

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ
ԿԵՆՏՐՈՆ

ՆԱԶՄԵՀ ԹՈՐՇԻՐԶԱԴ

5,5-ԴԻՄԵԹԻԼԲԵՆԶՈ[Ի]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ
ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Բ.00.03-«Օրգանական քիմիա» և Բ.00.10-«Կենսօրգանական քիմիա»
մասնագիտությունների զծով քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական
աստիճանի հայցման ատենախոսության

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2014

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

НАДЖМЕ ТОРШИРЗАД

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 5,5-
ДИМЕТИЛБЕНЗО[Ի]ХИНАЗОЛИНОВ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальностям
02.00.03 - «Органическая химия» и 02.00.10 - «Биоорганическая химия»

ЕРЕВАН - 2014

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

Գիտական ղեկավար՝

քիմ. գիտ. դոկտոր

Ա. Ի. Մարկոսյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Տ. Վ. Ղուկասյան

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Ե. Գ. Պարոնիկյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

Հայաստանի ազգային ագրարային համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2014 թ. դեկտեմբերի 19-ին ժամը 13⁰⁰-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՆՀ-ի Օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴԲ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2014 թ. նոյեմբերի 19-ին:

Մասնագիտական խորհրդի

գիտնական քարտուղար, ք.գ.թ.

Գ. Մ. Մակարյան

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА

Научный руководитель:

доктор. хим. наук

А. И. Маркосян

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук, профессор

Т. В. Кочикян

доктор хим. наук, профессор

Е. Г. Пароникян

Ведущая организация:

Национальный аграрный университет Армении

Защита диссертации состоится 19-го декабря 2014 г. в 13⁰⁰ часов на заседании Специализированного совета ВАК 010 по органической химии, действующего в Научно-технологическом центре Органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатуян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 19-го ноября 2014 г.

Ученый секретарь

специализированного совета, к.х.н.

Г. М. Макарян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Бензохиназолиновые соединения по сравнению с хиназолиновыми являются малоизученными. Исследования, проведенные во второй половине прошлого столетия по разработке методов синтеза и изучению биологических свойств бензохиназолинов, содержащих различные функциональные группы, показали, что они проявляют интересные биологические свойства (антидепрессивная, транквилизирующая, противосудорожная, противоопухолевая, анальгетическая, противогрибковая активность). За последние годы выявлен ряд новых ингибиторов тимидилатсинтетазы среди производных бензо[f]- и бензо[g]хиназолинов, предварительные исследования которых свидетельствуют об их эффективности в качестве потенциальных противоопухолевых средств. Исследования, проведенные ранее в Институте тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна НАН РА в области бензо[h]хиназолинов, а также отдельные сообщения последних лет указывают на их эффективность в качестве потенциальных противоопухолевых и антидепрессивных средств. В связи с этим представляется актуальным продолжение поиска новых биологически активных соединений среди бензохиназолинов, в частности в ряду 5,5-дизамещенных бензо[h]хиназолинов.

Цель работы. Разработка метода синтеза соответствующего аминоэфира дигидронафталинового ряда и его использование в синтезе тетра- и гексагидробензо[h]хиназолинов, содержащих различные заместители, а также изучение химических свойств и исследование их противоопухолевой, антимоноаминоксидазной и антибактериальной активностей в условиях эксперимента.

Научная новизна. Впервые разработан метод синтеза 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата (β -аминоэфир). Установлено, что аминогруппа в вышеуказанном β -аминоэфире имеет енаминный характер, вследствие чего в кислой среде гидролизует в соответствующий кетоэфир. На основе последнего предложен метод синтеза новых производных бензо[g]индазолов. Выявлено, что при ацилировании β -аминоэфира бензоилхлоридом, в зависимости от молярного соотношения реагентов и продолжительности реакции, происходит образование соответствующего амида или бензоксазинового соединения. Предложены несколько методов синтеза ди-, тетра- и гексагидробензо[h]хиназолинов, содержащих различные заместители в положениях 2, 3 и 5. На базе 2-тиоксо- и 2-гидразинобензо[h]хиназолинов предложены методы синтеза гетероциклобензо[h]хиназолинов, в которых тиазолидиновый, тиазиновый и триазольный циклы конденсированы с бензо[h]хиназолиновым циклом в положениях *a* или *b* последнего.

Среди синтезированных дигидронафталиновых и бензо[h]хиназолиновых соединений обнаружены соединения, обладающие противоопухолевыми, антимоноаминоксидазными и антибактериальными свойствами.

Практическая ценность. Предложены препаративные методы синтеза ранее неизвестных 3,3-дизамещенных дигидронафталинов, ди-, тетра- и гексагидробензо[h]хиназолинов. Среди синтезированных дигидронафталиновых и бензо[h]хиназолиновых соединений обнаружены вещества, обладающие антибактериальными, антимоноаминоксидазными и противоопухолевыми свойствами. Выявлены некоторые закономерности, которые в дальнейшем могут быть применены для прогноза биологической активности в ряду бензо[h]хиназолинов.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 8-и статьях и 1-ом тезисе докладов конференции.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены на III Научной конференции Армянского химического общества (с международным участием) «Успехи в области органической и фармацевтической химии», Ереван, 2012.

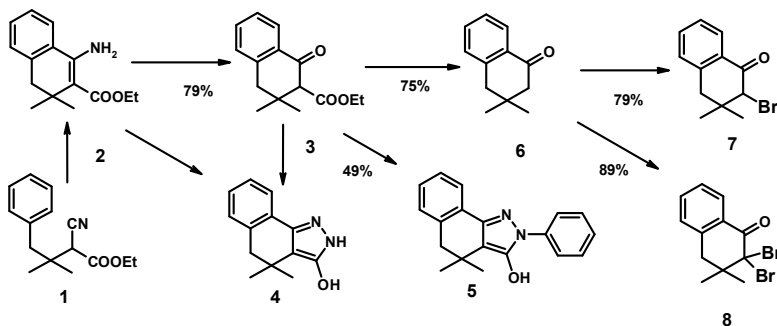
Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 138 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, 16-и таблиц, выводов, списка цитируемой литературы (128 библиографических ссылок) и приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез и изучение химических свойств производных бензо[h]хиназолинов

Исходным соединением при проведении исследований являлся 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилат (**2**). Последний получен циклизацией этилового эфира 3-бензил-3-метил-2-цианбутановой кислоты (**1**) в среде конц. серной кислоты. Соединение **2** в присутствии соляной кислоты при комнатной температуре гидролизует в кетозфир **3**, конденсацией которого с гидразингидратом и фенилгидразином получены 4,4-диметил-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол-3-ол (**4**) и 4,4-диметил-2-фенил-4,5-дигидро-2H-бензо[g]индазол-3-ол (**5**). Индазол **4** получается также непосредственным взаимодействием аминоксифира **2** с гидразином гидратом. Более удобен второй метод, поскольку обеспечивает более высокий выход целевого продукта и нет необходимости в получении кетозфира. Кетозфир **3** в ДМСО в присутствии хлорида натрия подвергается дезтоксикарбонилированию с образованием 3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (**6**). Найдено, что бромирование кетона **6** в ледяной уксусной кислоте приводит к образованию 2-бром-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (**7**), в то время как в абсолютном эфире при использовании эквимольных количеств реагентов получается смесь моно- и дибромкетонов. 2,2-Дибром-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он (**8**) с высоким выходом получен в эфире при использовании двойного количества брома.

