

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
5,5-ДИМЕТИЛ-4-ОКСО-3,4,5,6-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[h]ХИНАЗОЛИН-2-
ИЛ) ГИДРАЗОНОВ ДИТЕРПЕНОИДА ИЗОСТЕВИОЛА

А. И. МАРКОСЯН, А. С. БАГДАСАРЯН, А. С. АЙВАЗЯН, С. А. ГАБРИЕЛЯН,
М. Ю. ДАНГЯН, Ф. Г. АРСЕНЯН, А. Г. АРАКЕЛЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной
академии наук Республики Армения. Армения, 0014, г. Ереван, пр. Азатутян 26.
E-mail: ashot@markosyan.am

Поступило 22.04.2024

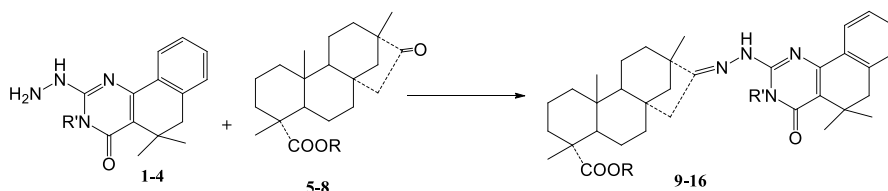
Осуществлена конденсация 5,5-диметил-2-гидразинил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолинов с кетогруппами дитерпеноида изостевиола и его эфиров, синтезированы соответствующие гидразоны. Изучены противоопухолевые свойства в отношении саркома 180 и антибактериальные свойства синтезированных соединений в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Библ. ссылок 39, табл. 2.

Ключевые слова: бензо[h]хиназолин, конденсация, дитерпеноид, изостевиол, противоопухолевая, антибактериальная активность.

Имеющиеся в литературе сведения и наши предыдущие исследования по синтезу и изучению биологических свойств бензо[h]хиназолиновых соединений различного строения показали, что они обладают противоопухолевыми, антибактериальными, противогрибковыми, противовирусными, психотропными и другими ценными биологическими свойствами [1-19].

Исследования последних лет показали что у изостевиола а также среди его производных обнаружены соединения с цитотоксическими свойствами [20-22], блокаторы ДНК-полимеразы и ДНК - топомеразы [23], соединения с противовирусным [24], антибактериальным [25], антитуберкулезным [26], гипертензивным [27] свойствами, а также с нейропротекторным [28], противогликемическим действием [29,30]; соединения-блокаторы α -глюкозидазы [31,32], антагонисты ангиотензина [33,34] и т.д. В настоящее время в литературе полностью отсутствуют данные о соединениях, включающих в своей структуре одновременно изостевиольный и бензо[*h*]хиназолиновый фрагменты. Целью настоящего исследования является синтез и изучение противоопухолевых и антибактериальных свойств 5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил) гидразонов изостевиола и его эфиров, не затрагивая остальных частей молекулы. Для синтеза целевых продуктов 2-гидразино-5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолины (**1-4**) [35-37] конденсированы с (4*R*,6*aR*,9*S*,11*bS*)-4,9,11*b*-триметил-8-оксотетрагидро-6*a*,9-метаноциклогепта[*a*]нафтфлин-4-карбоновой кислотой (**5**) или её эфирами **6-8**. В результате реакций получены (4*R*,6*aR*,9*S*,11*bS*)-8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11*b*-триметилтетрадекагидро-6*a*,9-метаноциклогепта[*a*]нафталин-4-карбоновая кислота или соответствующие эфиры **9-16** по схеме.



1. R=H; **2.** R=C₂H₅; **3.** R=C₃H₇; **4.** R'=metallyl; **5.** R=H; **6.** R=CH₃; **7.** R=C₂H₅; **8.** R=CH₂C₆H₅; **9.** R=R'=H; **10.** R=H, R'=C₂H₅; **11.** R=H, R'=C₃H₇; **12.** R=H, R'=metallyl; **13.** R=CH₃, R'=H; **14.** R=C₂H₅, R'=C₃H₇; **15.** R=C₂H₅, R'=metallyl; **16.** R=CH₂C₆H₅, R'=H

В ИК-спектрах соединений **9-16** наряду с другими характеристическими поглощениями присутствуют также поглощения в области 3340-3419 см^{-1} , что характерно для ОН группы, это означает, что продукты реакции образуются в виде гидратов.

Антибактериальную активность соединений (**1-4**, **9-16**) изучали методом “диффузия в агаре”, при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [38]. В опытах использовали грамположительные штаммы (*Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) и грамотрицательные палочки (*Sh. Flexneri* 6858, *E. coli* 0-55). Учет

результатов проводили по диаметру (d, мм) зон отсутствия роста микробов на месте нанесения веществ после суточного выращивания тест- культур в термостате при 37 °C. В качестве положительного контроля использовали синтетический препарат фуразолидон. Данные антибактериальной активности приведены в таблице 1.

Таблица1

Антибактериальная активность соединений

Соединение	Диаметр зоны угнетения роста (в мм)			
	St. aureus 209p	Bac.subtilis	Sh. Flexneri 6858	E. coli 0-55
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	20	20	14	16
4	18	22	18	20
9	12	13	14	13
10	0	12	10	15
11	11	15	17	13
12	16	20	14	15
13	0	13	14	15
14	0	13	16	13
15	20	24	15	17
16	13	13	12	16
Фуразолидон	24	25	24	24

Установлено, что соединения **1** и **2** практически не обладают антибактериальной активностью. В отношении грамположительных штаммов производные **9**, **11** и **16** оказывают слабое (d=11-13 мм), а **3**, **4**, **12** и **15** - выраженное антибактериальное действие (d=18-24 мм). В опытах с грамотрицательными штаммами соединения в основном обладали слабой (d=10-14 мм) или умеренной (d=15-17 мм) активностью. При сравнительной оценке результатов выявлены соединения (**3**, **4**, **12**, **15**) с выраженным антибактериальным действием в отношении отдельных штаммов, близкие к активности контрольного препарата фуразолидона.

