

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ  
ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ  
ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ԱՅՎԱԶՅԱՆ ԱՆԻ ՍԵՐՅՈԺԱՅԻ

5-րդ դիրքոՒՄ ՑԻԿԼՈՇԵՊՏԱՆԻ ՀԵՏ ՍՊԻՐՈՆԱՄԱԿՑՎԱԾ  
ԲԵՆԶՈ[ի]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Բ.00.03 «Օրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ  
քիմիական գիտությունների թեկնածուի  
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Ր

ԵՐԵՎԱՆ – 2023

---

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

ԱԻՎԱԶՅԱՆ ԱՆԻ ՍԵՐԵՋԱԵՎՆԱ

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА БЕНЗО[и]ХИНАЗОЛИНОВ,  
СПИРОКОНДЕНСИРОВАННЫХ С ЦИКЛОГЕПТАНОМ В 5-ОМ  
ПОЛОЖЕНИИ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук по специальности  
02.00.03 – "Органическая химия"

ԵՐԵՎԱՆ – 2023

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

**Գիտական ղեկավար՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Աշոտ Իշխանի Մարկոսյան

**Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝**

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Ալեքսանդր Փայլակի Ենգոյան

քիմ. գիտ. թեկնածու

Դավիթ Արշավիրի Մկրտչյան

**Առաջատար կազմակերպություն՝**

Երևանի պետական համալսարան

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2023 թ. հունիսի 23-ին, ժամը 15<sup>00</sup>-ին ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈԿ-ի Քիմիայի ՕԻՈ մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

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

Սեղմագիրն առաքված է 2023 թ. մայիսի 13-ին:

Մասնագիտական խորհրդի  
գիտական քարտուղար, ք.գ.դ.

Ն. Գ. Ոբոսյան

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

**Научный руководитель:**

доктор хим. наук, профессор

Ашот Ишханович Маркосян

**Официальные оппоненты:**

доктор хим. наук, профессор

Александр Пайлакович Енгоян

канд. хим. наук

Давид Аршавирович Мкртчян

**Ведущая организация:**

Ереванский Государственный Университет

Защита диссертации состоится 23-го июня 2023 г. в 15<sup>00</sup> часов на заседании специализированного совета ВАК 010 по химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТЦ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 13-ого мая 2023 г.

Ученый секретарь специализированного совета, д.х.н.

Н. Г. Обосян

## ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ<sup>1</sup>

**Աշխատանքի արդիականությունը:** Սպիրոհետերոցիկլիկ միացությունների քիմիան սկսեց բուռն զարգացում ապրել նախորդ դարի 2-րդ կեսերին, ինչը պայմանավորված էր բնական միացությունների շարքերում նման կառուցվածքի միացությունների հայտնաբերմամբ: Ներկայումս սպիրանների, հատկապես, ազասպիրանների քիմիան համարվում է օրգանական քիմիայի կարևոր ուղղություններից մեկը: Մինչ օրս բնության մեջ բենզո[հ]խինազոլինային ֆրագմենտ պարունակող միացություններ հայտնաբերված չեն և գիտական գրականության մեջ նկարագրված այդ հետերոցիկլիկ դասին պատկանող բոլոր միացությունները ստացված են սինթետիկ ճանապարհով:

Վերջին երկու-երեք տասնամյակների ընթացքում բենզոխինազոլինային շարքի միացությունների սինթեզի և կենսաբանական հատկությունների բացահայտման ուղղությամբ կատարված հետազոտությունների արդյունքում ստացվել են տարբեր ֆունկցիոնալ խմբեր պարունակող միացություններ, որոնք օժտված են հակաընկճող, անքսիոլիտիկ, հակացնցումային և այլ արժեքավոր կենսաբանական հատկություններով: Նրանց թվում կան միացություններ, որոնք կիրառություն են գտել բժշկության մեջ: 5-րդ Դիրքում երկտեղակալված կամ սպիրոցիկլիկ բաղադրիչ պարունակող բենզոխինազոլինների բնագավառում ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում իրականացված հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվել են հակամանրէային, հակառուսոցային և հակամոնոամինօքսիդազային հատկություններով օժտված ավելի քան 200 միացություններ: Քանի որ ցիկլոպենտանի և ցիկլոհեքսանի հետ սպիրոհամակցված բենզոխինազոլինների սինթեզի և հատկությունների վերաբերյալ սահմանափակ թվով հրատարակումներ կան, իսկ ցիկլոհեպտանի հետ հայտնի են 2-3 աշխատանք, ուստի նման կարգի միացությունների սինթեզի մեթոդների մշակումը և կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությունը հանդիսանում է արդիական խնդիր:

**Աշխատանքի նպատակը:** Նպատակադրվել ենք մշակել.

- էթիլ 4'-ամինո-1'-H-սպիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նավթալին]-3'-կարբօքսիլատի (β-ամինոէսթեր) ստացման եղանակ,
- վերջինս որպես ելանյութ օգտագործել տարբեր կառուցվածքի բենզո[հ]խինազոլինային միացությունների, ինչպես նաև ավելի բարդ կոնդենսված հետերոհամակարգերի սինթեզի համար,

<sup>1</sup> Աշխատանքն ավարտին է հասցվել ՀՀ գիտության կոմիտեի ֆինանսական աջակցությամբ՝ 21AA-1D002 ծածկագրով գիտական թեմայի շրջանակներում:

• 3-րդ դիրքում տարբեր տեղակալիչներ պարունակող 2-թիօքսոբենզոլ[հ]սինազոլինների և դրանց ածանցյալների սինթեզի եղանակներ, ուսումնասիրել ստացված նյութերի քիմիական ու կենսաբանական հատկությունները:

**Գիպական նորոյթը:** Առաջարկվել է 5-րդ դիրքում ցիկլոհեպտանի հետ սպիրոհամակցված դիհիդրոնավթալինային շարքի  $\beta$ -ամինոէսթերի սինթեզի մեթոդ: Ապացուցվել է, որ վերջինիս բյուրեղացանցում կան ներմուկուլային և միջմուկուլային ջրածնական կապեր: Ամինոէսթերի փոխարկումների արդյունքում մշակվել են 3-տեղակալված 1H-սպիրո[բենզոլ[հ]սինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-2,4(3H,6H)-դիոնների ստացման տարբեր եղանակներ: Ամինոէսթերի և կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների փոխազդեցության ուսումնասիրությունը թույլ է տվել պարզաբանելու մոնո-, դիացիլ-ածանցյալների և օքսազինային միացությունների ստացման օրինաչափությունները: Առաջարկվել են 5-րդ դիրքում ցիկլոհեպտանի հետ սպիրոհամակցված տարբեր կառուցվածքի 3-ամինոբենզոլ[հ]սինազոլինային միացությունների սինթեզի մի քանի մեթոդներ, որոնք հետագայում հնարավորություն են տվել անցնելու տարբեր կառուցվածքի ամիդների, իմիդների, միզանյութերի և թիոմիզանյութերի:  $\beta$ -Ամինոէսթերի և իզոթիոցիանատների փոխազդեցությունը հանգեցրել է ինչպես 3-րդ դիրքում տեղակալված, այնպես էլ չտեղակալված 2-թիօքսոբենզոլ[հ]սինազոլիններին, որոնց հիման վրա առաջին անգամ ստացվել են 2-սուլֆանիլտեղակալված բենզոլ[հ]սինազոլիններ, թիազոլ- և թիազինոբենզոլ[հ]սինազոլիններ, *բիս*-դիսպիրոցիկլիկ համակարգեր, -SCH<sub>2</sub>- խմբավորմամբ իրար միացած դիբենզոլ[հ]սինազոլինային միացություններ և հիդրազինոածանցյալներ: Վերջիններս հնարավորություն են տվել սինթեզել բենզոլ[հ]սինազոլինի տարբեր դիրքերում կոնդենսված տրիազոլներ, մերկապտոտրիազոլներ, սուլֆանիլտեղակալված տրիազոլներ:

