УДК 547.841:547.79

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОАМИДОВ И АМИНОЭФИРОВ НА ОСНОВЕ 1-(2,3-ДИГИДРОБЕНЗО[*b*][1,4]ДИОКСИН-6-ИЛ)-ЦИКЛОПЕНТАН-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2019 г. Ж. С. Арустамян[a], Р. Э. Маркарян[a], А. А. Агекян[a,] *, И. М. Назарян[a], А. Г. Акобян[a], Р. Г. Пароникян[a], Н. С. Минасян[b]

[a] *Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна, Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, 0014, Армения, Ереван, пр. Азатутян 26*

[b] *Центр исследования строения молекулы, Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, 0014, Армения, Ереван, пр.Азатутян 26*

**e-mail: aaghekyan@mail.ru*

Поступила в редакцию 11 мая 2018 г.
После доработки 6 марта 2019 г.
Принята к публикации 15 марта 2019 г.

Изучена реакция щелочного гидролиза нитрила 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопентан-1-карбоновой кислоты. Взаимодействием хлорангидрида выделенной кислоты с *N*,*N*-диалкиламиноалкил- и гетерилалкиламинами, а также с *N*,*N*-диалкиламиноалкил- и гетерилалкилспиртами синтезированы новые аминоамидные и аминоэфирные производные в ряду циклопентанзамещенных 1,4-бензодиоксанов. Исследованы противосудорожные свойства полученных гидрохлоридов.

Ключевые слова: 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопентан-1-карбоновая кислота, аминоалкиламин, аминоалкилалканол, 1,4-бензодиоксан, аминоамид, аминоэфир.

DOI: 10.1134/S0514749219060090

В предыдущих работах сообщалось о синтезе и биологической активности большого класса арилалкиламидов и аминоамидов амидокислот и диамидов в ряду таких кислородсодержащих гетероциклических соединений, как тетрагидропиран и 1,4-бензодиоксан [1, 2].

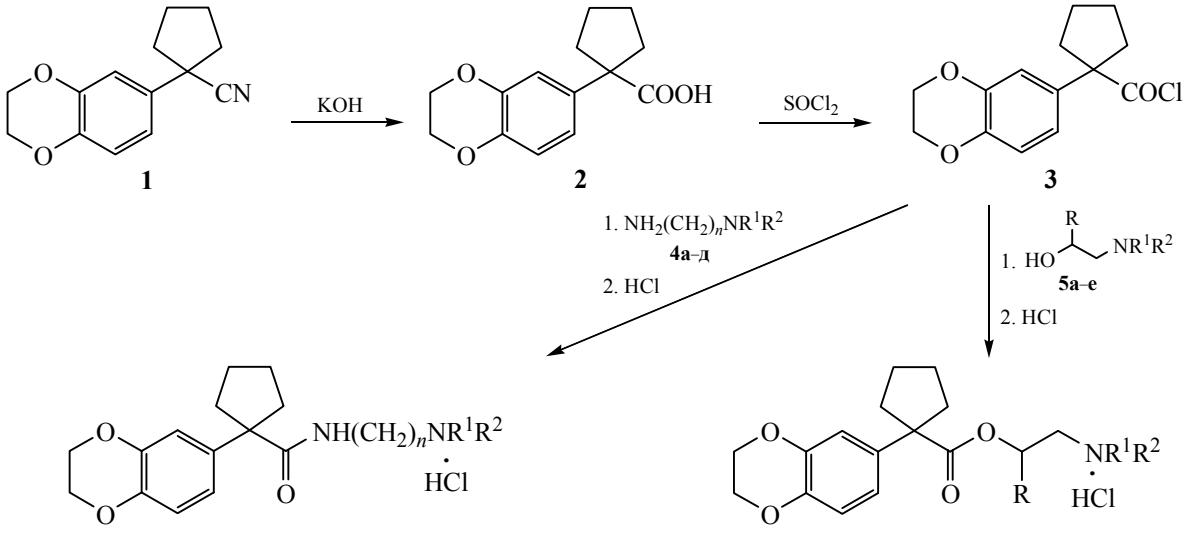
Известно также, что одними из наиболее распространённых фармакофорных фрагментов в биологически активных соединениях являются аминоэфирная и аминоамидная группы в сочетании с различными ароматическими и гетероциклическими системами [3, 4].

