

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 4-ФТОРФЕНИЛЦИКЛОГЕКСИЛ- (ТЕТРАГИДРОПИРАНИЛ)МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛОКСИПРОПАНОЛАМИНОВ

© 2023 г. А. А. Агекян^а*, Г. Г. Мкрян^а, Г. С. Меликян^б, Г. А. Паносян^а,
А. С. Цатинян^а, А. С. Григорян^а, Г. В. Гаспарян^а

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

^б Ереванский государственный университет, Армения, 0025 Ереван, ул. А. Манукяна, 1
*e-mail: aaghekyan@mail.ru

Поступила в редакцию 20.04.2022 г.

После доработки 19.05. 2022 г.

Принята к публикации 20.05.2022 г.

Алкилированием нитрила 4-фторфенилуксусной кислоты дибромпентаном и 2,2-дихлордиэтиловым эфиром получены соответствующие нитрилы, восстановлением которых алюмогидридом лития выделены [1-(4-фторфенил)циклогексил]- и [4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метиламины. Реакцией последних с замещенными в ароматическом кольце арилоксиметилоксиранами синтезированы новые арилоксипропаноламины. Некоторые из них действием формалина переведены в 3,5-дизамещенные оксазолидины.

Ключевые слова: нитрил 4-фторфенилуксусной кислоты, дибромпентан, 2,2-дихлордиэтиловый эфир, арилоксиметилоксиран, арилоксипропаноламин, оксазолидин

DOI: 10.31857/S0514749223050026, **EDN:** DQGANF

ВВЕДЕНИЕ

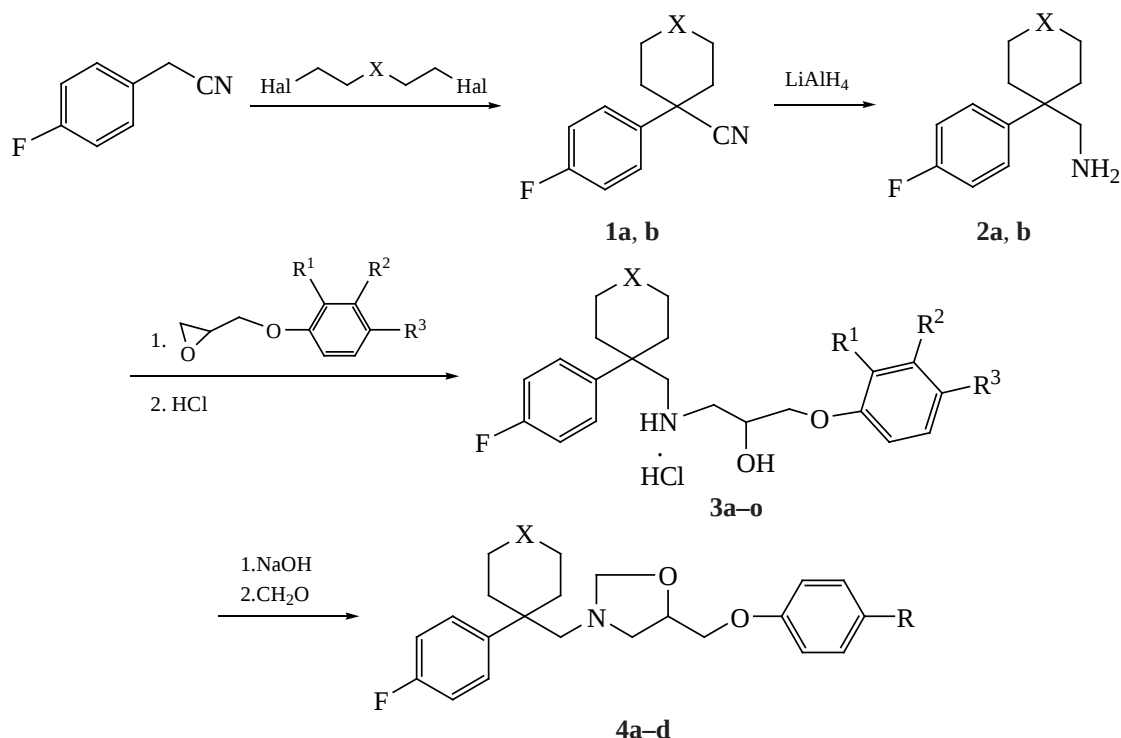
Аминоспирты имеют большое практическое значение и представляют значительный интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений. Структурные фрагменты аминоспиртов входят в состав широкого ряда встречающихся в природе молекул и синтетических лекарственных средств, проявляющих спазмолитические, седативные, местноанестезирующие, анальгетические, антигипергликемические, антиаритмические и др. свойства [1–3]. Продукты аминолитиза глицидиловых производных широко применяются в медицине при лечении глазных заболеваний, а также различных постнаркотических синдромов, они являются ингибиторами ВИЧ-протеазы и обладают фунгицидной активностью [4–6]. Поэтому интерес к синтезу соединений, содержащих ами-

носпиртовый фрагмент, не ослабевает и остается в центре внимания исследователей [7, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами был описан синтез аминопропанолов, содержащих фенил- и *n*-толилциклопентановые(тетрагидропирановые) фрагменты, которые обладали сильновыраженной симпатолитической и антиаритмической активностью [9, 10]. В продолжение этих исследований и в плане поиска новых биологически активных соединений в настоящей статье описан синтез арилоксипропаноламинов, в бензольном кольце аминных компонентов которых обязательно присутствует атом фтора, наличие которого часто определяет высокую биологическую активность соединений [11, 12].

Схема 1



Hal = Cl, Br; **1, 2**, X = CH₂ (**a**); X = O (**b**); **3**, X = CH₂: R¹ = R² = R³ = H (**a**); R¹ = R² = H, R³ = CH₃ (**b**); R¹ = R² = H, R³ = OCH₃ (**c**); R¹ = R² = H, R³ = Cl (**d**); R¹ = R² = H, R³ = F (**e**); R¹ = R² = Cl, R³ = H (**f**); X = O: R¹ = R² = R³ = H (**g**); R¹ = R² = H, R³ = CH₂ (**h**); R¹ = R² = H, R³ = OCH₃ (**i**); R¹ = R² = H, R³ = Cl (**j**); R¹ = R² = H, R³ = F (**k**); R¹ = R² = Cl, R³ = H (**l**); R¹ = CH₃, R² = R³ = H (**m**); R¹ = OCH₃, R² = R³ = H (**n**); R¹ = Cl, R² = R³ = H (**o**); **4**, X = CH₂: R = H (**a**); CH₃ (**b**); X = O: R = H (**c**); CH₃ (**d**).

