

Г. Ф. Крайнова, Л. В. Аникина, Ю. Б. Вихарев, В. А. Глушков

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-АЦИЛ-4-ФЕНИЛ-1,2-ЭПОКСИ-2,3,3a,4,5,9b-ГЕКСАГИДРО-1H- ЦИКЛОПЕНТА[с]ХИНОЛИНОВ

Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия

Окислением замещенных N-ацил-4-фенил-3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолинов получены соответствующие 1,2-эпоксиды и 1,2-диоли. Изучена анальгетическая, анксиолитическая, нейротропная и цитотоксическая активность 1,2-эпоксидов, а также их влияние на исследовательскую и двигательную активность.

Ключевые слова: хинолин, реакция Поварова, эпоксиды, нейротропная активность.

Кислотно-катализируемая конденсация электронобогатенных олефинов с основаниями Шиффа [1] претерпевает в настоящее время второе рождение [2, 3]. Это связано с гибкостью данного метода, позволяющего получать в 1 стадию разнообразно замещенные тетрагидрохинолины. Объектами внимания являются получаемые по реакции Поварова замещенные карбоксипроизводные циклопента[с]хинолинов, проявляющие свойства ингибиторов тирозинфосфатазы [4] и фосфатаз с двойной специфичностью [5]. Менее изучены эпоксиды, хотя в одном из патентов был предложен 4-фенил-8-трифторметил-1,2-эпокси-2,3,3a,4,5,9b-гексагидро-1H-циклопента[с]хинолин в качестве средства для терапии ангиогенеза, атеросклероза, артрита, воспалительных заболеваний, отторжения трансплантантов, а также для лечения и профилактики онкологических заболеваний [6]. Известна высокая биологическая активность других синтетических и природных эпоксидов [7].

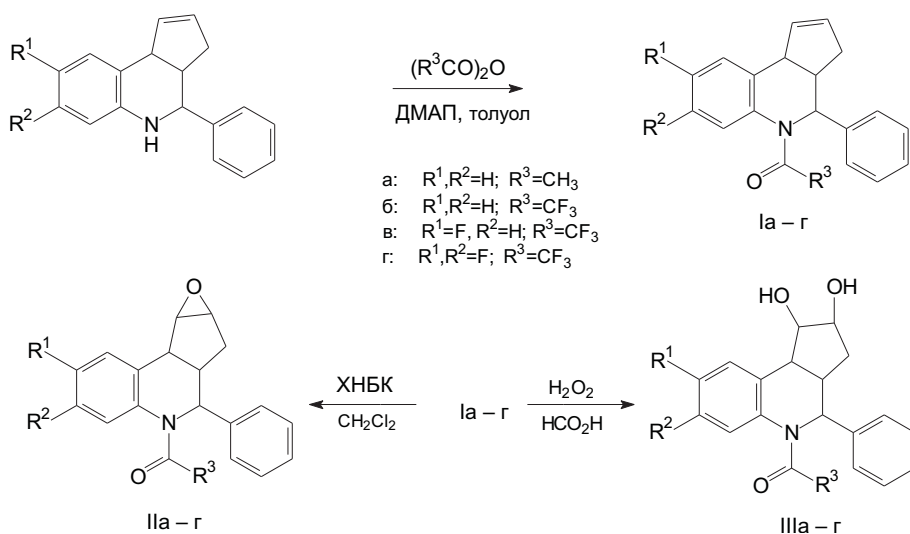
Ранее была изучена реакция озонлиза N-ацил-4-фенил-3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолинов [8]. Продолжая наши исследования в этой области, в настоящей работе мы рассматриваем получение на основе циклопента[с]хинолина 1,2-эпоксидов и

1,2-диолов, замещенных в хинолиновом кольце 1 или 2 атомами фтора, и приводим некоторые данные по биологической активности 1,2-эпоксидов.

Для получения исходных циклопента[с]хинолинов мы использовали реакцию Поварова для циклопентадиена [9]. Ацилирование замещенных 3a,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолинов уксусным или трифторуксусным ангидридами в толуоле в присутствии каталитического количества 4-диметиламинопиридина (ДМАП) протекает гладко с образованием N-ацильных производных (Ia – г), последующие окислительные превращения которых приводят к эпоксидам (IIa – г) и диолам (IIIa – г).

