

# СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЧАСТИЧНО ГИДРОГЕНИЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АМИНОПИРИМИДО- [4,5-*c*]ИЗОХИНОЛИНОВ

© 2020 г. Е. Г. Пароникян, Ш. Ш. Дашян\*, Г. М. Степанян

Научно-технологический центр Органической и Фармацевтической химии НАН Республики Армении,  
0014, Республика Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26  
\*e-mail: Shdashyan@gmail.com

Поступила в редакцию 20 августа 2020 г.

После доработки 28 августа 2020 г.

Принята к публикации 29 августа 2020 г.

Разработан однореакторный метод синтеза 3-амино-2-арил-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-1-онов нуклеофильным замещением в положении 1 пиридинового кольца. На основе последних синтезированы производные 1-амино-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*c*]изохинолина. Исследованы биологические свойства синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** тетрагидроизохинолин, пиридо[2,3-*d*]пиримидин, пиримидо[4,5-*c*]изохинолин, антибактериальная и противоопухолевая активность.

**DOI:** 10.31857/S0514749220110117

Гетероциклическая система пиримидо[4,5-*c*]изохинолина состоит из пиридо[2,3-*d*]пиримидина, конденсированного с циклогексановым кольцом, и представляет интерес с точки зрения биологической активности.

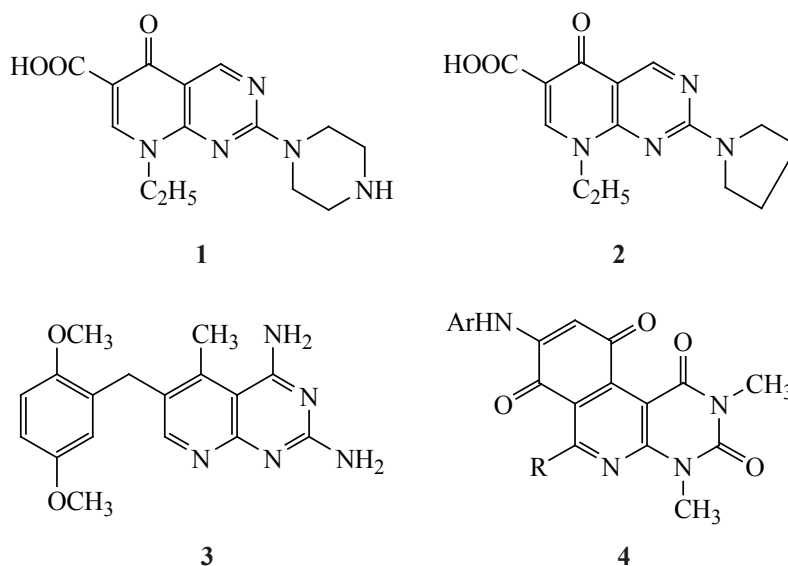
Производные пиридо[2,3-*d*]пиримидина нашли применение в медицине. Так, пипемидовая (**1**) и пиромидовая (**2**) кислоты являются антибактериальными средствами [1, 2], а пиритрексим (**3**) – противоопухолевым препаратом [3].

Данных о производных пиримидо[4,5-*c*]изохинолинов в литературе очень мало. Нам удалось найти лишь одну работу, посвященную синтезу производных 8-фениламино[4,5-*c*]изохинолинов **4** (см. рисунок), обладающих противоопухолевой активностью [4].

Предлагаемое исследование посвящено получению производных 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина, пиримидо[4,5-*c*]изохинолинов на их основе и

изучению их антибактериальной и противоопухолевой активности.

