

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

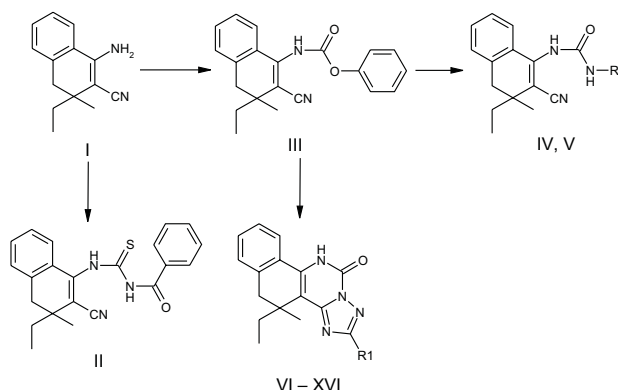
СИНТЕЗ, ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ И АНТИМОНОАМИНОКСИДАЗНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИНА

Институт тонкой органической химии НТЦОФХ НАН РА, Ереван, Армения

Взаимодействием 1-амино-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила с бензоилизотиоцианатом синтезирован N'-{(2-циано-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-1-ил)амино}карбонотионил}бензамид (II). Конденсация вышеупомянутого аминонитрила с фенолхлорформиадом привела к получению карбамата III, который взаимодействием с аммиаком или анилином переведен в моно- и дизамещённые мочевины IV и V соответственно. Конденсацией карбамата III с гидразидами ароматических и гетероароматических карбоновых кислот синтезированы 2-замещённые конденсированные триазолобензохинозолины (VI – XVI). Изучены противоопухолевые и антимоноаминоксидазные свойства синтезированных соединений.

Ключевые слова: аминонитрил, циклизация, триазолобензохинозолин, противоопухолевая, антимоноаминоксидазная, активность

На основании имеющихся в литературе данных о биологических свойствах бензохинозолинов [1 – 12] в настоящем сообщении приводятся данные о превращениях 1-амино-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрила (I) (аминонитрил I) [13] с целью синтеза и изучения противоопухолевых и антимоноаминоксидазных свойств новых производных бензо[h]хинозолинов. Аминонитрил I при комнатной температуре взаимодействует с бензоилизотиоцианатом, образуя замещённую тиомочевину II. Конденсация вышеупомянутого аминонитрила с фенолхлорформиадом в среде абсолютного бензола приводит к получению карбамата III, который при взаимодействии с аммиаком или анилином образует моно- и дизамещённые мочевины IV и V соответственно. Карбамат III вводили в реакцию с гидразидами ароматических и гетероароматических карбоновых кислот, в результате которой выделены 2-замещённые 4-этил-4-метил-4,10-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хинозолин-11(5H)-оны (VI – XVI).



IV: R = H; V: R = C₆H₅; VI: R¹ = 4-пиридил; VII: R¹ = C₆H₅;
VIII: R¹ = 2-HO-C₆H₄; IX: R¹ = 4-HO-C₆H₄; X: R¹ = 2-Br-C₆H₄;
XI: R¹ = 4-Br-C₆H₄; XII: R¹ = 4-C₃H₇O-C₆H₄; XIII: R¹ = 4-*i*-C₃H₇O-C₆H₄;
XIV: R¹ = 2-нафтил-OCH₂; XV: R¹ = 3,5-(CH₃)₂-C₆H₄-OCH₂;
XVI: R¹ = 4-(*o*-ClC₆H₄CH₂O)-C₆H₄

Изучены противоопухолевые и антимоноаминоксидазные свойства синтезированных соединений.

Экспериментальная химическая часть

ИК спектры в вазелиновом масле сняты 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.

