

СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА, СОДЕРЖАЩИХ 1,4-БЕНЗОДИОКСАНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2025 г. А. С. Авакян*, С. О. Вартанян, А. Б. Саргсян, Г. А. Паносян,
Г. С. Мкртчян, А. Е. Тумаджян, Р. Е. Мурадян, А. А. Агекян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

*e-mail: avagal@mail.ru

Поступила в редакцию 20.08.2024 г.

После доработки 11.09.2024 г.

Принята к публикации 14.09.2024 г.

Взаимодействием синтезированного ранее хлорангидрида 4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты с гидразингидратом синтезирован симметрично замещенный диацилгидразин, циклизованный оксихлоридом фосфора в 2,5-бис-(4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол. Для синтеза несимметрично 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов была осуществлена реакция конденсации вышеуказанного хлорангидрида с различными гидразидами и последующая циклизация полученных диацилзамещенных гидразинов под действием оксихлорида фосфора. Изучены антиаритмические свойства синтезированных соединений.

Ключевые слова: 1,4-бензодиоксан, 1,3,4-оксадиазол, оксихлорид фосфора, гидразид, циклизация, антиаритмические свойства

DOI: 10.31857/S0514749225010053 EDN: AFPISO

ВВЕДЕНИЕ

Производные 1,3,4-оксадиазола, содержащие различные заместители в разных положениях, обладают широким спектром биологической активности — антибактериальной (фурамизол), противовоспалительной (ральтегравир), антиаритмической (несапидил), противоопухолевой (зиботенан), антигипертензивной (тиодазосин) и др. [1–3]. Структура 1,4-бензодиоксанового кольца, замещенного как в положении 2, так и в положении 6, также входит в состав многих применяемых в клинической практике лекарственных препаратов с выраженным действием на сердечно-сосудистую и центральную нервную системы, а также отвечает за противовирусные, противогрибковые и противоопухолевые свойства [4]. Бис-гетероциклические соединения, сочетающие вышеназванные фрагменты, синте-

зированные нами ранее, обладали умеренными противогипоксическими и антибактериальными свойствами [5, 6]. В продолжение поиска новых биологически активных соединений мы осуществили синтез новых производных 1,3,4-оксадиазола, содержащих замещенное 1,4-бензодиоксановое ядро в положении 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для целенаправленного синтеза 1,3,4-оксадиазолсодержащих производных 1,4-бензодиоксана в качестве исходного продукта был использован хлорангидрид 4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (**1**) [7].

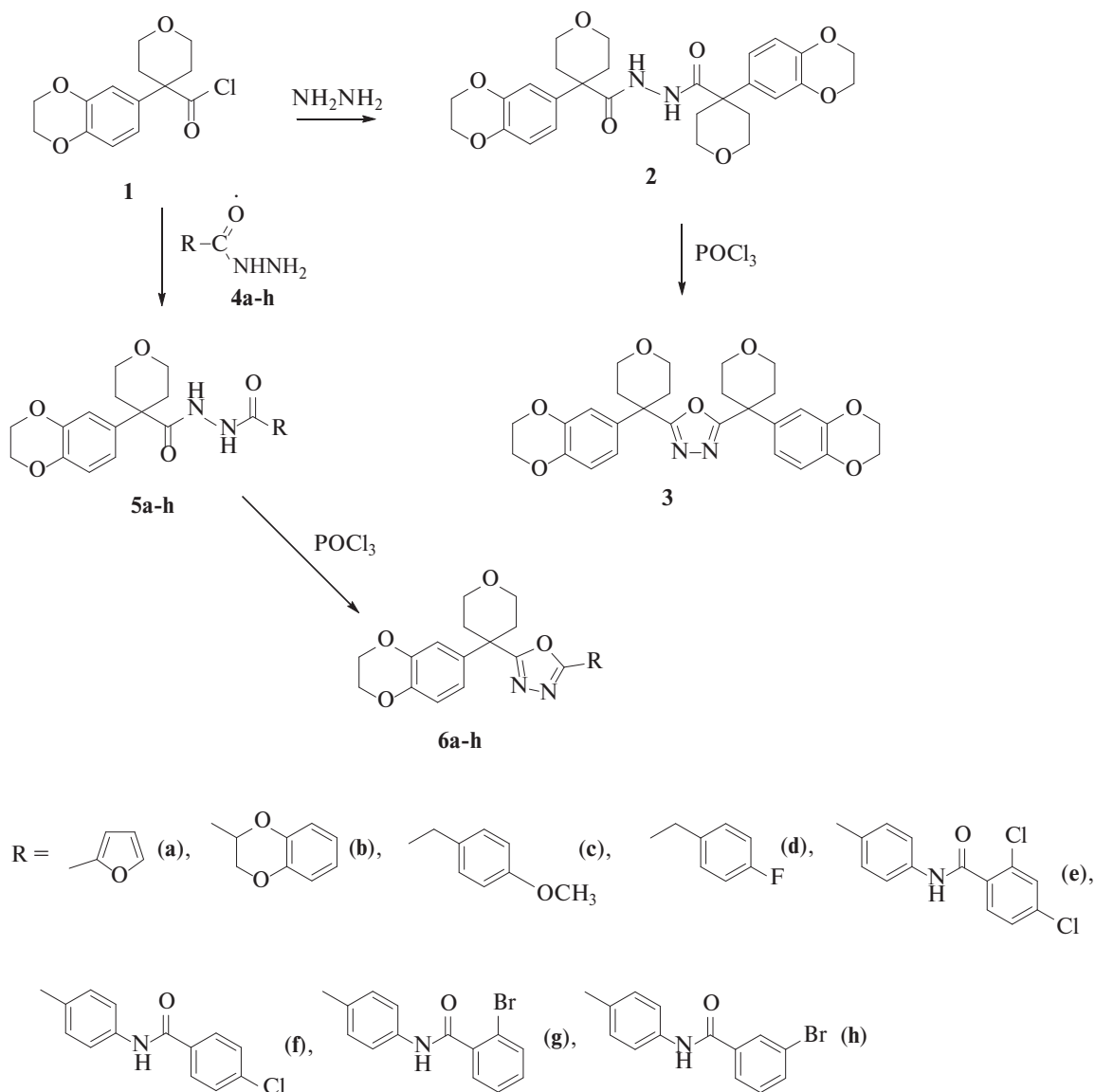
Реакцией конденсации синтезированного хлорангидрида **1** с гидразингидратом получен симметрично замещенный диацилгидразин **2**, который действием оксихлорида фосфора в абсолютном

