

А. И. Маркосян, С. А. Габриелян, Ф. Г. Арсенян, Р. С. Сукасян

**СИНТЕЗ, АНТИМОНОАМИНОКСИДАЗНЫЕ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3Н-СПИРО[БЕНЗО[*h*]-ХИНАЗОЛИН-5,1'-ЦИКЛОГЕКСАН]-4(6Н)-ОНА**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения. Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26; E-mail: markosyan@netsys.am

Взаимодействием 4'-амино-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрила с хлорангидридами карбоновых кислот получены амиды, которые циклизованы в 2-замещённые 3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-оны. Изучено замещение бензохиназолинов алкоголятами, вторичными аминами и тиолятами. При этом 2-(3-хлорпропил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 10,11-дигидро-5Н-спиро[бензо[*h*]пирроло[2,1-*b*]хиназолин-6,1'-циклогексан]-7(9Н)-она, в то время как 2-хлорометил-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он образует продукты замещения. Изучено влияние синтезированных соединений на активность моноаминоксидазы мозга в опытах *in vitro*. Выявлено, что большинство соединений ингибирует дезаминирование 5-ОТ. Противоопухолевая активность соединений исследована на 2 моделях перевиваемых опухолей мышей — асцитной карциноме Эрлиха и саркоме 180. Некоторые из исследованных соединений угнетали рост опухолей на 50 – 56 %.

**Ключевые слова:** бензо[*h*]хиназолин; спиро; циклизация; дезаминирование 5-ОТ; противоопухолевая активность.

Работы по изучению химических и биологических свойств бензохиназолиновых соединений различного строения, проведённые нами ранее, показали их перспективность [1 – 6]. В продолжение исследований в области бензохиназолинов в настоящем сообщении мы приводим данные о синтезе и изучении противоопухолевых и антимоноаминоксидазных свойств новых производных 3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-онов. С этой целью 4'-амино-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрил (**I**) вводили во взаимодействие с хлорангидридами  $\gamma$ -хлорбутановой и *m*-толуиловой кислоты. Полученные амиды **II**, **III** в присутствии хлористого водорода циклизованы в 2-замещённые 3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-оны (**IV**, **V**). Взаимодействием 2-(3-хлорпропил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-она (**IV**) с едким кали получен 10,11-дигидро-5Н-спиро[бензо[*h*]пирроло[2,1-*b*]хиназолин-6,1'-циклогексан]-7(9Н)-он (**VI**). С целью синтеза 2-(3-аминопропил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-онов 2-(3-хлорпропил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (**IV**) введен в реакцию со вторичными аминами (пирролидин, пиперидин, морфолин), однако вопреки нашим ожиданиям, в результате реакции был получен пирроло[2,1-*b*]хиназолин (**VII**). В аналогичных условиях 2-хлорометил-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (**VI**) [7] при взаимодействии с нуклеофильными реагентами образует 2-алкоксиметил- (**VIII** – **X**), 2-аминометил-

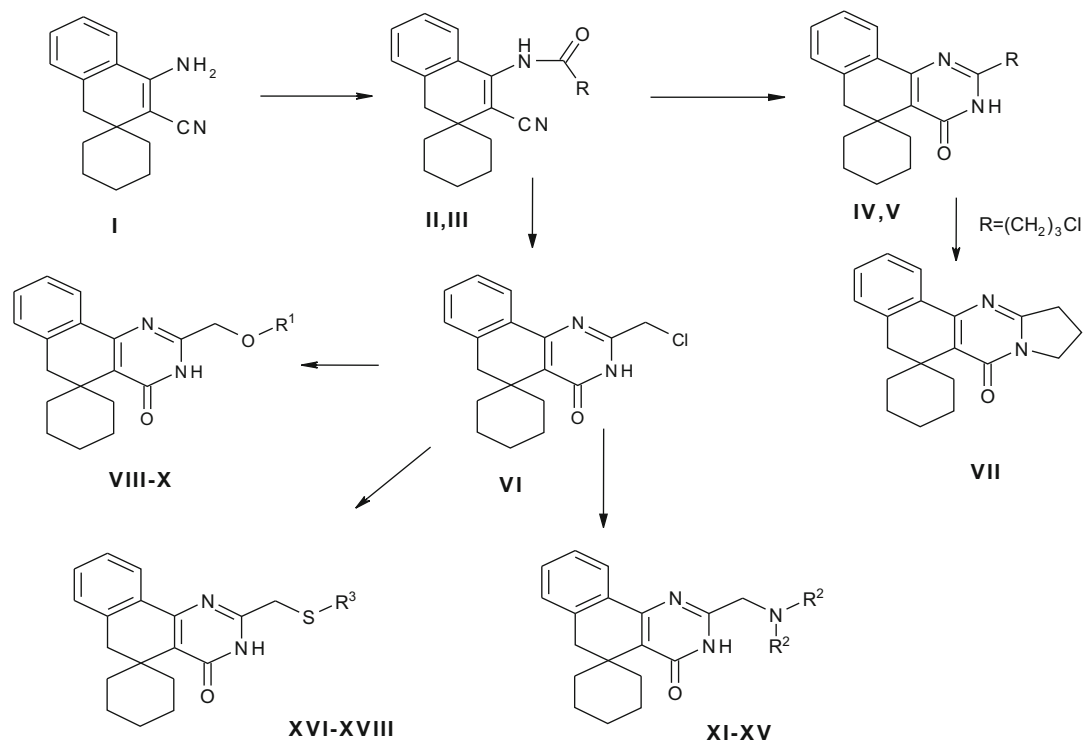
(**XI** – **XV**) и 2-сульфанилметил-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-оны (**XVI** – **XVIII**).