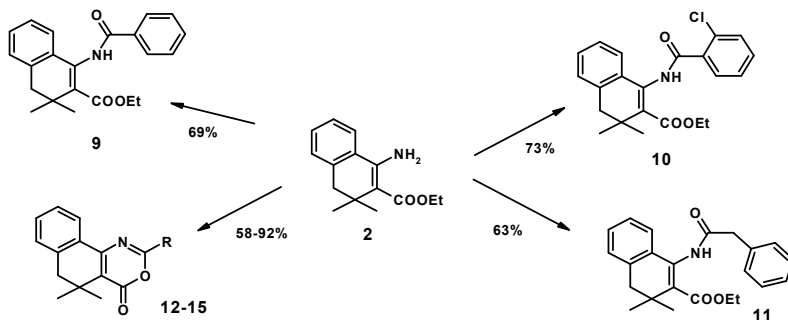
Схема 1



Соединение **2** имеет слабо выраженные основные свойства. Оно не вступает в реакцию с алкилгалогенидами, аллилгалогенидами, бензилхлоридом, с эфирами галогенуксусных кислот, однако реагирует с хлорангидридами бензойной, *o*-хлорбензой-

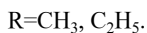
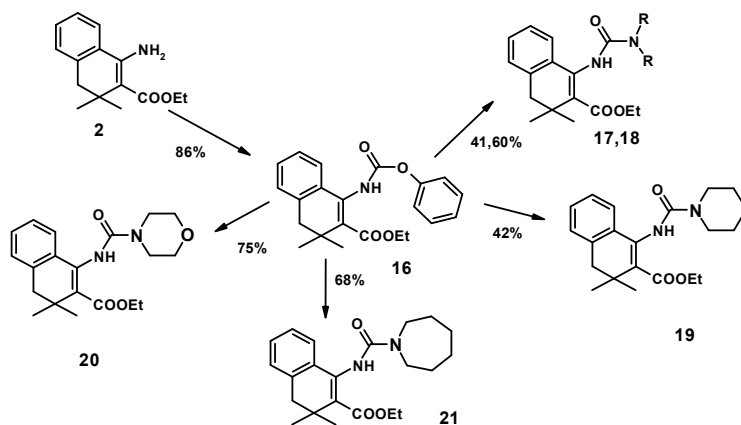
ной и фенилуксусной кислот, приведшее к амидам **9-11**. При использовании избытка хлорангидрида бензойной кислоты и продлении продолжительности реакции до 25 ч. Вместо амида получаются 2-замещённые 5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-нафто[1,2-d][1,3]оксазин-4-оны **12-15**.

Схема 2



1-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилат (**2**) введён в реакцию с хлорфенилформиаом в среде бензола, что привело к получению карбаматного соединения – 3,3-диметил-1-(феноксикарбониламино)-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата (**16**). Последний при конденсации со вторичными аминами образует тризамещённые мочевины **17-21**.

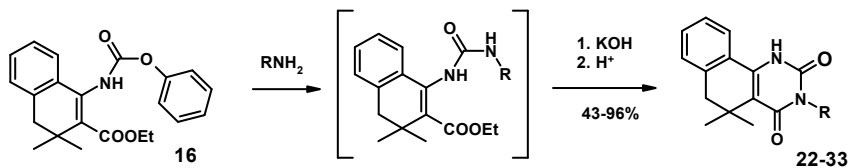
Схема 3



На базе карбамата **16** разработан метод синтеза 3-замещённых 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хинолин-2,4(1H,3H)-дионов **22-33**, который основан на взаимодействии карбамата **16** с первичными аминами, в результате которого полученные 1,3-ди-

замещённые мочевины без выделения из реакционной среды подвергнуты циклизации в присутствии щелочи.

Схема 4

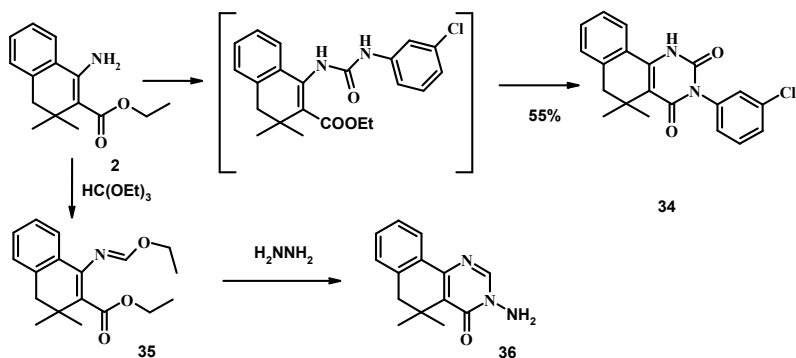


R=NH₂, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, *изо*-C₃H₇, C₄H₉, циклопентил, циклогексил, 2-фурфурил, C₆H₅, CH₂C₆H₅, CH₂CH₂C₆H₅.

Предложен также альтернативный метод синтеза 2,4-диоксогексагидробензо[h]хиназолинов, основанный на взаимодействии аминоэфира **2** с *m*-хлорфенилизотиоцианатом. В зависимости от условий реакции можно одностадийно синтезировать 3-(3-хлорфенил)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2,4(1H,3H)-дион (**34**) или же выделить промежуточно образовавшуюся мочевину и в дальнейшем подвергнуть её циклизации в щелочной среде. Поскольку синтез изотиоцианатов связан с определёнными трудностями, обусловленными применением фосгена, первый метод более удобен, поскольку предоставляет возможность синтеза 2,4-диоксобензо[h]хиназолинов практически с любым заместителем в третьем положении.

Следующий метод синтеза бензо[h]хиназолинов основан на следующих превращениях: 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилат (**2**) вводится во взаимодействие с ортомуравьиным эфиром, в результате чего полученное этокси-метиленовое соединение **35** без дополнительной очистки конденсируется с гидразингидратом, с получением 3-амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (**36**) с 53 %-ным выходом.

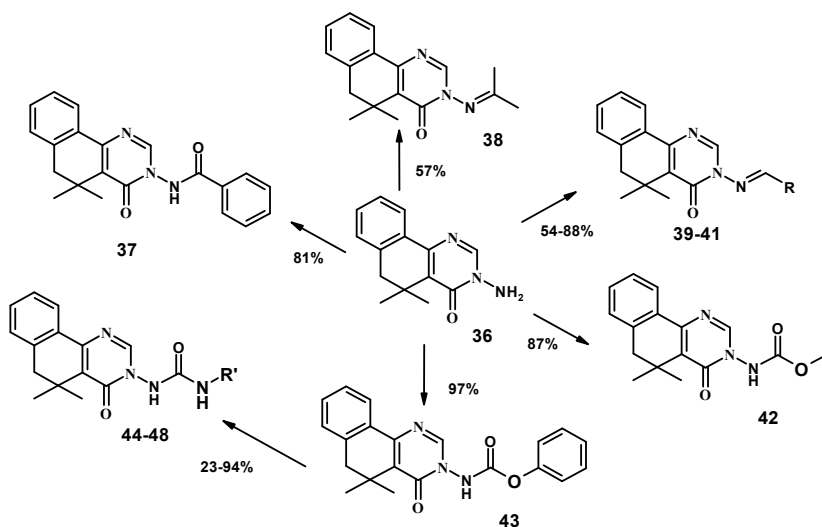
Схема 5



Изучены некоторые превращения аминсоединения **36**, в частности, взаимодействие с хлорангидридом бензойной кислоты, приведшее к получению N-(5,5-диме-

