

СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-ДИАЛКИЛАМИНОАЦЕТИЛ-3а,4,5,9b-ТЕТРАГИДРО-3Н-ЦИКЛОПЕНТА[с]ХИНОЛИНОВ

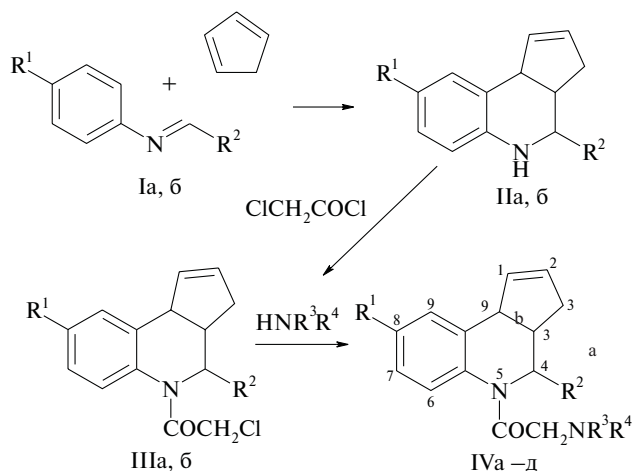
¹ Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия; e-mail: glusha@nm.ru;

² Пермский государственный университет, Пермь, Россия

Аминированием замещенных 5-хлорацетил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолинов получены 5-диалкиламиноацетил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолины. Изучены их острая токсичность, анальгетическое действие и влияние соединений на двигательную и исследовательскую активность.

Ключевые слова: хинолин, амиды, реакция Поварова, анальгетическая активность, открытое поле.

Кислотно-катализируемая конденсация ароматических оснований Шиффа с электронобогатыми диенофилами (реакция Поварова) [1] представляет собой эффективный синтетический подход к производным 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, аннелированным стороной “с” с тетрагидропираном, тетрагидрофураном и циклопентеном [2, 3]. Хотя получаемые по реакции Поварова разнообразно замещенные 1,2,3,4-тетрагидрохинолины в последние годы стали легко доступными [4–7], введению в эту гетероциклическую систему фармакофорных групп пока уделяется мало внимания. Задачей данного исследования было изучение взаимодействия N-хлорацетильных производных 4,8-дизамещенных 3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолинов с аминами; и испытание биологической активности полученных соединений. Настоящая работа лежит в общем русле наших исследований в области синтеза и биологической активности амидов и гидразидов диалкиламиноуксусных кислот [8–12].



Ia, IIa, IIIa: R¹ = H, R² = Ph; Iб, IIб, IIIб: R¹ = R² = CO₂Et; IVa: R¹ = H, R² = Ph, NR³R⁴ = морфолил; IVб: R¹ = R² = CO₂Et, R³ = H, R⁴ = *tert*-Bu; IVв: R¹ = R² = CO₂Et, R³ + R⁴ = (CH₂)₅; IVг: R¹ = R² = CO₂Et, NR³R⁴ = N-метилпиперазину; IVд: R¹ = R² = CO₂Et, NR³R⁴ = N-фенилпиперазину.

В реакцию вступают как первичные (соединение IVб), так и вторичные алифатические амины.

Исходные тетрагидрохинолины IIa, б синтезированы из соответствующих анилов Ia, б и циклопентадиена по реакции Поварова [1]; они образуются в виде смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров относительно расположения циклопентенового кольца и заместителя при атоме С(4). Ацилирование соединений IIa, б хлорацетилхлоридом приводит к производным IIIa, б, которые вводили в реакцию с аминами. Реакция протекает при кипячении хлорацетильных производных IIIa, б в избытке амина или с одним эквивалентом амина в толуоле (для IVд). Интересно отметить, что в случае соединения IIIб сложноэфирные группы остаются инертными в условиях реакции (образования соответствующих амидов не наблюдается). Строение синтезированных соединений II – IV (табл. 1) подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР ¹H спектрами, а также хроматомасс-спектрометрически. Для интерпретации данных ЯМР ¹H спектров использовали данные работ [4, 13].

