

А. И. Маркосян*, А. С. Айвазян, С. А. Габриелян, С. С. Мамян,
Ф. Г. Арсенян, Р. Е. Мурадян, Дж. А. Авакимян

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3-ЗАМЕЩЁННЫХ 1Н-СПИРО[БЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИН-5,1'-ЦИКЛОГЕПТАН]-2,4(3Н,6Н)-ДИОНОВ

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26, Тел: (37410)288443

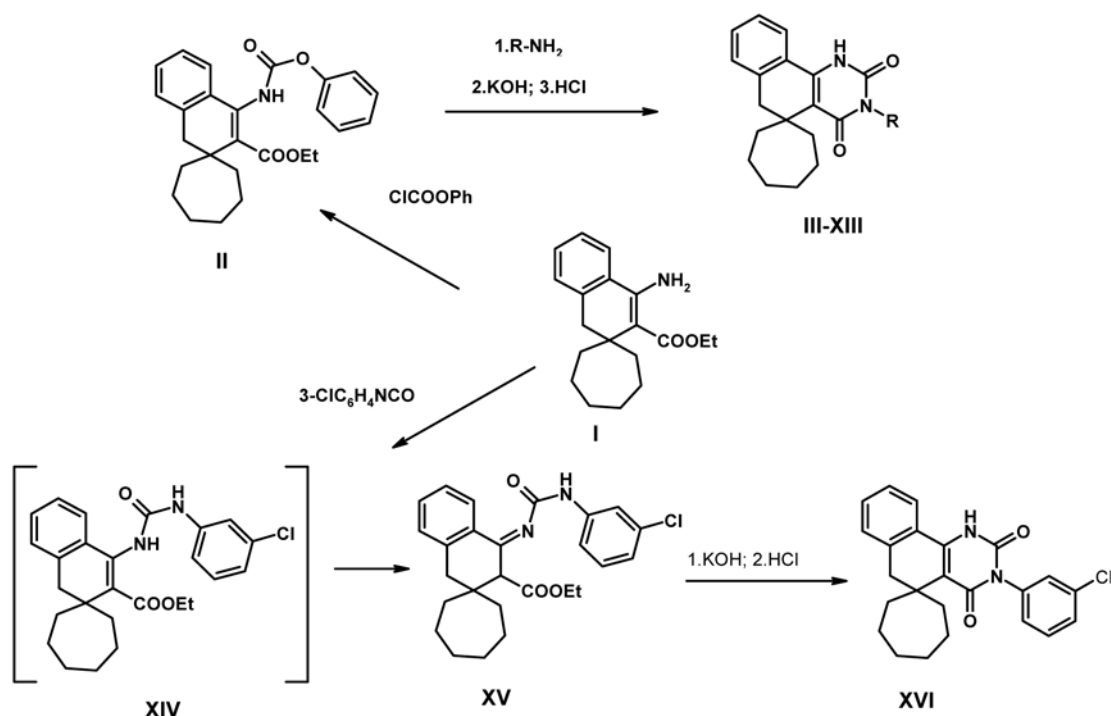
* e-mail: ashot@markosyan.am

На базе этил-4'-амино-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилата (аминоэфир) разработан метод синтеза этил 4'-(феноксикарбониламино)-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилата. Взаимодействие последнего с первичными аминами привело к получению 3-замещённых 1Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-2,4(3Н,6Н)-дионов. Конденсацией аминоэфира с *m*-хлорфенилизоцианатом синтезирован этил-4'-{[(3-хлорфенил)карбамоил]имино}-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат, который циклизован в 3-(3-хлорфенил)-1Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-2,4(3Н,6Н)-дион. Показано наличие противоопухолевой и антимоноаминоксидазной активности у синтезированных соединений.

Ключевые слова: аминоэфир; карбамат; бензо[*h*]хиназолин; противоопухолевая, антибактериальная, антимоноаминоксидазная активность.

Из литературы известно, что бензо[*h*]хиназолиновые соединения проявляют ценные биологические свойства [1 – 7]. Ранее проведённые нами исследования по синтезу и изучению биологических свойств бензо[*h*]хиназолинов спироциклического строения показали, что они обладают противоопухолевыми, антибактериальными, антимоноаминоксидазными и противосудорожными свойствами [8 – 13]. В настоящем сообщении приводятся данные о синтезе и биологических свойствах бензо[*h*]хиназолин-2,4-дионов, спиро-

конденсированных в положении 5 с циклогептаном. С этой целью этил-4'-амино-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (I) конденсирован с фенилхлорформиадом, что привело к получению этил-4'-{[(феноксикарбонил)амино]-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилата (II) (карбамат). Последний в среде этанола поставлен во взаимодействие с алифатическими, ароматическими и гетероароматическими первичными аминами с последующей циклизацией промежуточно образовавшихся мочевины в при-



III: R = CH₃; IV: R = C₂H₅; V: R = C₃H₇; VI: R = *iso*-C₃H₇; VII: R = C₄H₉; VIII: R = *iso*-C₄H₉; IX: R = циклопентил; X: R = C₆H₅; XI: R = CH₂C₆H₅; XII: R = CH₂CH₂C₆H₅; XIII: R = 2-фурфурил.

