

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АРИЛГЕТЕРААЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОАМИДОВ

**А.И. Иванова^{1,®}, старший лаборант, Е.Я. Борисова¹, профессор,
Н.Ю. Борисова¹, ассистент, Д.К. Хоанг¹, аспирант,
Е.В. Арзамасцев², руководитель лаборатории**

¹ Кафедра органической химии им. И.Н. Назарова МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

² Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва, 121552 Россия

[®] Автор для переписки, e-mail: seacastle@mail.ru

Раскрытием окиси стирола аминспиртами с последующим проведением реакции Риттера осуществлен синтез серии N-замещенных арилгетераалифатических аминок-амидов с целью определения их антиаритмической активности. Показано, что полученные соединения обладают выраженной антиаритмической активностью и низкой токсичностью.

Ключевые слова: 2-[2-(диалкиламино)этокси]-1-фенилэтанола, N-{2-[2-(диалкиламино)-этокси]-1-фенилэтил}бензамиды, правило Красуского, реакция Риттера, антиаритмическая активность.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ARYLHETERAALIPHATIC AMINO AMIDES

**A.I. Ivanova^{1,®}, E.Ya. Borisova¹, N.Yu. Borisova¹, D.Q. Hoang¹,
E.V. Arzamastsev²**

¹ M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia

² Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, 121552 Russia

[®] Corresponding author e-mail: seacastle@mail.ru

The synthesis of a series of N-substituted arylheteraaliphatic amino amides was carried out to determine their antiarrhythmic activity. Styrene oxide was the initial compound for the synthesis. Its oxirane ring was opened with N,N-dialkylaminoethanols in the presence of alcoholates. It was found that the opening of the oxirane ring was carried out mainly according to the Krasusky rule on the bond between the oxygen atom and the less substituted carbon atom. A mixture of two products with the predominance of the secondary amino alcohol was created. The main product was separated by multiple vacuum distillations. 2-[2-(Dialkylamino)ethoxy]-1-phenylethanols were obtained and used in the Ritter reaction for the alkylation of benzonitrile in the presence of sulfuric acid to give N-{2-[2-(dialkylamino)ethoxy]-1-phenylethyl} benzamides. Biological tests of the obtained compounds were carried on the aconitine arrhythmia model out in rats. Procainamide, Quinidine, Lidocaine and Ethacyzin were used as the drugs. The findings in this study indicate that most of the obtained compounds have a low toxicity and expressed antiarrhythmic activity.

Keywords: 2-[2-(dialkylamino)ethoxy]-1-phenylethanols, N-{2-[2-(dialkylamino)ethoxy]-1-phenylethyl}benzamides, the Krasusky rule, the Ritter reaction, antiarrhythmic activity.

Введение

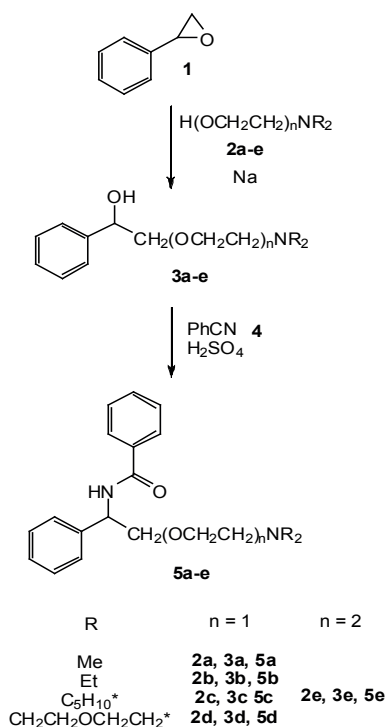
Аминоамиды представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений [1]. Исследования аминок-амидов различных классов показывают, что биологическая активность этих соединений зависит от характера амидной, аминной групп

и длины углеводородной цепи, соединяющей функциональные группы [2–4]. Особого внимания заслуживают вещества, проявляющие антиаритмическое действие, так как нарушения сердечного ритма чаще всего являются причиной внезапной смерти и опасных осложнений при патологии сердца и сосудов.

