

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.841+ 547.814.1

СИНТЕЗ N-(1,4-БЕНЗОДИОКСАНИЛАЛКИЛ)-
И ИЗОХРОМАНИЛМЕТИЛАМИДОВ
2-N`-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОПРОПИОНОВЫХ КИСЛОТ

А. С. АВАКЯН, С. О. ВАРТАНЯН, А. Б. САРГСЯН, Э. А. МАРКАРЯН,
Т. О. АСАТРЯН, О. С. НОРАВЯН и А. С. ЦАТИНЯН

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

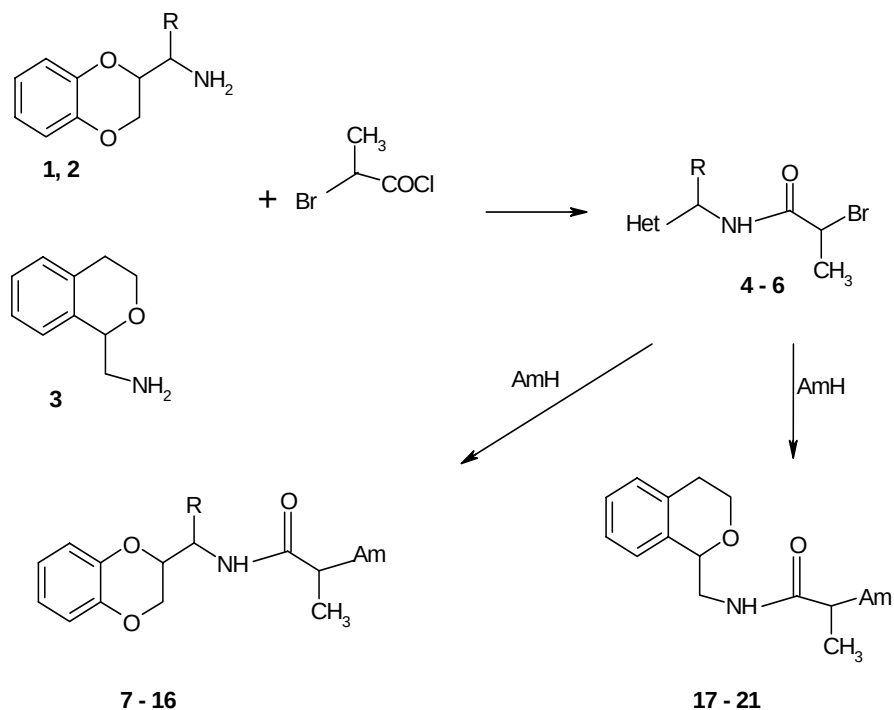
Поступило 27 III 2013

Взаимодействием 1,4-бензодиоксан-2-илалкиламинов и изохроман-1-илметиламина с хлорангидридом 2-бромпропионовой кислоты синтезированы соответствующие броаамиды, которые действием разнообразных вторичных аминов переведены в новые N-гетерилалкилзамещенные аминоамиды. Изучены их антиаритмические свойства, а также действие на симпато-адреналовую систему.

Библ. ссылок 12.

Широкий спектр биологической активности производных кислородсодержащих гетероциклических соединений – 1,4-бензодиоксана и изохромана, послужил основанием для многочисленных исследований по поиску новых физиологически активных веществ в этом ряду [1-4]. Ранее нами был предпринят синтез разнообразных производных N-(1,4-бензодиоксан-2-алкил)- и N-(изохроман-1-метил)амидов гетерилуксусных и β-гетерилпропионовых кислот [5,6]. К сожалению, выраженной активности в отношении симпато-адреналовой системы выявлено не было. Предстояло выяснить, как отразится на фармакологических свойствах соединений введение метильной группы в α-положение к карбонилу, вследствие чего конфигурация молекул станет более жесткой.

С этой целью нами были синтезированы новые замещенные аминоксидные производные, содержащие фрагмент N-замещенной 2-аминопропионовой кислоты.