В качестве ключевого продукта нами использован 4-фторфенилацетонитрил. В литературе описаны методы синтеза нитрилов 1-(4-фторфенил)-циклогексан- и 4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновых кислот **1a, b** реакцией 4-фторфенилацетонитрила с дибромпентаном и 2,2-дибромдиэтиловым эфиром с применением гидрида натрия в минеральном масле и последующей очисткой на колонке. Амины **2a, b** были выделены восстановлением нитрилов в этаноле в присутствии катализатора Ni/Re в автоклаве [13, 14]. Нами нитрилы **1a, b** получены с 67–70% выходами при проведении конденсации 4-фторфенилацетонитрила с 1,4-дибромпентаном и 2,2-дихлордиэтиловым эфиром в среде ДМФА в присутствии едкого натра и очищены перегонкой. Восстановление вышеуказанных нитрилов проведено алюмогидридом лития, и амины **2a, b** получены с высокими выходами. Взаимодействием последних с различными замещенными по бензольному кольцу арилоксиметилоксиранами синтезированы целевые

арилоксипропаноламины, охарактеризованные в виде гидрохлоридов **3a–o**.

Соединения, содержащие аминопропанольный фрагмент, могут служить исходными в синтезе такой гетероциклической системы как оксазолидин. С этой целью гидрохлориды **3a, b** и **3g, h** действием 20% водного раствора NaOH переведены в основания, и их реакцией с формалином получены соответствующие оксазолидины **4a–d**. В ИК спектрах последних отсутствуют полосы поглощения, характерные для NH и OH групп, а в спектре ЯМР ¹H присутствуют сигналы двух протонов, соответствующие протонам группы OCH₂N в области 3.81–3.83 и 3.90–3.93 м.д. (схема 1).

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

В опытах на изолированном семявыносящем протоке крысы изучено действие солей синтези-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 5 2023

рованных соединений на сердечно-сосудистую систему по [15], в качестве контроля использованы бетанидин и пропранолол. Соединения испытывались в конечной концентрации 0.05 мкмоль/мл. Исследования показали, что соединения **3l**, **3m** и **3o** вызывают блокаду симпатических окончаний в ответ на нервный импульс и проявляют сильное и длительное симпатолитическое действие на 10 (84–96%) и на 60 (66–89%) мин, а также сильное кратковременное адренолитическое действие на 10 (78–86%) мин. Остальные соединения обладают кратковременным симпатолитическим и адренолитическим действием.

Изучено также влияние соединений на активность фермента моноаминоксидазы (МАО) в условиях *in vitro* [16]. В качестве контроля использован ингибитор МАО – индопан. За 100% принята интенсивность деаминарования серотонина в контрольных пробах. Исследования показали, что соединения **3e**, **3m** и **4d** в концентрации 1 мкмоль/мл угнетают деаминарование серотонина на 62, 76 и 72% соответственно, а соединение **4b** – на 90%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры 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 МГц, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на микронагревательном столике «Воëtius» (Германия). ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, подвижная фаза для гидрохлоридов **3a–o** – бутанол–уксусная кислота–вода (10:1:3), для оксазолидинов **4a–d** – бензол–ацетон, 3:1. проявитель – пары иода. Все использованные реактивы соответствуют стандарту «хч».

Нитрил 1-(4-фторфенил)циклогексанкарбоновой кислоты (1a). К раствору 27.0 г (0.2 моль) 4-фторбензилцианида в 150 мл абс. диметилформамида при перемешивании прибавляли 16 г (0.6 моль) порошкообразного NaOH, через 0.5 ч прибавляли 46.0 г (0.2 моль) дибромпентана с такой скоростью, чтобы температура поднималась не выше 55–60°C и перемешивали при этой температуре 4 ч. По охлаждении к смеси прибавляли 100 мл бензола и 200 мл воды, органический слой отделяли, водный экстрагировали 2 раза бензолом.

Объединенные бензольные экстракты промывали водой, сушили MgSO_4 , отгоняли растворитель и остаток перегоняли в вакууме. Выход 27.2 г (67.2%), т.кип. 130–135°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.51 (бензол–эфир, 10:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25–1.33 м (1H), 1.75–1.91 м (7H) и 2.15–2.19 м (2H, C_6H_{10}), 7.08–7.15 м (2H) и 7.41–7.48 м (2H, C_6H_4). Найдено, %: C 77.12; H 6.87; N 6.77. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}$. Вычислено, %: C 76.82; H 6.94; N 6.89.

Нитрил 4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (1b). Получен аналогично нитрилу **1a** из 27.0 г (0.2 моль) 4-фторбензилцианида и 28.6 г (0.2 моль) дихлордиэтилового эфира. Выход 29.0 г (70.7%), т.кип. 145–149°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.53 (бензол–эфир, 10:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.96–2.15 м [4H, $\text{C}(\text{CH}_2)_2$], 3.38–3.48 м (2H) и 3.70–3.80 м [2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 7.16–7.21 м (2H) и 7.32–7.37 м (2H, C_6H_4). Найдено, %: C 70.45; H 5.78; N 6.71. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FN}$. Вычислено, %: C 70.23; H 5.89; N 6.82.

[1-(4-Фторфенил)циклогексил]метиламин (2a). К суспензии 5.3 г (0.14 моль) алюмогидрида лития в 150 мл абс. эфира прибавляли 14.2 г (0.07 моль) нитрила **1a** в 100 мл бензола и реакционную смесь кипятили 18 ч. Комплекс разлагали водой, отфильтровывали, фильтрат сушили, отгоняли растворитель и остаток перегоняли. Выход 10.2 г (70.3%), т.кип. 120–125°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.48 (бензол–ацетон, 1:2, пары NH_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.68 уш.с (2H, NH_2), 1.23–1.41 м (3H), 1.45–1.59 м (5H) и 2.02–2.12 м (2H, C_6H_{10}), 2.56 с (2H, CH_2), 6.95–7.04 м (2H) и 7.25–7.32 м (2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.5 (2 CH_2), 26.1 (CH_2), 33.1 (2 CH_2), 42.6, 54.1 (NCH_2), 114.2 д (2C, $J_{\text{C,F}}$ 20.5 Гц), 128.2 д (2C, $J_{\text{C,F}}$ 7.5 Гц), 140.2 д ($J_{\text{C,F}}$ 3.5 Гц), 160.1 д ($J_{\text{C,F}}$ 243.7 Гц). Найдено, %: C 75.61; H 8.64; N 6.59. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FN}$. Вычислено, %: C 75.33; H 8.75; N 6.76.