сутствии щелочи. Последующим подкислением реакционной смеси соляной кислотой получены 3-замещённые 1Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-2,4(3Н,6Н)-дионы (III – XIII), в ИК-спектрах которых присутствуют следующие полосы поглощений в областях 1610 – 1615 см⁻¹ (C=C аром), 1636 – 1648 см⁻¹ (NHC=O), 1700 – 1707 см⁻¹ (C=O), 3230 – 3280 см⁻¹(NH).

Разработанный нами второй метод синтеза диоксо-бензо[*h*]хиназолинов основан на взаимодействии аминоэфира с 3-хлорфенилизотиоцианатом, что привело к получению соответствующей мочевины XIV. Согласно данным спектров ЯМР, мочевина XIV имеет иминную структуру, соответственно, этил-4'-{[(3-хлорфенил)карбамоил]имино}-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилата (XV), о чем свидетельствует, в частности, синглетный сигнал в спектре ЯМР ¹H при 3,84 м.д. с интегральной интенсивностью 1Н, который соответствует метиновому протону по соседству с этоксикарбонильной группой. Соединение XV в щелочной среде циклизовано в диоксо соединение XVI.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре FT-IR NEXUS в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Varian Mercury-300 (США) в ДМСО-d₆/CCl₄, 1/3, внутренний стандарт – ТМС. ТСХ проведена на пластинках “Sorbfil”, проявитель – пары йода.

Этил-4'-(феноксикарбониламино)-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (II). Смесь 3,0 г (0,01 моль) этил-4'-амино-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилата [12], 1,56 г (0,01 моль) фенилхлорформиата и 25 мл абсолютного бензола кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол — вода, 4:1. Получают 2,8 г (67 %) карбамата II, *T*_{пл} 184 – 185 °С, *R*_f 0,70 (этилацетат — бензол, 1:1). C₂₆H₂₉NO₄. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1590 (C=C аром); 1693 (C=O сл. эфир); 1758

(C=O карбамат); 3327 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆/CCl₄, 1/3), δ, м.д.: 1,37 (т, 3Н, J 7,1 Гц, O-CH₂-CH₃), 1,40 – 1,65 (м, 10Н, 5×CH₂ циклогептан), 1,86 – 2,00 (м, 2Н, CH₂ циклогептан), 2,83 (с, 2Н, 1-CH₂), 4,26 (кв, 2Н, J 7,1 Гц, O-CH₂-CH₃), 6,90 – 7,46 (м, 9Н, аром), 9,08 (уш.с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-d₆/CCl₄, 1/3), δ, м.д.: 13,9 (O-CH₂-CH₃), 22,7 (2×CH₂ циклогептан), 29,4 (2×CH₂ циклогептан), 35,3 (2×CH₂ циклогептан), 39,2 (C2), 40,2 (C1H₂), 59,7 (O-CH₂-CH₃), 121,2 (2×CH аром), 123,1 (C3), 124,3 (CH аром), 126,1 (CH аром), 127,5 (CH аром), 127,9 (2×CH аром), 128,4 (CH аром), 128,4 (CH аром), 130,0 (C аром), 131,1 (C4), 134,5 (C аром), 150,9 (N-C(O)-O), 152, (C аром), 167,1 (C(O)-O-CH₂-CH₃).

3-Замещённые 1Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-2,4(3Н,6Н)-дионов (III – XIII) (общая методика). Смесь 4,2 г (0,01 моль) карбамата II, 0,01 моль первичного амина и 20 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. К реакционной смеси прибавляют раствор 1,1 г (0,02 моль) едкого кали в 10 мл воды и продолжают кипячение ещё 3 ч. Реакционную смесь охлаждают и подкисляют 18 % соляной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из бутанола. Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

