

© Коллектив авторов, 2010

А. И. Маркосян, С. В. Диланян, Ф. Г. Арсенян, Р. С. Сукасян,
И. С. Саркисян, Б. Т. Гарибджанян

СИНТЕЗ, ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ И АНТИМОНОАМИНОКСИДАЗНЫЕ СВОЙСТВА 2,4,4-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ ТРИАЗОЛБЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИНОВ

Институт тонкой органической химии НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, Армения

Взаимодействием 1-амино-3-метил-3-этил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила (I) с хлорангидридом пропановой кислоты синтезирован соответствующий амидонитрил II, который в дальнейшем циклизован в 2,5-диэтил-5-метил-4-оксо-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-он (III). Взаимодействием аминонитрила I с триэтилортоформиатом и гидразидами карбоновых кислот получены 2-замещённые 4-метил-4-этил-4,5-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолины (IV – XVIII). Изучены противоопухолевые и антимоноаминоксидазные свойства синтезированных соединений.

Ключевые слова: бензо[*h*]хиназолин, циклизация, противоопухолевая, антимоноаминоксидазная, активность

Производные бензохиназолина проявляют психотропные и противоопухолевые свойства [1 – 6]. Ранее нами проведены исследования в области синтеза и изучения биологических свойств бензо[*h*]хиназолинов различного строения [6 – 12]. В продолжение исследования в этом ряду соединений в настоящем сообщении приводятся данные о превращениях 1-амино-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила (I). Взаимодействие аминонитрила I с хлорангидридом пропановой кислоты привело к получению N-(2-циано-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталина-3-ил)пропанамида (II). При пропуске тока сухого хлористого водорода через горячий спиртовой раствор амида II, последний циклизуется в 2,5-диэтил-5-метил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(1H)-он (III).

Реакция аминонитрила с ортомуравьиным эфиром и последующее взаимодействие промежуточно образующегося продукта (3-метил-3-этил-1-этоксиметиленимино-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила) с гидразидами ароматических и алкилароматических карбоновых кислот приводит к получению 2-замещённых 4-метил-4-этил-4,5-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолинов (IV – XVIII).

Изучены антимоноаминоксидазные и противоопухолевые свойства синтезированных соединений.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры в вазелиновом масле сняты на приборе “UR-20” и FT-IR NEXUS, спектры ПМР — на спектрометре “Varian Mercury-300” (США), внутренний стандарт ТМС или ГМДС. Масс-спектры получены на спектро-

Таблица 1
Выходы и физико-химические константы 2-замещённых 4-метил-4-этил-4,5-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолинов (IV – XVIII)

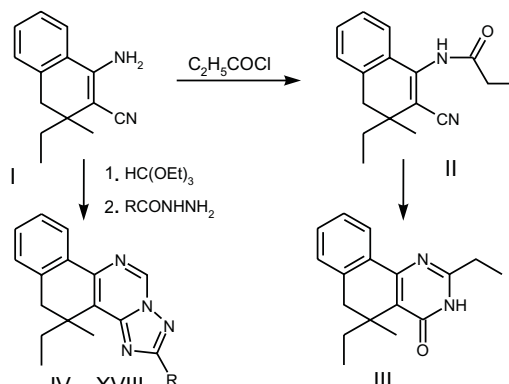
Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	R_f^*	Брутто-формула	Масс-спектр M^+
IV	4-пиридил	58	177 – 179	0,50	$C_{21}H_{19}N_5$	341
V	C_6H_5	53	121 – 122	0,82	$C_{22}H_{20}N_4$	340
VI	2-Br- C_6H_4	27	142 – 144	0,71	$C_{22}H_{19}BrN_4$	–
VII	4-Br- C_6H_4	50	206 – 208	0,82	$C_{22}H_{19}BrN_4$	418; 420
VIII	$C_6H_5CH_2$	58	177 – 179	0,80	$C_{23}H_{22}N_4$	354
IX	2-Cl- $C_6H_4OCH_2$	61	155 – 157	0,70	$C_{23}H_{21}ClN_4O$	404; 406
X	4-Cl- $C_6H_4OCH_2$	60	178 – 180	0,62	$C_{22}H_{19}ClN_4$	–
XI	4- $C_2H_5O-C_6H_4$	40	147 – 149	0,85	$C_{24}H_{24}N_4O$	384
XII	2- $CH_3-C_6H_4OCH_2$	38	145 – 147	0,51	$C_{24}H_{24}N_4O$	–
XIII	3- $CH_3-C_6H_4OCH_2$	48	124 – 125	0,81	$C_{24}H_{24}N_4O$	384
XIV	4- $CH_3-C_6H_4OCH_2$	68	122 – 123	0,80	$C_{24}H_{24}N_4O$	–
XV	4- $C_3H_7O-C_6H_4$	46	154 – 155	0,79	$C_{25}H_{26}N_4O$	398
XVI	4- <i>изо</i> - $C_3H_7O-C_6H_4$	63	148 – 150	0,81	$C_{25}H_{26}N_4O$	398
XVII	4- $C_4H_9O-C_6H_4$	42	135 – 137	0,80	$C_{26}H_{28}N_4O$	–
XVIII	2-нафтил- OCH_2	58	164 – 165	0,71	$C_{27}H_{24}N_4O$	420

