

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
РЯДА НОВЫХ АМИДОВ И ДИАМИДОВ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ
1-ФЕНИЛЦИКЛОАЛКАН-1-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

**Ж. С. АРУСТАМЯН¹, Р. Э. МАРКАРЯН¹, А. А. АГЕКЯН¹, Р. Е. МУРАДЯН¹,
Т. О. АСАТРЯН¹, А. Е. ТУМАДЖЯН¹ и Н. С. МИНАСЯН²**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

¹Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна

²Центр исследования строения молекулы

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

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

Поступило 10 IX 2015

Конденсацией хлорангидридов замещённых 1-фенилциклопентан-1- и 1-фенилциклогексан-1-карбоновых кислот с производными *l*-аминобензолсульфамида синтезированы соответствующие сульфаниламиды, а реакцией тех же хлорангидридов с рядом аминов получены замещённые 1-(3,4-диметоксифенил)циклоалканкарбоксамиды. Восстановлением нитрогруппы 4-нитро-*N*-[(1-фенилциклопентил)метил]бензамидов атомарным водородом получены аминокбензамиды, взаимодействием которых с хлорангидридами замещённых 1-фенилциклопентан-1-карбоновых кислот в среде хлороформа в присутствии пиридина выделены соответствующие симметричные диамины.

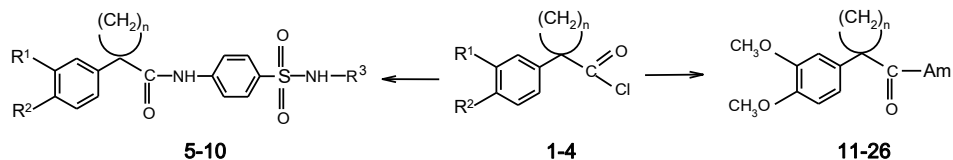
Изучена биологическая активность полученных соединений.

Библ. ссылок 15.

Известно, что амиды составляют структурную основу многих лекарственных средств как растительного, так и синтетического происхождения, и являются объектом изучения многих исследователей [1-7]. Ранее нами сообщалось о синтезе и биологической активности большого класса различных амидов в ряду азот- и кислородсодержащих гетероциклов [8-11].

В продолжение исследований в этой области и с целью выявления связи между структурой и биологической активностью осуществлён синтез ряда амидов и диаминов на основе хлорангидридов замещённых

1-фенилциклопентан- и 1-фенилциклогексан-1-карбоновых кислот (**1-4**). Амиды **5-10**, включающие фрагмент сульфаниламидных препаратов (стрептоцид, норсульфазол, сульфадимезин), получены с выходом 55-70% конденсацией хлорангидридов **1-3** [10,12] с *n*-аминобензолсульфамидом и его производными в среде безводного 1,4-диоксана. Реакцией хлорангидридов 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан-1- и 1-(3,4-диметоксифенил)циклогексан-1-карбоновых кислот (**3,4**) [13] с замещенными анилинами, а также с гетерил-, гетериларил- и гетерилалкиламинами получены амиды **11-26** с выходом 65-80%.



$n = 4$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (**1**); $n = 4$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$ (**2**); $n = 4$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$ (**3**); $n = 5$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$ (**4**).

$n = 4$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$ (**5**); $n = 4$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{S}$ (**6**); $n = 4$, $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$ (**7**);

$n = 4$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{R}^3 = \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{S}$ (**8**); $n = 4$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{R}^3 = \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{S}$ (**9**); $n = 4$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $\text{R}^3 = \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{CH}_3$ (**10**).

$n = 4$, Am = (**11**); $n = 4$, Am = (**12**); $n = 4$, Am = N (**13**);

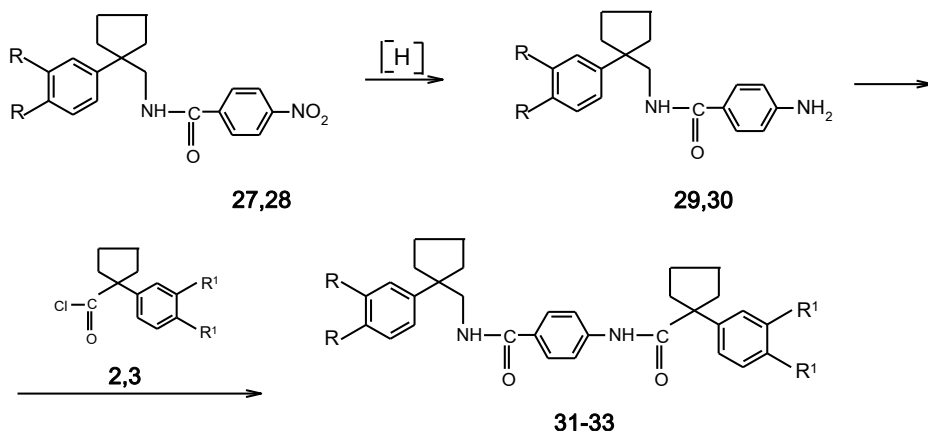
$n = 4$, Am = NH-CH₂-CH₂-N (**14**); $n = 4$, Am = NH-CH₂- (**15**); $n = 4$, Am = NH-CH₂- (**16**);

