

А. И. Маркосян, Х. С. Акопян, Ф. Г. Арсенян, Р. С. Сукасян, Б. Т. Гарибджанян

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ
5-МЕТИЛ-5-ЭТИЛ-4-ОКСОБЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИНОВ**

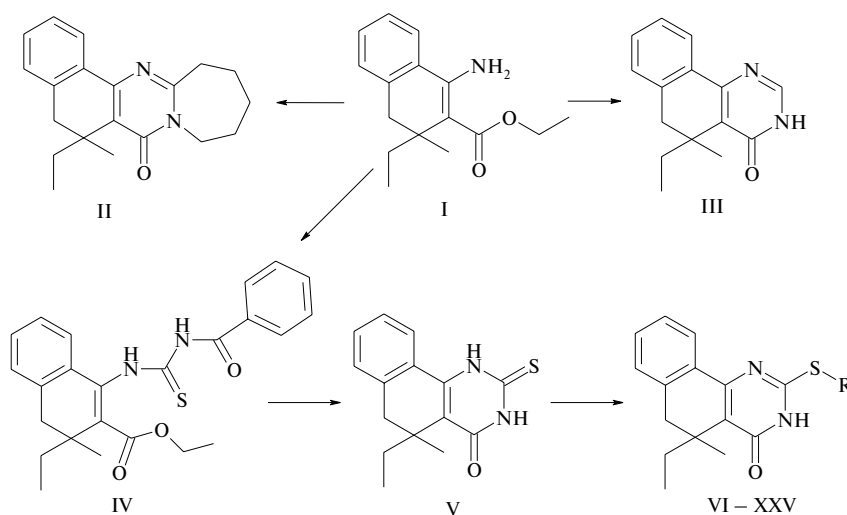
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна НАН РА, Ереван

В результате реакции 1-амино-3-метил-3-этил-2-этоксикарбонил-3,4-дигидронафталина (аминоэфир) с капролактамом в присутствии хлорокиси фосфора получен 9-метил-9-этил-8-оксо-2,3,4,5,6,7,9,10-октагидробензо[h]азепино[2,1-b]хиназолин. Взаимодействием аминоэфира с формамидом в условиях реакции Ниментовского синтезирован 5-метил-5-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин. Указанный аминоэфир при комнатной температуре взаимодействует с бензоилтиоцианатом с образованием N'-бензоилтиуреидопроизводного, который в присутствии щелочи циклизуется, образуя 5-метил-5-этил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h]хиназолин, последний реакцией с алкил-, аллил-, бензил-, металилгалогенидов, 2-бромэтанола, эфира и амидов галогензамещенных уксусных кислот переведен в 2-замещенные-5-метил-5-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолины. В опытах *in vitro* изучено влияние соединений на активность моноаминоксидазы, а в условиях *in vivo* — противоопухолевые свойства некоторых соединений. Выявлено, что синтезированные соединения обладают антимоноксидазными и противоопухолевыми свойствами.

Ранее синтезированные нами бензо[h]хиназолиновые соединения, спиросочлененные с карбоциклами, обладают биологической активностью [1 – 6]. Продолжая исследования в области бензо[h]хиназолинов, в настоящем сообщении мы приводим данные о свойствах некоторых производных 5-метил-5-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолина, методы синтеза которых разработаны нами. В качестве исходного соединения был использован 1-амино-3-метил-3-этил-2-этоксикарбонил-3,4-дигидронафталин (I) [7], который был введен во взаимодействие с капролактамом в присутствии хлорокиси фосфора. В результате реакции получен 9-метил-9-этил-8-оксо-2,3,4,5,6,7,9,10-октагидробензо[h]азепино[2,1-b]хиназолин (II), в котором пергидроазепин сконденсирован с бензо[h]хиназолином в положении b. Следующий метод синтеза бензо[h]хиназолинов основан на взаимодействии ами-

ноэфира I с формамидом в условиях реакции Ниментовского, которое приводит к образованию 5-метил-5-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолина (III).

Изучено взаимодействие аминоэфира I с бензоилтиоцианатом, который уже при комнатной температуре с легкостью образует N'-бензоилтиуреидопроизводное IV, который, в свою очередь, в присутствии щелочи циклизуется, образуя 5-метил-5-этил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h]хиназолин (V). Из V путем конденсации с алкил-, аллил-, бензил-, металилгалогенидами, а также с 2-бромэтанолом, эфиром хлоруксусной кислоты и амидами галогензамещенных уксусных кислот в присутствии гидроксида калия с хорошими выходами получают 2-замещенные-5-метил-5-этил-4-оксо-2-тиоксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолины (VI – XXV).



