

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РЯДА
НОВЫХ АМИДОВ НА ОСНОВЕ
4-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)ТЕТРАГИДРОПИРАН-4-МЕТИЛАМИНА**

**Ж. С. АРУСТАМЯН¹, Р. Э. МАРКАРЯՆ¹, А. А. АГЕԿՅԱՆ¹, Р. Ե. ՄՐԱԴՅԱՆ¹,
Դ. Օ. ԱՏԱՐՅԱՆ¹ и Н. С. МИНАСՅԱՆ²**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

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

²Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

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

Поступило 1 X 2016

Конденсацией 4-арил-6-бром-хроман-2-онов с 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метиламином синтезированы замещённые диарил-*N*-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]пропанамиды, а реакцией амина с хлорангидридами бензофуранкарбоновой и замещённых бензойных кислот получены соответствующие *N*-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]замещённые карбоксамиды.

Взаимодействием 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метиламина с янтарным ангидридом синтезирован моноамид янтарной кислоты, конденсация которого с замещёнными арилциклоалкилметиламинами, а также с 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метиламином привела к соответствующим симметричным и несимметричным диамидам янтарной кислоты.

Изучена антиаритмическая активность синтезированных соединений.

Библ. ссылок 14.

Среди биологически активных веществ немалое место принадлежит гетероциклическим и ароматическим соединениям, содержащим в своей структуре амидный фрагмент в сочетании с другими функциональными группами [1-5]. Известно также, что амиды и диамиды карбоновых кислот проявляют высокую фармакологическую активность [6].

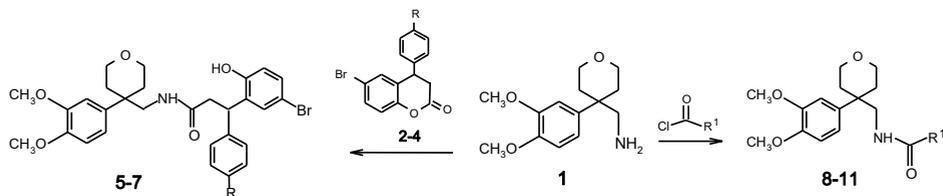
Ранее нами были синтезированы амиды, диамиды и аминоксиды, аминная часть которых представлена такими аминами, как 1-(3,4-диме-

токсифенил)циклоалкан-1-метиламины [7,8] и 4-фенилтетрагидропиран-4-метиламин [9].

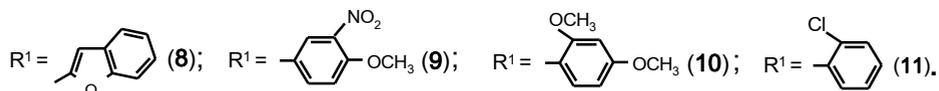
В продолжение предыдущих исследований настоящая работа посвящена синтезу различных амидов на основе 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метиламина (**1**) [10]. При этом амиды получены как реакцией амина **1** с хлорангидридами кислот, так и раскрытием циклов хроманонов и янтарного ангидрида.

Так, реакцией амина **1** с замещенными 4-арил-6-бром-хроман-2-онами (**2-4**) [11-13] синтезированы диарил-*N*-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]пропанамиды (**5-7**), в которых, наряду с атомом брома и гидроксильной группой в одном из ароматических колец, заместителями являются также атомы брома, фтора или метоксильная группа во втором кольце.

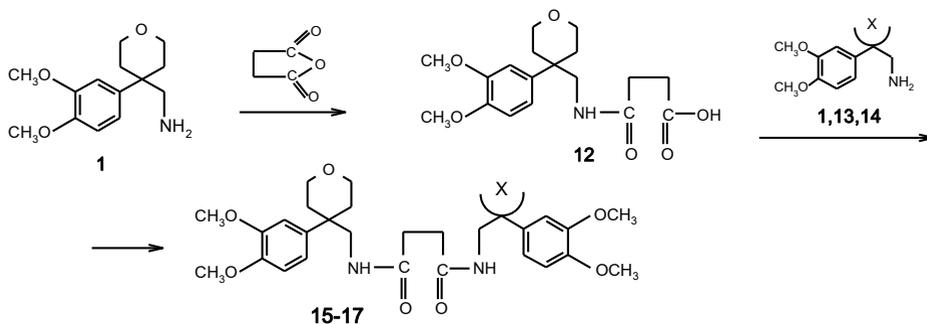
Конденсацией амина **1** с хлорангидридами бензофуранкарбоновой и замещенных бензойных кислот получены *N*-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]замещенные карбоксамиды (**8-11**) с выходами порядка 70-90%.



