

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

Հայաստանի քիմիական հանդես 65, №1, 2012 Химический журнал Армении

УДК 547.841+ 547.814.1

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1,4-БЕНЗОДИОКСАНИЛ-
И ИЗОХРОМАНИЛАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ДИАМИДОВ ЯНТАРНОЙ
КИСЛОТЫ**

**С. О. ВАРТАНЯН, А. С. АВАКЯН, А. Б. САРГСЯН, Э. А. МАРКАРЯН,
Т. О. АСАТРЯН, 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 14 XII 2011

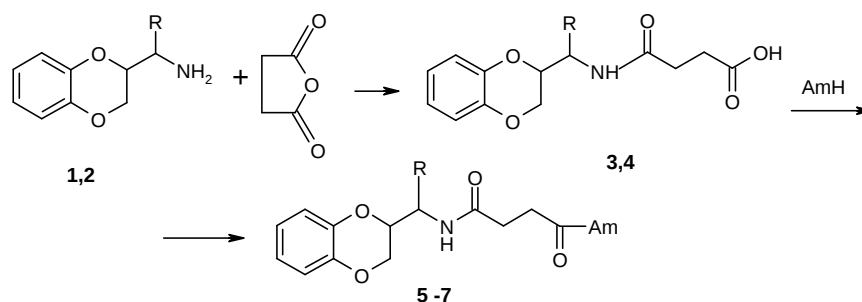
Взаимодействием первичных аминов, в том числе 1,4-бензодиоксан-2-илметиламина, 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этиламина, а также изохроман-1-илметиламина с различными амидами янтарной кислоты синтезированы соответствующие замещенные несимметричные диамиды. Изучены их антиаритмические, симпато- и адренолитические, а также антигипоксические свойства.

Библ. ссылок 12.

Поиск новых биологически активных соединений в ряду кислородсодержащих гетероциклических систем – 1,4-бензодиоксана и изохромана, вполне обоснован и перспективен, поскольку среди них известно много соединений, обладающих широким спектром фармакологического действия [1, 2].

Ранее нами были синтезированы симметричные и несимметричные диамиды щавелевой кислоты, проявляющие антигипоксическую активность [3].

Для того чтобы выяснить, как отразится на фармакологических свойствах веществ увеличение расстояния между атомами азота, нами синтезирован ряд несимметричных диамидов янтарной кислоты по следующей схеме:

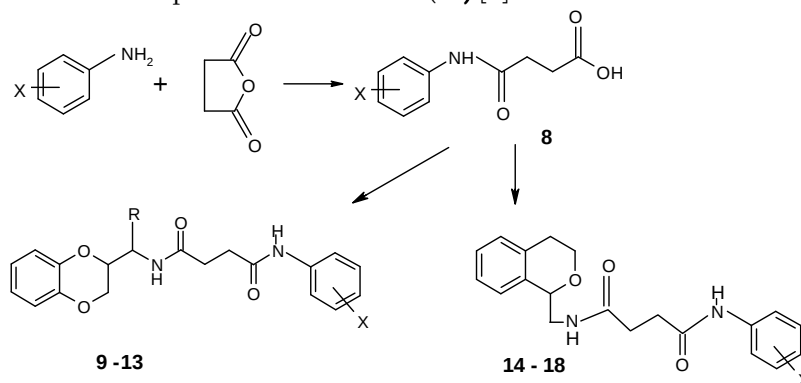


1. R = H; 2. R = CH₃; 3. R = H; 4. R = CH₃; 5. R = H, Am = NHCH₂CH₂C₆H₅;

6. R = H, Am = NHCH₂-; 7. R = CH₃, Am = NHCH(CH₃)CH₂CH₂C₆H₅.

Взаимодействием 1,4-бензодиоксан-2-илалкиламинов **1, 2** с ангидридом янтарной кислоты были получены N-замещенные амиды янтарной кислоты **3, 4**, которые действием первичных арилалкил- и гетерилалкиламинов переведены в целевые диамиды **5-7**. При использовании в качестве аминных компонентов арилзамещенных анилинов этот метод оказался неэффективным, поскольку выходы диамидов оказались очень низкими из-за низкой основности анилинов.

Для получения указанных диамидов **9-13** был разработан другой путь, обеспечивший высокие выходы. Сначала взаимодействием анилинов с ангидридом янтарной кислоты были получены соответствующие анилидокислоты **8**, которые далее вводились в реакцию с (1,4-бензодиоксан-2-ил)-метил- и 1-этиламинами. Аналогично были синтезированы диамидные производные изохромана **14-18** на основе изохроман-1-метиламина (**19**) [4].



