

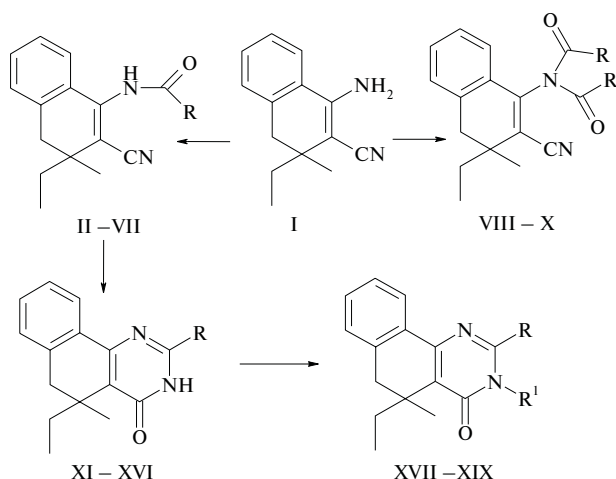
А. И. Маркосян, С. В. Диланян, Р. С. Сукасян, Ф. Г. Арсенян, Б. Т. Гарибджанян

АНТИМОНОАМИНОКСИДАЗНАЯ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ 5-МЕТИЛ-5-ЭТИЛ-4-ОКСО-3,4,5,6-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИНОВ

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

Взаимодействие 3-метил-3-этил-1-амино-2-циано-3,4-дигидронафталина (I) с хлорангидридами карбоновых кислот, в зависимости от количества реагента, приводит либо к получению моноацилированных (II – VII), либо диацилированных (VIII – X) продуктов. При пропускании тока сухого хлористого водорода через спиртовые растворы амидов (II – VII) последние циклизируются в 2-замещённые 5-метил-5-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолины (XI – XVI). Алкилирование бензо[h]хиназолинов XI, XII привело к получению 3-замещённых бензо[h]хиназолинов (XVII – XIX). Изучены противоопухолевая и антимоноаминоксидазная активность синтезированных соединений. В опытах *in vitro* показано, что некоторые из синтезированных соединений проявляют антимоноаминоксидазную активность. В химиотерапевтических экспериментах соединения II и IV в дозах 100 – 250 мг/кг слабо угнетали асцитную карциному Эрлиха (30 и 47 %).

Ранее проведённые нами исследования бензохиназолиновых соединений показали, что они обладают антимоноаминоксидазными и противоопухолевыми свойствами [1 – 7]. Продолжая исследования в области бензохиназолинов, в настоящем сообщении мы приводим данные о синтезе 2-замещённых 5-метил-5-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолинов на базе 3-метил-3-этил-1-амино-2-циано-3,4-дигидронафталина (I) “аминонитрил”. Взаимодействие указанного аминонитрила I с хлорангидридами карбоновых кислот, в зависимости от количества реагента, привело либо к получению моноацилированных (II – VII) производных, либо к диацилированным (VIII – X) продуктам. Пропусканием тока сухого хлористого водорода через спиртовые растворы амидов II – VII получены 2-замещённые 5-метил-5-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолины (XI – XVI).



II, XI: R = C₆H₅; III, XII: R = CH₂C₆H₅; IV, VIII, XIII: R = 2-CH₃C₆H₄; V, IX, XIV: R = 3-CH₃C₆H₄; VI, X, XV: R = 4-CH₃C₆H₄; VII, XVI: R = 2,4-Cl₂-C₆H₄; XVII: R = C₆H₅, R¹ = CH₃; XVIII: R = CH₂C₆H₅, R¹ = CH₃; XIX: R = CH₂C₆H₅, R¹ = C₂H₅.

Алкилирование бензо[h]хиназолинов XI, XII с алкилгалогенидами в присутствии щелочи привело к по-

лучению 3-замещённых бензо[h]хиназолинов XVII – XIX.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на приборах “UR-20” и FT-IR NEXUS, спектры ПМР 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.

1-Бензоиламино-2-циано-3-метил-3-этил-3,4-дигидронафталин (II). Смесь 4,2 г (0,02 моль) аминонитрила I, 2,8 г (0,02 моль) хлорангидрида бензойной кислоты и 30 мл сухого бензола кипятят с обратным холодильником в течение 7 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол – вода, 2:1. Получают 3,4 г (54 %) амида II, т. пл. 192 – 194 °С. R_f 0,49 (этилацетат – гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1605 (C=C_{аром.}), 1625 (C=C), 1645 (C=O), 2210 (CN), 3280 (NH). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 0,96 т (3H, J 7,5 Гц, CH₂CH₃), 1,29 с (3H, CH₃), 1,50, 1,65 дк, дк (2H, J 13,8 и 7,5 Гц, CH₂CH₃), 2,89 с (2H, 4-CH₂), 7,17 – 7,32 м (4H, аром), 7,46 – 7,59 м (3H, аром), 8,04 м (2H, аром), 10,13 с (1H, NH).