R = Br (**2,5**); R = F (**3,6**); R = OCH₃ (**4,7**).



Для перехода к диамидам янтарной кислоты осуществлено взаимодействие янтарного ангидрида с амином **1**, приведшее к 4-*N*-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метиламидо]янтарной кислоте (**12**), которая может быть использована для получения как симметричных, так и смешанных диамидов дикарбоновых кислот. Разработаны оптимальные условия получения целевых диамидов **15-17** сплавлением кислоты **12** с аминами **1,13,14** при температуре 140-160⁰C.



$\text{X} = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ (**1,15**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_4$ (**13,16**); $\text{X} = (\text{CH}_2)_5$ (**14,17**).

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

Изучено антиаритмическое действие полученных соединений на хлоридкальциевой модели аритмии у наркотизированных белых нелинейных крыс обоего пола массой 220-250 г [14]. Антиаритмическое действие веществ оценивали по их способности восстанавливать нормальный синусовый ритм, предупреждать гибель животных при использовании аритмогена (кальция хлорид, 200 мг/кг внутривенно). Эксперименты показали, что исследуемые соединения не проявляют достаточно выраженного антиаритмического действия на данной модели аритмии. Только у двух бензамидов (**9,11**) наблюдалась слабая антиаритмическая активность: в дозе 5 мг/кг они предупреждали гибель подопытных крыс в 25 и 50% опытов, соответственно, восстанавливая нормальный синусовый ритм через 3-4 мин после применения аритмогена. В контрольных опытах наблюдалась 90-100% гибель животных.

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 "Боэциус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254" в системе бензол — ацетон, 3:1. Проявитель — пары йода.

4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидропиран-4-метиламин (1) получен по [10].

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

1-(3,4-Диметоксифенил)циклоалкан-1-метиламины (13,14) получены по [7,8].

Общая методика получения замещенных диарилпропанамидов 5-7. Смесь 1.00 г (0.004 моля) амина **1** и 0.004 моля соответствующего хромона **2-4** в 80 мл абс. бензола кипятят 12 ч. Остаток после отгонки бензо-