толуоле переведен в 2,5-дизамещенный 1,3,4-оксадиазол **3**, содержащий два 1,4-бензодиоксановых ядра с тетрагидропирановым заместителем в положении 6. Для синтеза несимметричных диацилзамещенных гидразинов осуществлены реакции конденсации хлорангирида **1** с гидразидами различных кислот **4a–h**, в результате которых получены диацилзамещенные соединения **5a–h**, при этом в качестве растворителя использован абсолютный диоксан, а в качестве основного агента — пиридин. Выбор гидразидов **4** с весьма отличающимися друг от друга известными фармакоформными фрагментами сделан неслучайно, поскольку исследование биологической активности соединений могло

привести к выявлению определенных закономерностей связи “структура—активность” в этом ряду соединений. Нами использованы полученные ранее гидразиды различных гетерил-, арилалкил- и арилкарбаминоарилкарбоновых кислот [5].

С целью получения целевых 1,3,4-оксадиазолов **6a–h**, содержащих 1,4-бензодиоксановое ядро, проведена реакция циклизации диацилзамещенных гидразинов **5a–h** под действием оксихлорида фосфора в абсолютном толуоле. Синтезированные кислородсодержащие тригетероциклические соединения представляют собой белые кристаллические вещества (схема).

Схема



Строение и чистота всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами и ТСХ. Так, в ЯМР ^1H спектрах диацилзамещенных гидразинов **5a–h** наблюдаются сигналы протонов двух NHCO-групп, которые исчезают в спектрах целевых 1,3,4-оксадиазольных производных **6a–h**.

Изучены антиаритмические свойства синтезированных соединений **5a–h** и **6a–h** на хлорид-кальциевой модели аритмии у наркотизированных крыс линии Вистар обоего пола, массой 180–220 г [8]. Антиаритмическое действие веществ оценивали по их способности восстанавливать нормальный синусовый ритм при введении аритмогена (кальция хлорид, 200 мг/кг, внутривенно).

Эксперименты показали, что при внутривенном введении в дозе 5 мг/кг соединение **6c** предупреждает гибель подопытных животных при использовании аритмогена в 50% опытов, а вещества **6a** и **5e** проявляют слабое антиаритмическое действие (25%). Синусовый ритм восстанавливается через 1–3 мин после введения аритмогена. В контрольных опытах через 15–20 с наблюдается 90–100% гибель животных от фибрилляции желудочков сердца.

Работа выполнена с соблюдением всех применимых международных, национальных и институциональных руководящих принципов по уходу и использованию животных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H и ^{13}C — на спектрометре Varian Mercury-300 (США) в $\text{DMSO}-d_6$, рабочая частота 300 и 75.46 МГц, внутренний стандарт — ТМС. Температура плавления определена на микронагревательном столике Voëtius (Германия). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254, подвижная фаза — бензол–ацетон (3 : 1), проявитель — пары йода. Часть использованных реактивов синтезирована нами, а остальные приобретены из фирмы “Sigma-Aldrich”. Все использованные реагенты соответствуют стандарту “х.ч.”.

4-(1,4-Бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонилхлорид (1) получен по методике из литературы [7].

4-(1,4-Бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил-N'-(4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран)-4-карбогидразид (2). Смесь 1.7 г (0.006 моль) хлорангидрида **1** и 10 мл гидразингидрата в 20 мл спирта кипятили 2 ч. После охлажде-

ния образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 2.2 г (71%), т.пл. 203–205°C, R_f 0.45. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3277 (NH), 1647, 1633 (NCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.73–1.85 м (4H, CH_2), 2.41 ш.д (4H, CH_2 , J 13.4 Гц), 3.41–3.50 м (4H) и 3.65–3.73 м [4H, 2 (CH_2) $_2\text{O}$], 4.21 уш.с (8H, 4 OCH_2), 6.69–6.82 м (6H, C_6H_3), 8.80 уш. с (2H, 2 NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.6 (4 CH_2), 45.9 (2C), 63.7 [2 (CH_2) $_2\text{O}$], 64.3 (4 OCH_2), 114.5 (2CH), 116.1 (2CH), 118.2 (2CH), 136.7, 141.7, 142.6, 172.4. Найдено, %: C 64.29; H 6.41; N 5.68. $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: C 64.11; H 6.15; N 5.34.

