

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

Հայաստանի քիմիական հանդես 64, №3, 2011 Химический журнал Армении

УДК 547.841+ 547.814.1

**СИНТЕЗ ДИАМИДОВ НА ОСНОВЕ 1,4-БЕНЗОДИОКСАН-2-ИЛАЛКИЛ-
И ИЗОХРОМАН-1-ИЛМЕТИЛАМИНОВ**

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

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

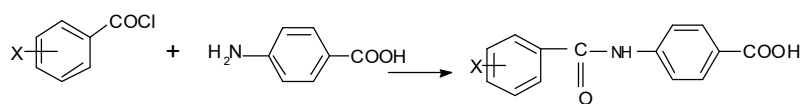
Поступило 20 XII 2010

Взаимодействием 1,4-бензодиоксан-2-илметил-, 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-этил- и изохроман-1-илметиламинов с хлорангидридами замещенных 4-(бензамидо)-бензойных кислот синтезирован ряд диамидов. Изучено их действие на симпато-адреналовую систему.

Библ. ссылка 13.

Фармакологическая активность производных 1,4-бензодиоксана и изохромана, известная уже с начала XX века, подтверждена многочисленными современными исследованиями, в том числе проведенными в нашей лаборатории [1-3]. С целью выявления новых биологически активных соединений в указанном ряду нами предпринят синтез новых диамидов на основе 1,4-бензодиоксан-2-ил-алкил- и изохроман-1-метиламинов.

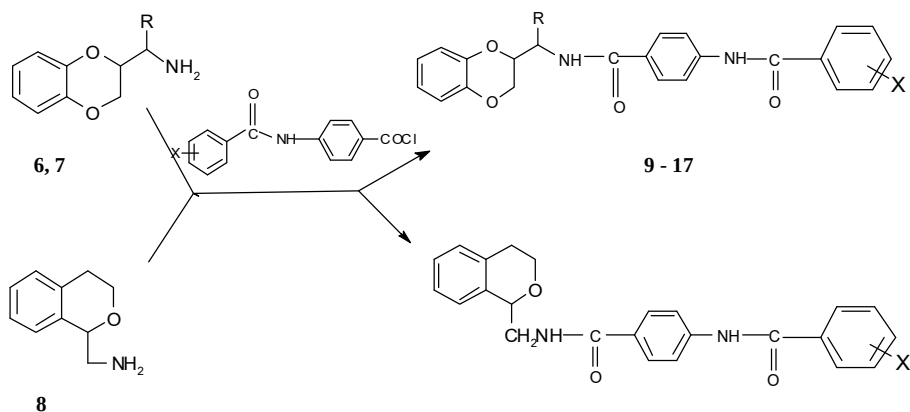
В структуру целевых диамидов введен фармакофорный фрагмент *л*-аминобензойной кислоты (ПАБК), наличие которого определяет фармакологические свойства многих лекарственных средств [4]. Известно, что сама *л*-аминобензойная кислота также играет важную роль в биохимических процессах, происходящих в организме [5]. Для этого сначала взаимодействием ПАБК с хлорангидридами замещенных бензойных кислот по прописям [6,7] получены амидокислоты **1-5**, которые действием хлористого тионила переведены в соответствующие хлорангидриды.



1-5

1: X=H; 2: X= 4-Cl; 3: X=4-Br; 4: X= 4-NO₂; 5: X= 3,4-(CH₃O)₂

Их конденсацией с изохроман-1-метиламином, 1,4-бензодиоксан-2-илметил- и -1-этиламинами синтезированы целевые диамиды. Реакция проводилась в абс. диоксане в присутствии пиридина. Выходы диамидов **9 – 22** составили 44-57%.



18 - 22

6. R=H; 7. R=CH₃; 9. R=H, X=H; 10. R=H, X=4-Cl; 11. R=H, X=4-Br; 12. R= H, X= 4-NO₂; 13. R=H, X= 3,4-(CH₃O)₂; 14. R=CH₃, X= 4-Cl; 15. R=CH₃, X=4-Br; 16. R=CH₃, X= 4-NO₂; 17. R=CH₃, X= 3,4-(CH₃O)₂; 18. X=H; 19. X=4-Cl; 20. X=2-Br; 21. X=4-NO₂; 22. X= 3,4-(CH₃O)₂.

