

## СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ СПИРОПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗААДАМАНТАНОВ

К. А. ГЕВОРКЯН, А. Д. АРУТЮНЯН, М. В. ГАЛСТЯН, И. М. НАЗАРЯН,  
И. А. ДЖАГАЦПАНЯН, А. Г. АКОПЯН и Г. А. ПАНОСЯН

Научно-технологический центр  
органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения  
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна  
Армения, 0014 Ереван, пр. Азатутян, 26  
E-mail: galstyan.mariam91@mail.ru

Поступило 24 X 2016

Конденсацией 1,5-диметил-, 1,5-диалкил-9-гидрокси-, 1,5-дифенил-9-гидрокси- и 1,5-диалкил-9-оксо-3,7-дизазабицикло/3.3.1/нонанов с гетероциклическими кетонами – 2,2-диметил-4-пираноном, 1-метил-, 1-бензил- и 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидонами, синтезированы 2-спиропроизводные диазаадамантана. Согласно данным биологических исследований противосудорожной активности, последние обладают слабым антикоразоловым действием и в изучаемых дозах не приводят к миорелаксации и нарушению координации. Исследования также показали, что синтезированные спиросоединения и ранее изученные 2-замещенные производные 1,3-диазаадамантанов проявляют одинаковую активность.

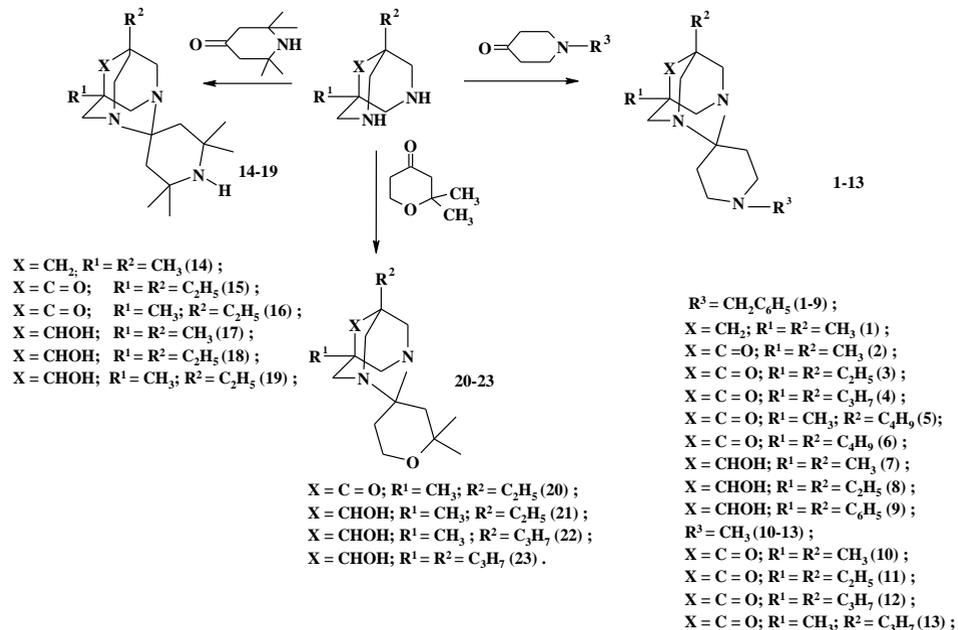
Библ. ссылок 10.

Одной из актуальных задач на сегодняшний день является синтез новых нейропротекторных соединений, которые могут найти применение в медицинской практике в качестве лекарственных средств. Некоторые производные адамантана (мемантин, амантадин, ремантадин) нашли широкое применение при лечении болезней Альцгеймера и Паркинсона [1,2]. Описаны также противосудорожная и седативная активность у некоторых производных адамантана [3,4].

Наличие двух атомов азота в каркасе адамантана могло бы привести к усилению вышеуказанных или выявлению новых биологических свойств. Ранее было обнаружено, что синтезированные нами некоторые производные 2-замещенных 1,3-диазаадамантанов, а также 1,3-

диазабицикло/3.3.1/нонан обладают нейротропными свойствами [5]. Целью настоящей работы являются синтез и изучение противосудорожной активности некоторых спиропроизводных 1,3-диазаадамантана.

Для синтеза были использованы 1,5-дизамещенные бициклононаны с алкильными [6] и ароматическими заместителями [7], а в качестве гетероциклических кетонов — 1-метил-, 1-бензил- и 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидоны и 2,2-диметил-4-пиранон [8]. Спиросоединения синтезировали кипячением спиртовых растворов бициклононанов с кетонами. Реакция протекает достаточно легко и конечные продукты получают с высокими выходами.



Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР  $^1H$  спектров.

Изучение противосудорожной активности производных диазаадамантанов проводилось на 80 белых мышах массой 18-24 г обоего пола (в каждой группе по 5 животных). Исследовали влияние соединений на коразоловые судороги, вызываемые подкожным введением коразола (90 мг/кг) мышам. О противосудорожной активности судили по ослаблению или исчезновению судорог. Центральный миорелаксанта́ный эффект оценивали по проявлению миорелаксации, нарушению координации в тесте вращающегося стержня у мышей [9,10]. Препаратом сравнения служил анксиолитик — диазепам, в дозе 1 мг/кг. Используемые дозы соединений 50 и 25 мг/кг. Изученные соединения и диазепам вводили внутривентриально в виде суспензии с твин-80 за 45 мин до начала тестирования. Определялись эффективная доза ( $ЭД_{50}$ ) по противосудорожному эффекту, средняя арифметическая и доверительные интервалы для

испытуемых препаратов, а также вычислялись уровни вероятности  $P = 0.05$  [9,10].

При анализе данных противосудорожной активности установлено, что все изучаемые соединения, кроме **11-13,22** и **23**, в той или иной степени предупреждают коразоловые судороги почти у всех испытуемых мышей. Соединения **2,3,5,9** в дозе  $50 \text{ мг/кг}$  при внутрибрюшинном введении вызывают гибель у 80% подопытных животных. Среди изученных соединений наиболее активными оказались соединения **13** (5-метил-7-пропил-2-спиро-(1'-метил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантан) и **7** (6-гидрокси-5,7-диметил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантан), у которых  $ED_{50}$  составило 35 и  $40 \text{ мг/кг}$ , соответственно. В изучаемых дозах соединения **13**, **7** не приводят к миорелаксации и нарушению координации.

Согласно данным исследований противосудорожных свойств синтезированных соединений, 2-спиропроизводные диазаадамантанов по активности не отличаются от ранее изученных 2-замещенных производных 1,3-диазаадамантанов [5].

## Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре "Nicolet Avatar 330 FT-IR", спектры ЯМР  $^1\text{H}$  — на приборе "Varian Mercury-300" ( $300 \text{ МГц}$ ) в  $\text{DMSO-d}_6$  /  $\text{CCl}_4$  1/3, внутренний стандарт — ТМС. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках "Silufol UV-254" в системах пропанол—вода, 7:3 (А), бутанол—насыщ.  $\text{NH}_3$  (Б). Температуры плавления определены на приборе "Boetius".

**Общая методика получения 5,7-диалкил- и 5,7-дифенил-2-спиро-1,3-диазаадамантанов (1-23).** К спиртовому раствору  $5 \text{ ммоль}$  соответствующих 1,5-диалкил- или 1,5-дифенил-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонанов прибавляют  $5 \text{ ммоль}$  соответствующего гетероциклического кетона. Реакционную смесь кипятят до окончания реакции 6-10 ч. Контроль проводят по ТСХ. После удаления спирта оставшееся масло растирают водой  $4 \times 25 \text{ мл}$ , образовавшиеся кристаллы фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

**5,7-Диметил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантан (1).** Выход 72.7%,  $R_f$  0.28 (А), т.пл.  $101-102^\circ\text{C}$  (гексан). Найдено, %: С 77.80; Н 5.72; N 12.70.  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3$ . Вычислено, %: С 77.58; Н 5.53; N 12.92. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1609 (аром). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\text{Гц}$ : 0.60 с (6H,  $\text{CH}_3$ ); 1.36 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 1.91 м (4H,  $\text{CH}_2$ ); 2.37-2.40 м (8H,  $\text{NCH}_2$  Ad); 3.19 д (4H,  $J = 13.2$ ,  $\text{NCH}_2$  Ad); 3.44 с (2H,  $\text{CH}_2$  H-аром); 7.12-7.28 м (5H, H-аром).