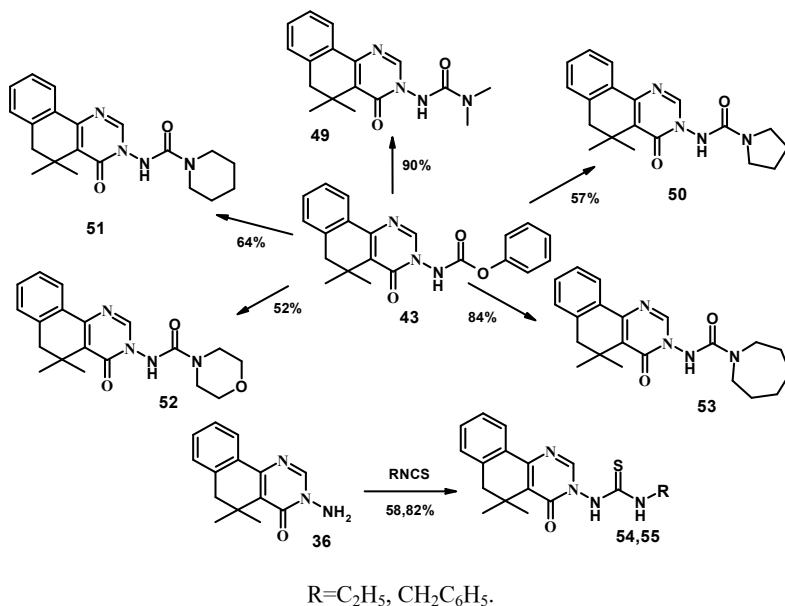
тил-4-оксо-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-3(4*H*)-ил)бензамида (**37**). Реакцией 3-амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она (**36**) с ацетоном, бензальдегидом, *l*-хлорбензальдегидом и *l*-бромбензальдегидом синтезированы шиффовы основания **38-41**. С целью получения уреидопроизводных бензо[*h*]хиназолинового ряда аминоксоединение **36** конденсацией с метил- и фенилхлорформатами переведен в (5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-3(4*H*)-ил)метилкарбамат (**42**) и (5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-3(4*H*)-ил)фенилкарбамат (**43**) соответственно. Выявлено, что (5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-3(4*H*)-ил)метилкарбамат (**42**) при температуре кипения этанола не вступает в реакцию с аминами, в то время как фенилкарбамат **43** в указанных условиях взаимодействует с аммиаком, метил-, изопропил-, бензил- и фенэтиламинами, образуя моно- и дизамещённые мочевины **44-48**.

Схема 6



$R=C_6H_5$, $4-ClC_6H_4$, $4-BrC_6H_4$; $R'=H$, CH_3 , *Изо*- C_3H_7 , $CH_2C_6H_5$, $CH_2CH_2C_6H_5$.

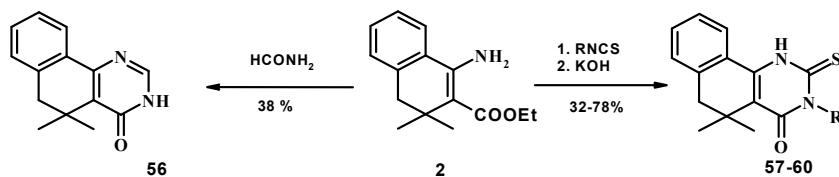
В результате взаимодействия (5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-3(4*H*)-ил)фенилкарбамата (**43**) со вторичными аминами синтезированы тризамещённые мочевины **49-53** с выходами 52-90 %. Взаимодействием аминоксоединения **36** с этил- и бензилизотиоцианатами получены 1-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-3(4*H*)-ил)-3-этитиомочевина (**54**) и 1-бензил-3-(5,5-диметил-4-оксо-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-3(4*H*)-ил)тиомочевина (**55**) с выходами 58 и 82% соответственно.



Среди методов синтеза хиназолиновых соединений особое место занимает реакция Ниментовского, основанная на взаимодействии производных антралиловых кислот с амидами. Нами предпринята попытка применить реакцию Ниментовского для синтеза бензо[*h*]хиназолиновых соединений. С этой целью аминоэфир **2** в условиях реакции Ниментовского введён во взаимодействие с формамидом, которое привело к образованию 5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолина **56**.

Изучено взаимодействие аминоэфира **2** с этил-, бензил-, фенэтил- и бензоилизотиоцианатами. Показано, что аминоэфир уже при комнатной температуре взаимодействует с бензоилизотиоцианатом с образованием *N*'-бензоилтиоуреидопродукта. С остальными изотиоцианатами реакция проведена в кипящем этаноле. Обработка тиуреидопродуктов гидроксидом калия привела к получению 5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-онов **57-60**.

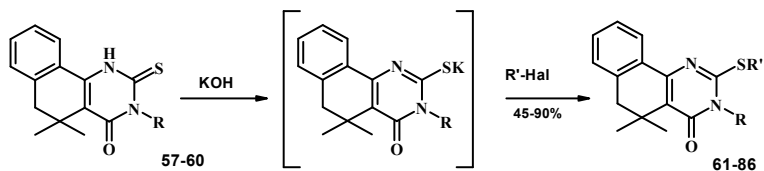
Схема 8



R=H, C₂H₅, CH₂C₆H₅, CH₂CH₂C₆H₅.

3-Замещенные 5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-оны **57-60** поставлены во взаимодействие с алкил-, аллил-, бензил-, металлгалогенидами, а также с эфирами и амидами галогензамещенных уксусных кислот в присутствии щелочи. В результате реакций синтезированы 2-тиозамещенные 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-оны **61-86**.

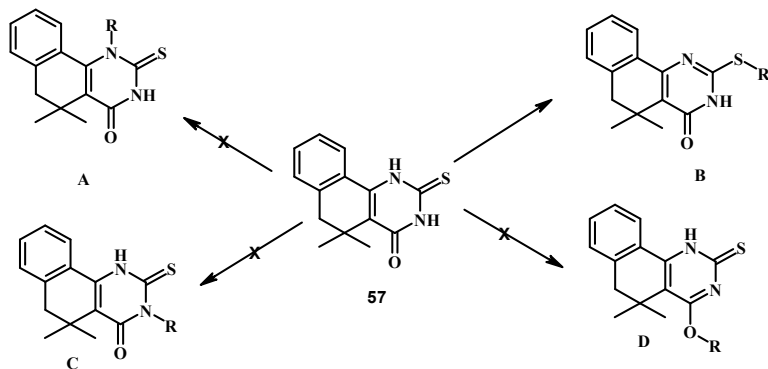
Схема 9



R=H, C₂H₅, CH₂C₆H₅, CH₂CH₂C₆H₅; R'=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, *Изо*-C₃H₇, CH₂CH=CH₂, C₄H₉, CH₂COOC₂H₅, CH₂C₆H₅, CH₂CONHC₆H₅, CH₂CONHCH₂C₆H₅.

При алкилировании 2-тиоксобензо[h]хиназолина **57**, не содержащего в третьем положении заместителя, теоретически можно было ожидать образования либо N1-алкилированного (A), либо S-алкилированного (B), либо N3-алкилированного (C), либо O-алкилированного (D) продукта или же их смеси.

