

**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ
СВОЙСТВ РЯДА НОВЫХ АМИДОВ И ДИАМИДОВ
4-ФЕНИЛТЕТРАГИДРОПИРАН-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

**Ж.С. АРУСТАМЯН¹, Р. Э. МАРКАРЯՆ¹, А. А. АГЕКՅԱՆ¹, Գ. Մ. ՏԵՓԱՆՅԱՆ¹,
Ր. Վ. ՓԱՐՈՆԻԿՅԱՆ¹, Ջ. Ա. ՇԻՐԻՆՅԱՆ¹, Օ. Տ. ՈՐԱՎՅԱՆ¹ և Ն. Տ. ՄԻՆԱՏՅԱՆ²**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

¹Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Факс: (374-10)28-83-37 E-mail: nanraifok54@mail.ru

²Центр исследования строения молекулы НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 15 VII 2013

Конденсацией хлорангидрида 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты с этиловым эфиром *l*-аминобензойной кислоты (анестезином) получен этиловый эфир 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты. Щелочным омылением в водно-спиртовой среде амидоэфир переведён в амидокислоту (выход 93%), взаимодействием хлорангидрида которой с рядом аминов получены соответствующие диамиды. На основе хлорангидрида 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты получены амиды, аминная часть которых представлена некоторыми производными *l*-аминобензолсульфамидов, а также рядом пиперазин- и морфолинзамещённых аминов.

Изучена антибактериальная и β -адреноблокирующая активность полученных соединений.

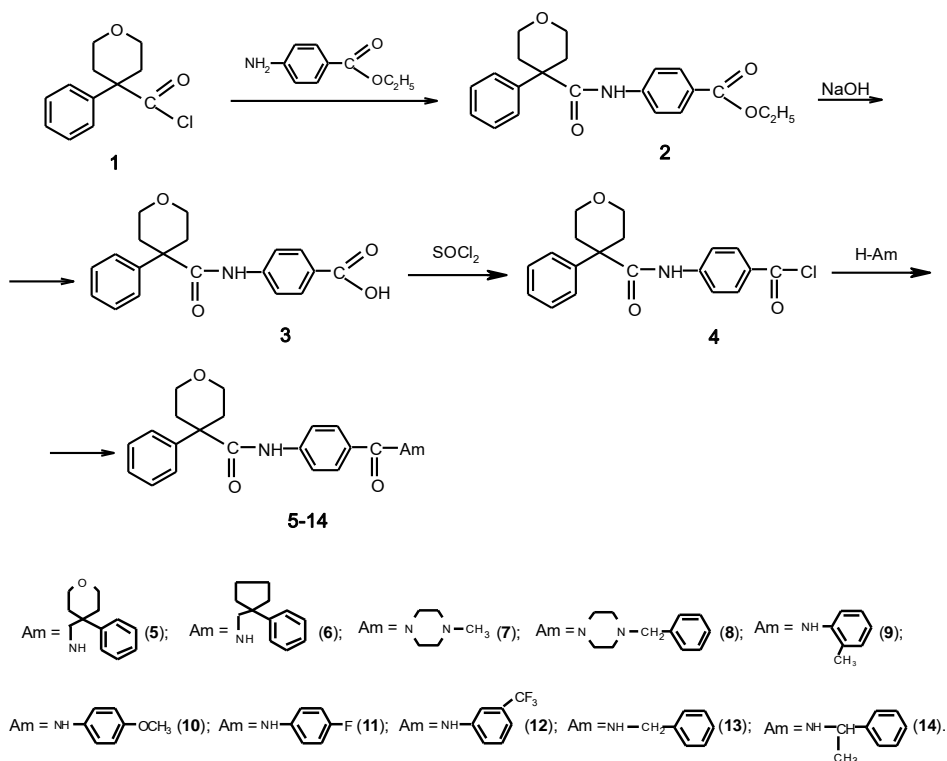
Библ. ссылок 18.

Одной из наиболее распространённых фармакофорных групп в биологически активных соединениях является амидогруппа как в сочетании с различными ароматическими и гетероциклическими системами, так и с такими функциональными группами, как карбоксильные, карбэтоксильные, аминные [1-5]. В течение ряда лет ведутся исследования по синтезу и изучению фармакологического действия амидов – производных тетрагидроизохинолина [6,7], тетрагидропирана [8,9], бензодиок-

сана [10,11]. Настоящая работа является логическим продолжением исследований в этой области и посвящена синтезу ряда тетрагидропиранзамещённых амидов и диамидов, содержащих в своей структуре остатки *n*-аминобензойной или *n*-аминобензолсульфоновой кислот, которые являются активным началом во многих противовирусных лекарственных средствах.

