

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ СПИРОПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗААДАМАНТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ИЗАТИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

**К. А. ГЕВОРКЯН, А. Д. АРУТЮНЯН, М. В. ГАЛСТЯН, Дж. А. АВАКИМЯН,
Г. М. СТЕПАНЯН, Р. Е. МУРАДЯН и С. П. ГАСПАРЯН**

НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

E-mail: galstyan.mariam91@mail.ru

Поступило 14 V 2019

Конденсацией 9-гидрокси- и 9-оксо-1,5-диалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов с 1- или 5-монозамещенными, а также 1,5-дизамещенными изатинами синтезирован новый ряд спиропроизводных диазаадамантанов и исследована их антибактериальная активность. Согласно результатам проведенных биологических испытаний, некоторые производные этого ряда обладают бактериостатической активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Библ. ссылок 8.

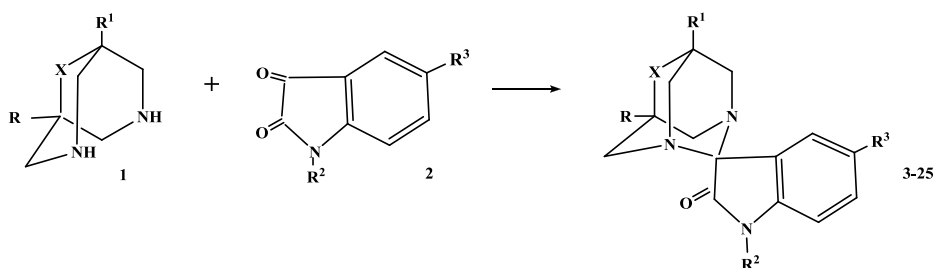
Одним из подходов создания новых лекарственных средств является синтез гибридных молекул, содержащих структурные элементы известных фармакофорных групп и биологически активных соединений. Производные изатина давно исследуются в качестве пролекарств, обеспечивающих транспорт через клеточную мембрану противомикробных и противоопухолевых препаратов [1]. Некоторые производные этого ряда, в частности, тиосемикарбазон N-метил изатина, проявляют активность в отношении золотистого стафилококка и гриба “*Candida*”, и в некоторых случаях превосходят антибактериальный препарат бензилпенициллин [2].

В ранее опубликованной нами работе описан синтез ряда спирсоединений взаимодействием 1,5-диалкил-9-оксо-3,7-дизабицикло-/3.3.1/нонанов с гетероциклическими кетонами (N-бензил, N-метилпиперидоны), у которых обнаружена противосудорожная активность [3].

Представлялось интересным синтезировать спирособъединения методом конденсации диазабициклононанов с функционально замещенными производными изатина и исследовать их биологическую активность.

Учитывая то обстоятельство, что изатин, в зависимости от условий проведения реакции, реагирует с бициклононанами по-разному, образуя спиро- или монозамещенные продукты [4], реакции нами проводились в этаноле при кипячении, исключая возможность получения монопродуктов.

Таким образом, используя в качестве исходных соединений 1,5-диалкил-9-гидрокси- и 9-оксо-3,7-диазабицикло/3.3.1/нонаны, а в качестве кетонов – замещенные изатины [5,6], синтезирован ряд соответствующих спирособъединений **3-25** и исследована их антибактериальная активность.



X = O, R = R¹ = C₂H₅, R² = R³ = CH₃ (**3**); R = R¹ = R² = C₂H₅, R³ = CH₃ (**4**); R = R¹ = C₂H₅, R² = C₃H₇, R³ = CH₃ (**5**); R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = R³ = H (**6**); R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = CH₃, R³ = H (**7**); R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = R³ = CH₃ (**8**); R = CH₃, R¹ = R² = C₂H₅, R³ = H (**9**); R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = CH₃, R³ = Br (**10**); R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = C₃H₇, R³ = Br (**11**); R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = CH₂C₆H₅, R³ = H (**12**); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = H, R³ = CH₃ (**13**); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = CH₃, R³ = H (**14**); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = R³ = CH₃ (**15**); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = C₂H₅, R³ = H (**16**); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = CH₃, R³ = Br (**17**); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = C₂H₅, R³ = Br (**18**); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = C₂H₅, R³ = CH₃ (**19**); R = CH₃, R¹ = R² = C₃H₇, R³ = H (**20**); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = CH₂C₆H₅, R³ = H (**21**); R = R¹ = C₃H₇, R² = CH₂C₆H₅, R³ = H (**22**); R = CH₃, R¹ = C₃H₇, R² = C₂H₅, R³ = CH₃ (**23**); R = CH₃, R¹ = R² = C₃H₇, R³ = CH₃ (**24**); X = OH, R = CH₃, R¹ = C₂H₅, R² = R³ = H (**25**).

