

Н. П. Григорян, А. И. Маркосян, А. С. Григорян, Г. А. Степанян,
Р. С. Сукасян, Р. Г. Пароникян

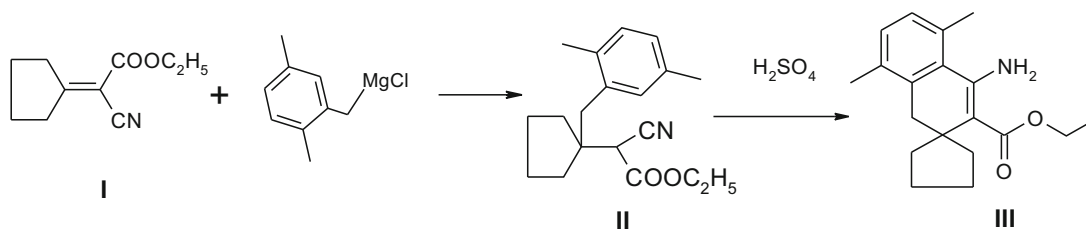
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2-МЕРКАПТО-7,10-ДИМЕТИЛ-3*H*-СПИРО[БЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИН-5,1'-ЦИКЛОПЕНТАН]-4(6*H*)-ОНА НА ОСНОВЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 4'-АМИНО-5',8'-ДИМЕТИЛ-1'*H*-СПИРО[ЦИКЛОПЕНТАН-1,2'-НАФТАЛИН]-3'-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26; e-mail: nver-55@mail.ru

На основе этилового эфира 4'-амино-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты разработан метод синтеза 7,10-диметил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6*H*)-она. Взаимодействием последнего с различными алкил(бензил)галогенидами синтезирован новый ряд бензо[*h*]хиназолинов, содержащий в бензольном кольце метильные заместители. Исследованы антидепрессивная, противосудорожная и антибактериальная активность.

Ключевые слова: бензо[*h*]хиназолин; дигидронафталин; бензоксазин; антимоноаминоксидазная; противосудорожная активность.

Бензо[*h*]хиназолины проявляют противоопухолевую [1 – 5] и психотропную [6, 7] активность. Представлялось интересным синтезировать производные бензо[*h*]хиназолинов, содержащих в бензольном кольце метильные группы, для изучения их фармакологических свойств. В настоящей работе предложен эффективный метод синтеза ключевого соединения β-аминоэфира дигидронафталинового ряда **III**, содержащего в бензольном кольце метильные заместители. Указанный аминоэфир должен был служить базой для синтеза дигидробензо[*h*]хиназолинов, спиросвязанных с циклопентаном. Синтез этил 4'-амино-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилата (**III**) осуществлен кислотной циклизацией этил циано[1-(2,5-диметилбензил)циклопентил]ацетата (**II**), полученного взаимодействием 2,5-диметилбензилмагнийхлорида с этиловым эфиром 2-циан-2-циклопентилденуксусной кислоты (**I**).

