

© Коллектив авторов, 2017

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

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 4'-АМИНО-5',8'-ДИМЕТИЛ-1'*H*-СПИРО[ЦИКЛОГЕКСАН-1,2'-НАФТАЛИН]-3'-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ АНТИМОНОАМИНОКСИДАЗНАЯ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ

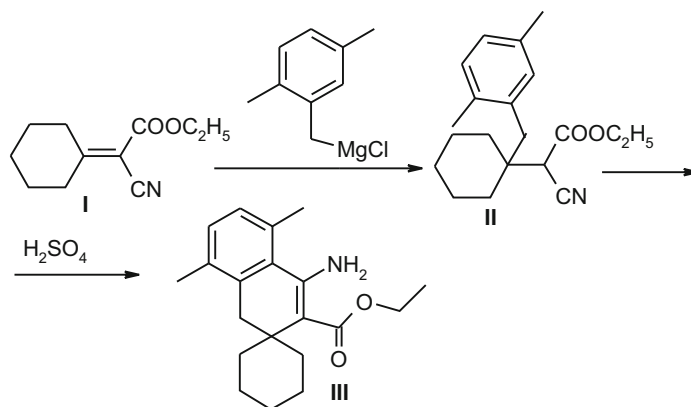
Институт тонкой органической химии НТЦОФХ РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26; факс. \ 374-10 \ 28-84-43; e-mail: nver-55@mail.ru

На основе этилового эфира 4'-амино-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклогексан-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'-циклогексан]-4(6*H*)она. Взаимодействием последнего с различными алкил(бензил)галогенидами синтезирован новый ряд бензо[*h*]хиназолинов, содержащий в бензольном кольце метильные заместители. Исследованы антимоноаминоксидазная и противосудорожная активность бензо[*h*]хиназолинов.

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

В последние годы значительно возрос интерес к производным бензо[*h*]хиназолиновых соединений. Бензо[*h*]хиназолины проявляют противоопухолевую [1 – 5] и психотропную [6, 7] активности.

В настоящей работе разработан эффективный метод синтеза ключевого соединения β-аминоэфира дигидронафталинового ряда **III**, содержащего в бензольном кольце метильные группы. Указанный аминоэфир должен был служить базой для синтеза дигидробензо[*h*]хиназолинов, спиро связанной с циклогексаном. Синтез этилового эфира 4'-амино-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты (**III**) осуществлен серноокислотной циклизацией этилового эфира [1-(2,5-диметил)бензилциклогексил]циануксусной кислоты (**I**), полученного взаимодействием хлорида 2,5-диметилбензилмагния с этиловым эфиром 2-циан-2-циклогексиденуксусной кислоты (**I**), который в свою очередь получен взаимодействием продукта конденсации циклогексана с циануксусным эфиром.

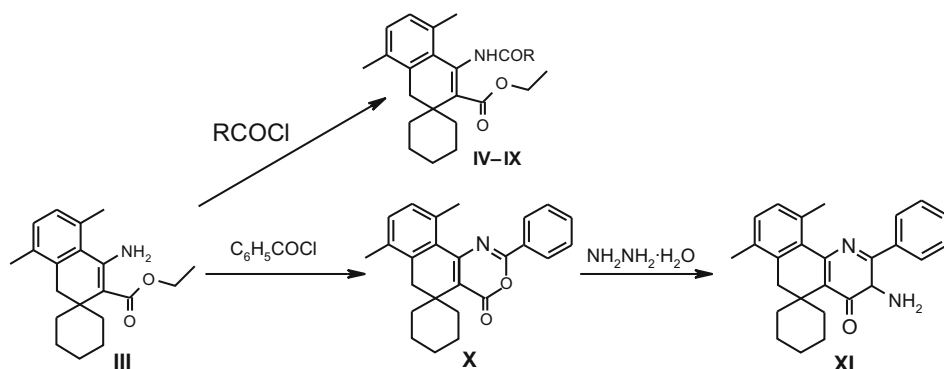


Аминоэфир **III** с хлорангидридами карбоновых кислот образует соответствующие амиды **IV – IX**, а с избытком бензоилхлорида образовавшийся амид подвергается внутримолекулярной циклизации в бензоксазин (**X**), кипячением последнего с гидразингидратом получен 7,10-диметил-2-фенил-3-амино-3,4,5,6-тетрагидроспиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6*H*)-он (**XI**).