Изучены антимоноаминоксидазные и противоопухолевые свойства синтезированных соединений.

*Экспериментальная химическая часть*

ИК-спектры в вазелиновом масле сняты на приборе FT-IR NEXUS, спектры ЯМР <sup>1</sup>H — на спектрометре “Varian Mercury-300” (США), внутренний стандарт ТМС или ГМДС. Масс-спектры получены на спектрометре “MX-1321A” (СССР), с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник. ТСХ проводили на пластинках “Silufol<sup>®</sup>”, проявитель — пары йода.

**N-(3'-Циано-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-4'-ил)-3-метилбензамид (III)**. Смесь 7,14 г (0,03 моль) 4'-амино-1'Н-спиро[циклогексан-1,2'-нафталин]-3'-карбонитрила (**I**) [8], 4,64 г (0,03 моль) хлорангидрида *m*-толуиловой кислоты и 40 мл безводного бензола кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. После отгонки бензола остаток перекристаллизовывают из смеси этанол — вода (4:1). Получают 5,7 г (65 %) амида **III**, т. пл. 210 – 212° С, *R*<sub>f</sub> 0,63 (нонан — этилацетат, 1:1). ИК-спектр,  $\nu_{\max}$ , см<sup>-1</sup>: 1595 (C=Carom), 1635 (C=N); 1680 (C=O), 2200 (CN), 3150 – 3250 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1,33 (м, 1H, циклогексан), 1,48 – 1,77 (м, 9H, циклогексан), 2,46 (с, 3H, *m*-CH<sub>3</sub>), 3,02 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 7,17 – 7,40 (м, 6H, аром), 7,81 (м, 1H, *o*-CH), 7,84 (шс, 1H, *o*-CH), 10,07 (шс, 1H, NH).



II, IV: R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl; III, V: R=3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; VIII: R<sup>1</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; IX: R<sup>1</sup>=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; X: R<sup>1</sup>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; XI: R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>; XII: R<sup>2</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; XIII: R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; XIV: R<sup>2</sup>=C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; XV: R<sup>2</sup>=азепино; XVI: R<sup>3</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; XVII: R<sup>3</sup>=CH<sub>2</sub>COOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; XVIII: R<sup>3</sup>=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

