

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СТАВИЦЬКИЙ ВІКТОР ВАЛЕРІЙОВИЧ

УДК: 547.856'79'872'821.03/.04.057-116:615.31.015.4


ДИСЕРТАЦІЯ

ПРОЛО(ПРИДО)[1,2-*a*]ТРИАЗОЛО(ТРИАЗИНО)[*c*]ХІНАЗОЛІНИ: СИНТЕЗ,
МОДИФІКАЦІЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

226 – Фармація, промислова фармація

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 В. В. Ставицький

Науковий керівник Коваленко Сергій Іванович, доктор фармацевтичних наук,
професор

Запоріжжя – 2020

АНОТАЦІЯ

Ставицький В.В. Піроло(піридо)[1,2-*a*]триазоло(триазино)[*c*]хіназоліни: синтез, модифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота присвячена розробці стратегії спрямованого пошуку протизапальних агентів з використанням методології *in silico*, *in vitro* та *in vivo*, при реалізації якої синтезовано ряд невідомих заміщених піроло(піридо)[1,2-*a*]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолінів, при цьому встановлено вплив ряду чинників на перебіг тандемної гетероциклізації, вивчені фізико-хімічні властивості, протизапальна, антирадикальна та ЛОГ-інгібуюча активність синтезованих сполук, встановлені якісні (SAR-аналіз) та кількісні (QSAR-аналіз) закономірності «структура – активність», розроблені «фармакофорні» моделі для подальшої розробки ефективного напрямку оптимізації даної гетероциклічної системи та виявлений потенційний АФІ з високою протизапальною активністю.

У ході роботи проаналізовані та узагальненні літературні джерела присвячені методам синтезу та біологічній активності азоло-(азино-)[*a*]хіназолінам. Обговорені особливості формування піроло[1,2-*a*]-, ізоіндоло[1,2-*a*]-, піразоло[1,5-*a*]-, імідазоло[1,2-*a*]-, бензімідазо[1,2-*a*]-, триазоло[4,3-*a*]-, триазоло[1,5-*a*]-, тетразоло[1,5-*a*]-, піридо[1,2-*a*]-, піразино[1,2-*a*]-, [1,4]діазепіно[1,7-*a*]-, [1,4]діазепіно[1,2-*a*]-, ізохіноліно[2,1-*a*]-, хіноліно[1,2-*a*]- хіназолінів. Показані гетероциклізації з використанням різноманітних бінуклеофілів (похідні антрапілової та 2-гідразинобензойної кислоти, хіназоліній *N*-метаніліди, *N*-арилпіроли, α -амінодіазоли, 2-гідразинохіназолін-4-они тощо) та біелектрофілів (кетодикарбонові кислоти, 3-оксо-4-галогенобутанонітрили, 2-*R*-алкенові кислоти, бутиролактон, ангідриди дикарбонових кислот, заміщені 2-етоксипіроліни, солі

оксазолію, заміщені малононітрили, 3-бромпроп-1-ени, 2-(2-гетарил)-3-оксо-4-хлоробутанонітрили, пропаргілові спирти, 2-формілбензойні кислоти тощо). Обговорені особливості використанням каталізаторів (окислювальні та відновні), іонних рідин, різноманітних розчинників. Показано, що азоло-(азино-)[*a*]хіназолінам характерна висока антиоксидантна та помірна антибактеріальна, аналгетична, протизапальна та антипіретична, гіпотензивна та бронходилатторна та інші види біологічної активності. Проаналізований біологічний потенціал заміщених азоло-(азино-)[*a*]хіназолінів показав перспективні шляхи створення на їх основі нових високоефективних і малотоксичних лікарських засобів.

Вперше створена віртуальна бібліотека піроло-(піридо-)[1,2-*a*][1,2,4]-триазоло-([1,2,4]триазино-)-[*c*]хіназолінів як потенційних протизапальних засобів. Дизайн бібліотеки проводився з урахуванням літературних даних та шляхом поєднання в одній молекулі структурних фрагментів відомих лікарських засобів («Кеторолак» – інгібітор ЦОГ₁/ЦОГ₂ та «Лікофелон» – інноваційний лікарський засіб, інгібітор 5-ЛОГ/ЦОГ) та сполук з доведеною протизапальною дією (3-(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти та 3'-*R*¹-спіро[(аза/окса/тіа)циклоалкіл-1(3, 4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-они). Методами молекулярного докінгу проведена оцінка афінності віртуальної бібліотеки піроло-(піридо-)-[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)-[*c*]хіназолінів до ряду ключових ензимів (інгібітори фосфоліпази А₂ групи ПА, ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЛОГ-1 та 15-ЛОГ-2) розвитку процесу запалення, критеріїв лікоподібності (молекулярна маса, коефіцієнт розподілу вода-октанол, наявність певного числа донорів і акцепторів водневого зв'язку, топологічний дескриптор тощо) та токсичності, що стало обґрунтуванням для розробки методів синтезу та подальших *in vivo* досліджень.

Досліджено особливості взаємодії 2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6-*R*-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)анілінів з кетокрбоновими кислотами (4-оксопентанова, 4-оксо-4-фенілбутанова, 2-оксопентандіова, 3-оксогептандіова, 5-оксогексанова кислоти) та показано, що у залежності від умов

проведення гетероциклізації (розчинник, температура, тривалість) продуктами можуть бути як частково гідровані [1,2,4]триазоло-(триазино-)[с]хіназолін-пропанові (бутанові) кислоти так і піроло-(піридо-)[1,2-а][1,2,4]триазоло-(триазино-)[с]хіназоліни. Розроблені оптимальні умови синтезу були використані для препаративного одержання останніх. Запропоновано методи формування невідомих 2- R_1 -4а-метил-(феніл-)-5,6-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4] триазоло[1,5-с]хіназолін-7(4аН)-онів, 3- R_1 -5а-метил-(феніл-)-6,7-дигідро-2Н-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,8(5аН)-діонів, 2- R_1 -4а-метил-4а, 5,6,7-тетрагідро-8Н-піридо[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-8-онів, 3- R_1 -5а-метил-5а,6,7,8-тетрагідро-2Н,9Н-піридо[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,9-діонів, 2- R_1 -7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5Н)- та 3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2Н-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6Н)-карбонових (пропанових) кислот.

Проведена структурна модифікацію карбоксильної групи у піроло[1,2-а][1,2,4]триазоло-(триазино-)[с]хіназолін-карбонових (пропанових) кислот з метою з метою покращення фармакокінетичних, фармако-технологічних характеристик. При цьому, розроблено методи синтезу естерів і амідів 2,8-діоксо-3- R^1 -7,8-дигідро-2Н-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6Н)-карбонових (пропанових) кислот. Зазначені вище перетворення проведені алкохолізом утворених *in situ* ацилгалогенідів та амінолізом N-ацилімідазолідів. Більш ефективним методом синтезу естерів виявилася тандемна гетероциклізація 2-(6- R^1 -2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)анілінів з діетил 4-оксогептандіоатом. Показано, що 3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2Н-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6Н)-карбонові кислоти легко утворюють водорозчинні солі з неорганічними та органічними основами.

В процесі виконання роботи синтезовано 106 сполук (90 вперше) для яких проведено всебічне дослідження фізико-хімічних властивостей з використанням комплексу методів (ІЧ-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопія, хромато-мас- та мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз), що дозволило встановити напрямки протікання реакції гетероциклізації. Показані особливості спектрів ^{13}C ЯМР,

зокрема специфічний хімічний зсув сигналів атомів Карбону в ангулярному положенні та у піролідоновому або піридиноновому циклах. Додатково виявлені особливості фрагментації молекулярних іонів піроло-(піридо-)[1,2-*a*][1,2,4]-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів у умовах електронної іонізації, а саме її подібність деструкції (фрагментація по зв'язкам C(2)–N(3) та N(4)–N(5)) до раніше описаних трициклічних конденсованих хіназолінів.

Встановлено, що серед піроло-(піридо-)[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]-триазино-)-[*c*]хіназолінів висока протизапальна активність характерна для заміщених 2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-карбонових кислот, які на моделі карагенінового та формалінового набряку перевищують референс-препарат «Диклофенак», а прогностичні значення афінності та візуалізації розміщення зазначених сполук в активних центрах біомішеней стали теоретичною платформою для вивчення ймовірного механізму їх дії, а саме інгібуванняДФПГ та ЛОГ методами *in vitro*. Показано, для зазначених гетарилкарбонових кислот у більшості випадків характерна висока ЛОГ-інгібуюча і антирадикальна активність, що може розглядатись як один із можливих механізмів протизапальної активності.

Вперше за результатами скринінгу синтезованих сполук *in vivo* встановлено якісний (SAR) взаємозв'язок який показав, що більш активними серед них виявились заміщені 2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліни. На нашу думку, визначальною у прояві протизапальної активності сполуками, що містять триазино[2,3-*c*]хіназоліновий фрагмент, у порівнянні з тими які містять триазоло[1,5-*c*]хіназоліновий залишок, може бути наявність атому Оксигену у положенні 2, що обумовлює утворення додаткової взаємодії між лігандом та мішенню. Проте, рівень та сила протизапального ефекту залежить від особливості будови замісників положень 3, 5*a* та бензеновому фрагменті базового гетероциклу (положення 10, 11 та 12). Обов'язковим фактором у прояві більш високої протизапальної активності є наявність карбоксильної або карбоксиетильної груп у ангулярному положенні 5*a* гетероциклу і, що важливо, з додатковим впливом на силу ефекту метильного

або арильного замісника положення 3 гетероциклу. Суттєве посилення активності для гетарилкарбонових кислот на карагеніновій моделі спостерігається у випадку введення у положення 11 або 12 атому Флуору. Тоді, як на формаліновій моделі для зазначених сполук спостерігається зворотна залежність. Подібна залежність також характерна і для гетарилпропанових кислот.

Додатково встановлена кількісна (QSAR) закономірність «структура-активність», створені «фармакофорні» моделі для розробки ефективного напрямку оптимізації та подальшого прогнозування прояву протизапальної активності серед піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів. Аналіз узгодження активних речовин з фармакофорними моделями вказує на роль одного з атомів Нітрогену триазинового циклу та оксо-групи у 2-му положенні як акцепторів Гідрогену при взаємодії з біомішенню. Також до взаємодії з біомішенню ймовірно залучається карбоксильна група. Показано, що до «критичних» фармакофорних фрагментів, що обумовлюють прояв протизапальної активності, окрім самого піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінового гетероциклу, можна віднести карбоксильну та карбоксиетильну групи у положенні 5*a* (потенційний учасник утворення водневого зв'язку), а додатковими факторами впливу на активність є акцепторні замісники положення 2 (оксиген) та ароматичні цикли на узгодженій відстані один від одного.

Розроблена стратегія пошуку НПЗЗ серед піроло-(піридо-)[1,2-*a*]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолінів та продуктів їх модифікації дозволила виявити перспективний АФІ з високою протизапальною активністю, а саме 3-(3-метил-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*-(6*H*)-іл)-пропанову кислоту, яка є практично нетоксичною (ЛД₅₀ > 1500 мг/кг) у порівнянні з натрію диклофенаком, перевищує його за ефективністю та терапевтичним індексом. Варто відмітити, що перетворення вищезазначеної кислоти на водорозчинні солі (натрієва, калійна та морфолінієва) не впливає на силу протизапальної дії.

Результати експериментальних досліджень впроваджено в науково-дослідну роботу кафедр фармацевтичного, хімічного та біологічного профілів закладів вищої освіти України.

Ключові слова: 2-[азоліл-(азиніл-)]аніліни, кетокарбонові кислоти, гетероциклізація, піроло(піридо)[1,2-*a*]триазоло(триазино)[*c*]хіназоліни, фізико-хімічні властивості, протизапальна активність, взаємозв'язок «структура-активність», фармакофорні моделі.

ANNOTATION

Stavytskyi V. V. Pyrrolo[pyrido][1,2-*a*]triazolo(triazino)[*c*]quinazolines: synthesis, modification, physicochemical and biological properties. – The manuscript.

Thesis for the Degree of PhD in the field of knowledge "Health care", specialty 226 "Pharmacy, industrial pharmacy" - Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

The thesis is devoted to the development of a strategy for directed search of anti-inflammatory agents using the *in silico*, *in vitro* and *in vivo* methodology, within which a number of unknowns substituted pyrrolo(pyrido)[1,2-*a*]triazolo(triazino)-[*c*]quinazolines were synthesized. At same time, the influence of several factors on the course of tandem heterocyclization, physicochemical properties, anti-inflammatory, anti-radical and LOX-inhibitory activity of the synthesized compounds were established. Also qualitative (SAR-analysis) and quantitative (QSAR-analysis) «structure-activity» relationships were studied. Pharmacophore models were developed for further development of an effective direction of optimization of mentioned heterocyclic system. Active pharmaceutical ingredient with high anti-inflammatory activity was found.

The paper analyzes and summarizes the literature of methods of the synthesis and biological activity of azolo-(azino)-[*a*]quinazolines. Features of the formation of

pyrrolo[1,2-*a*]-, isoindolo[1,2-*a*]-, pyrazolo[1,5-*a*]-, imidazolo[1,2-*a*]-, benzimidazo[1,2-*a*]-, triazolo[4,3-*a*]-, triazolo[1,5-*a*]-, tetrazolo[1,5-*a*]-, pyrido[1,2-*a*]-, pyrazino[1,2-*a*]-, [1,4]diazepino[1,7-*a*]-, [1,4]diazepino[1,2-*a*]-, isoquinolino[2,1-*a*]-, quinolino[1,2-*a*]- quinazolines were discussed. Heterocyclizations using various binucleophiles (derivatives of anthranilic and 2-hydrazinobenzoic acid, quinazoline *N*-methanilides, *N*-arylpyrroles, α -aminodiazoles, 2-hydrazinoquinazin-4-ones etc.) and bielectrophiles (ketodicarboxylic acids, 3-oxo-4-halogenobutanonitriles, 2-*R*-alkenic acids, butyrolactone, dicarboxylic acid anhydrides, substituted 2-ethoxypyrroline, oxazolium salts, substituted malononitriles, 3-bromoprop-1-ene, 2-(2-hetaryl)-oxo-4-chlorobutanonitriles, propargyl alcohols, 2-formylbenzoic acid etc.) were shown. Peculiarities of using catalysts (oxidizing and reducing), ionic liquids, various solvents were discussed. It has been shown that azolo-(azino-)[*a*] quinazolines are characterized by high antioxidant and moderate antibacterial, analgesic, anti-inflammatory and antipyretic, antihypertensive and bronchodilator and other types of biological activity. The biological potential of substituted azolo-(azino-)[*a*]quinazolines was analyzed and the prospects of creating new highly effective and low-toxic drugs on their basis were shown.

For the first time, a virtual library of pyrrolo-(pyrido-)[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-([1,2,4]triazino-)-[*c*]quinazolines as potential anti-inflammatory drugs was created. The design of the library was based on literature data and on combining in one molecule structural fragments of known agents (3-(3-*R*-2-oxo-2*H*-[1,2,4] triazino [2,3-*c*] quinazolin-6-yl) alkylcarboxylic acids and 3'-*R*1-spiro [(aza/oxo/thia) cycloalkyl-1(3, 4), 6'- [1,2,4] triazino [2,3-*c*] quinazoline] -2'(7'*H*) -ones) with anti-inflammatory activity (Ketorolac - COX1 / COX2 inhibitor and Lycofelson - an innovative drug, 5-LOG / COX inhibitor). Molecular docking methods were used to assess their affinity towards several main enzymes (phospholipase A2 inhibitors of group IIA, COX-1, COX-2, LOG-1 and 15-LOG-2) in the development of the inflammatory process, «drug-like» (molecular weight, water-octanol partition coefficient, presence of a certain number of hydrogen bond donors and acceptors,

topological descriptor, etc.) criteria and toxicity, which became the basis for the development methods of the synthesis and further *in vivo* studies.

The interaction features of 2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)- and 2-(6-*R*-2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-triazine-3-yl)anilines with ketocarboxylic acids (4-oxopentanoic, 4-oxo-4-phenylbutanoic, 2-oxopentanedioic, 3-oxoheptandioic, 5-oxohexanoic acids) were investigated. And it was shown that depending on the conditions of heterocyclization (solvent, temperature, duration) products could be as partially hydrogenated [1,2,4]triazolo-(triazino-)[*c*]quinazoline-propane(butanoic)acids, so as pyrrolo-(pyrido-)[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-(triazino-)[*c*]quinazolines. The developed optimal conditions were used for the preparative synthesis of the above. Also the methods of forming unknown 2-*R*₁-4*a*-methyl-(phenyl-)-5,6-dihydropyrrolo[1,2-*a*]-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline-7(4*aH*)-ones, 3-*R*₁-5*a*-methyl-(phenyl-)-6,7-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2,8(5*aH*)-diones, 2-*R*₁-4*a*-methyl-4*a*,5,6,7-tetrahydro-8*H*-pyrido[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline-8-ones, 3-*R*₁-5*a*-methyl-5*a*,6,7,8-tetrahydro-2*H*,9*H*-pyrido[1,2-*a*][1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2,9-diones, 2-*R*₁-7-oxo-6,7-dihydropyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline-4*a*(5*H*)- and 3-*R*₁-2,8-dioxo-7,8-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-5*a*(6*H*)-carboxylic (propanoic) acids have been proposed.

The structural modification of the carboxyl group in pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-(triazino-)[*c*]quinazoline-carboxylic (propanoic) acids was the aim of improving the pharmacokinetic and pharmaco-technological characteristics. In this case, methods for the synthesis of esters and amides of 2,8-dioxo-3-*R*¹-7,8-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-5*a*(6*H*)-carboxylic (propanoic) acids were developed. The above transformations were carried out by alcoholysis of *in situ* acyl halides and aminolysis of *N*-acylimidazolides. Tandem heterocyclization of 2-(6-*R*¹-2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl)anilines with diethyl 4-oxoheptanedioate proved to be a more efficient method of ester synthesis. It was shown, that 3-*R*¹-2,8-dioxo-7,8-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-5*a*(6*H*)-carboxylic acids easily form water-soluble salts with inorganic and organic bases.

During the studies 106 compounds (90 for the first time) were synthesized for which a comprehensive study of physicochemical properties was performed using a set of methods (IR, ^1H , ^{13}C , NMR spectroscopy, chromatography and mass spectrometry, X-ray diffraction analysis), which allowed to establish the directions of the heterocyclization reaction and the peculiarities of their structure. The peculiarities of ^{13}C NMR spectra are shown the specific chemical shift of the signals of carbon atoms in the angular position and in the pyrrolidone or pyridinone cycles. Additionally, the peculiarities of fragmentation of molecular ions of pyrrolo-(pyrido)-[1,2-*a*][1,2,4][1,2,4] triazino [2,3-*c*]-quinazolines under the conditions of electronic ionization, namely its similarity of destruction (fragmentation by C(2)–N(3) and N(4)–N(5) bonds) to the previously described tricyclic condensed quinazolines.

It was found, that among pyrrolo-(pyrido)-[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-([1,2,4]-triazino-)-[*c*]quinazolines high anti-inflammatory activity was characteristic for substituted of 2,8-dioxo-7,8-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-carboxylic acids, which in the model of carrageenan and formalin edema exceed the reference drug «Diclofenac», and prognostic values of affinity and visualization of these compounds in active centers of biotargets have become a theoretical platform for studying the probable mechanism of their action, namely inhibition of DFPG and LOG by in vitro methods. It was shown, that mentioned getarylcarboxylic acids in most cases were characterized by high LOG-inhibitory and antiradical activity, which could be considered as one of the possible anti-inflammatory mechanisms.

For the first time, the in vivo screening results of the synthesized compounds allowed to establish qualitative (SAR), interrelation which showed that more active among them were substituted 2,8-dioxo-7,8-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazino [2,3-*c*] quinazolines. In our opinion, the main factor in the manifestation of anti-inflammatory activity of compounds containing triazino [2,3-*c*] quinazoline fragment, in comparison with those containing triazolo [1,5-*c*] quinazoline residue, may be the presence of an oxygen atom in position 2, which causes the formation of additional interaction between the ligand and the target. In our opinion, the determining factor in

anti-inflammatory activity of compounds containing triazino[2,3-*c*]quinazoline fragment, in comparison with compounds those containing triazolo[1,5-*c*]quinazoline residue, the presence of an oxygen atom in position 2, which causes the formation of additional interaction between the ligand and the target. However, the level and strength of the anti-inflammatory effect depends on the structure of the substituents of positions 3, 5*a* and the benzene fragment of the base heterocycle (positions 10, 11 and 12). An important factor of high anti-inflammatory activity is the presence of carboxyl or carboxyethyl groups in the angular position 5*a* of the heterocycle and, importantly, with an additional effect on the effect of methyl or aryl substituent position 3 of the heterocycle. A significant increase in activity for getarylcarboxylic acids in the carrageenan model is observed in the case of introduction at position 11 or 12 of the fluorine atom. Whereas in the formalin model for these compounds there is an inverse relationship. A similar dependence is also characteristic of getarylpropanoic acids.

Additionally, a quantitative (QSAR) pattern has been established «structure-activity» relationships and to create pharmacophore models as an effective direction of optimization and further prediction of anti-inflammatory activity among pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines. Analysis of the coordination of active substances with pharmacophore models indicates the role of one of the Nitrogen atoms of the triazine ring and the oxo group in the 2nd position as hydrogen acceptors in the interaction with biotargetation. A carboxyl group is also likely to be involved in the interaction with the biotarget. It is shown that the "critical" pharmacophore fragments that cause the manifestation of anti-inflammatory activity, in addition to the pyrrolo[1,2-*a*] [1,2,4]triazino[2,3-*c*] quinazoline heterocycle, include carboxyl and carboxyethyl groups in position 5*a* (potential participant in the formation of hydrogen bonds), and additional factors influencing the activity are acceptor substituents of position 2 (oxygen) and aromatic cycles at a coordinated distance from each other.

The developed strategy of NSAID search among pyrrolo-(pyrido-)[1,2-*a*]triazolo-(triazino-)[*c*]quinazolines and products of their modification allowed to

reveal a promising active pharmaceutical ingredient with high anti-inflammatory activity, namely 3-(3-methyl-2,8-dioxo-7,8-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]-triazino[2,3-*c*]quinazoline-5*a*(6*H*)-yl)-propanoic acid, which is virtually non-toxic ($LD_{50} > 1500$ mg/kg) compared to diclofenac sodium, exceeds it in efficacy and therapeutic index and is recommended for further in-depth pharmacological studies. It should be noted that the conversion of the above acid into water-soluble salts (sodium, potassium and morpholinium) does not affect the strength of anti-inflammatory action.

The results of experimental research were introduced into the research work of the departments of pharmaceutical, chemical and biological profiles of higher education institutions of Ukraine.

Key words: 2-[azolyl-(azinyl-)]anilines, ketocarboxylic acids, heterocyclization, pyrrolo(pyrido)[1,2-*a*]triazolo(triazino)[*c*]quinazolines, physico-chemical properties, anti-inflammatory activity, structure activity relationship, pharmacophore models.

Список публікацій здобувача

1. Заміщені 7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-алкілкарбонові кислоти – перспективний клас низькотоксичних протизапальних агентів. Ставицький В. В., Воскобойник О. Ю., Носуленко І. С., Клімова О. О., Бражко О. А., Коваленко С. І. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 5-12. DOI: [10.11603/2312-0967.2019.3.10468](https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10468). (Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну та частково біологічну експериментальну частину, узагальнював результати, підготував статтю до друку).

2. Substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-(triazino-)[*c*]quinazolines - a promising class of lipoxygenase inhibitors. Stavytskyi V. V., Nosulenko I. S., Portna O. O., Shvets V. M., Voskoboynik O. Yu., Kovalenko S. I., *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*, 2020. Т. 13, № 1(32). С. 4-10.

DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1. (Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну експериментальну частину, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку).

3. Esters and amides of 3-R-2,8-dioxo-7,8-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*]-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-5*a*(6*H*)-carboxylic (-propanoic) acids: synthesis and biological activity. Stavytskyi V. V., Nosulenko I. S., Kandybey K. I., Voskoboinik O. Yu., Kovalenko S. I., *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2020. Vol. 18, № 1(69). P. 14-21. DOI:[10.24959/ophcj.20.192826](https://doi.org/10.24959/ophcj.20.192826). (Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну експериментальну частину, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку).

4. Substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-([1,2,4]triazino-)[*c*]quinazoline-4*a*(5*a*)-propanoic acids: synthesis, spectral characteristics and anti-inflammatory activity. Stavytskyi V. V., Voskoboinik O. Yu., Kazunin M. S., Nosulenko I. S., Shishkina S., Kovalenko S. I., *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 2020. № 1. P. 61-70. DOI: 10.32434/0321-4095-2020-128-1-61-70. (Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну експериментальну частину, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку).

5. Tandem heterocyclization of 2-(azolyl-(azinyl-))anilines as an efficient method for preparation of substituted pyrrolo[1,2-*a*]azolo-(azino-)[*c*]quinazolines. Stavytskyi V. V., Voskoboinik O. Yu., Antypenko O. M., Krasovska N. I., Shabelnyk K. P., Konovalova I., Shishkyna S., Kholodniak S. V., Kovalenko S. I. *J. Heterocyclic Chem.* 2020. Vol. 57. № 3. P. 1249-1260. DOI:[10.1002/jhet.3862](https://doi.org/10.1002/jhet.3862). (Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну експериментальну частину, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних досліджень та підготовці статті до друку).

6. Synthesis and structure of pyrido[1,2-*a*]quinazoline condensed derivatives. Voskoboinik O. Yu., Stavytskyi V. V., Antypenko O. M., Kazunin M. S., Kravtsov

D. V., Shishkina S. V., Kovalenko S. I., *Synthetic Communications*. 2020. Vol. 50, № 13. P. 2043–2051. DOI: 10.1080/00397911.2020.1762223. *(Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну експериментальну частину, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних досліджень та підготовці статті до друку).*

7. Substituted 3-R-2,8-Dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-5a(6H)carboxylic Acids and Their Salts – a Promising Class of Anti-inflammatory Agents. Stavytskyi V. V., Antypenko O. M., Nosylenko I. S., Berest G. G., Voskoboinik O. Yu., Kovalenko S. I., *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Med. Chem.* 2020. Vol. 19, P. 1-17. DOI: 10.2174/1871523019666200505073232. *(Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну експериментальну частину, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку).*

8. Піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназоліни та ізоіндоло[2,1-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназоліни: пат. 118196 Україна: МПК C07D 253/06, C07D 253/10, C07D 255/04, C07D 487/02, C07D 487/12. № а 2016 01081; заявл. 08.02.2016; опубл. 10.12.2018, Бюл. №1. *(Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував частину хімічних експериментальних досліджень, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних досліджень та підготовці патенту до друку).*

9. Ставицький В. В., Носуленко І. С. Піроло(піридо)[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназоліни як сполуки, що впливають на вуглеводній та ліпідний обмін. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю. Т.: ТДМУ, 2016., С. 24. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).*

10. Коломоєць О. С., Мартиненко Ю. В. Ставицький В. В. Конденсовані та спіроконденсовані похідні хіназоліну – перспективний клас протизапаль-

них агентів. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* : матеріали V міжнародної науково-практичної конференції. Запоріжжя, 2017., С. 284-285. (Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).

11. Ставицький В. В., Носуленко І. С. Спрямований пошук протизапальних засобів серед заміщених (3-*R*-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*]-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*-(6*H*)-іл)карбонових(алкіл-карбонових) кислот. *Сучасні аспекти медицини і фармації -2017*: матеріали Всеукраїнська науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій дню науки. Запоріжжя,: 2017., С. 167-168. (Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).

12. Спрямований пошук сполук с протизапальною дією серед конденсованих похідних хіназоліну. Коломоець О. С., Мартиненко Ю. В., Ставицький В. В., Носуленко І. С., *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: матеріали підсумкової науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю ТДМУ, Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського. Т.: ТДМУ, 2017., С. 302. (Дисертант виконав експериментальне дослідження, та підготовці тез до друку).

13. Коваленко С. І., Гудзь О. О., Ставицький В. В. Цілеспрямований пошук протизапальних агентів серед похідних продуктів реакцій 2-аміно-*N*-*R*-бензамідів з γ -кетокрбоновими кислотами. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації*: Всеукраїнська науко-практична конференція (до 50-річчя заснування ЗДМУ). Запоріжжя, 2018. С.154-155. (Дисертант виконав експериментальне дослідження та підготовці тез до друку).

14. Фрагмент-орієнтований дизайн у спрямованому пошуку протизапальних агентів серед заміщених азоло-(азино-)[*c*]хіназолінів та їх конденсованих аналогів. Ставицький В. В., Красовська Н. І., Воскобойнік О. Ю, Мартиненко Ю. В., Коваленко С. І., *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: матеріали науково-практичної 89 конференції з міжнародною участю,

присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника. Х.: НФаУ, 2019., Т. 1., С.69. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).*

15. 2-Азагетериланіліни у синтезі поліконденсованих похідних хіназоліну. Ставицький В. В., Антипенко О. М., Шабельник К. П., Воскобойнік О. Ю., Коваленко С. І., Матеріали Ювілейної XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії, присвяченої 80-річчю ІОХ НАН України та 30-річчю ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України. Луц.: Східноєвропейський національний університет ім Лесі Українки. 2019., С. 77. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження та підготовці тез до друку).*

16. Purposeful search of novel anti-inflammatory agents among substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]azolo-(azino-)[*c*]quinazolines. Stavytskyi V., Krasovska N., Voskoboinik O., Kovalenko S., *Science and Practice 2019: 10th International Pharmaceutical Conference*. Kaunas: Lithuania. 2019. С. 105. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).*

17. Ставицький В. В., Воскобойнік О. Ю., Коваленко С.І. Солі (3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*-(6*H*)-іл)-карбонових кислот – перспективні протизапальні агенти. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів*: матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції. Х.: НФаУ, 2020., Т. 2., С. 524-525. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження та підготовці тез до друку).*

18. Підходи до синтезу, модифікація та протизапальна активність етил 2-([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)-карбонових кислот. Красовська Н. І., Ставицький В. В., Носуленко І. С., Коваленко С. І., *Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів*: Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції. Д.: «Середняк Т.К.». 2020., С. 180-181. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 ЗАМІЩЕНІ АЗОЛО-(АЗИНО-)[1,2- <i>a</i>]ХІНАЗОЛІНИ: СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	29
1.1 Підходи до формування азоло[1,2- <i>a</i>]хіназолінів та інших кон- денсованих аналогів.....	29
1.1.1 Методи синтезу заміщених піроло-(індоло-)[<i>a</i>]хіназолінів...	29
1.1.2 Методи синтезу заміщених діазоло[<i>a</i>]хіназолінів.....	36
1.1.3 Методи синтезу заміщених триазоло[<i>a</i>]хіназолінів.....	47
1.1.4 Методи синтезу заміщених тетразоло[<i>a</i>]хіназолінів.....	52
1.2 Формування азино[<i>a</i>]хіназолінів та інших конденсованих ана- логів.....	54
1.3 Біологічна активність азоло-(азино-)[<i>a</i>]хіназолінів	58
РОЗДІЛ 2 ЗАМІЩЕНІ ПІРОЛО-(ПІРИДО-)[1,2- <i>a</i>][1,2,4]ТРИАЗОЛО- ([1,2,4]ТРИАЗИНО-)-[<i>c</i>]ХІНАЗОЛІНИ: ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕНЬ, СИН- ТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ.....	61
2.1 Дизайн дослідження.....	62
2.1.1 Підходи щодо створення віртуальної бібліотеки з потенцій- ною протизапальною активністю	63
2.1.2 Молекулярний докінг щодо основних мішеней потенційних протизапальних агентів	64
2.1.3 Критерії « <i>drug-like</i> » (правило Ліпінського).....	69
2.2. 2-(3- <i>R</i> -1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6- <i>R</i> -2,5-дигідро-5-оксо- 1,2,4-триазин-3-іл)-аніліни у реакціях [5+1]-гетероциклізації з 4- <i>R</i> -4-оксобутановими кислотами.....	71
2.3. 2-(3- <i>R</i> ₁ -1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6- <i>R</i> ₁ -2,5-дигідро-5-оксо- 1,2,4-триазин-3-іл)-аніліни у реакціях [5+1]-гетероциклізації з 2- оксопентандіоновою (глутаровою) кислотою.....	81

2.4. 2-(3- R_1 -1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6- R_1 -2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)-аніліни у реакціях гетероциклізації з 3-оксогександіоною кислотою.....	86
2.5 2-(3- R_1 -1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6- R_1 -2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)-аніліни у реакціях [5+1]-гетероциклізації з 5-оксогексановою кислотою.....	92
2.6 Експериментальна частина.....	96
ВИСНОВКИ.....	122
РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ ДИГІДРОПІРОЛО[1,2-<i>a</i>][1,2,4]ТРИАЗОЛО-([1,2,4]ТРИАЗИНО-)[<i>c</i>]ХІНАЗОЛІН-КАРБОНОВИХ (ПРОПАНОВИХ) КИСЛОТ.....	124
3.1 Естери 3-(3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2 <i>H</i> -піроло[1,2- <i>a</i>][1,2,4]-триазино[2,3- <i>c</i>]хіназолін-5 <i>a</i> (6 <i>H</i>)-іл)-пропанової кислоти: синтез та спектральні характеристики.....	125
3.2. Синтез та спектральні характеристики амідів дигідропіроло[1,2- <i>a</i>][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[<i>c</i>]хіназолін-карбонних (-пропанових) кислот.....	127
3.3. Синтез, фізико-хімічні властивості солей 3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2 <i>H</i> -піроло[1,2- <i>a</i>][1,2,4]триазино[2,3- <i>c</i>]хіназолін-5 <i>a</i> (6 <i>H</i>)-карбонних кислот.....	130
3.4 Експериментальна частина.....	131
ВИСНОВКИ.....	140
РОЗДІЛ 4 БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК...	141
4.1 Протизапальна активність синтезованих сполук.....	141
4.1.1 Вплив синтезованих сполук на розвиток запальної реакції при карагеніновому набряку.....	142
4.1.2 Протизапальна активність синтезованих сполук на експериментальній «формаліновій» моделі.....	143
4.2 Антирадикальна активність синтезованих сполук.....	159
4.3 Дослідження ЛОГ-інгібуючої активності синтезованих сполук.....	161

4.3.1 Інгібування синтезованими сполуками соєвої ліпооксигенази.....	162
4.3.2 Інгібування синтезованими сполуками 15-ЛОГ.....	163
4.4 Взаємозв'язок «структура-протизапальна активність».....	164
4.4.1 Якісний взаємозв'язок «структура-активність» (SAR-аналіз)	164
4.4.2 Кількісний зв'язок «структура-протизапальна активність» (QSAR-аналіз).....	166
4.4.3 Фармакофорне моделювання сполук з протизапальною дією..	169
4.4.3.1 Фармакофорне моделювання протизапальної активності на моделі карагенінового набряку.....	170
4.4.3.2 Фармакофорне моделювання антиексудативної активності на моделі формалінового набряку.....	173
4.5. Дослідження токсикометричних параметрів з використання методології <i>in silico</i> та <i>in vivo</i>	175
4.6. Дослідження ED ₅₀ сполуки 7.2 на експериментальній карагеніновій моделі запалення у щурів.....	178
4.7 Експериментальна біологічна частина.....	179
ВИСНОВКИ	184
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	186
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	189
ДОДАТКИ.....	218

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АРА	– антирадикальна активність;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	– біологічно активні речовини;
ВЕРХ	– високоефективна рідинна хроматографія;
ДМСО	– диметилсульфоксид;
ДМФ	– диметилформамід;
ЕД ₅₀	– середня ефективна доза
ІЧ	– інфрачервоний;
КССВ	– константа спін-спінової взаємодії;
ЛД ₅₀	– середня летальна доза
ЛОГ	– ліпоксигеназа
м.ч.	– масова частка;
РСА	– рентгеноструктурний аналіз;
хромато-мас	– хромато-мас-спектрометрія;
ЦОГ-1	– циклооксигеназа I типу;
ЦОГ-2	– циклооксигеназа II типу;
¹ H ЯМР	– протонний ядерний магнітний резонанс;
¹³ C ЯМР	– вуглецевий ядерний магнітний резонанс;
ДФПГ	– 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил;
SAR-analysis	– structure–activity relationship (взаємозв'язок «структура-активність»)
QSAR-analysis	– quantitative structure–activity relationship (кількісний взаємозв'язок «структура-активність»)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Тандемні реакції вже тривалий час є вкрай затребуваним інструментом органічного синтезу, що дозволяє одержувати вкрай складні за будовою молекули. Особливе місце зазначені реакції займають у препаративній хімії конденсованих гетероциклічних сполук, оскільки, часто дозволяють проводити одночасне формування та функціоналізацію поліциклічних фрагментів. В той самий час застосування тандемних конденсацій для конструювання молекул потенційних біоактивних агентів все же залишається досить обмеженим. Це пояснюється тим, що окрім очевидних переваг (енергоефективність, гнучкість тощо) зазначені реакції характеризуються таким недоліком як незадовільна контрольованість, що в результаті призводить до утворення значної кількості побічних продуктів та низьких виходів. Отже, розробка методів, які дозволяють проводити як формування нових гетероциклічних систем, так і вводити фармакофорні функціональні групи, що позбавлені зазначених вище недоліків є актуальним завданням сучасної медичної хімії. Зокрема, вкрай перспективним є розробка методів формування поліконденсованих гетероциклічних систем з одночасним введенням карбоксильної групи, яка окрім легкості структурної модифікації є носієм різносторонньої біологічної активності, зокрема протизапальної.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету за темою: «Спрямований пошук біологічно активних речовин серед анельованих похідних хіназоліну та птеридину» (проблема «Фармація», № держ. реєстрації 0117U006961; 2017-2022 рр.), держбюджетною тематикою МОЗ України «Спрямований пошук протизапальних агентів серед конденсованих та спіро-конденсованих похідних хіназоліну» (проблема «Фармація», № держ. реєстрації 0118U004370; строк виконання 2018-2020 рр.).

Дисертантом особисто синтезовано невідомі піроло(піридо)[1,2-*a*]триазоло(триазино)[*c*]хіназоліни, проведена структурна модифікація гетероциклу та функціоналізація карбоксильної групи, досліджені і обговорені їх фізико-хімічні та біологічні властивості.

Мета і задачі дослідження

Метою даної роботи є спрямований пошук потенційних малотоксичних протизапальних агентів серед невідомих заміщених піроло(піридо)[1,2-*a*]триазоло(триазино)[*c*]хіназолінів з використанням методології *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень.

Для досягнення мети вирішувались наступні задачі:

- з урахуванням даних літератури окреслити дизайн дослідження та створити віртуальну бібліотеку невідомих заміщених піроло(піридо)[1,2-*a*]триазоло(триазино)[*c*]хіназолінів як потенційних протизапальних агентів ;
- провести віртуальний скринінг сполук зі створеної комбінаторної бібліотеки на основі прогнозування параметрів лікоподібності, оцінки 2D подібності, докінгових досліджень, щодо основних біомішеней – ключових ланок у розвитку процесу запалення;
- розробити методологію однореакторного синтезу піроло(піридо)[1,2-*a*]триазоло(триазино)[*c*]хіназолінів та провести їх структурну модифікацію з метою посилення біологічної активності;
- довести будову та чистоту синтезованих сполук з використанням сучасних фізико-хімічних методів (елементний аналіз, ІЧ-, ¹H-, ¹³C ЯМР-, хромато-мас-, мас-спектри, рентгеноструктурний аналіз);
- за результатами віртуального скринінгу (молекулярний докінг, критерії «лікоподібності», прогнозована токсичність), відібрати ряд ключових сполук для подальших досліджень на експериментальних моделях («формалінова» та «карагенінова») запалення *in vivo*;
- провести фармакологічний скринінг синтезованих сполук з використанням методології *in vitro*, щодо здатності інгібуватиДФПГ, соевуЛОГ, 15-ЛОГ, як одного із можливих механізмів протизапальної дії;

- провести структурну модифікацію карбоксильної групи у молекулах найбільш активних за результатами первинного фармакологічного скринінгу сполук з метою покращення фармакокінетичних, фармако-технологічних характеристик та зменшення токсичності;

- за результатами скринінгу синтезованих сполук *in vivo* встановити якісну (SAR) та кількісну (QSAR) закономірність «будова-дія», розробити «фармакофорні» моделі для подальшого прогнозування протизапальної активності серед гетероциклічних систем, що досліджуються;

- провести дослідження активних сполук на гостру токсичність, а для найбільш активної сполуки провести вивчення «дозозалежності» з метою встановлення середньоефективної дози (ЕД₅₀) та терапевтичного індексу (ТІ) для експериментальних тварин;

Об'єкт дослідження. Віртуальні бібліотеки, прогнозування протизапальної активності та токсичності, молекулярні дескриптори, молекулярний докінг, закономірності зв'язку «структура-активність», реакції тандемної гетероциклізації, нуклеофільного заміщення, нейтралізації у синтезі піроло-(піридо-)[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолінів, а також продуктів структурної модифікації гетероциклів та функціоналізації карбоксильної групи у відповідних гетарилкарбонових кислот.

Предмет дослідження. 2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-, 2-(6-*R*-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)-аніліни, гідровані [1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[*c*]хіназолін-пропанові (бутанові) кислоти, піроло-(піридо-)[1,2-*a*]-[1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназоліни, як потенційні протизапальні агенти.

Методи дослідження

Для одержання сполук були використані загальноприйняті методи органічного синтезу, що до встановлення особливостей перебігу реакцій, визначення чистоти та структури синтезованих сполук використані фізико-хімічні методи, зокрема елементний аналіз, хромато-мас- та мас-спектрометрія, ІЧ-, ¹H та ¹³C ЯМР-спектроскопія, рентгеноструктурний аналіз. Докінгові дослідження здійснювали з використанням програми AutoDock 4.2, структури біомішеней

отримано з Protein Data Bank (PDB), конформери генерували у силовому полі MMFF94x методом стохастичного пошуку, розрахунок молекулярних дескрипторів здійснювався з допомогою програм HyperChem 7.5, Dragon 5.5, MOPAC2012, LogP ACDLabs, побудова математичних QSAR-моделей проводилась за GA-MLRA методикою з використанням програми QSARINS 2.2, прогнозування середньої летальної дози на основі програмних пакетів TEST і GUSAR. Для вивчення біологічної активності синтезованих сполук використовувалась методологія *in vitro* (інігібуванняДФПГ, соєвої ЛОГ та 15-ЛОГ) та *in vivo* («формаліновий» та «карагеніновий» набряки у щурів, дослідження гострої токсичності), SAR- та QSAR-аналізи, статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми Statistica 10.0 і Microsoft Excel, для побудови фармакофорних моделей використана програма у галузі хемоінформатики Molecular Operating Environment (MOE) версії 2007.09.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше розроблено та впроваджено загальну методологію спрямованого пошуку протизапальних агентів серед піроло-(піридо-)[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолінів та продуктів їх структурної модифікації. Сформовано віртуальну бібліотеку з направленою протизапальною дією шляхом поєднання у молекулі відомих фармакофорних фрагментів з доведеною активністю та проведено її аналіз з використанням методології *in silico*, що послужило критерієм для подальшого синтезу зазначених структур.

Досліджено особливості взаємодії 2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6-*R*-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)-анілінів із кетокарбоновими кислотами та показано, що в залежності від умов проведення гетероциклізації (розчинник, температура, тривалість) продуктами можуть бути частково гідровані [1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолін-пропанові (бутанові) кислоти та піроло-(піридо-)[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназоліни. Знайдені оптимальні умови синтезу були використані для препаративних методів синтезу останніх.

Запропоновано препаративні методи для невідомих 2-*R*₁-4*a*-метил-(феніл)-5,6-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4*aH*)-онів, 3-*R*₁-

5а-метил-(феніл-)-6,7-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,8(5аH)-діонів, 2-R₁-4а-метил-4а,5,6,7-тетрагідро-8H-піридо[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-8-онів, 3-R₁-5а-метил-5а,6,7,8-тетрагідро-2H,9H-піридо[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,9-діонів, 2-R₁-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5H)- та 3-R₁-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонових (пропанових) кислот, а також продуктів як функціоналізації гетероциклічного фрагменту, так і модифікації карбоксильної групи у відповідних гетарилкарбонових кислотах.

Вперше проведене всебічне дослідження синтезованих сполук з використанням комплексу фізико-хімічних методів (ІЧ-, ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопія, хромато-мас- та мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз), що дозволило встановити напрямки перебігу реакції гетероциклізації, встановити її механізм та особливості будови.

За результатами досліджень *in vivo* («формаліновий» та «карагеніновий» набряки у щурів, дослідження гострої токсичності) серед похідних піроло-(піридо-)[1,2-а][1,2,4]триазоло-(триазино-)[с]хіназолінів ідентифікована сполука лідер, проведено вивчення її токсикометричних параметрів, фармакологічної активності в діапазоні доз для подальших етапів доклінічних досліджень.

Вперше для невідомих похідних піроло-(піридо-)[1,2-а][1,2,4]триазоло-(триазино-)[с]хіназолінів проведено системне біологічне дослідження з використанням методології *in vitro* (інгібування ДФПГ, соєвої ЛОГ та 15-ЛОГ), яке дозволило виявити ряд перспективних сполук та встановити можливий механізм їх дії, як протизапальних агентів.

На основі SAR-, QSAR-аналізу скринінгових результатів сформульовано ряд положень для раціонального дизайну БАР, виявлено ймовірні фармакофори, розроблені фармакофорні моделі та визначено перспективи подальшого цілеспрямованого синтезу нових протизапальних агентів у зазначеному ряді.

Наукова новизна проведених досліджень підтверджена патентом України на винахід №118196.

Практичне значення отриманих результатів

Одержані в роботі результати є теоретичним підґрунтям для цілеспрямованого синтезу протизапальних агентів серед конденсованих аналогів хіназоліну, а отримані результати *in silico*, *in vitro*, *in vivo* досліджень, кореляційна залежність «структура-активність» та створені фармакофорні моделі є вагомими для фахівців у галузі фармацевтичної та медичної хімії.

Одержані автором результати ^1H , ^{13}C ЯМР, мас-спектрів та дані рентгеноструктурного аналізу невідомих піроло-(піридо-)[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолінів з успіхом можуть бути використані при розробці методів якісного та кількісного визначення сполук даного ряду.

Створена комбінаторна бібліотека нових піроло-(піридо-)[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолінів з властивостями інгібуванняДФПГ, соєвої ЛОГ та 15-ЛОГ, протизапальною дією. Виявлена «сполука-лідер» з високою протизапальною активністю, а саме 3-(3-метил-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-іл)пропанова кислота, яка є практично нетоксичною сполукою у порівнянні з натрію диклофенаком, перевищує його за ефективністю та терапевтичним індексом.

Результати наукових досліджень впроваджено у науково-дослідну та навчальну роботу кафедри фармації та технології органічних речовин ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара та кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська Політехніка».

Особистий внесок здобувача

Аналіз і систематизація літературних даних, синтетичні експериментальні та частково біологічні дослідження виконані особисто автором. Постановка за-

вдань, узагальнення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків обговорені з науковим керівником. В ході виконання дисертаційної роботи спільно з Навчальним медико-лабораторним центром ЗДМУ (д. мед. н., проф. Абрамов А. В.), кафедрою фармакології, фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д. б. н., доц. Тржецинський С. Д., к.фарм.н. Носуленко І.С.), лабораторією біотехнології фізіологічно активних речовин Запорізького національного університету (зав. каф., д. б. н., проф. Бражко О. А., к.б.н. Клімова О.О.) реалізовано виконання та узагальнення результатів вивчення біологічної активності та токсичності сполук. Спільно з відділом рентгенографічних досліджень та квантової хімії НТК «Інститут монокристалів» НАН України (зав. с.н.с., к.х.н. Шишкіна С.В.) та ТОВ «Укроргсинтез» (м. Київ) реалізовано виконання та узагальнення результатів фізико-хімічних методів аналізу (^1H , ^{13}C ЯМР-, хромато-мас-, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз), спільно з кафедрою фармацевтичних дисциплін Ужгородського національного університету (зав. каф., доцент, к.фарм.н. Девіняк О.Т.) проведено фармакофорне моделювання сполук з проти-запальною дією.

Результати власних експериментальних досліджень висвітлено у наукових працях, опублікованих у співавторстві. Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, разом з якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (10-11.11.2016, Тернопіль); V міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (26-28.04.2017, Запоріжжя); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації-2017» (11-12.05.2017, Запоріжжя); підсумковій науково-практичній конференції

ції, присвяченої 60-річчю ТДМУ «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (14.06.2017, Тернопіль); Всеукраїнській науко-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) (18-25.04.2018, 30.04.2018, Запоріжжя); 89-й науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (19-20.09.2019, Харків); Ювілейній XXV Українській конференції з органічної та біоорганічної хімії, присвяченої 80-річчю ІОХ НАН України та 30-річчю ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України (16-20.09.2019, Луцьк); 10th International Pharmaceutical Conference «Science and Practice 2019» (15.11.2019, Kaunas, Lithuania); IV міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (12-13.03.2020, Харків); IV Всеукраїнській науковій конференції «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ-2020» (10.04.2020, м. Дніпро).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Запорізького державного медичного університету 19 квітня 2020 року.