Антибактериальную активность соединений изучали по методу “диффузии в агаре” [7] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные микробы – *Staphylococcus aureus* 209 p, *B. Subtiles*, и грамотрицательные палочки – *Shigella flexneri* 6858, *E-coli* 0-55. Растворы соединений готовили в ДМСО в разведении 1:20. На чашках Петри с посевами вышеуказанных штаммов наносили растворы веществ в объеме 0.1 мл. Учет ре-

зультатов проводили по диаметру (d , мм) зон отсутствия роста микроорганизмов после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C. В качестве положительного контроля использовали лекарственный препарат фурадонин [8].

Исследования показали, что все испытуемые вещества, за исключением соединений **13**, **22**, проявляют слабую антибактериальную активность, подавляя рост микроорганизмов в зоне диаметром 10-15 мм. При этом по действию на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы они отличаются между собой. Так, соединения **3-6**, **15**, **17**, **19**, **23** угнетают рост всех использованных микроорганизмов, соединения **9-11**, **21** подавляют рост только грамположительных микробов, а соединение **24** проявляет активность в отношении грамотрицательных штаммов. Однако изученные вещества по активности значительно уступают контрольному препарату фурадонину ($d = 23-26$ мм). Лишь можно отметить, что соединения, в структуре которых в положении 5 изатинового фрагмента метильная группа, активны в отношении грамотрицательных, а в случае атома брома – в отношении грамположительных микроорганизмов.

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 $\text{DMSO-}d_6/\text{CCl}_4$, 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. NH_3 (Б). Температуры плавления определены на приборе “Boetius”.

Общая методика получения 6-гидрокси-, 6-оксо-5,7-диалкил-2-спиро-1,3-диазаадамантанов (3-25). К спиртовому раствору 5 ммоль соответствующих 1,5-диалкил-3,7-диазабисцикло/3.3.1/нонанов прибавляют 5 ммоль соответствующего изатина. Реакционную смесь кипятят до окончания реакции 6-10 ч. Контроль проводят по ТСХ. После удаления спирта образовавшиеся кристаллы фильтруют, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

2-Спиро-(1',5'-диметил-2'-оксо-3'-индолин)-5,7-диэтил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (3). Выход 2.7 г (76%), R_f 0.58 (А), т.пл. 210-211°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1605 (аром); 1692 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.88-1.08 м (6H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.41-1.60 м (4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.42 с (3H, N- CH_3); 2.62 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH $_2$); 2.81 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH $_2$); 3.22 с (3H, CH $_3$); 4.18 дд (2H, $J = 2.4, 1.4$, NCH $_2$); 4.76 дд (2H, $J = 2.4, 1.4$, NCH $_2$); 6.85 д (1H, $J = 5.8$, H-аром); 7.2 д (1H, $J = 5.8$, H-аром); 7.61 с (1H, H-аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9, 7.0, 21.0,

23.0, 23.4, 25.5, 39.9, 40.0, 46.1, 46.4, 55.6, 57.4, 77.4, 108.1, 127.0, 128.8, 129.3, 129.7, 140.7, 169.8, 209.3. Найдено, %: С 71.45; Н 7.73; N 11.75. $C_{21}H_{27}N_3O_2$. Вычислено, %: С 71.38; Н 7.64; N 11.89.

2-Спиро-(1'-этил-2'-оксо-5'-метил-3'-индолин)-5,7-диэтил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (4). Выход 2.6 г (73.6%), R_f 0.61 (А), т.пл. 174-175°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1605 (аром); 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\gamma$: 0.94 тк (3H, $J = 7.5$, CH_3); 1.05 т (3H, $J = 7.5$, CH_3); 1.25 т (3H, $J = 7.5$, CH_3); 1.4-1.58 м (4H, $2 \times CH_2CH_3$); 2.40 с (3H, NCH_2CH_3); 2.61 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2CH_3); 2.78 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.78 дд (2H, $J = 7.5$, 1.2, NCH_2); 4.18 дд (2H, $J = 2.4$, 1.4, NCH_2); 4.74 дд (2H, $J = 2.4$, 1.4, NCH_2); 6.85 д (1H, $J = 5.9$, Н-аром); 7.10 д (1H, $J = 5.9$, Н-аром); 7.62 с (1H, Н-аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9, 7.2, 11.7, 20.9, 23.0, 23.4, 33.7, 40.1, 46.1, 46.4, 55.7, 57.4, 77.2, 95.4, 108.1, 127.3, 129.0, 129.3, 129.5, 139.7, 169.7, 209.3. Найдено, %: С 72.03; Н 8.01; N 11.3. $C_{22}H_{29}N_3O_2$. Вычислено, %: С 71.93; Н 7.90; N 11.44.