* ТСХ в системе этилацетат — гептан, 1:1.

метре “МХ-1321А” (СССР), с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник. ТСХ проведение на пластинках “Silufol UV-254”, проявитель – пары йода.

N-(2-Циано-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-1-ил)пропанамид (II). Смесь 12,6 г (0,06 моль) аминонитрила I, 5,7 г (0,06 моль) хлорангидрида пропановой кислоты и 90 мл абсолютного бензола кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол – вода (2:1). Получают 9,3 г (58 %) амида II, т. пл. 120 °С. R_f 0,68 (этилацетат – гептан, 2:1). ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 1610 ($\text{C}=\text{C}_{\text{аром}}$), 1665 ($\text{C}=\text{O}$), 2197 (CN), 3207 (NH). ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0,92 (т, 3H, J 7,5 Гц, CH_2CH_3), 1,19 (т, 3H, J 7,6 Гц, $\text{COCCH}_2\text{CH}_3$), 1,23 (с, 3H, CH_3), 1,43 и 1,57 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,5 Гц, CH_2CH_3), 2,39 (к, 2H, J 7,6 Гц, $\text{COCCH}_2\text{CH}_3$), 2,80 и 2,84 (д, 2H, J 15,7 Гц, 4- CH_2), 7,13 – 7,30 (м, 4H, аром), 9,56 (шс, 1H, NH).

2,5-Диэтил-5-метил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-он (III). В реакционную колбу, снабженную механической мешалкой, термометром, обратным холодиль-



IV: R = 4-пиридил; V: R = C_6H_5 ; VI: R = 2-Br- C_6H_4 ; VII: R = 4-Br- C_6H_4 ;
VIII: R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$; IX: R = 2-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$; X: R = 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$;
XI: R = 4- $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$; XII: R = 2- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$;
XIII: R = 3- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$; XIV: R = 4- $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2$;
XV: R = 4- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$; XVI: R = 4-*изо*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$;
XVII: R = 4- $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4$; XVIII: R = 2-нафтил- OCH_2

ником и трубкой для подачи газа помещают 6,5 г (0,024 моль) амида II и 40 мл абс. этанола. При перемешивании реакционную смесь нагревают до 70 °С и про-

Таблица 2

Данные ПМР спектров замещенных дигидробензо[h]триазоло[2,3-с]хиназолинов IV – XVIII