[4-(4-Фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метиламин (2b). Получен аналогично амину **2a** из 14.4 г (0.07 моль) нитрила **1b**. Выход 10.6 г (71.6%), т.кип. 132–137°C (2 мм рт.ст.), R_f 0.50 (бензол–ацетон, 1:2, пары NH_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.47 уш.с (2H, NH_2), 1.80 д.д.д (2H, CH_2 , J 13.8, 8.9, 3.8 Гц), 1.99–2.07 м (2H, CH_2), 2.68 с (2H, NCH_2), 3.41 д.д.д (2H, OCH_2 , J 11.5, 8.9, 2.9 Гц),

3.66 д.д.д (2H, OCH₂, *J* 11.5, 5.5, 3.8 Гц), 6.98–7.07 м (2H) и 7.24–7.31 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 33.2 (2CH₂), 40.6, 52.8 (NCH₂), 63.1 [2C, O(CH₂)₂], 114.4 д (2C, *J*_{C,F} 20.6 Гц), 128.3 д (2C, *J*_{C,F} 7.5 Гц), 139.7 д (*J*_{C,F} 3.2 Гц), 160.3 д (*J*_{C,F} 244.1 Гц). Найдено, %: С 68.64; Н 7.85; N 6.82. C₁₂H₁₆FNO. Вычислено, %: С 68.88; Н 7.71; N 6.69.

Общая методика получения гидрохлоридов 3а–о. Смесь 2.0 г (9.7 ммоль) амина **2а** или 2.1 г (10 ммоль) амина **2б**, 11 ммоль замещенного арил-оксиметилоксирана и 2–3 капли воды в 30 мл изопропилового спирта кипятили 20 ч. Отгоняли растворитель досуха, остаток растворяли в 30 мл абс. эфира и действием эфирного раствора хлористого водорода получали гидрохлориды, которые отфильтровывали, промывали эфиром и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

Гидрохлорид 1-фенокси-3-([1-(4-фторфенил)циклогексил]метил}амино)пропан-2-ола (3а). Получен из амина **2а** и 1.65 г 2-(феноксиметил)оксирана. Выход 2.3 г (60.5%), т.пл. 126°C, *R*_f 0.49. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.25–1.68 м (6H), 1.76–1.89 м (2H) и 2.25–2.39 м (2H, C₆H₁₀), 2.76–2.88 м (1H) и 2.95–3.04 м (1H, CH₂), 3.05–3.19 м (2H, CH₂), 3.81 д.д (1H, CH₂, *J* 9.8, 6.1 Гц) и 3.93 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.8, 4.8 Гц), 4.22–4.32 м (1H, CH), 5.76 уш.с (ОН), 6.83–6.91 м (3H, *o*- и *n*-H C₆H₅), 7.05–7.13 м (2H, C₆H₄), 7.18–7.26 м (2H, *m*-H C₆H₅), 7.46–7.53 м (2H, C₆H₄), 8.52 уш.с (1H) и 8.74 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.2 (2CH₂), 25.3 (CH₂), 33.1 (2CH₂), 40.4, 51.9 (NCH₂), 58.7 (NCH₂), 64.1 (CH), 69.3 (OCH₂), 114.0 (2C), 115.0 д (2C, *J*_{C,F} 20.6 Гц), 120.2, 128.7, 128.9, 129.0 д (2C, *J*_{C,F} 7.8 Гц), 137.0 д (*J*_{C,F} 3.1 Гц), 157.9, 160.8 д (*J*_{C,F} 245.4 Гц). Найдено, %: С 67.35; Н 7.30; Cl 9.14; N 3.41. C₂₂H₂₈FNO₂·HCl. Вычислено, %: С 67.08; Н 7.42; Cl 9.03; N 3.56.

Гидрохлорид 1-(*n*-толилокси)-3-([1-(4-фторфенил)циклогексил]метил}амино)пропан-2-ола (3б). Получен из амина **2а** и 1.8 г 2-[(*n*-толилокси)метил]оксирана. Выход 2.5 г (63%), т.пл. 99–101°C, *R*_f 0.52. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.25–1.68 м (6H), 1.75–1.88 м (2H) и 2.24–2.38 м (2H, C₆H₁₀), 2.26 с (3H, CH₃), 2.75–3.01 м (2H, CH₂), 3.04–3.19 м (2H, CH₂), 3.75 д.д (1H, *J* 9.8, 6.2 Гц) и 3.89 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.8, 4.8 Гц), 4.24 уш.с (1H, CH), 5.76 уш.с (ОН), 6.71–6.76 м (2H) и 6.98–7.03

м (2H, C₆H₄Me), 7.04–7.13 м (2H) и 7.46–7.53 м (2H, C₆H₄F), 8.48 уш.с (1H) и 8.70 уш.с (1H, NH, HCl). Найдено, %: С 67.44; Н 7.51; Cl 8.78; N 3.57. C₂₃H₃₀FNO₂·HCl. Вычислено, %: С 67.72; Н 7.66; Cl 8.69; N 3.43.