Противоопухолевые свойства соединений изучали на модели переносимой опухоли мышей саркоме 180. Терапевтический эффект оценивали по проценту торможению роста опухоли по отношению к контролю [39]. Данные противоопухолевой активности представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Противоопухолевая активность синтезированных соединений в
опытах с саркомой 180**

	Доза, мг/кг	Торможение роста опухоли (%)	P
1	190	30	=0,05
2	185	34	<0,05
3	200	0	
4	190	31	=0,05
9	175	0	
10	190	28	>0,05
11	175	0	
12	150	33	<0,05
13	180	24	>0,05
14	175	18	>0,05
15	170	0	
16	185	35	<0,05

Согласно приведенным в таблице 2 данным, соединения **2**, **12** и **16** обладают слабой противоопухолевой активностью. В использованных дозах они угнетают рост саркомы 180 на 33-35% ($p < 0,05$). Остальные аналоги не проявляют достоверного терапевтического действия или практически лишены активности.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений сняты на спектрофотометре «FT-IR NEXUS» в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H (300 MHz, $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ 1/3) и ^{13}C (75 MHz, $\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$ 1/3) зарегистрированы на приборе «Varian Mercury-300», внутренние стандарты - ТМС или ГМДС. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, проявитель – пары йода.

2-Гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (1) [35].

3-Этил-2-гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (2) [36].

2-Гидразинил-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (3). В реакционную колбу с обратным холодильником помещали смесь 3.0 г (0.01 моля) 5,5-диметил-3-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-4(1*H*)-она [37] и 15 мл гидразин гидрата и кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь охлаждали и прибавляли 30 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола и сушили на воздухе. Выход 1.5 г (50%), т. пл. 189-191°C, *R_f* 0.60 (метанол-бензол, 2:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1564; 1600 (C=C аром.), 1624 (C=N), 1654 (C=O), 3200-3300 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H : 0.96 т (3H, J = 7.3, CH₃), 1.29 с (6H, (CH₃)₂), 1.52- 1.68 м (2H, CH₂-CH₃), 2.69 с (2H, 6-CH₂), 3.76-3.86 м (2H, N-CH₂), 4.24 уш. (2H, NH₂), 7.05-7.13 м (1H, аром.), 7.17-7.28 м (2H, аром.), 8.08-8.16 м (1H, аром.), 8.19 уш. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C : 10.7 (CH₃), 20.0 (CH₂), 26.0 ((CH₃)₂), 32.7 (CH₂), 40.6 (5-CH₂), 44.8 (6-CH₂), 114.4, 124.8 (CH), 125.5 (CH), 126.9 (CH), 128.8 (CH), 132.6, 136.4, 151.2, 153.7, 160.6 (4C=O). Найдено, %: C 68.60; H 7.55; N 18.60. C₁₇H₂₂N₄O. Вычислено, %: C 68.43; H 7.43; N 18.78.

2-Гидразинил-5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он (4). Смесь 7.4 г (0.03 моля) этил1-амино-3,3-диметил-3,4-дигидронафталин-2-карбоксилата [15], 50 мл этанола и 3.4 г (0.03 моля) 2-метилаллилзотиоцианата кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч, добавляли раствор 3.4 г (0.06 моля) гидроксида калия в 30 мл воды и кипятили ещё 4 ч. Охлаждали и подкисляли 10% соляной кислотой до pH=3.0-3.5. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, затем 80 % этанолом. К полученным кристаллам прибавляли 20 мл гидразин гидрата и кипятили с обратным холодильником 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и прибавляли 40 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, затем этанолом и сушили на воздухе. Выход 3.0 г (32%), т. пл. 214-216°C, *R_f* 0.51 (метанол-бензол, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1604 (C=C, аром.), 1631 (C=N), 1663 (C=O), 3150-3330 (NH, NH₂). Спектр ЯМР ¹H : 1.30 с (6H, 5-Me₂), 1.76-1.78 м (3H, CH₃), 2.72 с (2H, 6-CH₂), 4.21 ш.с (2H, NH₂), 4.47-4.51 м (1H, =CH₂), 4.76-4.79 м (1H, =CH₂), 7.08-7.13 м (1H, аром.), 7.20-7.29 м (2H, аром.), 7.8 ш.с (1H, NH), 8.11-8.17 м (1H, аром.). Спектр ЯМР ¹³C : 19.8 (CH₃), 26.1 (5-Me₂), 32.7 (C5), 43.7 (NCH₂), 44.7 (6-CH₂), 109.3 (=CH₂), 114.3, 125.0 (CH), 125.6 (CH), 127.0 (CH), 129.0 (CH), 132.6, 136.5, 138.8, 151.6, 153.9, 160.3 (CO). Найдено, %: C 69.79; H 7.02; N 18.21. C₁₈H₂₂N₄O. Вычислено, %: C 69.65; H 7.14; N 18.05.

(4R,6aR,9S,11bS)-8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразино)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафталин-4-карбоновая кислота (9). Смесь 2.55 г (0.008 моля) (4R,6aR,9S,11bS)-4,9,11b-триметил-8-оксотетрагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафтфлин-4-карбоновой кислоты, 2.05 г (0.008 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-он и 20 мл толуола кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. К реакционной смеси прибавляли 20 мл гексана. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 3.7 г (83%), т. пл. 185-187°C, *R_f* 0.37 (этилацетат-бензол, 4:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1581; 1607 (C=C аром.), 1650 (C=O амид), 1704 (C=O кислота), 3179 (NH), 3419 (OH). Спектр ЯМР ¹H : 0.79-1.00 м (2H, 2CH), 0.87 с (3H, CH₃), 1.02-1.49 м (8H, 8CH), 1.16 с (CH₃), 1.17 с (CH₃), 1.30 с (CH₃), 1.31 с (CH₃), 1.55-1.66 м (3H, 3CH), 1.70 д (1H, J=13.0, 14'-CH), 1.75-1.89 м (3H, 3CH), 1.85 д (1H, J=18.5, 15'-CH), 2.11 д (1H, J=13.0, 14''-CH), 2.70 с (2H, 6'-CH₂), 3.12 д (2H, J=18.5, 15''-CH), 7.06-7.14 м (1H, Ar), 7.17-7.29 м (2H, Ar), 8.03-8.10 м (1H, Ar), 9.45 уш с (1H, 2'-NH), 10.06 шир (1H, 3'-NH), 11.59 шир (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C : 13.2 (CH₃), 18.5 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.3 (CH₂), 21.9 (CH₃), 26.1 (CH₃), 26.2 (CH₃), 28.5 (CH₃), 32.6, 37.60 (CH₂), 37.63, 38.4 (CH₂), 39.1 (CH₂), 39.6 (CH₂), 40.5, 40.8 (CH₂), 42.8, 44.1 (CH₂), 44.7, 54.3 (CH), 55.5 (CH₂), 56.5 (CH), 116.0, 125.2 (CH), 125.6 (CH), 127.1 (CH), 129.0 (CH), 132.6, 136.6, 151.2, 154.5, 160.6 (C=N), 165.4 (C=O), 178.3 (C=O).