R = H (**1**); R = CH₃ (**2**); R = H, Het = 1,4-бензодиоксан-2-ил (**4**); R = CH₃, Het = 1,4-бензодиоксан-2-ил (**5**); R = H, Het = изохроман-1-ил (**6**); R = H, Am = N(CH₂)₄ (**7**); R = H, Am = N(CH₂)₅ (**8**); R = H, Am = N(CH₂CH₂)₂O (**9**); R = H, Am = N(CH₂CH₂)₂NCH₃ (**10**); R = H, Am = N(CH₂CH₂)₂NCH₂C₆H₅ (**11**); R = CH₃, Am = N(C₂H₅)₂ (**12**); R = CH₃, Am = N(CH₂)₅ (**13**); R = CH₃, Am = N(CH₂CH₂)₂O (**14**); R = CH₃, Am = N(CH₂CH₂)₂NCH₃ (**15**); R = CH₃, Am = N(CH₂CH₂)₂NCH₂C₆H₅ (**16**); Am = N(C₂H₅)₂ (**17**); Am = N(CH₂)₅ (**18**); Am = N(CH₂CH₂)₂O (**19**); Am = N(CH₂CH₂)₂NCH₃ (**20**); Am = N(CH₂CH₂)₂NCH₂C₆H₅ (**21**).

Взаимодействием 1,4-бензодиоксан-2-илметиламина (**1**), 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-этиламина (**2**) и изохроман-1-илметиламина (**3**) с хлорангидридом 2-бромпропионовой кислоты в присутствии пиридина получены соответствующие бромамиды (**4-6**), которые действием различных вторичных (в том числе и циклических) аминов переведены в соответствующие аминоксиды ряда бензодиоксана (**7-16**) и изохромана (**17-21**). Реакция аминирования проведена в смеси диоксан-этанол (1:10) при 75-80°C, выходы составили 51-65%. Аминоксиды **7-11** представляют собой белые кристаллические вещества, остальные соединения – маслообразные продукты, которые действием эфирного раствора HCl переве-

дены в кристаллические гидрохлориды (**12**, **14** -**21**), а действием эфирного раствора щавелевой кислоты – в соответствующий оксалат (**13**).

Строение всех синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, ЯМР ^1H и масс-спектров, чистота проверена хроматографически. Полученные соединения выделены в виде смеси диастереомеров, что обусловлено наличием двух и более оптических центров в их структурах. Это несколько осложнило расшифровку данных ЯМР ^1H спектров, поэтому в отдельных случаях нами приведены лишь данные масс-спектров.

Изучены β -адреноблокирующие, симпатолитические и адренолитические свойства синтезированных соединений. Для оценки свойств соединений воздействовать на β_1 - и β_2 -адренорецепторы сердца и сосудов использовали *in vivo* метод, основанный на влиянии адренопозитивных веществ на положительный хронотропный и депрессорный эффекты изадрина (0.5 мкг/кг). Испытуемые соединения (в 3-х дозах 0.05 , 0.5 и 5 мг/кг) вводили внутривенно [7]. О симпатолитических свойствах судили по сокращению изолированного семявыносящего протока крыс на трансмуральное электрическое раздражение длительностью 0.1 м/с до и после воздействия исследуемых соединений в дозе 0.05 мкмоль/мл . Для выявления α -адренолитических свойств регистрировались амплитуды сокращений семяпротока, вызванные уже норадреналином ($1 \cdot 10^{-6} \text{ г/мл}$) [8].

Выявлено, что синтезированные соединения, в основном, не обладают β -адреноблокирующими эффектами, а также свойством угнетать проведение импульсов через симпатические нервы и блокировать α -адренорецепторную реакцию органа на экзогенный норадреналин. Лишь соединение **7** в опытах *in vitro* вызывало кратковременное умеренное симпатолитическое действие, а в *in vivo* исследованиях в дозе 5 мг/кг проявляет β_2 -адреноблокирующую активность на 55.2% .

Изучено антиаритмическое действие синтезированных соединений на хлоридкальциевой модели аритмии у белых крыс обоего пола массой $180\text{--}220 \text{ г}$ [9]. Аминоамиды **7-9** и **15** обладают едва заметным действием на данной модели (25%). Соединения **12**, **17** и **21** проявляют слабое действие, предупреждая гибель животных от фибрилляции сердца при применении аритмогена в 50% экспериментов (10% в контроле). Остальные вещества не проявляют антиаритмической активности.

