

Синтез производных юлолидина с помощью промотируемой SnCl_4 спироциклизации (1-алкилтетрагидрохинолин-8-ил)метилен-1*H*-имидазол-5(4*H*)-онов

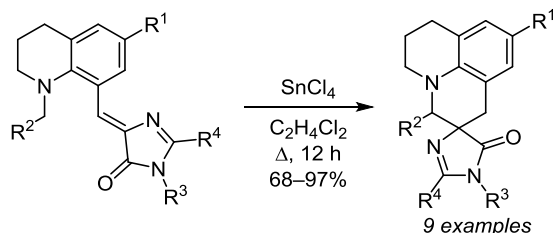
Василисса В. Широкова^{1,2}, Александр Ю. Смирнов¹, Эльвира Р. Зайцева^{1,2},
Надежда С. Балеева^{1,3}, Андрей А. Михайлов^{1*}, Михаил С. Баранов^{1,3*}

¹ Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,
ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, Россия
e-mail: mikhaylov_andrey@yahoo.com; baranovmikes@gmail.com

² Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,
Миусская пл., 9, Москва 125047, Россия

³ Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова,
ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия

Поступило 22.02.2022
Принято после доработки 14.03.2022



(1-Алкилтетрагидрохинолин-8-ил)метилен-1*H*-имидазол-5(4*H*)-оны под действием SnCl_4 претерпевают спироциклизацию посредством 1,5-гидридного сдвига с образованием спироциклических производных юлолидина с выходами 68–97%.

Ключевые слова: имидазол, тетрагидрохинолин, юлолидин, 1,5-гидридный сдвиг, спироциклические соединения.

Интенсивное развитие медицинской химии требует и разработки новых синтетических подходов. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению содержания sp^3 -гибридизованных атомов углерода в соединениях-кандидатах, что обеспечивает улучшенную биодоступность, растворимость и способность к связыванию с биологическими мишенями по сравнению с классическими объектами медицинской химии.¹ Особое внимание уделяется спироциклическим соединениям, которые имеют ограниченное число конфигурационных степеней свободы и фиксированное положение заместителей.^{2,3} Среди 14 зарегистрированных на настоящий момент лекарственных соединений спироциклического строения 2 соединения содержат фрагмент имидазол-4(5*H*)-она.³

Одним из направлений при разработке биологически активных соединений является введение отдельных фармакофорных групп в гетероциклические произ-

водные.⁴ Мы предполагаем, что юлолидин (2,3,6,7-тетрагидро-1*H*,5*H*-бензо[*ij*]хинолизин) – частично насыщенный сочлененный трициклический азотистый гетероцикл – может служить удобной платформой для дизайна биологически активных соединений. В частности, в патентной литературе описано несколько активных соединений такого рода (рис. 1).⁵

Ограниченность подходов к синтезу замещенных производных юлолидина является основной проблемой, сказывающейся на их применении.⁶ Реакция 1,5-гидридного сдвига – циклизации,⁷ снимает имею-

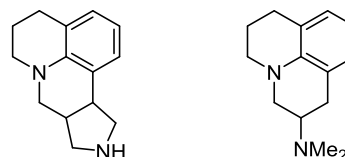


Рисунок 1. Структуры производных юлолидина.

щиеся ограничения и, как нам удалось продемонстрировать в предыдущей работе, может быть эффективно использована для синтеза производных юлолидина из 1,8-замещенных тетрагидрохинолинов.⁸

Таким образом, целью настоящей работы являлось получение спироциклических производных юлолидина, содержащих фармакофорную группу 1*H*-имидазол-4(5*H*)-она.