2-Спиро-(1'-пропил-2'-оксо-5'-метил-3'-индолин)-5,7-диэтил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (5). Выход 2.8 г (74.5%), R_f 0.56 (А), т.пл. 139-140°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (аром); 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\gamma$: 0.86-1.05 м (9H, $3 \times CH_3$); 1.41-1.58 м (4H, $2 \times CH_2CH_3$); 1.68 к (2H, $J = 7.5$, $CH_2CH_2CH_3$); 2.41 с (3H, CH_3); 2.61 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 2.78 уш.д (2H, $J = 12.8$, $CH_2CH_2CH_3$); 3.68 дд (2H, $J = 2.4$, 1.4, NCH_2); 4.18 дд (2H, $J = 2.4$, 1.4, NCH_2); 4.74 дд (2H, $J = 2.4$, 1.2, NCH_2); 6.85 д (1H, $J = 5.9$, Н-аром); 7.18 д (1H, $J = 5.8$, Н-аром); 7.62 с (1H, Н-аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9, 7.2, 10.8, 19.8, 20.9, 23.0, 23.4, 38.9, 40.4, 46.1, 46.4, 55.7, 57.4, 77.2, 95.4, 108.2, 127.1, 128.9, 129.2, 129.4, 140.1, 169.9, 209.3. Найдено, %: С 72.53; Н 8.22; N 10.90. $C_{23}H_{31}N_3O_2$. Вычислено, %: С 72.44; Н 8.13; N 11.02.

2-Спиро-(2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-этил-1,3-диазаадамантан (6). Выход 2.5 г (67.5%), R_f 0.48 (Б), т.пл. 130-131°C (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (аром); 1710 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\gamma$: 0.88-0.98 м (6H, $2 \times CH_3$); 1.42-1.60 м (2H, CH_2CH_3); 2.56-2.61 м (2H, NCH_2); 2.75 д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 4.15 уш.д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 4.68-4.80 м (2H, NCH_2); 6.88 ддд (1H, $J = 8.0$, 7.0, 1.1, Н-аром); 7.01 ддд (1H, $J = 8.0$, 7.0, 1.2, Н-аром); 7.28 дд (1H, $J = 5.8$, 5.9, Н-аром), 7.78 уш.д (1H, $J = 12.8$, Н-аром); 10.78 уш.д (1H, $J = 12.9$, NH). Найдено, %: С 69.54; Н 6.88; N 13.35. $C_{18}H_{21}N_3O_2$. Вычислено, %: С 69.4; Н 6.75; N 13.50.

2-Спиро-(1'-метил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-этил-1,3-диазаадамантан (7). Выход 2.4 г (73.8%), R_f 0.51 (А), т.пл. 225-226°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (аром); 1710 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $G\gamma$: 0.88-1.05 м (6H, $2 \times CH_3$); 1.41-1.59 м (2H, CH_2CH_3); 2.62 д (2H, $J = 8.1$, 3.4, NCH_2); 2.76 уш.д (2H, $J = 12.5$, NCH_2); 3.25 с (3H, $N-CH_3$); 4.18 уш.д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 4.65 ддд (2H, $J = 12.9$, 12.8,

1.2, NCH₂); 7.02-7.12 м (2H, H-аром); 7.4 т (1H, $J = 7.8$, H-аром); 7.82 д (1H, $J = 7.8$, H-аром). Найдено, %: C 70.28; H 7.19; N 12.80. C₁₉H₂₃N₃O₂. Вычислено, %: C 7.07; H 6.75; N 12.92.

2-Спиро-(1',5'-диметил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-этил-1,3-диазаадамантан (8). Выход 2.5 г (70.8%), R_f 0.72 (A), т.пл. 212-213°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1605 (аром); 1692 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : 0.95-1.05 м (6H, 2×CH₃); 1.47-1.58 м (2H, CH₂CH₃); 2.41 с (3H, CH₃); 2.62 дд (2H, $J = 12.8$, 3.4 NCH₂); 2.82 уш.д (2H, $J = 14.5$, NCH₂); 3.2 с (3H, CH₃); 4.17 дд (2H, $J = 14.5$, 3.4, NCH₂); 4.72 дд (2H, $J = 13.8$, 3.4, NCH₂); 6.82 д (1H, $J = 7.8$, H-аром); 7.2 д (1H, $J = 8.0$, H-аром); 7.63 д (1H, $J = 7.6$, H-аром). Найдено, %: C 70.82; H 7.75; N 12.28. C₂₀H₂₅N₃O₂. Вычислено, %: C 70.69; H 7.66; N 12.39.