Этил-4'-{[(3-хлорфенил)карбамоил]имино}-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилат (XV). Смесь 3,0 г (0,012 моль) аминоэфира I и 1,5 г (0,01 моль) *m*-хлорфенилизотиоцианата в 30 мл бензола кипятят в реакционной колбе с обратным холодильником в течение 1 ч и оставляют при комнатной температуре на ночь. Затем удаляют растворитель, а остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 4,1 г (91 %) XIV, *T*_{пл} > 250 °С, *R*_f 0,50 (этилацетат — гептан, 1:1). C₂₆H₂₉ClN₂O₃. ИК-спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 1585, 1600 (C=C аром); 1660 (C=C); 1690 (C=O сл. эфир); 3340 (NH). ЯМР ¹H спектр (300 МГц, ДМСО-d₆/CCl₄, 1/3), δ, м.д.: 1,06 (т, 3Н, J 7,1 Гц, O-CH₂-CH₃), 1,38 – 1,70 (м, 12Н, 6×CH₂

Таблица 1
Физико-химические характеристики 3-замещённых 1Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-2,4(3Н,6Н)-дионов (III – XIII)

Соединение	R	Выход %	<i>R</i> _f *	<i>T</i> _{пл} , °С	Брутто-формула
III	CH ₃	93	0,65	> 250	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂
IV	C ₂ H ₅	89	0,72	249 – 251	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂
V	C ₃ H ₇	92	0,70	> 250	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂
VI	<i>изо</i> -C ₃ H ₇	88	0,75	> 250	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂
VII	C ₄ H ₉	91	0,68	244 – 246	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂
VIII	<i>изо</i> -C ₄ H ₉	51	0,75	227 – 228	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂
IX	циклопентил	85	0,74	> 250	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂
X	C ₆ H ₅	35	0,77	> 250	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂
XI	CH ₂ C ₆ H ₅	91	0,76	217 – 219	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₂
XII	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	45	0,75	> 250	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₂
XIII	2-фурфурил	40	0,77	250 – 252	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃

* ТСХ в системе этилацетат — бензол, 2:1.

ЯМР спектральные характеристики 3-замещённых 1Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопептан]-2,4(3Н,6Н)-дионов (III – XIII)

