

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
РЯДА НОВЫХ АМИДОВ НА ОСНОВЕ 1-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-  
ЦИКЛОАЛКАН-1-МЕТИЛАМИНОВ**

**Ж. С. АРУСТАМЯН<sup>1</sup>, Р. Э. МАРКАРЯՆ<sup>1</sup>, А. А. АГЕКՅԱՆ<sup>1</sup>, Р. Е. МУРАԿՅԱՆ<sup>1</sup>,  
Т. О. АСАТՐՅԱՆ<sup>1</sup> и Н. С. МИНАՏՅԱՆ<sup>2</sup>**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения

<sup>1</sup>Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

<sup>2</sup>Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр.Азатутян, 26

Факс: (374-10)28-83-37 E-mail: nanraifoc54@mail.ru

Поступило 5 X 2014

Реакцией 1-(3,4-диметоксифенил)циклоалкан-1-метиламинов с 4-арил-6-бромхроман-2-онами и янтарным ангидридом синтезирован ряд амидов диарилпропионовых кислот и моноамидов янтарной кислоты, соответственно. Конденсацией моноамидов с вышеуказанными аминами получены симметричные и несимметричные диамиды янтарной кислоты (сукциндиамиды). Взаимодействием тех же аминов с хлорангидридами фуранкарбонových, ароматических и циклоалканкарбонových кислот синтезированы соответствующие амиды, а конденсацией с фенилизотиоцианатом — 1,3-дизамещённые производные тиомочевины.

Изучена антиаритмическая активность синтезированных соединений.

Библ. ссылок 14.

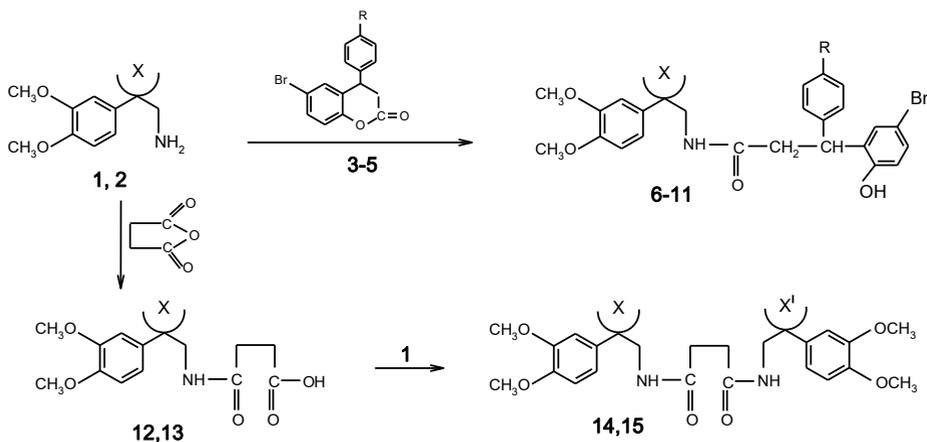
Соединения, содержащие фармакофорную амидную группу в сочетании с некоторыми гетероциклическими системами, являются предметом исследований многих химиков-синтетиков [1-6].

Настоящая работа, являющаяся продолжением ранее проведенных исследований [7-10], посвящена синтезу ряда амидов на основе 1-(3,4-диметоксифенил)циклоалкан-1-метиламинов (**1,2**) с целью изучения их действия на сердечно-сосудистую систему.

Ранее сообщалось о синтезе и биологической активности ряда амидов диарилпропионовых кислот [11-12], содержащих в одном из ароматических ядер, наряду с атомом брома, гидроксигруппу. С целью изуче-

ния влияния различных заместителей на активность синтезированных соединений получены диарилпропанамиды **6-11**, содержащие, наряду с указанными группами, заместитель в пара-положении второго бензольного ядра. Синтез их осуществлен взаимодействием 4-арил-6-бромхроман-2-онов (**3-5**) с аминами **1,2** [7,8] в бензольном растворе. Выходы полученных амидов составляют 65-70%.

Реакцией тех же аминов с янтарным ангидридом получены моноамиды янтарной кислоты **12,13**, переведенные конденсацией с амином **1** в соответствующие диамида янтарной кислоты **14,15**.