Гидрохлорид 1-(4-метоксифенокси)-3-([1-(4-фторфенил)циклогексил]метил}амино)пропан-2-ола (3с). Получен из амина **2а** и 2.0 г 2-[(4-метоксифенокси)метил]оксирана. Выход 2.6 г (65%), т.пл. 149–151°C, *R*_f 0.54. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.27–1.67 м (6H), 1.76–1.88 м (2H) и 2.25–2.39 м (2H, C₆H₁₀), 2.74–2.87 м (1H) и 2.91–3.03 м (1H, CH₂), 3.05–3.17 м (2H, CH₂), 3.72 с (3H, CH₃), 3.74 д.д (1H, *J* 9.8, 6.2 Гц) и 3.87 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.8, 4.8 Гц), 4.18–4.27 м (1H, CH), 5.72 уш.с (ОН), 6.72–6.81 м (4H, C₆H₄OMe), 7.05–7.13 м (2H) и 7.46–7.53 м (2H, C₆H₄F), 8.50 уш.с (1H) и 8.72 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.2 (2CH₂), 25.3 (CH₂), 33.2 (2CH₂), 40.2, 51.9 (NCH₂), 54.3 (CH₃), 58.7 (NCH₂), 64.1 (CH), 70.1 (OCH₂), 113.9 (2C), 115.1 (2C), 115.0 д (2C, *J*_{C,F} 21.0 Гц), 129.1 д (2C, *J*_{C,F} 7.8 Гц), 137.0 д (*J*_{C,F} 3.1 Гц), 152.0, 153.2, 160.8 д (*J*_{C,F} 245.4 Гц). Найдено, %: С 65.44; Н 7.16; Cl 8.41; N 3.19. C₂₃H₃₀FNO₃·HCl. Вычислено, %: С 65.16; Н 7.37; Cl 8.36; N 3.30.

Гидрохлорид 1-([1-(4-фторфенил)циклогексил]метил}амино)-3-(4-хлорфенокси)пропан-2-ола (3д). Получен из амина **2а** и 2.0 г 2-[(4-хлорфенокси)метил]оксирана. Выход 2.9 г (70%), т.пл. 127–128°C, *R*_f 0.50. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.25–1.67 м (6H), 1.77–1.88 м (2H) и 2.25–2.38 м (2H, C₆H₁₀), 2.75–3.02 м (2H, CH₂), 3.04–3.19 м (2H, CH₂), 3.82 д.д (1H, *J* 9.9, 5.8 Гц) и 3.92 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.9, 4.9 Гц), 4.21–4.31 м (1H, CH), 5.77 уш.с (ОН), 6.85–6.90 м (2H) и 7.17–7.22 м (2H, C₆H₄Cl), 7.04–7.13 м (2H) и 7.46–7.53 м (2H, C₆H₄F), 8.52 уш.с (1H) и 8.72 уш.с (1H, NH, HCl). Найдено, %: С 61.42; Н 6.78; Cl 16.37; N 3.35. C₂₂H₂₇ClFNO₂·HCl. Вычислено, %: С 61.68; Н 6.59; Cl 16.55; N 3.27.

Гидрохлорид 1-([1-(4-фторфенил)циклогексил]метил}амино)-3-(4-фторфенокси)пропан-2-ола (3е). Получен из амина **2а** и 1.85 г 2-[(4-фторфенокси)метил]оксирана. Выход 2.5 г (63%), т.пл. 135–136°C, *R*_f 0.51. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.25–1.67 м (6H), 1.76–1.88 м (2H) и 2.25–2.38 м (2H, C₆H₁₀), 2.75–2.88 м (1H) и 2.90–3.03 м (1H, CH₂), 3.04–3.19 м (2H, CH₂), 3.79 д.д (1H, *J* 9.8, 5.9 Гц) и

3.90 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.8, 4.8 Гц), 4.20–4.30 м (1H, CH), 5.77 уш.с (OH), 6.83–6.90 м (2H) и 6.92–7.00 м (2H, OC₆H₄F), 7.04–7.12 м (2H) и 7.46–7.53 м (2H, C₆H₄F), 8.48 уш.с (1H) и 8.71 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21.2 (2CH₂), 25.3 (CH₂), 33.1 (CH₂), 33.2 (CH₂), 40.4, 51.8 (NCH₂), 58.7 (NCH₂), 64.2 (CH), 70.1 (OCH₂), 115.0 д (2C, *J*_{C,F} 20.7 Гц), 115.1 д (2C, *J*_{C,F} 22.5 Гц), 115.3 д (2C, *J*_{C,F} 8.0 Гц), 129.1 д (2C, *J*_{C,F} 7.7 Гц), 137.0 д (*J*_{C,F} 3.0 Гц), 154.2 д (*J*_{C,F} 2.2 Гц), 156.5 д (*J*_{C,F} 238.6 Гц), 160.8 д (*J*_{C,F} 245.4 Гц). Найдено, %: С 64.38; Н 6.69; Cl 8.78; N 3.29. C₂₂H₂₇F₂NO₂·HCl. Вычислено, %: С 64.15; Н 6.85; Cl 8.61; N 3.40.

Гидрохлорид 1-(2,3-дихлорфенокси)-3-([1-(4-фторфенил)циклогексил]метил}амино)пропан-2-ола (3f). Получен из амина **2a** и 2.4 г 2-[(2,3-дихлорфенокси)метил]оксирана. Выход 2.7 г (60%), т.пл. 148–149°C, *R*_f 0.49. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.24–1.68 м (6H), 1.76–1.88 м (2H) и 2.24–2.37 м (2H, C₆H₁₀), 2.81–2.95 м (1H) и 2.99–3.19 м [3H, N(CH₂)₂], 3.96 д.д (1H, *J* 9.9, 5.8 Гц) и 4.06 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.9, 4.6 Гц), 4.27–4.37 м (1H, CH), 5.77 уш.с (OH), 7.03–7.09 м (2H) и 7.21 т (1H, C₆H₃, *J* 8.2 Гц), 7.05–7.13 м (2H) и 7.46–7.53 м (2H, C₆H₄F), 8.50 уш.с (1H) и 8.69 уш.с (1H, NH, HCl). Найдено, %: С 57.34; Н 5.69; Cl 22.77; N 3.19. C₂₂H₂₆Cl₂FNO₂·HCl. Вычислено, %: С 57.09; Н 5.88; Cl 22.98; N 3.03.

