

А. Я. Страков, Н. Н. Тонких, М. В. Петрова, К. В. Рыжанова,
Э. Л. Палитис

2-АМИНОЭТИЛ- И 3-АМИНОПРОПИЛЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ В РЕАКЦИЯХ С 2-ФОРМИЛ-1,3- ЦИКЛАНДИОНАМИ И 4-ОКСО-3,1-БЕНЗОКСАЗИНАМИ

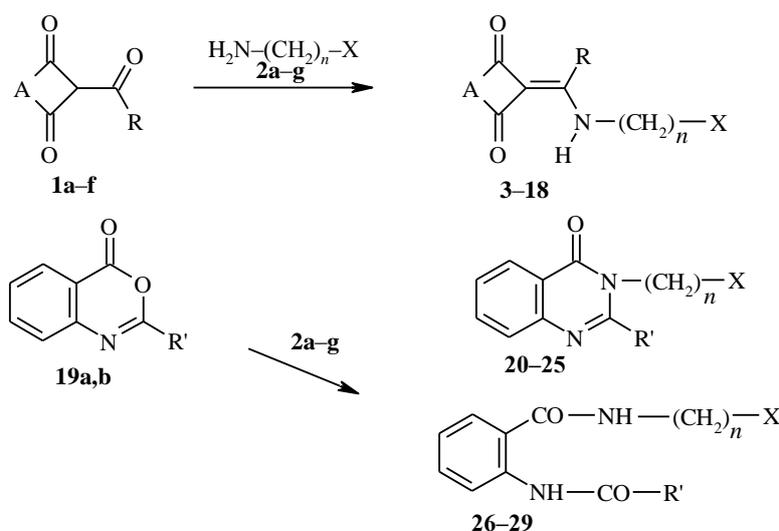
В реакциях 2-формил-1,3-циклогександиона, его 5,5-диметил-, 5-фенил- и 5-(2-фурил)-производных, 2-формил-1,3-индандиона и дегидрацетовой кислоты с гистамином, 3-(1-имидазолил)пропиламином, 3-(4-морфолил)-пропиламином, 3-(2-пирролидон-1-ил)пропиламином, 2-(1-пиперазинил)-этиламином, триптамином и 2-(аминометил)пиридином получены 15 2-аминометиленпроизводных. Взаимодействием этих же аминов с 2-метил-4-оксо-3,1-бензоксазином получены 3-замещенные 2-метил-4(3Н)-хиназолиноны, а с 4-оксо-2-фенил-3,1-бензоксазином – монозамещенные амиды N-бензоилантраниловых кислот.

Ключевые слова: 2-аминоэтил- и 3-аминопропилзамещенные гетероциклы; 2-формил-1,3-цикландионы; дегидрацетовая кислота; 4-оксо-3,1-бензоксазины; 2-аминометилен-1,3-цикландионы; 3-замещенные 4(3Н)-хиназолиноны; монозамещенные амиды N-бензоилантраниловых кислот.

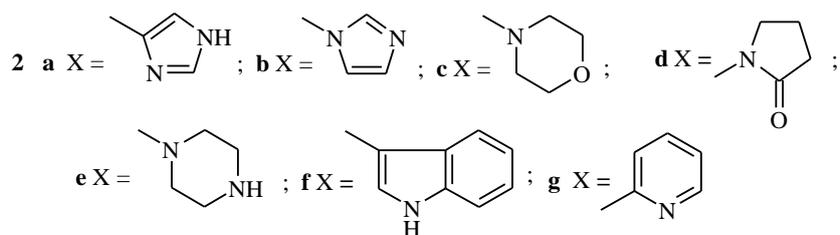
В последнее десятилетие биологи, медики и химики проводят интенсивные комплексные исследования агонистов и антагонистов H_3 рецепторов гистамина [1–17], направленные на расширение возможностей лечения ряда заболеваний. Приведенные в работе [3] соображения о взаимосвязи структуры и активности блокаторов H_3 рецепторов гистамина побудили нас ввести гистамин и некоторые этил- и пропиламины с гетероциклическими заместителями при β - и, соответственно, γ -атоме углерода в реакции с цикландионами и бензоксазинами. В качестве цикландионов **1** были использованы 2-формил-1,3-циклогександион (**1a**), его 5,5-диметил- (**1b**), 5-фенил- (**1c**) и 5-(2-фурил)- (**1d**) производные и 2-формил-1,3-индандион (**1e**), а в качестве аминов **2** – гистамин (**2a**), 3-(1-имидазолил)пропиламин (**2b**), 3-(4-морфолил)пропиламин (**2c**), 3-(2-пирролидон-1-ил)пропиламин (**2d**), 2-(1-пиперазинил)этиламин (**2e**), триптамин (**2f**) и 2-(аминометил)пиридин (**2g**).