1-Фенилацетиламино-2-циано-3-метил-3-этил-3,4-дигидронафталин (III). Аналогично из 2,1 г (0,01 моль) аминонитрила I и 1,54 г (0,01 моль) хлорангидрида фенилуксусной кислоты получают 2,3 г (70 %) амида III, т. пл. 129 – 131 °С. R_f 0,53 (этилацетат-гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1600 (C=C_{аром.}), 1620 (C=C), 1640 (C=N), 1660 (C=O), 2210 (CN), 3240 (NH). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 0,92 т (3H, J 7,5 Гц, CH₂CH₃), 1,21 с (3H, CH₃), 1,47, 1,56 дк, дк (2H, J 13,8 и 7,5 Гц, CH₂CH₃), 2,75, 2,83 с (2H, 4-CH₂), 3,80 с (2H, CH₂C₆H₅), 6,96 шс (1H, NH), 7,00 шс, д (1H, J

7,7 Гц, аром), 7,10 – 7,19 м (2Н, аром), 7,26 тд (1Н, J 7,4 и 1,4 Гц, аром), 7,34 – 7,45 м (5Н, C₆H₅).

1-о-Метилбензоиламино-2-циано-3-метил-3-этил-3,4-дигидронафталин (IV). Аналогично из 2,1 г (0,01 моль) аминонитрила и 1,54 г (0,01 моль) хлорангидрида *о*-толуиловой кислоты получают 1,4 г (40 %) амида IV, т. пл. 130 – 132 °С, R_f 0,74 (этилацетат – гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1600 (C=C_{аром.}), 1695 (C=O), 2200 (CN), 3270 (NH). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 0,84 т (3Н, J 7,5 Гц, CH₂CH₃), 1,21 с (3Н, CH₃), 1,46, 1,58 дк, дк (2Н, J 13,9 и 7,5 Гц, CH₂CH₃), 2,29 с (3Н, CH₃), 2,52, 2,68 д (2Н, J 15,8 Гц, 4-CH₂), 7,08 – 7,42 м (6Н, аром), 7,67 дд (1Н, J 7,6 и 1,6 Гц, аром), 7,68 дд (1Н, J 7,7 и 1,5 Гц, аром), 10,08 с (1Н, NH).

1-м-Метилбензоиламино-2-циано-3-метил-3-этил-3,4-дигидронафталин (V). Аналогично из 2,1 г (0,01 моль) аминонитрила I и 1,54 г (0,01 моль) хлорангидрида *м*-толуиловой кислоты получают 2 г (66 %) амида V, т. пл. 130 – 131 °С, R_f 60 (этилацетат – гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1610 (C=C_{аром.}), 1670 (C=O), 2196 (CN), 3300 (NH). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 0,97 т (3Н, J 7,5 Гц, CH₂CH₃), 1,28 с (3Н, CH₃), 1,49, 1,64 дк, дк (2Н, J 13,8 и 7,5 Гц, CH₂CH₃), 2,47 с (3Н, CH₃), 2,89 с (2Н, 4-CH₂), 7,17 – 7,40 м (6Н, аром), 7,80 – 7,86 м (2Н, аром), 10,08 с (1Н, NH).

п-Метилбензоиламино-2-циано-3-метил-3-этил-3,4-дигидронафталин (VI). Аналогично из 2,1 г (0,01 моль) аминонитрила I и 1,54 г (0,01 моль) хлорангидрида *п*-толуиловой кислоты получают 2,3 г (70 %) амида VI, т. пл. 152 – 154 °С, R_f 0,52 (этилацетат – гептан, 2:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1605 (C=C_{аром.}), 1673 (C=O), 2196 (CN), 3300 (NH). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 0,97 т (3Н, J 7,5 Гц, CH₂CH₃), 1,28 с (3Н, CH₃), 1,49, 1,63 дк, дк (2Н, J 13,7 и 7,5 Гц, CH₂CH₃), 2,45 с (3Н, CH₃), 2,88 с (2Н, 4-CH₂), 7,17 – 7,30 м (6Н, аром), 7,93 д (2Н, J 8,2 Гц, аром), 10,04 с (1Н, NH).