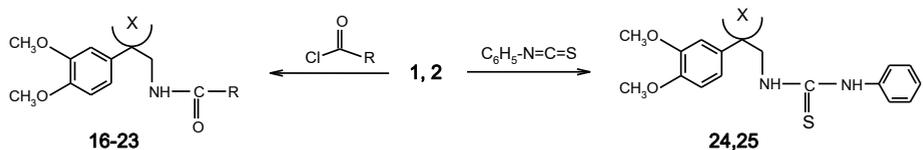


X = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**1**); X = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**2**); R = Br (**3**); R = F (**4**); R = OCH<sub>3</sub> (**5**). X = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R = Br (**6**);

X = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R = F (**7**); X = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R = OCH<sub>3</sub> (**8**); X = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, R = Br (**9**); X = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, R = F (**10**);

X = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, R = OCH<sub>3</sub> (**11**); X = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**12**); X = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**13**). X = X' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**14**); X = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, X' = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**15**).

Нами осуществлена также конденсация аминов **1,2** с хлорангидридами фуранкарбоновых, ароматических и циклоалканкарбоновых кислот, приведшая к амидам **16-23**, а взаимодействием эквимольных количеств аминов **1,2** с фенилизотиоцианатом синтезированы соответствующие производные 3-фенилтиомочевины **24,25**.



X = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R =  (**16**); X = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R =  (**17**); X = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R =  (**18**);

X = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R =  (**19**); X = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, R =  (**20**); X = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, R =  (**21**);

X = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, R =  (**22**); X = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, R =  (**23**). X = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (**24**); X = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub> (**25**).

Строение полученных соединений и их индивидуальность подтверждены данными ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$ - и масс-спектров, чистота проверена тонкослойной хроматографией.

Изучено действие полученных соединений на хлоридкальциевой модели аритмии у белых крыс обоего пола массой 180-220 г при внутривенном введении [14]. Эксперименты показали, что среди изученных веществ только соединения **6** и **7**, содержащие в аминной части циклопентановый радикал, а в кислотной части — 4-фторфенильный и 4-бромфенильный остатки, в дозе 5 мг/кг проявляют слабую антиаритмическую активность, снижая гибель подопытных животных от фибрилляции желудочков сердца с 90 (в контрольных опытах) до 66,7%.

## Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR" в вазелиновом масле, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  — на "Varian Mercury-300" в DMSO- $d_6$ , внутренний стандарт — ТМС, масс-спектры — на спектрометре "MX-1321 А" с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник (ЭУ, 70 эВ). Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Бозциус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе бензол — ацетон, 3:1. Проявитель — пары йода.

**1-(3,4-Диметоксифенил)циклоалкан-1-метиламины (1,2)** получены по методикам [7,8].

**4-Арил-6-бром-хроман-2-оны (3-5)** получены по методикам [11-13].

**Общая методика получения замещенных диарилпропанамидов 6-11.** Смесь 0.003 моля амина **1,2** и 0.003 моля хроманона **3-5** в 70 мл бензола кипятят 12 ч, затем бензольный раствор промывают 5% раствором HCl, остаток после отгона бензола кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из смеси бензол-эфир (1:1).

**3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-бромфенил)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]пропанамид (6).** Выход 71.5 %, т.пл. 155-156 $^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f$  0.43. Найдено, %: С 56.27; Н 4.93; Br 25.71; N 2.13.  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{NO}_4$ . Вычислено, %: С 56.40; Н 5.02; Br 25.93; N 2.27. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3340 (NH); 1643 (C=O); 1585 (C=C аром.). Спектр ЯМР $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.53-1.71 (м, 8H,  $\text{C}_5\text{H}_8$ ); 2.69 (дд, 1H,  $J_1 = 14.7$ ,  $J_2 = 7.4$ ) и 2.76 (дд, 1H,  $J_1 = 14.7$ ,  $J_2 = 8.7$ ,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$ ); 3.14 (дд, 1H,  $J_1 = 13.2$ ,  $J_2 = 6.0$ ) и 3.18 (дд, 1H,  $J_1 = 13.2$ ,  $J_2 = 6.4$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3.78 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.79 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.71 (дд, 1H,  $J_1 = 8.7$ ,  $J_2 = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}$ ); 6.59-6.76 (м, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 6.93 (дд, 1H,  $J_1 = 6.4$ ,  $J_2 = 6.0$ , NH); 7.04 (дд, 1H,  $J_1 = 8.6$ ,  $J_2 = 2.5$ , =CH); 7.12-7.17 (м, 3H, =CH); 7.30-7.35 (м, 2H, =CH); 9.43 (ш.с, 1H, OH).