**5,7-Диметил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантан (2).** Выход 77.4%,  $R_f$  0.31 (А), т.пл.  $103-104^\circ\text{C}$  (гексан). Найдено, %: С 74.55;

H 8.72; N 12.25.  $C_{21}H_{29}N_3O$ . Вычислено, %: C 74.34; H 8.55; N 12.38. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1610 (аром); 1704 (C=O); Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 0.81 с (6H,  $2 \times CH_3$ ); 2.00-2.20 м (4H,  $2 \times CH_2$ ); 2.36-2.48 м (4H,  $N(CH_2)_2$ ); 2.63 уш.д (4H,  $J = 13.2$ ,  $2 \times CH_2$ ); 3.47 с (2H,  $CH_2$  Н-аром); 3.57 уш.д (4H,  $J = 13.2$ ,  $2 \times CH_2$ ); 7.13-7.31 м (5H, Н-аром).

**5,7-Диэтил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамтан (3).** Выход 66.7%,  $R_f$  0.66 (А), т.пл. 120-21°C (гексан). Найдено, %: C 75.40; H 9.30; N 11.28.  $C_{23}H_{33}N_3O$ . Вычислено, %: C 75.20; H 9.20; N 11.44. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1595 (аром); 1704 (C=O); Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 0.85 т (6H,  $J = 7.5$ ,  $2 \times CH_3$ ); 1.33 к (4H,  $J = 7.5$ ,  $CH_2$   $CH_3$ ); 2.08 м (4H,  $CH_2$ ); 2.44 м (4H,  $N(CH_2)_2$ ); 2.63 д (4H,  $J = 13.3$ ,  $NCH_2$  Ad); 3.47 с (2H,  $CH_2C_6H_5$ ); 3.57 д (4H,  $J = 13.3$ ,  $NCH_2$  Ad); 7.14-7.29 м (5H, Н-аром).

**5,7-Дипропил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамтан (4).** Выход 77.8%,  $R_f$  0.33 (А), т.пл. 103-104°C (гексан). Найдено, %: C 75.72; H 9.60; N 10.82.  $C_{25}H_{37}N_3O$ . Вычислено, %: C 75.90; H 9.36; N 10.63. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1600 (аром); 1710 (C=O); Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 0.92 т (6H,  $J = 6.3$ ,  $2 \times CH_3$ ); 1.19-1.29 м (8H,  $2 \times CH_2CH_2$   $CH_3$ ); 2.07 м (4H,  $2 \times CH_2$ ); 2.43 м (4H,  $2 \times NCH_2$ ); 2.62 д (4H,  $J = 13.1$ ,  $2 \times NCH_2$  Ad); 3.47 с (2H,  $CH_2C_6H_5$ ); 3.57 д (4H,  $J = 13.1$ ,  $2 \times NCH_2$  Ad); 7.14-7.29 м (5H, Н-аром).

**5-Метил-7-бутил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамтан (5).** Выход 75.7%,  $R_f$  0.34 (А), т.пл. 88-89°C (гексан). Найдено, %: C 75.81; H 9.23; N 11.13.  $C_{24}H_{35}N_3O$ . Вычислено, %: C 75.62; H 9.02; N 11.01. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1609 (аром); 1704 (C=O); Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 0.79 с (3H,  $CH_3$ ); 0.92 т (3H,  $CH_3$ ); 1.16-1.36 м (6H,  $CH_2$   $CH_3$  и  $2 \times CH_2$ ); 2.01-2.16 м (4H,  $2 \times CH_2$ ); 2.39-2.48 м (4H,  $N(CH_2)_2$ ); 2.58-2.66 д (4H,  $2 \times CH_2$ ); 3.47 с (2H,  $CH_2C_6H_5$ ); 3.51-3.62 м (4H,  $2 \times CH_2$ ); 7.14-7.29 м (5H, Н-аром).

**5,7-Дибутил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамтан (6).** Выход 79.2%,  $R_f$  0.34 (А), т.пл. 88-89°C (гексан). Найдено, %: C 76.05; H 10.20; N 10.01.  $C_{26}H_{41}N_3O$ . Вычислено, %: C 75.91; H 9.98; N 10.21. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1620 (аром); 1710 (C=O); Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 0.93 т (6H,  $J = 6.3$ ,  $2 \times CH_3$ ); 1.20-1.35 м (12H,  $2 \times CH_2CH_2$   $CH_2CH_3$ ); 2.08-2.21 м (4H,  $2 \times CH_2$ ); 2.38-2.41 м (4H,  $N(CH_2)_2$ ); 2.62 д (4H,  $J = 13.2$ ,  $2 \times NCH_2$  Ad); 3.47 с (2H,  $CH_2C_6H_5$ ); 3.57 д (4H,  $J = 13.2$ ,  $2 \times NCH_2$  Ad); 7.15-7.32 м (5H, Н-аром).