Схема 1

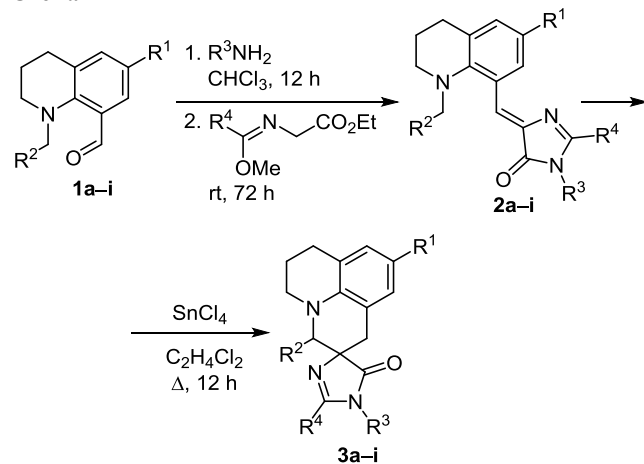


Таблица 1. Выходы арилиденимидазолонов **2a–i** и юлолидинов **3a–i**

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
1a	H	H	Me	Me	2a	77	3a	77
1b	Me	H	Me	Me	2b	91	3b	91
1c	Br	H	Me	Me	2c	86	3c	97
1d	OMe	H	Me	Me	2d	88	3d	85
1e	CN	H	Me	Me	2e	68	3e	68
1f	H	Ph	Me	Me	2f	69	3f	80**
1g	Br	H	Bu	Me	2g	62*	3g	86
1h	Br	H	Bn	Me	2h	55*	3h	82
1i	Br	H	Me	Et	2i	66*	3i	84

* Смесь *E*- и *Z*-изомеров.

** Смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 1:1.

На первом этапе работы были получены субстраты для спироциклизации – (тетрагидрохинолин-8-ил)-метиленденимидазолы **2a–i** (схема 1, табл. 1) в рамках стандартной схемы⁹ из ранее полученных тетрагидрохинолин-8-карбальдегидов **1a–i**.⁸

При подборе условий для спироциклизации модельного соединения **2c** мы наблюдали те же тенденции, что и для родственных арилиденимидазолонов:⁹ для успешного осуществления процесса необходимо использование эквимольных количеств промотора. Лучшие результаты были получены при применении TiCl₄, SnCl₄ и AlCl₃ (выходы 50–85%), но не Sc(OTf)₃ или TsOH (отсутствие конверсии соединения **2c**). Однако наблюдались и отличия: для достижения полной конверсии имидазола требовалось нагревание, а наилучший выход продукта был при использовании SnCl₄.

Найденные оптимальные условия были распространены на серию производных **2a–i**, содержащих различные заместители в ароматическом цикле, при атоме азота и в имидазольном фрагменте (схема 1, табл. 1). Во всех случаях были получены целевые продукты **3a–i** с хорошими выходами (68–97%). Лишь в случае наличия акцепторной цианогруппы (соединение **3e**) мы наблюдали снижение выхода, связанное с побочными процессами. В случае спироциклизации прохирального *N*-бензиларилиденимидазола **2f** наблюдалось образование смеси изомеров в соотношении 1:1, которые удалось разделить с помощью колоночной хроматографии.

Таким образом, нами было исследовано превращение (1-алкилтетрагидрохинолин-8-ил)метиленденимидазол-5(4*H*)-онов в спироциклические производные юлолидина. Использование SnCl₄ обеспечивает наилучшие условия для 1,5-гидридного сдвига – циклизации, применимые для широкого круга субстратов. Спиросочлененные гетероциклы такого рода получены впервые и представляют потенциальный интерес для медицинской химии.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборах Bruker Avance III (700 и 176 МГц соответственно) и Bruker Fourier 300 (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆ или CDCl₃, внутренний стандарт ТМС или сигнал растворителя (ДМСО-*d*₆: 2.50 м. д. для ядер ¹H и 39.5 м. д. для ядер ¹³C; CDCl₃: 7.25 м. д. для ядер ¹H и 77.2 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе AB Sciex TripleTOF 5600+, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены на приборе SMP 30 и не исправлены.

Реагенты фирмы Acros Organics применены без дополнительной очистки, для проведения реакции использованы свежеперегнанные растворители. Тетрагидрохинолин-8-карбальдегиды **1a–i** получены в соответствии с литературной методикой.⁹ Реакции с SnCl₄ проведены в атмосфере аргона с использованием стандартной техники Шлэнка.

Синтез имидазолонов 2a–i (общая методика). К раствору 2.0 ммоль замещенного тетрагидрохинолин-8-карбальдегида **1a–i** в 8.0 мл CHCl₃ добавляют 8.0 ммоль соответствующего амина и 1.0 г безводного Na₂SO₄. Реакционную смесь интенсивно перемешивают в течение 12 ч, после чего фильтруют. Фильтрат упаривают при пониженном давлении и к остатку добавляют 412 мг (2.6 ммоль) этил-2-[(1-метоксиэтилиден)амино]ацетата (или аналогичного пропионата). Реакционную смесь перемешивают в течение 72 ч, упаривают при пониженном давлении. Продукт выделяют методом колоночной хроматографии, элюент CHCl₃.