**Գործնական նշանակությունը:** Մշակվել են էթիլ 4'-ամինո-1'H-սպիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նավթալին]-3'-կարբօքսիլատի ( $\beta$ -ամինոէսթեր) և վերջինիս հիման վրա բենզոլ[հ]սինազոլինային տարբեր դասերի միացությունների սինթեզի մատչելի պրեպարատիվ եղանակներ: Կենսաբանական ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ սինթեզված միացությունների թվում կան հակառուտոցքային և հակամանրէային հատկություններով օժտված նյութեր: Այդ միացությունների հետագա ավելի խորը ուսումնասիրությունները կարող են բերել պրակտիկ արդյունքի:

**Հրատարակումները:** Ատենախոսության հիմնական բովանդակությունն արտացոլված է 11 հոդվածներում և 3 միջազգային գիտաժողովների թեզիսում:

**Աշխատանքի փորձարկումը:** Ատենախոսության հիմնական դրույթները զեկուցվել են.

- I International Scientific Conference "Current state of pharmacy and prospects of its development", Yerevan, 2018,

- VI Научная конференция Армянского химического общества (АХО-6) (с международным участием), Ереван, 2019,

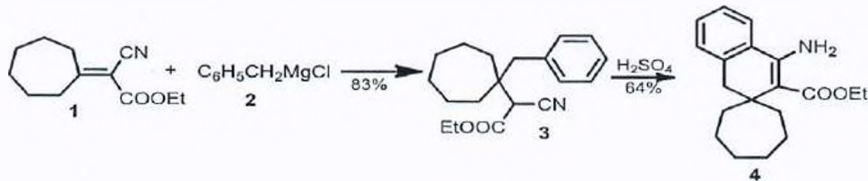
- Онлайн конференция "Теоретические и практические аспекты синтеза и доклинических испытаний новых фармакологических веществ", Луганск, 2021.

**Աշխատանքի ծավալը և կառուցվածքը:** Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 148 էջի վրա: Այն բաղկացած է ներածությունից, գրականության ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, գրականության ցանկից (110 հղում) և հավելվածից: Պարունակում է 14 աղյուսակ և 5 նկար:

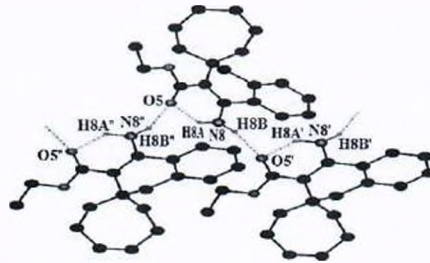
### ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

#### 1. Էթիլ 4'-ամինո-1'H-սպիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նավթալին]-3'-կարբոքսիլատի սինթեզը և փոխարկումները

Նպատակադրված աշխատանքների իրականացման համար որպես ելանյութ է ծառայել դիհիդրոնավթալինային շարքի ամինոէսթերը, որը երկրորդ դիրքում սպիրոհամակցված է ցիկլոհեպտանի հետ: Վերջինիս ստացման համար էթիլ 2-ցիանո-2-ցիկլոհեպտիլիդենացետատը (1) փոխազդեցության մեջ է դրվել բենզիլմագնեզիումի քլորիդի (2) հետ, ապա առաջացած էթիլ 2-(1-բենզիլցիկլոհեպտիլ)-2-ցիանոացետատը (3) ձմբական թթվի միջավայրում ենթարկվել է ցիկլման՝ առաջացնելով նպատակային էթիլ 4'-ամինո-1'H-սպիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նավթալին]-3'-կարբոքսիլատը (β-ամինոէսթեր) (4):



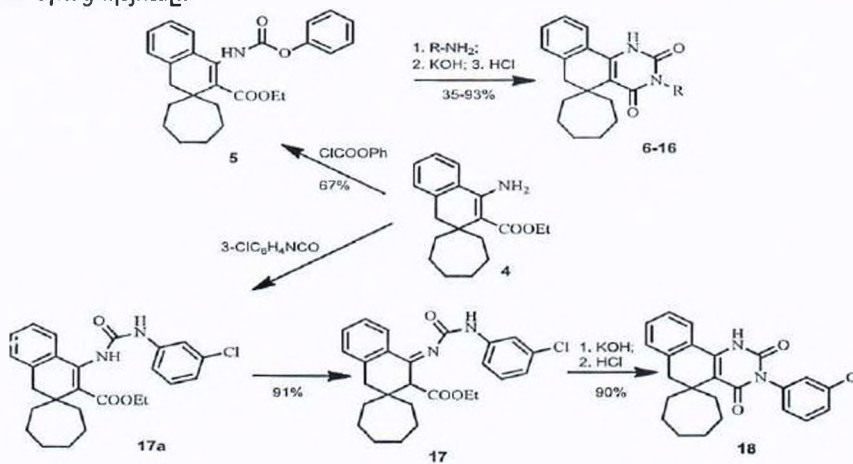
4 Միացության ԻԿ սպեկտրում առկա են եղել արոմատիկ օղակին, C=C կրկնակի կապին և ամինոխմբին բնորոշ կլանումները, համապատասխանաբար, 1600, 1632 և 3305 սմ<sup>-1</sup> մարզերում: Էսթերային խմբին բնորոշ կլանումը 1710-1750 սմ<sup>-1</sup> մարզում բացակայել է: Բացի այդ, առկա է եղել կլանում 3469 սմ<sup>-1</sup> մարզում, որը բնորոշ է OH խմբին: Այդ երևույթի բացատրությունը տվել է նշված միացության ռենտգեն-կառուցվածքային անալիզը (ՌԿԱ), համաձայն որի՝ գոյություն ունեն ինչպես ներմուկուլային, այնպես էլ միջմուկուլային ջրածնական կապեր: 4 Միացության կառուցվածքը բերված է նկար 1-ում:



Նկար 1. 4 Միացության բյուրեղացանցում առկա ներ- և միջմոլեկուլային ջրածնական կապերը:

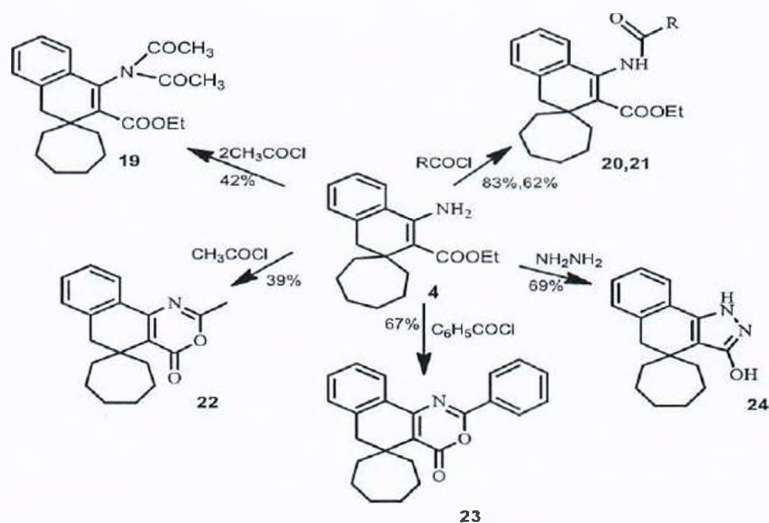
5-րդ դիրքում ցիկլոհեպտանի հետ սպիրոհամակցված բենզո[*h*]խինազոլին-2,4-դիոններ սինթեզելու նպատակով, 4 β-ամինոէսթերը կոնդենսվել է ֆենիլքլորֆորմիատի հետ, որը հանգեցրել է 5 կարբամատի առաջացմանը: Վերջինս էթանոլի միջավայրում փոխազդեցության մեջ է դրվել ալիֆատիկ, արոմատիկ և հետերոարոմատիկ առաջնային ամինների, ապա հաջորդաբար կալիումի հիդրօքսիդի և աղաթթվի հետ: Արդյունքում ստացվել են 6-16 3-տեղակաված սպիրո[բենզո[*h*]խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]դիոնները:

Դիօքսոբենզո[*h*]խինազոլինների սինթեզի 2-րդ մեթոդը հիմնված է իզոցիանատի հետ վերոհիշյալ ամինոէսթերի փոխազդեցության վրա, ինչը բերել է 17 միզանյութի ստացմանը, որը հիմնային միջավայրում ցիկլվել է՝ առաջացնելով 18 միացությունը:



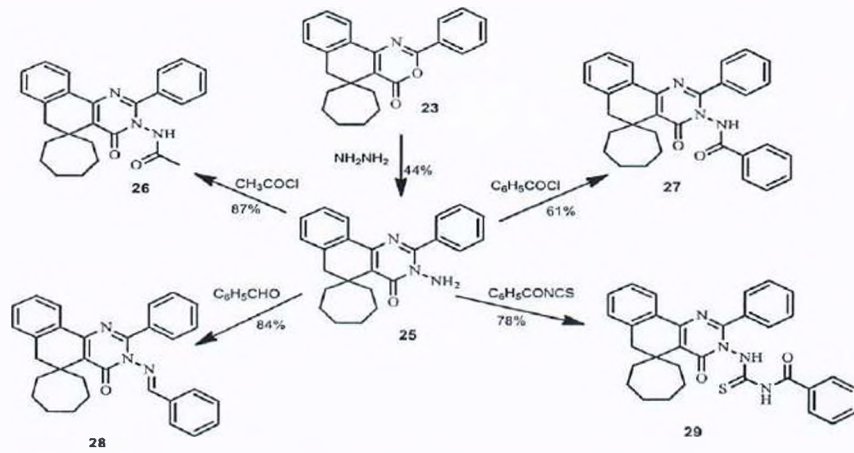
6-16. R=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *hqn*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, =*hqn*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, ցիկլոպենտիլ, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-ֆուրֆուրիլ

Ուսումնասիրվել է 4 ամինոէսթերի փոխազդեցությունը կարբոնաթթուների քլորանհիդրիդների հետ: Պարզվել է, որ ագետիլ քլորիդի ավելցուկի հետ ռեակցիան ընթանում է 19 դիացետիլ ածանցյալի առաջացմամբ, իսկ *α*-բրոմբենզոական թթվի և ֆենիլքացախաթթվի քլորանհիդրիդների հետ կոնդենսման արդյունքում ստացվում են 20 և 21 մոնոացիլ ածանցյալները: Մոնոացետամիդը բարձրաեռ լուծիչում ցիկլվել է 22 օքսազինի, որի 23 ֆենիլային նմանակն ստացվել է տոլուոլի միջավայրում 4 ամինոէսթերի և բենզոիլ քլորիդի ավելցուկի 18-20 ժամյա փոխազդեցության արդյունքում: 4 Ամինոէսթերի կոնդենսումը հիդրազին հիդրատի հետ բերել է 24 ինդազոլի ստացմանը:

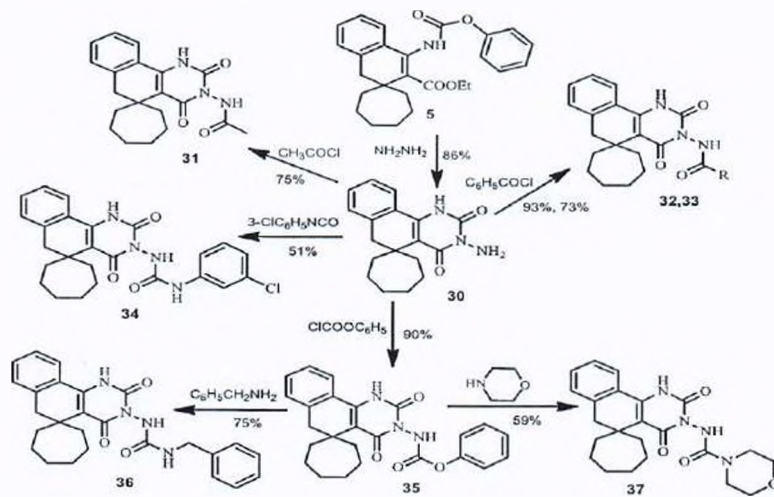


R=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

23 Օքսազինային միացությունը կոնդենսվել է հիդրազին հիդրատի հետ՝ առաջացնելով 3-ամինո-2-ֆենիլսպիրո[բենզո[հ]սինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան] (25): Վերջինս փոխազդեցության մեջ է դրվել ագետիլ- և բենզոիլ քլորիդների հետ, որոնց արդյունքում ստացվել են 26 և 27 ամիդները, իսկ տոլուոլի միջավայրում փոխազդելով բենզալդեհիդի հետ, առաջացրել է 3-(բենզիլիդենամինո)-2-ֆենիլ-3*H*-սպիրո[բենզո[հ]սինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-4(6*H*)-ոն (28): 25 Ամինոմիացության ռեակցիան բենզոիլիզոթիոցիանատի հետ հանգեցրել է 29 թիոմիզանյութին:



5 Կարբամատի ռեակցիան հիդրազին հիդրատի հետ բերել է 30 3-ամինո-2,4-դիօքսոբենզոլ[*h*]-սինազոլինի առաջացմանը: Վերջինիս և տարբեր կառուցվածքի քլորանհիդրիդների փոխազդեցության արդյունքում սինթեզվել են 31-33 3-ամիդոածանցյալները:

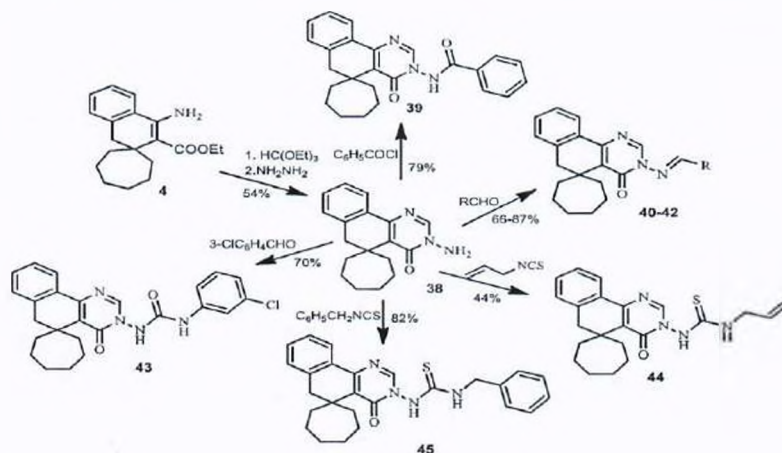


R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *μ*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



