

**СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 4'-АМИНО-1'Н-
СПИРО[ЦИКЛОГЕПТАН-1,2'-НАФТАЛИН]-3'-КАРБОНИТРИЛА**

**А. И. МАРКОСЯН, К. К. АЙРАПЕТЯН, С. А. ГАБРИЕЛЯН, С. С. МАМЯН,
Ф. Г. АРСЕНЯН, Дж. А. АВАКИМЯН и Р. Е. МУРАДЯН**

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

Поступило 27 III 2018

Взаимодействием 2-циклогептиденмалононитрила с бензилмагнийхлоридом получен 2-(1-бензилциклогептил)малононитрил, который в присутствии серной кислоты циклизуется в 4'-амино-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрил. Последний с фенилхлорформиаом образует фенил-(3'-циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)карбамат, на основе которого синтезированы ди- и тризамещённые мочевины, 3-замещённые 1Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогептан]-2,4(3Н,6Н)-дионы и 2-замещённые 5Н-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-оны. Согласно данным биологических исследований, синтезированные соединения обладают противоопухолевой и антибактериальной активностью.

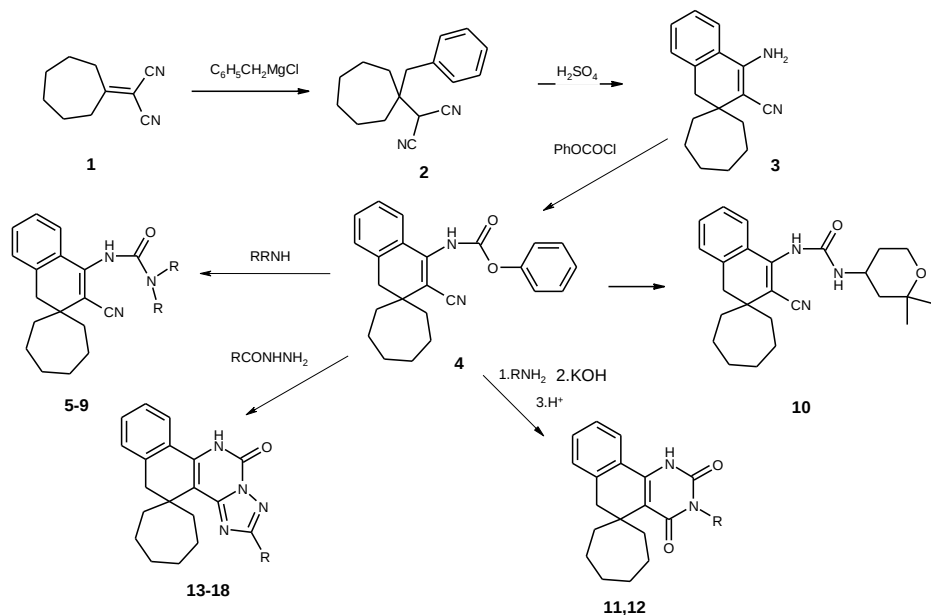
Библ. ссылок 19.

Из литературных данных известно, что производные бензо[h]хиназолинов обладают разнообразными биологическими свойствами, в силу чего являются перспективными в поисках БАС [1-8]. Следует отметить, что среди синтезированных нами в последние годы производных бензо[h]хиназолинов также имеются соединения, обладающие значительными противоопухолевыми, антибактериальными, антимоноаминоксидазными и психотропными свойствами [9-18]. Поскольку в литературе отсутствуют данные относительно синтеза и биологических свойств спиросочлененных с циклогептаном производных бензо[h]хиназолинов, нами был запланирован и осуществлен синтез спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-4,1'-циклогептанов].

Ценным исходным соединением при проведении этих исследований явился 4'-амино-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрил (**3**), синтез которого осуществлён нами на базе 2-циклогептилиденмалонитрила (**1**) взаимодействием последнего с бензилмагний хлоридом. Было осуществлено региоспецифическое присоединение реактива Гриньяра по двойной связи, приведшее к образованию 2-(1-бензилциклогептил)малондинитрила (**2**). Нами разработаны условия внутримолекулярной циклизации динитрила **2** в целевой 4'-амино-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрил (**3**). В качестве циклизующих агентов были использованы минеральные кислоты (серная, ортофосфорная, хлорная), газообразный хлористый водород и кислоты Льюиса (хлористый алюминий и трёхфтористый бор), а в качестве растворителей — нитробензол, сероуглерод и четырёххлористый углерод. Наилучшие результаты получены при проведении реакции в избытке серной кислоты. Продукт реакции был выделен после нейтрализации серной кислоты и извлекался из реакционной смеси органическим растворителем.

Реакцией аминонитрила **3** с фенилхлорформиатом в среде абсолютного бензола получен фенил(3'-циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)карбамат (**4**), который конденсацией со вторичными аминами (диэтиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, азепин) переведен в 1,3,3-тризамещённые мочевины **5-9**. В аналогичных условиях 2,2-диметил-4-тетрагидропирианиламин образует 1,3-дизамещённую мочевины — 1-(3'-циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)-3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)мочевину (**10**), в то время как в случае применения бензиламина и фенэтиламина образуются смеси соответствующих мочевины и диоксохиназолинов **11** и **12**. Обработка указанных смесей щелочью приводит к соединениям **11** и **12** в чистом виде.

Попытка синтеза 2-замещённых 5Н-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-онов (**13-18**) взаимодействием карбамата **4** с гидразидами ароматических и гетероароматических карбоновых кислот в различных растворителях (диоксан, толуол, *m*-ксилол, диметилформамид) не увенчалась успехом. Реакцию удалось осуществить в отсутствие растворителя при 205-210°C, однако целевые продукты были получены с выходами всего 38-59%. Низкие выходы, по-видимому, обусловлены частичным осмолением реакционной смеси в жёстких условиях реакции.