Соединение	ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.
IV	0,87 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,69 (с, 3H, CH_3), 1,85 и 2,15 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,90 и 3,09 (д, 1H, J 15,8 Гц, 5- CH_2), 7,23 (м, 1H, 6-CH), 7,31 – 7,37 (м, 2H, 7-CH и 8-CH), 8,14 (д, 2H, J 6,0 Гц, β -CH пиридин), 8,25 (м, 1H, 9-CH), 8,72 (д, 2H, J 6,0 Гц, α -CH пиридин), 9,54 (с, 1H, 11-CH)
V	0,88 т (3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,71 (с, 3H, CH_3), 1,86 и 2,18 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,89 и 3,08 (д, 2H, J 15,8 Гц, 5- CH_2), 7,22 (м, 1H, 6-CH), 7,29 – 7,36 (м, 2H, 7-CH и 8-CH), 7,46 – 7,51 (м, 3H, <i>м</i> -CH, <i>п</i> -CH), 8,22 – 8,31 (м, 3H, 9-CH, <i>о</i> -CH), 9,45 (с, 1H, 11-CH)
VI	0,88 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,67 (с, 3H, CH_3), 1,83 и 2,19 (дк, 2H, J_1 13,8 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,88 и 3,10 (д, 2H, J 15,7 Гц, 5- CH_2), 7,22 (м, 1H, 6-CH), 7,30 – 7,36 (м, 2H, 7-CH, 8-CH), 7,37 (тд, 1H, J_1 7,6 Гц, J_2 2,0 Гц, <i>п</i> -CH), 7,48 (тд, 1H, J_1 7,6 Гц, J_2 1,2 Гц, <i>м</i> -CH), 7,76 (дд, 1H, J_1 8,0 Гц, J_2 1,2 Гц, <i>м</i> -CH), 8,00 (дд, 1H, J_1 7,7 Гц, J_2 2,0 Гц, <i>о</i> -CH), 8,25 (м, 1H, 9-CH), 9,53 (с, 1H, 11-CH)
VII	0,87 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,69 (с, 3H, CH_3), 1,84 и 2,15 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,88 и 3,08 (д, 2H, J 15,8 Гц, 5- CH_2), 7,22 (м, 1H, 6-CH), 7,30 – 7,36 (м, 2H, 7-CH, 8-CH), 7,64 (д, 2H, J 8,5 Гц, <i>м</i> -CH), 8,20 (д, 2H, J 8,5 Гц, <i>о</i> -CH), 8,24 (м, 1H, 11-CH), 9,46 (с, 1H, 11-CH)
VIII	0,82 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,60 (с, 3H, CH_3), 1,78 и 2,10 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,82 и 3,04 (д, 2H, J 15,8 Гц, 5- CH_2), 4,20 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7,14 – 7,39 (м, 8H, аром), 8,20 (м, 1H, 9-CH), 9,35 (с, 1H, 11-CH)
IX	0,82 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,62 (с, 3H, CH_3), 1,80 и 2,10 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,85 и 3,06 (д, 2H, J 15,8 Гц, 5- CH_2), 5,41 (с, 2H, OCH_2), 6,91 (тд, 1H, J_1 7,5 Гц, J_2 1,7 Гц, <i>п</i> -CH), 7,178 – 7,27 (м, 3H, аром), 7,29 – 7,35 (м, 3H, аром), 8,23 (м, 1H, 9-CH), 9,49 (с, 1H, 11-CH)
X	0,82 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,61 (с, 3H, CH_3), 1,80 и 2,08 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,86 и 3,06 (д, 2H, J 15,9 Гц, 5- CH_2), 5,31 (с, 2H, OCH_2), 7,04 (м, 2H, <i>о</i> -CH), 7,19 – 7,25 (м, 3H, аром), 7,32 (м, 2H, аром), 8,22 (м, 1H, 9-CH), 9,48 (с, 1H, 2-CH)
XI	0,87 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,46 (т, 3H, J 6,9 Гц, OCH_2CH_3), 1,69 (с, 3H, CH_3), 1,85 и 2,16 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,87 и 3,07 (д, 2H, J 15,8 Гц, 5- CH_2), 4,11 (к, 2H, J 6,9 Гц, OCH_2CH_3), 6,96 (д, 2H, J 8,8 Гц, <i>м</i> -CH), 7,21 (м, 1H, 6-CH), 7,27 – 7,34 (м, 2H, 7-CH, 8-CH), 8,18 (д, 2H, J 8,8 Гц, <i>о</i> -CH), 8,23 (м, 1H, 9-CH), 9,40 (с, 1H, 11-CH)