**6-Гидрокси-5,7-диметил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамтан (7).** Выход 75.6%,  $R_f$  0.3 (А), т.пл. 157-158°C (гексан). Найдено, %: C 74.11; H 9.21; N 12.17.  $C_{21}H_{31}N_3O$ . Вычислено, %: C 73.90; H 9.09; N 12.31. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1600 (аром); 3100 (ОН); Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 0.61 с (6H,  $2 \times CH_3$ ); 1.91 м (4H,  $2 \times CH_2$ ); 2.32-2.40 м (6H,  $3 \times NCH_2$ ); 2.83 м (4H,  $2 \times NCH_2$ ); 3.00 д (1H,  $J = 4.9$ , ОН); 3.18 д (2H,  $J = 13.1$ ,  $NCH_2$ ); 3.43 с (2H,  $CH_2C_6H_5$ ); 4.41 д (1H,  $J = 4.9$ , ОН); 7.12-7.27 м (5H, Н-аром).

**6-Гидрокси-5,7-диэтил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантиан (8).** Выход 71.5%,  $R_f$  0.63 (А), т.пл. 141-142°C (гексан). Найдено, %: С 74.98; Н 9.65; N 11.22.  $C_{23}H_{35}N_3O$ . Вычислено, %: С 74.80; Н 9.49; N 11.38. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1598 (аром); 3150 (ОН); Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 0.78 т (6H,  $J = 7.5$ ,  $2 \times CH_3$ ); 1.34 к (4H,  $J = 7.5$ ,  $2 \times CH_2CH_3$ ); 1.98-2.14 м (6H,  $3 \times CH_2$ ); 2.32-2.40 м (4H,  $N(CH_2)_2$ ); 2.81-3.0 м (4H,  $2 \times CH_2$ ); 3.15-3.21 с (2H,  $CH_2C_6H_5$ ); 3.3 с (1H, ОН); 3.41 уш.д (2H,  $J = 13.1$ ,  $CH_2$ ); 3.98-4.25 м (1H, ОН); 7.13-7.28 м (5H, Н-аром).

**6-Гидрокси-5,7-дифенил-2-спиро-(1'-бензил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантиан (9).** Выход 80.5%,  $R_f$  0.46 (А), т.пл. 211-212°C (этанол). Найдено, %: С 80.19; Н 7.65; N 9.30.  $C_{31}H_{35}N_3O$ . Вычислено, %: С 80.00; Н 7.52; N 9.08. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1610 (аром); 3150 (ОН); Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 1.92 м (4H,  $2 \times CH_2$ ); 2.31-2.42 м (6H,  $3 \times NCH_2$ ); 2.81 м (4H,  $2 \times NCH_2$ ); 3.02 д (1H,  $J = 5.2$ , ОН); 3.20 д (2H,  $J = 12.8$ ,  $NCH_2$ ); 3.42 с (2H,  $CH_2C_6H_5$ ); 4.43 д (1H,  $J = 4.8$ , ОН); 7.15-7.35 м (15H, Н-аром).

**5,7-Диметил-2-спиро-(1'-метил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантиан (10).** Выход 73.5%,  $R_f$  0.42 (Б), т.пл. 128-130°C (гексан). Найдено, %: С 68.63; Н 9.67; N 15.81.  $C_{15}H_{25}N_3O$ . Вычислено, %: С 68.44; Н 9.50; N 15.96. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1710 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 0.81 с (6H,  $2 \times CH_3$ ); 2.00-2.18 м (4H,  $2 \times CH_2$ ); 2.19 с (3H,  $NCH_3$ ); 2.31-2.41 м (4H,  $N(CH_2)_2$ ); 2.62 уш.д (4H,  $J = 13.2$ ), 3.57 уш.д (4H,  $J = 13.2$ ,  $4 \times CH_2$ ).

**5,7-Диэтил-2-спиро-(1'-метил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантиан (11).** Выход 69.8%,  $R_f$  0.38 (Б), т.пл. 115-116°C (гексан). Найдено, %: С 70.28; Н 10.14; N 14.25.  $C_{17}H_{29}N_3O$ . Вычислено, %: С 70.10; Н 9.96; N 14.43. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1715 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 0.86 т (6H,  $J = 7.5$ ,  $2 \times CH_3CH_2$ ); 1.33 к (4H,  $J = 7.5$ ,  $2 \times CH_2CH_3$ ); 1.97-2.14 м (4H,  $2 \times CH_2$ ); 2.19 с (3H,  $NCH_3$ ); 2.32-2.40 м (4H,  $N(CH_2)_2$ ); 2.62 уш.д (4H,  $J = 13.2$ ,  $2 \times CH_2$ ), 3.57 уш.д (4H,  $J = 13.2$ ,  $2 \times CH_2$ ).