Строение и чистота синтезированных соединений подтверждены ЯМР ¹H спектрами и тонкослойной хроматографией.

В *in vivo* экспериментах исследовались свойства синтезированных соединений воздействовать на β₁- и β₂-адренорецепторные структуры сердца и сосудов, а также повышать выносливость лабораторных животных (крысы) к недостатку кислорода во вдыхаемом воздухе. В *in vitro* опытах на семявыносящем протоке крыс изучались симпатолитические и адренопозитивные свойства соединений [8-10].

Выявлено, что синтезированные соединения не обладают β-адреноблокирующими и антигипоксическими эффектами, а также свойством блокировать α-адренорецепторы. Однако для представителей изохроманового ряда (**20-21**) и бензодиоксановых производных (**13,14,16**) характерно наличие нерезко выраженной β₁- и β₂-адреномиметической активности (до 40%). Некоторые соединения (**11-15**) проявляют кратковременную умеренную (на 40-70%) симпатолитическую активность.

Таким образом, нами установлено, что наличие фрагмента *л*-аминобензойной кислоты приводит к появлению адреномиметической активности у синтезированных соединений.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на “Varian Mercury-300” в DMSO-d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике “Бозеиус”. ТСХ проведена на пластинках «Silufol UV-254», подвижная фаза – бензол-ацетон, 3:1; проявитель – пары йода.

4-Бензамидобензойная кислота (1). К раствору 6.8 г (0.05 моля) 4-аминобензойной кислоты и 4.0 г (0.05 моля) пиридина в 50 мл абс. диоксана прибавляют 7.0 г (0.05 моля) бензоилхлорида в 50 мл абс. диоксана. Реакционную смесь нагревают в течение 6 ч при 65–70°C, затем сливают её в 200 мл воды, отфильтровывают образовавшийся осадок, хорошо промывают горячей водой и сушат. Перекристаллизовывают из спирта. Выход 8.0 г (67%), т.пл. 237–238°C. R_f 0.65 (бензол-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 70.02; Н 4.71; N 5.95. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 69.71; Н 4.56; N 5.81. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3333 (NH), 2700–2540 (OH), 1679 (аром. COOH), 1650 (C=O амидн.).

Аминоамиды 2–5 получены аналогично.

4-(4-Хлорбензамидо)бензойная кислота (2). Выход 70%, т.пл. 270–272°C. R_f 0.71 (бензол-ацетон, 1:1). Найдено, %: С 61.32; Н 3.51; N 5.34. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 60.98; Н 3.63; N 5.08. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3310 (NH), 2700–2550 (OH), 1705 (аром. COOH), 1680 (C=O амидн.).

4-(4-Бромбензамидо)бензойная кислота (3). Выход 73%, т.пл. 250–251°C. R_f 0.62. Найдено, %: С 52.82; Н 3.54; N 4.55. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: С 52.50; Н 3.12; N 4.38. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3315 (NH), 2720–2550 (OH), 1700 (COOH), 1675 (C=O амидн.).

4-(4-Нитробензамидо)бензойная кислота (4). Выход 68%, т.пл. 258–259°C. R_f 0.68. Найдено, %: С 58.95; Н 3.88; N 10.12. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 58.74; Н 3.50; N 9.79. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3411 (NH), 2730–2530 (OH), 1785 (COOH), 1680, 1700 (C=O амидн.).

4-(3,4-Диметоксибензамидо)бензойная кислота (5). Выход 72%, т.пл. 224–225°C. R_f 0.70. Найдено, %: С 64.00; Н 5.12; N 4.90. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 63.79; Н 4.98; N 4.65. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 2725–2550 (OH), 1680 (COOH), 1650 (C=O амидн.).

1,4-Бензодиоксан-2-илметиламин (6), 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-этиламин (7) и изохроман-1-илметиламин (8) получены по прописям [11–13], соответственно.

Диамиды 9-22. Общая методика.