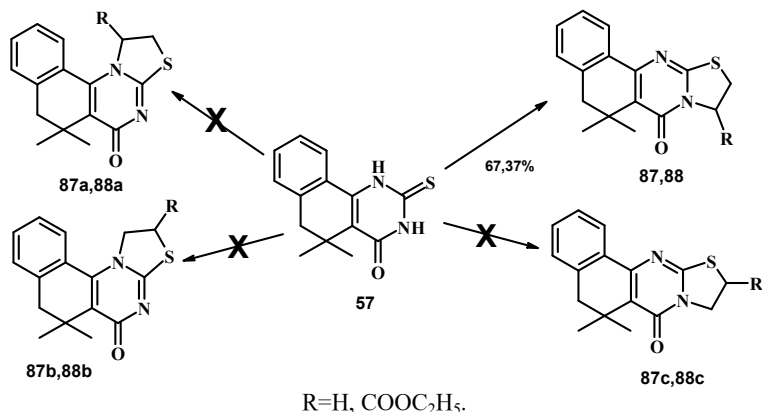
Схема 10



С помощью данных ИК и ЯМР ¹H спектров доказано, что при алкилировании 2-тиоксобензо[h]хиназолина **57**, эквимольным количеством галогенида и гидроксида калия образуются S-замещенные продукты **61-66**. Исходя из вышеизложенного, в результате алкилирования 2-тиоксобензо[h]хиназолина **57** 1,2-дигалогенидами можно было ожидать образования различных продуктов циклоалкилирования: либо бензо[h]тиазоло[3,2-а]хиназолинов **87a**, **88a**, **87b**, **88b**, либо бензо[h]тиазоло[2,3-б]хиназолинов **87**, **88**, **87c**, **88c**, отличающихся положением конденсирования тиазолидинового цикла с бензо[h]хиназолиновым циклом. При использовании в качестве алкилирующего агента 1,2-дибромэтана могут образоваться 2 изомерных тиазолидинобензо[h]хиназолина (**87** и **87a**), в то время как при использовании 1-циано-1,2-дибром-

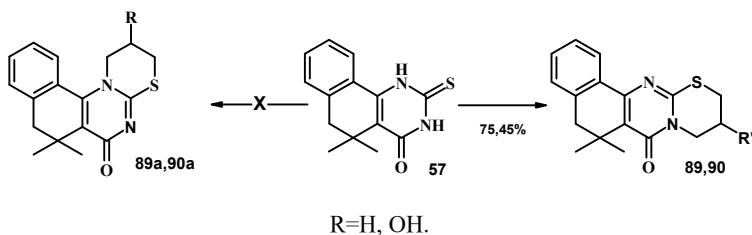
этана и этилового эфира 2,3-дибромпропановой кислоты число изомеров может достигнуть четырех, что обусловлено направлением первичной нуклеофильной атаки тиолят аниона.

Схема 11



При алкировании 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина **57** с 1-хлор-3-бромпропаном и 2-гидрокси-1,3-дихлорпропаном, можно было ожидать образования двух типов соединений – тетрагидробензо[*h*]гиазино[3,2-*a*]хиназолинов **89а**, **90а** и тетрагидробензо[*h*]гиазино[2,3-*b*]хиназолинов **89**, **90**. Однако и в этом случае, подобно бензо[*h*]гиазино[2,3-*b*]хиназолинам, конденсация протекает в положении *b*.

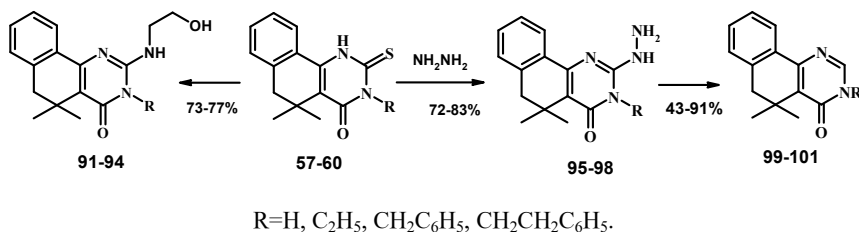
Схема 12



Далее 5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1H)-оны **57-60** были конденсированы с 2-аминоэтанолом и гидразингидратом. Выявлено, что наилучшие результаты получаются при проведении реакции в избытке реагента, в результате чего были синтезированы 2-(2-гидроксиэтиламино)-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-оны **91-94** и 2-гидразино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-оны **95-98**. Показано, что 2-гидразино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-оны **96-98** в присутствии основания подвергаются расщеплению с образованием незамещённых во втором положении 3-замещённых 5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-онов **99-101**. В ИК-спектрах соединений **99-101** имеются характерные полосы поглощений ароматического кольца, C=N двойной связи и

карбонильной группы в областях 1595-1605, 1625-1630, 1650-1658 cm^{-1} соответственно. В ЯМР ^1H спектрах указанных соединений протон первого положения хиnazолина резонирует в виде синглетного сигнала при 8.07-8.42 м.д. с интегральной интенсивностью 1H.

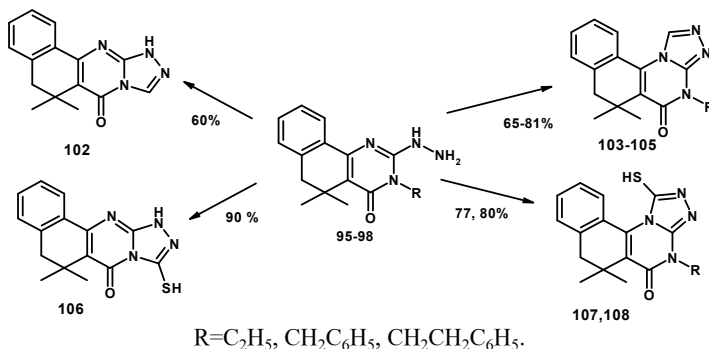
Схема 13



Изучены некоторые реакции гетероциклизации с участием 2-гидразинобензо[h]хиназолинов **95-98**. Установлено, что взаимодействие этих соединений с эфиром ортомуравьиной кислоты приводит к образованию различных триазолов. Так, в случае гидразинохиназолина **95**, не содержащего заместителя в положении 3, получается 6,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[3,4-b]хиназолин-7(1H)-он (**102**), т.е. соединение, в котором триазол конденсирован в положении *b* бензо[h]хиназолина. В то же время конденсация эфира ортомуравьиной кислоты с 3-замещенными 2-гидразино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онами **96-98** в аналогичных условиях приводит к получению 4-замещенных 6,6-диметил-6,7-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[4,3-a]хиназолин-5(4H)-онов **103-105**, в которых триазол конденсирован с бензо[h]хиназолином в положении *a*.

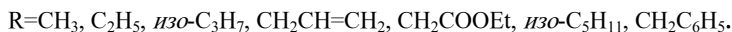
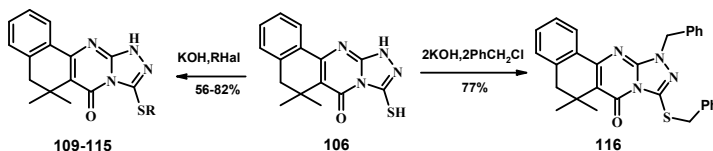
В случае гидразинобензохиназолина **95** продуктами реакции теоретически могли быть два типа триазолов: соединение, в котором триазольное кольцо конденсировано с бензо[h]хиназолиновым циклом в положении *a*, или же соединения, в которых триазольное кольцо конденсировано с бензо[h]хиназолином в положении *a*. Ранее этот вопрос был разрешен на основании данных рентгенструктурного анализа. Было доказано, что в подобных соединениях триазольное кольцо конденсировано с бензо[h]хиназолиновым циклом в положении *b*. Вышеописанные закономерности имеют место и при взаимодействии гидразинов **95**, **97**, **98** с сероуглеродом в среде пиридина. В случае 2-гидразино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она (**95**) получен 9-тиокси-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[3,4-b]хиназолин-7(1H)-он (**106**), а при использовании 3-замещенных 5,5-диметил-2-гидразино-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолинов в аналогичных условиях получают 4-замещенные 6,6-диметил-5-оксо-1-тиокси-4,5,6,7-тетрагидротриазоло[4,3-a]бензо[h]хиназолины **107** и **108**, в которых триазол конденсирован с бензо[h]хиназолином в положении *a*.