Значения R — см. табл. 1.

ИК-спектры сняты на приборе “UR-20” (в вазелиновом масле), спектры ПМР ¹H 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 проведена на пластинках “Silufol UV-254”, проявитель — пары йода.

9-Метил-9-этил-8-оксо-2,3,4,5,6,7,9,10-октагидробензо[h]азепино[2,1-b]хиназолин (II). К раствору 2,5 г (0,22 моль) капролактама и 10 мл сухого дихлорэтана при охлаждении бани ледяной водой добавляют хлорокись фосфора при температуре 5–10 °С. Затем температуру реакционной смеси поднимают до 35–40 °С и перемешивают 10 мин, после чего прибавляют 5,2 г (0,2 моль) аминоэфира I в 15 мл дихлорэтана. Реакционную смесь при перемешивании кипятят 6 ч. По окончании кипячения к смеси добавляют раствор 2,5 г ацетата натрия в 15 мл воды и перемешивают в течение 20 мин. Органический слой отделяют, водный — экстрагируют дихлорэтаном. Экстракт промывают водой и сушат сульфатом натрия. После удаления растворителя остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 2,2 г (71 %) азепина II; т.пл. 145–147 °С; R_f 0,50 (этилацетат – гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1590, 1602 (C=C_{Аp}), 1640 (C=N). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 0,78 т (3H, J 7,4 Гц, CH₂CH₃), 1,31 с (3H, CH₃), 1,75 м (2H, 4-CH₂), 1,87 м (4H, 3-CH₂, 5-CH₂), 1,51, 2,01 дк (2H, J 13,6 и 7,4 Гц, CH₂CH₃), 2,59, 2,92 д (2H, J 15,6 Гц, 10-CH₂), 3,02 м (2H, 2-CH₂), 4,19–4,34 м (2H, 6-CH₂), 7,10 дд (1H, J 6,7 и 1,8 Гц, 11-CH), 7,21 тд (1H, J 7,4 и 1,9 Гц,

13-CH), 7,26 тд (1H, J 7,3 и 1,8 Гц, 12-CH), 8,06 дд (1H, J 6,9 и 1,9 Гц, 14-CH). Масс-спектр m/z (I_{отн}): 308 (13), 293 (4), 279 (100), 253 (3), 96 (8).

3-Метил-3-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин (III). Смесь 5,2 г (0,02 моль) аминоэфира I и 20 мл формамида нагревают 2 ч при температуре 150 °С, затем температуру поднимают до 185–190 °С и выдерживают при этой температуре 2 ч. Смесь охлаждают, прибавляют 20 мл воды. Полученные кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получено 1,3 г (27 %) хиназолина III; т.пл. 268–270 °С; R_f 0,42 (этилацетат – гептан, 6:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1602 (C=C_{Аp}), 1634 (C=N), 1660 (C=O), 3300 (NH). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 0,79 т (3H, J 7,4 Гц, CH₂CH₃), 1,33 с (3H, CH₃), 1,52, 2,02 дк (2H, J 13,5 и 7,4 Гц, CH₂CH₃), 2,59, 2,91 д (2H, J 15,7 Гц, 6-CH₂), 7,10 д (1H, J 6,5 и 2,1 Гц, 7-CH), 7,19–7,29 т (2H, 8-CH, 9-CH), 7,94 с (1H, 2-CH), 8,05 дд (1H, J 6,8 и 2,2 Гц, 10-CH), 12,11 ш (1H, NH). Масс-спектр, M⁺ 240.

2-Метил-2-этил-4-(N-бензоилтиуреидо)-3-этоксикарбонил-1,2-дигидронафталин (IV). К раствору 30 г (0,1158 моль) аминоэфира I в 100 мл этанола прибавляют 18,9 г (0,116 моль) бензоилизотиоцианата и оставляют при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученные кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из этанола. Получают 23,7 г (48 %) тиомочевин IV; т.пл. 142–144 °С; R_f 0,65 (этилацетат – гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1602 (C=C_{Аp}), 1665 (C=O), 1712 (C=O_{Сл.эф.}), 3185–3306 (NH). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 0,89 шт (3H, J 7,5, CH₂CH₃), 1,20 ш (3H, CH₃), 1,27 т (3H, J 7,1, OCH₂CH₃), 1,64 ш (2H, CH₂CH₃), 2,69, 2,93 дд (2H, J 15,4, 4-CH₂), 4,18 к (2H, J