N'-{(2-Циано-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-1-ил)амино}карбонотионил}бензамид (II). Смесь 4,2 г (0,002 моль) аминонитрила I, 3,2 г (0,02 моль) бензоилизотиоцианата и 20 мл абсолютного спирта оставляют при комнатной температуре в течение 24 ч. Выпавший осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,5 г (20 %) тиомочевины II, т. пл. 211 – 212 °С. R_f 0,67 (этилацетат — гептан, 2:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1605 (C=C_{аром}), 1708 (C=O), 2203 (CN), 3100 – 3300 (NH). ПМР-спектр (DMCO-d₆), δ, м.д.: 0,96 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH₂CH₃), 1,27 (с, 3H, CH₃), 1,50 и 1,63 (дк, 2H, J₁ 13,9 Гц, J₂ 7,4 Гц, CH₂CH₃), 2,84 и 2,90 (д, 2H, J 15,8 Гц, 4-CH₂), 7,20 (м, 1H, 5-CH), 7,24 – 7,34 (м, 2H, 6-CH, 7-CH), 7,41 (дд, 1H, J₁ 7,3 Гц, J₂ 1,8 Гц, 8-CH), 7,49 (т, 2H, J 7,5 Гц, *m*-CH), 7,60 (т, 1H, J 7,3 Гц, *n*-CH), 8,15 (м, 2H, *o*-CH), 10,79 (с, 1H, NH), 11,21 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр M⁺ 375.

3-Этил-3-метил-1-феноксикарбониламино-3,4-дигидронафталин-2-карбонитрил (III). Смесь 21 г (0,1 моль) аминонитрила I, 15,6 г (0,1 моль) фенолхлорформиада и 100 мл абсолютного бензола кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из смеси этанол — вода, 3:1. Получают 30,5 г (91,9 %) карбамата III, т. пл. 139 – 141 °С. R_f 0,64 (этилацетат — гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1590 (C=C_{аром}), 1760 (C=O), 2215 (CN), 3246 (NH). ПМР-спектр (DMCO-d₆), δ, м.д.: 0,93 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH₂CH₃), 1,27 (с, 3H, CH₃), 1,46 и 1,62 (дк, 2H, J₁ 13,6 Гц, J₂ 7,4 Гц, CH₂CH₃), 2,85 (с, 2H, 4-CH₂), 7,15 – 7,22 (м, 4H, аром),

2-Замещённые 4-этил-4-метил-4,10-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-11(5H)-оны (VI – XVI)

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	R _f *	Формула	Масс-спектр М ⁺
VI	4-пиридил	66	> 260	0,69	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O	357
VII	C ₆ H ₅	53	259 – 262	0,63	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O	356
VIII	2-НО-C ₆ H ₄	59	> 270	0,62	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₂	372
IX	4-НО-C ₆ H ₄	27	209 – 211	0,40	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₂	372
X	2-Br-C ₆ H ₄	42	221 – 223	0,51	C ₂₂ H ₁₉ BrN ₄ O	-
XI	4-Br-C ₆ H ₄	63	> 260	0,59	C ₂₂ H ₁₉ BrN ₄ O	434:436
XII	4-C ₃ H ₇ O-C ₆ H ₄	40	256 – 258	0,50	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂	414
XIII	4- <i>i</i> -C ₃ H ₇ O-C ₆ H ₄	46	> 270	0,60	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂	414
XIV	2-нафтил-ОСН ₂	55	258 – 260	0,48	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₂	-
XV	3,5-(СН ₃) ₂ -С ₆ H ₄ -ОСН ₂	71	209 – 211	0,50	C ₂₉ H ₂₅ ClN ₄ O ₂	414
XVI	4-(<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ СН ₂ O)-С ₆ H ₄	30	201 – 203	0,57	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂	419:421

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

7,26 – 7,40 (м, 4H, аром), 7,51 (м, 1H, 8-CH), 9,80 (уш. с, 1H, NH).