2,5-Бис-(4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол (3). К 2.6 г (0.005 моль) диацилгидразина **2** в 20 мл сухого толуола медленно прибавляли 6 мл оксихлорида фосфора и нагревали 2.5–3 ч. После охлаждения выливали реакционную смесь в 100 мл ледяной воды, отделяли органический слой, а водный слой экстрагировали бензолом. Объединенные экстракты промывали водой, сушили, отгоняли растворитель, остаток кристаллизовали эфиром и перекристаллизовывали из смеси эфир–этанол (5 : 1). Выход 2.0 г (80%), т.пл. 189–190°C, R_f 0.35 (бензол–ацетон, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.12 д.д.д (4H, CH_2 , J 13.5, 11.3, 4.3 Гц), 2.42 ш.д (4H, CH_2 , J 13.5 Гц), 3.31–3.40 м (4H) и 3.77–3.85 м [4H, 2 (CH_2) $_2\text{O}$], 4.20 с (8H, 4 OCH_2), 6.57 д.д (2H, C_6H_3 , J 8.5, 2.4 Гц), 6.63 д (2H, C_6H_3 , J 2.4 Гц), 6.69 д (2H, C_6H_3 , J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.5 (4 CH_2), 40.9 (2C), 63.6 [2 (CH_2) $_2\text{O}$], 63.7 (4 OCH_2), 113.9 (2CH), 116.7 (2CH), 117.6 (2CH), 135.7, 142.2, 143.0, 168.4. Найдено, %: C 66.70; H 6.23; N 5.76 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: C 66.39; H 5.97; N 5.53.

N,N'-Диацилзамещенные гидразины 5a–h. Общая методика. К смеси 0.01 моль гидразида **4a–h** и 1 мл пиридина в 40 мл сухого диоксана прибавляли 2.8 г (0.01 моль) хлорангидрида 4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоникой кислоты (**1**). Кипятили с обратным холодильником 8–10 ч. Затем реакционную смесь выливали в 150 мл воды. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, разбавленным раствором NaOH, снова водой, сушили и перекристаллизовывали.

4-(1,4-Бензодиоксан-6-ил)-N'-(фуран-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбогидразид (5a). Получен из 1.26 г гидразида **4a**. Выход 2.2 г (60%), т.пл. 106–107°C (толуол), R_f 0.50. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3246 (NH), 1690, 1656 (NCO). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.75–1.87 м (2H, CH_2), 2.48–2.57 м (2H, CH_2), 3.62–3.79 м [4H, 2 (CH_2) $_2\text{O}$], 4.23 уш.с (4H, 2 OCH_2), 6.52 д.д (1H, H-4 фуран, J 3.3, 1.7 Гц),

6.74 д (1H, C₆H₃, *J* 8.4 Гц), 6.87 д.д (1H, C₆H₃, *J* 8.4, 2.2 Гц), 6.90 д (1H, C₆H₃, *J* 2.2 Гц), 7.17 д (1H, Н-3 фуран, *J* 3.3 Гц), 7.67 д (1H, Н-5 фуран, *J* 1.7 Гц), 9.52 уш.с (1H, NH), 9.92 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР¹³C, δ, м.д.: 34.1 (2CH₂), 46.5 (C), 63.7 ((CH₂)₂O), 64.3 (2 OCH₂), 111.0 (CH фуран), 113.7 (CH фуран), 114.7 (CH), 116.2 (CH), 118.3 (CH), 136.6, 141.8, 142.7, 144.3 (CH), 146.4, 156.8, 172.2. Найдено, %: С 61.40; Н 5.68; N 7.79. C₁₉H₂₀N₂O₆. Вычислено, %: С 61.28; Н 5.41; N 7.52.

N'-(4-(1,4-Бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-1,4-бензодиоксан-2-карбогидразид (5b). Получен из 1.9 г гидразида **4b**. Выход 2.6 г (59%), т.пл. 104–105°C (этанол), *R*_f 0.46. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3265 (NH), 1711, 1665 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.73–1.86 м (2H, CH₂), 2.49 ш.д (2H, CH₂), 3.56–3.77 м [4H, 2 (CH₂)₂O], 4.22 уш.с (4H, 2 OCH₂), 4.27 д.д (1H, OCH₂CH, *J* 11.4, 5.9 Гц), 4.35 д.д (1H, OCH₂CH, *J* 11.4, 3.0 Гц), 4.80 д.д (1H, OCH, *J* 5.9, 3.0 Гц), 6.72 д (1H, C₆H₃, *J* 8.4 Гц), 6.78–6.94 м (6H, C₆H₃ и C₆H₄), 9.53 д (1H, NH, *J* 1.0 Гц), 9.88 д (1H, NH, *J* 1.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 33.9 (CH₂), 34.1 (CH₂), 46.4 (C), 63.7 ((CH₂)₂O), 64.2 (2 OCH₂), 64.5 (OCH₂), 71.8 (OCH), 114.7 (CH), 116.2 (CH), 116.6 (CH), 117.1 (CH), 118.3 (CH), 120.8 (CH), 121.0 (CH), 136.5, 141.8, 141.9, 142.6, 142.7, 165.6, 171.7. Найдено, %: С 62.98; Н 5.73; N 6.58. C₂₃H₂₄N₂O₇. Вычислено, %: С 62.72; Н 5.49; N 6.36.