К раствору 0.05 *моля* гетерилалкиламина (**6**, **7** или **8**) и 4.0 г (0.05 *моля*) пиридина в 50 мл абс. диоксана прибавляют при 18-20°C 0.05 *моля* хлорангидрида, полученного действием хлористого тионила на амидокислоты **1-5**, в 50 мл абс. диоксана и кипятят в течение 5-7 ч. Реакционную смесь выливают в 200-250 мл воды, отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают его на фильтре разбавленным водным раствором HCl (1:3), затем водой, разбавленным раствором NaOH (5%) и снова водой. Сушат на воздухе и перекристаллизовывают.

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метиламид 4-бензамидобензойной кислоты (9). Выход 52%, т. пл. 206-207°C (из толуола). R_f 0.40. Найдено, %: C 71.48; H 5.04; N 7.52. $C_{23}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 71.12; H 5.19; N 7.20. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.53(м, 1H) и 3.64 (м, 1H, NCH_2); 3.98 (дд, 1H, $J_1=11.8$, $J_2=7.7$, OCH_2); 4.29-4.38 (м, 2H, OCH_2 и OCH); 6.72-6.86 (м, 4H, $C_6H_4O_2$); 7.44-7.56 (м, 3H) и 7.99 (м, 2H, C_6H_5); 7.87 (с, 4H, C_6H_4N); 8.47 (ш, 1H, $NHCH_2$); 10.21 (с, 1H, NH).

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метиламид 4-(4-хлорбензамидо)-бензойной кислоты (10). Выход 54%, т. пл. 217-218°C (из толуола). R_f 0.40. Найдено, %: C 65.78; H 4.81; N 7.00. $C_{23}H_{19}ClN_2O_4$. Вычислено, %: C 65.31; H 4.52; N 6.62. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.53 (м, 1H, NCH_2); 3.65 (м, 1H, NCH_2); 3.98 (дд, 1H, $J_1=11.9$, $J_2=7.7$, OCH_2); 4.29-4.37 (м, 2H, OCH_2 и OCH); 6.73-6.86 (м, 4H, $C_6H_4O_2$); 7.88 (с, 4H, C_6H_4NH); 8.24 (м, 2H) и 8.34 (м, 2H, C_6H_4Cl); 8.49 (т, 1H, $J=5.7$, $NHCH_2$); 10.51 (с, 1H, NH).

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метиламид 4-(4-бромбензамидо)бензойной кислоты (11). Выход 54%, т.пл. 237-238°C (из толуола). R_f 0.51. Найдено, %: C 59.46; H 4.28; N 6.31. $C_{23}H_{19}BrN_2O_4$. Вычислено, %: C 59.15; H 4.10; N 5.99. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.52 (дт, 1H, $J_1=13.7$, $J_2=6.3$, NCH_2); 3.64 (дт, 1H, $J_1=13.7$, $J_2=5.5$, NCH_2); 3.97 (дд, 1H, $J_1=11.9$, $J_2=7.7$, OCH_2); 4.29-4.37 (м, 2H, OCH_2 и OCH); 6.71-6.86 (м, 4H, $C_6H_4O_2$); 7.63(м, 2H) и 7.95(м, 2H, C_6H_4Br); 7.85 (с, 4H, C_6H_4N); 8.45 (дд, 1H, $J_1=6.3$, $J_2=5.5$, $NHCH_2$); 10.23 (с, 1H, NH).

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метиламид 4-(4-нитробензамидо)бензойной кислоты (12). Выход 53%, т.пл. 212-213°C (из толуола). R_f 0.48. Найдено, %: C 64.12; H 4.18; N 9.81. $C_{23}H_{19}N_3O_6$. Вычислено, %: C 63.81; H 4.42; N 9.69. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.53 (дт, 1H, $J_1=13.7$, $J_2=6.2$, NCH_2); 3.64 (дт, 1H, $J_1=13.7$, $J_2=5.7$, NCH_2); 3.97 (дд, 1H, $J_1=11.9$, $J_2=7.7$, OCH_2); 4.29-4.37 (м, 2H, OCH_2 и OCH); 6.71-6.86 (м, 4H, $C_6H_4O_2$); 7.47 (м, 2H) и 8.02 (м, 2H, $C_6H_4NO_2$); 7.86 (с, 4H, C_6H_4NH); 8.46 (т, 1H, $J=5.8$, $NHCH_2$); 10.23 (с, 1H, NH).