Найдено, %: 73.49; Н 7.81; N 9.89. C₃₄H₄₄N₄O₃. Вычислено, %: C 73.35; Н 7.97; N 10.06.

(4R,6aR,9S,11bS)-8-(2-(3-этил-5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразино)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафталин-4-карбоновая кислота (10). Аналогично из 2.55 г (0.008 моля) (4R,6aR,9S,11bS)-4,9,11b-триметил-8-оксотетрагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафтфлин-4-карбоновой кислоты, 2.27 г (0.008 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она и 20 мл толуола получили 3.1 г (66 %) соединения 10, т. пл. >300°C, *R_f* 0.64 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1606 (C=C аром.), 1653 (C=O амид), 1725 (C=O кислота), 3173 (NH), 3342 (OH). Спектр ЯМР ¹H : 0.79-0.99 м (2H, 2CH), 0.83 с (3H, CH₃), 1.00-1.52 м (8H, 8CH), 1.16 с (3H, CH₃), 1.17 с (3H, CH₃), 1.23 т (3H, J = 6.9, CH₃), 1.28 с (3H, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 1.53-1.66 м (3H, 3CH), 1.70 д (1H, J=13.0, 14'-CH), 1.75-1.89 м (3H, 3CH), 1.98 д (1H, J=18.8, 15'-CH), 2.09 д (1H, J=13.0, 14''-CH), 2.73 с (2H, 6'-CH₂), 3.06 д (1H, J=18.8, 15''-CH), 3.93-4.07 м (2H, CH₂), 7.21-7.28 м (1H, аром.), 7.29-7.43 м (3H, аром.), 9.56 уш с (1H, NH), 11.60 уш с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C : 11.7 (CH₃), 12.8 (CH₃), 18.5 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.3 (CH₂), 22.3 (CH₃), 25.8 (CH₃),

26.1 (CH₃), 28.6 (CH₃), 32.2, 34.5 (CH₂), 37.58, 37.62 (CH₂), 39.0 (CH₂), 39.4 (CH₂), 39.6 (CH₂), 40.0, 40.8 (CH₂), 42.6, 43.4, 44.8 (CH₂), 54.7 (CH), 55.9 (CH₂), 56.5 (CH), 110.5, 120.0 (CH), 126.2, 126.5 (CH), 128.4 (CH), 130.2 (CH), 136.9, 138.9, 148.0, 160.0 (C=N), 173.4 (C=O), 177.9 (C=O). Найдено, %: С 74.05; Н 8.45; N 9.70. С₃₆Н₄₈Н₄О₃. Вычислено, %: 73.94; Н 8.27; N 9.58.

(4R,6aR,9S,E)-8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3-пропил-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафталин-4-карбоновая кислота (11). Аналогично из 1.6 г (0.005 моля) (4R,6aR,9S,11bS)-4,9,11b-триметил-8-оксотетрагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафтфлин-4-карбоновой кислоты, 1.49 г (0.005 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она и 20 мл толуола получили 2.4 г (80%) соединения 11, т. пл. 305-308° С, R_f 0.75 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1605 (C=C аром.), 1652 (C=O амид), 1724 (C=O кислота), 3159 (NH), 3347 (OH). Спектр ЯМР ¹H : 0.79-1.00 м (2H, 2CH), 0.83 с (3H, CH₃), 0.96 т (3H, J=7.4, CH₃), 1.01-1.51 м (8H, 8CH), 1.16 с (3H, CH₃), 1.17 с (3H, CH₃), 1.28 с (3H, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 1.53-1.75 м (5H, 3CH, CH₂-CH₃), 1.71 д (1H, J=13.0, 14'-CH), 1.75-1.90 м (3H, 3CH), 1.96 д (1H, J=18.8, 15'-CH), 2.09 д (1H, J=13.0, 14''-CH), 2.73 с (2H, 6'-CH₂), 3.08 д (1H, J=18.8, 15''-CH), 3.82-3.99 м (2H, N-CH₂), 7.19-7.28 м (1H, аром.), 7.28-7.43 м (3H, аром.), 9.52 уш с (1H, NH), 11.61 уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C : 11.2 (CH₃), 12.8 (CH₃), 18.6 (CH₂), 19.7 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.3 (CH₂), 22.3 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.0 (CH₃), 28.6 (CH₃), 32.2, 37.6 (C*, CH₂), 39.0 (CH₂), 39.1 (CH₂), 39.6 (CH₂), 40.0, 40.8 (CH₂), 40.9 (CH₂), 42.7, 43.4, 44.8 (CH₂), 54.7 (CH), 55.9 (CH₂), 56.6 (CH), 110.6, 120.1 (CH), 126.3, 126.5 (CH), 128.3 (CH), 130.1 (CH), 136.9, 138.9, 148.3, 160.3 (C=N), 173.6 (C=N), 178.0 (C=O). Найдено, %: С 74.40; Н 8.26; N 9.55. С₃₇Н₅₀Н₄О₃. Вычислено, %: С 74.21; Н 8.42; N 9.36.