ла кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из смеси бензол-эфир (1:1).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-бромфенил)-N-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]пропанамид (5). Выход 73%, т.пл. 171-172°C, R_f 0.42. Найдено, %: С 54.83; Н 4.78; Вр 25.03; N 2.07. $C_{29}H_{31}Br_2NO_5$. Вычислено, %: С 54.98; Н 4.90; Вр 25.28; N 2.21. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.47-1.63 (м, 2H, CH₂) и 1.67-1.80 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 2.70 (дд, 1H, $J_1 = 14.3, J_2 = 7.6$) и 2.75 (дд, 1H, $J_1 = 14.3, J_2 = 8.5, \underline{CH_2CH}$); 3.17 (дд, 1H, $J_1 = 13.5, J_2 = 6.2$) и 3.22 (дд, 1H, $J_1 = 13.5, J_2 = 6.5, NCH_2$); 3.30-3.42 (м, 2H, OCH₂) и 3.53-3.67 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.80 (с, 6H, 2OCH₃); 4.68 (дд, 1H, $J_1 = 8.5, J_2 = 7.6, \underline{CH_2CH}$); 6.60 (дд, 1H, $J_1 = 8.5, J_2 = 2.3, =CH$); 6.71 (д, 1H, $J = 8.6, =CH$); 6.75 (д, 1H, $J = 2.3, =CH$); 6.82 (д, 1H, $J = 8.5, =CH$); 6.92 (дд, 1H, $J_1 = 6.5, J_2 = 6.2, NH$); 7.05 (дд, 1H, $J_1 = 8.6, J_2 = 2.5, =CH$); 7.12 (д, 1H, $J = 2.5, =CH$); 7.18-7.22 (м, 2H, =CH); 7.30-7.38 (м, 2H, =CH); 9.55 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-фторфенил)-N-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]пропанамид (6). Выход 75%, т.пл. 166-167°C, R_f 0.43. Найдено, %: С 60.67; Н 5.28; Вр 13.71; N 2.35. $C_{29}H_{31}BrFNO_5$. Вычислено, %: С 60.84; Н 5.46; Вр 13.96; N 2.45. ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 3342 (NH); 1630 (C=O); 1590 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.49-1.62 (м, 2H, CH₂) и 1.66-1.79 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 2.71 (дд, 1H, $J_1 = 14.2, J_2 = 7.6$) и 2.77 (дд, 1H, $J_1 = 14.2, J_2 = 8.4, \underline{CH_2CH}$); 3.18 (дд, 1H, $J_1 = 13.4, J_2 = 6.1$) и 3.23 (дд, 1H, $J_1 = 13.4, J_2 = 6.3, NCH_2$); 3.31-3.41 (м, 2H, OCH₂) и 3.54-3.64 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.80 (с, 6H, 2OCH₃); 4.73 (дд, 1H, $J_1 = 8.4, J_2 = 7.6, \underline{CH_2CH}$); 6.62 (дд, 1H, $J_1 = 8.4, J_2 = 2.2, =CH$); 6.70 (д, 1H, $J = 8.5, =CH$); 6.73 (д, 1H, $J = 2.2, =CH$); 6.81 (д, 1H, $J = 8.4, =CH$); 6.88-6.98 (м, 3H, =CH и NH); 7.04 (дд, 1H, $J_1 = 8.5, J_2 = 2.5, =CH$); 7.16 (д, 1H, $J = 2.5, =CH$); 7.19-7.26 (м, 2H, =CH); 9.52 (ш.с, 1H, OH).

3-(5-Бром-2-гидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)-N-[(4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]пропанамид (7). Выход 71%, т.пл. 192-193°C, R_f 0.49. Найдено, %: С 61.37; Н 5.68; Вр 13.57; N 2.31. $C_{30}H_{34}BrNO_6$. Вычислено, %: С 61.54; Н 5.82; Вр 13.71; N 2.40. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Γ ц: 1.48-1.60 (м, 2H, CH₂) и 1.64-1.77 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 2.69 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 7.7$) и 2.74 (дд, 1H, $J_1 = 14.5, J_2 = 8.4, \underline{CH_2CH}$); 3.16 (дд, 1H, $J_1 = 13.4, J_2 = 6.3$) и 3.24 (дд, 1H, $J_1 = 13.4, J_2 = 6.4, NCH_2$); 3.30-3.40 (м, 2H, OCH₂) и 3.53-3.63 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.74 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 6H, 2OCH₃); 4.69 (дд, 1H, $J_1 = 8.4, J_2 = 7.7, \underline{CH_2CH}$); 6.59-6.83 (м, 6H, =CH); 6.89 (дд, 1H, $J_1 = 6.4, J_2 = 6.3, NH$); 7.03 (дд, 1H, $J_1 = 8.4, J_2 = 2.5, =CH$); 7.09-7.15 (м, 3H, =CH); 9.32 (ш.с, 1H, OH).

Общая методика получения амидов 8-11. К раствору 1.0 г (0.004 моля) амина **1** и 0.32 г (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. Кипятят при перемешивании 6 ч. После охлаждения к реакционной смеси прибавляют 5% раствор соляной кислоты до pH 2. Отделяют слои, бензольный слой 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-[(4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]бензофуран-2-карбоксамид (8). Выход 73%, т.пл. 138-139⁰С, R_f 0.50. Найдено, %: С 69.71; Н 6.09; N 3.22. C₂₃H₂₅NO₅. Вычислено, %: С 69.87; Н 6.33; N 3.54. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.85-1.95 (м, 2H, CH₂) и 2.00-2.09 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.43-3.52 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.49 (д, 2H, J = 6.6, NCH₂); 3.70-3.79 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.85-6.89 (м, 3H, C₆H₃); 7.22-7.28 (м, 1H, =CH); 7.34-7.40 (м, 2H, =CH); 7.41 (ш.с, 1H, NH); 7.47-7.51 (м, 1H, =CH); 7.64-7.68 (м, 1H, =CH).