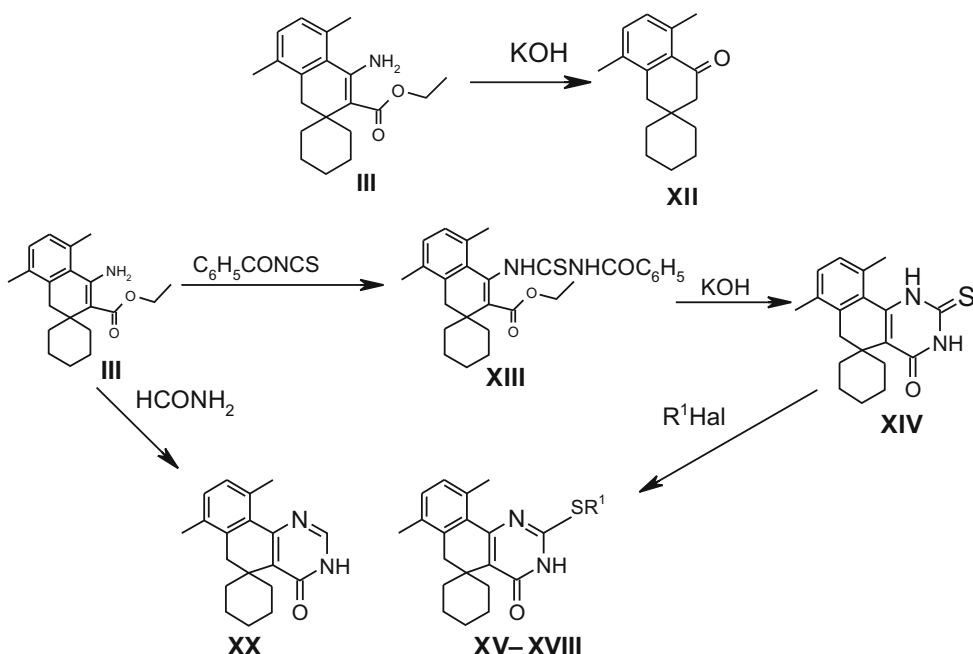
Мы показали, что этиловый эфир **III** при щелочном гидролизе с трехчасовым кипячением в водно-спиртовом растворе вместо ожидаемого образования 4'-амино-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты дал в результате гидролиза аминной и карбоксигрупп с последующим декарбоксилированием 5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-4'(3'*H*)-он (**XII**).

Нагреванием аминоэфира **III** с бензоилизотиоцианатом получен этиловый эфир 4'-бензоилитиуреидо-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты (**XIII**), циклизующийся под действием щелочи в 7,10-диметил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6*H*)он (**XIV**). Последний с алкил(бензил)галогенидами в среде абсолютного этанола образует алкил(бензил)замещенные бен-

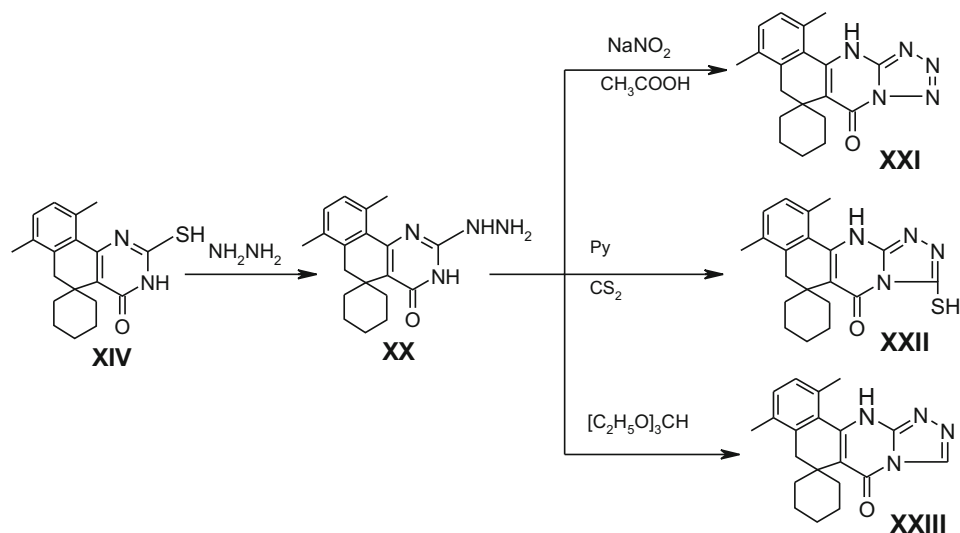
зо[*h*]хиназолины **XV** – **XVIII**. Наличие первичной amino- и сложноэфирной групп в дигидронафталиновом кольце аминоэфира **III** позволило (конденсацией с формамидом) осуществить синтез конденсированного спиро-бензо[*h*]хиназолина **XIX**.