N-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)метиламид 4-(3,4-диметоксибензамидо)бензойной кислоты (13). Выход 53%, т.пл. 221-222°C (из толуола). R_f 0.41. Найдено, %: C 67.33; H 5.82; N 6.07. $C_{25}H_{24}N_2O_6$. Вычислено, %: C 66.95; H 5.39; N 6.24. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.52 (дт, 1H, $J_1=13.7$, $J_2=6.2$, NCH_2); 3.64 (дт, 1H, $J_1=13.7$, $J_2=5.4$, NCH_2); 3.88 (с, 3H, OCH_3); 3.90 (с, 3H, OCH_3); 3.97 (дд, 1H, $J_1=11.8$, $J_2=7.6$, OCH_2); 4.29-4.37 (м, 2H, OCH_2 и OCH); 6.71-6.85 (м, 4H, $C_6H_4O_2$); 6.96 (д, 1H, $J=8.5$, H-5 C_6H_3); 7.54 (д, 1H, $J=2.0$, H-2 C_6H_3); 7.62 (дд, 1H, $J_1=8.5$, $J_2=2.0$, H-6 C_6H_3); 7.85 (с, 4H, C_6H_4N); 8.45 (т, 1H, $J=5.8$, $NHCH_2$); 10.02 (с, 1H, NH).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-этиламид 4-(4-хлорбензамидо)бензойной кислоты (14). Выход 48%, т.пл. 225-226°C (из спирта). R_f 0.52. Найдено, %: С 66.34; Н 5.18; N 6.65. $C_{24}H_{21}ClN_2O_4$. Вычислено, %: С 65.98; Н 4.81; N 6.41. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц, два диастереомера, 70/30%: 1.38 (д, 0.9H, $J = 7.0$) и 1.39 (д, 2.1H, $J = 6.6$, CH_3); 3.88-4.51 (м, 4H, OCH_2 , OCH и NCH); 6.71-6.86 (м, 4H, $C_6H_4O_2$); 7.48 (м, 2H) и 8.02 (м, 2H, C_6H_4Cl); 7.84 (с, 1.2H) и 7.85 (с, 2.8H, C_6H_4N); 8.05 (д, 0.3H, $J = 8.2$) и 8.16 (д, 0.7H, $J = 8.5$, $\underline{NHCH}$); 10.22 (с, 0.3H) и 10.24 (с, 0.7H, NH).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-этиламид 4-(4-бромбензамидо)бензойной кислоты (15). Выход 48%, т.пл. 243-244°C (из спирта). R_f 0.38. Найдено, %: С 59.54; Н 4.61; N 6.11. $C_{24}H_{21}BrN_2O_4$. Вычислено, %: С 59.87; Н 4.37; N 5.82. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц, два диастереомера, 60/40%: 1.38 (д, 1.2H, $J = 7.0$) и 1.39 (д, 1.8H, $J = 6.6$, CH_3); 3.89-4.51 (м, 4H, OCH_2 , OCH , NCH); 6.71-6.86 (м, 4H, $C_6H_4O_2$); 7.63 (м, 2H) и 7.95 (м, 2H, C_6H_4Br); 7.84 (с, 1.6H) и 7.85 (с, 2.4H, C_6H_4N); 8.04 (д, 0.4H, $J = 8.1$) и 8.15 (д, 0.6H, $J = 8.5$, $\underline{NHCH}$); 10.22 (с, 0.4H) и 10.24 (с, 0.6H, NH).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-этиламид 4-(4-нитробензамидо)бензойной кислоты (16). Выход 45%, т.пл. 195-196°C (из спирта). R_f 0.44. Найдено, %: С 64.73; Н 4.50; N 9.72. $C_{24}H_{21}N_3O_6$. Вычислено, %: С 64.43; Н 4.69; N 9.39. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц, два диастереомера, 70/30%: 1.38 (д, 0.9H, $J = 7.0$) и 1.39 (д, 2.1H, $J = 6.6$, CH_3); 3.88-4.51 (м, 4H, OCH_2 , OCH и NCH); 6.71-6.86 (м, 4H, $C_6H_4O_2$); 7.87 (с, 1.2H) и 7.88 (с, 2.8H, C_6H_4N); 8.08 (д, 0.3H, $J = 8.3$) и 8.19 (д, 0.7H, $J = 8.5$, $\underline{NHCH}$); 8.25 (м, 2H) и 8.33 (м, 2H, $C_6H_4NO_2$); 10.50 (с, 0.3H) и 10.52 (с, 0.7H, NH).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-этиламид 4-(3,4-диметоксибензамидо)бензойной кислоты (17). Выход 46%, т.пл. 228-230°C (из спирта). R_f 0.47. Найдено, %: С 67.89; Н 5.79; N 6.37. $C_{26}H_{26}N_2O_6$. Вычислено, %: С 67.53; Н 5.63; N 6.06. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц, два диастереомера 60/40%: 1.38 (д, 1.2H, $J = 7.0$) и 1.39 (д, 1.8H, $J = 6.6$, CH_3); 3.89 (с, 3H, OCH_3); 3.90 (с, 3H, OCH_3); 3.89-4.51 (м, 4H, OCH_2 , OCH и NCH); 6.71-6.86 (м, 4H, $C_6H_4O_2$); 6.96 (д, 0.4H, $J = 8.5$) и 6.97 (д, 0.6H, $J = 8.5$, $H-5$ C_6H_3); 7.54 (д, 0.4H, $J = 2.0$) и 7.55 (д, 0.6H, $J = 2.0$, $H-2$ C_6H_3); 7.63 (м, 1H, $H-6$ C_6H_3); 7.84 (с, 1.6H) и 7.85 (с, 2.4H, C_6H_4N); 8.03 (д, 0.4H, $J = 8.2$) и 8.14 (д, 0.6H, $J = 8.4$, $\underline{NHCH}$); 9.99 (с, 0.4H) и 10.01 (с, 0.6H, NH).