Схема 14



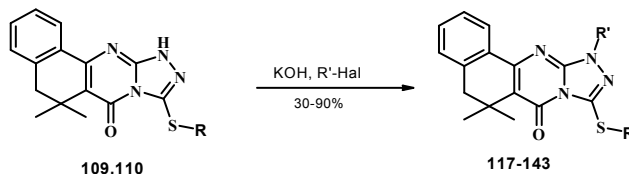
Изучено алкилирование тиокситриазола **106**. Если в случае соединений **107** и **108** существуют два реакционных центра (SH и N-1 триазола), где может происходить алкилирование, то при алкилировании соединения **106** таких центров четыре (N-10, N-11, N-12 и SH). Поскольку реакция проводится в щелочной среде, тиолят-анион является более сильным нуклеофилом и реакция в первую очередь протекает по тому центру, которая приводит к получению 9-тиозамещённым 6,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[3,4-b]хиназолин-7(1H)-онов **109-115**. При алкилировании тиокситриазола **106** избытком алкилирующего агента (бензилхлористый) и едкого кали, наряду с S-алкилированием происходит также N-алкилирование с образованием 9,11-дизамещенного триазола **116**, в котором заместители при S- и N- одинаковые.

Схема 15



9-Метилтио- и 9-этилтио-6,6-диметил-5,6-дигидробензо[h][1,2,4]триазоло[3,4-b]хиназолин-7(1H)-оны **109** и **110** введены в реакцию замещения с различными галогенидами. В результате реакции получены триазоло[3,4-b]бензо[h]хиназолины **117-143**, в молекулах которых заместители при S- и N- различные.

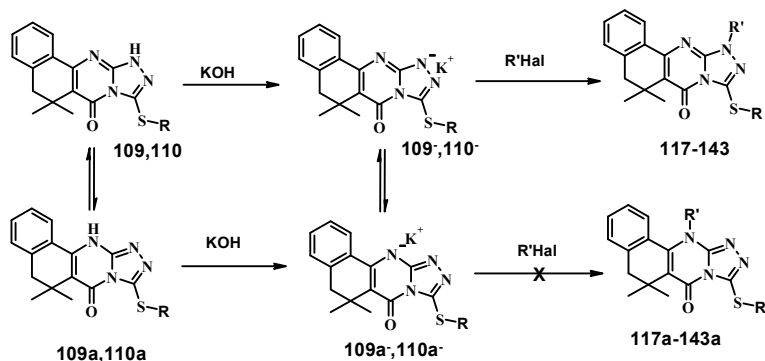
Схема 16



R' = алкил, аллил, метиллил, бензил, CH₂COOC₂H₅, CH₂CH₂C₆H₅, 2-CH₃C₆H₄CH₂, 4-CH₃C₆H₄CH₂, C₆H₅NHCOCH₂, C₆H₅CH₂NHCOCH₂, 2-CH₃C₆H₄NHCOCH₂, 3-CH₃C₆H₄NHCOCH₂, 4-CH₃C₆H₄NHCOCH₂.

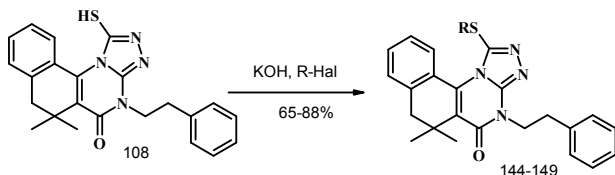
9-Тиозамещённые 6,6-диметил-5,6-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*]хиназолин-7(11Н)-оны **109**, **110**, естественно, могут существовать в виде двух таутомерных форм (**109**, **110** и **109a**, **110a**), следовательно, при взаимодействии указанного соединения со щелочами можно ожидать образования анионов двух типов **109⁻**, **110⁻** и **109a⁻**, **110a⁻**, взаимно переходящих друг в друга. В зависимости от того, какой из них участвует в нуклеофильной атаке на галогенид, реакция может привести к получению либо 9,12-дизамещённых **117a-143a**, либо 9,11-дизамещённых триазолохиназолинов **117-143** или же к их смеси. Показано, что в условиях реакции получают только 9,11-дизамещённые производные.

Схема 17



В аналогичных условиях 1-тиокси-6,6-диметил-4-фенэтил-6,7-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-5(4Н)-он (**108**) в присутствии едкого кали при конденсации с галогенидами различного строения образует 1,4-дизамещённые 6,6-диметил-6,7-дигидробензо[*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хиназолин-5(4Н)-оны **144-149**.

Схема 18



R=CH₃, C₂H₅, CH₂=CHCH₂, CH₂COOEt, CH₂C₆H₅, CH₂CONHC₆H₅.

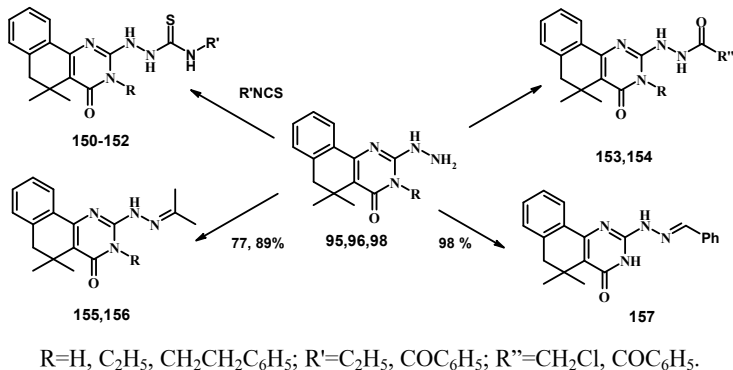
Характерной особенностью ЯМР ¹H спектров указанных соединений является то, что сигналы алкильных групп существенно уширены, тогда как сигналы протонов ароматических колец достаточно узкие. Повышение температуры ЯМР образца до 80 °С приводит к некоторому сужению сигналов CH₃- и CH₂- групп. Это свидетельствует о наличии колебаний этих групп с большой амплитудой.

Изучены некоторые реакции с участием гидразинобензо[*h*]хиназолинов. Реакция нуклеофильного присоединения гидразинобензо[*h*]хиназолинов **95**, **96** и **98** с этил- и бензоилизоотиоцианатами в среде этанола приводит к получению тиосемикарбазидов **150-152**. А в результате взаимодействия гидразинобензо[*h*]хиназолинов **95** и **96** с

хлорангидридами хлоруксусной и бензойной кислот в присутствии пиридина синтезированы гидразиды **153** и **154**.

Известно, что некоторые азометиновые соединения имеют практическое значение с точки зрения проявления различных биологических свойств, поэтому исследовано взаимодействие гидразинобензо[*h*]хиназолинов **95** и **97** с ацетоном и бензальдегидом, что привело к получению гидразонов **155-157**.

