

УДК 547.841

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СИНТЕЗУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-(1,4-БЕНЗОДИОКСАН-2-ИЛ)ТИОФЕНА

© 2019 г. С. О. Вартамян, А. А. Агекян, А. С. Авакян\*, С. А. Арутюнян, Г. В. Гаспарян

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА,  
Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна, 0014, Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26  
\*e-mail: avagal@mail.ru

Поступила в редакцию 26 декабря 2018 г.

После доработки 10 февраля 2019 г.

Принята к публикации 20 февраля 2019 г.

Благодаря реакции Гевальда взаимодействием 2-ацетил-1,4-бензодиоксана с циануксусным эфиром и серой в присутствии диэтиламина синтезирован этиловый эфир 2-амино-4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-тиофен-3-карбоновой кислоты, на основе которого получен целый ряд новых амидоэфирных производных с разнообразными фармакофорными фрагментами и изучены их антигипоксические свойства.

**Ключевые слова:** 2-ацетил-1,4-бензодиоксан, тиофен, этиловый эфир 2-амино-4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)тиофен-3-карбоновой кислоты, амидоэфир, антигипоксическая активность.

**DOI:** 10.1134/S0514749219050045

Производные 1,4-бензодиоксана, содержащие замещенное кольцо тиофена, представляют интерес с точки зрения их фармакологической активности, поскольку сочетают в своей структуре два фармакофорных гетероцикла, входящих в структуру многих лекарственных средств [1–5]. Многие из них обладают гипотензивным действием, а также антибактериальными, противовоспалительными, антигипоксическими, седативными, анальгезирующими, противоопухолевыми, фунгицидными и другими свойствами.

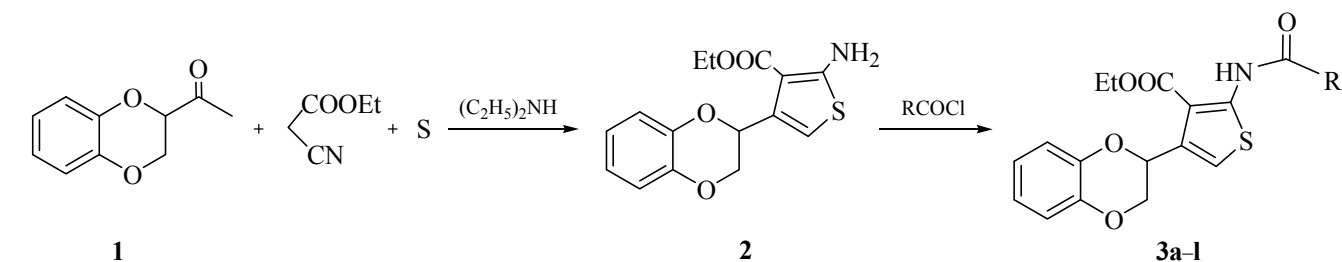
Ключевым соединением представляемых синтезов является 2-ацетил-1,4-бензодиоксан (**1**), который был получен из 2-циан-1,4-бензодиоксана реакцией Гриньяра с выходом 47–50% [6]. Взаимодействием с циануксусным эфиром и серой в присутствии диэтиламина в условиях реакции Гевальда 2-ацетил-1,4-бензодиоксан (**1**) превращен в бигетероциклическое соединение **2**, включающее наряду с 1,4-бензодиоксановым ядром замещенное тиофеновое кольцо.

В молекуле соединения **2** присутствуют две функциональные группы – аминная и карбэтоксильная, которые использованы нами для дальнейших превращений с целью выявления

биологически активных веществ среди тиофено-бензодиоксанов. В настоящей работе представлен синтез ряда новых бигетероциклических амидов, содержащих карбэтоксильный заместитель в положении 3 тиофенового цикла, а также разнообразные фармакофорные фрагменты у атома азота. Целевые соединения **3a–I** получены реакцией конденсации тиофенобензодиоксана **2** [этилового эфира 2-амино-4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)тиофен-3-карбоновой кислоты] с хлорангидридами моно- и дизамещенных бензойных кислот, а также уксусной, фенилуксусной и феноксиуксусной кислот в абс. диоксане в присутствии пиридина. Выходы амидов составляли 64–71% (схема 1).