Соединение	ЯМР ¹ H и ¹³ C спектры
III	¹ H спектр (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 1,25 – 1,36 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 1,44 – 1,69 (м, 6Н, 3×CH ₂ циклопептан), 1,70 – 1,85 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,18 – 2,30 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,83 (с, 2Н, 6-CH ₂), 3,23 (с, 3Н, N-CH ₃), 7,16 – 7,21 (м, 1Н, аром), 7,23 – 7,36 (м, 2Н, аром), 7,81 – 7,86 (м, 1Н, аром), 10,92 (с, 1Н, NH). ¹³ C спектр (75 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 24,0 (2×CH ₂ циклопептан), 26,3 (N-CH ₃), 29,7 (2×CH ₂ циклопептан), 36,0 (2×CH ₂ циклопептан), 39,2 (C5), 40,8 (C ₆ H ₂), 115,2 (C _{4a}), 123,6 (CH аром), 126,2 (CH аром), 126,4 (C аром), 127,6 (CH аром), 129,9 (CH аром), 136,5 (C аром), 141,5 (C10 _b), 151,0 (C2), 161,9 (C4).
IV	¹ H спектр (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 1,21 (т, 3Н, J 7,0 Гц, N-CH ₂ -CH ₃), 1,24 – 1,35 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 1,42 – 1,69 (м, 6Н, 3×CH ₂ циклопептан), 1,70 – 1,85 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,17 – 2,30 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,82 (с, 2Н, 6-CH ₂), 3,90 (кв, 2Н, J 7,0 Гц, N-CH ₂ -CH ₃), 7,15 – 7,21 (м, 1Н, аром), 7,22 – 7,35 (м, 2Н, аром), 7,80 – 7,86 (м, 1Н, аром), 10,85 (с, 1Н, NH). ¹³ C спектр (75 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 12,7 (N-CH ₂ -CH ₃), 24,0 (2×CH ₂ циклопептан), 29,6 (2×CH ₂ циклопептан), 34,5 (N-CH ₂ -CH ₃), 35,9 (2×CH ₂ циклопептан), 39,0 (C5), 40,7 (C ₆ H ₂), 115,4 (C _{4a}), 123,6 (CH аром), 126,2 (CH аром), 126,4 (C аром), 127,6 (CH аром), 129,9 (CH аром), 136,4 (C аром), 141,5 ((C10 _b)), 150,6 (C2), 161,4 (C4).
V	¹ H спектр (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 0,97 (т, 3Н, J 7,4 Гц, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,24 – 1,35 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 1,40 – 1,85 (м, 10Н, 4×CH ₂ циклопептан, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 2,17 – 2,29 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,82 (с, 2Н, 6-CH ₂), 3,75 – 3,83 (м, 2Н, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 7,15 – 7,21 (м, 1Н, аром), 7,22 – 7,35 (м, 2Н, аром), 7,80 – 7,86 (м, 1Н, аром), 10,85 (с, 1Н, NH). ¹³ C спектр (75 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 11,1 (N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 20,5 (N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 24,0 (2×CH ₂ циклопептан), 29,6 (2×CH ₂ циклопептан), 35,9 (2×CH ₂ циклопептан), 39,0 (C5), 40,8 (C ₆ H ₂), 41,1 (N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 115,3 (C _{4a}), 123,6 (CH аром), 126,2 (CH аром), 126,4 (C аром), 127,6 (CH аром), 129,9 (CH аром), 136,4 (C аром), 141,5 ((C10 _b)), 150,8 (C2), 161,6 (C4).
VI	¹ H спектр (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 1,23 – 1,34 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 1,41 – 1,69 (м, 6Н, 3×CH ₂ циклопептан), 1,47 (д, 6Н, J 6,9 Гц, N-CH-(CH ₃) ₂), 1,70 – 1,85 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,17 – 2,29 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,82 (с, 2Н, 6-CH ₂), 5,10 (септет, 1Н, J 6,9 Гц, N-CH-(CH ₃) ₂), 7,15 – 7,21 (м, 1Н, аром), 7,22 – 7,35 (м, 2Н, аром), 7,80 – 7,86 (м, 1Н, аром), 10,71 (с, ¹ H, NH). ¹³ C спектр (75 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 19,0 (N-CH-(CH ₃) ₂), 24,0 (2×CH ₂ циклопептан), 29,6 (2×CH ₂ циклопептан), 35,9 (2×CH ₂ циклопептан), 39,1 (C5), 40,7 (C ₆ H ₂), 43,6 (N-CH-(CH ₃) ₂), 115,6 (C _{4a}), 123,5 (CH аром), 126,1 (CH аром), 126,3 (C аром), 127,6 (CH аром), 129,9 (CH аром), 136,5 (C аром), 141,3 (C10 _b), 150,8 (C2), 162,1 (C4).
VII	¹ H спектр (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 1,00 (т, 3Н, J 7,2 Гц, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,23 – 1,84 (м, 14Н, 5×CH ₂ циклопептан, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 2,17 – 2,30 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,83 (с, 2Н, 6-CH ₂), 3,78 – 3,86 (м, 2Н, N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 7,15 – 7,21 (м, 1Н, аром), 7,23 – 7,36 (м, 2Н, аром), 7,81 – 7,86 (м, 1Н, аром), 10,84 (с, 1Н, NH). ¹³ C спектр (75 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 13,5 (N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 19,8 (N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 24,0 (2×CH ₂ циклопептан), 29,4 (N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 29,7 (2×CH ₂ циклопептан), 35,9 (2×CH ₂ циклопептан), 39,0 (C5), 39,4 (N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 40,8 (C ₆ H ₂), 115,4 (C _{4a}), 123,6 (CH аром), 126,2 (CH аром), 126,4 (C аром), 127,6 (CH аром), 129,9 (CH аром), 136,5 (C аром), 141,5 (C10 _b), 150,9 (C2), 161,6 (C4).
VIII	¹ H спектр (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 0,87 (т, 3Н, J 7,4 Гц, N-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 1,23 – 1,34 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 1,43 (д, 3Н, J 6,9 Гц, N-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 1,43 – 1,69 (м, 6Н, 3×CH ₂ циклопептан), 1,70 – 1,88 (м, 3Н, CH ₂ циклопептан, N-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 1,99 – 2,16 (м, 1Н, N-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 2,16 – 2,30 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,83 (с, 2Н, 6-CH ₂), 4,77 – 4,91 (м, 1Н, N-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 7,15 – 7,21 (м, 1Н, аром), 7,22 – 7,35 (м, 2Н, аром), 7,81 – 7,86 (м, 1Н, аром), 10,68 (с, 1Н, NH). ¹³ C спектр (75 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 11,0 (N-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 17,2 (N-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 24,0 (2×CH ₂ циклопептан), 25,5 (N-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 29,5 (2×CH ₂ циклопептан), 35,9 (2×CH ₂ циклопептан), 39,1 (C5), 40,7 (C ₆ H ₂), 49,69 (N-CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃), 115,5 (C _{4a}), 123,5 (CH аром), 126,2 (CH аром), 126,3 (C аром), 127,6 (CH аром), 129,9 (CH аром), 136,5 (C аром), 141,3 (C10 _b), 151,0 (C2), 162,3 (C4).
IX	¹ H спектр (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 1,23 – 1,34 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 1,41 – 1,85 (м, 12Н, 4×CH ₂ циклопептан, 2×CH ₂ циклопептан), 1,89 – 2,06 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,09 – 2,30 (м, 4Н, CH ₂ циклопептан, CH ₂ циклопептан), 2,82 (с, 2Н, 6-CH ₂), 5,22 (квинтет, 1Н, J 8,7 Гц, N-CH циклопептан), 7,15 – 7,21 (м, 1Н, аром), 7,22 – 7,35 (м, 2Н, аром), 7,80 – 7,86 (м, 1Н, аром), 10,74 (с, 1Н, NH). ¹³ C спектр (75 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 24,0 (2×CH ₂ циклопептан), 25,2 (2×CH ₂ циклопептан), 27,6 (2×CH ₂ циклопептан), 29,5 (2×CH ₂ циклопептан), 35,9 (2×CH ₂ циклопептан), 39,1 (C5), 40,7 (C ₆ H ₂), 51,5 (N-CH циклопептан), 115,6 (C _{4a}), 123,52 (CH аром), 126,1 (CH аром), 126,3 (C аром), 127,6 (CH аром), 129,8 (CH аром), 136,4 (C аром), 141,2 (C10 _b), 150,8 (C2), 162,1 (C4).
X	¹ H спектр (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 1,24 – 1,38 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 1,42 – 1,65 (м, 6Н, 3×CH ₂ циклопептан), 1,66 – 1,81 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,15 – 2,28 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,90 (с, 2Н, 6-CH ₂), 7,17 – 7,26 (м, 3Н, аром), 7,27 – 7,51 (м, 5Н, аром), 7,88 – 7,94 (м, 1Н, аром), 11,12 (с, 1Н, NH). ¹³ C спектр (75 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 24,0 (2×CH ₂ циклопептан), 29,7 (2×CH ₂ циклопептан), 35,7 (2×CH ₂ циклопептан), 39,1 (C5), 40,8 (C ₆ H ₂), 115,6 (C _{4a}), 123,9 (CH аром), 126,3 (CH аром), 126,3 (C аром), 127,2 (CH аром), 127,7 (CH аром), 128,0 (2×CH аром), 128,6 (2×CH аром), 130,2 (CH аром), 135,5 (C аром), 136,6 (C аром), 142,5 (C10 _b), 150,7 (C2), 161,8 (C4).
XI	¹ H спектр (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 1,26 – 1,40 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 1,42 – 1,84 (м, 8Н, 4×CH ₂ циклопептан), 2,20 – 2,33 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,85 (с, 2Н, 6-CH ₂), 5,04 (с, 2Н, N-CH ₂), 7,16 – 7,43 (м, 8Н, аром), 7,82 – 7,88 (м, 1Н, аром), 10,99 (с, 1Н, NH). ¹³ C спектр (75 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 23,9 (2×CH ₂ циклопептан), 29,5 (2×CH ₂ циклопептан), 35,8 (2×CH ₂ циклопептан), 39,0 (C5), 40,5 (C ₆ H ₂), 42,7 (N-CH ₂), 115,3 (C _{4a}), 123,7 (CH аром), 126,2 (CH аром), 126,3 (C аром), 126,4 (CH аром), 127,6 (2×CH аром), 127,6 (CH аром), 127,9 (2×CH аром), 130,0 (CH аром), 136,5 (C аром), 137,3 (C аром), 141,9 (C10 _b), 150,9 (C2), 161,6 (C4).
XII	¹ H спектр (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 1,24 – 1,38 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 1,42 – 1,84 (м, 8Н, 4×CH ₂ циклопептан), 2,18 – 2,31 (м, 2Н, CH ₂ циклопептан), 2,84 (с, 2Н, 6-CH ₂), 2,85 – 2,93 (м, 2Н, N-CH ₂ -CH ₂ -Ph), 4,00 – 4,08 (м, 2Н, N-CH ₂ -CH ₂ -Ph), 7,12 – 7,38 (м, 8Н, аром), 7,82 – 7,88 (м, 1Н, аром), 10,93 (с, 1Н, NH). ¹³ C спектр (75 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆ /CCl ₄ 1/3), δ, м.д.: 24,0 (2×CH ₂ циклопептан), 29,6 (2×CH ₂ циклопептан), 33,4 (N-CH ₂ -CH ₂ -Ph), 35,9 (2×CH ₂ циклопептан), 39,0 (C5), 40,7 (C ₆ H ₂), 41,0 (N-CH ₂ -CH ₂ -Ph), 115,4 (C _{4a}), 123,7 (CH аром), 125,6 (CH аром), 126,2 (CH аром), 126,4 (C аром), 127,6 (CH аром), 127,8 (2×CH аром), 128,4 (2×CH аром), 130,0 (CH аром), 136, (C аром), 138,5 (C аром), 141,7 (C10 _b), 150,7 (C2), 161,5 (C4).

