

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
РЯДА АМИДОВ, АМИНОАМИДОВ И ДИАМИДОВ НА ОСНОВЕ  
4-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)ТЕТРАГИДРО-2H-ПИРАН-  
4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

**Ж. С. АРУСТАМЯН, Р. Э. МАРКАРЯН, А. А. АГЕКЯН, Р. Е. МУРАДЯН,  
Г. С. МКРТЧЯН и Н. С. МИНАСЯН**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26  
Факс: (374-10)28-83-37 E-mail: nanraifoc54@mail.ru

Поступило 6 V 2019

Взаимодействием хлорангирида 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонной кислоты с гетероциклическими, гетерилалкил-, арил- и арилалкиламинами синтезирован ряд амидов, а реакцией с *N,N*-диметил- и гетерилпропиламинами – аминоксоамиды. Конденсацией того же хлорангирида с этиловым эфиром *l*-аминобензойной кислоты синтезирован этиловый эфир 4-[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбониламино]бензойной кислоты, переведённый щелочным гидролизом в соответствующую амидокислоту. Взаимодействием хлорангирида последней с рядом аминов получены целевые диамиды. Изучена антиаритмическая активность полученных соединений.

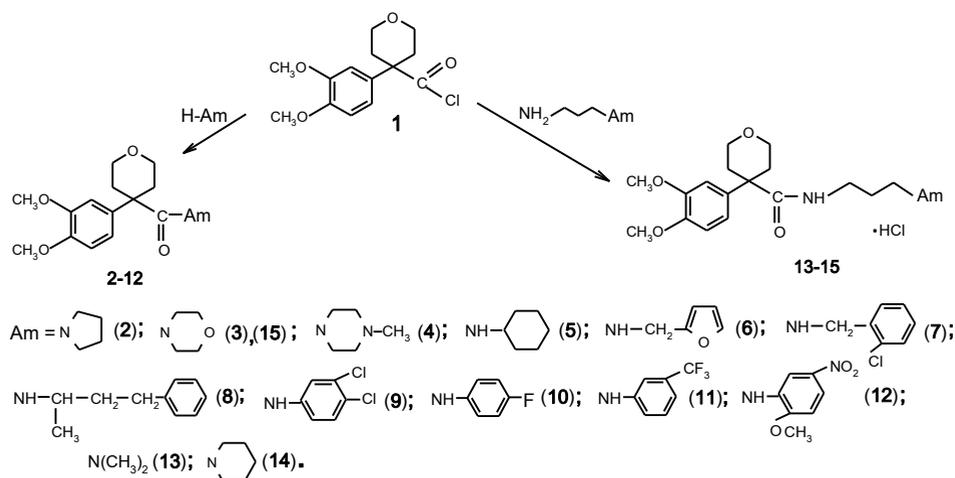
Библ. ссылки 14.

Большое число препаратов, вошедших в медицинскую практику, содержит фармакофорную амидную группу в сочетании с ароматическими и гетероциклическими системами [1-3]. Ранее нами был осуществлен синтез и изучена биологическая активность большого класса различных амидов в ряду азот- и кислородсодержащих гетероциклов и, в частности, среди производных с тетрагидропирановым фрагментом [4-6].

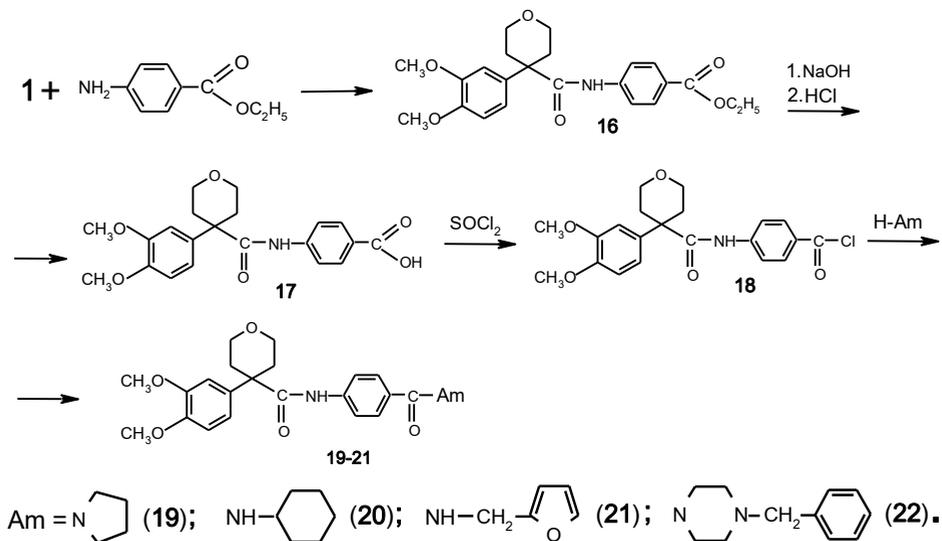
Представленная работа, являющаяся продолжением ранее проведённых исследований [7-9], посвящена синтезу ряда амидов, аминоксоамидов и диамидов на основе 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-