XII	0,82 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,62 (с, 3H, CH_3), 1,80 и 2,11 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,26 (с, 3H, <i>о</i> - CH_3), 2,86 и 3,06 (д, 2H, J 15,8 Гц, 5- CH_2), 5,32 (с, 2H, OCH_2), 6,80 (тд, 1H, J_1 7,1 Гц, J_2 1,7 Гц, <i>м</i> -CH), 7,01 – 7,11 (м, 3H, <i>о</i> -CH, <i>м</i> -CH, <i>п</i> -CH), 7,21 (м, 1H, 6-CH), 7,29 – 7,35 (м, 2H, 7-CH, 8-CH), 8,23 (м, 1H, 9-CH), 9,47 (с, 1H, 11-CH)
XIII	0,83 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,63 (с, 3H, CH_3), 1,81 и 2,09 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,33 (с, 3H, <i>м</i> - CH_3), 2,86 и 3,06 (д, 2H, J 15,8 Гц, 5- CH_2), 5,28 (с, 2H, OCH_2), 6,71 (шд, 1H, J 7,5 Гц, <i>о</i> -CH), 6,81 (дд, 1H, J_1 8,1 Гц, J_2 2,7 Гц, <i>м</i> -CH), 6,86 (т, 1H, J 2,1 Гц, <i>о</i> -CH), 7,11 (т, 1H, J 7,8 Гц, <i>м</i> -CH), 7,21 (м, 1H, 6-CH), 7,29 – 7,35 (м, 2H, 7-CH, 8-CH), 8,23 (м, 1H, 9-CH), 9,46 (с, 1H, 11-CH)
XIV	0,83 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,62 (с, 3H, CH_3), 1,81 и 2,09 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,28 (с, 3H, <i>п</i> - CH_3), 2,85 и 3,06 (д, 2H, J 15,8 Гц, 5- CH_2), 5,26 (с, 2H, OCH_2), 6,91 (м, 2H, <i>о</i> -CH), 7,03 (м, 2H, <i>м</i> -CH), 7,20 (м, 1H, 6-CH), 7,29 – 7,35 (м, 2H, 7-CH, 8-CH), 8,22 (м, 1H, 9-CH), 9,46 (с, 1H, 11-CH)
XV	0,87 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,09 (т, 3H, J 7,4 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,69 (с, 3H, CH_3), 1,85 (ш.ск, 2H, J 7,0 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,85 и 3,16 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,87 и 3,07 (д, 2H, J 15,8 Гц, 5- CH_2), 4,00 (т, 2H, J 6,5 Гц, OCH_2), 6,96 (д, 2H, J 8,8 Гц, <i>м</i> -CH), 7,20 (м, 1H, 6-CH), 7,28 – 7,34 (м, 2H, 7-CH, 8-CH), 8,18 (д, 2H, J 8,8 Гц, <i>о</i> -CH), 8,23 (м, 1H, 9-CH), 9,40 (с, 1H, 11-CH)
XVI	0,87 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,38 (д, 6H, J 6,0 Гц, $2\times\text{CH}_3$), 1,69 (с, 3H, CH_3), 1,85 и 2,16 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,87 и 3,07 (д, 2H, J 15,8 Гц, 5- CH_2), 4,67 (сп, 1H, J 6,0 Гц, OCH), 6,94 (д, 2H, J 8,8 Гц, <i>м</i> -CH), 7,20 (м, 1H, 6-CH), 7,27 – 7,34 (м, 2H, 7-CH, 8-CH), 8,17 (д, 2H, J 8,8 Гц, <i>о</i> -CH), 8,23 (м, 1H, 9-CH), 9,40 (с, 1H, 11-CH)
XVII	0,87 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,02 (т, 3H, J 7,4 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,55 (кт, 2H, J_1 7,4 Гц, J_2 7,2 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,69 (с, 3H, CH_3), 1,81 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,85 и 2,17 (дк, 2H, J_1 13,7 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,93 и 3,07 (д, 2H, J 15,8 Гц, 5- CH_2), 4,04 (т, 2H, J 6,4 Гц, OCH_2), 6,96 (2H, J 8,9 Гц, <i>м</i> -CH), 7,21 (м, 1H, 8-CH), 7,28 – 7,34 (м, 2H, 7-CH, 8-CH), 8,18 (д, 2H, J 8,9 Гц, <i>о</i> -CH), 8,23 (м, 1H, 9-CH), 9,40 (с, 1H, 11-CH)
XVIII	0,84 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,65 (с, 3H, CH_3), 1,83 и 2,11 (дк, 2H, J_1 13,8 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,86 и 3,06 (д, 2H, J 15,8 Гц, 5- CH_2), 5,44 (с, 2H, OCH_2), 7,19 – 7,42 (м, 7H, аром), 7,69 – 7,76 (м, 3H, аром), 8,23 (м, 1H, 9-CH), 9,48 (с, 1H, 11-CH)