**5,7-Дипропил-2-спиро-(1'-метил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантиан (12).** Выход 71.5%,  $R_f$  0.25 (Б), т.пл. 105-106°C (гексан). Найдено, %: С 71.61; Н 10.59; N 13.35.  $C_{19}H_{33}N_3O$ . Вычислено, %: С 71.47; Н 10.34; N 13.16. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1709 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 0.92 т (6H,  $J = 6.4$ ,  $2 \times CH_3$ ); 1.19-1.33 м (8H,  $2 \times CH_2CH_2CH_3$ ); 1.96-2.14 м (4H,  $2 \times CH_2$ ); 2.20 с (3H,  $NCH_3$ ); 2.30-2.40 м (4H,  $N(CH_2)_2$ ); 2.61 уш.д (4H,  $J = 13.3$ ) и 3.57 уш.д (4H,  $J = 13.3$ ,  $2 \times CH_2$ ).

**5-Метил-7-пропил-2-спиро-(1'-метил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантиан (13).** Выход 72.4%,  $R_f$  0.51 (Б), т.пл. 123-124°C (гексан). Найдено, %: С 70.52; Н 9.78; N 14.29.  $C_{17}H_{29}N_3O$ . Вычислено, %: С 70.34; Н 9.65; N 14.48. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1710 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 0.80 с (3H,  $CH_3$ ); 0.92 т (3H,  $J = 6.4$ ,  $CH_3Pr$ ); 1.20-1.33 м (4H,  $CH_2CH_2CH_3$ ); 1.98-2.15 м (4H,  $2 \times CH_2$ ); 2.19 с (3H,  $NCH_3$ ); 2.32-2.39 м (4H,  $N(CH_2)_2$ ); 2.57-2.67 м (4H) и 3.52-3.62 м (4H,  $4 \times CH_2$ ).

**5,7-Диметил-2-спиро-(2',2',6',6'-тетраметил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантан (14).** Выход 60.5%,  $R_f$  0.35 (Б), т.пл. 110-112°C (этилацетат). Найдено, %: С 74.35; Н 11.60; N 14.24.  $C_{18}H_{33}N_3$ . Вычислено, %: С 74.23; Н 11.38; N 14.40. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3400 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 0.59 ш.с (1H, NH); 0.62 с (6H,  $2 \times CH_3$ ); 1.16 с (12H,  $4 \times CH_3$ ); 1.35 м (2H,  $CH_2$ ); 1.71 с (4H,  $2 \times CH_2$ ); 2.39 уш.д (4H,  $J = 13.2$ ) и 3.31 уш.д (4H,  $J = 13.2$ ,  $4 \times CH_2$ ).

**5,7-Диэтил-2-спиро-(2',2',6',6'-тетраметил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантан (15).** Выход 70.5%,  $R_f$  0.40 (Б), т.пл. 121-122°C (этилацетат). Найдено, %: С 72.30; Н 10.72; N 12.42.  $C_{20}H_{35}N_3O$ . Вычислено, %: С 72.17; Н 10.51; N 12.6. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1700 (C=O); 3400 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 0.70 ш.с (1H, NH); 0.87 т (6H,  $J = 7.5$ ,  $2 \times \underline{CH_3}CH_2$ ); 1.20 с (12H,  $4 \times CH_3$ ); 1.34 к (4H,  $J = 7.5$ ,  $2 \times \underline{CH_2}CH_3$ ); 1.88 с (4H,  $2 \times CH_2$ ); 2.62-2.70 м (4H) и 3.62-3.70 м (4H,  $4 \times CH_2$ ).

**5-Метил-7-этил-2-спиро-(2',2',6',6'-тетраметил-4'-пиперидил)-6-оксо-1,3-диазаадамантан (16).** Выход 68.5%,  $R_f$  0.40 (Б), т.пл. 143-144°C (этилацетат). Найдено, %: С 71.70; Н 10.55; N 12.96.  $C_{19}H_{33}N_3O$ . Вычислено, %: С 71.47; Н 10.34; N 13.16. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1694 (C=O); 3400 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 0.65 ш.с (1H, NH); 0.81 с (3H,  $CH_3$ ); 0.87 т (3H,  $J = 7.5$ ,  $\underline{CH_3}CH_2$ ); 1.20 с (12H,  $4 \times CH_3$ ); 1.35 к (2H,  $J = 7.5$ ,  $\underline{CH_2}CH_3$ ); 1.88 с (2H,  $CH_2$ ); 1.89 с (2H,  $CH_2$ ); 2.60-2.70 м (4H,  $2 \times NCH_2$ ); 3.62-3.70 м (4H,  $2 \times NCH_2$ ).