2-Спиро-(1'-этил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-7-этил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (9). Выход 2.4 г (70.8%), R_f 0.75 (A), т.пл. 178-179°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1610 (аром); 1692 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : 0.98-1.08 м (6H, 2×CH₃); 1.22-1.31 м (3H, CH₃); 1.42-1.60 м (2H, CH₂CH₃); 2.62 дд (2H, $J = 12.8$, 3.4, NCH₂); 2.84 д (2H, $J = 14.5$, NCH₂); 3.78 дд (2H, $J = 7.8$, 8.2, NCH₂); 4.18 дд (2H, $J = 14.5$, 3.4, NCH₂); 4.74 ддд (2H, $J = 8.1$, 7.8, 3.4, NCH₂); 7.18 тд (2H, $J = 7.8$, 8.2, H-аром); 7.38 дд (1H, $J = 7.8$, 3.4, H-аром); 7.84 д (1H, $J = 7.8$, H-аром). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 6.9, 7.3, 11.6, 15.6, 23.0 и 23.3, 33.7, 43.8 и 44.1, 46.0 и 46.3, 55.6, 57.5 и 57.7, 59.2, 76.9, 108.4, 120.8, 120.9, 127.1, 127.2, 128.0 и 129.1, 142.0, 169.6, 209.1, 209.2. Найдено, %: C 70.91; H 7.18; N 12.25. C₂₀H₂₅N₂O₃. Вычислено, %: C 70.79; H 7.07; N 12.38.

2-Спиро-(1'-метил-2'-оксо-5'-Br-3'-индолин)-5-метил-7-этил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (10). Выход 2.7 г (67.1%), R_f 0.75 (A), т.пл. 245-246°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1610 (аром); 1590 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : 0.82-1.08 м (6H, 2×CH₃); 1.40-1.61 м (2H, CH₂CH₃); 2.61 дд (2H, $J = 5.9$, 1.4, NCH₂); 2.85 дд (2H, $J = 12.8$, 1.2, NCH₂); 3.21 с (3H, N-CH₃); 4.08 ддд (2H, $J = 5.8$, 5.9, 8.1, NCH₂); 4.76 ддд (2H, $J = 12.9$, 12.8, 2.4, NCH₂); 6.98 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.58 д (1H, $J = 5.8$, H-аром); 7.88 д (1H, $J = 12.8$, H-аром). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 6.9 и 7.0, 15.5 и 15.8, 22.9, 23.4, 25.6, 40.1, 43.7 и 43.8, 43.9, 46.1, 55.5, 57.5 и 59.2, 77.2 и 77.3, 110.3, 113.1, 126.6 и 126.7, 130.5 и 130.6, 132.0 и 132.1, 142.2 и 142.3, 169.4, 208.7 и 208.8. Найдено, %: C 76.62; H 5.60; N 10.40. C₁₉H₂₂BrN₃O₂. Вычислено, %: C 76.52; H 5.48; N 10.49.

2-Спиро-(1'-пропил-2'-оксо-5'-Br-3'-индолин)-5-метил-7-этил-6-оксо-1,3-диазаадамантан (11). Выход 3.1 г (71.6%), R_f 0.75 (A), т.пл. 230-232°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1613 (аром); 1701 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д., Γ : 0.86-1.12 м (9H, 3×CH₃); 1.41-1.78 м (4H, CH₂); 2.62 дд (2H, $J = 7.8$, 1.4, NCH₂); 2.78 дд (2H, $J = 12.8$, 3.4, NCH₂); 3.68 дд (2H, $J = 12.9$, 1.4, NCH₂); 4.16 дд (2H, $J = 12.9$, 1.4, NCH₂); 4.76 дд (2H, $J = 12.8$, 2.4, NCH₂); 6.98 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.58 д (1H, $J =$

5.8, Н-аром); 7.91 уш.д (1Н, $J = 14.5$, Н-аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.9 и 7.1, 10.7, 15.5 и 15.9, 19.7, 22.9 и 23.4, 40.5, 43.8 и 43.9, 46.0, 46.3, 55.6, 57.2, 57.5, 59.3, 77.1, 110.4, 112.9, 128.9, 130.8, 131.9, 132.0, 141.7, 169.5, 208.8. Найдено, %: С 58.30; Н 6.32; N 9.58. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 58.19; Н 6.23; N 9.69.