Чистота и строение всех синтезированных веществ подтверждены с помощью тонкослойной хроматографии и физико-химических методов. Так, в ИК спектрах целевых соединений **3a–I** наряду с поглощениями карбонила сложноэфирной группы в области 1730–1740 см<sup>-1</sup> присутствует поглощение карбонила амидной группы в области 1640–1652 см<sup>-1</sup>. А в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H всех амидных производных **3a–I** присутствует сигнал, соответствующий водороду амидной NH-группы (11.0–12.3 м.д.).

Схема 1.



R = CH<sub>3</sub> (**a**), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**b**), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**), 4-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), 4-*i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**), 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**f**), 4-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O-3-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**g**), CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**h**), CH<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**i**), 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**k**), 3,5-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**l**).

Исследование антигипоксических свойств синтезированных веществ в условиях острой гипоксической гипоксии осуществлено по методике [7]. Установлено, что все испытуемые соединения в дозе 50 мг/кг проявили умеренную антигипоксическую активность, повышая выживаемость животных в условиях недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе на 20–30% ( $P < 0.001$ ), причем наибольшую активность проявило соединение **3g**, содержащее бутоксильный заместитель в ароматическом цикле.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле, спектры ЯМР <sup>1</sup>H – на приборе Varian Mercury-300 в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voëtius. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюент – бензол–ацетон, 3:1, проявитель – пары иода).

**2-Ацетил-1,4-бензодиоксан (1)** получен по методике [6].

**Этил 2-амино-4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (2)**. К 17.8 г (0.1 моля) 2-ацетил-1,4-бензодиоксана (**1**) прибавляли 3.2 г (0.1 г-ат.) серы и 11.3 г (0.1 моль) этилового эфира циан-уксусной кислоты, нагревали при перемешивании до 50–53° С и прикапывали 5.7 г (0.08 моль) диэтиламина в 10 мл этанола. Перемешивали реакционную смесь при этой температуре до полного растворения серы (около 30–40 мин). Затем сливали ее в стакан, охлаждали и подкисляли 10%-ным раствором соляной кислоты до pH 3–4. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили и

перекристаллизовывали из этанола. Выход 12.1 г (40%), т.пл. 150–151°С,  $R_f$  0.37. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3318, 3107 (NH<sub>2</sub>), 1732 (C=O, эф.), 1594 (аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.35 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 3.74 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.0, 7.7 Гц), 4.18–4.35 м (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.51 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.0, 2.1 Гц), 5.44 д.д.д (1H, OCH,  $J$  7.7, 2.1, 1.0 Гц), 6.23 д (1H, SCH,  $J$  1.0 Гц), 6.74–6.89 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 59.34; Н 5.07; N 4.79. С<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 59.00; Н 4.95; N 4.59.

**N-Замещенные амиды 3a-1 (общая методика)**. К раствору 1.5 г (0.005 моль) амина **2** и 0.4 г (0.005 моль) пиридина в 50 мл абс. диоксана прибавляли 0.005 моль хлорангидрида соответствующей кислоты в 10 мл абс. диоксана и кипятили 6–8 часов. Выливали реакционную смесь в 200 мл холодной воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из этанола.

**Этил 2-ацетидамо-4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (3a)**. Выход 68%, т.пл. 138–140°С,  $R_f$  0.64. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3331 (NH), 1732 (C=O, эф.), 1645 (C=O, амид.), 1590 (аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.41 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 2.28 с (3H, COCH<sub>3</sub>), 3.80 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 7.7 Гц), 4.30–4.47 м (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.52 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 2.2 Гц), 5.55 д.д.д (1H, OCH,  $J$  7.7, 2.2, 1.0 Гц), 6.77–6.92 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.93 ш (1H, SCH), 11.11 с (1H, NH). Найдено, %: С 58.45; Н 5.21; N 4.38. С<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 58.78; Н 4.93; N 4.03.