Публікації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових робіт, із них: 7 статей у виданнях, включених до наукометричних баз (3 статті у наукових фахових виданнях України, 4 статті у виданнях іноземних держав), 1 патент України на винахід та 10 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 281 сторінці машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, трьох розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел до кожного розділу та 7 додатків (63 стор.). Обсяг основного тексту 168 сторінок, робота проілюстрована 9 таблицями (9 стор.), 69 рисунками. Бібліографія включає 243 назв джерел літератури, в тому числі 210 іноземною мовою.

РОЗДІЛ 1

ЗАМІЩЕНІ АЗОЛО-(АЗИНО-)[1,2-*a*]ХІНАЗОЛІНИ: СИНТЕЗ,
СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Хіназолін та його конденсовані аналоги – перспективний клас органічних сполук з різноплановою біологічною активністю, який на сьогодні активно досліджується з метою створення лікарських засобів [1]. Фундаментальні аспекти хімії та фармакології хіназолінів та їх частково конденсованих аналогів узагальнені в ряді оглядів [1-19]. Дослідження, які стосуються хімії та біології конденсованих хіназолінів по ребру *b* та *c*, достатньо повно систематизовано та висвітлено в оглядах [20-23] та у деяких дисертаційних дослідженнях [19-35]. Проте, кількість оригінальних статей, щодо розробки ефективних методів синтезу та біологічної активності азоло-(азино-)[1,2-*a*]хіназолінів є досить обмеженою [20, 21, 35, 36]. Тим більш, що поєднання хіназолінової системи з азольними або азиновими циклами по ребру *a* викликає значний інтерес, як інструмент розширення профілю їх біологічної активності. Отже, у даному розділі нами представлені результати огляду, систематизації та критичного аналізу останніх досягнень у галузі органічної, медичної та фармацевтичної хімії азоло-(азино-)[1,2-*a*]хіназолінів.

1.1 Підходи до формування азоло[*a*]хіназолінів та інших конденсованих аналогів

1.1.1 Підходи до формування піроло-(індоло-)[*a*]хіназолінів. Анелювання до хіназолінової системи по ребру *a* пірольного циклу частково досліджено і описано у оглядах [20, 36]. Так, в оглядах та ряді літературних джерел приділено достатньо уваги формуванню піроло[1,2-*a*]хіназолінів у реакціях гетероциклізації функціональних похідних антранілової кислоти (естери, аміди, нітрили, гідразиди та ацилгідразиди) з заміщеними кетокарбоновими ки-

слотами [36-39], 3-оксо-4-галогенбутанонітрилами [36, 40], 2-*R*-алкіновими кислотами [36, 41-43], бутиролактоном та бурштиновим ангідридом [36], заміщеними 2-етоксипіролінами та солями оксазолію [36], заміщеними малононітрилами [36, 44], 3-бромпроп-1-еном [36, 45], 2-(2-гетарил)-3-оксо-4-хлоробутаннітрилами [46-48].

Крім того, показано [36], що заміщені хіназоліній *N*-метаніліди (**1.1**) досить легко вступають в реакції 1,3-диполярного приєднання з різноманітними диполярофілами (диметил малеат, малеїніміди, акрилонітрил тощо) з утворенням заміщених піроло[1,2-*a*]хіназолінів (**1.2**, **1.3**). Винятком є взаємодія 1-(2-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідрохіназолін-1-іл-1-іум)-2-оксо-2-фенілетан-1-ілідів (**1.1**) з метил пропіолатом або диметил бут-2-ендіоатом, які в результаті реакції 1,3-диполярного приєднання зазнають розкриття піримідинового циклу та утворюють відповідні метил 5-*R*₂-1-(2-(*R*-карбомойл)феніл)-4-*R*₇-1*H*-пірол-3-карбоксилати (**1.4**, рис. 1.1).

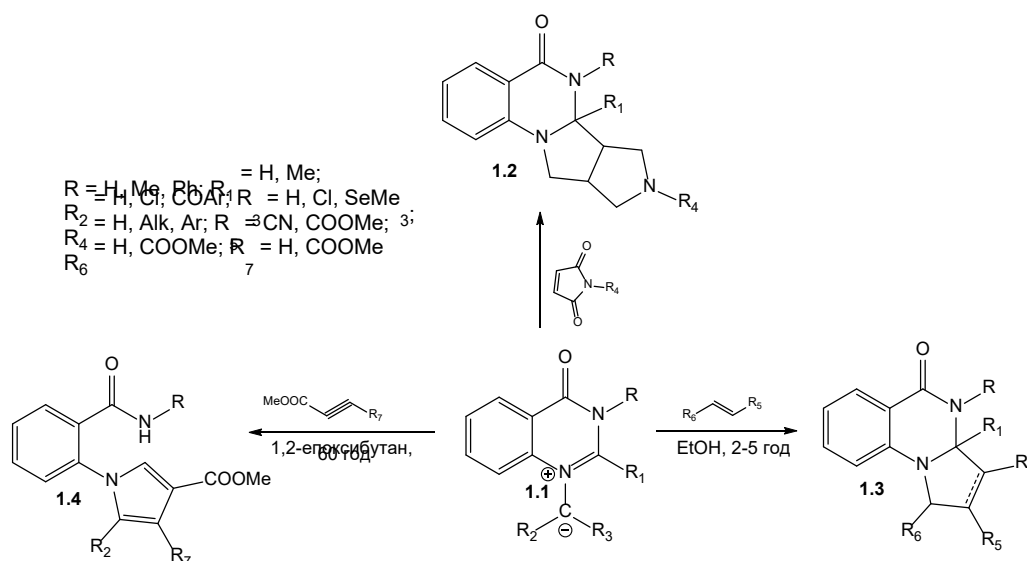


Рис. 1.1. Особливості перебігу реакції 1,3-диполярного приєднання хіназоліній *N*-метанілідів з різноманітними диполярофілами

Іншим загальним підходом до синтезу піроло[1,2-*a*]хіназолінів (**1.6**), який обговорений в огляді [36], є гетероциклізація *N*-арилпіролів (**1.5**) з використанням різноманітних каталізаторів з одночасним або подальшим відновленням проміжних інтермедіатів (рис. 1.2).

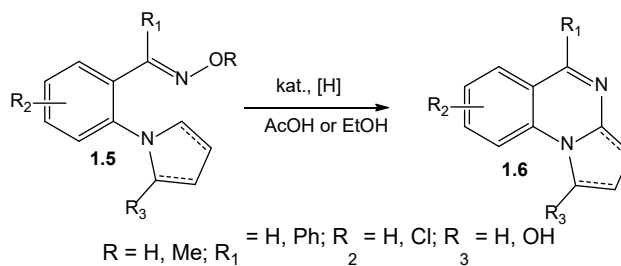


Рис. 1.2. Синтез піроло[1,2-*a*]хіназолінів на основі *N*-арилпіролів

Проте, зазначений огляд є не повним, авторами не достатньо приділено уваги формуванню поліконденсованих гетероциклічних систем з використанням інших субстратів, а саме заміщених 2-нітробензойних кислот. Так, E.Wang зі співавторами [49] опублікована робота по синтезу похідних піроло[1,2-*a*]хіназолінів (**1.8**, **1.9**), в якій в якості вихідних сполук використано заміщені 2-нітробензаміди (**1.7**) та широкий перелік карбонільвмісних реагентів, а в якості відновного реагенту був обраний олова (II) хлорид (рис. 1.3).

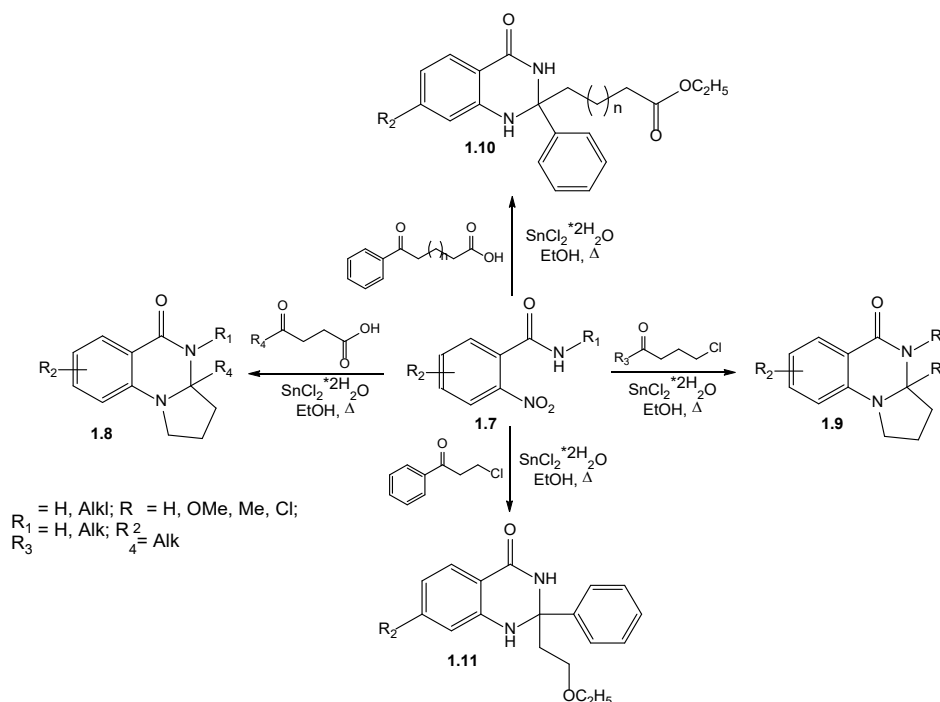


Рис. 1.3. Особливості взаємодії продуктів *in situ* відновлення заміщених 2-нітробензамідів з карбонільвмісними реагентами.

Додатково, в рамках даної роботи показано, що проведення реакції заміщених 2-нітробензамідів (**1.7**) з 3-хлоро-1-фенілпропан-1-оном в середовищі

етанолу веде, як до формування піримідинового фрагменту так і заміщення хлору на етоксильну групу (1.11). Утворення додаткового циклічного фрагменту очікувано не відбувається внаслідок ускладнень у формуванні напруженого чотиричленного циклу. Взаємодія заміщених 2-нітробензамідів (1.7) з 5-оксо-5-фенілпентановою кислотою у присутності олова дихлориду веде до утворення заміщених етил 4-(4-оксо-2-феніл-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-2-іл)бутаноатів (1.10). В даному випадку формування хіназолінової системи відбувається одночасно з естерифікацією карбоксильної групи і подальша гетероциклізація також є ускладненою. Подібно відбувається реакція вихідних сполук з 6-оксо-6-фенілгексановою, 7-оксо-7-фенілгептановою та 8-оксо-8-фенілоктановою кислотами (рис. 1.3). Крім того, у роботі запропонований механізм, в рамках якого обговорюється роль катіонів олова як фактору додаткової поляризації карбонільного фрагменту, що каталізує процес конденсації.

Можливість формування піроло[1,2-*a*]хіназолінів (1.13, 1.14) на основі заміщених 2-нітробензамідів (1.7) та карбонільних сполук була описана в статті Хуан Zhao та Да-Чинг Ши [50]. Зазначене перетворення відбувалось при взаємодії названих вище вихідних сполук у тетрагідрофурані у присутності хлориду титану та металічного цинку (рис. 1.4). Незважаючи на те, що авторами не виділялись проміжні продукти реакції, в рамках статті обговорена їх будова.

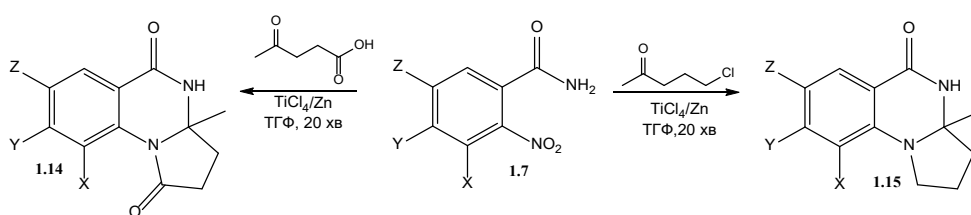


Рис. 1.4. Синтез піроло[1,2-*a*]хіназолінів на основі заміщених 2-нітробензамідів

Показано, що на першому етапі тандемного перетворення відбувається відновлення нітро-групи під дією елементного титану, що утворився в результаті взаємодії титану(IV) хлориду з цинком. В подальшому послідовно відбуваються реакції нуклефільного приєднання з подальшим відщепленням, нукле-

офільного приєднання та нуклеофільного заміщення. Також, методом рентгено-структурного дослідження, авторами встановлені особливості молекулярної будови одержаних трициклічних похідних.

Ще однією роботою, що присвячена синтезу конденсованих похідних хіназоліну на основі реакції 2-нітробензаміду з карбонільвмісними реагентами у присутності відновників є публікація Vunse R.A. зі співавторами [51]. В рамках даної роботи показано, що взаємодія 2-нітробензаміду (1.7) з 2-хлоропентаноном-2, метил левулінатом, метил 3-бензоїлпропіонатом у присутності елементного Феруму дозволяє одержати заміщені піроло[1,2-*a*]хіназоліни (1.16, 1.17), а використання в якості карбонільвмісного реагенту метил 2-формілбензоату дозволяє одержати 6,6*a*-дигідроізоіндоло[2,1-*a*]хіназолін-5,11-діони (1.18, рис. 1.5).

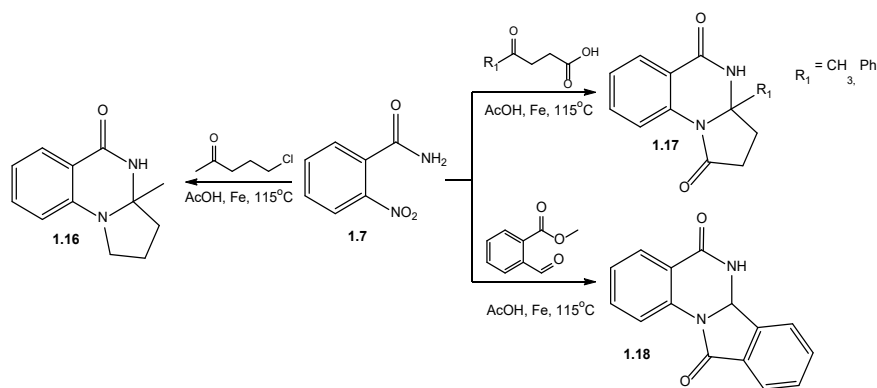


Рис. 1.5. Особливості взаємодії 2-нітробензаміду з 2-хлоропентаноном-2, 4-*R*-4-оксобутвнвою кислотою та метил 2-формілбензоатом

Kazemi S.S. зі співавторами [52] розробив метод синтезу оригінальних піроло[1,2-*a*]хіназолінів (1.20), що містять фармакофорні морфоліновий та піперидиновий фрагменти (рис. 1.6). Синтез зазначених речовин було здійснено трикомпонентною конденсацією 4-*R*-2-хлорохіназолінів (1.19) з пропаргіловим спиртом та морфоліном або піперидином. Зазначена конденсація перебігає в присутності каталітичної системи, яка включає біс(трифенілфосфін)паладій(II) дихлорид, Купруму(I) йодид та триетиламін. Згідно запропонованого авторами механізму, представлений однореакторний метод синтезу включає стадії Pd/Cu-каталізуємого коуплінгу за типом реакції Соногашири з подальшим по стадій-

ним перетворенням аддукту на алленовий інтермедіат, альдегід та імінієвий іон, який зазнає внутрішньомолекулярної циклізації та подальшої ароматизації.

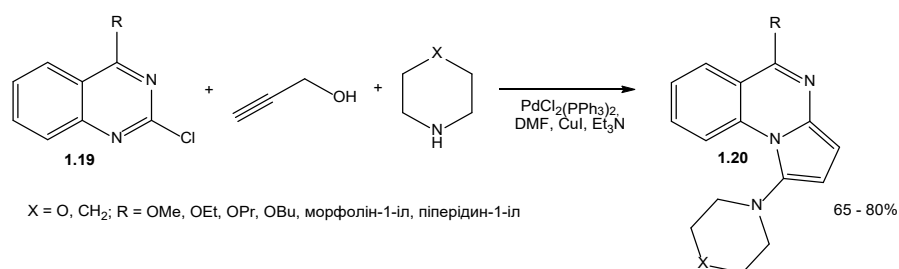


Рис. 1.6. Методи синтезу оригінальних 5-R-1-цикліпіроло[1,2-а]хіназолінів

М. Alajarin зі співавторами [53] описали унікальну реакцію внутрішньомолекулярного [3+2]-циклоприєднання азидо-кетенімінів, що веде до утворення індохіназолінових систем. В якості вихідних сполук авторами використані заміщені 1-азидо-2-(азидометил)бензени (**1.21**), які під дією трифенілфосфіну перетворювались на азидотрифенілімінофосфорани (**1.22**). Названі Фосфор-вмісні речовини (**1.22**) при реакції з кетенами утворювали азидокетеніміни (**1.23**), які при нагріванні зазнавали внутрішньомолекулярної циклізації у сполуки в молекулі яких присутня індохіназолінова поліциклічна система (**1.24**, рис. 1.7). Необхідно зазначити, що в більшості випадків формувались саме похідні індоло[1,2-*a*]хіназолінової системи. Утворення заміщеного індоло[2,1-*b*]хіназоліну, як єдиного продукту або у суміші з [1,2-*a*]-похідними спостерігалось тільки в тих випадках коли вихідний азидокетенімін містив метильну групу в положенні 6 2-азидометилімарильного залишку. Також в рамках даної роботи запропоновано ймовірний механізм зазначеного перетворення. На думку авторів ключовими інтермедіатами даної реакції є 3-арил[1,2,3]триазоло[5,1-*b*]хіназоліни, які зазнають відщеплення молекулярного азоту. Зазначений процес веде до утворення бірадикалу, рекомбінація та подальша циклізація якого веде до утворення індохіназолінових систем.

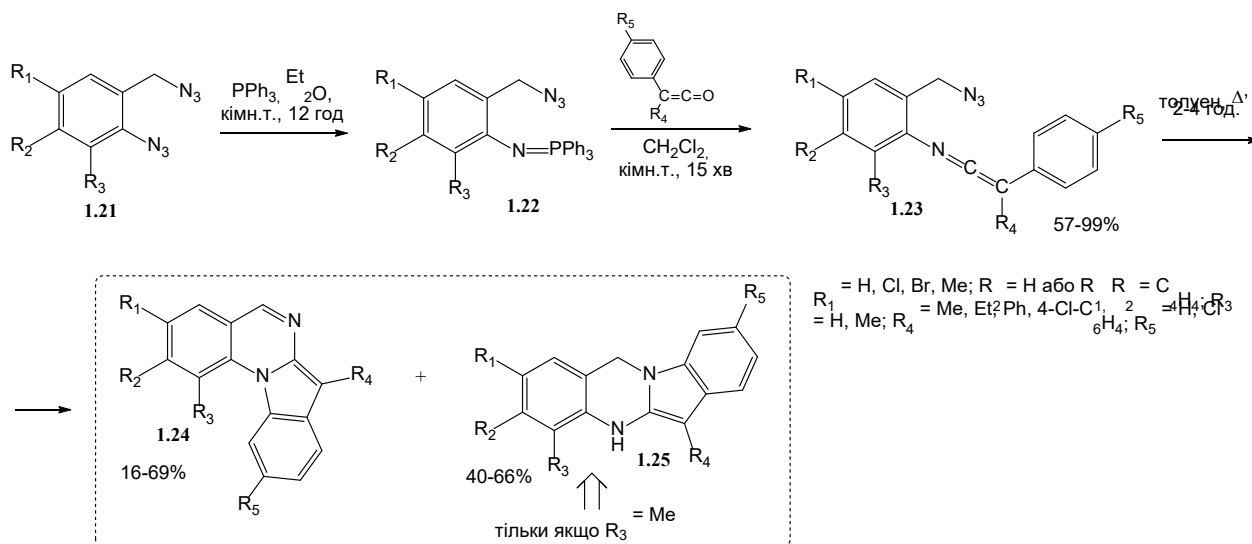


Рис. 1.7. Синтез індолохіназолінових систем внутрішньомолекулярним [3+2]-циклопрієднання азидо-кетенімінів

О. Voskoboynik зі співавторами [54] описали синтез поліконденсованих похідних (1.27), що містять ізоіндоло[1,2-*a*]хіназоліновий фрагмент на основі заміщених 3-(2-амінофеніл)-6- R_1 -1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (1.26, рис. 1.8). Показано, що кип'ятіння названих вище сполук з 2-формілбензойною та опіановою кислотами в оцтовій кислоті веде до утворення заміщених ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів (1.27). Додатково авторами ідентифіковано проміжну сполуку, представленої тандемної гетероциклізації, а саме 2-(2-оксо-3-феніл-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бензойну кислоту (1.28). Остання при кип'ятінні у оцтовій кислоті циклізується до цільових продуктів 1.27.

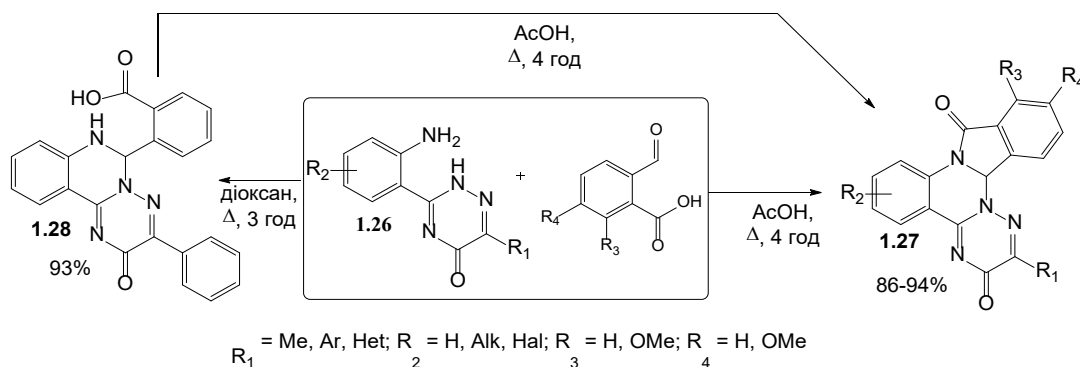


Рис. 1.8. Особливості протікання тандемної циклоконденсації 3-(2-амінофеніл)-6- R_1 -1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів

Досить перспективний напрям синтезу заміщених піроло[1,2-*a*]- та ізоіндоло[1,2-*a*]хіназолінів та їх аналогів розроблено групою угорських науковців [55]. Показано, що 4-*R*-4-оксобутанові кислоти в реакціях тандемної гетероциклізації з *цис*-(*транс*)-2-аміноциклогексан-, 2-аміно-4-циклогексен-1-карбамідами, 2-амінонорборнан-, 2-амінонорборнен-1-карбамідами формують частково гідровані або гідровані піроло[1,2-*a*]хіназолінони та похідні (**1.29**, рис. 1.9). Тоді як, реакція 2-форміл- або 2-ароїл-бензойних кислот з амінокарбоксамідами приводить до утворення ізоіндоло[1,2-*a*]хіназолінонів (**1.30**). Автори відмічають, що у більшості випадків продукти реакції зберігали конфігурації вихідних сполук. Будова сполук, включаючи анельований арильний фрагмент, встановлювали за допомогою ЯМР-спектроскопії.

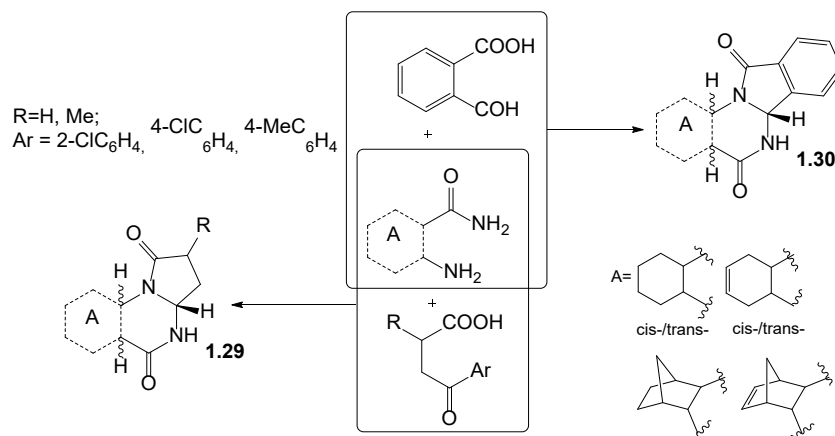


Рис. 1.9. Тандемна гетероциклізація 4-*R*-4-оксобутанових та 2-форміл- або 2-ароїл-бензойних кислот з амідами циклічних карбонових кислот

Крім того, для формування піроло[1,2-*a*]хіназолінів в якості вихідних сполук можуть бути використані інші заміщені антранілової кислоти [36], а також 2-амінобензофенони [56].

1.1.2 Методи синтезу заміщених діазоло[*a*]хіназолінів. Методи синтезу зазначеного гетероциклу достатньо досліджені, що насамперед пов'язано, з доступністю вихідних сполук (2-гідразинобензойна кислота, заміщені 3(5)-амінопіразоли, 2-аміноімідазоли) та легкістю протікання реакцій гетероциклізації. N. Peet [57] у своїй роботі описав синтез 5-оксо-4,5-

дигідропіразоло[1,5-*a*]хіназолін-3-карбонітрилу (**1.32**) конденсацією 2-гідразинобензойної кислоти (**1.31**) з 2-(етоксиметил)енонітрилом (рис. 1.10). Автор зазначив, що назване перетворення перебігає, як «доміно-реакція» та включає стадії нуклеофільного заміщення етоксильної групи (інтермедіат А), формування піразольного циклу внаслідок приєднання по нітрильному фрагменту (Б) і ацилювання піримідинового фрагменту взаємодією карбоксильної та аміно-групи.

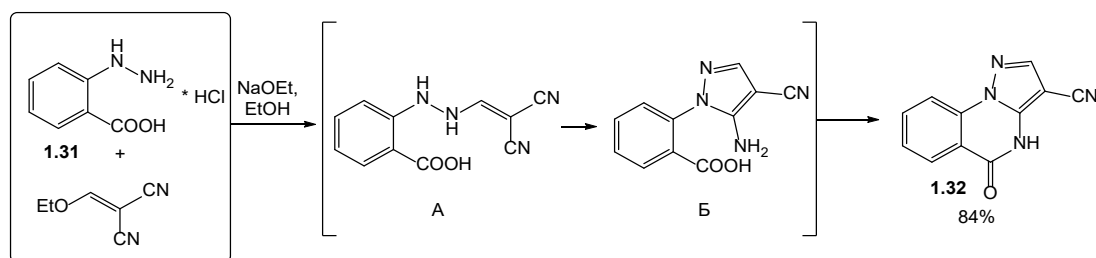


Рис. 1.10. Метод формування піразоло[1,5-*a*]хіназолінів

Cody J. Wenthur та співавтори [58] в рамках свого дослідження синтезували широкий ряд 2,4,8-тризаміщених піразоло[1,5-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів (рис. 1.11).

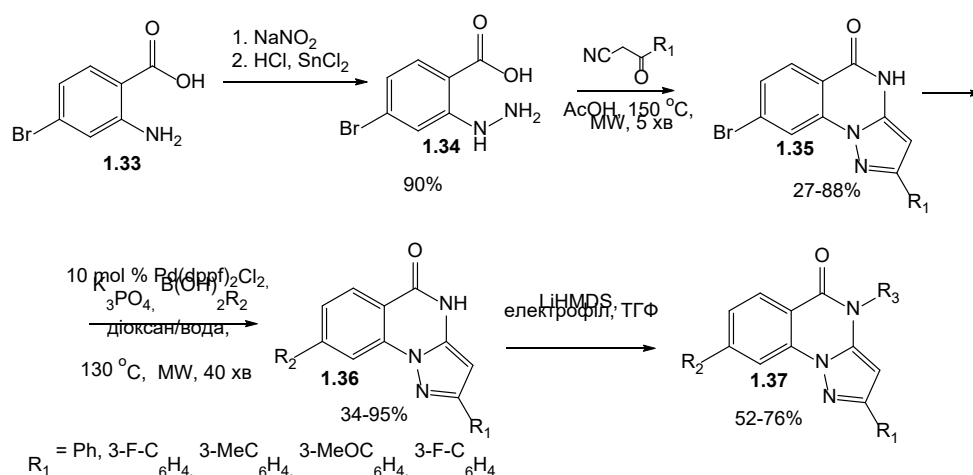


Рис. 1.11. Синтез та структурна модифікація піразоло[1,5-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів

Для формування цільових сполук було здійснено серію перетворень, яка включала діазотування 4-бромантранілової кислоти (**1.33**), відновлення діазонієвої солі, що утворилась, конденсація гідразинопхідного (**1.34**) з 3-оксо-3-

арилпропанонітрилами, арилування трициклічного похідного (**1.35**) в умовах реакції Судзукі та алкілування атому Нітрогену положення 4 (**1.36**). Вихід цільових піразоло[1,5-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів (**1.36**) в умовах реакції тандемної гетероциклізації є задовільним (27-88%).

Подібний підхід був також використаний F. Orvieto зі співавторами [59] для синтезу піразоло[1,5-*a*]хіназолінів (**1.39**, рис. 1.12). Крім того, зазначеною групою науковців одержана серія 5-оксо-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]хіназолін-2(3)-карбоксамідів (**1.42**, **1.45**). Формування естерів відповідних кислот (**1.40**, **1.43**) проводилось взаємодією гідрохлориду 2-гідразинобензойної кислоти (**1.38**) з етил-2-ціано-3-етоксиакрилатом або натрій 1-ціано-3-етокси-3-оксопроп-1-ен-2-олатом. При цьому синтезовані естери (**1.40**, **1.43**) гідролізом перетворені у відповідні карбонові кислоти (**1.41**, **1.44**). Синтез цільових амідів (**1.42**, **1.45**) проведено взаємодією активованих *O*-ацилізоуреїдних інтермедіатів, отриманих *in situ* з кислот (**1.41**, **1.44**) та *N,N'*-дициклогексилкарбодіміду (ДСС), з первинними та вторинними амінами.

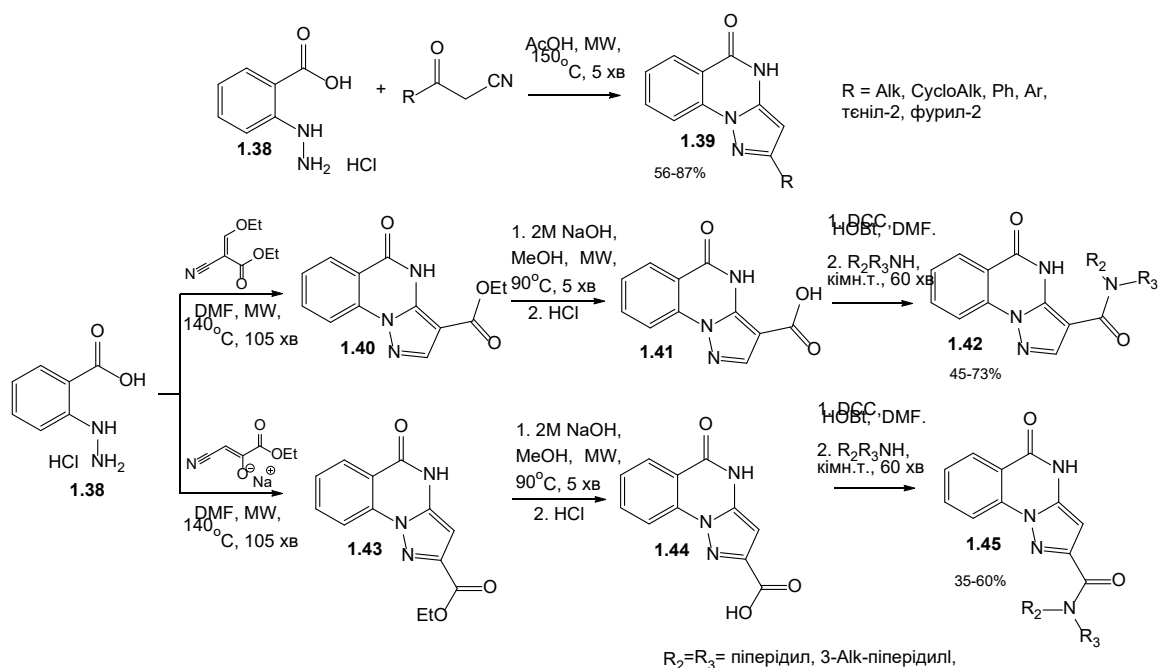


Рис. 1.12. Підходи до синтезу етил 5-оксо-4,5-дигідропіразоло[1,5-*a*]хіназолін-2(3)-карбоксилатів та їх функціональна модифікація

Оригінальний метод синтезу сполук, що містять конденсовані хіназоліновий та піразольний цикли був розроблений Kovacs та співавторами [60]. В якості вихідних сполук були використані заміщені 2-гідразинобензойні кислоти та їх метилові естери (**1.46**, рис. 1.13). Показано, що кип'ятіння зазначених сполук з кетонітрилами аліциклічної або гетероциклічної природи веде до утворення поліциклічних похідних **1.47**. Авторами запропоновано ймовірний механізм зазначеної тандемної конденсації, що включає утворення гідразону (**A**), нуклеофільне приєднання по нітрильному фрагменту (**B**) та формування піримідинового циклу за рахунок взаємодії аміно-групи з карбоксильним або метоксикарбонільним залишком **B**). При цьому утворюються цільові піразоло[1,5-а]хіназолін-5-они (**1.47**) з досить низькими виходами (3-55%). Для окремих представників, які мали задовільні виходи, автори провели реакцію відновлення лактамного фрагменту, що надало змогу сформувати досить перспективні 6,7-дигідро-циклоалкіл-(тієно-)[3',4',3,4]піразоло[1,5-а]хіназоліни (**1.48**) з виходом 25-87%.

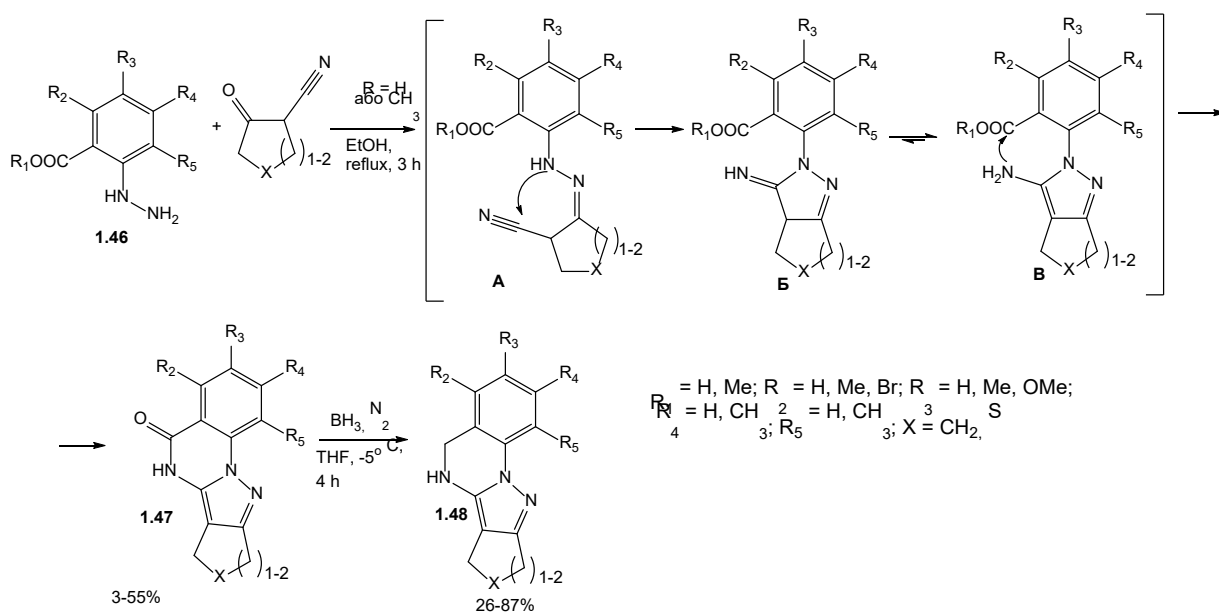


Рис. 1.13. Заміщені 2-гідразинобензойні кислоти та їх метилові естери у синтезі поліциклічних піразоло[1,5-а]хіназолінів

G. Лірнова та інші [61] в рамках свого дослідження, присвяченого синтезу флуоровмісних конденсованих гетероциклічних систем, описано можливість

формування піразоло[1,5-*a*]хіназолінової системи (**1.51**, **1.53**, **1.55**) на основі 2,3,4,5-тетрафлуорбензоїлхлориду (**1.49**) та 3- R^1 -5-амінопіразолів. Показано, що взаємодія вищезазначених вихідних сполук у хлористому метилені при кімнатній температурі упродовж 24 год приводить до відповідних продуктів ацилювання **1.50**, **1.52** та **1.54**, які під дією сильної органічної основи (1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену) зазнають внутрішньомолекулярної циклізації (рис. 1.14). Продуктами зазначених реакцій є відповідні флуоровмісні заміщені піразоло[1,5-*a*]хіназоліни з виходом 76-85%.

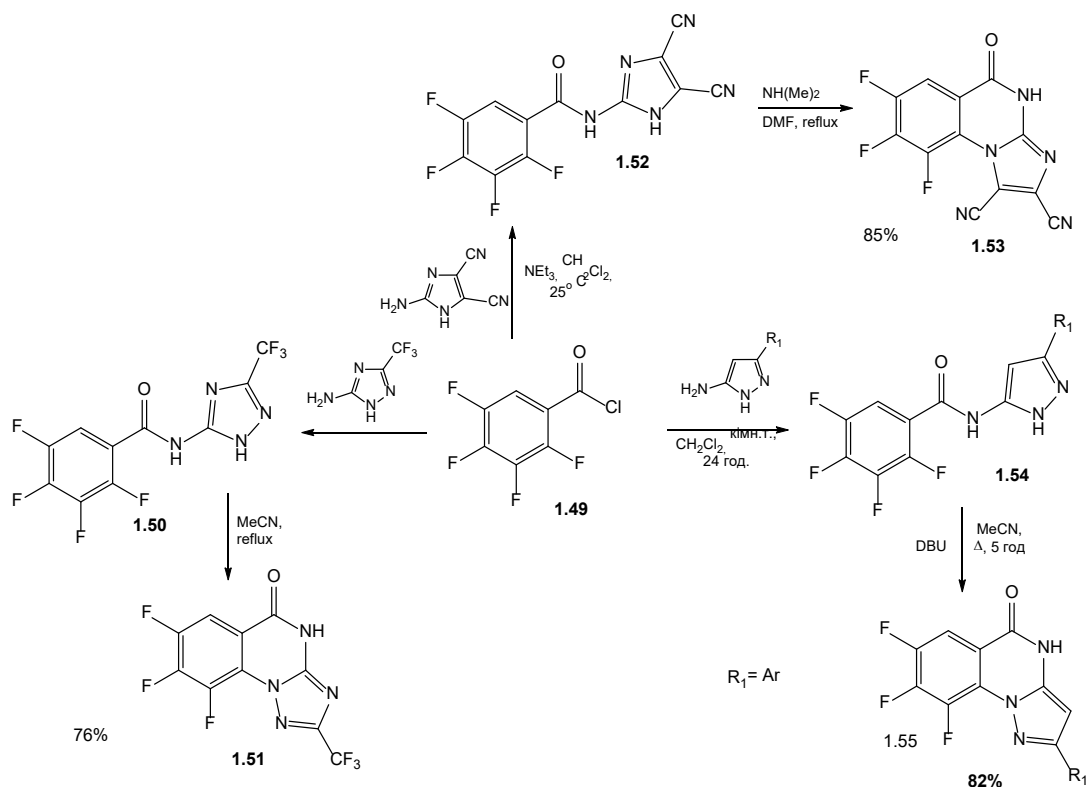


Рис. 1.14. Формування піразоло[1,5-*a*]хіназолінової системи на основі 2,3,4,5-тетрафлуорбензоїлхлориду

Синтез піразоло[1,5-*a*]хіназолінів з використанням мікрохвильового методу активації був розроблений К. Shekargaо та співавторів [62]. В якості вихідних сполук авторами використано ряд β -бромвініл(арил)карбальдегідів (**1.56**) та 5- R -3-амінопіразолів (рис. 1.15). Авторами показано, що повна конвертація названих реагентів у конденсовані похідні хіназоліну (**1.57**) відбувається в присутності каталітичної системи палладію(II) ацетат/трифенілфосфін та калію кар-

бонату протягом 15 хв. Виходи продуктів реакції варіювались від 69% до 76%, що разом з швидким перебігом процесу конденсації робить представлену реакцію цінним препаративним методом.

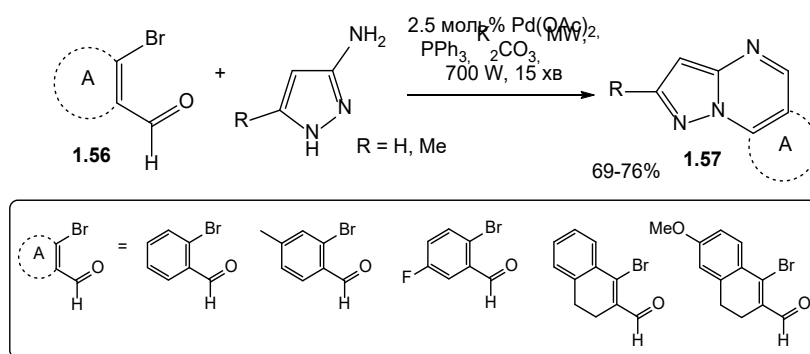


Рис. 1.15. Мікрохвильовий синтез піразоло[1,5-*a*]хіназолінів

G. Guerrini зі співавторами в рамках свого дослідження, що присвячено пошуку сполук з анксиолітичною та антигіперестезичною дією, представила альтернативні методи синтезу ряду похідних піразолохіназоліну (**1.61**, рис. 1.16) [63].

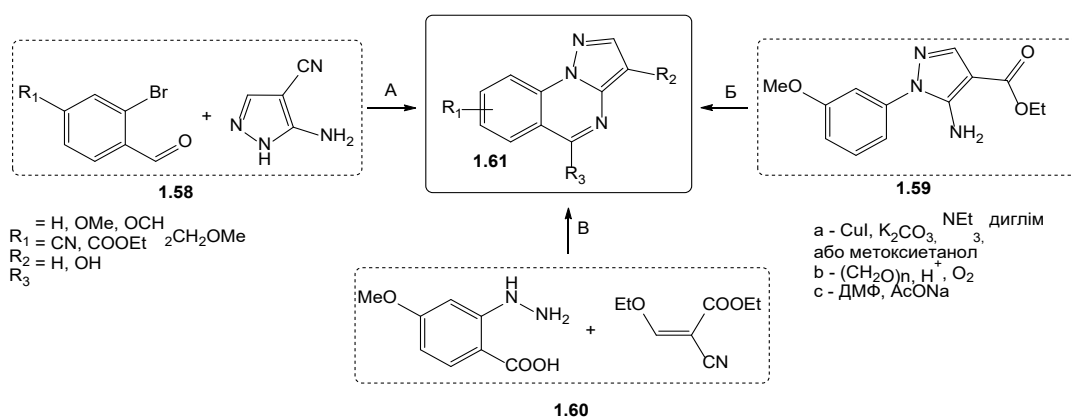


Рис. 1.16. Альтернативні підходи до синтезу піразоло[1,5-*a*]хіназолінів

Показано, що зазначені речовини можуть бути одержані конденсацією заміщених 2-бромобензальдегідів (**1.58**) з 5-аміно-1*H*-піразол-4-карбонітрилом у присутності купруму йодиду та основи (метод А), взаємодією етил 5-аміно-1-(3-метоксифеніл)-1*H*-піразол-4-карбоксилату (**1.59**) з параформом з подальшим окисненням киснем повітря (метод Б) та реакцією 2-гідризино-4-метоксибензойної кислоти (**1.60**) з етил (*Z*)-2-ціано-3-етоксиакрилатом (метод

В). Авторами встановлено переваги та недоліки кожного з випробуваних методів. Так, метод А передбачав використання доступних вихідних речовин, однак характеризувався вкрай низькими виходами (11-25%) навіть при проведенні реакції в таких високо киплячих розчинниках як диглім та 2-метоксиетанол. До того ж, проведення реакції у 2-метоксиетанолі супроводжувалось реакцією переестерифікації. У випадку методу Б реакція перебігала не регіоселективно, що вело до утворення домішки 8-метоксиізомеру. Автори зазначають, що складність видалення зазначеної вище домішки, як і залишків вихідних сполук становить перешкоду у застосуванні методу Б для синтезу цільових сполук. Синтез цільових сполук за методом В не мав суттєвих недоліків (вихід 75-80%).

Досить подібний та зручний підхід до синтезу піразоло[1,5-*a*]- (**1.63**) та [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]- (**1.64**) хіназолін-5(4*H*)-онів розроблений Zhang X. з співавторами [64]. В тандемній реакції гетероциклізації в якості вихідних сполук були використані заміщені 2-бромбензоати (**1.62**), 1*H*-піразол-5-аміни або 1*H*-1,2,4-триазол-5-амін (рис. 1.17). Реакція, за ствердженням авторів, легко перебігає у воді при наявності каталізатору (купрум(I) йодид) та основи (цезію карбонат) в інертному середовищі (азот) з задовільними виходами (42-75%) цільових продуктів. Перетворення у розроблених авторами умовах є регіоселективним, процедура – проста та характеризується відтворюваністю, вихідні сполуки – комерційно доступні.

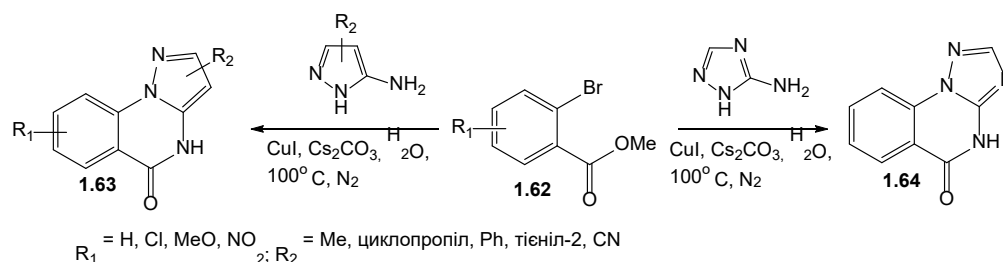


Рис. 1.17. Синтез піразоло[1,5-*a*]- та [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів

Науковій групі у складі Lin Gao та інших [65] здійснено синтез ряду піразоло[1,2-*a*]хіназолінів (**1.63**) конденсацією заміщених 2-бромобензальдегідів (**1.62a**), 2-бromoацетофенонів (**1.62b**) або 2-бромобензофенону (**1.62c**) з заміще-

ними 3-амінопіразолами у присутності Купрум(I) йодиду (рис. 1.18). Авторами підібрані оптимальні умови синтезу та запропоновано механізм зазначеного перетворення, який включає утворення азометинового інтермедіату та подальшу його циклізацію за участю катіону Купруму.

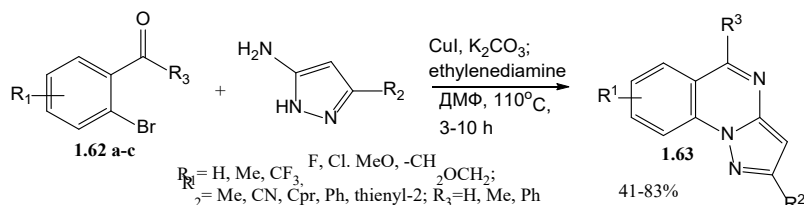


Рис. 1.18. Синтез заміщених 2-R₃-5-R₂-піразоло[1,5-*a*]хіназолінів

Е. А. Ragab зі співавторами запропонували метод одержання частково гідрованих похідних піразоло[1,5-*a*]хіназоліну [66]. Показано, що 2-(ціанометил)-8-R-8-R-диметил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]хіназолін-3-карбонітрили (**1.65**) можуть бути одержані взаємодією 2-((диметиламіно)метилен)-5-R-5-R-циклогексан-1,3-діону (**1.64**) з 5-аміно-3-(ізоціанометил)-1*H*-піразол-4-карбонітрилом (рис. 1.19). За думкою авторів зазначена тандемна конденсація перебігає через стадії нуклеофільного заміщення диетиламінового залишку, циклізації за механізмом нуклеофільного приєднання та подальшого відщеплення води. В подальшому авторами запропоновано напрямки структурної модифікації сполук **1.65**, які засновані на взаємодії метиленактивного фрагменту з різноманітними електрофілами (альдегіди, солі діазонію, арилізотіоціанати тощо) з наступним нарощуванням гетероциклів.