пиран-4-карбоновой кислоты с целью изучения их фармакологической активности.

В качестве ключевого соединения в синтезе намеченных структур использован хлорангидрид 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоновой кислоты (**1**) [10]. Взаимодействием последнего с арилалкил-, гетерил- и гетерилалкиламинами, а также с замещёнными анилинами синтезированы целевые 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамиды (**2-12**) с выходами 70-85%, а реакцией того же хлорангидрида с некоторыми диаминами с 70-78% выходами получены соответствующие аминоамиды, охарактеризованные в виде гидрхлоридов (**13-15**).



Известно, что фрагмент *n*-аминобензойной кислоты в структуре лекарственных средств часто является активным началом и определяет их фармакологическую активность [5, 11-13]. С целью синтеза новых биологически активных соединений, а также для выявления связи между их строением и биологической активностью осуществлен синтез диамидов, включающих, наряду с 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пирановым фрагментом, остаток *n*-аминобензойной кислоты. Конденсацией хлорангидрида **1** с этиловым эфиром *n*-аминобензойной кислоты (анестезином) получен этиловый эфир 4-[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбониламино]бензойной кислоты (**16**). Щелочным гидролизом последнего в водно-спиртовой среде с выходом порядка 87% синтезирована амидокислота **17**, в ЯМР-спектре которой отсутствуют сигналы протонов сложноэфирной группы. Реакцией с хлористым тионил амидокислота **17** переведена в хлорангидрид **18**, взаимодействием которого с пирролидином, циклогексил- и фурфурил-аминами, а также с *N*-бензилпиперазином синтезированы целевые диамиды **19-21** с выходами 70-75%.



Строение полученных соединений и их индивидуальность подтверждены данными ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H-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** и **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 <sup>1</sup>H – на Varian "Mercury-300" в DMSO-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике "Боззиус". ТСХ проведена на пластинках "Silufol UV-254", проявитель – пары йода.

**Хлорангидрид 4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты 1** получен по [10].

**Общая методика получения амидов 2-12.** К раствору 0.005 моля соответствующего амина и 0.39 г (0.005 моля) безводного пиридина в

100 мл абс. бензола прибавляют по каплям при перемешивании раствор 1.42 г (0.005 моля) хлорангидрида **1** в 80 мл абс. бензола. Кипятят при перемешивании 7 ч. По охлаждении реакцию смесь подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 2. Слои отделяют, бензольный промывают водой, затем 5% раствором NaOH и снова водой. Бензол отгоняют, остаток кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из бензола. ТСХ проведена в системе бензол – ацетон, 3:1.