В качестве исходных веществ для синтеза целевых соединений служили 3-амино-2-арил-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохинолинтионы **5a–h** [5]. Нами было реализовано взаимодействие пиридинотионов **5a–h** с гидразингидратом, приведшее к перегруппировке пиридинового кольца с образованием 1-гидразино-3-ариламино-5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов [5]. В настоящей работе исследованы свойства пиридинтионов **2a–h** в среде гидроксида калия. В данном случае потребовалось повышение электрофильности атома С<sup>1</sup> пиридинового кольца переходом к пиридинниевым солям **6a–h** за счет взаимодействия пиридинтионов **5a–h** с диметилсульфатом. Далее осуществлено взаимодействие пиридинниевых солей **6a–h** однореакторным методом без выделения последних с метанольным раствором гидроксида калия. Предполагалось, что, как и в случае с гидразинги-



Структурные формулы некоторых активных препаратов (1, 2, 3, 4).

дратом, взаимодействие приведет к образованию 3-ариламинозамещенных пиридинов **7**. Однако оказалось, что реакция протекает без перегруппировки пиридинового кольца по механизму нуклеофильного замещения с образованием соответствующих 2-арилзамещенных 3-аминопиридин-1-онов **8a–h** (схема 1).

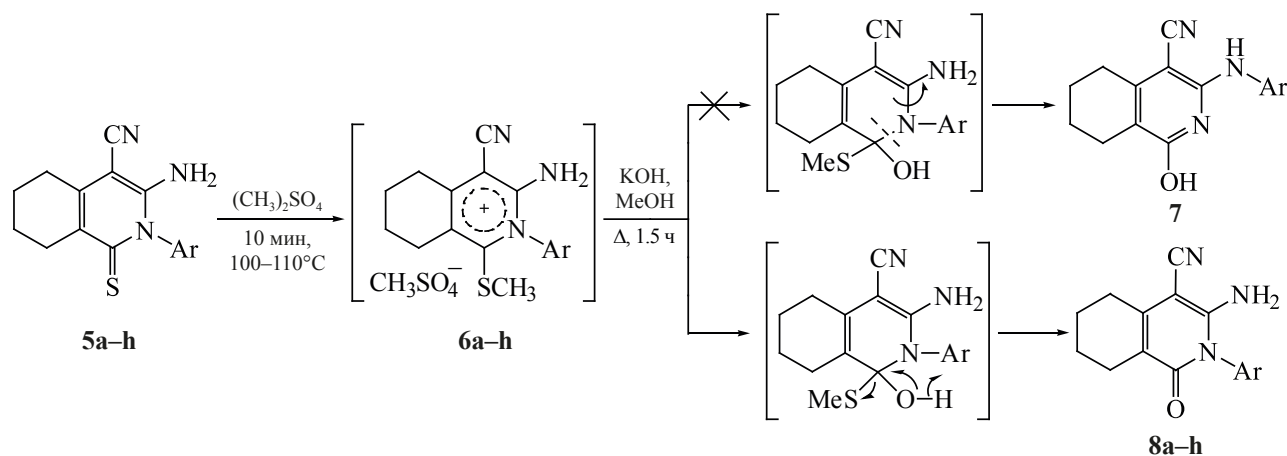
В ИК спектрах соединений **8a–h** присутствуют полосы поглощений  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CN}$  и  $\text{CO}$  групп в области 3209–3446, 2195–2220 и 1660–1665  $\text{cm}^{-1}$ , соответственно. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  последних сигналы протонов  $\text{NH}_2$ -групп наблюдаются при 5.89–

6.18 м.д., а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  – сигналы  $\text{CO}$ -группы при 159.7–160.3 м.д.

Конденсацией 2-арилзамещенных 3-аминопиридин-1-онов **8a–h** с формамидом с высокими выходами синтезированы производные 1-амино-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*c*]изохинолина **9a–h** (схема 2).

