ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA

Հայաստանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении **72, №1-2, 2019** Chemical Journal of Armenia

УДК 547.853.5.07

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ АЗОМЕТИНОВ 1,3-ДИАЗА- И 1,3,5-ТРИАЗААДАМАНТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЗАМЕЩЕННЫЙ ХИНОЛИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

К. А. ГЕВОРКЯН, А. Д. АРУТЮНЯН, М. В. ГАЛСТЯН, И. М. НАЗАРЯН, А. Г. АКОПЯН, Р. Г. ПАРОНИКЯН и С. П. ГАСПАРЯН

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

Поступило 26 VII 2018

Осуществлен синтез новых азометинов (оснований Шиффа), содержащих, с одной стороны, 1,3-диаза- или 1,3,5-триазаадамантановые, с другой – замещенные хинолиновые фрагменты. Изучена противосудорожная активность синтезированных соединений, среди которых выявлены соединения с выраженной антикоразоловой активностью.

Библ. ссылок 7.

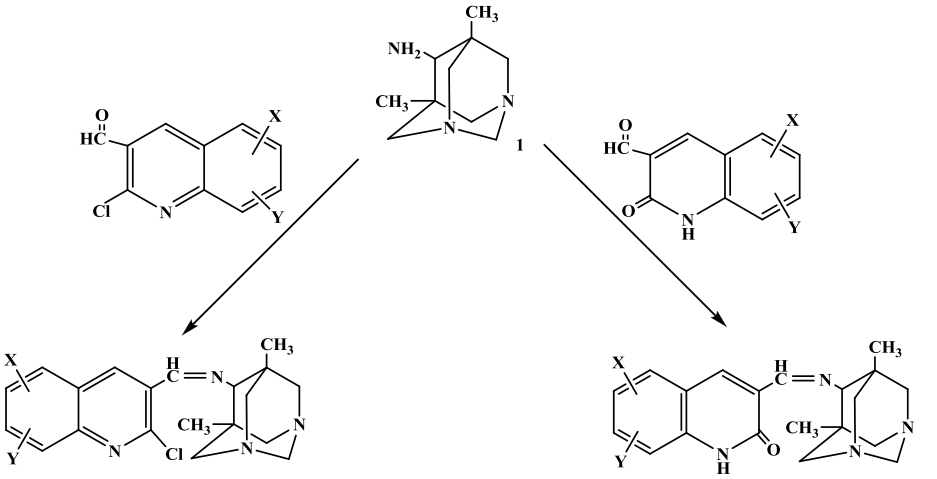
Аминопроизводные адамантана (амантадин, глудонтин, мемантин и др.) широко применяются в медицинской практике [1]. Производные 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов отличаются от производных адамантана наличием атомов азота в каркасе молекулы и могут иметь аналогичную фармакологическую активность. Из аминопроизводных 1,3-диазаадамантана известен 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантан, обладающий нейротропной активностью [2], а из триазаадамантанов – 7-амино-1,3,5-триазаадамантан, обладающий противовирусной активностью [3]. Известно также о бактериоцидной, антисептической, жаропонижающей активности производных хинолинов [4].

Синтез азометинов дает возможность получить гибридные молекулы, содержащие, с одной стороны, азаадамантановые, с другой – структурные фрагменты биологически активных препаратов, в частности, хинолина.

Целью настоящей работы являются синтез и изучение противосудорожной активности некоторых азометинов 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаада-

мантанов, содержащих различные фрагменты замещенных хинолил-3-альдегидов, ранее синтезированных нами по методике [5].

Азометины **3-18** получены конденсацией 6-амино-5,7-диметил-1,3-диаза- или 7-амино-1,3,5-тразаадамантанов **1**,**2** с различными замещенными хинолил-3-альдегидами в кипящем сухом толуоле в присутствии *п*-толуолсульфокислоты по следующим схемам.