(Z)-2,3-Диметил-5-[(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метилен]-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (2a). Выход 415 мг (77%), желтый порошок, т. пл. 175–177°C. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.79–1.91 (2H, м, CH₂); 2.37 (3H, с, CH₃); 2.76

(2H, т, $J = 6.4$, CH₂); 2.86 (3H, с, CH₃); 3.13–3.22 (5H, м, CH₃, CH₂); 6.89 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 6.96–7.04 (1H, м, H Ar); 7.45 (1H, с, =CH); 8.28 (1H, д, $J = 7.7$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 15.6; 18.4; 26.5; 28.0; 47.1; 52.1; 120.6; 125.6; 126.4; 128.6; 130.9; 131.1; 136.8; 150.8; 160.9; 170.9. Найдено, m/z : 270.1608 [M+H]⁺. C₁₆H₂₀N₃O. Вычислено, m/z : 270.1601.

(Z)-2,3-Диметил-5-[(1,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метилен]-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (2b). Выход 515 мг (91%), желтый порошок, т. пл. 155–157°C. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.79–1.89 (2H, м, CH₂); 2.29 (3H, с, CH₃); 2.38 (3H, с, CH₃); 2.73 (2H, т, $J = 6.5$, CH₂); 2.81 (3H, с, CH₃); 3.11–3.16 (2H, м, CH₂); 3.20 (3H, с, CH₃); 6.84 (1H, с, H Ar); 7.47 (1H, с, =CH); 8.09 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 15.6; 18.0; 20.7; 26.5; 27.9; 47.2; 52.0; 125.9; 126.3; 128.5; 129.9; 131.1; 132.0; 136.8; 148.7; 160.8; 170.9. Найдено, m/z : 284.1763 [M+H]⁺. C₁₇H₂₂N₃O. Вычислено, m/z : 284.1757.

(Z)-5-[(6-Бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метилен]-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (2c). Выход 599 мг (86%), желтый порошок, т. пл. 198–200°C. Спектр ЯМР ¹H (700 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.79–1.87 (2H, м, CH₂); 2.38 (3H, с, CH₃); 2.73 (2H, т, $J = 6.4$, CH₂); 2.84 (3H, с, CH₃); 3.11–3.15 (2H, м, CH₂); 3.18 (3H, с, CH₃); 7.10 (1H, с, H Ar); 7.29 (1H, с, =CH); 8.42 (1H, д, $J = 1.3$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 15.4; 17.3; 26.3; 27.1; 46.4; 51.2; 112.3; 120.4; 127.2; 131.7; 132.1; 132.6; 138.0; 149.4; 164.4; 169.9. Найдено, m/z : 348.0711 [M+H]⁺. C₁₆H₁₉BrN₃O. Вычислено, m/z : 348.0706.

(Z)-2,3-Диметил-5-[(1-метил-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метилен]-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (2d). Выход 526 мг (88%), красный порошок, т. пл. 181–183°C. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 1.72–1.83 (2H, м, CH₂); 2.34 (3H, с, CH₃); 2.64 (3H, с, CH₃); 2.73 (2H, т, $J = 6.4$, CH₂); 3.04–3.11 (5H, м, CH₂, CH₃); 3.70 (3H, с, CH₃); 6.70 (1H, д, $J = 3.0$, H Ar); 7.21 (1H, с, =CH); 8.05 (1H, д, $J = 3.1$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 15.5; 16.1; 26.3; 27.3; 46.7; 51.1; 55.2; 115.5; 116.6; 121.4; 127.3; 130.3; 138.0; 144.2; 153.6; 163.7; 170.1. Найдено, m/z : 300.1709 [M+H]⁺. C₁₇H₂₂N₃O₂. Вычислено, m/z : 300.1707.

(Z)-8-[(1,2-Диметил-5-оксо-1,5-дигидро-4H-имидазол-4-ил)метилен]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-карбонитрил (2e). Выход 400 мг (68%), желтый порошок, т. пл. 207–209°C. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.90 (2H, д, кв, $J = 6.1$, $J = 5.8$, CH₂); 2.38 (3H, с, CH₃); 2.72 (2H, т, $J = 6.1$, CH₂); 3.03 (3H, с, CH₃); 3.19 (3H, с, CH₃); 3.20–3.29 (2H, м, CH₂); 7.10 (1H, с, =CH); 7.14 (1H, с, H Ar); 8.53 (1H, д, $J = 1.7$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 15.6; 20.4; 26.5; 28.1; 46.1; 52.5; 101.1; 119.9; 122.8; 124.5; 128.5; 132.1; 136.2; 137.2; 153.2; 162.3; 170.4. Найдено, m/z : 295.1558 [M+H]⁺. C₁₇H₁₉N₄O. Вычислено, m/z : 295.1553.