4-(1,4-Бензодиоксан-6-ил)-N'-(2-(4-метокси-фенил)ацетил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбогидразид (5c). Получен из 1.8 г гидразида **4c**. Выход 3.2 г (76%), т.пл. 96–98°C (этанол), *R*_f 0.35. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3511, 3277 (NH), 1692, 1651 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.73–1.83 м (2H, CH₂), 2.48 уш.д (2H, CH₂, *J* 13.5 Гц), 3.36 с (2H, CH₂), 3.56–3.65 м (2H) и 3.68–3.74 м (2H, O(CH₂)₂), 3.75 с (3H, OCH₃), 4.18–4.23 м (4H, 2 OCH₂), 6.72 д (1H, C₆H₃, *J* 8.3 Гц), 6.75–6.80 м (2H, C₆H₄), 6.83 д.д (1H, C₆H₃, *J* 8.3, 2.2 Гц), 6.85 д (1H, C₆H₃, *J* 2.2 Гц), 7.19–7.24 м (2H, C₆H₄), 9.38 уш.д (1H, NH, *J* 1.5 Гц), 9.74 уш.д (1H, NH, *J* 1.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 33.9 (2CH₂), 39.4 (CH₃), 46.4 (C), 54.3 (OCH₃), 63.7 (O(CH₂)₂), 64.2 (2 OCH₂), 113.0 (2CH), 114.6 (CH), 116.1 (CH), 118.2 (CH), 127.3, 129.7 (2CH), 136.6, 141.7, 142.6, 157.7, 169.0, 171.8. Найдено, %: С 64.98; Н 6.40; N 6.71. C₂₃H₂₆N₂O₆. Вычислено, %: С 64.78; Н 6.15; N 6.57.

4-(1,4-Бензодиоксан-6-ил)-N'-(2-(4-фторфенил)ацетил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбогидразид (5d).

Получен из 1.7 г гидразида **4d**. Выход 3.1 г (75%), т.пл. 171–172°C (этанол), *R*_f 0.35. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3308, 3196 (NH), 1709, 1657 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.79 д.д.д (2H, CH₂, *J* 13.4, 10.8, 4.3 Гц), 2.50 уш.д (2H, CH₂, *J* 13.4 Гц), 3.44 с (2H, CH₂), 3.56–3.65 м (2H) и 3.68–3.76 м (2H, O(CH₂)₂), 4.17–4.26 м (4H, 2 OCH₂), 6.72 д (1H, C₆H₃, *J* 8.3 Гц), 6.84 д.д (1H, C₆H₃, *J* 8.3, 2.3 Гц), 6.86 д (1H, C₆H₃, *J* 2.3 Гц), 6.94–7.02 м (2H, C₆H₄F), 7.30–7.37 м (2H, C₆H₄F), 9.41 уш.д (1H, NH, *J* 1.8 Гц), 9.84 уш.д (1H, NH, *J* 1.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 34.0 (2CH₂), 46.5 (C), 63.8 (O(CH₂)₂), 64.3 (2 OCH₂), 114.3 д (2CH, *J*_{C,F} 21.1 Гц, C₆H₄), 114.7 (CH), 116.3 (CH), 118.3 (CH), 130.5 д (2CH, *J*_{C,F} 7.8 Гц, C₆H₄), 131.4 д (*J*_{C,F} 3.0 Гц, C₆H₄), 136.6, 141.9, 142.7, 161.0 д (*J*_{C,F} 244.0 Гц, CF), 168.7, 171.9. Найдено, %: С 64.02; Н 5.83; N 6.95. C₂₂H₂₃FN₂O₅. Вычислено, %: С 63.76; Н 5.59; N 6.76.