Таблица 1

Физико-химические данные соединений VI – XXV

Соединение	Выход, %	R	T _{пл.} , °С	R _f (сист.)	M ⁺
VI	77	CH ₃	241–243	0,65(A)	286
VII	72	C ₂ H ₅	156–158	0,65(A)	300
VIII	61	CH ₂ =CHCH ₂	165–167	0,71 (A)	312
IX	73	C ₃ H ₇	151–153	0,71 (A)	314
X	58	изо-C ₃ H ₇	174–176	0,72(A)	314
XI	71	C ₄ H ₉	142–144	0,54(A)	328
XII	64	CH ₂ CONH ₂	231–233	0,72(A)	329
XIII	75	C ₆ H ₅ CH ₂	211–213	0,71 (A)	362
XIV	71	CH ₂ COOC ₂ H ₅	143–145	0,54(A)	–
XV	92	C ₆ H ₅ NHCOCH ₂	249–251	0,42(A)	405
XVI	80	тиазолил-2-NHCOOCH ₂	252–254	0,42(A)	412
XVII	53	C ₆ H ₅ CH ₂ NHCOCH ₂	196–198	0,70(A)	419
XVIII	86	4-Cl-C ₆ H ₄ -NHCOCH ₂	249–251	0,69(B)	438, 440
XIX	80	5-Cl-2-CH ₃ -C ₆ H ₃ NHCOCH ₂	240–242	0,70(A)	452, 454
XX	60	нафтил-1-NHCOCH ₂	202–204	0,71 (A)	–
XXI	84	3-Cl-4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ -NHCOCH ₂	271–273	0,68(A)	–
XXII	66	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -NHCOCH ₂	234–236	0,45(B)	473
XXIII	50	(C ₆ H ₅) ₂ NCOCH ₂	173–175	0,44(A)	–
XXIV	49	(C ₆ H ₅) ₂ CHNHCOCH ₂	213–215	0,43(A)	–
XXV	74	(C ₆ H ₅) ₂ NCOCH(CH ₃)	192–194	0,49(A)	–

Примечание: ТСХ, А — этилацетат – гептан (1:1); В — этилацетат-гептан (2:1).

Данные ИК И ЯМР-спектров соединений VI – XXV.