Взаимодействие 2-формил-1,3-цикландионов **1a–e** с аминами **2a–g** приводит к образованию 2-(аминометилен)-1,3-цикландионов (**3–17**), а дегидрацетовой кислоты **1f** с триптамином **2f** – 3-{1-[2-(3-индолил)этиламино]этилениден}-6-метил-2,4-пирандиона (**18**).

Синтез соединений **3–18** проводили по одной из четырех следующих процедур. Реакцией свободных аминов **2** с формилпроизводными **1** получены 2-аминометиленпроизводные **6, 7, 13–15, 17**. Для синтеза соединений **3, 5 и 8** в реакцию с гидрохлоридами аминов **2** вводили калиевые соли соответствующих формилпроизводных **1**.



1 a A = (CH₂)₃; b A = CH₂(CH₃)₂CH₂; c A = CH₂CH(Ph)CH₂; d A = CH₂CH(2-фурил)CH₂;
e A = C₆H₄-1,2; f A = -O-C(CH₃)=CH-; a-e R = H; f R = CH₃



a, e, f n = 2; b-d n = 3, g n = 1

A, n, X = 3a,a; 4a,b; 5b,a; 6b,b; 7b,d; 8b,f; 9c,d; 10d,b; 11d,e; 12e,a; 13e,b; 14e,c; 15e,d; 16e,f;
17e,g; 18f,f; 19: R' = a CH₃; b C₆H₅; R', n, X = 20a,a; 21a,b; 22a,d; 23a,f; 24a,g; 25b,g; 26b,a;
27b,b; 28b,c; 29b,f

Соединения **12**, **16**, **18** получены из 2-ацил-1,3-цикландионов **1** и гидрохлоридов аминов **2** в присутствии NaHCO₃. Из калиевых солей 2-формил-1,3-циклогександионов **1** и свободных аминов **2** в присутствии HCl синтезированы соединения **4**, **9–11**.

Строение 2-аминометил-1,3-цикландионов **3–17** подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии (табл. 1). В спектрах ЯМР ¹H соединений **3–17**, как и в спектрах ранее изученных производных этого ряда [18–22], наблюдаются характерные сигналы протонов цикландионовой части и *транс*-фиксированного фрагмента =CH–NH–.

Взаимодействие 2-метил-4-оксо-3,1-бензоксазина (**19a**) с аминами **2a,b,d,f,g** подобно ранее изученным его реакциям с аминогетероциклами [23, 24], приводит к 3-замещенным 4(3H)-хиназолиномам **20–24**. К хиназолинону **25** приводит и взаимодействие 4-оксо-2-фенил-3,1-бензоксазина (**19b**) с 2-(аминометил)пиридином (**2g**). Реакцией бензоксазина **19b** с аминами **2a,b,c,f** получены амиды N-бензоилантралиловых кислот **26–29**.