Экспериментальная химическая часть

Элементный анализ проведен на приборе Leco CHNS-932. Чистоту и индивидуальность соединений подтверждали хроматомасс-спектрометрически на приборе “Agilent Technologies 5975B Network” (ЭУ, 70 эВ), подсоединенном к хроматографу “Agilent Technologies 6890N”, температура испарителя 290 °С. Температуры плавления определены на приборе ПТП и не исправлены. ИК-спектры сняты на спектрофотометре Spесord M-80 в суспензии вазелинового масла. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Varian Mercury Plus 300 (300 МГц) в CDCl₃, внутренний стандарт — ГМДС. Контроль за протеканием реакций проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинках “Сорбфил” в системе хлороформ — этилацетат (10:3), проявляли 10 % раствором фосфорномолибденовой кислоты в этаноле с прогревом пластинок до 120 °С.

Таблица 1
Физико-химические характеристики производных 3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолина IIб, IIIа, б, IVа – д

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
IIб	55	115 – 118	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄
IIIа	81	133 – 135	C ₂₀ H ₁₈ ClNO
IIIб	83	115 – 117	C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₅
IVа	74	144 – 146	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₂
IVб	47	113 – 115	C ₂₄ H ₃₃ N ₂ O ₅
IVв	63	113 – 115	C ₂₅ H ₃₃ N ₂ O ₅
IVг	58	126 – 128	C ₂₅ H ₃₄ N ₃ O ₅
IVд	70	160 – 162	C ₃₀ H ₃₆ N ₃ O ₅

Этил *n*-этоксикарбонилфенилиминоглиоксилат (Iб). Растворяют 10 г (60,6 ммоль) *n*-этоксикарбониланилина в 50 мл толуола, добавляют 12,32 мл (121,17 ммоль, 50 % раствор в толуоле) этилового эфира глиоксиловой кислоты и нагревают 1 ч. По охлаждении выпадают желтые кристаллы, которые отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 95 %, т. пл. 107 – 109 °С. ЯМР ¹H спектр, δ м. д.: 1,23 (т, 3Н, CH₃), 1,33 (т, 3Н, CH₃), 4,27 (м, 4Н, 2OCH₂), 5,40 (с, 1Н, CH=N), 6,67 (д, 2Н, H_{аром}), 7,86 (д, 2Н, H_{аром}).

4-Фенил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин (IIа) получен по методике [4], т. пл. 120 – 121 °С (лит.: 120,5 – 121 °С [2]).

4,8-Диэтоксикарбонил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин (IIIб). Растворяют 5 г (20 ммоль) соединения Iб в 50 мл ацетонитрила, добавляют 0,37 мл (15 мол. %) эфира трихлористого бора, перемешивают 10 мин, после чего добавляют 3,9 мл (60 ммоль) циклопентадиена. Через 1 ч перемешивания реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют этилацетатом (50 мл), органический слой промывают 15 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и сушат MgSO₄. Остаток после отгонки растворителя кристаллизуют из этанола. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3364 (NH), 1750, 1684, 1606, 1512, 1330, 1292, 1274, 1248, 1214, 1192, 1136, 1108, 1028, 936, 836. ЯМР ¹H спектр, δ, м. д.: 1,31 (т, 3Н, CH₃, J 7,5 Гц), 1,34 (т, 3Н, CH₃, J 7,5 Гц),

2,32 (м, 1Н, C(3)H_{акс}), 2,41 (м, 1Н, C(3)H_{экви}), 3,34 (м, 1Н, C(3а)H), 4,08 (д, 1Н, C(9b)H, J 9,6 Гц), 4,14 (м, 1Н, C(4)H), 4,20 – 4,34 (м, 5Н, 2OCH₂ + NH), 5,64 (м, 1Н, C(1)H), 5,79 (м, 1Н, C(2)H), 6,58 (д, 1Н, C(6)H, J 8,4 Гц), 7,65 (дд, 1Н, C(7)H, 1Н, ³J 8,4 Гц, ⁴J 1,8 Гц), 7,69 (д, 1Н, C(9)H, ⁴J 1,8 Гц).