$R = C_2H_5$ (5), пирролидино (6), пиперидино (7), морфолино (8), азепино (9), $R = CH_2C_6H_5$; (11), $CH_2CH_2C_6H_5$ (12), 4-пиридил (13), C_6H_5 (14), 2- $HO-C_6H_4$ (15), $CH_2C_6H_5$ (16), 4- $CH_3C_6H_4OCH_2$ (17), 3,4- $(CH_3)_2C_6H_3OCH_2$ (18).

Противоопухолевую активность соединений изучали на модели прививаемой опухоли мышей — саркоме 180. Терапевтический эффект оценивали по проценту торможения роста опухоли по отношению к контролю. Установлено, что большинство соединений не обладает достоверным противоопухолевым действием. Лишь отдельные соединения (5,7,13,17,18) в дозах 160-175 мг/кг оказывают слабое или умеренное терапевтическое действие, угнетая рост саркомы 180 на 32-46 % ($P < 0.05$).

Антибактериальная активность синтезированных соединений изучена методом диффузии в агаре при микробной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В качестве тест-объектов использованы грамположительные стафилококки (Staph. Aureus 209p, 1) и грамотрицательные палочки (Sh.dysenteriae Flexneri 6858, E. Coli 0-55). Учёт результатов проведен по диаметру (d) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединений (в мм). Установлено, что соединения 5-9 и 13 тормозят рост отдельных микроорганизмов в зоне диаметром 15-20 мм.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре "FT-IR NEXUS" в вазелиновом масле, спектры ЯМР 1H и ^{13}C — на приборе Varian "Mercury-

300", внутренний стандарт — ТМС или ГМДС. ТСХ проведена на пластинках "Silufol^R" и "Sorbfil", проявитель — пары йода.

2-(1-Бензилциклогептил)малононитрил (2). К реагенту Гриньяра, полученному из 3.6 г (0.15 моля) магния и 19.0 г (0.15 моля) бензилхлорида в 100 мл абс. эфира при охлаждении ледяной водой, прибавляют по каплям раствор 16.0 г (0.1 моля) 2-циклогептилиденмалононитрила (1) при 20-25°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч и оставляют на ночь. Затем охлаждают ледяной водой и прибавляют по каплям 60 мл 10% соляной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре до полного разложения комплекса. Органический слой отделяют, промывают водой и сушат сульфатом магния. После отгонки эфира остаток перекристаллизовывают из 70% этанола. Получают 23.5 г (93%) динитрила 2, т. пл. 93-94°C. ИК-спектр, $\nu_{\max}$, см^{-1} : 1590, 1602 ($\text{C}=\text{C}$ аром); 2255 (CN). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 1.36-1.86 (м, 12H, $6\times\text{CH}_2$ циклогептан), 2.82 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.39 (с, 1H, $\text{CH-(C}\equiv\text{N)}_2$), 7.16-7.34 (м, 5H, $5\times\text{CH Ph}$). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 21.99 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 29.51 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 32.75 (C циклогептан), 35.20 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 43.29 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 43.75 ($\text{CH-(C}\equiv\text{N)}_2$), 112.51 ($2\times\text{C}\equiv\text{N}$), 126.54 (CH Ph), 127.78 ($2\times\text{CH Ph}$), 130.06 ($2\times\text{CH Ph}$), 134.5 (C Ar). Найдено, %: C 81.07; H 8.12; N 11.26. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 80.91; H 7.99; N 11.10.

4'-Амино-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрил (3). К 25.24 г (0.1 моля) динитрила 2 при перемешивании прибавляют 50 мл конц. серной кислоты при 12-15°C. При комнатной температуре смесь перемешивают 3 ч, нейтрализуют раствором аммиака. Выделившийся аминонитрил экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки промывают водой и сушат сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол-вода (3:1). Получают 20.5 г (81%) аминонитрила 3, т. пл. 134-136°C, R_f 0.74 бензол-этанол, 10:1). ИК-спектр, $\nu_{\max}$, см^{-1} : 1600 ($\text{C}=\text{C}$ аром); 1634 ($\text{C}=\text{C}$); 1650 ($\text{C}=\text{C}$); 2184 (CN); 3200-3350 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 1.40-1.80 (м, 12H, $6\times\text{CH}_2$ циклогептан), 2.70 (с, 2H, CH_2), 5.70 (уш.с, 2H, NH_2), 7.10-7.17 (м, 1H, CH Ar), 7.19-7.29 (м, 2H, $2\times\text{CH Ar}$), 7.56-7.63 (м, 1H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 22.55 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 29.82 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 36.40 (C циклогептан), 38.37 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 41.02 (CH_2), 84.90 ($\text{C}=\text{C-C}\equiv\text{N}$), 119.77 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 122.84 (CH Ar), 125.93 (CH Ar), 127.81 (CH Ar), 128.35 (C Ar), 129.01 (CH Ar), 136.06 (C Ar), 150.92 ($\text{C}=\text{C-C}\equiv\text{N}$). Найдено, %: C 80.77; H 8.16; N 11.25. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2$. Вычислено, % C: 80.91; H 7.99; N 11.10.