Таким образом, как показали фармакологические испытания, введение метильной группы в алкильный фрагмент между атомами азота, к сожалению, не приводит к повышению активности.

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 “Боззиус”. 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 (3) получены по прописям [10-12], соответственно.

N-(1-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)этил)амид 2-бромпропионовой кислоты (5). К бензольному раствору 8.6 г (0.05 моля) хлорангидрида 2-бромпропионовой кислоты, охлажденному до 5°C, прибавляют по каплям смесь 9.0 г (0.05 моля) 1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этиламина и 4.0 г (0.05 моля) пиридина, оставляют на ночь. Реакционную смесь промывают 5% HCl, затем H_2O , 10% раствором NaOH и снова H_2O . Бензольный раствор сушат Na_2SO_4 , растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют из гексана и перекристаллизовывают из смеси эфир-гексан (1:5). Выход 9.4 г (60%), т.пл. 59-60°C, R_f 0.45. Найдено, %: C 49.54; H 4.98; N 4.20. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: C 49.70; H 5.13; N 4.46. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3340 (NH), 1647 (O=C-N), 1500, 1600 (аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.28-1.35 (четыре д, 3H, CH_3); 1.68-1.72 (четыре д, 3H, CH_2CHBr); 3.80-4.52 (м, 5H, CHN, CHBr , OCHCH_2O); 6.70-6.85 (м, 4H, C_6H_4); 8.20 (ш, 1H, NH).

N-(1,4-Бензодиоксан-2-илметил)амид 2-бромпропионовой кислоты (4) получен аналогично. Выход 64%, т.пл. 70-71°C (гексан), R_f 0.55. Найдено, %: C 48.34; H 4.62; N 4.39. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: C 48.02; H 4.70; N 4.67. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3348 (NH), 1646 (O=C-N), 1500, 1610 (аром.).

N-(Изохроман-1-илметил)амид 2-бромпропионовой кислоты (6) получен аналогично. Выход 59%, т.пл. 77-78°C (гексан), R_f 0.43. Найдено, %: C 52.74; H 5.81; N 4.59. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$. Вычислено, %: C 52.36; H 5.41; N 4.70. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3348 (NH), 1646 (O=C-N), 1500, 1610 (аром.).

N-((1,4-Бензодиоксан-2-ил)метил)-2-(пирролидин-1-ил)пропанамид (7). Смесь 1.5 г (0.05 моля) соединения 4, 0.7 г (0.1 моля) пирролидина и 2-3 кристалликов KJ нагревают при 75-80°C в 60 мл смеси этанол-диоксан (10:1) в течение 10-12 ч. Отгоняют растворитель, к остатку прибавляют 50 мл бензола и 5% водный раствор HCl до кислой реакции. Водный слой отделяют, подщелачивают 10% раствором NaOH и экстрагируют бензолом. Сушат безводным Na_2SO_4 , растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют из гексана, перекристаллизовывают из толуола. Выход соединения 7 0.9 г (62 %), т.пл. 80-81°C, R_f 0.53. Найдено, %: 482

C 66.44; H 7.38; N 9.56. $C_{16}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: C 66.18; H 7.64; N 9.65. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.22 (д, 3H, J = 6.8, CH_3); 1.75 (м, 4H, $(CH_2)_2$); 2.54 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 2.86 (к, 1H, J = 6.8, CH); 3.42 (м, 2H, $NHCH_2$); 3.86 и 4.23 (оба м, по 1H, OCH_2); 4.19 (м, 1H, OCH); 6.69-6.81 (м, 4H, C_6H_4); 7.60 (уш., 1H, NH).

Аминоамиды 8-21 получены аналогично. Аминоамиды **12-21**, представляющие собой маслообразные вещества, охарактеризованы в виде соответствующих солей – гидрохлоридов и оксалата.