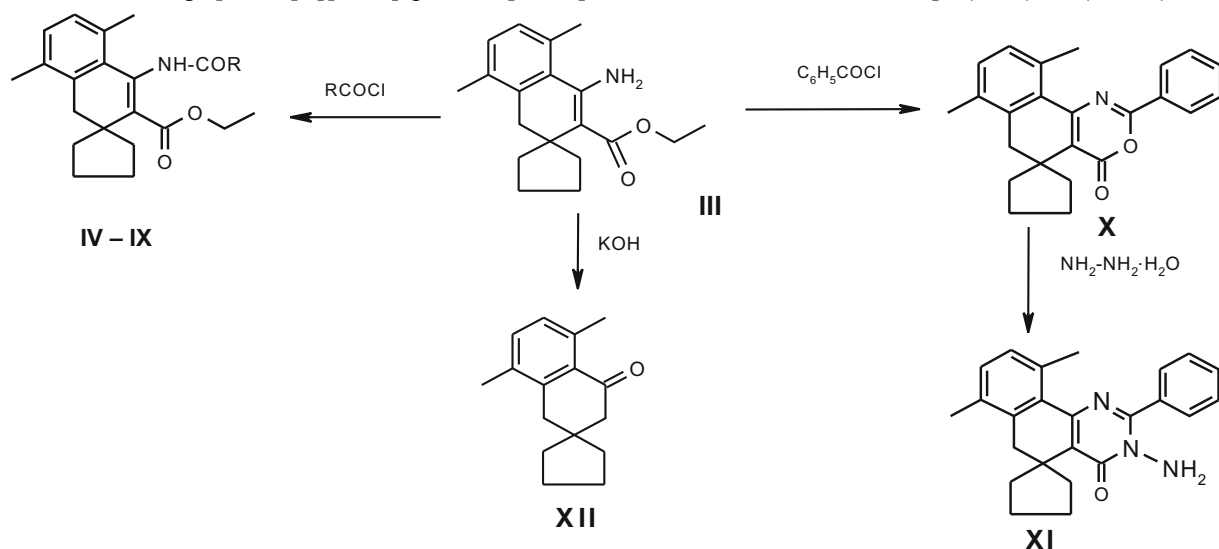


Аминоэфир **III** с хлорангидридами карбоновых кислот образует соответствующие амиды **IV – IX**, а с избытком бензоилхлорида образовавшийся амид подвергается внутримолекулярной циклизации в бензоксазин **X**, кипячением последнего с гидразингидратом получен 3-амино-7,10-диметил-2-фенил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6*H*)-он (**XI**). Нами показано, что аминоэфир **III** при щелочном гидролизе с кипячением в течение 3 ч в водно-спиртовом растворе вместо ожидаемой 4'-амино-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты, вследствие гидролиза аминной и сложноэфирной групп с последующим декарбоксилированием, дал 5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-4'(3'*H*)-он (**XII**).

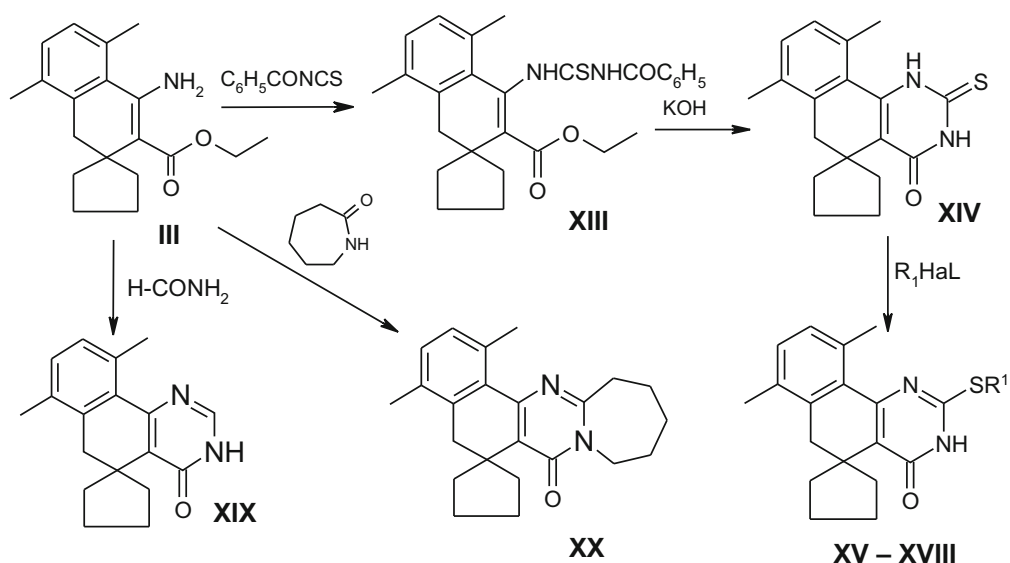
Нагреванием аминоэфира **III** с бензоилизотиоцианатом получен этил 4'-{[(бензоиламино)карбонотиоил]амино}-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (**XIII**), циклизующийся под действием щелочи в 7,10-диметил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6*H*)-он (**XIV**). Последний с алкил(бензил)галогенидами в среде этанола образует алкил(бензил) замещенные бензо[*h*]хиназолины **XV – XVIII**. Наличие первичной amino- и сложноэфирной групп в дигидронафталиновом кольце аминоэфира **III** позволило (конденсацией с формамидом и с капролактамом) осуществить синтез конденсированных спиробензо[*h*]хиназолинов **XIX** и **XX**.

Взаимодействием спиробензо[*h*]хиназолина **XIV** с гидразин гидратом синтезирован 2-гидразинил-7,10-диметил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6*H*)-он (**XXI**), который с нитритом натрия в среде уксусной кислоты циклизуется в 1,4-диметил-5*H*-спиро[бензо[*h*]тетразоло[5,1-*b*]хиназолин-6,1'-циклопентан]-7(12*H*)-он (**XXII**) в 2 структурных формах в соотношении 75 и 25 % соответственно. Реакция гетероциклизации **XXI** с сероуглеродом в пиридине образует 9-меркапто-1,4-диметил-5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хи-