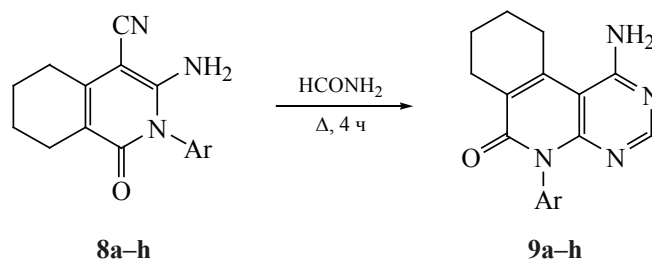
В ИК спектрах соединений **9a–h** имеются полосы поглощения в области 3310–3480 и 1650–1670  $\text{cm}^{-1}$ , характерные для  $\text{NH}_2$ - и  $\text{CO}$ -групп, соответственно, и отсутствуют полосы поглощения,

Схема 1.



Ar =  $\text{C}_6\text{H}_5$  (**a**); 2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**b**); 3- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**c**); 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**d**); 2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$  (**e**); 3- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$  (**f**); 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$  (**g**); 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (**h**).

Схема 2.



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**); 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**b**); 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**); 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**); 2-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**);  
 3-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**); 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**); 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**).

характерные для CN-группы. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сигналы протонов NH<sub>2</sub>-групп находятся в области 6.67–7.06 м.д., а в спектре ЯМР <sup>13</sup>C сигналы СО-группы при –160.7–161.6 м.д.

На основании литературных данных о выраженной антибактериальной и противоопухолевой активности пиридо[2,3-*d*]пиримидинов [1–3] все синтезированные соединения протестированы на антибактериальную и противоопухолевую активность.

Антибактериальную активность изучали по методу «диффузия в агаре» [6]. В опытах использовали грамположительные (*Staphylococcus aureus* 209p) и грамотрицательные (*Sh. Flexneri* 6858, *E. coli* 0–55) бактерии. Исследования показали, что 2-арилзамещенные 3-аминопиридин-1-оны **8a–h** и 1-амино-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*c*]изохинолины **9a–h** проявляют слабую антибактериальную активность в отношении всех использованных штаммов (*d* = 10–20 мм).

Противоопухолевую активность синтезированных соединений изучали на перевиваемой опухоли

мышей – саркоме 180 [7]. В химиотерапевтических опытах соединения испытывали в виде взвеси в 0.5% растворе карбоксиметилцеллюлозы в дозах 1/15 от ЛД<sub>100</sub>. Испытуемые вещества вводили животным внутривенно спустя 48 ч после перевивки опухоли ежедневно в течение 6 дней. Контрольные животные в те же сроки опыта получали эквивалентный объем растворителя. Противоопухолевую активность оценивали через 48 ч после последней инъекции по проценту торможения роста опухоли (*T*, %) по отношению к контролю.

При изучении острой токсичности испытуемых соединений установлено, что они малотоксичны, их ЛД<sub>100</sub> колеблется в пределах 2000–2500 мг/кг, а максимальная переносимая доза (МПД) – 1200–1500 мг/кг. Химиотерапевтические опыты показали, что в ряду 2-арилзамещенных 3-аминопиридин-1-онов **8a–h** умеренную противоопухолевую активность проявляют **8d**, **e**, **h**, угнетая рост саркомы 180 на 48.6–50.5% (*p* = 0.05), а в ряду пиридо[4,5-*c*]изохинолинов **9a–h** соединения **9d**, **e**, **h** обладают 35.2–44.8% активностью (см. таблицу).

Противоопухолевая активность 2-арилзамещенных 3-аминопиридин-1-онов (**8d**, **e**, **h**) и 1-амино-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-*c*]изохинолинов (**9d**, **e**, **h**).

Соединение	Ar	Токсичность, мг/кг		Противоопухолевая активность на саркоме 180		
		ЛД <sub>100</sub>	МПД	Доза, мг/кг	<i>T</i> , %	<i>p</i>
<b>8d</b>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2500	1500	200	49.6	<0.05
<b>8e</b>	2-ОСН <sub>3</sub> С <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2000	1200	150	48.6	<0.05
<b>8h</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2500	1500	200	50.5	<0.05
<b>9d</b>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2500	1500	200	44.8	<0.05
<b>9e</b>	2-ОСН <sub>3</sub> С <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2500	1500	150	35.2	=0.05
<b>9h</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2500	1500	200	42.8	=0.05

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.; КССВ  $J$ , Гц) зарегистрированы на приборе Mercury 300 Vx (США) с частотой 300 и 75.462 МГц, соответственно, внутренний стандарт – ТМС. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  использован метод DEPT. Элементный анализ выполнен на приборе Elemental Analyzer Euro EA 3000 (Германия). Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius (Германия). В работе использовали коммерческие реактивы фирм «Fluka» (Германия), «Aldrich», «Sigma» (США). Растворители очищали по стандартным методикам.