N-(2-Циано-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-1-ил)мочевина (IV). Смесь 1,66 г (0,005 моль) карбамата III и раствора 0,1 г (0,006 моль) аммиака в 20 мл этанола кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. Отгоняют растворитель и остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 0,7 г (54 %)

замещённой мочевины IV, т. пл. 165 – 167 °С. R_f 0,65 (этилацетат — гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{max}, см⁻¹: 1600 (C=C_{аром.}), 1684 (C=O), 2196 (CN), 3150 – 3350 (NH). ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 0,91 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH₂СН₃), 1,20 (с, 3H, СН₃), 1,39 и 1,53 (дк, 2H, J₁ 13,8 Гц, J₂ 7,4 Гц, СН₂СН₃), 2,78 (с, 2H, 4-СН₂), 5,94 (уш. с, 2H, NH₂), 7,11 (м, 1H, 5-СН), 7,20 (м, 1H, 6-СН), 7,24 (м, 1H, 7-СН), 7,34 (м, 1H, 8-СН), 8,19 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр М⁺ 255.

Данные ПМР спектров 2-замещённых 4-этил-4-метил-4,10-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-11(5H)-онов (VI – XVI)

Соединение	ПМР-спектр (ДМСО-d ₆), δ, м.д.:
VI	0,84 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 1,58 (с, 3H, СН ₃), 1,74 и 2,00 (дк, 2H, J ₁ 13,7 Гц, J ₂ 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 2,86 и 3,00 (д, 2H, J 15,6 Гц, 5-СН ₂), 7,25 (м, 1H, 6-СН), 7,30 – 7,39 (м, 2H, 7-СН, 8-СН), 7,99 (м, 1H, 9-СН), 8,11 (д, 2H, J 6,0 Гц, β-СН пиридин), 8,69 (д, 2H, J 6,0 Гц, α-СН пиридин), 12,08 (уш. с, 1H, NH)
VII	0,85 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 1,59 (с, 3H, СН ₃), 1,75 и 2,03 (дк, 2H, J ₁ 13,6 Гц, J ₂ 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 2,80 и 3,00 (д, 2H, J 15,6 Гц, 5-СН ₂), 7,24 (м, 1H, 6-СН), 7,29 – 7,37 (м, 2H, 7-СН, 8-СН), 7,40 – 7,50 (м, 3H, <i>m</i> -СН, <i>n</i> -СН), 7,98 (м, 1H, 9-СН), 8,24 (м, 2H, <i>o</i> -СН), 11,93 (уш. с, 1H, NH)
VIII	0,86 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 1,57 (с, 3H, СН ₃), 1,73 и 1,95 (дк, 2H, J ₁ 13,8 Гц, J ₂ 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 2,83 и 3,01 (д, 2H, J 15,6 Гц, 5-СН ₂), 6,91 – 6,98 (м, 2H, аром), 7,25 – 7,41 (м, 4H, аром), 8,01 (м, 1H, <i>o</i> -СН), 8,17 (дд, 1H, J ₁ 7,8 Гц, J ₂ 1,8 Гц, 9-СН), 10,72 (с, 1H, OH), 12,22 (уш. с, 1H, NH)
IX	0,84 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 1,58 (с, 3H, СН ₃), 1,74 и 2,02 (дк, 2H, J ₁ 13,7 Гц, J ₂ 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 2,78 и 2,98 (д, 2H, J 15,5 Гц, 5-СН ₂), 6,84 (м, 2H, <i>m</i> -СН), 7,23 (м, 1H, 6-СН), 7,29 – 7,36 (м, 2H, 7-СН, 8-СН), 7,97 (м, 1H, 9-СН), 8,03 (д, 2H, J 8,7 Гц, <i>o</i> -СН), 9,40 (с, 1H, OH), 11,82 (уш. с, 1H, NH)