4-Фенил-5-хлорацетил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин (IIIа). Растворяют 0,2 г (0,81 ммоль) соединения IIа в 10 мл абсолютного толуола, добавляют 0,019 г (15 мол. %) 4-диметиламинопиридина и 0,064 мл (0,79 ммоль) хлорацетилхлорида. После 15 мин перемешивания реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют хлористым метиленом (30 мл), органический слой промывают 15 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и сушат над MgSO₄. Растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из смеси гексан — этилацетат (5:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1668 (C=O). ЯМР ¹H спектр, δ, м. д.: 2,05 (м, 1Н, C(3)H_{акс}), 2,55 (м, 1Н, C(3)H_{экви}), 3,58 (м, 1Н, C(3а)H), 4,09 (д, 1Н, C(9b)H, J 10,5 Гц), 4,16 (д, 1Н, CH₂Cl, J 12,6 Гц), 4,24 (д, 1Н, CH₂Cl, J 12,6 Гц), 5,71 (м, 1Н, C(1)H), 6,12 (м, 1Н, C(2)H), 6,17 (уш. с, 1Н, C(4)H), 6,84 (м, 2Н, H_{аром}), 6,90 (м, 1Н, H_{аром}), 7,01 (м, 2Н, H_{аром}), 7,10 (м, 2Н, H_{аром}), 7,26 (м, 1Н, H_{аром}), 7,42 (м, 1Н, H_{аром}).

5-Хлорацетил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-4,8-дикарбоновая кислота, диэтиловый эфир (IIIб). Получают аналогично соединению IIIа хлорацетилированием соединения IIб. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1736 (O=C=O), 1704 (C=O), 1688 (C=O), 1652, 1608, 1496 (C=C), 1352, 1318, 1278, 1232, 1186, 1152, 1142, 1114, 1104, 1028, 912, 874, 844. ЯМР ¹H спектр, δ, м. д.: 1,09 (т, 3Н, CH₃, J 7,2 Гц), 1,38 (т, 3Н, CH₃, J 7,2 Гц), 2,65 (м, 2Н, C(3)H₂), 3,21 (м, 1Н, C(3а)H), 3,95 (м, 4Н, OCH₂), 4,25 (д, 1Н, C(9b)H, J 4,8 Гц), 4,34 (д, 1Н, CH₂Cl, J 10,2 Гц), 4,39 (д, 1Н, CH₂Cl, J 10,2 Гц), 5,44 (уш. с, 1Н, C(4)H), 5,79 (м, 1Н, C(1)H), 5,90 (м, 1Н, C(2)H), 7,34 (д, 1Н, C(6)H, J 8,4 Гц), 7,94 (дд, 1Н, C(7)H, ³J 8,4 Гц, ⁴J 1,8 Гц), 8,00 (д, 1Н, C(9)H, J 1,8 Гц).

5-Морфолиноацетил-4-фенил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин (IVа). Кипятят 0,6 г (1,8 ммоль) соединения IIIа в 3 мл морфолина в тече-

Таблица 2

Анальгетическая активность соединений IVа – д в тесте “горячая пластинка”

Соединение	Доза, мг/кг	Время наступления оборонительного рефлекса, с			
		исходное	через 30 мин	через 60 мин	через 120 мин
IVа	50	12,67 ± 0,25	11,33 ± 0,63	11,42 ± 1,20	10,50 ± 0,89 *
IVб	50	10,67 ± 0,95	10,50 ± 0,56	12,83 ± 0,76	11,17 ± 1,61
IVв	50	10,25 ± 0,95	11,17 ± 1,08	11,75 ± 1,20	11,50 ± 1,67
IVг	50	10,75 ± 1,28	10,67 ± 0,67	13,83 ± 2,30	11,17 ± 1,11
IVд	50	13,17 ± 0,54	14,00 ± 0,89	16,58 ± 0,76*	18,33 ± 0,67 *
IVд	100	11,00 ± 1,09	12,50 ± 0,89	14,67 ± 2,11	16,58 ± 2,03 *
IVд	200	10,92 ± 1,21	11,92 ± 0,84	13,08 ± 0,69	16,67 ± 0,73 *
Анальгин	93	10,67 ± 1,28	24,42 ± 4,14*	26,75 ± 5,20*	27,17 ± 5,03 *
Контроль	–	10,08 ± 1,25	10,75 ± 1,40	12,08 ± 1,29	12,67 ± 1,08

* — *p* < 0,05 по отношению к исходным значениям.