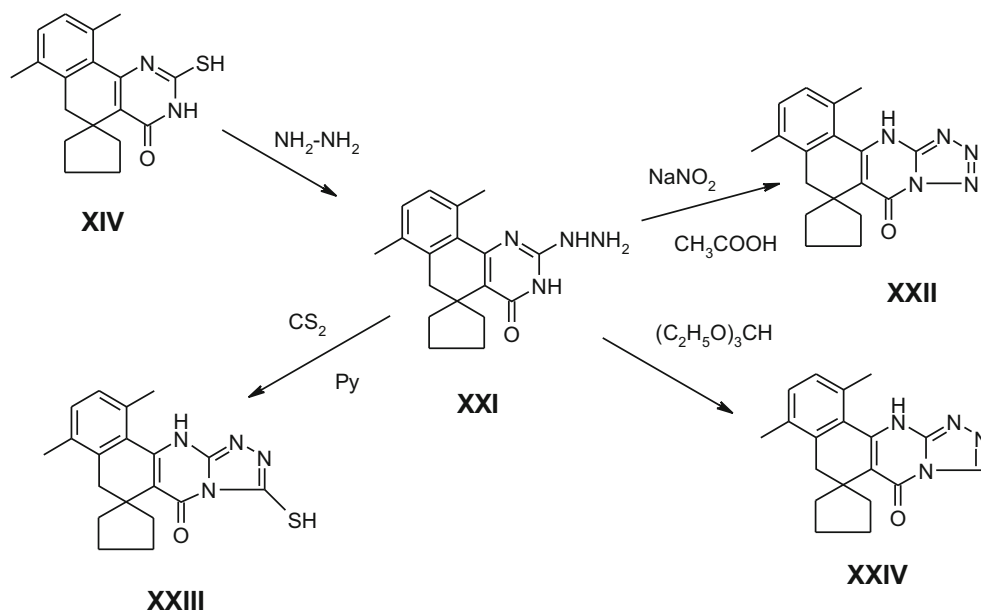
назолин-6,1'-циклопентан]-7(12*H*)-он (**XXIII**), а с ортомуравьиным эфиром (при кипячении в течение 3 дней) — 1,4-диметил-5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклопентан]-7(12*H*)-он (**XXIV**).



IV: R = CH₃; V: R = C₂H₅; VI: R = C₃H₇; VII: R = C₆H₅; VIII: R = CH₂C₆H₅; IX: R = CH₂Cl.



XV: R¹ = CH₃; XVI: R¹ = C₂H₅; XVII: R¹ = CH₂C₆H₅; XVIII: R¹ = CH₂CONH₂.



ИК-спектры сняты на спектрометре “UR-20” (в вазелиновом масле), спектры ЯМР ^1H — на приборе “Mercury 300”, Varian (300, 077 МГц) в (DMSO-d_6), внутренний стандарт — ТМС. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках “Silufol UV-254” в системе хлороформ — этанол, 1:1, проявитель — пары йода. Температуры плавления определены на приборе “Voetius”. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям.

Этилциано[1-(2,5-диметилбензил)циклопентил]ацетат (II). К эфирному раствору реагента Гриньяра, полученного из 1,51 г (63 ммоль) магния и 6,18 г (40 ммоль) 2,5-диметилбензилхлорида в 40 мл абсолютного эфира при слабом кипении, прибавляют по каплям раствор 6,60 г (40 ммоль) цианоэфира **I** в 40 мл абсолютного бензола. После чего при перемешивании нагревают в течение 2 ч при температуре 42 – 45 °С. Охлаждают ледяной водой, прибавляют по каплям серную кислоту (20 % раствор) и перемешивают при комнатной температуре до полного разложения комплекса. Органический слой отделяют, водный — экстрагируют эфиром, присоединяют к основному слою, дважды промывают водой и сушат над сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме с 10 см дефлегматором. Получают 10,40 г (87 %) соединения **II**, $T_{\text{кип.}}$ 190 – 192 °С/3 мм. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , 1610 (C=C аром), 1750 (C=O), 2260 (C=N). ПМР-спектр (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1,29 (т, 3H, J 7,1 Гц); 1,30 – 1,56 (м, 8H, C_5H_8); 2,34 (с, 6H, 2CH_3); 2,47 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3,30 (м, 1H); 4,15 – 4,20 (к, 2H, OCH_2CH_3 , J 7,1 Гц); 6,93 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,02 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2).

Этил-4'-амино-5',8'-диметил-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (III). В реакционную колбу помещают 4,78 г (16 ммоль) этилового эфира **II** и при перемешивании из капельной воронки прибавляют 8 мл концентрированной серной кислоты (при охлаждении водой поддерживают температуру реакционной смеси в интервале 25 – 30 °С). По окончании прикапывания смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. После чего реакционную смесь выливают на 120 г льда. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, затем прибавляют к ней 60 мл воды и 6 мл водного аммиака, экстрагируют эфиром. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол — вода, 2:1. Получают 3,44 г (72 %) соединения **III**, $T_{\text{пл.}}$ 110 °С. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , 1605 (C=C, аром), 1760 (C=O), 3000 – 3200 (NH). ПМР-спектр (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1,20 – 1,90 (м, 8H, C_5H_8); 1,34 (т, 3H, J 7,1 Гц, CH_3); 2,34 (3H, с, CH_3); 2,48 (3H, с, CH_3); 2,51 (2H, с, CH_2); 4,17 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH_2); 6,68 (уш. с, 2H, NH_2); 6,90 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 6,98 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2).