пускают ток сухого хлористого водорода в течение 2 ч при той же температуре. Охлаждают, осадок фильтруют, тщательно промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают 6,2 г (95 %) бензохиназолина III, т. пл. 220 – 222 °С. R_f 0,76 (этилацетат — гептан, 2:1). ИК-спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 1605 (C=C_{аром}), 1635 (C=O), 3280 (NH). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 0,79 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH₂CH₃), 1,32 (с, 3H, CH₃), 1,33 (т, 3H, J 7,5 Гц, 2-CH₂CH₃), 1,51 и 2,00 (дк, 2H, J₁ 13,4 Гц, J₂ 7,4 Гц, CH₂CH₃), 2,59 (к, 2H, J 7,5 Гц, 2-CH₂CH₃), 2,57 и 2,90 (д, 2H, J 15,7 Гц, 6-CH₂), 7,09 (дд, 1H, J₁ 6,4 Гц, J₂ 2,4 Гц, 7-CH), 7,18 – 7,27 (м, 2H, 8-CH, 9-CH), 8,09 (дд, 1H, J₁ 6,8 Гц, J₂ 2,3 Гц, 10-CH), 12,00 (шс, 1H, NH).

2,7-Замещенные 4-метил-4-этил-4,5-дигидробензо[*h*] [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолины (IV – XVIII). Смесь 4,2 г (0,02 моль) аминонитрила I, 7 мл уксусного ангидрида и 20 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят с обратным холодильником 7 ч. Под вакуумом отгоняют уксусный ангидрид и избыток ортомуравьиного эфира, к остатку прибавляют 0,02 моль гидразида и 30 мл абсолютного диметилформамида и кипятят с обратным холодильником в течение 8 – 10 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из этанола. Выходы, физико-химические константы и спектральные характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

Экспериментальная биологическая часть

Противоопухолевую активность соединений II, III, VI – XVIII изучали на моделях перевиваемых опухолей мышей — асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и саркоме 180, согласно [13, 14]. Для определения терапевтических доз в острых опытах предварительно были установлены максимально переносимые дозы (МПД) веществ при их внутривентриальном введении. Соединения испытывали в виде взвеси в 1 % растворе крахмального клейстера. В химиотерапевтических опытах спустя 24 или 48 ч после перевивки опухолей вещества вводили животным внутривентриально ежедневно в течение 6 дней в дозах 1/2 от МПД. Терапевтический эффект оценивали по степени торможения объема асцита (АКЭ) или массы опухоли (саркома 180). В опытах использовали 296 белых беспородных мышей с исходной массой 22 – 24 г.

В опытах *in vitro* изучали влияние соединений II – XVIII в концентрации 5 мкмоль/мл на активность моноаминоксидазы гомогенатов мозга крыс [15]. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ).

Статистическую обработку результатов проводили методом Стьюдента-Фишера.