**[Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил](пирролидин-1-ил)метанон (2).** Выход 76.3%, т.пл. 128-130°C,  $R_f$  0.53. Найдено, %: C 67.59; H 7.63; N 4.22.  $C_{18}H_{25}NO_4$ . Вычислено, %: C 67.71; H 7.84; N 4.39. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\upsilon$ : 1.55-1.76 (м, 4H, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.80-1.93 (м, 2H, CH<sub>2</sub>) и 2.17-2.25 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.21-3.55 (м, 4H, 2NCH<sub>2</sub>); 3.58-3.67 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.70-3.85 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.67 (д, 1H,  $J = 2.0$ ), 6.73 (дд, 1H,  $J_1 = 8.3$ ,  $J_2 = 2.0$ ) и 6.80 (д, 1H,  $J = 8.3$ , C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**[Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил](морфолино)метанон (3).** Выход 79.5%, т.пл. 146-148°C,  $R_f$  0.52. Найдено, %: C 64.32; H 7.28; N 4.03.  $C_{18}H_{25}NO_5$ . Вычислено, %: C 64.48; H 7.46; N 4.18. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\upsilon$ : 1.86-1.98 (м, 2H, CH<sub>2</sub>) и 2.10-2.16 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.20-3.37 (м, 8H, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO); 3.59-3.68 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.71-3.75 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.68 (д, 1H,  $J = 2.1$ ), 6.75 (дд, 1H,  $J_1 = 8.4$ ,  $J_2 = 2.1$ ) и 6.82 (д, 1H,  $J = 8.4$ , C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**[Тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-ил](4-метилпиперазин-1-ил)метанон (4).** Выход 67.8%, т.пл. 141-142°C,  $R_f$  0.45. Найдено, %: C 65.29; H 7.83; N 7.89.  $C_{19}H_{28}N_2O_4$ . Вычислено, %: C 65.52; H 8.05; N 8.05. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\upsilon$ : 1.89 (м, 2H, CH<sub>2</sub>) и 2.12 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 2.01 (ш.с, 4H) и 3.27 (ш.с, 4H, 4NCH<sub>2</sub>); 2.09 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3.60 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.74 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.65 (д, 1H,  $J = 2.2$ ), 6.73 (дд, 1H,  $J_1 = 8.3$ ,  $J_2 = 2.2$ ) и 6.81 (д, 1H,  $J = 8.3$ , C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**N-Циклогексилтетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (5).** Выход 91.5%, т.пл. 123-124°C,  $R_f$  0.49. Найдено, %: C 69.0; H 8.25; N 3.96.  $C_{20}H_{29}NO_4$ . Вычислено, %: C 69.16; H 8.38; N 4.03. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\upsilon$ : 1.02-1.16 (м, 3H), 1.21-1.38 (м, 2H) и 1.55-1.71 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>); 1.78-1.89 (м, 2H, CH<sub>2</sub>) и 2.23-2.29 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.58 (м, 1H, CH); 3.61-3.68 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.71-3.76 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.68 (д, 1H,  $J = 8.0$ , NH); 6.73 (д, 1H,  $J = 2.2$ ), 6.78 (дд, 1H,  $J_1 = 8.4$ ,  $J_2 = 2.2$ ) и 6.83 (д, 1H,  $J = 8.4$ , C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**N-(Фуран-2-ил-метил)-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (6).** Выход 74.5%, т.пл. 109-110°C,  $R_f$  0.43. Найдено, %: C 65.91; H 6.49; N 3.85.  $C_{19}H_{23}NO_5$ . Вычислено, %: C 66.09;

H 6.67; N 4.07. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.80 (дд, 1H,  $J_1 = 13.4$ ,  $J_2 = 4.0$ , CH<sub>2</sub>), 1.85 (дд, 1H,  $J_1 = 13.4$ ,  $J_2 = 4.0$ , CH<sub>2</sub>) и 2.42 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.48 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.71 (дт, 2H,  $J_1 = 11.5$ ,  $J_2 = 3.7$ , OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.24 (д, 2H,  $J = 5.8$ , NCH<sub>2</sub>); 5.91 (дд, 1H,  $J_1 = 3.2$ ,  $J_2 = 0.9$ , H (3) Fur.); 6.23 (дд, 1H,  $J_1 = 3.2$ ,  $J_2 = 1.8$ , H (4) Fur.); 6.80 (м, 1H), 6.82 (м, 1H) и 6.85 (м, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.31 (дд, 1H,  $J_1 = 1.8$ ,  $J_2 = 0.9$ , H (5) Fur.); 7.73 (т, 1H,  $J = 5.8$ , NH).

**N-(2-Хлорбензил)-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (7).** Выход 76.8%, т.пл. 132-133°C, R<sub>f</sub> 0.48. Найдено, %: C 64.56; H 5.92; Cl 8.93; N 3.38. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 64.70; H 6.16; Cl 9.11; N 3.59. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3354 (NH); 1675 (C=O); 1580 (C=C аром.). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.95-2.03 (м, 2H, CH<sub>2</sub>) и 2.09-2.28 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.48 (д, 2H,  $J = 6.5$ , NCH<sub>2</sub>); 3.51-3.60 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.68-3.78 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.89-6.95 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.27-7.34 (м, 1H), 7.38-7.45 (м, 1H), 7.54-7.58 (м, 1H) и 7.69-7.74 (м, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.50 (уш.т, 1H,  $J = 6.5$ , NH).