Этил-4'-(ациламино)-5',8'-диметил-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилаты (IV – IX). (Общая методика). Смесь 6,24 г (20 ммоль) аминоэфира **III**, 20 ммоль соответствующего хлорангидрида и 30 мл абсолютного бензола кипятят с обратным холодильником 4 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из этанола.

Этил-4'-ацетиламино-5',8'-диметил-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (IV). Выход 5,59 г (82 %), $T_{\text{пл.}}$ 180 °С. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , 1600 (C=C аром), 1660 (C=O амид), 1750 (C=O), 3220 (NH). ПМР-спектр (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1,18 – 1,71 (м, 8H, C_5H_8); 1,32 (т, 3H, J 7,1 Гц, CH_3); 1,86 (с, 3H, COCH_3); 2,34 (6H, с, CH_3); 2,78 (2H, уш. с, CH_2); 4,19 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH_2); 6,80 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 6,92 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 9,01 (с, 1H, NH).

Этил-4'-пропионамино-5',8'-диметил-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (V). Выход 2,9 г (79 %) амида **V**, $T_{\text{пл.}}$ 195 °С. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_3$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , 1605 (C=C аром), 1650 (C=O амид), 1760 (C=O), 3220 (NH). ПМР-спектр (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1,20 – 1,72 (м, 8H, C_5H_8); 1,34 (т, 3H, J 7,1 Гц, CH_3); 1,90 (с, 3H, COCH_3); 2,27 (м, 2H, COCH_2CH_3); 2,31 (6H, с, CH_3); 2,80 (2H, уш. с, CH_2); 4,20 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH_2); 6,82 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 6,94 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 9,02 (с, 1H, NH).

Этил-4'-бутирамино-5',8'-диметил-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (VI). Выход 5,32 г (75 %) амида **VI**, $T_{\text{пл.}}$ 210 °С. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_3$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , 1610 (C=C аром); 1640 (C=O амид), 1750 (C=O), 3210 (NH). ПМР-спектр (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1,22 – 1,70 (м, 8H, C_5H_8); 1,33 (т, 3H, J 7,1 Гц, CH_3); 1,67 (м, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,27 (м, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,31 (6H, с, CH_3); 2,82 (2H, уш. с, CH_2); 4,19 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH_2); 6,80 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 6,92 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 9,04 (с, 1H, NH).

Этил-4'-бензамидо-5',8'-диметил-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (VII). Выход 3,54 г (85 %) амида **VII**, $T_{\text{пл.}}$ 165 °С. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , 1605 (C=C аром), 1650 (C=O амид), 1740 (C=O), 3220 (NH). ПМР-спектр (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1,20 – 1,78 (м, 8H, C_5H_8); 1,34 (т, 3H, J 7,1 Гц, CH_3); 2,48 (6H, с, CH_3); 2,80 (2H, уш. с, CH_2); 4,22 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH_2); 6,88 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 6,94 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,23 – 7,33 (м, 5H, C_6H_5); 9,01 (с, 1H, NH).

Этил-4'-(2-фенилацетиламино)-5',8'-диметил-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (VIII). Выход 3,70 г (86 %) амида **VIII**, $T_{\text{пл.}}$ 170 °С. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_3$. ИК-спектр, ν , cm^{-1} , 1610 (C=C аром), 1640 (C=O амид), 1750 (C=O), 3210 (NH). ПМР-спектр (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1,22 – 1,78 (м, 8H, C_5H_8); 1,34 (т, 3H, J 7,1 Гц, CH_3); 2,48 (6H, с, CH_3); 2,80 (2H, уш. с, CH_2); 3,85 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4,22 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH_2); 6,86 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 6,92 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,22 – 7,34 (м, 5H, C_6H_5); 9,02 (с, 1H, NH).

Этил-4'-(2-хлорацетиамидо)-5',8'-диметил-1'-H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (IX). Выход 2,92 г (75 %) амида IX, $T_{\text{пл.}}$ 170 °С. $C_{21}H_{26}ClNO_3$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1605 (C=C аром), 1650 (C=O амид), 1740 (C=O), 3220 (NH). ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,29 (т, 3H, J 7,1 Гц, OCH_2CH_3); 1,49 – 1,78 (м, 8H, C_5H_8); 2,34 (с, 3H, CH_3) и 2,48 (с, 3H, CH_3); 2,51 (с, 2H); 4,20 (с, 2H, CH_2Cl); 4,21 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH_2CH_3); 6,88 – 6,94 (м, 2H аром); 9,40 (уш. с, 1H, NH).

7',10'-Диметил-2'-фенилспиро[циклопентан-1,5'-нафто[1,2-d][1,3]оксазин]-4'(6'H)-он (X). Смесь 6,26 г (20 ммоль) аминоэфира III, 5,62 г (40 ммоль) бензоилхлорида и 30 мл бензола кипятят с обратным холодильником 25 ч. После отгонки бензола остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 2,3 г (62 %) бензоксазина X, $T_{\text{пл.}}$ 153 °С. $C_{24}H_{23}NO_2$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1605 (C=C аром), 1720 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,15 – 2,00 (м, 8H, C_5H_8); 2,34 (с, 3H, CH_3); 2,53 (с, 3H, CH_3); 2,81 (уш. с, 2H, CH_2); 6,97 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,10 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,42 (м, 5H, C_6H_5).