Соединение	ЯМР ^1H и ^{13}C спектры
XIII	^1H спектр (300 МГц, ДМСО- d_6 /CCl $_4$, 1/3), δ , м.д.: 1,25 – 1,38 (м, 2H, CH $_2$ циклогептан), 1,40 – 1,69 (м, 6H, 3 \times CH $_2$ циклогептан), 1,70 – 1,83 (м, 2H, CH $_2$ циклогептан), 2,19 – 2,31 (м, 2H, CH $_2$ циклогептан), 2,84 (с, 2H, C $_6$ H $_2$), 5,03 (с, 2H, N-CH $_2$), 6,25 – 6,30 (м, 2H, фуран), 7,16 – 7,22 (м, 1H, аром), 7,23 – 7,37 (м, 3H, ^1H фуран, 2H аром), 7,82 – 7,87 (м, 1H, аром), 11,00 (с, 1H, NH). ^{13}C спектр (75 МГц, ДМСО- d_6 /CCl $_4$, 1/3), δ , м.д.: 23,9 (2 \times CH $_2$ циклогептан), 29,5 (2 \times CH $_2$ циклогептан), 35,8 (N-CH $_2$), 35,9 (2 \times CH $_2$ циклогептан), 39,1 (C5), 40,59 (C $_6$ H $_2$), 107,8 (CH фуран), 109,9 (CH фуран), 115,3 (C $_4$), 123,8 (CH аром), 126,2 (CH аром), 126,3 (C аром), 127,7 (CH аром), 130,1 (CH аром), 136,5 (C аром), 140,8 (CH фуран), 142,0 (C10 $_b$), 150,5 (C фуран), 150,6 (C2), 161,2 (C4).