Эпоксиды (IIa – г) были получены с хорошими выходами (50 – 80 %) окислением ацильных производных (Ia – г) *m*-хлорнадбензойной кислотой (ХНБК). Хотя известны примеры энантиоселективного эпоксидирования подобных систем [10], в нашем случае стереохимия эпоксидов (IIa – г) не изучалась.

Окисление соединений Ia – г перманганатом калия с целью получения диолов (IIIa – г) не удалось. Диолы (IIIa – г) были получены с малыми выходами (10 – 22 %) эпоксидированием соединений (Ia – г) пероксидом водорода в муравьиной кислоте с последую-



щим раскрытием оксиранового кольца по известной методике [11]. В ИК-спектрах соединений (IIв, г) наблюдается интенсивная полоса карбонильной группы 1696 – 1732 см⁻¹; у соединений (IIIа – г) присутствует широкая полоса поглощения гидроксильных групп в области 3250 – 3370 см⁻¹. Протоны HC(1) и HC(2) в ЯМР ¹H спектрах эпоксидов (IIа – г) проявляются в виде мультиплетов при δ 3,32 – 3,45 м. д.

Характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1, их ЯМР ¹H спектры — в табл. 2, данные ИК и масс-спектров — в табл. 3.

Изучали острую токсичность, анальгетическую активность, влияние на поведение животных, а также цитотоксическую активность полученных эпоксидов (IIб – г). Представляло интерес выяснить, как влияет на биологическую активность введение 1 или 2 атомов фтора в хинолиновое кольцо.

Экспериментальная химическая часть

Элементный анализ проведен на приборе Leco CHNS-932. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям. Чистоту и индивидуальность соединений подтверждали хромато-масс-спектрометрически на приборе “Agilent Technologies 5975B” (ЭУ, 70 эВ), подсоединенном к хроматографу “Agilent Technologies 6890N”, температура испарителя 290 °С. На этом же приборе получены масс-спектры соединений I – III. Температуры плавления определены на приборе ПТП и не исправлены. ИК-спектры сняты на Фурье-спектрометре IFS 66rs “Bruker” (Германия) в суспензии вазелинового масла. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в CDCl₃ на приборе Varian Mercury Plus 300 при 300 МГц и при 75 МГц соответственно. Для записи ЯМР ¹H спектров использовали внутренний стандарт — ГМДС; при записи спектров ЯМР ¹³C внутренним стандартом служил растворитель. Контроль за протеканием реакций проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинках “Сорбфил”, величины R_f определяли в системе петролейный эфир (40 – 70 °С) — этилацетат (1:1), проявляли 10 % раствором фосфорномолибденовой кислоты в этаноле с прогревом пластинок до 120 °С.

Соединения (Iа, б) описаны в работе [8], там же приводятся данные об их структуре и стереохимии.

N-Трифторацетил-4-фенил-8-фтор-3а,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолин (Iв). Общая методика получения ацильных производных (Iв, г). К раствору 0,2 г (0,75 ммоль) 4-фенил-8-фтор-3а,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолина (т. пл. 144 – 146 °С, получают по методу [9]), в 10 мл абсолютного толуола прибавляют 0,31 мл (1,50 ммоль) трифторуксусного ангидрида и 10 мг (14 моль %) ДМАП. Реакционную смесь кипятят 3 – 4 ч до исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ), выливали в 30 мл холодной воды, экстрагируют хлористым метилом (30 мл), промывают 5 % HCl (3 × 15 мл), затем насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл). Органический слой упаривают в вакууме, остаток хромато-

графируют на колонке с силикагелем (гексан — этилацетат, 19:1) и кристаллизуют из петролейного эфира. R_f 0,65 (петролейный эфир (40 – 70 °С) — этилацетат, 1:1). Выход 0,23 г (85 %), т. пл. 136 – 138 °С. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 35,70, 40,04, 45,31, 45,57, 58,76, 76,57, 77,00, 77,42, 113,34, 113,60, 113,65, 113,91, 114,75, 127,98, 128,12, 130,15, 133,07, 135,63.