Фенил-(3'-циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)карбамат (4). Смесь 5.04 г (0.02 моля) аминонитрила 3, 3.12 г (0.02 моля) фенилхлорформиата и 50 мл толуола кипятят с обратным холодильником в течение

15 ч и прибавляют 50 мл гексана. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанол-вода, 3:1. Получают 7.0 г (95%) карбамата **4**, т. пл. 169-171°C, R_f 0.76 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1597, 1609 ($\text{C}=\text{C}$ аром); 1751 ($\text{C}=\text{O}$); 227 (CN); 3288 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 1.47-1.93 (м, 12H, $6\times\text{CH}_2$ циклогептан), 2.87 (с, 2H, CH_2), 7.13-7.52 (м, 9H, $9\times\text{CH}$ Ар), 9.76 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 22.47 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 29.74 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 36.54 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 38.57 (C циклогептан), 39.22 (CH_2), 116.05 ($\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{C}\equiv\text{N}$), 116.44 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 121.29 ($2\times\text{CH}$ Ар), 124.20 (CH Ар), 124.63 (CH Ар), 126.38 (CH Ар), 127.93 (CH Ар), 128.57 ($2\times\text{CH}$ Ар), 129.42 (Ар), 129.74 (CH Ар), 135.12 (C Ар), 142.92 ($\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$), 150.61 (C Ар), 151.62 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 77.58; H 6.38; N 7.52. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 77.39; H 6.49; N 7.52.

1,3,3-Тризамещённые мочевины (5-9) (общая методика). Смесь 0.01 моля фенил-(3'-циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)карбамата (**4**), 0.01 моля первичного или вторичного амина и 30 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 10-12 ч. Реакционную смесь охлаждают и прибавляют к нему 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из 80% этанола.

3-(3'-Циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)-1,1-диэтилмочевина(5). Выход 1.5 г (61%), т. пл. 196-198°C, R_f 0.73 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1611 ($\text{C}=\text{C}$ аром); 1650 ($\text{C}=\text{O}$); 2205 (CN); 3307 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д., Гц: 1.20 (т, 6H, $\text{J}=7.1$, $\text{N}(\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}_2)$), 1.45-1.90 (м, 12H, $6\times\text{CH}_2$ циклогептан), 2.83 (с, 2H, CH_2), 4.42 (кв, 4H, $\text{J}=7.1$, $\text{N}(\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3)_2$), 7.10-7.28 (м, 4H, $4\times\text{CH}$ Ар), 7.87 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 13.62 ($\text{N}(\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}_2)$), 22.55 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 29.83 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 36.71 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 38.13 (C циклогептан), 39.60 (CH_2), 40.58 ($\text{N}(\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3)_2$), 113.68 ($\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{C}\equiv\text{N}$), 117.07 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 124.60 (CH Ар), 125.87 (CH Ар), 127.55 (CH Ар), 128.95 (CH Ар), 130.55 (C Ар), 134.88 (C Ар), 145.86 ($\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$), 153.75 ($\text{C}=\text{O}$). $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. Найдено, %: C 75.58; H 7.63; N 12.21. Вычислено, %: C 75.61; H 7.79; N 12.02.

N-(3'-Циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)пирролидин-1-карбоксамид (6). Выход 1.3 г (53%), т. пл. 198-199°C, R_f 0.67 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1607 ($\text{C}=\text{C}$ аром); 1644 ($\text{C}=\text{O}$); 2202 (CN); 3221 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 1.46-2.02 (м, 16H, $6\times\text{CH}_2$ циклогептан), $\text{CH}_2(3,4)$ пирролидин), 2.83 (с, 2H, CH_2), 3.39-3.48 (м, 4H, $\text{CH}_2(2,5)$ пирролидин), 7.11-7.32 (м, 4H, $4\times\text{CH}$ Ар), 7.82 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 22.54 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 24.96 ($\text{CH}_2(3,4)$ пирролидин), 29.82 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 36.70 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 38.14 (C циклогептан), 39.57 (CH_2), 45.46 ($\text{CH}_2(2,5)$ пирролидин), 113.67 ($\text{C}=\underline{\text{C}}-\text{C}\equiv\text{N}$), 117.00 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 124.84 (CH Ар), 125.88 (CH Ар), 127.56 (CH Ар), 129.04 (CH Ар),

130.34 (C Ap), 134.91 (C Ap), 145.38 ($\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$), 153.21 (C=O). Найдено, %: C 75.68; H 7.71; N 12.19. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 75.61; H 7.79; N 12.02.

N-(3'-Циано-1'H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)пиперидин-1-карбоксамид (7). Выход 2.0 г (79%), т. пл. 223-225°C, R_f 0.80 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1612 (C=C аром); 1647 (C=O); 2203 (CN); 3243 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 1.45-1.90 (м, 18H, $6\times\text{CH}_2$ циклогептан, $\text{CH}_2(3,4,5)$ пиперидин), 2.88 (с, 2H, CH_2), 3.42-3.50 (м, 4H, $\text{CH}_2(2,6)$ пиперидин), 7.10-7.35 (м, 4H, $4\times\text{CH}$ Ap), 8.11 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 22.54 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 24.20 ($\text{CH}_2(4)$ пиперидин), 25.30 ($\text{CH}_2(3,5)$ пиперидин), 29.81 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 36.73 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 38.12 (C циклогептан), 39.62 (CH_2), 44.94 ($\text{CH}_2(2,6)$ пиперидин), 113.15 (C= $\underline{\text{C}}-\text{C}\equiv\text{N}$), 117.05 (C $\equiv\text{N}$), 124.52 (CH Ap), 125.92 (CH Ap), 127.60 (CH Ap), 129.02 (CH Ap), 130.40 (C Ap), 135.00 (C Ap), 145.77 ($\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$), 154.31 (C=O). Найдено, %: C 75.88; H 8.28; N 11.65. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 76.00; H 8.04; N 11.56.