циклогептан), 2,70 (д, 1H, J 16,4 Гц, 1-CH $_2$), 3,12 (д, 1H, J 16,4 Гц, C1H $_2$), 3,84 (с, 1H, C3H), 3,90 – 4,08 (м, 2H, O-CH $_2$ -CH $_3$), 6,94 – 7,00 (м, 1H, аром), 7,17 – 7,32 (м, 3H, аром), 7,39 – 7,53 (м, 2H, аром), 7,78 – 7,83 (м, 1H, аром), 8,11 – 8,16 (м, 1H, аром), 9,85 (с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр (75 МГц, ДМСО- d_6 /CCl $_4$, 1/3), δ , м.д.: 13,4 (O-CH $_2$ -CH $_3$), 21,4 (CH $_2$ циклогептан), 21,8 (CH $_2$ циклогептан), 29,4 (CH $_2$ циклогептан), 29,7 (CH $_2$ циклогептан), 36,3 (C $_1$ H $_2$), 38,3 (CH $_2$ циклогептан), 38,3 (CH $_2$ циклогептан), 39,6 (C2), 53,7 (C3H), 59,6 (O-CH $_2$ -CH $_3$), 116,7 (CH аром), 118,3 (CH аром), 121,9 (CH аром), 125,5 (CH аром), 125,9 (CH аром), 128,8 (CH аром), 129,1 (CH аром), 130,7 (C аром), 131,5 (CH аром), 133, 2 (C аром), 140,2 (C аром), 140,4 (C аром), 160,3 (C4), 163,5 (N-C(O)-N), 167,9 (C(O)-O-CH $_2$ -CH $_3$).

3-(3-Хлорфенил)-1Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-2,4(3Н,6Н)-дион (XVI). Смесь 4,53 г (0,01 моль) соединения XV, 1,12 г (0,02 моль) гидроксида калия и 40 мл 70 % этанола кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Прибавляют 20 % соляную кислоту до кислой реакции, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 3,7 г (90 %), $T_{\text{пл}}$ 250 °С, R_f 0,50 (этилацетат — бензол, 1:5). C $_{24}$ H $_{23}$ ClN $_2$ O $_2$. ИК-спектр (тонкий слой), ν , см $^{-1}$: 1589, 1600 (C=C аром); 1642 (C=O); 1705 (C=O); 3288 (NH). ЯМР ^1H спектр (300 МГц, ДМСО- d_6 /CCl $_4$, 1/3),