7,8-Дифтор-N-трифторацетил-4-фенил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]хинолин (Iг). Получают по общей методике из 0,2 г (0,70 ммоль) 7,8-дифтор-4-фенил-3а,4,5,9b-тетрагидро-3H-циклопента[с]-хинолина (т. пл. 90 – 93 °С, получают по методу [9]), 0,29 мл (1,40 ммоль) трифторуксусного ангидрида и 10 мг (14 моль %) ДМАП. Выход 0,20 г (78 %), т. пл. 118 – 120 °С. R_f 0,62.

N-Ацетил-4-фенил-1,2-эпокси-2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1H-циклопента[с]хинолин (IIа). Общая методика получения эпоксидов (IIа – г). К охлажденному до 0 °С раствору 0,5 г (1,72 ммоль) соединения Iа в 10 мл дихлорметана при перемешивании прибавляют по каплям охлажденный раствор 1,2 г (6,91 ммоль) ХНБК в 10 мл дихлорметана. Смесь перемешивают при 10 °С 1 ч и 6 ч при комнатной температуре до исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ). Для разложения избытка надкислоты реакционную смесь промывают 10 % раствором Na₂SO₃ (3 × 20 мл) и 5 % раствором Na₂CO₃. После высушивания над сульфатом натрия и отгонки растворителя получают неочищенный эпоксид, который хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью растворителей *n*-гексан – этилацетат (1:1) с дальнейшей перекристаллизацией из этанола. R_f 0,42. Получают 0,41 г (80 %) соединения (IIа), т. пл. 53 – 55 °С.

N-Трифторацетил-4-фенил-1,2-эпокси-2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1H-циклопента[с]хинолин (IIб). Получают по общей методике из 0,5 г (1,40 ммоль) соединения Iб и 1,0 г (5,8 ммоль) ХНБК в 10 мл дихлорметана. R_f 0,57. Выход 0,39 г (76 %), т. пл. 158 – 160 °С.

N-Трифторацетил-4-фенил-8-фтор-1,2-эпокси-2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1H-циклопента[с]хинолин (IIв). Получают аналогично из 0,5 г (1,30 ммоль) со-

Таблица 1
Выходы и характеристики синтезированных соединений

| Соединение | Выход, % | Т. пл., °С | Брутто-формула |
|------------|----------|------------|--|
| Iа | 82 | 127 – 129 | C ₂₀ H ₁₉ NO |
| Iб | 82 | 74 – 76 | C ₂₀ H ₁₆ F ₃ NO |
| Iв | 85 | 136 – 138 | C ₂₀ H ₁₅ F ₄ NO |
| Iг | 78 | 118 – 120 | C ₂₀ H ₁₄ F ₅ NO |
| IIа | 80 | 53 – 55 | C ₂₀ H ₁₉ NO ₂ |
| IIб | 76 | 158 – 160 | C ₂₀ H ₁₆ F ₃ NO ₂ |
| IIв | 78 | 152 – 154 | C ₂₀ H ₁₅ F ₄ NO ₂ |
| IIIг | 50 | 169 – 171 | C ₂₀ H ₁₄ F ₅ NO ₂ |
| IIIа | 10 | 65 – 67 | C ₂₀ H ₂₁ NO ₃ |
| IIIб | 10 | 128 – 130 | C ₂₀ H ₁₈ F ₃ NO ₃ |
| IIIв | 20 | 70 – 72 | C ₂₀ H ₁₇ F ₄ NO ₃ |
| IIIг | 22 | 58 – 60 | C ₂₀ H ₁₆ F ₅ NO ₃ |

единения Iв и 0,95 г (5,5 ммоль) ХНБК. R_f 0,61. Выход 0,40 г (78 %), т. пл. 152 – 154 °С.

7,8-Дифтор-N-трифторацетил-4-фенил-1,2-эпокси-2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1H-циклопента[с]хинолин (IIIг). Получен аналогично из 0,5 г (1,30 ммоль) соединения Iг и 0,9 г (5,2 ммоль) ХНБК. R_f 0,67. Выход 0,26 г (50 %), т. пл. 169 – 171 °С.