N-Изохроман-1-илметиламид 4-(бензамидо)бензойной кислоты (18). Выход 46%, т.пл. 203-204°C (из толуола). R_f 0.38. Найдено, %: С 74.34; Н 5.86; N 7.53. $C_{24}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 74.61; Н 5.70; N 7.25. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.76 (м, 1H) и 2.92 (м, 1H, CH_2); 3.45 (ддд, 1H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 9.0$, $J_3 = 5.4$, NCH_2); 3.77 (ддд, 1H, $J_1 = 11.3$, $J_2 = 7.8$, $J_3 = 4.3$, OCH_2); 3.89 (ддд, 1H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 5.9$, $J_3 = 3.0$, NCH_2); 4.14 (дт, 1H, $J_1 = 11.3$, $J_2 = 5.0$, OCH_2); 4.89 (дд, 1H, $J_1 = 9.0$, $J_2 = 3.0$, OCH); 7.07-7.21 (м, 3H) и 7.28 (м, 1H, C_6H_4); 7.44-7.56 (м, 3H) и 7.99 (м, 2H, C_6H_5); 7.86 (с, 4H, $\underline{C_6H_4NH}$); 8.14 (т, 1H, $J = 5.5$, NH); 10.18 (с, 1H, NH).

N-Изохроман-1-илметиламид 4-(4-хлорбензамидо)бензойной кислоты (19). Выход 48%, т.пл. 224-225°C (из толуола). R_f 0.53. Найдено, %: С 68.86; Н 5.21; N 6.43. $C_{24}H_{21}ClN_2O_3$. Вычислено, %: С 69.15; Н 5.04; N 6.72. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.76 (м, 1H) и 2.92 (м, 1H, CH_2); 3.44 (ддд, 1H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 9.0$, $J_3 = 5.4$, NCH_2); 3.77 (ддд, 1H, $J_1 = 11.3$, $J_2 = 7.9$, $J_3 = 4.3$, OCH_2); 3.89 (ддд, 1H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 6.0$, $J_3 = 3.1$, NCH_2); 4.13 (дт, 1H, J_1

=11.3, $J_2 = 5.0$, OCH₂); 4.89 (дд, 1H, $J_1 = 9.0$, $J_2 = 3.1$, OCH); 7.07-7.20 (м, 3H) и 7.28 (м, 1H, C₆H₄); 7.48 (м, 2H) и 8.02 (м, 2H, C₆H₄Cl); 7.85 (с, 4H, C₆H₄NH); 8.15 (т, 1H, $J = 5.6$, NH); 10.22 (с, 1H, NH).