(Z)-5-[(1-Бензил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метилен]-2,3-диметил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (2f). Выход 476 мг (69%), желтый порошок, т. пл. 178–

180°C. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.74–1.87 (2H, м, CH₂); 2.36 (3H, с, CH₃); 2.79 (2H, т, $J = 6.6$, CH₂); 3.01–3.10 (2H, м, CH₂); 3.16 (3H, с, CH₃); 4.17 (2H, с, CH₂); 6.99 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.05–7.12 (1H, м, H Ar); 7.29 (1H, т, $J = 7.2$, H Ph); 7.39 (2H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.45–7.53 (2H, м, H Ph); 7.73 (1H, с, =CH); 8.30 (1H, д, $J = 6.9$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 15.6; 17.8; 26.5; 27.9; 46.9; 62.2; 121.4; 125.6; 126.6; 127.3; 128.4 (2C); 128.5 (2C); 129.5; 131.1 (2C); 137.5; 138.7; 150.1; 161.5; 170.5. Найдено, m/z : 346.1922 [M+H]⁺. C₂₂H₂₄N₃O. Вычислено, m/z : 346.1914.

5-[(6-Бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метилен]-3-бутил-2-метил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (2g), смесь *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 3.5:1. Выход 480 мг (62%), оранжевый порошок, т. пл. 134–136°C. Спектр ЯМР ¹H (700 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): *Z*-изомер: 0.91 (3H, т, $J = 7.4$, CH₃); 1.29 (2H, секстет, $J = 7.4$, CH₂); 1.50–1.56 (2H, м, CH₂); 1.75–1.81 (2H, м, CH₂); 2.38 (3H, с, CH₃); 2.72–2.75 (2H, м, CH₂); 2.76 (3H, с, CH₃); 3.08–3.14 (2H, м, CH₂); 3.56 (2H, т, $J = 7.4$, CH₂); 7.01 (1H, с, =CH); 7.20 (1H, д, $J = 2.3$, H Ar); 8.48 (1H, д, $J = 2.3$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: *Z*-изомер: 13.6; 15.5; 17.3; 19.5; 27.2; 30.7; 39.7; 46.4; 51.2; 112.3; 120.5; 127.2; 131.7; 132.1; 132.7; 137.7; 149.5; 164.0; 170.0. Найдено, m/z : 390.1180 [M+H]⁺. C₁₉H₂₅BrN₃O. Вычислено, m/z : 390.1176.

3-Бензил-5-[(6-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метилен]-2-метил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (2h), смесь *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 3.5:1. Выход 466 мг (55%), оранжевый порошок, т. пл. 97–99°C. Спектр ЯМР ¹H (700 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): *Z*-изомер: 1.76–1.81 (2H, м, CH₂); 2.28 (3H, с, CH₃); 2.72–2.75 (2H, м, CH₂); 2.79 (3H, с, CH₃); 3.11–3.14 (2H, м, CH₂); 4.83 (2H, с, CH₂); 7.09 (1H, с, =CH); 7.22 (1H, д, $J = 2.3$, H Ar); 7.25–7.27 (2H, м, H Ph); 7.31 (1H, т, $J = 7.4$, H Ph); 7.36–7.39 (2H, м, H Ph); 8.50 (1H, д, $J = 2.3$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: *Z*-изомер: 15.7; 17.4; 27.2; 43.1; 46.6; 51.2; 54.9; 112.3; 121.3; 127.0 (2C); 127.6; 128.8 (2C); 131.8; 132.2; 132.8; 136.7; 137.4; 149.6; 163.6; 169.9. Найдено, m/z : 424.1022 [M+H]⁺. C₂₂H₂₃BrN₃O. Вычислено, m/z : 424.1019.

5-[(6-Бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)метилен]-2-этил-3-метил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (2i), смесь *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 1.5:1. Выход 477 мг (66%), оранжевый порошок, т. пл. 121–123°C. Спектр ЯМР ¹H (700 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): *Z*-изомер: 1.25 (3H, т, $J = 7.3$, CH₃); 1.75–1.80 (2H, м, CH₂); 2.69 (2H, кв, $J = 7.3$, CH₂); 2.72–2.75 (2H, м, CH₂); 2.76 (3H, с, CH₃); 3.10 (3H, с, CH₃); 3.11 (2H, т, д, $J = 5.3$, $J = 2.6$, CH₂); 7.03 (1H, с, =CH); 7.21 (1H, д, $J = 2.5$, H Ar); 8.57 (1H, д, $J = 2.5$, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: *Z*-изомер: 9.1; 17.3; 21.4; 26.1; 27.1; 46.4; 51.2; 112.4; 120.5; 127.3; 131.7; 132.3; 132.6; 137.9; 149.4; 167.8; 170.2. Найдено, m/z : 362.0872 [M+H]⁺. C₁₇H₂₁BrN₃O. Вычислено, m/z : 362.0863.