N-Ацетил-1,2-дигидрокси-4-фенил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1H-циклопента[с]хинолин (IIIа). Общая методика синтеза диолов (IIIа – г) [11]. К полученной при 0 °С смеси 3,2 мл 97 % муравьиной кислоты и 0,56 мл 30 % пероксида водорода прибавляют при перемешивании 0,38 г (1,3 ммоль) соединения Ia. Смесь выдерживают 1 ч при 40 °С (охлаждение льдом) и 14 ч при комнатной температуре до исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ). Муравьиную кислоту отгоняют на ротаторном испарителе. Охлажденный до 0 °С вязкий остаток диола и его муравьинокислого эфира медленно смешивают с охлажденным до 0 °С раствором 3 г NaOH в 6 мл H₂O (гидролиз частично образовавшегося в результате реакции муравьинокислого эфира диола, температура смеси не выше 40 °С). Полученную смесь насыщают сухим NaCl и экстрагируют теплым этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором NaCl и высушивают над сульфатом натрия. Не-

очищенный диол хроматографируют на колонке, элюируя смесью гексан — этилацетат (1:1), кристаллизуют из смеси петролейный эфир — этилацетат (19:1). R_f 0,14. Получают 0,042 г (10 %) соединения IIIа, т. пл. 65 – 67 °С. Спектр ЯМР ¹³C (δ, CDCl₃, м. д.): 29,92, 38,34, 39,24, 56,63, 57,52, 57,86, 76,57, 77,00, 77,42, 114,96, 115,23, 115,79, 116,03, 127,52, 128,01, 128,27, 128,60, 137,57.

1,2-Дигидрокси-N-трифторацетил-4-фенил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1H-циклопента[с]хинолин (IIIб). Аналогично из 0,46 г (1,3 ммоль) соединения Iб получили 0,05 г (10 %) соединения IIIб, т. пл. 128 – 130 °С. R_f 0,14.

1,2-Дигидрокси-N-трифторацетил-4-фенил-8-фтор-2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1H-циклопента[с]хинолин (IIIв). Получают по общей методике из 0,47 г (1,3 ммоль) соединения Iв, выход 0,10 г (20 %), т. пл. 70 – 72 °С. R_f 0,25.

7,8-Дифтор-N-трифторацетил-4-фенил-2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1,2-гидрокси-1H-циклопента[с]хинолин (IIIг). Получают аналогично из 0,50 г (1,3 ммоль) соединения Iг. Выход 0,11 г (22 %), т. пл. 58 – 60 °С. R_f 0,18.