1-(2,4-Дихлорбензоиламино)-2-циано-3-метил-3-этил-3,4-дигидронафталин (VII). Аналогично из 2,1 г (0,01 моль) аминонитрила I и 2,1 г (0,01 моль) хлорангидрида 2,4-дихлорбензойной кислоты получают 3,7 г (94 %) амида VII, т. пл. 98 – 99 °С, R_f 0,60 (этилацетат – гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1605 (C=C_{аром.}), 1670 (C=O), 2208 (CN), 3415 (NH). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 0,96 т (3Н, J 7,4 Гц, CH₂CH₃), 1,28 с (3Н, CH₃), 1,48, 1,64 дк, дк (2Н, J 13,7 и 7,4 Гц, CH₂CH₃), 2,88 с (2Н, 4-CH₂), 7,18 – 7,63 м (7Н, аром), 10,32 шс (1Н, NH).

1-Ди(о-метилбензоиламино)-2-циано-3-метил-3-этил-3,4-дигидронафталин (IV). Смесь 2,1 г (0,01 моль) аминонитрила I, 3 г (0,02 моль) хлорангидрида *о*-толуиловой кислоты и 15 мл безводного бензола кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол – вода, 3:1. Получают 2,8 г (62 %) диамида VIII, т. пл. 129 – 131 °С, R_f 0,61 (этилацетат – гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1611 (C=C_{аром.}), 1700 (C=O), 2199 (CN). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 0,85 т (3Н, J 7,5 Гц, CH₂CH₃), 1,21 с (3Н, CH₃),

1,44, 1,57 дк, дк (2Н, J 13,8 и 7,5 Гц, CH₂CH₃), 2,29 с (3Н, CH₃), 2,39 с (3Н, CH₃), 2,52, 2,67 д (2Н, J 15,8 Гц, 4-CH₂), 7,07 – 7,41 м (10Н, аром), 7,67 дд (1Н, J 7,6 и 1,15 Гц, *о*-CH), 7,68 дд (1Н, J 7,6 и 1,15 Гц, *о*-CH).

Аналогично из 2,1 г (0,01 моль) аминонитрила I и 3,0 г (0,01 моль) хлорангидрида *м*-толуиловой кислоты получают 1,6 г (35 %) диамида IX, т. пл. 93 – 94 °С, R_f 0,58 (этилацетат – гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1605 (C=C_{аром.}), 1680 (C=O), 2200 (CN). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 0,70 т (3Н, J 7,5 Гц, CH₂CH₃), 1,13 с (3Н, CH₃), 1,36, 1,45 дд (2Н, J 13,9 и 7,5 Гц, CH₂CH₃), 2,35 с (3Н, CH₃), 2,36 с (3Н, CH₃), 2,68, 2,78 д (2Н, J 16,0 Гц, 4-CH₂), 7,17 – 7,56 м (12Н, аром).

Аналогично из 2,1 г (0,01 моль) аминонитрила I и 3,0 г (0,01 моль) хлорангидрида *п*-толуиловой кислоты получают 2,0 г (44 %) диамида X, т. пл. 200 – 201 °С, R_f 0,59 (этилацетат – гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1610 (C=C_{аром.}), 1680 (C=O), 2200 (CN). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 0,68 т (3Н, J 7,5 Гц, CH₂CH₃), 1,14 с (3Н, CH₃), 1,36, 1,44 дк, дк (2Н, J 13,8 и 7,5 Гц, CH₂CH₃), 2,39 с (3Н, CH₃), 2,39 с (3Н, CH₃), 2,72, 2,78 д (2Н, J 16,0 Гц, 4-CH₂), 7,18 дд (1Н, J 7,0 и 1,7 Гц, 7-CH), 7,19 д (4Н, J 8,2 Гц, 4 × *м*-CH), 7,24 – 7,35 м (2Н, 8-CH, 9-CH), 7,43 дд (1Н, J 7,4 и 1,7 Гц, 10-CH), 7,65 д (2Н, J 8,1 Гц, 2 × *о*-CH), 7,67 д (2Н, J 8,2 Гц, 2 × *о*-CH).

2-Замещенные 4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолины (XI – XVI). В четырехгорлую реакционную колбу, снабженную механической мешалкой, термометром, обратным холодильником и трубкой для подачи газа помещают 0,03 моль амида (II – VII) и 60 мл абсолютного этанола. При перемешивании нагревают до 70 °С и пропускают ток сухого хлористого водорода в течение 2 ч при той же температуре. Охлаждают, осадок фильтруют, трижды промывают водой и перекристаллизовывают из этанола (табл. 1, 2).