**N-(4-Фенилбутан-2-ил)-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (8).** Выход 63.2%, т.пл. 96-97°C, R<sub>f</sub> 0.43. Найдено, %: C 72.22; H 7.65; N 3.43. C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 72.54; H 7.81; N 3.53. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.03 (д, 3H,  $J = 6.6$ , CHCH<sub>3</sub>); 1.62 (м, 2H, CHCH<sub>2</sub>); 1.82 (м, 2H, CH<sub>2</sub>) и 2.45 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 2.35 (т, 2H,  $J = 8.0$ , ArCH<sub>2</sub>); 3.53 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.74 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.88 (м, 1H, CHCH<sub>3</sub>); 6.80 (м, 1H), 6.85-6.92 (м, 3H), 6.98 (м, 2H), 7.07 (м, 1H) и 7.17 (м, 2H, Ar и NH).

**N-(3,4-Дихлорфенил)-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (9).** Выход 88.2%, т.пл. 155-157°C, R<sub>f</sub> 0.47. Найдено, %: C 58.37; H 5.11; Cl 17.03; N 3.28. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 58.55; H 5.16; Cl 17.28; N 3.41. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.83-1.94 (м, 2H, CH<sub>2</sub>) и 1.97-2.07 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.42-3.49 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.69-3.78 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.83 (д, 1H,  $J = 2.2$ ), 6.98 (дд, 1H,  $J_1 = 8.2$ ,  $J_2 = 2.2$ ) и 7.04 (д, 1H,  $J = 8.2$ , C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>C); 7.15-7.21 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N); 8.12 (уш.с, 1H, NH).

**N-(4-Фторфенил)-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (10).** Выход 82.5%, т.пл. 149-150°C, R<sub>f</sub> 0.52. Найдено, %: C 66.73; H 6.02; F 4.85; N 3.82. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 66.85; H 6.13; F 5.02; N 3.90. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3354 (NH); 1685 (C=O); 1595 (C=C аром.). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.91 (дд, 1H,  $J_1 = 11.1$ ,  $J_2 = 4.0$ , CH<sub>2</sub>), 1.96 (дд, 1H,  $J_1 = 11.1$ ,  $J_2 = 4.0$ , CH<sub>2</sub>) и 2.56 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.57 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.79 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.83 (д, 1H,  $J = 8.3$ ), 6.89-6.98 (м, 4H) и 7.53-7.60 (м, 2H, Ar); 8.97 (с, 1H, NH).

***N*-[3-(Трифторметил)фенил]-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2*H*-пиран-4-карбоксамид (11).** Выход 85.2%, т.пл. 148-149°C,  $R_f$  0.51. Найдено, %: С 61.48; Н 5.23; F 13.81; N 3.37.  $C_{21}H_{22}F_3NO_4$ . Вычислено, %: С 61.61; Н 5.42; F 13.92; N 3.42. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ц: 1.82-1.93 (м, 2H, CH<sub>2</sub>) и 2.37-2.45 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.52 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.73 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.85 (д, 1H,  $J = 8.5$ ), 6.93-7.05 (м, 4H), 7.58 (м, 1H) и 7.69 (м, 1H, Ar); 8.92 (с, 1H, NH).

***N*-(2-Метокси-4-нитрофенил)-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2*H*-пиран-4-карбоксамид (12).** Выход 87.3%, т.пл. 154-156°C,  $R_f$  0.42. Найдено, %: С 60.39; Н 5.51; N 6.56.  $C_{21}H_{24}N_2O_7$ . Вычислено, %: С 60.58; Н 5.77; N 6.73. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3420 (NH); 1680 (C=O); 1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ц: 2.04-2.14 (м, 2H, CH<sub>2</sub>) и 2.41-2.51 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.67-3.74 (м, 4H, 2OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.83 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.90 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.88-6.98 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>C); 7.07 (д, 1H,  $J = 9.1$ ), 7.94 (дд, 1H,  $J_1 = 9.1$ ,  $J_2 = 2.8$ ) и 8.90 (д, 1H,  $J = 2.8$ , C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N); 8.04 (уш.с, 1H, NH).

**Общая методика получения гидрохлоридов аминоамидов 13-15.** К раствору 0.005 моля соответствующего амина и 0.39 г (0.005 моля) безводного пиридина в 100 мл сухого хлороформа прибавляют по каплям при перемешивании раствор 1.42 г (0.005 моля) хлорангидрида **1** в 80 мл сухого хлороформа. Кипятят при перемешивании 7 ч. По охлаждении к реакционной смеси приливают 5% раствор NaOH, слои отделяют и органический слой промывают водой. Остаток после отгона хлороформа растворяют в абс. эфире и действием эфирного раствора HCl получают гидрохлорид, который перекристаллизовывают из этанола. ТСХ проведена в системе бензол – ацетон (1:1), в присутствии паров аммиака.