3-Амино-7,10-диметил-2-фенил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4-(6H)-он (XI). Смесь 6,86 г (20 ммоль) бензоксазина X, 2 г (40 ммоль) гидразингидрата и 20 мл абс. этанола кипятят с обратным холодильником 7 ч. Охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2,2 г (64 %) аминокхиназолина XI, $T_{\text{пл.}}$ 225 – 230 °С. $C_{24}H_{25}N_3O$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1600 (C=C аром), 1640 (C=O), 3200 – 3280 (NH₂). ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,23 – 2,00 (м, 8H, C_5H_8); 2,34 (с, 3H, CH_3); 2,53 (с, 3H, CH_3); 2,82 (уш. с, 2H, CH_2); 5,65 (с, 2H, NH₂); 6,97 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,10 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,42 (м, 5H, C_6H_5).

5',8'-Диметил-1'-H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-4'(3'H)-он (XII). Смесь 6,26 г (20 ммоль) аминоэфира III, 2,24 г (40 ммоль) гидроксида калия в 30 мл воды и 30 мл этанола кипятят с обратным холодильником 3 ч. После чего прибавляют воду, выпавшие кристаллы перекристаллизовывают из этанола. Получают 3,00 г (64 %) XII, $T_{\text{пл.}}$ 110 °С. $C_{16}H_{20}O$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1605 (C=C аром), 1675 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,35 – 1,57 (м, 8H, C_5H_8); 2,27 (с, 3H, CH_3); 2,51 (с, 3H, CH_3); 2,73 (уш. с, 2H, CH_2); 6,91 (д, 1H, J 7,7 Гц, C_6H_2); 7,15 (д, 1H, J 7,7 Гц, C_6H_2). ПМР ¹³C спектр, 19,2 (CH_3), 21,0 (2 CH_2), 22,4 (CH_3), 25,6 (CH_2), 34,5, 36,0 (2 CH_2), 38,7 (CH_2), 50,5 (CH_2), 129,0 (=CH), 130,2, 133,2 (=CH), 133,3, 137,0, 140,2, 198,3 (CO).

Этил-4'-{[(бензоиламино)карбонотиоил]амино}-5',8'-диметил-1'-H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (XIII). Смесь 5,98 г (20 ммоль) аминоэфира III, 2,26 г (20 ммоль) бензоилизотиоцианата кипятят с обратным холодильником 18 ч. Выпавшие кристаллы отделяют и перекристаллизовывают из этанола. Получают 7,90 г (83 %) XIII, $T_{\text{пл.}}$ 190 °С. $C_{27}H_{30}N_2OS$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1605 (C=C аром), 1715 (C=O сл. эфир), 3265 (NH). ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,20 – 1,78 (м, 8H, C_5H_8); 1,34 (т, 3H, J 7,1 Гц, CH_3); 2,48 (6H, с, CH_3); 2,80 (2H, уш. с, CH_2); 4,22 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH_2); 6,88 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 6,94 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,23 – 7,33 (м, 5H, C_6H_5); 13,43 (уш. с, 1H, NH).

7,10-Диметил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6H)-он (XIV). К 6,24 г (20 ммоль) соединения XIII прибавляют 1,84 г (33 ммоль) едкого кали в 150 мл воды и 150 мл этанола. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. После охлаждения реакцию смесь подкисляют 10 % раствором соляной кислоты до слабокислой реакции. Выпавшие кристаллы фильтруют, промывают водой и сушат. После перекристаллизации из этанола получают 2,77 г (85 %) соединения XIV, $T_{\text{пл.}}$ 186 °С. $C_{18}H_{20}N_2OS$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1585 (C=C аром), 1665 (C=O), 3300 – 3450 (NH). ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,15 – 1,73 (м, 8H, C_5H_8); 2,34 (с, 3H, CH_3); 2,53 (с, 3H, CH_3); 2,82 (уш. с, 2H, CH_2); 6,97 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,10 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 11,20 (уш. с, 1H) и 11,91 (уш. с, 1H, SH).

7,10-Диметил-2-(метилтио)-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6H)-он (XV). Смесь 3,12 г (10 ммоль) бензо[h]хиназолина XIV, 0,56 г (10 ммоль) едкого кали и 60 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником 30 мин. Прибавляют 1,22 г (10 ммоль) метилйодида и продолжают кипячение еще 8 ч. Охлаждают, прибавляют 10 мл воды, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 2,17 г (64 %) соединения XV, $T_{\text{пл.}}$ 196 °С. $C_{19}H_{22}N_2OS$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1610 (C=C аром), 1630 (C=N), 1665 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,22 – 1,73 (м, 8H, C_5H_8); 1,34 (т, 3H, J 7,3 Гц, CH_3); 2,34 (с, 3H, CH_3); 2,58 (с, 3H, CH_3); 2,82 (уш. с, 2H, CH_2); 6,94 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,01 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 12,20 (уш. с, 1H, NH).