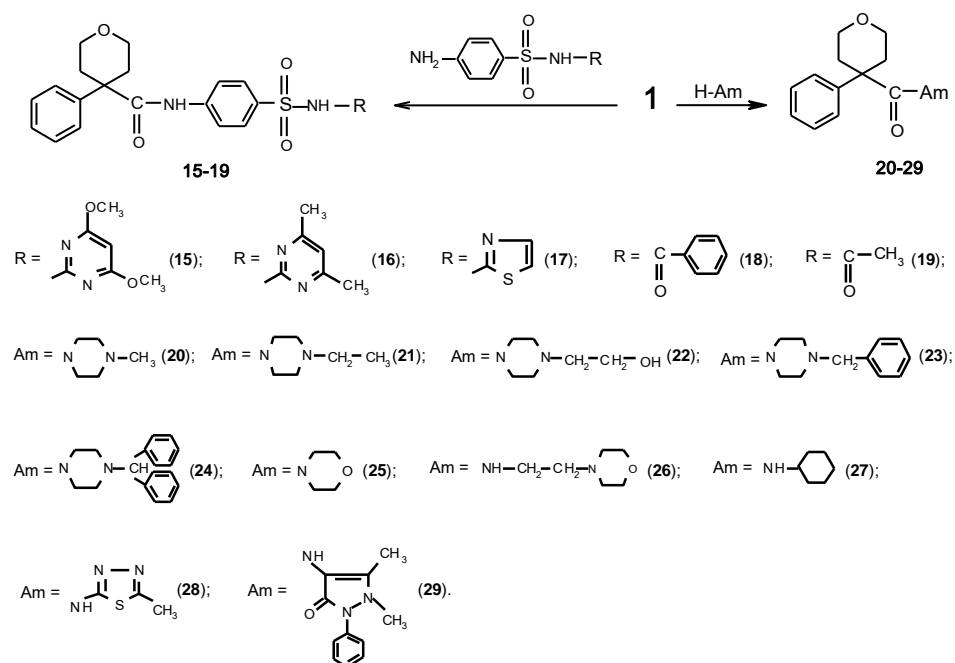
В качестве ключевого продукта в синтезе намеченных структур использован хлорангидрид 4-фенилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (**1**). Конденсацией последнего с этиловым эфиром *n*-аминобензойной кислоты (анестезином) получен этиловый эфир 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (**2**). Щелочным омылением амидоэфира **2** в водно-спиртовой среде синтезирована соответствующая амидокислота **3**, которая реакцией с хлористым тионилом переведена в хлорангидрид 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (**4**). Взаимодействием хлорангидрида **4** с рядом аминов (4-фенилтетрагидропиран-4-метиламин [13], 4-фенилциклопентилметиламин [14], 4-метил- и 4-бензилпиперазин, арилкаламины и замещённые анилины) осуществлен синтез диамидов **5-14**, включающих в свою структуру остаток *n*-аминобензойной кислоты (схема 1).

Схема 1



С целью сравнения зависимости биологической активности от структуры получены диамиды **15-19**, содержащие остаток *p*-аминобензолсульфаниламидной группы, близкой по химическому строению к *p*-аминобензойной кислоте. Синтез указанных диамидов осуществлён конденсацией хлорангидрида **1** с некоторыми производными *p*-аминобензолсульфамида. В результате же реакции хлорангидрида **1** с пиперазин- и морфолинзамещёнными аминами, циклогексиламином, метилтиадиазолиламином и замещённым аминопиразолом получены карбоксамиды **20-29** (схема 2).

Схема 2



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

Антибактериальную активность полученных соединений изучали методом "диффузии в агаре" при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [14]. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209 p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. dysenteriae* Flexneri 6858, *E. Coli* 0-55). Растворы соединений готовили в ДМСО в разведении 1:20. В качестве положительного контроля использовали известный лекарственный препарат фуразолидон [15,16]. Исследования показали, что испытуемые соединения, в основном, не проявляют бактерицидной активности. Только соединение **24** с бензгидрилпиперазиновым остатком проявляет слабую активность в отношении всех использованных штаммов, а соединение **17** с тиазоль-

ным фрагментом оказывает умеренное действие на грамположительные микробы ($d = 15-16$ мм).

Изучено также β -адреноблокирующее действие синтезированных соединений на наркотизированных нембуталом (35-40 мг/кг) белых крысах. β -Адреноблокирующую активность определяли по уменьшению положительного хронотропного (β_1) и депрессорного (β_2) эффектов изадрина (0.5 мг/кг). Испытуемые соединения вводили внутривентриально в дозах 0.05, 0.5 и 5 мг/кг [17,18]. Результаты исследования показали, что изучаемые соединения не обладают β -адреноблокирующей активностью.

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". Проявитель – пары йода.

4-Фенилтетрагидропиран-4-карбоновая кислота и ее хлорангидрид 1 получены согласно [12].

Этиловый эфир 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (2). К раствору 12.0 г (0.07 моля) анестезина и 5.5 г (0.07 моля) сухого пиридина в 100 мл абс. бензола медленно прикапывают при перемешивании 15.7 г (0.07 моля) хлорангидрида **1** в 100 мл абс. бензола. Кипятят 6 ч и по охлаждению 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 отгонки бензола кристаллизуют из эфира. Выход 23.5 г (91.8%), т.пл. 172-173°C (бензол), R_f 0.61 (бензол – ацетон, 4:1). Найдено, %: С 71.28; Н 6.32; N 3.85. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 71.39; Н 6.52; N 3.97. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3314 (NH); 1710 (C=O аром.); 1685 (N-C=O); 1580,1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.37 (т, 3H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); [1.94-2.06 (м, 2H, CH_2) и 2.56-2.65 (м, 2H, CH_2), $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$]; [3.54-3.65 (м, 2H, OCH_2) и 3.75-3.84 (м, 2H, OCH_2), $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$]; 4.29 (к, 2H, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); [7.18-7.24 (м, 1H), 7.29-7.36 (м, 2H) и 7.40-7.45 (м, 2H), C_6H_5]; [7.33 (м, 2H) и 7.85 (м, 2H), C_6H_4]; 9.24 (уш.с, 1H, NH).