9. R=H, X=4-CH₃; 10. R = H, X=4-COOC₂H₅; 11. R = CH₃, X = 4 - CH₃; 12. R = CH₃, X = 4 - Br;

13. R = CH₃, X = 4-COOC₂H₅; 14. X = 4 - CH₃; 15. X = 2 - CH₃; 16. X = 3-Cl, 4-CH₃;

17. X = 4 - Br; 18. X = 4 - COOC₂H₅.

Антиаритмическое действие синтезированных соединений **4, 6, 10-14, 16-17** изучено на хлоридкальциевой модели аритмии [5]. Эксперименты показали, что выраженной активности исследуемые вещества не проявляли, лишь соединения **6** и **11** предупреждали гибель животных в 25% опытов (в контроле 10%).

Изучение симпатолитических и адренореактивных свойств синтезированных соединений по [6-8] показало, что соединения **5** и **15** проявляют невыраженную β_1 -адреномиметическую активность, а соединение **11** – умеренное (40(8,6) симпатолитическое действие. Два вещества бензодиоксанового ряда (**11** и **12**) обладают антигипоксическими свойствами – они более, чем на 50% ($p < 0,05$) повышают выживаемость животных в условиях недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе. Выраженных адренолитических свойств у изученных соединений выявлено не было. Таким образом, синтезированные вещества проявляют несколько более выраженную антигипоксическую активность по сравнению с описанными ранее диамидами щавелевой кислоты [3].

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 , рабочая частота 300 МГц, 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”, подвижная фаза – бензол-ацетон, 3:1, проявитель – пары йода.

1,4-Бензодиоксан-2-илметиламин (1), 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-этиламин (2) и изохроман-1-илметиламин (19) получены по прописям [9-11], соответственно.

N- Замещенные анилидоянтарные кислоты 8 получены по [12].

N-1,4-Бензодиоксан-2-илметиламидоянтарная кислота (3). Смесь 1.7 г (0.01 моля) амина **1** и 1.0 г (0.01 моля) ангидрида янтарной кислоты в 10 мл этилацетата нагревают при 70-80°C в течение 30 мин до полного растворения. По охлаждении выпадают кристаллы, которые отфильтровывают, промывают ацетоном и перекристаллизовывают из спирта. Выход 1.7 г (60%), т. пл. 121-122°C, R_f 0.35. Найдено, %: С 58.60; Н 5.34; N 5.14. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 58.87; Н 5.66; N 5.28. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3325 (NH), 2700-2560 (OH), 1715 (C=O кисл.), 1660 (C=O амидн.).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-этиламидоянтарная кислота (4) получена аналогично. Выход 58%, т.пл. 132-134°C, R_f 0.42. Найдено, %: С 59.88; Н 5.68; N 4.69. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 60.22; Н 6.09; N 5.02. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: два диастереомера, 80/20% : 1.26 и 1.27 (д, 0.6H и 2.4 H, $^3J = 7.0$, CH_3); 2.24-2.54 (м, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3.84 (дд, 1 H, $^2J = 11.4$,

$^3J = 8.8$, OCH_2); 4.04 (ддд, 1 H, $^3J = 8.8$, $^3J = 3.2$, $^3J = 2.0$, OCH); 4.18-4.27 (м, 1H, NCH); 4.27 (дд, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J = 2.0$, OCH_2); 6.70-6.85 (м, 4H, C_6H_4); 7.73 и 7.77 (д, 0.8H и 0.2H, $^3J = 8.4$, NH); 11.77 (ш, 1H, $COOH$).

Общая методика синтеза N,N(-дизамещенных амидов янтарной кислоты 5-7, 9-18. Смесь 0.05 моля N-замещенного амида янтарной кислоты и 0.05 моля амина нагревают при 135-140°C в течение 30-40 мин до полного прекращения выделения воды. К затвердевшей массе прибавляют толуол, отфильтровывают нерастворившиеся кристаллы. Фильтрат промывают разбавленным раствором HCl (1:1), водой, 5% раствором NaOH, снова водой, сушат Na_2SO_4 . Отгоняют растворитель, образовавшийся кристаллический остаток перекристаллизовывают из толуола.