N-((1,4-Бензодиоксан-2-ил)метил)-2-(пиперидин-1-ил)пропанамид (8). Выход 65 %, т.пл. 61-62°C (толуол), R_f 0.50. Найдено, %: C 66.84; H 7.68; N 9.04. $C_{17}H_{24}N_2O_3$. Вычислено, %: C 67.08; H 7.95; N 9.20. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.12 (д, 3H, J = 6.9, CH_3); 1.41-1.48 и 1.54-1.64 (оба м, 2H и 4H, $(CH_2)_3$); 2.36-2.52 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 2.99 и 3.02 (оба к, по 0.5H, J = 6.9, $CHCH_3$); 3.30-3.57 (м, 2H, $NHCH_2$); 3.87 (д.т., 1H, J = 11.3 и 6.8, OCH_2); 4.20 (м, 1H, OCH); 4.25 (м, 1H, OCH_2); 6.73-6.80 (м, 4H, C_6H_4); 7.76 (уш., 1H, NH).

N-((1,4-Бензодиоксан-2-ил)метил)-2-морфолинопропанамид (9). Выход 67%, т.пл. 103-104°C (толуол), R_f 0.46. Найдено, %: C 62.35; H 7.46; N 9.57. $C_{16}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 62.73; H 7.24; N 9.14. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: два диастереомера, 1/1; 1.16 (д, 3H, J = 6.9, CH_3); 2.41-2.55 (м, 4H, $N(CH_2)_2$); 2.98 и 3.01 (оба к., по 0.5 H, J = 6.9, $CHCH_3$); 3.34-3.52 (м, 2H, NCH_2CH); 3.62 (т, 4H, J = 4.7, $O(CH_2)_2$); 3.88 и 4.17-4.28 (оба м, 1H и 2H, $OCHCH_2O$); 6.73-6.80 (м, 4H, C_6H_4); 7.77-7.86 (м, 1H, NH).

N-((1,4-Бензодиоксан-2-ил)метил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамид (10). Выход 62 %, т.пл. 118-119°C (толуол), R_f 0.40. Найдено, %: C 63.57; H 7.49; N 13.42. $C_{17}H_{25}N_3O_3$. Вычислено, %: C 63.93; H 7.89; N 13.16. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: два диастереомера, 3/2; 1.15 (д, 3H, J = 6.9, CH_3CH); 2.19 и 2.19 (оба с, 1.8H и 1.2H, NCH_3); 2.37 и 2.42 – 2.54 (оба м, по 4H, $C_4H_8N_2$); 2.99 и 3.01 (оба к, 0.6H и 0.4H, J = 6.9, $CHCH_3$); 3.33-3.53 (м, 2H, $NHCH_2$); 3.83-3.91 и 4.22-4.28 (оба м, по 1H, OCH_2); 4.16-4.24 (м, 1H, OCH); 6.73-6.80 (м, 4H, C_6H_4); 7.74 (ш, 1H, NH).

N-((1,4-Бензодиоксан-2-ил)метил)-2-(4-бензилпиперазин-1-ил)пропанамид (11). Выход 64 %, т.пл. 120-121°C (толуол), R_f 0.49. Найдено, %: C 69.43; H 7.72; N 10.91. $C_{23}H_{29}N_3O_3$. Вычислено, %: C 69.85; H 7.39; N 10.62. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: два диастереомера, 1/1; 1.15 (д, 3H, J = 6.9, CH_3); 2.40-2.58 (оба м, по 4H, $C_4H_8N_2$); 3.00 и 3.03 (оба к, по 0.5 H, J = 6.9, $CHCH_3$); 3.34-3.51 (м, 2H, $NHCH_2$); 3.46 и 3.47 (оба с, по 1H, CH_2Ph); 3.86 и 3.88 (оба д.д., по 0.5 H, J = 11.3 и 3.8, OCH_2); 4.16-4.27 (м, 2H, OCH_2CHO); 6.76 (с, 4H, C_6H_4); 7.14-7.28 (м, 5H, C_6H_5); 7.75 (уш, 1H, NH).