ИК и ЯМР ^1H спектры синтезированных соединений

Соединение	ИК спектры, ν , cm^{-1}	Спектры ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц)*
1	2	3
3	1670, 1610 (C=O), 1590, 1575; 3200, 3100 (NH)	CDCl_3 . 1.85 (2H, м, $^3J = 7$, CH_2); 2.25–2.42 (4H, м, 2CH_2); 2.83 (2H, т, $^3J = 7$, CH_2); 3.65 (2H, д. т, $^3J = 6$, $^3J = 7$, CH_2); 6.75 (1H, с, =CH); 7.47 (1H, с, =CH-); 7.96 (1H, д, $^3J = 14$, =CH-); 9.31 (1H, уш. с, NH); 11.13 (1H, уш. м, NH)
4	1665 (C=O), 1610–1570, 1515; 3200, 3140, 3110 (NH)	CDCl_3 . 1.78–2.43 (8H, м, 4CH_2); 3.31 (2H, д. т, $^3J = 6$, $^3J = 7$, CH_2); 3.98 (2H, д, $^3J = 7$, CH_2); 6.82 (1H, с, =CH-); 7.01 (1H, с, =CH-); 7.42 (1H, с, =CH-); 7.99 (1H, д, $^3J = 14$, =CH-); 11.14 (1H, уш. м, NH)
5	1675 (C=O), 1600; 3220, 3120 (NH)	DMSO-d_6 . 0.94 (6H, с, 2CH_3); 2.16 (2H, с, CH_2); 2.25 (2H, с, CH_2); 2.78 (2H, т, $^3J = 7,5$ Гц, CH_2); 3.72 (2H, д. т, $^3J = 6$ Гц, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 6.82 (1H, уш.с, =CH-); 7.56 (1H, с, =CH-); 7.96 (1H, д, $^3J = 14$ Гц, =CH-); 10.94 (1H, уш.м, NH); 11.81 (1H, уш.с, NH)
6	1665 (C=O), 1600, 1575, 1545, 1512; 3200, 3140 (NH)	DMCO-d_6 . 0.94 (6H, с, 2CH_3); 2.03 (2H, м, $^3J = 7$, CH_2); 2.21 (2H, с, CH_2); 2.26 (2H, с, CH_2); 3.40 (2H, д. т, $^3J = 7$, $^3J = 5$, CH_2); 3.96 (2H, т, $^3J = 7$, CH_2); 6.87 (1H, с, =CH); 7.21 (1H, с, =CH-); 7.61 (1H, с, =CH-); 8.01 (1H, д, $^3J = 14$, =CH-); 10.85 (1H, уш. м, NH)
7	1680, 1670 (C=O), 1605, 1582, 1500; 3200 (NH)	CDCl_3 . 0.98 (6H, с, 2CH_3); 1.76–2.43 (6H, м, 3CH_2); 2.24 (2H, с, CH_2); 2.82 (2H, с, CH_2); 3.33 (6H, м, 3CH_2); 8.01 (1H, д, $^3J = 14$, =CH-); 11.06 (1H, уш. м, NH)
8	1668 (C=O), 1585, 1565; 3280, 3190 (NH)	CDCl_3 . 1.04 (6H, с, 2CH_3); 2.27 (2H, с, CH_2); 2.36 (2H, с, CH_2); 3.09 (2H, т, $^3J = 7$, CH_2); 3.72 (2H, д. т, $^3J = 6$, $^3J = 7$, CH_2); 7.08–7.66 (5H, м, C_6H_4 , =CH-); 8.05 (1H, д, $^3J = 13$, =CH-); 8.33 (1H, уш. с, NH); 12.22 (1H, уш. м, NH)