(4R,6aR,9S,E)-8-(2-(5,5-диметил-3-(2-метилаллил)-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафталин-4-карбоновая кислота (12). Смесь 2.23 г (0.007 моля) изостевиола, 2.5 г (0.008 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-3-металлил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3*H*)-она, 30 мг *n*-толуолсульфоокислоты и 30 мл метанола кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. После отгонки метанола остаток промывали изопропанолом и сушили на воздухе. Выход 3.2 г (75%), т. пл. 268-270 °С, R_f 0.72 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1612 (C=C аром.), 1655 (C=O амид), 1725 (C=O кислота), 3198 (NH), 3370 (OH). Спектр ЯМР ¹H : 0.80-0.99 м (2H, 2CH), 0.82 с (3H, CH₃), 1.00-1.51 м (8H, 8CH), 1.155 с (3H, CH₃), 1.163 с (3H, CH₃), 1.29 с (3H, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 1.53-1.65 м (3H, 3CH), 1.69 д (1H, J=13.1, 14'-CH), 1.77 с (3H, CH₃), 1.78-1.92 м (3H, 3CH), 1.93 д (1H, J=18.8, 15'-CH), 2.09 д (1H, J=13.1, 14''-CH), 2.74 с (2H, CH₂), 3.07 дд (1H, J=18.8, 3.0, 15''-CH), 4.39-4.60 м (2H, 2CH), 4.79 с (2H, =CH₂), 7.20-7.29 м (1H, аром.), 7.30-7.44 м

(3H, аром.), 9.50 м (1H, NH), 9.94 м (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C : 12.8 (CH₃), 18.5 (CH₂), 19.9 (CH₂), 20.6 (CH₃), 21.3 (CH₂), 22.2 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.0 (CH₃), 26.1 (CH₂), 28.6 (CH₃), 32.2, 37.6 (C*, CH₂), 39.3 (CH₂), 39.5 (CH₂), 40.0, 40.8 (CH₂), 42.6, 43.3, 44.1 (CH₂), 44.8 (CH₂), 54.6 (CH), 55.8 (CH₂), 56.5 (CH), 110.4, 110.9(=CH₂), 120.1 (CH), 126.2, 126.5 (CH), 128.4 (CH), 130.3 (CH), 136.9, 139.1, 139.5, 147.9, 160.1 (C=N), 174.2 (C=O), 178.0 (C=O). Найдено, %: C 74.88; H 8.43; N 9.02. C₃₈H₅₀N₄O₃. Вычислено, %: C 74.72; H 8.25; N 9.17.

(4R,6aR,9S,E)-метил8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[a]нафталин-4-карбоксилат (13). Аналогично из 1.66 г (0.005 моля) (4R,6aR,9S,E)-метил8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[a]нафталин-4-карбоксилата, 1.28 г (0.005 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она и 20 мл толуола получили 0.9 г (32%) соединения 13, т. пл. 272-273 °C, R_f 0.66 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1121 (C-O-C), 1585; 1616 (C=C аром.), 1647 (C=O амид), 1727 (C=O эфир), 3250 (NH), 3419 (гидрат). Спектр ЯМР ^1H : 0.74 с (3H, CH₃), 0.80-1.02 м (2H, 2CH), 1.02-1.51 м (8H, 8CH), 1.16 с (3H, CH₃), 1.17 с (3H, CH₃), 1.30 (3H, CH₃), 1.32 (3H, CH₃), 1.55-1.90 м (6H, 6CH), 1.71 д (1H, J=13.1, 15'-CH), 1.85 д (1H, J=18.1, 14'-CH), 2.13 д (1H, J=13.1, 15''-CH), 2.71 с (2H, 6'-CH₂), 3.09 д (2H, J=18.1, 14''-CH), 3.62 с (3H, CH₃), 7.06-7.14 м (1H, аром.), 7.17-7.29 м (2H, аром.), 8.02-8.11 м (1H, аром.), 9.45 уш с (1H, NH), 9.96 уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 12.8 (CH₃), 18.4 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.2 (CH₂), 21.8 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.1 (CH₃), 28.2 (CH₃), 32.5, 37.3 (CH₂, C*), 38.1 (CH₂), 39.0 (CH₂), 39.3 (CH₂), 40.4, 40.5 (CH₂), 43.0, 44.0, 44.7 (CH₂), 50.4 (CH₃), 54.3 (CH), 55.4 (CH₂), 56.5 (CH), 116.2, 125.1 (CH), 125.5 (CH), 127.1 (CH), 128.9 (CH), 132.5, 136.5, 151.2, 154.3, 160.3 (C=N), 165.3 (C=O), 176.1 (C=O). Найдено, %: C 73.49; H 8.28; N 9.97. C₃₅H₄₆N₄O₃. Вычислено, %: C 73.65; H 8.12; N 9.82.

(4R,6aR,9S,E)-этил8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3-пропил-3,4,5,6-тетрагидробензо[h]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[a]нафталин-4-карбоксилат (14). Аналогично из 1.73 г (0.005 моля) (4R,6aR,9S,11bS)-этил 4,9,11b-триметил-8- оксотетрагидро-6a,9-метаноциклогепта[a]нафталин-4-карбоксилата, 1.49 г (0.05 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-3-пропил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она и 20 мл толуола получили 2.1 г (67%) соединения 14, т. пл. 177-189 °C, R_f 0.64 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1110 (C-O-C), 1570; 1607 (C=C аром.), 1660 (C=O амид), 1719 (C=O эфир), 3362 (NH, H₂O гидрат). Спектр ЯМР ^1H : 0.74 с (3H, CH₃), 0.81-0.90 м (1H, CH), 0.90-