2-Спиро-(1'-бензил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-этил-1,3-диазаадамантан (12). Выход 2.8 г (69.8%), R_f 0.51 (А), т.пл. 213-214°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1609 (аром); 1701 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.95-1.05 м (6Н, $2 \times \text{CH}_3$); 1.42-1.61 м (2Н, CH_2CH_3); 2.66 д (2Н, $J = 13.8$, NCH_2); 2.84 д (2Н, $J = 12.5$, NCH_2); 4.20 уш.д (2Н, $J = 14.5$, NCH_2); 4.78 дд (2Н, $J = 13.8$, 13.4, NCH_2); 4.98 с (2Н, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.85 д (1Н, $J = 5.9$, Н-аром); 7.08 тд (1Н, $J = 7.8$, Н-аром); 7.20-7.38 м (6Н, Н-аром); 7.86 уш.д (1Н, $J = 7.8$, Н-аром). Найдено, %: С 74.9; Н 6.81; N 10.38. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.81; Н 6.73; N 10.47.

2-Спиро-(2'-оксо-5'-метил-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (13). Выход 2.3 г (73.7%), R_f 0.56 (Б), т.пл. 189-190°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1613 (аром); 1698, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.96-1.18 м (6Н, $2 \times \text{CH}_3$); 1.36-1.40 м (4Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.41 с (3Н, CH_3); 2.76 ддд (2Н, $J = 7.1$, 7.0, 1.2, NCH_2); 2.88 ддд (2Н, $J = 8.0$, 7.0, 1.2, NCH_2); 4.25 ддд (2Н, $J = 12.9$, 12.8, 3.4, NCH_2); 4.85 ддд (2Н, $J = 12.9$, 12.8, 3.4, NCH_2); 6.78 д (1Н, $J = 8.1$, Н-аром); 7.10 д (1Н, $J = 8.0$, Н-аром); 7.61 уш.д (1Н, $J = 13.9$, Н-аром); 8.31 уш.с (1Н, NH). Найдено, %: С 70.92; Н 7.50; N 12.21. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.79; Н 7.37; N 12.34.

2-Спиро-(1'-метил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (14). Выход 2.3 г (67.8%), R_f 0.52 (А), т.пл. 183-184°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1610 (аром); 1698, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.98-1.05 м (6Н, $2 \times \text{CH}_3$); 1.21-1.38 м (4Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.78 дд (2Н, $J = 8.1$, 7.1, NCH_2); 2.96 дд (2Н, $J = 8.0$, 7.1, NCH_2); 3.15 с (3Н, N-CH_3); 4.25 ддд (2Н, $J = 7.9$, 7.0, 1.2, NCH_2); 4.85 ддд (2Н, $J = 7.8$, 6.8, 1.2, NCH_2); 6.78 д (1Н, $J = 7.8$, Н-аром); 7.10 тд (1Н, $J = 12.9$, 1.2, Н-аром); 7.41 дд (1Н, $J = 8.5$, 1.2, Н-аром); 7.81 дд (1Н, $J = 8.0$, 1.1, Н-аром). Найдено, %: С 70.90; Н 7.52; N 12.22. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70.79; Н 7.37; N 12.37.

2-Спиро-(1',5'-диметил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (15). Выход 2.4 г (70.8%), R_f 0.52 (А), т.пл. 216-217°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1613(аром); 1698, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц : 0.98-1.05 м (6Н, $2 \times \text{CH}_3$); 1.38-1.56 м (4Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.40 с (3Н, CH_3); 2.66 дд (2Н, $J = 5.9$, 1.4, NCH_2); 2.86 дд (2Н, $J = 12.8$, 3.4, NCH_2); 3.21 с (3Н, CH_3); 4.38 ддд (2Н, $J = 12.8$, 8.1, 5.9, NCH_2); 4.88 ддд (2Н, $J = 12.8$, 8.1, 5.9, NCH_2); 6.81 д (1Н, $J = 5.9$, Н-аром); 7.24 д (1Н, $J = 5.9$, Н-аром); 7.64 уш.д (1Н, $J = 13.9$, Н-аром).

Найдено, %: С 71.92; Н 7.83; N 11.85. $C_{21}H_{27}N_3O_2$. Вычислено, %: С 71.79; Н 7.69; N 11.96.

2-Спиро-(1'-этил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (16). Выход 2.4 г (67.9%), R_f 0.57 (А), т.пл. 151-152°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (аром); 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\gamma$: 0.92-1.04 м (6H, $2 \times CH_3$); 1.11-1.38 м (3H, CH_3); 1.38-1.60 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.75 уш.д (2H, $J = 13.8$, NCH_2); 2.92 дд (2H, $J = 13.8$, 4.5, NCH_2); 3.82 дд (2H, $J = 5.9$, 5.8, NCH_2); 4.26 ддд (2H, $J = 5.8$, 5.9, 4.5, NCH_2); 4.82 ддд (2H, $J = 8.0$, 7.1, 4.5, NCH_2); 6.87 д (1H, $J = 7.8$, H-аром); 7.05 ддд (1H, $J = 7.9$, 7.0, 1.2, H-аром); 7.41 дт (1H, $J = 7.8$, 1.0, H-аром); 7.86 дт (1H, $J = 7.9$, 1.0, H-аром). Найдено, %: С 71.50; Н 7.72; N 11.80. $C_{21}H_{27}N_3O_2$. Вычислено, %: С 71.38; Н 7.61; N 11.89.