**6-Гидрокси-5,7-диметил-2-спиро-(2',2',6',6'-тетраметил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантан (17).** Выход 62%,  $R_f$  0.46 (Б), т.пл. 150-151°C (этилацетат). Найдено, %: С 70.51; Н 10.52; N 13.52.  $C_{18}H_{33}N_3O$ . Вычислено, %: С 70.35; Н 10.75; N 13.68. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3150 (OH); 3410 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 0.62 с (6H,  $2 \times CH_3$ ); 1.15 с (6H) и 1.16 с (6H,  $4 \times CH_3$ ); 1.73 с (4H,  $2 \times CH_2$ ); 2.34-2.42 м (2H,  $CH_2$ ); 2.76 ш.с (2H,  $\underline{NH}$  и  $\underline{OH}$ ); 2.84-3.02 м (4H,  $2 \times CH_2$ ); 3.31 уш.д (2H,  $J = 13.2$ ,  $CH_2$ ); 4.14 уш.д (1H,  $J = 4.5$ , OCH).

**6-Гидрокси-5,7-диэтил-2-спиро-(2',2',6',6'-тетраметил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантан (18).** Выход 67.6%,  $R_f$  0.52 (Б), т.пл. 141-142°C (этилацетат). Найдено, %: С 71.82; Н 11.24; N 12.38.  $C_{20}H_{37}N_3O$ . Вычислено, %: С 71.64; Н 11.04; N 12.53. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3157 (OH); 3450 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 0.58 ш.с (1H, NH); 0.78 т (6H,  $J = 7.5$ ,  $2 \times \underline{CH_3}CH_2$ ); 0.93-1.06 м (2H) и 1.16-1.29 м (2H,  $\underline{CH_2}CH_3$ ); 1.15 с (12H,  $4 \times CH_3$ ); 1.68 (2H) и 1.72 д (2H,  $J = 13.7$ ,  $2 \times CH_2$ ); 2.41-2.48 м (2H); 2.77-2.99 м (4H) и 3.25-3.31 м (2H,  $4 \times CH_2$ ); 3.32 д (1H,  $J = 5.2$ , OH); 4.18 д (1H,  $J = 5.2$ , OCH).

**6-Гидрокси-5-метил-7-этил-2-спиро-(2',2',6',6'-тетраметил-4'-пиперидил)-1,3-диазаадамантан (19).** Выход 62.5%,  $R_f$  0.52 (Б), т.пл. 150-151°C (этилацетат). Найдено, %: С 71.20; Н 10.78; N 13.21.  $C_{19}H_{35}N_3O$ . Вычислено, %: С 71.02; Н 10.90; N 13.08. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3160 (OH); 3455 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma$ : 0.62 с (3H,  $CH_3$ ); 0.78 т (3H,  $J = 7.5$ ,  $CH_2\underline{CH_3}$ ); 1.10-1.16 м (2H,  $\underline{CH_2}CH_3$ ); 1.2-1.4 м (12H,  $4 \times CH_3$ ); 1.71 д (1H,  $J = 5.8$ ,  $\underline{CHO}$ );

2.98-3.00 м (10H, 5×CH<sub>2</sub>); 3.18 уш.с (1H, NH); 3.21-3.35 м (2H, CH<sub>2</sub>); 4.3 уш.д (1H, *J* = 4.5, СНОН).

**5-Метил-7-этил-2-спиро-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранил)-6-оксо-1,3-диазаадамтан (20).** Выход 65.5%, *R<sub>f</sub>* 0.71 (А), т.пл. 112-113°C (гексан). Найдено, %: С 70.05; Н 9.72; N 9.38. С<sub>17</sub>Н<sub>28</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69.86; Н 9.58; N 9.58. ИК-спектр, *v*, см<sup>-1</sup>: 1096 (С-О-С); 1710 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д., *Γ<sub>ц</sub>*: стереоизомеры 50/50%. 0.79 с (1.5H) и 0.81 с (1.5H, CH<sub>3</sub>); 0.86 т (1.5H, *J* = 7.5) и 0.86 т (1.5H, *J* = 7.5, СН<sub>3</sub>СН<sub>2</sub>); 1.24 с (6H, 2×СН<sub>3</sub>); 1.33 к (1H, *J* = 7.5) и 1.35 к (1H, *J* = 7.5, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 1.95 уш.с (1H) и 1.98 уш.с (1H, СН<sub>2</sub>); 1.99-2.06 м (2H, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О); 2.61-2.72 м (4H) и 3.55-3.65 м (4H, 2× N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 3.55-3.65 м (2H, ОСН<sub>2</sub>).