Соединение	ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1}	Спектр ПМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.
VI	1610 (C=C _{Аром.}), 1634 (C=N), 1675 (C=O), 3479 (NH)	0,79 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,31 с (3H, CH ₃), 1,50, 1,99 дк (2H, J 13,6 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,61 с (3H, SCH ₃), 2,58, 2,89 д (2H, J 15,7 Гц, 6-CH ₂), 7,10 дд (1H, J 7,3 и 1,7 Гц, 7-CH), 7,21 т д (1H, J 7,4 и 1,9 Гц, 9-CH), 7,26 т д (1H, J 7,3 и 1,7 Гц, 8-CH), 8,07 дд (1H, J 7,1 и 1,9 Гц, 10-CH), 12,3 ш (1H, NH)
VII	1590, 1610 (C=C _{Аром.}), 1640 (C=N), 1670 (C=O), 3266 (NH)	0,80 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,31 с (3H, CH ₃), 1,46 т (3H, J 7,3 Гц, SCH ₂ CH ₃), 1,51, 1,99 дк (2H, J 13,5 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,58, 2,90 д (2H, J 15,7 Гц, 6-CH ₂), 3,23 к (2H, J 7,3 Гц, SCH ₂ H ₃), 7,10 дд (1H, J 6,7 и 1,7 Гц, 7-CH), 7,22 т д (1H, J 7,4 и 1,8 Гц, 9-CH), 7,26 тд (1H, J 7,3 и 1,7 Гц, 8-CH), 8,07 дд (1H, J 7,1 и 1,8 Гц, 10-CH), 12,3 ш (1H, NH)
VIII	1590, 1610 (C=C _{Аром.}), 1640 (C=N), 1670 (C=O), 3266 (NH)	0,88 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,45 с (3H, CH ₃), 1,62, 2,10 дк (2H, J 13,6 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,69, 2,98 д (2H, J 15,7 Гц, 6-CH ₂), 3,99 д (2H, J 7,0 Гц, 6-CH ₂), 5,21 шд (1H, J 10,0 Гц, CH ₂ CHCH ₂) и 5,39 дк (1H, J 16,9 и 1,1 Гц, CH ₂ CHCH ₂), 6,07 ддт (1H, J 16,9, 10,0 и 7,0 Гц, CH ₂ CHCH ₂), 7,17 дд (1H, J 6,6 и 1,8 Гц, 7-CH), 7,27 – 7,37 м (2H, 8-CH, 9-CH), 8,15 дд (1H, J 7,1 и 2,0 Гц, 10-CH), 12,12 ш (1H, NH)
IX	1602 (C=C _{Аром.}), 1625 (C=N), 1652 (C=O)	0,79 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,09 т (3H, J 7,3 Гц, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,31 с (3H, CH ₃), 1,83 тк (2H, J 7,2 Гц, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,50, 1,99 дк (2H, J 13,6 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,58, 2,90 д (2H, J 15,8 Гц, 6-CH ₂), 3,20 т (2H, J 7,1 Гц, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 7,10 дд (1H, J 6,8 и 1,8 Гц, 7-CH), 7,19 – 7,29 м (2H, 8-CH, 9-CH), 8,01 дд (1H, J 7,0 Гц, 10-CH), 12,25 (1H, ш, NH)
X	1590, 1610 (C=C _{Аром.}), 1640 (C=N), 1670 (C=O), 3266 (NH)	0,80 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,31 с (3H, CH ₃), 1,49 д (6H, J 6,9 Гц, CH(CH ₃)CH ₃), 1,50, 1,99 дк (2H, J 13,4 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,58, 2,90 д (2H, J 15,7 Гц, 6-CH ₂), 4,09 сп (1H, J 6,9 Гц, CH(CH ₃)CH ₃), 7,10 дд (1H, J 6,9 и 1,4 Гц, 7-CH), 7,19 – 7,29 м (2H, 8-CH, 9-CH), 8,01 дд (1H, J 7,2 и 1,9 Гц, 10-CH), 12,2 ш (1H, NH)
XI	1595 (C=C _{Аром.}), 1630 (C=N), 1650 (C=O)	0,80 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 0,99 т (3H, J 7,3 Гц, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,31 с (3H, CH ₃), 1,53 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,78 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,50, 1,99 дк (2H, J 13,5 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,58, 2,90 д (2H, J 15,7 Гц, 6-CH ₂), 3,22 т (2H, J 7,2 Гц, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃), 7,11 шд (1H, J 6,9 Гц, 7-CH), 7,19 – 7,29 м (2H, 8CH, 9CH), 8,02 дд (1H, J 7,2 и 1,8 Гц, 10-CH), 12,3 ш (1H, NH)
XII	1605 (C=C _{Аром.}), 1640 (C=N), 1660 (C=O), 3150 – 3450 (NH)	0,73 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,27 с (3H, CH ₃), 1,47, 1,90 дк (2H, J 3,6 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,55, 2,85 дд (2H, J 15,8 Гц, 6-CH ₂), 3,79, 3,80 с (2H, J 15,3 Гц, SCH ₂), 6,69 и 7,16 ш (2H, NH ₂), 7,07 дд (1H, J 6,9 Гц, 7-CH), 7,16 – 7,26 м (2H, 8-CH, 9-CH), 8,04 дд (1H, J 7,0 и 1,8 Гц, 10-CH)