**2-Арилзамещенные 3-аминопиридин-1-оны 8a–h** (общая методика). Смесь 10 ммоль соответствующего 3-амино-2-арил-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохиолинтиона **5a–h** и 1.51 г (12 ммоль) диметилсульфата нагревали 10 мин при 100–110°C. В результате реакции получали пиридиновые соли **6a–h**, к которым добавляли раствор 1.20 г (30 ммоль) едкого кали в 20 мл метанола. Смесь кипятили с обратным холодильником 1.5 ч. После охлаждения к смеси прибавляли 15 мл воды, образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из нитрометана.

**3-Амино-1-оксо-2-фенил-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохиолин-4-карбонитрил (8a)**. Выход 2.07 г (78%), т.пл. 278–279°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3441, 3328, 3215 ( $\text{NH}_2$ ), 2205 (CN), 1662 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.67–1.82 м (4H, 6,7- $\text{CH}_2$ ), 2.28 т (2H, 8- $\text{CH}_2$ ,  $J$  5.9 Гц), 2.58 т (2H, 5- $\text{CH}_2$ ,  $J$  5.8 Гц), 5.94 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.16–7.21 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.47–7.60 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 21.5, 21.7, 22.5, 27.5, 70.4, 113.1, 116.5, 128.4, 128.7, 129.5, 134.7, 146.2, 153.4, 160.2. Найдено, %: С 72.51; Н 5.64; N 15.71.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 72.43; Н 5.70; N 15.84.

**3-Амино-2-(2-метилфенил)-1-оксо-1,2,5-, 6,7,8-гексагидроизохиолин-4-карбонитрил (8b)**. Выход 2.12 г (76%), т.пл. 239–240°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3446, 3330, 3211 ( $\text{NH}_2$ ), 2196 (CN),

1660 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.68–1.85 м (4H, 6,7- $\text{CH}_2$ ), 2.10 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.27–2.34 м (2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.57–2.65 м (2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 5.92 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.05–7.11 м ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.34–7.44 м ( $3\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 16.7, 21.5, 21.7, 22.5, 27.5, 70.2, 113.0, 116.4, 127.2, 128.2, 129.0, 131.1, 133.8, 135.9, 146.3, 153.1, 159.7. Найдено, %: С 73.03; Н 6.17; N 14.96.  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 73.10; Н 6.13; N 15.04.

**3-Амино-2-(3-метилфенил)-1-оксо-1,2,5-, 6,7,8-гексагидроизохиолин-4-карбонитрил (8c)**. Выход 2.01 г (72%), т.пл. 247–248°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3444, 3327, 3214 ( $\text{NH}_2$ ), 2200 (CN), 1665 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.66–1.82 м (4H, 6,7- $\text{CH}_2$ ), 2.24–2.31 м (2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.44 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.54–2.61 м (2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 5.94 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.93–7.00 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.30 уш.д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.7 Гц), 7.44 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ,  $J$  7.7 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 20.7, 21.5, 21.7, 22.6, 27.5, 70.3, 113.0, 116.5, 125.2, 128.8, 129.3, 129.4, 129.5, 134.6, 139.3, 146.1, 153.4, 160.3. Найдено, %: С 73.17; Н 6.09; N 15.12.  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 73.10; Н 6.13; N 15.04.