δ , м.д.: 1,30 – 1,40 (м, 2H, CH $_2$ циклогептан), 1,41 – 1,63 (м, 6H, 3 \times CH $_2$ циклогептан), 1,65 – 1,80 (м, 2H, CH $_2$ циклогептан), 2,15 – 2,26 (м, 2H, CH $_2$ циклогептан), 2,89 (с, 2H, 6-CH $_2$), 7,14 – 7,51 (м, 7H, аром), 7,88 – 7,93 (м, 1H, аром), 11,20 (с, 1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр (75 МГц, ДМСО- d_6 /CCl $_4$, 1/3), δ , м.д.: 24,0 (2 \times CH $_2$ циклогептан), 29,7 (2 \times CH $_2$ циклогептан), 35,9 (2 \times CH $_2$ циклогептан), 39,1 (C5), 40,8 (C $_6$ H $_2$), 115,6 (C $_4$), 123,9 (CH аром), 126,2 (C аром), 126,3 (CH аром), 127,3 (CH аром), 127,5 (CH аром), 127,7 (CH аром), 128,9 (CH аром), 129,3 (CH аром), 130,3 (CH аром), 133,0 (C аром), 136,6 (C аром), 136,7 (C аром), 142,8 (C10 $_b$), 150,58 (C2), 161,5 (C4).

Экспериментальная биологическая часть

Биологические эксперименты проведены в полном соответствии с Европейской конвенцией и директивами Европейского парламента по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg. No. 123. 18.03.1986. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes).

Противоопухолевую активность соединений I – XVI изучали на модели саркомы 180 согласно [14]. Соединения вводили животным в виде взвеси в 0,5 % растворе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) в дозе 200 мг/кг спустя 48 ч после перевивки опухоли, внутривенно в течение 6 дней. Контрольные животные в те же сроки эксперимента получали эквивалентный объем растворителя (КМЦ). Через 48 ч после последней инъекции животных забивали, определяли процент торможения роста опухоли по отношению к контролю согласно общеизвестной формуле [14]. В опытах использовали 110 белых беспородных мышей обоего пола с исходной массой 22 – 24 г. Полученные данные обрабатывали статистически согласно методу Стьюдента — Фишера.

Результаты химиотерапевтических исследований, приведенные в табл. 3, свидетельствуют о том, что в отличие от исходного этил-4-амино-1Н-спиро[циклопептан-1,2-нафталин]-3-карбоксилата (I), проявившего значительное противоопухолевое действие в отношении саркомы 180 (угнетение роста опухоли на 56 %, $p < 0,05$), 4-замещенные аналоги II и XV вызывали

Таблица 3
Противоопухолевая активность синтезированных соединений в отношении саркомы 180 у мышей

Соединение	Доза, мг/кг	Торможение роста опухоли, % к контролю	p
I	150	56	< 0,05
II	200	35	< 0,05
III	200	32	< 0,05
IV	200	0	-
V	200	33	< 0,05
VI	200	46	< 0,05
VII	200	0	-
VIII	200	0	-
IX	200	41	< 0,05
X	200	25	> 0,05
XI	200	0	-
XII	200	44	< 0,05
XIII	200	50	< 0,05
XV	200	30	= 0,05
XVI	200	0	-

Таблица 4
Ингибирование дезаминации 5-ОТ соединениями I – XVI в головном мозге крыс

Соединение	Доза, мкмоль/мл	Ингибирование 5-ОТ, %	<i>p</i>
I	5	0	-
II	5	31 ± 2	< 0,05
III	5	43 ± 3	< 0,05
IV	5	34 ± 3	< 0,05
V	5	50 ± 6	< 0,05
VII	5	42 ± 3	< 0,05
X	5	69 ± 8	< 0,05
XI	5	38 ± 4	< 0,05
XV	5	0	-
XVI	5	18 ± 7	> 0,05

* Средние значения 3 опытов.

лишь слабое торможение роста опухоли (соответственно 35 и 30 %, $p \leq 0,05$).

Аналогичное терапевтическое действие (32 и 33 %, $p < 0,05$) проявили метил- и пропил-замещенные производные 1Н-спиробензо[*h*]хиназолина (III и V). Вместе с тем аналоги с 3-изопропил-, 3-циклопентил-, 3-фентил- и 2-(фуран-2-ил) радикалами в структуре (VI, IX, XII, XIII) обладали умеренным противоопухолевым действием, угнетая рост саркомы 180 на 41 – 50 % ($p < 0,05$). Остальные производные бензо[*h*]хиназолина (IV, VII, VIII, X, XI) оказались практически неэффективными.

Исследование влияния соединений (I-V, VII, X, XI, XV, XVI) на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс в опытах *in vitro* проводили согласно [15]. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ). Соединения испытывали в концентрации 5 мкмоль/мл. Согласно полученным данным, большинство производных бензо[*h*]хиназолина обладает способностью ингибировать дезаминацию 5-ОТ МАО мозга (табл. 4).