9	1680–1665 (C=O), 1600, 1580, 1560, 1510; 3280, 3220 (NH)	DMCO-d_6 . 1.76–2.62 (11H, м, 5CH_2 , CH); 3.22 (6H, м, 3CH_2); 7.21 (5H, центр. м, C_6H_5); 8.04 (1H, д, $^3J = 14$, =CH-); 10.29 (1H, уш. м, NH)
10	1665 (C=O), 1610,1590, 1575, 1500; 3200, 3160 (NH)	CDCl_3 . 2.14 (2H, м, $^3J = 7$, CH_2); 2.76 (4H, уш. с, 2CH_2); 3.40 (1H, м, CH); 3.42 (2H, д. т, $^3J = 6$, $^3J = 7$, CH_2); 4.05 (2H, т, $^3J = 7$, CH_2); 6.05 (1H, м, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$); 6.32 (1H, м, $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}$); 6.92 (1H, с, =CH-); 7.12 (1H, с, =CH-); 7.36 (1H, м, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$); 7.52 (1H, с, =CH-); 8.12 (1H, д, $^3J = 14$, =CH-); 11.24 (1H, уш. м, NH)
11	1673 (C=O), 1612, 1688, 1555, 1510; 3350, 3200, 3120 (NH)	DMSO-d_6 . 2.06–3.53 (17H, м, 8CH_2 , CH); 5.94 (1H, м, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$); 6.23 (1H, м, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$); 7.50 (1H, м, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$); 7.98 (2H, уш.с, =CH-, NH); 10.78 (1H, уш.м, NH)
12	1690, 1650 (C=O),1625, 1590, 1560, 1540; 3280, 3200–3170 (NH)	DMCO-d_6 . 2.78 (2H, т, $^3J = 7$, CH_2); 3.69 (2H, д. т, $^3J = 6$, $^3J = 7$, CH_2); 6.81 (1H, с, =CH-); 7.53–7.69 (5H, м, C_6H_4 , =CH-); 7.69 (1H, д, $^3J = 14$, =CH-); 9.54 (1H, уш. м, NH); 11.62 (1H, уш. с, NH)
13	1690, 1650 (C=O),1625, 1600, 1570, 1530; 3280, 3150 (NH)	CDCl_3 . 2.13 (2H, м, CH_2); 3.36 (2H, д. т, $^3J = 5$, $^3J = 7$, CH_2); 4.05 (2H, т, $^3J = 7$, CH_2); 6.91 (1H, с, =CH-); 7.12 (1H, с, =CH-); 7.67 (6H, C_6H_4 , $2=\text{CH}$ -); 9.25 (1H, уш. м, NH)
14	1710, 1675,1650 (C=O), 1630, 1605–1560; 3280, 3100 (NH)	CDCl_3 . 1.95 (2H, м, CH_2); 2.48 (6H, м, 3NCH_2); 3.50 (2H, д. т, $^3J = 6$, $^3J = 7$, NCH_2); 3.82 (4H, м, 2OCH_2); 7.56–7.84 (5H, м, C_6H_4 , =CH-); 9.38 (1H, уш. м, NH)
15	1710, 1695,1645 (C=O), 1635, 1620, 1600, 1500; 3280, 3110, 3090 (NH)	CDCl_3 . 1.78–2.54 (6H, м, 3CH_2); 3.47 (6H, м, 3CH_2); 7.63 (5H, м, C_6H_4 , =CH-); 9.44 (1H, уш. м, NH)