$n = 4$, Am = NH- (**17**); $n = 4$, Am = NH- (**18**); $n = 4$, Am = NH- (**19**); $n = 5$, Am = N (**20**);

$n = 5$, Am = NH-CH₂- (**21**); $n = 5$, Am = NH- (**22**); $n = 5$, Am = NH- (**23**);

$n = 5$, Am = NH-CH₂-CH₂- (**24**); $n = 5$, Am = NH- (**25**); $n = 5$, Am = NH- (**26**).

Ранее [11] полученные амиды **27,28** были использованы нами для перехода к диамидам, включающим фрагмент *n*-аминобензойной кислоты, который является определяющим в структурах многих лекарственных препаратов [14]. С этой целью проведено восстановление замещенных 4-нитропроизводных **27,28** атомарным водородом (цинком в соляной кислоте). Взаимодействием выделенных 4-амино-*N*-[(арилциклопентил)-метил]бензамидов **29,30** с хлорангидридами замещенных 1-фенил- и 3,4-диметоксифенилциклопентан-1-карбоновых кислот (**2,3**) в среде хлороформа и в присутствии пиридина синтезированы целевые диамиды *n*-аминобензойной кислоты **31-33** с выходом 63-66%.



R = H (**27,29**); R = CH₃O (**28,30**); R = R¹ = CH₃O (**31**); R = CH₃O, R¹ = H (**32**); R = H, R¹ = CH₃O (**33**).

Строение полученных соединений и их индивидуальность подтверждены данными ИК- и ЯМР ¹H-спектров, чистота проверена тонкослойной хроматографией (ТСХ).

Изучено действие полученных соединений на хлоридкальциевой модели аритмии у белых крыс обоего пола массой 200-250 г [15]. Эксперименты показали, что некоторые из изученных веществ при внутривенном введении в дозе 5 мг/кг проявляют слабое антиаритмическое действие: соединения **6** и **26** предупреждают гибель животных от фибрилляции сердца при использовании аритмогена (хлорид кальция, 200 мг/кг, внутривенно) в 50% случаев, а соединения **5**, **7**, **8**, **16** и **19** – лишь в 25%. В аналогичных условиях эксперимента выживает только 10% контрольных животных. Изучение противовоспалительной и анальгетической активности синтезированных веществ при остром воспалении в дозах 5 и 25 мг/кг и при хроническом воспалении в дозе 5 мг/кг не выявило достоверной 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-d₆, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Боэциус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254". Проявитель – пары йода.

Хлорангидриды 1-фенилциклоалкан-1-карбоновых кислот (1-4) получены по методикам [10,12,13].

Замещённые 4-нитро-N-[(1-(фенилциклопентил)метил]бензамиды (27,28) получены по методике [11].

Общая методика получения амидов 5-10. К раствору 0.003 моля соответствующего *n*-аминобензолсульфида и 0.003 моля безводного пири-

дина в 80 мл абс. 1,4-диоксана прибавляют при встряхивании 0.003 моля соответствующего хлорангидрида **1-3** в 50 мл абс. 1,4-диоксана и кипятят 10 ч. По охлаждении к реакционной смеси добавляют 150 мл воды, фильтруют образовавшиеся кристаллы, промывают осадок на фильтре 10% раствором едкого натра, затем водой до нейтральной реакции. Сушат и перекристаллизовывают из этанола. ТСХ в системе бензол – ацетон, 1:2.

N-(4-Сульфамойлфенил)-1-фенилциклопентанкарбоксамид (5). Выход 56.7%, т.пл. 210-212°C, R_f 0.49. Найдено, %: С 62.56; Н 5.68; N 8.02, S 9.22. $C_{18}H_{20}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 62.77; Н 5.85; N 8.13, S 9.31. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: 1.67-1.79 (м, 4H), 1.91-2.03 (м, 2H) и 2.60-2.70 (м, 2H, C_5H_8); 6.92 (уш.с, 2H, NH_2); 7.15-7.21 (м, 1H), 7.26-7.32 (м, 2H) и 7.37-7.41 (м, 2H, C_6H_5); 7.66-7.75 (м, 4H, C_6H_4); 9.14 (уш.с, 1H, NH).