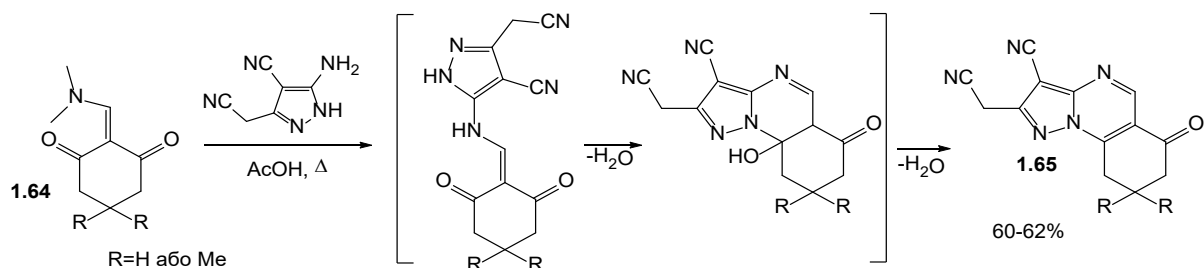


Рис. 1.19. Синтез 2-(ціанометил)-8-R-8-R-диметил-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]хіназолін-3-карбонітрилів

В рамках дослідження, що було присвячене пошуку нових протиракових агентів А. Hassan та співавтори [67] описали метод формування тетрагідропіразоло[1,5-*a*]хіназолінів (**1.66**) взаємодією 2-((диметиламіно)метилден)-5,5-диметилциклогексан-1,3-діону (**1.64**) з 5-аміно-3-(ариламіно)-1*H*-піразол-4-карбоксамідом. Авторами також запропоновано ймовірний механізм зазначеної тандемної [3+3]-циклоконденсації, який включає стадії нуклеофільної атаки аміногрупи по атому Карбону енамінового залишку та подальшу циклізацію за механізмом нуклеофільного приєднання.

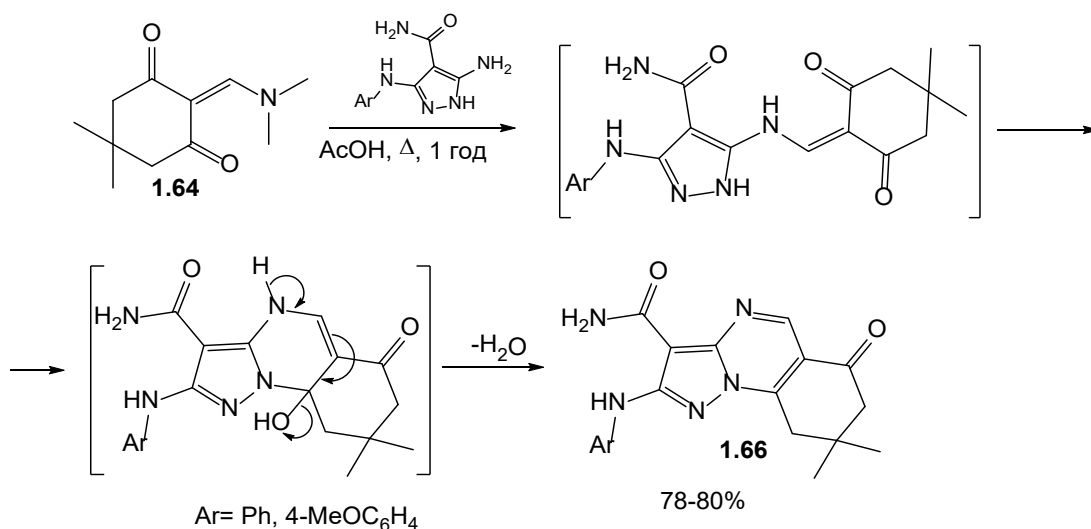


Рис. 1.20. Тандемна [3+3]-циклоконденсація як метод метод формування 8,8-диметил-2-(ариламіно)-6-оксо-6,7,8,9-тетрагідропіразоло[1,5-*a*]хіназолін-3-карбоксилатів

N.R. Kumar зі співавторами [68] в рамках роботи, що була присвячена пошуку нових протимікробних агентів одержано ряд поліконденсованих гетероциклічних сполук, структура яких включає піразоло[1,5-*a*]хіназоліновий фрагмент (**1.70-1.72**, рис. 1.21).

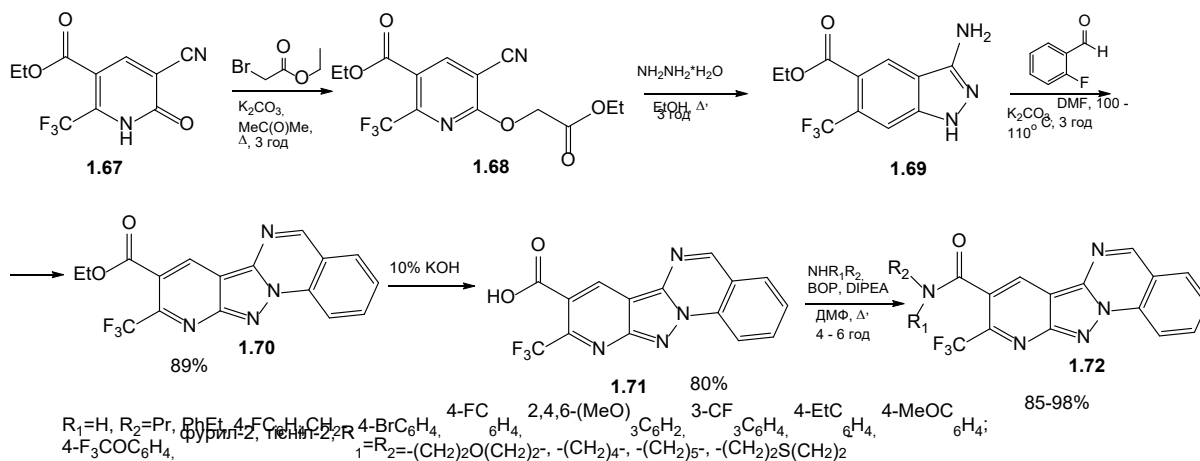


Рис. 1.21. Підходи до синтезу 9-(трифлуорометил)піrido[2',3':3,4]піразоло[1,5-*a*]хіназолін-8-карбонової кислоти та її амідів

Сполуки (**1.70**) одержані конденсацією етил 3-аміно-6-(трифлуорометил)-1*H*-індазол-5-карбоксилату (**1.69**) з 2-флуорбензальдегідом. Синтез вихідної речовини (**1.69**) здійснювався реакцією етил 5-ціано-6-оксо-2-(трифлуорометил)-1,6-дигідропіридин-3-карбоксилату (**1.67**) з етиловим естером бромцтової кислоти з наступним кип'ятінням продукту *O*-алкілування (**1.68**) з гідразину гідратом. В подальшому авторами описані можливості структурної модифікації сполуки **1.70**, а саме класичні підходи до синтезу кислоти (**1.71**) та амідів (**1.72**). При цьому синтезовані сполуки одержані з високими виходами (80-98%) і метод можна позиціонувати як препаративний.

Вкрай оригінальний метод формування тетрациклічних похідних, що містять конденсовані тетрагідропіридопіразольний та частково або повністю гідрований хіназоліновий цикли був описаний S.R. Kanth та співробітниками [69]. Для синтезу цільових сполук авторами застосовано трикомпонентну конденсацію Греко з використанням Феруму(III) хлориду як каталізатору. В якості вихідних речовин виступали 6-феніл-4-(трифлуорометил)-1*H*-піразоло-[3,4-*b*]піридин-3-амін (**1.73**), заміщений циклогексен або циклогексадієн-1,3 та бензальдегід або формальдегід (рис. 1.22).

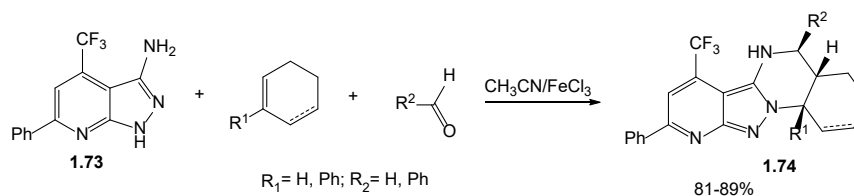


Рис. 1.22. Трикомпонентна конденсація Греко у синтезі заміщених піридо[2',3':3,4]піразоло[1,5-а]хіназолінів

Показано, що конденсація зазначених вище реагентів у ацетонітрилі у присутності Феруму(III) хлориду веде до формування похідних піридо[2',3':3,4]піразоло[1,5-а]хіназоліну (**1.74**). Авторами запропоновано імовірний механізм зазначеного перетворення, який включає утворення основ Шиффа, утворення комплексу з катіоном Феруму, що додатково поляризує зв'язок C=N та сприяє перебігу реакції *аза*-Дільса-Альдера.

В роботі Shuai Fang та співавторів [70] показано формування комбінаторних бібліотек заміщених імідазо[1,2-а]- та бензо[4,5]імідазо[1,2-а]хіназолінів (**1.76**, рис. 1.23). Авторами встановлено оптимальні умови перебігу тандемної конденсації 2-аміно(бензо)імідазолів (**1.75**) з рядом 2-заміщених ароматичних альдегідів або кетонів. Варіювання природи розчинника та основи показало, що в більшості випадків, найбільш високі виходи цільових сполук (56-96%) були виділені при нагріванні суміші зазначених вихідних речовин при 135° С у середовищі ДМФА у присутності калію карбонату. В той самий час, в окремих випадках, доцільним є використання Cs₂CO₃. В рамках роботи запропоновано механізм тандемної циклізації, який включає утворення проміжного азометину з наступним перебігом реакції нуклеофільного заміщення в ароматичному циклі. Також, показано, що одержані речовини здатні до флуоресценції.

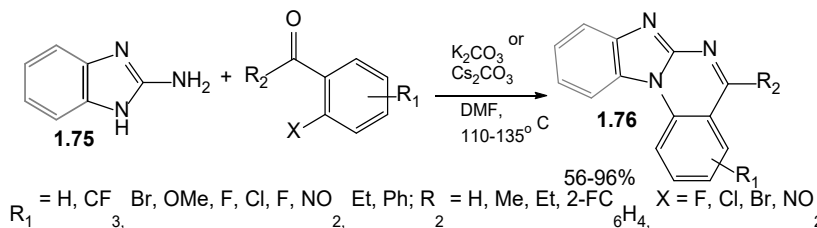


Рис. 1.23. Синтез заміщених імідазо[1,2-а]- та бензо[4,5]імідазо[1,2-а]хіназолінів

1.1.3 Методи синтезу заміщених триазоло[*a*]хіназолінів. Стратегія пошуку БАР серед заміщених триазоло[4,3-*a*]хіназолінів заснована на «класичному» методі синтезу, а саме у взаємодії відповідних 2-гідразінохіназолін-4-онів з карбонільними сполуками або карбоновими кислотами та забезпечує можливість одержання цільових сполук з максимальним різноманіттям замісників у триазольному циклу. Так, коротке повідомлення, щодо формування 3- R_2 -бензо[4,5]імідазо[1,2-*c*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолінів (**1.80**), засноване на даних підходах опубліковано групою іранських науковців [71]. Автори застосували реакцію гетероциклізації заміщених 6-гідразінобензо[4,5]імідазо[1,2-*c*]хіназолінів (**1.79**) з триетилортоформіатами (рис. 1.24). При цьому, цільові сполуки **1.80** утворюються з високими виходами (70-81%) і метод має препаративне значення.

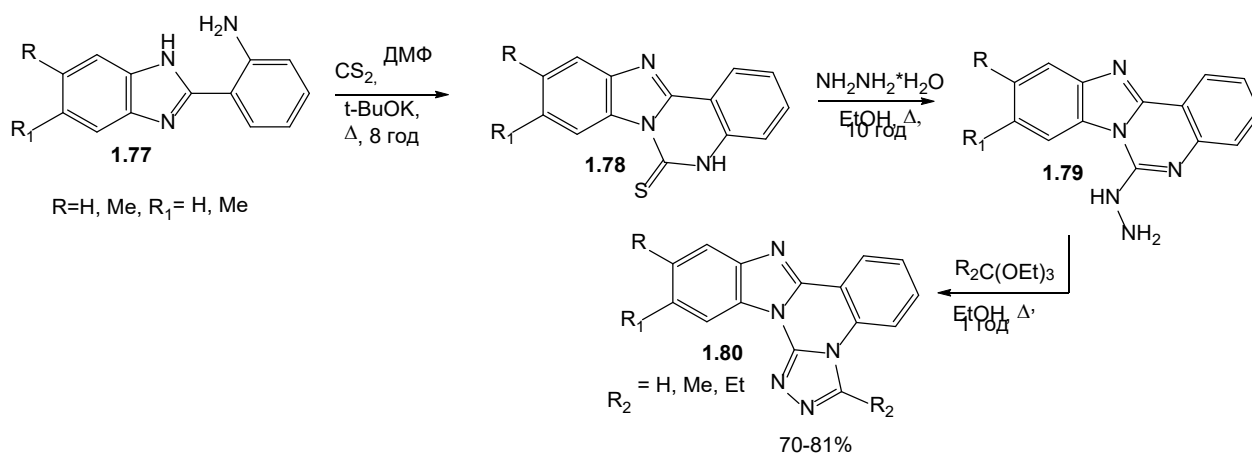


Рис. 1.24. Метод формування 3- R_2 -бензо[4,5]імідазо[1,2-*c*][1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолінів

Цілий цикл наукових робіт був опублікований Alagarsamy V. зі співавторами [72-77]. Авторами також використаний класичний підхід до синтезу 1- R_1 -4- R -[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів (**1.85**, рис. 1.25).

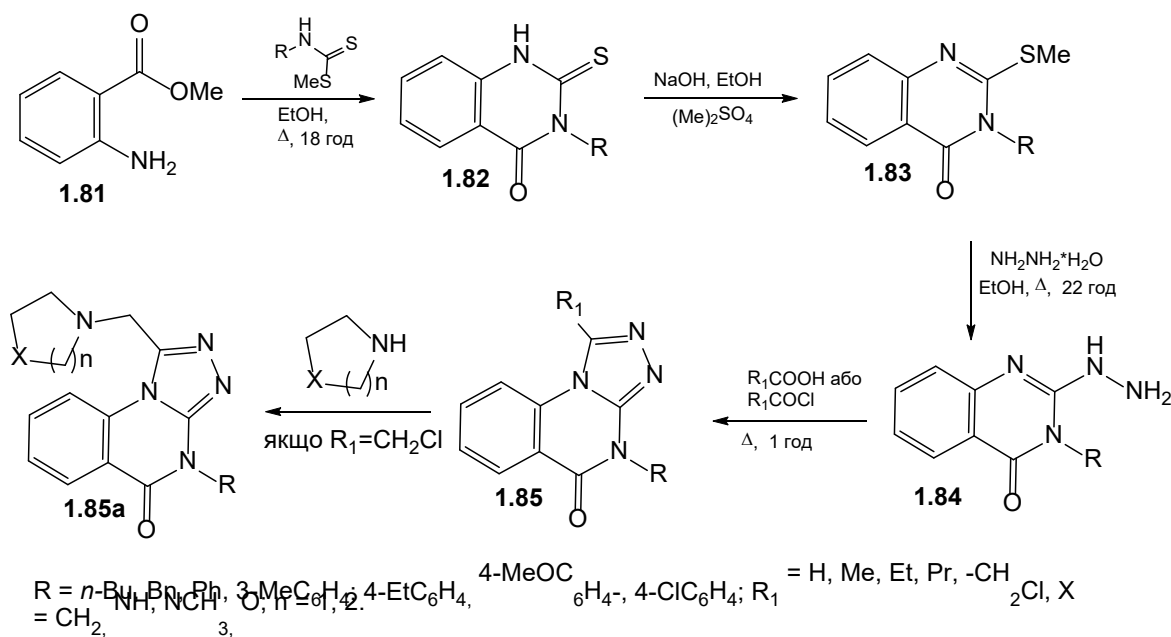


Рис. 1.25. Класичний підхід до синтезу 1- R_1 -4- R -[1,2,4]триазоло[4,3- a]хіназолін-5(4 H)-онів

Спочатку показана можливість формування 3- R -2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1 H)-ону (**1.82**) з метилантранілату (**1.81**) та метил R -карбаомодитіонатів, його алкілування диметилсульфатом (**1.83**) з наступним перетворенням у відповідне гіdraзинопохідне (**1.84**). Останні (**1.84**) при взаємодії з аліфатичними кислотами та їх ангідридами досить легко перетворюється у цільові сполуки **1.85** з виходом 76-89%. В подальшому взаємодією 1-(хлорометил)-4- R -[1,2,4]триазоло[4,3- a]хіназолін-5(4 H)-онів з N -нуклеофілами одержані продукти алкілування **1.85a**. В роботі обговорені ІЧ- та ^1H ЯМР-спектри і будова синтезованих сполук не викликає сумнівів.

Подібний підхід до синтезу заміщених [1,2,4]триазоло[4,3- a]хіназолін-5(4 H)-онів використаний Данильченко С. Ю. з співавторами [78-84]. У відмінності від попередніх робіт, вихідні 3- R_3 -2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1 H)-они (**1.86**) автори синтезували з заміщених метил 2-ізотіоціанатобензоатів (**1.85**) та аліфатичних, ароматичних амінів або гідазин гідратом у пропанолі-2 (рис. 1.26).

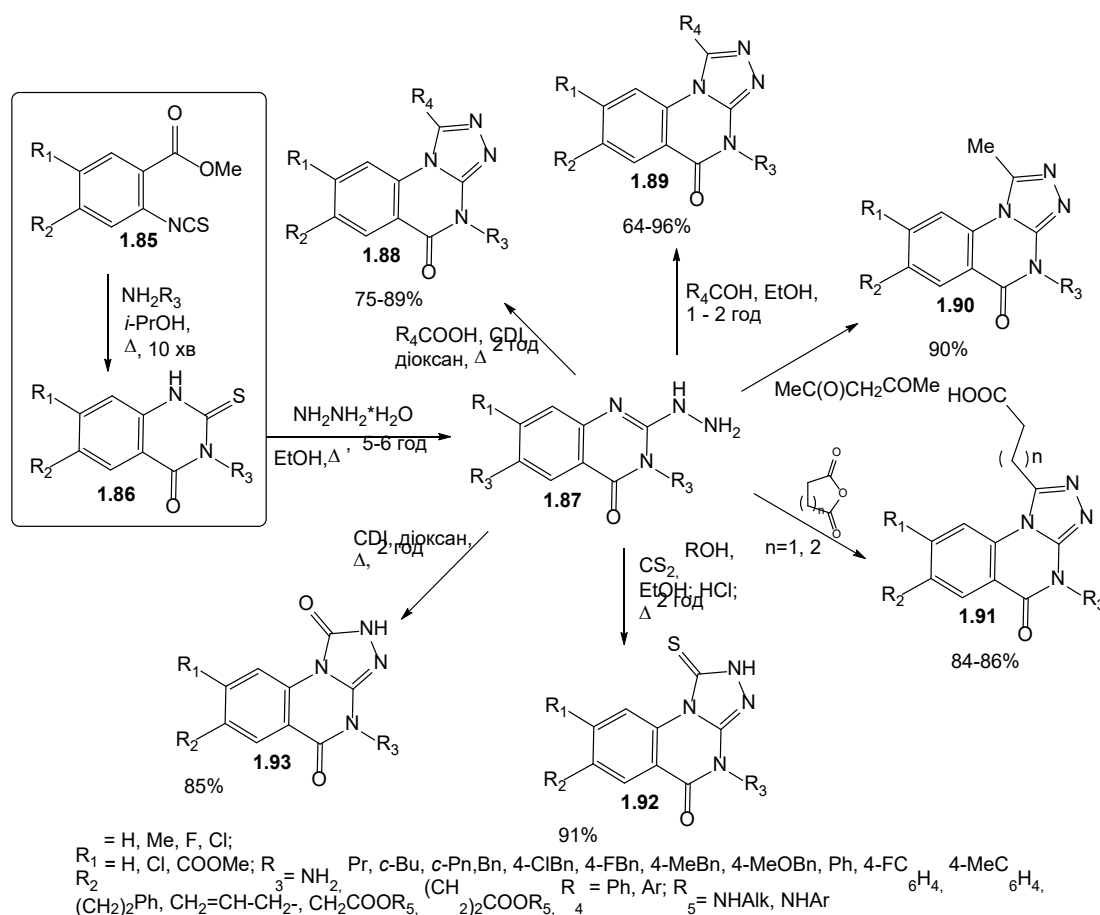


Рис. 1.26. Підходи до формування комбінаторної бібліотеки заміщених [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів

Перетворення тіпохідних (1.86) у відповідні 2-гідразино-3- R_3 -хіназолін-4(3*H*)-они (1.87) проводили обробкою гідразин гідратом у спирті. Останні (1.87) при взаємодії з різноманітними електрофільними реагентами (карбон дисульфід, *N,N'*-карбонілдіімідазол, аліфатичні та ароматичні альдегіди, аліфатичні та ароматичні карбонові кислоти, ангідриди дикарбонових кислот, ацетилацетон) формують цільові продукти (1.88-1.93) з високими виходами (64-96%). Будова та індивідуальність сполук доведена комплексом фізико-хімічних методів (^1H ЯМР-спектроскопія, УФ-, ІЧ-спектроскопія, ВЕРХ, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз) і не викликає сумнівів.

З метою спрямованого пошуку БАР з антитоксоплазмозним ефектом колективом єгипетських науковців розроблені методи синтезу триазоло[4,3-*a*]хіназолінів (1.96) та біс-триазоло[4,3-*a*:4,3'-*c*]хіназолінів (1.97, рис. 1.27) [85]. Показано, що обробка метил *N'*-(3- R_1 -4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-*N*-

арилкарбамогідрозотіолатів (**1.95a**) або диметил *N,N'*'-(хіназолін-2,4-дііл)-біс(*N*-арилкарбамогідрозотіолатів (**1.95b**) морфоліном або диетиламіном приводить до відповідних гетеросистем (**1.96**, **1.97**) з виходом 20-45%. Будова сполук не викликає сумнівів, так як доведена з використанням ІЧ-, ¹Н ЯМР-, хромато-мас- та мас-спектрів. Проте, за рахунок низьких виходів метод не є препаративним.

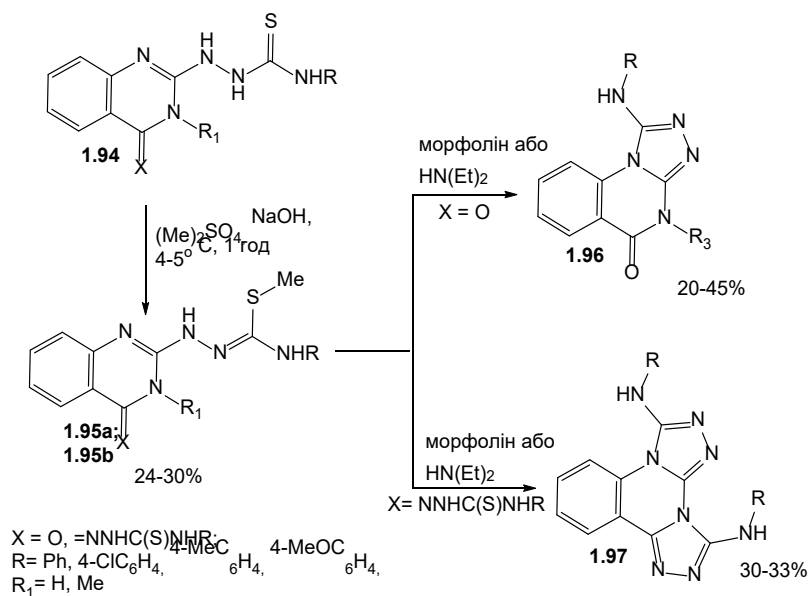


Рис. 1.27. Синтез триазоло[4,3-*a*]хіназолінів та біс-триазоло[4,3-*a*:4,3'-*c*]хіназолінів

Досить цікавий підхід до синтезу нових похідних 6-алкокси[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хіназолінів (**1.102**) був розроблений Zhang С.-В. р співавторами (рис. 1.28) [86]. Зазначений підхід включав декілька стадій, поперше, формування 8,9-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хіназолін-6(7*H*)-онів (**1.99**) трьохкомпонентною гетероконденсацією 2*H*-1,2,4-триазол-3-аміну (**1.98**), циклогексан-1,3-діону, та 1,1-диметокси-*N,N*-диметилметанаміну (DMF-DMA); по-друге, бромовання та перетворення бромпохідного (**1.100**) у [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хіназолін-6-ол (**1.101**). Остання стадія, формування 6-алкокси[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хіназолінів (**1.102**) алкілуванням 6-гідроксипохідного (**1.101**) алкіл-(бензил-)хлоридами. Незважаючи на значну кількість стадій, виходи проміжних та кінцевих сполук є високими (69-93%).

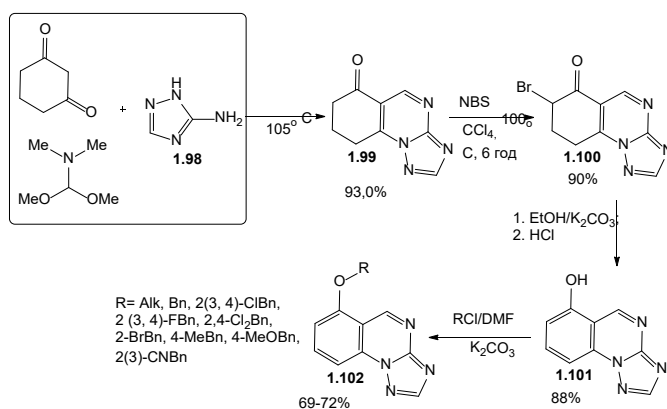


Рис. 1.28. Синтез похідних 6-алкокси[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хіназолінів

В публікації Porter T. C. з співавторами розроблено декілька підходів щодо формування заміщених [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолінів (**1.106**) [87]. Показано (рис. 1.29), що 2-азیدобензальдегід (**1.105**) з арил-(гетерил-)ацетонітрилами в дихлоретані або ацетонітрилі при наявності органічних основ (натрій етилат або піперидин), через проміжний інтермедіат **A**, формує сполуки **1.106** з виходом 71-95%. Більш виваженого та тривалого у часі (24 год) підходу потребує взаємодія 2-азідоацетофенону (**1.103**) з малонітрилом, метил 2-ціаноацетатом та фенілацетонітрилом, а саме нагрівання відмічених реагентів у спирті у присутності амберліт IR-400. Важливо, що виходи у даному випадку є незначними (17-38%). Тоді як, 2-азیدобензонітрил (**1.104**) з арилацетонітрилами в ацетонітрилі за наявності калію *трет*-бутилату реагує за температури 0° C протягом 2 год з виходами 50-79%. Будова сполук підтверджена ¹H ЯМР-спектрами і не викликає сумнівів.

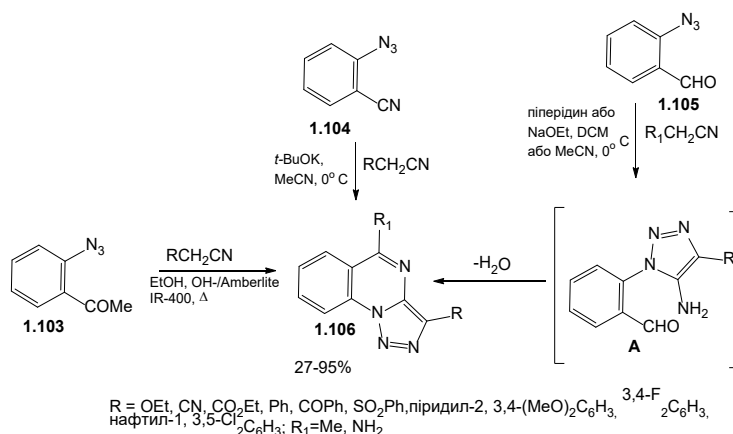


Рис. 1.29. Альтернативні підходи до синтезу заміщених [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]хіназолінів

1.1.4 Методи синтезу заміщених тетразола[*a*]хіназолінів. Одним з найбільш поширених підходів до конструювання тетразола[1,5-*a*]хіназолінових систем є взаємодія 2-гідразинохіназолінів та їх заміщених похідних з нітритною кислотою. Так, зазначений підхід був використаний Hong-Jian Zhang та співавторами [88] для пошуку потенційних антидепресантів (рис. 1.29). В якості вихідних речовин авторами використано ряд 3-арил-2-гідразинохіназолінів (**1.107**), які обробляли сумішшю натрію нітриту та кислоти хлоридної при охолодженні. При цьому утворюються 4-арилтетразола[1,5-*a*]хіназолін-5(4*H*)-они (**1.108**) з незначним виходом 30-38% і тому метод не має препаративного значення.

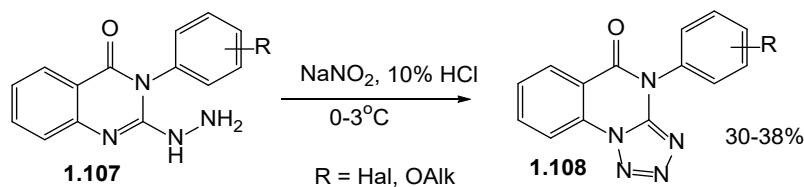


Рис. 1.30. Синтез 4-арилтетразола[1,5-*a*]хіназолін-5(4*H*)-они

Зазначений підхід для формування спіроконденсованих бензо[*h*]тетразола[1,5-*a*]хіназолінів використаний А.І. Маркосяном зі співавторами (рис. 1.31) [89].

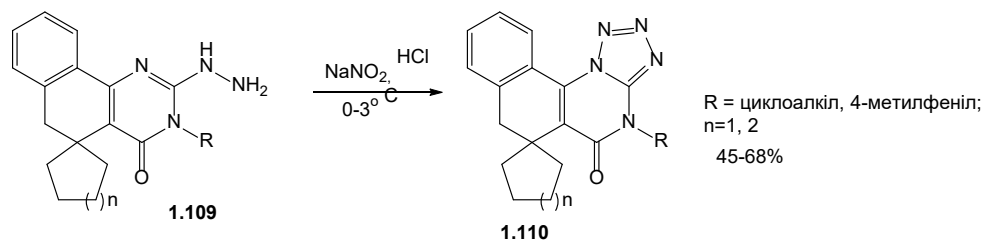


Рис. 1.31. Синтез спіро-бензо[*h*]тетразола[1,5-*a*]хіназолінів

З успіхом, для синтезу конденсованих тетразолів і, в тому числі тетразола[1,5-*a*]хіназолінів (**1.113**), може бути застосований підхід заснований на взаємодії галогенопохідних азагетероциклів з натрію азидом. Зазначений метод був використаний Ню-Джан Ванг з колегами [90] (рис. 1.32). В якості вихідної сполуки був використаний 2,4-дихлорохіназолін (**1.111**), який при взаємодії з аліфатичними спиртами або заміщеними фенолами утворював 4-алкокси-

(арилокси)-2-хлорохіназоліни (**1.112**). Останні (**1.112**) реакцією з натрію азидом у диметилсульфоксиді перетворені у відповідні 6-алк-(ар-)оксизаміщені тетразоло[1,5-*a*]хіназоліни (**1.113**) з задовільними виходами 32-65%.

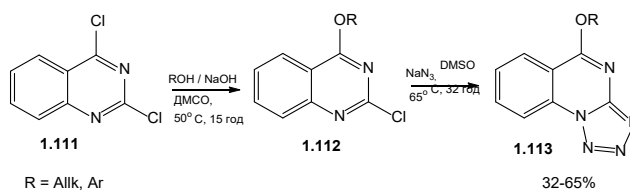


Рис. 1.32. Синтез 6-алк-(ар-)окситетразоло[1,5-*a*]хіназолінів

Kalnina зі співавторами [91] опублікували роботу в якій представлено результати дослідження щодо синтезу тетразоло[1,5-*a*]хіназолінів (**1.115**) та їх застосуванню у синтезі 4-аміно-2-(1,2,3-триазол-1-іл)хіназолінів (**1.116**, рис. 1.33). Авторами проведено взаємодію 2,4-дихлорохіназоліну (**1.111**) з азидом натрію у ДМФА. Продуктом зазначеної реакції є сполука, що існує у вигляді трьох таутомерних форм, та при взаємодії з аліфатичними амінами утворює відповідні 6-заміщені тетразоло[1,5-*a*]хіназоліни (**1.115**). Реакцією останніх (**1.115**) з заміщеними ацетиленами у присутності міді сульфату одержані 4-аміно-2-(1,2,3-триазол-1-іл)хіназоліни (**1.116**). Необхідно зазначити, що в рамках роботи представлено результати рентгеноструктурного дослідження та описано особливості молекулярної будови сполук **1.116**.

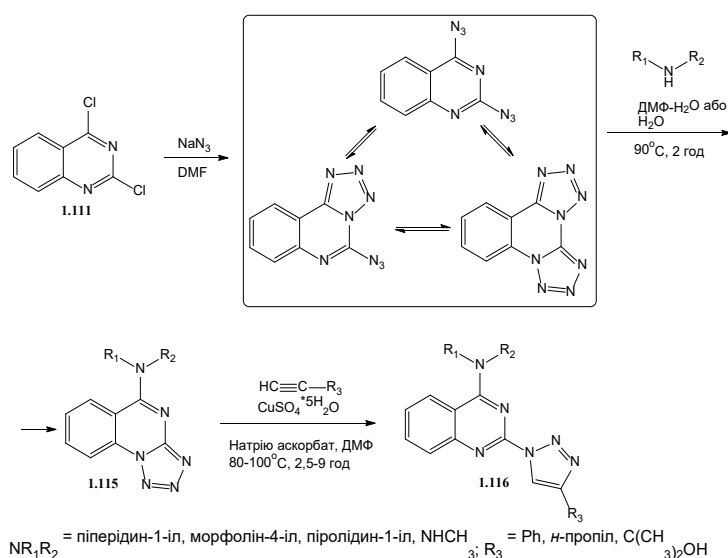
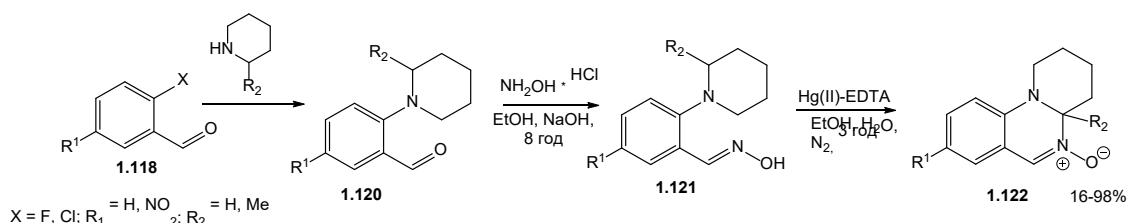


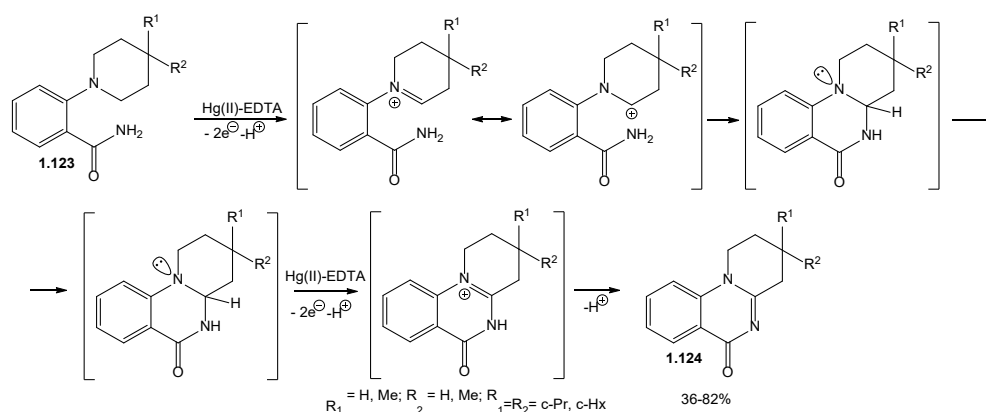
Рис. 1.33. Синтез та модифікація 5-моно-(ди-)заміщених амінотетразоло[1,5-*a*]хіназолінів

1.2 Формування азино[*a*]хіназолінів та їх функціональних похідних

Азино[*a*]хіназоліни на сьогодні практично не досліджені, як клас оригінальних органічних сполук, а перші роботи щодо їх синтезу розпочалися тільки у 1990 роках. Н. Mohre та J. Lessel [92] описали синтез заміщених 2,3,4,4а-тетрагідро-1*H*-піридо[1,2-*a*]хіназолін-5-оксидів (**1.122**, рис. 1.34). В якості вихідних сполук автори використали 2-флуоро(хлоро)-4- R^1 -бензальдегіди (**1.118**), які реакцією з заміщеними піперидинами перетворювали на відповідні продукти *N*-алкілування (**1.120**). Останні при взаємодії з гідроксиламіном перетворені у відповідні оксими (**1.121**), окислювальна циклізація яких дозволила одержати цільові *N*-оксиди (**1.122**) з виходом 16-98%.

Рис. 1.34. Синтез тетрагідро-1*H*-піридо[1,2-*a*]хіназолін-5-оксидів

Подібний підхід був використаний тими ж авторами [93] для формування піридо[1,2-*a*]хіназолінової системи на основі 2-(4- R^1 -4- R^2 -піперидин-1-іл)бензамідів (рис. 1.35). Необхідно зазначити, що в даній публікації авторами більш детально представлено механізм окислювальної циклізації під дією комплексу двовалентної ртуті.

Рис. 1.35. Окислювальна циклізація 2-(4- R^1 -4- R^2 -піперидин-1-іл)бензамідів

Е. Feng зі співавторами [41] здійснили синтез піридо[1,2-*a*]хіназолінів (**1.126**) тандемною гетероциклізацією антраніламідів (**1.125**) з функціоналізованими алкінкарбоновими кислотами (рис. 1.36). В даному випадку в якості реагентів були використані пент-4-інова та 2-(проп-2-ін-1-іл)октанові кислоти, а роль катализатора відігравали солі золота. Особливістю даної роботи є те, що у роботі досліджено вплив розчинника на вихід цільового продукту (**1.126**) та в окремих випадках авторам вдалось розділити суміші діастереомерів, які утворились внаслідок тандемної гетероциклізації.

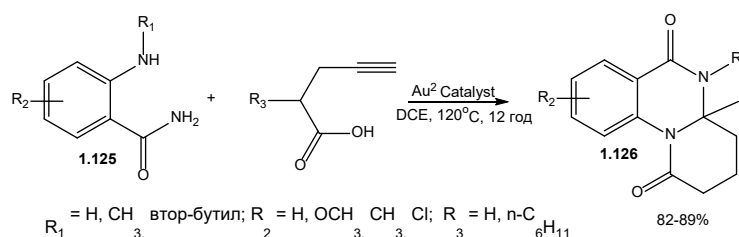


Рис. 1.36. Синтез заміщених 5-*R*-4а-метил-3,4,4а,5-тетрагідро-1*H*-піридо[1,2-*a*]хіназолін-1,6(2*H*)-діонів

Результати цікавого дослідження, яке присвячене вивченню регіоселективності тандемних реакцій формування піридо[1,2-*a*]хіназолінів, опубліковано Е. Самрі зі співавторами [94]. В рамках роботи показано, що продукти гідролізу (**1.128**) або відновлення (**1.129**) 2-((3-*R*-бут-3-ен-1-іл)аміно)бензонітрилів (**1.127**) при каталізі родієм за умов реакції гідрокарбонілювання зазнають тандемної циклізації з утворення трициклічних структур **1.130** та **1.131** (рис. 1.37).

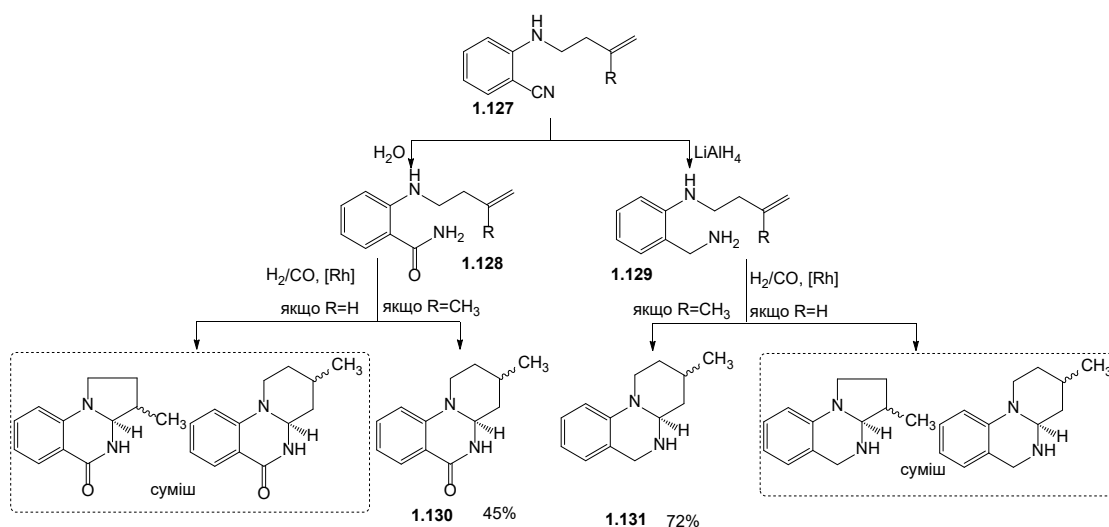


Рис. 1.37. Тандемний підхід до формування піридо[1,2-*a*]хіназолінів

Встановлено, що на напрям циклізації суттєво впливає будова аліфатичного фрагменту при атомі Нітрогену. Так, циклізація 2-(бут-3-ен-1-іламіно)бензаміду та 2-(амінометил)-*N*-(бут-3-ен-1-іл)аніліну в зазначених умовах перебігає не регіоселективно та веде до утворення сумішей продуктів. В той самий час для 2-((3-метилбут-3-ен-1-іл)аміно)бензаміду та 2-(амінометил)-*N*-(3-метилбут-3-ен-1-іл)аніліну тандемна циклоконденсація перебігає з утворенням одного продукту, а саме похідних піридо[1,2-*a*]хіназолінової системи (**1.130**, **1.131**) з задовільними виходами 45-72%.

В рамках свого дослідження Geza Timari [95] та співавтори дослідження автори провели синтез 6*H*-піридо[1,2-*a*]хіназолін-6-ону (**1.135**), який базувався на ацилюванні 2-амінопіридину (**1.132**) хлорангідридом 2-хлорбензойної кислоти (рис. 1.38). Утворений 2-хлоро-*N*-(піридин-2-іл)бензамід (**1.133**) під дією високої температури зазнає циклізації з утворення 6-оксо-5,6-дигідропіридо[1,2-*a*]хіназоліній хлориду (**1.134**), а його нейтралізація приводить до цільового продукту **1.135** з виходом 88%. Проте, будова сполук викликає певні сумнів, з врахуванням того, що у роботі наведений тільки їх елементний аналіз.

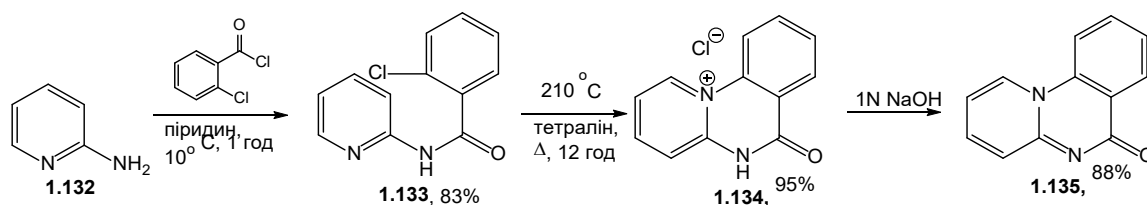


Рис. 1.38. Термічна гетероциклізація 2-хлоро-*N*-(піридин-2-іл)бензаміду

Ahmad S. зі співавторами у 2006 році запатентували [96], а у 2009 році описали у статті [97] ряд гідрованих піразино-(діазепіно-)[*a*]хіназолін-6(7)-онів (**1.137-1.139**, рис. 1.39). Зазначені сполуки були одержані циклізацією *N*-захищених заміщених 1- R^1 -2-аміноалкіл-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів (**1.136**) під дією окислювальних агентів різної будови. Важливо, що виходи заміщених 1,2,3,4,4*a*,5-гексагідро-6*H*-піразино[1,2-*a*]- (**1.139**) та 2,3,4,5,5*a*,6-гексагідро[1,4]діазепіно[1,7-*a*]-(**1.138**) хіназолінонів є задовільними (40-60%), а

відповідного 8-хлорзаміщеного гексагідро[1,4]діазепіно[1,2-а]хіназолінону (**1.137**) – незначні (7%).

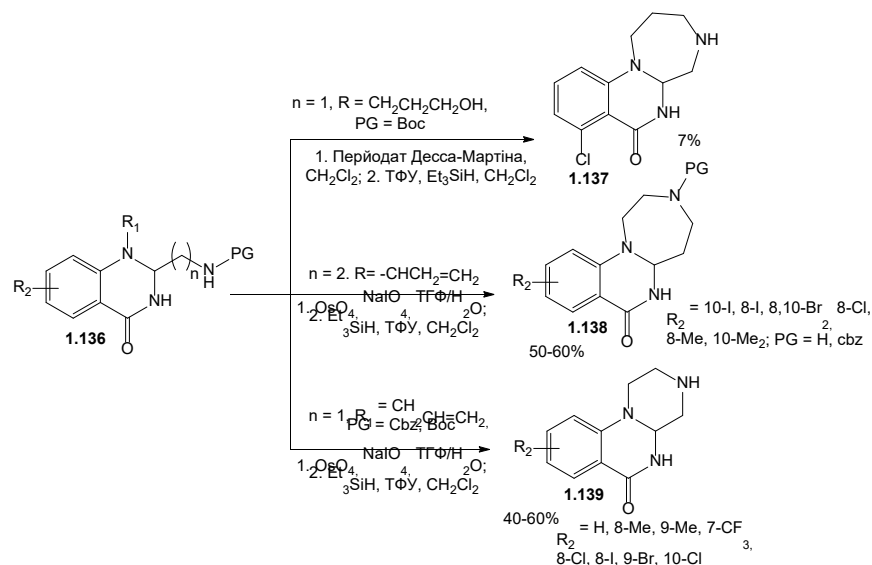


Рис. 1.39. Підходи до синтезу заміщених піразино-(діазепіно-)[1,2-а]- та діазепіно[1,7-а]хіназолінів

J. Qiao зі співавторами [98] описали формування піридо[1,2-а]- (**1.141**) та ізохіноліно[2,1-а]- (**1.142**) хіназолінової систем на основі конденсації *N*-заміщених бензамідів (**1.140**) з карбоновими кислотами, що містять потрійний Карбон-Карбоновий зв'язок (рис. 1.40). Для перебігу реакції необхідною є присутність каталізатору, яким є Аурум(I) трифенілфосфін хлорид.

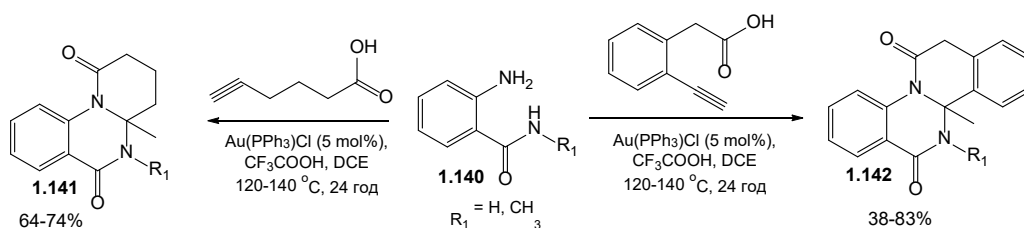


Рис. 1.40. Підходи до формування піридо[1,2-а]- та ізохіноліно[2,1-а]- хіназолінової систем

Досить оригінальний трьохкомпонентний метод формування 8- R_1 -11,11-диметил-5,9-діоксо-6,6а,9,10,11,12-гексагідро-5*H*-хіноліно[1,2-а]хіназолін-7-карбонітрилів (**1.144**) з використанням енамініонів, а саме 2-((5,5-диметил-3-оксоциклогексан-1-ен-1-іл)аміно)бензойної кислоти (**1.143**), запропонований

іранськими науковцями (рис. 1.41) [99]. Автори показали, що енамінон (**1.143**), ароматичні альдегіди та малонітрил у воді за наявності наночасток купрум(II) оксиду (30 ммоль%) у воді за температури 50° С протягом 30-45 хв формують тетрациклічні сполуки (**1.144**) з виходом 35-45%. В роботі обговорений механізм реакції та детально досліджені спектральні характеристики синтезованих сполук.

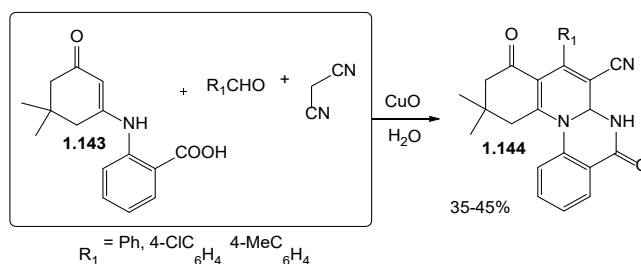


Рис. 1.41. Трьохкомпонентна гетероциклізація у синтезі заміщених 5,9-діоксо-6,6а,9,10,11,12-гексагідро-5H-хіноліно[1,2-а]хіназолін-7-карбонітрилів

1.3 Біологічна активність заміщених азоло-(азино-)[a]хіназолінів

Аналіз матеріалу, викладеного у попередніх підрозділах показує, що методи синтезу хіназолінів анельованих по ребру *a* азоломи та азинами досить добре досліджені. Проте, вивченню біологічної активності азоло-(азино-)[a]-хіназолінів приділено не достатньо уваги, але є ряд публікацій, які вказують на перспективність пошуку БАР серед даного класу сполук і вони будуть коротко представлені у даному підрозділі.