1	2	3
16	1720–1705 (C=O), 1650–1580, 1565, 1550; 3400, 3200, 3100 (NH)	CDCl ₃ . 3.13 (2H, т, ³ J = 7, CH ₂); 3.76 (2H, д, т, ³ J = 6, ³ J = 7, CH ₂); 7.16–8.08 (10H, м, 2C ₆ H ₄ , 2=CH–); 9.23 (1H, уш. м, NH); 12.93 (1H, уш. с, NH)
17	1710, 1680, 1670, 1655 (C=O), 1615, 1560; 3250 (NH)	CDCl ₃ . 4.67 (2H, д, ³ J = 6, CH ₂); 7.23–7.75 (8H, м, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₄ N); 7.86 (1H, д, ³ J = 14, =CH–); 8.67 (1H, м, C ₅ H ₄ N); 9.76 (1H, уш. м, NH)
18	1715–1700, 1660, 1640 (C=O), 1620, 1580–1550; 3300, 3200 (NH)	DMCO-d ₆ . 2.02 (3H, с, CH ₃); 2.47 (3H, с, CH ₃); 3.05 (2H, т, ³ J = 7, CH ₂); 3.80 (2H, д, т, ³ J = 6, ³ J = 7, CH ₂); 5.67 (1H, с, =CH–); 6.97–7.62 (5H, м, C ₆ H ₄ , =CH–); 10.98 (1H, уш. с, NH); 13.83 (1H, уш. м, NH)
20	1665 (C=O), 1600, 1575, 1560; 3130 (NH)	DMCO-d ₆ . 2.41 (3H, с, CH ₃); 2.92 (2H, т, ³ J = 7, CH ₂); 4.23 (2H, т, ³ J = 7, CH ₂); 6.81 (1H, с, =CH–); 7.50–7.78 (4H, м, C ₆ H ₄ , =CH–); 8.09 (1H, д, д, ³ J = 8, ⁴ J = 1.5, H(C ₅)); 11.87 (1H, уш. с, NH)
21	1680, 1665 (C=O), 1620, 1600, 1575, 1565, 1520	DMCO-d ₆ . 2.13 (2H, м, ³ J = 7, CH ₂); 2.43 (3H, с, CH ₃); 4.07 (2H, т, ³ J = 7, CH ₂); 4.15 (2H, т, ³ J = 7, CH ₂); 6.89 (1H, с, =CH–); 7.29 (1H, с, =CH–); 7.32–7.63 (4H, м, C ₆ H ₄ , =CH–); 8.29 (1H, д, ³ J = 8, H(C ₅))
22	1660, 1650, 1640 (C=O), 1610, 1600, 1575, 1505	CDCl ₃ . 2.02–2.46 (6H, м, 3CH ₂); 2.65 (3H, с, CH ₃); 3.49 (4H, м, 2CH ₂); 4.09 (2H, м, CH ₂); 7.36–8.27 (4H, м, C ₆ H ₄)
23	1705, 1660 (C=O), 1600, 1575; 3300 (NH)	DMCO-d ₆ . 2.73 (3H, с, CH ₃); 3.09 (2H, д, д, ³ J = 5, ³ J = 9, CH ₂); 4.31 (2H, д, д, ³ J = 5, ³ J = 9, CH ₂); 7.01–7.89 (8H, м, 2C ₆ H ₄ , =CH); 8.21 (1H, д, ³ J = 8, H(C ₅)); 10.91 (1H, уш. с, NH)
24	1686 (C=O), 1628, 1590, 1576, 1568, 1504	DMCO-d ₆ . 2.48 (3H, с, CH ₃); 5.45 (2H, с, CH ₂); 7.18–8.44 (8H, м, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₄ N)
25	1682 (C=O), 1588, 1568	DMCO-d ₆ . 5.27 (2H, с, CH ₂); 7.11–8.43 (13H, м, C ₆ H ₄ , C ₅ H ₄ N, C ₆ H ₅)
26	1665, 1655 (C=O), 1605, 1590, 1575, 1535, 1525; 3340, 3100 (NH)	DMCO-d ₆ . 2.81 (2H, т, ³ J = 6.5, CH ₂); 3.57 (2H, д, т, ³ J = 6, ³ J = 6.5, CH ₂); 6.85 (1H, с, =CH–); 7.21–7.92 (9H, м, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , =CH–); 8.66 (1H, д, ³ J = 8, H(C ₆)); 8.98 (1H, уш. т, ³ J = 6, NH); 11.83 (1H, уш. с, NH); 12.61 (1H, уш. с, NH)
27	1675, 1665 (C=O), 1635, 1600, 1580, 1550, 1515, 1500; 3280, 3230, 3120 (NH)	DMCO-d ₆ . 1.98 (2H, м, ³ J = 7, CH ₂); 3.32 (2H, д, т, ³ J = 5.5, ³ J = 7, CH ₂); 4.05 (2H, т, ³ J = 7, CH ₂); 6.91 (1H, с, =CH–); 7.24 (1H, с, =CH); 7.26–7.98 (9H, м, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , =CH–); 8.72 (1H, д, ³ J = 8, H(C ₆)); 8.94 (1H, уш. т, ³ J = 5.5, NH); 12.52 (1H, уш. с, NH)
28	1675, 1645 (C=O), 1605, 1585, 1580, 1540–1520, 1500; 3250– 3180 (NH)	DMCO-d ₆ . 1.69 (2H, м, CH ₂); 3.28 (2H, м, NCH ₂); 3.29 (6H, м, 3NCH ₂); 3.51 (4H, м, 2OCH ₂); 7.04–7.93 (8H, м, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄); 8.60 (1H, д, д, ³ J = 8, ⁴ J = 1.5, H(C ₆)); 8.82 (1H, уш. т, ³ J = 5, NH); 12.53 (1H, уш. с, NH)
29	1675, 1645 (C=O), 1610, 1590, 1580, 1540, 1510; 3270, 3300, 3200 (NH)	DMCO-d ₆ . 2.98 (2H, м, CH ₂); 4.14 (2H, м, CH ₂); 6.71–7.90 (15H, м, C ₆ H ₅ , C ₆ H ₄ , =CH–, 2NH); 8.30 (1H, д, д, ³ J = 8, ⁴ J = 1.7, H(C ₆)); 10.83 (1H, уш. с, NH)