1.04 м (1H, CH), 0.96 т (3H, J=7.4, CH₃), 1.04-1.13 м (2H, 2CH), 1.16 с (6H, (CH₃)₂), 1.20-1.51 м (6H, 6CH), 1.27 т (3H, J=7.1, CH₃), 1.28 с (3H, CH₃), 1.29 с (3H, CH₃), 1.53-1.89 м (9H, 7CH, CH₂), 1.95 д (1H, J=18.8, 15'-CH), 2.12 д (1H, j=13.2, 14''-CH), 2.73 с (2H, 6'-CH₂), 3.07 дд (1H, J=18.8, 3.0, 15''-CH), 3.81-3.97 м (2H, N-CH₂), 3.99-4.15 м (2H, O-CH₂), 7.22-7.28 м (1H, аром.), 7.30-7.43 м (3H, аром.), 9.49 уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C : 11.1 (CH₃), 12.7 (CH₃), 13.6 (CH₃), 18.3 (CH₂), 19.6 (CH₂), 19.9 (CH₂), 21.2 (CH₂), 22.2 (CH₃), 25.8 (CH₃), 26.0 (CH₃), 28.2 (CH₃), 32.2, 37.4 (CH₂), 37.5, 38.92 (CH₂), 39.4 (2CH₂), 39.9, 40.7 (CH₂), 40.9 (CH₂), 42.9, 43.3, 44.7 (CH₂), 54.5 (CH), 55.7 (CH₂), 56.5 (CH), 58.9 (CH₂), 110.5, 120.0 (CH), 126.2, 126.4 (CH), 128.3 (CH), 130.1 (CH), 136.8, 138.8, 148.1, 160.1 (C=N), 173.4 (C=O), 175.4 (C=O). Найдено, %: C 74.89; H 8.63; N 9.10. C₃₉H₅₄N₄O₃. Вычислено, %: C 74.72; H 8.68; N 8.94.

(4R,6aR,9S,E)-этил 8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3-(2-метилаллил)-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафталин-4-карбоксилат (15). Аналогично из 2.425 г (0.007 моля) (4R,6aR,9S,11bS)-этил 4,9,11b-триметил-8-оксотетрагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафталин-4-карбоксилата 2.17 г (0.007 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-3-металлил-5,6-дигидробензо[*h*]хиназолин-4(3H)-она и 20 мл толуола получили 4.2 г (95 %) соединения 15, т. пл. 192-194 °C, R_f 0.76 (этилацетат-бензол, 1:1). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1118 (C-O-C), 1570; 1612 (C=C аром.), 1663 (C=O амид), 1718 (C=O эфир), 3419 (NH, H₂O гидрат). Спектр ЯМР ¹H : 0.72 с (3H, CH₃), 0.80-1.52 м (10H, 10CH), 1.16 с (3H, (CH₃)₂), 1.27 т (3H, J=7.0, CH₃), 1.29 с (3H, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 1.54-1.90 м (7H, 7CH), 1.76 с (3H, CH₃), 1.92 д (1H, J=18.8, 15'-CH), 2.12 д (1H, J=13.1, 14''-CH), 2.75 с (2H, 6'-CH₂), 3.04 дд (1H, J=18.8, 3.0, 15''-CH), 4.05 кд (1H, J=7.0, J=3.0, O-CH'-CH₃), 4.09 кд (1H, J=7.0, 3.0, O-CH''-CH₃), 4.43 д (1H, J=14.6, N-CH'), 4.54 д (1H, J=14.6, N-CH''), 4.74-4.80 м (2H, =CH₂), 7.22-7.29 м (1H, аром.), 7.31-7.44 м (3H, аром.), 9.48 уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C : 12.7 (CH₃), 13.6 (CH₃), 18.4 (CH₂), 19.9 (CH₂), 20.4 (CH₃), 21.2 (CH₂), 22.2 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.0 (CH₃), 28.2 (CH₃), 32.2, 37.5 (C*, CH₂), 39.1 (CH₂), 39.4 (2CH₂), 39.9, 40.7 (CH₂), 42.9, 43.2, 44.0 (CH₂), 44.7 (CH₂), 54.5 (CH), 55.7 (CH₂), 56.5 (CH), 58.9 (CH₂), 110.4, 110.7 (CH₂), 120.1 (CH), 126.1, 126.5 (CH), 128.4 (CH), 130.2 (CH), 136.9, 139.0, 139.4, 147.8, 160.1 (C=N), 174.0 (C=O), 175.5 (C=O). Найдено, %: C 75.40; H 8.69; N 8.96. C₄₀H₅₄N₄O₃. Вычислено, %: C 75.20; H 8.52; N 8.77.

(4R,6aR,9S,E)-бензил 8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетрадекагидро-6a,9-метаноциклогепта[*a*]нафталин-4-карбоксилат (16). Аналогично из 2.04 г (0.005 моля) (4R,6aR,9S,E)-бензил 8-(2-(5,5-диметил-4-оксо-3,4,5,6-тетрагидробензо[*h*]хиназолин-2-ил)гидразоно)-4,9,11b-триметилтетра-

декагидро-6а,9-метаноциклогепта[а]нафталин-4-карболсилата, 1.28 г (0.005 моля) 2-гидразинил-5,5-диметил-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она и 20 мл толуола получили 1.5 г (46 %) соединения 16, т. пл. 196-198 °С, R_f 0.68 (этилацетат-бензол, 1:5). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1112 (C-O-C), 1595; 1616 (C=C аром.), 1637 (C=O амид), 1724 (C=O сл. эфир), 3340 (NH, H₂O гидрат). Спектр ЯМР ¹H : 0.72 с (3H, CH₃), 0.79-0.95 м (1H, CH), 0.95-1.04 м (1H, CH), 1.04-1.34 м (4H, 4CH), 1.16 с (3H, CH₃), 1.20 с (3H, CH₃), 1.31 с (3H, CH₃), 1.32 с (3H, CH₃), 1.35-1.50 м (4H, 4CH), 1.55-1.67 м (3H, 3CH), 1.70 д (1H, J=13.3, 14'-CH), 1.73-1.90 м (3H, CH), 1.87 д (1H, J=18.6, 15'-CH), 2.18 д (1H, J=13.3, 14''-CH), 2.71 с (2H, 6'-CH₂), 3.05 д (1H, J=18.6, 15''-CH), 4.98 д (1H, J=12.5, 18'-CH), 5.16 д (1H, J=12.5, 18''-CH), 7.07-7.15 м (1H, аром.), 7.18-7.40 м (7H, аром.), 8.03-8.11 м (1H, аром.), 9.45 уш с (1H, NH), 9.91 уш с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C : 13.0 (CH₃), 18.4 (CH₂), 19.8 (CH₂), 21.1 (CH₂), 21.8 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26.1 (CH₃), 28.3 (CH₃), 32.5, 37.3 (CH₂), 37.4, 38.0 (CH₂), 39.3 (CH₂), 40.4, 40.6 (CH₂), 43.1, 44.0, 44.65 (CH₂), 44.7 (CH₂), 54.2 (CH), 55.4 (CH₂), 56.6 (CH), 65.0 (CH₂), 116.2, 125.1 (CH), 125.5 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (2CH), 127.9 (2CH), 128.9 (CH), 132.5, 135.7, 136.5, 151.2, 154.3, 160.3 (C=N), 165.3 (C=O), 175.3 (C=O). Найдено, %: С 76.26; Н 7.94; N 8.85. С₄₁H₅₀N₄O₃. Вычислено, %: С 76.13; Н 7.79; N 8.66.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке РА в рамках научного проекта № 21Т-1D061