N-[4-(N-Тиазол-2-ил)сульфамойлфенил]-1-фенилциклопентанкарбоксамид (6). Выход 54.5%, т.пл. 221-223°C, R_f 0.47. Найдено, %: С 58.71; Н 4.73; N 9.58; S 14.91. $C_{21}H_{21}N_3O_3S_2$. Вычислено, %: С 58.99; Н 4.95; N 9.83; S 15.00. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ : 1.67-1.76 (м, 4H), 1.90-2.01 (м, 2H) и 2.58-2.69 (м, 2H, C_5H_8); 6.57 (д, 1H, $J = 4.6$, =CHS); 6.99 (д, 1H, $J = 4.6$, =CHN); 7.14-7.20 (м, 1H), 7.24-7.31 (м, 2H) и 7.35-7.40 (м, 2H, C_6H_5); 7.63-7.75 (м, 4H, C_6H_4); 9.13 (уш.с, 1H, NH); 12.50 (уш.с, 1H, NH).

N-(4-Сульфамойлфенил)-1-(4-метоксифенил)циклопентанкарбоксамид (7). Выход 61.3%, т.пл. 140-142°C, R_f 0.52. Найдено, %: С 60.75; Н 5.81; N 7.29, S 8.23. $C_{19}H_{22}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 60.94; Н 5.92; N 7.48, S 8.56. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: 1.66-1.77 (м, 4H), 1.87-1.99 (м, 2H) и 2.56-2.66 (м, 2H, C_5H_8); 3.76 (с, 3H, OCH_3); 6.78-6.84 (м, 2H) и 7.27-7.32 (м, 2H, C_6H_4); 6.91 (уш.с, 2H, NH_2); 7.66-7.74 (м, 4H, C_6H_4S); 9.04 (с, 1H, NH).

N-[4-(N-Тиазол-2-ил)сульфамойлфенил]-1-(4-метоксифенил)циклопентанкарбоксамид (8). Выход 58.2%, т.пл. 153-154°C, R_f 0.44. Найдено, %: С 57.56; Н 4.91; N 9.02; S 14.88. $C_{22}H_{23}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: С 57.75; Н 5.07; N 9.18; S 14.02. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ : 1.63-1.76 (м, 4H), 1.85-1.97 (м, 2H) и 2.55-2.64 (м, 2H, C_5H_8); 3.75 (с, 3H, OCH_3); 6.57 (д, 1H, $J = 4.6$, =CHS); 6.77-6.82 (м, 2H) и 7.25-7.30 (м, 2H, C_6H_4); 6.99 (д, 1H, $J = 4.6$, =CHN); 7.63-7.74 (м, 4H, C_6H_4S); 9.03 (с, 1H, NH); 12.51 (уш.с, 1H, NH).

N-[4-(N-Тиазол-2-ил)сульфамойлфенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (9). Выход 61.3%, т.пл. 238-240°C, R_f 0.47. Найдено, %: С 56.32; Н 4.95; N 8.33; S 12.96. $C_{23}H_{25}N_3O_5S_2$. Вычислено, %: С 56.67; Н 5.13; N 8.62; S 13.14. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ : 1.64-1.76 (м, 4H), 1.86-1.99 (м, 2H) и 2.55-2.65 (м, 2H, C_5H_8); 3.76 (с, 3H, OCH_3); 3.80 (с, 3H, OCH_3); 6.56 (д, 1H, $J = 4.6$, =CHS); 6.78 (д, 1H, $J = 8.3$) и 6.86-6.91 (м, 2H, C_6H_3); 6.99 (д, 1H, $J = 4.6$, =CHN); 7.63-7.73 (м, 4H, C_6H_4S); 9.02 (с, 1H, NH); 12.52 (уш.с, 1H, NH).

N-[4-(N-4,6-Диметилпиримидин-2-ил)сульфамойлфенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (10). Выход 58.2%, т.пл. 222-223°C, R_f

0.50. Найдено, %: С 60.95; Н 5.72; N 10.83; S 6.05. $C_{26}H_{30}N_4O_5S$. Вычислено, %: С 61.18; Н 5.88; N 10.98; S 6.27. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.63-1.74 (м, 4H), 1.86-2.00 (м, 2H) и 2.54-2.65 (м, 2H, C_5H_8); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.82 (с, 3H, OCH₃); 6.58 (д, 1H, $J = 4.7$, =CH); 6.78 (д, 1H, $J = 8.4$) и 6.87-6.92 (м, 2H, C_6H_3); 7.71-7.78 (м, 2H) и 7.87-7.96 (м, 2H, C_6H_4); 9.03 (с, 1H, NH); 11.02 (уш.с, 1H, NH).

Общая методика получения амидов 11-19. К раствору 0.004 моля соответствующего амина и 0.004 моля безводного пиридина в 80 мл абс. бензола прибавляют при встряхивании 1.1 г (0.004 моля) хлорангидрида 1-(3,4-диметоксифенил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (**3**) в 50 мл абс. бензола и кипятят 7 ч. По охлаждении к реакционной смеси прибавляют 5% раствор соляной кислоты до pH 2. Отделяют слои, бензольный промывают 50 мл воды, затем 10% раствором едкого натра до pH 10 и снова водой до нейтральной реакции. Отгоняют бензол, остаток кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из бензола. ТСХ в системе бензол – ацетон, 4:1.