IV: $\text{R} = \text{CH}_3$, **V:** $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$, **VI:** $\text{R} = \text{C}_3\text{H}_7$, **VII:** $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, **VIII:** $\text{R} = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, **IX:** $\text{R} = \text{CH}_2\text{Cl}$



XV: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, **XVI:** $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, **XVII:** $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, **XVIII:** $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CONH}_2$



Взаимодействием спиробензо[*h*]хиназолина **XIV** с гидразин гидратом синтезирован 2-гидразинил-7,10-диметил-3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6*H*)-он (**XX**), 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'-циклогексан]-7(12*H*)-он (**XXI**) в виде триазида и тетразола в соотношении 25 и 75 % соответственно. Реакция соединения **XX**

с сероуглеродом в абсолютном пиридине дает 9-меркапто-1,4-диметил-5*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-6,1'-циклогексан]-7(11*H*)-он (XXII), а с ортомуравьиным эфиром (при трехдневном кипячении) — 8,11-диметил-4*H*-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-6,1'-циклогексан]-5(7*H*)-он (XXIII).

Экспериментальная химическая часть

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 TMC.

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.

Этиловый эфир 2-циан-2-(1-(2,5-диметилбензил)циклогексил)уксусной кислоты (II). К эфирному раствору реагента Гриньяра, полученного из 1,5 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 7,72 г (40 ммоль) цианоэфира I в 40 мл абсолютного бензола, после чего смесь при перемешивании нагревают в течение 2 ч при температуре 42 – 45 °С. Охлаждают ледяной водой, прибавляют по каплям 20 % серную кислоту 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 10,89 г (87 %) соединения II, *T*_{кип} 198 – 200 °С/3 мм. C₂₀H₂₇NO₂. ИК-спектр, ν , см⁻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); 1,31 – 1,56 (м, 10H, C₆H₁₀); 2,34 (с, 6H, CH₃); 2,47 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 3,30 (м, 1H); 4,15 – 4,20 (к, 2H, OCH₂CH₃, J 7,1 Гц); 6,93 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,02 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂).

Этиловый эфир 4'-амино-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты (III). В реакционную колбу помещают 5 г (16 ммоль) эфира II, 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 реакции 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 вещество перекристаллизовывают из смеси этанол — вода, 2:1. Получают 2,2 г (72 %) соединения III, *T*_{пл} 110 °С. C₂₀H₂₇NO₂. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1605 (C=C, аром.), 1760 (C=O), 3000 – 3200 (NH). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,1 – 1,70 (м, 8H, C₆H₁₀); 1,34 (т, 3H, CH₃, J 7,1 Гц); 2,04 (м, 2H, т.д, J 13,1, J 4,3 Гц, C₆H₁₀); 2,32 (3H, с, CH₃); 2,51 (3H, с, CH₃); 2,68 (2H, с, CH₂); 4,17 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH₂); 6,68 (уш, с, 2H, NH₂); 6,90 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 6,98 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂).

3'-Карбэтокси-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-4'-амиды. Общая методика. Смесь 6,26 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 абсолютного этанола.