N-1,4-Бензодиоксан-2-илметил-N(-(фенилэтил)-диамид янтарной кислоты (5). Выход 48%, т. пл. 140-141°C, R_f 0.48. Найдено, %: C 68.11; H 6.01; N 7.28. $C_{21}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: C 68.48; H 6.52; N 7.61. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.29-2.40 (м, 4H, CH_2CH_2CO); 2.72 (т, 2H, $^3J = 7.5$, $\underline{CH_2}$ C_6H_5); 3.24-3.36 (м, 3H) и 3.46 (дт, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J = 5.6$, 2· NCH_2); 3.88 (дд, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J = 7.5$, OCH_2); 4.15(м, 1H, OCH); 4.25 (дд, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J = 2.3$, OCH_2); 6.72-6.82 (м, 4H, C_6H_4); 7.10-7.26 (м, 5H, C_6H_5); 7.67 (т, 1H, $^3J = 5.6$, NH); 7.98 (т, 1H, $^3J = 5.8$, NH).

N-1,4-Бензодиоксан-2-илметил-N(-(изохроман-1-илметил)-диамид янтарной кислоты (6). Выход 46%, т. пл. 85-86°C, R_f 0.38. Найдено, %: C 67.55; H 6.71; N 6.50. $C_{23}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: C 67.32; H 6.34; N 6.83. Масс-спектр, m/z $I_{отн.}$, %): 410 $[M]^+$ (2.88).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)этил-N(-(фенилизобутил)-диамид янтарной кислоты (7). Выход 41%, т. пл. 125-126°C, R_f 0.47. Найдено, %: C 70.65; H 7.07; N 6.45. $C_{24}H_{30}N_2O_4$. Вычислено, %: C 70.24; H 7.32; N 6.83. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 410 $[M]^+$ (30.04).

N-1,4-Бензодиоксан-2-илметил-N-(4-толуидинодиамид янтарной кислоты (9). Выход 46%, т. пл. 138-139°C, R_f 0.52. Найдено, %: C 67.43; H 5.96; N 7.54. $C_{20}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 67.79; H 6.21; N 7.91. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.28 (с, 3H, CH_3); 2.43-2.59 (м, 4H, CH_2CH_2CO); 3.33 (дт, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J = 6.2$, NCH_2); 3.46 (ддд, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J = 6.0$, $^3J = 5.3$, NCH_2); 3.89 (дд, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J = 7.4$, OCH_2); 4.16 (м, 1H, OCH); 4.25(дд, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J = 2.2$, OCH_2); 6.73-6.81 (м, 4H, C_6H_4); 6.99 (м, 2H, $\underline{C_6H_4CH_3}$); 7.43 (м, 2H, $\underline{C_6H_4CH_3}$); 8.04 (дд, 1H, $^3J = 6.2$, $^3J = 5.3$, $NHCH_2$); 9.62 (с, 1H, NHC_6H_4).

N-1,4-Бензодиоксан-2-илметил-N-(4-карбэтоксифенил)-диамид янтарной кислоты (10). Выход 48%, т. пл. 175-176°C, R_f 0.57. Найдено, %: C 64.48; H 6.03; N 6.42. $C_{22}H_{24}N_2O_6$. Вычислено, %: C 64.08; H 5.83; N 6.80. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.37 (т, 3H, $^3J = 7.1$, CH_3); 2.48 (м, 2H) и 2.62 (м, 2H, CH_2CH_2CO); 3.33 (дт, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J = 6.2$, $\underline{CH_2NH}$); 3.47 (дт, 1H, $^2J = 13.8$, $^3J = 5.6$, $\underline{CH_2NH}$); 3.89 (дд, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J = 7.3$, OCH_2); 4.17 (м, 1H, OCH); 4.25 (дд, 1H, $^2J = 11.4$, $^3J = 2.2$, OCH_2); 4.29 (к, 2H, $^3J = 7.1$,