3,5-Диметил-5-этил-2-фенил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин (XVII). К раствору 1,12 г (0,02 моль) едкого кали в 60 мл абсолютного этанола прибавляют 6,3 г (0,02 моль) хиназолина XI и кипятят 20 мин. Прибавляют 5,65 г (0,04 моль) метилйодида и кипятят с обратным холодильником 7 ч. Охлаждают, прибавляют 60 мл воды, выпавшие кристаллы фильтруют и перекристаллизовывают из смеси этанол – вода, 3:1. Получают 3 г (46 %) хиназолина XVII, т. пл. 108 – 110 °С, R_f 0,47 (этилацетат – гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1600 (C=C_{аром.}), 1650 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 0,84 т (3Н, J 7,5 Гц, CH₂CH₃), 1,39 с (3Н, CH₃), 1,60, 2,07 дк, дк (2Н, J 13,5 и 7,5 Гц, CH₂CH₃), 2,66, 2,98 д (2Н, J 15,8 Гц, 6-CH₂), 3,42 с (3Н, CH₃), 7,13 дд (1Н, J 7,3 и 1,5 Гц, 7-CH), 7,18 – 7,30 м (5Н, 8-CH, 9-CH), 7,50 – 7,55 м (3Н, *м*-CH, *п*-CH), 7,62 – 7,67 м (2Н, *о*-CH), 8,07 дд (1Н, J 7,5 и 1,8 Гц, 10-CH).

2-Бензил-3,5-диметил-5-этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин (XVIII). Аналогично из 1,12 г (0,02 моль) едкого кали, 6,6 г (0,02 моль) хиназолина XII и 5,65 г (0,04 моль) метилйодида получают

Физико-химические характеристики соединений XI – XIX

Соединение	R	R ¹	Выход, %	Т. пл., °С	R _f	Брутто-формула	Масс-спектр, М ⁺
XI	C ₆ H ₅	H	94	240 – 243	0,78	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O	316
XII	CH ₂ C ₆ H ₅	H	96	242 – 244	0,57	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O	330
XIII	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	75	210 – 212	0,71	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O	330
XIV	<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	90	224 – 226	0,70	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O	330
XV	<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	90	> 260	0,69	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O	330
XVI	<i>o,n</i> -Cl ₂ C ₆ H ₃	H	75	244 – 245	0,65	C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	384, 386

ТСХ в системе этилацетат – гептан, 1:1

2,7 г (40 %) хиназолина XVIII, т. пл. 94 – 97 °С, R_f 0,65 (этилацетат – гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1595 (C=C_{аром.}), 1645 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 0,78 т (3Н, J 7,5, CH₂CH₃), 1,34 с (3Н, CH₃), 1,54, 2,01 дк, дк (2Н, J 13,5 и 7,5 Гц, CH₂CH₃), 2,63, 2,94 д (2Н, J 5,8 Гц, 6-CH₂), 3,40 с (3Н, CH₃), 4,22 с (2Н, CH₂C₆H₅), 7,12 дд (1Н, J 6,9 и 1,8 Гц, 7-CH), 7,19 – 7,32 м (7Н, аром), 8,06 дд (1Н, J 7,3 и 1,9 Гц, 10-CH).

2-Бензил-3,5-диэтил-5-метил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин (XIX). Аналогично из 1,12 г (0,02 моль) едкого кали, 6,6 г (0,02 моль) хиназолина XII и 6,2 г (0,04 моль) этилйодида получают 2 г (29 %) хиназолина XIX, т. пл. 109 – 111 °С, R_f 0,87 (этилацетат – гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1605 (C=C_{аром.}), 1645 (C=O). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1,15 т (3Н, J 7,0 Гц, CH₂CH₃), 1,35 с (6Н, 2 × CH₃), 2,76 с (2Н, 1-CH₂), 3,97 к (2Н, J 7,0 Гц, NCH₂), 4,20 с (2Н, CH₂C₆H₅), 7,12 – 7,32 м (8Н, аром.), 8,04 дд (1Н, J 7,2 и 2,0 Гц, аром.).

Экспериментальная биологическая часть

Исследование влияния соединений II – XVIII на активность моноаминоксидазы (МАО) мозга крыс в

опытах *in vitro* проводили согласно [8]. В качестве субстрата использован серотонин (5-ОТ). Соединения испытывали в концентрации 5 мкмоль/мл.