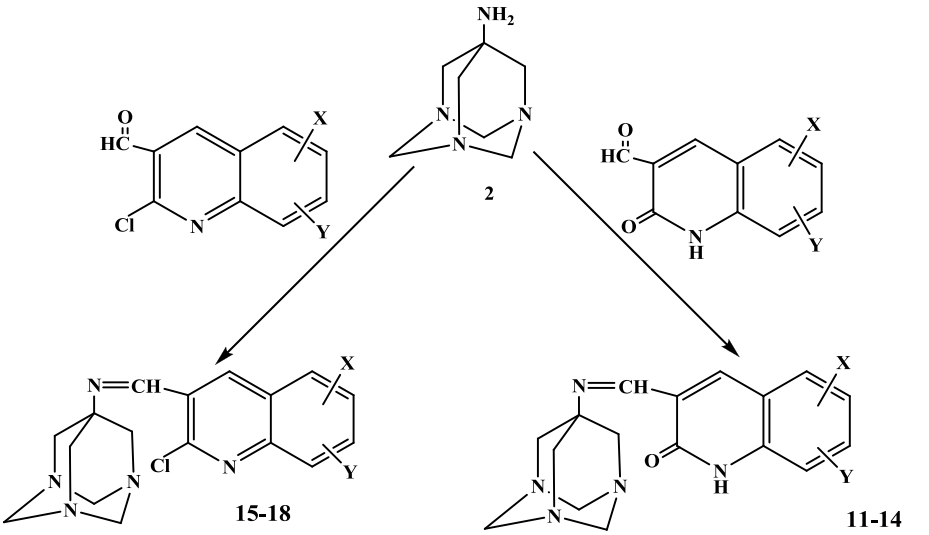


7-10

X = Y = H (7);
X = H, Y =6-OCH_3 (8);
X = H, Y = 7-OCH_3 (9);
X = Y = CH_3 (10);

3-6

X = Y = H (3);
X = H, Y =6-OCH_3 (4);
X = H, Y = 7-OCH_3 (5);
X = Y = CH_3 (6);



15-18

X = Y = H (15);
X = H, Y =6-OCH_3 (16);
X = H, Y = 7-OCH_3 (17);
X = Y = CH_3 (18);

11-14

X = Y = H (11);
X = H, Y =6-OCH_3 (12);
X = H, Y = 7-OCH_3 (13);
X = Y = CH_3 (14).

Строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектров.

Изучение противосудорожной активности соединений **3-18** проводилось на 120 белых мышах массой 18-24 *г* обоего пола (в каждой группе по 5 животных). Действие препаратов на судорожные проявления оценивали по предотвращению клонических судорог, вызываемых подкожным введением коразола (90 *мг/кг*) [6]. Центральный миорелаксантный эффект оценивали по проявлению миорелаксации и нарушению координации у мышей в тесте вращающегося стержня [6]. Препаратом сравнения служил диазепам в дозе 1 *мг/кг*. Используемые дозы соединений – 50 и 25 *мг/кг*. Изученные соединения и диазепам вводили внутрибрюшинно в виде суспензии с твин-80 за 45 *мин* до начала тестирования. Определяли эффективные дозы ($ЭД_{50}$) по противосудорожному эффекту.

Анализ данных по противосудорожной активности показал, что все изучаемые соединения предупреждают коразоловые судороги у всех испытуемых животных от 20 до 40%. Наиболее выражен антикоразоловый эффект у соединений: 5,7-диметил-6-[3'-(2'-хлор-6'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (**8**), 5,7-диметил-6-(3'-(2'-хлор-7'-метокси)-хинолилметилимино)-1,3-диазаадамантан (**9**), 7-[3'-(2'-хлор-6'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (**16**), 7-[3'-(2'-хлор-6',8'-диметил)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (**18**), где $ЭД_{50}$ составляет 40, 37.5, 41, 36 *мг*, соответственно, в то время как у исходного 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана составляет 30 *мг*. В изучаемых дозах у испытуемых соединений отсутствуют побочные эффекты миорелаксации и нарушение координации движений.

Установлено, что у наиболее активных соединений **8**,**9**,**16**,**18** во втором положении хинолинового кольца присутствует атом хлора.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR”, спектры ЯМР ^1H – на приборе Varian “Mercury-300” (300 *МГц*) в ДМСО-d_6/CCl_4, 1/3, внутренний стандарт – ТМС. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системах бутанол–насыщ. NH_3 (А), пропанол–вода, 7:3 (Б). Температуры плавления определены на приборе “Boetius”.