X	0,85 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 1,56 (с, 3H, СН ₃), 1,71 и 2,05 (дк, 2H, J ₁ 13,7 Гц, J ₂ 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 2,79 и 3,01 (д, 2H, J 15,6 Гц, 5-СН ₂), 7,23 (м, 1H, 6-СН), 7,29 – 7,38 (м, 3H, <i>n</i> -СН, 7-СН, 8-СН), 7,47 (тд, 1H, J ₁ 7,5 Гц, J ₂ 1,4 Гц, <i>m</i> -СН), 7,73 (дд, 1H, J ₁ 8,0 Гц, J ₂ 1,4 Гц, <i>m</i> -СН), 7,95 (дд, 1H, J ₁ 7,5 Гц, J ₂ 1,8 Гц, <i>o</i> -СН), 7,98 (м, 1H, 9-СН), 12,00 (уш. с, 1H, NH)
XI	0,84 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 1,58 (с, 3H, СН ₃), 1,73 и 2,00 (дк, 2H, J ₁ 13,7 Гц, J ₂ 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 2,79 и 2,99 (д, 2H, J 15,6 Гц, 5-СН ₂), 7,24 (м, 1H, 6-СН), 7,32 (м, 1H, 7-СН), 7,35 (м, 1H, 8-СН), 7,62 (д, 2H, J 8,5 Гц, <i>m</i> -СН), 7,98 (дд, 1H, J ₁ 7,5 Гц, J ₂ 1,7 Гц, 9-СН), 8,16 (д, 2H, J 8,5 Гц, <i>o</i> -СН), 11,98 (уш. с, 1H, NH)
XII	0,85 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 1,09 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH ₂ СН ₂ СН ₃), 1,59 (с, 3H, СН ₃), 1,84 (уш. ск, 2H, J 7,0 Гц, CH ₂ СН ₂ СН ₃), 1,74 и 2,02 (дк, 2H, J ₁ 13,7 Гц, J ₂ 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 2,79 и 2,99 (д, 1H, J 15,6 Гц, 5-СН ₂), 4,00 (т, 2H, J 6,5 Гц, ОСН ₂), 6,95 (д, 2H, J 8,8 Гц, <i>m</i> -СН), 7,23 (м, 1H, 6-СН), 7,28 – 7,37 (м, 2H, 7-СН, 8-СН), 7,98 (м, 1H, 9-СН), 8,14 (д, 2H, J 8,8 Гц, <i>o</i> -СН), 11,86 (уш. с, 1H, NH)
XIII	0,84 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 1,37 (д, 6H, J 6,0 Гц, 2xСН ₃), 1,58 (с, 3H, СН ₃), 1,74 и 2,02 (дк, 2H, J ₁ 13,7 Гц, J ₂ 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 2,78 и 2,99 (д, 2H, J 15,6 Гц, 5-СН ₂), 4,66 (сп, 1H, J 6,0 Гц, ОСН), 6,93 (д, 2H, J 8,8 Гц, <i>m</i> -СН), 7,23 (м, 1H, 6-СН), 7,29 – 7,37 (м, 2H, 7-СН, 8-СН), 7,97 (м, 1H, 9-СН), 8,13 (д, 2H, J 8,8 Гц, <i>o</i> -СН), 11,86 (с, 1H, NH)
XIV	0,80 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 1,53 (с, 3H, СН ₃), 1,71 и 1,95 (дк, 2H, J ₁ 13,7 Гц, J ₂ 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 2,77 и 2,97 (д, 2H, J 15,7 Гц, 5-СН ₂), 5,36 (с, 2H, ОСН ₂), 7,21 – 7,44 (м, 7H, аром), 7,70 – 7,77 (м, 2H, аром), 7,96 (м, 1H, 9-СН), 11,99 (уш. с, 1H, NH)
XV	0,79 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 1,49 (с, 3H, СН ₃), 1,68 и 1,95 (дк, 2H, J ₁ 13,7 Гц, J ₂ 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 2,76 и 2,97 (д, 2H, J 15,6 Гц, 5-СН ₂), 5,33 (с, 2H, ОСН ₂), 6,91 (тд, 1H, J ₁ 7,5 Гц, J ₂ 1,7 Гц, <i>n</i> -СН), 7,18 – 7,37 (м, 6H, аром), 7,95 (м, 1H, 9-СН), 12,00 (уш. с, 1H, NH)
XVI	0,80 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 1,51 (с, 3H, СН ₃), 1,70 и 1,94 (дк, 2H, J ₁ 13,8 Гц, J ₂ 7,4 Гц, CH ₂ СН ₃), 2,27 (с, 6H, <i>m</i> -СН ₃), 2,76 и 2,97 (д, 2H, J 15,6 Гц, 5-СН ₂), 5,17 (с, 2H, ОСН ₂), 6,53 (т, 1H, J 1,5 Гц, <i>n</i> -СН), 6,64 (д, 2H, J 1,5 Гц, <i>o</i> -СН), 7,23 (м, 1H, 6-СН), 7,28 – 7,37 (м, 2H, 7-СН, 8-СН), 7,95 (м, 1H, 9-СН), 11,97 (уш. с, 1H, NH)