Гидрохлорид 2-(диэтиламино)-N-(1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил)пропанамид (12·HCl). Выход 57%, т.пл. 154-155°C (эфир-этанол, 3:1), R_f 0.34 (бензол-ацетон, 4:1, пары NH_3). Найдено, %: C 59.98; H 7.54; N 8.53. $C_{17}H_{27}ClN_2O_3$. Вычис

лено, %: С 59.55; Н 7.94; N 8.17. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.27-1.41 (9H, м) и 1.55 (3H, два д, $J = 6.9$, CH_3); 3.14-3.35 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.85-4.44 (5H, м, CH и OCH_2); 6.73-6.81 (4H, м, Ar); 9.12-9.24 (0.4H, два уш. д, $J = 8.2$) и 9.37 (0.6H, ш, NH); 10.76 (0.6H, ш) и 10.91 (0.4H, ш, HCl).

Оксалат N-(1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил)-2-(пиперидин-1-ил)пропанамида (13(СООН)₂). Выход 54 %, т.пл. 93-94°C (эфир-ацетон, 4:1), R_f 0.41 (бензол-ацетон, 2:1, пары аммиака). Найдено, %: С 58.49; Н 7.23; N 7.04. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 58.81; Н 6.91; N 6.86. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.25-1.34 (6H, м, CH_3); 1.47-1.59 (2H, м) и 1.64-1.79 (4H, м, $(\text{CH}_2)_3$); 2.70-2.84 (2H, м) и 2.86-3.00 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.49-3.67 (1H, м, CH); 3.79-3.96 (1H, м, CH); 4.00-4.32 (3H, м, OCH_2CHO); 6.71-6.82 (4H, м, Ar); 8.26 и 8.45 (0.4H и 0.6H, оба ш, NH); 6.80 (2H, ш, 2 COOH).

Гидрохлорид N-(1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил)-2-морфолинопропанамида (14HCl). Выход 52 %, т.пл. 107-108°C (эфир-этанол, 3:1), R_f 0.44 (бензол-ацетон, 4:1, пары NH_3). Найдено, %: С 57.63; Н 7.27; N 7.61. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 57.22; Н 7.06; N 7.85. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.28 (0.75H, д, $J = 6.8$), 1.29, 1.33 и 1.34 (по 0.75 H, все д, $J = 6.3$, CH_3); 1.52, 1.53, 1.54 и 1.55 (3H, все д, $J = 6.9$, CH_3); 3.00, 3.10, 3.34 и 3.47 (4H, все ш, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.85-4.39 (5H, м, CH и CH_2); 3.86-4.00 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 6.73-6.82 (4H, м, C_6H_4); 9.04 и 9.21 (1H, оба ш, NH); 11.99 и 12.17 (1H, оба ш, HCl).

Гидрохлорид N-(1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида (15HCl). Выход 50 %, т.пл. 140-141°C (эфир-ацетон, 5:1), R_f 0.36 (бензол-ацетон, 4:1, пары NH_3). Найдено, %: С 58.62; Н 7.88; N 11.27. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58.45; Н 7.63; N 11.36. Масс-спектр, m/e , ($J_{\text{отн.}}$, %): 333 $[\text{M}]^+$ (6.54).

Гидрохлорид 2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-N-(1-(1,4-бензодиоксан-2-ил)этил)пропанамида (16HCl). Выход 48 %, т.пл. 138-139°C (эфир-ацетон, 5:1), R_f 0.48 (бензол-ацетон, 4:1, пары NH_3). Найдено, %: С 64.98; Н 7.56; N 19.76. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 64.63; Н 7.23; N 9.42. Масс-спектр, m/e , ($J_{\text{отн.}}$, %): 409 $[\text{M}]^+$ (11.05).