Этиловый эфир 4'-ацетидамо-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты (IV). Выход 82 %, *T*_{пл} 180 °С. C₂₂H₂₉NO₃. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1600 (C=C, аром.), 1660 (C=O, амид.), 1750 (C=O), 3220 (NH). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,18 – 1,71 (м, 10H, C₆H₁₀); 1,32 (т, 3H, CH₃, J 7,1 Гц); 1,87 (с, 3H, COCH₃); 2,31 (с, 6H, CH₃); 2,78 (уш. с, 2H, CH₂); 4,19 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH₂); 6,80 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 6,92 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 9,01 (с, 1H, NH).

Этиловый эфир 4'-пропионамидамо-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты (V). Выход 79 %, *T*_{пл} 195 °С. C₂₃H₃₁NO₃. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1605 (C=C, аром.), 1650 (C=O, амид.), 1760 (C=O), 3220 (NH). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,20 – 1,72 (м, 10H, C₆H₁₀); 1,34 (т, 3H, CH₃, J 7,1 Гц); 1,90 (с, 3H, COCH₃); 2,27 (м, 2H, COCH₂CH₃); 2,31 (с, 6H, CH₃); 2,80 (уш. с, 2H, CH₂); 4,20 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH₂); 6,82 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 6,94 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 9,02 (с, 1H, NH).

Этиловый эфир 4'-бутирамидамо-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты (VI). Выход 75 %, *T*_{пл} 210 °С. C₂₄H₃₃NO₃. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1610 (C=C, аром.); 1640 (C=O, амид.), 1750 (C=O), 3210 (NH). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,22 – 1,70 (м, 10H, C₆H₁₀); 1,33 (т, 3H, CH₃, J 7,1 Гц); 1,67 (м, 2H, COCH₂CH₂CH₃); 2,27 (м, 2H, COCH₂CH₂CH₃); 2,31 (с, 6H, CH₃); 2,82 (уш. с, 2H, CH₂); 4,19 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH₂); 6,80 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 6,92 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 9,04 (с, 1H, NH).

Этиловый эфир 4'-бензамидо-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты (VII). Выход 85 %, *T*_{пл} 165 °С. C₂₇H₃₁NO₃. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1605 (C=C, аром.), 1650 (C=O, амид.), 1740 (C=O), 3220 (NH). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,20 – 1,78 (м, 10H, C₆H₁₀); 1,34 (т, 3H, CH₃, J 7,1 Гц); 2,48 (с, 6H, CH₃); 2,80 (уш. с, 2H, CH₂); 4,22 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH₂); 6,88 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 6,94 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,23 – 7,33 (м, 5H, C₆H₅); 9,01 (с, 1H, NH).

Этиловый эфир 4'-(2-фенилацетидамо)-5',8'-диметил-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты (VIII). Выход 86 %, *T*_{пл} 170 °С. C₂₈H₃₃NO₃. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1610 (C=C, аром.), 1640 (C=O,

амид.), 1750 (C=O), 3210 (NH). ПМР-спектр δ , м.д.: 1,22 – 1,78 (м, 10H, C₆H₁₀); 1,34 (т, 3H, CH₃, J 7,1 Гц); 2,48 (с, 6H, CH₃); 2,80 (уш. с, 2H, CH₂); 3,85 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 4,22 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH₂); 6,86 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 6,92 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,22 – 7,34 (м, 5H, C₆H₅); 9,02 (с, 1H, NH).

Этиловый эфир 4'-(2-хлорацетиамидо)-5',8'-диметил-1'-H-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты (IX). Выход 75 %, $T_{\text{пл}}$ 170 °С. C₂₂H₂₈ClNO₃. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1605 (C=C, аром.), 1650 (C=O, амид.), 1740 (C=O), 3220 (NH). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,29 (т, 3H, OCH₂CH₃, J 7,1 Гц); 1,49 – 1,78 (м, 10H, C₆H₁₀); 2,34 (с, 3H, CH₃) и 2,48 (с, 3H, CH₃); 2,51 (с, 2H); 4,20 (с, 2H, CH₂Cl); 4,21 (к, 2H, OCH₂CH₃, J 7,1 Гц); 6,88 – 6,94 (м, 2H, аром.); 9,40 (уш. с, 1H, NH).