Т а б л и ц а 2

Данные ЯМР ¹H спектров синтезированных соединений

| Соединение | HC(1), HC(2) | H _{акс} C(3) J, Гц | H _{кв} C(3) J, Гц | HC(3а) | HC(4) | HC(9b) J, Гц | H _{аром} | Другие протоны |
|------------|------------------------------|---|--|--------|---------------------|----------------------|--|---|
| Iв | 5,49 м HC(1) 5,78 м HC(2) | 2,09 м | 2,60 м | 3,62 м | 6,08 м | 4,10 д J = 8,7 Гц | 6,79 м (4H) 7,03 – 7,17 м (4H) | – |
| Iг | 5,50 м HC(1) 5,74 м HC(2) | 2,14 м | 2,68 м | 3,60 м | 6,02 м | 4,08 д J 8,7 Гц | 6,81 м (2H), 6,88 м (1H), 7,07 м (2H), 7,14 – 7,25 м (2H) | – |
| IIа | 3,32 – 3,37 м (2H) | 0,86 ддд J ₁ 14,4; J ₂ 10,8; J ₃ 1,2 Гц | 1,47 дд J ₁ 14,4, J ₂ 7,2 Гц | 3,11 м | 6,06 д J 10,5 Гц | 4,05 д J 2,4 Гц | 6,92 дд (2H, 2',6'-H, ³ J 8,4; ⁴ J 1,8 Гц), 7,14 м (3H, 4'-H + 2H _{аром}), 7,27 м (3H, 3',5'-H + H _{аром}), 7,40 д (1H, HC(6), J 6,9 Гц) | 2,14 с (3H, CH ₃ CO) |
| IIб | 3,41 – 3,45 м (2H) | 0,97 ддд J ₁ 14,1, J ₂ 10,2, J ₃ 1,5 Гц | 1,60 дд J ₁ 14,1, J ₂ 7,5 Гц | 3,20 м | 5,96 д J 10,5 Гц | 4,08 д J 2,7 Гц | 6,80 м (2H), 7,16 м (3H), 7,29 – 7,40 м (3H), 7,47 м (1H, HC(6)) | – |
| IIв | 3,39 – 3,42 м (2H) | 1,00 ддд J ₁ 14,4, J ₂ 9,9, J ₃ 1,2 Гц | 1,63 дд J ₁ 14,4, J ₂ 7,5 Гц | 3,22 м | 5,95 д J 10,8 Гц | 4,00 д J 2,4 Гц | 6,80 м (2H, HC(6), HC(9)), 7,04 м (1H), 7,16 – 7,30 м (5H) | – |
| IIг | 3,37 – 3,43 м (2H) | 1,05 ддд J ₁ 14,4, J ₂ 9,6, J ₃ 1,5 Гц | 1,67 дд J ₁ 14,4, J ₂ 7,8 Гц | 3,22 м | 5,89 д J 10,2 Гц | 3,95 д J 2,7 Гц | 6,80 м (2H, HC(7), HC(9)), 7,20 – 7,33 м (5H) | – |
| IIIа | 3,30 м HC(2) 3,95 м HC(1) | 1,13 м | 1,93 м | 3,12 м | 5,80 м | 4,10 м | 6,73 м (2H), 6,90 м (1H), 7,07 – 7,27 м (5H), 7,86 м (1H) | 2,18 с (3H, CH ₃ CO), 6,09 уш.с (2H, OH) |
| IIIб | 3,21 м HC(2) 3,81 м HC(1) | 1,50 м | 1,74 м | 2,81 м | 5,95 м | 4,28 д J 4,2 Гц | 6,66 т (1H, HC(9), J 7,8 Гц), 6,94 т (1H, J 7,5 Гц), 7,01 – 7,36 м (7H) | 2,80 м (1H, OH), 3,97 уш.с (1H OH) |
| IIIв | 3,30 м HC(2) 4,05 м HC(1) | 1,17 м | 2,00 м | 3,16 м | 6,05 м | 4,10 м | 6,69 м (2H), 6,94 м (2H), 7,11 – 7,25 м (3H), 7,62 м (1H) | 3,90 уш.с (2H, OH) |
| IIIг | 3,29 м HC(2) 3,85 м HC(1) | 1,19 м | 1,58 м | 3,12 м | 5,65 м | 4,07 м | 6,71 д (1H, HC(9), J 7,2 Гц), 7,16 – 7,36 м (5H), 7,80 м (1H) | 2,65 уш.с (1H, OH), 4,05 уш.с (1H, OH) |

Эксперименты проводили на беспородных белых мышках-самцах массой 22 – 24 г (в каждой группе по 6 – 8 животных). Анальгетическую активность определяли методом “горячей пластинки” [12].

Влияние соединений на двигательную и исследовательскую активность изучали в тесте “открытое поле” [13].

По количеству пересеченных мышью в течение 2 мин квадратов судили о влиянии соединений на двигательную активность, по количеству обследованных за 2 мин отверстий судили о влиянии на исследовательскую активность.

Анксиолитическую активность исследовали в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” [15]. О влиянии соединений на тревогу судили по времени нахождения мыши в открытых рукавах лабиринта в течение 2 мин опыта.

Соединения Пб – г вводили в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно в физиологическом растворе с добавлением твин-80. Эффекты регистрировали через 1 ч после введения соединений. Выбор дозы 50 мг/кг обусловлен возможностью сравнения фармакологической активности с ранее изученными аналогами данного ряда соединений [14].

Препарат сравнения анальгин изучали в дозе 93 мг/кг, соответствующей его ЕД₅₀ на используемой модели “горячей пластинки” [16], препарат сравнения диазепам — в дозе 5 мг/кг, при которой максимально проявляется влияние на поведенческие рефлексы мышей [17].

Статистическую обработку данных проводили по критерию Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p \leq 0,05$ [18].

Острую токсичность соединений определяли на беспородных белых мышках обоего пола массой 22 – 24 г по экспресс-методике В. Б. Прозоровского [19] при внутрибрюшинном способе введения в дозах 500 и 1000 мг/кг.