**3-Амино-2-(4-метилфенил)-1-оксо-1,2,5-, 6,7,8-гексагидроизохиолин-4-карбонитрил (8d)**. Выход 2.10 г (75%), т.пл. 306–307°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3440, 3325, 3209 ( $\text{NH}_2$ ), 2195 (CN), 1663 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.67–1.82 м (4H, 6,7- $\text{CH}_2$ ), 2.25–2.31 м (2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.45 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.55–2.61 м (2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 5.89 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.03–7.09 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.32–7.38 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 20.7, 21.5, 21.7, 22.6, 27.5, 70.3, 113.1, 116.5, 128.0, 130.2, 132.0, 138.3, 146.1, 153.5, 160.3. Найдено, %: С 72.98; Н 6.18; N 15.15.  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 73.10; Н 6.13; N 15.04.

**3-Амино-2-(2-метоксифенил)-1-оксо-1,2,5-, 6,7,8-гексагидроизохиолин-4-карбонитрил (8e)**. Выход 2.24 г (76%), т.пл. 224–225°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3437, 3331, 3214 ( $\text{NH}_2$ ), 2216 (CN), 1665 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.69–1.85 м (4H, 6,7- $\text{CH}_2$ ), 2.26–2.34 м (2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.55–2.64 м (2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.83 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.91 уш.с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.04–7.19 м ( $3\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.43–7.52 м ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ - $\text{CCl}_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 21.5, 21.7, 22.6, 27.5, 55.2, 70.1,

112.5, 112.8, 116.7, 120.8, 122.9, 129.5, 130.4, 146.1, 153.6, 154.8, 159.9. Найдено, %: С 69.21; Н 5.83; N 14.17.  $C_{17}H_{17}N_3O_2$ . Вычислено, %: С 69.14; Н 5.80; N 14.23.

**3-Амино-2-(3-метоксифенил)-1-оксо-1,2,5-, 6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (8f).** Выход 2.33 г (79%), т.пл. 238–239°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3441, 3325, 3216 ( $NH_2$ ), 2218 (CN), 1662 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ - $CCl_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.70–1.83 м (4H, 6,7- $CH_2$ ), 2.24–2.31 м (2H, 8- $CH_2$ ), 2.53–2.60 м (2H, 5- $CH_2$ ), 3.85 с (3H,  $OCH_3$ ), 5.95 уш.с (2H,  $NH_2$ ), 6.76–6.82 м (2H<sub>аром</sub>), 7.03–7.09 м (1H<sub>аром</sub>), 7.42–7.48 м (1H<sub>аром</sub>). Найдено, %: С 69.08; Н 5.85; N 14.15.  $C_{17}H_{17}N_3O_2$ . Вычислено, %: С 69.14; Н 5.80; N 14.23.

**3-Амино-2-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2,5-, 6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (8g).** Выход 2.16 г (73%), т.пл. 290–291°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3439, 3327, 3220 ( $NH_2$ ), 2215 (CN), 1660 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ - $CCl_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.70–1.79 м (4H, 6,7- $CH_2$ ), 2.25–2.33 м (2H, 8- $CH_2$ ), 2.56–2.62 м (2H, 5- $CH_2$ ), 3.83 с (3H,  $OCH_3$ ), 5.93 уш.с (2H,  $NH_2$ ), 7.02–7.18 м (4H<sub>аром</sub>). Найдено, %: С 69.25; Н 5.76; N 14.31.  $C_{17}H_{17}N_3O_2$ . Вычислено, %: С 69.14; Н 5.80; N 14.23.