**2-(3-Хлорпропил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (IV).** Смесь 23,8 г (0,1 моль) карбонитрила I, 15,5 г (0,11 моль) хлорангидрида 4-хлорбутановой кислоты и 100 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. После отгонки бензола получившееся соединение II без дополнительной очистки растворяют в 250 мл абсолютного этанола и переносят в четырёхгорлую реакционную колбу. Содержимое колбы при перемешивании нагревают до кипения и пропускают через реакционную смесь ток сухого хлористого водорода в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляют при комнатной температуре в течение 12 ч и затем добавляют 100 мл холодной воды. Выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из бутанола. Получают 24,0 г (70 %) хиназолина IV, т. пл. 182–183 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.; 1,27–1,41 (м, 3Н, циклогексан), 1,51–1,61 (м, 4Н, циклогексан), 1,72 (м, 1Н, циклогексан), 2,28 (тг, 2Н, J<sub>1</sub> 7,3 Гц, J<sub>2</sub> 6,6 Гц, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 2,59 (ддд, 2Н, J<sub>1</sub> 13,3 Гц, J<sub>2</sub> 10,2 Гц, J<sub>3</sub> 7,8 Гц, циклогексан), 2,72 (т, 2Н, J 7,3 Гц, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 2,96 (с, 2Н, 6-CH<sub>2</sub>), 3,70 (т, 2Н, J 6,6 Гц, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 7,12 (м, 1Н, 7-CH), 7,19–7,29 (м, 2Н, 8-CH, 9-CH), 8,03 (дд, 1Н, J<sub>1</sub> 6,8 Гц, J<sub>2</sub> 2,4 Гц, 10-CH), 12,13 (шс, 1Н, NH).

**2-(3-Метилфенил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-он (V).** Через 3,56 г (0,01 моль) амида III в 40 мл абсолютного этанола при перемешивании пропускают ток сухого хлористого водорода, постепенно поднимая температуру реакционной смеси до кипения (75–77 °С), и кипятят еще в течение 1 ч. Затем реакционную смесь оставляют при

комнатной температуре 12 ч и при перемешивании прибавляют 20 мл воды. Осадок фильтруют, несколько раз промывают водой (до нейтральной реакции по универсальной индикаторной бумаге) и перекристаллизовывают из бутанола. Получают 3,4 г (95 %) хиназолина V, т. пл. 265–266 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.; 1,33–1,45 (м, 3Н, циклогексан), 1,55–1,64 (м, 4Н, циклогексан), 1,75 (шд, 1Н, J 13,5 Гц, циклогексан), 2,46 (с, 3Н, *m*-CH<sub>3</sub>), 2,66 (м, 2Н, циклогексан), 3,02 (с, 2Н, 6-CH<sub>2</sub>), 7,17 (м, 1Н, 7-CH), 7,26–7,31 (м, 3Н, аром), 7,35 (т, 1Н, J 7,5 Гц, *m*-CH), 8,05 (дт, 1Н, J<sub>1</sub> 7,5 Гц, J<sub>2</sub> 1,7 Гц, *o*-CH), 8,09 (м, 1Н, *o*-CH), 8,22 (м, 1Н, 10-CH), 12,29 (шс, 1Н, NH). Масс-спектр, M<sup>+</sup> 356.

**10,11-Дигидро-5Н-спиро[бензо[*h*]пирроло[2,1-*b*]-хиназолин-6,1'-циклогексан]-7(9Н)-он (VII).** Смесь 3,4 г (0,01 моль) соединения IV, 0,6 г (0,011 моль) едкого кали и 50 мл абсолютного этанола кипятят в течение 2 ч. Охлаждают, прибавляют 20 мл воды. Осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,9 г (62 %) пирролохиназолина VII, т. пл. 324–325 °С, R<sub>f</sub> 0,42 (гептан — этилацетат, 1:1). ИК-спектр, ν<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>: 1595;1605 (C=Cаром), 1646 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.; 1,26–1,42 (м, 3Н, циклогексан), 1,47–1,61 (м, 4Н, циклогексан); 1,73 (м, 1Н, циклогексан), 2,24 (тг, 2Н, J<sub>1</sub> 8,0 Гц, J<sub>2</sub> 7,4 Гц, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,59 (ддд, 2Н, J<sub>1</sub> 13,3 Гц, J<sub>2</sub> 9,5 Гц, J<sub>3</sub> 7,3 Гц, циклогексан), 2,97 (с, 2Н, 8-CH<sub>2</sub>), 3,11 (т, 2Н, J 8,0 Гц, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,04 (т, 2Н, J 7,4 Гц, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7,12–7,29 (м, 3Н, 9-CH, 10-CH, 11-CH), 8,04 (дд, 1Н, J<sub>1</sub> 7,1 Гц, J<sub>2</sub> 2,2 Гц, 12-CH). Масс-спектр M<sup>+</sup> 306.