Исследование цитотоксичности соединений Пб – г проводили на культуре клеток рабдомиосаркомы человека (RD TE32). Клетки культивировали в полной питательной среде, содержащей DMEM и 10 % FCS с до-

бавлением 0,3 % глутамина в 96-луночном планшете. Соединения растворяли в ДМСО и вносили в лунки планшета в нескольких концентрациях; конечная концентрация ДМСО в лунке планшета составляла 0,1 %. Выживаемость клеток оценивалась с помощью МТТ-теста через 72 ч инкубации. В качестве количественного критерия цитотоксичности тестируемых препаратов использован индекс IC₅₀, отражающий концентрацию тестируемых соединений, вызывающую гибель 50 % клеток. За 100 % принимали выживаемость клеток, инкубированных в соответствующих питательных средах с добавлением 0,1 % ДМСО (контроль). Все эксперименты были выполнены в 3 повторностях.

При определении острой токсичности не зафиксирована гибель животных при введении соединений Пб – г в дозах 500 и 1000 мг/кг.

Соединения Пб – г, в отличие от анальгина, не обладают центральной анальгетической активностью и не влияют на исследовательское поведение (количество исследованных отверстий) мышшей.

Для всех соединений примерно в одинаковой степени характерно угнетающее влияние на двигательную активность (уменьшают количество пересеченных квадратов) (табл. 4).

Соединения Пв и Пг, содержащие соответственно 1 и 2 атома фтора в ароматическом остатке, оказывают выраженный анксиолитический эффект, увеличивая время нахождения в открытых рукавах лабиринта, однако данный эффект может быть объясним общим угнетением локомоции мышшей под влиянием этих соединений.

При исследовании цитотоксичности значение IC₅₀ для соединения Пб составляет 163,46 ± 17,75 мкМ; для Пв — 107,85 ± 12,12 мкМ и для Пг — 116,93 ± 2,88 мкМ). Согласно [20] соединения нового класса считаются цитотоксически активными при величинах IC₅₀ ≤ 10⁻⁴ М. На основании этого сделано заключение о неактивности соединений на данной клеточной линии.

В целом синтезированные N-ацил-4-фенил-1,2-эпокси-2,3,3a,4,5,9b-гексагидро-1H-циклопента[с]хинолины (Па – г) представляются нам малоперспектив-

Таблица 3

Данные ИК-спектров и масс-спектров соединений I – III

| Соединение | ИК-спектр, см ⁻¹ | Пик молекулярного иона, М ⁺ (m/z) |
|------------|--|--|
| Ив | 1696, 1613, 1340, 1289, 1262, 1235, 1196, 1138, 1072, 1002 977, 945 | 361 |
| Иг | 1701, 1608, 1509, 1495, 1348, 1310, 1277, 1248, 1209, 1180, 1132, 1050, 884 | 379 |
| Па | 1696, 1595, 1573, 1306, 1262, 1138, 1074, 917, 896 | 305 |
| Пб | 1692, 1586, 1495, 1279, 1231, 1191, 1147, 1030, 944, 842, 825 | 359 |
| Пв | 1732, 1692, 1500 1227, 1204, 1186, 1150, 1109 | 377 |
| Пг | 1703, 1613, 1518, 1496, 1339, 1229, 1207, 1178, 1140, 1032, 1140, 1032, 884, 845 | 395 |
| Ша | 3251, 1729, 1612, 1577, 1495, 1324 1259, 1193, 1178, 1079, 977 | 323 |
| Шб | 3337, 1692, 1604, 1496, 1217, 1202, 1142, 1054, 757 | 377 |
| Шв | 3367, 1720, 1656, 1603, 1581, 1491, 1340, 1316, 1289, 1269, 1077, 1043, 956 | 395 |
| Шг | 3361, 1696, 1612, 1515, 1496, 1218, 1180, 1143, 1043, 1030, 891, 853 | 413 |