Настоящая работа является продолжением и развитием исследований по синтезу малотоксичных биологически активных веществ в ряду *N*-замещенных аминоксидов [5, 6] и посвящена разработке доступных препаративных методов синтеза арилгетераалифатических аминоксидов, выявлению взаимосвязи между структурой и биологической активностью этих соединений с целью получения новых лекарственных средств, обладающих выраженными антиаритмическими свойствами.

Результаты и их обсуждение

Синтез целевых арилгетераалифатических аминоксидов осуществляли согласно нижеприведенной схеме. Исходным соединением в синтезе служила окись стирола (**1**), эпоксидный цикл которой раскрывали действием избытка *N,N*-диалкиламиноэтанолов **2a–e** в присутствии алкоголята натрия. Установлено, что раскрытие оксиранового цикла осуществлялось преимущественно по правилу Красуского по связи между атомом кислорода и менее замещенным атомом углерода. При этом образовывалась смесь двух продуктов с преобладанием вторичного аминоксидов **3a–e**. Главный продукт выделяли многократной перегонкой в вакууме с выходами 50–60%. Спектры ЯМР ^1H и данные масс-спектрометрического анализа подтвердили, что основную фракцию составляет именно вторичный аминоксид (большой химический сдвиг протона CH -группы вторичного аминоксидов в сторону слабых полей по сравнению с аналогичным сигналом первичного аминоксидов и наличие сигналов ионов $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHONH}]^+$ и $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$ в масс-спектре основной фракции).



Полученными 2-[2-(диалкиламино)этокси]-1-фенилэтанолами **3a–e** алкилировали бензонитрил (**4**) по реакции Риттера для получения целевых аминоксидов **5a–e**. Реакцию проводили в присутствии пятикратного избытка серной кислоты и с полуторным избытком бензонитрила (**4**) по отношению к аминоксидам **3a–e**. Выходы *N*-{2-[2-(диалкиламино)этокси]-1-фенилэтил}бензамидов **5a–e** составили 30–44%. Наличие в масс-спектрах продуктов сигналов ионов $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHNHC(O)C}_6\text{H}_5]^+$ и $[\text{M} - \text{NH}_2\text{C(O)C}_6\text{H}_5]^+$ дополнительно свидетельствует о том, что исходные аминоксиды **3a–e** являются продуктами раскрытия оксиранового цикла по правилу Красуского.

Исследование биологической активности аминоксидов **5a–e** (в виде гидрохлоридов) проводили в лаборатории лекарственной токсикологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий. Определение токсичности изучаемых соединений осуществлено на мышах линии BALB/c, самцах и самках массой 18–20 г, при однократном внутрибрюшинном введении с использованием метода пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу [7]. Первичную оценку биологической активности проводили на модели аконитиновой аритмии у крыс Wistar (самцы и самки, масса тела 230–250 г). Тяжелые, несовместимые с жизнью нарушения сердечного ритма у человека моделировали внутривенным введением крысам аконитина нитрата в дозе 40–50 мг/кг [8]. Оценку антиаритмического действия соединений проводили по среднеэффективной дозе (ED_{50}) и антиаритмическому индексу ($\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$). В качестве препаратов сравнения были использованы известные лекарственные средства для лечения нарушений сердечного ритма (см. таблицу).