7,10-Диметил-2-(этилтио)-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6H)-он (XVI). Аналогично из 3,12 г (10 ммоль) хиназолина XIV, 0,56 г (10 ммоль) едкого кали и 1,36 г (10 ммоль) этилйодида получают 2,40 г (68 %) соединения XVI, $T_{\text{пл.}}$ 235 °С. $C_{20}H_{24}N_2OS$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1605 (C=C аром), 1625 (C=N), 1660 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,20 – 1,75 (м, 8H, C_5H_8); 1,36 (т, 3H, J 7,3 Гц, CH_3); 2,34 (с, 3H, CH_3); 2,58 (с, 3H, CH_3); 2,82 (уш. с, 2H, CH_2); 3,16 (к, 2H, J 7,3 Гц, S- CH_2); 6,90 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,01 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 12,22 (уш. с, 1H, NH).

7,10-Диметил-2-(бензилтио)-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6H)-он (XVII). Аналогично из 3,12 г (10 ммоль) хиназолина XIV, 0,56 г (10 ммоль) едкого кали и 1,26 г (10 ммоль) бензилхлорида получают 2,91 г (70 %) соединения XVII, $T_{\text{пл.}}$ 170 °С. $C_{25}H_{26}N_2OS$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1610 (C=C аром), 1630 (C=N), 1665 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1,20 – 1,80 (м, 8H, C_5H_8); 2,34 (с, 3H, CH_3); 2,58 (с, 3H, CH_3);

2,82 (уш. с, 2Н, CH₂); 4,42 (к, 2Н, J 7,3 Гц, CH₂C₆H₅); 6,90 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,22 – 7,42 (м, 5Н, C₆H₅); 7,01 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 12,22 (уш. с, 1Н, NH).

2-[(7,10-Диметил-4-оксо-4,6-дигидро-3H-спиро[бензо[h] хиназолин-5,1'-циклопентан]-2-ил)тио]ацетамид (XVIII). Аналогично из 3,12 г (10 ммоль) хиназолина XIV, 0,56 г (10 ммоль) едкого кали и 0,935 г (10 ммоль) хлорацетамида получают 2,87 г (75 %) соединения XVIII, *T*_{пл.} 165 °С. C₂₀H₂₃N₃O₂S. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1605 (C=C аром), 1620 (C=N), 1660 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 1,20 – 1,75 (м, 8Н, C₅H₈); 2,34 (с, 3Н, CH₃); 2,58 (с, 3Н, CH₃); 2,82 (уш. с, 2Н, CH₂); 3,89 (к, 2Н, J 7,3 Гц, S-CH₂); 6,90 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,01 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,19 (с, 2Н, J 7,8 Гц, CONH₂); 12,20 (уш. с, 1Н, NH).

7,10-Диметил-3H-спиро[бензо[h] хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6H)-он (XIX). Смесь 2,99 г (10 ммоль) эфира III и 30 мл формамида кипятят с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,99 г (68 %) соединения XIX, *T*_{пл.} 190 °С. C₁₈H₂₀N₂O. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1610 (C=C аром); 1630 (C=N), 1665 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 1,20 – 1,75 (м, 8Н, C₅H₈); 2,34 (с, 3Н, CH₃); 2,53 (с, 3Н, CH₃); 2,82 (уш. с, 2Н, CH₂); 6,97 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,10 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,50 (с, 1Н, CH=N); 11,20 (уш. с, 1Н, NH).

1,4-Диметил-10,11,12,13-тетрагидро-5H-спиро[азепино[2,1-b]бензо[h] хиназолин-6,1'-циклопентан]-7(9H)-он (XX). К раствору 1,25 г (11 ммоль) капролактама в 10 мл дихлорэтана при 5 – 10 °С прибавляют 2 мл хлороксида фосфора, перемешивают 10 мин, затем поднимают температуру реакционной смеси до 35 – 40 °С, прибавляют 2,99 г (10 ммоль) этилового эфира III в 30 мл дихлорэтана и кипятят с обратным холодильником 7 ч. После охлаждения отгоняют растворитель и перекристаллизовывают из смеси этанол – вода, 3:1. Получают 1,99 г (68 %) соединения XX, *T*_{пл.} 190 °С. C₂₃H₂₈N₂O. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1610 (C=C аром); 1630 (C=N), 1665 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 1,20 – 1,75 (м, 8Н, C₅H₈); 2,34 (с, 3Н, CH₃); 2,53 (с, 3Н, CH₃); 2,82 (уш. с, 2Н, CH₂); 6,97 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,10 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,50 (с, 1Н, CH=N); 11,20 (уш. с, 1Н, NH).