Таблица 3
Влияние соединений IVa – д на двигательную и исследовательскую активность мышей в тесте “открытое поле”

Соединение	Количество пересеченных квадратов	Количество исследованных отверстий
IVa	67,63 ± 13,00	23,50 ± 4,59
IVб	83,13 ± 5,91	18,50 ± 1,12 *
IVв	67,50 ± 6,92	19,25 ± 3,43
IVг	74,25 ± 8,42	18,88 ± 2,06 *
IVд	59,38 ± 12,98	27,25 ± 4,76
Контроль 1	80,25 ± 7,90	25,75 ± 1,66
Диазепам, 5 мг/кг	19,20 ± 7,22 *	4,40 ± 2,29 *
Контроль 2	63,00 ± 5,54	23,00 ± 1,55

* — $p \leq 0,05$ по отношению к соответствующему контролю.

ние 1 ч. Реакционную смесь выливают в 30 мл холодной воды и экстрагируют этилацетатом (2 раза по 30 мл). Органический слой отгоняют, полученное вещество кристаллизуют из смеси гексан — этилацетат (1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1650 (C=O), 1604 (C=C), 1496 (C=C), 1456, 1276, 1224, 1204, 1144, 1114, 1060, 1036, 1008, 864, 816. ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 2,05 (м, 1H, C(3) $\text{H}_{\text{акс}}$), 2,50 – 2,61 (м, 5H, 2NCH₂ + C(3) $\text{H}_{\text{экв}}$), 3,21 (д, 1H, C(O)CH₂, J 14 Гц), 3,35 (д, 1H, C(O)CH₂, J 14 Гц), 3,54 (м, 1H, C(3a)H), 3,65 (т, 4H, 2OCH₂, J 4,5 Гц), 4,04 (д, 1H, C(9b)H, J 10,8 Гц), 5,69 (м, 1H, C(1)H), 6,11 (м, 1H, C(2)H), 6,20 (уш. с., 1H, C(4)H), 6,83 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,00 – 7,12 (м, 5H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,21 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,41 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Соединения IVб – г получены аналогично.

5-(трет-Бутиламиноацетил)-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-4,8-дикарбоновая кислота, диэтиловый эфир (IVб). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1716 (O-C=O), 1680 (O-C=O), 1660 (C=O), 1608 (C=C), 1280, 1232, 1188, 1104, 1020, 868, 848. ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 1,05 (с, 9H, C(CH₃)₃), 1,07 (т, 3H, CH₃, J 7,2 Гц), 1,39 (т, 3H, CH₃, J 7,2 Гц), 1,91 (уш. с., 1H, NH), 2,66 (м, 2H, C(3)H₂), 3,16 (м, 1H, C(3a)H), 3,45 (д, 1H, C(O)CH₂, J 14,7 Гц), 3,66 (д, 1H, C(O)CH₂, J 14,7 Гц), 3,94 (м, 3H, OCH₂+C(9b)H), 4,38 (м, 2H, OCH₂), 5,49 (уш. с., 1H, C(4)H), 5,78 (м, 1H, C(1)H), 5,88 (м, 1H, C(2)H), 7,36 (д, 1H, C(6)H, ^3J 8,4 Гц), 7,89 (дд, 1H, C(7)H, ^3J 8,4 Гц, ^4J 1,2 Гц), 7,98 (д, 1H, C(9)H, ^4J 1,2 Гц).

5-(Пиперидиноацетил)-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-4,8-дикарбоновая кислота, диэтиловый эфир (IVв). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1738 (O-C=O), 1716 (O-C=O), 1672 (C=O), 1606 (C=C). ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 1,07 и 1,09 (два т, в сумме 3H, CH₃, J 7 Гц), 1,37 и 1,39 (два т, в сумме 3H, CH₃, J 7 Гц), 1,49 – 1,58 (м, 6H, 3CH₂), 2,41 (м, 4H, NCH₂), 2,71 (м, 2H, C(3)H₂), 3,13 и 3,21 (два м, в сумме 1H, C(3a)H), 3,27 (м, 2H, C(O)CH₂), 3,94 (м, 2H, OCH₂), 4,26 (д, 1H, C(9b)H, J 4,8 Гц), 4,37 (к, 2H, OCH₂, J 7 Гц), 5,31 и 5,45 (два м, в сумме 1H, C(4)H), 5,78 (м, 1H, C(1)H), 5,89 (м, 1H, C(2)H), 7,60 (уш. с., 1H, C(6)H), 7,86 (дд, 1H, C(7)H, ^3J 8,4 Гц, ^4J 1,8 Гц), 7,95 (д, 1H, C(9)H, J 1,8 Гц).