N-[(4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метил]-4-метокси-3-нитробензамид (9). Выход 84%, т.пл. 131-132⁰С, R_f 0.48. Найдено, %: С 61.26; Н 5.93; N 6.27. C₂₂H₂₆N₂O₇. Вычислено, %: С 61.40; Н 6.05; N 6.51. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.83-1.94 (м, 2H, CH₂) и 1.97-2.07 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.42-3.49 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.43 (д, 2H, J = 6.4, NCH₂); 3.69-3.78 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.78 (с, 3H, OCH₃); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 4.01 (с, 3H, OCH₃); 6.81-6.86 (м, 3H, C₆H₃); 7.28 (д, 1H, J = 8.9, H(3)), 8.03 (дд, 1H, J₁ = 8.9, J₂ = 2.3, H(2)) и 8.27 (д, 1H, J = 2.3, H(6), C₆H₃CO); 7.92 (уш.т, 1H, J = 6.4, NH).

N-[(Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил)метил]-2,4-диметоксибензамид (10). Выход 88%, т.пл. 118-120⁰С, R_f 0.42. Найдено, %: С 66.43; Н 6.77; N 3.09. C₂₃H₂₉NO₆. Вычислено, %: С 66.55; Н 6.98; N 3.37. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3330 (NH); 1645 (C=O); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.87-1.98 (м, 2H, CH₂) и 2.03-2.12 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.41-3.48 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.43 (д, 2H, J = 6.6, NCH₂); 3.65-3.76 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 4.00 (с, 3H, OCH₃); 4.03 (с, 3H, OCH₃); 6.85-6.92 (м, 3H, C₆H₃); 7.32-7.40 (м, 2H) и 7.73 (д, 1H, J = 8.6, C₆H₃CO); 7.94 (уш.т, 1H, J = 6.6, NH).

N-[(Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил)метил]-2-хлорбензамид (11). Выход 76%, т.пл. 129-130⁰С, R_f 0.53. Найдено, %: С 64.45; Н 5.92; Cl 9.01; N 3.43. C₂₁H₂₄ClNO₄. Вычислено, %: С 64.70; Н 6.11; Cl 9.11; N 3.59. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.85-1.95 (м, 2H, CH₂) и 1.98-2.08 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.42-3.49 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.47 (д, 2H, J = 6.5, NCH₂); 3.65-3.77 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.80 (с, 3H, OCH₃); 6.87-6.93 (м, 3H, C₆H₃); 7.25-7.32 (м, 1H, =CH); 7.37-7.43 (м, 1H, =CH); 7.47 (уш.т, 1H, J = 6.5, NH); 7.51-7.55 (м, 1H, =CH); 7.65-7.68 (м, 1H, =CH).

4-N-[(4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидропиран-4-ил)метиламидо]янтарная кислота (12). К раствору 7.5 г (0.03 моля) амина **1** 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 40-60⁰С к реакционной массе приливают 100 мл гексана, растирают и фильтруют. Осадок на фильтре промывают гексаном, сушат и перекристаллизовывают из эфира. Выход 68%, т.пл. 143-145⁰С, R_f 0.43. Найдено, %: С 61.29; Н 3.72; N 6.93. C₁₈H₂₅NO₆. Вычислено, %: С 61.54; Н 3.99; N 7.12. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3351 (NH); 2710-2730 (COOH); 1729 (C=O); 1623 (C=O); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.74-1.85 (м, 2H, CH₂) и 1.83-1.98 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 2.22-2.29 (м, 2H, COCH₂); 2.38-2.44 (м, 2H, COCH₂); 3.26 (д, 2H, J = 6.3, NCH₂); 3.40-3.49 (м, 2H, OCH₂) и 3.65-3.73 (м, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 3.81 (с, 3H, OCH₃); 6.73-6.82 (м, 4H, C₆H₃ и NH); 11.70 (ш, 1H, COOH).