2-(Алкоксиметил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-оны (VIII – X), 2-аминометилзамещённые 3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-оны (XI – XV) и 2-сульфанилметилзамещённые 3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-оны (XVI – XVIII)

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	$R_f^*$	Брутто-формула	Масс-спектр, $M^+$
VIII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	43	159 – 161	0,84	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	324
IX	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	71	184 – 185	0,77	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	338
X	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	40	126 – 127	0,81	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	352
XI	CH <sub>3</sub>	80	197 – 198	0,28	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O	323
XII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	57	155 – 157	0,47	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O	351
XIII	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	26	178 – 179	0,44	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-
XIV	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	37	149 – 150	0,82	C <sub>26</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O	407
XV	азепино	90	197 – 198	0,67	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O	377
XVI	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	67	183 – 184	0,32	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	356
XVII	CH <sub>2</sub> COOEt	75	172 – 173	0,71	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	398
XVIII	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	62	128 – 130	0,79	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> OS	-

\* ТСХ в системе изооктан — этилацетат, 2:1.

2-(Алкоксиметил)-3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-оны (VIII – X). В 100 мл круглодонной колбе получают алкоголь натрия из 0,7 г (0,03 моль) натрия и 20 мл соответствующего спирта и к тёплому раствору добавляют 0,015 моль 2-хлорметилхиназолина VI [7]. Реакционную смесь

нагревают при температуре кипения в течение 20 ч. После охлаждения прибавляют 50 мл воды и подкисляют соляной кислотой до кислой реакции (универсальная индикаторная бумага). Выпавшие кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из соответствующего спирта (табл. 1 и 2).