4-(4-Фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойная кислота (3). Смесь 22.0 г (0.06 моля) амидоэфира **2**, 18 мл 20% раствора едкого натра и 5 мл этанола кипятят при перемешивании до прозрачности раствора (~2 ч). По охлаждению к реакционной смеси добавляют 50 мл бензола, перемешивают и отделяют слои. Водный слой подкисляют 15% раствором соляной кислоты до кислой реакции, фильтруют, промывая осадок на фильтре водой. Сушат и перекристаллизовывают из этанола. Выход 19.0 г (93.5%), т.пл. 176-177°C, R_f 0.52 (бензол – ацетон, 3:1). Найдено, %: С

70.05; Н 5.67; N 4.21. $C_{19}H_{19}NO_4$. Вычислено, %: С 70.15; Н 5.84; N 4.30. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3340 (NH); 2720-2570 (COOH); 1690 (C=O аром.); 1675 (N-C=O); 1580,1600 (C=C аром.). Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: [1.93-2.06 (м, 2H, CH₂) и 2.56-2.65 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; [3.55-3.65 (м, 2H, OCH₂) и 3.76-3.84 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; [7.18-7.24 (м, 1H), 7.30-7.36 (м, 2H) и 7.41-7.45 (м, 2H), C₆H₅]; [7.70 (м, 2H) и 7.84 (м, 2H), C₆H₄]; 9.12 (уш.с, 1H, NH); 12.16 (ш, 1H, COOH).

Хлорангидрид 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (4). К 1.63 г (0.005 моля) амидокислоты **3** в 100 мл сухого хлороформа прибавляют при встряхивании 1.0 г (0.006 моля) SOCl₂ в 20 мл сухого хлороформа и оставляют на ночь. Кипятят 6 ч, отгоняют растворитель и остаток кристаллизуют из эфира. Выход 1.4 г (82.0%), т.пл. 138°C.

Общая методика получения диамидов 5-14. К раствору 0.004 моля соответствующего амина и 0.004 моля сухого пиридина в 80 мл сухого хлороформа прибавляют при встряхивании 0.9 г (0.004 моля) хлорангидрида амидокислоты **4** в 50 мл сухого хлороформа и кипятят 6 ч. Приливают к реакционной смеси 10 мл 15% раствора соляной кислоты, встряхивают и отделяют слои. Органический слой промывают водой, 10% раствором едкого натра и снова водой. Остаток после отгонки хлороформа кристаллизуют из эфира и перекристаллизовывают из ацетона. ТСХ в системе бензол – ацетон, 3:1.

N-4-(Фенилтетрагидропиран)-4-метиламид 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (5). Выход 57.2%, т.пл. 181-182°C, R_f 0.39. Найдено, %: С 74.68; Н 6.69; N 5.38. $C_{31}H_{34}N_2O_4$. Вычислено, %: С 74.70; Н 6.83; N 5.62. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.87-2.11 (м, 6H, 3CH₂) и 2.59 (м, 2H, CH₂), 2C₅H₈O]; 3.42 (д, 2H, J = 6.3, NHCH₂); [3.38-3.47 (м, 2H, OCH₂), 3.58 (м, 2H, OCH₂) и 3.69-3.83 (м, 4H, 2OCH₂), 2C₅H₈O]; [7.15-7.24 (м, 2H), 7.29-7.38 (м, 6H) и 7.42 (м, 2H), 2C₆H₅]; 7.48 (т, 1H, J = 6.3, NHCH₂); 7.61 (с, 4H, C₆H₄); 9.15 (уш.с, 1H, NH).

N-(1-Фенилциклопентил)-1-метиламид 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (6). Выход 52.8%, т.пл. 196-197°C, R_f 0.52. Найдено, %: С 77.05; Н 6.93; N 5.65. $C_{31}H_{34}N_2O_3$. Вычислено, %: С 77.18; Н 7.05; N 5.81. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.61-2.09 (м, 10H, 5CH₂) и 2.59 (м, 2H, CH₂), C₅H₈ и C₅H₈O]; 3.44 (д, 2H, J = 6.3, NHCH₂); [3.58 (м, 2H, OCH₂) и 3.79 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; [7.10-7.35 (м, 9H) и 7.41 (м, 2H), 2C₆H₅ и NHCH₂]; 7.59 (м, 4H, C₆H₄); 9.14 (уш.с, 1H, NH).

N-4-Метилпиперазин-1-амид 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (7). Выход 68.3%, т.пл. 104-105°C, R_f 0.41. Найдено, %: С 70.65; Н 6.97; N 10.03. $C_{24}H_{29}N_3O_3$. Вычислено, %: С 70.76; Н 7.13; N 10.32. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: [1.98 (м, 2H, CH₂) и 2.60 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 2.23 (с, 3H, NCH₃); [2.32 (м, 4H) и 3.51 (м, 4H), 4NCH₂]; [3.59 (м, 2H, OCH₂) и 3.80 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; [7.18-7.26 (м, 3H) и 7.32 (м, 2H), C₆H₅]; [7.42 (м, 2H) и 7.67 (м, 2H), C₆H₄]; 9.15 (уш.с, 1H, NH).

