

**ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ**

Հայաստանի քիմիական հանդես **63, №4, 2010** Химический журнал Армении

УДК 547.841 +547.814.1

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
N-ГЕТЕРИЛАЛКИЛАМИДОВ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ
ПИПЕРАЗИН-1-ИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ**

**С. О. ВАРТАНЯН, А. С. АВАКЯН, А. Б. САРГСЯН, С. А. АРУТЮНЯН,
Т. Г. ГУКАСЯН, А. С. ЦАТИНЯН, О. С. НОРАВЯН и Э. А. МАРКАРЯН**

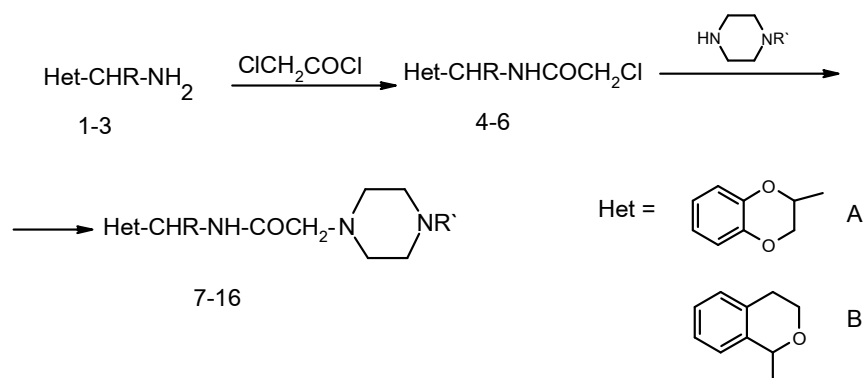
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: avagal@mail.ru

Поступило 15 IV 2010

Взаимодействием (1,4-бензодиоксан-2-ил)алкил- и изохроман-1-илметиламинов с хлорангидридом хлоруксусной кислоты синтезированы гетерилалкиламиды хлоруксусной кислоты, которые действием N-замещенных пиперазинов переведены в соответствующие амиды 4-замещенных пиперазин-1-илуксусных кислот. Изучены их некоторые биологические свойства.

Библ. ссылок 13.

Аминоамидные производные 1,4-бензодиоксанового и изохроманового рядов обладают выраженной активностью в отношении симпато-адреналовой системы [1-4], что делает весьма актуальным продолжение поиска новых биологически активных соединений в этом ряду. Поскольку пиперазиновый фрагмент также является фармакофорным [5], нами был предпринят синтез новых гетерилалкиламидов 4-замещенных пиперазин-1-илуксусных кислот по следующей схеме:



1: Het= A, R=H; 2: Het =A, R=CH₃; 3: Het =B, R=H; 4: Het = A, R = H; 5: Het= A, R=CH₃; 6: Het = B, R=H; 7: Het=A, R=H, R'=CH₃; 8: Het=A, R=H, R'=C₃H₇; 9: Het=A, R=H, R'=CH₂C₆H₅; 10: Het=A, R=H, R'=CH(C₆H₅)₂; 11: Het=A, R=CH₃, R'=CH₃; 12: Het=A, R=CH₃, R'=CH₂C₆H₅; 13: Het=A, R=CH₃, R'= CH(C₆H₅)₂; 14: Het =B, R=H, R'=CH₃; 15: Het =B, R=H, R'= CH₂C₆H₅; 16: Het = B, R=H, R'= CH(C₆H₅)₂.

Взаимодействием 1,4-бензодиоксан-2-илметиламина (1), 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этиламина (2) и изохроман-1-илметиламина (3) с хлорангидридом хлоруксусной кислоты при 5°C в присутствии пиридина синтезированы гетерилалкиламиды хлоруксусной кислоты (4-6), которые вовлечены в реакцию с N-замещенными пиперазинами.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, ЯМР ¹H и масс-спектров, чистота проверена хроматографически.