**3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]пропанамид (7).** Выход 68.3%, т.пл. 161-162 $^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f$  0.41. Найдено, %: С 62.38; Н 5.47; Br 14.11; N 2.29.  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrFNO}_4$ . Вычис-

лено, %: С 62.59; Н 5.62; Вг 14.36; N 2.52. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.53-1.74 (м, 8H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 2.70 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 14.5, J<sub>2</sub> = 7.5) и 2.73 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 14.5, J<sub>2</sub> = 8.4, CH<sub>2</sub>CH); 3.14 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 13.5, J<sub>2</sub> = 6.1) и 3.18 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 13.5, J<sub>2</sub> = 6.2, NCH<sub>2</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.73 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 8.4, J<sub>2</sub> = 7.5, CH<sub>2</sub>CH); 6.59-6.76 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.87-6.95 (м, 3H, =CH и NH); 7.04 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 8.5, J<sub>2</sub> = 2.5, =CH); 7.13-7.15 (м, 1H, =CH); 7.18-7.24 (м, 2H, =CH); 9.36 (с, 1H, OH).

**3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]пропанамид (8).** Выход 74.2%, т.пл. 168-170°C, R<sub>f</sub> 0.51. Найдено, %: С 63.27; Н 5.92; Вг 13.81; N 2.29. C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>BrNO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 63.38; Н 6.03; Вг 14.08; N 2.46. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.52-1.73 (м, 8H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 2.72 (д, 2H, J = 8.2, CH<sub>2</sub>CH); 3.13 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 13.4, J<sub>2</sub> = 6.1) и 3.19 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 13.4, J<sub>2</sub> = 6.3, NCH<sub>2</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.69 (т, 1H, J = 8.2, CH<sub>2</sub>CH); 6.58-6.76 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.82-6.89 (м, 2H, =CH); 6.92 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 6.3, J<sub>2</sub> = 6.1, NH); 7.03 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 8.5, J<sub>2</sub> = 2.5, =CH); 7.13-7.18 (м, 3H, =CH); 9.32 (с, 1H, OH).

**3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-бромфенил)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклогексил)метил]пропанамид (9).** Выход 69.3%, т.пл. 188-190°C, R<sub>f</sub> 0.47. Найдено, %: С 56.83; Н 5.04; Вг 25.18; N 2.11. C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Br<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 57.05; Н 5.23; Вг 25.36; N 2.23. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.20-1.52 (м, 8H) и 1.71-1.84 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>); 2.73 (д, 2H, J = 8.0, CH<sub>2</sub>CH); 3.06 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 13.4, J<sub>2</sub> = 6.1) и 3.10 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 13.4, J<sub>2</sub> = 6.4, NCH<sub>2</sub>); 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.65 (т, 1H, J = 8.0, CH<sub>2</sub>CH); 6.62-6.75 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.88 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 6.4, J<sub>2</sub> = 6.1, NH); 7.02 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 8.4, J<sub>2</sub> = 2.3, =CH); 7.12-7.18 (м, 3H, =CH); 7.32-7.38 (м, 2H, =CH); 9.28 (с, 1H, OH).

**3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклогексил)метил]пропанамид (10).** Выход 70.5%, т.пл. 158-160°C, R<sub>f</sub> 0.48. Найдено, %: С 63.01; Н 5.58; Вг 13.83; N 2.31. C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>BrFNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 63.16; Н 5.79; Вг 14.04; N 2.46. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.17-1.52 (м, 8H) и 1.72-1.84 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>); 2.72 (д, 2H, J = 8.3, CH<sub>2</sub>CH); 3.05 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 13.3, J<sub>2</sub> = 6.2) и 3.12 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 13.3, J<sub>2</sub> = 6.5, NCH<sub>2</sub>); 3.74 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.67 (т, 1H, J = 8.3, CH<sub>2</sub>CH); 6.58-6.74 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.86-6.93 (м, 3H, =CH и NH); 7.02 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 8.5, J<sub>2</sub> = 2.4, =CH); 7.12-7.14 (м, 1H, =CH); 7.19-7.25 (м, 2H, =CH); 9.30 (с, 1H, OH).