ЯМР <sup>1</sup>H спектральные характеристики соединений VIII – XVIII

Соединение	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> ), δ, м.д.
VIII	1,26 (т, 3Н, J 7,0 Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,29 – 1,40 (м, 3Н, циклогексан), 1,52 – 1,61 (м, 4Н, циклогексан), 1,73 (м, 1Н, циклогексан), 2,60 (м, 2Н, циклогексан), 2,98 (с, 2Н, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,64 (к, 2Н, J 7,0 Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,31 (с, 2Н, OCH <sub>2</sub> ), 7,14 (м, 1Н, 7-CH), 7,20 – 7,30 (м, 2Н, 8-CH, 9-CH), 8,04 (м, 1Н, 10-CH), 11,77 (шс, 1Н, NH).
IX	1,23 (д, 6Н, J 6,1 Гц, OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 1,26 – 1,42 (м, 3Н, циклогексан), 1,52 – 1,61 (м, 4Н, циклогексан), 1,72 (м, 1Н, циклогексан), 2,60 (м, 2Н, циклогексан), 2,98 (с, 2Н, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,79 (сп, 1Н, J 6,1 Гц, OCH), 4,31 (с, 2Н, OCH <sub>2</sub> ), 7,14 (м, 1Н, 7-CH), 7,20 – 7,30 (м, 2Н, 8-CH, 9-CH), 8,04 (м, 1Н, 10-CH), 11,60 (шс, 1Н, NH).
X	0,95 (т, 3Н, J 7,3 Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,28 – 1,42 (м, 3Н, циклогексан), 1,43 (м, 2Н, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,52 – 1,62 (м, 4Н, циклогексан), 1,61 (м, 2Н, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1,73 (м, 1Н, циклогексан), 2,60 (м, 2Н, циклогексан), 2,98 (с, 2Н, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,58 (т, 2Н, J 6,4 Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 4,30 (с, 2Н, OCH <sub>2</sub> ), 7,13 (м, 1Н, 7-CH), 7,20 – 7,30 (м, 2Н, 8-CH, 9-CH), 8,04 (м, 1Н, 10-CH), 11,76 (шс, 1Н, NH).
XI	1,28 – 1,42 (м, 3Н, циклогексан), 1,52 – 1,61 (м, 4Н, циклогексан), 1,72 (м, 1Н, циклогексан), 2,36 [с, 6Н, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 2,60 (м, 2Н, циклогексан), 2,97 (с, 2Н, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,36 (с, 2Н, NCH <sub>2</sub> ), 7,13 (м, 1Н, 7-CH), 7,20 – 7,29 (м, 2Н, 8-CH, 9-CH), 8,05 (м, 1Н, 10-CH), 11,50 (шс, 1Н, NH).
XII	1,09 [т, 6Н, J 7, 1 Гц, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 1,29 – 1,42 (м, 3Н, циклогексан), 1,52 – 1,61 (м, 4Н, циклогексан), 1,72 (м, 1Н, циклогексан), 2,59 (м, 2Н, циклогексан), 2,69 (кв, 4Н, J 7,1 Гц, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 2,98 (с, 2Н, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,52 (с, 2Н, NCH <sub>2</sub> ), 7,14 (м, 1Н, 7-CH), 7,20 – 7,29 (м, 2Н, 8-CH, 9-CH), 8,02 (дд, 1Н, J <sub>1</sub> 7,0 Гц, J <sub>2</sub> 2,1 Гц, 10-CH), 11,05 (шс, 1Н, NH).
XIII	1,29 – 1,42 (м, 3Н, циклогексан), 1,52 – 1,61 (м, 4Н, циклогексан), 1,73 (м, 1Н, циклогексан), 2,61 (м, 2Н, циклогексан), 2,65 м [4Н, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> ], 2,98 (с, 2Н, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,51 м [4Н, N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> ], 3,66 (с, 2Н, NCH <sub>2</sub> ), 4,41 (шс, 2Н, OH), 7,14 (м, 1Н, 7-CH), 7,20 – 7,30 (м, 2Н, 8-CH, 9-CH), 8,02 (дд, 1Н, J <sub>1</sub> 7,0 Гц, J <sub>2</sub> 2,1 Гц, 10-CH), 11,61 (шс, 1Н, NH).
XIV	0,92 [т, 6Н, J 7,2 Гц, (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 1,28 – 1,42 (м, 3Н, циклогексан), 1,34 [м, 4Н, (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 1,48 [м, 4Н, (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ], 1,51 – 1,61 (м, 4Н, циклогексан), 1,72 (м, 1Н, циклогексан), 2,59 (м, 2Н, циклогексан), 2,59 [т, 4Н, J 7, 2 Гц, (NCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 2,98 (с, 2Н, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,52 (с, 2Н, 2-NCH <sub>2</sub> ), 7,13 (м, 1Н, 7-CH), 7,19 – 7,29 (м, 2Н, 8-CH, 9-CH), 8,02 (м, 1Н, 10-CH), 11,05 (шс, 1Н, NH).
XV	1,29 – 1,43 (м, 3Н, циклогексан), 1,52 – 1,76 (м, 13Н, циклогексан, азепин), 2,61 (ддд, 2Н, J <sub>1</sub> 13,3 Гц, J <sub>2</sub> 9,8 Гц, J <sub>3</sub> 7,4 Гц, циклогексан), 2,80 [м, 4Н, (NCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ], 2,98 (с, 2Н, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,58 (с, 2Н, NCH <sub>2</sub> ), 7,13 (м, 1Н, 7-CH), 7,20 – 7,29 (м, 2Н, 8-CH, 9-CH), 8,04 (м, 1Н, 10-CH), 11,21 (шс, 1Н, NH).
XVI	1,28 – 1,41 (м, 3Н, циклогексан), 1,51 – 1,61 (м, 4Н, циклогексан), 1,73 (м, 1Н, циклогексан), 2,59 (м, 2Н, циклогексан), 2,76 (т, 2Н, J 6,5 Гц, SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH), 2,97 (с, 2Н, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,57 (с, 2Н, SCH <sub>2</sub> ), 3,65 (т, 2Н, J 6,5 Гц, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH), 4,57 (шс, 1Н, OH), 7,13 (м, 1Н, 7-CH), 7,21 – 7,30 (м, 2Н, 8-CH, 9-CH), 8,04 (м, 1Н, 10-CH), 12,15 (шс, 1Н, NH).
XVII	1,23 (т, 3Н, J 7,1 Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,28 – 1,41 (м, 3Н, циклогексан), 1,51 – 1,61 (м, 4Н, циклогексан), 1,73 (м, 1Н, циклогексан), 2,59 (м, 2Н, циклогексан), 2,97 (с, 2Н, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,47 (с, 2Н, SCH <sub>2</sub> ), 3,63 (с, 2Н, SCH <sub>2</sub> ), 4,08 (кв, 2Н, J 7,1 Гц, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 7,13 (м, 1Н, 7-CH), 7,21 – 7,30 (м, 2Н, 8-CH, 9-CH), 8,02 (м, 1Н, 10-CH), 12,21 (шс, 1Н, NH).
XVIII	1,29 – 1,42 (м, 3Н, циклогексан), 1,52 – 1,62 (м, 4Н, циклогексан), 1,73 (м, 1Н, циклогексан), 2,60 (м, 2Н, циклогексан), 2,99 (с, 2Н, 6-CH <sub>2</sub> ), 3,42 (с, 2Н, SCH <sub>2</sub> ), 3,61 (с, 2Н, SCH <sub>2</sub> ), 7,14 – 7,32 (м, 6Н, аром), 7,38 (м, 2Н, о-CH), 8,08 (м, 1Н, 10-CH), 12,15 (шс, 1Н, NH).