**3-Амино-2-(4-хлорфенил)-1-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (8h).** Выход 2.43 г (81%), т.пл. 258–260°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3445, 3338, 3224 ( $NH_2$ ), 2218 (CN), 1662 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ - $CCl_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 1.66–1.82 м (4H, 6,7- $CH_2$ ), 2.23–2.32 м (2H, 8- $CH_2$ ), 2.53–2.62 м (2H, 5- $CH_2$ ), 6.18 уш.с (2H,  $NH_2$ ), 7.13–7.20 м (2H<sub>аром</sub>), 7.50–7.57 м (2H<sub>аром</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ - $CCl_4$ , 1:3),  $\delta$ , м.д.: 21.5, 21.7, 22.5, 27.5, 70.4, 112.8, 116.5, 129.7, 130.2, 133.5, 134.1, 146.5, 153.5, 160.2. Найдено, %: С 64.19; Н 4.75; N 13.93.  $C_{16}H_{14}ClN_3O$ . Вычислено, %: С 64.11; Н 4.71; N 14.02.

**1-Амино-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-с]изохинолины 9a–h (общая методика).** Смесь 10 ммоль соответствующего соединения 8a–h и 20 мл формамида кипятили с обратным холодильником 4 ч. После охлаждения образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, этанолом и перекристаллизовывали из ДМФА.

**1-Амино-5-фенил-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-с]изохинолин-6(5H)-он (9a).** Выход 2.37 г (81%), т.пл. 340–342°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3450, 3348, 3315 ( $NH_2$ ), 1650 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.66–1.78 м (4H, 8,9- $CH_2$ ), 2.42–2.50 м (2H, 7- $CH_2$ ), 3.00–3.08 м (2H, 10- $CH_2$ ), 7.06 уш.с (2H,  $NH_2$ ), 7.12–7.17 м (2H<sub>аром</sub>), 7.36–7.50 м (3H<sub>аром</sub>), 8.00 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.8, 22.0, 24.4, 28.7, 97.7, 126.0, 127.5, 128.7, 128.9, 137.9, 142.9, 154.3, 155.4, 160.5, 161.5. Найдено, %: С 69.74; Н 5.46; N 19.28.  $C_{17}H_{16}N_4O$ . Вычислено, %: С 69.85; Н 5.52; N 19.17.

**1-Амино-5-(2-метилфенил)-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-с]изохинолин-6(5H)-он (9b).** Выход 2.36 г (77%), т.пл. 278–280°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3467, 3383, 3324 ( $NH_2$ ), 1660 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.75–1.87 м (4H, 8,9- $CH_2$ ), 1.95 с (3H,  $CH_3$ ), 2.49–2.55 м (2H, 7- $CH_2$ ), 3.03–3.09 м (2H, 10- $CH_2$ ), 6.76 уш.с (2H,  $NH_2$ ), 6.91–6.95 м (1H<sub>аром</sub>), 7.23–7.32 м (3H<sub>аром</sub>), 7.92 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.2, 20.7, 22.0, 24.2, 28.6, 97.7, 125.9, 126.1, 127.3, 128.2, 129.8, 135.1, 136.9, 142.3, 153.7, 155.0, 160.3, 160.7. Найдено, %: С 70.48; Н 5.97; N 18.17.  $C_{18}H_{18}N_4O$ . Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92; N 18.29.

**1-Амино-5-(3-метилфенил)-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-с]изохинолин-6(5H)-он (9c).** Выход 2.39 г (78%), т.пл. 280–282°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3474, 3368, 3320 ( $NH_2$ ), 1665 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.75–1.86 м (4H, 8,9- $CH_2$ ), 2.43 с (3H,  $CH_3$ ), 2.45–2.54 м (2H, 7- $CH_2$ ), 3.00–3.09 м (2H, 10- $CH_2$ ), 6.72 уш.с (2H,  $NH_2$ ), 6.81–6.90 м (2H<sub>аром</sub>), 7.19 уш.д (1H<sub>аром</sub>,  $J$  7.6 Гц), 7.33 т (1H<sub>аром</sub>,  $J$  7.6 Гц), 7.91 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.7, 22.0, 24.2, 28.6, 97.7, 125.5, 126.1, 127.7, 128.0, 129.0, 137.4, 137.5, 142.1, 154.2, 154.8, 160.2, 161.1. Найдено, %: С 70.65; Н 5.88; N 18.21.  $C_{18}H_{18}N_4O$ . Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92; N 18.29.