**Этил 2-бензамидо-4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (3b)**. Выход 66%, т.пл. 160–161°С,  $R_f$  0.52. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3334 (NH), 1732 (C=O, эф.), 1648 (C=O, амид.), 1600 (аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.45 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 3.85 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 7.7 Гц), 4.36–4.54 м (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.56 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 2.2

Гц), 5.60 д.д.д (1H, OCH,  $J$  7.7, 2.2, 1.0 Гц), 6.80–6.93 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.03 ш (1H, SCH), 7.56–7.68 м (3H) и 7.96–8.00 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 12.24 с (1H, NH). Найдено, %: С 64.83; Н 4.97; N 3.70. C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 64.53; Н 4.68; N 3.42.

**Этил 2-(4-бромобензамидо)-4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (3с).** Выход 69%, т.пл. 182–183°C,  $R_f$  0.61. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3330 (NH), 1735 (C=O, эф.), 1646 (C=O, амид.), 1593 (аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.45 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 3.84 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 7.7 Гц), 4.36–4.52 м (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.55 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 2.1 Гц), 5.59 д.д (1H, OCH,  $J$  7.7, 2.1 Гц), 6.77–6.92 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.03 с (1H, SCH), 7.72–7.77 м (2H) и 7.86–7.91 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 12.21 ш (1H, NH). Найдено, %: С 54.42; Н 3.98; N 3.02. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 54.11; Н 3.72; N 2.87.

**Этил 4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-2-(4-пропоксибензамидо)тиофен-3-карбоксилат (3д).** Выход 68%, т.пл. 132–133°C,  $R_f$  0.56. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3334 (NH), 1732 (C=O, эф.), 1640 (C=O, амид.), 1600 (аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.08 т (3H, CH<sub>3</sub>, Pr,  $J$  7.4 Гц), 1.45 т (3H, CH<sub>3</sub>, Et,  $J$  7.1 Гц), 1.79–1.91 м (2H, CH<sub>2</sub>, Pr), 3.83 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 7.7 Гц), 4.03 т (2H, OCH<sub>2</sub>, Pr,  $J$  6.5 Гц), 4.36–4.52 м (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.55 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 2.2 Гц), 5.59 д.д (1H, OCH,  $J$  7.7, 2.2 Гц), 6.79–6.92 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.98 ш (1H, SCH), 7.02–7.07 м (2H) и 7.88–7.93 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OPr), 12.14 ш (1H, NH). Найдено, %: С 64.52; Н 5.71; N 3.37. C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 64.22; Н 5.39; N 3.00.

**Этил 4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-2-(4-изобутоксibenзамидо)тиофен-3-карбоксилат (3е).** Выход 64%, т.пл. 120–121°C,  $R_f$  0.48. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3334 (NH), 1732 (C=O, эф.), 1648 (C=O, амид.), 1600 (аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.06 д (6H, CH<sub>3</sub>, *i*-Bu,  $J$  6.7 Гц), 1.45 т (3H, CH<sub>3</sub>, Et,  $J$  7.1 Гц), 2.12 д (1H, CH, *i*-Bu,  $J$  6.6 Гц), 3.83 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 7.7 Гц), 3.83 д (2H, CH<sub>2</sub>, *i*-Bu,  $J$  6.6 Гц), 4.35–4.53 м (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.55 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 2.1 Гц), 5.58 д.д.д (1H, OCH,  $J$  7.7, 2.1, 1.0 Гц), 6.78–6.92 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.97 ш (1H, SCH), 7.01–7.06 м (2H) и 7.87–7.92 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OBu), 12.13 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.11; Н 5.89; N 3.28. C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 64.85; Н 5.65; N 2.91.