**6-Гидрокси-5-метил-7-этил-2-спиро-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранол)-1,3-диазаадамтан (21).** Выход 62.4%, *R<sub>f</sub>* 0.78 (А), т.пл. 122-123°C (гексан). Найдено, %: С 69.55; Н 10.38; N 9.35. С<sub>17</sub>Н<sub>30</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 69.38; Н 10.20; N 10.52. ИК-спектр, *v*, см<sup>-1</sup>: 1095 (С-О-С); 3157 (ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д., *Γ<sub>ц</sub>*: стереоизомеры 50/50%. 0.60 с (1.5H) и 0.63 с (1.5H, СН<sub>3</sub>); 0.75 т (1.5H, *J* = 7.5) и 0.76 т (1.5H, *J* = 7.5, СН<sub>3</sub>СН<sub>2</sub>); 0.91-1.03 м (1H) и 1.14-1.28 м (1H, СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 1.20 с (6H, 2×СН<sub>3</sub>); 1.77 уш.с (1H) и 1.79 уш.с (1H, СН<sub>2</sub>); 1.82-1.89 м (2H, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О); 2.34-2.41 м (1H), 2.46-2.54 м (1H), 2.77-2.96 м (4H), 3.14-3.26 м (3H, 4×СН<sub>2</sub> и ОСН); 3.55-3.59 м (2H, ОСН<sub>2</sub>); 4.12 уш.д (1H; *J* = 5.0, ОН).

**6-Гидрокси-5-метил-7пропил-2-спиро-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранол)-1,3-диазаадамтан (22).** Выход 67.2%, *R<sub>f</sub>* 0.57 (А), т.пл. 130-131°C (гексан). Найдено, %: С 70.31; Н 9.25; N 9.27. С<sub>18</sub>Н<sub>32</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 70.12; Н 9.09; N 9.09. ИК-спектр, *v*, см<sup>-1</sup>: 1085 (С-О-С); 3150 (ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д., *Γ<sub>ц</sub>*: стереоизомеры 72/28%. 0.60 с (0.85H) и 0.62 с (2.15H, СН<sub>3</sub>); 0.87 т (2.15H, *J* = 7.0) и 0.88 т (0.85H, *J* = 6.8, СН<sub>3</sub>Pr); 0.84-0.92 м (1H) и 1.10-1.35 м (3H, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>3</sub>); 1.19 с (3H) и 1.20 с (3H, 2×СН<sub>3</sub>); 1.76 уш.с (0.5H) и 1.78 уш.с (1.55H, СН<sub>2</sub>); 1.81-1.87 м (2H, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О); 2.32-2.39 м (1H), 2.45-2.53 м (1H), 2.77-2.94 м (4H), 3.12-3.27 м (3H, 4×СН<sub>2</sub> и ОСН); 3.53-3.58 м (2H, ОСН<sub>2</sub>); 4.31 д (1H; *J* = 5.0, ОН).

**6-Гидрокси-5,7-дипропил-2-спиро-(2',2'-диметилтетрагидро-4'-пиранол)-1,3-диазаадамтан (23).** Выход 62.5%, *R<sub>f</sub>* 0.68 (А), т.пл. 107-108°C (гексан). Найдено, %: С 71.58; Н 10.88; N 8.20. С<sub>20</sub>Н<sub>36</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 71.42; Н 10.71; N 8.33. ИК-спектр, *v*, см<sup>-1</sup>: 1095 (С-О-С); 3560 (ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д., *Γ<sub>ц</sub>*: 0.85-0.90 м (6H, 2×СН<sub>3</sub>); 0.89-0.93 м (2H); 1.08-1.18 м (4H) и 1.25-1.36 м (2H, 2×СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>); 1.19 с (6H, СН<sub>3</sub>-Pyr); 1.76 с (2H, СН<sub>2</sub>-Pyr); 1.83 уш.т (2H, СН<sub>2</sub>-Pyr); 2.41-2.49 м (2H), 2.79-2.91 м (4H), 3.18-3.30 м (3H), (NCH<sub>2</sub>, СН); 3.55 уш.т (2H, *J* = 5.2, ОСН<sub>2</sub>); 4.26 д (1H; *J* = 5.2, ОН).