Изучены их антигипоксические, β-адреноблокирующие [6-9], симпатолитические и адренопозитивные [10] свойства. Установлено, что соединение 16 в дозе 50 мг/кг оказывает значительное (73%) антигипоксическое действие, проявляя также кратковременную симпатолитическую активность.

Производные 1,4-бензодиоксана проявляют преимущественно адреномиметическое действие, которое наиболее выражено у соединения 12 (140 %). Испытуемые соединения не проявляют β-адреноблокирующих эффектов.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "UR-20" в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на "Varian Mercury-300" в ДМСО-d₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры сняты на спектрометре "MX-1321 A" с прямым вводом образца в зону ионизации. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Боэциус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254", проявитель – пары йода. Подвижная фаза – бензол-ацетон, 3:1.

1,4-Бензодиоксан-2-илметиламин (1), 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этиламин (2) и изохроман-1-илметиламин (3) получены по прописям [11-13], соответственно.

N-(1,4-Бензодиоксан-2-илметил)амид хлоруксусной кислоты (4). К бензольному раствору 5.6 г (0.05 моля) хлорангидрида хлоруксусной кислоты, охлажденному до 5°C, прикапывают смесь 8.2 г (0.05 моля) амина **1** и 4.0 г (0.05 моля) пиридина в 50 мл абс. бензола и оставляют на ночь. Реакционную смесь промывают 5% раствором HCl и водой. Бензольный раствор сушат над безводным сульфатом натрия, отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из гексана. Выход соединения **4** 6.7 г (56%), т. пл. 101-102°C, R_f 0.58. Найдено, %: C 54.08; H 5.44; N 5.28. C₁₁H₁₂ClNO₃. Вычислено, %: C 54.65; H 5.00; N 5.79. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3300 (NH), 1640 (O=C-N-), 1500, 1600 (аром.).

N-1-(Бензодиоксан-2-ил)этиламид хлоруксусной кислоты (5) получен аналогично предыдущему. Выход 48 %, т. пл. 93-94°C, R_f 0.42. Найдено, %: C 56.70; H 5.28; N 5.52. C₁₂H₁₄ClNO₃. Вычислено, %: C 56.36; H 5.47; N 5.47. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3320 (NH), 1645 (O=C-N-), 1600, 1500 (аром.).

N-Изохроман-1-илметиламид хлоруксусной кислоты (6) получен по [4].

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метиламид 4-метилпиперазин-1-илуксусной кислоты (7). Смесь 1.2 г (0.005 моля) **4**, 0.5 г (0.005 моля) метилпиперазина и 0.4 г (0.005 моля) пиридина в 50 мл смеси этанол-диоксан (10:1) нагревают при 75-80°C 12 ч, после чего отгоняют растворитель, прибавляют 30 мл бензола и 5% водный раствор HCl до кислой реакции. Отделяют водный слой, подщелачивают 10% раствором NaOH и экстрагируют бензолом. Сушат над сульфатом натрия, отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из гексана. Выход соединения **7** 0,7 г (45%), т. пл. 110-111°C, R_f 0.49. Найдено, %: C 62.44; H 7.71; N 13.54. C₁₆H₂₃N₃O₃. Вычислено, %: C 62.95; H 7.54; N 13.77. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.20 (с, 3H, CH₃); 2.38 [м, 4H, N(CH₂)₂]; 2.50 [м, 4H, N(CH₂)₂]; 2.91 (с, 2H, NCH₂CO); 3.37-3.53 (м, 2H, CH₂NH); 3.88 (дд, 1H, J₁=11.4, J₂=7.3, OCH₂); 4.20 (м, 1H, OCH); 4.26 (дд, 1H, J₁=11.4, J₂=2.3, OCH₂); 6.73-6.81 (м, 4H, C₆H₄); 7.66 (т, 1H, J=5.8, NH).

Аминоамиды 8 – 16 получены аналогично.