N-Изохроман-1-илметиламид 4-(2-бромбензамидо)бензойной кислоты (20). Выход 45%, т.пл. 220-221°C (из ДМФА-этанол, 1:5). R_f 0.51. Найдено, %: C 62.31; H 4.36; N 5.91. C₂₄H₂₁BrN₂O₃. Вычислено, %: C 61.94; H 4.52; N 6.02. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 2.76 (ддд, 1H, $J_1 = 16.3$, $J_2 = 5.2$, $J_3 = 4.0$, CH₂); 2.93 (ддд, 1H, $J_1 = 16.3$, $J_2 = 8.1$, $J_3 = 5.2$, CH₂); 3.45 (ддд, 1H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 8.9$, $J_3 = 5.5$, NCH₂); 3.77 (ддд, 1H, $J_1 = 11.3$, $J_2 = 7.9$, $J_3 = 4.3$, OCH₂); 3.89 (ддд, 1H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 5.9$, $J_3 = 3.0$, NCH₂); 4.14 (дт, 1H, $J_1 = 11.3$, $J_2 = 5.2$, OCH₂); 4.90 (дд, 1H, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 3.0$, OCH); 7.07-7.21 (м, 3H, H-аром.); 7.28 (м, 1H, H-аром.); 7.36 (тд, 1H, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.8$, H-аром.); 7.45 (тд, 1H, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.2$, H-аром.); 7.53 (дд, 1H, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.8$, H-аром.); 7.64 (дд, 1H, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 1.2$, H-аром.); 7.78 (м, 2H, C₆H₄NH); 7.85 (м, 2H, C₆H₄ NH); 8.16 (ш, 1H, NHCH₂); 10.41 (с, 1H, NH).

N-Изохроман-1-илметиламид 4-(4-нитробензамидо)бензойной кислоты (21). Выход 45%, т. пл. 205-206°C (из ДМФА-этанол, 1:5). R_f 0.43. Найдено, %: C 67.09; H 4.78; N 9.68. C₂₄H₂₁N₃O₅. Вычислено, %: C 66.82; H 4.87; N 9.74. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 2.76 (м, 1H, CH₂); 2.92 (м, 1H, CH₂); 3.45 (ддд, 1H, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 9.0$, $J_3 = 5.4$, NCH₂); 3.77 (ддд, 1H, $J_1 = 11.3$, $J_2 = 7.8$, $J_3 = 4.3$, OCH₂); 3.89 (ддд, 1H, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 6.1$, $J_3 = 3.0$, NCH₂); 4.14 (дт, 1H, $J_1 = 11.3$, $J_2 = 5.0$, OCH₂); 4.90 (дд, 1H, $J_1 = 9.0$, $J_2 = 3.0$, OCH); 7.07-7.21 (м, 3H) и 7.28 (м, 1H, C₆H₄); 7.87 (с, 4H, C₆H₄ N); 8.18 (т, 1H, $J = 5.7$); 8.25 (м, 2H) и 8.33 (м, 2H, C₆H₄NO₂); 10.49 (с, 1H, NH).

N-Изохроман-1-илметиламид 4-(3,4-диметилбензамидо)бензойной кислоты (22). Выход 44%, т. пл. 210-211°C (из ДМФА-этанол, 1:5). R_f 0.47. Найдено, %: C 69.58; H 5.67; N 6.64. C₂₆H₂₆N₂O₅. Вычислено, %: C 69.96; H 5.83; N 6.28. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Гц: 2.76 (м, 1H, CH₂); 2.92 (м, 1H, CH₂); 3.44 (ддд, 1H, $J_1 = 13.7$, $J_2 = 9.0$, $J_3 = 5.4$, NCH₂); 3.77 (ддд, 1H, $J_1 = 11.3$, $J_2 = 7.8$, $J_3 = 4.3$, OCH₂); 3.89 (с, 3H, OCH₃); 3.89 (м, 1H, NCH₂); 3.91 (с, 3H, OCH₃); 4.14 (тд, 1H, $J_1 = 11.3$, $J_2 = 5.0$, OCH₂); 4.89 (дд, 1H, $J_1 = 9.0$, $J_2 = 3.0$, OCH); 6.96 (д, 1H, $J = 8.5$, H-5 C₆H₃); 7.07-7.20 (м, 3H, H-аром.); 7.54 (д, 1H, $J = 2.0$, H-2 C₆H₃); 7.62 (дд, 1H, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.0$, H-6 C₆H₃); 7.85 (с, 4H, C₆H₄NH); 8.12 (т, 1H, $J = 5.7$, NH); 9.99 (с, 1H, NH).