Гидрохлорид 1-фенокси-3-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)пропан-2-ола (3g). Получен из амина **2b** и 1.65 г 2-(феноксиметил)оксирана. Выход 2.3 г (58%), т.пл. 177–179°C, *R*_f 0.48. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.05–2.14 м (2H) и 2.22–2.38 м (2H, CH₂), 2.78–3.06 м (2H) и 3.19–3.36 м (2H, NCH₂), 3.37–3.49 м (2H) и 3.70–3.79 м [2H, O(CH₂)₂], 3.81 д.д (1H, *J* 9.8, 6.1 Гц) и 3.93 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.8, 4.8 Гц), 4.23–4.32 м (1H, CH), 5.74 уш.с (OH), 6.83–6.91 м (3H, *o*- и *n*-H, C₆H₅), 7.08–7.16 м (2H, C₆H₄), 7.19–7.26 м (2H, *m*-H C₆H₅), 7.48–7.55 м (2H, C₆H₄), 8.59 уш.с (1H) и 8.74 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 33.4 (CH₂), 33.6 (CH₂), 38.5, 51.7 (NCH₂), 57.4 (NCH₂), 62.6 (2C, OCH₂), 64.1 (CH), 69.4 (OCH₂), 114.1, 114.9, 115.1 д (2C, *J*_{C,F} 20.5 Гц), 120.1, 128.8, 128.9, 129.2 д (2C, *J*_{C,F} 7.5 Гц), 136.3 д (*J*_{C,F} 3.5 Гц), 157.9, 161.0 д (*J*_{C,F} 243.5 Гц). Найдено, %: С 67.35; Н 7.30; Cl Найдено, %: С 63.94; Н 6.68; Cl 8.75; N

3.67. C₂₁H₂₆FNO₃·HCl. Вычислено, %: С 63.71; Н 6.87; Cl 8.96; N 3.54.

Гидрохлорид 1-(*n*-толилокси)-3-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)пропан-2-ола (3h). Получен из амина **2b** и 1.8 г 2-[(*n*-толилокси)метил]оксирана. Выход 2.6 г (63%), т.пл. 197–198°C, *R*_f 0.50. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.01–2.13 м (2H) и 2.22–2.37 м (2H, CH₂), 2.26 с (3H, CH₃), 2.77–3.06 м (2H) и 3.18–3.35 м (2H, NCH₂), 3.37–3.49 м (2H) и 3.69–3.78 м [2H, O(CH₂)₂], 3.76 д.д (1H, *J* 9.8, 6.2 Гц) и 3.89 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.8, 4.8 Гц), 4.20–4.30 м (1H, CH), 5.71 уш.с (OH), 6.71–6.77 м (2H) и 6.98–7.04 м (2H, C₆H₄Me), 7.08–7.16 м (2H) и 7.47–7.56 м (2H, C₆H₄F), 8.58 уш.с (1H) и 8.73 уш.с (1H, NH, HCl). Найдено, %: С 64.24; Н 7.25; Cl 8.51; N 3.56. C₂₂H₂₈FNO₃·HCl. Вычислено, %: С 64.46; Н 7.13; Cl 8.65; N 3.42.

Гидрохлорид 1-(4-метоксифенокси)-3-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)пропан-2-ола (3i). Получен из амина **2b** и 2.0 г 2-[(4-метоксифенокси)метил]оксирана. Выход 2.8 г (65.6%), т.пл. 189–191°C, *R*_f 0.52. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.01–2.14 м (2H) и 2.22–2.37 м (2H, CH₂), 2.76–3.06 м (2H) и 3.19–3.35 м (2H, NCH₂), 3.38–3.48 м (2H) и 3.68–3.79 м [2H, O(CH₂)₂], 3.72 с (3H, CH₃), 3.75 д.д (1H, *J* 9.7, 6.2 Гц) и 3.87 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.7, 4.7 Гц), 4.19–4.29 м (1H, CH), 5.70 уш.с (OH), 6.73–6.82 м (4H, C₆H₄OMe), 7.08–7.16 м (2H) и 7.47–7.56 м (2H, C₆H₄F), 8.57 уш.с (1H) и 8.72 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 33.5, 33.7, 38.4, 51.8, 54.8, 57.3, 62.6 (2C), 64.2, 70.1, 114.0 (2C), 115.1 (2C), 115.2 д (2C, *J*_{C,F} 21.0 Гц), 129.2 д (2C, *J*_{C,F} 7.9 Гц), 136.3 д (*J*_{C,F} 3.4 Гц), 152.0, 153.4, 161.0 д (*J*_{C,F} 245.4 Гц). Найдено, %: С 62.31; Н 6.72; Cl 8.45; N 3.16. C₂₂H₂₈FNO₄·HCl. Вычислено, %: С 62.04; Н 6.86; Cl 8.32; N 3.29.

Гидрохлорид 1-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)-3-(4-хлорфенокси)пропан-2-ола (3j). Получен из амина **2b** и 2.0 г 2-[(4-хлорфенокси)метил]оксирана. Выход 2.9 г (67.2%), т.пл. 214–215°C, *R*_f 0.54. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.00–2.14 м (2H) и 2.22–2.37 м (2H, CH₂), 2.76–3.06 м (2H) и 3.19–3.36 м (2H, NCH₂), 3.36–3.49 м (2H) и 3.69–3.79 м [2H, O(CH₂)₂], 3.83 д.д (1H, *J* 9.9, 5.8 Гц) и 3.91 д.д (1H, OCH₂, *J* 9.9, 4.8 Гц), 4.22–4.32 м (1H, CH), 5.75 уш.с (OH), 6.85–

6.91 м (2H) и 7.18–7.24 м (2H, C₆H₄Cl), 7.08–7.16 м (2H) и 7.47–7.56 м (2H, C₆H₄F), 8.58 уш.с (1H) и 8.75 уш.с (1H, NH, HCl). Найдено, %: С 58.34; Н 6.21; Cl 16.35; N 3.36. C₂₁H₂₅ClFNO₃·HCl. Вычислено, %: С 58.61; Н 6.09; Cl 16.48; N 3.25.

Гидрохлорид 1-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)-3-(4-фторфенокси)пропан-2-ола (3k). Получен из амина **2b** и 1.85 г 2-[(4-фторфенокси)метил]оксирана. Выход 2.7 г (65%), т.пл. 198–200°C, R_f 0.53. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.01–2.14 м (2H) и 2.22–2.37 м (2H, CH₂), 2.77–3.05 м (2H) и 3.19–3.36 м (2H, NCH₂), 3.37–3.48 м (2H) и 3.70–3.78 м [2H, O(CH₂)₂], 3.80 д.д (1H, J 9.9, 5.9 Гц) и 3.90 д.д (1H, OCH₂, J 9.9, 4.9 Гц), 4.21–4.30 м (1H, CH), 5.74 уш.с (OH), 6.84–6.90 м (2H) и 6.92–7.01 м (2H, OC₆H₄F), 7.08–7.16 м (2H) и 7.48–7.55 м (2H, C₆H₄F), 8.57 уш.с (1H) и 8.73 уш.с (1H, NH, HCl). Найдено, %: С 61.26; Н 6.20; Cl 8.73; N 3.25. C₂₁H₂₅F₂NO₃·HCl. Вычислено, %: С 60.94; Н 6.33; Cl 8.57; N 3.38.