**Этил 4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-2-(3,4-диметоксибензамидо)тиофен-3-карбоксилат (3ф).** Выход 71%, т.пл. 158–160°C,  $R_f$  0.50. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3334 (NH), 1732 (C=O, эф), 1645 (C=O, амид.),

1600 (аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.45 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 3.83 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 7.7 Гц), 3.91 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.36–4.52 м (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.55 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 2.1 Гц), 5.59 д.д (1H, OCH,  $J$  7.7, 2.1 Гц), 6.79–6.92 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.97 ш (1H, SCH), 7.06 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  $J$  7.7 Гц), 7.48–7.54 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 12.14 с (1H, NH). Найдено, %: С 61.90; Н 5.18; N 3.31. C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>S. Вычислено, %: С 61.40; Н 4.94; N 2.98.

**Этил 2-(4-бутоксibenзамидо)-4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)тиофен-3-карбоксилат (3г).** Выход 65%, т.пл. 110–111°C,  $R_f$  0.54. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3334 (NH), 1732 (C=O, эф.), 1649 (C=O, амид.), 1600 (аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.02 т (3H, CH<sub>3</sub>, Bu,  $J$  7.4 Гц), 1.45 т (3H, CH<sub>3</sub>, Et,  $J$  7.1 Гц), 1.48–1.60 м (2H, CH<sub>2</sub>, Bu), 1.77–1.87 м (2H, CH<sub>2</sub>, Bu), 3.84 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 7.7 Гц), 3.92 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.06 т (2H, OCH<sub>2</sub>, Bu,  $J$  6.4 Гц), 4.36–4.53 м (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.55 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 2.1 Гц), 5.59 д.д.д (1H, OCH,  $J$  7.7, 2.1, 1.0 Гц), 6.78–6.93 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.98 ш (1H, SCH), 7.03 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  $J$  8.9 Гц), 7.47–7.51 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 12.12 ш (1H, NH). Найдено, %: С 63.65; Н 5.89; N 3.02. C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>7</sub>S. Вычислено, %: С 63.39; Н 5.71; N 2.74.

**Этил 4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-2-(2-фенилацетамидо)тиофен-3-карбоксилат (3h).** Выход 69%, т.пл. 124–125°C,  $R_f$  0.37. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3334 (NH), 1732 (C=O, эф.), 1650 (C=O, амид.), 1600 (аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.34 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 3.77 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 7.7 Гц), 3.86 с (2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.21–4.38 м (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.49 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 2.1 Гц), 5.53 д.д.д (1H, OCH,  $J$  7.7, 2.1, 1.0 Гц), 6.76–6.90 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.93 ш (1H, SCH), 7.26–7.40 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 11.03 ш (1H, NH). Найдено, %: С 65.52; Н 4.99; N 3.59. C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 65.23; Н 5.00; N 3.31.

**Этил 4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-2-(2-феноксиацетамидо)тиофен-3-карбоксилат (3i).** Выход 68%, т.пл. 147–148°C,  $R_f$  0.49. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3334 (NH), 1732 (C=O, эф.), 1647 (C=O, амид.), 1600 (аром.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.41 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 3.82 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 7.7 Гц), 4.33–4.51 м (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.54 д.д (1H, OCH<sub>2</sub>CH,  $J$  11.1, 2.1 Гц), 4.80 с (2H, CH<sub>2</sub>OPh), 5.58 д.д.д (1H, OCH,  $J$  7.7, 2.1, 1.0 Гц), 6.78–6.93 м (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.98–7.10 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.01 ш (1H, SCH), 7.29–7.36 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 12.00 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.04; Н 4.94; N 3.45. C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 62.86; Н 4.82; N 3.19.