Вивчення біологічних властивостей азоло-(азино-)[a]хіназолінів проводилося за різними напрямками. Показано, що для піроло[a]хіназолінів характерна висока антиоксидантна та помірна антибактеріальна [52], аналгетична, проти-запальна та антипіретична [36], гіпотензивна та бронходилататорна [36, 100, 101], протипухлинна [102] активності. Тоді як, індола[a]хіназоліни є антидепресантами [36], проявляють значну протипухлинну [54], помірну антибактеріальну [103] активність. Kumar, K. S. зі співавторами [104] показали, що заміщені ізоіндола[2,1-*a*]хіназолини є інгібіторами TNF-а рецепторів *in vitro*. Тим більш, що фактор некрозу пухлин один із ключових медіаторів цитокінів, які беруть уч-

асть у запальній відповіді і використовується як маркер багатьох запальних порушень. Показано, що заміщені піразоло[1,5-*a*]хіназолін-5(4*H*)-они (**1.36**, **1.37**) є негативними аллостеричними модуляторами метаболічних рецепторів глутамату 2 та 3 типу (NAMs mGlu₂ та mGlu₃) [58]. Так, 4-метил-2-феніл-8-(піримідин-5-іл)-піразоло[1,5-*a*]хіназолін-5(4*H*)-он має найвищу *in vitro* дуальну активність щодо mGlu₂/mGlu₃. Заміщені зазначеного гетероциклу (**1.39**, **1.42**, **1.45**) являються потенційними інгібіторами PARP-1 рецепторів [59].

Повідомляється [63], що піразоло[1,2-*a*]хіназоліни (**1.61**) є селективними лігандами підтипу рецептора GABA і проявляють анксиолітичну та антигіперальгезичну дію. Більше того, фармакологічні випробування 2-метоксибензил 8-метоксипіразоло[1,5-*a*]хіназолін-3-карбоксилату свідчать про його найбільшу афінність ($K_i = 0,27$ нМ), низьку токсичність щодо нейрональних клітин людини та *in vivo* моделях. Зазначена сполука не змінює рухову координацію, а також спонтанної моторики та дослідницької активності при випробуванні у дозі 30 мг / кг, що вказує на відсутність неврологічних та м'язових змін.

Kumar N. R. зі співавторами [68] провели *in silico* та *in vitro* дослідження похідних піридо[2',3':3,4]піразоло[1,5-*a*]хіназолінів (**1.72**) та установили, що вони є ефективними антибактеріальними та протипухлинними агентами. Також показано, що зазначені похідні інгібують клітинні лінії раку MCF7 (молочна залоза) та SKOV3 (яєчники) на 90%. Тетрагідропіразоло[1,5-*a*]хіназоліни (**1.66**) помірно інгібують ріст клітинних ліній раку людини (HerG-2 та MCF-7) [67]. Більш активно на біологічну активність досліджувалися заміщені триазоло[*a*]хіназолінів. Так, серед них виявлені сполуки з високою антигістамінною активністю [72-77], протизапальною та аналгетичною [105], протисудомною [86], антитоксоплазматичною активністю щодо *Toxoplasma gondii* [85]. В роботах Данильченко С. Ю. з співавторами [79, 81-84] показано, що заміщених даної гетеросистеми проявляють протимікробну активність щодо представників «ESKAPE»-патогенів, тропічних інфекційних патогенів та грибів. Виявлено, ряд низькотоксичних сполук з високою антипротозойною активністю щодо *Plazmodium falciparum*.

В статтях [88, 90] повідомляється про високу антидепресивну та протисудомну активність тетразоло[1,5-*a*]хіназолінів (**1.108**, **1.113**). Авторами показано [88], що 4-(*n*-толіл)тетразоло[1,5-*a*] хіназолін-5(4*H*)-он у дозі 50 мг/кг зменшував час нерухомості у мишей на 82,69%, не впливав на спонтанну активність у тесті на відкритому полі. При цьому, збільшував вміст норадреналіну та 5-гідрокситриптаміну та зменшував вміст моноаміноксидази у мозку мишей при імобілізації. За ствердженням авторів для 5-алкокси-тетразоло[1,5-*a*]хіназолінів (**1.115**) також характерна як антидепресивна, так і протисудомна активність. Показано, зазначені похідні проявляють помірну протисудомну активність у дозі 300 мг/кг на тесті максимального електрошоку у мишей (MES). Проте, 5-(гексилокси)- та 5-(4-метоксифенокси)тетразоло[1,5-*a*]хіназолін у дозі 100 мг/кг виявляли значну антидепресивну активність (зменшували час плавання на 62,2 та 51,7%). Що стосується малодосліджених азино[*a*]хіназолінів, то є одинокі повідомлення [96, 97] щодо їх високої селективності до серотонінових рецепторів (HT_{2C}). Крім того, серед них виявлені сполуки, які при пероральному введенні приводили до втрати ваги у щурів.

Проведений аналіз літературних даних показує, що синтез та біологічна активність заміщених азоло-(азино-)[*a*]хіназолінів досліджені на достатньому рівні. Основним методом синтезу піроло-(піридо-)[*a*]хіназолінів є реакції гетероциклізації функціональних похідних антранілової кислоти (естери, амідни, нітрили, гідразида та ацилгідразида) з заміщеними кетодикарбоновими кислотами, 3-оксо-4-галогенбутанонітрилами, 2-*R*-алкіновими кислотами, бутиролактоном та бурштиновим ангідридом, заміщеними 2-етоксипіролінами та солями оксазолію, заміщеними малонітрилами, 3-бромпроп-1-еном, 2-(2-гетарил)-3-оксо-4-хлорбутаннітрилами тощо. Анелюванню азольних та азинових циклів по ребру *a* до конденсованих хіназолінів присвячені поодинокі публікації, а таке ж гетероциклізація 2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-, 2-(6-*R*-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)-анілінів з кетокрбоновими кислотами системно не досліджувалась і також немає даних щодо їх біологічної активності.

РОЗДІЛ 2

ЗАМІЩЕНІ ПІРОЛО-(ПІРИДО-)[1,2-*a*][1,2,4]ТРИАЗОЛО-
([1,2,4]ТРИАЗИНО-)[*c*]ХІНАЗОЛІНИ: ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ,
СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ

Цілеспрямований пошук речовин з необхідним видом біологічної (проти-запальної) активності досить складна проблема процесу конструювання ліків («*drug-design*») і базується в даний час на ряді інноваційних підходів: віртуальний скринінг (*Virtual Screening*), тотальний високоефективний скринінг з використанням ферментів, культур клітин (*High Throughput Screening*), молекулярне моделювання (*Molecular Modelling*), фрагмент-орієнтований дизайн, подальша оптимізація структури-лідера тощо [106-112]. Концепція «*drug-design*» передбачає проєктування молекул, які мають структурну подібність до агоністів та безпосередньо високу афінність до біомолекулярної мішені, з якою вони взаємодіють. Насамперед потрібно відмітити, що для проведення якісного віртуального скринінгу необхідна наявність достатньої за обсягом робочої бази хімічних структур інгібіторів, агоністів рецепторів-мішеней. Тим більш, що протягом останніх десятиріч з'явилися альтернативні «мішені» для потенційних лікарських засобів та перші експериментальні «некласичні» протизапальні агенти [113, 114]. Крім того, особливий інтерес у цьому плані також представляє закодована в структурі агоністів та антагоністів рецепторів-мішеней інформація про ліпофільність, проникнення через гематологічні бар'єри, депонування в органах і тканинах, можливість зв'язуватися з білками крові, біодоступність синтезованих молекул тощо [115-122]. Створення робочої бази вирішується підбором характерних для певного типу біологічної активності структурних фрагментів і функціональних груп, а також шляхом виявлення структурно-функціональних закономірностей серед досліджуваних похідних (хіназолін та анельовані до нього гетероцикли).

2.1 Дизайн дослідження

Враховуючи зазначене, нами розроблений дизайн дослідження, який включав у себе декілька етапів (рис. 2.1).

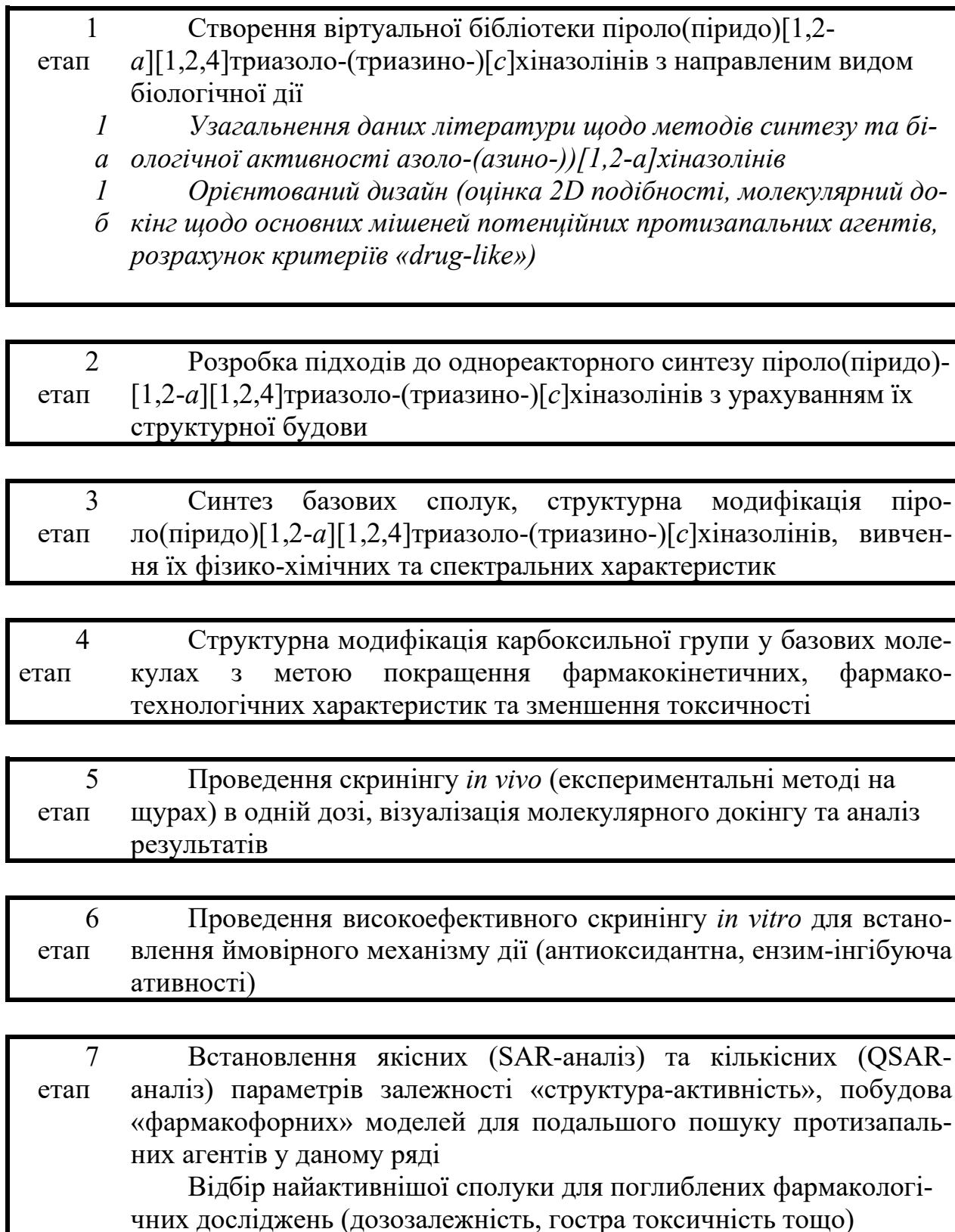


Рис. 2.1. Дизайн експериментальних досліджень

2.1.1 Підходи щодо створення віртуальної бібліотеки речовин з потенційною протизапальною активністю. Дизайн комбінаторної бібліотеки проводився з урахуванням критерію оцінки 2D подібності структур до існуючих ліків або біологічно активних речовин (БАР), ефективність яких перевірена. Отже, віртуальна бібліотека піроло(піридо)[1,2-*a*]триазоло(триазино)[*c*]хіназолінів (понад 200 сполук) була створена шляхом поєднання в одній молекулі структурних фрагментів відомих антиінфламаторних агентів та БАР. Для формування комбінаторної бібліотеки в якості прототипів було використані НПЗЗ «Кеторолак» – інгібітор ЦОГ₁/ЦОГ₂ [123, 124] та «Лікофелон» – інноваційний лікарський засіб, інгібітор 5-ЛОГ/ЦОГ [125], а також 3-(3-*R*-2-оксо-2-*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти [126] та 3'-*R*¹-спіро[(аза/окса/тіа)циклоалкіл-1(3, 4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-они [127], які згідно останніх досліджень [21], [22] ідентифіковані як перспективні протизапальні агенти (рис. 2.2).

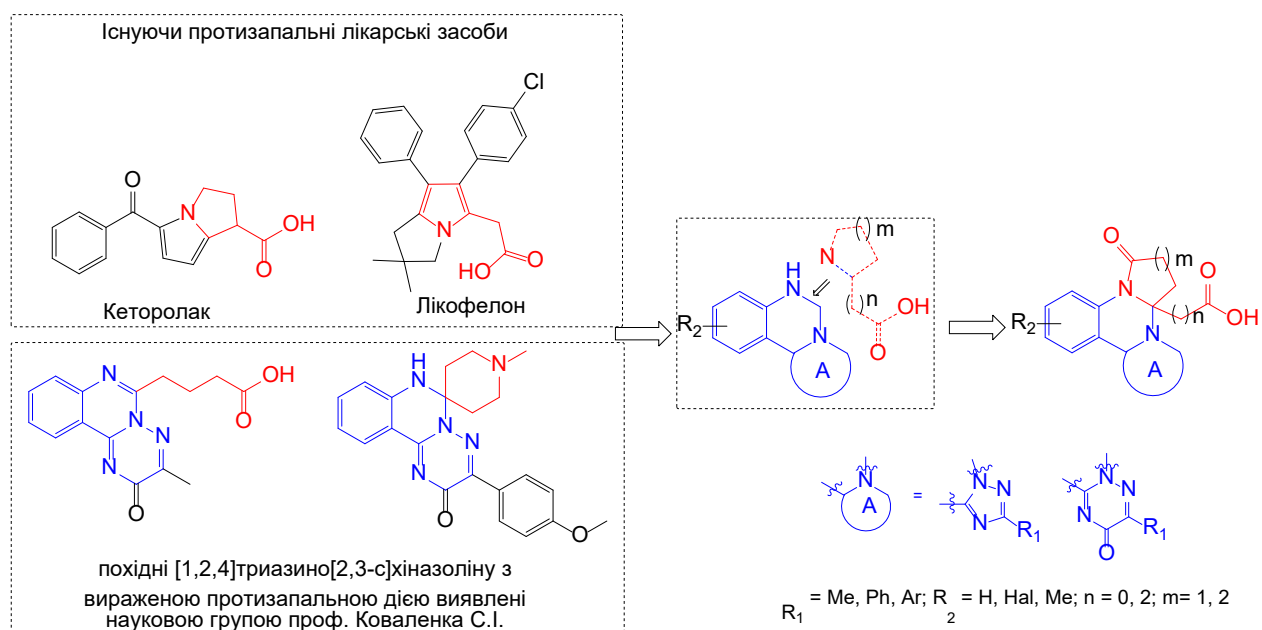


Рис. 2.2. Дизайн віртуальної бібліотеки піроло(піридо)[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино)-[*c*]хіназолінів, як перспективних антиінфламаторних агентів

Цікаво також відмітити, що заплановані структури віртуальної бібліотеки мають певну подібність до описаних в літературі заміщених гексагідроциклопента[*f*]індазолів [128] та заміщених октагідрофенантренив [129] і згідно номенклатури «а» також відносяться до частково гідровані тетраазафенантренив. Тим більш, що для зазначених три- та тетра-циклічних систем характерна протизапальна активність [128-129].

2.1.2 Молекулярний докінг щодо основних мішеней потенційних протизапальних агентів. Конструювання ліків («*drug-design*») передбачає використання методів молекулярного докінгу, молекулярного моделювання та молекулярної динаміки для пояснення активності біомолекул, визначення молекулярних мішеней для взаємодії з цільовим препаратом та створення більш ефективних кандидатів в АФІ. Безперечно, для проведення якісного молекулярного докінгу необхідне детальне знання особливостей молекулярних механізмів запалення, інформація про будову біологічних мішеней, які приймають участь у даному патогенезі, та механізм дії лікарських засобів (інгібіторів).

Механізм протизапальної та знеболюючої дії сучасних протизапальних засобів встановлений [130] та, як відомо, полягає в їх здатності пригнічувати синтез простагландинів (ПГ) шляхом інгібування активності ферментів циклооксигеназ (ЦОГ). Субстратом ЦОГ є арахідонова кислота, яка знаходиться у складі фосфоліпідів клітинної мембрани та розщеплюється фосфоліпазами (переважно A_2) в результаті дії різних індукторів, включаючи формілпептид (f-MLP), IL-8, фактор активації тромбоцитів PAF, мікроорганізмів, прозапальних цитокінів, неспецифічних подразників, таких як пошкодження, травма та інші [130]. У цитоплазмі клітини арахідонова кислота перетворюється за трьома основними шляхами до ейкозаноїдів. Останні включають у себе простагландини (PG) і тромбоксан, які утворюються в результаті дії циклооксигеназ (ЦОГ); лейкотрієни і ліпоксини, які утворюються в результаті дії ліпооксигеназ (ЛОГ) [131, 132] та епоксіейкозатрієнові кислоти, які утворюються в результаті дії ферментів цитохром P-450 [133]. Вони вивільняються з клітини в наномолярних

концентраціях і діють за аутокринним/паракринним механізмом на клітинні мішені.

Існують дві основні ізоформи ЦОГ, які беруть участь в перетворенні арахідонової кислоти – ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-1 конститутивний ензим, що продукується у більшості клітин і тканин, тоді як ЦОГ-2 активується у відповідь на стимули, які призводять до запальних процесів [134, 135]. ЦОГ-1 контролює виділення PG, що регулюють цілісність слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, функцію тромбоцитів і нирковий кровообіг, а ЦОГ-2 бере участь в синтезі PG, які задіяні в запалених процесах [136].

Простаноїди виконують свою біологічну дію шляхом зв'язування зі специфічними рецепторами на клітинній поверхні. На сьогоднішній день відомо не менше 9 різних рецепторів простаноїдів – рецептори простагландину D₂ (DP₁ та PD₂), рецептори простагландину E₂ (EP₁, EP₂, EP₃ і EP₄), FP рецептор простагландину (PGF_{2α}) та TP рецептор (TXA₂). Всі перераховані рецептори належать до рецепторів спряжених з G-білками (GPCR) [137]. Простагландини PGE₂ і PGI₂ переважно відповідають за процеси запалення. Обидва, разом з гістаміном і брадикініном, викликають вазодилатацію судин та розвиток набряку за рахунок збільшення проникності судин [138]. Нормальний гомеостаз підтримується за рахунок ЦОГ-1, при цьому класичні НПЗЗ інгібують цю ізоформу, в зв'язку з чим терапія класичними НПЗЗ збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи інфаркт міокарда, тромбози, інсульт, системну гіпертензію та інші [139]. Таким чином, пригнічення нормальної фізіологічної функції простаноїдів призводить до розвитку побічних ефектів. Часто побічні ефекти НПЗЗ спостерігаються з боку шлунково-кишкового тракту. Це пов'язано з гальмуючою дією НПЗЗ на ЦОГ-1 в слизовій оболонці і зниженням синтезу простагландинів (зокрема PGE₂), що як наслідок, призводить до зменшення секреції слизу, підвищення кислотності шлунку і збільшення проникності клітинних мембран [140]. Пригнічення ЦОГ класичними НПЗЗ, крім того, стимулює біосинтез лейкотрієнів, що може призводити до скорочення гладкої мускулатури і бронхоспазму [141].

Арахідонова кислота також є субстратом трьох ізо-форм ферментів ліпооксигеназ (5-ЛОГ, 12-ЛОГ та 15-ЛОГ) лейкоцитів, тромбоцитів і ендотеліальних клітин, відповідно. Лейкоцитарна 5-ЛОГ відповідає за синтез повільно реагуючих медіаторів анафілаксії LTC₄, LTD₄, LTE₄ і LTB₄, потужного хемоаттрактанту поліморфоядерних лейкоцитів [142, 143]. 5-ЛОГ за допомогою білку FLAP (активованій 5-ліпооксигеназний протеїн) та ряду послідовних стадій перетворює арахідонову кислоту у 5-гідроперокси-ейкозатетраєнову (5-HPETE), 5-гідроксиейкозатетраєнову кислоти (5-HpETE) та у нестабільний лейкотрієн LTA₄. Останній перетворюється у LTB₄, а ферменти γ -глутаміл-*S*-трансфераза і γ -глутамілтранспептидаза перетворюють його у цистиєніл лейкотрієни (cysLTC₄, cysLTD₄ і cysLTE₄) [144-146]. Лейкотрієни виконують свою біологічну роль шляхом взаємодії зі специфічними рецепторами, яких на даний момент описано чотири: рецептор лейкотрієна B₄ ізоформи 1 і 2 (BLT₁ і BLT₂), рецептор до цистеїн лейкотрієнів 1 і 2 (cysLT₁ и cysLT₂) [147]. Під час запалення основна роль віддається рецептору BLT₁, який з високою афінністю здатний зв'язувати лейкотрієн LTB₄ і відповідає, перш за все, за хемотаксис лейкоцитів в зону запалення. В процесі гострого запалення лейкотрієнам належить центральна роль, зокрема, LTB₄ активує нейтрофіли, моноцити і лімфоцити, а LTD₄ є головним хемоаттрактантом для еозинофілів. Тоді як, LTC₄, LTD₄ і LTE₄ спрямовані на збільшення проникності судин і, як наслідок, сприяють розвитку набряку тканини [148]

Отже, з огляду на сучасний механізм запалення та важливу роль ейкозаноїдів у процесах його виникнення і розвитку, в якості молекулярних «біомішеней» для потенційних протизапальних агентів використані наступні ферменти: фосфоліпаза A2 (код PDB 1ZYX) [149], ЦОГ (ЦОГ-1 та ЦОГ-2, коди PDB 3N8Y [150] та 3LN [151]), ЛОГ (соевої ЛОГ-1 (3PZW [153]) та людської 15-ЛОГ-2 (NRE) [153]).

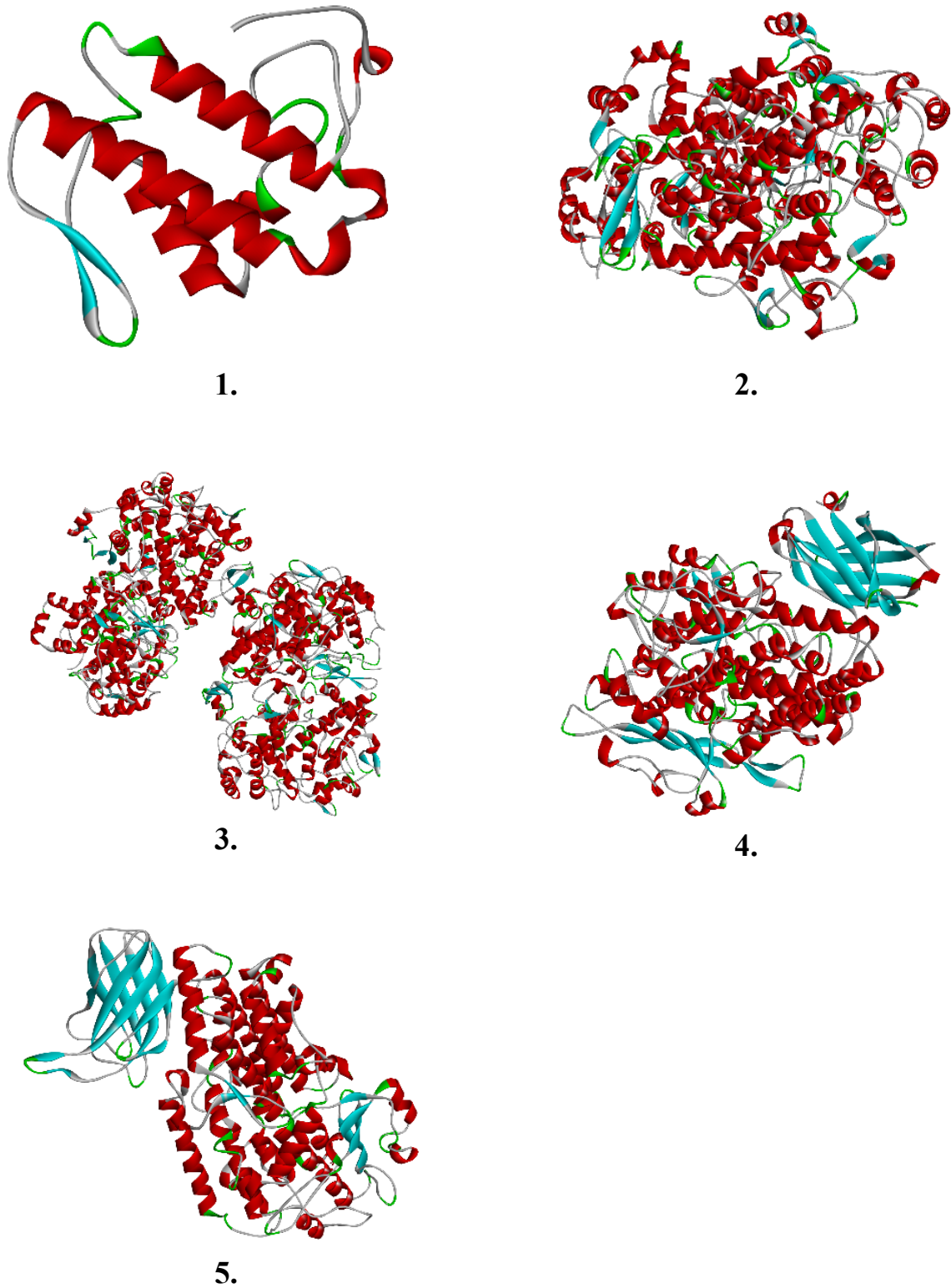


Рис. 2.3. Структура фосфоліпази A2 групи ІА (1, 1ZYX), ЦОГ-1 (2, 3N8Y), ЦОГ-2 (3, 3LN1), соєвої ЛОГ-1 (4, 3PZW) та людської 15-ЛОГ-2 (5, 4NRE).

In silico дослідження проводились методом молекулярного докінгу за допомогою програмного забезпечення Vina та Discovery Studio, що дають орієнтовне уявлення про енергії зв'язування ліганд-рецептор, для наглядності для деяких сполук проводились повні докінгові дослідження (розділ 4). У досліджуваній вибірці включено піроло(піридо)[1,2-*a*]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназоліни відповідно до обраних базових структур (рис. 2.1, табл. А1-А6, додаток А). Макромолекули з Білкового банку даних Protein Data Bank (PDB) [149] використовувались як біологічні мішені. Вибір біологічних мішеней був обумовлений літературою про механізм дії протизапальних препаратів. Структури речовини зображували за допомогою MarvinSketch та зберігали у форматі mol. Після цього вони були оптимізовані програмою Chem3D, використовуючи молекулярно-механічний алгоритм MM2 та збережені як pdb-файли. Для отримання більш реалістичної геометрії були використані методи молекулярної механіки. За допомогою AutoDockTools pdb-файли були перетворені в pdbqt, кількість активних кручень було встановлено за замовчуванням. Файли PDB були завантажені з банку даних про білки. Discovery Studio використовувався для видалення молекул води та лігандів. Структури білків зберігалися як pdb-файли. В AutoDockTools додавали полярні водні та зберігали як файли .pdbqt. Для проведення докінгу та візуалізації використовували програми Vina та Discovery Studio відповідно.

За результатами розрахунків всі заміщені піроло(піридо)[1,2-*a*]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолінів мали від'ємні значення скорингових функцій при зв'язуванні з більшістю з досліджуваних ферментів (табл. А1-А6, додаток А). Так, у заміщених 4*a*-метил-(феніл-)-піроло(піридо)[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів спорідненість щодо фосфоліпази А₂ значно вище препарату порівняння «Лікофелону» (додаток, табл. А1). Високі значення аффіності зазначених сполук спостерігаються для соєвої ЛОГ-1 та ЛОГ-15, які є вищими ніж у класичного інгібітора нордигідрогваяретової кислоти («NDGA»). Проте, спорідненість щодо ЦОГ-1 та ЦОГ-2 у триазолохіназолінів не є високою, і вони поступаються за значенням афінності щодо ЦОГ-2 відомому лікарському препарату

«Целекоксибу». Що стосується, афінності заміщених піроло[1,2-*a*]-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-карбонових (пропанових) кислот до зазначених білків (додаток А, табл. А2), вони поступаються за спорідненістю попереднім і на нашу думку, не є перспективними у подальших дослідженнях.

Більш висока афінність до ключових молекулярних мішеней характерна для 5-*a*-метил-(феніл-)-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[1,5-*c*]хіназолінів (додаток А, табл. А3). Важливо, що у всіх випадках за афінністю щодо фосфоліпази А, ЦОГ-1 та ліпооксигенази вони перевищують лікарські препарати (Лікофелон, Диклофенак) та стандартні інгібітори (NDGA), дещо поступаючись Целекоксибу. Заміщені піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[1,5-*c*]хіназолін-карбонові (пропанові) кислоти за спорідненістю до фосфоліпази А₂, ЦОГ-1, соєвої ЛОГ-1 та ЛОГ-15, також не поступаються ключовим інгібіторам (табл. А4, А5). Цікавим виявилось те, що у зв'язуванні з активним сайтом ферменту ключову роль відіграє не тільки карбонільна група, а й атом Флуору у фенільному фрагменті положення 3 та положень 11 і 12 триазинохіназолінового циклу (див. розділ 4). Подібна картина щодо спорідненості до мішеней також характерна і для 5-*a*-метил-піридо[1,2-*a*][1,2,4]триазино[1,5-*c*]хіназолінів. Проте, практично всі заміщені піроло(піридо)[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназоліни поступаються за значенням афінності класичному інгібітору ЦОГ-2 – Целекоксибу.

Таким чином, проведені *in silico* дослідження показали, що для подальших досліджень бажано відібрати заміщені піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів з ангулярною карбоксильною та карбоксиалкільною групами, які мають більш високу спорідненість до фосфоліпази А₂, ліпооксигеназ (соєвої ЛОГ-1 та ЛОГ-15) та ЦОГ-1.

2.1.3 Критерії «drug-like» (правило Ліпінського). Дослідження всіх можливих лігандів, відібраних за результатами молекулярного докінгу, неможливе. З урахуванням цього на перспективні структури лігандів накладається ряд обмежень, які істотно звужують віртуальні бібліотеки. Найбільш важливим обмеженням сполук з метою подальшої їх хімічної модифікації та оптимізації в

активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) з високою селективністю та задовільними токсикометричними параметрами, очевидно, є молекулярна маса та ліпофільність. Молекулярна маса – параметр, пов'язаний з розміром молекули, а ліпофільність - з розподілом між полярною і неполярною фазами (здатність проникати крізь мембрани). Зазначені критерії та геометрія молекули є важливою для прогнозування фармакокінетики і, як наслідок, токсичності ліків. Тому, для звуження бібліотек та їх оцінки використовують так звані критерії подібності до ліків («drug-like»), які пояснюються правилом Ліпінського [154-155], згідно якого кандидати у ліки повинні мати наступні характеристики (або параметри):

- A. ліпофільність ($\log P$ – коефіцієнт розподілу речовин на границі розділу вода-октанол) менше 5;
- B. молекулярну масу меншу 500 а.о.;
- C. мати сумарно не більше 10 атомів азоту і кисню (кількості акцепторів водневого зв'язку).
- D. менше п'яти атомів-донорів водневого зв'язку;
- E. Обертання зв'язків ≤ 8 .

Параметри C і D вказують на здатність сполуки утворювати зв'язки на «відповідній» ділянці рецептора біомолекули, параметр E характеризує «жорсткість» структури і вказує на об'єм зв'язаної речовини. Отже, названі критерії характеризують загальні особливості хімічної структури потенційного лікарського засобу, враховуючи сорбцію, розподіл в організмі, метаболізм, вивільнення з організму. Якщо, відмічені умови не виконуються, існує ризик незначної біодоступності майбутнього АФІ.

Аналіз результатів критеріїв «*drug-like*» показав, що дана група сполук не має жодних відхилень від правила Ліпінського і, безперечно, запланована хімічна модифікація самих гетероциклів та модифікація карбоксильної групи, не приведе до збільшення молекулярної маси та ліпофільності, що є виправданим у контексті спрямованого пошуку БАР.

Зазначені дані послужили теоретичною платформою для оптимізації структур віртуальної бібліотеки потенційних протизапальних агентів і надали змогу окреслити більш вузьку кількість сполук для подальших синтетичних та фармакологічних досліджень.

2.2 2-(3-R-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6-R-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)-аніліни у реакціях [5+1]-гетероциклізації з 4-R-4-оксобутановими кислотами

На відміну від перетворень за участю похідних антранілової (2-амінобензойної) кислоти і біелектрофілів, описаних у попередньому розділі, 2-[азоліл-(азиніл-)]аніліни у реакціях тандемної гетероциклізації малодосліджені [156]. Проте, у реакціях з карбонільними сполуками останні формують частково гідровані, спіро-триазоло-(триазино-)[*c*]хіназоліни або анельовані по ребру азолохіназоліни [54, 156-166]. Варто відмітити, що наявний у структурі електрофілу один реакційний центр обмежує можливості подальшої хімічної модифікації гетероциклу. Тоді як введення додаткової реакційної групи до електрофілу, а саме використання у гетероциклізації 2-форміл- та 6-форміл-2,3-диметоксибензойних кислот, дозволило одержати оригінальні ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліни [167]. Тобто, у даному випадку протікає реакція тандемної гетероциклізації, яка на сьогодні набула значного розповсюдження і широко використовується для одностадійного синтезу поліконденсованих систем.

Отже, завданням даного фрагменту роботи є дослідження тандемної гетероциклізації 2-(3-R-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)- (1.1-1.3) та 2-(6-R-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)- (1.4-1.11) анілінів з γ -кетокарбоновими кислотами, встановлення напрямку протікання реакції та особливостей будови продуктів.

На першому етапі дослідження, на прикладі реакції 2-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)- (1.1) та 2-(6-(4-*i*-пропілфеніл)-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)- (1.8) анілінів з 4-оксопентановою кислотою були проведені дослідження

впливу використаних розчинників, температурних умов, каталізаторів (к. H_2SO_4 , TsOH) та тривалості реакції на процес нуклеофільної гетероциклізації (рис. 2.4, табл. 2.1). Методом хроматомас-спектрометрії була визначено перетворення вихідних сполук **1.1** та **1.8** у відповідні продукти **2** та **3**. Встановлено, що при кип'ятінні еквімолекулярної кількості вихідної сполуки **1.1** та кетокислоти до 3 год в метанолі при кислотному каталізі приводить до утворення суміші сполук **1.1**, **2.1** та **3.1** у співвідношенні 12%, 47% та 40% (табл. 2.1). Важливо, що продукту нуклеофільного приєднання з наступним елімуванням, а саме основи Шиффа (інтермедіат **A**) у реакційній суміші не спостерігалось. Збільшення тривалості реакції до 6 год та зміна каталізатору практично не впливали на результат реакції. Ймовірно, ключовим фактором, який впливає на зміщення рівноваги у сторону утворення сполуки **3.1**, є видалення з реакційної суміші води.

Підвищення температури реакції, тобто, її проведення у киплячому пропанолі-2 за тривалості реакції до 2 год збільшує конвертацію вихідної сполуки **1.1** у продукти **2.1** та **3.1** (співвідношення 57% на 43%) незалежно від природи каталізатору (табл. 2.1). Подовження реакції понад 3 год приводить до утворення суміші продуктів **2.1** та **3.1** (співвідношення 74% на 36 %). За використання в якості розчинника діоксану і тривалості реакції 2 год відбувалось також повне перетворення сполуки **1.1**. Проте реакція не відрізнялася селективністю і призводила до утворення суміші продуктів **2.1** та **3.1** (співвідношення 23% на 77%).

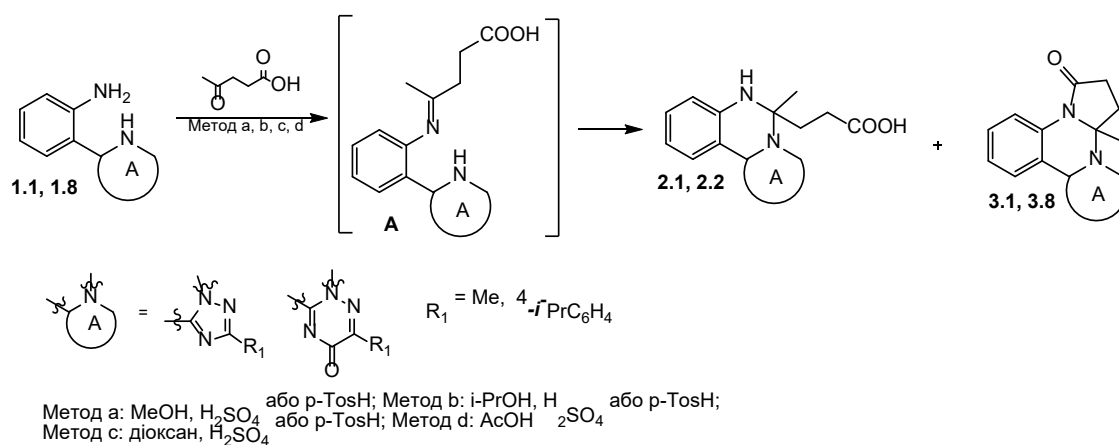


Рис. 2.4 Особливості взаємодії 2-[триазоліл-(триазиніл)-анілінів з 4-оксопентановою кислотою

Реакція, що проводилась в середовищі оцтової кислоти, перебігала одно-значно. Так, двох- або трьох- годинне кип'ятіння вихідних сполук у середовищі зазначеного розчинника вело до повної конвертації у продукт **3.1**. Тобто, позитивно на повну конвертації сполуки **1.1** у **3.1** впливає підвищення температури кипіння розчинника ($>100^{\circ}\text{C}$) і, як наслідок, видалення води з реакційного середовища. Значне скорочення реакції (до 2 год) спостерігається при видаленні з реакційної маси води з використанням насадки Діна-Старка.

Таблиця 2.1

Особливості взаємодії 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6-R-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)анілінів (1.1, 1.8) з 4-оксопентановою кислотою

Вихідна сполука	Реагент	Умови проведення реакції (розчинник, каталізатор, тривалість)	Співвідношення продуктів 1 , 2 та 3 реакції у %
1.1	4-оксопентанова кислота	Метанол, H_2SO_4 or TosH , 2-6 год	12:47:40
		Пропанол-2, H_2SO_4 or TosH , 2 год/6 год	0: 57:43/0:74:36
		Діоксан, H_2SO_4 or TosH , 2 год	0:23:77
		Оцтова кислота, 2 год	0:0:100
1.8		Метанол, H_2SO_4 or TosH , 2-6 год	80:18:0
		Пропанол-2, H_2SO_4 or TosH , 3 год	0: 98:2
		Діоксан, H_2SO_4 or TosH , 2 год	0:80:20
		Оцтова кислота, 2 год	0:0:100

Більш виражених підходів потребує реакція взаємодії сполуки **1.8** з 4-оксопентановою кислотою (табл. 2.1). Так, за температури кипіння метанолу протягом 2 год за наявності каталізаторів 2-(6-(4-*i*-пропілфеніл)-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)анілін (**1.8**) з вищезазначеною кетокислотою практично не конвертується у сполуки **2.2** та **3.8** (співвідношення сполук **1.7**, **2.2**, **3.8** скла-

дає 80:18:2%). На нашу думку, особливості протікання реакції визначає незначна розчинність вихідної сполуки **1.8** у метанолі. Досягти повної конвертації вихідної сполуки **1.8** у **2.2** вдалося тільки у пропанолі-2 при тривалості реакції понад 3 год. При цьому утворюється незначна кількість сполуки **3.8** (до 2%). Подібна картина спостерігається при проведенні реакції у діоксані (співвідношення **2.2** та **3.8** складає 80:20%), тоді як в оцтовій кислоті при видаленні води з реакційної маси (насадка Діна-Старка) однозначно утворюється тільки піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[с]хіназолінова система (сполука **3.8**, рис. 2.5).

Знайдені оптимальні умови синтезу сполук **3** були поширені на реакції гетероциклізації інших функціоналізованих піроло[1,2-а][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[с]хіназолінів (**3.1-3.11**, табл. 2.1, рис. 2.5).

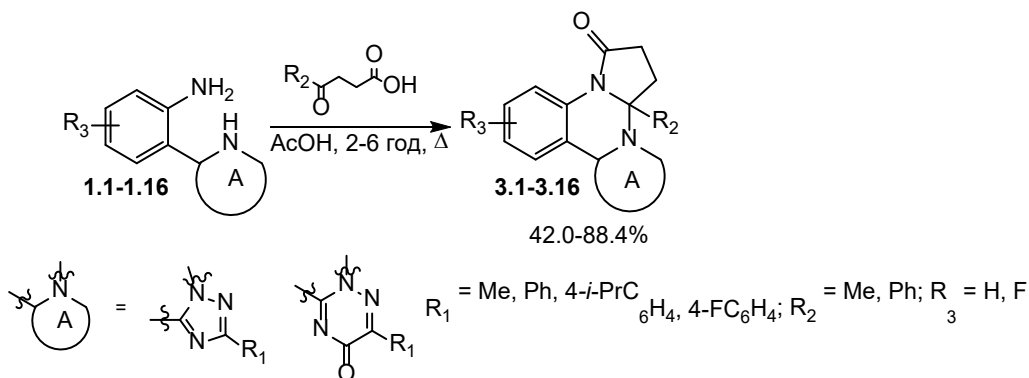


Рис. 2.5. Підходи до синтезу функціоналізованих піроло[1,2-а][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[с]хіназолінів

Тандемна гетероциклізація 2-[азоліл-(азиніл)]анілінів (**1.1-1.3**, **1.5**, **1.7**) з 4-оксо-4-фенілбутановою кислотою у деяких випадках потребує інших підходів. Так, кип'ятіння 2-(6-R₁-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)анілінів (**1.5**, **1.7**) з кетокислотою в оцтовій кислоті від 2-8 год приводить до утворенням суміші сполук, які представлені вихідними сполуками, заміщеними частково гідрованими триазино[2,3-с]хіназолінами та 6-метил-3-R₁-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онами у різних співвідношеннях. Останні утворюються за рахунок протікання конкурентної реакції ацилювання з наступною гетероциклізацією, що, імовірно, пов'язано зі стеричним впливом фенільного замісника. Сформувати відповідні піроло[1,2-а]триазино[2,3-с]хіназоліни (**3.15**, **3.16**) вдалося

тільки в етилцелозольві за наявності кислотного каталізу та кип'ятінні реакційної суміші понад 8 год.

Проте, відповідні піроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (**3.12-3.14**) відносно легко утворюються при кип'ятінні в льодяній оцтовій кислоті протягом 3-6 год з задовільними виходами (45-84%) (рис. 2.5). Зазначене пояснюється більш високою нуклеофільністю екзоциклічного атому триазолового циклу у порівнянні з триазиновими сполуками **1.1-1.3**, **1.5**, **1.7**. Крім того, з врахуванням даних біологічних досліджень, для посилення виявленої протизапальної дії у сполук **3**, проведена модифікація вихідних сполук **1** введенням атому Флуору до фенільного та/або анілінового фрагменту. При цьому синтезовано ряд флуоровмісних гетероциклів **3.6-3.11** з виходами 42-84% (рис. 2.5).

Індивідуальність сполук підтверджена хроматомас-спектрами (додаток В, табл. В1), будова – елементним аналізом (додаток В, табл. В2), ІЧ-, ЯМР-, мас-спектрами (експериментальна частина) та рентгеноструктурним аналізом.

На користь утворення сполук **2** вказує комплекс проведених фізико-хімічних досліджень. Так, сполука **2.1** у ^1H ЯМР-спектрах має характеристичні сигнали синглетних протонів -COOH-групи при 12.38 м.ч. та ендоциклічної NH-групи (положення 6) при 7.48 м.ч., а також мультиплетні сигнали протонів залишків пропанової кислоти, які резонують при 2.70-2.60 м.ч. Подібна картина ^1H ЯМР-спектра характерна і для сполуки **2.2**. Так, сигнал протону ендоциклічної NH-групи (положення 7) у даному випадку резонує при 8.88 м.ч., а сигнали протонів етиленової групи залишку пропанової кислоти – при 3.12-2.88 м.ч. Сигнали синглетних протонів -COOH-групи у сполуці **2.2** не реєструються, що пов'язано з обміном зазначеного протону з розчинником.

В той самий час у спектрі ^1H ЯМР сполук **3** відсутні вищезазначені протони NH-груп, однак з'являється характерне розщеплення протонів піроліденового циклу. Так, у спектрах сполук **3.1-3.3** сигнали протонів зазначеного фрагменту реєструються як послідовно розташовані мультиплети при 3.05-2.79 м.ч. ($\text{H-5}_{\text{екв}}$ та $\text{H-6}_{\text{екв}}$), 2.82-2.56 м.ч. ($\text{H-5}_{\text{акс}}$) та 2.70-2.54 м.ч. ($\text{H-6}_{\text{акс}}$). Резонування протонів піроліденового циклу у вигляді нерозщеплених мультиплетів поясню-

ється наявністю хірального центру у молекулі. Сигнали метильної групи (**3.3-3.3**) в аксіальному положенні *4a* реєструються у вигляді синглетів при 1.63-1.60 м.ч.

Необхідно відмітити, що у сполук **3.12-3.14** з фенільним фрагментом у положенні *4a* сигнали мультиплетних протонів піролідонового циклу зазнають незначного парамагнітного зсуву і певної зміни послідовності резонування. Так, вони проявляються як мультиплети при 3.54-3.26 (H-5_{екв}), 3.21-2.64 м.ч. (H-5_{акс}, H-6_{екв}, H-6_{акс}). Проте, у сполуці **3.13** картина спектру дещо відрізняється, і мультиплетні сигнали зазначеного циклу резонують при 3.56-3.42 м.ч. (H-5_{екв}), 2.98-2.80 м.ч. (H-5_{акс}, H-6_{екв}) та 2.81-2.71 м.ч. (H-6_{акс}). Що стосується фенільного фрагменту у положенні *4a*, то його сигнали протонів проявляються як мультиплети при 7.36-7.20 (H-3, 4, 5) та дублети при 7.17-7.11 м.ч. (H-2, 6; сполука **3.12, 3.14**) або мультиплети при 7.23-7.17 м.ч. (сполука **3.13**).

В ¹H ЯМР-спектрах 3-R₁-5*a*-метил-6,7-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-2,8(5*aH*)-діонів (**3.4-3.11**) сигнали протонів піролідонового циклу резонують як мультиплети H-7_{екв} при 3.19-2.99 м.ч. та H-7_{акс} при 2.95-2.76 м.ч., а також спільного мультиплету H-6_{екв} та H-6_{акс} при 2.73-2.55 м.ч. (сполуки **3.5, 3.6** та **3.10**). Для інших сполук цієї серії зазначені протони резонують попарно H-7_{екв} та H-7_{акс}, H-6_{екв} та H-6_{акс} при 3.19-2.77 м.ч. та 2.82-2.52 м.ч., відповідно. Даний аспект, на нашу думку, визначається як природою замісника положення 3, так і присутністю атомів Флуору у бензеновому фрагменті. Сигнали протонів метильної групи положення *5a* реєструються у вигляді синглету при 1.70-1.61 м.ч.

В спектрах ¹H ЯМР 5*a*-фенілзаміщених (**3.15, 3.16**) сигнали протонів піролідонового циклу проявляються як мультиплети, з наступною послідовністю: H-7_{екв} при 3.73-3.42 м.ч. та H-7_{акс}, H-6_{екв}, H-6_{акс} при 2.90-2.62 м.ч. Сигнали протонів фенільного замісника положення *5a* резонують як мультиплети (H-3, 4, 5) при 7.33-7.25 м.ч. та дублет (H-2, 6) при 7.21 м.ч. з КССВ 6.4 Гц (сполука **3.15**) або широкий мультиплет (H-3, 4, 5, 2, 6) при 7.41-7.17 м.ч. спільно з протонами H-2, 6 арильного замісника положення 3 (сполука **3.16**). Сигнали бензенового

фрагменту у триазоло[1,5-*c*]хіназоліновому циклі (**3.1**, **3.12**, **3.13**) представлені в ^1H ЯМР спектрі у вигляді ABCD-системи, що складається з дублету Н-12 при 8.06-7.89 м.ч., дублету Н-9 при 7.99-7.84 м.ч., триплету Н-10 при 7.58-7.57 м.ч. та триплету Н-11 при 7.47-7.37 м.ч. з класичними КССВ (8.0-7.7 Гц). Для інших сполук **3.2**, **3.3**, **3.14**) зазначені протони у більшості випадків реєструються спільно (Н-12 та Н-9) або з протонами замісника положення 2. Зазначені протони у триазино[2,3-*c*]хіназоліновому циклі (**3.4**, **3.5**) також представлені у вигляді ABCD-системи: дублет Н-13 при 8.29-8.26 м.ч., дублет Н-10 при 8.12-7.98 м.ч., триплет Н-11 при 7.72-7.69 м.ч. та триплет Н-12 при 7.54-7.37 м.ч. з КССВ (9.4-7.4 Гц). Особливістю ^1H ЯМР-спектрів сполук **3** також є парамагнітний зсув до 0.8 м.ч сигналу протону Н-9 у триазоло- та Н-10 у триазиновмісних похідних за рахунок слабкого внутрішньомолекулярного водневого зв'язку поміж відміченими протонами та оксо-групою пірольного циклу. Введення одного або двох атомів Флуору до гетероциклу (**3.6**, **3.7**, **3.9-3.11**) приводить до зміни мультиплетності протонів за рахунок додаткового розщеплення [168]. Крім того, в ^1H ЯМР спектрах сполук **3** проявляються сигнали, які відповідають природі замісників положень 2(3).