Гидрохлорид 1-(2,3-дихлорфенокси)-3-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)пропан-2-ола (3l). Получен из амина **2b** и 2.4 г 2-[(2,3-ди-хлорфенокси)метил]оксирана. Выход 2.7 г (58%), т.пл. 148–149°C, R_f 0.49. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.02–2.14 м (2H) и 2.23–2.37 м (2H, CH₂), 2.86–3.12 м (2H) и 3.22–3.36 м (2H, NCH₂), 3.38–3.48 м (2H) и 3.71–3.80 м [2H, O(CH₂)₂], 3.97 д.д (1H, J 10.0, 5.8 Гц) и 4.06 д.д (1H, OCH₂, J 10.0, 4.6 Гц), 4.31–4.40 м (1H, CH), 5.86 уш.с (OH), 7.03–7.09 м (2H) и 7.21 т (1H, C₆H₃, J 8.2 Гц), 7.08–7.16 м (2H) и 7.49–7.56 м (2H, C₆H₄F), 8.62 уш.с (1H) и 8.72 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 33.4, 33.7, 38.5, 51.6, 57.4, 62.6 (2C), 64.0, 70.9, 111.8, 115.2 д (2C, J_{C,F} 20.8 Гц), 120.7, 121.8, 127.4, 129.2 д (2C, J_{C,F} 7.9 Гц), 132.5, 136.3 д (J_{C,F} 3.0 Гц), 155.0, 161.0 д (J_{C,F} 246.0 Гц). Найдено, %: С 54.45; Н 5.31; Cl 22.68; N 3.17. C₂₁H₂₄Cl₂FNO₃·HCl. Вычислено, %: С 54.27; Н 5.42; Cl 22.88; N 3.01.

Гидрохлорид 1-(о-толилокси)-3-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)пропан-2-ола (3m). Получен из амина **2b** и 1.8 г 2-[(о-толилокси)метил]оксирана. Выход 2.5 г (60.8%), т.пл. 147–149°C, R_f 0.52. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.01–2.15 м (2H) и 2.21–2.38 м (2H, CH₂), 2.17 с (CH₃), 2.80–3.12 м (2H) и 3.20–3.35 м (2H, NCH₂), 3.37–3.50 м (2H) и 3.71–3.79 м [2H, O(CH₂)₂], 3.82

д.д (1H, J 9.8, 6.2 Гц) и 3.94 д.д (1H, OCH₂, J 9.8, 4.7 Гц), 4.26–4.35 м (1H, CH), 5.73 уш.с (OH), 6.74–6.83 м (2H), 7.02–7.16 м (4H) и 7.48–7.56 м (2H, C₆H₄), 8.58 уш.с (1H) и 8.78 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.8, 33.5, 33.7, 38.5, 51.8, 57.4, 62.6 (2C), 64.3, 69.5, 110.8, 115.2 д (2C, J_{C,F} 20.8 Гц), 120.0, 125.7, 126.3, 129.2 д (2C, J_{C,F} 7.8 Гц), 129.9, 136.3 д (J_{C,F} 3.2 Гц), 156.0, 161.0 д (J_{C,F} 245.5 Гц). Найдено, %: С 64.31; Н 7.27; Cl 8.45; N 3.56. C₂₂H₂₈FNO₃·HCl. Вычислено, %: С 64.46; Н 7.13; Cl 8.65; N 3.42.

Гидрохлорид 1-(2-метоксифенокси)-3-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)пропан-2-ола (3n). Получен из амина **2b** и 2.0 г 2-[(2-метоксифенокси)метил]оксирана. Выход 2.5 г (58.5%), т.пл. 145–146°C, R_f 0.53. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.01–2.14 м (2H) и 2.22–2.37 м (2H, CH₂), 2.82–2.99 (1H), 3.04–3.14 м (1H) и 3.21–3.36 м (2H, NCH₂), 3.37–3.49 м (2H) и 3.70–3.80 м [2H, O(CH₂)₂], 3.79 с (OCH₃), 3.79 д.д (1H, J 9.8, 6.2 Гц) и 3.93 д.д (1H, OCH₂, J 9.8, 4.7 Гц), 4.22–4.32 м (1H, CH), 5.71 уш.с (OH), 6.79–6.92 м (4H, C₆H₄OMe), 7.05–7.14 м (2H) и 7.47–7.55 м (2H, C₆H₄F), 8.60 уш.с (1H) и 8.69 уш.с (1H, NH, HCl). Найдено, %: С 62.31; Н 6.72; Cl 8.45; N 3.16. C₂₂H₂₈FNO₄·HCl. Вычислено, %: С 62.04; Н 6.86; Cl 8.32; N 3.29.

Гидрохлорид 1-([4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}амино)-3-(2-хлорфенокси)пропан-2-ола (3o). Получен из амина **2b** и 2.0 г 2-[(2-хлорфенокси)метил]оксирана. Выход 2.6 г (60.2%), т.пл. 165–166°C, R_f 0.51. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.01–2.14 м (2H) и 2.23–2.38 м (2H, CH₂), 2.83–3.13 м (2H) и 3.22–3.36 м (2H, NCH₂), 3.38–3.48 м (2H) и 3.70–3.80 м [2H, O(CH₂)₂], 3.92 д.д (1H, J 9.9, 6.0 Гц) и 4.04 д.д (1H, OCH₂, J 9.9, 4.6 Гц), 4.29–4.39 м (1H, CH), 5.83 уш.с (OH), 6.84–6.92 м (1H), 7.04–7.08 м (1H), 7.19–7.25 м (1H) и 7.28–7.32 м (1H, C₆H₄Cl), 7.08–7.15 м (2H) и 7.48–7.56 м (2H, C₆H₄F), 8.61 уш.с (1H) и 8.73 уш.с (1H, NH, HCl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 33.4, 33.7, 38.5, 51.7, 57.4, 62.6 (2C), 64.1, 70.4, 113.7, 115.2 д (2C, J_{C,F} 21.0 Гц), 121.1, 121.8, 127.5, 129.2, 129.3 д (2C, J_{C,F} 8.0), 136.2 д (J_{C,F} 3.0 Гц), 153.5, 161.0 д (J_{C,F} 245.3 Гц). Найдено, %: С 58.42; Н 6.19; Cl 16.59 N 3.14. C₂₁H₂₅ClFNO₃·HCl. Вычислено, %: С 58.61; Н 6.09; Cl 16.48; N 3.25.