Схема 19



2. Изучение биологических свойств производных бензо[*h*]хиназолинов

В лаборатории химиотерапии и токсикологии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА изучены антибактериальные свойства синтезированных соединений. Исследования показали, что соединения **2, 4, 14, 15, 34, 40, 51, 62, 91, 106, 121, 122, 124, 126, 133, 134** подавляют рост грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в зоне диаметрами 15-20 и 10-20 мм соответственно, в то время как соединения **20, 36, 42, 63, 79, 98, 146** оказывают избирательное действие на грамположительные стафилококки в зоне с диаметром 15-20 мм. Некоторые соединения (**44, 45, 47-49, 53, 55, 104, 156**) избирательно подавляют рост грамотрицательных палочек *E. Coli* 0-55 в зоне с диаметром 15-17 мм.

Противоопухолевая активность соединений **59, 75-77, 81, 84, 86** и **95** определена на двух моделях прививаемых опухолей мышей – асцитной карциноме Эрлиха (АКЭ) и саркоме 180. Установлено, что соединения **59, 75** и **86** проявляют выраженную противоопухолевую активность по отношению к АКЭ (ингибирование накопления асцита на 40-61 %). Среди изученных веществ соединение **75** оказалось наиболее эффективным (61 %). В опытах с саркомой 180 соединения **75** и **86** проявили слабые терапевтическое действия (торможение роста опухоли на 21 и 30 % соответственно).

В лаборатории фармакологии и патогистохимии *in vitro* исследовано влияние соединений **59, 80, 81, 84-86** и **95** на дезаминирование серотонина моноаминоксидазой. Исследования антимоноаминоксидазной активности показали, что в дозе 5 мкмоль/мл наиболее выраженной активностью обладают соединения **80, 81** и **85**, оказавшие заметное ингибирующее влияние на активность MAO в отношении субстрата 5-ОТ (61, 47 и 44 % соответственно), а соединения **84** и **95** обладали слабой активностью (29 и 19 %).

ВЫВОДЫ

1. Циклизацией этилового эфира 3-бензил-3-метил-2-цианбутановой кислоты в среде конц. серной кислоты впервые синтезирован 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-нафталин-2-этилкарбоксилат (β -аминоэфир). Показано, что последний в присутствии органических и минеральных кислот гидролизует в 3,3-диметил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-этилкарбоксилат (β -кетоефир), конденсацией которого с гидразиносоединениями получены бензо[g]индазолы.

2. Изучение взаимодействия β -аминоэфира с хлорангидридами карбоновых кислот показало, что варьированием количества реагента и продолжительности реакции можно получить моно-, диацилированные продукты и 2-замещённые 5,6-дигидро-4Н-нафто[1,2-d][1,3]оксазин-4-оны.

3. Разработан метод синтеза 2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-онов и изучено их алкилирование в присутствии едкого кали. Выявлено, что при использовании эквимольных количеств реагентов и основания образуются продукты S-алкилирования. При алкилировании не содержащего в третьем положении заместителя 2-тиоксобензо[h]хиназолина 1,2- и 1,3-дигалогенидами в присутствии двойного количества основания наряду с S-алкилированием происходит также N-алкилирование с замыканием тиазолидинового и тиазинового циклов в положении *b*.

4. Выявлено, что взаимодействие 2-гидразинобензо[h]хиназолинов с эфиром ортомуравьиной кислоты или с сероуглеродом приводит к образованию триазолов различного строения. В случае 2-гидразинобензо[h]хиназолина, не содержащего заместителя в положении 3, получается тетрациклическое соединение линейного строения, в котором триазол конденсирован в положении *b* бензо[h]хиназолина. В аналогичных условиях конденсация эфира ортомуравьиной кислоты с 3-замещёнными 2-гидразино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-онами приводит к получению тетрациклических соединений ангулярного строения, в которых триазол конденсирован с бензо[h]хиназолином в положении *a*.

5. Показано, что при алкилировании 9-тиокситриазола избытками алкилирующего агента и едкого кали, наряду с S-алкилированием происходит также N-алкилирование с образованием 9,11-дизамещённых триазолов, в которых заместители при атомах S- и N- одинаковые, а при алкилировании 9-алкилтиотриазолов галогенидами различного строения получают 9,11-дизамещённые триазоло[3,4-b]бензо[h]хиназолины, в молекулах которых заместители при атомах S- и N- различные.

6. Изучение антибактериальной активности показало, что среди синтезированных соединений имеются препараты, проявляющие активность одновременно в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов, а также соединения проявляющие избирательную активность в отношении грамположительных или грамотрицательных бактерий.

7. Установлено, что некоторые соединения проявляют заметную противоопухолевую активность в отношении асцитной карциномы Эрлиха (ингибирование накопления асцита на 40-61%) и саркомы 180 (ингибирование роста опухоли на 20-30 %). Исследование антимоноаминоксидазной активности в условиях *in vitro* показало, что в дозе 5 мкмоль/мл некоторые соединения оказывают заметное ингибирующее влияние (44-61 %) на активность моноаминоксидазы в отношении серотонина.

Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях:

1. Маркосян А. И., Торширзад Н. М., Габриелян С. А., Шахатуни Р. К., Авакимян Дж. А. Синтез и некоторые свойства 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата. III Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) «Успехи в области органической и фармацевтической химии». Ереван, 2012, с. 34.
2. Markosyan A. I., Torshirzad N. M., Gabrielyan S. H., Papanyan N. J., Avakimyan J. A. Some conversions of 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxylate. *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2013, 1(20), p. 17-21.
3. Torshirzad N. M. Synthesis and conversions of 3-ethyl-5,5-dimethyl-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(1H)-one. *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2013, 1(20), p. 22-25.
4. Маркосян А. И., Торширзад Н. М., Габриелян С. А. Синтез и превращения 1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-этилкарбоксилата. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 1, с. 110-117.
5. Маркосян А. И., Торширзад Н. М., Габриелян С. А., Авакимян Дж. А. Синтез и превращения 5,5-диметил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-она. *Хим. ж. Армении*, 2013, т. 66, № 2, с. 303-309.
6. Маркосян А. И., Торширзад Н. М., Шахбазян Г. Г., Арсенян Ф. Г. Синтез и противоопухолевые свойства 3-замещённых 5,5-диметилбензо[h]хиназолин-4(3H)-онов. *Хим.-фарм. ж.*, 2013, т. 47, № 12, с. 29-32.
7. Markosyan A. I., Torshirzad N. M., Gabrielyan S. H., Mkrtchyan D. A., Stepanyan H. M., Avakimyan J. A. Synthesis and some conversions of 9-mercapto-6,6-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h][1,2,4]triazolo[3,4-b]quinazolin-7(1H)-one. *Electronic J. Nat. Sci. NAS RA*, 2014, 1(22), p. 26-32.
8. Маркосян А. И., Габриелян С. А., Торширзад Н. М., Авакимян Дж. А., Степанян Г. М. Синтез, превращения и антибактериальные свойства 3-амино-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 1, с. 124-134.
9. Маркосян А. И., Габриелян С. А., Торширзад Н. М., Авакимян Дж. А., Степанян Г. М. Синтез, превращения и антибактериальная активность производных 5,5-диметил-3-фенэтил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-4(1H)-она. *Хим. ж. Армении*, 2014, т. 67, № 2-3, с. 293-304.