***N*-4-Бензилпиперазин-1-амид 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (8).** Выход 76.5%, т.пл. 109-111°C, R_f 0.43. Найдено, %: С 74.27; Н 6.68; N 8.55. $C_{30}H_{33}N_3O_3$. Вычислено, %: С 74.53; Н 6.83; N 8.70. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: [1.97 (м, 2H, CH₂) и 2.59 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; [2.40 (м, 4H) и 3.48-3.55 (м, 6H), 5NCH₂]; [3.58 (м, 2H, OCH₂) и 3.80 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 7.17-7.35 (м, 10H, 2C₆H₅); [7.42 (м, 2H) и 7.66 (м, 2H), C₆H₄]; 9.14 (уш.с, 1H, NH).

***N*-(2-Метил)бензамид 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (9).** Выход 83.3%, т.пл. 230-231°C, R_f 0.50. Найдено, %: С 75.21; Н 6.05; N 6.35. $C_{26}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: С 75.36; Н 6.28; N 6.76. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: [2.00 (м, 2H, CH₂) и 2.64 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 2.27 (с, 3H, CH₃); [3.61 (м, 2H, OCH₂) и 3.81 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; [7.05-7.25 (м, 4H) и 7.31-7.46 (м, 5H), C₆H₄CH₃ и C₆H₅]; [7.71 (м, 2H) и 7.89 (м, 2H), C₆H₄]; 9.22 (с, 1H, NH); 9.42 (с, 1H, NH).

***N*-(4-Метокси)бензамид 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (10).** Выход 80.0%, т.пл. 181-182°C, R_f 0.45. Найдено, %: С 72.33; Н 6.02; N 6.45. $C_{26}H_{26}N_2O_4$. Вычислено, %: С 72.56; Н 6.05; N 6.51. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: [2.00 (м, 2H, CH₂) и 2.62 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; [3.61 (м, 2H, OCH₂) и 3.80 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 3.77 (с, 3H, OCH₃); [6.80 (м, 2H) и 6.75 (м, 2H), C₆H₄O]; [7.22 (м, 1H), 7.34 (м, 2H) и 7.44 (м, 2H), C₆H₅]; [7.69 (м, 2H) и 7.87 (м, 2H), C₆H₄]; 9.21 (с, 1H, NH); 9.71 (с, 1H, NH).

***N*-(4-Фтор)бензамид 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (11).** Выход 68.4%, т.пл. 191-192°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 71.53; Н 5.28; N 6.53. $C_{25}H_{23}FN_2O_3$. Вычислено, %: С 71.77; Н 5.50; N 6.70. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: [2.00 (м, 2H, CH₂) и 2.61 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; [3.61 (м, 2H, OCH₂) и 3.80 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; [6.99 (м, 2H) и 7.78 (м, 2H), C₆H₄F]; [7.22 (м, 1H), 7.34 (м, 2H) и 7.44 (м, 2H), C₆H₅]; [7.71 (м, 2H) и 7.88 (м, 2H), C₆H₄]; 9.23 (уш.с, 1H, NH); 9.89 (уш.с, 1H, NH).

***N*-(3-Трифторметил)бензамид 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (12).** Выход 73.6%, т.пл. 188-189°C, R_f 0.52. Найдено, %: С 66.38; Н 4.75; N 5.81. $C_{26}H_{23}F_3N_2O_3$. Вычислено, %: С 66.66; Н 4.91; N 5.98. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: [2.01 (м, 2H, CH₂) и 2.62 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; [3.61 (м, 2H, OCH₂) и 3.80 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; [7.19-7.48 (м, 7H), 8.08 (м, 1H) и 8.19 (м, 1H), C₆H₄CF₃ и C₆H₅]; [7.74 (м, 2H) и 7.91 (м, 2H), C₆H₄]; 9.26 (уш.с, 1H, NH); 10.15 (уш.с, 1H, NH).

***N*-Бензиламид 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (13).** Выход 58.3%, т.пл. 195-196°C, R_f 0.49. Найдено, %: С 75.28; Н 6.03; N 6.44. $C_{26}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: С 75.36; Н 6.28; N 6.76. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., G_c : [1.99 (м, 2H, CH₂) и 2.60 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; [3.54-3.64 (м, 2H, OCH₂) и 3.79 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 4.47 (д, 2H, $J = 6.0$, NHCH₂); [7.15-7.36 (м, 8H) и 7.43 (м, 2H), 2C₆H₅]; [7.64 (м, 2H) и 7.79 (м, 2H), C₆H₄]; 8.59 (т, 1H, $J = 6.0$, NHCH₂); 9.16 (уш.с, 1H, NH).

***N*-(α -Фенил)этиламид 4-(4-фенилтетрагидропиран-4-карбоксамидо)бензойной кислоты (14).** Выход 76.8%, т.пл. 201-202°C, R_f 0.51. Найдено, %: С 75.55; Н 6.29; N 6.32. $C_{27}H_{28}N_2O_3$. Вычислено, %: С 75.70; Н 6.54; N 6.54. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: 1.52 (д, 3H, $J = 7.1$, $\underline{CHCH_3}$); [1.99 (м, 2H, $\underline{CH_2}$) и 2.61 (м, 2H, $\underline{CH_2}$), C_5H_8O]; [3.60 (м, 2H, $\underline{OCH_2}$) и 3.79 (м, 2H, $\underline{OCH_2}$), C_5H_8O]; 5.18 (м, 1H, $\underline{CHCH_3}$); 7.13-7.45 (м, 10H, $2C_6H_5$); [7.63 (м, 2H) и 7.79 (м, 2H), C_6H_4]; 8.34 (д, 1H, $J = 8.1$, \underline{NHCH}); 9.16 (с, 1H, NH).