ԴԻՏԵՐՊԵՆՈՒԴ ԻԶՈՍՏԵՎԻՈՒԻ 5,5-ԴԻՄԵԹԻԼ-4-ՕՔՍՈ-3,4,5,6-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈ-ԲԵՆԶՈ[Խ]ԽԻՆԱԶՈԼԻՆ-2-ԻԼ)ՀԻԴՐԱԶՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա. Ի. ՄԱՐԿՈՍՅԱՆ, Ա. Ս. ԲԱՂԴԱՍԱՐՅԱՆ, Ա. Ս. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Ս. Հ. ԳԱՐՐԻԵԼՅԱՆ, Մ. ՅՈՒ. ԴԱՆՂՅԱՆ, Ֆ. Հ. ԱՐՍԵՆՅԱՆ, Ա. Հ. ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ

Առաջին անգամ իրականացվել է 5,5-դիմեթիլ-2-հիդրազինիլ-4-օքսո-3,4,5,6-տետրահիդրոբենզո[h]խինազոլինների կոնդենսումը դիտերպենոիդ իզոստերիկ և նրա էսթերների կետոնային խմբերի հետ, և սինթեզվել են համապատասխան հիդրազոնները: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակառուցքային հատկությունները ուռուցքի սարկոմա 180 մոդելի վրա և հակաբաղադրիչ հատկությունները գրամ-դրական և գրամ-բացասական միկրոօրգանիզմների նկատմամբ:

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 5,5-DIMETHYL-4-OXO-3,4,5,6-TETRAHYDROBENZO[h]QUINAZOLIN-2-YL) HYDRAZONES OF ISOSTEVIOL DITERPENOID

I. MARKOSYAN, A. S. BAGHDASARYAN, A. S. AYVAZYAN, S. H. GABRIELIAN,
M.Yu. DANGYAN, F. H. ARSENYAN, A. G. ARAKELIAN

The Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan 0014, Armenia
E-mail: ashot@markosyan.am

2-Hydrazino-5,5-dimethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolines were condensed with (4R,6aR,9S,11bS)-4,9,11b-trimethyl-8-oxotetrahydro-6a,9-methanocyclohepta[a]naphthalene-4-carboxylic acid and its methyl, ethyl or benzyl esters. As a result of the reactions, (4R,6aR,9S,11bS)-8-(2-(5,5-dimethyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazolin-2-yl)hydrazono)-4,9,11b-trimethyltetradecahydro-6a,9-methanocyclohepta[a]naphthalene-4-carboxylic acid or the corresponding esters. The antibacterial activity of the compounds was studied by the agar diffusion method using gram-positive strains of *Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 and gram-negative bacilli *Sh. Flexneri* 6858, *E. coli* 0-55, with a bacterial load of 20 million microbial bodies per 1 ml of medium. The drug furazolidone was used as a positive control. In relation to gram-positive strains, 4 compounds showed a pronounced antibacterial effect ($d=18-24\text{ mm}$). In experiments with gram-negative strains, some compounds showed activity close to that of the control drug furazolidone. The antitumor properties of the compounds were studied in a mouse transplantable tumor model, sarcoma 180. The therapeutic effect was assessed by the percentage of tumor growth inhibition relative to the control. According to experimental data, the studied compounds in the doses used have weak antitumor activity and inhibit the growth of sarcoma 180 by 33-35%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Pozharskii A.F., Ozeryanskii V.A., Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Chernyshev A.V., Metelitsa A.V., Borodkin G.S., Fedik N.S., Dyablo O.V. - 10-Dimethylamino Derivatives of Benzo[h]quinoline and Benzo[h]quinazolines: Fluorescent Proton Sponge Analogues with Opposed peri-NMe₂/N= Groups. How to Distinguish between Proton Sponges and Pseudo-Proton Sponges. // *J. Org. Chem.*, 2016, v. 81 (3), p.p. 5574-5587. doi 10.1021/acs.joc.6b00917
- [2] Mikshiev V.Y., Antonov A.S., Pozharskii A.F. - Tandem Synthesis of 10-Dimethylaminobenzo[h]quinazolines from 2-Ketimino-1,8-bis(dimethylamino)naphthalenes via Nucleophilic Replacement of the Unactivated Aromatic NMe₂ Group // *Org. Lett.*, 2016, v. 18 (12), p.p. 2872-2875. doi 10.1039/C6RA03323G
- [3] Ramesh G., Gali R., Velpula R., Rajitha B. - Recyclable task-specific acidic ionic liquid [NMP]H₂PO₄: Microwave-assisted, efficient one-pot, two-step tandem synthesis of fused thiazolo[2,3-b]quinazolinone and thiazolo[2,3-b]quinazoline derivatives // *Res. Chem. Intermed.*, 2016, v.42, Issue 4, p.p. 3863-3873. doi 10.1007/s11164-015-2249-1