2,4-Дихлор-N-(4-(2-(4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)гидразинокарбонил)фенил)бензамид (5e). Получен из 3.2 г гидразида **4e**. Выход 3.6 г (63%), т.пл. 230–231°C (этанол), *R*_f 0.30. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3268 (NH), 1659 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.77–1.89 м (2H, CH₂), 2.57 уш.д (2H, CH₂, *J* 13.4 Гц), 3.69–3.79 м (4H, O(CH₂)₂), 4.19–4.28 м (4H, 2 OCH₂), 6.76 д (1H, C₆H₃, *J* 8.3 Гц), 6.88–6.93 м (2H, C₆H₃), 7.43 д.д (1H, C₆H₃Cl₂, *J* 8.2, 2.0 Гц), 7.52 д (1H, C₆H₃Cl₂, *J* 2.0 Гц), 7.58 д (1H, C₆H₃Cl₂, *J* 8.2 Гц), 7.75–7.81 м (2H) и 7.87–7.92 м (2H, C₆H₄), 9.50 с (1H, NH), 10.06 с (1H, NH), 10.52 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 34.1 (2CH₂), 46.6 (C), 63.8 (O(CH₂)₂), 64.4 (2 OCH₂), 114.8 (CH), 116.3 (CH), 118.4 (CH), 118.7 (2CH), 126.7 (CH), 127.5, 128.1 (2CH), 128.9 (CH), 130.1 (CH), 131.5, 134.9, 135.3, 136.7, 141.5, 141.9, 142.8, 163.6, 164.9, 172.3. Найдено, %: С 59.11; Н 4.68; N 7.59. C₂₈H₂₅Cl₂N₃O₆. Вычислено, %: С 58.96; Н 4.42; N 7.37.

4-Хлор-N-(4-(2-(4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)гидразинокарбонил)фенил)бензамид (5f). Получен из 2.9 г гидразида **4f**. Выход 3.3 г (63%), т.пл. 199–201°C (бензол–этанол, 5 : 1), *R*_f 0.35. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3405, 3304 (NH), 1702, 1667 (NCO). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.78–1.90 м (2H, CH₂), 2.55 ш.д (2H, CH₂, *J* 13.4 Гц), 3.67–3.79 м (4H, O(CH₂)₂), 4.16–4.27 м (4H, 2 OCH₂), 6.75 д (1H, C₆H₃, *J* 8.3 Гц), 6.86–6.93 м (2H, C₆H₃), 7.45–7.50 м (2H, C₆H₄Cl), 7.80–7.92 м (4H, C₆H₄), 7.99–8.04 м (2H, C₆H₄Cl), 9.75 ш.с (2H, NHNH), 10.27 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 34.1 (2CH₂), 46.5 (C), 63.8 (O(CH₂)₂), 64.3 (2 OCH₂), 114.8 (CH),

116.2 (CH), 118.4 (CH), 119.3 (2CH), 120.1, 127.8 (2 2CH), 128.6, 128.8, 129.3 (2CH), 133.1, 136.6, 136.8, 141.8, 142.7, 163.8, 164.7. Найдено, %: C 62.98; H 5.20; N 8.11. $C_{28}H_{26}ClN_3O_6$. Вычислено, %: C 62.75; H 4.89; N 7.84.

2-Бром-N-(4-(2-(4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)гидразинокарбонил)фенил)бензамид (5g). Получен из 3.3 г гидразида **4g**. Выход 3.7 г (65%), т.пл. 226–228°C (ацетон), R_f 0.35. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3288, 3200 (NH), 1678, 1645 (NCO). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.78–1.89 м (2H, CH_2), 2.68 ш.д (2H, CH_2 , J 13.3 Гц), 3.69–3.81 м (4H, $O(CH_2)_2$), 4.18–4.32 м (4H, $2OCH_2$), 6.75 д (1H, C_6H_3 , J 8.2 Гц), 6.88–6.95 м (2H, C_6H_3), 7.45 ш.т (1H, C_6H_4Br , J 7.8 Гц), 7.50–7.56 м (2H, C_6H_4Br), 7.78 ш.д (1H, C_6H_4Br , J 7.8 Гц), 7.84–7.94 м (4H, C_6H_4), 9.52 ш.с (1H, NH), 10.05 ш.с (1H, NH), 10.45 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.1 ($2CH_2$), 46.5 (C), 63.7 ($O(CH_2)_2$), 64.3 ($2OCH_2$), 114.7 (CH), 116.2 (CH), 118.4 (CH), 119.3 (2CH), 126.5 (CH), 127.4, 127.9 (2CH), 129.5 (CH), 130.2 (CH), 132.3, 136.7 (CH), 141.6, 141.8, 142.7, 164.7, 165.2, 172.0. Найдено, %: C 58.23; H 4.79; N 7.50. $C_{28}H_{26}BrN_3O_6$. Вычислено, %: C 57.94; H 4.52; N 7.24.

3-Бром-N-(4-(2-(4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)гидразинокарбонил)фенил)бензамид (5h). Получен из 3.3 г гидразида **4h**. Выход 3.6 г (62%), т.пл. 135–137°C (этанол), R_f 0.35. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3280 (NH), 1653 (NCO). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.78–1.89 м (2H, CH_2), 2.57 уш.д (2H, CH_2 , J 13.4 Гц), 3.68–3.80 м (4H, $O(CH_2)_2$), 4.17–4.30 м (4H, $2OCH_2$), 6.76 д (1H, C_6H_3 , J 8.3 Гц), 6.87–6.93 м (2H, C_6H_3), 7.42 уш.т (1H, C_6H_4Br , J 7.9 Гц), 7.67 ш.д (1H, C_6H_4Br , J 7.9 Гц), 7.83–7.92 м (4H, C_6H_4), 7.98 ш.д (1H, C_6H_4Br , J 7.9 Гц), 8.18 уш.т (1H, C_6H_4Br , J 1.6 Гц), 9.50 ш.с (1H, NH), 10.03 ш.с (1H, NH), 10.33 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.1 ($2CH_2$), 46.5 (C), 63.7 ($O(CH_2)_2$), 64.3 ($2OCH_2$), 114.7 (CH), 116.2 (CH), 118.4 (CH), 119.3 (2CH), 121.5, 126.5 (CH), 127.4, 127.9 (2CH), 129.5 (CH), 130.4 (CH), 133.6, 136.7 (CH), 141.7, 141.8, 142.7, 163.4, 164.9, 172.2. Найдено, %: C 58.23; H 4.79; N 7.50. $C_{28}H_{26}BrN_3O_6$. Вычислено, %: C 57.94; H 4.52; N 7.24.