**3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклогексил)метил]пропанамид (11).** Выход 75.6%, т.пл. 165-167°C, R<sub>f</sub> 0.53. Найдено, %: С 63.77; Н 6.03; Вг 13.58; N 2.28. C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>BrNO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 63.91; Н 6.16; Вг 13.76; N 2.40. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.18-1.50 (м, 8H) и 1.70-1.83 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>); 2.71 (д, 2H, J = 8.1, CH<sub>2</sub>CH); 3.04 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 13.2, J<sub>2</sub> = 6.0) и 3.09 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 13.2, J<sub>2</sub> = 6.2, NCH<sub>2</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.79 (с, 6H, 2OCH<sub>3</sub>); 4.68 (т, 1H, J = 8.1, CH<sub>2</sub>CH); 6.66-6.81

(м, 7H, =CH и NH); 7.02 (дд, 1H,  $J_1 = 8.5$ ,  $J_2 = 2.4$ , =CH); 7.10-7.16 (м, 3H, =CH); 9.30 (с, 1H, OH).

**Общая методика получения N-замещенных амидоянтарных кислот 12,13.** К раствору 0.03 моля амина **1,2** в 10 мл этилацетата прибавляют при встряхивании 3.0 г (0.03 моля) янтарного ангидрида. Реакционная смесь разогревается и масса становится гомогенной. После нагревания в течение 30 мин при 40-60°C к реакционной массе приливают 100 мл гексана, растирают и фильтруют. Осадок на фильтре промывают гексаном, сушат и перекристаллизовывают из эфира.

**4-N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метиламидо]янтарная кислота (12).** Выход 80.0%, т.пл. 142-143°C,  $R_f$  0.46. Найдено, %: С 64.23; Н 7.31; N 3.99.  $C_{18}H_{25}NO_5$ . Вычислено, %: С 64.48; Н 7.46; N 4.18. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3343 (NH); 2750-2800 (COOH); 1737 (C=O); 1643 (C=O); 1590 (C=C аром.). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 333 [ $M^+$ ] (4.54), 235 (4.5), 206 (26), 205 (100), 164 (10), 151 (32). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.60-1.94 (м, 8H,  $C_5H_8$ ); 2.22-2.29 (м, 2H, COCH<sub>2</sub>); 2.33-2.40 (м, 2H, COCH<sub>2</sub>); 3.22 (д, 2H,  $J = 6.2$ , NCH<sub>2</sub>); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.72-6.80 (м, 3H,  $C_6H_3$ ); 6.95 (уш.т, 1H,  $J = 6.2$ , NH); 11.76 (ш, 1H, COOH).

**4-N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил)метиламидо]янтарная кислота (13).** Выход 75.3%, т.пл. 149-150°C,  $R_f$  0.51. Найдено, %: С 65.07; Н 7.58; N 3.83.  $C_{19}H_{27}NO_5$ . Вычислено, %: С 65.33; Н 7.74; N 4.01. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3371 (NH); 2730-2740 (COOH); 1730 (C=O); 1626 (C=O); 1590 (C=C аром.). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.22-1.61 (м, 8H) и 1.94-2.05 (м, 2H,  $C_6H_{10}$ ); 2.21-2.28 (м, 2H, COCH<sub>2</sub>); 2.33-2.40 (м, 2H, COCH<sub>2</sub>); 3.13 (д, 2H,  $J = 6.3$ , NCH<sub>2</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.79-6.85 (м, 3H,  $C_6H_3$ ); 6.86 (уш.т, 1H,  $J = 6.3$ , NH); 11.70 (ш, 1H, COOH).

**Общая методика получения N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-дизамещенных амидов янтарной кислоты 14,15.** Смесь эквимольных количеств амидокислот **12,13** и аминов **1,2** нагревают при встряхивании 30 мин при 80-100°C до гомогенной массы. После охлаждения приливают 50 мл бензола и бензольный раствор промывают 10% раствором NaOH (30 мл), затем водой до нейтральной реакции. Отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из этанола.