^{13}C ЯМР спектри сполук **3.5** та **3.15** додатково підтверджують будову тетрациклічної системи за рахунок наявності характеристичних сигналів sp^3 -гібридизованих атомів Карбону пірольного циклу та ангулярного атому положення 5a при 32.5-30.9 (С-6), 29.9-28.9 (С-7), 85.3-82.7 (С-5a) м.ч. Подібна картина спектру характерна і для сполук **3.13**, **3.14**, в яких відмічені атоми Карбону проявляються при 33.8-33.2 (С-5), 29.8-29.6 (С-6) та 82.5 (С-4a) м.ч.

Порівняльний аналіз ІЧ-спектрів відповідних гетарилпропанових кислот (**2.1**) та тетрациклічних сполук (**3.2**, **3.3**, **3.12-3.14**) показав, що в останніх відсутні характеристичні валентні коливання (ν_{NH}) зв'язків вторинної ендациклічної NH групи на ділянці 3856 cm^{-1} , валентні і деформаційні коливання асоційованих OH-груп на ділянці $3737\text{-}3610\text{ cm}^{-1}$. Тоді як сполуки **3.2**, **3.3**, **3.12-3.14** характеризує смуга валентних коливань СО-груп при $1722\text{-}1719\text{ cm}^{-1}$ та $\nu_{\text{-CH}_2}$ - при $2969\text{-}2920\text{ cm}^{-1}$. Для всіх сполук характерними є коливання С=C-зв'язку ароматичного

кільця при 1589-1468 cm^{-1} , непласкі деформаційні коливання $\gamma_{(=\text{C}-\text{H})}$ при 850-666 cm^{-1} . Необхідно також відмітити, що синтезовані сполуки показали частоти певної молекулярної вібрації, які залежать від наявності тих чи інших функціональних груп [169].

Проведене мас-спектральне дослідження сполук **3.2**, **3.5** та **3.13** додатково підтвердило будову синтезованих сполук та дозволило встановити особливості фрагментації молекулярних іонів в умовах електронної іонізації [170]. Мас-спектр (EI) сполуки **3.2** характеризується низькою інтенсивністю $[\text{M}]^{*\text{+}}$ (6.4%), але при цьому у спектрі спостерігається високоінтенсивний сигнал фрагментарного іону (Φ_1), який обумовлений елімінуванням метильного радикалу ($[\text{M}-\text{CH}_3]^{*\text{+}}$, m/z 301, 100%). Для останнього, в свою чергу, характерне елімінування CO (Φ_2 , m/z 273; 26,9%) або азоту (Φ_3 , m/z 287, 11,8%). В подальшому спостерігається два альтернативних напрямки фрагментації іонів Φ_2 та Φ_3 . Так, в подальшому з Φ_2 елімінується етиленовий фрагмент ($[\Phi_2-\text{C}_2\text{H}_4]^{*\text{+}}$, m/z 246, 7,3%) та утворений Φ_4 зазнає розщеплення триазолохіназолінового циклу за зв'язками N(1)-C(2) і N(3)-N(4) (Φ_5 , m/z 143 (17.5%)) та C(10b)-N(1) і N(3)-N(4) (Φ_6 , m/z 129/128 (15.5%; 16.3%)). Інший альтернативний напрямок фрагментації пов'язаний з деструкцією Φ_3 , а саме елімінацією CO ($[\Phi_3-\text{CO}]^{*\text{+}}$, m/z 260, 22,8%) та подальшим викидом етиленового фрагменту (m/z 232, 9,2%).

Мас-спектральне дослідження 2,4*a*-дифеніл-5,6-дигідропіроло[1,2-*a*]-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4*aH*)-ону (**3.13**) в умовах електронної іонізації показало, що наявність фенільного замісника у положенні 4*a* дестабілізує молекулярний іон. Так, сигнал останнього є відсутнім у спектрі, а наявний Φ_1 є результатом розщеплення триазолохіназолінового циклу за зв'язками C(10b)-N(1) і N(3)-N(4) (Φ_2 , m/z 261 (8.9%)). В подальшому з Φ_2 елімінується CO (Φ_3 , m/z 239 (100.0%)), $[\Phi_3-\text{CH}_2]^{*\text{+}}$ (m/z 218 (5.8%)) або $[\Phi_3-\text{C}_2\text{H}_4]^{*\text{+}}$ (m/z 205 (5.8%)). Зазначений факт підтверджує наявність у молекулі піроліденового циклу. Отже, наведений розпад молекулярних іонів (**3.2**, **3.13**) однозначно підтверджує утворення невідомої дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінової системи.

Мас-спектр сполуки **3.5** є також характеризується відсутністю молекулярного іону ($[M]^+$). В даному випадку у спектрі реєструється Φ_1 , який виникає за рахунок розщеплення триазинохіназолінового циклу за зв'язками C(5)-C(3) і N(4)-N(5) (Φ_1 , $[[M]-C_6H_5CN]^+$, m/z 241 (10.6%)) [166]. В подальшому утворений [1,3]діазето[1,2-*c*]піроло[1,2-*a*]хіназолін-2,6(3*aH*)-діоновий катіон (Φ_1) елімінує CH_3 -радикал, утворюючи стабільний іон Φ_2 з m/z 226 (100%, рис. 2.6). На користь наявності у молекулі піролідонного циклу вказує викид з Φ_2 часток CO за двома альтернативними напрямками та утворенням іону з m/z 198 (36.7%). Крім того, у мас-спектрі спостерігається серія інтенсивних сигналів, які відповідають за більш глибоку деструкцію молекули.

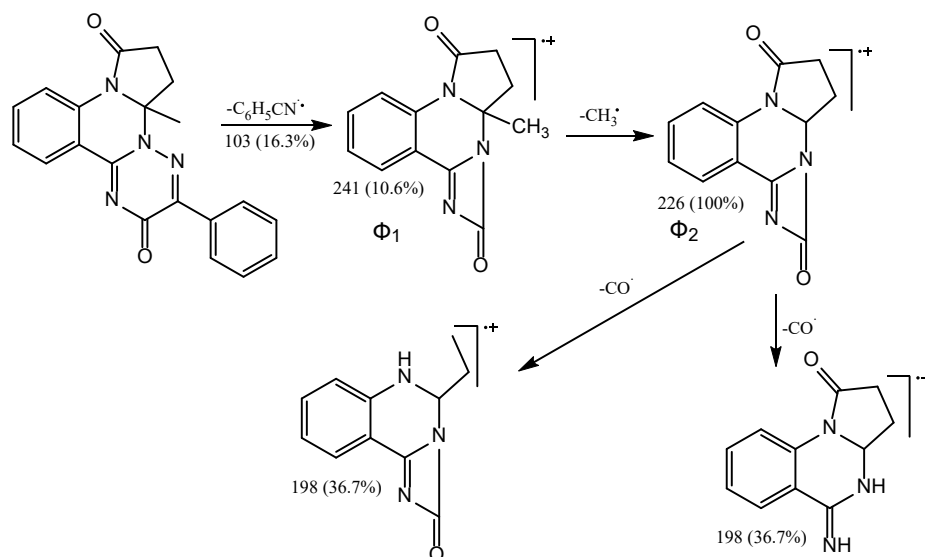


Рис. 2.6. Поведінка 5*a*-метил-3-феніл-6,7-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-2,8(5*aH*)-діону (**3.5**) в умовах електронної іонізації.

Окрім спектральних методів дослідження, для безпечного встановлення будови синтезованих сполук було використано рентгеноструктурне дослідження для сполуки **3.14** (рис. 2.7). Встановлено, що в асиметричній частині елементарної комірки знаходиться дві молекули А та В, що відрізняються деякими геометричними параметрами. Тетрагідропіримідиновий цикл в молекулах А та В знаходиться в конформації напівкрісло (параметри складчастості [171]: $S = 0.63$, $\Theta = 52.6^\circ$, $\Psi = 26.1^\circ$ у молекулі А і $S = 0.6$, $\Theta = 46.0^\circ$, $\Psi = 17.9^\circ$ у молекулі Б). Відхилення атомів С (9) і N (4) від середньоквадратичної площини ін-

ших атомів циклу складає -0.41 \AA , 0.24 \AA в А і -0.43 \AA , 0.15 \AA у Б, відповідно. У молекулі А піролідоновий цикл плоский з точністю 0.03 \AA . В молекулі В піролідоновий цикл знаходиться в конформації конверт, відхилення атома С (10) від середньоквадратичної площини інших атомів циклу становить 0.37 \AA . При цьому виникає слабкий внутрішньомолекулярний водневий зв'язок С (7b) Н (7b) ... О (1b) (Н ... О 2.41 \AA (2.45 \AA), С-Н ... О 115°). Фенільний замісник при атомі С (9) розгорнутий щодо ендочиклічного зв'язку N(4)-C(9) на $-53.4 (4)^\circ$ у молекулі А і на $-28.5 (4)^\circ$ у молекулі Б (торсіонний кут N (4)- C (9)-C (13)-C (14)) внаслідок відштовхування між атомами поліциклічного фрагменту і фенільного замісника, про що свідчать укорочені внутрішньомолекулярні контакти N(3) ... Н (18) 2.27 \AA в А, 2.28 \AA у Б (сума вандерваальсових радіусів [172] 2.67 \AA).

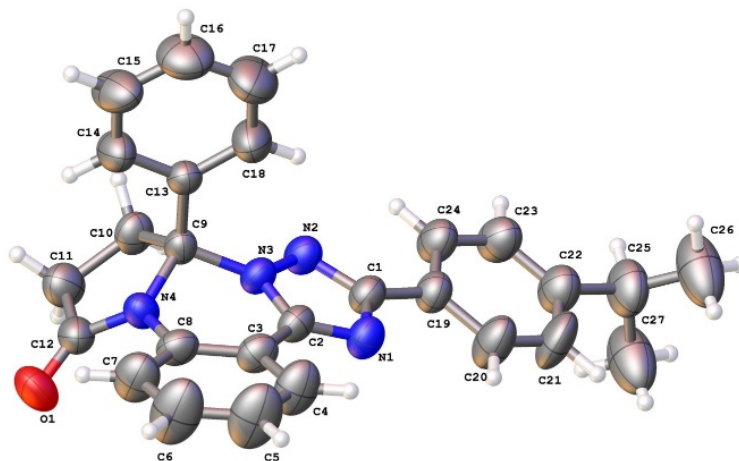


Рис. 2.7. Будова кристала сполуки **3.14** згідно даних РСА

Ізопропілфенільний замісник в обох конформерах некокомпланарний щодо площини триазольного циклу (торсіонний кут N (2) -C (1) – C (19) - C (24) $9.0 (6)^\circ$ в А, $-20.9 (5)^\circ$ у В), незважаючи на присутність аттрактивних взаємодій (укорочені внутрішньомолекулярні контакти N (1) ... Н (20) 2.61 \AA , N (2) ... Н (24) 2.60 \AA у молекулах А та Б, відповідно). У кристалі молекули **3.14** утворюють ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку (1 0 0), пов'язані між собою слабкими міжмолекулярними водневими зв'язками (С (6b) -Н (6b) ... О (1a) '(x, y, z) (Н ... О 2.62 \AA , СН ... О 131° , С (11b) -Н (11c) ... О (1a) '(1 + x, y, z) (Н ... О 2.52 \AA , СН ... О 151° , С (14a) - Н (14a) ... О (1b) '(1-x, y, z) (Н ... О 2.51 \AA , СН ... О 159°)).

Встановлено, що 2-(3-R-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6-R-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)-аніліни з 4-оксопентановою кислотою у реакції тандемної гетероциклізації утворюють заміщені пірроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназоліни. Запропоновано механізм утворення отриманих сполук, виділений і охарактеризований проміжний продукт реакції. Остаточна будова синтезованих сполук додатково доведена методом РСА.

2.3 2-(3-R₁-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6-R₁-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)-аніліни у реакціях [5+1]-гетероциклізації з 2-оксопентандіоною (глутаровою) кислотою

Як, вже відмічалось, поєднання карбоксильної групи з ароматичним або гетероциклічним фрагментом у молекулах є виправданим у рамках стратегії пошуку потенційних лікарських засобів («*drug-design*») [173-176]. По-перше, карбоксильна група є загально визнаним «фармакофором», по-друге, широкі можливості її хімічної модифікації дозволяють впливати на фармакодинамічні, фармакокінетичні та фармако-технологічні параметри одержаних речовин [177-180]. В той самий час ароматичні та гетероциклічні залишки можуть виступати як носіями біологічної дії, так і грати роль «спейсерів» або «лінкерних» фрагментів. Тим більш, що введення карбоксильної групи та/або карбоксиалкільного замісника до ароматичного (гетероциклічного) фрагменту виявилось ефективним при розробці лікарських засобів та дозволило створити цілі класи нестероїдних протизапальних препаратів [180]. Серед перспективних напрямків реалізації наведеної вище концепції цікавим є поєднання в одній молекулі конденсованої хіназолінвмісної системи та карбоксильної групи. Тим більш, що проведені нами останні дослідження показали перспективність пошуку протизапальних агентів серед конденсованих [28] та спіро-конденсованих [32, 33, 127] похідних хіназоліну.

Отже, метою даного розділу дослідження є розробка препаративних методів синтезу заміщених пірроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-

)[с]хіназолінів з фрагментом карбоксильної групи в положенні 4а та 5а гетероциклу та встановлення особливостей їх будови.

Стратегія синтезу, як і у попередньому випадку (підрозділ 2.2), вирішувалась шляхом використання у синтезі 1,5-бінуклеофілів та діелектрофілів, а саме заміщених анілінів (1) та кетодикарбонових кислот. Зазначена реакція, на нашу думку, також буде реалізовуватись за тандемним механізмом через проміжні інтермедіати (частково гідровані [1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[с]хіназоліни (5) з утворенням тетрациклічних систем 4 (рис. 2.8). Встановлено, що тандемна гетероциклізація сполук 1.1-1.28 з 2-оксопентандіовою (кетоглутаровою) кислотою відбувається у киплячій льодяній оцтовій кислоті протягом 3-6 год. При цьому, для збільшення виходів кінцевих продуктів кип'ятіння бажано проводити з видалення води з реакційної суміші (за допомогою насадки Діна-Старка). Крім того, для доведення механізму реакції нами проведена спроба синтезу проміжних сполук 5.1, 5.2 за більш м'яких умов (метанол або пропанол-2) при кислотному каталізі. Останні без ускладнень піддаються гетероциклізації з утворенням піролохіназолінових систем 4.

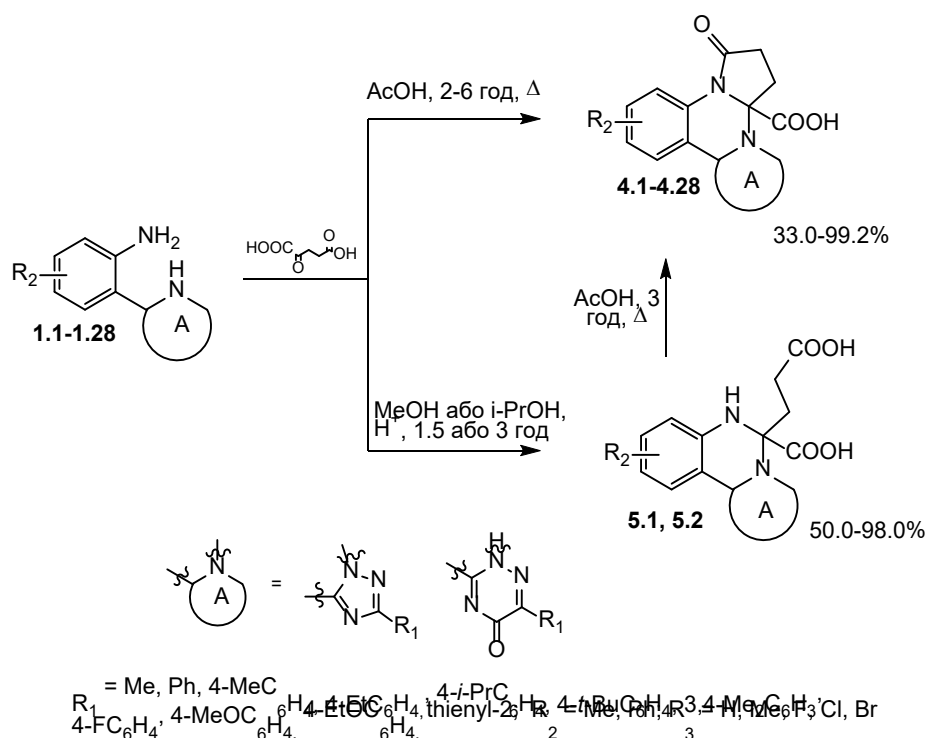


Рис. 2.8. Особливості взаємодії 2-[азоліл-(азиніл-)]анілінів з 2-оксопентандіовою кислотою

На користь утворення сполук **4.1-4.28**, **5.1** та **5.2** вказують результати фізико-хімічних досліджень (додаток В, табл. В3, В4). Так, в хромато-мас-спектрах сполук **4.1-4.28**, **5.1** та **5.2** реєструється квазімолекулярний іон $[M+1]$, який відповідає розрахунковій масі. Мас-спектри (EI) кислот **4.2**, **4.4**, **4.5** та **4.6** за умов електронної іонізації підтверджують утворення піролохіназолінових систем **4**. Так, у мас-спектрі сполуки **4.2** відсутній молекулярний іон ($[M]^+$), що вказує на низьку стабільність піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінової системи. В той самий час, у спектрі присутні піки фрагментарних іонів Φ_1 ($[M-H_2O-CO]^+$, m/z 300 (23.2 %)), Φ_2 ($[M-CO_2]^+$, m/z 302 (47.6 %)) та Φ_3 ($[M-COOH]^+$, m/z 301 (100 %)), які вказують на наявність карбоксильної групи в ангулярному положенні циклу. Важливо, що мас-спектр (EI) сполуки **4.4**, як і попередній, має низьку інтенсивність молекулярного іону ($[M]^+$). При цьому, $[M]^+$ під ЕУ утворює подібні високоінтенсивні фрагментарні іони: Φ_1 $[M-CO_2]^+$, Φ_3 $[M-COOH]^+$ з m/z 332 (28.1%) та 331 (100.0%), відповідно. Для фрагментарних іонів Φ_3 сполук **4.2** та **4.4**, у свою чергу, характерна фрагментація за зв'язками N(1)-C(2) та N(3)-N(4) триазолохіназолінового циклу [166, 181] і утворенням іону з m/z 198 (36,7% та 23,2%, відповідно). Крім того, для сполуки **4.4** у спектрі прослідковується попереднє елімінування CO радикалу (m/z 303; 10.6%) з піроліденового циклу. Тоді, як у сполуці **4.2** підтвердження наявності відміченого циклу є викид CH_2CO -радикалу, з утворенням іону m/z 155 (21.5%). Даний іон також присутній і у мас-спектрі сполуки **4.4**. Наведений мас-розпад підтверджує утворення дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінової системи.

Мас-спектри (EI) кислот **4.5**, **4.6** характеризуються утворення іонів Φ_1 $[M-CO_2]^+$ з m/z 268 (9.2%) та Φ_2 $[M-CO_2]^+$ 330 (19,2%), відповідно. Крім того, для сполуки **2.1** характерний іон Φ_3 $[M-COOH]^+$ з m/z 267 (57.4%). В подальшому іони Φ_1 та Φ_2 зазнають фрагментації по зв'язкам C(2)-N(3) та N(4)-N(5) з утворенням іонів Φ_4 $[\Phi_1-CH_3CN]^+$ з m/z 227 (27.6%) та Φ_5 $[\Phi_1-C_6H_5CN]^+$ з m/z 227 (100%), відповідно. Тоді як, максимальний пік у мас-спектрі сполуки **2.1** визначається подібною фрагментацією Φ_3 ($[\Phi_3-CH_3CN]^+$ з m/z 226 (100%). Зазначена

деструкція циклу характерна для триазино[2,3-*c*]хіназолінів і описана нами раніше [61]. Поетапне елімінування з іонів Φ_4 та Φ_5 часток CO та утворення іонів з m/z 199, 198, 172 та 171 додатково підтверджує наявність піролідонного циклу у сполуках **4.5** та **4.6**. Отже, наведені мас-спектри однозначно підтверджують протікання тандемної реакції та утворення оригінальної гетероциклічної системи.

Будова сполук **4** також підтверджується даними ^1H ЯМР-спектрів, в яких наявні характеристичні серії сигналів протонів карбоксильної групи, піролідонного та триазоло(триазино-)[*c*]хіназолінового циклів. Сигнали протонів карбоксильної групи при ангулярному атомі Карбону (положення *4a* (**4.1-4.4**) та *5a* (**4.5-4.28**)) в ^1H ЯМР-спектрах у більшості випадків не проявляється, а для сполук **4.1**, **4.5**, **4.22**, **4.25**, **4.26** реєструються у слабкому полі при 13.39-11.90 м.ч. Сигнали протонів піролідонного циклу у сполуках **4.1-4.4** спостерігаються у вигляді мультиплетів $\text{H-5}_{\text{екв.}}$, $\text{H-6}_{\text{екв.}}$, $\text{H-5}_{\text{акс.}}$ при 3.13-2.81 м.ч. та $\text{H-6}_{\text{акс.}}$ при 2.84-2.56 м.ч. Тоді як, у спектрі сполук **4.5-4.28** сигнали протонів піролідонного циклу мають наступну мультиплетність та хімічні зсуви: мультиплет $\text{H-6}_{\text{акс.}}$ реєструється при 3.72-3.44 м.ч., а $\text{H-6}_{\text{екв.}}$, $\text{H-7}_{\text{акс.}}$, $\text{H-7}_{\text{екв.}}$ – спільний мультиплет при 3.09-2.63 м.ч. Тоді, як у сполуки **4.5** зазначені протони реєструються у вигляді широкого мультиплету при 3.10-2.68 м.ч. Картина таких складних розщеплень може бути пояснена наявністю асиметричного атому Карбону у молекулі.

Сигнали протонів триазінохіназолінового циклу сполук **4.5-4.28** (H-10, H-11, H-12 та H-13) реєструються у вигляді АВ, АВС та ABCD-систем, в яких положення та мультиплетність сигналів визначаються наявністю та природою замісника. Подібна картина спектру характерна і для триазолохіназолінів (**4.1-4.5**), а саме сигнали протонів триазолохіназолінового циклу сполук **4.5-4.28** (H-9, H-10, H-11 та H-12) реєструються у вигляді ABCD-системи. Важливо, що наявні сигнали протонів зазнають значного парамагнітного зсуву порівняно з вихідними сполуками **1.1-1.28** [61, 77]. Крім того, як і у попередніх випадках (сполуки **3**), парамагнітний зсув у ^1H ЯМР-спектрах до 0.8 м.ч сигналів протону H-9 у триазолах та H-10 у триазінах, за рахунок слабого внутрішньомолеку-

лярного водневого зв'язку поміж відміченими протонами та оксо-групою пірольного циклу, додатково підтверджує будову сполук **4**. ^1H ЯМР-спектри сполук **4.1-4.28** характеризуються також сигналами протонів замісників положення 3, 10 та 12, які мають класичну мультиплетність та хімічний зсув [168].

Утворення гетероциклічної системи підтверджується спектрами ^{13}C ЯМР сполук **4.1, 4.4-4.7, 4.9, 4.16, 4.17, 4.19, 4.20** та **4.28**. Так, дезекрановані сигнали sp^2 -гібридизованих атомів Карбону -COOH-групи при ангулярному атомі Карбону та положення 8 реєструється при 170.1-169.2 м.ч. та 174.0-171.7 м.ч., відповідно. Необхідно відмітити, що природа гетероциклу, що конденсований по ребру *c* хіназолінової системи (триазольний чи триазиновий) на вищезазначені зсуви атомів Карбону практично не впливає. Що стосується сигналів атомів Карбону піроліденового циклу сполук **4.1** та **4.4**, то вони реєструються 30.2-30.1 м.ч. (C-6) та 27.3-25.7 м.ч. (C-5). Тоді як, у **4.5-4.7, 4.9, 4.16, 4.17, 4.19, 4.20** та **4.28** сигнали атомів Карбону зазначеного циклу реєструються при 30.4-28.8 м.ч. (C-7) та 27.3-25.7 м.ч. (C-6). Додатково підтверджує утворення піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[*c*]хіназолінів (**4**) сигнал атому Карбону ангулярного положення при 79.4 м.ч. (C-4*a*, сполуки **4.1** та **4.4**) та при 84.4-81.1 м.ч. (C-5*a*, сполуки **4.5-4.7, 4.9, 4.16, 4.17, 4.19, 4.20** та **4.28**).

Відмінністю ^1H ЯМР-спектру сполуки **5.1** від сполук **4**, є відповідні сигнали двох карбоксильних груп при 12.31 м.ч., у спектрі сполуки **5.2**, даний сигнал відсутній за рахунок обміну з розчинником. Цікаво, що сигнали протонів карбоксиетильної групи у спектрі сполуки **5.1** нееквівалентні і проявляються при 2.90-2.80 м.ч. (м, 1H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2.78-2.54 м.ч. (м, 2H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) та 2.39-2.27 м.ч. (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$). Зазначене пояснюється наявністю хірального атому Карбону у молекулі. Сигнали протонів карбоксиетильної групи у спектрі сполуки **5.2** реєструються як мультиплет при 3.00-28.4 м.ч. спільно з - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ -групою. Інші сигнали протонів сполук **5** у спектрі знаходяться у відповідності до запропонованих структур [168].

Таким чином, комплексом фізико-хімічних методів однозначно встановлено, що в результаті взаємодії 2-(3- R_1 -1H-1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6- R_1 -2,5-

дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)-анілінів 2-оксопентандіоною (2-кетоглутаровою) утворюються відповідні піроло[1,2-*a*][1,2,4]-триазоло(триазино-)[*c*]хіназолін-карбонові кислоти. Проведена широка хімічна модифікація, а саме введення різноманітних функціональних груп до фенільного фрагменту у положенні 3 піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінового циклу (Флуор, метокси-, алкіл-) та положень 11, 12 (галоген, метил-).

2.4 2-(3- R_1 -1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6- R_1 -2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)-аніліни у реакціях гетероциклізації з 4-оксогептандіоною кислотою

Ретроспективний аналіз результатів молекулярного докінгу, ліпооксигеназної активності заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[*c*]хіназолін-карбонових кислот дозволив виявити вектори їх подальшої модифікації. Найоптимальнішим підходом є заміна карбоксильної групи ангулярних положень 4*a*, 5*a* гетероциклів на карбоксиалкільний фрагмент ($Alk=1, 2$) зі збереженням замісників положень 11 та 12 (атоми Флуору). Враховуючи визначену нами стратегію пошуку гетероциклічних систем тандемною гетероциклізацією, окрім анілінів (**1**), у реакції необхідне використання 3(4)-оксогексан(гептан-)діових кислот. В даному дослідженні з міркувань синтетичної та комерційної доступності нами використана 4-оксогептандіова кислота.

У даному розділі на прикладі реакції 3-(2-амінофеніл)-6-(4-*i*-пропілфеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-ону (**1.8**) з 4-оксогептандіоною кислотою, як і у підрозділі 2.2, були проведені дослідження впливу використаних розчинників, температурних умов, каталізаторів (к. H_2SO_4 , TsOH) та тривалості реакції на процес нуклеофільної гетероциклізації. Встановлено, що повна конвертація вихідної сполуки **1.8** у продукт **7.1** відбувалась при двох годинному кип'ятінні в оцтовій кислоті (рис. 2.9).

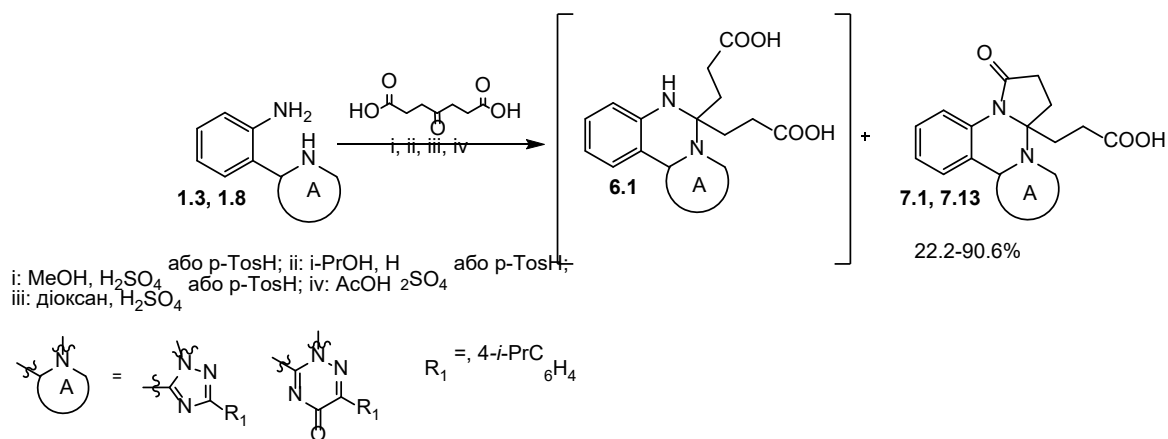


Рис. 2.9. Особливості взаємодії 2-[триазоліл-(триазиніл-)]анілінів (**1.3**, **1.8**) із 4-оксогептандіовою кислотою

Додаткове видалення води з реакційного середовища (використання насадки Діна-Старка) приводило до підвищення виходів кінцевих продуктів на 15-20%. Тобто позитивно на повну конвертацію сполуки **1.8** у **7.1** впливає підвищення температури кипіння розчинника ($>100^\circ\text{C}$) і видалення води з реакційного середовища. Важливо, що по іншому у реакції ведуть себе 2-(3- R_1 -1H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліни. Так уже, за температури кипіння розчиннику (метанол, пропанол-2) протягом 2 год при наявності каталізаторів взаємодія 2-(3-(4-*i*-пропілфеніл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну (**1.3**) з кетокислотою веде до утворення сполуки **7.13** з високими виходами (до 80%, рис. 2.9). На нашу думку, особливості протікання реакції визначає краща розчинність вихідних сполук та більш висока нуклеофільність ендочікличного Нітрогену триазольного циклу (мезомерний ефект сусіднього атому Нітрогену). Повна ж конвертація вихідної сполуки **1.3** у **7.13** спостерігається у оцтовій кислоті при видаленні води з реакційної маси. Знайдені оптимальні умови синтезу сполуки **7.1** та **7.13** були поширені на реакції гетероциклізації інших функціоналізованих тетрациклічних систем **7** (рис. 2.10).

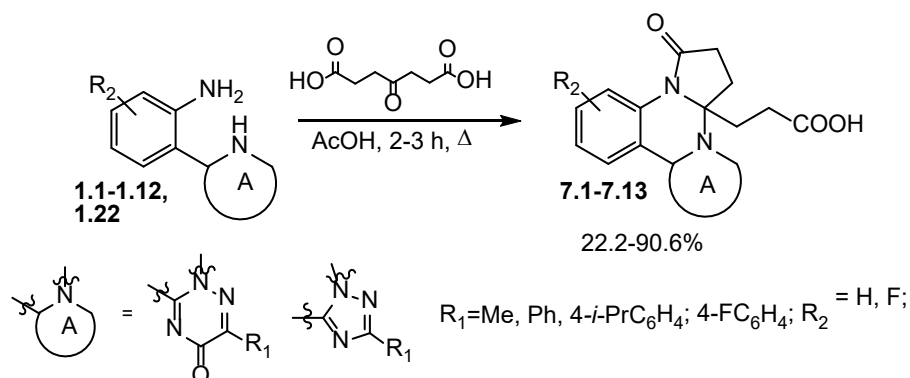


Рис. 2.10. Підходи до синтезу гідрованих піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино[*c*]хіназолін-пропанових кислот

На користь утворення сполук **6**, **7** вказує комплекс проведених фізико-хімічних методів (ІЧ-, ЯМР-спектроскопія, хроматомас- та мас-спектрометрія) та елементний аналіз (додаток В, табл. В5, В6).

Аналіз ІЧ-спектрів сполук **7.1-7.3**, **7.9** показав, що вони мають характерний контур валентних коливань $\nu_{\text{C=O}}$ при 1730-1703 cm^{-1} та 1693-1630 cm^{-1} , останній відноситься до карбоксильної групи [169]. Цікаво, що у сполук **7.11** та **7.12** валентні коливання $\nu_{\text{C=O}}$ карбоксильної групи мають значний батохромний зсув і реєструються при 1732-1711 cm^{-1} . Зазначене, імовірно, пов'язане з більшою ароматичністю циклу. Крім того, для сполук **7** характерними є коливання $\text{C}=\text{C}$ -зв'язку ароматичного кільця при 1589-1468 cm^{-1} , непласкі деформаційні коливання $\gamma_{(\text{C-H})}$ при 850-666 cm^{-1} і інтенсивні смуги поглинання при 2960-2850 cm^{-1} , що відносяться до симетричних і антисиметричних валентних коливань CH_3 - і CH_2 -груп. Необхідно також відмітити, що синтезовані сполуки показали частоти певної молекулярної вібрації у залежності від наявності тих, чи інших, функціональних замісників [169].

В ^1H ЯМР-спектрах сполуки **6.1** спостерігаються характеристичні синглетні сигнали протону положення **7** (*NH*-група) при 8.88 м.ч. та мультиплетні сигнали протонів залишків пропанової кислоти, які резонують при 3.09-2.94 м.ч. та 1.27-0.97 м.ч. Тоді як у спектрі ^1H ЯМР сполуки **7.1-7.10** реєструються сигнали протонів піролідонного циклу та ангулярної карбоксиетильної групи. Необхідно відмітити, що віддалення карбоксильної групи у піроло[1,2-*a*][1,2,4]-

триазино[2,3-*c*]хіназолін-5а(6*H*)-карбонових кислот (4.5-4.28) на дві гомологічні одиниці від ангулярного положення 5а приводить до зміни хімічних зсувів протонів піроліденового циклу у сполуках 7.1-7.10. Так, сигнали зазначених протонів резонують у вигляді мультиплетів при 3.19-2.52 м.ч. (H-7_{екв.}, H-7_{акс.}) та 2.44-1.61 м.ч. (H-6_{екв.}, H-6_{акс.}) спільно з сигналами протонів етильної групи. Протони карбоксильної групи в спектрах ЯМР ¹H у більшості випадках реєструвались як синглети при 12.11-12.03 м.ч.

Сигнали бензенових протонів гетероциклів (7.1-7.10) реєструвались як АВ, АВС або АВСD-системи, в яких положення і мультиплетність сигналів обумовлені природою замісників. Подібна картина спектру характерна і для триазолохіназолінів (7.11-7.13), а саме сигнали їх протонів реєструються у вигляді АВСD-системи. Важливим аспектом доведення будови сполук 7, а саме наявності піроліденового циклу, є парамагнітний зсув сигналів протонів положення 10 (7.1-7.10) та положення 9 (7.11-7.13), на що, було вказано у підрозділі 2.3. Крім того, спектри ¹H ЯМР сполук 7 характеризувались сигналами, що обумовлені природою замісників положення 3 триазинового або положення 2 триазольного циклів.

Утворення гетероциклічної системи також підтверджується спектрами ¹³C ЯМР сполук 7.2, 7.3, 7.7, 7.9. Так, дезекрановані сигнали *sp*²-гібридизованих атомів Карбону (СО-група) положення 8, положення 2 реєструються при 172.9 м.ч. та 163.9-161.5 м.ч. відповідно, тоді як, сигнали атомів Карбону (СО-група) положення 7 (сполуки 7.11 та 7.12) резонують при 173.3 м.ч. Сигнал атому Карбону карбоксильної групи у всіх сполуках реєструється при 173.6 м.ч. Сигнали *sp*³-гібридизованих атомів Карбону – при 84.5-83.6 м.ч. (С-5а), 30.0-29.9 м.ч. (С-7), 28.3-28.2 м.ч. (С-6), 32.9-32.8 м.ч. (-CH₂CH₂COOH) та 28.2-28.1 м.ч. (-CH₂CH₂COOH). У сполуках 7.11 та 7.12 сигнали атомів Карбону С-4а, С-6, С-5 та -CH₂CH₂COOH-фрагменту мають незначний парамагнітний зсув. Зазначене повністю підтверджує наявність піролідинового фрагменту у молекулі і, як наслідок, утворення заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)*[c]*хіназолін-пропанових кислот (7).

Мас-спектри (EI) сполук **7.3** та **7.12** характеризуються відсутністю молекулярних іонів. Початковий сигнал, який реєструється у мас-спектрі **7.3** належить фрагментарному іону Φ_1 $[M-CH_2CH_2COOH]^{\bullet+}$ m/z 329 ($I_{rel.} = 9.6\%$). Основні напрямки фрагментації Φ_1 пов'язані з деградацією триазинового циклу: m/z 260 ($I_{rel.} = 100.0\%$) та m/z 198 ($I_{rel.} = 39.1\%$). Утворений 2-оксо-5-іміно-3,3a,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*a*]хіназоліній катіон ($[C_{11}H_8N_3O]^{\bullet+}$, m/z 198 ($I_{rel.} = 39.1\%$)) у подальшому елімінує радикали CO, CH_2CO , CH_2CH_2CO та утворює іони з m/z 171, 155 та 143 а.о., які вказують на фрагментацію піролідонного циклу. Подальші етапи розпаду утворених фрагментарних іонів подібні до хіназолінової системи [167, 182].

Мас-спектр сполуки **7.12** характеризується відсутністю молекулярного іону і подібним фрагментарним іоном Φ_1 $[M-CH_2CH_2COOH]^{\bullet+}$ m/z 301 ($I_{rel.} = 38.2\%$). Проте, основний напрямок фрагментації Φ_1 дещо відрізняється від сполуки **7.3**. Так, у даному випадку початкова фрагментація обумовлена деструкцією піролідонного циклу $[\Phi_1-CH_2CO]^{\bullet+}$ та $[\Phi_1-CH_2CH_2CO]^{\bullet+}$ з утворенням іонів Φ_2 з m/z 260 ($I_{rel.} = 48.9\%$) та Φ_3 з m/z 246 ($I_{rel.} = 100.0\%$), що пов'язано з його більшою високою ароматичністю. Для 2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліній катіону (Φ_3) характерний «класичний» розрив молекули за зв'язками N_1-C_2 та N_3-N_4 з утворенням іону Φ_4 (m/z 143 ($I_{rel.} = 10.8\%$), який має у подальшому подібну до описаної раніше фрагментацію [167, 182].

Враховуючи неоднозначність перебігу реакції тандемної гетероциклізації, а саме можливість утворення структурних ізомерів, остаточна будова сполуки **7.11** підтверджена рентгеноструктурним дослідженням (рис.2.11).

Показано, що тетрагідропіримідиновий цикл знаходиться у конформації несиметричне напівкрісло (параметри складчастості [170] $S = 0.55$, $\Theta = 42.7^\circ$, $\Psi = 47.6^\circ$). Відхилення атомів N(4) та C(12) від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складає 0.13 \AA та -0.40 \AA , відповідно. Піролідонний цикл знаходиться у конформації конверт з відхиленням атому C(11) від середньоквадратичної площини інших атомів циклу на 0.44 \AA . Карбоксильна група замісника при атомі C(12) розташована практично ортогонально зв'язку C(12)-C(13)

(торсійний кут C(12)-C(13)-C(14)-N(1) $-83.3(2)^\circ$) і розгорнутий копланарно зв'язку C(13)-C(14) (торсійний кут C(13)-C(14)-C(15)-O(3) $-15.0(3)^\circ$). Зазначене положення карбоксильного фрагменту, вірогідно, стабілізується його внутрішньомолекулярною стекінг взаємодією з триазольним циклом (відстань C(15)... π (триазольного циклу) складає 3.01 Å. При цьому виникає укорочений внутрішньомолекулярний контакт H(14a)...H(11b) 2.30 Å (2.34 Å). В кристалі молекули утворюються центросиметричні димери за рахунок міжмолекулярного водневого зв'язку O(2)-H(2)...N(1)' (1-x,-y,1-z) (H...N 1.94 Å O-H...N 162°).

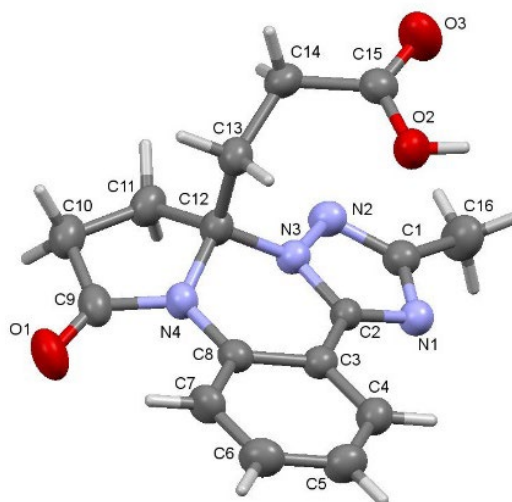


Рис. 2.11. Молекулярна структура сполуки **7.11** згідно даних РСА (теплові еліпсоїди атомів показані на рівні 50% ймовірності)

Отже, результатом реакції гетероциклізації анілінів (**1**) із 4-оксогептандіовою кислотою у залежності від умов проведення реакції (розчинник, температура, тривалість) продуктом можуть бути частково гідровані [1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолін-дипропанові кислоти та піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолін-пропанові кислоти. Знайдені оптимальні умови синтезу були використані основа препаративного методу синтезу гетарилпропанових кислот. Особливості фрагментації молекулярних іонів різних гетероциклів в умовах електронної іонізації та РСА однозначно дозволили встановити остаточну будову синтезованих сполук.

2.5 2-(3- R_1 -1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6- R_1 -2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)-аніліни у реакціях [5+1]-гетероциклізації з 5-оксогексановою кислотою

Ще одним підходом щодо структурної модифікації заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[*c*]хіназолінових систем в рамках стратегії спрямованого синтезу та деталізації взаємозв'язку «структура-активність» була заміна піролідонового на піперидонового цикл. Вибір даної структурної модифікації обумовлений значним обсягом інформації, який свідчить про високу біологічну активність як природних, так і синтетичних сполук, що містить вищезазначений гетероцикл [183-188].

Синтез цільових сполук проводився тандемною гетероциклізацією анілінів (**1**) з 5-оксогексановою кислотою. При цьому встановлено, що кип'ятіння вихідних сполук (**1.22**, **1.23**) із 5-оксогексановою кислотою в оцтовій кислоті протягом 6 год приводить до утворення складних сумішей продуктів реакції. Останні представлені вихідними сполуками (**1.22**, **1.23**), продуктами [5+1]-гетероциклізації (**8.1**, **8.2**) та цільовими сполуками **9**. Необхідно відмітити, що сполуки **8** були основним компонентом реакційних сумішей (понад 80%) і були виділені в індивідуальному вигляді пересадженням (рис. 2.12). Важливо, що подовження терміну нагрівання вихідних речовин до 10 год, зміна розчинника (ДМФА, етилцелозольв) та видалення води з реакційної суміші не сприяли формуванню піридо[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолінів (**9**) із задовільними виходами.

Враховуючи зазначене, для синтезу сполук **9** були використані альтернативні методи циклізації [189, 190]. Так, обробка кислоти **8.1** еквімолярною кількістю фосфорил трихлориду в діоксані приводить до формування піридо[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліну (**9.1**). Тоді як спроба циклізації кислоти **8.2** у присутності фосфорил трихлориду виявилась невдалою, внаслідок осмолення реакційної суміші. Ймовірно, зазначене пов'язано з наявністю СО-фрагменту у

триазиновому циклі сполуки **8.2**. Крім того, циклізація сполук **8.1** та **8.2** не була реалізована безпосередньо і у тійонілхлориді (виділені вихідні сполуки).

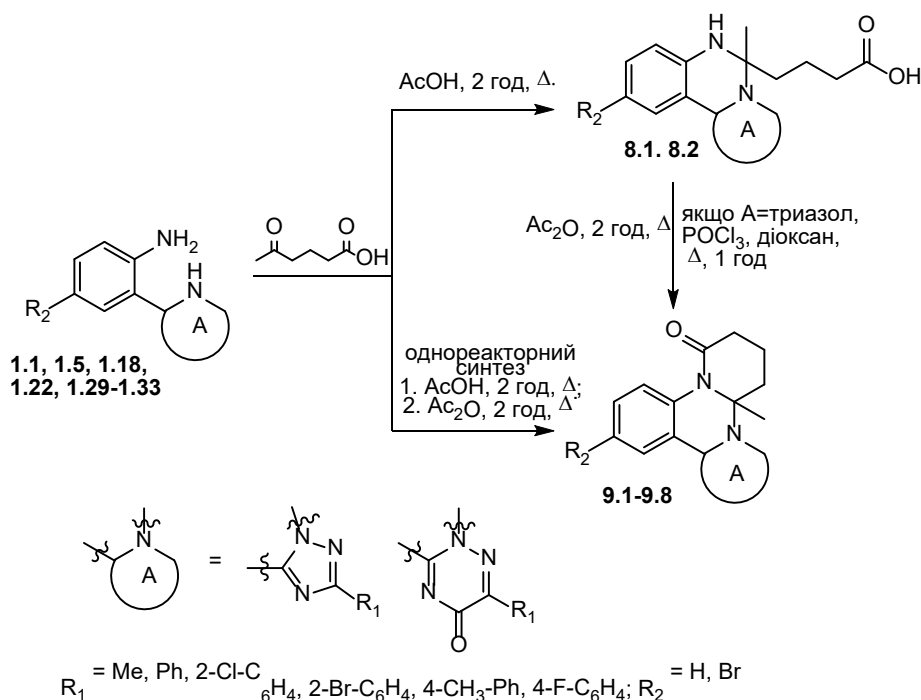


Рис. 2.12. Підходи до синтезу піридо[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино)-[*c*]хіназолінів

Тоді як, кип'ятіння сполук **8.1** та **8.2** в оцтовому ангідриді протягом 2 год очікувано приводить до формування поліциклічних похідних **9.4**, **9.7**. Дана методика була застосована для синтезу сполук **9** і реалізовувалася послідовним кип'ятіння вихідних сполук (**1.1**, **1.5**, **1.18**, **1.22**, **1.29-1.33**) із 5-оксогексановою кислотою в оцтовій кислоті та оцтовому ангідриді. При цьому синтезовані піридо[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино)-[*c*]хіназоліни (**9.1-9.8**) з виходами 52-92%.

Індивідуальність та будову синтезованих сполук підтверджено комплексом фізико-хімічних методів (хромато-мас-, ¹H-, ¹³C ЯМР-, ІЧ- та мас-спектрометрія) та елементним аналізом (табл. В7, В8). Спектри ¹H ЯМР сполук **9** характеризувались сигналами метильної групи положення біля ангулярного атома Карбону, які спостерігалися як синглети при 1.61-1.43 м.ч. Сигнали метиленових протонів піперидонового циклу сполук **9.1-9.4** спостерігали в спектрах ЯМР ¹H у вигляді серій мультиплетів Н-7_{екв.} при 3.27-2.96 м.ч., Н-7_{акс.} –

2.83-2.59 м.ч., Н-5_{екв}, Н-5_{акс}. – 2.62-2.41 м.ч. та Н-6_{екв}, Н-6_{акс}. – 2.27-1.76 м.ч. Що стосується сполук **9.5-9.8**, а саме заміщених піридо[1,2-*a*]триазино[2,3-*c*]хіназолінів, то у ¹Н ЯМР-спектрі сигнали метиленових протонів піперидонового циклу мають подібну серію мультиплетів і вона виглядає наступним чином: Н-8_{екв}. при 3.29-3.05 м.ч., Н-8_{акс}. – 2.86-2.61 м.ч., Н-6_{екв}, Н-6_{акс}. – 2.58-2.23 м.ч. та Н-7_{екв}, Н-7_{акс}. – 2.24-1.78 м.ч. Додаткове розщеплення зазначених протонів у вигляді мультиплетів пов'язано з наявністю асиметричного центру у молекулі. Формування піперидонового циклу також доводять сигнали протонів у 10-му положенні (**9.1-9.4**) та протонів у 11-му положенні (**9.5-9.8**), які були зареєстровані як дублети або мультиплети при 7.79-7.53 м.ч. Слід зазначити, що названі сигнали спостерігались у більш слабкому полі у порівнянні зі спектрами частково гідрованих хіназолінів **8.1** та **8.2**. Значений факт нами обговорений у попередніх підрозділах.

У сполук **8.1** та **8.2** відмінність будови у ¹Н ЯМР-спектрах пов'язана з наявністю сигналів протонів карбоксильної групи у вигляді синглетів при 11.78-11.77 м.ч. та NH-протонів (положення 6 та 7, відповідно) – при 7.40-6.89 м.ч. Хімічні зсуви та мультиплетність всіх інших сигналів протонів у ¹Н ЯМР-спектрах сполук **8.1**, **8.2** та **9** також відповідали запропонованим структурам [168].