XIII	1600, 1610 (C=C _{Аром.}), 1634 (C=N), 1675 (C=O), 3270 (NH)	0,86 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,43 с (3H, CH ₃), 1,60, 2,07 дк (2H, J 13,6 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,68, 2,98 д (2H, J 15,8 Гц, 6-CH ₂), 4,59, 4,61 с (2H, J 13,7 Гц, SCH ₂), 7,17 шд (1H, J 7,2 Гц, 7-CH), 7,24 – 7,37 т (5H, 8-CH, 9-CH, 3'-CH, 4'-CH, 5'-CH), 7,46 м (2H, 2'-CH, 6'-CH), 8,16 дд (1H, J 7,3 и 1,7 Гц, 10-CH)
XIV	1605 (C=C _{Аром.}), 1630 (C=N), 1665 (C=O), 1725 (C=O _{Сл.эф.})	0,87 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,31 т (3H, J 7,1 Гц, OCH ₂ CH ₃), 1,45 с (3H, CH ₃), 1,61, 2,09 дк (2H, J 13,8 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,68, 2,97 д (2H, J 15,8 Гц, 6-CH ₂), 4,91 с (2H, SCH ₂), 4,25 к (2H, J 7,1 Гц, OCH ₂ CH ₃), 7,15 дд (1H, J 7,0 и 1,4 Гц, 7-CH), 7,29 тд (1H, J 7,3 и 1,5 Гц, 9-CH), 7,33 тд (1H, J 7,3 и 1,5 Гц, 8-CH), 8,11 дд (1H, J 7,2 и 1,8 Гц, 10-CH), 11,7 шм (1H, NH)
XV	1600 (C=C _{Аром.}), 1625 (C=N), 1670 (C=O), 3150 (NH)	0,79 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,31 с (3H, CH ₃), 1,51, 1,96 дк (2H, J 13,4 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,58, 2,98 дд (2H, J 15,6 Гц, 6-CH ₂), 4,07 с (2H, SCH ₂), 6,99 т (1H, J 7,3 Гц, 4'-CH), 7,23 м (аром. 1H), 7,05 – 7,11 (аром. 2H), 7,23 т (2H, J 7,8 Гц, 3'-CH, 4'-CH), 7,57 д (2H, J 7,8 Гц, 2'-CH, 6'-CH), 8,10 д (1H, J 7,6 Гц, 10-CH), 10,09 с (1H, CH ₂ CONH), 12,5 ш (1H, NH)
XVI	1595, 1600 (C=C _{Аром.}), 1640 (C=N), 1650 (C=O), 1675 (C=O _{Амид.})	0,71 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,25 с (3H, CH ₃), 1,45, 1,88 дк (2H, J 13,5 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,51, 2,82 д (2H, J 15,7 Гц, 6-CH ₂), 4,11 с (2H, SCH ₂), 6,89 д (1H, J 3,6 Гц, 5'-CH), 6,95 – 7,03 м (2H, 7-CH, 9-CH), 7,16 тд (1H, J 7,4 и 1,3 Гц, 8-CH), 7,37 д (1H, J 7,6 Гц, 4'-CH), 7,91 шд (1H, J 7,6 Гц, 10-CH), 12,0 ш (2H, NH, NH)
XVII	1607 (C=C _{Аром.}), 1635 (C=N), 1677 (C=O), 3240 – 3390 (NH)	0,85 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,42 с (3H, CH ₃), 1,60, 2,02 дк (2H, J 13,6 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,66, 2,95 д (2H, J 15,8 Гц, 6-CH ₂), 3,93 и 4,00 д (2H, J 15,4 Гц, SCH ₂), 4,40 д (2H, J 5,7 Гц, CONHCH ₂), 7,06 – 7,24 м (7H, 7-CH, 9-CH, 2'-CH, 3'-CH, 4'-CH, 5'-CH, 6'-CH), 7,35 тд (1H, J 7,3 и 1,1 Гц, 8-CH), 7,42 шт (1H, J 5,7 Гц, CONHCH ₂), 7,99 шд (1H, J 7,8 Гц, 10-CH), 12,7 ш (1H, NH)
XVIII	1602 (C=C _{Аром.}), 1633 (C=N), 1678 (C=O), 3130 – 3230 (NH)	0,79 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,30 с (3H, CH ₃), 1,51, 1,96 дк (2H, J 13,5 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,58, 2,89 д (2H, J 15,8 Гц, 6-CH ₂), 4,06 с (2H, SCH ₂), 7,05 – 7,10 м (аром. 2H), 7,21 д (2H, J 8,9 Гц, 3'-CH, 5'-CH), 7,23 м (аром. 1H), 7,60 д (2H, J 8,9 Гц, 2'-CH, 6'-CH), 8,08 д (1H, J 7,4 Гц, 10-CH), 10,24 с (1H, CONH), 12,5 мш (1H, 3-NH)
XIX	1600 (C=C _{Аром.}), 1630 (C=N), 1660 (C=O), 3150 – 3400 (NH)	0,73 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,28 с (3H, CH ₃), 1,48, 1,90 дк (2H, J 13,7 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,92 с (3H, 2'-CH ₃), 2,56, 2,86 д (2H, J 15,7 Гц, 6-CH ₂), 4,04, 4,06 м (2H, J 15,1 Гц, SCH ₂), 6,90 дд (1H, J 8,2 и 2,2 Гц, 4'-CH), 6,96 д (1H, J 8,2 Гц, 3'-CH), 7,08 шд (1H, J 7,3 Гц, 7-CH), 7,13 шт (1H, J 7,6 Гц, 9-CH), 7,23 тд (1H, J 7,4 и 1,5 Гц, 8-CH), 7,71 д (1H, J 2,2 Гц, 6'-CH), 8,03 шд (1H, J 7,7 Гц, 10-CH), 9,10 с (1H, CH ₂ CONH), 11,9 ш (1H, NH)
XX	1605 (C=C _{Аром.}), 1620 (C=N), 1660 (C=O), 3235 – 3360 (NH)	0,88 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,45 с (3H, CH ₃), 1,62, 2,10 дк (2H, J 13,5 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,69, 2,98 д (2H, J 15,7 Гц, 6-CH ₂), 3,99 шд (2H, J 6,9 Гц, CH ₂ CHCH ₂), 5,21 шд (1H, J 10,0 Гц, CH ₂ CHCH ₂), 5,39 дк (1H, J 16,9 и 1,1 Гц, CH ₂ CHCH ₂), 6,06 ддт (1H, J 16,9, 10,0 и 6,9 Гц, CH ₂ CHCH ₂), 7,17 шд (1H, J 6,7 Гц, 7-CH), 7,28 – 7,37 м (2H, 8-CH, 9-CH), 9,25 ш (1H, NH), 8,23 д (1H, J 7,6 Гц, 10-CH)