N-(3'-Циано-1'H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)морфолин-4-карбоксамид (8). Выход 2.0 г (78%), т. пл. >250°C, R_f 0.62 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1612 (C=C аром); 1640 (C=O); 2215 (CN); 3204 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 1.45-1.75 (м, 10H, $5\times\text{CH}_2$ циклогептан), 1.76-1.89 (м, 2H, CH_2 циклогептан), 2.83 (с, 2H, CH_2), 3.46-3.52 (м, 4H, $\text{CH}_2(3,5)$ морфолин), 3.62-3.68 (м, 4H, $\text{CH}_2(2,6)$ морфолин), 7.11-7.30 (м, 4H, $4\times\text{CH}$ Ap), 8.30 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 22.53 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 29.80 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 36.70 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 38.20 (C циклогептан), 39.54 (CH_2), 44.36 ($\text{CH}_2(3,5)$ морфолин), 65.89 ($\text{CH}_2(2,6)$ морфолин), 113.83 (C= $\underline{\text{C}}-\text{C}\equiv\text{N}$), 116.95 (C $\equiv\text{N}$), 124.46 (CH Ap), 126.00 (CH Ap), 127.68 (CH Ap), 129.17 (CH Ap), 130.23 (C Ap), 135.04 (C Ap), 145.37 ($\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$), 154.68 (C=O). Найдено, %: C 72.47; H 7.33; N 11.64. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, % C 72.30; H 7.45; N 11.50.

N-(3'-Циано-1'H-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)азепин-1-карбоксамид (9). Выход 2.0 г (81%), т. пл. 215-218 С, R_f 0.76 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1610 (C=C аром); 1650 (C=O); 2200 (CN); 3284 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 1.45-1.90 (м, 20H, $6\times\text{CH}_2$ циклогептан, $\text{CH}_2(3,4,5,6)$ азепин), 2.83 (с, 2H, CH_2), 3.44-3.52 (м, 4H, $\text{CH}_2(2,7)$ азепин), 7.10-7.29 (м, 4H, $4\times\text{CH}$ Ap), 7.86 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 22.55 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 26.40 ($\text{CH}_2(4,5)$ азепин), 28.05 ($\text{CH}_2(3,6)$ азепин), 29.82 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 36.70 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 38.14 (C циклогептан), 39.61 (CH_2), 46.40 ($\text{CH}_2(2,7)$ азепин), 113.74 (C= $\underline{\text{C}}-\text{C}\equiv\text{N}$), 117.03 (C $\equiv\text{N}$), 124.60 (CH Ap), 125.87 (CH Ap), 127.56 (CH Ap), 128.97 (CH Ap), 130.55 (C Ap), 134.91 (C Ap), 145.77 ($\underline{\text{C}}=\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$), 154.19 (C=O).

Найдено, %: С 76.23; Н 8.38; N 11.42. $C_{24}H_{31}N_3O$. Вычислено, %: С 76.35; Н 8.28; N 11.13.

1-(3'-Циано-1'-Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)-3-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)мочевина(10). Выход 1.5 г (53%), т. пл. 227-229°C, R_f 0.68 (этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (C=C аром); 1647 (C=O); 2198 (CN); 3150-3370 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/ CCl_4 — 1/3), δ , м.д., Гц: 1.18 (с, 3Н, CH_3), 1.21 (с, 3Н, CH_3), 1.22-1.90 (м, 16Н, 6 $\times$ CH₂ циклогептан), 2 $\times$ CH₂ тетрагидропиран), 2.80 (с, 2Н, CH₂), 3.55-3.85 (м, 3Н, OCH₂ тетрагидропиран, NCH тетрагидропиран), 6.30 (д, 1Н, $J=7.5$, NH-тетрагидропиран), 7.09-7.28 (м, 4Н, 4 $\times$ CH Ар), 7.89 (уш.с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/ CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 21.81 (CH₃), 22.50 (2 $\times$ CH₂ циклогептан), 29.74 (2 $\times$ CH₂ циклогептан), 31.05 (CH₃), 32.96 (2 $\times$ CH₂ циклогептан), 36.67 (CH₂ тетрагидропиран), 37.90 (С циклогептан), 39.58 (CH₂ тетрагидропиран), 43.00 (NCH тетрагидропиран), 43.20 (CH₂), 59.55 (OCH₂ тетрагидропиран), 71.31 (С тетрагидропиран), 95.39 (C=C-C $\equiv$ N), 117.12 (C $\equiv$ N), 124.93 (CH Ар), 125.69 (CH Ар), 127.59 (CH Ар), 129.00 (CH Ар), 129.66 (С Ар), 134.95 (С Ар), 145.16 (C=C-C $\equiv$ N), 153.37 (C=O). Найдено, %: С 73.83; Н 8.34; N 10.42. $C_{25}H_{33}N_3O_2$. Вычислено, %: С 73.68; Н 8.16; N 10.31.