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метиламид 4-пропилпиперазин-1-илуксусной кислоты (8). Выход 47%, т. пл. 117-118°C, R_f 0.52. Найдено, %: C 65.20; H 8.35; N 12.78. C₁₈H₂₇N₃O₃. Вычислено, %: C 64.86; H 8.11; N 12.61. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 0.90 (т, 3H, J=7.4, CH₃); 1.48 (м, 2H, CH₂CH₂CH₃); 2.23-2.57 (м, 10 H, C₄H₈N₂ и NCH₂CH₂CH₃); 2.92 (с, 2H, CH₂CO); 3.37-3.53 (м, 2H, NHCH₂); 3.88 (дд, 1H, J₁=11.4, J₂=7.2, OCH₂); 4.21 (м, 1H, OCH); 4.26 (дд, 1H, J₁=11.4, J₂=2.3, OCH₂); 6.73-6.80 (м, 4H, C₆H₄); 7.70 (ш, 1H, NH).

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-метиламид 4-бензилпиперазин-1-илуксусной кислоты (9). Выход 58 %, т. пл. 146-147°C, R_f 0.65. Найдено, %: C 69.51; H 6.88; N 11.44. C₂₂H₂₇N₃O₃. Вычислено, %: C 69.29; H 7.09; N 11.02. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.43-2.54 (м, 8H, C₄H₈N₂); 2.92 (с, 2H, NCH₂); 3.37-3.53 (м, 2H, NCH₂); 3.48 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 3.87 (дд, 1H, J₁=11.2, J₂=7.2, OCH₂); 4.14-4.28 (м, 2H, OCH₂ и OCH); 6.73-6.79 (м, 4H, C₆H₄); 7.15-7.28 (м, 5H, C₆H₅); 7.67 (т, 1H, J=5.9, NH).

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-метиламид 4-(дифенилметил)пиперазин-1-илуксусной кислоты(10). Выход 44 %, т. пл. 151-152°C, R_f 0.56. Найдено, %: С 73.81; Н 6.98; N 8.79. C₂₈H₃₁N₃O₃. Вычислено, %: С 73.52; Н 6.78; N 9.19. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 3.35-3.59 (м, 2H, CH₂NH); 3.69 (ш, 6H) и 4.03 (ш, 2H, C₄H₈N₂); 3.97 (дд, 1H, J₁=11.4, J₂=7.2) и 4.32 (дд, 1H, J₁=11.4, J₂=2.1, OCH₂); 4.24 (м, 1H, OCH); 5.40 [ш, 1H, CH(C₆H₅)₂]; 6.71-6.81(м, 4H, C₆H₄); 7.23-7.39 (м, 6H) и 7.83 (ш, 4H, C₆H₅), 8.97 (ш, 1H, NH).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-этиламид 4-метилпиперазин-1-илуксусной кислоты (11). Выход 49 %, т. пл. 100-102°C, R_f 0.34. Найдено, %: С 64.21; Н 7.62; N 13.48. C₁₇H₂₅N₃O₃. Вычислено, %: С 63.95; Н 7.84; N 13.17. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.26 (д, 3H, J=6.4, CHCH₃); 2.22 (с, 3H, NCH₃); 2.39 [м, 4H, N(CH₂)₂]; 2.49 [м, 4H, N(CH₂)₂]; 2.90 (с, 2H, NCH₂CO); 3.88 (дд, 1H, J₁= 11.3, J₂=7.6, OCH₂); 4.01-4.14 (м, 2H, NCH и OCH); 4.26 (дд, 1H, J₁=11.3, J₂=1.8, OCH₂); 6.73-6.80 (м, 4H, C₆H₄); 7.47 (д, 1H, J=8.4, NH).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил) этиламид 4-бензилпиперазин-1-илуксусной кислоты (12). Выход 47 %, т. пл. 81-82°C, R_f 0.40. Найдено, %: С 70.00; Н 7.09; N 10.45. C₂₃H₂₉N₃O₃. Вычислено, %: С 69.87; Н 7.34; N 10.63. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: два диастереомера 60/40%: 1.26 (д, 1.8H, J= 6.3) и 1.32 (д, 1.2H, J= 6.8, CH₃); 2.35-2.54 (м, 8H, C₄H₈N₂); 2.86 (с, 1.2H) и 2.89 (с, 0.8H, CH₂CO); 3.44 (с, 0.8H) и 3.49(с, 1.2H, CH₂C₆H₅); 3.77 (дд, 0.4H, J₁=11.3, J₂=8.8) и 3.87 (дд, 0.6H, J₁=11.3, J₂=7.6, OCH₂); 4.01-4.30 (м, 3H, NCH, OCH и OCH₂); 6.72-6.83 (м, 4H, C₆H₄); 7.14-7.30 (м, 5H, C₆H₅); 7.36 (д, 0.4H, J=9.0) и 7.50 (д, 0.6H, J=8.3, NH).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-этиламид 4-(дифенилметил)пиперазин-1-илуксусной кислоты (13). Выход 47%, т. пл. гидрохлорида 184-185°C, R_f 0.29. Найдено, %: С 73.56; Н 7.21; N 9.15. C₂₉H₃₃N₃O₃. Вычислено, %: С 73.88; Н 7.01; N 8.92. Масс-спектр, m/e, %: 471 [M]⁺ (10.14).