N-[(2,3-Диметил-5-оксо-1-фенил)пиразолин-4-ил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (11). Выход 75.8 %, т.пл. 145-146°C, R_f 0.42. Найдено, %: С 68.73; Н 6.51; N 9.43. $C_{25}H_{29}N_3O_4$. Вычислено, %: С 68.97; Н 6.67; N 9.66. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.65-1.78 (м, 4H), 1.85-1.96 (м, 2H) и 2.53-2.63 (м, 2H, C_5H_8); 2.00 (с, 3H, CH₃); 3.05 (с, 3H, NCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.78 (д, 1H, $J = 8.5$) и 6.87-6.95 (м, 2H, C_6H_3); 7.18-7.48 (м, 10H, $2C_6H_5$); 8.08 (с, 1H, NH).

N-[(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиразолин-4-ил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (12). Выход 73.6%, т.пл. 182-183°C, R_f 0.52. Найдено, %: С 58.67; Н 5.83; N 11.92; S 9.08. $C_{17}H_{21}N_3O_3S$. Вычислено, %: С 58.79; Н 6.05; N 12.10; S 9.22. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.62-1.78 (м, 4H), 1.91-2.05 (м, 2H) и 2.62-2.75 (м, 2H, C_5H_8); 2.60 (с, 3H, CH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.79 (д, 1H, $J = 2.3$), 6.88 (д, 1H, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 2.3$) и 6.92 (д, 1H, $J = 8.4$, C_6H_3); 11.65 (с, 1H, NH).

1-(Бензилпиперазин-1-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (13). Выход 67.5%, т.пл. 78-80°C, R_f 0.51. Найдено, %: С 73.27; Н 7.68; N 6.71. $C_{25}H_{32}N_2O_3$. Вычислено, %: С 73.53; Н 7.84; N 6.86. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.62-1.74 (м, 4H), 1.80-1.92 (м, 2H) и 2.25-2.37 (м, 2H, C_5H_8); 1.80-2.41 (м, 4H, N(CH₂)₂); 2.97-3.67 (м, 4H, CON(CH₂)₂); 3.37 (с, 2H, NCH₂C₆H₅); 3.76 (с, 3H, OCH₃); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 6.57 (д, 1H, $J = 2.2$), 6.63 (д, 1H, $J_1 = 8.3$, $J_2 = 2.2$) и 6.74 (д, 1H, $J = 8.3$, C_6H_3); 7.12-7.25 (м, 5H, C_6H_5).

N-[(2-(Морфолилэтил)]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (14). Выход 64.7%, т.пл. 111-112°C, R_f 0.54. Найдено, %: С 66.08; Н 7.93; N 7.56. $C_{20}H_{30}N_2O_4$. Вычислено, %: С 66.30; Н 8.29; N 7.73. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.61-1.80 (м, 6H) и 2.53-2.61 (м, 2H, C_5H_8); 2.32-2.39 (м, 6H, N(CH₂)₃); 2.68 (т, 2H, $J = 6.1$, NHCH₂); 3.56-3.60 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3.76 (с,

3H, OCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 4.16 (уш.с, 1H, NH); 6.74 (Δ, 1H, *J* = 8.2) и 6.81-6.87 (м, 2H, C₆H₃).

N-[(Фуран-2-ил)метил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (15). Выход 78.3%, т.пл. 88-90°C, *R*_f 0.52. Найдено, %: С 69.08; Н 6.81; N 4.03. C₁₉H₂₃NO₄. Вычислено, %: С 69.30; Н 6.99; N 4.26. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., *Гц*: 1.64-1.77 (м, 4H); 1.85-1.95 (м, 2H) и 2.28-2.35 (м, 2H, C₅H₈); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 4.25 (Δ, 2H, *J* = 5.5, NCH₂); 5.94 (ΔΔ, 1H, *J*₁ = 3.4, *J*₂ = 0.9, =CH); 6.22 (ΔΔ, 1H, *J*₁ = 3.4, *J*₂ = 1.9, =CH); 6.74-6.85 (м, 3H, C₆H₃); 7.10 (т, 1H, *J* = 5.5, NH); 7.25 (ΔΔ, 1H, *J*₁ = 1.9, *J*₂ = 0.9, =CH).

N-(4-Изопропоксибензил)-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (16). Выход 74.3%, т.пл. 68-70°C, *R*_f 0.48. Найдено, %: С 72.38; Н 7.67; N 3.45. C₂₄H₃₁NO₄. Вычислено, %: С 72.54; Н 7.81; N 3.53. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., *Гц*: 1.28 (Δ, 6H, *J* = 6.0, 2CH₃); 1.61-1.71 (м, 4H), 1.78-1.89 (м, 2H) и 2.45-2.54 (м, 2H, C₅H₈); 3.75 (с, 3H, OCH₃); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 4.13 (Δ, 2H, *J* = 6.0, NCH₂); 4.48 (сп, 1H, *J* = 6.0, OCH); 6.64-6.69 (м, 2H) и 6.91-6.96 (м, 2H, C₆H₄); 6.75 (Δ, 1H, *J* = 8.6) и 6.81-6.85 (м, 2H, C₆H₃); 7.23 (т, 1H, *J* = 6.0, NH).