Антиаритмическая активность арилгетераалифатических аминоксидов **5a–e** и препаратов сравнения в условиях аконитиновой аритмии у крыс

Соединение	LD_{50} мг/кг	ED_{50} мг/кг	$\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$
5a	152	4.0	38
5b	40	0.5	80
5c	47	0.6	78
5d	214	3.8	56
5e	12	0.02	600
Препараты сравнения			
Новокаинамид	275	7.5	37
Хинидин	220	7.5	29
Лидокаин	135	5.0	27
Этацитин	37	0.5	74

Таким образом, установлено, что большинство полученных в настоящей работе соединений являются малотоксичными веществами и обладают выраженными антиаритмическими свойствами. Они

не уступают по активности, а в ряде случаев даже превосходят известные антиаритмические средства. Наиболее активные аминоксиды гетераолифатического ряда перспективны для разработки на их основе лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

Экспериментальная часть

В работе использовали коммерческий реагент окись стирола (**1**) (Merck), 2-(диметиламино)этанол (**2a**), 2-(диэтиламино)этанол (**2b**), 2-пиперидиноэтанол (**2c**), 2-морфолиноэтанол (**2d**), 2-(2-хлорэтоксид)этанол (Aldrich).

Для ТСХ использовали пластинки Silufol UV-254 («Kavalier»), элюентом служил метанол. ИК-спектры регистрировали на спектрометре «Bruker Vector 22», для соединений **3a–e** – в растворе CCl_4 , для **5a–e** – прессуя образцы в таблетки с KBr. Температуры плавления определяли с помощью прибора «Buchі M-520». Спектры ЯМР ^1H получали на спектрометре «Bruker AC-200P» в CDCl_3 . Масс-спектры получены на приборе «Finnigan MPT MAT-90» с прямым вводом образца в источник ионов, при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ проводили на приборе FLASH EA 1112 Series.

2-(2-Пиперидиноэтоксид)этанол (2e). Смесь 18.7 г (150 ммоль) 2-(2-хлорэтоксид)этанола, 19.0 г (220 ммоль) пиперидина и 10.9 г (79 ммоль) K_2CO_3 в 100 мл воды кипятили 14 ч. Добавляли 40%-ный водный раствор NaOH (до pH 10), экстрагировали Et_2O (5×70 мл), экстракт сушили MgSO_4 . Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя, остаток перегоняли в вакууме. Выход 22.6 г (87%), т. кип. 135–137°C (18 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.4761. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3325 (O–H); 1115 (C–O–C).

2-[2-(Диалкиламино)этоксид]-1-фенилэтанола (3a–e) (общая методика). Окись стирола (**1**) (1 экв.) добавляли к раствору Na (0.09 экв.) в 2-(диалкиламино)этанол (**2a–e**) (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 85–90°C в течение 30 ч. Избыток 2-(диалкиламино)этанола **2a–e** отгоняли, к остатку добавляли воду, раствор подкисляли соляной кислотой до pH 1 и промывали Et_2O (3×20 мл). Водный слой подщелачивали до pH 10 40%-ным водным раствором NaOH, продукт экстрагировали этилацетатом (5×50 мл), экстракт сушили MgSO_4 , растворитель удаляли с помощью роторного испарителя, остаток перегоняли в вакууме. Получали 2-[2-(диалкиламино)этоксид]-1-фенилэтанола **3a–e**.

2-[2-(Диметиламино)этоксид]-1-фенилэтанол (3a) получили из 10.0 г (83.3 ммоль) окиси стирола (**1**), 0.17 г (7.5 ммоль) Na и 22.3 г (250 ммоль) 2-(диметиламино)этанола (**2a**). Выход 10.5 г (60%), т. кип. 119–120°C (1.5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5110. Найдено (%): C, 68.60; H, 9.28; N, 6.52. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вы-

числено (%): C, 68.87; H, 9.15; N, 6.69. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3365 (O–H); 1110 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 7.38–7.25 (м, 5 H, Ph); 4.88 (дд, 1H, CH); 4.39 (с, 1 H, OH); 3.68, 3.43 (оба дд, 2 H, CHCH_2); 3.60–3.57 (м, 2 H, OCH_2); 2.52 (м, 2 H, CH_2N); 2.26 (с, 6 H, 2 CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 209 $[\text{M}]^+$ (0.08), 208 $[\text{M} - \text{H}]^+$ (0.05), 191 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ (1), 107 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH}]^+$ (3), 105 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$ (3), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (7), 72 $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$ (12), 71 $[\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2]^+$ (1), 58 $[\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$ (100).