ՆԱԶՍԵՐ ԹՈՐՇԻՐՉԱՐ

5,5-ԴԻՄԵԹԻԼ ԲԵՆՉՈՆ[Ի]ԽԻՆԱՉՈՆԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ամփոփագիր

Ատե նախոսակ ան աշխատանքը նվիրված է 5,5-դիմեթիլբենզոն[ի]խի նազոլինի նորածանցյալների սինթեզին և ստացված միացությունների կենսաբանական հատկությունների բացահայտմանը: Խիտ ծծմբական թթվի միջավայրում 3,3-դիմեթիլ-2-ցիան-4-ֆենիլբուտանաթթվի էթիլ էսթերի ցիկլման արդյունքում սինթեզվել է 1-ամինո-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնալթթվի ն-2-էթիլկարբոքսիլատ (β-ամինոէսթեր): Վերջինս սենյակային ջերմաստիճանում աղաթթվի ներկայությամբ հիդրոլիզվում է β-կետոէսթերի, որի կոնդենսմամբ հիդրազինոմիացությունների հետ ստացվել են բենզոն[g]ինազոլ-3-ոլեր:

β-Կետոէսթերը ԴՄՍՕ-ի միջավայրում նատրիումի քլորիդի ներկայությամբ ենթարկվում է դեէթոքսիկարբոնիլացման առաջացնելով 3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնալթթալին-1(2H)-ոն: Պարզվել է որ սառցային քացախաթթվի միջավայրում կետոնի բրոմացումը բերում է 2-բրոմ-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնալթթալին-1(2H)-ոնի, այն դեպքում երբ բացարձակ էթերի միջավայրում էկվիմոլային քանակների օգտագործման դեպքում ստացվում է մոնո- և դիբրոմկետոնների խառնուրդ: Եթերի միջավայրում կրկնակի քանակի բրոմի օգտագործման դեպքում բարձր ելքով ստացվում է 2,2-դիբրոմ-3,3-դիմեթիլ-3,4-դիհիդրոնալթթալին-1(2H)-ոն:

Ուսումնասիրվել է β-ամինոէսթերի փոխազդեցությունը կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ: Համարժեք քանակի բենզոնական, ւրբոմբենզոնական, 2,4-դիքլորբենզոնական և ֆենիլ քացախաթթվի քլորանհիդրիդների օգտագործման դեպքերում ստացվում են մոնոացիլացված ածանցյալներ: Եթե ռեակցիայում օգտագործվում է բենզոնական թթուների քլորանհիդրիդների ալելցուկ և ռեակցիայի տևողությունն ավելացվում է մինչև 25 ժամ, ապա միդրների փոխարեն ստացվում են 2-տեղակալված 5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրո-4H-նալթոն [1,2-d][1,3]օքսազին-4-ոններ:

β-Ամինոէսթերը ռեակցիայի մեջ է դրվել ֆենիլ-քլորֆորմատի հետ բենզոլի միջավայրում, ինչը բերել է կարբամատային միացության առաջացմանը, որը երկրորդային ամինների հետ կոնդենսելիս առաջացնում է եռտեղակալված միզանյութեր: Կարբամատի հիման վրա մշակվել է 3-տեղակալված 5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզոն[ի]խի նազոլին-2,4(1H,3H)-դիոնների սինթեզի եղանակ, որն հիմնված է կարբամատի և առաջնային ամինների փոխազդեցության արդյունքում ստացված 1,3-երկտեղակալված միզանյութեր

առանց ռեակցիոն միջավայրից անջատելու հիմնային միջավայրում ցիկլման վրա: Առաջարկվել է 2,4-դիօքսոբենզո-զո[հ]խի նազոլի ներքին սինթեզի այլընտրանքային եղանակ՝ հիմնված β-ամինոէսթերի և α-բլորֆենիլիզոցիանատի փոխազդեցության վրա, ընդ որում՝ կախված ռեակցիայի պայմաններից, կարելի է մեկ փուլով սինթեզել 5,5-դիմեթիլ-(3-բլորֆենիլ)-5,6-դիհիդրոբենզոզո[հ]խի նազոլի ն-2,4(1H,3H)-դիոն կամ էլ անջատել միջանկյալ ստացվող միզանյութը և այն հիմնային միջավայրում ենթարկել ցիկլման:

Ուսու մնասիրվել են 3-ամինոբենզոխի նազոլի նի որոշ փոխարկումները, մասնավորապես, բենզոհիլբլորիդի հետ փոխազդեցությամբ ստացվել է բենզամիդ, ալդեհիդներ և կետոնների հետ՝ Շիֆֆի հիմքեր, իսկ իզոթիոցիանատների հետ՝ թիոմիզանյութեր: Բենզոխի նազոլի նային շարքի միզանյութերը ածանցյալներ ստանալու նպատակով վերոհիշյալ ամինոմիացությունը մեթիլ- և ֆենիլբլորֆորմիատների հետ կոնդենսելով փոխարկվել է համապատասխանաբար մեթիլ- և ֆենիլկարբամատների: Պարզվել է, որ մեթիլկարբամատը սպիրտի եռման ջերմաստիճանում ռեակցիայի մեջ չի մտնում ամինների հետ, այն դեպքում, երբ ֆենիլկարբամատը նշված պայմաններում փոխազդում է ամոնիակի, առաջնային և երկրորդային ամինների հետ առաջացնելով մոնո-, երկ- և եռտեղակալված միզանյութեր:

Ուսու մնասիրվել է β-ամինոէսթերի փոխազդեցությունն էթիլ-, բենզիլ-, ֆենիլեթիլ- և բենզոհիլիզոթիոցիանատների հետ: Ցույց է տրվել, որ ամինոէսթերն արդեն սենյակային ջերմաստիճանում փոխազդում է բենզոհիլիզոթիոցիանատի հետ առաջացնելով N'-բենզոհիլթիոլոբեիդառանցյալ: Թիոլոբեիդառանցյալների մշակումը կալիումի հիդրօքսիդի նուծույթով բերում է 5,5-դիմեթիլ-2-թիօքսո-2,3,5,6-տետրահիդրոբենզոզո[հ]խի նազոլի ն-4(1H)-ոնների ստացմանը, որոնք փոխարկվել են 2-թիոտեղակալված 5,5-դիմեթիլ-5,6-դիհիդրոբենզոզո[հ]խի նազոլի ն-4(3H)-ոնների: Ցույց է տրվել, որ երրորդ դիրքում չտեղակալված 2-թիօքսոբենզոզո[հ]խի նազոլի ն-ները 1,2- և 1,3-դիհալոգենիդներով ալկիլացնելիս առաջացնում են բենզոզո[հ]թիազոլի ն [2,3-b]խի նազոլի ներքին և բենզոզո[հ]թիազոլի ն [2,3-b]խի նազոլի ններ, որոնցում է թիազոլային և թիազոլային ցիկլերը կոնդենսված են բենզոզո[հ]խի նազոլի նի հետ վերջինիս բ դիրքում:

Ուսու մնասիրվել են հիդրազի նոբենզոզո[հ]խի նազոլի նների մասնակցությամբ որոշ հետերոցիկլացման ռեակցիաներ: Պարզվել է, որ այդ միացությունների և օրթոմրջնաթթվի էսթերի փոխազդեցությունը բերում է տարբեր կառուցվածք ունեցող տրիազոլների առաջացմանը: Երրորդ դիրքում չտեղակալված 2-հիդրազի նոբենզոզո[հ]խի նազոլի նների դեպքում առաջանում է կոնդենսված համակարգ, որում տրիազոլի ցիկլը կոնդենսված է բենզոզո[հ]խի նազոլի նի բ դիրքում: Տեղակալիչի առկայությամբ դեպքում առաջանում են