Общая методика получения 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаазометинов (3-18). К раствору 5 *ммолей* 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана и 7-амино-1,3,5-триазаадамантана [1,2] в 100 *мл* абсолютного толуола прибавляют 5 *ммолей* соответствующего хинолилальдегида, 0.002 *г* *п*-толуолсульфокислоты и кипятят в колбе с водоотделительной насадкой до окончания реакции (около 14 *ч* контроль ТСХ). Если есть осадок, отфильтровывают, промывают абс. толуолом и перекристаллизовывают.

При отсутствии осадка толуол удаляют, остаток перекристаллизовывают.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-оксохинолилметилимино)]-1,3-диазаадамантан (3). Выход 2.68 *г* (71.7%), R_f 0.34 (А), т.пл. 259-260°С (гексан). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1618 (аром); 1640 (С=N); 1710 (С=О). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д., *Гц*: 0.42 с (6Н, 2×CH_3); 2.68 д (2Н, *J* = 12.8, NCH_2); 2.81-2.98 м (5Н, 2 NCH_2, СН-N=); 3.45 д (2Н, *J* = 12.9, NCH_2); 3.82 с (2Н, NCH_2N); 7.10-7.12 м (1Н, Н-аром); 7.31 дд (1Н, *J* = 7.7, *J* = 1.4, Н-аром); 7.41 дд (1Н, *J* = 7.3, *J* = 1.6, Н-аром); 7.61 д (1Н, *J* = 7.8, Н-аром); 8.38 с (1Н, Н-аром); 8.47 с (1Н, N=СН); 11.98 уш.с (1Н, NH). Найдено, %: С 71.4; Н 7.10; N 16.60. $C_{20}H_{24}N_4O$. Вычислено, %: С 71.24; Н 7.00; N 16.75.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-оксо-6'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (4). Выход 2.62 *г* (73.2%), R_f 0.39 (А), т.пл. 180-181°С (гексан). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1610 (аром); 1638 (С=N); 1714 (С=О). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д., *Гц*: 0.43 с (6Н, 2×CH_3); 2.71 д (2Н, *J* = 12.6, NCH_2); 2.82 д (2Н, *J* = 12.8, NCH_2); 3.15 д (1Н, СН-N=); 3.22 с (2Н, NCH_2); 3.45 д (2Н, *J* = 12.9, NCH_2); 3.81 с (3Н, OCH_3); 3.88 с (2Н, NCH_2N); 7.08-7.16 м (2Н, Н-аром); 7.25 д (1Н, *J* = 8.0, Н-аром); 8.38 с (1Н, Н-аром); 8.51 с (1Н, N=СН); 11.90 с (1Н, NH). Найдено, %: С 68.98; Н 7.21; N 15.45. $C_{21}H_{26}N_4O_2$. Вычислено, %: С 68.84; Н 7.10; N 15.30.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-оксо-7'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (5). Выход 2.50 *г* (68.3%), R_f 0.37 (А), т.пл. 251-252°С (гексан). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1620 (аром); 1640 (С=N); 1714 (С=О). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д., *Гц*: 0.41 с (6Н, 2×CH_3); 2.65 д (2Н, *J* = 12.9); 2.82 д (4Н, *J* = 12.8, 2× NCH_2); 2.92 с (1Н, СН-N=); 3.42 д (2Н, *J* = 12.9, NCH_2); 3.82 с (2Н, NCH_2N); 3.88 с (3Н, OCH_3); 6.68-6.80 м (2Н, Н-аром); 7.52 д (1Н, *J* = 7.0, Н-аром); 8.31 с (1Н, Н-аром); 8.48 с (1Н, N=СН); 11.82 уш.с (1Н, NH). Найдено, %: С 69.01; Н 7.25; N 15.42. $C_{21}H_{26}N_4O_2$. Вычислено, %: С 68.84; Н 7.10; N 15.30.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-оксо-6',8'-диметил)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (6). Выход 2.45 *г* (67.3%), R_f 0.4 (А), т.пл. 271-272°С (гексан-толуол, 2:1). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1618 (аром); 1639 (С=N); 1710 (С=О). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д., *Гц*: 0.42 с (6Н, 2×CH_3); 2.35 с (3Н, CH_3); 2.45 с (3Н, CH_3); 2.63 д (2Н, *J* = 12.2, NCH_2); 2.80-2.98 м (5Н, 2CH_2N, 1Н СН-N=); 3.45 д (2Н, *J* = 12.8, NCH_2); 3.82 с (2Н, NCH_2N); 7.10 с (1Н, Н-аром); 7.32 с (1Н, Н-аром); 8.31 с (1Н, Н-аром); 8.50 с (1Н, N=СН); 11.08 уш.с (1Н, NH). Найдено, %: С 72.70; Н 7.81; N 15.25. $C_{22}H_{28}N_4O$. Вычислено, %: С 72.52; Н 7.69; N 15.38.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-хлор)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (7). Выход 2.7 *г* (76.27%), R_f 0.35 (А), т.пл. 209-210°С (гексан). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1620 (аром); 1640 (С=N). Спектр ЯМР ^{1}Н, δ, м.д., *Гц*: 0.42 с (6Н, 2×CH_3); 2.78 уш.д (2Н, *J* = 12.9, NCH_2); 2.83 уш.д (2Н, *J* = 12.8, NCH_2); 3.05 с (2Н, NCH_2); 3.15 с (1Н, СН-N=); 3.30 уш.д (2Н, *J* =