Противоопухолевые свойства соединений II – V, VII, X, XI, XV и XVIII изучали на модели асцитной карциномы Эрлиха согласно [9, 10] на 108 белых беспородных мышках с исходной массой 22 – 24 г. В острых опытах определяли максимально переносимые дозы веществ, а на их основании были установлены терапевтические дозы. Соединения вводили животным внутривенно, в виде взвеси в 1 % растворе крахмального клейстера, спустя 24 ч после перевивки опухоли, ежедневно, в течение 5 дней. Лечебный эффект оценивали по проценту торможения накопления асцита. Статистическую обработку результатов проводили методом Стьюдента-Фишера.

Согласно полученным данным, большинство соединений в использованной концентрации заметно угнетает дезаминирование 5-ОТ (табл. 3). При этом наиболее активными оказались производные бензохиназолина с фенил-(XI), бензил-(XII), *орто*- и *пара*-толил (XIII, XV) радикалами в структуре, а также амид X. Относительно меньшей эффективностью обладают амиды IV и IX, (соответственно с *орто*- и *мета*-толил

Данные ИК и ПМР спектров соединений XI – XIX

Соединение	ИК-спектр, ν _{max} , см ⁻¹	ПМР-спектр (ДМСО-d ₆), δ, м.д.:
XI	1600(C=Car), 1635(C=O), 3260(NH)	0,85 т (3Н, J 7,5 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,39 с (3Н, CH ₃), 1,59, 2,09 дк, дк (2Н, J 13,6 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,65, 2,97 д (2Н, J 15,8 Гц, 6-CH ₂), 7,14 м (1Н, аром), 7,24 – 7,32 м (2Н, аром), 7,44 – 7,51 м (3Н, аром), 8,24 – 8,32 м (3Н, аром), 12,41 шс (1Н, NH).
XII	1610(C=Car), 1640(C=O), 3260(NH)	0,78 т (3Н, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,31 с (3Н, CH ₃), 1,52, 1,97 дк, дк (2Н, J 13,5 Гц и 7,5 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,58, 2,89 д (2Н, J 15,7 Гц, 6-CH ₂), 3,87 с (2Н, CH ₂ C ₆ H ₅), 7,09 м (1Н, аром), 7,16 – 7,30 м (5Н, аром), 7,43 м (2Н, аром), 8,08 м (1Н, аром), 12,25 шс (1Н, NH).
XIII	1600(C=Car), 1632(C=O), 3300(NH)	0,86 т (3Н, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,40 с (3Н, CH ₃), 1,60, 2,06 дк, дк (2Н, J 13,4 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,57 с (3Н, CH ₃), 2,66, 2,97 д (2Н, J 15,8 Гц, 6-CH ₂), 7,12 – 7,39 м (6Н, аром), 7,54 д (1Н, J 7,5 Гц, <i>o</i> -CH), 8,09 дд (1Н, J 7,3 и 1,8 Гц, 10-CH), 12,28 шс (1Н, NH).
XIV	1600(C=Car), 1635(C=O), 3280(NH)	0,84 т (3Н, J 7,5 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,39 с (3Н, CH ₃), 1,58, 2,08 дк, дк (2Н, J 13,4 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,47 с (3Н, CH ₃), 2,64, 2,97 д (2Н, J 15,7 Гц, 6-CH ₂), 7,14 м (1Н, аром), 7,26 – 7,32 м (3Н, аром), 7,35 т (1Н, J 7,5 Гц, <i>m</i> -CH), 8,06 дт (1Н, J 7,5 и 1,7 Гц), 8,10 т (1Н, J 1,7 Гц, <i>o</i> -CH), 8,25 м (1Н, 10-CH), 12,30 шс (1Н, NH).
XV	1600(C=Car), 1635(C=O), 3250(NH)	0,85 т (3Н, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,38 с (3Н, CH ₃), 1,58, 2,08 дк, дк (2Н, J 13,5 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,44 с (3Н, CH ₃), 2,64, 2,96 д (2Н, J 15,7 Гц, 6-CH ₂), 7,13 м (1Н, 7-CH), 7,25 – 7,31 м (4Н, аром), 8,19 д (2Н, J 8,3, <i>o</i> -CH), 8,25 м (1Н, 10-CH), 12,30 шс (1Н, NH).
XVI	1600(C=Car), 1640(C=O), 3280(NH)	0,85 т (3Н, J 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 1,39 с (3Н, CH ₃), 1,60, 2,05 дк, дк (2Н, J 13,5 и 7,4 Гц, CH ₂ CH ₃), 2,66, 2,97 д (2Н, J 15,8 Гц, 6-CH ₂), 7,13 дд (1Н, J 7,1 и 1,7 Гц, 7-CH), 7,20 – 7,31 м (2Н, 8-CH, 9-CH), 7,44 дд (1Н, J 8,3 и 2,0 Гц, <i>m</i> -CH), 7,54 д (1Н, J 2,0 Гц, <i>m</i> -CH), 7,65 д (1Н, J 8,3 Гц, <i>o</i> -CH), 8,08 дд (1Н, J 7,4 и 1,9 Гц, 10-CH), 12,51 шс (1Н, NH).