Спектри ¹³С ЯМР сполук **8** та **9** додатково підтвердили їх структуру. Так, характеристичні сигнали ангулярного *sp*³-гібридизованого атома Карбону в положенні 4*a* для сполук **9.1**, **9.2** і положення 5*a* для сполук **9.5**, **9.7** та **9.8** зареєстровані при 77.6, 77.1, 80.9, 81.0 та 81.2 м.ч., відповідно. Сигнали атомів Карбону піридонового циклу у спектрах сполук **9.1** та **9.2** реєструються при 169.5(4) м.ч. (положення 8), 33.5 м.ч. (5), 32.0 м.ч. (7) та 26.9 м.ч. (6). Подібна картина хімічних зсувів сигналів Карбону характерна і для сполук **9.5**, **9.7** та **9.8**. Так, вони реєструються при 169.6 м.ч. (положення 9), 33.4 м.ч. (6), 31.8(7) м.ч. (8) та 26.7(6) м.ч. (7). Сигнали Карбону метильної групи положень 4*a* (**9.1**, **9.2**) і 5*a* (**9.5**, **9.7** та **9.8**) спостерігались при 16.7-16.3 м.ч. Тоді як характеристичні сиг-

нали амінального атома Карбону (положення 5 та 6) для сполук **8.1** та **8.2** реєструвались при 75.8 та 79.3 м.ч.

Проведене мас-спектральне дослідження (ЕІ) сполук **9.5** дозволило оцінити особливості фрагментації їх молекулярних іонів та додатково довести структуру одержаних продуктів. Встановлено, що мас-спектр **9.5** характеризувався відсутністю молекулярного іона, а фрагментарний іон (Φ_1 з $m/z = 255$ (20,3%)) пов'язаний з деградацією триазинового циклу за зв'язками C(2)-C(3) та N(4)-N(5). Подальша фрагментація утвореного діазето[1,2-*c*]піридо[1,2-*a*]хіназоліній катіону (Φ_1) обумовлена поетапним елімінування радикалів CH_3 , CO , C_2H_4 та C_3H_6 та утворення іонів з $m/z = 240$ (100,0%), 212 (57,1%), 186 (31,3%) та 169 (10,3%) а.о., відповідно. Їх присутність у спектрі однозначно вказує на наявність піперидинового циклу. Подальші етапи розпаду вищезначених іонів подібні до хіназолінової системи [116, 167].

Крім того, для остаточного доведення будови оригінальної тетрациклічної гетеросистеми було проведено рентгеноструктурне дослідження сполуки **9.3**. Встановлено, що у кристалі частково насичені піридоновий та піримідиновий цикли (рис. 2.13) знаходяться в конформації твіст-ванна (параметри складчатості [192] $S=0.72$, $\Theta=45.4^\circ$, $\Psi = 24.4^\circ$ для піридонового циклу та $S = 0.63$, $\Theta = 47.1^\circ$, $\Psi = 25.4^\circ$ для піримідинового циклу). Відхилення атомів C_{11} і C_{12} від середньоквадратичної площини інших атомів піридонового циклу складають -0.72 \AA і -0.30 \AA , відповідно.

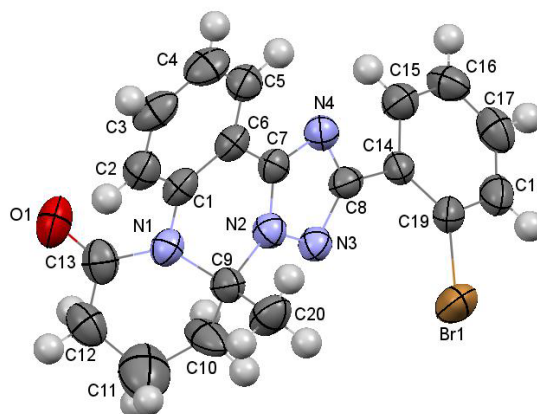


Рис. 2.13. Молекулярна структура сполуки **9.3** за даними РСА із нумерацією атомів (теплові еліпсоїди показані на рівні 50% ймовірності)

Атоми N_1 та C_1 відхиляються від середньоквадратичної площини проведеної через інші атоми піримідинового циклу на -0.73 \AA і -0.32 \AA . Зв'язки N_2-C_7 і N_4-C_7 близькі по значенню ($1.328(5) \text{ \AA}$ і $1.330(6) \text{ \AA}$, відповідно), що дозволяє розглянути будову молекули **9.3** як суперпозицію двох резонансних структур (рис. 2.14). Спряження між триазольним та фенільним замісником суттєво порушено (торсійний кут $C_{15}-C_{14}-C_8-N_4 - 30.8(6)^\circ$) і є наслідком стеричного відштовхування (скороченні внутрішньомолекулярні контакти $H_{15}\dots N_4$ 2.58 \AA при сумі ван-дер-ваальсових радіусів 2.67 \AA , $Br_1\dots N_3$ 3.11 \AA (3.47 \AA)). Між атомів метильної групи та поліциклічного фрагменту також виявлені скороченні внутрішньомолекулярні контакти: $H_{20a}\dots H_{10a}$ 2.30 \AA (сума ван-дер-ваальсових радіусів 2.34 \AA), $H_{20c}\dots C_1$ 2.79 \AA (2.87 \AA) [171, 172].

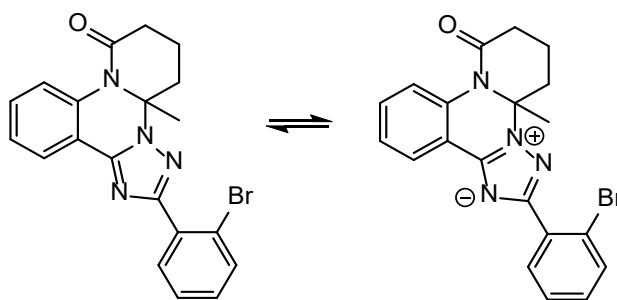


Рис. 2.14. Резонансні структури сполуки **9.3** у кристалі відповідно до даних РСА

Таким чином, одноетапною тандемною циклізацією 2-[азоліл- (азиніл-)]анілінів з 5-оксогексановою кислотою синтезовані невідомі заміщені піридо[1,2-*a*]азоло-(азино-)[*c*]хіназолінової системи. Остаточна будова зазначених структур доведена рентгеноструктурним аналізом і показано, що вони у кристалі існують як суперпозиція двох резонансних структур.

2.6 Експериментальна частина

Температуру плавлення сполук визначали капілярним способом на приладі «Mettler Toledo MP 50». Визначення елементного складу сполук проводили

на елементному аналізаторі «ELEMENTAR vario EL cube». Кількісно визначали компоненти на детекторі за теплопровідністю (TCD). Відсоток помилки складає $\pm 0,3\%$. ІЧ-спектри – на спектрофотометрі «Bruker Alpha», в області $7500-400\text{ см}^{-1}$, з використанням приставки ATR (пряме введення речовини). ^1H (400 MHz) та ^{13}C (100 MHz) ЯМР-спектри – на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Mercury 400», розчинник DMSO- d_6 , внутрішній стандарт – TMS. Хроматомас-спектри знімалися на високоефективному рідинному хроматографі «Agilent 1100 Serie», оснащеному діодно-матричним та мас-селективним детектором «Agilent LC/MSD SL». Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Режим іонізації – одночасне сканування позитивних та негативних іонів у діапазоні мас $80-1000\text{ m/z}$. Мас-спектри зареєстровано на приладі «Varian 1200L», іонізація здійснюється електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Температура іонного джерела 200°C , нагрівання відбувається від 25°C до 500°C зі швидкістю 300°C/хв .

Синтетичні дослідження проведені згідно загальних підходів до пошуку потенційних біологічно активних речовин, з використанням реактивів компаній «Merck» (Дармштадт, Німеччина), «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США) та «Enamine» (Київ, Україна). Чистота всіх синтезованих сполук контролювалася за допомогою хроматомас-спектрів (хімічна іонізація) та ^1H ЯМР-спектрів.

2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліни (**1.1-1.3**, **1.12**) та 2-(6-R-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)аніліни (**1.4-1.11**, **1.13-1.28**) синтезовані за відомими методиками та константами, які відповідають даним літератури [193-196].

Загальна методика синтезу сполук 2.1, 2.2 (додаток В, табл. В1). До 0,01 М відповідного 2-[азоліл-(азиніл-)]аніліну (**1.1**, **1.8**) в 20 мл пропанолу-2 додають 0,65 г (0,01 М) 4-оксопентанової кислоти та 1-2 краплі конц. сульфатної кислоти (або 1-2 кристали толуолсульфої кислоти) та кип'ячать 3-3,5 год. З реакційної маси під вакуумом видаляють розчинник. Додають 2-3 мл метанолу, змучують. Утворений осад відфільтровують та сушать. Очищають кристалізацією із метанолу.

3-(2,5-Диметил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)-пропанова кислота (2.1). Біла кристалічна речовина, нерозчинна у воді та етері, розчинна у органічних розчинниках. ІЧ, (ν , cm^{-1}): 3856, 3737, 3610, 2377, 1704, 1547, 1511, 1338, 1057, 753, 669; ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 12.38 (с, 1H, COOH), 7.67 (д, $J = 7.8$, 1H, H-10), 7.48 (с, 1H, NH), 7.17 (т, $J = 7.9$, 1H, H-8), 6.85 (д, $J = 8.0$, 1H, H-7), 6.74 (т, $J = 7.9$, 1H, H-9), 2.70-2.6 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 1.74 (с, 3H, CH_3).

3-(3-(4-і-пропілфеніл)-6-метил-2-оксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанова кислота (2.2). Світло-жовта кристалічна речовина, нерозчинна у воді та етері, розчинна у органічних розчинниках. ^1H ЯМР-спектр, δ (м.ч.): 8.88 (с, 1H, 7-NH), 8.64 (д, $J = 8.0$, 1H, H-8), 8.22 (д, 2H, Ar H-2, 6), 7.99 (т, $J = 7.5$, 1H, H-9), 7.90 (д, $J = 8.1$, 1H, H-11), 7.78 (т, $J = 7.6$, 1H, H-10), 7.36 (д, $J = 8.1$, 2H, Ar H-3, 5), 3.12-2.88 (м, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.69 (с, 3H, 6- CH_3), 1.32 (д, $J = 7.0$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Загальний метод синтезу 2-R₁-4a-метил-5,6-дигідропіроло[1,2-a]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-7(4aH)-онів (3.1-3.3, додаток В, табл. В1). 0,01 М 2-(3-R₁-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів (1.1-1.3) та 1.16 г (0,01 М) 4-оксопентанової кислоти в 10 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятять 2-3 год додатково вилучаючи воду за допомогою насадки Діна-Старка. Розчинник видаляють під вакуумом. Додають 10 мл метанолу та змучують. Утворені осаді фільтрують, промивають етером. Сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

2,4a-Диметил-5,6-дигідро[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-7(4aH)-он (3.1). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 7.89 (д, $J = 8.0$, 1H, H-12), 7.87 (д, $J = 7.9$, 1H, H-9), 7.47 (т, $J = 7.8$, 1H, H-10), 7.30 (т, $J = 7.8$, 1H, H-11), 3.01-2.79 (м, 2H, H-5_{екв}, 6_{екв}), 2.70-2.65 (м, 1H, H-5_{акс}), 2.60-2.56 (м, 1H, H-6_{акс}), 1.60 (с, 3H, CH_3).

4a-Метил-2-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-7(4aH)-он (3.2). ІЧ (cm^{-1}): 1720, 1680, 1666, 1632, 1610, 1582, 1537, 1518, 1482, 1470, 1439, 1415, 1381, 1350, 1333, 1291, 1277, 1244, 1216, 1183, 1137, 1084, 1070, 1016, 999, 976, 955, 925, 899, 879, 828, 799, 789, 767, 757, 728, 695, 664, 616; ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.17-8.01 (м, 4H, H-9, 12, Ph H-2, 6), 7.58 (т, $J =$

8.1, 1H, H-10), 7.50-7.36 (м, 4H, H-11, Ph H-3, 4, 5), 3.05-2.83 (м, 2H, H-5_{екв}, 6_{екв}), 2.82-2.71 (м, 1H, H-5_{акс}), 2.70-2.56 (м, 1H, H-6_{акс}), 1.63 (с, 3H, 4a-CH₃); MS (EI): m/z = 317 (6.4, M⁺), 316 (29.3), 302 (25.8), 301 (100.0), 287 (11.8), 273 (26.9), 260 (22.8), 246 (7.3), 232 (9.2), 186 (8.2), 185 (7.9), 156 (9.9), 155 (6.7), 143 (17.5), 129 (15.6), 128 (16.3), 115 (12.3), 103 (30.2), 102 (43.2), 90 (12.3), 89 (21.2), 88 (14.3), 86 (5.8), 77 (37.5), 76 (18.7), 63 (27.4), 62 (13.5), 58 (21.2), 51 (19.4), 39 (15.6).

4a-Метил-2-(4-і-пропілфеніл)-5,6-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназолін-7(4aH)-он (3.3). ІЧ (см⁻¹): 1694, 1484, 1360, 1221, 1048, 841, 758, 726, 668; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.11-8.04 (м, 2H, H-9, 12), 8.00 (д, J = 7.0, 2H, 2-Ph H-2, 6), 7.57 (т, J = 7.6, 1H, H-10), 7.40 (т, J = 7.5, 1H, H-11), 7.30 (д, J = 7.1, 2H, 2-Ph H-3, 5), 3.11-2.87 (м, 3H, -CH(CH₃)₂, H-5_{екв}, 6_{екв}), 2.82-2.71 (м, 1H, H-5_{акс}), 2.69-2.54 (м, 1H, H-6_{акс}), 1.62 (с, 3H, 4a-CH₃), 1.29 (д, J = 6.7, 6H, -CH(CH₃)₂).

Синтезовані сполуки **3.1-3.3** – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді та етері, розчинні у органічних розчинниках. Очищені кристалізацією з метанолу.

Загальний метод синтезу заміщених 3-R₁-5a-метил-6,7-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,8(5aH)-діонів (3.4-3.11, додаток В, табл. В1). 0,01 М відповідних заміщених 3-(2-амінофеніл)-6-R₁-1,2,4-триазин-5(2H)-онів (**1.4-1.11**) та 1.16 г (0,01 М) 4-оксопентанової кислоти в 10 мл льодяної оцтової кислоти кип'яють 2-3 год періодично видаючи воду за допомогою насадки Діна-Старка. Розчинник видаляють під вакуумом. Додають 10 мл метанолу та змучують. Утворені осадки фільтрують, промивають етером. Сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

3,5a-Диметил-6,7-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,8(5aH)-діон (3.4). ІЧ (см⁻¹): 2920, 1722, 1650, 1589, 1482, 1378, 1350, 1219, 1131, 773, 760, 689; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.26 (д, J = 7.8, 1H, H-13), 8.12 (д, J = 8.1, 1H, H-10), 7.69 (т, J = 7.4, 1H, H-11), 7.39 (т, J = 7.5, 1H, H-12), 2.85 (м, 2H, H-7_{екв}, 7_{акс}), 2.64-2.52 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 2.28 (с, 3H, 3-CH₃), 1.61 (с, 3H, 5a-CH₃).

5a-Метил-3-феніл-6,7-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]-хіназолін-2,8(5aH)-діон (3.5). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.29 (д, $J = 7.6$, 1H, H-13), 8.19 (д, $J = 6.6$, 2H, Ph H-2, 6), 8.14 (д, $J = 8.2$, 1H, H-10), 7.71 (т, $J = 7.4$, 1H, H-11), 7.53-7.24 (м, 4H, H-12, Ph H-3, 4, 5), 3.16-2.99 (м, 1H, H-7_{екв}), 2.95-2.76 (м, 1H, H-7_{акс}), 2.70-2.57 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 1.68 (с, 3H, 5a-CH₃); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 172.7 (8-C), 161.4 (2-C), 151.2, 148.2, 134.9, 134.7, 132.9, 131.0, 129.3, 128.6, 127.8, 126.2, 121.6, 118.9, 82.7 (5a-C), 30.9 (, 29.9, 24.9 (Me); MS (EI), m/z ($I_{rel.}$) = 241 (10.6), 227 (20.3), 226 (100.0), 198 (36.7), 155 (21.5), 143 (19.3), 129 (9.3), 103 (16.3), 102 (34.3), 90 (6.4), 89 (6.7), 77 (11.3), 76 (10.2), 75 (9.8), 63 (9.1), 62 (8.7), 58 (7.2), 51 (6.7), 39 (5.2).

5a-Метил-3-феніл-12-флуоро-6,7-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]-триазино[2,3-c]хіназолін-2,8(5aH)-діон (3.6). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.20 (д, $J = 6.6$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8.15 (дд, $J = 8.7$, 4.6 Hz, 1H, H-13), 7.97 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 7.57-7.38 (м, 4H, H-11, 3-Ph H-3, 4, 5), 3.19-3.02 (м, 1H, H-7_{екв}), 2.94-2.77 (м, 1H, H-7_{акс}), 2.73-2.55 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 1.69 (с, 3H, 5a-CH₃).

11,12-Дифлуоро-5a-метил-3-феніл-6,7-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]-триазино[2,3-c]хіназолін-2,8(5aH)-діон (3.7). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.26-8.13 (м, 3H, H-13, 3-Ph H-2, 6), 8.10 (дд, $J = 11.4$, 7.0 Hz, 1H, H-10), 7.52-7.36 (м, 3H, 3-Ph H-3, 4, 5), 3.16-2.82 (м, 2H, H-7_{екв}, 7_{акс}), 2.82-2.60 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 1.70 (с, 3H, 5a-CH₃).

5a-Метил-3-(4-і-пропілфеніл)-6,7-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2,8(5aH)-діон (3.8). ІЧ (см⁻¹): 1714, 1646, 1604, 1543, 1485, 1410, 1351, 1323, 1242, 1193, 848, 773, 753, 705, 685; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.30 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-13), 8.19-8.08 (м, 3H, H-10, 3-Ar H-2,6), 7.72 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-11), 7.42 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-12), 7.30 (д, $J = 8.2$ Hz, 2H, 3-Ar H-3, 5), 3.14-2.78 (м, 3H, H-7_{екв}, 7_{акс}, -CH(CH₃)₂), 2.60-2.57 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 1.69 (с, 3H, 5a-CH₃), 1.30 (д, $J = 6.9$ Hz, 6H, -CH(CH₃)₂).

5a-Метил-11-флуоро-3-(4-флуорофеніл)-6,7-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2,8(5aH)-діон (3.9). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.35 (дд, $J = 8.6$, 6.5 Hz, 1H, H-13), 8.30 (дд, $J = 8.2$, 5.9 Hz, 2H, 3-Ar H-2, 6), 7.93 (дд, $J =$

10.0, 1.6 Hz, 1H, H-10), 7.20 (м, 3H, H-12, 3-Ar H-3, 5), 2.97-2.85 (м, 2H, H-7_{екв}, 7_{акс}), 2.73-2.59 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 1.70 (с, 3H, 5a-CH₃).

5a-Метил-12-флуоро-3-(4-флуорофеніл)-6,7-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,8(5aH)-діон (3.10). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.31 (дд, $J = 7.7, 6.0$ Hz, 2H, 3-Ar H-2, 6), 8.15 (дд, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H, H-13), 7.96 (дд, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H, H-10), 7.59-7.44 (м, 1H, H-11), 7.20 (т, $J = 8.5$ Hz, 2H, 3-Ar H-3, 5), 3.16-3.02 (м, 1H, H-7_{екв}), 2.95-2.82 (м, 1H, H-7_{акс}), 2.64 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 1.69 (с, 3H, 5a-CH₃).

11,12-Дифлуоро-5a-метил-3-(4-флуорофеніл)-6,7-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,8(5aH)-діон (3.11). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.40-8.20 (м, 2H, 3-Ar H-2,6), 8.17-8.01 (м, 2H, H-10, 13), 7.19 (т, $J = 8.6$ Hz, 2H, 3-Ar H-3, 5), 3.19-2.81 (м, 2H, H-7_{екв}, 7_{акс}), 2.76-2.55 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 1.69 (с, 3H, CH₃).

Синтезовані сполуки **3.4-3.11** – світло-жовті кристалічні речовини, нерозчинні у воді та етері, розчинні у органічних розчинниках. Очищені кристалізацією з метанолу.

Загальний метод синтезу 2-R₁-4a-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-7(4aH)-онів (3.12-3.14, додаток В, табл. В1). 0,01 М 2-(3-R₁-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів (**1.1-1.3**) та 1.78 г (0,01 М) 4-оксо-4-фенілбутанової кислоти в 10 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятять 6 год періодично видаляючи воду за допомогою насадки Діна-Старка. Розчинник видаляють під вакуумом. Додають 10 мл метанолу та змучують. Утворені осаді фільтрують, промивають етером. Сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

2-Метил-4a-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-7(4aH)-он (3.12). ІЧ (см⁻¹) 2988, 1713, 1476, 1349, 1203, 1075, 870, 756, 697, 669; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.06 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-12), 7.84 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.58-7.46 (м, 1H, H-10), 7.36-7.20 (м, 4H, H-11, 4a-Ph H-3, 4, 5), 7.11 (д, $J = 7.4$ Hz, 2H, 4a-Ph H-2, 6), 3.39-3.26 (м, 1H, H-5_{екв}), 2.95-2.62 (м, 3H, H-5_{акс}, 6_{екв}, 6_{акс}), 2.47 (с, 3H, CH₃);

2,4a-Дифеніл-5,6-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-7(4aH)-он (3.13). ІЧ (см⁻¹): 1720, 1681, 1631, 1612, 1586, 1562, 1531, 1519, 1479, 1441, 1386, 1360, 1346, 1332, 1321, 1301, 1280, 1259, 1220, 1201, 1172, 1153, 1139, 1125, 1113, 1071, 1026, 987, 975, 927, 890, 865, 774, 762, 748, 723, 694, 677, 634, 615; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.21 (д, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ph H-2, 6), 8.12 (д, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-12), 8.00 (д, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-9), 7.58 (т, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-10), 7.55-7.41 (м, 3H, Ph H-3, 4, 5), 7.37 (т, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-11), 7.32-7.23 (м, 3H, 4a-Ph H-3, 4, 5), 7.23-7.17 (м, 2H, 4a-Ph H-2, 6), 3.56-3.42 (м, 1H, H-5_{екв}), 2.98-2.80 (м, 2H, H-6_{екв}, 5_{акс}), 2.81-2.71 (м, 1H, H-6_{акс}); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 174.3 (C-7), 162.1, 149.6, 141.1, 133.3, 132.7, 132.0, 131.1, 130.1, 130.2, 129.5, 129.4, 128.5, 127.5, 126.9, 126.7, 124.9, 123.7, 117.6, 82.5 (C-4a), 33.2, 29.8; MS (EI), *m/z* (*I*_{rel.}) = 261 (8.9), 241 (12.6), 234 (100.0), 218 (5.8), 211 (26.7), 205 (5.8), 190 (12.3), 117 (5.4), 115 (12.3), 103 (5.2), 102 (13.1), 90 (14.6), 89 (5.2), 77 (19.7), 76 (14.7), 63 (5.4), 62 (8.7), 58 (13.2), 51 (11.3), 39 (8.7).

2-(4-і-Пропілфеніл)-4a-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-7(4aH)-он (3.14). ІЧ (см⁻¹) 3856, 3737, 2969, 1704, 1547, 1511, 1484, 1419, 1353, 1220, 1052, 844, 757, 695, 669; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.15-8.05 (м, 3H, H-12, 2-Ar H-2, 6), 7.99 (д, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-9), 7.57 (т, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-10), 7.44-7.30 (м, 3H, H-11, 2-Ar H-3, 5), 7.31-7.20 (м, 3H, 4a-Ph H-3, 4, 5), 7.17 (д, *J* = 7.3 Hz, 2H, 4a-Ph H-2, 6), 3.54-3.38 (м, 1H, м, 1H, H-5_{екв}), 3.12-2.64 (м, 3H, H-5_{акс}, 6_{екв}, 6_{акс}, -CH(CH₃)₂), 1.31 (д, *J* = 6.7 Hz, 6H, -CH(CH₃)₂); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 174.2, 162.1, 150.7, 149.6, 141.1, 133.3, 132.0, 129.5, 129.3, 128.6, 127.3, 126.9, 126.8, 124.9, 124.9, 123.7, 117.40, 82.5 (C-5a), 33.8, 33.0, 29.6, 24.2, 24.2.

Синтезовані сполуки **3.12-3.14** – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді та етері, розчинні у органічних розчинниках. Очищені кристалізацією з метанолу.

Загальний метод синтезу заміщених 3-R₁-5a-феніл-6,7-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,8(5aH)-діонів (3.15, 3.16, додаток В, табл. В1). 0,01 М відповідних заміщених 3-(2-амінофеніл)-6-R₁-1,2,4-триазин-5(2H)-онів (**1.5, 1.8**) та 1.78 г (10 мМ) 4-оксо-4-фенілбутанової кислоти

в 10 мл етилцеллозольва у присутності 1-2 крапель концентрованої сірчаної кислоти кип'ятять 8 год. Розчинник видаляють під вакуумом. Додають 5 мл 10% розчину натрію ацетату, 5 мл метанолу та змучують. Утворені осаді фільтрують, промивають етером. Сушать. При необхідності кристалізують з пропанолу-2.

3,5а-Дифеніл-6,7-дигідро-2Н-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,8(5аН)-діон (3.15). ІЧ (cm^{-1}) 2988, 1719, 1650, 1545, 1483, 1338, 1076, 816, 778, 753, 692; ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.39-8.26 (м, 2Н, Н-13,10), 8.25-8.12 (м, 2Н, 3-Ph Н-2,6), 7.72 (т, $J = 7.7$ Hz, 1Н, Н-11), 7.56 – 7.48 (м, 3Н, 3-Ph Н-3, 4, 5), 7.37 (т, $J = 7.7$ Hz, 1Н, Н-12), 7.33-7.25 (м, 3Н, 5а-Ph Н-3, 4, 5), 7.21 (д, $J = 6.4$ Hz, 2Н, 5а-Ph Н-2, 6), 3.73-3.59 (м, 1Н, Н-7_{екв}), 2.90-2.67 (м, 3Н, Н-7_{акс}, 6_{екв}, 6_{акс}); ^{13}C ЯМР, δ (м.ч.): 173.6, 161.3, 151.9, 147.6, 140.7, 135.4, 135.1, 132.9, 131.2, 129.7, 129.5, 129.4, 128.7, 127.6, 126.7, 125.2, 122.4, 119.8, 85.3 (С-5а), 32.5, 29.9.

3-(4-і-Пропілфеніл)-5а-феніл-6,7-дигідро-2Н-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,8(5аН)-діон (3.16). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.29-8.13 (м, 3Н, Н-13, 3-Аг Н-2, 6), 7.98 (д, $J = 9.4$ Hz, 1Н, Н-10), 7.72 (т, $J = 7.9$ Hz, 1Н, Н-11), 7.54 (т, $J = 9.8, 7.7$ Hz, 1Н, Н-12), 7.41-7.17 (м, 7Н, Аг Н-3, 5; 5а-Ph Н-3, 5, 4, 2, 6), 3.74-3.58 (м, 1Н, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.59-3.42 (м, 1Н; Н-7_{екв}), 2.88-2.62 (м, 3Н, Н-7_{акс}, 6_{екв}, 6_{акс}), 1.31 (д, $J = 7.2$ Hz, 6Н, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Синтезовані сполуки **3.15-3.16** – світло-жовті кристалічні речовини, нерозчинні у воді та етері, розчинні у органічних розчинниках. Очищені кристалізацією з метанолу.

Рентгеноструктурне дослідження 2-(4-і-пропілфеніл)-4а-феніл-5,6-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-7(4аН)-он (3.14). Кристали **3.14** моноклінні, $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$, при 20°C , $a = 8.787(1) \text{ \AA}$, $b = 42.668(3) \text{ \AA}$, $c = 12.399(1) \text{ \AA}$, $\beta = 103.43(1)^\circ$, $V = 4521.6(7) \text{ \AA}^3$, $M_r = 420.50$, $Z = 8$, просторова група $\text{P2}_1/\text{c}$, $d_{\text{роз.}} = 1.235 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.077 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 1776$. Параметри елементарної комірки і інтенсивність 35164 віддзеркалень (7952 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.111$) виміряні на дифрактометрі «Хcalibur-3» (MoK_α випромінювання, ССD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$). Структура роз-

шифрована прямим методом по комплексу програм SHELXTL [171]. Положення атомів водню виявлені із різностороннього синтезу електронної густини і уточнені за моделлю «вершника» з $U_{\text{изо}} = nU_{\text{екв}}$ ($n=1.5$ для метильних груп і $n=1.2$ для інших атомів водню) неводневого атома, зв'язаного з даним водневим. Структура уточнена по F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.190$ по 7952 віддзеркалень ($R_1 = 0.087$ по 4711 віддзеркалень з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.081$).

Кінцеві атомні координати та кристалографічні дані для молекули **3.14** були надані Кембриджського центру кристалографічних даних (12 Union Road, CB2 1EZ, Великобританія (факс: + 44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) і доступні при повторному запиті № CCDC 1922268).

Загальний метод синтезу 2-R₁-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-a][1,2,4]-триазоло[1,5-c]хіназолін-4a(5H)-карбонових кислот (4.1-4.4, додаток В, табл. В3). 0,01 М 2-(3-R₁-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів (**1.1-1.3**, **1.12**) та 1.46 г (0,01 М) 2-оксопентандіової кислоти в 10-20 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятять 3-6 год з насадкою Діна-Старка. Розчинник видаляють під вакуумом. Додають 10 мл метанолу та змучують. Утворені осадки фільтрують, промивають етером. Сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

2-Метил-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-4a(5H)-карбонова кислота (4.1). ІЧ (см⁻¹): 3856, 3737, 3610, 2377, 1704, 1547, 1511, 1338, 1057, 753, 669; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 12.84 (уш.с, 1H, COOH), 8.12 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-12), 7.93 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 7.54 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 7.36 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 3.03-2.81 (м, 3H, H-5_{екв}, 6_{екв}, 5_{акс}), 2.76-2.63 (м, 1H, H-6_{акс}), 2.40 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 173.7, 169.6, 161.2, 149.3, 132.8, 131.7, 126.6, 124.8, 121.7, 116.5, 79.4 (C-4a), 30.2, 27.6, 14.3.

7-Оксо-2-феніл-6,7-дигідропіроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-4a(5H)-карбонова кислота (4.2). ІЧ (см⁻¹): 1732, 1493, 1445, 1338, 1214, 750, 719, 693; ¹H NMR, δ (м.ч.): 8.20-8.11 (м, 3H, Ph H-2, 6, H-12), 8.08 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.57 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 7.53-7.37 (м, 4H, H-11, Ph H-3, 4, 5), 3.13-2.92 (м, 3H, H-5_{екв}, 6_{екв}, 5_{акс}), 2.78-2.66 (м, 1H, H-6_{акс}); LC-MS, $m/z = 347$ [M+1],

[M+2]; MS (EI), m/z ($I_{rel.}$) = 303 (10.3), 302 (47.6), 301 (100.0), 300 (23.2), 198 (36.7), 155 (21.5), 143 (19.3), 129 (9.3), 103 (16.3), 102 (34.3), 90 (6.4), 89 (6.7), 77 (11.3), 76 (10.2), 75 (9.8), 63 (9.1), 62 (8.7), 58 (7.2), 51 (6.7), 39 (5.2).

7-Оксо-2-(4-і-пролілфеніл)-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5Н)-карбонова кислота (4.3). ІЧ (cm^{-1}): 3856, 3737, 2377, 1729, 1470, 1337, 1214, 851, 756, 723, 668; ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.17 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-12), 8.09 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 8.05 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 7.56 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 7.40 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-11), 7.30 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.29-2.87 (м, 4H, H-5_{екв}, 6_{екв}, 5_{акс}, -CH(CH₃)₂), 2.84-2.56 (м, 1H, H-6_{акс}), 1.30 (д, $J = 6.9$ Hz, 6H, -CH(CH₃)₂).

2-(4-Метоксифеніл)-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5Н)-карбонова кислота (4.4). ІЧ (cm^{-1}): 2919, 2851, 1732, 1681, 1652, 1612, 1544, 1509, 1489, 1466, 1455, 1437, 1418, 1377, 1360, 1301, 1239, 1170, 1107, 1029, 1010, 965, 864, 829, 785, 752, 704, 683, 664, 638, 3104, 3050, 3001, 2975, 2916, 2840, 1730, 1714, 1681, 1650, 1607, 1581, 1537, 1493, 1470, 1455, 1443, 1415, 1338, 1299, 1252, 1212, 1192, 1172, 1157, 1127, 1115, 1058, 1024, 993, 954, 911, 859, 828, 807, 797, 784, 755, 724, 714, 690, 665, 632, 613; ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.17 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-12), 8.12-8.02 (м, 3H, H-9, Ar H-2, 6), 7.57 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.40 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-11), 6.98 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.85 (с, 3H, -OCH₃), 3.20-2.91 (м, 3H, H-5_{екв}, H-5_{акс}, H-6_{екв}), 2.84-2.66 (м, 1H, H-6_{акс}); ^{13}C ЯМР, δ (м.ч.): 173.5, 169.4, 162.1, 160.4, 149.5, 132.5, 131.6, 127.9, 126.4, 124.6, 123.0, 121.4, 116.1, 114.5, 79.4 (C-4a), 55.2, 30.1, 27.1; LC-MS, $m/z = 377$ [M+1], 379 [M+2]; MS (EI), m/z ($I_{rel.}$) = 376 (2.8, M⁺), 332 (28.1), 331 (100.0), 330 (6.3), 303 (10.6), 302 (6.1), 198 (23.2), 155 (6.7), 142 (5.0), 103 (6.2), 102 (6.2), 90 (14.4), 89 (6.2), 88 (11.6), 86 (35.8), 84 (52.0), 77 (5.5), 63 (5.4), 57 (8.2), 55 (38.4).

Синтезовані сполуки **4.1-4.4** – білі кристалічні речовини, нерозчинна у воді та етері, розчинні у органічних розчинниках, лугах та карбонатах лужних металів. Очищені кристалізацією з метанолу.

Загальний метод синтезу 3-*R*₁-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонові кислоти (4.5-4.28, додаток В, табл. В3). 0,01 М заміщених 3-(2-амінофеніл)-6-*R*₁-1,2,4-тріазин-5(2*H*)-онів (1.4-1.11, 1.13-1.28) та 1.46 г (0,01 М) 2-оксопентандіонової кислоти в 10-15 мл льодяної оцтової кислоти кип'яють 6 год періодично видаляючи воду за допомогою насадки Діна-Старка. Розчинник видаляють під вакуумом. Додають 5 мл метанолу, змучують. Утворені осаді фільтрують, промивають етером. Сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

3-Метил-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонова кислота (4.5). ІЧ (см⁻¹): 3852, 3733, 3589, 2925, 2851, 1730, 1681, 1601, 1573, 1555, 1502, 1469, 1453, 1443, 1416, 1374, 1338, 1292, 1242, 1203, 1184, 1166, 1141, 1103, 1090, 1002, 969, 886, 823, 806, 771, 753, 718, 687, 656, 645, 617; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 13.39 (с, 1H, COOH), 8.31-8.14 (м, 2H, H-10, 13), 7.72 (т, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-11), 7.41 (т, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-12), 3.10-2.68 (м, 4H, H-6_{екв}, 6_{акс}, 7_{екв}, 7_{акс}), 2.30 (с, 3H, CH₃); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 171.7 (C-8), 169.2 (COOH), 161.4 (C-2), 152.7 (C-3), 151.6 (C-13b), 134.1 (C-11), 127.2 (C-9a), 125.3 (C-13), 119.4 (C-12), 118.0 (C-10), 95.5 (C-13a), 81.1 (C-5a), 29.7 (C-7), 27.0 (C-6), 17.1 (CH₃); LC-MS, *m/z* = 313.0 [M+1]; MS (EI), *m/z* (*I*_{rel.}) = 268 (9.2), 267 (57.4), 227 (27.6), 226 (100), 225 (6.6), 199 (13.9), 198 (43.1), 197 (7.5), 172 (13.2), 171 (9.7), 155 (43.7), 144 (5.1), 143 (9.5), 116 (7.7), 103 (6.3), 102 (31.8), 76 (8), 75 (9.8), 64 (6.2), 63 (5), 55 (11.3), 54 (6.5), 52 (5.2), 51 (6.4), 45 (5.7), 44 (10.2), 42 (8.6), 41 (5.4).

2,8-Діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонова кислота (4.6). ІЧ (см⁻¹): 3861, 3716, 2387, 1729, 1673, 1612, 1565, 1543, 1498, 1473, 1341, 1214, 1151, 1141, 1113, 1081, 998, 969, 857, 756, 729, 663; ¹H NMR, δ (м.ч.): 8.32 (д, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-13), 8.27 (д, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-10), 8.22 (д, *J* = 6.3 Hz, 2H, Ph H-2, 6), 7.73 (т, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-11), 7.54-7.34 (м, 4H, H-12, Ph H-3, 4, 5), 3.25-3.11 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.01-2.86 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.83-2.70 (м, 1H, H-7_{акс}); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 173.2 (C-8), 169.9 (COOH), 161.2 (C-2), 152.4 (C-3), 147.7 (C-13b), 135.4 (C-11), 134.9 (C-9a), 132.5 (3-Ar C-

1), 131.2 (3-Ar C-4), 129.2 (3-Ar C-2,6), 128.7 (3-Ar C-3,5), 127.9 (C-13), 126.6 (C-12), 120.3 (C-10), 118.3 (C-13a), 82.4 (C-5a), 30.4 (C-7), 27.2 (C-6); LC-MS, m/z = 375.0 [M+1]; MS (EI), m/z ($I_{rel.}$) = 330 (19.2), 287 (5.4), 227 (100.0), 199 (72.3), 185 (57.9), 171 (78.3), 155 (58.1), 143 (19.5), 129 (49.7), 118 (12.3), 117 (10.8), 116 (8.7), 102 (40.8), 89 (23.8), 76 (37.3), 63 (11.2), 51 (8.5), 44 (8.3), 41 (5.4).

2,8-Діоксо-10-метил-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.7). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.21 (д, $J = 7.0$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 8.13 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-13), 7.59 (д, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-11), 7.49-7.40 (м, 4H, H-12, Ph H-3, 4, 5), 3.72-3.53 (м, 1H, H-6_{екв}), 2.97-2.67 (м, 3H, H-6_{акс}, 7_{екв}, 7_{акс}), 2.41 (с, 3H, CH₃); ^{13}C ЯМР, δ (м.ч.): 174.0 (C-8), 169.5 (COOH), 161.5 (C-2), 153.0 (C-3), 147.1 (C-13b), 136.7 (C-11), 134.8 (C-9a), 133.5 (C-10), 132.8 (Ph C-1), 131.1 (Ph C-4), 129.3 (Ph C-2, 6), 128.7 (Ph C-3, 5), 128.4 (C-13), 125.2 (C-12), 122.4 (C-13a), 84.4 (C-5a), 28.8 (C-7), 25.7 (C-6), 18.5 (CH₃).

2,8-Діоксо-3-феніл-11-флуоро-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.8). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.37 (т., 1H, H-13), 8.20 (д., $J = 7.3$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 8.05 (д., $J = 9.2$ Hz, 1H, H-10), 7.54-7.40 (м., 3H, Ph H-3, 4, 5), 7.21 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-12), 3.24 – 3.09 (м., 1H, H-6_{екв}), 3.02-2.86 (м., 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.85-2.72 (м, 1H, H-7_{акс}).

2,8-Діоксо-12-метил-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.9). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.20 (д, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 8.17-8.07 (м, 2H, H-10, 13), 7.52 (д, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-11), 7.49-7.37 (м, 3H, Ph H-3, 4, 5), 3.21-3.09 (м, 1H, H-6_{екв}), 2.98-2.83 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.81-2.66 (м, 1H, H-7_{акс}), 2.46 (с, 3H, CH₃); ^{13}C ЯМР, δ (м.ч.): 173.1 (C-8), 170.1 (COOH), 161.2 (C-2), 152.4 (C-3), 147.6 (C-13b), 136.2 (C-9a), 136.2 (C-11), 132.7 (C-12), 132.6 (Ph C-1), 131.2 (Ph C-4), 129.2 (Ph C-2, 6), 128.7 (Ph C-3, 5), 127.7 (C-13), 120.2 (C-10), 118.2 (C-13a), 82.5 (C-5a), 30.4 (C-7), 27.2 (C-6), 20.97 (CH₃).

2,8-Діоксо-3-феніл-12-флуоро-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.10). ^1H ЯМР, δ (м.ч.):

8.37 (т, 1H, H-13), 8.20 (д, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 8.05 (д, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-10), 7.54-7.40 (м, 3H, Ph H-3, 4, 5), 7.21 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-12), 3.24-3.09 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.02-2.86 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.85-2.72 (м, 1H, H-7_{акс}).

2,8-Діоксо-3-феніл-12-хлоро-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.11). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.30-8.16 (м, 4H, H-10, 13, Ph H-2, 6), 7.71 (д, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-11), 7.51-7.36 (м, 3H, Ph H-3, 4, 5), 3.20-3.11 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.01-2.86 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.82-2.71 (м, 1H, H-7_{акс}).

12-Бromo-2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.12). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.31- 8.15 (м, 4H, H-10, 13, Ph H-2, 6), 7.61 (д, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-11), 7.51-7.36 (м, 3H, Ph H-3, 4, 5), 3.20-3.11 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.01-2.86 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.82-2.64 (м, 1H, H-7_{акс}).

11,12-Дифлуоро-2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.13). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.37 (т, 1H, H-13), 8.20 (д, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 8.05 (д, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-10), 7.54-7.40 (м, 3H, Ph H-3, 4, 5), 7.21 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-12), 3.24-3.09 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.02-2.86 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.85-2.72 (м, 1H, H-7_{акс}).

2,8-Діоксо-3-(4-толіл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.14). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.31 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-13), 8.27 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-10), 8.13 (д, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 7.73 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 7.43 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-12), 7.24 (д, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.20-3.10 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.01-2.83 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.82-2.70 (м, 1H, H-7_{акс}), 2.42 (с, 3H, CH₃).

2,8-Діоксо-3-(4-етилфеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.15). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.30 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-13), 8.27 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-10), 8.15 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 7.72 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 7.42 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-12), 7.26 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.23-3.09 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.01-2.84 (м, 2H, H-6_{акс},

$\tau_{\text{екв}}$), 2.84-2.74 (м, 1H, H-7_{акс}), 2.70 (дд, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.28 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

2,8-Діоксо-3-(4-(і-пропілфеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.16). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.30 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-13), 8.26 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 8.15 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H-2, 6), 7.76 (т, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-11), 7.45 (т, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-12), 7.33 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar H-3, 5), 3.28-3.11 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.07-2.85 (м, 3H, H-6_{акс}, 7_{екв}, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.80 (м, 1H, H-7_{акс}), 1.30 (д, $J = 6.4$ Hz, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C ЯМР, δ (м.ч.): 173.2 (C-8), 170.00 (COOH), 161.3 (C-2), 152.3 (C-3), 151.9 (3-Ar C-4), 147.7 (C-13b), 135.5 (C-11), 134.9 (C-9a), 130.1 (3-Ar C-1), 129.3 (3-Ar C-2,6), 127.8 (C-13), 126.7 (3-Ar C-3,5), 126.5 (C-2), 120.3 (C-10), 118.4 (C-13a), 82.4 (C-5a), 33.9 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 30.4 (C-7), 27.3 (C-6), 24.1 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

3-(4-(Терт-бутилфеніл)-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.17). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.31 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-13), 8.27 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-11), 8.16 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 7.72 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 7.51-7.35 (м, 3H, H-12, Ar H-3, 5), 3.29-3.06 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.02-2.84 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.84-2.70 (м, 1H, H-7_{акс}), 1.37 (с, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C ЯМР, δ (м.ч.): 173.2 (C-8), 1700.0 (COOH), 161.3 (C-2), 154.1 (Ar C-4), 152.3 (C-2), 147.7 (C-13b), 135.4 (C-11), 134.9 (C-9a), 129.8 (Ar C-1), 129.1 (Ar C-2, 6), 127.8 (C-13), 126.6 (C-12), 125.6 (Ar C-3, 5), 120.3 (C-10), 118.4 (C-13a), 82.4 (C-5a), 35.1 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.4 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.4 (C-7), 27.3 (C-6).

3-(3,4-Диметилфеніл)-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.18). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.30 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-13), 8.27 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-10), 7.96 (с, 1H, Ar H-2), 7.94 (д, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.72 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 7.42 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-12), 7.16 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar H-5), 3.14 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.02-2.83 (м., 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.83 – 2.70 (м., 1H, H-7_{акс}), 2.32 (с., 3H, 4-CH₃), 2.29 (с., 3H, 3-CH₃).

2,8-Діоксо-3-(4-флуорофеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.19). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.36-8.28 (м, 3H, H-13, Ar H-2,6), 8.26 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-10), 7.73 (т, $J = 7.6$

Hz, 1H, H-11), 7.42 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-12), 7.19 (т, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar H-3,5), 3.25-3.14 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.01-2.84 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.84-2.71 (м, 1H, H-7_{акс}); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 173.2 (C-8), 170.0 (COOH), 164.1 (д, $J = 249.3$ Hz, 3-Ar C-4), 161.2 (C-2), 152.4 (C-3), 146.6 (C-13b), 135.5 (C-11), 135.0 (C-9a), 131.7 (д, $J = 8.7$ Hz, Ar C-2, 6), 128.9 (д, $J = 2.8$ Hz, Ar C-1), 127.9 (C-13), 126.6 (C-12), 120.3 (C-10), 118.3 (C-13a), 115.8 (д, $J = 21.6$ Hz, Ar C-3,5), 82.5 (C-5a), 30.4 (C-7), 27.2 (C-6).

2,8-Діоксо-11-флуоро-3-(4-флуорофеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а]-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.20). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.36 (дд, $J = 8.2, 6.6$ Hz, 1H, H-13), 8.31 (дд, $J = 7.6, 5.9$ Hz, 1H, Ar H-2,6), 8.04 (д, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-10), 7.27-7.13 (м, 3H, H-12, Ar H-3, 5), 3.26-3.09 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.04-2.86 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.86-2.72 (м, 1H, H-7_{акс}); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 173.4 (C-8), 169.7 (COOH), 166.1 (д, $J = 253.2$ Hz, C-11), 164.1 (д, $J = 249.4$ Hz, Ar C-4), 161.0 (C-2), 151.7 (C-3), 146.7 (C-13b), 136.8 (д, $J = 12.7$ Hz, C-9a), 131.7 (д, $J = 8.7$ Hz, Ar C-2, 6), 130.9 (д, $J = 10.7$ Hz, C-13), 129.8-127.9 (м, Ar C-1), 115.8 (д, $J = 21.7$ Hz, Ar C-3,5), 114.8-114.6 (м, C-13a), 114.3 (д, $J = 22.9$ Hz, C-12), 107.2 (д, $J = 27.7$ Hz, C-13), 82.4 (C-5a), 30.4 (C-7), 27.3 (C-6).

2,8-Діоксо-12-флуоро-3-(4-флуорофеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а]-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.21). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.31 (дд, $J = 7.8, 6.0$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 8.27 (дд, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1H, H-13), 8.01-7.79 (м, 1H, H-10), 7.53 (т, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-11), 7.20 (т, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.28-3.10 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.04-2.85 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.85-2.69 (м, 1H, H-6_{акс}).

2,8-Діоксо-11,12-дифлуоро-3-(4-флуорофеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.22). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 12.06 (с, 1H, COOH), 8.35-8.27 (т, 2H, Ar H-2, 6), 8.24-8.08 (м, 2H, H-10, 13), 7.20 (т, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.23-3.07 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.01-2.87 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.86-2.71 (м, 1H, H-7_{акс}).

2,8-Діоксо-3-(4-метоксифеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.23). ¹H ЯМР, δ (м.ч.):

8.31 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-13), 8.29-8.18 (м, 3H, H-10, Ar H-2, 6), 7.72 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 7.43 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-12), 6.97 (д, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.87 (с, 3H, -OCH₃), 3.25-3.09 (м, 1H, H-6_{екв}), 2.99-2.86 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.86-2.70 (м, 1H, H-7_{акс}).

2,8-Діоксо-3-(4-метоксифеніл)-10-метил-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а]-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.24). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.24 (д, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 8.10 (д, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-13), 7.56 (д, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-11), 7.43 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-12), 6.95 (д, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 3.72-3.44 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.09-2.63 (м, 3H, H-6_{акс}, 7_{екв}, 7_{акс}), 2.39 (с, 3H, CH₃).

2,8-Діоксо-3-(4-метоксифеніл)-12-хлоро-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а]-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.25). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 11.87 (с, 1H, COOH), 8.28-8.20 (м, 4H, H-10, 13, Ar H-2, 6), 7.70 (д, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-11), 6.95 (д, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.85 (с, 3H, -OCH₃), 3.22-3.05 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.04-2.85 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.85-2.68 (м, 1H, H-7_{акс}).

12-Бromo-2,8-діоксо-3-(4-метоксифеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а]-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.26). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 11.90 (с, 1H, COOH), 8.36 (с, 1H, H-13), 8.24 (д, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 8.19 (д, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-10), 7.83 (д, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-11), 6.95 (д, $J = 8.4$ Hz, 2H, 3-Ph H-3,5), 3.85 (с, 1H, OCH₃), 3.25-3.05 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.00-2.85 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.82-2.70 (м, 1H, H-7_{акс}).