12.8, NCH_2); 3.85 с (2H, NCH_2N); 7.57-7.63 м (1H, H-аром); 7.78 ддд (1H, *J* = 8.0, *J* = 7.0, *J* = 1.0, H-аром); 7.95-8.05 м (2H, H-аром); 8.65 с (1H, H-аром); 8.82 с (1H, N=CH). Найдено, %: C 67.85; H 6.62; N 15.61. $C_{20}H_{23}ClN_4$. Вычислено, %: C 67.75; H 6.48; N 15.79.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-хлор-6'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (8). Выход 2.4 *г* (62.5%), R_f 0.38 (A), т.пл. 229-230°C (гексан). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1618 (аром); 1639 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 0.45 с (6H, 2×CH_3); 2.73 дд (2H, *J* = 12.5, *J* = 5.4, NCH_2); 2.85 дд (2H, *J* = 12.5, *J* = 1.4, NCH_2); 2.96-3.10 м (5H, 2NCH_2, 1H, CH-N=); 3.85 с (2H, NCH_2N); 3.92 с (3H, OCH_3); 7.38-7.42 м (2H, H-аром); 7.83 д (1H, *J* = 5.9, H-аром); 8.64 с (1H, H-аром); 8.78 с (1H, N=CH). Найдено, %: C 65.80; H 6.62; N 14.38. $C_{21}H_{25}ClN_4O$. Вычислено, %: C 65.58; H 6.50; N 14.56.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-хлор-7'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (9). Выход 2.5 *г* (65%), R_f 0.35 (A), т.пл. 183-184°C (гексан). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1620 (аром); 1641 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 0.45 с (6H, 2×CH_3); 2.68 д (2H, *J* = 12.8, NCH_2); 2.82 д (2H, *J* = 12.9, NCH_2); 2.96 с (1H, CH-N=); 3.01 с (2H, 2NCH_2); 3.31 д (2H, *J* = 12.8, NCH_2); 3.82 с (2H, NCH_2N); 3.99 с (3H, OCH_3); 7.25 д (1H, *J* = 5.9, H-аром); 7.36 д (1H, *J* = 5.7, H-аром); 7.84 д (1H, *J* = 5.8, H-аром); 8.61 с (1H, H-аром); 8.76 с (1H, N=CH). Найдено, %: C 65.70; H 6.68; N 14.43. $C_{21}H_{25}ClN_4O$. Вычислено, %: C 65.53; H 6.52; N 14.56.