**N<sup>1</sup>,N<sup>4</sup>-Бис[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]сукцинамид (14).** Выход 62.0%, т.пл. 141-142°C,  $R_f$  0.40. Найдено, %: С 69.42; Н 7.73; N 4.93.  $C_{32}H_{44}N_2O_6$ . Вычислено, %: С 69.56; Н 7.97; N 5.07. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.58-1.93 (м, 16H, 8CH<sub>2</sub>, 2C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 2.20 (с, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO); 3.21 (д, 2H,  $J = 6.2$ , NCH<sub>2</sub>); 3.23 (д, 2H,  $J = 6.2$ , NCH<sub>2</sub>); 3.77 (с, 6H, 2OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 6H, 2OCH<sub>3</sub>); 6.71-6.76 (м, 4H) и 6.80-6.91 (м, 2H, 2C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 6.98 (уш.т, 1H,  $J = 6.2$ , NH); 7.12 (уш.т, 1H,  $J = 6.2$ , NH).

**N<sup>1</sup>-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил)метил]-N<sup>4</sup>-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]сукцинамид (15).** Выход 45.6%, т.пл. 133-135°C,  $R_f$  0.43. Найдено, %: С 69.83; Н 7.95; N 4.81.  $C_{33}H_{46}N_2O_6$ . Вычислено, %: С 69.97; Н 8.13; N 4.95. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.17-1.43 (м, 5H) и 1.47-

1.65 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>); 1.68-2.04 (м, 8H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 2.23 (с, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO); 3.24 (д, 2H, *J* = 6.4, NCH<sub>2</sub>); 3.31 (д, 2H, *J* = 6.7, NCH<sub>2</sub>); 3.76 (с, 6H, 2OCH<sub>3</sub>); 3.80 (с, 6H, 2OCH<sub>3</sub>); 6.72-6.78 (м, 4H) и 6.85-6.97 (м, 2H, 2C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.02 (уш.т, 1H, *J* = 6.4, NH); 7.14 (уш.т, 1H, *J* = 6.7, NH).

**Общая методика получения амидов 16-23.** К раствору 0.004 моля амина **1,2** и 0.004 моля безводного пиридина в 80 мл абс. бензола прикапывают при перемешивании раствор 0.004 моля хлорангидрида соответствующей кислоты в 60 мл абс. бензола и кипятят при перемешивании 6 ч. После охлаждения к реакционной смеси прибавляют 5% раствор HCl до pH 2. Бензольный слой отделяют, промывают 50 мл воды, затем 5% раствором NaOH и снова водой до нейтральной реакции. Отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из гексана и перекристаллизовывают из эфира.

**N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метил]бензофуран-2-карбоксамид (16).** Выход 68.3%, т.пл. 109-110°C, R<sub>f</sub> 0.53. Найдено, %: С 72.64; Н 6.45; N 3.59. C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 72.82; Н 6.60; N 3.70. ИК-спектр, *v*, см<sup>-1</sup>: 3330 (NH); 1645 (C=O); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.60-1.82 (м, 8H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 3.55 (д, 2H, *J* = 6.5, NCH<sub>2</sub>); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.82-6.87 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>C); 7.20-7.26 (м, 1H, =CH); 7.32-7.38 (м, 2H, =CH); 7.42 (ш.с, 1H, NH); 7.48-7.53 (м, 1H, =CH); 7.63-7.67 (м, 1H, =CH).