Соединение	ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1}	Спектр ПМР (ДМСО- d_6), δ , м.д.
XXI	1600 (C=C _{Аром.}), 1625 (O=N), 1665 (C=O)	0,73 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,27 с (3H, CH ₃), 1,47, 1,88 дк (2H, J 13,5, 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,55, 2,84 д (2H, J 16,0 Гц, 6-CH ₂), 3,78 с (3H, OCH ₃), 3,94, 3,97 м (2H, J 15,2 Гц, SCH ₂), 6,78 д (1H, J 8,9 Гц, 5'-CH), 7,06 м (1H, 9-CH), 7,07 д (1H, J 7,4 Гц, 7-CH), 7,22 шт (1H, J 7,4 Гц, 8-CH), 7,31 (1H, дд J 8,9 и 2,5 Гц, 6'-CH), 7,59 д (1H, J 2,5 Гц, 2'-CH), 8,01 д (1H, J 7,7 Гц, 10-CH), 9,95 с (1H, NH)
XXII	1605 (C=C _{Аром.}), 1644 (C=N), 1680 (C=O), 3200 – 3300 (NH)	0,72 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,27 с (3H, CH ₃), 1,47, 1,87 дк (2H, J 13,7 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,55, 2,84 д (2H, J 15,7 Гц, 6-CH ₂), 3,97 и 4,01 с (2H, J 15,1 Гц, SCH ₂), 7,00 шт (1H, J 7,5 Гц, 9-CH), 7,07 шд (1H, J 7,4 Гц, 7-CH), 7,17 – 7,23 м (2H, 8-CH, 4'-CH), 7,32 т (1H, J 8,0 Гц, 3'-CH), 7,59 с (1H, CONH), 7,70 шд (1H, J 7,7 Гц, 2'-CH), 7,81 т (1H, J 1,8 Гц, 6'-CH), 8,00 шд (1H, J 7,7 Гц, 10-CH), 10,30 с (1H, 3-NH)
XXIII	1585 (C=C _{Аром.}), 1630 (C=N), 1660 (C=O)	0,77 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,29 с (3H, CH ₃), 1,48, 2,06 дк (2H, J 13,5 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,51, 2,87 д (2H, J 15,6 Гц, 6-CH ₂), 4,01 с (2H, SCH ₂), 4,60 ш (1H, NH), 7,06 шд (1H, J 7,2 Гц, 7-CH), 7,13 тд (1H, J 7,4, 1,3 Гц, 9-CH), 7,10 – 7,65 ш (аром. 10H), 7,19 тд (1H, 8-CH), 7,79 шд (1H, J 7,4 Гц, 10-CH)
XXIV	1598 (C=C _{Аром.}), 1630 (C=N), 1665 (C=O)	0,85 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,42 с (3H, CH ₃), 1,60, 2,01 дк (2H, J 13,6 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,65, 2,93 д (2H, J 15,8 Гц, 6-CH ₂), 3,95, 4,03 д (2H, J 15,3 Гц, SCH ₂), 6,15 д (1H, J 7,9 Гц, CONHCH), 7,00 – 7,22 м (13H, CONHCH, аром. 12H), 7,34 шт (1H, J 7,2 Гц, 8-CH), 7,85 ш (1H, NH), 7,98 шд (1H, J 7,3 Гц, 10-CH)
XXV	1595 (C=C _{Аром.}), 1630 (C=N), 1665 (C=O), 3150 – 3400 (NH)	0,86, 0,88 т (3H, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,39, 1,45 с (3H, CH ₃), 1,71, 1,73 д (3H, J 6,9 Гц, SCHCH ₃), 1,57, 1,98 дк (1H, J 13,8 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,62, 2,17 дк (1H, J 13,8 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,61, 3,00 д (1H, J 15,8 Гц, 6-CH ₂), 5,05, 5,06 к (1H, J 6,9 Гц, SCHCH ₃), 7,13 – 7,47 м (аром. 14H)