Синтез юлолидинов 3a–i (общая методика). К раствору 1.0 ммоль арилиденимидазолон 2a–i в 5 мл

безводного $C_2H_4Cl_2$ в атмосфере аргона при перемешивании добавляют 260 мг (1.0 ммоль) свежеперегнанного $SnCl_4$. Реакционную смесь кипятят в течение 12 ч, после чего охлаждают до $20^\circ C$ и добавляют 50 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагируют $EtOAc$ (3×50 мл). Органическую фазу промывают насыщенным раствором $NaCl$, сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. На данном этапе полученный продукт имеет чистоту 90–98%. При необходимости продукт дополнительно очищают при помощи флеш-хроматографии, элюент $EtOAc$.

1,2-Диметил-6',7'-дигидро-1'H,3'H,5'H-спиро[имидазол-4,2'-пиридо[3,2,1-ij]хинолин]-5(1H)-он (3a). Выход 208 мг (77%), бежевый порошок, т. пл. $192\text{--}194^\circ C$. Спектр ЯМР 1H (700 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.83–1.90 (2H, м, 1'- CH_2); 2.14 (3H, с, CH_3); 2.39 (1H, д, $J = 15.7$, $J = 2.2$, 7'- CH_2); 2.64–2.74 (2H, м, 3'- CH_2); 2.83 (1H, д, $J = 11.6$, $J = 2.5$, 6'- CH_2); 2.88 (1H, д, $J = 15.6$, 7'- CH_2); 3.00 (3H, с, CH_3); 3.07–3.12 (1H, м, 5'- CH_2); 3.13–3.18 (1H, м, 5'- CH_2); 3.25 (1H, д, $J = 11.6$, 6'- CH_2); 6.39 (1H, т, $J = 7.3$, Н Ar); 6.69 (1H, д, $J = 7.2$, Н Ar); 6.73 (1H, д, $J = 7.2$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 15.2; 21.3; 26.3; 27.1; 35.0; 49.1; 54.5; 66.1; 115.0; 117.9; 120.5; 126.7; 126.7; 140.9; 160.8; 182.8. Найдено, m/z : 270.1605 $[M+H]^+$. $C_{16}H_{20}N_3O$. Вычислено, m/z : 270.1601.

1,2,9'-Триметил-6',7'-дигидро-1'H,3'H,5'H-спиро[имидазол-4,2'-пиридо[3,2,1-ij]хинолин]-5(1H)-он (3b). Выход 255 мг (91%), бежевый порошок, т. пл. $129\text{--}131^\circ C$. Спектр ЯМР 1H (700 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.82–1.89 (2H, м, 1'- CH_2); 2.09 (3H, с, CH_3); 2.14 (3H, с, CH_3); 2.35 (1H, д, $J = 15.8$, $J = 2.1$, 7'- CH_2); 2.60–2.71 (2H, м, 3'- CH_2); 2.79 (1H, д, $J = 11.5$, $J = 2.4$, 6'- CH_2); 2.85 (1H, д, $J = 15.6$, 7'- CH_2); 3.00 (3H, с, CH_3); 3.03–3.12 (2H, м, 5'- CH_2); 3.19 (1H, д, $J = 11.6$, 6'- CH_2); 6.51 (1H, с, Н Ar); 6.56 (1H, с, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 15.2; 20.0; 21.6; 26.3; 27.0; 34.9; 49.2; 54.6; 66.4; 118.1; 120.6; 123.5; 127.1; 127.3; 138.7; 160.6; 182.8. Найдено, m/z : 284.1763 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{22}N_3O$. Вычислено, m/z : 284.1757.