N-(2-Циано-3-этил-3-метил-3,4-дигидронафталин-1-ил)-N'-фенилмочевина (V). Аналогично из 3,32 г (0,01 моль) карбамата III, 1,02 г (0,012 моль) анилина в 30 мл этанола получают 1,7 г (50 %) дизамещённой мочевины V, т. пл. 168 – 170 °С. R_f 0,64 (этилацетат — гептан, 1:1). ИК-спектр, ν_{\max} , см^{-1} : 1595 (C=Саром.), 1680 (C=O), 2205 (CN), 3150 – 3350 (NH). ПМР-спектр (DMCO- d_6), δ , м.д.: 0,94 (т, 3H, J 7,4 Гц, CH_2CH_3), 1,23 (с, 3H, CH_3), 1,43 и 1,57 (дк, 1H, J_1 13,8 Гц, J_2 7,4 Гц, CH_2CH_3), 2,81 и 2,84 (д, 2H, J 15,5 Гц, 4- CH_2), 6,92 (тт, 1H, J_1 7,4 Гц, J_2 1,3 Гц, *n*-CH), 7,14 – 7,30 (м, 5H, аром), 7,36 – 7,44 (м, 3H, аром), 8,29 (уш. с, 1H, 1-NH), 8,81 (уш. с, 1H, NH). Масс-спектр M^+ 331.

2-Замещённые 4-этил-4-метил-4,10-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-11(5H)-оны (VI – XVI). Смесь 3,32 г (0,01 моль) карбамата III, 0,01 моль гидразида соответствующей кислоты и 30 мл диметилформамида кипятят с обратным холодильником в течение 10 – 12 ч. После отгонки растворителя остаток перекристаллизовывают из этанола (табл. 1 и 2).

Экспериментальная биологическая часть

На моделях асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) и саркоме 180 изучали противоопухолевые свойства соединений II, IV, VI – X, XII и XIII согласно [14, 15]. Для определения терапевтических доз предварительно в острых опытах были установлены максимально переносимые дозы (МПД) веществ при внутрибрюшинном их введении. Ввиду плохой растворимости соединения испытывали в виде взвеси в 1 % растворе крахмального клейстера. В химиотерапевтических экспериментах вещества вводили животным спустя 24 или 48 ч после перевивки опухолей внутрибрюшинно ежедневно в течение 6 дней в дозах 1/2 от МПД. Противоопухолевый эффект оценивали по степени торможения объема асцита (АКЭ) или массы опухоли (саркома 180). В опытах использовали 216 белых беспородных мышей с исходной массой 22 – 24 г.

В опытах *in vitro* изучали влияние соединений IV – X, XII, XIII, XV и XVI в концентрации 5 мкмоль/мл на активность моноаминоксидазы гомогенатов мозга крыс [16]. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ).

Статистическую обработку результатов проводили методом Стьюдента-Фишера.