**N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метил]-4-метокси-3-нитробензамид (17).** Выход 88.5%, т.пл. 133-134°C, R<sub>f</sub> 0.52. Найдено, %: С 63.45; Н 6.11; N 6.55. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 63.77; Н 6.28; N 6.76. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.54-1.76 (м, 8H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 3.62 (д, 2H, *J* = 6.2, NCH<sub>2</sub>); 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.02 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.84-6.88 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>C); 7.28 (д, 1H, *J* = 8.7, H(3), C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.93 (уш.т, 1H, *J* = 6.2, NH); 8.01 (дд, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.7, *J*<sub>2</sub> = 2.1, H(2), C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 8.25 (д, 1H, *J* = 2.1, H(6), C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метил]-5-бромфуран-2-карбоксамид (18).** Выход 62.5%, т.пл. 104-105°C, R<sub>f</sub> 0.54. Найдено, %: С 55.63; Н 5.08; Br 19.38; N 3.21. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 55.88; Н 5.39; Br 19.61; N 3.43. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.58-1.80 (м, 8H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 3.64 (д, 2H, *J* = 6.4, NCH<sub>2</sub>); 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.55 (д, 1H, *J* = 3.5, H(4), Fur.); 6.81-6.86 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>C); 7.20 (д, 1H, *J* = 3.5, H(3), Fur.); 7.85 (уш.т, 1H, *J* = 6.4, NH).

**N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метил]циклогексанкарбоксамид (19).** Выход 82.5%, т.пл. 101-102°C, R<sub>f</sub> 0.54. Найдено, %: С 73.08; Н 8.59; N 3.93. C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 73.26; Н 8.72; N 4.07. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.01-1.16 (м, 3H), 1.21-1.37 (м, 2H) и 1.48-1.63 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>); 1.68-1.85 (м, 8H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>); 3.49 (д, 2H, *J* = 6.6, NCH<sub>2</sub>); 3.57 (м, 1H, CH); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.85-6.89 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>C); 7.92 (уш.т, 1H, *J* = 6.6, NH).

**N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метил]-2-нафтилкарбоксамид (20).** Выход 65.3%, т.пл. 141-142°C, R<sub>f</sub> 0.46. Найдено, %: С 80.39; Н 7.33; N

3.38.  $C_{26}H_{29}NO_2$ . Вычислено, %: С 80.62; Н 7.49; N 3.62. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.55-1.82 (м, 8H,  $C_5H_8$ ); 3.23 (д, 2H,  $J = 6.1$ ,  $NCH_2$ ); 3.71 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.75 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.82 (с, 2H,  $COCH_2$ ); 6.31 (дд, 1H,  $J_1 = 8.3$ ,  $J_2 = 2.2$ , H(2),  $C_6H_3C$ ); 6.53 (д, 1H,  $J = 8.3$ , H(3),  $C_6H_3C$ ); 6.59 (уш.т, 1H,  $J = 6.1$ , NH); 6.63 (д, 1H,  $J = 2.2$ , H(6),  $C_6H_3C$ ); 7.26-7.30 (м, 1H, =CH); 7.33-7.39 (м, 1H, =CH); 7.44-7.52 (м, 2H, =CH); 7.71-7.76 (м, 1H, =CH); 7.81-8.88 (м, 1H, =CH); 7.94-8.00 (м, 1H, =CH).

**N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил)метил]бензофуран-2-карбоксамид (21)**. Выход 65.6%, т.пл. 136-137°C,  $R_f$  0.52. Найдено, %: С 73.05; Н 6.63; N 3.38.  $C_{24}H_{27}NO_4$ . Вычислено, %: С 73.28; Н 6.87; N 3.56. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.20-1.53 (м, 5H) и 1.64-1.84 (м, 5H,  $C_6H_{10}$ ); 3.48 (д, 2H,  $J = 6.4$ ,  $NCH_2$ ); 3.78 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.80 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 6.80-6.85 (м, 3H,  $C_6H_3C$ ); 7.23-7.28 (м, 1H, =CH); 7.34-7.39 (м, 2H, =CH); 7.45 (ш.с, 1H, NH); 7.50-7.55 (м, 1H, =CH); 7.64-7.68 (м, 1H, =CH).

**N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил)метил]-4-метокси-3-нитробензамид (22)**. Выход 83.6%, т.пл. 129-131°C,  $R_f$  0.51. Найдено, %: С 64.27; Н 6.37; N 6.41.  $C_{23}H_{28}N_2O_6$ . Вычислено, %: С 64.49; Н 6.54; N 6.54. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.18-1.50 (м, 5H) и 1.62-1.81 (м, 5H,  $C_6H_{10}$ ); 3.51 (д, 2H,  $J = 6.3$ ,  $NCH_2$ ); 3.76 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.78 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 4.03 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 6.82-6.87 (м, 3H,  $C_6H_3C$ ); 7.26 (д, 1H,  $J = 8.8$ , H(3),  $C_6H_3$ ); 7.90 (уш.т, 1H,  $J = 6.3$ , NH); 7.98 (дд, 1H,  $J_1 = 8.8$ ,  $J_2 = 2.2$ , H(2),  $C_6H_3$ ); 8.23 (д, 1H,  $J = 2.2$ , H(6),  $C_6H_3$ ).