9'-Бром-1,2-диметил-6',7'-дигидро-1'H,3'H,5'H-спиро[имидазол-4,2'-пиридо[3,2,1-ij]хинолин]-5(1H)-он (3c). Выход 336 мг (97%), бежевое масло. Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.87–1.99 (1H, м, 7'- CH_2); 2.00–2.14 (1H, м, 7'- CH_2); 2.26 (3H, с, CH_3); 2.50 (1H, д, $J = 16.1$, $J = 2.0$, 6'- CH_2); 2.75 (2H, т, $J = 6.1$, 3'- CH_2); 2.88 (1H, д, $J = 11.7$, $J = 2.3$, 5'- CH_2); 3.07–3.15 (4H, м, CH_3 , 6'- CH_2); 3.18 (2H, т, $J = 5.7$, 3'- CH_2); 3.41 (1H, д, $J = 11.6$, 5'- CH_2); 6.89 (1H, с, Н Ar); 6.93 (1H, с, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 15.8; 21.4; 26.8; 27.4; 35.2; 49.8; 54.9; 66.8; 107.6; 119.7; 123.6; 129.3; 129.7; 139.9; 160.8; 183.1. Найдено, m/z : 348.0711 $[M+H]^+$. $C_{16}H_{19}BrN_3O$. Вычислено, m/z : 348.0706.

1,2-Диметил-9'-метокси-6',7'-дигидро-1'H,3'H,5'H-спиро[имидазол-4,2'-пиридо[3,2,1-ij]хинолин]-5(1H)-он (3d). Выход 254 мг (85%), красное масло. Спектр ЯМР 1H (700 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.84–1.89 (2H, м, 1'- CH_2); 2.14 (3H, с, CH_3); 2.38 (1H, д, $J = 16.1$, $J = 1.8$,

7'- CH_2); 2.64–2.73 (2H, м, 3'- CH_2); 2.77 (1H, д, $J = 11.4$, $J = 2.1$, 6'- CH_2); 2.88 (1H, д, $J = 16.0$, 7'- CH_2); 3.00 (3H, с, CH_3); 3.03 (2H, т, $J = 5.8$, 5'- CH_2); 3.13 (1H, д, $J = 11.4$, 6'- CH_2); 3.61 (3H, с, CH_3); 6.36 (1H, д, $J = 2.3$, Н Ar); 6.41 (1H, д, $J = 2.3$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 15.6; 22.1; 26.8; 27.7; 35.6; 49.8; 55.3; 55.7; 67.1; 112.8; 113.2; 120.0; 122.6; 136.0; 150.6; 161.2; 183.3. Найдено, m/z : 300.1712 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{22}N_3O_2$. Вычислено, m/z : 300.1707.

1,2-Диметил-5-оксо-1,5,6,7'-тетрагидро-1'H,3'H,5'H-спиро[имидазол-4,2'-пиридо[3,2,1-ij]хинолин]-9'-карбонитрил (3e). Выход 199 мг (68%), желтый порошок, т. пл. $206\text{--}208^\circ C$. Спектр ЯМР 1H (700 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.79–1.90 (2H, м, 1'- CH_2); 2.14 (3H, с, CH_3); 2.47 (1H, д, $J = 15.7$, $J = 2.4$, 7'- CH_2); 2.66–2.74 (2H, м, 3'- CH_2); 2.85 (1H, д, $J = 15.7$, 7'- CH_2); 2.96 (1H, д, $J = 12.4$, $J = 2.5$, 6'- CH_2); 3.01 (3H, с, CH_3); 3.20 (1H, д, $J = 11.9$, $J = 7.5$, $J = 4.2$, 5'- CH_2); 3.27–3.32 (2H, м, 5',6'- CH_2); 7.11 (1H, с, Н Ar); 7.13 (1H, с Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 15.2; 20.3; 26.4; 26.7; 34.5; 49.1; 54.2; 65.0; 94.3; 118.1; 120.6; 120.7; 130.1; 130.5; 144.3; 161.5; 182.1. Найдено, m/z : 295.1557 $[M+H]^+$. $C_{17}H_{19}N_4O$. Вычислено, m/z : 295.1553.

1,2-Диметил-3'-фенил-6',7'-дигидро-1'H,3'H,5'H-спиро[имидазол-4,2'-пиридо[3,2,1-ij]хинолин]-5(1H)-он (3f), смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 1:1.