**30** Ամինոմիացությունը ռեակցիայի մեջ է դրվել մ-քլորֆենիլիզոցիանատի հետ և ստացվել է **34** միզանյութը: Մեր կողմից մշակված տեղակալված միզանյութերի սինթեզի այլընտրանքային մեթոդը հիմնված է **35** կարբամատի օգտագործման վրա, որը ստացվել է **30** ամինոմիացության և ֆենիլքլորֆորմիատի կոնդենսման արդյունքում: **35** կարբամատը ռեակցիայի մեջ է դրվել բենզիլամինի և մորֆոլինի հետ, ինչի արդյունքում ստացվել են **36** երկտեղակալված- և **37** եռտեղակալված միզանյութերը:

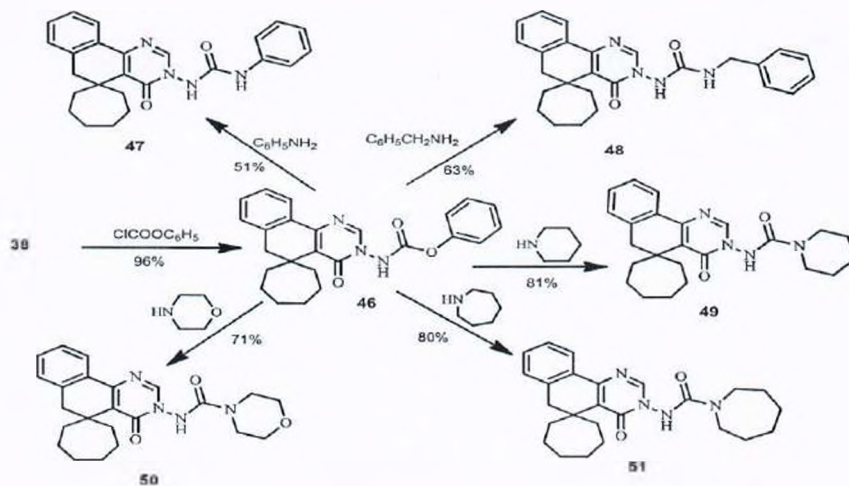
**4** Ամինոնուբերի հաջորդաբար փոխազդեցությունը նախ օրթոմրջնաթթվական էսթերի, ապա հիդրազին հիդրատի հետ հանգեցրել է **38** ամինոմիացությանը:



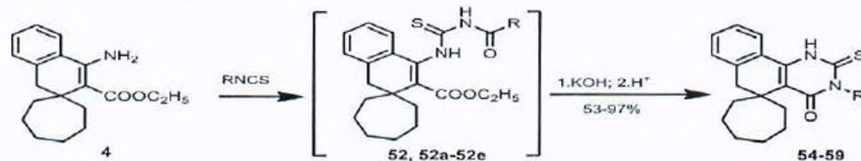
R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Վերջինիս կոնդենսումը բենզոլի քլորիդի և արոմատիկ ալդեհիդների հետ բերել է **39** բենզամիդի և **40-42** բենզիլիդենամինների ստացմանը: Ալիլիզոցիանատի, բենզիլիզոցիանատի, մ-քլորֆենիլիզոցիանատի, և **38** ամինոմիացության փոխազդեցության արդյունքում ստացվել են **43** միզանյութը, **44** և **45** թիոմիզանյութերը:

**38** Ամինոմիացության ռեակցիան ֆենիլքլորֆորմիատի հետ հանգեցրել է **46** կարբամատի ստացմանը: Ուսումնասիրվել են վերջինիս որոշ փոխարկումները, մասնավորապես, անիլինի և բենզիլամինի հետ սինթեզվել են համապատասխանաբար **47** և **48** միզանյութերը: կարբամատի նույնատիպ ռեակցիան երկրորդային ցիկլիկ ամինների հետ բերել է **49-51** եռտեղակալված միզանյութերի ստացմանը:

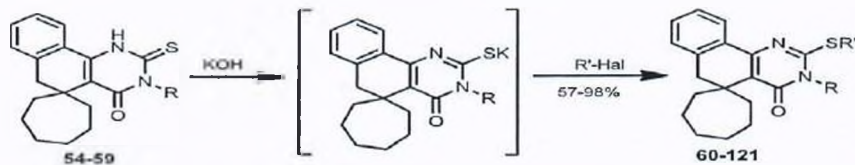


Ուսումնասիրվել է 4 ամինտեսքերի փոխազդեցությունը բենզիլ-, էթիլ-, ալիլ-, բենզիլ-, ֆենէթիլիզոթիոցիանատների և 4-իզոթիոցիանատո-2,2-դիմեթիլտետրահիդրո-2*H*-պիրանի (53) հետ: Պարզվել է, որ ամինտեսքերի և բենզիլիզոթիոցիանատի ռեակցիան ընթանում է նույնիսկ սենյակային ջերմաստիճանում, որի արդյունքում ստացվում է 52 թիոմիզանյութը, մինչդեռ մնացած իզոթիոցիանատների հետ ռեակցիան իրականացվել է էթանոլի եռման ջերմաստիճանում, 18-20 ժամվա ընթացքում: Ստացված թիոմիզանյութերն առանց ռեակցիոն միջավայրից անջատելու ենթարկվել են ցիկլման, ինչը հանգեցրել է 3-րդ դիրքում տարբեր տեղակալիչներ պարունակող 54-59 թիոքսոբենզո[*h*]սինազոլինների ստացմանը:



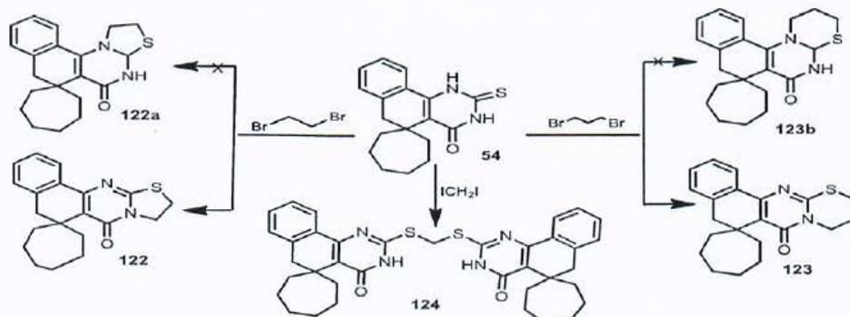
R=H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ

54-59 2-թիոքսոբենզո[*h*]սինազոլինները հիմքի ներկայությամբ ռեակցիայի մեջ են դրվել տարբեր կառուցվածքի հալոգենիդների հետ, ինչի արդյունքում սինթեզվել են 60-121 2-ակիլթիո-3*H*-սպիրո[բենզո[*h*]սինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-4(6*H*)-ոններ:

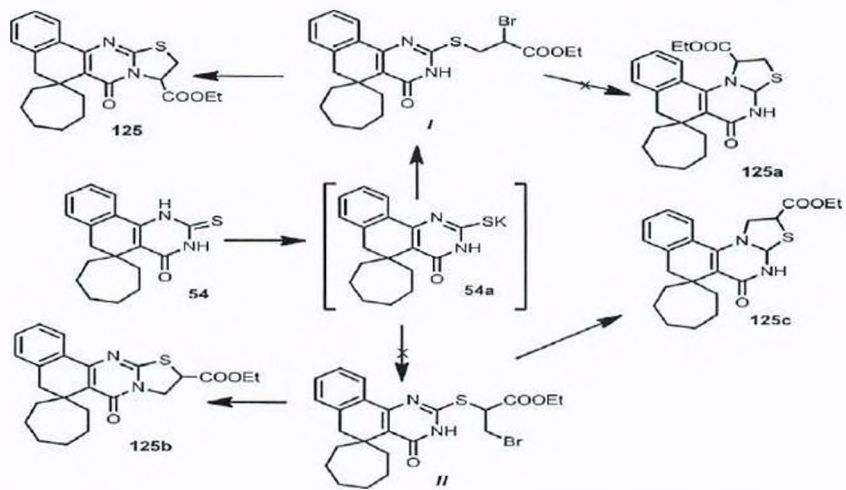


R=H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ, R'=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, *hqn*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C≡CH, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCOCH<sub>2</sub>