N-[2-Хлор-5-(трифторметил)фенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (17). Выход 76.7%, т.пл. 108-110°C, *R*_f 0.48. Найдено, %: С 58.83; Н 4.78; N 3.03; Cl 8.11; F 13.25. C₂₁H₂₁ClF₃NO₃. Вычислено, %: С 58.95; Н 4.91; N 3.27; Cl 8.30; F 13.33. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., *Гц*: 1.67-1.92 (м, 4H); 2.02-2.13 (м, 2H) и 2.50-2.60 (м, 2H, C₅H₈); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 3.82 (с, 3H, OCH₃); 6.86 (Δ, 1H, *J* = 8.3), 6.90 (Δ, 1H, *J* = 2.2) и 6.96 (ΔΔ, 1H, *J*₁ = 8.3, *J*₂ = 2.2, CHC₆H₃); 7.29 (ΔΔ, 1H, *J*₁ = 8.4, *J*₂ = 2.1), 7.49 (Δ, 1H, *J* = 8.4) и 8.45 (Δ, 1H, *J* = 2.1, C₆H₃); 8.03 (уш.с, 1H, NH).

N-(4-Карбоксифенил)-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (18). Выход 72.5%, т.пл. 129-130°C, *R*_f 0.51. Найдено, %: С 71.86; Н 6.59; N 3.75. C₂₂H₂₅NO₄. Вычислено, %: С 71.93; Н 6.81; N 3.81. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., *Гц*: 1.66-1.78 (м, 4H); 1.89-2.00 (м, 2H) и 2.57-2.66 (м, 2H, C₅H₈); 2.49 (с, 3H, CH₃); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.79 (Δ, 1H, *J* = 8.9) и 6.88-6.92 (м, 2H, C₆H₃); 7.68-7.74 (м, 2H) и 7.76-7.82 (м, 2H, C₆H₄); 8.99 (с, 1H, NH).

N-[1-(2-Карбоксиметил)фенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклопентанкарбоксамид (19). Выход 65.8%, т.пл. 136-137°C, *R*_f 0.48. Найдено, %: С 68.81; Н 6.47; N 3.45. C₂₂H₂₅NO₅. Вычислено, %: С 68.93; Н 6.53; N 3.66. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., *Гц*: 1.68-1.80 (м, 4H); 1.94-2.19 (м, 2H) и 2.55-2.68 (м, 2H, C₅H₈); 3.76 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 3.82 (с, 3H, OCH₃); 6.80 (Δ, 1H, *J* = 8.7) и 6.90-6.95 (м, 2H, C₆H₃); 6.98-7.02 (м, 1H), 7.45-7.50 (м, 1H), 7.90-7.95 (м, 1H) и 8.60-8.68 (м, 1H, C₆H₄); 10.95 (с, 1H, NH).

Общая методика получения амидов 20-26. Амиды 20-26 получают аналогично амидам 11-19 из эквимольных количеств соответствующего

амина и хлорангидрида 1-(3,4-диметоксифенил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (4).

1-(4-Метилпиперазин-1-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (20). Выход 65.5 %, т.пл. 81-82°C, R_f 0.46. Найдено, %: С 69.07; Н 8.59; N 7.88. $C_{20}H_{30}N_2O_3$. Вычислено, %: С 69.36; Н 8.67; N 8.09. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: 1.17-1.30 (м, 1H), 1.48-1.69 (м, 7H) и 2.15-2.24 (м, 2H, C₆H₁₀); 1.95-2.05 (м, 4H) и 3.21-3.32 (м, 4H, C₄H₈N₂); 2.08 (с, 3H, NCH₃); 3.77 (с, 6H, 2OCH₃); 6.61-6.77 (м, 3H, C₆H₃).

N-[(Фуран-2-ил)метил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (21). Выход 64.7%, т.пл. 110-112°C, R_f 0.44. Найдено, %: С 69.75; Н 7.05; N 3.93. $C_{20}H_{25}NO_4$. Вычислено, %: С 69.97; Н 7.29; N 4.08. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3395 (NH); 1667 (C=O); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.21-1.34 (м, 4H), 1.44-1.74 (м, 7H) и 2.27-2.38 (м, 2H, C₆H₁₀); 3.75 (с, 3H, OCH₃); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 4.23 (д, 2H, $J = 5.7$, NCH₂); 5.91 (дд, 1H, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 0.8$, =CH); 6.20 (дд, 1H, $J_1 = 3.2$, $J_2 = 1.8$, =CH); 6.71-6.86 (м, 3H, C₆H₃); 7.08 (уш.т, 1H, $J = 5.7$, NH); 7.24 (дд, 1H, $J_1 = 1.8$, $J_2 = 0.8$, =CH).