Общая методика получения амидов 15-19. К раствору 0.005 моля соответствующего производного *n*-аминобензолсульфамида и 0.005 моля сухого пиридина в 70 мл абс. диоксана прибавляют раствор 1.12 г (0.005 моля) хлорангидрида **1** в 60 мл абс. диоксана и кипятят 8 ч. По охлаждении к реакционной смеси добавляют 150 мл воды, фильтруют образовавшиеся кристаллы, промывая осадок на фильтре 10% раствором едкого натра, затем водой до нейтральной реакции. Сушат и перекристаллизовывают из этанола. ТСХ в системе бензол – ацетон, 1:1.

4-Фенилтетрагидропиран-4-карбоксамид 2-(*n*-аминобензолсульфамидо)-4,6-диметоксиимиридина (15). Выход 60.7%, т.пл. 255-257°C, R_f 0.40. Найдено, %: С 57.65; Н 5.08; N 11.20; S 6.31. $C_{24}H_{26}N_4O_6S$. Вычислено, %: С 57.83; Н 5.22; N 11.24; S 6.43. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: [1.97 (м, 2H, $\underline{CH_2}$) и 2.57 (м, 2H, $\underline{CH_2}$), C_5H_8O]; [3.54-3.61 (м, 2H, $\underline{OCH_2}$) и 3.76 (м, 2H, $\underline{OCH_2}$), C_5H_8O]; 3.80 (с, 3H, $\underline{OCH_3}$); 3.82 (с, 3H, $\underline{OCH_3}$); 5.98 (с, 1H, =CH Pyrim.); [7.28 (м, 1H), 7.31 (м, 2H) и 7.42 (м, 2H), C_6H_5]; [7.76 (м, 2H) и 7.87 (м, 2H), C_6H_4]; 9.38 (уш.с, 1H, NH); 11.05 (ш, 1H, NH).

4-Фенилтетрагидропиран-4-карбоксамид 2-(*n*-аминобензолсульфамидо)-4,6-диметилпириимидина (16). Выход 65.3%, т.пл. 251-252°C, R_f 0.42. Найдено, %: С 61.75; Н 5.43; N 11.87; S 6.59. $C_{24}H_{26}N_4O_4S$. Вычислено, %: С 61.80; Н 5.58; N 12.02; S 6.87. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: [1.98 (м, 2H, $\underline{CH_2}$) и 2.59 (м, 2H, $\underline{CH_2}$), C_5H_8O]; 2.15 (с, 6H, $2CH_3$); [3.52-3.62 (м, 2H, $\underline{OCH_2}$) и 3.78 (м, 2H, $\underline{OCH_2}$), C_5H_8O]; 6.59 (с, 1H, =CH Pyrim.); [7.20 (м, 1H), 7.31 (м, 2H) и 7.40 (м, 2H), C_6H_5]; [7.77 (м, 2H) и 7.90 (м, 2H), C_6H_4]; 9.28 (уш.с, 1H, NH); 11.02 (ш, 1H, NH).

4-Фенилтетрагидропиран-4-карбоксамид 2-(*n*-аминобензолсульфамидо)тиазола (17). Выход 67.8%, т.пл. 213-214°C, R_f 0.47. Найдено, %: С 56.71; Н 4.53; N 9.25; S 14.27. $C_{21}H_{21}N_3O_4S_2$. Вычислено, %: С 56.88; Н 4.74; N 9.48; S 14.45. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д., Гц: [1.98 (м, 2H, $\underline{CH_2}$) и 2.59 (м, 2H, $\underline{CH_2}$), C_5H_8O]; [3.52-3.62 (м, 2H, $\underline{OCH_2}$) и 3.79 (м, 2H, $\underline{OCH_2}$), C_5H_8O]; [6.57 (д, 1H, $J = 4.6$, =CH) и 6.99 (д, 1H, $J = 4.6$, =CH), Thiaz.]; [7.20 (м, 1H), 7.31 (м, 2H) и 7.41 (м, 2H), C_6H_5]; [7.69 (м, 2H) и 7.76 (м, 2H), C_6H_4]; 9.27 (уш.с, 1H, NH); 12.52 (ш, 1H, NH).

4-Фенилтетрагидропиран-4-карбоксамид *n*-аминобензилбензолсульфамида (18). Выход 71.5%, т.пл. 191-192°C, R_f 0.44. Найдено, %: С 64.37; Н 5.02; N 5.89; S 6.67. $C_{25}H_{24}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 64.66; Н 5.17; N 6.03; S 6.89. Спектр ЯМР¹H, δ , м.д.: [1.98 (м, 2H, $\underline{CH_2}$) и 2.59 (м, 2H, $\underline{CH_2}$),

C₅H₈O]; [3.52-3.62 (м, 2H, OCH₂) и 3.79 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; [7.20- 7.34 (м, 8H) и 7.42 (м, 2H), 2C₆H₅]; [7.69 (м, 2H) и 7.76 (м, 2H), C₆H₄]; 9.27 (уш.с, 1H, NH); 12.52 (ш, 1H, NH).