1,4-Бензодиоксанил-1,3,4-оксадиазолы 6a–h. Общая методика. К 0.005 моль диацетилгидразина **5a–h** в 20 мл сухого толуола медленно прибавляли 6 мл оксихлорида фосфора и нагревали 2.5–3 ч. После охлаждения выливали реакционную смесь в 100 мл ледяной воды, отделяли органический слой, во-

дный слой экстрагировали бензолом (2×50 мл). Объединенные экстракты промывали водой, сушили, отгоняли растворитель, кристаллический остаток перекристаллизовывали.

2-(4-(1,4-Бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(фуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол (6a). Получен из 1.9 г соединения **5a**. Выход 2.7 г (77%), т.пл. 196–198°C (ацетон), R_f 0.46. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.14–2.25 м (2H, CH_2), 2.58 ш.д (2H, CH_2 , J 13.4 Гц), 3.46–3.55 м (2H) и 3.83–3.90 м (2H, $(CH_2)_2O$), 4.21 уш.с (4H, $2OCH_2$), 6.63 д.д (1H, H-4 фуран, J 3.5, 1.7 Гц), 6.75–6.79 м (3H, C_6H_3), 7.15 уш.д (1H, H-3 фуран, J 3.5 Гц), 7.78 д.д (1H, H-5 фуран, J 1.7, 0.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.4 ($2CH_2$), 40.5 (C), 63.6 ($(CH_2)_2O$), 63.7 ($2OCH_2$), 111.7 (CH), 113.4 (CH), 114.1 (CH), 116.9 (CH), 117.8 (CH), 135.2, 138.7, 142.3, 143.1, 145.4 (CH), 156.8, 167.6. Найдено, %: C 64.65; H 5.38; N 8.20. $C_{19}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: C 64.40; H 5.12; N 7.91.

2-(1,4-Бензодиоксан-2-ил)-5-(4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол (6b). Получен из 2.2 г соединения **5b**. Выход 1.7 г (81%), т.пл. 85–86°C (эфир–гексан), R_f 0.42. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.08–2.21 м (2H, CH_2), 2.44–2.55 м (2H, CH_2), 3.32–3.47 м (2H) и 3.77–3.85 м [$2H$, $(CH_2)_2O$], 4.22 уш.с (4H, $2OCH_2$), 4.43 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.7, 6.1 Гц), 4.57 д.д (1H, OCH_2CH , J 11.7, 2.6 Гц), 5.56 д.д (1H, OCH , J 6.1, 2.6 Гц), 6.63–6.75 м (3H) и 6.80–6.90 м (4H, C_6H_3 и C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.3 (CH_2), 34.5 (CH_2), 40.5 (C), 63.53 и 63.57 ($(CH_2)_2O$), 63.62 ($2OCH_2$), 64.1 (OCH_2), 65.9 (OCH), 114.1 (CH), 116.6 (CH), 116.7 (CH), 116.8 (CH), 117.8 (CH), 121.1 (CH), 121.5 (CH), 135.1, 141.4, 142.3, 143.1, 161.6, 169.3. Найдено, %: C 65.65; H 5.48; N 6.85. $C_{23}H_{22}N_2O_6$. Вычислено, %: C 65.39; H 5.25; N 6.63.

2-(4-(1,4-Бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(4-метоксибензил)-1,3,4-оксадиазол (6c). Получен из 2.1 г соединения **5c**. Выход 1.5 г (75%), т.пл. 125–127°C (эфир), R_f 0.39. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.07–2.18 м (2H, CH_2), 2.47 ш.д (2H, CH_2 , J 13.4 Гц), 3.36–3.45 м (2H) и 3.77–3.84 м (2H, $(CH_2)_2O$), 3.76 с (3H, OCH_3), 4.06 с (2H, CH_2), 4.21 уш.с (4H, $2OCH_2$), 6.67 д.д (1H, C_6H_3 , J 8.4, 2.3 Гц), 6.71 д (1H, C_6H_3 , J 2.3 Гц), 6.73 д (1H, C_6H_3 , J 8.4 Гц), 6.78–6.83 м (2H) и 7.09–7.14 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 29.9 (CH_2), 34.4 ($2CH_2$), 40.5 (C), 54.4 (OCH_3), 63.6 [$2OCH_2$ и $(CH_2)_2O$], 113.6 (2CH), 114.1 (CH), 116.7 (CH), 117.8 (CH), 125.5, 129.0 (2CH), 135.6, 142.2, 143.0, 158.2, 165.0, 168.5. Найдено, %: C 67.88; H 6.18; N 7.10. $C_{23}H_{24}N_2O_5$. Вычислено, %: C 67.63; H 5.92; N 6.86.