- [4] Verbitskiy E.V., Rusinov G.L., Chupakhin O.N., Charushin V.N. - A new route towards dithienoquinazoline and benzo[f]thieno[3,2-h]quinazoline systems using Pd-catalyzed intramolecular cyclization under microwave irradiation // *ARKIVOC* 2016, (iv), p.p. 204-216. doi 10.3998/ark.5550190.p009.623
- [5] Wei W., Li Ch., Wang T., Liu D., Zhang N. - Synthesis of polybenzoquinazolines via an intramolecular dehydration of photocyclization // *Tetrahedron*, 2016, v. 72, Issue 33, p.p. 5037-5046. doi 10.1016/j.tet.2016.04.080
- [6] Maurya H.K., Hasanain M., Singh S., Sarkar J., Dubey V., Shukla A., Luqman S., Khanc F., Gupta A. - Synthesis of 4-phenyl-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolines and their evaluation as growth inhibitors of carcinoma cells // *RSC Advances*, 2016, v. 22 (6), p.p. 18607-18618. doi 10.1039/C5RA24429C
- [7] Wu. L., Zh. Ch. - Synthesis and antitumor activity evaluation of novel substituted 5H-benzo[i][1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]quinazoline-6,7-diones // *RSC Advances*, 2016, v. 34 (6), p.p. 28755-28562. doi 10.1039/C6RA03323G
- [8] Sahoo M., Jena L., Daf S., Kumar S. - Virtual Screening for Potential Inhibitors of NS3 Protein of Zika Virus // *Genomics Inform*, 2016, v. 14 (3), p.p. 104-111. doi 10.5808/GI.2016.14.3.104
- [9] Gomha S.M., Abbas E.M. H., Farghaly T. - Antimicrobial Activity of Novel Tetra- and Penta-azaheterocyclic Ring Systems // *J. Het. Chem*, 2017, v. 54, p.p. 610-617. doi 10.1002/jhet.2632
- [10] Keshari A.K., Singh A.K., Raj V., Rai A., Trivedi P., Ghosh B., Kumar U., Rawat A., Kumar D., Saha S. - p-TSA-promoted syntheses of 5H-benzo[h]thiazolo[2,3-b]quinazoline and indeno[1,2-d] thiazolo[3,2-a]pyrimidine analogs: molecular modeling and in vitro antitumor activity against hepatocellular carcinoma // *Drug Des. Devel. Ther.* 2017, v. 11, p.p. 1623-1642. doi 10.2147/DDDT.S136692
- [11] Ebied M.Y., Zagahary W.A., Amin K.M., Hammad Sh.F. - Synthesis and antimicrobial evaluation of some tricyclic substituted benzo[h]quinazolines, benzo[h]quinolines and naphthaleno[d]thiazoles // *J. Adv. Pharm. Res.* 2017, v. 1 (4), p.p. 216-227. doi 10.21608/aprh.2017.4043
- [12] Keshari A.K., Singh A.K., Kumar U. Raj. V., Rai A., Kumar P., Kumar D., Maity B, Nath S, Prakash A, Saha S. - 5H-benzo[h]thiazolo[2,3-b]quinazolines ameliorate NDEA-induced hepatocellular carcinogenesis in rats through IL-6 downregulation along with oxidative and metabolic stress reduction // *Drug Des. Devel. Ther.*, 2017, v. 11, p.p. 2981-2995. doi 10.2147/DDDT.S143075
- [13] Nowak M., Fornal E., Kontek R., Sroczynski D., Jóźwiak A., Augustowska E., Warpas A., Adamczyk M., Malinowski Z. - Synthesis of acylnaphthylamines and their applications in the formation of benzoquinazolines // *Arkivoc*, 2018, p.p. 248-265. doi 10.24820/ark.5550190.p010.739
- [14] Roudbaraki S.J., Janghorban S., Ghashang M. - Green Chemistry Preparation of thiochromeno[4,3-b]pyran and benzo[h]thiazolo[2,3-b]quinazoline Derivatives using HSBM Technique over ZnAl₂O₄ Nano-Powders // *Comb. Chem. High Throughput Screening*. 2019, v. 22, Issue 6, p.p. 422-427. doi: 10.2174/1386207322666190617164617
- [15] 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.с. 110-117.
- [16] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Ширинян В.З., Мамян С.С., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. - Некоторые превращения 5,5-диметил-2-