4-Фенилтетрагидропиран-4-карбоксамид *n*-аминобензолсульфацетамида (19). Выход 73.0%, т.пл. 171-172°C, R_f 0.52. Найдено, %: С 59.56; Н 5.23; N 6.69; S 7.87. C₂₀H₂₂N₂O₅S. Вычислено, %: С 59.70; Н 5.47; N 6.97; S 7.96. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 1.89 (с, 3H, CH₃); [1.97 (дд, 1H, J₁ = 11.6, J₂ = 4.0, CH₂), 2.02 (дд, 1H, J₁ = 11.6, J₂ = 4.0, CH₂) и 2.60 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; [3.57 (м, 2H, OCH₂) и 3.80 (дт, 2H, J₁ = 11.6, J₂ = 3.3, OCH₂), C₅H₈O]; [7.21 (м, 1H), 7.33 (м, 2H) и 7.41 (м, 2H), C₆H₅]; [7.78 (м, 2H) и 7.86 (м, 2H), C₆H₄]; 9.40 (уш.с, 1H, NH); 11.63 (уш.с, 1H, NH).

Общая методика получения амидов 20-29. К раствору 0.004 моля соответствующего амина и 0.004 моля сухого пиридина в 80 мл абс. бензола добавляют при встряхивании раствор 0.9 г (0.004 моля) хлорангидрида **1** в 60 мл абс. бензола. Кипятят 6 ч и проводят кислотнo-щелочную обработку аналогично амидам **5-14**. Кристаллизуют и перекристаллизовывают из эфира. ТСХ в системе бензол – ацетон, 4:1.

4-Фенилтетрагидропиран-4-[(4-метил)пиперазин-1-ил]карбоксамид (20). Выход 83.5%, т.пл. 121-122°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 70.65; Н 8.21; N 9.58. C₁₇H₂₄N₂O₂. Вычислено, %: С 70.83; Н 8.33; N 9.72. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: [1.87-2.03 (м, 6H, CH₂), C₅H₈O и 2NCH₂]; 2.06 (с, 3H, NCH₃); 2.09-2.18 (м, 2H, CH₂, C₅H₈O); 3.17-3.33 (м, 4H, 2NCH₂); [3.59-3.68 (м, 2H, OCH₂) и 3.72-3.79 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 7.17-7.37 (м, 5H, C₆H₅).

4-Фенилтетрагидропиран-4-[(4-этил)пиперазин-1-ил]карбоксамид (21). Выход 68.0%, т.пл. 110-111°C, R_f 0.52. Найдено, %: С 71.31; Н 8.48; N 9.03. C₁₈H₂₆N₂O₂. Вычислено, %: С 71.52; Н 8.61; N 9.27. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: 0.94 (т, 3H, J = 7.2, CH₂CH₃); [1.93 (м, 2H, CH₂) и 2.13 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 2.01 (ш, 4H, 2NCH₂); 2.19 (к, 2H, J = 7.2, CH₂CH₃); 3.24 (ш, 4H, 2NCH₂); [3.64 (м, 2H, OCH₂) и 3.76 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; [7.16-7.25 (м, 3H) и 7.29-7.35 (м, 2H), C₆H₅].

4-Фенилтетрагидропиран-4-[(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]карбоксамид (22). Выход 78.0%, т.пл. 134-135°C, R_f 0.49. Найдено, %: С 67.75; Н 8.02; N 8.73. C₁₈H₂₆N₂O₃. Вычислено, %: С 67.92; Н 8.18; N 8.81. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: [1.76 (дд, 1H, J₁ = 13.1, J₂ = 4.3, CH₂), 1.80 (дд, 1H, J₁ = 13.1, J₂ = 4.3, CH₂) и 2.43 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 2.42 (т, 2H, J = 5.8, NCH₂CH₂OH); [2.52 (м, 4H) и 2.88 (м, 4H), 4NCH₂]; 3.49 (т, 2H, J = 5.8, NCH₂CH₂OH); [3.47-3.56 (м, 2H, OCH₂) и 3.80 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 6.00 (ш, 3H, OH и COOH); [7.16 (м, 1H), 7.27 (м, 2H) и 7.38 (м, 2H), C₆H₅].

4-Фенилтетрагидропиран-4-[(4-бензил)пиперазин-1-ил]карбоксамид (23). Выход 74.5%, т.пл. 131-132°C, R_f 0.47. Найдено, %: С 75.71; Н 7.48; N 7.54. C₂₃H₂₈N₂O₂. Вычислено, %: С 75.82; Н 7.69; N 7.69. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: [1.90 (дд, 1H, J₁ = 11.8, J₂ = 4.6, CH₂), 1.94 (дд, 1H, J₁ = 11.8, J₂ = 4.6, CH₂) и 2.13 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; [2.07 (м, 4H) и 3.24 (м, 4H),

4NCH₂]; 3.33 (с, 2H, NCH₂C₆H₅); [3.64 (м, 2H, OCH₂), 3.73 (дд, 1H, J₁ = 4.6, J₂ = 2.7, OCH₂) и 3.77 (дд, 1H, J₁ = 4.6, J₂ = 2.7, OCH₂), C₅H₈O]; [7.14-7.24 (м, 8H) и 7.27-7.33 (м, 2H), 2C₆H₅].

4-Фенилтетрагидропиран-4-[(4-бензгидрил)пиперазин-1-ил]карбоксамид (24). Выход 92.0%, т.пл. 92-93°C, R_f 0.44. Найдено, %: С 78.85; Н 7.03; N 6.22. C₂₉H₃₂N₂O₂. Вычислено, %: С 79.09; Н 7.27; N 6.36. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: [1.77 (дд, 1H, J₁ = 13.0, J₂ = 4.3, CH₂), 1.81 (дд, 1H, J₁ = 13.0, J₂ = 4.3, CH₂) и 2.43 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; [2.37 (м, 4H) и 2.87 (м, 4H), 4NCH₂]; [3.47-3.56 (м, 2H, OCH₂) и 3.80 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 4.21 (с, 1H, CH); 6.31 (ш, 2H, COOH); 7.10-7.40 (м, 15H, 3C₆H₅).

