *Freed M. E., Rice L. M.* // J. Het. Chem. 1965. V. 2. P. 214.
 157. Пат. 2255562 ФРГ // С. А. 1974. В. 81. 63650e.
 158. Пат. 2121408 Франция // С. А. 1973. В. 78. 136311v.
 159. Пат. 3723442 США // С. А. 1973. В. 79. 5351f.
 160. Пат. 7381872 Япония // С. А. 1974. В. 80. 47972k.
 161. Пат. 7431993 Япония // С. А. 1975. В. 82. 125396h.
 162. Пат. 7428516 Япония // С. А. 1975. В. 82. 140152u.
 163. Пат. 952904 Канада // С. А. 1975. В. 82. 28240r.
 164. Пат. 2435384 ФРГ // С. А. 1976. В. 84. 150620a.
 165. Пат. 2206089 Франция // С. А. 1976. В. 84. 44017z.
 166. Пат. 7215728 Нидерланды // С. А. 1975. В. 83. 58799x.
 167. Пат. 7429196 Япония // С. А. 1975. В. 83. 10049a.
 168. Пат. 7431994 Япония // С. А. 1975. В. 82. 140159b.
 169. Пат. 7421146 Япония // С. А. 1975. В. 82. 140160v.
 170. Пат. 7343744 Япония // С. А. 1974. В. 81. 13491h.
 171. Пат. 7123735 Япония // С. А. 1971. В. 75. 98581m.
 172. Пат. 73103588 Япония // С. А. 1974. В. 80. 146195r.
 173. Пат. 7432864 Япония // С. А. 1975. В. 83. 10041s.
 174. Пат. 7429191 Япония // С. А. 1975. В. 82. 140112f.
 175. Пат. 7432546 Япония // С. А. 1975. В. 82. 112057y.
 176. Пат. 7343749 Япония // С. А. 1974. В. 81. 13489p.
 177. Пат. 7381871 Япония // С. А. 1974. В. 80. 47974n.
 178. Пат. 7381873 Япония // С. А. 1974. В. 80. 47973m.
 179. Пат. 74124075 Япония // С. А. 1975. В. 83. 58795t.
 180. Пат. 74124076 Япония // С. А. 1975. В. 83. 10052w.
 181. Пат. 7343747 Япония // С. А. 1974. В. 81. 49673h.
 182. Пат. 7343742 Япония // С. А. 1974. В. 81. 49672g.
 183. Пат. 54-39383 Япония // РЖХим. 1980. № 23. 081n.
 184. Пат. 51-5387 Япония // РЖХим. 1977. № 3. 0146n.
 185. Пат. 2146962 Франция // С. А. 1973. В. 79. 78776h.
 186. Пат. 461070 Австралия // РЖХим. 1976. № 9. 091n.
 187. Пат. 54-41595 Япония // РЖХим. 1980. № 22. 078n.
 188. Пат. 7326018 Япония // С. А. 1973. В. 79. 115562h.
 189. Пат. 1359919 Великобритания // С. А. 1974. В. 81. 152233p.
 190. Пат. 7343744 Япония // С. А. 1974. В. 81. 13489p.
 191. Пат. 7225355 Япония // С. А. 1972. В. 77. 101573j.
 192. Пат. 7440475 Япония // С. А. 1975. В. 82. 156276y.
 193. Пат. 55-38972 Япония // РЖХим. 1981. № 9. 070n.
 194. Пат. 2834962 ФРГ // С. А. 1980. В. 93. 8157x.
 195. *Satyemurthy N., Berlin K. D., Powell O. R. et al.* // Phosphorus Sulfur. 1984. V. 19(2). Р. 137; С. А. 1984. В. 101. 110702s.
 196. *Вартанян С. А., Куроян Р. А., Минасян С. А.* // Арм. хим. журн. 1972. Т. 25. С. 173.
 197. *Вартанян С. А., Куроян Р. А., Минасян С. А.* // Там же. 1973. Т. 26. С. 225.
 198. *Вартанян С. А., Минасян С. А., Куроян Р. А.* // Там же. 1974. Т. 27. С. 233.

199. Куроян Р. А., Минасян С. А., Варганин С. А. // Там же. 1975. Т. 28. С. 209. Т. 28. С. 209.
200. Григорян Р. Т., Татевосян К. А., Куроян Р. А. // Там же. 1979. Т. 32. С. 496.
201. А. С. 1066997 ССР / Б. И. 1984. № 2. С. 94.
202. Куроян Р. А., Саркисян В. В., Вартанян С. А. // Химия гетероциклических соединений. 1986. № 12. С. 1673.
203. Stanfield J. A., Daugerty Ph. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1959. V. 81. P. 5167.
204. Kamm O., Waldo J. H. // Ibid. 1921. V. 43. P. 2223.
205. Пат. 444168 Швейцария // С. А. 1970. V. 72. 121575m.