Таблица 3  
Влияние исследованных соединений на активность MAO мозга *in vitro*

Соединение	Ингибирование MAO, %	<i>p</i>
III	0	-
IV	42 ± 3	< 0,05
V	0	-
VII	0	-
VIII	61 ± 2	< 0,05
IX	19 ± 4	> 0,05
X	29 ± 6	> 0,05
XI	45 ± 3	< 0,05
XII	0	-
XIII	41 ± 4	< 0,05
XIV	0	-
XV	24 ± 5	> 0,05
XVI	28 ± 7	> 0,05
XVII	24 ± 4	> 0,05
XVIII	50 ± 2	< 0,05

Примечание: Концентрация соединений 5 мкмоль пробы. За 100 % принята интенсивность дезаминирования 5-ОТ в контрольных пробах. Приведены средние значения и стандартные ошибки 3 опытов.

**2-Аминометилзамещённые 3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-оны (XI – XV).** Смесь 0,01 моль хлорметилхиназолина VI, 4 – 5 мл вторичного амина и 20 мл этанола кипятят с обратным холодильником 7 ч. После отгонки избытка амина и растворителя остаток промывают водой и перекристаллизовывают из бутанола (табл. 1 и 2).

**2-Сульфанилметилзамещённые 3Н-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан]-4(6Н)-оны (XVI – XVIII).** В 100 мл круглодонной колбе получают метилат натрия из 0,35 г (0,015 моль) натрия и 20 мл метанола, затем к тёплому раствору добавляют 0,015 моль меркаптана и 0,015 моль 2-хлорометилхиназолина VI. Реакционную смесь кипятят в течение 15 ч, охлаждают и прибавляют 20 мл воды. Выпавшие кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из 70 % метанола (табл. 1 и 2).

#### Экспериментальная биологическая часть

В опытах *in vitro* исследовали влияние соединений III – V и VII – XVIII в концентрации 5 мкмоль/мл на активность моноаминоксидазы (MAO) мозга крыс [9]. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ).

На моделях перевиваемых опухолей мышей — саркоме 180 и асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ), изучали противоопухолевую активность соединений III, IV, V, VII, X, XI и XVI, согласно [10, 11]. Для определения терапевтических доз в острых опытах установлены максимально переносимы дозы (МПД) веществ при их внутрибрюшинном введении [10]. Соединения испытывали в виде взвеси в 1 % растворе крахмального клейстера. В химиотерапевтических опытах спустя 24 или 48 ч после перевивки опухолей вещества вводили животным внутрибрюшинно ежедневно в течение 6 дней в дозах 1/2 от МПД. Контрольные животные в те же сроки эксперимента получали эквивалент-

ный объем растворителя. Через 24 ч после последней инъекции животных забивали, определяли терапевтический эффект по проценту торможения накопления асцита (АКЭ) или по проценту угнетения роста опухоли (саркома 180) по отношению к контролю согласно общеизвестной формуле [11]. Всего использовали 154 белых беспородных мышей обоего пола с исходной массой 20 – 24 г. Статистическую обработку результатов проводили методом Стьюдента-Фишера.

Установлено, что большинство соединений заметно угнетает дезаминирование 5-ОТ (табл. 3). Это действие наиболее выражено у 3-хлорпропил- (IV), 2-этоксиметил- (VIII), 2-диметиламинометил- (XI), 2-ди(2-гидроксиэтил)аминометил- (XIII), 2-бензилсульфанилметил- (XVIII) замещённых аналогов (41 – 61 %, *p* < 0,05) и в меньшей степени в случае производных с 2-изопропоксиметил- (IX), 2-бутоксиметил- (X), 2-азепинометил- (XV), 2-оксиэтилсульфанил- (XVI) и 2-этоксикарбонилсульфанилметил- (XVII) радикалами в структуре (19 – 29 %, *p* > 0,05). В аналогичных условиях амид (III), 2-*m*-толиламид- (V), пирроло[2,1-*b*]хиназолин (VII), 2-диэтиламинометил- (XII) и 2-дибутиламинометилзамещённые (XIV) аналоги оказались неэффективными.