- (хлорметил)-5,6-дигидробензо[h]хиназолин-4(3H)-она // ЖОрХ, 2018, т. 54, с.с. 604-611 [Russ. J. Org. Chem. 2018, 54, 606-613]. doi 10.1134/S1070428018040152
- [17] Маркосян А.И., Айрапетян К.К., Габриелян С.А., Мамян С.С., Ширинян В.З., Захаров А.В., Арсенян Ф.Г., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. - Синтез, противоопухолевая и антибактериальная активность новых производных дигидронаф-талины и дигидробензохиназолина // Хим.-фарм. ж., 2019, т. 53, № 1, с.с. 17-24 [Pharm.-Chem. J., 2019, 53 (1), 15-22]. doi 10.1007/s11094-019-01948-7
- [18] Markosyan A.I., Hayrapetyan K.K., Shirinian V.Z., Gabrielyan S.H., Mamyan S.S., Arsenyan F.H., Avakimyan J.A., Stepanyan H.M. - Synthesis and biological activity of 5,5-dialkyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[h]quinazoline-2-acetic acid derivatives // Electronic J. Nat. Sci. NAS RA. 2019, v. 31, № 1, p.p. 3-8.
- [19] Маркосян А.И., Торширзад Н.М., Шахбазян Г.Г., Арсенян Ф.Г. - Синтез и противоопухолевые свойства 3-замещенных 5,5-диметилбензо[h]хиназолин-4(3H)-онов // Хим.-фарм. ж. 2014, т. 47, № 12, с.с. 29-32 [Pharm.-Chem. J., 2014, 47, p.p. 651-654] doi 10.1007/s11094-014-1025-7
- [20] Abdelhalim M.M., Kamel E.M., Rabie S.T., Mohamed N.R. - Synthesis and biological evaluation of some nitrogen containing steroidal heterocycles // Steroids 2011, 76, p.p. 78-84. doi 10.1016/j.steroids.2010.09.001
- [21] Jin C.H., Krishnaiah M., Sreenu D., Subrahmanyam V.B., Rao K.S., Mohan A.V.N., Park C.-Y., Son J.-Y., Sheen Y.Y., Kim D.K. - Synthesis and biological evaluation of 1-substituted-3-(6-methylpyridin-2-yl)-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)pyrazoles as transforming growth factor- β type 1 receptor kinase inhibitors // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, p.p. 6049-6053. doi 10.1016/j.bmcl.2011.08.064
- [22] Jin C.H., Krishnaiah M., Sreenu D., Rao K.S., Subrahmanyam V.B., Park C.-Y., Son J.-Y., Shee, Y.Y., Kim D.-K. - Synthesis and biological evaluation of 1-substituted-3(5)-(6-methylpyridin-2-yl)-4-(quinolin-6-yl)pyrazoles as transforming growth factor- β type 1 receptor kinase inhibitors // Bioorg. Med. Chem. 2011, 19, p.p. 2633-2640. doi 10.1016/j.bmc.2011.03.008
- [23] Mizushima Y., Akihisa T., Ukiya M., Hamasaki Y., Murakami-Nakai C., Kuriyama I., Takeuchi T., Sugawara F., Yoshida H. - Structural analysis of isosteviol and related compounds as DNA polymerase and DNA topoisomerase inhibitors // Life Sci. 2005, 77, p.p. 2127-2140. doi 10.1016/j.lfs.2005.03.022
- [24] Kobayashi S., Shibukawa K., Hamada Y., Kuruma T., Kawabata A., Masuyama A. - Syntheses of (-)-Tripterifordin and (-)-Neotripterifordin from Stevioside // J. Org. Chem. 2018, 83, p.p. 1606-1613. doi 10.1021/acs.joc.7b02916
- [25] Korochkina M.G., Babaev V.M., Strobykina I.Y. Voloshina A.D., Kulik N.V., Kataev V.E. - Synthesis and antimicrobial activity of several bis-quaternized ammonium derivatives of the diterpenoid isosteviol // Chem. Nat. Compd. 2012, 47, p.p. 914-917. doi 10.1007/s10600-012-0103-x
- [26] David S., Ordway D., Arroz M.J., Costa J., Delgado R. - Activity against Mycobacterium tuberculosis with concomitant induction of cellular immune responses by a tetraaza-macrocyclic with acetate pendant arms // Res. Microbiol. 2001. doi 10.1016/S0923-2508(01)01231-1
- [27] Xu D., Zhan, S., Foster D., Wang J. - The effects of isosteviol against myocardium injury induced by ischaemia-reperfusion in the isolated guinea pig heart // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2007, 34, p.p. 488-493. doi 10.1111/j.1440-1681.2007.04599.x
- [28] Hu H., Sun X.O., Tian F., Zhang H., Liu Q., Tan W. - Neuroprotective effects of isosteviol sodium injection on acute focal cerebral ischemia in rats // Oxid. Med. Cell. Longev. 2016. P.p. 1379162. doi 10.1155/2016/1379162.

- [29] Thomas C.C., Philipson L.H. - Update on Diabetes Classification // Med. Clin. North Am. 2015, 99, p.p. 1–16. doi 10.1016/j.mcna.2014.08.015
- [30] El-Mesallamy A., Mahmoud S.A., Elazab K.M., Hussein S.A.M., Hussein A.M. - Attenuation of metabolic dysfunctions in the skeletal muscles of type 1 diabetic rats by Stevia rebaudiana extracts, via AMPK upregulation and antioxidant activities // Acta Sci. Pol. Technol. Aliment. 2018, 17, p.p. 289–297. doi 10.17306/J.AFS.2018.0567
- [31] Zou M., Yu S.S., Wang K., Zhang D.Y., Wu X.M., Hua W.Y. - Glycosylation of ent-kaurene derivatives and an evaluation of their cytotoxic activities // Chin. J. Nat. Med. 2013. doi 10.1016/S1875-5364(13)60031-X
- [32] Wu Y., Yang J.H., Dai G.F., Liu C.J., Tian G.Q., Ma W.Y., Tao J.C. - Stereoselective synthesis of bioactive isosteviol derivatives as alpha-glucosidase inhibitors // Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, p.p. 1464–1473. doi 10.1016/j.bmc.2009.01.017
- [33] Choi W.J., Kim H.J., Lee Y.K., Yang H.S. - Effects of 5-hydroxytryptamine on rocuronium-induced neuromuscular blockade in the rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation // Korean J. Anaesthesiol. 2007, 52, p.p. 438–442. doi 10.1097/00003643-200706001-00467
- [34] Wong K.L., Wu K.C., So E.C., Wu R.S.C., Cheng T.H. - The anti-oxidative effect of isosteviol on angiotensin-II-induced reactive oxygen species generation in hypertensive injury of aortic smooth muscle cells // Eur. J. Anaesthesiol. 2007, 24, p.p. 125. doi 10.1097/00003643-200706001-00466
- [35] 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(11H)-one // Electronic J. Nat. Sci. NAS RA, 2014, 22(1), p. p. 26-32.
- [36] 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, 20(1), p. p. 22-25.
- [37] Маркосян А. И., Багдасарян А.С., Айвазян А.С., Габриелян С.А., Дангян М.Ю., Аракелян А.Г. Синтез превращения 5,5-Диметил-3-пропил-2-тиоксо-2,3,5,6-тетрагидробензо[h]хинозолин-4(1H)-она и антибактериальные свойства полученных соединений. Хим. ж. Армении, 2022, №3-4, с. 294-303.
- [38] Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Медицина, 2012, с. 509.
- [39] З. П. Софьина, А. Б. Сыркин, А. Голдин и др., Экспериментальная оценка противоопухолевых веществ в СССР и США, Медицина, Москва (1980).