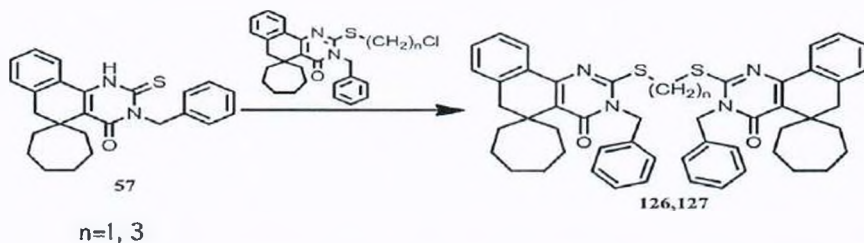
Ուսումնասիրվել է նաև 54 թիօքսոբենզո[հ]խինազոլինի փոխազդեցությունը դիհալոգենիդների հետ: Փոխազդեցությունը 1,2-դիբրոմէթանի հետ տեսականորեն կարող էր բերել 122a կամ 122 թիազոլոխինազոլինների կամ էլ նշված երկու միացությունների խառնուրդի առաջացմանը: Պարզվել է, որ ռեակցիայի արդյունքում ստացվում է 122 միացությունը, որի կառուցվածքը հաստատվել է ԻԿ և ՄՄՌ-ի մեթոդներով: 1,3-Դիբրոմպրոպանի հետ փոխազդեցության արդյունքում կարող էին ստացվել 123a կամ 123 թիազոլոխինազոլինները կամ էլ նշված երկու միացությունների խառնուրդը: Սակայն ստացվել է միայն մեկ միացություն, որի կառուցվածքը համապատասխանում է 123 միացությանը: Վերջինիս կառուցվածքը միանշանակորեն ապացուցվել է ՌԿԱ մեթոդով: Մեթիլենյոդիոլի հետ 54 թիօքսոբենզո[հ]խինազոլինի կրկնակի քանակի փոխազդեցությունը հիմքի ներկայությամբ հանգեցրել է 124 *ρ*-*h*-դիսպիրոցիկլիկ համակարգի սինթեզին:



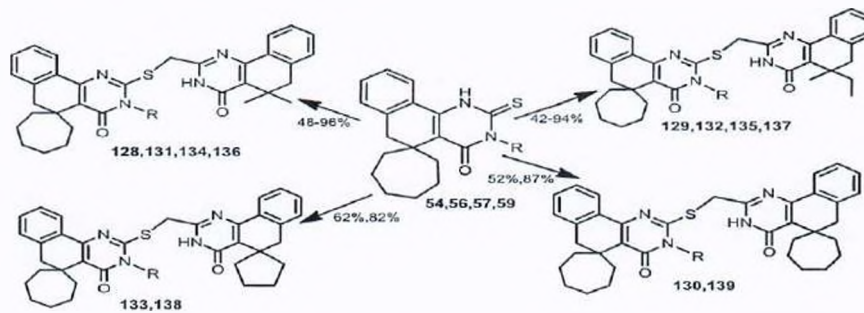
54 թիօքսոբենզո[հ]խինազոլինի և 2,3-դիբրոմպրոպանաթթվի էթիլ էսթերի փոխազդեցության արդյունքում ստացվում է միայն մեկ միացություն՝ 125 թիազոլածանցյալ, որի կառուցվածքն ապացուցվել է ՌԿԱ մեթոդով:



3-Բենզիլ-2-թիոքս-2,3-դիհիդրո-1H-սպիրո[բենզո(հ)խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-4(6H)-ոնը (57) հիմքի ներկայությամբ փոխազդեցության մեջ է դրվել 3-բենզիլ-2-((քլորոմեթիլ)թիո)-3H-սպիրո[բենզո(հ)խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-4(6H)-ոնի և 3-բենզիլ-2-((3-քլորոպրոպիլ)թիո)-3H-սպիրո[բենզո(հ)խինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-4(6H)-ոնի հետ, որի արդյունքում սինթեզվել են 126, 127 բիս-դիսպիրոցիկլիկ բենզո(հ)խինազոլինները:

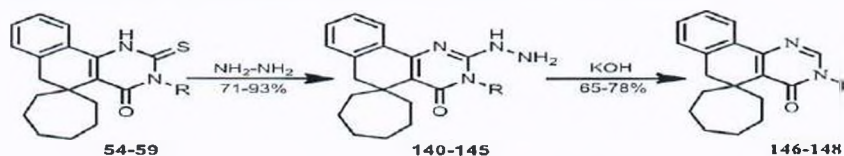


Տարբեր կառուցվածքով խինազոլիններ պարունակող դիբենզո(հ)խինազոլինային միացությունների սինթեզի նպատակով թիոքսբենզո(հ)խինազոլինները հիմքի ներկայությամբ փոխազդեցության մեջ են դրվել սպիրոցիկլիկ և ոչ սպիրոցիկլիկ կառուցվածքի 2-քլորմեթիլբենզո(հ)խինազոլինների հետ, ինչի արդյունքում ստացվել են 128-139 դիխինազոլինային միացություններ, որոնք 2-րդ դիրքում իրար միացած են -SCH<sub>2</sub>- խմբավորմամբ:



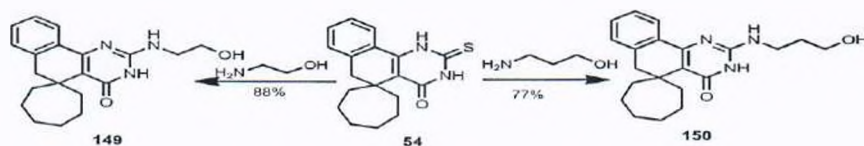
R=H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ

54-59 Թիոքսոբենզոլիսինազոլիններից անցում է կատարվել համապատասխան 140-145 հիդրազինադանցյալներին, որոնք կալիումի հիդրօքսիդի ներկայությամբ ենթարկվում են դեհիդրազինացման՝ առաջացնելով 2-րդ դիրքում տեղակալիչ չպարունակող 146-148 բենզոլիսինազոլիններ:



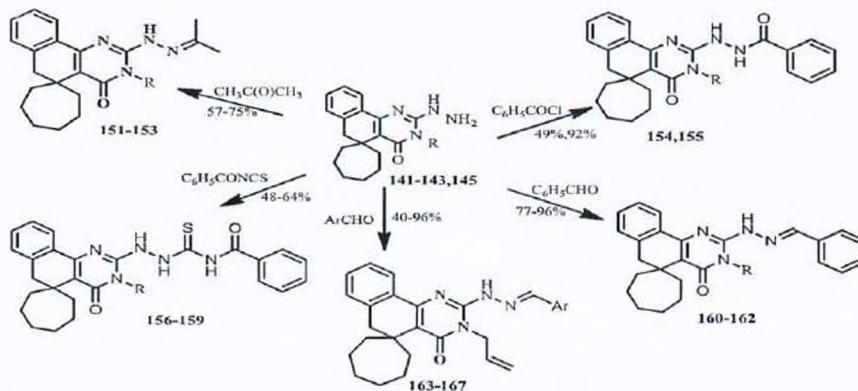
R=H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ

54 Թիոքսոբենզոլիսինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտանը փոխազդեցության մեջ է դրվել էթանոլամինի և պրոպանոլամինի հետ, որի արդյունքում սինթեզվել են, համապատասխանաբար, 2-[(2-հիդրօքսիէթիլ)ամինո]-3H-սպիրո[բենզոլիսինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-4(6H)-ոն (149) և 2-[(2-հիդրօքսիպրոպիլ)ամինո]-3H-սպիրո[բենզոլիսինազոլին-5,1'-ցիկլոհեպտան]-4(6H)-ոն (150):



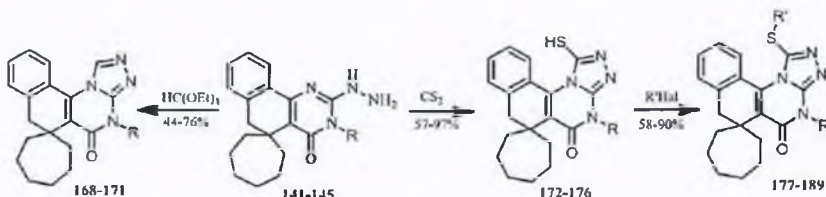
2-Հիդրազինոբենզոլիսինազոլինները ռեակցիայի մեջ են դրվել նաև ացետոնի, բենզոլիլթրոիդի, բենզոլիլդոթիոցիանատի, բենզալդեհիդի և արոմատիկ

ալդեհիդների հետ, որոնց արդյունքում ստացվել են 151-153, 160-162, 163-167 հիդրազոններ, 154,155 հիդրազիդներ և 156-159 թիոսենիկարբազիդներ:



R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ, Ar=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-OH-4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-OH-3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4,5-(4-CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

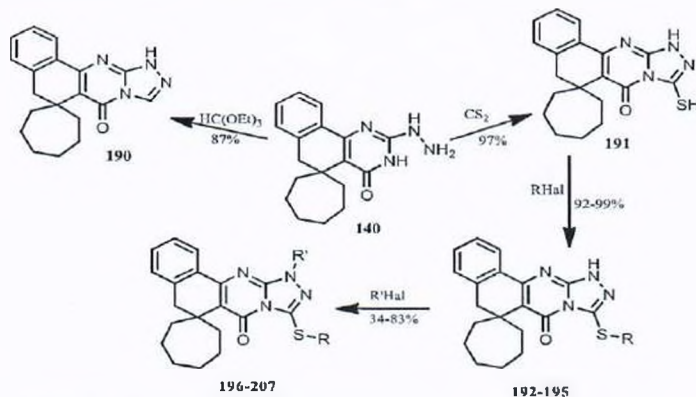
Ուսումնասիրվել է նաև 141-145 հիդրազինոբենզո[հ]սինազոլինների փոխազդեցությունը օրթոմրջնաթթվական էսթերի հետ, որի արդյունքում ստացվել են 168-171 սպիրո[բենզո[հ][1,2,4]տրիազոլո[4,3-ժ]սինազոլին-6,1'-ցիկլոհեպտաններ], իսկ ծծմբածխածնի հետ փոխազդեցությունից սինթեզվել են 172-176 մերկատոտրիազոլինները: Վերջիններս հիմնային միջավայրում ռեակցիայի մեջ են դրվել տարբեր կառուցվածքի ալկիլիալոզենիդների և բենզիլլորիդի հետ՝ առաջացնելով համապատասխան 177-189 սուլֆանիլտեղակալված ածանցյալներ:



R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2,2-դիմեթիլտետրահիդրոպիրան-4-իլ, R'=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>

3-րդ Դիբրջում տեղակալիչ չպարունակող 140 հիդրազինոբենզո[հ]սինազոլինը փոխազդեցության մեջ է դրվել օրթո-մրջնաթթվական էսթերի և ծծմբածխածնի հետ, որոնց արդյունքում ստացվել են համապատասխան 190 և 191 տրի-

ազոլները: **191** Մերկապտոտրիագոլը հիմքի ներկայությամբ ակիլվել է համար-  
 ժեք քանակների հալոգենիդներով, ինչը բերել է **192-195** 9-սուլֆանիլտեղակա-  
 ված տրիագոլների ստացմանը, որոնք հետագայում կրկին ակիլվելով՝ առա-  
 ջացրել են **196-207** 9,11-երկտեղակալված տրիագոլթեթենզո[հ]խինազոլիններ:



Սինթեզված բոլոր միացությունների կառուցվածքը հաստատվել է ԻԿ, ՄՄՌ-<sup>1</sup>H, ՄՄՌ-<sup>13</sup>C և տարրային անալիզի մեթոդներով:

**2. Սինթեզված միացությունների հակամանրէային և հակաուռուցքային հատկությունները**

Միացությունների հակամանրէային ակտիվությունն ուսումնասիրվել է «դիֆուզիա ագարի մեջ» մեթոդով: Փորձերում օգտագործվել են գրամ-դրական ստաֆիլոկոկեր (*Staphylococcus aureus* 209p,1) և գրամ-բացասական ցուպիկներ (*Sh. Flexnezi* 6858, *E.coli* 0-55): Առավել բարձր ակտիվություն են ցուցաբերել **18,142,145,149,150,162,170,191,193** միացությունները, որոնց ազդեցության գոտու տրամագիծը առանձին շտամների նկատմամբ գտնվում է 18-29 մմ սահմանում:

Միացությունների հակաուռուցքային հատկություններն ուսումնասիրվել են մկների էրլիխի ասցիտային կարցինոմայի (էԱԿ) և սարկոմա 180-ի վերապատվաստված մոդելների վրա: ԷԱԿ մոդելի վրա առավել բարձր ակտիվություն են ցուցաբերել **4,9,15,16,76,103,104,107** միացությունները, որոնք 150-200 մգ/կգ չափաբաժնի պարագայում ուռուցքի աճը ճնշել են 43-66 %-ով: Սարկոմա 180 մոդելի վրա առավել բարձր ակտիվություն են ցուցաբերել **59,96,104,114,115, 116, 120,126,149,150,174,184,192,195** միացությունները, որոնք 150-200 չափաբաժնի դեպքում ուռուցքի աճն արգելակել են 40-48 %-ով:

## ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Մշակվել է էթիլ 4'-ամինո-1'H-սպիրո[ցիկլոհեպտան-1,2'-նավթալին]-3'-կարբոքսիլատի (β-ամինոէթեր) սինթեզի եղանակ: Պարզվել է, որ վերջինիս բյուրեղացանցում գոյություն ունեն ինչպես ներմոլեկուլային, այնպես էլ միջմոլեկուլային ջրածնական կապեր:

2. Ամինոէթերի և կարբոնաթթուների ըլորանհիդրոլիզների փոխազդեցությունն ուսումնասիրելիս պարզվել է, որ կախված ռեագենտի քանակից և ռեակցիայի տևողությունից կարող են ստացվել մոնոացիլ, դիացիլ ածանցյալներ կամ էլ օքսազինային միացություններ:

3. Առաջարկվել են 5-րդ դիրքում ցիկլոհեպտանային բաղադրիչ պարունակող 3-ամինոբենզոխինազոլինների, ամիդների, իմիդների, միզանյութերի և թիոմիզանյութերի սինթեզի եղանակներ:

4. Ուսումնասիրվել է ամինոէթերի և տարբեր կառուցվածքի իզոթիոցիանատների փոխազդեցությունը, որը հանգեցրել է ինչպես 3-րդ դիրքում տեղակալիչ չպարունակող, այնպես էլ 3-տեղակալված 2-թիոքսոբենզո[*h*]խինազոլինների, վերջիններից անցում է կատարվել 2-սուլֆանիլտեղակալված ածանցյալներին:

5. 2-Թիոքսոբենզո[*h*]խինազոլինների փոխարկումների արդյունքում ստացվել են թիազոլ- և թիազինոբենզո[*h*]խինազոլիններ, ինչպես նաև *բիս*-դիսպիրոցիկլիկ համակարգեր և 2-րդ դիրքում -SCH<sub>2</sub>- խմբավորմամբ իրար միացած դիբենզո[*h*]խինազոլինային միացություններ:

6. Պարզվել է, որ 2-հիդրազինոբենզո[*h*]խինազոլինները հիմքի ներկայությամբ ենթարկվել են դեհիդրազինացման՝ առաջացնելով 2-րդ դիրքում տեղակալիչ չպարունակող բենզոխինազոլիններ: Վերոհիշյալ հիդրազինոմիացությունները հնարավորություն են տվել սինթեզելու բենզո[*h*]խինազոլինի տարբեր դիրքերում կոնդենսված տրիազոլներ և մեր-կապտոտրիազոլներ:

7. Կենսաբանական հետազոտությունները բացահայտել են հակաուռուցքային և հակամանրէային հատկություններով օժտված շուրջ 30 միացություն:

## ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒԹՅԱՆ ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ ԱՐՏԱՑՈՒՎԱԾ Է ՀԵՏԵՎՅԱԼ ՀՐԱՊԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐՈՒՄ

1. Markosyan A.I., Hakopyan Kh.S., Ayzazyan A.S., Mamyan S.S., Ayzazyan A.G., Tamazyan R.A., Arsenyan F.H., Avakimyan J.A. Synthesis and antitumor properties of 3-(2,2-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)spiro[benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cycloheptane]-4(6*H*)-ones. Chem. J. Armenia, 2018, v. 71, № 4, p. 596-608.
2. Markosyan A.I., Ayzazyan A.S., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S. Synthesis and some properties of 3-ethyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-spiro[benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cycloheptane]-4(6*H*)-one. Chem J. Armenia, 2019, v. 72, № 4, p. 469-482.
3. Markosyan A.I., Ayzazyan A.S., Gabrielyan S.H., Makaryan G.M., Mamyan S.S. Synthesis and transformations of 3-allyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-



- spiro[benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cycloheptane]-4(6*H*)-one. Electronic J. Nat. Sci. NAS RA, 2020, v. 34, № 1, p. 22-27.
4. Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Мурадян Р.Е., Авакимян Дж.А. Синтез и биологическая активность 3-замещённых 1*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-2,4(3*H*,6*H*)-дионов. Хим.-фарм. ж., 2020, т. 54, № 5, с. 21-25. doi 10.1007/s11094-020-02221-y.
  5. A. S. Ayvazyan. Synthesis of new derivatives of 3-allyl-spiro[benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cycloheptane]. Хим. ж. Армении, 2021, т. 73, № 4, с. 367-380.
  6. Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С. Синтез и некоторые превращения 3-амино-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептанов]. ЖОрХ, 2021, т. 57, № 3, с. 410-419. doi 10.31857/S0514749221030095.
  7. Ayvazyan A.S. Synthesis and transformations of 3-amino-3*H*-spiro[benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cycloheptane]-4(6*H*)-one. Electronic J. NAS RA, 2021, v. 36, № 1, 26-30.
  8. Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Сафарян А.С., Аракелян А.Г. Синтез, противоопухолевые и антибактериальные свойства производных 3-бензилспиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-она. Хим.-фарм. ж., 2021, т. 55, №2, с. 24-28. doi 10.30906/0023-1134-2021-55-2-24-28.
  9. Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Мартиросян Л.А. Синтез, некоторые превращения 3-фенэтил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-она и биологические свойства синтезированных соединений. Хим.-фарм. ж., 2022, т. 56, № 10, с. 17-22. doi 10.30906/0023-1134-2022-56-10-17-22.
  10. Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С. Некоторые превращения 3-(2,2-диметилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил-2-тиоксо-2,3-дигидро-1*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-она. ЖОрХ, 2022, т. 58, № 2, с. 158-167. doi 10.1134/S1070428022020075.
  11. Маркосян А.И., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Мамян С.С., Арсенян Ф.Г., Сафарян А.С., Аракелян А.Г. Синтез, антибактериальная и противоопухолевая активность 2-сульфанилзамещённых 3*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклогептан]-4(6*H*)-онов. Хим.-фарм. ж., 2022, т. 56, № 9, с. 28-32. doi 10.30906/0023-1134-2022-56-9-28-32.

АНИ СЕРЕЖАЕВНА АЙВАЗЯН  
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА БЕНЗО[*h*]ХИНАЗОЛИНОВ,  
СПИРОКОНДЕНСИРОВАННЫХ С ЦИКЛОПЕПТАНОМ В 5-ОМ ПОЛОЖЕНИИ

РЕЗЮМЕ

Разработан метод синтеза этил 4'-амино-1'*H*-спиро[циклопептан-1,2'-нафталин]-3'-карбоксилата ( $\beta$ -аминоэфир). Выяснено, что в ИК - спектре последнего отсутствует характерное для эфирной группы поглощение в области 1710–1750 см<sup>-1</sup>, причиной чего, по данным рентген-структурного анализа является наличие в кристаллической решетке как межмолекулярной, так и внутримолекулярной водородных связей.

С целью синтеза спироконденсированных в 5-ом положении с циклопептаном бензо[*h*]хиназолин-2,4-дионов,  $\beta$ -аминоэфир введен во взаимодействие с фенилхлорформиадом, что привело к получению соответствующего карбамата. Взаимодействием последнего с первичными аминами получены бензо[*h*]хиназолин-2,4-дионы. Альтернативный способ синтеза диоксо[*h*]хиназолинов основан на взаимодействии  $\beta$ -аминоэфира и изоцианатов, с последующей циклизацией полученных мочевины.

Изучено взаимодействие аминоэфира с хлорангидридами карбоновых кислот. Выяснено, что с избытком ацетилхлорида оно приводит к образованию диацетилпроизводного, а при конденсации с хлорангидридами *p*-хлорбензойной и фенилуксусной кислот получают моноацетилпроизводные. Реакция аминоэфира с гидразингидратом привела к получению индазола, конденсированного с дигидронафталином.

Оксазиновое соединение, полученное из аминоэфира и бензоилхлорида, взаимодействуя с гидразингидратом, образует 3-амино-2-фенилспиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопептан]. Реакцией последнего с ацетил- и бензоилхлоридами получены амиды, а в результате взаимодействия с бензальдегидом образуется 3-(бензилиденамино)-2-фенил-бензо[*h*]хиназолин. Взаимодействием с бензоилизотиоцианатом получена соответствующая тиомочевина. Реакция карбамата с гидразингидратом привела к образованию 3-аминобензо[*h*]хиназолина, на основе которого синтезированы 3-амидопроизводные и производные мочевины. Альтернативный метод синтеза замещенных мочевины был основан на карбамате, полученном конденсацией аминосоединения и фенилхлорформиада. Взаимодействие  $\beta$ -аминоэфира с ортомуравьиным эфиром, а затем с гидразингидратом привело к 3-амино-3'*H*-спиро[бензо[*h*]хиназолин-5,1'-циклопептан]-4(6'*H*)-ону. Из последнего осуществлен переход к амидам, имидам, мочевинам и тиомочевинам.