N-[(2-Метоксип-5-метил)фенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (22). Выход 71.6%, т.пл. 84-85°C, R_f 0.48. Найдено, %: С 71.93; Н 7.41; N 3.39. $C_{23}H_{29}NO_4$. Вычислено, %: С 72.06; Н 7.57; N 3.66. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.38-1.71 (м, 6H), 1.94-2.05 (м, 2H) и 2.22-2.34 (м, 2H, C₆H₁₀); 2.27 (с, 3H, CH₃); 3.68 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.65-6.72 (м, 2H) и 7.96 (д, 1H, $J = 2.0$, C₆H₃); 6.84-6.97 (м, 3H, C₆H₃C); 7.69 (уш.с, 1H, NH).

N-(2,4-Диметоксифенил)-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (23). Выход 72.5%, т.пл. 133-134°C, R_f 0.47. Найдено, %: С 67.01; Н 7.16; N 3.38. $C_{23}H_{29}NO_5$. Вычислено, %: С 69.17; Н 7.27; N 3.58. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3379 (NH); 1675 (C=O); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.37-1.71 (м, 6H), 1.91-2.02 (м, 2H) и 2.23-2.35 (м, 2H, C₆H₁₀); 3.70 (с, 3H, OCH₃); 3.73 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.34-6.40 (м, 2H) и 7.90 (д, 1H, $J = 8.6$, C₆H₃); 6.83-6.97 (м, 3H, C₆H₃C); 7.57 (уш.с, 1H, NH).

N-[(3,4-Диметоксифенил)этил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (24). Выход 73.8%, т.пл. 102-103°C, R_f 0.44. Найдено, %: С 70.08; Н 7.57; N 3.02. $C_{25}H_{33}NO_5$. Вычислено, %: С 70.26; Н 7.73; N 3.29. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3370 (NH); 1679 (C=O); 1585 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.24-1.34 (м, 1H), 1.44-1.55 (м, 5H), 1.63-1.74 (м, 2H) и 2.19-2.28 (м, 2H, C₆H₁₀); 2.57 (т, 2H, $J = 7.0$, CH₂C₆H₃); 3.21-3.29 (м, 2H, NHCH₂); 3.73 (с, 3H, OCH₃); 3.75 (с, 3H, OCH₃); 3.76 (с, 3H, OCH₃); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 6.31 (уш.т, 1H, $J = 5.8$, NH); 6.41 (дд, 1H, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 2.0$), 6.57 (д, 1H, $J = 2.0$) и 6.61 (д, 1H, $J = 8.1$, C₆H₃C); 6.72 (д, 1H, $J = 8.2$) и 6.77-6.82 (м, 2H, C₆H₃).

***N*-[*(2*-Хлор-3-метил)фенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (25).** Выход 76.7%, т.пл. 162-163°C, R_f 0.54. Найдено, %: С 68.04; Н 6.53; Cl 8.93; N 3.45. $C_{22}H_{26}ClNO_3$. Вычислено, %: С 68.13; Н 6.71; Cl 9.16; N 3.60. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.35-1.68 (м, 6H), 1.88-1.97 (м, 2H) и 2.15-2.24 (м, 2H, C₆H₁₀); 2.28 (с, 3H, CH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.35 (уш.т, 1H, $J = 5.7$, NH); 6.43 (дд, 1H, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 2.2$), 6.58 (д, 1H, $J = 2.2$) и 6.64 (д, 1H, $J = 8.2$, C₆H₃C); 6.75-6.81 (м, 3H, C₆H₃).

***N*-[*(2*-Метокси-5-нитро)фенил]-1-(3,4-диметоксифенил)циклогексанкарбоксамид (26).** Выход 80.5%, т.пл. 148-150°C, R_f 0.44. Найдено, %: С 63.61; Н 6.13; N 6.68. $C_{22}H_{26}N_2O_6$. Вычислено, %: С 63.77; Н 6.28; N 6.76. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.36-1.71 (м, 6H), 1.92-2.05 (м, 2H) и 2.21-2.34 (м, 2H, C₆H₁₀); 3.75 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.32-6.41 (м, 2H) и 7.91 (д, 1H, $J = 8.5$, C₆H₃); 6.85-6.95 (м, 3H, C₆H₃C); 7.55 (уш.с, 1H, NH).