Соединение цис-3f. Выход 135 мг (39%), бежевое масло. Спектр ЯМР 1H (700 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.65–1.72 (1H, м, 7'- CH_2); 1.81–1.89 (4H, м, CH_3 , 7'- CH_2); 2.48 (1H, д, $J = 15.4$, 6'- CH_2); 2.58 (3H, с, CH_3); 2.61–2.67 (1H, м, 5'- CH_2); 2.70–2.77 (2H, м, 1',5'- CH_2); 2.83–2.88 (1H, м, 1'- CH_2); 3.10 (1H, д, $J = 15.4$, 6'- CH_2); 4.39 (1H, с, 3'- CH); 6.49 (1H, т, $J = 7.4$, Н Ar); 6.74 (1H, д, $J = 7.4$, $J = 0.6$, Н Ar); 6.82 (1H, д, $J = 6.9$, Н Ar); 7.13 (2H, д, $J = 6.7$, $J = 2.9$, Н Ph); 7.21–7.28 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 14.6; 22.1; 25.8; 27.0; 34.5; 46.5; 66.5; 69.9; 115.9; 118.8; 122.3; 126.5; 126.8; 127.1 (2C); 127.7; 128.5 (2C); 136.8; 141.9; 160.7; 182.1. Найдено, m/z : 346.1918 $[M+H]^+$. $C_{22}H_{24}N_3O$. Вычислено, m/z : 346.1914.

Соединение транс-3f. Выход 142 мг (41%), бежевое масло. Спектр ЯМР 1H (700 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.71–1.77 (1H, м, 7'- CH_2); 1.77–1.83 (1H, м, 7'- CH_2); 2.07 (3H, с, CH_3); 2.50 (1H, м, перекрывается сигналом $DMCO$, 6'- CH_2); 2.68–2.74 (2H, м, 1'- CH_2); 2.84 (3H, с, CH_3); 2.87 (1H, д, $J = 16.0$, 6'- CH_2); 2.93–3.01 (2H, м, 5'- CH_2); 4.02 (1H, с, 3'- CH); 6.44 (1H, т, $J = 7.3$, Н Ar); 6.74 (1H, д, $J = 7.1$, Н Ar); 6.80 (1H, д, $J = 7.4$, Н Ar); 7.00–7.07 (2H, м, Н Ph); 7.21–7.26 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 15.1; 21.4; 26.2; 27.3; 32.0; 47.7; 66.8; 68.5; 114.7; 117.0; 120.0; 126.8; 127.1; 127.3; 127.4 (2C); 128.1 (2C); 138.6; 141.1; 160.6; 180.5. Найдено, m/z : 346.1916 $[M+H]^+$. $C_{22}H_{24}N_3O$. Вычислено, m/z : 346.1914.

9'-Бром-1-бутил-2-метил-6',7'-дигидро-1'H,3'H,5'H-спиро[имидазол-4,2'-пиридо[3,2,1-ij]хинолин]-5(1H)-он (3g). Выход 335 мг (86%), желтое масло. Спектр ЯМР 1H (700 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (3H, т, $J = 7.3$,

CH₃); 1.25–1.29 (2H, м, CH₂); 1.50 (2H, пентет, $J = 7.4$, CH₂); 1.82–1.87 (2H, м, 1'-CH₂); 2.17 (3H, с, CH₃); 2.40 (1H, д, д, $J = 16.0$, $J = 2.3$, 7'-CH₂); 2.65–2.72 (2H, м, 3'-CH₂); 2.83 (1H, д, д, $J = 11.9$, $J = 2.4$, 6'-CH₂); 2.87 (1H, д, $J = 15.8$, 7'-CH₂); 3.08–3.12 (1H, м, 5'-CH₂); 3.15–3.19 (1H, м, 5'-CH₂); 3.27 (1H, д, $J = 11.8$, 6'-CH₂); 3.45 (2H, т, $J = 7.2$, CH₂); 6.88 (1H, с, H Ar); 6.90 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 13.5; 15.2; 19.3; 20.9; 26.8; 30.6; 34.7; 39.4 (перекрывается сигналом ДМСО); 48.9; 54.3; 65.5; 105.4; 120.3; 122.9; 128.8 (2С); 140.0; 160.7; 182.7. Найдено, m/z : 390.1178 [M+H]⁺. C₁₉H₂₅BrN₃O. Вычислено, m/z : 390.1176.