Спектрально хиназолиноны **20–25** и амиды N-бензоилантраниловых кислот **26–29** легко различимы. В спектрах ЯМР ¹H последних присутствуют два дополнительных сигнала протонов групп NH (табл. 1).

Синтезированные соединения получены с целью исследования агонистов и антагонистов H₃ рецепторов гистамина, поскольку использованные амины могут рассматриваться в качестве аналогов гистамина.

Характеристика синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Растворитель для кристаллизации	Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N			
3	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>61.57</u> 61.79	<u>6.40</u> 6.48	<u>17.88</u> 18.01	Толуол	164–165	34
4	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>62.95</u> 63.14	<u>6.81</u> 6.93	<u>16.83</u> 16.99	Изопропанол	151–153	80
5	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>64.11</u> 64.35	<u>7.40</u> 7.33	<u>16.02</u> 16.08	Этанол	170–171	59
6	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	<u>65.20</u> 65.43	<u>7.52</u> 7.65	<u>15.40</u> 15.26	Изопропанол	159–161	76
7	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₃	<u>65.50</u> 65.73	<u>8.21</u> 8.27	<u>9.40</u> 9.58	Этанол	139–141	95
8	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂	<u>73.26</u> 73.52	<u>7.01</u> 7.14	<u>9.20</u> 9.02	Этанол	110–112	60
9	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃	<u>70.44</u> 70.57	<u>7.10</u> 7.11	<u>8.08</u> 8.08	Изопропанол	113–116	47
10	C ₁₇ H ₁₈ N ₃ O ₃	<u>65.28</u> 65.37	<u>5.74</u> 5.81	<u>13.26</u> 13.45	Этанол	88–90	89
11	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>64.11</u> 64.33	<u>7.11</u> 7.31	<u>13.01</u> 13.24	Этанол	135–136	62
12	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>67.19</u> 67.41	<u>4.80</u> 4.90	<u>15.55</u> 15.72	Этанол–вода, 1:1	217–220	45
13	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>68.39</u> 68.32	<u>5.21</u> 5.37	<u>15.01</u> 14.94	Этанол	148–150	57
14	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>67.77</u> 67.98	<u>6.60</u> 6.71	<u>9.12</u> 9.33	Этанол	74–75	46
15	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>68.58</u> 68.43	<u>5.96</u> 6.10	<u>9.30</u> 9.39	Этанол	135–137	85
16	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>75.71</u> 75.90	<u>4.98</u> 5.10	<u>8.61</u> 8.85	Этанол	163–164	50
17	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>72.51</u> 72.71	<u>4.50</u> 4.58	<u>10.44</u> 10.60	Этанол	160–161	71
18	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>69.55</u> 69.66	<u>5.80</u> 5.85	<u>8.89</u> 9.03	Этанол	164–165	90
20	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O	<u>66.01</u> 66.12	<u>5.66</u> 5.55	<u>21.81</u> 22.03	Вода	241–245	35
21	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O	<u>67.01</u> 67.15	<u>5.95</u> 6.01	<u>20.65</u> 20.88	Этанол	137–140	78
22	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>67.12</u> 67.35	<u>6.60</u> 6.72	<u>14.88</u> 14.73	Метанол	73–76	27
23	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O	<u>75.02</u> 75.23	<u>5.51</u> 5.65	<u>13.70</u> 13.85	Уксусная кислота	227–229	56
24	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O	<u>71.49</u> 71.69	<u>5.02</u> 5.21	<u>16.60</u> 16.72	Вода	80–81	55
25	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O	<u>76.50</u> 76.66	<u>4.77</u> 4.82	<u>13.28</u> 13.41	Этанол	98–100	64
26	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	<u>68.18</u> 68.25	<u>5.33</u> 5.43	<u>16.53</u> 16.76	Этанол–вода, 1 : 3	208–211	30
27	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	<u>68.79</u> 68.95	<u>5.82</u> 5.79	<u>16.01</u> 16.08	Изопропанол	135–137	68
28	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃	<u>68.50</u> 68.64	<u>6.95</u> 6.86	<u>11.40</u> 11.44	Метанол	118–120	49
29	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₂	<u>78.19</u> 78.45	<u>5.15</u> 5.76	<u>11.98</u> 11.44	Уксусная кислота	258–259	53

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Specord IR-75 для суспензий веществ в вазелиновом масле ($1800\text{--}1500\text{ см}^{-1}$) и гексахлорбутадиене ($3600\text{--}2000\text{ см}^{-1}$). Частоты валентных колебаний связей С–Н в области $3050\text{--}2800\text{ см}^{-1}$ не указаны. Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц) в CDCl_3 и DMCO-d_6 , внутренний стандарт ТМС.

Использованы β -замещенные этиламины и γ -замещенные пропиламины фирмы Acros и Mybridge.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

2-[3-(1-Имидазол)пропиламинометил]-5,5-диметил-1,3-циклогександион (6), 5,5-диметил-2-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропиламинометил]-1,3-циклогександион (7), 2-[3-(1-имидазол)пропиламинометил]-1,3-индандион (13), 2-[3-(4-морфолил)пропиламинометил]-1,3-индандион (14), 2-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропиламинометил]-1,3-индандион (15) и 2-(2-пиридил)метиламинометил-1,3-индандион (17). К раствору 5 ммоль ацилцикландиона **1** в 15 мл этанола, подогретому до кипения, приливают раствор эквимолярного количества свободного амина **2** в 15–20 мл этанола той же температуры. Через сутки продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают.