2-[2-(Диэтиламино)этоксид]-1-фенилэтанол (3b) получили из 8.77 г (73.0 ммоль) окиси стирола (**1**), 0.15 г (6.6 ммоль) Na и 25.7 г (219 ммоль) 2-(диэтиламино)этанола (**2b**). Выход 8.66 г (50%), т. кип. 124–126°C (1.5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5092. Найдено (%): C, 70.55; H, 9.74; N, 6.00. $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Вычислено (%): C, 70.85; H, 9.77; N, 5.90. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3372 (O–H); 1110 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 7.38–7.25 (м, 5 H, Ph); 4.88 (дд, 1H, CH); 3.73, 3.40 (оба дд, 2 H, CHCH_2); 3.60–3.58 (м, 2 H, OCH_2); 2.62 (м, 2 H, CH_2N); 2.62 (м, 4 H, 2 CH_2); 1.08 (т, 6 H, 2 CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 237 $[\text{M}]^+$ (0.4), 236 $[\text{M} - \text{H}]^+$ (0.2), 219 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ (3), 107 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH}]^+$ (3), 105 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$ (0.9), 100 $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]^+$ (8), 86 $[\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]^+$ (100), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (3).

2-(2-Пиперидиноэтоксид)-1-фенилэтанол (3c) получили из 9.61 г (80.0 ммоль) окиси стирола (**1**), 0.165 г (7.2 ммоль) Na и 31.0 г (240 ммоль) 2-пиперидиноэтанола (**2c**). Выход 10.4 г (52%), т. кип. 149–151°C (1.5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5240. Найдено (%): C, 72.54; H, 9.11; N, 5.49. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Вычислено (%): C, 72.25; H, 9.30; N, 5.62. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3330 (O–H); 1115 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 7.38–7.25 (м, 5 H, Ph); 6.30 (с, 1 H, OH); 4.85 (дд, 1H, CH); 3.75, 3.42 (оба дд, 2 H, CHCH_2); 3.75–3.65 (м, 2 H, OCH_2); 2.55 (м, 2 H, CH_2N); 2.50 (м, 4 H, 2 αCH_2 , NC_5H_{10}); 1.66 (м, 4 H, 2 βCH_2 , NC_5H_{10}); 1.45 (м, 2 H, γCH_2 , NC_5H_{10}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 249 $[\text{M}]^+$ (0.3), 248 $[\text{M} - \text{H}]^+$ (0.2), 231 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ (0.7), 112 $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}]^+$ (2), 107 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH}]^+$ (0.7), 105 $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$ (0.6), 98 $[\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}]^+$ (100), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (2).

2-(2-Морфолиноэтоксид)-1-фенилэтанол (3d) получили из 12.0 г (100 ммоль) окиси стирола (**1**), 0.21 г (9.0 ммоль) Na и 39.4 г (300 ммоль) 2-морфолиноэтанола (**2d**). Выход 14.6 г (58%), т. кип. 161–163°C (1.5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5264. Найдено (%): C, 66.65; H, 8.31; N, 5.29. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено (%): C, 66.91; H, 8.42; N, 5.57. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3320 (O–H); 1115 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 7.35–7.24 (м, 5 H, Ph); 5.36 (с, 1 H, OH); 4.84 (дд, 1H, CH); 3.72 (м, 4 H, 2 CH_2O , $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$); 3.60, 3.42 (оба дд, 2 H, CHCH_2); 3.68–3.60 (м, 2 H, OCH_2); 2.58 (м, 2 H, CH_2N); 2.50 (м, 4 H, 2 CH_2N , $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 251 $[\text{M}]^+$ (0.09), 250 $[\text{M} - \text{H}]^+$ (0.05), 233 $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$ (0.05), 114 $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}]^+$

(4), 107 $[C_6H_5CHON]^+$ (0.7), 105 $[C_6H_5CO]^+$ (0.9), 100 $[CH_2NC_4H_8O]^+$ (100), 77 $[C_6H_5]^+$ (2).