Таблица 3
Антимонаминооксидазная активность соединений II – V и VII – XVIII

Соединение	Ингибирование активности MAO, %	P
II	37	> 0,05
III	0	
IV	43 ± 5	< 0,05
V	37	> 0,05
VII	0	
VIII	22	> 0,05
IX	49 ± 5	< 0,05
X	53 ± 6	< 0,05
XI	56 ± 6	< 0,05
XII	63 ± 6	< 0,05
XIII	54 ± 4	< 0,05
XIV	16	> 0,05
XV	52 ± 4	< 0,05
XVI	0	
XVII	37	> 0,05
XVIII	0	

радикалами). Остальные соединения не оказывают достоверного антимонаоксидазного действия.

В химиотерапевтических экспериментах испытанные соединения в дозах 100 – 250 мг/кг не проявили активности в отношении асцитной карциномы Эрлиха, за исключением амидов II и IV, соответственно с фенил- и орто-толил радикалами, которые слабо угнетали рост данной опухоли (30 и 47 %, $p \leq 0,05$).

Таким образом, подобно ранее исследованным бензохиназолинам, некоторые 2-замещённые 5-метил-5-

этил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолины обладают антимонаоксидазной активностью.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Маркосян, М. Г. Оганисян, Р. А. Куроян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **25**(8), 26 – 28 (1991).
2. А. И. Маркосян, С. В. Диланян, Р. А. Куроян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **29**(4), 32 – 34 (1995).
3. А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, М. Г. Оганисян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(8), 10 – 13 (1996).
4. А. И. Маркосян, С. А. Габриелян, *Материалы 1-ой международной конференции “Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов”*, Москва (2001), том 2, с. 198.
5. А. И. Маркосян, С. А. Габриелян, Б. Т. Гарибджанян и др., в кн: “Взаимосвязь химическая структура — биологическая активность химических соединений”, сборник трудов, посвященной 100-летию А. Л. Мнджояна, Ереван (2004), сс. 167 – 172.
6. А. I. Markosyan and Kh. S. Nakopyan, *Electronic J. Nat. Sci. NAS of RA*, **2**, 6 – 9 (2004).
7. А. I. Markosyan and Kh. S. Nakopyan, *Electronic J. Nat. Sci. NAS of RA*, Issue 1, 9 – 14 (2005).
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. Софьина, А. Б. Сыркин и др., *Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США*, Медицина, Москва (1980).

Поступила 18.09.06

ANTIMONOAMINOXIDASE AND ANTITUMOR ACTIVITY OF 5-METHYL-5-ETHYL-4-OXO-3,4,5,6-TETRAHYDROBENZO[H]QUINAZOLINES

A. I. Markosyan, S. V. Dilanyan, R. S. Sukasyan, F. H. Arsenyan, and B. T. Garibdzhanyan

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

Reactions of 3-methyl-3-ethyl-1-amino-2-cyano-3,4-dihydronaphthalene (I) with chloroanhydrides of carboxylic acids lead to the formation of either monoacylated (II – VII) or diacylated (VIII – X) products, depending on the amount of reactants. When dry hydrogen chloride is bubbled through the alcohol solutions of amides (II – VII), these compounds exhibit cyclization to 2-substituted 5-methyl-5-ethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolines (XI – XVI). The alkylation of benzo[h]quinazolines XI, XII yielded 3-substituted benzo[h]quinazolines (XVII – XIX). Antitumor and antimonooxidase properties of the synthesized compounds have been studied. Experiments *in vitro* have shown that some of these compounds exhibit antimonooxidase activity. In chemotherapeutic experiments, compounds II and IV weakly inhibited Ehlich's ascites tumor (by 30 and 47 %, respectively) at doses within 100 – 250 mg/kg.