2-Спиро-(1'-метил-2'-оксо-5'-Br-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (17). Выход 2.8 г (67.1%), R_f 0.38, (А), т.пл. 239-240°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1607 (аром); 1687, 1701 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\gamma$: 0.96-1.04 м (6H, $2 \times CH_3$); 1.36-1.42 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.66 дд (2H, $J = 7.8$, 1.2, NCH_2); 2.84 дд (2H, $J = 8.9$, 1.4, NCH_2); 3.21 с (3H, CH_3); 4.18 ддд (2H, $J = 8.1$, 7.1, 3.4, NCH_2); 4.82 ддд (2H, $J = 8.1$, 7.0, 3.4, NCH_2); 6.87 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.58 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.88 уш.д (1H, $J = 12.8$, H-аром). Найдено, %: С 57.71; Н 5.88; N 9.96. $C_{20}H_{24}BrN_3O_2$. Вычислено, %: С 57.55; Н 5.75; N 10.07.

2-Спиро-(1'-этил-2'-оксо-5'-Br-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (18). Выход 2.9 г (69.9%), R_f 0.42, (Б), т.пл. 235-236°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1607 (аром); 1687, 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\gamma$: 0.89-1.05 м (6H, $2 \times CH_3$); 1.26 дд (4H, $J = 5.8$, 5.9, $CH_2CH_2CH_3$); 1.40-1.52 м (3H, CH_2CH_3); 2.76 дд (2H, $J = 12.8$, 3.4, NCH_2); 2.86 дд (2H, $J = 14.5$, 3.4, NCH_2); 3.82 дд (2H, $J = 12.9$, 3.4, CH_2CH_3); 4.17 ддд (2H, $J = 14.5$, 5.8, 3.4, NCH_2); 4.86 ддд (2H, $J = 14.5$, 5.8, 3.4, NCH_2); 6.82 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.58 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.85 с (0.5H) и 8.01 с (0.5H, H-аром). Найдено, %: С 58.32; Н 6.12; N 9.57. $C_{21}H_{26}BrN_3O_2$. Вычислено, %: С 58.20; Н 6.00; N 9.69.

2-Спиро-(1'-этил-2'-оксо-5'-метил-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (19). Выход 2.6 г (70.8%), R_f 0.62, (А), т.пл. 142-143°C (этанол). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1610 (аром); 1687, 1705 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., $\Gamma\gamma$: 0.94-1.05 м (6H, $2 \times CH_3$); 1.42-1.60 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$); 2.40 с (3H, CH_3); 2.72 д (2H, $J = 12.8$, CH_2); 2.92 дд (2H, $J = 12.9$, 3.4, NCH_2); 3.22 с (3H, CH_3); 3.82 дд (2H, $J = 13.8$, 3.4, NCH_2); 4.24 ддд (2H, $J = 5.8$, 5.9, 2.4, NCH_2); 4.82 ддд (2H, $J = 7.0$, 8.1, 4.5, NCH_2); 6.81 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.26 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.66 уш.д (1H, $J = 13.9$, H-аром). Найдено, %: С 72.07; Н 6.68; N 11.31. $C_{22}H_{29}N_3O_2$. Вычислено, %: С 71.93; Н 6.53; N 11.44.

2-Спиро-(1'-пропил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамантан (20). Выход 2.4 г (65.4%), R_f 0.66 (А), т.пл.

150-151°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608 (аром); 1687, 1705 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.92-1.05 м (9H, $3\times\text{CH}_3$); 1.42-1.56 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.68-1.76 м (2H, CH_2); 2.66 уш.д (2H, $J = 13.1$, CH_2); 2.86 д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 3.70 д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 4.30 дд (2H, $J = 13.5$, 3.4, NCH_2); 4.88 д (2H, $J = 5.8$, 5.9, NCH_2); 6.92 д (1H, $J = 7.8$, H-аром); 7.10 тд (1H, $J = 7.8$, 1.2, H-аром); 7.40 д (1H, $J = 7.9$, 1.2, H-аром); 7.86 д (1H, $J = 7.8$, 1.0, H-аром). Найдено, %: C 72.08; H 7.78; N 11.33. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.90; H 7.91; N 11.45.