**Гидрохлорид *N*-[3-(диметиламино)пропил]-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2*H*-пиран-4-карбоксамид (13).** Выход 78.5%, т.пл. 184-185°C,  $R_f$  0.51. Найдено, %: С 58.75; Н 7.93; Cl 8.21; N 7.09.  $C_{19}H_{31}ClN_2O_4$ . Вычислено, %: С 58.98; Н 8.06; Cl 9.16; N 7.24. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ц: 1.74-1.92 (м, 4H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O и CCH<sub>2</sub>C); 2.51 (с, 6H, 2NCH<sub>3</sub>); 2.53-2.61 (м, 4H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O и NCH<sub>2</sub>); 3.17 (кв, 2H,  $J = 6.1$ , NHCH<sub>2</sub>); 3.44-3.54 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.69-3.76 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.85 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.83 (д, 1H,  $J = 8.5$ ), 6.89 (дд, 1H,  $J_1 = 8.5$ ,  $J_2 = 2.1$ ) и 6.99 (д, 1H,  $J = 2.1$ , C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.88 (т, 1H,  $J = 6.1$ , NH); 11.19 (ш.с, 1H, HCl).

**Гидрохлорид тетрагидро-4-(3, 4-диметоксифенил)-*N*-[3-(пиперидин-1-ил)пропил]-2*H*-пиран-4-карбоксамид (14).** Выход 73.4%, т.пл. 105-106°C,  $R_f$  0.48. Найдено, %: С 61.73; Н 8.48; Cl 8.05; N 6.47.  $C_{22}H_{35}ClN_2O_4$ . Вычислено, %: С 61.88; Н 8.57; Cl 8.26; N 6.56. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ ц: 1.68-1.87 (м, 8H, CH<sub>2</sub>) и 2.45-2.52 (м, 2H, CH<sub>2</sub>,

$C_5H_8O$  и  $\beta$ ,  $\beta'$ ,  $\gamma$ - $CH_2$ ,  $C_5H_{10}N$ ); 1.95-2.14 (м, 2H,  $CCl_2$ ); 2.58-2.67 (м, 4H,  $\alpha$ ,  $\alpha'$ - $CH_2$ ,  $C_5H_{10}N$ ); 3.10 (кв, 2H,  $J = 5.9$ ,  $NHCH_2$ ); 3.18-3.27 (м, 2H,  $NCH_2$ ); 3.45-3.56 (м, 2H,  $OCH_2$ ) и 3.72-3.76 (м, 2H,  $OCH_2$ ,  $C_5H_8O$ ); 3.79 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.81 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 6.80 (д, 1H,  $J = 8.3$ ), 6.86 (дд, 1H,  $J_1 = 8.3$ ,  $J_2 = 2.1$ ) и 6.95 (д, 1H,  $J = 2.1$ ,  $C_6H_3$ ); 7.87 (т, 1H,  $J = 5.9$ , NH), 11.20 (ш.с, 1H, HCl).

**Гидрохлорид тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-N-(3-морфолинопропил)-2H-пиран-4-карбоксамид (15)**. Выход 70.3%, т.пл. 112-113°C,  $R_f$  0.46. Найдено, %: C 58.68; H 7.61; Cl 7.98; N 6.48.  $C_{21}H_{33}ClN_2O_5$ . Вычислено, %: C 58.80; H 7.75; Cl 8.27; N 6.53. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.55-1.64 (м, 2H,  $CH_2$ ,  $CCl_2$ ); 1.82-1.93 (м, 2H,  $CH_2$ ) и 1.97-2.08 (м, 2H,  $CH_2$ ,  $C_5H_8O$ ); 2.32-2.40 (м, 6H,  $3NCH_2$ ); 3.15 (кв, 2H,  $J = 6.5$ ,  $NHCH_2$ ); 3.42-3.53 (м, 2H,  $OCH_2$ ,  $C_5H_8O$ ); 3.56-3.62 (м, 4H,  $N(CH_2CH_2)_2O$ ), 3.71-3.77 (м, 2H,  $OCH_2$ ,  $C_5H_8O$ ); 3.80 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.81 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 6.78 (д, 1H,  $J = 8.5$ ), 6.85 (дд, 1H,  $J_1 = 8.5$ ,  $J_2 = 2.2$ ) и 6.96 (д, 1H,  $J = 2.2$ ,  $C_6H_3$ ); 7.65 (уш.т, 1H,  $J = 6.5$ , NH); 11.19 уш.с (1H, HCl).