3-Бензил-1Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогептан]-2,4(3Н,6Н)-дион (11). Выход 1.9 г (86%), т. пл. 223-225°C, R_f 0.66 (этилацетат-бензол, 3:4). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C аром); 1659(C=O); 1726 (C=O); 3150-3350 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/ CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 1.28-1.42 (м, 2Н, CH₂ циклогептан), 1.43-1.77 (м, 6Н, 3 $\times$ CH₂ циклогептан), 1.78-1.98 (м, 2Н, CH₂ циклогептан), 2.24-2.40 (м, 2Н, CH₂ циклогептан), 2.96 (с, 2Н, CH₂), 5.84 (с, 2Н, $\underline{CH_2}$ -Ph), 7.22-7.42 (м, 5Н, 5 $\times$ CH Ар), 7.43-7.54 (м, 3Н, 3 $\times$ CH Ар), 7.93-8.00 (м, 1Н, CH Ар), 8.50-13.05 (ш.с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/ CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 24.23 (2 $\times$ CH₂ циклогептан), 26.37 (2 $\times$ CH₂ циклогептан), 32.91 (2 $\times$ CH₂ циклогептан), 37.27 (С циклогептан), 39.88 (CH₂), 45.51 ($\underline{CH_2}$ -Ph), 109.71 (C=C-NH), 125.00 (CH Ар), 125.23 (CH Ар), 126.83 (CH Ар), 127.21 (3 $\times$ CH Ph), 127.84 (CH Ар), 127.99 (2 $\times$ CH Ph), 132.04 (С Ар), 134.05 (С Ар), 136.86 (С Ар), 147.16 (C=C-NH), 148.00 (N-C(O)-NH), 157.13 (N-C(O)-C). Найдено, %: С 77.88; Н 6.55; N 7.42. $C_{25}H_{26}N_2O_2$. Вычислено, %: С 77.69; Н 6.78; N 7.25.

3-Фенэтил-1Н-спиро[бензо[h]хиназолин-5,1'-циклогептан]-2,4(3Н,6Н)-дион (12). Выход 1.2 г (52%), т. пл. >250°C, R_f 0.67 (этилацетат-бензол, 3:4). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1600 (C=C аром); 1665(C=O); 1720 (C=O); 3150-3350 (NH). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO/ CCl_4 — 1/3), δ , м.д., Гц: 1.28-1.42 (м, 2Н, CH₂ циклогептан), 1.44-1.80 (м, 6Н, 3 $\times$ CH₂ циклогептан), 1.80-1.97 (м, 2Н, CH₂ циклогептан), 2.24-2.40 (м, 2Н, CH₂ циклогептан), 2.93 (с, 2Н, CH₂), 3.04 (т, 2Н, $J=7.4$, CH₂-CH₂-Ph), 4.73 (т, 2Н, $J=7.4$, $\underline{CH_2}$ -CH₂-Ph), 7.10-7.28 (м, 3Н, 3 $\times$ CH Ар), 7.29-7.52 (м, 5Н, 5 $\times$ CH Ар), 7.84-7.90 (м, 1Н, CH Ар), 8.40-13.10 (ш.с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/ CCl_4

— 1/3), δ , м.д.: 24.38 ($2 \times \text{CH}_2$ циклогептан), 26.77 ($2 \times \text{CH}_2$ циклогептан), 31.94 (C циклогептан), 33.11 ($2 \times \text{CH}_2$ циклогептан), 37.80 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2}\text{-Ph}$), 39.77 (CH_2), 44.45 ($\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_2\text{-Ph}$), 109.48 ($\underline{\text{C}}=\text{C-NH}$), 125.04 (CH Ap), 125.13 (CH Ap), 125.94 (CH Ap), 126.83 (CH Ap), 127.72 ($2 \times \text{CH Ph}$), 127.80 (CH Ph), 129.12 ($2 \times \text{CH Ph}$), 131.92 (C Ap), 136.74 (C Ap), 137.18 (C Ph), 146.69 ($\text{C}=\underline{\text{C-NH}}$), 147.53 (N-C(O)-NH), 156.93 (N- $\underline{\text{C}}(\text{O})\text{-C}$). Найдено, %: C 77.82; H 7.18; N 7.16. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 77.97; H 7.05; N 6.99.

2-Замещенные 5Н-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-оны (13-18) (общая методика). Смесь 3.32 г (0.01 моля) фенил-(3'-циано-1'Н-спиро[циклогептан-1,2'-нафталин]-4'-ил)карбамата (4) и 0.01 моля гидразиды нагревают на бане Вуда при 205-210°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждают, промывают 70% этанолом и перекристаллизовывают из бутанола.

2-(Пиридин-4-ил)-5Н-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-он (13). Выход 1.4 г (50%), т. пл. > 250°C, R_f 0.67 (этилацетат-бензол, 3:4). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1597, 1611 ($\text{C}=\text{C}$ аром); 1739 ($\text{C}=\text{O}$); 3150-3250 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 1.48-1.82 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$ циклогептан), 1.83-2.00 (м, 2H, CH_2 циклогептан), 2.48-2.64 (м, 2H, CH_2 циклогептан), 2.99 (с, 2H, CH_2), 7.23-7.40 (м, 3H, $3 \times \text{CH Ap}$), 7.93-7.99 (м, 1H, CH Ap), 8.07-8.13 (м, 2H, CH (3,5) пиридин), 8.67-8.73 (м, 2H, CH(2,6) пиридин), 12.06 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 23.70 ($2 \times \text{CH}_2$ циклогептан), 29.67 ($2 \times \text{CH}_2$ циклогептан), 36.55 ($2 \times \text{CH}_2$ циклогептан), 39.17 (C циклогептан), 40.62 (CH_2), 112.92 ($\text{C}-\underline{\text{C}}=\text{C-NH}$), 120.56 (CH(3,5) пиридин), 123.79 (CH Ap), 126.25 (C Ap), 126.54 (CH Ap), 127.93 (CH Ap), 129.77 (CH Ap), 135.80 (C Ap), 137.10 (C Ap), 137.63 ($\text{C-C}=\underline{\text{C-NH}}$), 144.29 ($\underline{\text{C-C}}=\text{C-NH}$), 149.68 (CH(2,6) пиридин), 154.59 (N-C=N), 161.06 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 72.63; H 5.96; N 17.52. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 72.52; H 5.83; N 17.64.