5-(N-Метилпиперазиноацетил)-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-4,8-дикарбоновая кислота, диэтиловый эфир (IVг). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1736 (O-C=O), 1708 (O-C=O), 1680 (C=O), 1608 (C=C). ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 1,08 (т, 3H, CH₃, J 6,9 Гц), 1,38 (т, 3H, CH₃, J 7,2 Гц), 2,00 (м, 2H, C(3)H₂), 2,41 (с, 3H, NCH₃), 2,69 (м, 8H, N(CH₂)₂), 3,13 (м, 1H, C(3a)H), 3,36 (м, 2H, C(O)CH₂), 3,94 (м, 3H, OCH₂+C(9b)H), 4,36 (к, 2H, OCH₂, J 6,9 Гц), 5,32 (м, 1H, C(4)H), 5,76 (м, 1H, C(1)H), 5,87 (м, 1H, C(2)H), 7,48 (уш. с., 1H, C(6)H), 7,88 (дд, 1H, C(7)H, ^3J 8,4 Гц, ^4J 1,8 Гц), 7,98 (д, 1H, C(9)H, ^4J 1,8 Гц).

5-(N-Фенилпиперазиноацетил)-3а,4,5,9b-тетрагидро-3Н-циклопента[с]хинолин-4,8-дикарбоновая кислота, диэтиловый эфир (IVд). Растворяют 0,6 г (1,53 ммоль) соединения IIIб в 10 мл абсолютного толуола, добавляют 0,49 г (3,0 ммоль) N-фенилпиперазина и кипятят 3 ч, охлаждают, выливают в воду и экстрагируют этилацетатом (40 мл). Растворитель отгоняют, остаток кристаллизуют из смеси гексан — этилацетат (1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1734 (O-C=O), 1706 (O-C=O), 1680 (C=O), 1600 (C=C), 1496 (C=C), 1314, 1278, 1232, 1184, 1144, 1108, 1028, 916. ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 1,06 (т, 3H, CH₃, J 7,2 Гц), 1,38 (т, 3H, CH₃, J 7,2 Гц), 1,56 (м, 1H, C(3) $\text{H}_{\text{акс}}$), 2,68 (м, 5H, N(CH₂)₂+C(3) $\text{H}_{\text{экв}}$), 3,13 (м, 5H, N(CH₂)₂+C(3a)), 3,38 (м, 2H, C(O)CH₂N), 3,93 (м, 3H, OCH₂+C(9b)H), 4,35 (к, 2H, OCH₂, J 7,2 Гц), 5,34 (м, 1H, C(4)H), 5,76 (м, 1H, C(1)H), 5,87 (м, 1H, C(2)H), 6,81 – 6,89 (м, 3H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,21 – 7,27 (м, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7,59 (уш. с., 1H, C(6)H), 7,88 (дд, 1H, C(7)H, ^3J 8,4 Гц, ^4J 1,5 Гц), 7,97 (д, 1H, C(9)H, ^4J 1,5 Гц).

Экспериментальная фармакологическая часть

Острую токсичность определяли по экспресс-методике В. Б. Прозоровского [14] на беспородных белых мышках обоего пола массой 22 – 24 г при внутрибрюшинном способе введения соединений.

Анальгетическую активность исследовали на беспородных белых мышках обоего пола массой 18 – 20 г методом “горячая пластинка” [15]. Мышь помещали на пластинку, нагретую до 55 °С, и оценивали время наступления оборонительного рефлекса — облизывания задней лапки. Эффект оценивали через 30, 60 и 120 мин после внутрибрюшинного введения соединений. В опытах использовали животных с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. В группах было по 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными.