Установлено, что в дозе 175 мг/кг аналоги с 2-*o*-бромфенил-(VI), 2-*n*-метилфеноксиметил-(XIV), 2-*n*-пропоксифенил-(XV) радикалами оказывают слабое противоопухолевое действие в отношении АКЭ и саркомы 180, ингибируя их рост на 37 – 57 % ($p < 0,05$). Другие соединения не обладают достоверным противоопухолевым действием.

Большинство соединений не обладает достоверной антимонаминоксидазной активностью. Лишь 2-пропоксифенил-(XV) и 2-бутоксифенил-(XVII) замещенные производные угнетают дезаминирование 5-ОТ соответственно на 60 и 31 % ($p < 0,05$).

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного научно-технического центра (грант А-649).

ЛИТЕРАТУРА

1. O. Bruno, S. Schenone, A. Ranise, et al., *Farmaco*, **54**, 95 – 100 (1999).
2. T. Hirota, K. Katsuta, K. Kawanishi, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 30 – 36 (1985).
3. D. Duch, S. Dev IK Banks, S. Dicerson, et al., *Cancer Res.*, **53**(4), 810 – 818 (1993).
4. K. Pavelczak, M. Makowski, M. Kempne, J. M. Dzik, *Acta Biochim. Polona*, **49**(2), 407 – 420 (2002).
5. W. H. Gmeiner, *Cur. Med. Chem.*, № 12, 191 – 202 (2005).
6. B. Van Treist, G. J. Peters, *Oncology*, **57**(3), 179 – 194 (1999).
7. А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, М. Г. Оганисян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **25**(6), 18 – 21 (1991).
8. А. И. Маркосян, Х. С. Акопян, Б. Т. Гарибджанян, *Труды 2-й международной конференции “Химия и биологическая активность кислород и серусодержащих гетероциклов”*, Москва, 2, 143 (2003).
9. А. с. СССР 1672728. Куроян Р. А., Маркосян А. И., Оганисян М. Г. и др., 4-Амино-5,6-дигидропири(бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогексан), обладающий противоопухолевой активностью.
10. А. И. Маркосян, С. В. Диланян, Р. А. Куроян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **29**(4), 32 – 34 (1995).
11. А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, М. Г. Оганисян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(8), 10 – 13 (1996).
12. А. И. Маркосян, М. Г. Оганисян, Р. Р. Куроян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **25**(8), 26 – 28 (1991).
13. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медгиз, Москва (1971).
14. З. П. Софьяна, А. Б. Сыркин, А. Голдин и др., *Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США*, Медицина, Москва (1980).
15. Р. Р. Сафразбекян, Р. С. Сукасян, *Вопр. мед. химии*, **16**, 623 – 628 (1970).

Поступила 16.06.08

SYNTHESIS, ANTITUMOR PROPERTIES, AND ANTIMONAMINOXIDASE ACTIVITY OF 2,4,4-TRISUBSTITUTED TRIAZOLOBENZO[*h*]QUINAZOLINES

A. I. Markosyan, S. V. Dilanyan, F. G. Arsenyan, R. S. Sukasyan, I. S. Sarkisyan, and B. T. Gharibdzhanian

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

The N-(2-cyano-3-ethyl-3-methyl-3,4-dihydronaphthalene-1-yl)propanamide (II) is synthesized by condensation of 1-amino-3-ethyl-3-methyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile (aminonitrile I) with propionic chloride. The cyclisation of synthesized compound has resulted 2,5-diethyl-5-methyl-5,6-dihydrobenzo[*h*]quinazoline-4(3H)-one (III). The reaction of aminonitrile I with orthoformic ether and the subsequent interaction of intermediate formed product with hydrazides aromatic and alkylaromatic carbonic acids triazoles IV – XVIII are received, condensed with benzo[*h*]quinazolines in position c of the last. Antimonoaminoxidase and antineoplastic properties of the synthesized compounds are studied. Some of the synthesized compounds have shown 40 – 50 % antimonoaminoxidase activity.

Key words: benzo[*h*]quinazoline, cyclization, antineoplastic, antimonoaminoxidase, activity