2-Фенил-5Н-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-он (14). Выход 1.2 г (43%), т. пл. > 250°C, R_f 0.54 (сорбфил, этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1595, 1609 ($\text{C}=\text{C}$ аром); 1713 ($\text{C}=\text{O}$); 3150-3250 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 1.48-1.83 (м, 8H, $4 \times \text{CH}_2$ циклогептан), 1.85-2.01 (м, 2H, CH_2 циклогептан), 2.56-2.69 (м, 2H, CH_2 циклогептан), 2.99 (с, 2H, CH_2), 7.23-7.40 (м, 3H, $3 \times \text{CH Ap}$), 7.41-7.55 (м, 3H, $3 \times \text{CH Ap}$), 7.92-7.99 (м, 1H, CH Ap), 8.20-8.27 (м, 2H, $2 \times \text{CH Ap}$), 11.91 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 23.69 ($2 \times \text{CH}_2$ циклогептан), 29.68 ($2 \times \text{CH}_2$ циклогептан), 36.56 ($2 \times \text{CH}_2$ циклогептан), 39.14 (C циклогептан), 40.74 (CH_2), 112.95 ($\text{C}-\underline{\text{C}}=\text{C-NH}$), 123.65 (CH Ap), 126.40 (C Ap), 126.46 (CH Ap), 126.73 ($2 \times \text{CH Ap}$), 127.84 (CH Ap), 127.92 ($2 \times \text{CH Ap}$), 129.36 (CH Ap), 129.51 (CH Ap), 130.09 (C Ap), 135.69 (C Ap), 137.00 ($\text{C-C}=\underline{\text{C-NH}}$), 144.42

($\underline{\text{C}}\text{--C}=\text{C}\text{--NH}$), 154.20 ($\text{N--C}=\text{N}$), 162.89 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 75.61; Н 6.01; N 14.22. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 75.73; Н 6.10; N 14.13.

2-(2-Гидроксифенил)-5Н-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-он (15). Выход 1.7 г (59 %), т. пл. $>250^\circ\text{C}$, R_f 0.67 (сорбfil, этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1610 ($\text{C}=\text{C}$ аром); 1624 ($\text{C}=\text{N}$); 1718 ($\text{C}=\text{O}$); 3150-3200 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 1.52-1.94 (м, 10H, $5\times\text{CH}_2$ циклогептан), 2.46-2.58 (м, 2H, CH_2 циклогептан), 3.01 (с, 2H, CH_2), 6.91-7.00 (м, 2H, $2\times\text{CH}$ Ар), 7.25-7.42 (м, 4H, $4\times\text{CH}$ Ар), 7.97-8.01 (м, 1H, CH Ар), 8.13-8.20 (м, 1H, CH Ар), 10.70 (уш.с, 1H, OH), 12.20 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 23.63 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 29.62 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 36.48 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 39.08 (С циклогептан), 40.58 (CH_2), 112.10 (С Ар), 113.00 ($\text{C--}\underline{\text{C}}=\text{C--NH}$), 116.61 (CH Ар), 118.76 (CH Ар), 123.97 (CH Ар), 126.12 (С Ар), 126.60 (CH Ар), 127.41 (CH Ар), 127.94 (CH Ар), 129.98 (CH Ар), 131.32 (CH Ар), 135.84 (С Ар), 138.46 ($\text{C--C}=\underline{\text{C}}\text{--NH}$), 143.90 ($\underline{\text{C}}\text{--C}=\text{C--NH}$), 152.90 ($\text{N--C}=\text{N}$), 157.05 (С Ар), 161.98 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 72.67; Н 6.03; N 13.52. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.80; Н 5.86; N 13.58.

2-Бензил-5Н-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-он (16). Выход 1.1 г (38 %), т. пл. $191\text{--}193^\circ\text{C}$, R_f 0.49 (этилацетат-бензол, 3:4). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1596, 1609 ($\text{C}=\text{C}$ аром); 17624 ($\text{C}=\text{O}$); 3150-3250 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 1.40-1.90 (м, 10H, $5\times\text{CH}_2$ циклогептан), 2.46-2.62 (м, 2H, CH_2 циклогептан), 2.94 (с, 2H, CH_2), 4.14 (с, 2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{--Ph}$), 7.12-7.45 (м, 8H, $8\times\text{CH}$ Ар), 7.86-7.94 (м, 1H, CH Ар), 11.81 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 23.43 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 29.25 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 34.44 ($\underline{\text{CH}_2}\text{--Ph}$), 36.42 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 39.10 (С циклогептан), 40.49 (CH_2), 112.84 ($\text{C--}\underline{\text{C}}=\text{C--NH}$), 123.57 (CH Ар), 125.79 (CH Ар), 126.43 (CH Ар), 126.43 (С Ар), 127.65 ($2\times\text{CH}$ Ар), 127.80 (CH Ар), 128.49 ($2\times\text{CH}$ Ар), 129.42 (CH Ар), 135.59 (С Ар), 136.74 (С Ар), 137.05 ($\text{C--C}=\underline{\text{C}}\text{--NH}$), 144.31 ($\underline{\text{C}}\text{--C}=\text{C--NH}$), 153.95 ($\text{N--C}=\text{N}$), 164.88 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 76.19; Н 6.49; N 13.52. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено, %: С 76.07; Н 6.38; N 13.65.