Влияние соединений IVa – д на двигательную и исследовательскую активность исследовали на беспородных белых мышках-самцах массой 16 – 18 г в тесте “открытое поле” [16]. Соединения IVa – д вводили внутрибрюшинно за 1 ч до опыта в дозе 50 мг/кг, препарат сравнения диазепам — в дозе 5 мг/кг. В группах было по 8 животных. По количеству пересеченных

мышью в течение 3 мин квадратов судили о влиянии соединений на двигательную активность, по количеству обследованных за 3 мин отверстий судили о влиянии соединений на исследовательскую активность.

Статистическую обработку данных проводили по критерию Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p \leq 0,05$ [17].

По классификации К. К. Сидорова (1973) все соединения относятся к группе малотоксичных веществ (ЛД₅₀ больше 500 мг/кг).

Установлено, что среди исследуемых веществ только соединение IVд проявляет анальгетические свойства (табл. 2).

Соединения IVб и IVг оказывают некоторое угнетающее действие на центральную нервную систему, что проявляется снижением исследовательской активности мышей (табл. 3).

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН "Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов (2008 г.)".

Авторы выражают благодарность Карманову В. И. за регистрацию ИК-спектров; Майоровой О. А. — за запись ЯМР ¹H спектров; Горбунову А. А. — за хромато-масс-спектрометрические исследования; Байгачевой Е. В. — за выполнение элементного анализа синтезированных соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. С. Поваров, *Усп. химии*, **36**(9), 1533 – 1562 (1967).

2. P. A. Grieco, A. Bahsas, *Tetrahedron Let.*, **29**(46), 5855 – 5858 (1988).
3. В. А. Глушков, А. Г. Толстиков, *Усп. химии*, **77**(2), 138 – 160 (2008).
4. G. Sartori, F. Bigi, R. Maggi, *Eur. J. Org. Chem.*, No. 13, 2513 – 2518 (2001).
5. Ф. И. Зубков, В. П. Зайцев, А. С. Перегудов и др., *Изв. АН, Сер. хим.*, № 5, 1023 – 1038 (2007).
6. Ф. И. Зубков, В. П. Зайцев, А. А. Орлова и др., *Ж. орган. химии*, **43**(8), 1207 – 1212 (2007).
7. Д. М. Мусатов, Д. В. Курилов, М. Г. Виноградов, *X Молодежная школа-конференция по органической химии. Тез. докл.*, Уфа, 26 – 30 ноября (2007), с. 223.
8. В. А. Глушков, Л. Г. Марданова, Т. В. Шаврина, *Хим.-фарм. журн.*, **29**(10), 12 – 13 (1995).
9. В. А. Глушков, Л. Н. Филитис, Л. Г. Марданова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(3), 11 – 13 (2001).
10. В. А. Глушков, О. Г. Аушева, Л. В. Аникина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(7), 12 – 16 (2001).
11. В. А. Глушков, Л. В. Аникина, Ю. Б. Вихарев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(2), 29 – 31 (2004).
12. В. А. Глушков, Л. В. Аникина, Ю. Б. Вихарев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **39**(3), 18 – 20 (2005).
13. G. A. Tolstikov, V. A. Glushkov, A. V. Tarantin, et al., *Heteroatom. Chem.*, **16**(7), 605 – 612 (2005).
14. В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакол. токсикол.*, **41**(4), 497 – 502 (1978).
15. N. B. Eddy, D. Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **107**(3), 385 – 393 (1953).
16. I. R. Bossier, P. Simon, I. M. Zwolf, *Therapie*, **19**(3), 571 – 583 (1964).
17. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медицинская литература, Ленинград (1963).

Поступила 11.02.09

SYNTHESIS AND NEUROTHROPIC ACTIVITY OF SUBSTITUED 5-DIALKYLAMINOACETYL-3A,4,5,9B-TETRAHYDRO-3H-CYCLOPENTA[C]QUINOLINES

G. F. Krainova¹, Yu. B. Vikharev¹, L. V. Anikina¹, E. V. Sivtseva², and V. A. Glushkov¹

¹ Institute of Technical Chemistry, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russia;

² Perm State University, Perm, Russia

A series of substituted 5-dialkylaminoacetyl-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]quinolines were synthesized by amination of the corresponding 5-chloroacetyl-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]quinolines. The acute toxicity, analgesic activity, and influence of the obtained compounds on the locomotion and exploration activity in the open-field test were studied.

Key words: Quinolines, amides, Povarov reaction, analgesic activity, open field test