Ранее нами были проведены исследования по синтезу и изучению фармакологических свойств производных 1,4-бензодиоксана на основе 1,4-бензодиоксан-6-амина и 1-(2,3-дигидробензо[*b*]-[1,4]диоксин-6-ил)аминометилциклопентана [2]. Продолжая исследования в ряду 1,4-бензодиоксанов, содержащих циклопентановый заместитель, осуществлен синтез новых его производных, включающих указанные выше фармакофорные фрагменты, что может привести к веществам, обладающим разнообразной биологической активностью.

Исходным соединением служил нитрил 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (**1**) Нами изучена реакция щелочного гидролиза последнего и установлено, что лишь использование едкого калия и этиленгликоля в качестве растворителя приводит с 80–85% выходом к кислоте **2**, которая далее реакцией с хлористым тионилом переведена в хлорангидрид **3**.

Исследованы реакции последнего с различными *N*,*N*-диметил(диэтил)алкил- и гетерил (пиперидин, морфолин) алкиламинами **4а–д** в бензольном растворе в присутствии триэтиламина и выделены соответствующие аминоалкилзамещенные 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопентан-1-карбоксамиды **6а–д**. Реакцией того же хлорангидрида **3** с разнообразными *N*,*N*-диалкиламино-

Схема 1.



6, n = 2, $R^1 = R^2 = C_2H_5$ (**а**), n = 3, $R^1 = R^2 = C_2H_5$ (**б**), n = 3, $R^1 = R^2 = CH_3$ (**в**), n = 3, $NR^1R^2 = N(CH_2)_5$ (**г**), n = 3, $NR^1R^2 = N(CH_2CH_2)_2O$ (**д**); **7**, R = H, $R^1 = R^2 = C_2H_5$ (**а**), R = H, $R^1 = R^2 = CH_3$ (**б**), R = CH_3, $R^1 = R^2 = CH_3$ (**в**), R = H, $NR^1R^2 = N(CH_2)_4$ (**г**), R = H, $NR^1R^2 = N(CH_2)_5$ (**д**), R = H, $NR^1R^2 = N(CH_2CH_2)_2O$ (**е**).

алкилспиртами и гетерил (пирролидин, пиперидин, морфолин) этанолами **5а–е** в тех же условиях получены аминоэфиры 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]-диоксин-6-ил)циклопентан-1-карбоновой кислоты **7а–е** (схема 1).

Все выделенные аминоэфиры и аминоамиды являются маслообразными соединениями и охарактеризованы в виде гидрохлоридов, которые в свою очередь получены действием на эфирные растворы оснований эфирным раствором хлористого водорода. В ИК спектрах аминоамидов наблюдаются полосы поглощения в области 3262–3380 и 1630–1662 $см^{-1}$, характерные для NH и C=O групп соответственно, а у аминоэфиров – в области 1720–1730 $см^{-1}$, что соответствует C=O группе.

Строение и чистота синтезированных веществ подтверждены физико-химическими методами и тонкослойной хроматографией.

Нейротропную активность гидрохлоридов **6а–д** и **7а–е** исследовали по показателям, характеризующим антиконвульсантную и центральную миорелаксирующую активность. Изучение нейротропной активности соединений и препарата сравнения этосуксимида, проводили на белых мышах обоего пола – массой 18–24 г (120 особей). Об антиконвульсивной и прогностической анксиолитической активности соединений судили по предотвращению клонических подергиваний и клонического компонента судорог, вызываемых у мышей подкожным введением 90 мг/кг коразола. Центральный миорелаксантный эффект и нарушение координации движений исследовали по методу «вращающегося стержня» [5]. Исследуемые соединения вводили мышам внутрибрюшинно в виде суспензии в диапазоне доз 10–50 мг/кг, приготовленной на карбоксиметилцеллюлозе, а этосуксимид – в дозах 50–300 мг/кг за 45 мин до введения коразола. Эффективную дозу ($ЭД_{50}$) определяли по методу Литчфильда и Уилкоксона [6].