7,1, OCH₂CH₃), 7,11 – 7,28 м (4H, 5-CH, 6-CH, 7-CH, 8-CH), 7,49 т (2H, J 7,7, 3'-CH, 5'-CH), 7,60 т (1H, J 7,7, 4'-CH), 8,08 м (2H, 2'-CH, 6'-CH), 11,39 с (1H, NH), 12,00 с (1H, NH). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$): 422 (16), 377 (5), 349 (100), 331(6), 105 (41), 77 (15).

5-Метил-5-этил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h]хиназолин (V). Смесь 20 г (0,047 моль) тиомочевинны IV, 5,3 г (0,095 моль) гидроксида калия, 60 мл этанола и 30 мл воды кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь охлаждают, подкисляют 10 % соляной кислотой до pH 3 – 3,5. Полученные кристаллы фильтруют, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Получают 12,5 г (97 %) хиназолина V; т.пл. 118 – 120 °С; R_f 0,62 (этилацетат – гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 1595 (C=C_{Ар.}), 1650 (C=N), 1665 (C=O), 3445 (NH).

ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0,78 т (3H, J 7,4, CH₂CH₃), 1,27 с (3H, CH₃), 1,48, 1,83 дк (2H, J 13,5 и 7,4, CH₂CH₃), 2,59, 2,87 д (2H, J 15,7, 6-CH₂), 7,18 шд (1H, J 7,4, 7-CH), 7,27 тд (1H, J 7,5 и 1,3, 9-CH), 7,35 тд (1H, J 7,4 и 1,2, 8-CH), 7,94 шд (1H, J 7,5, 10-CH), 11,85 ш (1H, SH), 11,94 ш (1H, NH). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$): 272 (29), 257 (5), 243 (100), 226 (13), 200 (10).

2-S-Замещенные 5-метил-5-этил-4-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[h]хиназолины (VI – XXV). В круглодонной колбе с обратным холодильником помещают смесь 0,01 моль 2-тиоксохиназолина, 0,01 моль гидроксида калия в 30 мл абсолютного этанола и кипятят 30 мин, затем прибавляют 0,01 моль галогенида и продолжают кипячение еще 12 ч. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 20 мл воды. Выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этанола. Вы-

Таблица 3

Антимонаминооксидазная активность соединений I – XXV *in vitro*

Соединение	Ингибирование MAO в %	P	Соединение	Ингибирование MAO в %	P
I	34	= 0,05	XIV	17	> 0,05
II	26	> 0,05	XV	43	< 0,05
III	0		XVI	47	< 0,05
IV	53	< 0,05	XVII	0	
V	47	< 0,05	XVIII	18	> 0,05
VI	18	> 0,05	XIX	15	> 0,05
VII	0		XX	8	> 0,05
VIII	22	> 0,05	XXI	22	> 0,05
IX	0		XXII	15	> 0,05
X	0		XXIII	19	> 0,05
XI	49	< 0,05	XXIV	45	< 0,05
XII	0		XXV	0	
XIII	0				

Примечание: за 100 % принята интенсивность дезаминирования 5-ОТ в контрольных пробах. Средние значения высчитаны из 3-х опытов.

ходы и некоторые физико-химические константы соединений VI – XXV приведены в табл. 1 и 2.

Экспериментальная биологическая часть

В опытах *in vitro* исследовали влияние соединений I – XXV на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ). Активность МАО определяли в 50 % гомогенатах мозга [8]. Соединения испытывали в концентрации 5 мкмоль/мл пробы.