7',10'-Диметил-2'-фенилспиро[циклогексан-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 кристаллизуют из абсолютного этанола. Получают 2,3 г (62 %) бензоксазина X, $T_{\text{пл}}$ 153 °С. C₂₅H₂₅NO₂. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1605 (C=C, аром.), 1720 (C=O). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,15 – 2,00 (м, 10H, C₆H₁₀); 2,34 (с, 3H, CH₃); 2,53 (с, 3H, CH₃); 2,81 (уш. с, 2H, CH₂); 6,97 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,10 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,42 (м, 5H, C₆H₅).

3-Амино-7,10-диметил-2-фенил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (XI). Смесь 6,86 г (20 ммоль) бензоксазина X, 2 г (40 ммоль) гидразингидрата и 20 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником 7 ч. Охлаждают, выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Получают 2,2 г (64 %) аминохиназолина XI, $T_{\text{пл}}$ 225 – 230 °С. C₂₅H₂₇N₃O. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1600 (C=C, аром.), 1640 (C=O), 3200 – 3280 (NH₂). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,23 – 2,00 (м, 10H, C₆H₁₀); 2,34 (с, 3H, CH₃); 2,53 (с, 3H, CH₃); 2,82 (уш. с, 2H, CH₂); 5,65 (с, 2H, NH₂); 6,97 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,10 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,42 (м, 5H, C₆H₅).

5',8'-Диметил-1'-H-спиро[циклогексан-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 прибавляют воду, выпавшие кристаллы перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Получают 3,00 г. Выход XII 64 %, $T_{\text{пл}}$ 110 °С. C₁₇H₂₂O. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1605 (C=C, аром.), 1675 (C=O). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,35 – 1,57 (м, 10H, C₆H₁₀); 2,27 (с, 3H, CH₃); 2,51 (с, 3H, CH₃); 2,73 (уш. с, 2H, CH₂); 6,91 (д, 1H, J 7,7 Гц, C₆H₂); 7,15 (д, 1H, J 7,7 Гц, C₆H₂). ¹³C 19,2 (CH₃), 21,0 (2CH₂), 22,4 (CH₃), 25,6 (CH₂), 34,5, 36,0 (2CH₂), 38,7 (CH₂), 50,5 (CH₂), 129,0 (=CH), 130,2, 133,2 (=CH), 133,3, 137,0, 140,2, 198,3 (CO).

Этиловый эфир 4'-бензоилтиоуреидо-5',8'-диметил-1'-H-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты (XIII). Смесь 6,26 г (20 ммоль) аминоэфира III, 2,26 г (20 ммоль) бензоилизотиоцианата кипятят с обратным холодильником 18 ч. Выпавшие кристаллы отделяют и перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Получают 7,90 г (83 %) XIII, $T_{\text{пл}}$ 190 °С. C₂₈H₃₂N₂O₃S. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1605 (C=C, амид.), 1715 (C=O, сл. эфирн.), 3265 (NH). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,20 – 1,78 (м, 10H, C₆H₁₀); 1,34 (т, 3H, CH₃, J 7,1 Гц); 2,48 (6H, с, CH₃); 2,80 (2H, уш. с, CH₂); 4,22 (к, 2H, J 7,1 Гц, OCH₂); 6,88 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 6,94 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,23 – 7,33 (м, 5H, C₆H₅); 13,43 (уш.с, 1H, NH).

2-Меркапто-7,10-диметил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (XIV). К 7,90 г (16,6 ммоль) соединения XIII прибавляют 1,84 г (33 ммоль) едкого кали в 150 мл воды и 150 мл этанола, 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 абсолютного этанола получают 2,77 г (85 %) соединения XIV, $T_{\text{пл}}$ 186 °С. C₁₉H₂₂N₂OS. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1585 (C=C, аром.), 1665 (C=O), 3300 – 3450 (NH). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,15 – 1,73 (м, 8H, C₆H₁₀); 2,27 – 2,39 (м, 2H, C₆H₁₀); 2,34 (с, 3H, CH₃); 2,53 (с, 3H, CH₃); 2,82 (уш. с, 2H, CH₂); 6,97 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,10 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 11,20 (уш. с, 1H) и 11,91 (уш. с, 1H, NH и SH).