206. Пат. 3684812 США // С. А. 1972. V. 77. 152219f.
207. Пат. 3314956 США // С. А. 1968. V. 68. 69029n.
208. Пат. 2340122 ФРГ // С. А. 1974. V. 80. 133471c.
209. Szervashi E., Festal D., Grand M. et al. // Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1976. V. 11(2). P. 115; С. А. 1976. V. 85. 177356b.
210. Пат. 7446627 Япония // С. А. 1975. V. 83. 28237v.
211. Пат. 8044073 Япония // С. А. 1981. V. 94. 192351a.
212. Пат. 8125185 Япония // С. А. 1981. V. 95. 132675v.
213. Пат. 4250312 США // С. А. 1981. V. 95. 25084e.
214. Пат. 4250313 США // С. А. 1981. V. 95. 25083d.
215. Bassus J., Anker D., Pacheco H. // J. Het. Chem. 1978. V. 15. N 3. P. 449.
216. Пат. 2504642 ФРГ // С. А. 1975. V. 83. 193100 c.
217. Пат. 2504643 ФРГ // С. А. 1975. V. 83. 206112k.
218. Пат. 2504595 ФРГ // С. А. 1976. V. 84. 43854h.
219. Yamato M., Hashigaki K., Ikeda M. et al. // J. Med. Chem. 1981. V. 24. P. 194.
220. Iorio M. A., Gatta F., Menichini E. // Framaco Ed. Sci. 1977. N 32(3). P. 212; С. А. 1977. V. 87. 23014t.
221. Пат. 80139333 Япония // С. А. 1981. V. 94. 121330g.
222. Yamato M., Hashigaki K., Ikeda M. et al. // Chem. Pharm. Bull. 1981. V. 29. N 2. P. 402.
223. Yamato M., Hashigaki K., Tsutsumi A., Tasaka K. // Chem. Pharm. Bull. 1981. V. 29. N 12. P. 3494.
224. Rogers M. E., Wilkinson D. S., Theweatt J. R., Halenda S. P. // J. Med. Chem. 1980. V. 32. N 6. P. 688.
225. Пат. 733114 Япония // С. А. 1974. V. 80. 27269h.
226. Пат. 7475673 Япония // С. А. 1975. V. 82. 140453v.
227. Пат. 4070464 США // С. А. 1978. V. 88. 152634g.
228. Пат. 3714093 США // С. А. 1973. V. 78. 111344v.
229. Пат. 70171 Европа // С. А. 1983. V. 99. 70751p.
230. Takai H., Obase H., Theranishi M. // Chem. Pharm. Bull. 1985. V. 33. N 3. P. 1129.
231. Berney D., Jauner T. // Helv. Chim. Acta. 1975. B. 58. S. 74.
232. Berney D., Jauner T. // Ibid. 1974. B. 57. S. 1198.
233. Пат. 78132578 Япония // С. А. 1979. V. 90. 137699n.
234. Пат. 4307235 США // С. А. 1982. V. 96. 112653t.
235. Пат. 867517 Бельгия // С. А. 1979. V. 90. 121443p.
236. Пат. 7868784 Япония // С. А. 1978. V. 89. 129425g.
237. Пат. 1374631 ФРГ // С. А. 1965. V. 62. 2779c.
238. Пат. 3957828 США // С. А. 1976. V. 85. 94244n.
239. Пат. 4024263 США // С. А. 1977. V. 87. 167908k.
240. Пат. 4031224 США // С. А. 1977. V. 87. 135090w.
241. Marzor S., Rodriguez R., McKenna M., Tsei H. M. // J. Org. Chem. 1975. V. 40. P. 1427.
242. Пат. 3985889 США // С. А. 1977. V. 86. 55302f.
243. Gervais C., Anker D., Chareire M., Pacheco H. // Bull. Soc. chim. Franc. 1979. N 5-6. P. 241.
244. Пат. 275962 Европа // С. А. 1988. V. 109. 190261a.
245. Пат. 4409229 США // С. А. 1984. V. 100. 85601k.
246. Пат. 4524207 США // РЖХим. 1986. № 4. 0108n.
247. Rice L. M., Scott K. R., Grogan C. H. // J. Med. Chem. 1966. V. 9. N 5. P. 765.
248. Кузнецов В. В., Гайворонская Л. А., Ромеро Р. М. и др. // Химия гетероциклических соединений. 1987. № 7. С. 954.
249. Sauter F., Stanetty P., Fröhlich H., Remer W. // Heterocycles. 1987. V. 26. N 10. P. 2639.
250. Sauter F., Stanetty P., Fröhlich H. // Ibid. 1987. V. 26. N 10. P. 2657.

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна АН АрмССР,
Ереван