N-Изохроман-1-илметиламид 4-метилпиперазин-1-илуксусной кислоты (14). Выход 38%, т. пл. гидрохлорида 158-159°C, R_f 0.51. Найдено, %: С 67.68; Н 8.07; N 12.38. C₁₇H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: С 67.33; Н 8.25; N 12.73. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.17 (с, 3H, CH₃); 2.17-2.38 (м, 8H, C₄H₈N₂); 2.69 (м, 1H, CH₂); 2.70 (д, 1H, J=15.8, NCH₂); 2.88 (д, 1H, J=15.8, NCH₂); 2.96 (м, 1H, CH₂); 3.55-3.69 (м, 2H, CH₂NH); 3.74 (ддд, 1H, J₁= 11.2, J₂=10.0, J₃=3.6, OCH₂); 4.15 (ддд, 1H, J₁=11.2, J₂=5.4, J₃=3.2, OCH₂); 4.78 (дд, 1H, J₁=5.4, J₂=3.6, OCH); 7.04-7.16 (м, 4H, C₆H₄); 7.23 (т, 1H, J=5.4, NH).

N-Изохроман-1-илметиламид 4-бензилпиперазин-1-илуксусной кислоты (15). Выход 52%, т. пл. гидрохлорида 165-166°C, R_f 0.42. Найдено, %: С 72.54; Н 7.88; N 10.89. C₂₃H₂₉ N₃O₂. Вычислено, %: С 72.82; Н 7.65; N 11.08. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 2.20-2.43 (м, 8H, C₄H₈N₂); 2.69 (дт, 1H, J₁=16.2, J₂=3.5, CH₂); 2.72 (д, 1H, J=15.8, CH₂CO); 2.88 (д, 1H, J=15.8, CH₂CO); 2.94 (ддд, 1H, J₁=16.2, J₂= 9.9, J₃=5.6, CH₂); 3.43 (д, 1H, J=13.2, CH₂C₆H₅); 3.46 (д, 1H, J=13.2, CH₂C₆H₅); 3.51-3.69 (м, 2H, CH₂NH); 3.74 (ддд, 1H, J₁=11.2, J₂=9.9, J₃=3.7, OCH₂); 4.14 (ддд, 1H, J₁=11.2, J₂=5.5, J₃=3.3, OCH₂); 4.78 (дд, 1H, J₁=6.0, J₂=3.0, OCH); 7.03-7.29 (м, 10H, NH, H-аром.).