5,7-Диметил-6-[3'-(2'-хлор-6',8'-диметил)-хинолилметилимино]-1,3-диазаадамантан (10). Выход 2.4 *г* (67.1%), R_f 0.31 (A), т.пл. 252-253°C (гексан-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1608 (аром); 1640 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 0.43 с (6H, 2×CH_3); 2.41 с (3H, CH_3); 2.48 с (3H, CH_3); 2.66 д (2H, *J* = 12.8, NCH_2); 2.81 д (2H, *J* = 12.9, NCH_2); 2.94 с (1H CH-N=); 3.05 с (2H, NCH_2); 3.40 д (2H, *J* = 12.8, NCH_2); 3.82 с (2H, NCH_2N); 7.10 с (1H, H-аром); 7.35 с (1H, H-аром); 8.30 с (1H, H-аром); 8.52 с (1H, N=CH). Найдено, %: C 72.70; H 7.81; N 15.25. $C_{22}H_{27}N_4O$. Вычислено, %: C 72.52; H 7.69; N 15.38.

7-[3'-(2'-Оксо)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (11). Выход 2.0 *г* (64.7%), R_f 0.34 (A), т.пл. 266-267°C (гексан-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1620 (аром); 1650 (C=N); 1730 (C=O); 3150 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 3.37 с (6H, 3NCH_2); 3.98 д (3H, *J* =5.9), 4.36 д (3H, *J* = 5.8, 3× NCH_2N); 7.05-7.15 м (1H, H-аром); 7.30-7.45 м (2H, H-аром); 7.62 д (1H, *J* = 5.8, H-аром); 8.3 с (1H, H-аром); 8.42 с (1H, N=CH); 11.95 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 66.18; H 6.25; N 22.49. $C_{17}H_{19}N_5O$. Вычислено, %: C 66.01; H 6.14; N 22.65.

7-[3'-(2'-Оксо-6'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (12). Выход 2.1 *г* (62%), R_f 0.34 (A), т.пл. 189-190°C (гексан-толуол, 2:1). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1608 (аром); 1650 (C=N); 1740 (C=O); 3100 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 3.37 с (6H, 3×NCH_2); 3.80 с (3H),

3.98 д (3H, J = 5.8, 3 × NCH_2N); 4.38 д (3H, J = 12.8, OCH_3); 7.02-7.1 м (2H, H-аром); 7.23 д (1H, J = 5.9, H-аром); 8.38 с (1H, H-аром); 8.42 с (1H, N=CH); 11.89 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 63.57; H 6.30; N 20.50. $C_{19}H_{21}N_5O_2$. Вычислено, %: C 63.70; H 6.19; N 20.64.

7-[3'-(2'-Оксо-7'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (13). Выход 2.3 *г* (68%), R_f 0.32 (A), т.пл. 240-242°C (гексан-толуол, 2:1). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1610 (аром); 1645 (C=N); 1740 (C=O); 3100 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 3.37 уш.с (6H, NCH_2); 3.82 с (3H), 3.98 д (3H, J = 5.9, NCH_2N); 4.38 д (3H, J = 12.8, OCH_3); 6.72 дд (2H, J = 5.9, J = 1.0, H-аром); 7.46 дд (1H, J = 5.8, J = 1.0, H-аром); 8.23 с (1H, H-аром); 8.41 с (1H, N=CH); 11.80 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 63.85; H 6.32; N 20.48. $C_{18}H_{21}N_5O_2$. Вычислено, %: C 63.71; H 6.19; N 20.64.

7-[3'-(2'-Оксо-6',8'-диметил)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (14). Выход 2.2 *г* (65.7%), R_f 0.32 (A), т.пл. 270-272°C (гексан-толуол, 2:1). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1601 (аром); 1650 (C=N); 1730 (C=O); 3100 (NH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 2.31-2.42 м (6H, 2 ×CH_3); 3.28-3.45 м (6H, 3 × NCH_2); 4.03 уш.д (3H, J = 12.2) и 4.38 уш.д (3H, J = 12.2, 3×NCH_2N); 7.09 с (1H), 7.25 с (1H), 8.25 с (1H, H-аром); 8.43 с (1H, N=CH); 11.05 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 67.80; H 6.98; N 20.65. $C_{19}H_{23}N_5O$. Вычислено, %: C 67.65; H 6.84; N 20.77.