2-[2-(2-Пиперидиноэтоксид)этоксид]-1-фенилэтанол (3e) получили из 8.0 г (66.6 ммоль) окиси стирола (1), 0.138 г (6.0 ммоль) Na и 34.65 г (200 ммоль) 2-(2-пиперидиноэтоксид)этанола (2e). Выход 9.96 г (51%), т. кип. 185–187°C (1.5 мм рт. ст.), n_D^{20} 1.5198. Найдено (%): C, 69.49; H, 9.25; N, 4.80. $C_{17}H_{27}NO_3$. Вычислено (%): C, 69.59; H, 9.28; N, 4.77. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3370 (O–H); 1115 (C–O–C). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 7.37–7.26 (м, 5 H, Ph); 4.93 (дд, 1H, CH); 4.50 (с, 1 H, OH); 3.70, 3.48 (оба дд, 2 H, CHCH₂); 3.68–3.62 (м, 4 H, OCH₂CH₂O); 3.61 (т, 2 H, OCH₂); 2.55 (т, 2 H, CH₂N); 2.43 (м, 4 H, 2 α CH₂, NC₅H₁₀); 1.59 (м, 4 H, 2 β CH₂, NC₅H₁₀); 1.42 (м, 2 H, γ CH₂, NC₅H₁₀). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 293 $[M]^+$ (0.1), 292 $[M - H]^+$ (0.1), 275 $[M - H_2O]^+$ (0.04), 156 $[CH_2CH_2OCH_2CH_2NC_5H_{10}]^+$ (3), 112 $[CH_2CH_2NC_5H_{10}]^+$ (4), 107 $[C_6H_5CHON]^+$ (1), 105 $[C_6H_5CO]^+$ (16), 98 $[CH_2NC_5H_{10}]^+$ (100), 77 $[C_6H_5]^+$ (18).

N-{2-[2-(Диалкиламинос)этоксид]-1-фенилэтил}-бензамиды (5a–e) (общая методика). К раствору 2-[2-(диалкиламинос)этоксид]-1-фенилэтанола **3a–e** (1 экв.) в бензонитриле (4) (1.5 экв.) при температуре 45–55°C и перемешивании добавляли по каплям 100%-ную серную кислоту (5 экв.), затем реакционную смесь перемешивали еще 1 ч и выдерживали сутки при комнатной температуре. Реакционную массу приливали к 50 мл смеси 25%-ного водного аммиака со льдом, продукт высаливали поташом и экстрагировали смесью диэтиловый эфир–этилацетат, 1:1. Экстракт сушили $MgSO_4$, растворители удаляли с помощью роторного испарителя, остаток перекристаллизовывали из гексана. Получали *N*-{2-[2-(диалкиламинос)этоксид]-1-фенилэтил}бензамиды **5a–e**.