Общая методика получения аминоксидов 29-30. Суспензию 0.025 моля нитрооксида 27,28 в 120 мл этанола нагревают при перемешивании (60-65°C) до полного растворения амида. К реакционной массе прибавляют 0.35 г-ат цинка и, поддерживая температуру 70°C, медленно прикапывают 75 мл соляной кислоты (~6 ч). Продолжают нагревание 8 ч при 75°C, декантируют от избытка цинка и максимально отгоняют смесь этанола и воды. Затем прибавляют 10% раствор едкого натра до щелочной реакции (рН 10) и экстрагируют дихлорэтаном. После промывки водой отгоняют растворитель, остаток кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из бензола. ТСХ в системе бензол – ацетон, 1:4.

4-Амино-*N*-[*(1*-(фенилциклопентил)метил)бензамид (29). Выход 62.5%, т.пл. 168-170°C, R_f 0.54. Найдено, %: С 77.38; Н 7.36; N 9.31. $C_{19}H_{22}N_2O$. Вычислено, %: С 77.55; Н 7.48; N 9.52. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.61-2.09 (м, 8H, C₅H₈); 3.42 (д, 2H, $J = 6.1$, NCH₂); 5.08 (уш.с, 2H, NH₂); 6.47-6.53 (м, 2H) и 7.27-7.31 (м, 2H, C₆H₄); 6.68 (уш.т, 1H, $J = 6.2$, NH); 7.12-7.18 (м, 1H) и 7.34-7.40 (м, 4H, C₆H₅).

4-Амино-*N*-[*(1*-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил)бензамид (30). Выход 58.3%, т.пл. 122-123°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 71.01; Н 7.22; N 7.83. $C_{21}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: С 71.19; Н 7.35; N 7.91. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.60-2.03 (м, 8H, C₅H₈); 3.40 (д, 2H, $J = 6.2$, NCH₂); 3.77 (с, 3H, OCH₃); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 4.93 (уш.с, 2H, NH₂); 6.49-6.54 (м, 2H) и 7.36-7.41 (м, 2H, C₆H₄); 6.72 (уш.т, 1H, $J = 6.2$, NH); 6.77-6.83 (м, 3H, C₆H₃).

Общая методика получения диамидов 31-33. К раствору 0.002 моля соответствующего аминоксидов 29,30 и 0.002 моля безводного пиридина в 80 мл сухого хлороформа прибавляют при встряхивании 0.002 моля соответствующего хлорангидрида 2,3 в 60 мл сухого хлороформа и кипятят 8 ч. Обработка реакционной смеси аналогично опытам 11-19. Кристаллизуют и перекристаллизовывают из бензола. ТСХ в системе хлороформ – ацетон, 1:1.

4-[1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентанкарбоксамидо]-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]бензамид (31). Выход 63.5%, т.пл. 133-135°C, R_f 0.41. Найдено, %: С 71.58; Н 7.03; N 4.67. $C_{35}H_{42}N_2O_6$. Вычислено, %: С 71.67; Н 7.17; N 4.78. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.62-2.03 (м, 14H) и 2.55-2.65 (м, 2H, 2C₅H₈); 3.40 (д, 2H, $J = 6.2$, NCH₂); 3.77 (с, 9H, 3OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.76-6.92 (м, 6H, 2C₆H₃); 7.19 (уш.т, 1H, $J = 6.2$, NHCH₂); 7.57 (с, 4H, C₆H₄); 8.87 (уш.с, 1H, NH).

4-[1-(3,4-Диметоксифенил)циклопентанкарбоксамидо]-N-[(1-фенилциклопентил)метил]бензамид (32). Выход 65.7%, т.пл. 154-156°C, R_f 0.41. Найдено, %: С 75.03; Н 7.11; N 5.07. $C_{33}H_{38}N_2O_4$. Вычислено, %: С 75.29; Н 7.23; N 5.33. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.64-2.04 (м, 14H) и 2.58-2.67 (м, 2H, 2C₅H₈); 3.40 (д, 2H, $J = 6.3$, NCH₂); 3.77 (с, 6H, 2OCH₃); 6.75-6.83 (м, 3H, C₆H₃); 7.12-7.18 (м, 1H) и 7.22-7.39 (м, 5H, C₆H₅ и NHCH₂); 7.58 (с, 4H, C₆H₄); 8.97 (уш.с, 1H, NH).

4-(1-Фенилциклопентанкарбоксамидо)-N-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]бензамид (33). Выход 64.8%, т.пл. 148-149°C, R_f 0.40. Найдено, %: С 75.08; Н 6.92; N 5.04. $C_{33}H_{38}N_2O_4$. Вычислено, %: С 75.29; Н 7.23; N 5.33. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.63-2.08 (м, 14H) и 2.55-2.66 (м, 2H, 2C₅H₈); 3.44 (д, 2H, $J = 6.1$, NCH₂); 3.76 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.77-6.81 (м, 1H) и 6.88-6.92 (м, 2H, C₆H₃); 7.10-7.16 (м, 1H) и 7.21-7.32 (м, 5H, C₆H₅ и NHCH₂); 7.54 (с, 4H, C₆H₄); 8.87 (уш.с, 1H, NH).