2-[2-(4-Имидазол)этиламинометил]-1,3-циклогександион (3), 2-[2-(4-имидазол)этиламинометил]-5,5-диметил-1,3-циклогександион (5) и 2-[2-(3-индолил)этиламинометил]-5,5-диметил-1,3-циклогександион (8). К подогретому до $70\text{--}80\text{ }^\circ\text{C}$ раствору 3 ммоль калиевой соли ацилцикландиона **1** в 15 мл воды приливают водный раствор 3 ммоль гидрохлорида амина **2** в 10 мл воды той же температуры. Через 2 ч продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают.

2-[2-(4-Имидазол)этиламинометил]-1,3-индандион (12), 2-[2-(3-индолил)этиламинометил]-1,3-индандион (16) и 3-[1-[2-(3-индолил)этиламино]этилиден]-6-метил-2,4-пирандион (18). Ацилцикландион **1** (3 ммоль) и эквимолярные количества NaHCO_3 и гидрохлорида амина **2** кипятят 15 мин (в случае продукта **18** – 4 ч) в 30 мл этанола. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают NaCl , отгоняют половину растворителя и помещают на сутки в холодильник. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

2-[3-(1-Имидазол)пропиламинометил]-1,3-циклогександион (4), 2-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропиламинометил]-5-фенил-1,3-циклогександион (9), 2-[3-(1-имидазол)пропиламинометил]-5-(2-фурил)-1,3-циклогександион (10), 2-[2-(1-пиперазинил)этиламинометил]-5-(2-фурил)-1,3-циклогександион (11). Калиевую соль соответствующего ацилцикландиона **1** (2.5 ммоль), эквимолярное количество амина **2** и 1 каплю конц. HCl кипятят 5 мин в 30 мл этанола. Из горячей реакционной смеси отфильтровывают KCl , фильтрат оставляют на сутки в холодильнике. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

3-[2-(4-Имидазол)этил]-2-метил-4(3H)-хиназолинон (20). Кипятят 0.81 г (5 ммоль) бензоксазина **19a**, 1.01 г (5.5 ммоль) гидрохлорида **2a** и 1.52 г (11 ммоль) K_2CO_3 в 30 мл ДМФА в течение 1 ч. Отгоняют на роторном испарителе 20–25 мл растворителя, остаток охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды.

3-[3-(1-Имидазол)пропил]-2-метил-4(3H)-хиназолинон (21) и 2-метил-3-[3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]-4(3H)-хиназолинон (22). Кипятят 5 ммоль бензоксазина **19a** и эквимолярное количество амина **2b** или **2d**, соответственно, в 15 мл ледяной уксусной кислоты в течение 8 ч. Растворитель отгоняют на роторном испарителе и оставшийся смолообразный продукт перекристаллизовывают.

3-[2-(3-Индолил)этил]-2-метил-4(3H)-хиназолинон (23). Кипятят 5 ммоль бензоксазина **19a** и 5 ммоль гидрохлорида **2f** в 15 мл ледяной CH_3COOH в течение 4 ч. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, размешивают с водным раствором NaHCO_3 , отфильтровывают и перекристаллизовывают.

2-Метил-3-(2-пиридинил)метил-4(3H)-хиназолинон (24) и 3-(2-пиридил)метил-2-фенил-4(3H)-хиназолинон (25). Сплавляют в широкой пробирке в течение 1.5 ч при $150\text{ }^\circ\text{C}$ (температура бани) эквимолярные количества амина **2g** и бензоксазина **19**. Расплав охлаждают и перекристаллизовывают.

2-(4-Имидазол)этиламинид N-бензоилантраниловой кислоты (26). Кипятят 0.56 г (2.5 ммоль) бензоксазина **19b**, 0.50 г (2.7 ммоль) дигидрохлорида **2a** и 0.75 г (5.4 ммоль) K_2CO_3 в 15 мл ДМФА в течение 1 ч. Осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают до одной трети объема и приливают к нему 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

3-(1-Имидазолил)пропиламид (27) и 3-(4-морфолил)пропиламид (28) N-бензоилантраниловой кислоты. Сплавляют в широкой пробирке в течение 1.5 ч при 150 °С (температура бани) эквимольные количества бензоксазина **19b** и амина **2b** или **2c** соответственно. Расплав охлаждают и перекристаллизовывают.