2-((п-Толилокси)метил)-5Н-спиро[бензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-он (17). Выход 1.5 г (50%), т. пл. $200\text{--}202^\circ\text{C}$, R_f 0.56 (этилацетат-бензол, 3:4). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1600 ($\text{C}=\text{C}$ аром); 1704 ($\text{C}=\text{O}$); 3150-3250 (NH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м. д.: 1.40-1.90 (м, 10H, $5\times\text{CH}_2$ циклогептан), 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.48-2.62 (м, 2H, CH_2 циклогептан), 2.95 (с, 2H, CH_2), 5.20 (с, 2H, OCH_2), 6.99-7.07 (м, 4H, $4\times\text{CH}$ Ар), 7.20-7.37 (м, 3H, $3\times\text{CH}$ Ар), 7.87-7.95 (м, 1H, CH Ар), 11.94 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, DMSO/CCl_4 — 1/3), δ , м.д.: 19.99 (CH_3), 23.35 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 29.02 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 36.40 ($2\times\text{CH}_2$ циклогептан), 39.18 (С циклогептан), 40.23 (CH_2), 63.01 (OCH_2), 113.00 ($\text{C--}\underline{\text{C}}=\text{C--NH}$), 114.47 ($2\times\text{CH}$ Ар), 123.73 (CH Ар), 126.38 (С

Ar), 126.52 (CH Ar), 127.90 (CH Ar), 129.15 (2×CH Ar, C Ar), 129.63 (CH Ar), 135.67 (C Ar), 137.20 (C-C=C-NH), 144.34 (C-C=C-NH), 154.16 (N-C=N), 155.90 (C Ar), 161.92 (C=O). Найдено, %: C 73.80; H 6.28; N 12.55. C₂₇H₂₈N₄O₂. Вычислено, %: C 73.61; H 6.41; N 12.72.

2-((3,4-Диметилфенокс)метил)-5Н-спиро[бензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-4,1'-циклогептан]-11(10Н)-он (18). Выход 1.7 г (53%), т. пл. 198-199°C, R_f 0.70 (сорбфил, этилацетат-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1595, 1609 (C=C аром); 1716 (C=O); 3120-3250 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, DMSO/CCl₄ — 1/3), δ, м.д.: 1.40-1.90 (м, 10H, 5×CH₂ циклогептан), 2.17 (с, 3H, CH₃), 2.22 (с, 3H, CH₃), 2.46-2.62 (м, 2H, CH₂ циклогептан), 2.95 (с, 2H, CH₂), 5.18 (с, 2H, OCH₂), 6.70-6.88 (м, 2H, 2×CH Ar), 6.90-7.00 (м, 1H, CH Ar), 7.20-7.38 (м, 3H, 3×CH Ar), 7.86-7.98 (м, 1H, CH Ar), 11.93 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, DMSO/CCl₄ — 1/3), δ, м.д.: 18.23 (CH₃), 19.42 (CH₃), 23.31 (2×CH₂ циклогептан), 28.95 (2×CH₂ циклогептан), 36.34 (2×CH₂ циклогептан), 39.13 (C циклогептан), 40.14 (CH₂), 62.89 (OCH₂), 111.60 (CH Ar), 112.96 (C-C=C-NH), 116.04 (CH Ar), 123.68 (CH Ar), 126.35 (C Ar), 126.47 (CH Ar), 127.83 (C Ar), 127.85 (CH Ar), 129.57 (2×CH Ar), 135.62 (C Ar), 136.39 (C Ar), 137.12 (C-C=C-NH), 144.29 (C-C=C-NH), 154.09 (N-C=N), 156.07 (C Ar), 161.97 (C=O). Найдено, %: C 73.81; H 6.79; N 12.17. C₂₈H₃₀N₄O₂. Вычислено, %: C 73.98; H 6.65; N 12.33.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта № 15Т-1D149.

4'-ԱՄԻՆՈ-1'ԻՆ-ՍՊԻՐՈ[ՅԻԿԼՈՆՏԵՊՏԱՆ-1,2'-ՆԱՖԹԱԼԻՆ]-3'-ԿԱՐԲՈՆԻՏԻՐԼԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՈՐՈՇ ՓՈԽԱՐԿՈՒՄՆԵՐԸ

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Կ. Կ. ՆԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ս. Ն. ԳԱՐՐԻԵԼՅԱՆ, Ս. Ս. ՄԱՄՅԱՆ, Ժ. Ն. ԱՐՄԵՆՅԱՆ, Զ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ և Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԳՅԱՆ

Բենզիլմազնեզիում քլորիդի և 2-ցիկլոհեպտիլդենմալոնոնիտրիլի միացման արդյունքում սինթեզվել է 2-(1-բենզիլցիկլոհեպտիլ)մալոնոնիտրիլ, որը ծծմբական թթվի միջավայրում ցրկվել է 4'-ամինո-1'ԻՆ-սպիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նաֆթալին]-3'-կարբոնիտրիլի: Վերջինիս և ֆենիլքլորֆորմիատի կոնդենսմամբ ստացվել է ֆենիլ-(3'-ցիանո-1'ԻՆ-սպիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նաֆթալին]-4'-իլ)կարբամատ: Կարբամատի հիման վրա սինթեզվել են երկ- և եռտեղակալված միզանյութեր, 3-տեղակալված 1ԻՆ-սպիրո[բենզո[հ]խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-2,4(3H,6H)-դիոններ ու 2-տեղակալված 5ԻՆ-սպիրո[բենզո[հ][1,2,4]տրիազոլ-1,5-с]խինազոլին-4,1'-ցիկլոհեպտան]-11(10H)-ոններ: Սինթեզված միացությունների կենսաբանական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ դրանք օժտված են հակաուռուցքային և հակաբալտերիալ հատկություններով:

SYNTHESIS AND SOME TRANSFORMATIONS OF 4'-AMINO-1'H- SPIRO[CYCLOHEPTANE-1,2'-NAPHTHALENE]-3'-CARBONITRILE

A. I. MARKOSYAN, K. K. HAYRAPETYAN, S. H. GABRIELIAN, S. S. MAMYAN,
F. H. ARSENYAN, J. A. AVAKIMYAN and R. E. MURADYAN

Scientific and Technological Center of Organic
and Pharmaceutical Chemistry of NAS RA
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
Phone: +374 10 288 443. E-mail: ashot@markosyan.am