բենզոլ [հ][1,2,4]տրիագոլոն [4,3-ա]խիսագոլիներ, որոնցում տրիագոլոլը կոնդենսված է բենզոլ [հ]խիսագոլիների ադիբոնում:

9-թիօքսիտրիագոլոլը ալկիլացնող ազենտի և կալիումի հիդրօքսիդի ավելցուկով ալկիլացնելիս S-ալկիլացման հետ մեկտեղ տեղի է ունենում նաև N-ալկիլացում՝ 9,11-դիտեղակալված տրիագոլների առաջացմամբ, որոնցում ծծմբի և ազոտի ատոմների մոտ տեղակալիչները միատեսակ են: 9-Ալկիլտրիագոլները տարբեր կառուցվածքի հալոգենիդներով ալկիլացնելով ստացվել են տրիագոլոն [3,4-b]բենզոլ [հ]խիսագոլիներ, որոնցում ծծմբի և ազոտի ատոմների մոտ տեղակալիչները տարբեր են:

Սինթեզված միացությունների թվում հայտնաբերվել են միացություններ, որոնք հակաբակտերիալ ակտիվություն են դրսևորում միաժամանակ և՛ գրամդրական և՛ գրամբացասական մանրէների նկատմամբ, ինչպես նաև գրամդրական կամ գրամբացասական մանրէների հանդեպ ընտրողական ակտիվությամբ օժտված միացություններ:

Որոշ միացություններ դրսևորել են զգալի հակաուռուցքային ակտիվություն Էմլիխի ասցիտային կարցինոմայի (ասցիտի կուտակման ընկճում 40-61%-ով) և սարկոմա180-ի (ուռուցքի աճի ճնշում 20-30 %-ով) նկատմամբ:

Հակամոնոամֆիսօքսիդազային ակտիվության ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ որոշ միացություններ 5 մկմոլ/մլ դոզայով *in vitro* պայմաններում մոնոամֆիսօքսիդազայի ակտիվությունն ընկճում են 44-61 %-ով.

TORSHIRZAD NAJMEH

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 5,5-DIMETHYLBENZO[h]QUINAZOLINES

Summary

The thesis is devoted to the synthesis of new derivatives of 5,5-dimethylbenzo[h]quinazoline and study of biological properties of the obtained compounds. As a result of the cyclization of ethyl 2-cyano-3,3-dimethyl-4-phenylbutanoate in a medium conc. sulfuric acid 1-amino-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalene-2-ethylcarboxylate (β -amino-ester) was synthesized. The latter in the presence of hydrochloric acid at room temperature was hydrolyzed to β -ketoester and during its condensation with hydrazinocompounds benzo[g]indazol-3-oles were obtained.

β -Ketoester in DMSO in the presence of sodium chloride to exposed deethoxy-karbonylation form 3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one. It is found out that bromination of a ketone in glacial acetic acid results to the formation of 2-bromo-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one, in case of absolute ether environment while using equimolar quantities of reagents, a mixture of mono- and dibromoketones was produced. As a result of using the double amount of bromine 2,2-dibromo-3,3-dimethyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one was obtained in high yield in ether.

The interaction between β -aminoester carboxylic and acid chlorides is studied. In case of using equimolar quantities chloroanhydrides of benzoic, p-bromobenzoic, 2,4-dichlorobenzoic and phenylacetic acid monoacylated derivatives were obtained. If the excess benzoyl chlorides are used in the reaction and the duration of interaction is prolonged until 25 hours, then instead of the amide 2-substituted 5,5-dimethyl-5,6-dihydro-4H-naphtho[1,2-d][1,3]oxazin-4-ones were obtained.

In benzene environment β -aminoester was put in the reaction with chlorophenylformate, which resulted to formation of carbamate compound, which by condensation with secondary amines formed trisubstituted urea. On the basis of carbamate synthesis method of 3-substituted 5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline-2,4(1H,3H)-diones was developed. The method is based on the interaction carbamate with primary amines, which resulted in the preparation of 1,3-disubstituted urea without isolation from the reaction medium subjected to cyclization in an alkaline medium. An alternative method of synthesis of 2,4-dioxobenzo[h]quinazolines, which is based on the interaction of β -aminoester with *m*-chlorophenylisocyanate, and depending on the reaction conditions, can synthesize a single-stage 3-(3-chlorophenyl)-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazoline-2,4(1H,3H)-dione, or to provide the resulting urea intermediate and subsequently expose it to the cyclization in an alkaline medium.

Some convertings of 3-aminoquinazoline are studied, in particular by reaction with chloroanhydride of benzoic acid benzamide was obtained, with aldehydes and acetone - Schiff bases, and with isothiocyanates thiourea was obtained. To obtain ureidoderivatives benzo[h]quinazoline series 3-aminecompound condensation with chloromethyl- and chlorophenylformate transferred to methyl- and phenylcarbamate. It is revealed that methylcarbamate ethanol at boiling temperature is not reacted with amines, while in these conditions phenylcarbamate is reacted with ammonia, primary and secondary amines forming a mono-, di- and trisubstituted ureas.

The interaction of β -aminoester with ethyl-, benzyl-, phenethyl- and benzoyliso-thiocyanates is studied. It is shown that aminoester at room temperature is reacted with benzoylthiocyanate resulting to formation of N-benzoylthioureidoderivative. Treatment with KOH thioureidoderivatives led to formation of 5,5-dimethyl-2-thioxo-2,3,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-4(1H)-ones, which are transferred to the 2-thiosubstituted 5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-ones. It is shown that the alkylation of 2-thioxobenzo[h]quinazoline, not containing in the third position a substituent of 1,2- and 1,3-dihalides benzo[h]thiazolino[2,3-b]quinazolines and tetrahydrobenzo[h]thiazino[2,3-b]quinazolines were formed, where a thiazole or thiazine cycles are condensed with benzoquinazoline in position b.

Some heterocyclization reactions are studied with participation of 2-hydrazinobenzo[h]quinazolines. It is found out that the interaction of these compounds with triethylorthoformate leads to the formation of different triazoles. Thus, in the case of 2-hydrazinobenzo[h]quinazolin, containing no substituent at the 3-position, the compound is obtained, where the triazole is condensed with benzo[h]quinazoline in position b. At the same time the condensation of triethylorthoformate with the 3-substituted 2-hydrazino-5,5-dimethyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolin-4(3H)-ones in the same conditions resulted to formation of 4-substituted 6,6-dimethyl-6,7-dihydrobenzo[h][1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ones, where the triazole is condensed with benzo[h]quinazoline in position a.

By alkylation of 9-mercaptotriazole with excess of the alkylating agent and potassium hydroxide together with S-alkylation also results to formation of N-alkylation to form the 9,11-disubstituted triazoles, where the substituents with S-, and N- are the same. As a result of alkylation of 9-alkylthiotriazoles with halides of different structures 9,11-disubstituted triazol[3,4-b]quinazolines were obtained, where the substituents of S- and N- are different.

Among the synthesized compounds the substances have been found that have antibacterial activity to both grampositive and gramnegative bacterias, as well as the compounds which show selective activity against bacteria with grampositive or gramnegative bacterias.

Some of the compounds showed significant antitumor activity regarding to Erlich's ascites carcinoma (ascites accumulation inhibits 40-61%) and sarcoma 180 (inhibit tumor growth by 20-30%).

The investigation of antimonooaminoxidase activity showed that some compounds inhibited of MAO activity by 44-61% in vitro suppression in doses of 5 mkmol/ml.