2-(3-Индолил)этиламид N-бензоилантраниловой кислоты (29). Кипятят 8 ч в 15 мл ледяной CH_3COOH по 2.5 ммоль бензоксазина **19b** и гидрохлорида **2f**. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, размешивают в водном растворе NaHCO_3 , вновь отфильтровывают и перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Aslanian, J. E. Brown, N.-Y. Shih, Mwangi Wa Mutahi, M. J. Green, S. She, M. Del Prado, R. West, J. Hey, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 2263 (1998).
2. R. Volin, M. Connolly, A. Afonso, J. A. Hey, H. She, M. A. Rivelli, S. M. Williams, R. E. West, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 2157 (1998).
3. H. Stark, X. Ligneau, J.-M. Arrang, J.-C. Schwarz, W. Schunack, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 2011 (1998).
4. M. Krause, X. Ligneau, H. Stark, M. Garbarg, J.-C. Schwarz, W. Schunack, *J. Med. Chem.*, **41**, 4147 (1998).
5. T. Goto, H. Sakashita, K. Murakami, M. Sugura, T. Kondo, Ch. Fukaya, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, No. 2, 305 (1997).
6. C. R. Ganellin, A. Fkyerat, B. Bang-Andersen, S. Athmani, W. Tertiuk, M. Garbarg, X. Ligncau, J.-C. Schwartz, *J. Med. Chem.*, **39**, 3806 (1996).
7. H. Stark, K. Purand, X. Ligneau, A. Rouleau, J.-M. Arrang, M. Garbarg, J.-C. Schwartz, W. Schunack, *J. Med. Chem.*, **39**, 1157 (1996).
8. H. Stark, K. Purand, A. Hüls, X. Ligneau, M. Garbarg, J.-C. Schwartz, W. Schunack, *J. Med. Chem.*, **39**, 1220 (1996).
9. R. Lipp, H. Stark, J.-M. Arrang, M. Garbarg, J.-C. Schwartz, W. Schunack, *Eur. J. Med. Chem.*, **30**, 219 (1995).
10. P. V. Plazzi, F. Bordi, M. Mori, C. Silva, G. Morini, A. Caretta, E. Barocelli, T. Vitali, *Eur. J. Med. Chem.*, **30**, 881 (1995).
11. N.-Y. Shih, A. T. Lupo, R. Aslanian, S. Orlando, J. J. Piwinski, M. J. Green, A. K. Ganguly, M. A. Clark, S. Tozzi, W. Kreutner, J. A. Hey, *J. Med. Chem.*, **38**, 1593 (1995).
12. Ch. Leschke, S. Elz, M. Garbarg, W. Schunack, *J. Med. Chem.*, **38**, 1287 (1995).
13. R. C. Vollinga, J. P. de Koning, F. P. Jansen, R. Leurs, W. M. Menge, H. Timmerman, *J. Med. Chem.*, **37**, 332 (1994).
14. H. Stark, R. Lipp, J. M. Arrang, M. Garbarg, J.-C. Schwartz, W. Schunack, *Eur. J. Med. Chem.*, **29**, 695 (1994).
15. R. C. Young, C. R. Ganellin, R. Griffiths, R. C. Mitchell, M. E. Parsons, D. Saunders, N. E. Sore, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 201 (1993).
16. H. Van der Goot, M. J. P. Schepers, G. J. Sterk, H. Timmerman, *Eur. J. Med. Chem.*, **27**, 511 (1992).
17. R. Lipp, J.-M. Arrang, M. Garbarg, P. Luger, J.-Ch. Schwartz, W. Schunack, *J. Med. Chem.*, **35**, 4434 (1992).
18. А. Я. Страков, М. В. Петрова, И. А. Стракова, *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, No. 4, 55 (1997).
19. А. Я. Страков, Н. Н. Тонких, М. В. Петрова, *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, No. 3-4, 46 (1995).
20. И. А. Стракова, И. Е. Булиня, М. В. Петрова, А. Я. Страков, *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, 470 (1993).
21. Т. Ф. Козловская, А. Я. Страков, М. В. Петрова, Э. Ю. Гудринице, А. Ю. Дмитриев, *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, 179 (1991).
22. А. Я. Страков, А. Ю. Дмитриев, Т. Ф. Козловская, И. А. Стракова, Н. Н. Тонких, М. В. Петрова, *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, 164 (1991).
23. А. Я. Страков, Н. Н. Тонких, Э. Л. Палитис, М. В. Петрова, Ф. М. Авотиньш, *XTC*, 840 (1999).
24. Н. Н. Тонких, М. В. Петрова, А. Ф. Мишнев, К. В. Рыжанова, Ф. М. Авотиньш, А. Я. Страков, *XTC*, 936 (2000).

Рижский технический университет
Рига LV-1658, Латвия
e-mail: marina@osi.lanet.lv

Поступило в редакцию 26.11.99