2-(4-(1,4-Бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5-(4-фторбензил)-1,3,4-оксадиазол (6d). Получен из 2.07 г соединения **5d**. Выход 2.9 г (74%), т.пл. 87–88°C (гексан), R_f 0.39. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.12 д.д.д (2H, CH_2 , J 13.6, 11.0, 4.3 Гц), 2.46 ш.д (2H, CH_2 , J 13.6 Гц), 3.37–3.46 м (2H) и 3.77–3.84 м (2H, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 4.14 с (2H, CH_2), 4.21 уш.с (4H, 2OCH_2), 6.67 д.д (1H, C_6H_3 , J 8.3, 2.3 Гц), 6.70 д (1H, C_6H_3 , J 2.3 Гц), 6.73 д (1H, C_6H_3 , J 8.3 Гц), 6.97–7.05 м (2H) и 7.21–7.28 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 29.9 (CH_2), 34.4 (2 CH_2), 40.5 (C), 63.6 [2OCH_2 и $(\text{CH}_2)_2\text{O}$], 114.1 (CH), 114.9 д (2CH, $J_{\text{C,F}}$ 21.4 Гц, C_6H_4), 116.7 (CH), 117.8 (CH), 129.7 д ($J_{\text{C,F}}$ 3.2 Гц, C_6H_4), 129.9 д (2CH, $J_{\text{C,F}}$ 8.1 Гц, C_6H_4), 135.5, 142.2, 143.0, 161.2 д ($J_{\text{C,F}}$ 245.4 Гц, C_6H_4), 164.6, 168.6. Найдено, %: C 66.89; H 5.70; N 7.28. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 66.66; H 5.34; N 7.07.

2,4-Дихлор-N-(4-(5-(4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-фенил)бензамид (6e). Получен из 2.85 г соединения **5e**. Выход 1.8 г (65%), т.пл. 129–131°C (эфир), R_f 0.39. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.14–2.26 м (2H, CH_2), 2.61 ш.д (2H, CH_2 , J 13.4 Гц), 3.48–3.59 м (2H) и 3.82–3.91 м [2H, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$], 4.21 уш.с (4H, 2OCH_2), 6.73–6.82 м (3H, C_6H_3), 7.43 д.д (1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$, J 8.3, 1.8 Гц), 7.52 д (1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$, J 1.8 Гц), 7.58 д (1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$, J 8.3 Гц), 7.85–7.92 м (4H, C_6H_4), 10.57 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.5 (2 CH_2), 40.6 (C), 63.7 [($\text{CH}_2)_2\text{O}$], 63.8 (2OCH_2), 114.2 (CH), 116.9 (CH), 117.9 (CH), 118.3, 119.4 (2CH), 126.6 (CH), 126.9 (2CH), 128.9 (CH), 130.1 (CH), 131.5, 135.0, 135.1, 135.6, 141.7, 142.3, 143.1, 163.5, 163.7, 167.9. Найдено, %: C 60.59; H 4.44; N 7.83. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 60.88; H 4.20; N 7.61.

4-Хлор-N-(4-(5-(4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)бензамид (6f). Получен из 2.7 г соединения **5f**. Выход 1.65 г (64%), т.пл. 125–126°C (эфир–гексан), R_f 0.39. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.15–2.26 м (2H, CH_2), 2.61 ш.д (2H, CH_2 , J 13.5 Гц), 3.48–3.58 м (2H) и 3.83–3.91 м [2H, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$], 4.21 уш.с (4H, 2OCH_2), 6.74–6.82 м (3H, C_6H_3), 7.45–7.50 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.87–7.92 м (2H, C_6H_4), 7.95–8.04 м (4H, C_6H_4 и $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 10.33 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.5 (2 CH_2), 40.6 (C), 63.7 [($\text{CH}_2)_2\text{O}$], 63.8 (2OCH_2), 114.2 (CH), 116.9 (CH), 117.8 (CH), 118.1, 119.9 (2CH), 126.7 (2CH), 127.8 (2CH), 129.3 (2CH), 132.9, 135.6, 136.7, 142.1, 142.3, 143.1, 163.8,

163.9, 167.8. Найдено, %: C 65.22; H 4.91; N 8.39. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 64.93; H 4.67; N 8.11.

2-Бром-N-(4-(5-(4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-фенил)бензамид (6g). Получен из 2.9 г соединения **5g**. Выход 1.9 г (68%), т.пл. 198–200°C (эфир), R_f 0.39. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.15–2.26 м (2H, CH_2), 2.61 ш.д (2H, CH_2 , J 13.5 Гц), 3.50–3.59 м (2H) и 3.84–3.91 м [2H, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$], 4.22 уш.с (4H, 2OCH_2), 6.74–6.82 м (3H, C_6H_3), 7.34–7.40 м (1H), 7.43–7.48 м (1H), 7.51–7.55 м (1H) и 7.63–7.67 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.90 с (4H, C_6H_4), 10.52 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.5 (2 CH_2), 40.5 (C), 63.65 [($\text{CH}_2)_2\text{O}$], 63.73 (2OCH_2), 114.2 (CH), 116.8 (CH), 117.8 (CH), 118.1, 119.0, 119.3 (CH), 126.80 (2CH), 126.83 (2CH), 128.6 (CH), 130.4 (CH), 132.3 (CH), 135.6, 138.7, 141.9, 142.3, 143.1, 163.7, 165.2, 167.8. Найдено, %: C 60.11; H 4.56; N 7.68. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 59.80; H 4.30; N 7.47.