7,10-Диметил-2-(метилтио)-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (XV). Смесь 3,26 г (10 ммоль) бензо[h]хиназолина XIV, 10 ммоль едкого кали и 60 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником 30 мин. Прибавляют 2,16 г (10 ммоль) метилйодида и продолжают кипение 8 ч. Охлаждают, прибавляют 10 мл воды, осадок фильтруют и перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Получают 2,17 г (64 %) соединения XV, $T_{\text{пл}}$ 196 °С. C₂₀H₂₄N₂OS. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1610 (C=C, аром.), 1630 (C=N), 1665 (C=O). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,22 – 1,73 (м, 8H, C₆H₁₀); 1,34 (т, 3H, J 7,3 Гц, CH₃); 2,34 (с, 3H, CH₃); 2,40 (т. д, J 13,1, J 3,9 Гц, 2H, C₆H₁₀); 2,58 (с, 3H, CH₃); 2,82 (уш. с, 2H, CH₂); 6,94 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,01 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 12,20 (уш. с, 1H, NH).

7,10-Диметил-2-(этилтио)-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (XVI). Аналогично из 3,26 г (10 ммоль) бензо[h]хиназолина XIV, 10 ммоль едкого кали и 2,30 г (10 ммоль) этилйодида получают 2,40 г (68 %) соединения XVI, $T_{\text{пл}}$ 235 °С. C₂₁H₂₄N₂OS. ИК-спектр, ν , см⁻¹, 1605 (C=C, аром.), 1625 (C=N), 1660 (C=O). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,20 – 1,75 (м, 8H, C₆H₁₀); 1,36 (т, 3H, J 7,3 Гц, CH₃); 2,34 (с, 3H, CH₃); 2,45 (т. д, J 13,1, J 3,9 Гц, 2H, C₆H₁₀); 2,58 (с, 3H, CH₃); 2,82 (уш. с, 2H, CH₂); 3,16 (к, 2H, J 7,3 Гц, S-CH₂); 6,90 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 7,01 (д, 1H, J 7,8 Гц, C₆H₂); 12,22 (уш. с, 1H, NH).

7,10-Диметил-2-(бензилтио)-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (XVII). Аналогично из 3,26 г (10 ммоль) бензо[h]хиназолина XIV, 10 ммоль едкого кали и 1,26 г (10 ммоль) бензилхлорида полу-

чают 2,91 г (70 %) соединения **XVII**, $T_{\text{пл}}$ 170 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1610 (C=C, аром.), 1630 (C=N), 1665 (C=O). $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,20 – 1,80 (м, 10H, C_6H_{10}); 2,34 (с, 3H, CH_3); 2,58 (с, 3H, CH_3); 2,82 (уш. с, 2H, CH_2); 4,42 (к, 2H, J 7,3 Гц, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,90 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,22 – 7,42 (м, 5H, C_6H_5), 7,01 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 12,22 (уш. с, 1H, NH).

2-(7,10-Диметил-4-оксо-4,6-дигидро-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-2-илтио)ацетамид (XVIII). Аналогично из 3,26 г (10 ммоль) бензо[h]хиназолина **XIV**, 10 ммоль едкого кали и 0,935 г (10 ммоль) хлорацетамида получают 2,87 г (75 %) соединения **XVIII**, $T_{\text{пл}}$ 165 °С. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1605 (C=C, аром.), 1620 (C=N), 1660 (C=O). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,20 – 1,75 (м, 8H, C_6H_{10}); 2,34 (с, 3H, CH_3); 2,45 (т. д, J 13,1, J 3,9 Гц, 2H, C_6H_{10}); 2,58 (с, 3H, CH_3); 2,82 (уш. с, 2H, CH_2); 3,89 (к, 2H, J 7,3 Гц, SCH_2); 6,90 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,01 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,19 (с, 2H, J 7,8 Гц, CONH_2); 12,20 (уш. с, 1H, NH).

7,10-Диметил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (XIX). Смесь 3,13 г (10 ммоль) этилового эфира **III** и 30 мл формамида кипятят с обратным холодильником 6 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы фильтруют, промывают водой, этанолом и перекристаллизовывают из абсолютного этанола. Получают 1,99 г (68 %) соединения **XIX**, $T_{\text{пл}}$ 190 °С. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1610 (C=C, аром.); 1630 (C=N), 1665 (C=O). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,20 – 1,75 (м, 8H, C_6H_{10}); 2,26 – 2,38 (м, 2H, C_6H_{10}); 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); 7,50 (с, 1H, CH=N); 11,20 (уш. с, 1H, NH).