Противоопухолевую активность соединений I, II, IV – VI, XIII, XXIII определяли на двух моделях переносимых опухолей мышей — асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и саркоме 180 согласно [9, 10]. Терапевтический эффект в опытах с АКЭ оценивали по проценту торможения развития асцита, а при саркоме 180 — по проценту ингибирования роста опухоли. Соединения вводили животным (белые беспородные мыши массой 20 – 24 г) в дозах 150 – 250 мг/кг в виде взвеси в 1 % растворе крахмального клейстера, ежедневно внутривентриально в течение 6 дней. Всего в опытах использовали 120 мышей.

Полученные результаты обрабатывали статистически по методу Стьюдента-Фишера.

При изучении влияния соединений на активность МАО отмечено, что большинство из них ингибирует деаминацию 5-ОТ после 30 минутной преинкубации с гомогенатом мозга (табл. 3). Это действие наиболее выражено и статистически достоверно у соединений IV, V, XI, XV, XVI и XXIV.

В химиотерапевтических экспериментах исходное соединение I, а также полученные на его основе бензо[*h*]азепино[2,1-*b*]хиназолин (II) и *N*-бензоилтиуреидопроизводное (IV) оказывают слабое противоопухолевое действие в отношении АКЭ и саркомы 180, ин-

гибируя их рост на 33 – 43 % ($p \leq 0,05$). В отличие от них, 2-тиоксогексагидробензохиназолин (V) и его 2-*S*-замещенные аналоги, в частности с метил- (VI) и 2-(*N,N*-дифенилацетамидо) (XXIII) радикалами в структуре, проявляют умеренный терапевтический эффект (угнетение роста опухолей на 50 – 60 %, $p < 0,05$). Среди изученных веществ лишь аналог с 2-*S*-бензил радикалом (XIII) не обладает достоверным противоопухолевым действием.

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. H. Morita, Y. Sato, K. Chan, et al., *J. Nat. Prod.*, **63**(12), 1707 – 1708 (2000).
3. K. Sasaki, Y. Sekiya, H. Fujiwara, et al., *J. Het. Chem.*, **30**, 993 – 995 (1993).
4. B. G. Bennett, B. R. Robert, J. L. Alden, and B. J. Roach Jr., *J. Med. Chem.*, **21**(7), 623 – 628 (1978).
5. T. Hirota, K. Kawanishi, K. Sasaki, et al., *Heterocycles*, **24**(4), 1119 – 1130 (1986).
6. А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, М. Г. Оганисян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(8), 10 – 13 (1996).
7. А. И. Маркосян, Х. С. Акопян, Б. Т. Гарибджанян, *Труды 2-ой международной конференции “Химия и биологическая активность кислорода и серусодержащих гетероциклов”*, Москва (2003), том 2, с. 143.
8. Р. Р. Сафразбекян, Р. С. Сукасян, *Вопр. мед. химии*, **16**, 623 – 628 (1970).
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).

Поступила 13.01.05

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 5-METHYL-5-ETHYL-4-OXOBENZO[*h*]QUINAZOLINES

A. I. Markosyan, Kh. S. Akopyan, F. G. Arsenyan, R. S. Sukasyan, and B. T. Garibdzhanyan

Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, Armenia

9-Methyl-9-ethyl-8-oxo-2,3,4,5,6,7,9,10-octahydrobenzo[*h*]azepino[2,1-*b*]quinazoline was obtained via interaction between 1-amino-3-methyl-3-ethyl-2-ethoxycarbonyl-3,4-dihydronaphthalene (aminoester) and caprolactam in the presence of phosphorus oxychloride. 5-Methyl-5-ethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[*h*]quinazoline was synthesized using the reaction of aminoester with formamide under the conditions of Niementowski reaction. This aminoester reacts with benzoisothiocyanate at room temperature with the formation of *N*-benzoylthiureidoderivative, which exhibits cyclization in the presence of an alkali, yielding 5-methyl-5-ethyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[*h*]quinazoline. The latter is converted into 2-substituted-5-methyl-5-ethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[*h*]quinazolines by reactions with alcy-, allyl-, benzylhalogenides, 2-bromethanol, ester and amides of halogen-substituted acetic acids. The effect of compounds on monoaminoxidase (MAO) activity *in vitro* and *in vivo* and antitumour properties of some compounds were studied. It is established that synthesized compounds possess antitumour and anti-MAO properties.