Общая методика получения оксазолидинов 4a–d. Смесь 0.005 моль основания аминопропанола, полученного из гидрохлоридов **3a**, **b** и **3g**, **h** и 5 мл 23% формалина в 20 мл этанола кипятили 24 ч. Отгоняли спирт, экстрагировали бензолом (2×30 мл), бензольный раствор сушили, отгоняли растворитель и остаток перекристаллизовывали.

3-{[1-(4-Фторфенил)циклогексил]метил}-5-феноксиметилксазолидин (4a). Получен из 1.8 г основания аминоспирта, выделенного из гидрохлорида **3a**. Выход 0.9 г (48.4%), т.пл. 69–71°C (гексан), R_f 0.55. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25–1.40 м (3H), 1.46–1.66 м (5H) и 2.08–2.20 м (2H, C_6H_{10}), 2.53 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.3, 6.3 Гц), 2.56 д (1H, J 13.5 Гц) и 2.60 д (1H, CH_2C , J 13.5 Гц), 2.71 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.0, 6.0 Гц), 3.74 д.д (1H, OCH_2Ar , J 9.8, 5.4 Гц), 3.81 д (1H, OCH_2N , J 4.8 Гц), 3.85 д.д (1H, OCH_2Ar , J 9.8, 5.2 Гц), 3.91 д (1H, OCH_2N , J 4.8 Гц), 3.93–3.97 м (1H, CH), 6.75–6.87 м (3H), 7.05–7.10 м (2H) и 7.23–7.29 м (4H, Ar). Найдено, %: C 74.53; H 7.78; N 3.89. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_2$. Вычислено, %: C 74.77; H 7.64; N 3.79.

5-[(*n*-Толилокси)метил]-3-{[1-(4-фторфенил)циклогексил]метил}оксазолидин (4b). Получен из 1.86 г (0.005 моль) основания аминоспирта, выделенного из гидрохлорида **3b**. Выход 1.0 г (52%), т.пл. 75–76°C (гексан), R_f 0.52. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.25–1.40 м (3H), 1.46–1.66 м (5H, CH_2) и 2.08–2.20 м (2H, CH_2 , C_6H_{10}), 2.26 с (3H, CH_3), 2.53 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.2, 6.4 Гц), 2.56 д (1H, J 13.5 Гц) и 2.60 д (1H, NCH_2C , J 13.5 Гц), 2.71 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.2, 5.8 Гц), 3.74 д.д (1H, OCH_2 , J 9.8, 5.5 Гц), 3.83 д (1H, OCH_2N , J 4.7 Гц), 3.85 д.д (1H, OCH_2 , J 9.8, 5.2 Гц), 3.93 д (1H, OCH_2N , J 4.7 Гц), 3.95–4.03 м (1H, CH), 6.66–6.71 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 6.93–7.01 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ и $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.28–7.34 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.9, 21.4 (2C), 26.0, 33.2, 33.3, 42.5, 57.4, 68.6, 69.3, 72.2 (CH), 88.1 (NCH_2O), 113.8 (2C), 114.1 д (2C, $J_{\text{C,F}}$ 20.5 Гц), 128.4 д (2C, $J_{\text{C,F}}$ 7.5 Гц), 128.7, 129.1 (2C), 140.3 д ($J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 156.0, 161.0 д ($J_{\text{C,F}}$ 245.5 Гц). Найдено, %: C 75.35; H 7.76; N 3.77. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FNO}_2$. Вычислено, %: C 75.16; H 7.88; N 3.65.

5-Феноксиметил-3-{[4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}оксазолидин (4c). Получен из 1.86 г основания аминоспирта, выделенного из гидрохлорида **3g**. Выход 0.95 г (50%),

т.пл. 57–59°C (гексан), R_f 0.56. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.78–1.89 м (2H) и 2.04–2.16 м [2H, $\text{C}(\text{CH}_2)_2$], 2.51 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.3, 6.3 Гц), 2.64 д (1H, J 13.5 Гц) и 2.70 д (1H, CH_2C , J 13.5 Гц), 2.71 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.3, 6.7 Гц), 3.36–3.46 м (2H) и 3.62–3.70 м [2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 3.79 д.д (1H, CH_2OAr , J 9.8, 5.4 Гц), 3.81 д (1H, NCH_2O , J 4.8 Гц), 3.86 д.д (1H, CH_2OAr , J 9.8, 5.2 Гц), 3.90 д (1H, NCH_2O , J 4.8 Гц), 4.01 д.д.д.д (1H, CH, J 6.7, 6.3, 5.4, 5.2 Гц), 6.77–6.89 м (3H), 7.04–7.09 м (2H) и 7.15–7.24 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.4, 33.5, 40.3, 57.2, 63.0 (2C), 68.0, 68.5, 72.2 (CH), 87.9 (NCH_2O), 114.0 (2C), 115.0 д (2C, $J_{\text{C,F}}$ 20.5 Гц), 120.2, 128.8 д (2C, $J_{\text{C,F}}$ 7.5 Гц), 129.0 (2C), 137.9 д ($J_{\text{C,F}}$ 3.0 Гц), 157.9, 160.0 д ($J_{\text{C,F}}$ 244.2 Гц). Найдено, %: C 71.32; H 7.21; N 3.59. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{FNO}_3$. Вычислено, %: C 71.14; H 7.06; N 3.77.