**Этил-4-[4-(3,4-диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбониламино]бензоат (16)**. К раствору 12.4 г (0.075 моля) анестезина и 7.1 г (0.07 моля) триэтиламина в 100 мл абс. бензола прибавляют по каплям при перемешивании 20.0 г (0.07 моля) хлорангидрида **1** в 100 мл абс. бензола. Кипятят 6 ч и по охлаждении к реакционной смеси приливают 50 мл воды. Бензольный слой промывают 15% раствором соляной кислоты, водой, затем 10% раствором едкого натра и снова водой. Остаток после отгона бензола кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из бензола. Выход 27.15 г (93.5 %), т.пл. 152-153°C,  $R_f$  0.58 (бензол – ацетон, 4:1). Найдено, %: C 66.75; H 6.27; N 3.28.  $C_{23}H_{27}NO_6$ . Вычислено, %: C 66.83; H 6.54; N 3.39. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.37 (т, 3H,  $J = 7.1$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 1.97-2.02 (м, 2H,  $CH_2$ ) и 2.52-2.62 (м, 2H,  $CH_2$ ,  $C_5H_8O$ ); 3.53-3.63 (м, 2H,  $OCH_2$ ) и 3.74-3.81 (м, 2H,  $OCH_2$ ,  $C_5H_8O$ ); 3.77 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 3.81 (с, 3H,  $OCH_3$ ); 4.29 (кв, 2H,  $J = 7.1$ ,  $OCH_2CH_3$ ); 6.81-6.85 (м, 1H) и 6.90-6.94 (м, 2H,  $C_6H_3$ ); 7.70-7.74 (м, 2H) и 7.82-7.87 (м, 2H,  $C_6H_4$ ); 9.13 (уш.с, 1H, NH).

**4-[4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил-амино]бензойная кислота (17)**. Смесь из 27.0 г (0.065 моля) амидоэфира **16**, 22 мл 20% водного раствора едкого натра и 5 мл этанола кипятят при перемешивании до прозрачности раствора (~2 ч). По охлаждении к реакционной смеси добавляют 50 мл бензола, перемешивают и отделяют слой. Водный слой подкисляют 15% раствором соляной кислоты до кислой реакции, фильтруют, промывая осадок на фильтре водой. Сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход 22.0 г (87.5%), т.пл. 165-167°C,  $R_f$  0.41 (бензол – ацетон, 1:5). Найдено, %: C 65.38; H 5.93; N 3.41.  $C_{21}H_{23}NO_6$ . Вычислено, %: C 65.44; H 6.05; N 3.63. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 1.90-2.03 (м, 2H,  $CH_2$ ) и 2.53-2.63 (м, 2H,  $CH_2$ ,  $C_5H_8O$ ); 3.53-

3.63 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.74-3.84 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.83 (д, 1H, *J* = 8.2) и 6.90-6.95 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.67-7.72 (м, 2H) и 7.81-7.86 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 9.13 (уш.с, 1H, NH); 12.21 (ш.с, 1H, COOH).

**4-[4-(3,4-Диметоксифенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбониламино]бензоилхлорид (18).** К 9.7 г (0.025 моля) амидокислоты **17** в 100 мл сухого хлороформа прибавляют при встряхивании 5.0 г (0.03 моля) SOCl<sub>2</sub> в 30 мл сухого хлороформа и оставляют на ночь. Кипятят 6 ч, отгоняют растворитель и остаток кристаллизуют из эфира. Выход 9.0 г (90.0%), т.пл. 102-103°C.

**Общая методика получения диамидов 19-22.** К раствору 0.004 моля соответствующего амина и 0.004 моля сухого пиридина в 80 мл сухого хлороформа прибавляют при встряхивании 1.62 г (0.004 моля) хлорангидрида **18** в 50 мл сухого хлороформа и кипятят 6 ч. К реакционной смеси приливают 10 мл 15% раствора HCl, встряхивают и отделяют слои. Органический слой промывают водой, 10% раствором NaOH и снова водой. Остаток после отгона хлороформа кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из ацетона. ТСХ проведена в системе бензол – ацетон, 1:3.