Наиболее выраженное антимоноаминоксидазное действие (50 и 69 %, $p < 0,05$) проявляют пропил- и фенилзамещенные бензо[*h*]хиназолины V и X. Аналоги с метил-, этил-, бутил- и бензилрадикалами в структуре (III, IV, VII, XI) умеренно ингибируют дезаминацию 5-ОТ (до 43 %, $p < 0,05$). Практически неэф-

фективным оказался 3-хлорфенилзамещенный аналог бензо[*h*]хиназолина (XVI). В отличие от большинства бензо[*h*]хиназолинов, исходные соединения I и XV не обладают антимоноаминоксидазной активностью, а феноксизамещенный аналог II лишь слабо ингибирует (31 %, $p < 0,05$) 5-ОТ МАО мозга.

Таким образом, ряд производных бензо[*h*]хиназолина проявляет противоопухолевое и антимоноаминоксидазное действие, что указывает на целесообразность продолжения поиска, с целью выявления более эффективных биологически активных веществ в данном ряду.

ЛИТЕРАТУРА

1. H. K. Maurya, R. Verma, S. Alam, et al., *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **23**(21), 5844 – 5849 (2013).
2. A. F. Pozharskii, V. A. Ozeryanskii, V. Y. Mikshiev, et al., *J. Org. Chem.*, **81**(13), 5574 – 5587 (2016).
3. A. K. Keshari, A. K. Singh, V. Raj, et al., *Drug Des. Devel. Ther.*, **11**, 1623 – 1642 (2017).
4. V. Y. Mikshiev, Antonov A. S., Pozharski A. F., *Org. Let.*, **18**(12), 2872 – 2875 (2016).
5. G. Ramesh, R. Gali, R. Velpula, et al., *Chem. Intermed.*, **42**(4), 3863 – 3873 (2016).
6. R. S. Reddy, P. K. Prasad, B. B. Ahuja, et al., *J. Org. Chem.*, **78**(10), 5045 – 5050 (2013).
7. W. Wei, Ch. Li, T. Wang, et al., *Tetrahedron*, **72**(33), 5037 – 5046 (2016).
8. А. И. Маркосян, С. В. Диланян, Ф. Г. Арсенян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **44**(3), 3 – 5 (2010).
9. А. И. Маркосян, С. В. Диланян, С. Н. С. С. Gabrielyan, et al., *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, **27**(2), 23 – 27 (2016).
10. А. И. Маркосян, Kh. S. Nakopyan, S. H. Gabrielyan, et al., *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, **30**(2), 39 – 42 (2018).
11. А. И. Маркосян, К. К. Айрапетян, С. А. Габриелян и др., *Хим. ж. Армени*, **71**(3), 368 – 377 (2018).
12. А. И. Маркосян, Kh. S. Nakopyan, A. S. Avazyan, et al., *Chem J. Armenia*, **71**(4) 596 – 608 (2018).
13. Н. П. Григорян, А. И. Маркосян, Р. Г. Пароникян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **51**(8), 3 – 8 (2017).
14. З. П. Софьяна, А. Б. Сыркин, А. Голдин и др., *Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США*, Медицина, Москва (1980).
15. Р. П. Сафразбекян, Р. С. Сукасян, *Вопр. мед. химии*, **16**, 623 – 628 (1970).
16. *Руководство по проведению доклинических лекарственных средств*, Миронов А. Н. (ред.), Медицина, Москва (2012), сс. 509 – 524.

Поступила 16.03.20

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3-SUBSTITUTED 1H-SPIRO[BENZO[*h*]QUINAZOLINE-5,1'-CYCLOHEPTANE]-2,4(3H,6H)-DIONES

A. I. Markosyan*, A. S. Ayyazyan, S. H. Gabrielyan, S. S. Mamyan, F. H. Arsenyan, R. E. Muradyan, and J. A. Avakimyan.

Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, 0014 Yerevan, Armenia

* e-mail: ashot@markosyan.am

On the basis of ethyl 4'-amino-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxylate (aminoester), a method for the synthesis of ethyl 4'-(phenoxy-carbonylamino)-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxylate has been developed. Reaction of the latter compound with primary amines resulted in 3-substituted 1H-spiro[benzo[*h*]quinazolin-5,1'-cycloheptane]-2,4(3H,6H)-diones. The condensation of aminoester with *m*-chlorophenylisocyanate was used to obtain ethyl-4'-{[(3-chlorophenyl)carbamoyl]imino}-3',4'-dihydro-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxylate, which was cyclized to 3-(3-chlorophenyl)-1H-spiro[benzo[*h*]quinazolin-5,1'-cycloheptane]-2,4(3H,6H)-dione. It was established that the synthesized compounds possessed antitumor and antimonoamineoxidase activity.

Keywords: aminoester; carbamate; benzo[*h*]quinazoline; antitumor, antibacterial, antimonoamineoxidase activity.