При исследовании противосудорожного действия было обнаружено, что аминоэфиры **7б** и **7д** в дозе 50 мг/кг не предупреждали коразоловые судороги, а производные **7в**, **г** предупреждали судороги у 40 % животных. Однако как аминоэфиры **7а**, **е**, так и все аминоамиды **6а–д** обладали выраженным потивосудорожным действием. $ЭД_{50}$ этих соединений колеблется от 28 (12.9–43.1) мг/кг у соединения **7е** до 48.0 (40.0–57.6) у соединения **6г**. По антикоразоловой активности указанные соединения превосходят известный противосудорожный препарат этосуксимид [$ЭД_{50}$ = 155 (117.5–204.5) мг/кг], применяемый при лечении абсансов и миоклонических судорог. В исследованных дозах изученные соединения не вызывали миорелаксацию, а этосуксимид уже в дозе 200 мк/кг проявлял миорелаксацию.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры регистрировали на спектрометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^{1}H – на спектрометре Varian Mercury-300 в ДМСО-d_6, рабочая частота 300 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Boëtius». ТСХ проведена на пластинах Silufol UV-254, подвижная фаза для гидрохлоридов **6а–д** и **7а–е** бензол–ацетон, 1:1, пары аммиака, проявитель – пары иода.

Нитрил 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (1) получен по методике [2].

1-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-циклопентан-1-карбоновая кислота (2). Смесь 18.3 г (0.08 моль) нитрила 1-(2,3-дигидробензо[*b*]-[1,4]диоксин-6-ил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (**1**), 9.0 г (0.16 моль) КОН и 200 мл этиленгликоля кипятили при перемешивании 9 ч. По охлаждении к реакционной массе прибавляли 100 мл воды и экстрагировали бензолом. Водный слой подкисляли 15%-ной соляной кислотой до pH 2.0, осадок отфильтровывали и промывали водой, сушили и перекристализовывали из абсолютного этанола. Выход 16.8 г (84.6%), т.пл. 165–166°C, R_f 0.43 (бензол–ацетон, 1:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2510–2730 (OH), 1680 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.66–1.79 м (6H) и 2.51–2.56 м (2H, CH_2, C_5H_8), 4.17 с (4H, OCH_2CH_2O), 6.68 д (1H, *J* 8.9 Гц) и 6.74–6.78 м ($2H_{аром}$), 11.76 уш.с (1H, COOH). Найдено, %: C 67.62; H 6.43. $C_{14}H_{16}O_4$. Вычислено, %: C 67.73; H 6.50.

1-(2,3-Дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-циклопентанкарбонилхлорид (3). Смесь 14.0 г (0.056 моль) кислоты **2**, 9.5 г (0.08 моль) хлористого тионила и 200 мл сухого бензола кипятили 6 ч с обратным холодильником. Растворитель отгоняли, добавляли 60 мл абс. эфира, отфильтровывали 12.5 г (83%) кристаллов хлорангидрида с т.пл. 103–104°C и сразу вводили в реакцию с соответствующими аминами.

Гидрохлориды аминоамидов 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (6а–д) (*общая методика*). К смеси 5 ммоль диамина **4а–д**, 0.5 г (5 ммоль) триэтиламина (ТЭА) в 50 мл сухого бензола прибавляли при встряхивании 1.3 г (5 ммоль) хлорангидрида **3** в 30 мл сухого бензола. Оставляли при комнатной температуре на 2 ч, затем кипятили 10 ч. По охлаждении к реакционной смеси прибавляли 3 мл 15%-ного раствора NaOH, встряхивали, отделяли слои, бензольный слой промывали водой до нейтральной реакции и сушили. Растворитель отгоняли и действием на эфирные растворы оснований эфирным раствором хлористого водорода получали соответствующие гидрохлориды, которые перекристаллизовывали из этанола.

Гидрохлорид 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-*N*-[2-(диэтиламино)этил]циклопентан-1-карбоксамида (6а). Выход 86%, т.пл. 144–145°C, R_f 0.50. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3262 (NH), 1662 (C=O).Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.24 т (6H, CH_3, *J* 7.2 Гц), 1.59–1.67 м (4H), 1.73–1.86 м (2H) и 2.52–2.59 м (2H, CH_2, C_5H_8), 2.91–3.03 м (6H, NCH_2), 3.45 к (2H, $NHC\underline{H}_2$, *J* 5.8 Гц), 4.17 с (4H, OCH_2CH_2O), 6.68 д (1H, *J* 8.9 Гц) и 6.80–6.84 м ($2H_{аром}$), 7.93 уш.т (1H, NH, *J* 5.8 Гц), 11.47 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 62.58; H 8.03; Cl 8.93; N 7.16. $C_{20}H_{30}N_2O_3\cdot HCl$. Вычислено, %: C 62.73; H 8.16; Cl 9.26; N 7.32.