7-[3'-(2'-Хлор)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (15). Выход 2.3 *г* (70.3%), R_f 0.3 (A), т.пл. 228-229°C (гексан-бензол, 2:1). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1610 (аром); 1645 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 3.40 с (6H, 3NCH_2); 4.01 д (3H, J = 12.8, NCH_2N); 4.39 д (3H, J = 12.8, NCH_2N); 7.59-7.65 м (1H, H-аром); 7.77-7.86 м (1H, H-аром); 7.91-8.05 м (2H, H-аром); 8.60 с (1H, H-аром); 8.81 с (1H, N=CH). Найдено, %: C 62.50; H 5.68; N 21.25. $C_{17}H_{18}ClN_5$. Вычислено, %: C 62.38; H 5.52; N 21.40.

7-[3'-(2'-Хлор-6'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (16). Выход 2.4 *г* (70.2%), R_f 0.35 (A), т.пл. 249-250°C (гексан-толуол, 2:1). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1622 (аром); 1681 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 3.38 с (6H, 3×NCH_2); 3.92 с (3H, OCH_3); 4.02 уш.д (3H, J = 12.8) и 4.38 уш.д (3H, J = 12.8, NCH_2N); 7.38-7.40 м (2H, H-аром); 7.82 д (1H, J = 8.3, H-аром); 8.58 с (1H, H-аром); 8.76 с (1H, N=CH). Найдено, %: C 63.50; H 7.80; N 20.38. $C_{18}H_{20}ClN_5O$. Вычислено, %: C 63.35; H 7.62; N 20.52.

7-[3'-(2'-Хлор-7'-метокси)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (17). Выход 2.2 *г* (64%), R_f 0.31 (A), т.пл. 231-232°C (гексан-толуол, 2:1). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1617 (аром); 1682 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 3.40 с (6H, 3×NCH_2); 4.01 уш.д (6H, J = 12.8, 3 × NCH_2N); 4.39 уш.д (3H, J = 12.9, OCH_3); 7.18-7.21 м (1H, H-аром); 7.35 д (1H, H-аром); 7.82-7.91 м (1H, H-аром); 8.58 с (1H, H-аром); 8.75 с (1H, N=CH).

Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 38.9; 39.2; 39.5; 39.8; 40.1; 48.7; 55.1; 61.6; 72.9; 95.5; 106.0; 120.1; 121.6; 124.5; 129.3; 135.5; 149.4; 149.8; 153.2; 161.8. Найдено, %: C 63.40; H 7.72; N 20.40. $C_{18}H_{20}ClN_5O$. Вычислено, %: C 63.25; H 7.62; N 20.52.

7-[3'-(2'-Хлор-6',8'-диметил)-хинолилметилимино]-1,3,5-триазаадамантан (18). Выход 2.4 *г* (67.5%), R_f 0.32 (A), т.пл. 218-219°C (гексан-толуол, 2:1). ИК-спектр, ν, *см*$^{-1}$: 1616 (аром); 1681 (C=N). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *Гц*: 2.50 с (3H, CH_3); 2.68 с (3H, CH_3); 3.41 с (6H, 3×NCH_2); 4.03 уш.д (3H, *J* = 12.2) и 4.39 уш.д (3H, *J* = 12.3, 3×NCH_2N); 7.45 с (1H); 7.56 с (1H); 8.59 с (1H, H-аром); 8.65 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР ^{13}C δ, м.д.: 17.0; 20.9; 38.9; 39.2; 39.5; 39.8; 40.1; 48.9; 61.6; 72.9; 95.5; 124.8; 126.6; 133.3; 135.3; 135.4; 136.2; 145.5; 153.4. Найдено, %: C 64.20; H 6.30; N 19.57. $C_{19}H_{22}$ Cl N_5. Вычислено, %: C 64.13; H 6.18; N 19.69.

ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ԽԻՆՈԼԻՆԱՅԻՆ ՖՐԱԳՄԵՆՏ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ 1,3-ԴԻԱԶԱ- ԵՎ 1,3,5-ՏՐԻԱԶԱԱԴԱՄԱՆՏԱՆԱՅԻՆ ԱԶՈՄԵԹԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՀԱԿԱՑՆՑՈՒՄԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ք. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Դ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Մ. Վ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ, Ի. Մ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ, Ա. Գ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ, Ռ. Գ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ և Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

Իրականացվել է նոր ազոմեթինների (Շիֆֆի հիմքեր) սինթեզ: Վերջիններս սինթեզվել են 6-ամինո-1,3-դիազա- և 7-ամինո-1,3,5-տրիազաադամանտանների և տեղակալված խինոլին-3-ալդեհիդների կոնդենսմամբ: Ստացված միացությունների հակացնցումային հատկությունների հետազոտումը ցույց է տվել, որ նրանք օժտված են միջինից բարձր հակակորազոլային ակտիվությամբ: Առավել բարձր ակտիվություն են ցուցաբերել խինոլինային օղակում քլորի ատոմ պարունակող միացությունները:

SYNTHESIS AND ANTICONVULSIVE ACTIVITY OF AZOMETHINES 1,3-DIAZA- AND 1,3,5-TRIAZAADAMANTANES CONTAINING THE SUBSTITUTED CHINOLINE FRAGMENT

K. A. GEVORKYAN, A. D. HARUTYUNYAN, M. V. GALSTYAN, I. M. NAZARYAN, A. G. HAKOBYAN, R. G. PARONIKYAN and S. P. GASPARYAN

The Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia
E-mail: galstayn.mariam91@mail.ru

Anticonvulsant activity of azomethines of 1,3-diaza and 1,3,5-triazaadamantanes containing various fragments of substituted quinolyl-3-aldehydes was synthesized and studied. Azomethines are obtained by condensation of 6-amino-5,7-dimethyl-1,3-diaza or 7-amino-1,3,5-trazaadamantanes with various substituted quinolyl-3-aldehydes.

The study of the anticonvulsant activity of synthesized compounds showed that all compounds studied prevent korazole convulsions in all test animals. The most

pronounced anticorazole effect of the compounds: 5,7-dimethyl-6-[3'-(2'-chloro-6'-methoxy)-quinolylmethylimino]-1,3-diazaadamanathan, 5,7-dimethyl-6-(3'-(2'-chloro-7'-methoxy)-quinolylmethylimino)-1,3-diazaadamanathane, 7-[3'-(2'-chloro-6'-methoxy) quinolylmethylimino]-1,3,5-triazaadamanatan, 7-[3'-(2'-chloro-6',8'-dimethyl)-quinolyl-methylimino]-1,3,5-triazaadamanatane, where ED_{50} is 40, 37.5, 41, 36 *mg*, respectively, while the starting 6-amino-5,7-dimethyl-1,3-diazaadamantane is 30 *mg*. It has been established that compounds with a chlorine atom in the second position of the quinoline ring exhibit relatively high anticonvulsant activity.

ЛИТЕРАТУРА

[1] *Спасов А.А., Хамедова Т.В., Бугаева Л.И., Марозова И.С.* // Хим.-фарм ж., 2000, т. 34, №1, с. 57.

[2] *Арутюнян Г.Л., Арутюнян А.Д., Джагацпанян И.А., Назарян И.М., Акопян А.Г.* // Хим.-фарм ж., 2007, т. 43, №11, с. 25.

[3] Пат. США. 3301854; Chem. Abstr., 67, 2193h (1967).

[4] *Машковский М.Д.* Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010, с. 422.

[5] *Devi J., Baruah B., Bhuyan P.J.* // SYNLETT, 2006, ¹16, p. 2593.

[6] *Vogal H.G., Vogal W.H.* // Drug Discovery and Evaluation pharmacological Assays, Springer, Berlin and New-York, 1997, p. 246.

[7] *Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Даев А.И., Козлов А.В.* // Свободные радикалы в живых системах. Институт науки и техники ВИНИТИ, 1991, т. 29, с. 126.