4-Фенилтетрагидропиран-4-морфолинокарбоксамид (25). Выход 66.7%, т.пл. 87-88°C, R_f 0.55. Найдено, %: С 69.63; Н 7.48; N 4.95. C₁₆H₂₁NO₃. Вычислено, %: С 69.82; Н 7.64; N 5.10. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: [1.88-2.00 (м, 2H, CH₂) и 2.10-2.18 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 3.18-3.35 (м, 8H, C₄H₈NO); [3.59-3.69 (м, 2H, OCH₂) и 3.72-3.80 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; [7.17-7.27 (м, 3H) и 7.30-7.37 (м, 2H), C₆H₅].

4-Фенилтетрагидропиран-4-(2-морфолиноэтил)карбоксамид(26). Выход 56.0%, т.пл. 116-117°C, R_f 0.52. Найдено, %: С 66.76; Н 7.93; N 8.65. C₁₈H₂₆N₂O₃. Вычислено, %: С 67.92; Н 8.18; N 8.80. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: [1.82 (дд, 1H, J₁ = 13.5, J₂ = 4.2, CH₂), 1.87 (дд, 1H, J₁ = 13.5, J₂ = 4.2, CH₂) и 2.41 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 2.28-2.33 (м, 6H), 3NCH₂]; 3.17 (тд, 2H, J₁ = 6.5, J₂ = 5.6, NHCH₂), 3.50 (м, 4H, 2OCH₂); [3.53-3.61 (м, 2H, OCH₂) и 3.72 (дт, 2H, J₁ = 11.5, J₂ = 3.8, OCH₂), C₅H₈O]; 7.04 (уш.т, 1H, J = 5.6, NH); [7.18 (м, 1H), 7.28 (м, 2H) и 7.35 (м, 2H), C₆H₅].

4-Фенилтетрагидропиран-4-циклогексилкарбоксамид (27). Выход 75.8%, т.пл. 118-119°C, R_f 0.46. Найдено, %: С 75.11; Н 8.63; N 4.72. C₁₈H₂₅NO₂. Вычислено, %: С 75.26; Н 8.71; N 4.87. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: [1.01-1.16 (м, 3H), 1.21-1.37 (м, 2H) и 1.55-1.72 (м, 5H), C₆H₁₁]; [1.76-1.87 (м, 2H, CH₂) и 2.37-2.45 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; [3.50 (тд, 2H, J₁ = 11.2, J₂ = 2.0, OCH₂) и 3.71 (дт, 2H, J₁ = 11.2, J₂ = 3.7, OCH₂), C₅H₈O]; 3.57 (м, 1H, CH); 6.70 (д, 1H, J = 8.1, NH); [7.13-7.19 (м, 1H) и 7.24-7.34 (м, 4H), C₆H₅].

4-Фенилтетрагидропиран-4-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбоксамид (28). Выход 69.5%, т.пл. 173-175°C, R_f 0.53. Найдено, %: С 59.27; Н 5.39; N 13.71; S 10.22. C₁₅H₁₇N₃O₂S. Вычислено, %: С 59.41; Н 5.61; N 13.86; S 10.56. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д., Гц: [2.00 (дд, 1H, J₁ = 11.6, J₂ = 3.8, CH₂), 2.05 (дд, 1H, J₁ = 11.6, J₂ = 3.8, CH₂) и 2.65 (м, 2H, CH₂), C₅H₈O]; 2.61 (с, 3H, CH₃); [3.53 (м, 2H, OCH₂) и 3.79 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; [7.21 (м, 1H), 7.31 (м, 2H) и 7.35 (м, 2H), C₆H₅]; 11.90 (ш, 1H, NH).

4-Фенилтетрагидропиран-4-N-(2,3-диметил-5-оксо-1-фенилпиразол-лил)карб-оксамид (29). Выход 68.5%, т.пл. 154-155°C, R_f 0.42. Найдено, %: С 70.38; Н 6.21; N 10.63. C₂₃H₂₅N₃O₃. Вычислено, %: С 70.59; Н 6.39; N 10.74. Спектр ЯМР¹H, δ, м.д.: [1.88-1.98 (м, 2H, CH₂) и 2.59 (м, 2H, CH₂),

C₅H₈O]; 1.99 (с, 3H, CH₃); 3.05 (с, 3H, NCH₃); [3.62 (м, 2H, OCH₂) и 3.80 (м, 2H, OCH₂), C₅H₈O]; 7.18-7.48 (м, 10H, 2C₆H₅); 8.54 (уш.с, 1H, NH).