**1,4-ԲԵՆԶՈՂԻՕՔՍԱՆ-2-ԻԼԱԼԿԻԼ ԵՎ ԻԶՈՔՐՈՄԱՆ-1-ԻԼՄԵԹԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ
ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ ԴԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ**

**Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ,
Ա. Ս.ՏԱՏԻՆՅԱՆ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Ս. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Է. Ա. ՇԻՐԻՆՅԱՆ**

1,4-Բենզոդիօքսան-2-իլմեթիլամինի, 1-(1,4-բենզոդիօքսան-2-իլ)-էթիլամինի և իզո-
քրոման-1-իլմեթիլամինի ու տեղակալված 4-(բենզամիդո)-բենզոական թթուների քլոր-
անհիդրիդների փոխազդեցությամբ սինթեզվել են նոր դիամիդներ: Հետազոտվել են
նրանց հակաադրեներգիկ հատկությունները:

**SYNTHESIS OF DIAMIDES ON THE BASIS OF 1,4-BENZODIOXAN-2-YLALKYL-
AND ISOCHROMAN-1-YLMETHYLAMINES**

**A. S. AVAGYAN, S. O. VARDANYAN, A. B. SARGSYAN, E. A. MARGARYAN,
A. S. TSATINYAN, H. S. NORAVYAN, S. A. HARUTYUNYAN and E. A. SHIRINYAN**

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-ylmethyl-, 1-(1,4-benzodioxan-2-yl)-ethyl- and
isochroman-1-ylmethylamines with chlorides of substituted 4-(benzamido)benzoic acid new
diamides have been synthesized. The pharmacological properties of these compounds have been
investigated.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Աვაګյան Ա.Տ., Վարդանյան Ս.Օ., Մարգարյան Է.Ա.* // Хим-фарм. ж., 1988, №8, с. 925.
- [2] *Մարգարյան Է.Ա., Սամուրյան Ա.Գ.* // Успехи химии, 1989, т. 58, вып. 5, с. 812.
- [3] *Աვაګյան Ա.Տ., Վարդանյան Ս.Օ., Սարգսյան Ա.Բ., Շատինյան Ա.Տ., Որավան Օ.Տ., Շիրինյան Է.Ա., Մարգարյան Է.Ա.* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №4, с. 297.
- [4] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2007.в[5] Ленинджер А. Биохимия. М., Мир,1976, №8, с. 311, 628.
- [5] Ленинджер А. Биохимия. М., Мир,1976, №8, с. 311, 628.
- [6] *El Sebai A. Ibrahim, Raafat Soliman and Mohamed Gabr* // J. Pharm. Sci., 1979, v. 68, №3, p. 332.
- [7] *Ghelardoni M., Pestellini V.* // J. Med. Chem., 1973, v. 16, p. 1063.i[8] Որավան Օ.Տ., Աვაګյան Օ.Մ. // Журнал exper. и клин. медицины, 1976, №8, с. 8.
- [9] *Աვაګյան Օ.Մ. Симпато-адреналовая система.* М., Наука, 1977.3[10] Շիրինյան Է.Ա., Արությունյան Տ.Ա., Գուգասյան Դ.Գ. // Вестник МАНЭБ, 2003, т. 8, №4, с.132.
- [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. Chem., 1962, v. 5(6), p.1285.
- [13] Bohme H., Lindenberg K., Priesner H. // Arch. Pharm.,1968, B 301, №5, p. 326.