ОСН₂СН₃); 6.71-6.82 (м, 4Н, С₆Н₄); 7.68 (м, 2Н) и 7.85 (м, 2Н, С₆Н₄НН); 8.06 (дд, 1Н, ³J= 6.2, ³J= 5.6, ННСН₂); 10.07 (с, 1Н, НН).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)этил-N-(4-толуидинодиамид янтарной кислоты (11). Выход 56%, т. пл. 162-163°C, R_f 0.47. Найдено, %: С 68.12; Н 6.87; N 7.35. С₂₁Н₂₄Н₂О₄. Вычислено, %: С 68.48; Н 6.52; N 7.61. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: два диастереомера: 1.26 (д, 3Н, ³J= 6.7, СН₃СН); 2.28 и 2.29 (с, 0.9Н и 2.1Н, СН₃С₆Н₄); 2.40-2.63 (м, 4Н, СН₂СН₂СО); 3.81-4.07 и 4.24-4.30 (м, 2.7Н и 1.3Н, ОСН₂СНСНСН₃); 6.71-6.83 (м, 4Н, С₆Н₄); 6.97 и 7.00 (м, 0.6Н и 1.4Н, С₆Н₄СН₃); 7.41 и 7.44 (м, 0.6Н и 1.4Н, С₆Н₄СН₃); 7.82 и 7.86 (д, 0.3Н и 0.7Н, ³J= 8.5, ННСН); 9.60 и 9.62 (с, 0.3Н и 0.7Н, ННС₆Н₄).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)этил-N-(4-бромфенил)-диамид янтарной кислоты (12). Выход 53%, т. пл. 167-168°C, R_f 0.44. Найдено, %: С 55.68; Н 4.61; N 6.94. С₂₀Н₂₁ВrН₂О₄. Вычислено, %: С 55.43; Н 4.85; N 6.47. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: два диастереоизомера, 30/70%: 1.26 (д, 3Н, ³J= 6.5, СН₃); 2.36-2.68 (м, 4Н, СН₂СН₂СО); 3.79-4.06 и 4.20-4.29 (м, 2.7Н и м, 1.3Н, СН₂СНСНСН₃); 6.72-6.84 (м, 4Н, С₆Н₄); 7.27-7.35 (м, 2Н) и 7.50-7.58 (м, 2Н, С₆Н₄Вr); 7.83 и 7.87 (д, 0.3Н и д, 0.7Н, ³J=8.4, ННСН); 9.86 и 9.89 (с, 0.3Н и с, 0.7Н, ННС₆Н₄).

N-1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)этил-N-(4-карбэтоксифенил)-диамид янтарной кислоты (13). Выход 43%, т. пл. 190-192°C, R_f 0.54. Найдено, %: С 65.23; Н 6.34; N 6.25. С₂₃Н₂₆Н₂О₆. Вычислено, %: С 64.79; Н 6.10; N 6.57. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: два диастереоизомера, 1/1: 1.27 и 1.27 (д, 1.5Н, ³J= 6.8 и д, 1.5Н, ³J= 6.8, СН₃СН); 1.38 (т, 3Н, ³J= 7.1, СН₃СН₂); 2.38-2.52 (м, 2Н) и 2.54-2.69 (м, 2Н, СН₂СН₂СО); 3.80-4.07 (м, 2.5Н) и 4.21-4.29 (м, 1.5Н, ОСН₂СНСНСН₃); 4.29 (к, 2Н, ³J= 7.1, ОСН₂СН₃); 6.71-6.83 (м, 4Н, С₆Н₄); 7.66 и 7.69 (м, 1Н и м, 1Н, С₆Н₄Н); 7.84 и 7.86 (м, 1Н и м, 1Н, С₆Н₄СО); 7.88 (д, 1Н, ³J= 7.6, ННСН); 10.05 и 10.08 (с, 0.5Н и с, 0.5Н, ННAr).

N-(Изохроман-1-метил)-N-(4-толуидинодиамид янтарной кислоты (14). Выход 53%, т. пл. 163-164°C, R_f 0.42. Найдено, %: С 71.22; Н 6.77; N 7.47. С₂₁Н₂₄Н₂О₃. Вычислено, %: С 71.59; Н 6.82; N 7.95. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 2.29 (с, 3Н, СН₃); 2.43-2.56 (м, 4Н, СН₂СН₂СО); 2.71 (дт, 1Н, ²J=16.2, ³J= 4.4, СН₂); 2.85-2.97 (м, 1Н, СН₂); 3.26 (ддд, 1Н, ²J= 13.8, ³J= 8.6, ³J= 5.2, НСН₂); 3.68-3.77 (м, 2Н, ОСН₂ и НСН₂); 4.08 (ддд, 1Н, ²J= 11.3, ³J= 5.6, ³J= 4.4, ОСН₂); 4.72 (дд, 1Н, ³J= 8.6, ³J= 2.7, ОСН); 6.99 (м, 2Н, С₆Н₄СН₃); 7.03-7.25 (м, 4Н, С₆Н₄); 7.44 (м, 2Н, С₆Н₄СН₃); 7.76 (дд, 1Н, ³J= 6.2, ³J= 5.2, ННСН₂); 9.62 (с, 1Н, ННС₆Н₄).