2-Спиро-(1'-бензил-2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-оксо-7-пропил-1,3-диазаадамantan (21). Выход 2.6 г (65.1%), R_f 0.66 (A), т.пл. 150-151°C (этанол). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1609 (аром); 1701 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.98-1.15 м (6H, $2\times\text{CH}_3$); 1.38-1.58 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.78 дд (2H, $J = 8.1$, 7.1, NCH_2); 2.96 дд (2H, $J = 8.0$, 7.1, NCH_2); 4.31 дд (2H, $J = 8.1$, 7.0, NCH_2); 4.82-5.01 м (4H, NCH_2 , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.86 д (1H, $J = 7.8$, H-аром); 7.05 тд (1H, $J = 7.8$, 1.2, H-аром); 7.21-7.38 м (6H, H-аром); 7.86 тд (1H, $J = 7.8$, 1.2, H-аром). Найдено, %: C 75.18; H 6.91; N 10.21. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.30; H 7.12; N 10.08.

2-Спиро-(1'-бензил-2'-оксо-3'-индолин)-5,7-дипропил-6-оксо-1,3-диазаадамantan (22). Выход 3.1 г (69.9%), R_f 0.66 (A), т.пл. 171-172°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1590, 1609 (аром); 1696, 1701 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.95-1.05 м (6H, $2\times\text{CH}_3$); 1.36-1.41 м (4H) и 1.42-1.47 м (4H, CH_2CH_2); 2.66 д (2H, $J = 13.8$, NCH_2); 2.84 д (2H, $J = 14.5$, NCH_2); 4.17 дд (2H, $J = 14.5$, 3.4, NCH_2); 4.77 дд (2H, $J = 13.8$, 3.4, NCH_2); 4.96 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.87 дд (1H, $J = 7.8$, 1.2, H-аром); 7.05 тд (1H, $J = 7.8$, 1.2, H-аром); 7.19-7.33 м (6H, H-аром); 7.86 уш.д (1H, $J = 7.8$, H-аром). Найдено, %: C 76.01; H 7.55; N 9.58. $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 75.86; H 7.41; N 9.70.

2-Спиро-(1'-этил-2'-оксо-5'-метил-3'-индолин)-5,7-дипропил-6-оксо-1,3-диазаадамantan (23). Выход 2.8 г (70.9%), R_f 0.55 (A), т.пл. 172-174°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1613 (аром); 1696, 1705 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., $\Gamma\text{ц}$: 0.95-1.05 м (6H, $2\times\text{CH}_3$); 1.21-1.28 м (3H, CH_3); 1.32-1.47 м (8H, $4\times\text{CH}_2$); 2.40 с (3H, CH_3); 2.58 д (2H, $J = 12.8$, CH_2); 2.76 д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.72 дд (2H, $J = 5.9$, 5.8, NCH_2); 4.18 дд (2H, $J = 12.9$, 1.4, NCH_2); 4.72 дд (2H, $J = 12.5$, 1.4, NCH_2); 6.86 д (1H, $J = 5.9$, H-аром); 7.19 д (1H, $J = 5.9$, NCH_2); 7.61 с (1H, H-аром); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.7, 14.7, 15.6, 15.7, 21.1, 32.8, 33.3, 33.8, 39.2, 39.5, 39.8, 46.5, 46.6, 56.1, 57.8, 77.3, 108.1, 127.3, 129.1, 129.3, 129.5, 139.7, 169.5, 209.3. Найдено, %: C 73.09; H 8.48; N 10.51. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.96; H 8.36; N 10.62.

2-Спиро-(1'-пропил-2'-оксо-5'-метил-3'-индолин)-5,7-дипропил-6-оксо-1,3-диазаадамantan (24). Выход 2.9 г (71.2%), R_f 0.61 (A), т.пл. 123-124°C (ДМФА). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1613 (аром); 1698, 1705 ($\text{C}=\text{O}$).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.91-1.12 м (9H, $3 \times \text{CH}_3$); 1.28-1.45 м (8H, $4 \times \text{CH}_2$); 1.71 к (2H, $J = 12.8$, CH_2); 2.41 с (3H, CH_3); 2.60 уш.д (2H, $J = 12.8$, NCH_2); 2.78 д (2H, $J = 12.9$, NCH_2); 3.68 дд (2H, $J = 8.0$, 7.1, NCH_2); 4.18 дд (2H, $J = 7.8$, 1.2, NCH_2); 4.77 дд (2H, $J = 13.9$, 3.4, NCH_2); 6.86 д (1H, $J = 7.8$, H-аром); 7.18 д (1H, $J = 7.8$, H-аром); 7.62 с (1H, H-аром). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.8, 14.6, 15.5, 15.9, 19.7, 21.0, 32.8, 33.3, 39.2, 39.5, 39.7, 40.6, 46.3, 46.6, 56.0, 57.7, 77.2, 108.2, 127.2, 128.9, 129.2, 129.4, 140.1, 169.9, 209.2. Найдено, %: C 73.98; H 8.70; N 10.15. $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.87; H 8.59; N 10.28.