Гидрохлорид 2-(диэтиламино)-N-(изохroman-1-илметил)пропанамида (17HCl). Выход 61%, т.пл. 158-159°C (ацетон), R_f 0.54 (бензол-ацетон, 4:1, пары аммиака). Найдено, %: С 62.88; Н 8.75; N 8.32. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 62.47; Н 8.33; N 8.57. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.18 и 1.29 [оба т, по 3H, $J = 7.3$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 1.50 (д, 3H, $J = 6.9$, CH_3CH); 2.61-2.74 (м, 2H, OCH_2CH_2); 2.85-3.05, 3.05 и 3.24 [м, 2H, 1H и 1H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$]; 3.40 (ддд, 1H, $J = 14.0$, 4.0 и 2.8, NHCH_2); 3.72 (ддд, 1H, $J = 11.4$, 9.1 и 3.7, OCH_2); 3.89 (ддд, 1H, $J = 14.0$, 7.6 и 6.5, NHCH_2); 4.13 (ддд, 1H, $J = 11.4$, 5.3 и 3.7, OCH_2); 4.24 и 4.26 (оба к, по 0.5 H, $J = 6.9$, CHCH_3); 4.83 (дд, 1H, $J = 6.5$ и 2.8, OCH); 7.05-7.18 (м, 4H, C_6H_4); 8.87 (дд, 1H, $J = 7.6$ и 4.0, NH); 11.18 (ш, 1H, HCl).

Гидрохлорид N-(изохроман-1-илметил)-2-(пиперидин-1-ил)пропанамида (18HCl). Выход 50 %, т.пл. 167-168°C (ацетон), R_f 0.39(бензол-ацетон, 4:1, пары NH_3). Найдено, %: С 63.45; Н 7.79; N 7.94. $C_{18}H_{27}ClN_2O_2$. Вычислено, %: С 63.80; Н 8.03; N 8.27. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.51, 1.72 и 1.80-2.05 (м, 1H, 2H и 3H, $(CH_2)_3$); 1.44 (д, 3H, J = 6.8, CH_3); 2.65 (дт, 1H, J = 16.0 и 3.5), 2.96 (уш.д., 1H, J = 12.0), 3.04 (ддд, 1H, J = 16.0, 9.8 и 5.3), 3.23 (уш.д, 1H, J = 12.0), 3.35 (дт., 1H, J = 13.9, 3.1), 3.71 (ддд, 1H, J = 11.0, 9.8 и 3.5), 3.97-4.07 (м, 2H), 4.14 (ддд, 1H, J = 11.0, 5.3 и 3.3) – все эти сигналы относятся к N-CH; 4.84 (дд, 1H, J = 5.3 и 2.4, OCH); 7.04-7.20 (м, 4H, арил); 8.71 (дд, 1H, J = 8.0 и 3.5, NH); 11.47 (ш., 1H, HCl).

Гидрохлорид N-(изохроман-1-илметил)-2-морфолинопропанамида (19HCl). Выход 56%, т.пл. 161-162°C (ацетон), R_f 0.45 (бензол-ацетон, 4:1, пары NH_3). Найдено, %: С 60.27; Н 7.69; N 8.48. $C_{17}H_{25}ClN_2O_3$. Вычислено, %: С 59.90; Н 7.39; N 8.22. Спектр ЯМР 1H (ДМСО + CF_3COOD), δ , м.д., Гц: 1.38 (д, 3H, J = 6.7, CH_3); 2.54-2.65 (м, 3H), 2.79-3.13 (м, 3H), 3.37 (дд, 1H, J = 14.0 и 2.5, NCH_2); 3.55-3.87 (м, 5H), 3.91-4.00 (м, 2H), 4.10 (ддд, 1H, J = 11.2, 4.9 и 3.0), 4.81 (дд, 1H, J = 4.3 и 2.5, OCH); 7.01-7.15 (м, 4H, C_6H_4); 8.68 (ш., 1H, NH).

Гидрохлорид N-(изохроман-1-илметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пропанамида (20HCl). Выход 52 %, т.пл. 175-176°C (ацетон), R_f 0.51 (бензол-ацетон, 4:1, пары NH_3). Найдено, %: С 58.62; Н 7.88; N 11.27. $C_{18}H_{28}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 61.09; Н 7.97; N 11.87. Спектр ЯМР 1H (DMSO + CF_3COOD), δ , м.д., Гц: два диастереомера, 3/2; 1.30 и 1.45 (оба д, 1.2H и 1.8H, J = 6.7, $CHCH_3$); 2.61-2.71 и 2.90-3.05 (оба м, по 1H, CH_2); 2.84 и 2.86 (оба с, 1.8H и 1.2H, NCH_3); 3.44-3.84 (м, 10H, NCH_2); 4.05-4.22 и 4.79-4.89 (оба м, 2H и 1H, OCH и OCH $_2$); 7.05-7.15 (м, 4H, C_6H_4); 8.50 (ш., 1H, NH).