7,10-Диметил-2-гидразинил-3H-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6H)-он (XX). К 3,26 г (10 ммоль) бензо[h]хиназолина **XIV** прибавляют 16 мл гидразингидрата и нагревают 15 ч. После окончания реакции осадок фильтруют и промывают водой. После перекристаллизации из безводного бутанола получают соединение **XX**. Выход 2,98 г (92 %), $T_{\text{пл}}$ 220 °С. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1600 (C=C, аром.), 1675 (C=O). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,18 – 1,73 (м, 8H, C_6H_{10}); 2,00 (уш, 2H, NH_2); 2,27 – 2,39 (м, 2H, C_6H_{10}); 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, NH).

1,4-Диметил-5H-спиро[бензо[h]тетразоло[5,1-b]хиназолин-6,1'-циклогексан]-7(12H)-он (XXI). 3,24 г (10 ммоль) гидразина **XX** растворяют в 60 мл ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре и прибавляют по каплям раствор нитрита натрия, приготовленного из 1,8 г нитрита натрия в 36 мл воды. Перемешивают в течение 30 мин, осадок фильтруют и промывают водой. Получают 2,37 г (74 %) соединения **XXI**, $T_{\text{пл}}$ 190 °С. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1605 (C=C, аром.), 1680 (C=O). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,20 – 1,75 (м, 8H, C_6H_{10}); 2,26 – 2,39 (м, 2H, C_6H_{10}); 2,32 (с, 3H, CH_3); 2,51 (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); 12,35 (уш. с, 1H, NH).

9-Меркапто-1,4-диметил-5H-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[3,4-b]хиназолин-6,1'-циклогексан]-7(11H)-он (XXII). 3,24 г (10 ммоль) гидразина **XX**, 11 мл абсолютного пиридина и 11 мл сероуглерода нагревают в течение 2 – 3 дней. После отгонки растворителя осадок перекристаллизовывают из абсолютного бутанола. Получают 2,70 г (74 %) соединения **XXII**, $T_{\text{пл}}$ 255 °С. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1600 (C=C, аром.), 1675 (C=O). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,20 – 1,75 (м, 8H, C_6H_{10}); 2,27 – 2,39 (м, 2H, C_6H_{10}); 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); 12,30 (уш.с, NH), 13,05 (с, 1H, SH).

8,11-Диметил-4H-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-a]хиназолин-6,1'-циклогексан]-5(7H)-он (XXIII). 3,24 г (10 ммоль) гидразина **XX**, 12 мл ортомуравьиного эфира нагревают в течение 3 дней. После отгонки растворителя осадок перекристаллизовывают из абсолютного бутанола. Получают 2,70 г (74 %) соединения **XXIII**, $T_{\text{пл}}$ 245 °С. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$. ИК-спектр, ν , см^{-1} , 1600 (C=C, аром.), 1675 (C=O). ПМР-спектр, δ , м.д.: 1,22 – 1,73 (м, 8H, C_6H_{10}); 2,24 – 2,40 (м, 2H, C_6H_{10}); 2,34 (с, 3H, CH_3); 2,58 (с, 3H, CH_3); 2,82 (уш. с, 2H, CH_2); 6,98 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 7,08 (д, 1H, J 7,8 Гц, C_6H_2); 12,32 (уш. с, 1, NH); 12,77 (уш. с, 1H, CH=N).

Экспериментальная биологическая часть

Изучены антимоноаминоксидазная и противосудорожная активность соединений **II** – **XXIII** производных дигидронафталина и спиробензо[h]хиназолинов.

В опытах *in vitro* изучено влияние соединений на активность моноаминоксидазы (MAO) мозга крыс. Источником фермента служили 50 %-ные гомогенаты мозга крыс. В качестве субстрата использован серотонин (5-OT), который добавляли после 30 мин преинкубации фермента с исследуемым веществом при комнатной температуре [8].