**Этил 4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-2-(4-нитробензамидо)тиофен-3-карбоксилат (3к).** Выход 63%, т.пл. 201–202°C,  $R_f$  0.45. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3332 (NH), 1739 (C=O, эф.), 1652 (C=O, амид.), 1592 (аром.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.45 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 3.86 д.д (1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ,  $J$  11.1, 7.7 Гц), 4.38–4.54 м (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.56 д.д (1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ,  $J$  11.1, 2.1 Гц), 5.61 д.д.д (1H, OCH,  $J$  7.7, 2.1, 1.0 Гц), 6.79–6.93 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.10 ш (1H, SCH), 8.19–8.23 м (2H) и 8.42–8.46 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ ), 12.31 ш (1H, NH). Найдено, %: С 58.38; Н 4.11; N 6.41.  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ . Вычислено, %: С 58.14; Н 3.99; N 6.16.

**Этил 4-(1,4-бензодиоксан-2-ил)-2-(3,5-динитробензамидо)тиофен-3-карбоксилат (3л).** Выход 65%, т.пл. 219–220°C,  $R_f$  0.38. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3331 (NH), 1735 (C=O, эф.), 1649 (C=O, амид.), 1590 (аром.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.47 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 3.87 д.д (1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ,  $J$  11.1, 7.7 Гц), 4.43–4.57 м (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.58 д.д (1H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ,  $J$  11.1, 2.1 Гц), 5.62 д.д.д (1H, OCH,  $J$  7.7, 2.1, 1.0 Гц), 6.79–6.93 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.14 ш (1H, SCH), 9.07–9.12 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 12.26 ш (1H, NH). Найдено, %: С 52.67; Н 3.58; N 8.77.  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ . Вычислено, %: С 52.91; Н 3.43; N 8.41.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Use of Stems in the Selection of International Nonproprietary Names (INN) for Pharmaceutical Substances. **2011**, WHO.
2. Patel A.A., Mehta G.A. *Der Pharma Chem.* **2010**, 2, 215.
3. Mishra R., Jha K.K., Kumar S., Tomer I. *Der Pharma Chem.* **2011**, 3, 38.
4. Wardakhan W.W., Abdel-Salam O.M.E., Elmegeed G.A. *Acta Pharm.* **2008**, 58, 1. doi 10.2478/v10007-007-0041-5
5. Патент WO2013135803 A1, **2013**.
6. Варганян С.О., Авакян А.С., Саргсян А.Б., Арутюнян С.А., Норавян О.С., Цатинян А.С. *ЖОрХ.* **2016**, 52, 261. [Vartanyan S.O., Avakyan A.S., Sargsyan A.B., Arutyunyan S.A., Noravyan O.S., Tsatinyan A.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 244.] doi 10.1134/S1070428016020159
7. Ширинян Э.А., Мартиросян О.М., Арутюнян С.А., Атаян Т.К. *Физиол. ж. СССР.* **1990**, 76, 1197.

## The Researches on Synthesis of New Derivatives of 4-(1,4-Benzodioxan-2-yl)thiophene

S. O. Vardanyan, A. A. Aghekyan, A. S. Avagyan\*, S. A. Harutyunyan, and H. V. Gasparyan

*The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,  
0014, Armenia, Yerevan, ul. Azatutyan 26,  
\*e-mail: avagal@mail.ru*

Received December 26, 2018; revised February 10, 2019; accepted February 20, 2019

By interaction 2-acetyl-1,4-benzodioxane with ethyl 2-cyanoacetate and sulphur in the presence of diethylamine on Gevalde reaction the ethyl 2-amino-4-(1,4-benzodioxan-2-yl)thiophene-3-carboxylate have been synthesized. The latter on action of different acidchlorides was converted into substituted amidoether derivatives with different pharmacophor fragments. The antihypoxic properties of them have been investigated.

**Keywords:** 2-acetyl-1,4-benzodioxane, thiophene, 2-amino-4-(1,4-benzodioxan-2-yl)thiophene-3-carboxylate, amidoether, antihypoxic activity