Гидрохлорид 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-*N*-[3-(диэтиламино)пропил]циклопентан-1-карбоксамида (6б). Выход 88%, т.пл. 98–100°C, R_f 0.48. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3346 (NH), 1643 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.22 т (6H, CH_3, *J* 7.2 Гц), 1.58–1.67 м (4H), 1.70–1.82 м (4H) и 2.50–2.55 м (2H, CH_2, C_5H_8 и CCH_2C), 2.65–2.74 м (2H, $NC\underline{H}_2CH_2$), 2.94 к (4H, $NC\underline{H}_2CH_3$, *J* 7.2 Гц), 3.13 к (2H, $NHC\underline{H}_2$, *J* 5.8 Гц), 4.18 с (4H, OCH_2CH_2O), 6.69 д (1H, *J* 8.3 Гц) и 6.76–6.83 м ($2H_{аром}$), 7.51 уш.т (1H, NH, *J* 5.8 Гц), 11.48 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 63.37; H 8.21; Cl 9.0; N 6.93. $C_{21}H_{32}N_2O_3\cdot HCl$. Вычислено, %: C 63.54; H 8.38; Cl 8.93; N 7.06.

Гидрохлорид 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-*N*-[3-(диметиламино)пропил]циклопентан-1-карбоксамида (6в). Выход 83%, т.пл. 83–85°C, R_f 0.44. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3299 (NH), 1633 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.58–1.83 м (8H) и 2.51–2.55 м (2H, CH_2, C_5H_8 и CCH_2C), 2.61 с (6H, NCH_3), 2.66–2.74 м (2H, NCH_2), 3.13 к (2H, $NHC\underline{H}_2$, *J* 5.8 Гц), 4.18 с (4H, OCH_2CH_2O), 6.70 д (1H, *J* 8.1 Гц) и 6.78–6.83 м ($2H_{аром}$), 7.54 уш.т (1H, NH, *J* 5.8 Гц), 11.51 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 61.75; H 7.81; Cl 9.58; N 7.42. $C_{19}H_{28}N_2O_3\cdot HCl$. Вычислено, %: C 61.86; H 7.92; Cl 9.61; N 7.59.

Гидрохлорид 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-*N*-[3-(пиперидин-1-ил)пропил]-

циклопентан-1-карбоксамида (6г). Выход 79%, т.пл. 102–103°C, R_f 0.45. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3306 (NH), 1634 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.33–1.49 м (1H), 1.58–1.87 м (11H) и 2.51–2.58 м (2H, CH_2, C_5H_8 и β,β',γ-CH_2, $C_5H_{10}N$), 1.99–2.16 м (2H, CH_2, CCH_2C), 2.58-2.68 м (4H, α,α'-CH_2, $C_5H_{10}N$), 3.12 к (2H, NHC$\underline{H}_2$, *J* 5.8 Гц), 3.17–3.26 м (2H, NC$\underline{H}_2$), 4.18 с (4H, OCH_2CH_2O), 6.67–6.72 м (1H) и 6.79–6.83 м (2H$_{аром}$), 7.58 уш.т (1H, NH, *J* 5.8 Гц), 11.35 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 64.48; H 8.02; Cl 8.45; N 6.71. $C_{22}H_{32}N_2O_3$·HCl. Вычислено, %: C 64.61; H 8.13; Cl 8.67; N 6.85.

Гидрохлорид 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-*N*-(3-морфолинопропил)циклопентан-1-карбоксамида (6д). Выход 72%, т.пл.102–103°C, R_f 0.43. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3377 (NH), 1639 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.45–1.54 м (2H, CH_2, CCH_2C), 1.59–1.81 м (6H) и 2.35–2.47 м (2H, CH_2, C_5H_8), 2.15 т (2H, NCH_2, *J* 7.0 Гц), 2.21–2.30 м (4H, N(C$\underline{H}_2$CH$_2$)$_2$O), 3.04 тд (2H, NHC$\underline{H}_2$, *J* 7.0, 5.8 Гц), 3.48–3.56 м [4H, N(CH$_2$C$\underline{H}_2$)$_2$O], 4.16 с (4H, OCH_2CH_2O), 6.65-6.76 м (3H$_{аром}$), 6.82 уш.т (1H, NH, *J* 5.8 Гц), 11.39 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 61.17; H 7.48; Cl 8.51; N 6.65. $C_{21}H_{30}N_2O_4$·HCl. Вычислено, %: C 61.36; H 7.60; Cl 8.62; N 6.81.