**N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил)метил]-1-фенилциклопентанкарбоксамид (23)**. Выход 53.5%, т.пл. 92-96°C,  $R_f$  0.47. Найдено, %: С 76.79; Н 8.11; N 3.03.  $C_{27}H_{35}NO_3$ . Вычислено, %: С 76.96; Н 8.31; N 3.33. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.12-1.38 (м, 5H) и 1.42-1.61 (м, 5H,  $C_6H_{10}$ ); 1.67-1.86 (м, 8H,  $C_5H_8$ ); 3.44 (д, 2H,  $J = 6.3$ ,  $NCH_2$ ); 3.75 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.77 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 6.79-6.86 (м, 3H,  $C_6H_3C$ ); 7.24-7.38 (м, 5H,  $C_6H_5$ ); 7.45 (уш.т, 1H,  $J = 6.3$ , NH).

**Общая методика получения 1-замещенных производных 3-фенилтиомочевины 24-25**. Смесь 0.003 моля амина **1,2** и 0.003 моля фенилизотиоцианата в 80 мл абс. бензола кипятят 6 ч. После охлаждения к бензольному раствору приливают 10 мл 5% HCl, органический слой отделяют, промывают водой до нейтральной реакции. Остаток после отгонки бензола кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из этанола.

**N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентил)метил]-3-фенилтиомочевина (24)**. Выход 68.5%, т.пл. 141-142°C,  $R_f$  0.53. Найдено, %: С 67.95; Н 6.87; N 7.32; S 8.39.  $C_{21}H_{26}N_2O_2S$ . Вычислено, %: С 68.12; Н 7.03; N 7.57; S 8.65. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.65-2.05 (м, 8H,  $C_5H_8$ ); 3.75 (д, 2H,  $J = 5.4$ ,  $NHCH_2$ ); 3.78 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.79 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 6.54 (уш.т, 1H,  $J = 5.4$ ,  $NHCH_2$ ); 6.74-6.80 (м, 3H,  $C_6H_3$ ); 7.02 (тт, 1H,  $J_1 = 7.3$ ,  $J_2 = 1.2$ ), 7.17-7.24 (м, 2H) и 7.30-7.35 (м, 2H,  $C_6H_5$ ); 9.42 (уш.с, 1H, NH).

**N-[(1-(3,4-Диметоксифенил)циклогексил)метил]-3-фенилтиомочевина (25)**. Выход 66.0%, т.пл. 142-143°C,  $R_f$  0.51. Найдено, %: С 68.59; Н 7.14; N

7.22; S 8.09. C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 68.75; Н 7.29; N 7.29; S 8.33. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.20-1.62 (м, 8H) и 1.92-2.03 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>); 3.72 (д, 2H, J = 5.3, NHCH<sub>2</sub>); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.55 (уш.т, 1H, J = 5.3, NHCH<sub>2</sub>); 6.70-6.78 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 6.98 (тт, 1H, J<sub>1</sub> = 7.6, J<sub>2</sub> = 1.4), 7.12-7.21 (м, 2H) и 7.28-7.35 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9.45 (уш.с, 1H, NH).