Гидрохлорид 2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-N-(изохроман-1-илметил)-пропанамида (21HCl). Выход 48%, т.пл. 205-207°C (ацетон), R_f 0.46(бензол-ацетон, 4:1, пары NH_3). Найдено, %: С 67.48; Н 7.82; N 9.93. $C_{24}H_{32}ClN_3O_2$. Вычислено, %: С 67.04; Н 7.50; N 9.77. Масс-спектр, m/e, ($J_{отн.}$, %): 393 $[M]^+$ (9.56).

2-N'-ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԱՄԻՆԱՊՈՂԻՈՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ N-(1,4-ԲԵՆԶՈՂԻՓԵՍԱՆԻԼԱԿԻԼ)- ԵՎ ԻԶՈՔՐՈՄԱՆԻԼՍԵԹԻԼԱՄԻՂՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

Ա. Ս. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ս. Օ. ՎԱՐԴԱՆՅԱՆ, Ա. Բ. ՄԱՐԳՍՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ,
Թ. Օ. ԱՄԱՏՐՅԱՆ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ և Ա. Ս. ՇԱՏԻՆՅԱՆ

1,4-Բենզոդիօքսան-2-իլմեթիլամինի, 1-(1,4-բենզոդիօքսան-2-իլ)-էթիլամինի և իզոքրոման-1-իլմեթիլամինի և 2-բրոմպրոպիոնաթթվի քլորանհիդրիդի փոխազդեցությամբ սինթեզվել են համապատասխան բրոմամիդներ: Զանազան ամինների ազդեցությամբ նրանք վերածվել են նպատակային ամինաամիդների: Ուսումնասիրվել են նրանց ադրենալաշարիչ և հակաադրենիկ հատկությունները:

**SYNTHESIS OF N-(1,4-BENZODIOXANYLALKYL)-
AND ISOCHROMANYLMETHYL AMIDES OF 2-N`-SUBSTITUTED
AMINOPROPIONIC ACID**

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

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

By interaction of 1,4-benzodioxan-2-methylamine, 1-(1,4-benzodioxan-2-yl)ethylamine and isochromane-1-methylamine with the chloranhydride of 2-bromopropionic acids the corresponding bromamides have been synthesized. The latter on action of some amines (diethylamine, pyrrolidin, piperidin, morpholin, N-methylpiperazin, N-phenylpiperazin) were converted into different aminoamides. Some of them were converted into corresponding salts (hydrochloride or oxalate). The antiarrhythmic, sympato- and adrenolytic 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] *Lu P.C., Wang K.R., Mao W.J., Xiong J., Li H.Q., Yang Y., Shi L., Zhu H.L.* // Chem. Med. Chem., 2009, v. 4, №9, p.1421.
- [4] *Дьяченко В.И., Семенов В.В.* // Известия АН, Сер. хим., 2010, №4, с.851.
- [5] *Авакян А.С., Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Цатинян А.С., Норавян О.С., Ширинян Э.А., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №3, с. 372.
- [6] *Вартанян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Арутюнян С.А., Гукасян Т.Г., Цатинян А.С., Норавян О.С., Маркарян Э.А.* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №4, с. 488.
- [7] *Норавян О.С., Авакян О.М.* // Журнал экспер. и клин. мед., 1976, №8, с. 8.
- [8] *Авакян О.М.* Симпато-адреналовая система. Л., Наука, 1977.
- [9] *Каверина Н.В., Бердяев С.Ю., Кищук Е.П., Пасхина О.Е.* / Сб. "Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ", М., 2000, с. 209.
- [10] *Landi-Vittory R., Mariny-Bettolo G.* // Croat. Chem. Acta, 1957, v.29, s. 363.
- [11] *Misiti D., de Marchi F., Rosnati V.* // J.Med. Pharm. Chem., 1962, v. 5, №6, p. 1285.
- [12] *Bohme H., Lindenberg K., Priesner H.* // Arch. Pharm., 1968, B 301, №5, p. 326.