2-Гидразино-7,10-диметил-3H-спиро[бензо[h] хиназолин-5,1'-циклопентан]-4(6H)-он (XXI). К 3,12 г (10 ммоль) хиназолина XIV прибавляют 16 мл гидразингидрата и нагревают 15 ч. После окончания реакции осадок отфильтровывают и промывают водой. После перекристаллизации из бутанола получают соединение XXI. Выход 2,98 г (92 %), *T*_{пл.} 220 °С. C₁₈H₂₂N₄O. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1600 (C=C аром), 1675 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 1,18 – 1,73 (м, 8Н, C₅H₈); 2,00 (уш. с, 2Н, NH₂); 2,34 (с, 3Н, CH₃); 2,53 (с, 3Н, CH₃); 2,82 (уш. с, 2Н, CH₂); 6,97 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,10 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 11,20 (уш. с, 1Н, NH).

1,4-Диметил-5H-спиро[бензо[h] тетраоло[5,1-b] хиназолин-6,1'-циклопентан]-7(12H)-он (XXII). 3,24 г (10 ммоль) гидразина XXI растворяют в 60 мл ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре и прибавляют по каплям раствор нитрита натрия, приготовленного из 1,8 г нитрита натрия и 36 мл воды. Перемешивают в течение 30 мин, осадок отфильтровывают и промывают водой. Получают 2,37 г (74 %) соединения XXII, *T*_{пл.} 190 °С. C₁₈H₁₉N₅O. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1605 (C=C аром), 1680 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 1,20 – 1,75 (м, 8Н, C₅H₈); 2,32 (с, 3Н, CH₃); 2,51 (с, 3Н, CH₃); 2,81 (уш. с, 2Н, CH₂); 6,97 (д, 1Н, J 7,8, C₆H₂); 7,10 (д, 1Н, J 7,8, C₆H₂); 12,35 (уш. с, 1Н, NH).

9-Меркапто-1,4-диметил-5H-спиро[бензо[h] [[1,2,4]триазоло[3,4-b] хиназолин-6,1'-циклопентан]-7(12H)-он (XXIII). 3,24 г (10 ммоль) гидразина XXI, 11 мл пиридина и 11 мл сероуглерода нагревают в течение 18 ч. После отгонки растворителя осадок перекристаллизовывают из бутанола. Получают 2,70 г (74 %) соединения XXIII, *T*_{пл.} 255 °С. C₁₉H₂₀N₄OS. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1600 (C=C аром), 1675 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 1,20 – 1,75 (м, 8Н, C₅H₈); 2,34 (с, 3Н, CH₃); 2,53 (с, 3Н, CH₃); 2,81 (уш. с, 2Н, CH₂); 6,97 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,10 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 12,30 (уш. с, NH), 13,05 (с, 1Н, SH).

1,4-Диметил-5H-спиро[бензо[h] [[1,2,4]триазоло[3,4-b] хиназолин-6,1'-циклопентан]-7(12H)-он (XXIV). 3,24 г (10 ммоль) гидразина XXI, 12 мл ортомуравьиного эфира нагревают в течение 20 ч. После отгонки растворителя осадок перекристаллизовывают из бутанола. Получают 2,70 г (74 %) соединения XXIV, *T*_{пл.} 245 °С. C₁₉H₂₀N₄O. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1600 (C=C аром), 1675 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 1,22 – 1,73 (м, 8Н, C₅H₈); 2,34 (с, 3Н, CH₃); 2,58 (с, 3Н, CH₃); 2,82 (уш. с, 2Н, CH₂); 6,98 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,08 (д, 1Н, J 7,8 Гц, C₆H₂); 12,32 (уш. с, 1, NH); 12,77 (уш. с, 1Н, CH=N).

Экспериментальная биологическая часть

В опытах *in vitro* исследовали влияние производных дигидронафталина II, V, VII, VIII, IX и производных спиробензо[h] хиназолина XIV, XV, XIX на активность моноамин-оксидазы (MAO) мозга крыс. В качестве субстрата использовали серотонин (5-OT). Соединения испытаны в концентрациях 0,5 и 1 мкмоль/мл пробы. Активность MAO определяли в 50 % гомогенатах мозга [8].

Исследование противосудорожной активности производных дигидронафталина V, VII, IX и спиробензо[h] хиназолина XIV, XV, XIX проводили на белых, беспородных мышах обоего пола массой 18 – 24 г. Противосудорожную активность определяли по тесту коразоловых судорог. Соединения вводили внутривентриально в дозах 100 и 150 мг/кг в виде суспензии с твин-80 за 45 мин до введения коразола. Коразол вводили подкожно в

дозе 90 мг/кг и определяли предупреждение коразоловых клонических судорог [9]. Контрольным животным вводили эмульгатор. В указанных дозах изучали также миорелаксацию по тесту “вращающегося стержня” [9].