3-(4-Етоксифеніл)-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.27). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.30 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-13), 8.28-8.15 (м, 3H, H-10, Ar H-2, 6), 7.72 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-11), 7.42 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-12), 6.93 (д, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 4.10 (д, $J = 6.7$ Hz, 2H, -OCH₂CH₃), 3.26-3.10 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.02-2.85 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.84-2.68 (м, 1H, H-7_{акс}), 1.43 (т, $J = 6.7$ Hz, 3H, -OCH₂CH₃).

2,8-Діоксо-3-(тіеніл-2-іл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбонова кислота (4.28). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.32 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-13), 8.30-8.23 (м, 2H, H-10, тіеніл H-3), 7.73 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-

H-11), 7.69 (д, $J = 4.7$ Hz, 1H, тієніл H-5), 7.43 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-12), 7.18 (т, 1H, тієніл H-4), 3.22-3.07 (м, 1H, H-6_{екв}), 3.02-2.86 (м, 2H, H-6_{акс}, 7_{екв}), 2.77 (м, 1H, H-7_{акс}); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 173.17 (C-8), 169.9 (COOH), 160.0 (C-2), 152.0 (C-3), 143.8 (C-13b), 135.4 (C-11), 134.8 (C-9a), 133.9 (тієніл C-2), 132.9 (тієніл C-5), 131.6 (тієніл C-3), 128.4 (тієніл C-4), 127.8 (C-13), 126.5 (C-12), 120.3 (C-10), 118.3 (C-13a), 82.5 (C-5a), 30.4 (C-7), 27.21 (C-6).

Сполуки **4.5**, **4.28** – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді та етері, розчинні в органічних розчинниках, розчинах лугів та карбонатів лужних металів.

Загальний метод синтезу сполук 5.1, 5.2 (додаток В, табл. В3). 0,01 М відповідних анілінів (**1.2**, **1.8**) та 1.46 г (10 мМ) 2-оксопентандіової кислоти в 10 мл метанолу або пропанолу-2 (у випадку сполуки **1.8**) при наявності 1-2 крапель концентрованої сульфатної кислоти кип'яють 1,5 або 3 год (у випадку сполуки **1.8**). Охолоджують, утворені осаді фільтрують, промивають етером. Сушать. При необхідності кристалізують із мінімальної кількості метанолу.

5-(2-Карбоксиетил)-2-феніл-5,6-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5-карбонова кислота (5.1). ІЧ (см⁻¹): 1712, 1621, 1510, 1443, 1308, 1213, 1009, 742, 725, 693; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 12.31 (д, 2H, -COOH, -COOH), 8.18-8.07 (м, 2H, Ph H-2, 6), 7.77 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 7.55 (с, 1H, NH), 7.48-7.35 (м, 3H, Ph H-3, 4, 5), 7.22 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 6.92 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 6.83 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 2.90-2.80 (м, 1H, -CH₂CH₂COOH), 2.78-2.54 (м, 2H, -CH₂CH₂COOH), 2.39-2.27 (м, 1H, CH₂CH₂COOH).

6-(2-Карбоксиетил)-3-(4-і-пропілфеніл)-2-оксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]-тріазино[2,3-с]хіназолін-6-карбонова кислота (5.2). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.88 (с, 1H, 7-NH), 8.65 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 8.23 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 8.00 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.91 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-11), 7.79 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.36 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.00-2.87 (м, 5H, -CH₂CH₂COOH, -CH(CH₃)₂), 1.32 (д, $J = 6.9$ Hz, 6H, -CH(CH₃)₂).

Сполуки **5.1**, **5.2** – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді та етері, розчинні в органічних розчинниках, розчинах лугів та карбонатів лужних металів.

Метод синтезу 2-оксо-3,3'-(3-(4-і-пропілфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6,6-дііл)дипропанової кислоти (6.1, додаток В, табл. В5). Суспензію 1.53 г (0,01 М) 3-(2-амінофеніл)-6-(4-і-пропілфеніл)-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (**1.8**) та 1.74 г (0,01 М) 3-оксогептадіонової кислоти в 10 мл пропанолу-2 при наявності 1-2 краплі концентрованої сульфатної кислоти (або 1-2 кристалів толуолсульфо кислоти) кип'ятять до 30-60 хвилин. Розчинник видаляють під вакуумом. Додають 5 мл холодного метанолу, змучують. Утворений осад фільтрують, промивають етером. Сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

Сполука **6.1** – біла кристалічна сполука, не розчинна у воді та етері, розчинна в органічних розчинниках, розчинах лугів та карбонатів лужних металів. ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.88 (с, 1H, 7-NH), 8.65 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 8.23 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 8.00 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.91 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-11), 7.79 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.36 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.09-2.94 (м, 5H, $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2$), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (м, $J = 7.0$ Hz, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.27-0.97 (м, 4H, $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_2$).

Загальний метод синтезу заміщених 3-(3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)пропанових кислот (7.1-7.10, додаток В, табл. В5). Суспензію 0,01 М відповідних анілінів (**1.4-1.11**, **1.22**) та 1.74 г (0,01 М) 3-оксогептандіонової кислоти в 10 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятять 2-3 години. Розчинник видаляють під вакуумом. Додають 15 мл метанолу, змучують. Утворені осад фільтрують, промивають етером. Сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

3-(2,8-Діоксо-3-(4-і-пропілфеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)пропанова кислота (7.1). ІЧ (cm^{-1}): 3744, 2968, 1730, 1658, 1591, 1547, 1502, 1484, 1339, 1175, 1066, 845, 754; ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 12.04 (с, 1H, COOH), 8.30 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-13), 8.15-8.06 (м, 3H, H-10,

Ar H-2,6), 7.72 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-11), 7.44 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-12), 7.30 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar H-3,5), 3.04-2.56 (м, 5H, H-7_{екв}, 7_{акс}, -CH₂CH₂COOH, CH(CH₃)₂), 2.41-2.10 (д, 4H, H-6_{екв}, 6_{акс}, -CH₂CH₂COOH), 1.30 (д, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

3-(2,8-Діоксо-3-метил-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)пропанова кислота (7.2). ІЧ (см⁻¹): 3744, 2987, 2311, 1730, 1693, 1643, 1590, 1503, 1478, 1405, 1338, 1217, 1066, 879, 778, 692; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 12.06 (с, 1H, COOH), 8.26 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-13), 8.07 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-10), 7.69 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 7.40 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-12), 2.95-2.52 (м, 4H, H-7_{екв}, 7_{акс}, -CH₂CH₂COOH), 2.38-1.91 (м, 5H, H-6_{екв}, 6_{акс}, -CH₂CH₂COOH, -CH₃); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 173.6, 172.9, 162.6, 152.5, 152.2, 134.7, 134.5, 127.6, 126.2, 121.9, 119.6, 83.6, 32.8, 29.9, 28.3, 28.2, 17.9.

3-(2,8-Діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)пропанова кислота (7.3). ІЧ (см⁻¹): 2988, 2311, 1724, 1642, 1586, 1536, 1501, 1483, 1418, 1339, 1188, 1075, 884, 811, 776, 749, 690; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 12.09 (с, 1H, COOH), 8.31 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-13), 8.19 (д, $J = 6.3$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 8.10 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-10), 7.73 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 7.53-7.38 (м, 4H, H-12, Ph H-3, 4, 5), 3.19-2.56 (м, 4H, H-7_{екв}, 7_{акс}, -CH₂CH₂COOH), 2.46-2.07 (м, 4H, H-6_{екв}, 6_{акс}, -CH₂CH₂COOH); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 173.6, 172.9, 161.5, 151.4, 147.7, 134.8, 134.7, 133.0, 130.9, 129.3, 128.6, 127.7, 126.4, 122.1, 119.4, 84.2 (C-5a), 32.8, 30.0, 28.3, 28.1; MS (EI), m/z ($I_{rel.}$) = 329 (9.6), 227 (36.7), 226 (100.0), 200 (9.3), 199 (9.9), 198 (39.1), 172 (6.3), 171 (6.7), 157 (11.4), 155 (33.8), 145 (6.2), 143 (6.7), 129 (16.6), 117 (5.1), 105 (11.9), 103 (28.8), 102 (24.3), 90 (9.6), 89 (12.1), 77 (19.1), 75 (14.2), 63 (12.8), 55 (12.0), 52 (5.2), 51 (12.2), 49 (5.7), 44 (5.1).

3-(2,8-Діоксо-3-феніл-11-флуоро-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)пропанова кислота (7.4). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 12.10 (с, 1H, COOH), 8.43-8.25 (м, 1H, H-13), 8.17 (д, $J = 6.6$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 7.88 (д, $J = 10.7$ Hz, 1H, H-10), 7.46 (м, $J = 6.8$ Hz, 3H, Ph H-3, 4, 5), 7.21 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-12), 2.99-2.57 (м, 4H, H-7_{екв}, 7_{акс}, -CH₂CH₂COOH), 2.44-2.08 (м, 4H, H-6_{екв}, 6_{акс}, -CH₂CH₂COOH).

3-(2,8-Діоксо-3-феніл-12-флуоро-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)пропанова кислота (7.5). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 12.08 (с, 1H, COOH), 8.19 (д, $J = 6.6$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 8.10 (дд, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 1H, H-13), 7.97 (дд, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H, H-10), 7.62-7.39 (м, 4H, H-11, Ph H-3, 4, 5), 2.91-2.56 (м, 4H, H-7_{екв}, 7_{акс}, -CH₂CH₂COOH), 2.43-2.07 (м, 4H H-6_{екв}, 6_{акс}, -CH₂CH₂COOH).

3-(2,8-Діоксо-11,12-дифлуоро-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)пропанова кислота (7.6). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 12.11 (с, 1H, COOH), 8.23-8.08 (м, 3H, H-13, Ph H-2, 6), 8.04 (дд, $J = 11.2, 7.1$ Hz, 1H, H-10), 7.58-7.36 (м, 3H, Ph H-3, 4, 5), 2.94-2.56 (м, 4H, H-7_{екв}, 7_{акс}, -CH₂CH₂COOH), 2.43-2.16 (м, 4H, H-6_{екв}, 6_{акс}, -CH₂CH₂COOH).

3-(2,8-Діоксо-3-(4-флуорофеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)пропанова кислота (7.7). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 12.03 (с, 1H, COOH), 8.32-8.26 (м, 3H, H-13, Ar H-2, 6), 8.09 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-10), 7.72 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-11), 7.44 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-12), 7.20 (т, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 2.95-2.57 (м, 4H, -CH₂CH₂COOH, H-7_{екв}, 7_{акс}), 2.43-2.09 (м, 4H, H-6_{екв}, 6_{акс}, -CH₂CH₂COOH); ^{13}C ЯМР, δ (м.ч.): 173.6, 172.9, 163.9 (д, $J = 248.8$ Hz), 161.4, 151.4, 146.7, 134.9, 134.6, 131.8 (д, $J = 8.7$ Hz), 129.5 (д, $J = 2.8$ Hz), 127.8, 126.4, 122.1, 119.3, 115.7 (д, $J = 21.4$ Hz), 84.2 (C-5a), 32.8, 30.0, 28.3, 28.1.

3-(2,8-Діоксо-11-флуоро-3-(4-флуорофеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)пропанова кислота (7.8). ^1H ЯМР, (м.ч.): 12.06 (с, 1H, COOH), 8.42-8.21 (м, 3H, H-13, Ar H-2, 6), 7.93-7.83 (м, 1H, H-12), 7.30-7.12 (м, 3H, H-10, Ar H-3, 5), 2.95-2.79 (м, 2H, H-7_{екв}, 7_{акс}), 2.79-2.59 (м, 2H, -CH₂CH₂COOH), 2.42-2.31 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 2.31-2.09 (м, 2H, -CH₂CH₂COOH).

3-(2,8-Діоксо-12-флуоро-3-(4-флуорофеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)пропанова кислота (7.9). ІЧ (см⁻¹): 3737, 2988, 1703, 1630, 1545, 1488, 1371, 1230, 1161, 1066, 894, 849, 824; ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 12.08 (с, 1H, COOH), 8.35-8.23 (м, 2H, Ar H-2, 6), 8.09 (дд, $J = 8.8,$

4.5 Hz, 1H, H-13), 7.95 (дд, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H, H-10), 7.52 (тд, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H, H-11), 7.20 (т, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar H-3,5), 2.90-2.55 (м, 4H, H-7_{екв}, 7_{акс}, -CH₂CH₂COOH), 2.44-2.03 (м, 4H, H-6_{екв}, 6_{акс}, -CH₂CH₂COOH); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 173.6, 173.0, 163.9 (д, $J = 249.1$ Hz), 161.3, 159.7 (д, $J = 243.7$ Hz), 150.6 (д, $J = 2.3$ Hz), 146.9, 131.8 (д, $J = 8.8$ Hz), 131.2 (д, $J = 1.6$ Hz), 129.3 (д, $J = 2.9$ Hz), 124.7 (д, $J = 8.9$ Hz), 122.1 (д, $J = 22.8$ Hz), 121.4 (д, $J = 8.5$ Hz), 115.7 (д, $J = 21.5$ Hz), 113.6 (д, $J = 24.7$ Hz), 84.5 (C-5a), 32.9, 29.9, 28.3, 28.1.

3-(2,8-Діоксо-11,12-дифлуоро-3-(4-флуорофеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)пропанова кислота (7.10). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 12.09 (с, 1H, COOH), 8.28 (дд, $J = 7.9, 5.8$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 8.15 (т, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-13), 8.04 (дд, $J = 11.1, 7.2$ Hz, 1H, H-10), 7.20 (т, $J = 8.6$ Hz, 2H, 3-Ph H-3,5), 2.94-2.58 (м, 4H, H-7_{екв}, 7_{акс}, -CH₂CH₂COOH), 2.43-2.12 (м, 4H, H-6_{екв}, 6_{акс}, -CH₂CH₂COOH).

Сполуки **7.1-7.10** – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді та етері, розчинні в органічних розчинниках, розчинах лугів та карбонатів лужних металів.

Загальний метод синтезу 3-(2-R₁-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5H)-іл)пропанової кислоти (7.11-7.13, додаток В, табл. В5). Суспензію 0,01 М відповідних 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів (**1.1-1.3**) та 1.74 г (0,01 М) 3-оксогептадіової кислоти в 10 мл метанолу (або пропанол-2, діоксан, оцтова кислота) при наявності 1-2 крапель концентрованої сульфатної кислоти (або 1-2 крист. толуолсульфо кислоти) кип'ятять 2-6 год. Розчинник видаляють під вакуумом. Додають 10 мл ацетону, змучують. Додають 10-15 мл етеру, утворені осади фільтрують. Сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

3-(7-Оксо-2-метил-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5H)-іл)пропанова кислота (7.11). ІЧ (см⁻¹): 3737, 2987, 2311, 1711, 1512, 1484, 1338, 1213, 1066, 871, 752, 710, 668; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 12.01 (с, 1H, COOH), 7.99 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-12), 7.91 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7.54 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 7.37 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 2.97-2.47 (м, 4H, H-6_{екв}, 6_{акс}, -

CH₂CH₂COOH), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.25-1.89 (m, 4H, H-5_{екв}, 5_{акс}, -CH₂CH₂COOH); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 173.6, 173.3, 161.0, 148.1, 132.6, 131.5, 126.5, 124.6, 123.2, 117.1 (12a-C), 80.9 (4a-C), 34.1, 29.8, 28.5, 28.5, 14.3.

3-(7-Оксо-2-феніл-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5Н)-іл)пропанова кислота (7.12). ІЧ (см⁻¹): 3732, 2977, 2311, 1732, 1493, 1445, 1338, 1214, 750, 719, 693; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.12-8.02 (m, 4H, H-12,9, Ph H-2, 6), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-10), 7.49-7.36 (m, 4H, H-11, Ph H-3, 4, 5), 3.07-2.79 (m, 3H, H-6_{екв}, -CH₂CH₂COOH), 2.70-2.57 (m, 2H, H-6_{акс}, 5_{екв}), 2.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, -CH₂CH₂COOH), 2.15-2.06 (m, 1H, H-5_{акс}); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 173.6, 173.3, 162.0, 148.9, 132.8, 131.8, 131.0, 130.0, 129.3, 126.6, 126.6, 124.9, 123.4, 117.0, 81.3 (C-4a), 37.1, 34.1, 29.9, 28.6; MS (EI), *m/z* (I_{rel.}) = 301 (38.2), 273 (5.1), 262 (14.7), 260 (48.9), 259 (28.1), 248 (26.4), 246 (100.0), 245 (36.2), 143 (10.8), 129 (19.6), 127 (5.1), 116 (13.7), 109 (6.5), 104 (13.7), 103 (18.3), 102 (36.9), 90 (25.4), 88 (30.3), 86 (11.1), 77 (32.1), 76 (18.5), 75 (24.7), 64 (9.4), 63 (31.3), 62 (24.1), 54 (6.5), 52 (5.2), 51 (27.1), 45 (6.7), 44 (8.7), 42 (8.6), 41 (5.4), 39 (18.9).

3-(7-Оксо-2-(і-пропілфеніл)-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5Н)-іл)пропанова кислота (7.13). ІЧ (см⁻¹): 3856, 2987, 2377, 1729, 1470, 1337, 1214, 851, 756, 723, 668; ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-9), 8.05-7.97 (m, 3H, H-12, 2-Ar H-2,6), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-11), 7.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-10), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2-Ar H-3,5), 2.92-2.82 (m, 4H, H-6_{екв}, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂COOH), 2.68-2.56 (m, 2H, H-6_{акс}, 5_{екв}), 2.39-2.05 (m, 3H, H-5_{акс}, -CH₂CH₂COOH), 1.33-1.27 (m, 6H, -CH(CH₃)₂).

Сполуки **7.11-7.13** – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді та етері, розчинні в органічних розчинниках, розчинах лугів та карбонатів лужних металів.

Рентгеноструктурні дослідження 3-(7-охо-2-метил-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5Н)-іл)пропанова кислота (7.11). Кристали **7.11** триклинні, C₁₆H₁₆N₄O₃, при 20°C, *a* = 7.995(1) Å, *b* = 9.413(1) Å, *c* = 10.635(1) Å, α = 76.15(1)°, β = 71.63(1)°, γ = 71.41(1)°, V = 711.4(1) Å³, M_r = 312.33, Z = 2, просторова група P $\bar{1}$, d_{вир} = 1.458 г/см³, μ(MoK_α) = 0.104 мм⁻¹, F(000) = 328.

Параметри елементарної комірки і інтенсивність 8051 віддзеркалень (2497 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.0546$) досліджена на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $_{\alpha}$ випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структура розшифрована прямим методом по комплексу програм SHELXTL [172]. Положення атомів водню виявлені із різностного синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «вершника» з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ ($n=1.5$ для метильних груп та $n=1.2$ для інших атомів водню) неводневого атому, який зв'язаний з даним водневим. Атом водню гідроксильної групи уточнений в ізотропному наближенні. Структура уточнена за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.166$ по 2497 віддзеркалень ($R_1 = 0.052$ по 1755 віддзеркалень с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.913$). Кінцеві атомні координати та кристалографічні дані для молекули **7.11** були надані Кембриджського центру кристалографічних даних (12 Union Road, CB2 1EZ, Великобританія (факс: + 44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) і доступні при повторному запиті № CCDC 1970508).

Загальний метод синтезу сполук 8.1 та 8.2 (додаток В, табл. В7). Суміш 0,01 М анілінів (**1.22**, **1.23**) та 1.3 г (0,01 М) 5-оксогексанової кислоти в 10 мл оцтової кислоти кип'ятять 2 год. Розчинник видаляють під вакуумом, додають 1.68 г (0,02 М) натрію гідрокарбонату в 30 мл води та струшують до повного розчинення осаду. Фільтрують, додають хлороводневу кислоту до рН 2-3. Утворений осад відфільтровують. Сушать. При необхідності кристалізують з спирту.

4-(5-Метил-2-(4-флуорофеніл)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бутанова кислота (8.1). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 11.77 (с, 1H, COOH), 8.12 (дд, $J = 8.3, 5.7$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 7.70 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.31-7.05 (м, 3H, H-8, Ar H-3, 5), 6.89 (с, 1H, 6-NH), 6.79 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 6.73 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 2.30-2.01 (м, 3H, -CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ COOH), 2.01-1.89 (м, 1H, -CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ COOH), 1.76 (с, 3H, 5-CH $_3$), 1.73-1.61 (м, 1H, -CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ COOH), 1.60 -1.40 (м, 1H, -CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ COOH); ^{13}C ЯМР, δ (м.ч.): 174.6, 163.2 (д, $J =$

245.8 Hz), 160.6, 150.1, 143.3, 132.4, 128.6 (д, $J = 8.5$ Hz), 128.0-127.9 (м), 124.4, 118.2, 116.1 (д, $J = 21.7$ Hz), 114.8, 109.6, 75.8, 39.5, 33.8, 27.5, 19.4.

4-(6-Метил-3-(4-флуорофеніл)-2-оксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота (8.2). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 11.78 (с, 1H, COOH), 8.30 (дд, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 7.97 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 7.40 (с, 1H, 7-NH), 7.34 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.17 (т, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 6.90-6.65 (м, 2H, H-8, 10), 2.37-2.24 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2.23-2.10 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 1.99-1.81 (м, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 1.76 (с, 3H, 6-CH₃), 1.71-1.51 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$). ^{13}C ЯМР, δ (м.ч.): 174.7, 163.8 (д, $J = 248.6$ Hz), 161.13, 152.49, 146.34, 145.67, 135.61, 131.58 (д, $J = 8.5$ Hz), 129.8 (д, $J = 2.8$ Hz), 127.3, 118.7, 115.9-115.3 (м, 3C), 112.0, 79.3, 38.4, 33.8, 25.7, 19.4.

Загальний метод синтезу 2-R₁-4a-метил-4a,5,6,7-тетрагідро-8H-піридо[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-8-онів (9.1-9.4) та 3-R₁-5a-метил-5a,6,7,8-тетрагідро-2H,9H-піридо[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,9-діонів (9.5-9.8, додаток В, табл. В7).

Метод А. До 0,01 М анілінів (**1.1, 1.5, 1.18, 1.22, 1.29-1.33**) в 10 мл оцтової кислоти додавали 1,3 г (10 мМ) 5-оксогексанової кислоти. Утворену суміш кип'ятили протягом 2 год, розчинник видаляли у вакуумі та додавали 10 мл оцтового ангідриду. Реакційну суміш додатково кип'ятили 3 год, оцтовий ангідрид видаляли у вакуумі. До залишку додають 15 мл метанолу і утворену суміш струшують. Отриманий осад відфільтровували і промивали ефіром. Синтезовані сполуки при необхідності кристалізують з метанолу.

Метод Б. Суміш 0,005 М кислоти **8.1, 8.2** в 10 мл оцтового ангідриду кип'ятили 3 год. Оцтовий ангідрид видаляють у вакуумі. До залишку додавали 15 мл метанолу і утворену суміш струшували. Отриманий осад відфільтровували і промивали етером. Синтезовані сполуки при необхідності кристалізують з метанолу.

Метод В. До розчину 0,005 М кислоти **8.1** в 10 мл діоксану додають 1,31 г (0,005 М) фосфору оксихлориду. Суміш, що утворилася, перемішували при 60° С 1 год. Охолоджували, виливали у водний розчин натрію гідрокарбонату.

Утворений осад відфільтровували, промивали етером та сушили. Синтезовані сполуки при необхідності кристалізують з метанолу.

2,4a-Диметил-4a,5,6,7-тетрагідро-8H-піридо[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-8-он (9.1). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 7.86 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-13), 7.66 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-10), 7.48 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 7.38 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-12), 3.06-2.96 (м, 1H, H-7_{екв}), 2.73-2.59 (м, 1H, H-7_{акс}), 2.48-2.41 (м, 2H, H-5_{екв}, 5_{акс}), 2.36 (с, 3H, 2-CH₃), 2.06-1.83 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 1.43 (с, 3H, 4a-CH₃); ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 169.4, 160.4, 148.5, 134.1, 130.4, 128.5, 127.1, 123.9, 119.6, 76.6 (C-4a), 33.5, 32.0, 26.9, 16.7, 14.4.

4a-Метил-2-(2-хлорофеніл)-4a,5,6,7-тетрагідро-8H-піридо[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-8-он (9.2). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.00 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-13), 7.98-7.93 (м, 1H, Ar H-6), 7.72 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 7.61-7.32 (м, 5H, H-11, 12, Ar H-3, 4, 5), 3.27-3.07 (м, 1H, H-7_{екв}), 2.78-2.64 (м, 1H, H-7_{акс}), 2.62-2.47 (м, 2H, H-5_{екв}, 5_{акс}), 2.14-1.83 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 1.55 (с, 3H, 4a-CH₃).

2-(2-Бромофеніл)-4a-метил-4a,5,6,7-тетрагідро-8H-піридо[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-8-он (9.3). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.00 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-13), 7.90 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.78-7.66 (м, 2H, H-10, Ar H-3), 7.54 (т, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-11), 7.49-7.38 (м, 2H, Ar H-4, 5), 7.33 (т, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-12), 3.25-3.06 (м, 1H, H-7_{екв}), 2.80-2.61 (м, 1H, H-7_{акс}), 2.58-2.45 (м, 2H, H-5_{екв}, 5_{акс}), 2.07-1.83 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 1.55 (с, 3H, 4a-CH₃). ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 169.5, 160.8, 148.6, 134.3, 134.2, 132.4, 132.2, 131.4, 130.8, 128.7, 128.2, 127.3, 124.3, 121.8, 119.4, 77.1 (C-4a), 33.5, 32.0, 27.0, 16.6.

4a-Метил-2-(4-флуорофеніл)-4a,5,6,7-тетрагідро-8H-піридо[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-8-он (9.4). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.13 (дд, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 8.00 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-13), 7.71 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-10), 7.54 (т, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-11), 7.44 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-12), 7.18 (т, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.26-3.05 (м, 1H, H-7_{екв}), 2.83-2.61 (м, 1H, H-7_{акс}), 2.62-2.52 (м, 2H, H-5_{екв}, 5_{акс}), 2.27-1.76 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 1.52 (с, 3H, 4a-CH₃).

5a-Метил-3-феніл-5a,6,7,8-тетрагідро-2H,9H-піридо[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2,9-діон (9.5). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.24 (д, $J = 7.8$

Hz, 1H, H-14), 8.19 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 7.72-7.66 (м, 2H, H-11, 12), 7.57-7.36 (м, 4H, H-13, Ar H-3, 4, 5), 3.24-3.05 (м, 1H, H-8_{екв}), 2.77-2.63 (м, 1H, H-8_{акс}), 2.58-2.23 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 2.24-1.80 (м, 2H, H-7_{екв}, 7_{акс}), 1.60 (с, 3H, 5a-CH₃). ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 169.6, 161.5, 151.9, 147.2, 137.0, 133.4, 133.2, 130.8, 129.2, 127.8, 127.0, 126.9, 122.5, 80.9 (C-5a), 33.4, 31.8, 26.7, 16.4; MS (EI), m/z ($I_{rel.}$) = 255 (20.3), 241 (27.3), 240 (100.0), 212 (57.1), 186 (31.3), 185 (26.3), 169 (10.3), 143 (22.3), 129 (6.3), 116 (5.1), 115 (5.0), 103 (13.3), 102 (23.4), 90 (6.3), 89 (12.1), 77 (8.7), 76 (16.7), 75 (6.4), 63 (9.5), 55 (24.1), 51 (8.8), 42 (16.2), 41 (15.6), 40 (14.2), 39 (15.9).

5a-Метил-3-(4-метилфеніл)-5a,6,7,8-тетрагідро-2H,9H-піридо[1,2-a]-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,9-діон (9.6). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.23 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-14), 8.10 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar H-2,6), 7.74-7.60 (м, 2H, H-11, 12), 7.58-7.40 (м, 1H, H-13), 7.25 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.25-3.08 (м, 1H, H-8_{екв}), 2.80-2.62 (м, 1H, H-8_{акс}), 2.58-2.51 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 2.43 (с, 3H, Ar-CH₃), 2.12-1.78 (м, 2H, H-7_{екв}, 7_{акс}), 1.59 (с, 3H, 5a-CH₃).

5a-Метил-3-(4-флуорофеніл)-5a,6,7,8-тетрагідро-2H,9H-піридо[1,2-a]-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,9-діон (9.7). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.29 (дд, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 2H, Ar H-2, 6), 8.23 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-14), 7.79-7.53 (м, 2H, H-11, 12), 7.59-7.38 (м, 1H, H-13), 7.19 (т, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar H-3, 5), 3.29-3.05 (м, 1H, H-8_{екв}), 2.86-2.61 (м, 1H, H-8_{акс}), 2.55-2.39 (м, 2H, H-6_{екв}, 6_{акс}), 2.13-1.85 (м, 2H, H-7_{екв}, 7_{акс}), 1.59 (с, 3H, 5a-CH₃). ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 169.6, 163.8 (д, $J = 248.4$ Hz), 161.5, 151.9, 146.2, 136.9, 133.4, 131.7 (д, $J = 8.5$ Hz), 129.67 (д, $J = 3.0$ Hz), 127.8, 127.0, 126.9, 122.3, 115.7 (д, $J = 21.6$ Hz), 81.0 (C-5 a), 33.4, 31.8, 26.6, 16.3.

13-Бромометил-3-феніл-5a,6,7,8-тетрагідро-2H,9H-піридо[1,2-a]-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,9-діон (9.8). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.32 (д, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-14), 8.25-8.11 (м, 2H, Ph H-2, 6), 7.81 (дд, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H, H-12), 7.64 (д, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-11), 7.53-7.30 (м, 3H, Ph H-3, 4, 5), 3.18-3.06 (м, 1H, H-8_{екв}, 8_{акс}), 2.83-2.62 (м, 1H, H-6_{екв}), 2.58-2.40 (м, 1H, H-6_{акс}), 2.11-1.86 (м, 2H, H-7_{екв}, 7_{акс}), 1.61 (с, 3H, 5a-CH₃). ¹³C ЯМР, δ (м.ч.): 169.6, 161.3, 150.8, 147.5, 136.3,

135.9, 133.1, 130.9, 129.9, 129.2, 128.9, 128.6, 124.3, 119.2, 81.2 (C-5 a), 33.4, 31.7, 26.7, 16.3.

Рентгеноструктурне дослідження 2-(2-бромофеніл)-4а-метил-4а,5,6, 7-тетрагідро-8Н-піридо[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-8-он (9.3). Кристали **9.3** ромбічні, $\cdot\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{OBr}$, при 20°C $a = 11.810(1)$, $b = 15.1368(9)$, $c = 19.878(2)$ Å, $V = 3553.5(5)$ Å³, $M_r = 409.29$, $Z = 8$, просторова група P_{bca} , $d_{\text{від}} = 1.530$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 2.330$ мм⁻¹, $F(000) = 1664$. Параметри елементарної комірки та інтенсивність 34413 віддзеркалень (5178 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.169$) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $_\alpha$ опромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\Theta_{\text{max}} = 60^\circ$).

Структуру визначено прямим методом за допомогою програмного комплексу SHELXTL [172]. Поглинання визначено напівемпіричним методом за результатами мультисканування ($T_{\text{min}} = 0.542$, $T_{\text{max}} = 0.800$). Положення атомів Гідрогену виявлені з різнісного синтезу електронної густини та уточнені методом «вершника» $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ неводневого атому, пов'язаного з даним водневим атомом ($n=1.5$ для метильної групи та $n=1.2$ для інших атомів Гідрогену). Структуру уточнена за F_2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR2 = 0.185$ по 5125 віддзеркалень ($R_1 = 0.075$ по 1791 віддзеркалень з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.888$). Кінцеві атомні координати та кристалографічні дані для молекули **9.3** були надані Кембриджського центру кристалографічних даних (12 Union Road, CB2 1EZ, Великобританія (факс: + 44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) і доступні при повторному запиті № CCDC 1962433).

По матеріалу розділу опубліковані наукові праці [183, 184, 196-198].

ВИСНОВКИ

1. Обґрунтовано дизайн та створено віртуальну бібліотеку піроло-(піридо-)[1,2-а][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)-[с]хіназолінів (понад 200 спо-

лук) як результат поєднання в одній молекулі структурних фрагментів відомих та БАР з доведеною протизапальною дією.

2. Методами молекулярного докінгу проведено оцінку афінності віртуальної бібліотеки з віртуальної бібліотеки до ймовірних біологічних мішеней запалення (інгібітори фосфоліпази А₂ групи ПА, ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЛОГ-1 та 15-ЛОГ-2) та розраховані критерії лікоподібності, що стало обґрунтуванням вибору напрямків хімічної модифікації піроло-(піридо-)[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)-[*c*]хіназолінів, як потенційних протизапальних агентів.

3. Досліджено особливості взаємодії 2-(3-*R*₁-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6-*R*₁-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)-анілінів із кетокарбоновими кислотами та показано, що у залежності від умов проведення гетероциклізації продуктами можуть бути як частково гідровані [1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолін-пропанові (бутанові) кислоти, так і піроло-(піридо-)[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназоліни. Знайдені оптимальні умови синтезу були використані для препаративних методів синтезу останніх.

4. Запропоновано препаративні методи синтезу невідомих 2-*R*₁-4*a*-метил-(феніл-)-5,6-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4*aH*)-онів, 3-*R*₁-5*a*-метил-(феніл-)-6,7-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2,8(5*aH*)-діонів, 2-*R*₁-4*a*-метил-4*a*,5,6,7-тетрагідро-8*H*-піридо[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-8-онів, 3-*R*₁-5*a*-метил-5*a*,6,7,8-тетрагідро-2*H*,9*H*-піридо[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2,9-діонів, 2-*R*₁-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*(5*H*)- та 3-*R*₁-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонових (пропанових) кислот.

5. Вперше проведене всебічне дослідження особливостей будови синтезованих сполук з використанням комплексу фізико-хімічних методів (ІЧ-, ¹H-, ¹³C ЯМР-спектроскопія, хроматомас- та мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз).

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ ДИГІДРОПІРОЛО[1,2-*a*]-
[1,2,4]ТРИАЗОЛО-([1,2,4]ТРИАЗИНО-)[*c*]ХІНАЗОЛІН-КАРБОНОВИХ (ПРО-
ПАНОВИХ) КИСЛОТ

Більшість препаратів з протизапальною дією відносять до групи НПЗЗ, механізм дії яких спрямований на пригнічення активності ферменту циклооксигенази (ЦОГ) і біосинтезу медіаторів запалення - простагландинів. На сьогоднішній день відомо, що терапія НПЗЗ часто супроводжується побічними ефектами [135, 199]. Відкриття ізоформ ензимів ЦОГ-1 і ЦОГ-2 дало відповіді щодо розвитку побічних реакцій протягом тривалого лікування [135, 200, 201]. Так, традиційні НПЗЗ, які пригнічують як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2, вважаються неспецифічними, так як вони контролюють запалення, але в той же час асоціюються з рядом побічних ефектів. Тим більш, що у більшості НПЗЗ карбоксильна група, яка пов'язана з (арил)-гетарильним фрагментом є одним з важливих «фармакофорів», не дивлячись на її токсичність і низькі фармакокінетичні властивості [179, 180]. На сьогодні для вирішення зазначеної проблеми в медичній хімії все частіше застосовується модифікація карбоксильної групи, в тому числі біоізомерна [179, 180]. Зазначене призвело до створення високоселективних НПЗЗ, які проявляють свою фармакологічну активність за рахунок специфічного пригнічення активності ЦОГ-2, що, як наслідок, обумовлює меншу частоту уражень шлунково-кишкового тракту та інших небажаних реакцій, хоча побічна їх дія продовжує обговорюватися в літературі [202, 203].

Проведеними дослідженнями нами встановлено, що синтезовані оригінальні дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[*c*]хіназолін-карбонові (пропанові) кислоти (**4**, **7**) є перспективними протизапальними агентами [184, 204]. Проте, одна з доступних модифікацій відмічених кислот, а саме функціоналізація карбоксильної групи нами не досліджувалася. Отже, даний розділ дослідження присвячено розробці методів синтезу функціональних похідних дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[*c*]хіназолін-карбонових

(пропанових) кислот та подальшому вивченню впливу продуктів хімічної модифікації карбоксильної групи на їх біологічну активність.

3.1 Естери 3-(3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5а(6*H*)-іл)-пропанової кислоти: синтез та спектральні характеристики

Загальновідомо, що естерна група у відмінності від карбоксильного фрагменту у структурі лікарських засобів, приводить до зниження токсичності, покращення фармакокінетичних показників, подовження (продлонгації) фармакологічного ефекту і, у більшості випадків не приводить до втрати ефективності. Отже, модифікація кислот шляхом синтезу естерів залишається актуальною проблемою.

Як базові субстрати для функціоналізації карбоксильної групи нами були використані синтезовані гетерилкарбонові кислоти (**4.5**, **4.6**, **7.1-7.3**, **7.5**, **7.6**, **7.10**) [183, 184]. Встановлено, що кип'ятіння зазначених вище сполук у етанолі у присутності еквімолекулярної кількості тіоніл хлориду (метод А) приводить до утворення естерів **10** з виходами 33-68% (рис. 3.1). Проте, більш ефективним методом синтезу (метод Б) естерів **10.3-10.8** виявилася тандемна гетероциклізація 2-(6- R_1 -2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазино-3-іл)анілінів (**1.4-1.8**, **1.11**) з діетил 4-оксогептандіоатом в оцтовій кислоті (рис. 3.1) [183]. За цим методом естери **10.3-10.8** утворюються із виходом 74-87%.

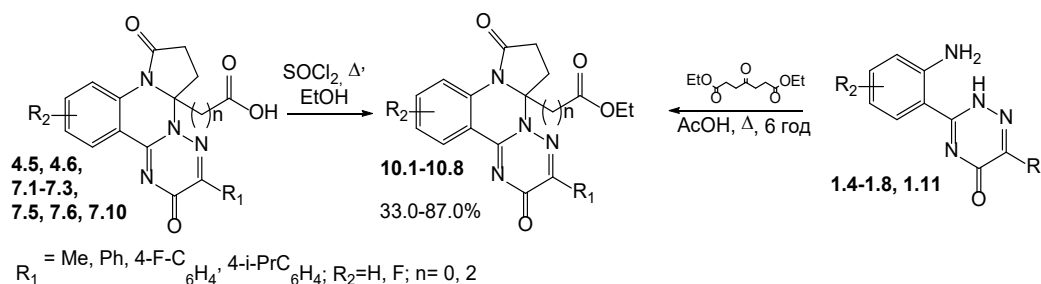


Рис. 3.1. Підходи до синтезу етил (3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5а(6*H*)-іл)карбоксилатів (пропаноатів)

Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена хроматомас-спектрометрично, будова – елементним аналізом ((додаток В, табл. В9, В10), ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрами. Хроматомас-спектри (APCI) сполук **10.1-10.8** характеризуються позитивним іоном $[\text{M}+1]$ та однозначно підтверджують запропоновану будову синтезованих сполук.

В ^1H ЯМР-спектрах сполук **10** сигнали протонів метиленової групи естерного фрагменту реєструються у вигляді дублет дублета (**10.1-10.3**), мультиплетів (**10.4, 10.6-10.8**) або квінтету (**10.5**) при 4.31-3.62 м.ч., а протон метильної групи – триплетів при 1.27-1.04 м.ч. з КССВ 7.1-7.0 Гц. Сигнали протонів етиленового фрагмента пропанових кислот (**10.3-10.8**) проявляються у вигляді послідовно резонуючих мультиплетів спільно з екваторіальними і аксіальним протонами пірольного циклу при 2.93-2.57 м.ч. ($\text{H-7}_{\text{екв}}$, $7_{\text{акс}}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$) та 2.47-2.06 м.ч. ($\text{H-6}_{\text{екв}}$, $6_{\text{акс}}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$). Тоді як, у ^1H ЯМР-спектрах кислот (**10.1-10.2**) послідовність розташування сигналів протонів піролідонового циклу дещо відрізняється і виглядає наступним чином: мультиплет при 2.80-2.57 м.ч. ($\text{H-6}_{\text{екв}}$, $6_{\text{акс}}$, $\text{H-7}_{\text{екв}}$, $7_{\text{акс}}$) для сполуки **10.1**, серія мультиплетів при 2.85-2.80 м.ч. ($\text{H-6}_{\text{екв}}$) та 2.66-2.50 м.ч. ($6_{\text{акс}}$, $\text{H-7}_{\text{екв}}$, $7_{\text{акс}}$). Така послідовність, для останніх пов'язана з наближеністю карбоксильної групи до хірального центру молекули.

Сигнали бензенового фрагменту (**10.1-10.5**) гетероциклічної системи легко інтерпретуються і представлені в ^1H ЯМР-спектрі у вигляді ABCD-системи: дублет Н-13 при 8.31-8.18 м.ч, дублет Н-10 при 8.23-8.02 м.ч, триплет Н-11 при 7.73-7.51 м.ч. і триплет Н-12 при 7.47-7.31 м.ч. Сигнал протону Н-12 найчастіше проявляється у вигляді мультиплету спільно з ароматичними протонами замісників положення 3 (**10.2, 10.4**), а протони Н-13 та Н-10 – спільно у вигляді мультиплету (**10.1**) і, що важливо, останній має значний парамагнітний зсув характерний і для інших сполук цього ряду. Введення одного або двох атомів Флуору до гетероциклу (**10.6-10.8**) приводить до зміни мультиплетності сигналів протонів за рахунок додаткового розщеплення [168]. Крім того, в ^1H ЯМР спектрах сполук **10.1-10.8** проявляються сигнали протонів, які відповідають природі замісників положення 3 [182].

^{13}C ЯМР спектри сполук **10.3** та **10.4** додатково підтверджують будову естерів за рахунок наявності sp^3 -гібридизованих атомів Карбону піролідонового, карбоксетильного фрагментів та 5a-положення (ангулярний атом Карбону). Сигнали зазначених атомів у спектрі сполук **10.3** та **10.4** проявляються у сильному полі при 29.9 м.ч. (C-6), 28.3-27.7 м.ч. (C-7), 60.2 м.ч. ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32.6-31.8 м.ч. ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$), 28.3-27.7 м.ч. ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$), 14.4-13.7 м.ч. ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$) та 83.5 м.ч. (C-5a), відповідно. Крім того, у спектрі наявні характеристичні sp^2 -гібридизованих атомів Карбону карбоксильної та карбонільних (положення 2 та 8) груп при 172.3(9) м.ч. (COOEt), 172.8 м.ч. (C-8) та 172.0-171.5 м.ч. (C-2), відповідно.

Встановлено, що утворені *in situ* ацилгалогеніди алкоголізом легко формують відповідні естери 2,8-діоксо-3-R¹-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a]-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-карбонових (пропанових) кислот. Показано, що більш ефективним та препаративним методом синтезу естерів гетерилпропанових кислот є тандемна гетероциклізація 2-(6-R¹-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)анілінів з діетил 4-оксогептандіонатом.

3.2 Синтез та спектральні характеристики амідів дигідропіроло[1,2-a]-[1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[c]хіназолін-карбонових (-пропанових) кислот

Продовжуючи дослідження в напрямку функціоналізації дигідропіроло[1,2-a]-[1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[c]хіназолін-карбонових (-пропанових) кислот та їх естерів нами досліджена їх реакційна здатність по відношенню до нуклеофільних реагентів, а саме амінів.

Результати досліджень показали, що кип'ятіння естерів (**10.1-10.8**) з бензил-(арил)-амінів у пропанолі-2 або діоксані, очікувано, приводить до негативного результату (виділені вихідні естери або складні суміші продуктів, що не можуть бути ідентифіковані). Також, невдалою виявилась спроба провести реакцію естерів **10.1-10.8** з 25% розчином амоніаку витримуванням названих вихідних сполук протягом 96 год за кімнатної температури. Враховуючи зазначене,

синтез амідів **11.1-11.12** проведено відомим методом [189, 190], а саме амінолізом імідазолідів кислот **4.4**, **4.6**, **7.2**, **7.3**. Встановлено, що відповідні *N*-ацилімідазолиди (**A**) досить легко генеруються при взаємодії кислот **4.4**, **4.6**, **7.2**, **7.3** з 1,1'-карбонілдіімідазолом та мають високу реакційну здатність по відношенню до заміщених бензил-(арил-)амінів. Для їх повної конвертації у відповідні аміді **11** необхідні дві умови: безводний розчинник (діоксан або ДМФ) та кип'ятіння протягом 1-4 год. При цьому, більш високі виходи (55-73%) амідів **11** спостерігаються у випадку використання у якості розчинника безводного діоксану. Що стосується, залежності виходів цільових продуктів від тривалості реакції, то оптимальним її терміном є тривалість 3 години.

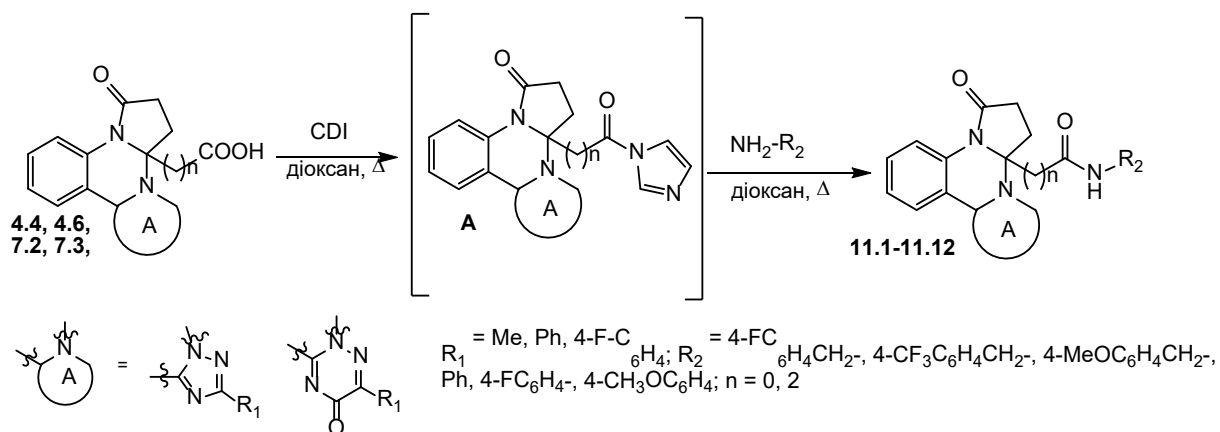


Рис. 3.2. Схема синтезу амідів дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[*c*]хіназолін-карбонових (-пропанових) кислот

Індивідуальність сполук **11.1-11.12** підтверджена хроматомас-спектрометрично, будова – елементним аналізом (додаток В, таб. В10, В11), ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрами (експериментальна частина). Хроматомас-спектри (APCI) сполук **11.1-11.12** характеризуються позитивним іоном $[M+1]$, які однозначно підтверджують запропоновану будову синтезованих сполук.

^1H ЯМР спектри амідів **11** характеризуються сигналами *NH*-протонів амідного фрагмента, а їх мультиплетність визначається замісником біля амідної групи. Так, у випадку бензильного замісника біля амідної групи вони реєструються у вигляді триплетів (**11.1-11.3**, **11.5**) при 8.09-6.23 м.ч. або мультиплетів

(нерозщеплений триплет, **11.4**, **11.11**, **11.12**), а випадку фенільного (арильного) замісника у вигляді синглетів (**11.6-11.10**) при 9.71- 9.49 м.ч. Крім того, у спектрах сполук **11.1-11.5**, **11.11** та **11.12** додатково реєструються сигнали метиленової групи бензильного замісника у вигляді двухпротонних дублетів при 4.29-4.03 м.ч. Як і очікувалось, сигнали протонів піролідонового циклу ($7_{\text{екв}}$, $7_{\text{акс}}$, $6_{\text{екв}}$, $6_{\text{акс}}$) у гетарилкарбамідах (**11.1-11.3**, **11.11**) реєструються у вигляді широкого мультиплета у ділянці 3.24-2.60 м.ч. Для сигналів зазначених протонів у ^1H ЯМР-спектрах гетарилпропамідів (**11.4-11.10**, **11.12**) мультиплетність та хімічний зсув подібний до відповідних естерів **10.3-10.8**, два послідовних мультиплета при 2.95-2.70 м.ч. ($\text{H-}7_{\text{екв}}$, $7_{\text{акс}}$) та 2.69-2.41 м.ч. ($\text{H-}6_{\text{екв}}$, $6_{\text{акс}}$). Тоді як, сигнали протонів етиленової групи фрагмента пропанової кислоти реєструються у більш сильному полі, у порівнянні з сполуками **10**, у вигляді мультиплетів при 2.38-2.23 м.ч. ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH-}$) та 2.18-2.10 м.ч. ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH-}$, **11.5**, **11.7**, **11.8**) або спільного мультиплету при 2.55-1.88 м.ч. (**11.6**, **11.9**, **11.12**). У сполуках **11.9** та **11.10** відмічений сигнал протонів резонує спільно з протонами піролідонового циклу.

Сигнали бензенового фрагменту (сполуки **11**) легко інтерпретуються і представлені в ^1H ЯМР спектрі у вигляді ABCD-системи сигналі, що складається з дублетів H-13 при 8.31-8.22 м.ч, дублетів H-10 при 8.23-8.02 м.ч, триплетів H-11 при 7.73-7.59 м.ч. та триплетів H-12 при 7.47-7.31 м.ч. Сигнал протону H-12 найчастіше проявляється у вигляді мультиплету спільно з сигналами ароматичних протонів замісників положення 3 або 5a. Введення одного або двох атомів Фтору до гетероциклу (**11.1**, **11.5**, **11.8** та **11.10**) приводить до зміни мультиплетності сигналів протонів за рахунок додаткового розщеплення. Крім того, в ^1H ЯМР спектрах сполук **11** проявляються сигнали протонів, які відповідають природі замісників положень 3, 5a або 4a (амідний фрагмент) [168].