**N-[4-((Пирролидин-1-ил)карбамоил)фенил]-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (19).** Выход 76.2%, т.пл. 183-185°C, R<sub>f</sub> 0.53. Найдено, %: С 68.32; Н 6.77; N 6.21. C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 68.47; Н 6.90; N 6.39. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.84-2.01 (м, 6H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O и 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.54-2.63 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.43-3.52 (м, 4H, 2NCH<sub>2</sub>); 3.53-3.63 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.75-3.83 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.82 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.83 (д, 1H, *J* = 8.2) и 6.91-6.96 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.36-7.40 (м, 2H) и 7.62-7.67 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 9.04 (уш.с, 1H, NH).

**N-[4-(Циклогексилкарбамоил)фенил]-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (20).** Выход 75.8%, т.пл. 181-182°C, R<sub>f</sub> 0.72. Найдено, %: С 69.38; Н 7.23; N 5.93. C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 69.50; Н 7.35; N 6.00. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.12-1.43 (м, 5H) и 1.58-1.78 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>); 1.80-1.90 (м, 2H, CH<sub>2</sub>) и 2.28-2.34 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.51-3.68 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.72-3.76 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.56 (м, 1H, CH); 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.82 (д, 1H, *J* = 8.8) и 6.93-6.97 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.52-7.58 (м, 2H) и 7.68-7.76 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.48 (уш.с, 1H, NH); 9.02 (уш.с, 1H, NH).

**N-[4-((Фуран-2-ил-метил)карбамоил)фенил]-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (21).** Выход 74.5%, т.пл. 156-157°C, R<sub>f</sub> 0.65. Найдено, %: С 67.11; Н 5.93; N 5.98. C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 67.23; Н 6.08; N 6.03. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.90-2.02 (м, 2H, CH<sub>2</sub>) и 2.53-2.63 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.53-3.63 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.75-3.83 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H,

OCH<sub>3</sub>); 4.45 (д, 2H,  $J = 5.7$ , NHCH<sub>2</sub>); 6.20 (дд, 1H,  $J_1 = 3.2$ ,  $J_2 = 0.8$ , H (3) Fur.); 6.30 (дд, 1H,  $J_1 = 3.2$ ,  $J_2 = 1.8$ , H (4) Fur.); 6.83 (д, 1H,  $J = 8.9$ ) и 6.90-6.96 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.38 (дд, 1H,  $J_1 = 1.8$ ,  $J_2 = 0.8$ , H (5) Fur.); 7.60-7.66 (м, 2H) и 7.75-7.80 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.53 (уш.т, 1H,  $J = 5.7$ , NH); 9.07 (уш.с, 1H, NH).

**N-[4-((N-Бензилпиперазин-1-ил)карбамоил)фенил]-тетрагидро-4-(3,4-диметоксифенил)-2H-пиран-4-карбоксамид (22)**. Выход 72.3%, т.пл. 177-178°C, R<sub>f</sub> 0.47. Найдено, %: С 70.45; Н 6.72; N 7.65. C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 70.69; Н 6.86; N 7.73. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H, δ, м.д., Γ<sub>υ</sub>: 1.95 (м, 2H, CH<sub>2</sub>) и 2.58 (м, 2H, CH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 2.38 (м, 4H) и 3.46-3.55 (м, 6H, 5NCH<sub>2</sub>); 3.58 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>) и 3.77 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O); 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.78 (д, 1H,  $J = 8.6$ ) и 6.88-6.98 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.18-7.32 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.42 (м, 2H) и 7.68 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 9.08 (уш.с, 1H, NH).

**4-(3, 4-ԴԻՄԵՌՕՔՍԻՖԵՆԻԼ)ՏԵՏՐԱՆՏԻԴՐՈՆ-2H-ՊԻՐԱՆ-4-ԿԱՐԲՔՍԱՄԻԴ ԱՄԻՆՈԱՄԻՆՏԵՐԻ ԵՎ ԴԻԱՄԻՆՏԵՐԻ ՍԻՆՏԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՆԱԿԱՐԻՑՄԻԿ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆ ԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍԱՄՅԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ, Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ,  
Գ. Ս. ՄԿՐՏՉՅԱՆ և Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ

*4-(3,4-Դիմեթօքսիֆենիլ)տետրանտիդրո-2H-պիրան-4-կարբոնաթթվի քլորանհիդրիդի փոխազդեցությունը հետերոցիկլիկ, հետերիլալկիլ-, արիլ- և արիլալկիլամինների հետ ստացված են մի շարք ամիններ: Նույնքլորանհիդրիդի ռեակցիայով N, N-դիմեթիլ- և հետերիլալկիլամինների հետ սինթեզված են համապատասխան ամինոամիդներ, իսկ կոնդենսացիայով p-ամինաբենզոլայական թթվի էթիլեթերի հետ ստացված է 4-(3,4-դիմեթօքսիֆենիլ)տետրանտիդրո-2H-պիրան-4-կարբոնիլամինո)բենզոլայական թթվի էթիլեթերը, որը ենթարկվել է հիմնային հիդրոլիզի, ինչի արդյունքում սինթեզված է համապատասխան ամիդաթթուն: Վերջինիս քլորանհիդրիդի փոխազդեցությամբ մի շարք ամինների հետ ստացված են նպատակային դիամիդներ:*

*Ուսումնասիրված է սինթեզված նյութերի հակաարիթմիկ ակտիվությունը:*

**SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF A NUMBER OF AMIDES, AMINOAMIDES AND DIAMIDES ON THE BASIS OF 4-(3,4-DIMETOXYPHENYL)TETRAHYDRO-2H-PYRAN-4-CARBOXYLIC ACID**

Zh. S. ARUSTAMYAN, R. E. MARKARYAN, A. A. AGHEKYAN, R. E. MURADYAN,  
G. S. MKRTCHYAN and N. S. MINASYAN

The Scientific Technological Centre  
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
26, Azatutyun Str., Yerevan, 0014, Armenia  
E-mail: nanraifoc54@mail.ru

Interest in derivatives of pharmacophoramides with aromatic and heterocyclic systems is determined by their high and diverse pharmacological activity. With a view

to reveal effective biologically active substances in this series, in the present study the synthesis of new amides has been described.

As acid-component 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid and 4-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylamino]benzoic acid were used. By interaction of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid chloride with heterocyclic-, heterylalkyl-, aryl- and arylalkylamines a series of different new amides were obtained. By reaction of the above-mentioned chloride with the *N, N*-dimethyl- and heterylpropylamines corresponding aminoamides were synthesized.

In order to investigate the structure-activity relationship, new aminoamides with the fragment of *p*-aminobenzoic acid were synthesized. The reaction of 4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid chloride with *p*-aminobenzoic ethyl ester afforded the corresponding 4-[4-(3,4-dimethoxyphenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylamino]benzoic ethyl ester. The latter was transformed to the corresponding amidoacid by alkaline hydrolysis. By condensation of amidoacid chloride with a number of amines corresponding diamides were synthesized. The antiarrhythmic activity of synthesized compounds has been researched.

The structure and purity of the synthesized compounds were confirmed by physicochemical methods and thin-layer chromatography.

#### 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., Чутина Т.А., Коркодинова Л.М., Котегов В.П., Власова Н.А., Визгунова О.Л. // *Хим.-фарм. ж.*, 2014, т. 48, №10, с.37.
- [3] Агекян А.А., Мкрян Г.Г. // *ЖОХ*, 2015, т. 85, №5, с. 760.
- [4] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Агекян А.А., Мурадян Р.Е., Асатрян Т.О., Минасян Н.С. // *Хим. ж. Армении*, 2017, т. 70, №1-2, с. 229.
- [5] 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.
- [6] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Василян С.С., Маркарян К.Ж. // *Арм. хим. ж.*, 1976, т. 29, №7, с. 592.
- [7] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Григорян А.В., Маркарян Э.А. // *Хим. ж. Армении*, 2011, т. 64, №1, с. 97.
- [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 Э.А., Маркарян К.Ж. // *Хим. ж. Армении*, 2002, т. 55, №3, с. 139.
- [10] Хоренян Г.А., Арустамян Ж.С., Акопян Н.Е., Маркарян Э.А. // *Арм. хим. ж.*, 1979, т. 32, №6, с. 486.
- [11] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 309, 382.
- [12] *Лениджер А.* Биохимия, Мир, 1976, т. 2, с. 628.
- [13] Жакина А.Х., Газалиев А.М., Нуркенов О.А., Курапова М.Ю. // *ЖОХ*, 2008, т. 78, вып. 6, с. 1026.
- [14] *Мионов А.Н.* / В сб. "Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств." Часть первая. М., Гриф и К, 2012, с. 387.