N-(Изохроман-1-метил)-N-(2-толуидинодиамид янтарной кислоты (15). Выход 49%, т. пл. 192-194°C, R_f 0.45. Найдено, %: С 71.38; Н 6.67; N 7.53. С₂₁Н₂₄Н₂О₃. Вычислено, %: С 71.59; Н 6.82; N 7.95. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д., Гц: 2.24 (с, 3Н, СН₃); 2.47-2.63 (м, 4Н, СН₂СН₂СО); 2.71 (дт, 1Н, ²J= 16.2, ³J= 4.4, СН₂СН₂О); 2.91 (м, 1Н, СН₂СН₂О); 3.27 (ддд, 1Н, ²J= 13.9,

$^3J = 8.6$, $^3J = 5.2$, NCH_2); 3.69-3.78 (м, 2H, OCH_2 и NCH_2); 4.09 (дт, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J = 5.0$, OCH_2); 4.73 (дд, 1H, $^3J = 8.6$, $^3J = 2.7$, CH); 6.97 (м, 1H), 7.05-7.20 (м, 6H) и 7.52 (м, 1H, C_6H_4 и $C_6H_4CH_3$); 7.82 (ш, 1H, $NHCH_2$); 9.11 (с, 1H, NH).

N-(Изохроман-1-метил)-N-(4-метил-3-хлорфенил)-диамид янтарной кислоты (16). Выход 58%, т. пл. 180-181°C, R_f 0.57. Найдено, %: C 65.38; H 5.58; N 7.62. $C_{21}H_{23}ClN_2O_3$. Вычислено, %: C 65.20; H 5.95; N 7.24. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.30 (с, 3H, CH_3); 2.43-2.57 (м, 4H, CH_2CH_2CO); 2.71 (дт, 1H, $J_1 = 16.1$, $J_2 = 4.4$, CH_2); 2.91 (ддд, 1H, $J_1 = 16.1$, $J_2 = 8.4$, $J_3 = 5.3$, CH_2); 3.26 (ддд, 1H, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 8.5$, $J_3 = 5.2$, CH_2 NH); 3.67-3.77 (м, 2H, OCH_2 и NCH_2); 4.09 (дт, 1H, $J_1 = 11.3$, $J_2 = 4.9$, OCH_2); 4.72 (м, 1H, OCH); 7.03-7.20 (м, 5H, Ar); 7.32 (дд, 1H, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 2.1$, H-6 C_6H_3); 7.74 (д, 1H, $J = 2.1$, H-2 C_6H_3); 7.78 (т, 1H, $J = 5.5$, $NHCH_2$); 9.81 (с, 1H, NH).

N-(Изохроман-1-метил)-N-(4-бромфенил)-диамид янтарной кислоты (17). Выход 55%, т. пл. 170-171°C, R_f 0.52. Найдено, %: C 57.89; H 5.49; N 6.24. $C_{20}H_{21}BrN_2O_3$. Вычислено, %: C 57.55; H 5.04; N 6.71. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.44-2.58 (м, 4H, CH_2CH_2CO); 2.71 (дт, 1H, $^2J = 16.2$, $^3J = 8.7$, CH_2CH_2O); 2.91 (м, 1H, CH_2CH_2O); 3.26 (ддд, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J = 8.6$, $^3J = 5.2$, NCH_2); 3.68-3.77 (м, 2H, NCH_2 и OCH_2); 4.08 (дт, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J = 5.0$, OCH_2); 4.72 (дд, 1H, $^3J = 8.7$, $^3J = 3.0$, CH); 7.04-7.19 (м, 4H, C_6H_4); 7.32 (м, 2H) и 7.55 (м, 2H, C_6H_4Br); 7.78 (дд, 1H, $^3J = 6.1$, $^3J = 5.2$, $NHCH_2$); 9.88 (с, 1H, NH).