Результаты химиотерапевтических опытов показали, что 2-*m*-толиламид- (V), 2-бутоксиметил- (X), 2-диметиламинометил- (XI) и 2-гидроксиэтилсульфанил- (XVI) замещённые аналоги в дозах 125 – 200 мг/кг проявляют умеренную противоопухолевую активность в отношении АКЭ (угнетение накопления асцита на 50 – 56 %, *p* < 0,05). Вместе с тем, указанные соединения вызывают лишь слабое торможение роста саркомы 180 (30 – 41 %, *p* ≤ 0,05). Остальные производные не оказывают достоверного противоопухолевого действия в отношении использованных опухолей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Маркосян, С. В. Диланян, Р. А. Куроян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **29**(4), 32 – 34 (1995); *Pharm. Chem. J.*, **29**(4), 259 – 269 (1995).
2. I. Sovadinova, L. Blaha, J. Janošek, K. Hilcherova, et al., *Environmental. Toxicol. Chem.*, **25**(5), 1291 – 1297 (2008).
3. B. Van Treist, G. J. Peters, *Oncology*, **57**(3), 179 – 194 (1999).
4. M. Hanlon, R. Ferone, *Cancer Res.*, **56**(14), 3301 – 3306 (1996).
5. А. И. Маркосян, С. А. Погосян, М. С. Сафарян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **41**(4), 16 – 18 (2006); *Pharm. Chem. J.*, **41**(4), 193 – 196 (2007).
6. А. И. Маркосян, С. А. Габриелян, Г. А. Паносян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **42**(2), 6 – 9 (2008).
7. А. И. Маркосян, М. Г. Оганисян, Р. А. Куроян, *Химия гетероцикл. соедин.*, № 5, 658 – 661 (1992).
8. Р. А. Куроян, А. И. Маркосян, А. Ш. Оганисян, М. Г. Оганисян, *Арм. хим. ж.*, **42**(8), 527 (1989).
9. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медгиз, Москва (1971).
10. З. П. Софьяна, А. Б. Сыркин, А. Голдин и др., *Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США*, Медицина, Москва (1980).
11. Р. Р. Сафразбекян, Р. С. Сукасян, *Вопр. мед. химии*, **16**, 623 – 628 (1970).

Поступила 04.04.13

# SYNTHESIS, ANTI-(MONOAMINE OXIDASE) AND ANTINEOPLASTIC PROPERTIES OF NEW DERIVATIVES OF 3H-SPIRO[BENZO[h]-QUINAZOLINE-5,1'-CYCLOHEXAN]-4(6h)-ONE

A. I. Markosyan\*, S. A. Gabrielyan, F. G. Arsenyan, and R. S. Sukasyan

Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, 375014 Armenia

\* e-mail: markosyan@netsys.am

The interaction of 4'-amino-1'H-spiro[cyclohexane-1, 2'-naphthalene]-3'-carbonitrile with chloroanhydrides of carboxylic acids was used to obtain intermediate amides, which were cyclized into 2-substituted 3H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cyclohexan]-4(6H)-ones. The substitution of benzo[h]quinazolines with alcoholates, secondary amines and thiolates has been investigated. 2-(3-Chloropropyl)-3H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cyclohexan]-4(6H)-one is subject to intramolecular cyclization with the formation 10,11-dihydro-5H-spiro[benzo[h]pyrrolo[2,1-b]quinazoline-6,1'-cyclohexan]-7(9H)-one, while 2-(chloromethyl)-3H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cyclohexan]-4(6H)-one forms products of substitution. The influence of the synthesized compounds on the activity of monoaminooxidase in brain has been studied *in vitro*. It is established that most of the synthesized compounds inhibit desamination of 5-HT. Antineoplastic activity of compounds has been investigated on two models of transferred tumors of mice, Ehrlich ascetic carcinoma and sarcoma 180. Some of the investigated compounds suppressed tumour growth by 50 – 56%.

**Keywords:** benzo[h]quinazoline; spiro; cyclization; 5-HT desamination; antitumor activity