**1-Амино-5-(4-метилфенил)-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-с]изохинолин-6(5H)-он (9d).** Выход 2.33 г (76%), т.пл. 275–277°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3465, 3357, 3323 ( $NH_2$ ), 1667 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.75–1.85 м (4H, 8,9- $CH_2$ ), 2.45 с (3H,  $CH_3$ ), 2.48–2.52 м (2H,



7-CH<sub>2</sub>), 3.00–3.06 м (2H, 10-CH<sub>2</sub>), 6.70 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.90–6.92 м (2H<sub>аром</sub>), 7.22–7.28 м (2H<sub>аром</sub>), 7.89 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 20.7, 20.8, 22.0, 24.4, 28.6, 97.7, 125.9, 128.5, 129.2, 135.2, 136.7, 142.8, 154.4, 155.3, 160.5, 161.6. Найдено, %: С 70.51; Н 5.96; N 18.37. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92; N 18.29.

**1-Амино-5-(2-метоксифенил)-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-с]изохинолин-6(5H)-он (9e).** Выход 2.42 г (75%), т.пл. 279–281°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3478, 3360, 3273 (NH<sub>2</sub>), 1670 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.75–1.88 м (4H, 8,9-CH<sub>2</sub>), 2.47–2.53 м (2H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.01–3.08 м (2H, 10-CH<sub>2</sub>), 3.71 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.67 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.95–7.08 м (3H<sub>аром</sub>), 7.37 д.д. (1H<sub>аром</sub>, J<sub>1</sub> 8.2, J<sub>2</sub> 7.1, J<sub>3</sub> 2.1 Гц), 7.90 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 20.7, 22.0, 24.2, 28.6, 55.0, 97.7, 111.6, 120.0, 125.9, 126.4, 128.7, 129.5, 142.4, 154.1, 154.5, 155.0, 160.3, 160.9. Найдено, %: С 67.15; Н 5.68; N 17.29. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 67.07; Н 5.63; N 17.38.

**1-Амино-5-(3-метоксифенил)-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-с]изохинолин-6(5H)-он (9f).** Выход 2.45 г (76%), т.пл. 268–270°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3480, 3384, 3310 (NH<sub>2</sub>), 1658 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.74–1.84 м (4H, 8,9-CH<sub>2</sub>), 2.49–2.54 м (2H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.01–3.06 м (2H, 10-CH<sub>2</sub>), 3.81 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.59–6.66 м (2H<sub>аром</sub>), 6.75 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.93 д.д. (1H<sub>аром</sub>, J<sub>1</sub> 8.2, J<sub>2</sub> 2.2 Гц), 7.34 т (1H<sub>аром</sub>, J 8.2 Гц), 7.93 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 20.8, 22.0, 24.2, 28.6, 54.6, 97.7, 112.8, 114.3, 120.7, 126.1, 128.7, 138.5, 142.1, 154.1, 157.8, 159.5, 160.2, 161.0. Найдено, %: С 67.18; Н 5.59; N 17.31. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 67.07; Н 5.63; N 17.38.

**1-Амино-5-(4-метоксифенил)-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-с]изохинолин-6(5H)-он (9g).** Выход 2.45 г (76%), т.пл. 277–279°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3474, 3368, 3314 (NH<sub>2</sub>), 1667 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.75–1.84 м (4H, 8,9-CH<sub>2</sub>), 2.46–2.52 м (2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2.99–3.07 м (2H, 10-CH<sub>2</sub>), 3.85 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.72 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.93–7.00 м (4H<sub>аром</sub>), 7.90 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 20.8, 22.0, 24.3, 28.6, 54.9, 97.7, 113.7, 125.9, 129.4, 130.1, 142.4, 154.4, 154.9, 158.2, 160.3, 161.5. Найдено, %: С 68.96; Н 5.67; N 17.27. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 67.07; Н 5.63; N 17.38.