Гидрохлориды аминоэфиров 1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопентан-1-карбоновой кислоты (7а–е) получали аналогично **6а–д** из 7 ммоль замещенного аминоспирта **5а–е**, 0.7 г (7 ммоль) триэтиламина (ТЭА) и 1.87 г (7 ммоль) хлорангидрида **3**.

Гидрохлорид 2-(диэтиламино)этил-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопентанкарбоксилата (7а). Выход 78%, т.пл. 131–132°C, R_f 0.51. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1725 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.22 т (6H, CH_3, *J* 7.2 Гц), 1.65–1.77 м (4H), 1.81–1.93 м (2H) и 2.48–2.56 м (2H, CH_2, C_5H_8), 2.85–2.98 м (4H, NC$\underline{H}_2$CH$_3$), 3.19–3.25 м (2H, NC$\underline{H}_2$CH$_2$), 4.17 с (4H, OCH_2CH_2O), 4.39–4.43 м (2H, OCH_2), 6.70–6.77 м (3H$_{аром}$), 12.20 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 62.37; H 7.53; Cl 9.03; N 3.48. $C_{20}H_{29}NO_4$·HCl. Вычислено, %: C 62.56; H 7.61; Cl 9.23; N 3.64.

Гидрохлорид 2-(диметиламино)этил-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопентанкарбоксилата (7б). Выход 72%, т.пл. 173–175°C, R_f 0.52. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1722 (C=O).Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.63–1.76 м (4H), 1.81–1.93 м (2H) и 2.52–2.58 м (2H, CH_2, C_5H_8), 2.60 с (6H, NCH_3), 3.23–3.29 м (2H, NCH_2), 4.18 с (4H, OCH_2CH_2O), 4.36–4.41 м (2H, OCH_2), 6.72 д (1H, *J* 9.0 Гц) и 6.76–6.80 м (2H$_{аром}$), 12.28 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 60.59; H 7.23; Cl 9.78; N 3.85. $C_{18}H_{25}NO_4$·HCl. Вычислено, %: C 60.76; H 7.36; Cl 9.96; N 3.93.

Гидрохлорид 1-(диметиламино)пропан-2-ил-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопентанкарбоксилата (7в). Выход 68%, т.пл. 165–167°C, R_f 0.52. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1727 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.20 д (3H, CHC$\underline{H}_3$, *J* 6.3 Гц), 1.60–1.94 м (6H) и 2.57–2.66 м (2H, CH_2, C_5H_8), 2.46 с (6H, NCH_3), 3.07–3.26 м (2H, NCH_2), 4.17 с (4H, OCH_2CH_2O), 5.12–5.23 м (2H, C$\underline{H}$CH$_3$), 6.69–6.80 м (3H$_{аром}$), 12.05 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 61.55; H 7.28; Cl 9.42; N 3.65. $C_{19}H_{27}NO_4$·HCl. Вычислено, %: C 61.69; H 7.35; Cl 9.58; N 3.78.

Гидрохлорид 2-(пирролидин-1-ил)этил-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопентанкарбоксилата (7г). Выход 72%, т.пл. 168–170°C, R_f 0.50. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1721 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.66–1.76 м (4H, β,β'-CH_2, C_4H_8N), 1.82–1.98 м (6H) и 2.51–2.59 м (2H, CH_2, C_5H_8), 2.61–2.72 м (2H, NCH_2), 3.26–3.37 м (4H, αα'-CH_2, C_4H_8N), 4.20 с (4H, OCH_2CH_2O), 4.35–4.40 м (2H, OCH_2), 6.73 д (1H, *J* 8.9 Гц) и 6.77–6.81 м (2H$_{аром}$), 12.28 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 62.75; H 7.22; Cl 9.23; N 3.58. $C_{20}H_{27}NO_4$·HCl. Вычислено, %: C 62.89; H 7.39; Cl 9.28; N 3.67.