Общая методика получения 1,4-диамидов янтарной кислоты 15-17. Смесь 0.7 г (0.002 моля) амидокислоты **12** и 0.002 моля соответствующего амина нагревают 1 ч при 140-160⁰С до образования гомогенной массы. Затем 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.

N¹,N⁴-Бис(тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил)метил]сукцинамид (15). Выход 65%, т.пл. 134-135⁰С, R_f 0.45. Найдено, %: С 65.69; Н 7.48; N 4.58. C₃₂H₄₄N₂O₈. Вычислено, %: С 65.73; Н 7.59; N 4.79. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.70-1.78 (м, 4H, 2CH₂) и 1.89-2.05 (м, 4H, 2CH₂, C₅H₈O); 2.24 (с, 4H, COCH₂CH₂CO); 3.21 (д, 2H, J = 6.2, NCH₂); 3.25 (д, 2H, J = 6.2, NCH₂); 3.43-3.49 (м, 4H, 2OCH₂) и 3.68-3.73 (м, 4H, 2OCH₂, C₅H₈O); 3.77 (с, 6H, 2OCH₃); 3.81 (с, 6H, 2OCH₃); 6.71-6.76 (м, 4H) и 6.80-6.91 (м, 2H, 2C₆H₃); 6.98 (уш.т, 1H, J = 6.2, NH); 7.12 (уш.т, 1H, J = 6.2, NH).

N¹-[(Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил)метил]-N⁴-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклопентил)метил]сукцинамид (16). Выход 64%, т.пл. 118-120⁰С, R_f 0.43. Найдено, %: С 67.38; Н 7.61; N 4.75. C₃₂H₄₄N₂O₇. Вычислено, %: С 67.61; Н 7.75; N 4.93. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.62-2.02 (м, 12H, 6CH₂, C₅H₈ и C₅H₈O); 2.20 (с, 4H, COCH₂CH₂CO); 3.21 (д, 2H, J = 6.4, NCH₂); 3.28 (д, 2H, J = 6.8, NCH₂); 3.40 (ддд, 2H, J₁ = 11.4, J₂ = 9.1, J₃ = 2.6, OCH₂) и 3.68 (ддд, 2H, J₁ = 11.4, J₂ = 5.2, J₃ = 3.7, OCH₂, C₅H₈O); 3.78 (с, 6H, 2OCH₃); 3.81 (с, 6H, 2OCH₃); 6.69-6.80 (м, 4H) и 6.82-6.90 (м, 2H, 2C₆H₃); 6.98 (уш.т, 1H, J = 6.4, NH); 7.06 (уш.т, 1H, J = 6.8, NH).

N¹-[(Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил)метил]-N⁴-[(1-(3,4-диметоксифенил)циклогексил)метил]сукцинамид (17). Выход 78%, т.пл. 98-100⁰С, R_f 0.44. Найдено, %: С 67.92; Н 7.69; N 4.65. C₃₃H₄₆N₂O₇. Вычислено, %: С 68.04; Н 7.90; N 4.81. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.24-1.38 (м,

3H), 1.46-1.62 (m, 5H), и 2.00-2.11 (m, 2H, C₆H₁₀); 1.82 (ΔΔΔ, 2H, J₁ = 13.6, J₂ = 9.0, J₃ = 3.5, CH₂) и 1.99 (m, 2H, CH₂, C₅H₈O); 2.19 (c, 4H, COCH₂CH₂CO); 3.12 (Δ, 2H, J = 6.3, NCH₂); 3.23 (Δ, 2H, J = 6.3, NCH₂); 3.40 (m, 2H, OCH₂) и 3.70 (m, 2H, OCH₂, C₅H₈O); 3.80 (c, 6H, 2OCH₃); 3.82 (c, 6H, 2OCH₃); 6.73-6.79 (m, 4H) и 6.84-6.98 (m, 2H, 2C₆H₃); 7.04 (γш.т, 1H, J = 6.3, NH); 7.13 (γш.т, 1H, J = 6.3, NH).