Согласно полученным данным, 2-фенил-, 2-(2-бромфенил)-, 2-(4-пропоксифенил)- и 2-(4-изопропоксифенил)-замещенные производные (VII, X, XII, XIII) в дозах 175 – 200 мг/кг проявляют слабое противоопухолевое действие в отношении АКЭ и саркомы 180, ингибируя их рост на 32 – 47 % ($p < 0,05$). Остальные соединения не обладают достоверной противоопухолевой активностью.

Исследование антимоноаминоксидазной активности показало, что лишь аналоги с 2-(4-гидроксифенил)- и 2-(4-пропоксифенил)-радикалами в структуре (IX, XII) вызывают слабое (41 и 35 %, $p < 0,05$), а с 2-(2-бромфенил)- и 2-(4-изопропоксифенилом) (X, XIII) — умеренное (55 и 62 %, $p < 0,05$) ингибирование дезаминирования 5-ОТ.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, М. Г. Оганисян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **25**(6), 18 – 21 (1991).
2. Р. А. Куроян, А. И. Маркосян, М. Г. Оганисян и др., А. с. СССР 1672728.
3. А. И. Маркосян, С. В. Диланян, Р. А. Куроян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **29**(4), 32 – 34 (1995).
4. А. И. Маркосян, Р. А. Куроян, М. О. Оганисян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(8), 10 – 13 (1996).
5. D. Duch, S. Dev IK Banks, S. Dicerson, et al., *Cancer Res.*, **53**(4), 810 – 818 (1993).
6. K. Pavelczak, M. Makowski, M. Kempne, J. M. Dzik, *Acta Biocchim. Polona*, **49**(2), 407 – 420 (2002).
7. W. H. Gmeiner, *Cur. Med. Chem.*, № 12, 191 – 202 (2005).
8. B. Van Treist, G. J. Peters, *Oncology*, **57**(3), 179 – 194 (1999).
9. M. Hanlon, R. Ferone, *Cancer Res.*, **56**(14), 3301 – 3306 (1996).
10. O. Bruno, S. Schenone, A. Ranise, et al, *Farmaco*, **54**, 95 – 100 (1999).
11. T. Hirota, K. Katsuta, K. Kawanishi, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 30 – 36 (1985).
12. А. И. Маркосян, М. Г. Оганисян, Р. Р. Куроян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **25**(8), 26 – 28 (1991).
13. А. И. Маркосян, С. В. Диланян, *Electronic J. Nat. Sci. NAS of RA*, **7**(2), 15 – 19 (2006).
14. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медгиз, Москва (1971).
15. З. П. Софьяна, А. Б. Сыркин, А. Голдин и др., *Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США*, Медицина, Москва (1980).
16. Р. Р. Сафразбеян, Р. С. Сукасян, *Вопр. мед. химии*, **16**, 623 – 628 (1970).

Поступила 16.06.08

SYNTHESIS, ANTINEOPLASTIC AND ANTIMONOAMINEOXIDAZE PROPERTIES OF NEW DERIVATIVES OF BENZO[H]QUINAZOLINE

A. I. Markosyan, S. V. Dilanyan, S. H. Gabrielyan, R. S. Sukasyan, and B. T. Gharibdzhanian

Scientific and Technological Centre of Organic and Pharmacological Chemistry, Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, Armenia

N' -{[(2-cyano-3-ethyl-3-methyl-3,4-dihydronaphthalene-1-yl)amino]carbonothionyl}benzamide (II) was synthesized by interaction of 1-amino-3-ethyl-3-methyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carbonitrile (aminonitrile I) with benzoilisoithiocyanate. The condensation of the aminonitrile I with phenylchloroformate yielded carbamate III, which was converted into mono- and disubstituted ureas IV and V via interaction with ammonia and aniline, respectively. A series of 2-substituted condensed triazolobenzoquinazolines (VI - XVI) was synthesized by condensation of carbamate III with hydrazides of aromatic and heteroaromatic carboxylic acids. The antimonooxidase and antineoplastic properties of the synthesized compounds have been studied.

Key words: Aminonitrile, cyclization, triazolobenzoquinazoline, antitumor activity, antimonooxidase activity