**4-ՖԵՆԻԼՏԵՏՐԱՀԻՂՐՈՎԻՐԱՆ-4-ԿԱՐԲՈՆԱԹԹՎԻ ՆԻՄԱՆ ՎՐԱ
ՍՏԱՅՎԱԾ ՄԻ ՇԱՐՔ ՆՈՐ ԱՄԻՂՆԵՐԻ, ԴԻԱՄԻՂՆԵՐԻ ՍԻՆՈՒԶԸ ԵՎ
ՆՐԱՆՑ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՆԱՏԿՈՒԹ-ՅՈՒՐՆԵՐԻ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹ-ՅՈՒՐՆԵՐԻ**

**Ժ. Ս. ԱՌՈՒՍԱԿՄՅԱՆ, Ռ. Է. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ, Ա. Ա. ԱՂԵԿՅԱՆ,
Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ, Է. Ա. ՇԻՐԻՆՅԱՆ,
Ն. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ և Ն. Ս. ՄԻՆԱՍՅԱՆ**

4-Ֆենիլտետրահիդրոպիրան-4-կարբոնաթթվի քլորանհիդրիդի և պարա-ամինոբենզոյական թթվի էթիլ էթերի փոխազդեցությունը ստացվել է 4-(4-ֆենիլտետրահիդրոպիրան-4-կարբոքսամիդո)բենզոյական թթվի էթիլ էթերը: Վերջինս ենթարկվել է հիդրոլիզի նատրիումի հիդրօքսիդով ջուր-էթանոլ միջավայրում, ինչի արդյունքում ստացվել է համապատասխան ամիդաթթուն, որի քլորանհիդրիդի կոնդենսացումով մի շարք ամինների հետ ստացվել են դիամիդներ:

4-Ֆենիլտետրահիդրոպիրան-4-կարբոնաթթվից ստացված են նաև ամիդներ, որոնց ամինային մասը ներկայացված է պարա-ամինոբենզոյատլֆամիդների որոշ ածանցյալներով և պիպերազին- ու մորֆոլինտեղակալված ամիններով:

Ուսումնասիրված է սինթեզված նյութերի հակամանրէային և β-ադրենալիկանխիչ ակտիվությունը:

**SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF A NUMBER OF NEW
AMIDES AND DIAMIDES OF 4-PHENYLTETRAHYDROPIRAN-4-
CARBOXYLIC ACID**

**Zh. S. ARUSTAMYAN, R. E. MARKARYAN, A. A. AGHEKYAN, H. M. STEPANYAN,
R. V. PARONIKYAN, E. A. SHIRINYAN, H. S. NORAVYAN and N. S. MINASYAN**

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: nanraifok54@mail.ru
Molecule Structure Research Centre NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

By interaction of 4-phenyltetrahydropyran-4-carboxylic acid chloride with *p*-aminobenzoic ethyl ester in benzene in the presence of anhydrous pyridine, 4-(4-phenyltetrahydropyran-4-carboxamido)benzoic ethyl ester has been obtained. By the alkaline hydrolysis of the latter amidoester was transformed to the amidoacid. By condensation of amidoacid chloride with a number of amines corresponding diamides have been obtained. Also, by reaction of 4-phenyltetrahydropyran-4-carboxylic acid chloride with different amines, which contained a *p*-aminobenzolsulfamide and substituted piperazine and morpholine fragments, corresponding amides have been synthesized.

The antibacterial and β-adrenoblocking activity of synthesized compounds has been researched.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ухов С.В., Сыропятов Б.Я., Новикова В.В., Балабаиш В.А., Шустов А.А., Одегова Т.Ф. // Хим.-фарм. ж., 2011, т. 45, №4, с.32.
- [2] 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.
- [3] Краснов В.П. // Успехи химии, 1995, т. 64, №11, с. 1121.
- [4] Флейшер М., Беляков С., Янсоне Д., Поройков В., Лейте Л., Лукевиц Э. // ХГС, 2009, №5(503), с. 680.
- [5] Халтурина В.В., Шкляев Ю.В., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н. // Хим.-фарм. ж., 2010, т. 44, №11, с.7.
- [6] Арустамян Ж.С., Балаян Р.С., Маркарян Р.Э., Мкрян Г.Г., Асатрян Т.О., Маркарян Э.А. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №2, с. 257.
- [7] Маркарян Э.А., Арустамян Ж.С., Аветисян С.В., Маркарян Р.Э., Маркарян К.Ж., Асатрян Т.О., Григорян А.В. // Хим.-фарм. ж., 2006, т. 40, №7, с.16.
- [8] Арустамян Ж.С., Маркарян Э.А., Маркарян К.Ж. // Хим. ж. Армении, 2002, т. 55, №3, с. 139.
- [9] Арустамян Ж.С., Маркарян Р.Э., Асатрян Т.О., Григорян А.В., Маркарян Э.А. // Хим. ж. Армении, 2011, т. 64, №1, с. 97.
- [10] Вартанян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А., Асатрян Т.О., Норавян О.С., Арутюнян С.А., Ширинян Э.А. // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, №1, с. 111.
- [11] Айрапетян Г.К., Акопян М.Г., Арустамян Ж.С., Маркарян Э.А. // ХГС, 1993, №5, с. 677.
- [12] Айрапетян Г.К., Акопян М.Г., Арустамян Ж.С., Маркарян Э.А. / В кн: Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / под ред. В.Г. Карцева, М., ICSPF, 2008, т.7, с. 527.
- [13] Eisleb O. //Ber., 1941, Bd. 74 B, s.1433.
- [14] Мнджоян А.Л., Цинкер М.Г. // Арм. хим. ж., 1967, т. 20, №1, с. 20.
- [15] Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М., Высшая школа, 1979, с. 171.
- [16] Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., Новая волна, 2010, с. 851.
- [17] Авакян О.М., Норавян О.С. // Биол. ж. Армении, 1976, т. 29, №1, с. 41.
- [18] Норавян О.С., Авакян О.М. // Ж. эксп. и клин. мед., 1976, т. 16, №3, с. 8.