Нейротропная активность Пб – г

| Соединение | Время наступления оборонительного рефлекса, с | | Количество | | Время нахождения в открытых рукавах лабиринта, с |
|--------------------|---|---------------|------------------------|-------------------------|--|
| | исходное | через 1 ч | пересеченных квадратов | исследованных отверстий | |
| Пб | 12,58 + 0,61 | 15,08 + 2,16 | 23,67 + 8,79* | 15,17 + 4,48 | 14,00 + 4,52 |
| Пв | 12,25 + 0,86 | 11,50 + 1,40 | 18,33 + 4,16* | 15,33 + 2,59 | 44,00 + 6,47* |
| Пг | 9,92 + 1,13 | 11,58 + 0,57 | 21,50 + 6,97* | 19,00 + 4,73 | 63,83 + 16,30* |
| Анальгин, 93 мг/кг | 11,40 + 1,29 | 19,80 + 0,79* | ... | ... | ... |
| Диазепам, 5 мг/кг | ... | ... | 23,90 + 3,75* | 10,10 + 1,20 * | 85,20 + 12,14* |
| Контроль | 11,58 + 0,71 | 14,00 + 1,37 | 47,17 + 5,19 | 22,50 + 3,20 | 22,67 + 4,88 |

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

ными в плане поиска новых биологически активных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН № 22.

Авторы выражают благодарность Карманову В. И. за регистрацию ИК-спектров; Майоровой О. А. — за запись ЯМР ^1H и ^{13}C -спектров; Горбунову А. А. — за хроматомасс-спектрометрические исследования; Байгачевой Е. В. — за выполнение элементного анализа синтезированных соединений.

ЛИТЕРАТУРА

- Л. С. Поваров, *Усп. химии*, **36**(9), 1533 – 1562 (1967).
- В. А. Глушков, А. Г. Толстиков, *Усп. химии*, **77**(2), 138 – 160 (2008).
- V. V. Kouznetsov, *Tetrahedron*, **65**(14), 2721 – 2750 (2009).
- D. Vidal, J. Blobel, I. Pérez, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **42**(8), 1102 – 1108 (2007).
- M. Brisson, Nguyen T., Vogt A., et al., *Mol. Pharmacol.*, **66**(4), 824 – 833 (2004).
- Patent WO 2006 / 133805, Tetrahydroquinoline derivatives, Staehle W., Bruge D., Schiemann K., and end, MERCK, Germany (2006).
- В. Г. Дрюк, В. Г. Карцев, М. А. Войцеховская, *Оксираны — синтез и биологическая активность*, Москва (1999), с. 527.
- А. Г. Толстиков, Л. М. Халилов, Р. Г. Савченко, и др., *Изв. АН, сер. хим.*, № 9, 1929 – 1933 (2009).
- P. A. Grieco, A. Bahsas, *Tetrahedron Let.*, **29**(46), 5855 – 5858 (1988).
- S. Khadem, K. A. Udachin, G. D. Enright, et al., *Tetrahedron Let.*, **50**(48), 6661 – 6664 (2009).
- Л. Титце, Е. Айхер, *Препаративная органическая химия*, Мир, Москва (2004), с. 81.
- N. B. Eddy, D. Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **107**(3), 385 – 393 (1953).
- I. R. Bossier, P. Simon, I. M. Zwolf, *Therapie*, **19**(3), 571 – 583 (1964).
- Г. Ф. Крайнова, В. А. Глушков, Ю. Б. Вихарев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **43**(11), 16 – 19 (2009).
- И. П. Лапин, С. М. Мирзаев, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, № 3, 355 – 356 (1996).
- Р. Д. Сюбаев, М. Д. Машковский, Г. Я. Шварц, В. И. Покрышкин, *Хим.-фарм. журн.*, **19**(1), 33 – 39 (1985).
- А. В. Вальдман, В. П. Пошивалов, *Фармакологическая регуляция внутривидового поведения*, Медицина, Ленинград (1984).
- Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медицинская литература, Ленинград (1963).
- В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакол. и токсикол.*, **41**(4), 497 – 502 (1978).
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005), сс. 501 – 514.

Поступила 19.03.10

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF N-ACYL-4-PHENYL-1,2-EPOXY-2,3,3a,4,5,9b-HEXAHYDRO-1H-CYCLOPENTA[c]QUINOLINES

G. F. Krainova, Yu. B. Vikharev, L. V. Anikina, and V. A. Glushkov

Institute of Technical Chemistry, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, 614013, Russia

Oxidation of substituted N-acyl-4-phenyl-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]quinolines led to the corresponding 1,2-epoxides and 1,2-diols. The synthesized 1,2-epoxides were characterized with respect to the acute toxicity, cytotoxicity, analgesic activity, and influence on the locomotion and exploration in open-field test.

Key words: Quinolines, Povarov reaction, epoxides, neurotropic activity