**1-(3,4-ԴԻՄԵԹՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)ՑԻԿԼՈԱԿԱՆ-1-ՄԵԹԻԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՏԻՄԱՆ ՎՐԱ ՄԻ ՇԱՐՔ ԵՆՐ ԱՄԻՂՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԵՐԱՆՑ ՆԱԿԱԱՐԻԹՄԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍԱՄՅԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Ր. Ե. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ,  
Տ. Օ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ և Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ**

*1-(3,4-Դիմեթօքսիֆենիլ)ցիկլոալկան-1-մեթիլամինների ռեակցիայով 4-արիլ-6-բրոմ-բրոման-2-ոնների և սաթաթթվի անհիդրիդի հետ սինթեզված են մի շարք համապատասխան դիարիլպրոպիոնաթթվի ամիդներ և սաթաթթվի մոնոամիդներ: Վերջինների կոնդենսացումով վերոհիշյալ ամիդների հետ ստացված են սաթաթթվի սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ դիամիդներ (սուկցինդիամիդներ): Նույն ամիդների փոխազդեցությամբ մի շարք թթուների քլորանհիդրիդների և ֆենիլիզոթիոցիանատի հետ սինթեզված են համապատասխան ամիդներ և 1,3-երկտեղակալված թիոկարբամիդներ:*

*Հետազոտված է սինթեզված նյութերի հակաարիթմիկ ակտիվությունը:*

**SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF A NUMBER OF NEW AMIDES OF 1-(3,4-DIMETOXYPHENYL)CYCLOALKAN-1-METYLAMINES**

**Zh. S. ARUSTAMYAN<sup>1</sup>, R. E. MARKARYAN<sup>1</sup>, A. A. AGHEKYAN<sup>1</sup>, R. E. MURADYAN<sup>1</sup>,  
T. H. ASATRYAN<sup>1</sup> and N. S. MINASYAN<sup>2</sup>**

The Scientific Technological Centre  
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

<sup>1</sup> A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

<sup>2</sup> Molecule Structure Research Centre NAS RA

26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: nanraifoc54@mail.ru

By interaction of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)cycloalkane-1-methylamines with 4-aryl-6-bromochroman-2-ones and succinic acid anhydride a series of corresponding new diarylpropionic amides and monoamides of succinic acid have been obtained. By condensation of monoamides with the above-mentioned amines the symmetric and asymmetric diamides of succinic acid have been obtained. By reaction of the latter amines with aromatic-, cycloalkane- and substituted furan carboxylic acid chlorides in benzene in the presence of anhydrous pyridine the corresponding amides are synthesized. Also, by interaction of phenylisothiocyanate with the same amines derivatives of 1,3-disubstituted thiourea have been obtained.

The antiarrhythmic activity of synthesized compounds has been researched.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Долженко А.В., Козьминых В.О., Колотова Н.В. // Хим.-фарм. ж., 2003, т. 37, №5, с.10.
- [2] Гюренков И.Н., Озеров А.А., Солодунова Е.А., Арчакова Ю.В., Шматова Е.Н., Сампиева К.Т. // Хим.-фарм. ж., 2013, т. 47, №5, с. 7.
- [3] Грищук Б.Д., Симчак Р.В., Барановский В.С., Климяк С.И., Покрышко Е.В. // Хим.-фарм. ж., 2013, т. 47, №6, с.22.
- [4] Лиманский Е.С., Польшгалов Н.Н., Сыропятов Б.Я., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №2, с. 20.
- [5] Удодов В.В., Михалев А.И., Сыропятов Б.Я. // Фармация, 2007, №7, с. 38.
- [6] Флейшер М., Беляков С., Янсоне Д., Поройков В., Лейте Л., Лукевиц Э. // ХГС, 2009, №5, с. 680.
- [7] Мнджоян А.Л., Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Марашиян Э.С. // ХГС, 1971, №5, с. 637.
- [8] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С. // Арм. хим. ж., 1974, т. 27, №9, с. 779.
- [9] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К. Ж. // Арм. хим. ж., 1976, т. 29, №7, с. 592.
- [10] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Аветисян С.В., Маркарян Р.Э., Маркарян К.Ж. // Хим.-фарм. ж., 2006, т. 40, №7, с.16.
- [11] Балаян Р.С., Маркарян Э.А., Хачатрян А.Г. // Хим. ж. Армении, 2006, т. 59, №4, с.125.
- [12] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Григорян А.В., Маркарян Э.А. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №1, с. 97.
- [13] Балаян Р.С., Маркарян Э.А. // Арм. хим. ж., 1979, т. 32, №8, с. 673.
- [14] Каверина Н.В., Бердяев С.Ю., Кищук Е.П., Пасхина О.Е. / В сб. "Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ" М., 2000, с. 209.