Соединения исследовали в концентрациях 1 и 5 мкмоль/мл пробы. Средние значения рассчитаны из 3 опытов. Результаты обработаны статистически по Стьюденту – Фишеру [9].

Исследование противосудорожной активности проводили на белых беспородных мышах обоего пола массой 18 – 25 г. О противосудорожной активности соединений судили по предупреждению клонических судорог при подкожном введении коразола в дозе 90 мг/кг [10]. Вещества вводили внутривентриально в дозах 50 – 150 мг/кг во взвеси с карбоксиметилцеллюзой с твин-80 за 45 мин до введения коразола.

Контрольным животным вводили эмульгатор. Для каждой дозы использовали по 5 животных. Изучено также миорелаксантное действие соединений в указанных дозах. Миорелаксацию исследовали по тесту “вращающегося стержня” [10]. С этой целью мышей сажали на металлический стержень с гофрированным резиновым покрытием, вращающийся со скоростью 5 оборотов в минуту. Определяли число животных, не способных удерживаться на нем в течение 2 мин.

Статистическую обработку результатов с определением 50 % эффективных (ED_{50} , вызывающая противосудорожный эффект у 50 % животных) доз проводили по методу пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона [9].

Исследования антимоноаминоксидазной активности показали, что среди исследуемых соединений только **IX** и **XIX** угнетают активность MAO в концентрации 1 мкмоль/мл на 30 и 38 % ($P = 0,05$) и в концентрации 5 мкмоль/мл на 43 и 50 % ($p < 0,05$) соответственно.

Среди изученных соединений некоторой антикоразоловой активностью обладали соединения **XIX** и **XXI**. ED_{50} соединений **XIX** составляет 100 (57,14 – 175) мг/кг при $p = 0,05$, а для **XXI** 84 (50,90 – 138,5) мг/кг. Остальные соединения проявляют слабую активность (до 40 % эффективности). Соединения в исследуемых дозах не обладают миорелаксантной активностью.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в ряду изученных производных β -аминоэфиров дигидронафталинового ряда и спиробензо[*h*]хиназолинов, противосудорожной и антимоноаминоксидазной активностью обладают только этиловый эфир 4'-(2-хлорацетиамидо-1'*H*-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбоновой кислоты **IX** и производные бензо[*h*]хиназолинов **XIX** и **XXI**. При этом соединение **XIX** обладает как противосудорожной, так и антимоноаминоксидазной активностью, соединение **IX** — только антимоноаминоксидазной, а **XXI** — только противосудорожной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. D. Duch, S. Dev, I. K. Banks, S. Dicerson, 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**(191) (2005).
4. O. Bruno, S. Schenone, A. Ranise, *Pharmaco*, **54**(95) (1999).
5. K. Takaji, H. 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, *Вопр. мед. химии*, **16**(6), 623 – 626 (1970).
9. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Ленинград (1963), с. 81.
10. H. G. Vogel and W. H. Vogel (eds), in: *Drug Discovery and Evaluation, Pharmacological Assays*, Springer, Berlin and New York (2008), pp. 569 – 874.

Поступила 12.04.14

SYNTHESIS, CONVERSIONS, AND ANTIMONOAMINOXIDASE ACTIVITY OF ETHYL ESTHER OF 4'-AMINO-5',8'-DIMETHYL-1'*H*-SPIRO[CYCLOHEXAN-1,2'-NAPHTHALENE]-3'-CARBOXYLIC ACID

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

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, Armenia;

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

Based on ethyl ether of 4'-amino-5',8'-dimethyl-1'*H*-spiro[cyclohexane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxylic acid, a method for the synthesis of 7,10-dimethyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-spiro[benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cyclohexan]-4(6*H*)-one has been developed. Interaction of this spirobenzo[*h*]quinazoline with various alkyl(benzyloxy)halides yielded a new class of spirobenzo[*h*]quinazoline derivatives containing methyl substituents in the benzene ring. The antimonoaminoxidase and anticonvulsant properties of obtained spirobenzo[*h*]quinazolines was investigated.

Keywords: benzo[*h*]quinazolines; dihydronaphthalens; benzoxazines; antimonoaminoxidase activity; anticonvulsant activity.