5-[(*n*-Толилокси)метил]-3-{[4-(4-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]метил}оксазолидин (4d). Получен из 1.87 г основания аминоспирта, выделенного из гидрохлорида **3h**. Выход 0.95 г (49.2%), т.пл. 73–75°C (пентан), R_f 0.52. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.02–2.14 м (2H) и 2.23–2.38 м (2H, CH_2), 2.26 с (3H, CH_3), 2.52 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.0, 6.6 Гц), 2.55 д (1H) и 2.59 д (1H, NCH_2C , J 13.4 Гц), 2.70 д.д (1H, NCH_2CH , J 11.0, 7.0 Гц), 3.36–3.48 м (2H) и 3.67–3.76 м [2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 3.75 д.д (1H, OCH_2 , J 9.8, 5.5 Гц), 3.82 д (1H, OCH_2N , J 4.8 Гц), 3.84 д.д (1H, OCH_2 , J 9.8, 5.2 Гц), 3.92 д (1H, OCH_2N , J 4.8 Гц), 3.96–4.04 м (1H, CH), 6.65–6.70 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 6.98–7.06 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$ и $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.29–7.35 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$). Найдено, %: C 71.87; H 7.21; N 3.49. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_3$. Вычислено, %: C 71.66; H 7.32; N 3.63.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны оптимальные условия синтеза нитрилов 4-фторфенилциклогексан- и 4-фторфенилтетрагидропиранкарбоновых кислот в присутствии едкого натра в среде диметилформамида. На базе аминов, полученных восстановлением вышеуказанных нитрилов, осуществлен синтез целевых 1-фторфенилциклогексил(тетрагидропиранил)метиламино-3-арилоксипропанолов. Изучена возможность перехода к гетероциклическим системам циклизацией некоторых синтезированных аминоспиртов в производные оксазолидина.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Мкрян Геворг Гургенович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9879-9524>

Меликян Гагик Суменович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5631-1674>

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

Цатинян Аник Суменовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0923-2380>

Григорян Анаит Суменовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3834-3338>

Гаспарян Грачик Ваграмович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8555-3733>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yuzhakov S.D., Glushkov R.G., Mashkovskii M.D. *J. Pharm. Chem.* **1991**, 25, 283–295. doi 10.1007/bf00772116
2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. *бета-Адреноблокаторы*. М.: Информатик, **1996**.
3. Satyanarayana M., Tiwari P., Tripathi B.K., Srivastava A., Pratap R.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 883–889. doi 10.1016/j.bmc.2003.12.026
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2010**, 262–278.
5. Bonini C., Chiummiento L., Di Blasio N., Funicello M., Lupattelli P., Tramutola F., Berti F., Ostric A., Mieratus S., Freceer V., Kong D.-X. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 4792–4802. doi 10.1016/j.bmc.2014.06.055
6. Sun Q.-Y., Zhang W.-N., Xu J.-M., Cao Y.-B., Wu Q.-Y., Zhang D.-Z., Liu Ch.-M., Yu Sh.-Ch., Jiang Y.-Y. *J. Eur. Med. Chem.* **2007**, 42, 1151–1157. doi 10.1016/j.ejmech.2006.11.003
7. O'Reilly M., Kirkwood N.K., Kenyon E.J., Huckvale R., Cantillon D.M., Waddell S.J., Ward S.E., Richardson G.P., Kros C.J., Derudas M. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 5312–5329. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b01325
8. Gupta Y., Kumar S., Zak S.E., Jones K.A., Upadhyay C., Sharma N., Azizi S.-A., Kathayat R.S., Herbert A.S., Durvasula R., Dickinson B.C., Dye J.M., Rath B., Kempaiah P. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2021**, 47, 116393. doi 10.1016/j.bmc.2021.116393
9. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Гукасян Т.Г., Цатинян А.С., Ширинян Э.А., Асатрян Т.О., Маркарян К.Ж., Григорян А.В., Маркарян Э.А. *Хим. ж. Арм.* **2010**, 63, 398–403.
10. Агекян А.А., Мкрян Г.Г., Цатинян А.С., Норавян О.С., Гаспарян Г.В. *ЖОрХ*. **2016**, 52, 226–230. [Aghekyan A.A., Mkryan G.G., Tsatinyan A.S., Noravyan O.S., Gasparyan G.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 209–213.] doi 10.1134/s1070428016020081
11. Inagaki H., Miyauchi S., Miyauchi R.N., Kawato H.C., Ohki H., Matsushashi N., Kawakami K., Takahashi H., Takemura M. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1005–1015. doi 10.1021/jm020328y
12. Van de Water A., Janssens W., Van Neuten J., Xhonneux R., De Gree J., Verahegen H., Reneman R., Janssen P.A. *J. Card. Pharmacol.* **1988**, 11, 552–563. doi 10.1097/00005344-198805000-00007
13. Watanuki S., Matsuura K., Tomura Y., Okada M., Okazaki T., Ohta M., Tsukamoto S. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5628–5638. doi 10.1016/j.bmc.2011.07.030
14. Lacivita E., Schepetkin I.A., Stama M.L., Kirpotina L.N., Colabufo N.A., Perrone R., Khlebnikov A.I., Quinn M.T., Leopoldo M. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 3913–3924. doi 10.1016/j.bmc.2014.12.007
15. Авакян О.М. *Симпто-адреналовая система*. М.: Наука, **1977**.
16. Горкин В.З. *Методы, основанные на измерении освобождаемого аммиака*. М.: Медицина, **1981**.

Synthesis and Biological Activity of 4-Fluorophenylcyclohexyl-(tetrahydropyranyl)methyl-Substituted Aryloxypropanolamines

A. A. Aghekyan^{a, *}, G. G. Mkryan^a, G. S. Melikyan^b, H. A. Panosyan^a, A. S. Tsatinyan^a,
A. S. Grigoryan^a, H. V. Gasparyan^a

^a *The Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA,
Azatutyan prosp., 26, Yerevan, 0014 Armenia*

^b *Yerevan State University, ul. A. Manukyan, 1, Yerevan, 0025 Armenia*

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

Received April 20, 2022; revised May 19, 2022; accepted May 20, 2022

By alkylation of 4-fluorophenylacetonitrile with dibromopentane and 2,2-dichlor-diethylether the corresponding nitriles were obtained, with which reduction by lithium aluminium hydride [1-(4-fluorophenyl)cyclohexyl]- and [1-(4-fluorophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]methanamines were isolated. By the reaction of the latters with substituted in aromatic cycles aryloxymethyloxiranes new aryloxypropanolamines were been synthesized. Some of them by the action of formaline were transformed to the corresponding oxazolidines.

Keywords: 4-fluorophenylacetonitrile, dibromopentane, 2,2-dichlor-diethylether, aryloxymethyloxirane, aryloxypropanolamine, oxazolidine