**1,3-ԴԻԱԶԱԴԱՄԱՆՏԱՆՆԵՐԻ ՈՐՈՇ ՄՊԻՐՈ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ  
ՄԻՆՈՒԹՂԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՆԱԿԱՑՆՑՈՒՄԱՅԻՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ք. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Դ. ՆԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Մ. Վ. ԳԱԼՍՅԱՆ,  
Ի. Մ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ, Ի. Ա. ԶԱԿԱՑՊԱՆՅԱՆ, Ն. Գ. ՆԱԿՈՒՅԱՆ և Կ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ**

*1,5-Դիմեթիլ-, 1,5-դիալկիլ-9-Հիդրօքսի-, 1,5-դիֆենիլ-9-Հիդրօքսի- և 1,5-դիալկիլ-9-օքսո-3,7-դիազաբիցլո/3.3.1/նոնանների ու Հետերոցիկլիկ կետոնների` 2,2-դիմեթիլ-4-պիրանոնի, 1-մեթիլ-, 1-բենզիլ- և 2,2,6,6-տետրամեթիլ-4-պիպերիդոնների կոնդենսամբ սինթեզվել են մի շարք նոր 2-սպիրո-1,3-դիազադամանտաններ: Ստացված միացու-թյունների Հակացնցումային Հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ փորձարկման ընթացքում նրանք չեն բերում միոսելակասցիայի ու կորդինացիայի խախտման:*

**SYNTHESIS AND STUDY OF ANTICONVULSIVE ACTIVITY  
OF 2-SPIRO-1,3-DIAZAADAMANTANES**

**K. A. GEVORKYAN, A. D. HARUTYUNYAN, M. V. GALSTYAN, I. M. NAZARYAN,  
I. A. JAGHACpanyan, H. G. HAKOBYAN and H. A. PANOSYAN**

The Scientific and Technological Centre  
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
A.L.Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry  
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia  
E-mail: galstyan.mariam91@mail.ru

By condensation of 1,5-dimethyl-, 1,5-dialkyl-9-oxo-, 1,5-dialkyl-9-hydroxy-, 1,5-diphenyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo/3.3.1/nonanes with heterocycle ketons: 1-methyl-, 1-benzyl-4-piperidone, 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidone and 2,2-dimethyl-4-pyranones a series of new 2-spiro substituted 1,3-diazaadamantanes were synthesized. Condensation was carried out in boiling ethanol. Some final compounds with different substituents in the 5th and 7th positions of diazaadamantanes ring are diastereoisomers. Study of anticonvulsive activity of synthesized compounds showed that some of them exhibited a moderate anticorazole activity.

**ЛИТЕРАТУРА**

- [1] *Sonkasare S.K., Kaul C.L., Ramazao P.* // Pharmacol Res., 2005, v. 51(1), p. 1.
- [2] *Шток В.Н., Федорова Н.В.* // Психиатрия и психофармакотерапия, 2000, т. 2, №3.
- [3] *Гмиро В.Е., Сердюк С.Е.* // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2000, №6, с. 3.
- [4] *Gerzon K., Tobias D.J., Holmes R.E.* // J. Med. Chem., 1967, v. 10, p. 603.
- [5] *Արություն Գ.Լ., Ժաջազպանյան Ի.Ա., Նազարյան Ի.Մ., Ակոնյան Ա.Գ., Արությունյան Ա.Դ.* // ХГС, 2007, т. 43, №10, с. 23.
- [6] *Մинасян Г.Г., Арությունյան А.Д., Агаджанян Ц.Е., Адамян Г.Г.* // ХГС, 1994, т. 30, №3, с. 401.
- [7] *Stefano Chiavarelli e Guido Settims* // *Gazzetta chimica Italiana*, 1958, №88, Fasc XI, p. 1234.
- [8] Сборник гетероциклических соединений, Ереван, 1969, т. 8, с. 30.
- [9] *Vogal H.G., Vogal W.H.* // Drug Discovery and Evaluation pharmacological Assays, Springer, Berlin and New-York, 1997, p. 246.
- [10] *Մкртчյան Ա.Ս., Կазարյան Ս.Գ., Որավյան Ա.Ս.* // Хим.-фарм ж., 1998, т. 32, №9, с. 15.