ՏԵՂԱԿԱԿԱԾ 1-ՖԵՆԻԼՅԻԿԼՈՍԿԱՆ-1-ԿԱՐԲՈՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱՄԻՆՆԵՐԻ ԵՎ ԴԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ՄԻՆՈՒՋԸ ԵՎ ՆՐԱՆՅ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ
Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍՏԱՄՅԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԳՅԱՆ,
Տ. Օ. ԱՍՏՏՐՅԱՆ, Ա. Ե. ԹՈՒՄԱՋՅԱՆ և Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ

Տեղակալված 1-ֆենիլցիկլոպենտան-1- և 1-ֆենիլցիկլոհեքսան-1-կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների կոնդենսացումով *p*-ամինոբենզոլսուլֆամիդի ածանցյալների հետ սինթեզված են համապատասխան սուլֆանիլամիդներ, իսկ նույն քլորանհիդրիդների ռեակցիայով մի շարք ամինների հետ ստացված են տեղակալված 1-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)ցիկլոպենտան կարբօքսամիդներ: 4-Նիտրո-N-[(1-ֆենիլցիկլոպենտիլ)մեթիլ]բենզամիդների նիտրոխմբի վերականգնումով ատոմար ջրածնով ստացված են բենզամիդներ, որոնց փոխազդեցությամբ տեղակալված 1-ֆենիլցիկլոպենտան-1-կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ քլորոֆորմի միջավայրում և չոր պիրիդինի առկայությամբ սինթեզված են համապատասխան սիմետրիկ դիամիդներ:

Ուսումնասիրված է սինթեզված նյութերի կենսաբանական ակտիվությունը:

SYNTHESIS AND STUDY OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF A NUMBER OF NEW AMIDES AND DIAMIDES OF THE SUBSTITUTED 1-PHENYLCYCLOALKAN-1-CARBOXYLIC ACIDS

Zh. S. ARUSTAMYAN, R. E. MARKARYAN, A. A. AGHEKYAN, R. E. MURADYAN,
T. H. ASATRYAN, A. E. TUMAJYAN and N. S. MINASYAN

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
Molecule Structure Research Centre
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: nanraifoc54@mail.ru

By condensation of substituted 1-phenylcyclopentane-1- and 1-phenylcyclohexane-1-carboxylic acid chlorides with derivatives of *p*-aminobenzensulfamide the corresponding sulfanilamides are synthesized, and by reaction of the above-mentioned acid chlorides with a number of amines the substituted 1-(3,4-dimethoxyphenyl)cycloalkancarboxamides are obtained. By hydrogenation of 4-nitro-*N*-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]benzamide with zinc in hydrochloric acid aminobenzamides are produced. By interaction of the latter with substituted 1-phenylcyclopentane-1-carboxylic acid chlorides in chloroform in the presence of anhydrous pyridine the corresponding symmetric diamides are synthesized.

The biological activity of synthesized compounds has been researched.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Дубровин А.И., Михалев А.И., Ухов С.В. // Фундаментальные исследования, 2014, №3, с.133.
- [2] Hussein E.M. // Russian journ. of org. chem., 2015, v. 51, №1, p. 54.
- [3] Лиманский Е.С., Полягалов Н.Н., Сыропятов Б.Я., Михайловский А.Г., Вахрин М.И. // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №2, с.20.
- [4] Короткий Ю.В., Врынчану Н.А., Максимов Ю.Н., Лозинский М.О. // Хим.-фарм. ж., 2009, т. 43, №6, с.10.
- [5] Коньшин М.Е., Сыропятов Б.Я., Вахрин М.И., Нейфельд П.Г., Фешин В.П., Шуров С.Н., Одегова Т.Ф. // Хим.-фарм. ж., 2010, т. 44, №9, с.10.
- [6] Халтурина В.В., Шкляев Ю.В., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н. // Хим.-фарм. ж., 2010, т. 44, №11, с.7.
- [7] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агекян А.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Ширинян Э.А., Норавян О.С., Минасян Н.С. // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №1, с. 92.
- [8] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Минасян Н.С., Маркарян Э.А. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №2, с. 215.
- [9] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агекян А.А., Степанян Г.М., Пароникян Р.В., Мурадян Р.Е., Минасян Н.С. // Хим. ж. Армении, 2013, т. 66, №4, с. 618.
- [10] Мнджоян А.Л., Татевосян Г.Т. // ДАН Арм.ССР, ХН, 1958, т. 17, №2, с. 93.
- [11] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Аветисян С.В., Маркарян К.Ж., Асатрян Т.О. // Хим.-фарм. ж., 2000, т. 34, №12, с. 5.
- [12] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С. // ХГС, 1973, №5, с. 679.
- [13] Маркарян Э.А., Агекян А.А. // Арм. хим. ж., 1974, т. 27, №9, с. 688.
- [14] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 851.
- [15] Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М., Гриф и К, 2012, с. 385, 746.