**1-Амино-5-(4-хлорфенил)-7,8,9,10-тетрагидропиримидо[4,5-с]изохинолин-6(5H)-он (9h).** Выход 2.56 г (78%), т.пл. 325–327°C. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3480, 3356, 3310 (NH<sub>2</sub>), 1650 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.75–1.85 м (4H, 8,9-CH<sub>2</sub>), 2.47–2.53 м (2H, 7-CH<sub>2</sub>), 3.00–3.06 м (2H, 10-CH<sub>2</sub>), 6.79 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.05–7.10 м (2H<sub>аром</sub>), 7.43–7.47 м (2H<sub>аром</sub>), 7.90 с (1H, 3-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 20.7, 21.9, 24.4, 28.7, 97.7, 125.9, 128.8, 130.9, 132.2, 136.7, 143.1, 154.2, 155.4, 160.5, 161.4. Найдено, %: С 62.55; Н 4.58; N 17.06. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O. Вычислено, %: С 62.48; Н 4.63; N 17.15.

## ВЫВОДЫ

В ходе исследования на основе 3-амино-2-арил-1,2,5,6,7,8-гексагидроизохинолинтионов **5a–h** разработан эффективный однореакторный метод синтеза 2-арилзамещенных 3-аминопиримидин-1-онов **8a–h**. Конденсацией последних с формамидом синтезированы новые производные пиримидо[4,5-с]изохинолинов **9a–h**. Изучение биологической активности синтезированных соединений позволило выделить вещества, оказывающие противоопухолевую активность. Кроме того, установлено, что образование пиримидинового цикла (соединения **9d, e, h**) приводит к уменьшению противоопухолевой активности.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **2010**.
2. Shimazaki T., Kondo H. Пат. 7916096 (**1980**). Япония, С.А., **1980**, 93, 46709m.
3. Reddy M.V.R., Akula B., Cosenza S.C., Athuluridivakar S., Mallireddigari M.R., Pallela V.R., Billa V.K., Subbaiah D.R.C.V., Bharathi E.V., Carpio R.V., Padgaonkar A., Baker S.J., Reddy E.P. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 578–599. doi 10.1021/jm401073p
4. Vásquez D., Rodríguez J.A., Theoduloz C., Verrax J., Calderon P.B., Valderrama J.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5060–5062. doi 10.1016/j.bmcl.2009.07.041
5. Paronikyan E.G., Dashyan Sh.Sh., Noravyan A.S., Tamazyan R.A., Ayvazyan A.G., Panosyan H.A. *Tetrahedron.* **2015**, 71, 2686. doi 10.1016/j.tet.2015.03.040

6. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.* Ред. А.Н. Миرون. М.: Медицина, 2012, 1.

7. Софьина З.П., Сыркин А.В., Голдин А., Кляйн А. *Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США.* М: Медицина, 1980.

## Synthesis and Biological Activity of Partially Hydrogenated Derivatives of 1-Aminopyridino[4,5-*c*]isoquinolines

E. G. Paronikyan, Sh. Sh. Dashyan\*, and H. M. Stepanyan

*The Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry,  
National Academy of Science of the Republic of Armenia,  
0014, Republic of Armenia, Yerevan, pr. Azatutyana 26  
\*e-mail: Shdashyan@gmail.com*

Received August 20, 2020; revised August 28, 2020; accepted August 29, 2020

A one-pot method for the synthesis of 3-amino-2-aryl-1,2,5,6,7,8-hexahydroisoquinolin-1-ones by nucleophilic substitution at position 1 of the pyridine ring has been developed. On the basis of the latter, derivatives of 1-amino-7,8,9,10-tetrahydropyrimido[4,5-*c*]isoquinoline were synthesized. The biological properties of the synthesized compounds were studied.

**Keywords:** tetrahydroisoquinoline, pyrido[2,3-*d*]pyrimidine, pyrimido[4,5-*c*]isoquinoline, antibacterial and antitumor activity