N-{2-[2-(Диметиламинос)этоксид]-1-фенилэтил}бензамид (5a) получили из 2.09 г (10.0 ммоль) 2-[2-(диметиламинос)этоксид]-1-фенилэтанола (3a), 1.55 г (15.0 ммоль) бензонитрила (4) и 4.90 г (50.0 ммоль) серной кислоты. Выход 1.19 г (38%), т. пл. 55–56°C, R_f 0.43. Найдено (%): C, 73.01; H, 7.72; N, 8.89. $C_{19}H_{24}N_2O_2$. Вычислено (%): C, 73.05; H, 7.74; N, 8.97. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3316 (N–H); 1630 (Амид I); 1546 (Амид II); 1110 (C–O–C). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 312 $[M]^+$ (0.06), 311 $[M - H]^+$ (0.08), 240 $[M - CH_2CH_2N(CH_3)_2]^+$ (2), 210 $[C_6H_5CHNHC(O)C_6H_5]^+$ (4), 193 $[C_6H_5CHNCC_6H_5]^+$ (11), 191 $[M - NH_2C(O)C_6H_5]^+$ (0.1), 105 $[C_6H_5CO]^+$ (40), 77 $[C_6H_5]^+$ (23), 72 $[CH_2CH_2N(CH_3)_2]^+$ (8), 58 $[CH_2N(CH_3)_2]^+$ (100).

N-{2-[2-(Диэтиламино)этоксид]-1-фенилэтил}-бензамид (5b) получили из 3.56 г (15.0 ммоль) 2-[2-(диэтиламино)этоксид]-1-фенилэтанола (3b), 2.32 г (22.5 ммоль) бензонитрила (4) и 7.35 г (75.0 ммоль) серной кислоты. Выход 2.04 г (40%), т. пл. 50–52°C,

R_f 0.43. Найдено (%): C, 73.98; H, 8.27; N, 8.27. $C_{21}H_{28}N_2O_2$. Вычислено (%): C, 74.08; H, 8.29; N, 8.23. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3328 (N–H); 1640 (Амид I); 1538 (Амид II); 1110 (C–O–C). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 340 $[M]^+$ (0.2), 339 $[M - H]^+$ (0.3), 240 $[M - CH_2CH_2N(C_2H_5)_2]^+$ (0.5), 219 $[M - NH_2C(O)C_6H_5]^+$ (0.08), 210 $[C_6H_5CHNHC(O)C_6H_5]^+$ (2), 193 $[C_6H_5CHNCC_6H_5]^+$ (3), 105 $[C_6H_5CO]^+$ (22), 100 $[CH_2CH_2N(C_2H_5)_2]^+$ (4), 86 $[CH_2N(C_2H_5)_2]^+$ (100), 77 $[C_6H_5]^+$ (12).

N-[2-(2-Пиперидиноэтоксид)-1-фенилэтил]-бензамид (5c) получили из 2.99 г (12.0 ммоль) 2-(2-пиперидиноэтоксид)-1-фенилэтанола (3c), 1.85 г (18.0 ммоль) бензонитрила (4) и 5.88 г (60.0 ммоль) серной кислоты. Выход 1.86 г (44%), т. пл. 86–88 °C, R_f 0.52. Найдено (%): C, 74.88; H, 7.99; N, 7.97. $C_{22}H_{28}N_2O_2$. Вычислено (%): C, 74.97; H, 8.01; N, 7.95. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3324 (N–H); 1640 (Амид I); 1554 (Амид II); 1115 (C–O–C). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 352 $[M]^+$ (0.3), 351 $[M - H]^+$ (0.3), 240 $[M - CH_2CH_2NC_5H_{10}]^+$ (0.3), 231 $[M - NH_2C(O)C_6H_5]^+$ (0.2), 210 $[C_6H_5CHNHC(O)C_6H_5]^+$ (2), 193 $[C_6H_5CHNCC_6H_5]^+$ (4), 112 $[CH_2CH_2NC_5H_{10}]^+$ (4), 105 $[C_6H_5CO]^+$ (26), 98 $[CH_2NC_5H_{10}]^+$ (100), 77 $[C_6H_5]^+$ (14).