3-Бром-N-(4-(5-(4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-фенил)бензамид (6h). Получен из 2.9 г соединения **5h**. Выход 1.8 г (64 %), т.пл. 110–111°C (этанол), R_f 0.39. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.15–2.26 м (2H, CH_2), 2.61 ш.д (2H, CH_2 , J 13.3 Гц), 3.48–3.59 м (2H) и 3.83–3.91 м (2H, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 4.21 уш.с (4H, 2OCH_2), 6.73–6.82 м (3H, C_6H_3), 7.39–7.46 м (1H), 7.65–7.70 м (1H) и 7.87–8.02 м (5H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ и C_6H_4), 8.18 уш.с (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 10.38 с (1H, NH). Найдено, %: C 60.10; H 4.53; N 7.73. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 59.80; H 4.30; N 7.47.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакцией конденсации 4-(1,4-бензодиоксан-6-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонилхлорида с гидразингидратом синтезирован симметрично замещенный диацилгидразин, а взаимодействием вышеуказанного хлорангидрида с различными гидразидами (арил-, гетерил-, арилкарбамидоарил-) получен ряд несимметричных диацилзамещенных гидразинов. Их циклизация под действием оксихлорида фосфора приводит к образованию 2,5-дизамещенных производных 1,3,4-оксадиазола. Изучена антиаритмическая активность полученных соединений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Авакян Алина Суреновна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7148-3666>

Вартанян Светлана Ониковна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4582-7629>

Саргсян Амаля Багратовна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-9164>

Паносян Генрих Агавардович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8311-6276>

Мкртчян Гоар Сааковна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1807-8610>

Тумаджян Асмик Ервандовна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2151-4767>

Мурадян Рафаэль Егиазарович,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4110-9454>

Агекян Ася Агековна,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6151-4951>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siwach A., Verma P.K., *BMC Chem.*, **2020**, *14*, 70. doi 10.1186/s13065-020-00721-2
2. Vaidya A., Pathak D., Shah K., *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2021**, *97*, 572–591. doi 10.1111/cbdd.13795
3. Vaghani H., Patel Sh., Patel S. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **2021**, *13*, 5292–5299. doi 10.13040/IJPSR.0975-8232.12(10).5292-99
4. The use of stems in the selection of International Non-proprietary Names (INN) for pharmaceutical substances WHO, Stem Book **2018**, p.139–140. <https://cdn.who.int/PDF>
5. Авакян А.С., Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Маркарян Э.А. *ЖОрХ*, **2014**, *50*, 445–449. [Avakyan A.S., Vartanyan S.O., Sargsyan A.B., Markaryan E.A. *Russ. J. Org. Chem.*, **2014**, *50*, 434–438.] doi 10.1134/S1070428014030233
6. Авакян А.С., Вартанян С.О., Саргсян А.Б., Агекян А.А., Паносян Г.А., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Мурадян Р.Е. *ЖОрХ*, **2020**, *56*, 373–378. [Avakyan A.S., Vardanyan S.O., Sargsyan A.B., Aghekyan A.A., Panosyan H.A., Paronikyan R.V., Stepanyan H.M., Muradyan R.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 385–389.] doi 10.1134/S1070428020030033
7. Айрапетян Г.К., Акопян М.Г., Арустамян Ж.С., Маркарян Э.А. *ХГС*, **1993**, *5*, 677–680.
8. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Ред. А.Н. Миронов, Часть первая, М.: Гриф и К, **2012**, 387.

Synthesis and Antiarrhythmic Activity of New 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Containing a 1,4-Benzodioxane Fragment

A. S. Avagyan*, S. O. Vardanyan, A. B. Sargsyan, G. A. Panosyan, G. S. Mkrtchyan, H. E. Tumajyan, R. E. Muradyan, and A. A. Aghekyan

Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, prosp. Azatutyan, 26, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: avagal@mail.ru

Received August 20, 2024; revised September 11, 2024; accepted September 14, 2024

By reacting the previously synthesized 4-(1,4-benzodioxan-6-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid chloride with hydrazine hydrate a symmetrically substituted diacylhydrazine was synthesized, cyclized with phosphorus oxychloride to 2,5-bis-(4-(1,4-benzodioxan-6-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3,4-oxadiazole. For the synthesis of unsymmetrically 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles, the condensation reaction of the above mentioned acid chloride with various hydrazides was carried out, and the subsequent cyclization of the resulting diacyl-substituted hydrazines under action of phosphorus oxychloride. The antiarrhythmic properties of the synthesized compounds were studied.

Keywords: 1,4-benzodioxane, 1,3,4-oxadiazole, phosphorus oxychloride, hydrazide, cyclization, antiarrhythmic properties