N-Изохроман-1-илметиламид 4-(дифенилметил)-пиперазин-1-илуксусной кислоты (16).
Выход 48%, т. пл. гидрохлорида 150-151°C, R_f 0.64. Найдено, %: C 76.72; H 7.01; N 9.45.
C₂₉H₃₃N₃O₂. Вычислено, %: C 76.48; H 7.25; N 9.23. Масс-спектр, m/e, %: 455 [M]⁺, (31.11).

**4-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՊԻՊԵՐԱԶԻՆ-1-ԻԼՔԱՑԱԽԱԹՎԻ ՀԵՏԵՐԻԼԱԼ ԿԻԼԱՍԻՂՆԵՐԻ
ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ**

**Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Տ. Գ. ՂՈՒԿԱՍՅԱՆ, Ա. Ս. ԾԱՏԻՆՅԱՆ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ և Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ**

1,4-Բենզոդիօքսան-2-իլմեթիլ-, 1-էթիլ- և իզոքրոման-1-իլմեթիլամինների և քլորքացախաթթվի քլորանհիդրիդի փոխազդեցությամբ սինթեզվել են N-տեղակալված քլորամիդներ, որոնք 1-տեղակալված պիպերազինների ազդեցությամբ վերածվել են համապատասխան պիպերազին-1-իլքացաղաթթվի հետերիլալկիլամիդների: Ուսումնասիրվել են նրանց կենսաբանական հատկությունները:

**SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES
OF HETERYLALKYLAMIDES OF 4-SUBSTITUTED
PIPERAZIN-1-YLACETIC ACIDS**

**S. O. VARDANYAN, A. S. AVAGYAN, A. B. SARGSYAN, S. A. ARUTYUNYAN,
T. G. GUKASYAN, A. S. CATINYAN, H. S. NORAVYAN and E. A. MARKARYAN**

The Scientific Technological Centre of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26 Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: avagal@mail.ru

By interaction of (1,4-benzodioxan-2-yl)-methyl-, 1-ethyl- and isochroman-1-ylmethylamines with chloranhydride of chloracetic acids N-substituted chloroamides have been synthesized. By action of monosubstituted piperazines on them corresponding amides of substituted piperazin-1-ylacetic acids have been obtained. The biological properties of these compounds have been investigated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Авакян А.С., Вартанян С.О., Маркарян Э.А.* // Хим.-фарм. ж., 1988, №8, с. 925.
- [2] *Маркарян Э.А., Самодурова А.Г.* // Успехи химии, 1989, т. 58, вып. 5, с. 812.
- [3] *Вартанян С.О., Авакян А.С., Маркарян Э.А., Саргсян А.Б., Цатинян А.С., Ширинян Э.А.* // Вестник института им. Меграбяна, 2006, № 2, с. 16.
- [4] *Бадалян В.Е., Самодурова А.Г., Герасимян Д.А., Мартиросян К.А., Маркарян Э.А.* // Арм.хим. ж., 1977, т. 30, № 9, с. 762.
- [5] *Korzycka L., Gorska D.* // Pharmacological Reports, 2005, v.57, p. 889.
- [6] *Ширинян Э.А., Арутюнян С.А., Гукасян Т.Г.* // Вестник МАНЭБ, 2003, т.8, №4, с. 132.
- [7] *Porsolt R.D.* // Biomedicine, 1979, v.30, №3, p.139.
- [8] *Ширинян Э.А.* // А.С. СССР, №1582192, Б.И., 1990.
- [9] *Норавян О.С., Авакян О.М.* // Журнал экспер. и клин. медицины, 1976, №8, с. 8.
- [10] *Авакян О.М.* Симпато-адреналовая система. Л., Наука, 1977.
- [11] *Landi- Vittory R., Mariny- Bettolo G.* // Croat Chem Acta, 1957, v.29, s. 363 [CA 53 :16137d (1959)].
- [12] *Misiti D., de Marchi F., Rosnati V.* // J. Med. Pharm. Chem., 1962, v.5(6), p. 1285.
- [13] *Bohme H., Lindenberg K. Priesner H.* // Arch. Pharm., 1968, B 301, №5, p. 326.