N-[2-(2-Морфолиноэтоксид)-1-фенилэтил]бензамид (5d) получили из 3.52 г (14.0 ммоль) 2-(2-морфолиноэтоксид)-1-фенилэтанола (3d), 2.16 г (21.0 ммоль) бензонитрила (4) и 6.86 г (70.0 ммоль) серной кислоты. Выход 2.08 г (42%), т. пл. 84–86 °C, R_f 0.56. Найдено (%): C, 71.05; H, 7.28; N, 7.93. $C_{21}H_{26}N_2O_3$. Вычислено (%): C, 71.16; H, 7.39; N, 7.90. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3328 (N–H); 1640 (Амид I); 1536 (Амид II); 1115 (C–O–C). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 354 $[M]^+$ (0.4), 353 $[M - H]^+$ (0.06), 240 $[M - CH_2CH_2NC_4H_8O]^+$ (0.5), 233 $[M - NH_2C(O)C_6H_5]^+$ (0.2), 210 $[C_6H_5CHNHC(O)C_6H_5]^+$ (5), 193 $[C_6H_5CHNCC_6H_5]^+$ (7), 114 $[CH_2CH_2NC_4H_8O]^+$ (6), 105 $[C_6H_5CO]^+$ (38), 100 $[CH_2NC_4H_8O]^+$ (100), 77 $[C_6H_5]^+$ (20).

N-{2-[2-(2-Пиперидиноэтоксид)этоксид]-1-фенилэтил}бензамид (5e) получили из 2.93 г (10.0 ммоль) 2-[2-(2-пиперидиноэтоксид)этоксид]-1-фенилэтанола (3e), 1.55 г (15.0 ммоль) бензонитрила (4) и 4.90 г (50.0 ммоль) серной кислоты. Выход 1.19 г (30%), т. пл. 91–92°C, R_f 0.51. Найдено (%): C, 72.58; H, 8.11; N, 7.09. $C_{24}H_{32}N_2O_3$. Вычислено (%): C, 72.70; H, 8.13; N, 7.06. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3325 (N–H); 1640 (Амид I); 1538 (Амид II); 1115 (C–O–C). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 396 $[M]^+$ (0.3), 395 $[M - H]^+$ (0.1), 275 $[M - NH_2C(O)C_6H_5]^+$ (0.2), 240 $[M - CH_2CH_2NC_5H_{10}]^+$ (0.3), 210 $[C_6H_5CHNHC(O)C_6H_5]^+$ (5), 193 $[C_6H_5CHNCC_6H_5]^+$ (4), 156 $[CH_2CH_2OCH_2CH_2NC_5H_{10}]^+$ (3), 112 $[CH_2CH_2NC_5H_{10}]^+$ (5), 105 $[C_6H_5CO]^+$ (30), 98 $[CH_2NC_5H_{10}]^+$ (100), 77 $[C_6H_5]^+$ (12).

Список литературы:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х т. М.: Новая волна, 2002. Т. 1. 608 с. Т. 2. 539 с.
2. Gadhachanda V.R., Wu B., Wang Z., Kuhen K.L., Caldwell J., Zondler H., Walter H., Havenhand M., He Y. // *Bioorgan. & Med. Chem. Lett.* 2007. V. 17(1). P. 260–265.
3. Ghidini E., Delcanale M., Fanti R., Rizzi A., Mazzuferi M., Rodi D. // *Bioorgan. & Med. Chem.* 2006. V. 14. P. 3263–3274.
4. Zhang H. Quinazoline and quinoline derivatives as irreversible protein tyrosine kinase inhibitors: pat. US 2010/0240649 A1; filed 26.05.2010; pub. 23.09.2010.
5. Иванова А.И., Борисова Н.Ю., Борисова Е.Я., Федорова Г.А., Васильева Г.А., Афанасьева Е.Ю., Арзамасцев Е.В., Самарова О.С. // *Известия АН. Сер. хим.* 2015. № 1. С. 92–98.
6. Мохаммед А.Х., Борисова Н.Ю., Борисова Е.Я. // *Вестник МИТХТ.* 2011. Т. 6. № 6. С. 69–71.
7. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. 262 с.
8. Szekeres L. // *Progress in Pharmacology.* 1979. V. 2/4. P. 25–31.