Гидрохлорид 2-(пиперидин-1-ил)этил-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопентанкарбоксилата (7д). Выход 64%, т.пл. 162–163°C, R_f 0.48. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1723 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.21–1.38 м (1H), 1.61–2.10 м (11H), 2.47–2.55 м (4H, CH_2, C_5H_8, β,β',γ-CH_2, $C_5H_{10}N$ и NCH_2), 3.11–3.20 м (4H, α,α'-CH_2, $C_5H_{10}N$), 4.18 с (4H, OCH_2CH_2O), 4.41–4.46 м (2H, OCH_2), 6.71–6.79 м (3H$_{аром}$), 12.15 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 63.62; H 7.49; Cl 8.85; N 3.32. $C_{21}H_{29}NO_4$·HCl. Вычислено, %: C 63.70; H 7.64; Cl 8.96; N 3.54.

Гидрохлорид 2-морфолиноэтил-1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)циклопентанкарбоксилата (7е). Выход 62%, т.пл. 178–180°C, R_f 0.53. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1722 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.64–1.76 м (4H), 1.82–1.94 м (2H) и 2.52–2.58 м (2H, CH_2, C_5H_8), 2.67–2.81 м (2H, NCH_2), 2.99–3.16 м (3H) и 3.19–3.28 м [1H, N(C$\underline{H}_2$CH$_2$)$_2$O], 3.70–3.79 м (2H) и 3.89–4.01 м [2H, N(CH$_2$C$\underline{H}_2$)$_2$O], 4.22 с (4H, OCH_2CH_2O), 4.41–4.47 м (2H, OCH_2), 6.72–6.80 м (3H$_{аром}$), 12.87 уш.с (1H, HCl). Найдено, %: C 60.25; H 6.93; Cl 8.82; N 3.43.

$C_{20}H_{27}NO_5 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 60.37; H 7.09; Cl 8.91; N 3.52.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. Арм*. **2014**, *67*, 92.
2. Айрапетян Г.К., Акопян М.Г., Арустамян Ж.С., Маркарян Э.А. *ХГС*. **1993**, *29*, 677. [Airapetyan G.K., Akopyan M.G., Arustamyan Zh.S., Markaryan E.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, *29*, 578.] doi 10.1007/BF00534473
3. Kankanala J., Marchand Ch., Abdelmalak M., Aihara H., Pommier Y., Wang S.J. *Med. Chem.* **2016**, *59*, 2734. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01973
4. Davies S.G., Fletcher A.M., Frost A.B., Kennedi M.S., Roberts P.M., Thomson J.E. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 2139. doi 10.1016/j.tet.2016.03.008
5. Vogel H.G., Vogel W.H. *Psychotropic and neurotropic activity. In: Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, Ed. H.E. Vogel, Springer. Berlin and N.Y. **2008**, 569–874.
6. Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Л.: Медицина. **1961**, 152 с.

Synthesis and Anticonvulsant Activity of Aminoamides and Aminoesters on the Base of 1-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]-dioxyn-6-yl)cyclopentan-1-carboxylic Acid

Zh. S. Arustamyan[a], R. E. Margaryan[a], A. A. Aghekyan[a,] *, I. M. Nazaryan[a], A. G. Hakobyan[a], R. G. Paronikyan[a], and N. S. Minasyan[b]

[a] *A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA*

[b] *Molecule Structure Research Centre, The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA, 0014, Armenia, Yerevan, ul. Azatutyan 26*

**e-mail: aaghekyan@mail.ru*

Received May 11, 2018; revised March 6, 2019; accepted March 15, 2019

The reaction of alkaline hydrolysis of 1-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)cyclopentanecarbonitrile has been investigated. By interaction of chloride of the obtained acid with *N*,*N*-dialkylaminoalkyl- and heterylalkylamines, also with *N*,*N*-dialkylaminoalkyl- and heterylalkylalcohols, series of different new derivatives of aminoamides and aminoesters in the field of cyclopentan substituted 1,4-benzodioxane have been synthesized. The anticonvulsant activity of hydrochlorides of the synthesized compounds has been investigated.

Keywords: 1-(2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)cyclopentanecarboxylic acid, aminoalkylamine, aminoalkyl-alcohol, 1,4-benzodioxan, aminoamide, aminoester