Антибактериальную активность соединений **II** – **XXIV** изучали по методике [10] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p,1) и грамотрицательные палочки (*Sh. flexneri* 6858, *E. coli* 0 – 55). Соединения растворяли в ДМСО в разведении 1:20 и испытывали в объеме 0,1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (*d*, мм) зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения соединений после 1 сут выращивания тест-культур в термостате при 37 °С. В качестве положительного контроля использовали фуразолидон [11].

Исследования антимоноаминоксидазной активности показали, что среди отмеченных соединений только **II**, **VII** и **VIII** в концентрации 1 мкм/мл угнетали дезаминирование 5-ОТ МАО мозга на 66 % ($p < 0,05$), 46 % ($p < 0,05$) и 56 % ($p < 0,05$) соответственно.

В аналогичных условиях опыта остальные производные этого ряда оказывали слабое (20 – 30 %) и незначительное влияние на активность МАО. В концентрации 0,1 мкм/мл соединения проявляли слабую активность. Результаты экспериментов подвергали статистической обработке [12].

Результаты исследований противосудорожной активности показали, что все изученные соединения в указанных дозах не вызывают миорелаксации. По антагонизму с коразолом слабую противосудорожную активность (50 %) проявляет только соединение **XIV**.

Исследования антибактериальной активности соединений **II** – **XXIV** показали, что все изученные соединения обладают слабым противомикробным действием, подавляя рост использованных микроорганизмов в зоне диаметром 10 – 13 мм. Присутствие различных заместителей в структурах веществ не оказывает существенного влияния на их антибактериальную активность. Следует отметить, что испытуемые соединения по активности значительно уступают контрольному препарату фуразолидону ($d = 24 – 25$ мм).

Таким образом, среди изученных соединений антимоноаминоксидазной активностью обладают этилциано[1-(2,5-диметилбензил)циклопентил]ацетат **II** и соединения дигидронафталинового ряда с фенил- и бензил-радикалами **VII** и **VIII**, а противосудорожной — только соединение **XIV** с тиоксогруппой.

ЛИТЕРАТУРА

1. D. Duch, S. Dev, I. K. Banks, et al., *Cancer Res.*, **53**(4), 810 (1993).
2. M. Hanlon, R. Ferone, *Cancer Res.*, **56**(14), 3301 (1996).
3. W. H. Gmeiner, *Cur. Med. Chem.*, **12**(2), 191 – 202 (2005).
4. O. Bruno, S. Schenone, A. Ranise, *Pharmaco.*, **54**, 95 – 100 (1999).
5. K. Takaji, N. Hideki, T. Hirota, et al., *Chem. Pharm. Bul.*, **9**(23), 2015 (1975); *Chem. Abstr.*, **84**, 5232w (1976).
6. Н. П. Григорян, Л. А. Тарзян, А. И. Маркосян и др., *Хим. ж. Армении*, **62**(1 – 2), 160 (2009).
7. Н. П. Григорян, Л. А. Тарзян, А. И. Маркосян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **45**(2), 17 – 21 (2011); *Pharm. Chem. J.*, **45**(2), 79 – 83 (2011).
8. Р. Р. Сафразбекян, Р. С. Сукасян, *Вопросы мед. химии*, **16**(6), 623 – 626 (1970).
9. H. G. Vogel, in: *Drug Discovery Evaluation. Pharmacological Assays*, Vogel H. G. (ed.), Berlin and New-York (2008), pp. 569 – 874.
10. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Москва (1974), сс. 507 – 522.
11. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2010), с. 851.
12. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Ленинград (1963).

Поступила 06.02.15

THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2-MERCAPTO-7,10-DIMETHYL-3H-SPIRO[BENZO[h]QUINAZOLINE-5,1'-CYCLOPENTHAN]-4(6H)-ONE BASED ON ETHYL ESTER OF 4'-AMINO-5',8'-DIMETHYL-1'H-SPIRO-[CYCLOHEXAN-1,2'-NAPHTHALENE]-3'-CARBOXYLIC ACID

N. P. Grigoryan*, A. I. Markosyan, A. S. Grigoryan, H. A. Stepanyan, R. S. Sukasyan and R. G. Paronikyan

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, 375014 Armenia

* e-mail: nver-55@mail.ru

A method for the synthesis of 7,10-dimethyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cyclopentan]-4(6H)-one has been developed on the basis of ethyl ester of 4'-amino-5',8'-dimethyl-1'H-spiro[cyclopentan-1,2'-naphthalene]-3'-carboxylic acid. The interaction of this spirobenzo[h]quinazoline with various alkyl(aryl)halides was used to synthesize a new class of spirobenzo[h]quinazoline derivatives containing methyl substituents in the benzene ring. The anticonvulsant, antidepressant, and antibacterial properties of synthesized spirobenzo[h]quinazoline derivatives were investigated.

Keywords: benzo[h]quinazoline; dihydronaphthalene; benzoxazine; антимоноаминоксидазная активность; антiconvulsant активность.