2-Спиро-(2'-оксо-3'-индолин)-5-метил-6-гидрокси-7-этил-1,3-диазаадамантан (25). Выход 2.4 г (76.2 %), R_f 0.67 (Б), т.пл. 230-231°C (этанол:ДМФА, 2:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1608 (аром); 1698, 1710 ($\text{C}=\text{O}$); 1553 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 0.66-0.98 м (6H, $2 \times \text{CH}_3$); 1.1-1.41 м (2H, CH_2CH_3); 2.88 ш.с (4H, $2 \times \text{NCH}_2$); 3.32 дд (1H, $J = 13.1$, 1.2, NCH_2); 3.42 уш.д (2H, $J = 13.0$, NCH_2); 3.81 уш.д (1H, $J = 14.5$, NCH_2); 4.0 уш.д (1H, $J = 12.9$, NCH_2); 4.32 уш.д (1H, $J = 12.8$, OCH); 4.42 д (1H, $J = 5.9$, CHON); 6.85 дд (1H, $J = 8.1$, 7.1, H-аром); 7.18 д (1H, $J = 8.1$, H-аром); 7.62 д (1H, $J = 8.1$, H-аром); 10.41 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 69.01; H 7.34; N 13.41. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.12; H 7.45; N 13.53.

1,3-ԴԻԱԶԱԴԱՄԱՆՏԱՆՆԵՐԻ ԻԶԱՏԻՆԱՅԻՆ ՖՐԱԳՄԵՆՏ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՍՊԻՐՈԱԾԱՆՅՅԱՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՆՐԱՆՅ ՎԱԿԱՄԱՆՐԷԱՅԻՆ ՎԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ք. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, Ա. Դ. ՎԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Մ. Վ. ԳԱՍՍՅԱՆ,
Զ. Ա. ԱՎԱԿԻՄՅԱՆ, Գ. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ռ. Ե. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ և Ս. Պ. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

9-Հիդրօքսի-, 9-օքսո-1,5-դիալկիլ-3,7-դիազաբիցիկլո/3.3.1/նոնանների և տեղակալված իզատրինների կոնդենսմամբ սինթեզվել են մի շարք նոր 2-սպիրո-1,3-դիազաադամանտաններ: Ստացված միացությունների հակամանրէային հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ նրանցից որոշները ակտիվ են գրամդրական, մյուսները՝ գրամբազասական միկրոօրգանիզմների նկատմամբ, բայց թույլ են ստանդարտի՝ ֆուրոլոնինի համեմատ:

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 2-SPIRO-1,3-DIAZAADAMANTANES CONTAINING AN ISATIN FRAGMENT

K. A. GEVORKYAN, A. D. HARUTYUNYAN, M. V. GALSTYAN,
J. A. AVAKIMYAN, G. M. STEPANYAN, R. E. MURADYAN and S. P. GASPARYAN

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

By condensation of 1,5-dialkyl-9-hydroxy-, 1,5-dialkyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo /3.3.1/nonanes with 1,5-substituted isatins a series of new 2-spiro substituted 1,3-diazaadamantans were synthesized. Condensation was carried out in boiling ethanol for 10-12 hours. 25 compounds were synthesized in good yields, using as N-alkyl-5-methyl, 1,5-dimethyl and N-alkyl-5-Br-isatins. Some isatin derivatives have long been used in medicine as antibacterials. These compounds were tested for antibacterial activity. Study of antibacterial activity of the synthesized compounds was carried out by the method of "diffusion in agar" at 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 Flexieri 6858, E. Coli 1-55) were used. Most of studied compounds showed weak or moderate activity against gram-positive and gram-negative microorganisms in 10-16 mm diameter zone.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Гуля А.П. // ЖОХ, 2006, т.76, вып. 9, с. 1521.
- [2] Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010, с 893.
- [3] Геворгян К.А., Арутюнян А.Д., Галстян М.В. // Хим. ж. Армении, 2017, т.70, №1-2, с. 247.
- [4] Агаджанян Ц.Е., Геворгян К.А. // ХГС, 1997, 33(11), с. 1490.
- [5] Tassoni G., Righetti P. P., Dessimoni G., Prakt F. // Chemie, 1973, 315, p. 339.
- [6] Мар Нел, Хайерс // Синтезы орг. препаратов. Москва, 1949, т. 1, с. 218.
- [7] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н.Миронова, М., Гриф и К. 2012, с. 509.
- [8] Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010, с 832.