4-(3,4-ԴԻՄԵՌՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)ՏԵՏՐԱՆԻՊՐՈՊԻՐԱՆ-4-ՄԵՌԻԼԱՄԻՆԻ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ ՄԻ ՇԱՐՔ ԵՆՐ ԱՄԻՂՆԵՐԻ ՄԻՆՈՒԹՁԸ ԵՎ ՆՐԱՆՅ ՆԱԿԱԱՌԻՍԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

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

4-(3,4-Դիմեթօքսիֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-մեթիլամինի փոխազդեցությունը 4-արիլ-6-բրոմ-քրոման-2-ոնների հետ սինթեզված են տեղակալված դիարիլ-N-[(4-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-իլ)մեթիլ]պրոպանամիդներ, իսկ նույն ամինի ռեակցիայով բենզոֆուրանի կարբոնաթթվի և տեղակալված բենզոական թթուների քլորանհիդրիդների հետ ստացված են համապատասխան N-[(4-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-իլ)մեթիլ] տեղակալված կարբոքսամիդներ:

Վերոհիշյալ ամինի փոխազդեցությամբ սաթաթթվի անհիդրիդի հետ սինթեզված է սաթաթթվի մոնոամիդ, որի կոնդենսացումը տեղակալված արիլցիկլոպիլիմեթիլամինների, ինչպես նաև 4-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)տետրահիդրոպիրան-4-մեթիլամինի հետ բերում է սաթաթթվի սիմետրիկ և ոչ սիմետրիկ դիամիդների:

Ուսումնասիրված է սինթեզված նյութերի հակառիթմիկ ակտիվությունը:

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF A NUMBER OF NEW AMIDES OF THE 4-(3,4-DIMETOXYPHENYL)TETRAHYDROPIRAN-4-METHYLAMINE

Zh. S. ARUSTAMYAN¹, R. E. MARKARYAN¹, A. A. AGHEKYAN¹, R. E. MURADYAN¹, T. H. ASATRYAN¹ and N. S. MINASYAN²

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
¹A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
² Molecule Structure Research Centre
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: nanraifoc54@mail.ru
² Molecule Structure Research Center NAS RA

By condensation of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydropyran-4-methylamine with 4-aryl-6-bromochroman-2-ones the corresponding diaryl-N-[(4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydropyran-4-yl)]methylpropanamides are synthesized, and by reaction of the above-mentioned amine with benzofurane carboxylic and substituted benzoic acid chlorides in benzene in the presence of anhydrous pyridine the N-[(4-(3,4-dimethoxyphenyl) tetrahydropyran-4-yl)]methylsubstituted carboxamides are synthesized.

By interaction of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydropyran-4-methylamine with succinic acid anhydride the monoamide of succinic acid has been obtained. By

condensation of the synthesized monoamide with substituted arylcycloalkylmethylamines and with the 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydropyran-4-methylamine the symmetric and asymmetric diamides of succinic acid have been resulted.

The antiarrhythmic activity of the synthesized compounds has been researched.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Бояришинов В.Д., Михалев А.И., Юшкова Т.А., Коньшина Т.А., Ухов С.В. // *Фундаментальные исследования*, 2015, №2, с.1715.
- [2] Курбатов Е.Р., Чупина Т.А., Коркодинова Л.М., Котегов В.П., Власова Н.А., Визгунова О.Л. // *Хим.-фарм. ж.*, 2014, т. 48, №10, с.37.
- [3] 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.
- [4] Флейшер М., Беляков С., Янсоне Д., Поройков В., Лейте Л., Лукевиц Э. // *ХГС*, 2009, №5, с. 680.
- [5] Hussein E.M. // *Russian Journ. of Org. Chem.*, 2015, v. 51, №1, p. 54.
- [6] Козьминых В.О. // *Хим.-фарм. ж.*, 2006, т. 40, №1, с.9.
- [7] Мнджоян А.Л., Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Маращян Э.С. // *ХГС*, 1971, №5, с. 638.
- [8] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С. // *Арм. хим. ж.*, 1974, т. 27, №9, с. 779.
- [9] Eisleb O. // *Ber.*, 1941, Bd. 74 B, s.1433.
- [10] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К.Ж. // *Арм. хим. ж.*, 1976, т. 29, №7, с. 592.
- [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] Миронов А.Н. / В сб. "Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств." Часть первая. М., Гриф и К, 2012, с. 387.