The interaction of 2-cycloheptylidenemalononitrile (**1**) with benzylmagnesium chloride led to the formation of 2-(1-benzylcycloheptyl)malonodinitrile (**2**). Conditions were developed for the intramolecular cyclization of dinitrile **2** in the target 4'-amino-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-3'-carbonitrile (**3**). As a result of the reaction of aminonitrile **3** with phenylchloroformate in the environment of absolute benzene, phenyl(3'-cyano-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-4'-yl)carbamate (**4**) was obtained, which, condensed with secondary amines (diethylamine, pyrrolidine, piperidine, morpholine, azepine), is converted into 1,3,3-trisubstituted urea **5-9**. In the same conditions, 2,2-dimethyl-4-tetrahydropyran-ylamine forms 1,3-disubstituted urea – 1-(3'-cyano-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-4'-yl)-3-(2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)urea (**10**).

When benzylamine and phenethylamine are used, a mixture of the corresponding urea and dioxoquinazolines **11** and **12** is formed. The processing of these mixtures with alkali leads to the compounds **11** and **12** in a pure form. Synthesis of 2-substituted 5H-spiro[benzo[h][1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-4,1'-cycloheptane]-11(10H)-ones (**13-18**) was carried out by the interaction of carbamate **4** with hydrazides of aromatic and heteroaromatic carboxylic acids in the absence of a solvent at 205-210°C.

The antitumor activity of the compounds was studied based on the model of a transplanted tumor of mice – Sarcoma 180. The therapeutic effect was assessed by the percentage of the inhibition of the tumor growth in relation to the control. It was found that most compounds do not have a reliable antitumor effect. Only some compounds (**5,7,13,17,18**) in doses of 160-175 mg/kg show weak or moderate therapeutic effect, suppressing the growth of Sarcoma 180 by 32-46% ($P < 0.05$).

The antibacterial activity of synthesized compounds was studied by the method of "diffusion in agar" with a microbial load of 20 million microbial bodies per 1 ml of environment. As test objects, gram-positive staphylococci (Staph. Aureus 209p, 1) and gram-negative rods (Sh.dysenteriae Flexneri 6858, E. Coli 0-55) are used. The calculation of the results is carried out according to the diameter (d) of the no-growth zones of microorganisms at the site of application of compounds (in mm). It has been found that compounds **5-9** and **13** inhibit the growth of then individual microorganisms in 15-20 mm diameter zone.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Maurya H.K., Verma R., Alam S., Pandey Sh., Pathak V., Harma S., Srivastava K K., Neg A.S., Gupta A. // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, v. 23, Issue 21, 1, p. 5844.
- [2] Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Chernyshev A.V., Metelitsa A.V., Borodkin G.S., Fedik N.S., Dyablo O.V. // J. Org. Chem., 2016, v. 81 (13), p. 5574.

- [3] Keshari A.K., Singh A.K., Raj V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S. // *Drug Des. Devel. Ther.*, 2017, v. 11, p.1623.
- [4] Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Pozharski A.F. // *Org. Lett.*, 2016, v. 18 (12), p. 2872.
- [5] Ramesh G., Gali R., Velpula R., Rajitha B. *Res. Chem. Intermed.*, 2016, v. 42, Issue 4, p. 3863.
- [6] Reddy R.S., Prasad P.K., Ahuja B.B., Sudalai A. // *J. Org. Chem.*, 2013, v. 78 (10), p. 5045.
- [7] Verbitskiy E.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. // *ARKIVOC*, 2016, (iv), p. 204.
- [8] Wei W., Li Ch., Wang T., Liu D., Zhang N. // *Tetrahedron*, 2016, v. 72, Issue 33, v. 18, p. 5037.
- [9] Григорян Н.П., Тарзян Л.А., Маркосян А.И., Пароникян Р.Г., Сукасян Р.С. // *Хим. ж. Армении*, 2009, т. 62, №1-2, с. 160.
- [10] Маркосян А.И., Диланян С.В., Арсенян Ф.Г., Сукасян Р.С., Гарибджанян Б. Т. // *Хим.-фарм. ж.*, 2010, т.44, №3, с. 3.
- [11] Григорян Н.П., Маркосян А.И., Варданян Н.А., Авакимян Д.Л., Степанян Г.М. // *Хим. ж. Армении*, 2011, т.64, №3, с. 394.
- [12] Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Габриелян С.А. // *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, №1, с. 110.
- [13] Markosyan A.I., Torshirzad N.M., Gabrielyan S.H., Papanyan N.J., Avakimyan J.A. // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2013, v. 1(20), p. 17.
- [14] Markosyan A.I., Torshirzad N.M., Gabrielyan S.H., Mkrtchyan D.A., Stepanyan H.M., Avakimyan J.A. // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2014, v. 1(22), p. 26.
- [15] Маркосян А.И., Габриелян С.А., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. // *Сборник трудов НТЦОФХ, выпуск-2, Ереван 2015*, с. 194.
- [16] Markosyan A.I., Hayrapetyan K K., Gabrielyan S.H., Mamyas S.S., Avakimyan J.A. // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2016, v. 2(27), p. 3.
- [17] Markosyan A.I., Dilanyan S.V., Gabrielyan S.H., Mamyas S.S. // *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2016, v. 2(27), p. 23.
- [18] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. // *Хим. ж. Армении*, 2017, т. 70, с. 368.
- [19] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. /под ред. А.Н.Миронова, М., Медицина, 2012.