N-(Изохроман-1-метил)-N-(4-карбэтоксифенил)-диамид янтарной кислоты (18). Выход 51%, т. пл. 156-157°C, R_f 0.56. Найдено, %: C 67.81; H 5.99; N 6.49. $C_{23}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: C 67.32; H 6.34; N 6.83. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.37 (т, 3H, $^3J = 7.1$, CH_3); 2.46-2.52 (м, 2H) и 2.56-2.62 (м, 2H, CH_2CH_2CO); 2.70 (дт, 1H, $^2J = 16.1$, $^3J = 4.4$, CH_2CH_2O); 2.91 (ддд, 1H, $^2J = 16.1$, $^3J = 8.3$, $^3J = 5.0$, CH_2CH_2O); 3.26 (ддд, 1H, $^2J = 13.9$, $^3J = 8.5$, $^3J = 5.2$, NCH_2); 3.68-3.77 (м, 2H, NCH_2 и OCH_2); 4.08 (ддд, 1H, $^2J = 11.3$, $^3J = 5.0$, $^3J = 4.4$, OCH_2); 4.29 (к, 2H, $^3J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.73 (дд, 1H, $^3J = 8.5$, $^3J = 2.7$, CH); 7.03-7.19 (м, 4H, C_6H_4); 7.69 (м, 2H) и 7.86 (м, 2H, $p-C_6H_4$); 7.79 (ддт, 1H, $^3J = 6.0$, $^3J = 5.2$, $NHCH_2$); 10.08 (с, 1H, NH).

1,4-ԲԵՆԶՈԴԻՕԲՍԱՆԻԼ- ԵՎ ԻԶՈԲՐՈՍԱՆԻԼԱԼԿԻԼ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՍԱԹԱԹԹՎԻ ԴԻԱՄԻԴՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Բ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Է. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ,
Թ. Օ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Ս. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ և Է. Ա.
ՇԻՐԻՆՅԱՆ

Մի շարք առաջնային ամինների, այդ թվում 1,4-բենզոդիօքսան-2-ալկիլամինների, ինչպես նաև իզոքրոման-1-մեթիլամինի, և սաթաթթվի անհիդրիդի փոխազդեցությամբ սինթեզվել են համապատասխան ամիդաթթուներ, որոնցից ամինների ազդեցությամբ ստացվել են սաթաթթվի ոչ սիմետրիկ դիամիդներ: Ուսումնասիրվել են նրանց

հակաառիթմիկ, սիմպաթո- և ադրենոլիտիկ, ինչպես նաև հակահիպոթիկ հատկությունները:

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 1,4-BENZODIOXANYL- AND ISOCHROMANYLALKYL SUBSTITUTED DIAMIDES OF SUCCINIC ACID

S. O. VARDANYAN, A. S. AVAGYAN, A. B. SARGSYAN, E. A. MARGARYAN,
T. O. ASATRYAN, 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 some primary amines, including 1,4-benzodioxane-2-alkylamines and isochromane-1-methylamine, with succinic anhydride the corresponding amidoacides have been synthesized. The latter on action of different amines were converted into disubstituted amides of succinic acid. The antiarrhythmic, sympatho- and adrenolytic and antihypoxic 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., Саркисян А.Б., Маркарян Э.А., Арутюнян С.А., Ширинян Э.А., Хачатрян А.Г.* // Вестник МАНЭБ, 2005, т.10, № 6, с. 198.
- [4] *Самодурова А.Г., Цатинян А.С., Герасимян Дж. А., Апоян Н. А., Подольская Л.П., Маркарян Э.А.* // Арм. хим. ж., 1982, т. 35, № 6, с. 391.
- [5] *Каверина Н.В., Бердяев С.Ю., Кишук Е.П., Пасхина О.Е.* / Сб. "Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ", М., 2000, с. 209.
- [6] *Авакян О.М.* Симпато-адреналовая система. М., Наука, 1977.
- [7] *Норавян О.С., Авакян О.М.* // Журнал эксп. и клин. медицины, 1976, т. 16, №3, с. 8.
- [8] *Ширинян Э.А., Арутюнян С.А., Гукасян Т.Г.* // Вестник МАНЭБ, 2003, т. 8, №4, с. 131.
- [9] *Landi-Vittori R., Mariny-Bettolo G.* // Croat. Chem. Acta, 1957, v. 29, s. 363 [CA 1959, 53:16137d].
- [10] *Misiti D., de Marchi F., Rosnati V.* // J. Med. Chem., 1962, v. 5(6), p. 1285.
- [11] *Bohme H., Lindenberg K., Priesner H.* // Arch. Pharm., 1968, B 301, №5, s. 326.
- [12] *Современные методы эксперимента в органической химии.* М., Госхимиздат, 1960, с. 134.