Изучено взаимодействие аминоэфира с бензоил-, аллил-, бензил-, фенэтилизотиоцианатами, а также с 4-изотиоцианато-2,2-диметилтетрагидро-2'*H*-

пираном. Выяснено, что реакция протекает при комнатной температуре и получающаяся в результате тиомочевина циклизуется в 2-тиоксобензо[*h*]хиназолин, не содержащий заместителя в положении 3. Остальные тиомочевины без выделения из реакционной среды были циклизованы в тиоксобензо[*h*]хиназолины, содержащие в 3-ем положении различные заместители. Взаимодействием последних с галогенидами различного строения в присутствии основания синтезированы 2-сульфанилзамещенные бензо[*h*]хиназолины.

Из незамещенного в 3-ем положении 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина и эквивалентных количеств дигалогенидов в присутствии основания синтезированы тиазолиновые и тиазолидиновые соединения. Взаимодействие метилениодида и двойного количества 2-тиоксобензо[*h*]хиназолина привело к образованию бис-спироциклического соединения.

В результате реакции 2-тиоксобензо[*h*]хиназолинов с 2-хлорметилбензо[*h*]хиназолинами спироциклического и неспироциклического строения получены дибензо[*h*]хиназолиновые соединения, которые связаны во 2-ом положении -SCH<sub>2</sub>- группировкой.

От тиоксобензохиназолинов совершен переход к соответствующим гидразинопроизводным, превращениями которых получены соответствующие гидразоны, гидразиды и тиосемикарбазиды. Замещенные в 3-ем положении гидразинопроизводные в присутствии оснований подвергаются дегидразинолизу, образуя бензохиназолины, не содержащие заместителя во 2-ом положении.

Изучено также взаимодействие 2-гидразинилбензо[*h*]хиназолинов с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты и сероуглеродом, в результате которого синтезированы соответствующие триазолы и меркаптотриазолы. Взаимодействием последних с алкилгалогенидами различного строения и бензилхлоридом в присутствии основания получены соответствующие сульфанилпроизводные.

Исследованы противоопухолевые и антибактериальные свойства синтезированных соединений. Противоопухолевые свойства изучены на опытной модели мышей "Саркома 180". Полученные результаты оценивались степенью подавления роста опухоли по сравнению с контрольной группой животных.

Антибактериальные свойства изучали в условиях *in vitro*, методом диффузии в агаре на грамположительных и грамотрицательных микробах. Результаты опытов оценивались величиной диаметра зоны отсутствия роста микробов. Выявлено, что большинство изученных соединений обладают слабой или умеренной антибактериальной активностью.

ANI SERYOZHA AYYAZYAN

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF BENZO[*h*]QUINAZOLINES  
SPIROCONDENSED WITH CYCLOHEPTANE IN THE 5-TH POSITION

SUMMARY

A method for the synthesis of ethyl 4'-amino-1'*H*-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxylate ( $\beta$ -aminoester) has been developed. It was found that in the IR spectrum of the latter there is no absorption characteristic of the ether group in the region of 1710-1750  $\text{cm}^{-1}$ , the reason for which, according to X-ray diffraction analysis, is the presence of both intermolecular and intramolecular hydrogen bonds in the crystal lattice.

In order to synthesize benzo[*h*]quinazoline-2,4-diones spirofused in the 5th position with cycloheptane, the aminoester was reacted with phenyl chloroformate, which led to the production of the corresponding carbamate. The interaction of the latter with primary amines yielded benzo[*h*]quinazoline-2,4-diones. An alternative method for the synthesis of dioxo[*h*]quinazolines is based on the interaction of  $\beta$ -aminoester and isocyanates, followed by cyclization of the obtained ureas.

The interaction of the aminoester with carboxylic acid chlorides has been studied. It was found that interaction with an excess of acetyl chloride leads to the formation of a diacyl derivative, and condensation with *p*-brombenzoic and phenylacetic acid chlorides gives monoacyl derivatives. Reaction of the amino ester with hydrazine hydrate resulted in indazole condensed with dihydronaphthalene.

An oxazine compound obtained from an aminoester and benzoyl chloride reacts with hydrazine hydrate to form 3-amino-2-phenylspiro[benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cycloheptane]. The reaction of the latter with acetyl and benzoyl chlorides gave amides, and as a result of interaction with benzaldehyde, 3-(benzylideneamino)-2-phenylbenzo[*h*]quinazoline was formed. The corresponding thiourea was obtained by interaction with benzoylisothiocyanate. The reaction of carbamate with hydrazine hydrate led to the formation of 3-aminobenzo[*h*]quinazoline, from which 3-amido derivatives and urea derivatives were synthesized. An alternative method for the synthesis of substituted ureas was based on carbamate obtained by the condensation of an amino compound and phenyl chloroformate. The interaction of  $\beta$ -aminoether with orthoformic ester and then with hydrazine hydrate led to 3-amino-3'*H*-spiro[benzo[*h*]quinazoline-5,1'-cycloheptane]-4(6'*H*)-one. From the latter, a transition was made to amides, imides, ureas, and thioureas.

The interaction of the aminoester with benzoyl-, allyl-, benzyl, phenethylisothiocyanates, and also with 4-isothiocyanato-2,2-dimethyltetrahydro-2'*H*-pyran was studied. It was found that the reaction proceeds at room temperature and the resulting thiourea is cyclized to 2-thioxobenzo[*h*]quinazoline, which does not contain a substituent in the 3-position. In the position of various substituents.

Their interaction with alkyl halides of various structures in the presence of a base yielded 2-sulfanyl-substituted benzo[h]quinazolines.

Thiazoline and thiazolidine compounds were synthesized from 2-thioxobenzo[h]quinazoline unsubstituted in the 3rd position and equimolar amounts of dihalides in the presence of a base. The interaction of methylene iodide and a double amount of 2-thioxobenzo[h]quinazoline led to the synthesis of a *bis*-spirocyclic compound.

As a result of the reaction of 2-thioxobenzo[h]quinazolines with 2-chloromethylbenzo[h]quinazolines of spirocyclic and non-spirocyclic structures, dibenzo[h]quinazoline compounds were obtained, which are interconnected in the 2nd position by the -SCH<sub>2</sub>- group.

From thioxobenzoquinazolines, a transition was made to the corresponding hydrazino derivatives, by transformations of which the corresponding hydrazones, hydrazides, and thiosemicarbazides were obtained. Hydrazino derivatives substituted in the 3rd position in the presence of bases undergo dehydrazinolysis, forming benzoquinazolines that do not contain a substituent in the 2nd position.

The interaction of 2-hydrazinyl benzo[h]quinazolines with orthoformic acid triethyl ester and carbon disulfide was also studied, as a result of which the corresponding triazoles and mercaptotriazoles were synthesized. The interaction of the latter with alkyl halides of various structures and benzyl chloride in the presence of a base gave the corresponding sulfanyl derivatives.

The antitumor and antibacterial properties of the synthesized compounds were studied. Antitumor properties were studied on an experimental model of sarcoma of 180 mice. The results obtained were evaluated by the degree of suppression of tumor growth in comparison with the control group of animals.

Antibacterial properties were studied under *in vitro* conditions, by diffusion in agar on gram-positive and gram-negative microbes. The results of the experiments were evaluated by the diameter of the zone of absence of microbial growth. It was found that most of the studied compounds have weak or moderate antibacterial activity.