1-Бензил-9'-бром-2-метил-6',7'-дигидро-1'H,3'H,5'H-спиро[имидазол-4,2'-пиридо[3,2,1-ij]хинолин]-5(1H)-он (3h). Выход 345 мг (82%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (700 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 1.82–1.88 (2H, м, 1'-CH₂); 2.04 (3H, с, CH₃); 2.50–2.54 (1H, м, 7'-CH₂); 2.65–2.73 (2H, м, 3'-CH₂); 2.91–2.98 (2H, м, 6',7'-CH₂); 3.11–3.16 (1H, м, 5'-CH₂); 3.16–3.22 (1H, м, 5'-CH₂); 3.35 (1H, д, $J = 11.8$, 6'-CH₂); 4.73 (2H, с, CH₂); 6.91 (2H, с, H Ar); 7.22 (2H, д, $J = 7.2$, H Ph); 7.31 (1H, т, $J = 7.3$, H Ph); 7.39 (2H, т, $J = 7.5$, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 15.4; 20.9; 26.8; 34.8; 39.5 (перекрывается сигналом ДМСО); 42.9; 48.9; 54.3; 65.8; 105.5; 120.2; 123.0; 126.6 (2С); 127.5; 128.8; 128.9 (2С); 136.8; 140.0; 160.5; 182.7. Найдено, m/z : 424.1022 [M+H]⁺. C₂₂H₂₃BrN₃O. Вычислено, m/z : 424.1019.

9'-Бром-1-метил-2-этил-6',7'-дигидро-1'H,3'H,5'H-спиро[имидазол-4,2'-пиридо[3,2,1-ij]хинолин]-5(1H)-он (3i). Выход 305 мг (84%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (700 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 1.09 (3H, т, $J = 7.3$, CH₃); 1.82–1.87 (2H, м, 1'-CH₂); 2.46 (1H, д, д, $J = 15.8$, $J = 1.9$, 7'-CH₂); 2.46–2.54 (2H, м, CH₂); 2.68–2.71 (2H, м, 3'-CH₂); 2.84 (1H, д, $J = 16.0$, 7'-CH₂); 2.88 (1H, д, д, $J = 11.9$, $J = 2.2$, 6'-CH₂); 3.00 (3H, с, CH₃); 3.09–3.12 (1H, м, 5'-CH₂); 3.13–3.17 (1H, м, 5'-CH₂); 3.22 (1H, д, $J = 11.8$, 6'-CH₂); 6.88 (1H, с, H Ar); 6.91 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 9.2; 20.9; 21.4; 26.2; 26.8; 34.6; 49.0; 54.3; 65.5; 105.6; 120.4; 123.1; 128.8 (2С); 140.2; 164.7; 182.7. Найдено, m/z : 362.0870 [M+H]⁺. C₁₇H₂₁BrN₃O. Вычислено, m/z : 362.0863.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 20-73-10195).

Список литературы

- (a) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752. (b) Lovering, F. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 515. (c) Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13291.
- (a) Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673. (b) Izmet'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Kravchenko, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 255. (c) Izmet'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Karnoukhova, V. A.; Kravchenko, A. N. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6905.
- Hiesinger, K.; Dar'in, D.; Proschak, E.; Krasavin, M. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 150.
- (a) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845. (b) Cabrele, C.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10109. (c) Zhang, T. Y. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2017**, *121*, 1. (d) Makhova, N. N.; Belen'kii, L. I.; Gazieva, G. A.; Dalinger, I. L.; Konstantinova, L. S.; Kuznetsov, V. V.; Kravchenko, A. N.; Krayushkin, M. M.; Rakitin, O. A.; Starosotnikov, A. M.; Fershtat, L. L.; Shevelev, S. A.; Shirinian, V. Z.; Yarovenko, V. N. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89*, 55.
- (a) Fevig, J. M.; Mitchell, I. S.; Lee, T.; Chen, W.; Cacciola, J. WO Patent 2002059124 A2. (b) Moon, M. W.; Heier, R. F.; Morris, J. K. US Patent 5436240.
- (a) Varejao, J. O. S.; Varejao, E. V. V.; Fernandes, S. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4273. (b) Wang, L.-R.; Chang, D.; Feng, Y.; He, Y.-M.; Deng, G.-J.; Fan, Q.-H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2251.
- (a) Mori, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, *95*, 296. (b) An, X.-D.; Xiao, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1364. (c) Wang, L.; Xiao, J. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 17. (d) Haibach, M. C.; Seidel, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5010. (e) Peng, B.; Maulide, N. *Chem.–Eur. J.* **2013**, *19*, 13274.
- Shirokova, V. V.; Ikonnikova, V. A.; Solyev, P. N.; Lushpa, V. A.; Korlyukov, A. A.; Volodin, A. D.; Baleeva, N. S.; Baranov, M. S.; Mikhaylov, A. A. *Synthesis* **2021**, 4689.
- Zaitseva, E. R.; Smirnov, A. Y.; Myasnyanko, I. N.; Mineev, K. S.; Sokolov, A. I.; Volkhina, T. N.; Mikhaylov, A. A.; Baleeva, N. S.; Baranov, M. S. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 1805.