Отже, комплексом фізико-хімічних методів встановлено, що аміноліз імідазолідів піроло[1,2-a][1,2,4]триазоло-(триазино-)[c]хіназолін-карбонових (пропанових) кислот бензил-(арил-)амінами приводить до відповідних амідів.

3.3. Синтез, фізико-хімічні властивості солей 3-R₁-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-карбонових кислот

Найважливішим завданням при розробці і виготовленні лікарської форми є забезпечення оптимальних умов для вивільнення і наступного всмоктування субстанції. Міра впливу лікарської форми на процеси всмоктування визначається здатністю вивільнення активної субстанції з пероральної лікарської форми і можливістю контакту із слизовими оболонками шлунку, кишечника і взаємодії з їх секретами. Звідси по мірі вивільнення і, відповідно, кращій біологічній доступності, усі пероральні лікарські засоби можна розташувати в такий ряд: розчини, емульсії, суспензії, порошки, гранули та таблетки. Вибір лікарської форми одночасно визначає і спосіб (шлях) введення лікарського препарату в організм. Для попередження нерозчинності речовин в рідких лікарських формах можна використати досить просту хімічну модифікацію. Прикладами такої модифікації є використання активних речовин у вигляді кислот, лугів, солей, естерів тощо, у структурі яких не змінюється відповідальна за фармакологічну дію частина молекули. Для покращення розчинності використовують: заміну нерозчинної лікарської речовини її розчинним фармакологічним аналогом; додавання допоміжних речовин, здатних покращити розчинність за рахунок комплексотворення; додавання речовин, що створюють оптимальне значення рН тощо. Отже, вивчення простої хімічної модифікації активної речовини дозволяє підвищити ефективність фармакотерапії шляхом покращення її біодоступності.

Отже, метою даного етапу дослідження є вивчення реакції нейтралізації відповідних кислот лугами та амінами для дослідження впливу даної модифікації на біологічну властивість і, як наслідок на забезпечення оптимальних умов вивільнення і всмоктування субстанції.

Синтез солей (12.1-12.7) з катіоном неорганічної природи проводили взаємодією відповідних кислот (4.5, 4.6, 4.16, 4.19) з натрій або калій гідроксидами у воді (рис. 3.7). Тоді як, моноетаноламонієві (12.8, 12.9), морфолінієві (12.10-

12.12) та піперидинієві (**12.13**, **12.14**) солі синтезували взаємодією відповідних кислот (**4.5**, **4.6**, **4.16**) з 10% надлишком відповідних амінів у етанолі (рис. 3.7).

Будова сполук **12.1-12.14** підтверджена елементним аналізом (додаток В, таб. В13) та ІЧ-спектрометрією (експериментальна частина).

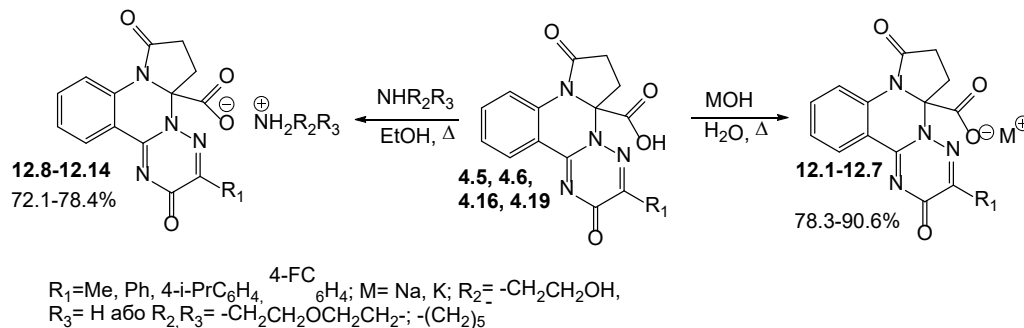


Рис. 3.3. Схема синтезу солей дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-карбонових кислот

ІЧ-спектри солей **12** у відмінності від кислот **4** мають смуги коливань ν_{CO} -групи положення 2 при 1719-1707 cm^{-1} та ν_{COO} -групи – при 1680-1592 cm^{-1} . Важливо, що смуги коливань зазначених функціональних груп у солей **12** зазнають значного батохромного зсуву (на 23-81 cm^{-1}), що підтверджує утворення іонного зв'язку.

3.4 Експериментальна частина

Загальний метод синтезу етил 3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5а(6H)-карбоксилатів (**10.1**, **10.2**, додаток В, табл. В9). До 0,01 М відповідної кислоти (**4.5**, **4.6**) в 20 мл етанолу додають 1.29 г (0,011 М) тіонілхлориду, 1 краплю ДМФ і нагрівають на киплячій водяній бані протягом 6 год. Реакційну масу охолоджували і виливали у 5 мл насиченого розчину натрію бікарбонату. Утворений осад відфільтровують. Сушать. При необхідності кристалізують із етанолу.

Етил 2,8-діоксо-3-метил-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5а(6H)-карбоксилат (**10.1**). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 7.92-7.89 (м, 2H, H-10, 13), 7.51 (т, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-11), 7.35 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-12), 4.25 (дд, J

= 11.7, 6.3 Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.80-2.57 (м, 4H, H- $6_{\text{екв}}$, $6_{\text{акс}}$, $7_{\text{екв}}$, $7_{\text{акс}}$), 2.34 (с, 3H, 2- CH_3), 1.27 (т, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

Етил 2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбоксилат (10.2). ^1H NMR, δ (м.ч.): 8.18 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-13), 8.05 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-10), 8.03 (д, $J = 6.3$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 7.56 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 7.44-7.32 (м, 4H, H-12, Ph H-3, 4, 5), 4.31 (дд, $J = 11.7, 6.3$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.85-2.80 (м, 1H, H- $6_{\text{екв}}$), 2.66-2.50 (м, 3H, H- $6_{\text{акс}}$, $7_{\text{екв}}$, $7_{\text{акс}}$), 1.25 (т, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

Загальний метод синтезу заміщених етил 3-(3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)пропаноатів (10.3-10.8, додаток В, табл. В9).

Метод А. До 0,01 М відповідної кислоти (7.1-7.3, 7.5, 7.6, 7.10) в 20 мл етанолу додають 1.29 г (0,011 М) тіоніл хлориду, 1 краплю ДМФ і нагрівають на киплячій водяній бані протягом 6 год. Реакційну масу охолоджували і виливали у 5 мл насиченого розчину натрію бікарбонату. Утворений осад відфільтровують. Сушать. При необхідності кристалізують із етанолу.

Метод Б. Суспензію 0,01 М відповідних анілінів (1.4-1.8, 1.11) та 2,30 г (0,01 М) діетил 4-оксогептандіоату в 10 мл оцтової кислоти кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 год. Розчинник видаляли у вакуумі, до утвореного залишку додавали 15 мл метанолу, змучували. Утворений осад відфільтровували, промивали етером і сушили. Отримані сполуки при необхідності кристалізують з етанолу.

Етил 3-(2,8-діоксо-3-метил-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)пропаноат (10.3). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.26 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-13), 8.06 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-10), 7.70 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-11), 7.41 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-12), 3.93 (дд, $J = 11.5, 6.1$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.96-2.53 (м, 4H, H- $7_{\text{екв}}$, $7_{\text{акс}}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$), 2.43-2.07 (м, 7H, H- $6_{\text{екв}}$, $6_{\text{акс}}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, CH_3), 1.16 (т, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C ЯМР, δ (м.ч.): 172.9 (COOEt), 172.8 (C-8), 172.0 (C-2), 162.5, 152.4, 152.2, 134.7, 134.5, 127.6, 121.8, 119.4, 83.5 (C-

5a), 60.7 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 32.6 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$), 29.9 (C-6), 28.3 ($-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOEt}$), 28.3 (C-7), 17.9 (2- CH_3), 14.4 ($-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Етил 3-(2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]тріазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-іл)пропаноат (10.4). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.30 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-13), 8.20 (дд, $J = 6.3$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 8.08 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-10), 7.72 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-11), 7.59-7.18 (м, 4H, H-12, Ph H-3, 4, 5), 4.09-3.62 (м, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.23-1.90 (м, 8H, H-7_{екв}, 7_{акс}, 6_{екв}, 6_{акс}, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$), 1.04 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$). ^{13}C ЯМР, δ (м.ч.): 172.3 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$, C-8), 171.5 (C-2), 160.8, 150.8, 146.8, 134.3, 134.1, 132.3, 130.4, 128.6, 128.0, 127.2, 125.8, 121.4, 118.6, 83.5 (C-5a), 60.2 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 31.8 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$), 29.5(C-6), 27.7 ($-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOEt}$), 27.7 (C-7), 13.7 ($-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Етил 3-(2,8-діоксо-3-(4-і-пропілфеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]тріазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-іл)пропаноат (10.5). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.31 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-13), 8.14 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3-Ar H-2, 6), 8.09 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-10), 7.73 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 7.44 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-12), 7.30 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3-Ar H-3,5), 3.85 (кв, $J = 25.4$, 8.8, 7.0 Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.93-2.58 (м, 5H, H-7_{екв}, 7_{акс}, $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.47-2.06 (м, 4H, H-6_{екв}, 6_{акс}, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$), 1.30 (д, $J = 6.9$ Hz, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.05 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Етил 3-(2,8-діоксо-3-феніл-12-флуоро-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]тріазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-іл)пропаноат (10.6). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.21 (дд, $J = 6.6$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 8.10 (м, $J = 8.9$, 4.6 Hz, 1H, H-13), 7.98 (м, $J = 8.6$, 2.8 Hz, 1H; H-10), 7.60-7.43 (м, 4H, H-11; Ph H-3, 4, 5), 4.01-3.66 (м, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.18-2.56 (м, 4H, H-7_{екв}, 7_{акс}, $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$), 2.44-2.11 (м, 4H, H-6_{екв}, 6_{акс}, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$), 1.06 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H; $-\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Етил 3-(2,8-діоксо-11,12-дифлуоро-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]тріазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-іл)пропаноат (10.7). ^1H ЯМР, δ (м.ч.): 8.30 (дд, $J = 7.8$, 6.0 Hz, 2H, Ph H-2, 6), 8.14 (т, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-13), 8.03 (дд, $J = 11.2$, 7.1 Hz, 1H, H-10), 7.19 (т, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ph H-3, 5), 3.95-3.78 (м, 4H, -

OCH_2CH_3), 2.96-2.57 (м, 4Н, Н-7_{eq}, 7_{ax}, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$), 2.46-2.08 (м, 4Н, Н-6_{eq}, 6_{ax}, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$), 1.07 (т, $J = 7.1$ Hz, 3Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

Етил 3-(2,8-діоксо-11,12-дифлуоро-3-(4-флуорофеніл)-7,8-дигідро-2Н-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6Н)-іл)пропаноат (10.8). ¹Н ЯМР, δ (м.ч.): 8.30 (дд, $J = 7.8, 6.0$ Hz, 2Н, Ar Н-2, 6), 8.14 (т, $J = 9.4$ Hz, 1Н, Н-13), 8.03 (дд, $J = 11.2, 7.1$ Hz, 1Н, Н-10), 7.19 (т, $J = 8.6$ Hz, 2Н, Ar Н-3, 5), 3.95-3.78 (м, 4Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.96-2.57 (м, 4Н, Н-7_{eq}, 7_{ax}, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$), 2.46-2.08 (м, 4Н, Н-6_{eq}, 6_{ax}, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$), 1.07 (т, $J = 7.1$ Hz, 3Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

Синтезовані сполуки (10.1-10.8) – світло-жовті кристалічні речовини, розчинні у спиртах, діоксані, ДМФА, нерозчинні у воді. Для аналізу сполуки 10.1-10.8 очищені з кристалізацією із етанолу.

Загальний метод синтезу N-R₂-3-R₁-2,8-піроло-7,8-дигідро-2Н-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6Н)-карбоксамідів (11.1-11.3) та N-R₂-3-(3-R₁-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2Н-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6Н)-іл)-пропанамідів (11.4-11.10, додаток В, табл. В11). До 0,01 М відповідної кислоти (4.6, 7.2, 7.3) в 20 мл безводного діоксану додають 1.78 г (0,011 М) 1,1'-карбонілдіімідазолу (CDI) і витримують при 80° С близько 1 години (до припинення виділення карбону діоксиду). До реакційної маси додають 0,01 М відповідного аміну і нагрівають 3-4 години. Охолоджують, вливають у воду. Підкислюють хлоридною кислотою до рН 5-6, утворений осад фільтрують. Сушать.

N-(4-Флуоробензил)-2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2Н-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6Н)-карбоксамід (11.1). ¹Н ЯМР, δ (м.ч.): 8.28 (д, $J = 7.8$ Hz, 1Н, Н-13), 8.23 (д, $J = 8.2$ Hz, 1Н, Н-10), 8.18 (д, $J = 6.0$ Hz, 2Н, Ph Н-2, 6), 7.70 (т, $J = 7.9$ Hz, 1Н, Н-11), 7.47-7.37 (м, 4Н, Н-12, Ph Н-3, 4, 5), 7.23 (дд, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 2Н, 5а-Вн Н-2, 6), 6.97 (т, $J = 8.5$ Hz, 2Н, 5а-Вн Н-3, 5), 6.23 (т, $J = 6.0$ Hz, 1Н, $-\text{NHCH}_2-$), 4.18 (д, $J = 5.8$ Hz, 2Н, $-\text{NHCH}_2-$), 3.24-2.64 (м, 4Н, Н-7_{eq}, 7_{ax}, 6_{eq}, 6_{ax}).

N-(4-Метоксибензил)-2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2Н-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6Н)-карбоксамід (11.2). ¹Н ЯМР, δ (м.ч.): 8.29-8.21 (м, 2Н, Н-10, 13), 8.18 (д, $J = 7.3$ Hz, 2Н, Ph Н-2, 6), 7.68 (т, $J = 7.8$ Hz,

1H, H-11), 7.49-7.34 (м, 4H, H-12, Ph H-3, 4, 5), 7.21 (д, $J = 8.2$ Hz, 2H, 5a-Bn H-2,6), 7.12 (д, $J = 8.2$ Hz, 2H, 5a-Bn H-3,5), 6.77 (т, $J = 4.5$ Hz, 1H, $-\text{NHCH}_2-$), 4.12 (д, $J = 4.5$ Hz, 1H, $-\text{NHCH}_2-$), 3.73 (с, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.17-2.60 (м, 4H, H-7_{eq}, 7_{ax}, H-6_{eq}, 6_{ax}).

N-(4-(Трифлуорометил)бензил)-2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбоксамід (11.3). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.26 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 8.23-8.08 (м, 2H, H-10, 13), 7.67 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 7.54 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, 5a-Bn H-3, 5), 7.47-7.30 (м, 6H, H-12, Ph H-3, 4, 5, 5a-Bn H-2, 6), 6.47 (т, $J = 5.2$ Hz, 1H, $-\text{NHCH}_2-$), 4.29 (д, $J = 5.4$ Hz, 2H, $-\text{NHCH}_2-$), 3.14-2.60 (м, 4H, H-7_{eq}, 7_{ax}, H-6_{eq}, 6_{ax}).

N-(4-(Трифлуорометил)бензил)-3-(3-метил-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)-пропанамід (11.4). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.22 (д, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-13), 8.03 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-10), 7.66 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-11), 7.56-7.49 (м, 2H, 5a-Bn H-3, 5), 7.39-7.24 (м, 3H, H-12, 5a-Bn H-3, 5), 6.87 (м, 1H, $-\text{NHCH}_2-$), 4.23 (д, $J = 4.6$ Hz, 2H, $-\text{NHCH}_2-$), 2.95-2.72 (м, 2H, H-7_{eq}, 7_{ax}), 2.67-2.41 (м, 2H, H-6_{eq}, 6_{ax}), 2.22 (с, 3H, CH₃), 2.20-2.01 (м, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$).

N-(4-Флуоробензил)-3-(3-метил-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)-пропанамід (11.5). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 8.22 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-13), 8.09 (т, $J = 5.6$ Hz, 1H, $-\text{NHCH}_2-$), 8.03 (д, $J = 8.0$, 1H, H-10), 7.66 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 7.37 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-12), 7.17 (дд, $J = 8.1, 5.7$ Hz, 2H, 5a-Bn H-2, 6), 6.95 (т, $J = 8.7$ Hz, 2H, 5a-Bn H-3, 5), 4.09 (д, $J = 4.4$ Hz, 2H, $-\text{NHCH}_2-$), 2.91-2.70 (м, 2H, H-7_{eq}, 7_{ax}), 2.68-2.49 (м, 2H, H-6_{eq}, 6_{ax}), 2.38-2.23 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$), 2.22 (с, 3H, CH₃), 2.18-2.00 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$).

N-Феніл-3-(3-метил-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)-пропанамід (11.6). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 9.63 (с, 1H, $-\text{NH}-$), 8.24 (дд, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, H-13), 8.03 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-10), 7.70-7.59 (м, 1H, H-11), 7.39 (м, 3H, H-12, 5a-Ph H-2, 6), 7.16 (т, $J = 7.7$ Hz, 2H, 5a-Ph H-3, 5), 6.92 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, 5a-Ph H-4), 2.95-2.76 (м, 2H, H-

τ_{eq} , τ_{ax}), 2.69-2.52 (м, 2H, H-6_{eq}, 6_{ax}), 2.46 (с, 3H, CH₃), 2.38-2.05 (м, 4H, -CH₂CH₂CONH-).

N-(4-Метоксифеніл)-3-(3-метил-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)-пропанамід (11.7). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 9.49 (с, 1H, -NH-), 8.28-8.20 (м, 1H, H-13), 8.03 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-10), 7.64 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 7.37 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-12), 7.30 (д, $J = 8.9$ Hz, 2H, 5a-Ar H-2, 6), 6.74-6.66 (д, $J = 8.9$ Hz, 2H, 5a-Ar H-3, 5), 3.69 (с, 3H, -OCH₃), 2.95-2.76 (м, 2H, H-7_{eq}, 7_{ax}), 2.69-2.48 (м, 2H, H-6_{eq}, 6_{ax}), 2.35-2.20 (м, 2H, -CH₂CH₂CONH-), 2.17 (с, 3H, 3-CH₃), 2.14-1.97 (м, 2H, -CH₂CH₂CONH).

N-(4-Флуорофеніл)-3-(3-метил-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)-пропанамід (11.8). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 9.71 (с, 1H, -NH-), 8.24 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-13), 8.02 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-10), 7.64 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-11), 7.42 (дд, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 2H, 5a-Ar H-2, 6), 7.36 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-12), 6.91 (т, $J = 8.7$ Hz, 2H, 5a-Ar H-3, 5), 2.95-2.73 (м, 2H, H-7_{eq}, 7_{ax}), 2.69-2.50 (м, 2H, H-6_{eq}, 6_{ax}), 2.37-2.19 (м, 2H, -CH₂CH₂CONH-), 2.16 (с, 3H, CH₃), 2.10 (м, 2H, -CH₂CH₂CONH-).

N-(4-Метоксифеніл)-3-(2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)-пропанамід (11.9). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 9.50 (с, 1H, -NH-), 8.27 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-13), 8.19-8.09 (м, 2H, Ph H-2, 6), 8.06 (д, $J = 8.0$, 1H, H-10), 7.67 (т, $J = 8.0$, 1H, H-11), 7.48-7.32 (м, 4H, H-12, Ph H-3, 4, 5), 7.26 (д, $J = 9.0$ Hz, 2H, 5a-Ar H-2, 6), 6.68 (д, $J = 9.0$ Hz, 2H, 5a-Ar H-3, 5), 3.68 (с, 3H, -OCH₃), 3.13-1.86 (м, 8H, H-7_{eq}, 7_{ax}, 6_{eq}, 6_{ax}, -CH₂CH₂CONH-).

N-(4-Флуорофеніл)-3-(2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-іл)-пропанамід (11.10). ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 9.69 (с, 1H, NH), 8.29 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-13), 8.13 (д, $J = 6.9$ Hz, 2H, 3-Ar H-2,6), 8.05 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-10), 7.67 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-11), 7.47-7.21 (м, 6H, 3-Ar H-3,4,5, H-12, 5a-Ar H-2,6), 6.87 (т, $J = 8.7$ Hz, 2H, 5a-Ar H-3,5), 3.18-2.03 (м, 8H, H-7_{eq}, 7_{ax}, 6_{eq}, 6_{ax}, -CH₂CH₂CONH-).

Загальний метод синтезу *N*-R₂-2-R₁-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5H)-карбоксамідів (11.11, 11.12, додаток В,

табл. В11). До 0,01 М відповідної кислоти (**4.4**) в 20 мл безводного діоксану додають 1.78 г (0, 11 М) 1,1'-карбонілдіімідазолу (CDI) і витримують при 80° С близько 1 години (до припинення виділення карбону діоксиду). До реакційної маси додають 0,01 М відповідного аміну і нагрівають 3 години. Охолоджують, вливають у воду. Підкислюють хлоридною кислотою до рН 5-6, утворений осад фільтрують. Сушать.

N-(4-Метоксибензил)-2-(4-флуорофеніл)-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5Н)-карбоксамід (**11.11**). ¹Н ЯМР, δ (м.ч.): 8.51 (д, *J* = 8.4 Hz, 1Н, Н-12), 8.31 (дд, *J* = 8.2, 5.6 Hz, 2Н, Аг Н-2, 6), 8.03 (д, *J* = 8.2 Hz, 1Н, Н-9), 7.88 (т, *J* = 7.7 Hz, 1Н, Н-10), 7.78 (т, *J* = 7.4 Hz, 1Н, Н-11), 7.24 (т, *J* = 8.5 Hz, 2Н, Аг Н-3, 5), 7.12 (д, *J* = 8.5 Hz, 2Н, 4а-Аг Н-2, 6), 6.76 (д, *J* = 8.4 Hz, 2Н, 4а-Аг Н-3, 5), 6.19-5.85 (м, 1Н, -NHCH₂-), 4.12 (д, *J* = 6.4 Hz, 2Н, -NHCH₂-), 3.72 (с, 3Н, -ОСН₃), 2.99-2.93 (м, 4Н, Н-7_{eq}, 7_{ax}, 6_{eq}, 6_{ax}).

N-(4-Метоксибензил)-3-((2-(4-флуорофеніл)-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5Н)-іл)-пропанамід (**11.12**). ¹Н ЯМР, δ (м.ч.): 8.14-8.04 (м, 2Н, Аг Н-2,6), 8.06-7.93 (м, 2Н, Н-9, 12), 7.54 (т, *J* = 7.6 Hz, 1Н, Н-10), 7.38 (т, *J* = 7.5 Hz, 1Н, Н-11), 7.16 (т, *J* = 8.7 Hz, 2Н, Аг Н-3, 5), 7.05 (д, *J* = 8.4 Hz, 2Н, 4а-Аг Н-2, 6), 6.72 (д, *J* = 8.5 Hz, 2Н, 4а-Аг Н-3, 5), 6.23 (м, 1Н, -NHCH₂-), 4.03 (д, *J* = 5.5 Hz, 2Н, -NHCH₂-), 3.69 (с, 3Н, -ОСН₃), 2.94-2.77 (м, 4Н, Н-7_{eq}, 7_{ax}, 6_{eq}, 6_{ax}), 2.25-1.88 (м, 4Н, -CH₂CH₂CONH-).

Синтезовані сполуки (**11.1-11.12**) – світло-жовті кристалічні речовини, розчинні у діоксані, ДМФА, нерозчинні у воді, малорозчинні у спиртах. Для аналізу очищені з кристалізацією діоксан-вода (1:1).

Загальний метод синтезу натрій(калій) 3-R₁-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2Н-піроло[1,2-а][1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-5а(6Н)-карбоксилатів (**12.1-12.7** додаток В, табл. В13). До 0,01 М натрій або калій гідроксидів в 15 мл води додають 0,01 М відповідної кислоти (**4.5, 4.6, 4.16, 4.19**) і нагрівають до розчинення. Додають активоване вугілля, кип'ятять 5 хвилин, фільтрують. Воду видаляють під вакуумом, додають етанол, утворений осад відфільтровують. Сушать. При необхідності кристалізують з етанолу.

Натрій 2,8-діоксо-3-метил-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбоксилат (**12.1**). ІЧ (см⁻¹): 1715, 1680, 1642, 1621, 1613, 1588, 1573, 1565, 1555, 1536, 1525, 1503, 1482, 1454, 1441, 1433, 1416, 1360, 1335, 1304, 1279, 1244, 1226, 1143, 1107, 1036, 959, 926, 904, 865, 844, 820, 784, 760, 745, 725, 710, 688, 666, 649, 623.

Натрій 2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбоксилат (**12.2**). ІЧ (см⁻¹): 1707, 1592, 1485, 1441, 1369, 1303, 751, 722, 691.

Натрій 3-(4-і-пропілфеніл)-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбоксилат (**12.3**). ІЧ (см⁻¹): 2957, 1726, 1652, 1636, 1613, 1589, 1554, 1517, 1486, 1411, 1357, 1331, 1303, 1273, 1254, 1220, 1188, 1173, 1160, 1143, 1107, 1052, 1036, 1012, 996, 983, 946, 927, 864, 845, 821, 804, 778, 760, 732, 708, 685, 672, 665, 655, 639, 625.

Натрій 2,8-діоксо-3-(4-флуорофеніл)-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбоксилат (**12.4**). ІЧ (см⁻¹): 1713, 1644, 1628, 1605, 1589, 1547, 1484, 1426, 1406, 1360, 1332, 1250, 1220, 1161, 1108, 1044, 1031, 1012, 950, 924, 848, 815, 782, 757, 732, 712, 687, 674, 646, 626.

Калій 2,8-діоксо-3-метил-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбоксилат (**12.5**). ІЧ (см⁻¹): 1719, 1630, 1505, 1484, 1350, 1238, 778, 648.

Калій 2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбоксилат (**12.6**). ІЧ (см⁻¹): 1713, 1622, 1480, 1330, 814, 751, 689.

Калій 3-(4-і-пропілфеніл)-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбоксилат (**12.7**). ІЧ (см⁻¹): 1713, 1633, 1543, 1481, 1327, 1245, 844, 753.

Загальний метод синтезу амоній 3-R₁-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5а(6H)-карбоксилатів (12.8-12.14, додаток В, табл. В13). До 0,01 М відповідного карбонової кислоти (4.5, 4.6, 4.16) в 10 мл етанолу додають 0,01 М відповідної органічної основи (моноетаноламін,

морфолін, піперидин). Утворену суміш кип'ятять із зворотним холодильником, до розчинення осаду. Розчин охолоджують, осад фільтрують. Сушать. При необхідності кристалізують з етанолу.

Моноетаноламмоній 2,8-діоксо-3-метил-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a]-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5a(6H)-карбоксилат (12.8). ІЧ (см⁻¹): 1711, 1621, 1587, 1502, 1481, 1346, 1234, 821, 772, 759, 649.

Моноетаноламмоній 2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a]-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5a(6H)-карбоксилат (12.9). ІЧ (см⁻¹): 1693, 1643, 1589, 1547, 1484, 1338, 1065, 817, 780, 754, 735, 698, 607.

Морфоліній 2,8-діоксо-3-метил-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5a(6H)-карбоксилат (12.10). ІЧ (см⁻¹): 1714, 1604, 1538, 1483, 1351, 1218, 1106, 816, 776, 759, 674.

Морфоліній 2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a]-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5a(6H)-карбоксилат (12.11). ІЧ (см⁻¹): 1712, 1642, 1505, 1475, 1341, 1236, 1183, 1108, 1032, 877, 775, 754, 723, 648.

Морфоліній 3-(4-і-пропілфеніл)-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a]-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5a(6H)-карбоксилат (12.12). ІЧ (см⁻¹): 1707, 1592, 1485, 1441, 1369, 1303, 751, 722, 691.

Піперидиній 2,8-діоксо-3-метил-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5a(6H)-карбоксилат (12.13). ІЧ (см⁻¹): 1714, 1645, 1592, 1505, 1483, 1351, 1227, 772, 756, 719.

Піперидиній 2,8-діоксо-3-феніл-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-5a(6H)-карбоксилат (12.14). ІЧ (см⁻¹): 1725, 1651, 1589, 1482, 1415, 1350, 1246, 815, 783, 757, 723, 670.

Синтезовані сполуки (12.1-12.14) – світло-жовті кристалічні речовини, розчинні у воді, спирті, ДМФА, нерозчинні у діоксані та етері. Для аналізу очищені кристалізацією із спирту.

По матеріалу розділу опубліковані наукові праці [204-206].

ВИСНОВКИ

1. Реакцією генерованих *in situ* хлорангідридів 3-(2,8-діоксо-3- R_1 -7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-іл)пропанових кислот з етанолом або тандемною гетероциклізацією 2-(6- R_1 -2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазино-3-іл)анілінів з діетил 4-оксогептандіонатом синтезовані естери зазначених кислот. Встановлено, що метод тандемної гетероциклізації є більш ефективним та препаративним.

2. Розроблено методи синтезу амідів піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)-[*c*]хіназолін-карбонових (пропанових) кислот амінолізом *in situ* *N*-ацилімідазолідів.

3. З метою підвищення розчинності та, як наслідок біодоступності, проведено синтез солей 3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонової кислоти з неорганічною та органічною природою катіону.

4. Чистота і структура сполук встановлена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів (^1H і ^{13}C ЯМР-спектromетрія, ВЕРХ-МС).

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

Дослідження антирадикальної, ЛОГ-інгібуючої, протизапальної активності та гострої токсичності проводились спільно з кафедрою фармакології, фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки Запорізького державного медичного університету (к. фарм. н. Носуленко І.С., зав. каф., д. б. н., доц. Тржецинський С. Д.), дослідження інгібування ЛОГ проводилось спільно з навчальним медико-лабораторним центром (НМЛЦ) Запорізького державного медичного університету (начальник НМЛЦ, д. мед. н., проф. Абрамов А. В.), дослідження токсикометричних параметрів за методологію *in silico* та *in vivo* проводили спільно з кафедрою фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини біологічного факультету Запорізького національного університету (зав. каф., д. б. н., проф. Бовт В. Д.).

4.1 Протизапальна активність синтезованих сполук

Для реалізації стратегії дослідження щодо пошуку протизапальних агентів серед заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[*c*]-хіназолінів, які мають високу спорідненість до біомішеней, асоційованих з механізмами розвитку процесів запалення та задовільні параметри згідно правила Ліпінського, було проведено їх тестування на експериментальних моделях запалення на щурах [204-211]. Для дослідження були відібрані сполуки, в яких гетероциклічний фрагмент поєднаний з карбоксильною або карбоксиетильною групою, а саме заміщені піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолін-карбонових (пропанових) кислот та їх функціональні похідні. Скринінг проведено на загальноприйнятих моделях гострого асептичного запалення з вираженою фазою ексудації, а саме «формаліновий» та «карагеніновий» набряки [212].

4.1.1 Вплив синтезованих сполук на розвиток запальної реакції при карагеніновому набряку. Проведені дослідження серед *4a*-R₂-2-R₁-5,6-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4*aH*)-онів (**3.2**, **3.12**) щодо пригнічення розвитку карагенінового набряку показали, що зазначені сполуки є малоефективними, а їх протизапальна активність (ПА) складає 18.92% та 11.21%, відповідно (додаток Г, табл. Г1). Важливо, що на силу протизапальної дії практично не впливає взаємна заміна розташування метильного (з положення *4a* у сполуці **3.2** на положення 2 у сполуці **3.12**) та фенільного (з положення 2 у сполуці **3.2** на положення *4a* у сполуці **3.12**) замісників. 2-R₁-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*(5*H*)-карбонові кислоти (**4.1**, **4.2**), як і сполуки **3.1** та **3.12**, є також малоефективними (AA=17.16 та 6.11%, відповідно) (додаток Г, табл. Г1). Тоді як 3-R₁-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*-(6*H*)-карбонові кислоти (**4.5-4.28**) у більшості випадків виражено пригнічують розвиток карагенінового набряку, при цьому перевищують (**4.8**, **4.10**, **4.19-4.21**) або конкурують (**4.5**, **4.6**, **4.13**, **4.16**, **4.22**) за силою ефекту з натрій диклофенаком (ПА = 58.9%), (табл. Г1). Сполуки **4.8**, **4.10**, **4.19-4.21** проявляють ПА у межах 63.02-75.77%. Перетворення кислот **4.5** та **4.6** на водорозчинні солі **12.5**, **12.8**, **12.11** та **12.13**, що було проведене для покращення фармако-технологічних та фармакокінетичних характеристик, не приводить до втрати ПА. Більш того, зазначені солі перевищують за активністю відповідні кислоти на 7.2-24.3% та натрій диклофенак на 3.2-6.2%.

Активними сполуками на даній моделі виявились також 3-(3-R₁-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-іл)-пропанові кислоти (**7.1-7.10**) [2]. Слід відзначити, що сполуки **7.2**, **7.5**, **7.7** та **7.10** перевищують активність натрій диклофенаку на 7.56-22.56% (додаток Г, табл. Г1). Естери **10.3** та **10.6**, як і очікувалось, виявились неефективними протизапальними сполуками протягом 4 год.

4.1.2 Протизапальна активність синтезованих сполук на експериментальній «формаліновій» моделі. Результати фармакологічних досліджень показали, що синтезованим сполукам на зазначеній моделі притаманна протизапальна активність. Так, 3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонові кислоти (4.5-4.22) пригнічують формаліновий набряк у експериментальних тварин до 70,2% (додаток Г, табл. Г2). Цікаво, що більшість із досліджуваних сполук (4.5, 4.6, 4.8, 4.19-4.21) перевищують активність еталону порівняння на 2.8-19.3%. Що стосується солей 12, відповідних кислот 4.5 та 4.6, то вони також перевищують активність натрій диклофенаку і практично не поступаються за активністю вихідним сполукам.

Найбільш активні протизапальні агенти вдалося виявити у ряду заміщених 3-(3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-іл)пропанових кислот (7.1-7.10). Так, сполуки 7.2, 7.4, 7.7 та 7.10 перевищують натрій диклофенак на 10.8-33.0%. Тоді, як їх структурні аналоги 3-(2- R_1 -7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*(5*H*)-іл)пропанові кислоти (7.11-7.13) є малоактивними сполуками на моделі формалінового набряку.

Отже, висока протизапальна активність сполук (4.6, 4.8, 4.20, 7.2, 7.7 та 7.10) на моделях формалінового та карагенінового набряків дозволяє припустити, що вони є інгібіторами ЦОГ або ЛОГ, адже саме інгібування зазначених ензимів є механізмом прояву активності більшості відомих НПЗЗ [212]. Тим більш, що наведені скринінгові функції «ліганд-рецептор» показали (табл. А1-А6), що більшість заміщених піроло(піридо)[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів виявляють афінність до фосфоліпази A_2 , ліпооксигеназ (соєвої ЛОГ-1 та ЛОГ-15) та ЦОГ-1. З метою більш детального розуміння взаємодії найактивніших сполук 4.6, 4.8, 4.20, 7.2, 7.7 та 7.10 з зазначеними мішенями нами проведена візуалізація докінгових досліджень.

Візуалізація результатів докінгу сполук 4.6, 4.8, 4.20, 7.2, 7.7 та 7.10 щодо фосфоліпази A_2 свідчить про можливість утворення стійких комплексів з ферментом (табл. 4.1, рис. 4.1), а їх розміщення в активному центрі ферменту та

природа залишків амінокислот бічних ланцюгів, що беруть участь в утворенні нековалентних зв'язків, є подібними до геометрії та типів зв'язування з відомими НПЗЗ. Найбільш перспективним виявився комплекс ферменту фосфоліпази A₂ зі сполукою **4.20**, за рахунок утворення подібних водневих зв'язків між атомом Оксигену та гідроксильною групою карбоксильного залишку з Glu A: 30 (3.34 Å) та ASP A: 49 (2.39 Å), відповідно (табл. 4.1). Крім того, сполука **4.20** має додаткові π-взаємодії між фенільними фрагментами і залишками TYR A:52 (4.74 Å), PRO A: 68 (4.62 Å), GLY A:30 (3.79 Å) та сильну взаємодію Флуору [213] з залишком SER A: 23 (3.27 Å).

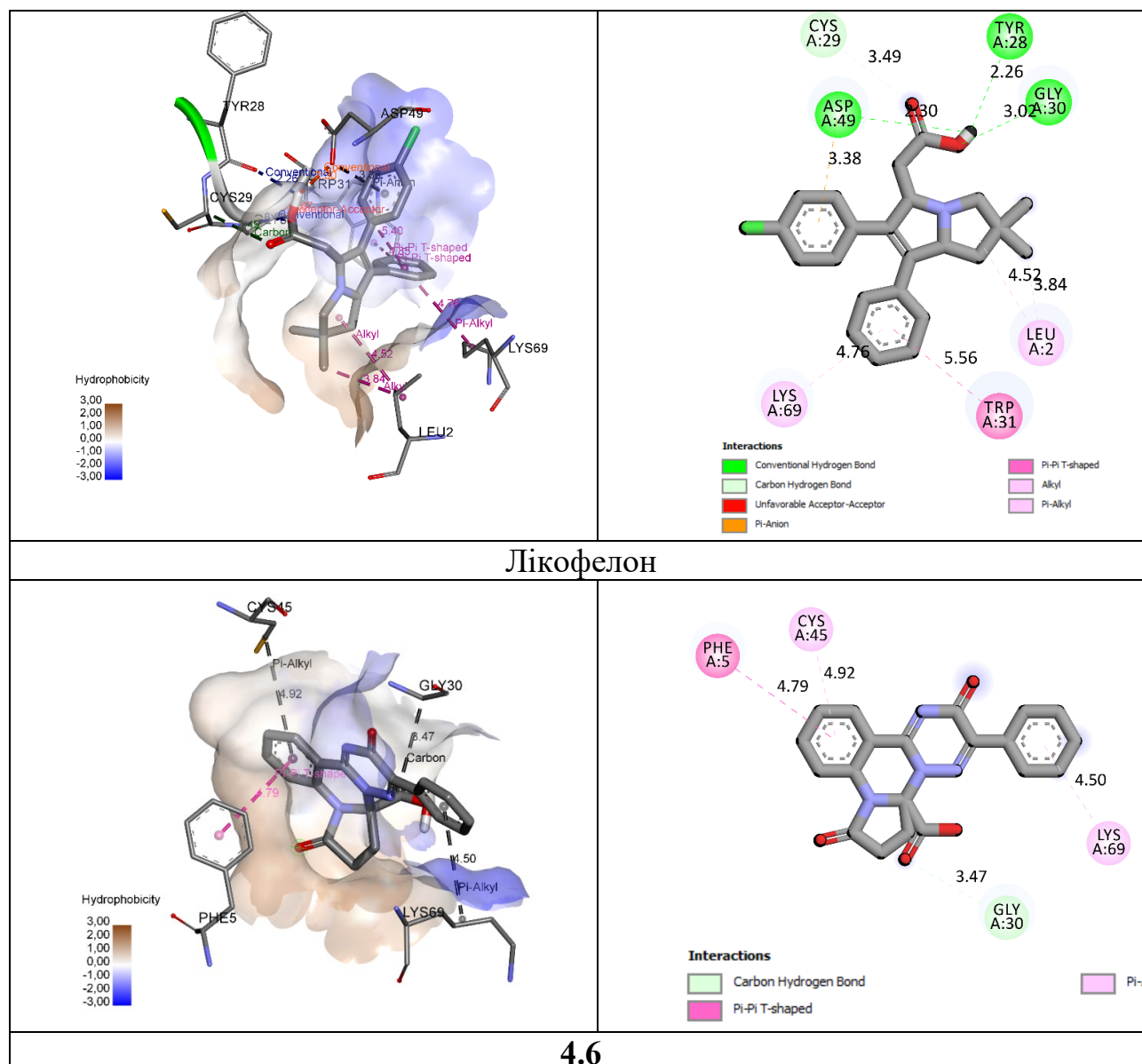
Таблиця 4.1

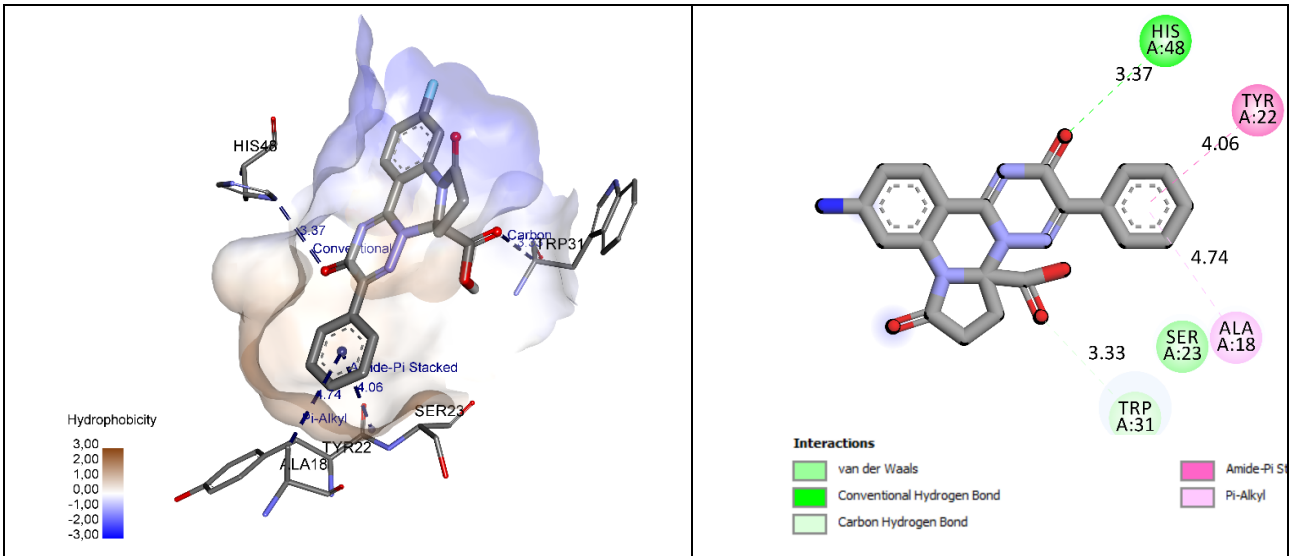
Основні типи взаємодій активних сполук та фармакологічних стандартів з амінокислотними залишками ферменту фосфоліпази A₂ (1ZYX)

Сполука	Основні типи взаємодій між сполуками, фармакологічними стандартами та амінокислотними залишками ферменту
Лікофелон	GLY30 ^a , TYR28 ^a , ASP49 ^a , CYS29 ^a , ASP49 ^b , TRP31 ^c , A:TRP31 ^c , LEU2 ^c , LEU2 ^c , LYS69 ^c
4.6	GLY30 ^a , PHE5 ^c , CYS45 ^c , LYS69 ^c
4.8	HIS48 ^a , TRP31 ^a , SER23 ^a , TYR22 ^c , ALA18 ^c
4.20	GLY30 ^a , ASP49 ^a , SER23 ^a , SER23 ^d , TYR52 ^c , GLY30 ^c , TRP31 ^c , PRO68 ^c
7.2	LEU2 ^a , GLY6 ^a , SER23 ^a , ILE19 ^c
7.7	HIS48 ^a , ASP49 ^a , TYR52 ^c , GLY30 ^c , TRP31 ^c , GLY30 ^c , TRP31 ^c , PRO68 ^c
7.10	TYR28 ^a , ASP49 ^a , SER23 ^d , TYR52 ^d , TYR52 ^c , GLY30 ^c , TRP31 ^c , PRO68 ^c

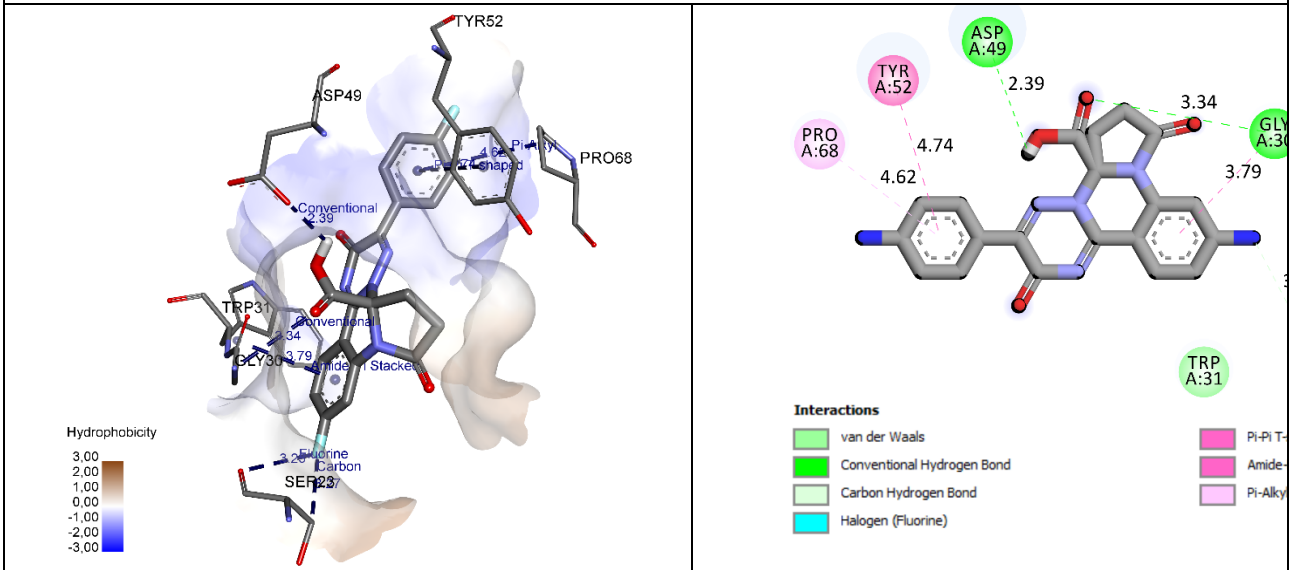
Примітка: a - водневий, b – електростатичний, c – гідрофобний та d - галогенові зв'язки

Крім того, з наведених даних табл. 4.1 видно, що сполука **4.8** та **7.2** також мають подібне розміщення у активному центрі ферменту (рис. 4.1) за рахунок значної кількості водневих зв'язків. Так, сполука **4.8** утворює подібні водневі зв'язки між атомом Оксигену та гідроксильною групою карбоксильного залишку з TRP A:31 (3.33 Å) та SER A: 23 (3.33 Å), відповідно (табл. 4.1). Крім того, спостерігається додатковий водневий зв'язок між Оксигеном триазинового циклу та HIS A: 48 (3.37 Å) та гідрофобні π -взаємодії між фенільними фрагментами і залишками TYR A:22 (4.06 Å) та ALA18^c (4.74 Å). Три міцні водневі зв'язки за участю гідроксильної групи карбоксильного залишку спостерігаються з лігандом (сполука **7.2**) та LEU A: 2 (2.00 Å) та GLY A: 6 (2.66 Å) ферменту, що надає можливість стверджувати про його інгібування.

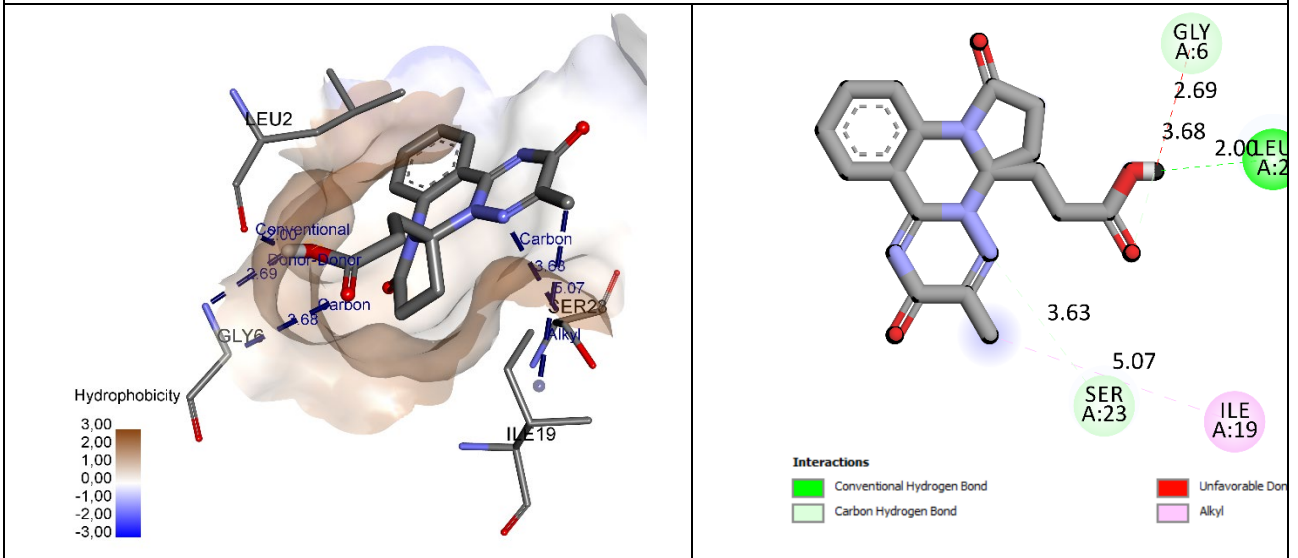




4.8



4.20



7.2

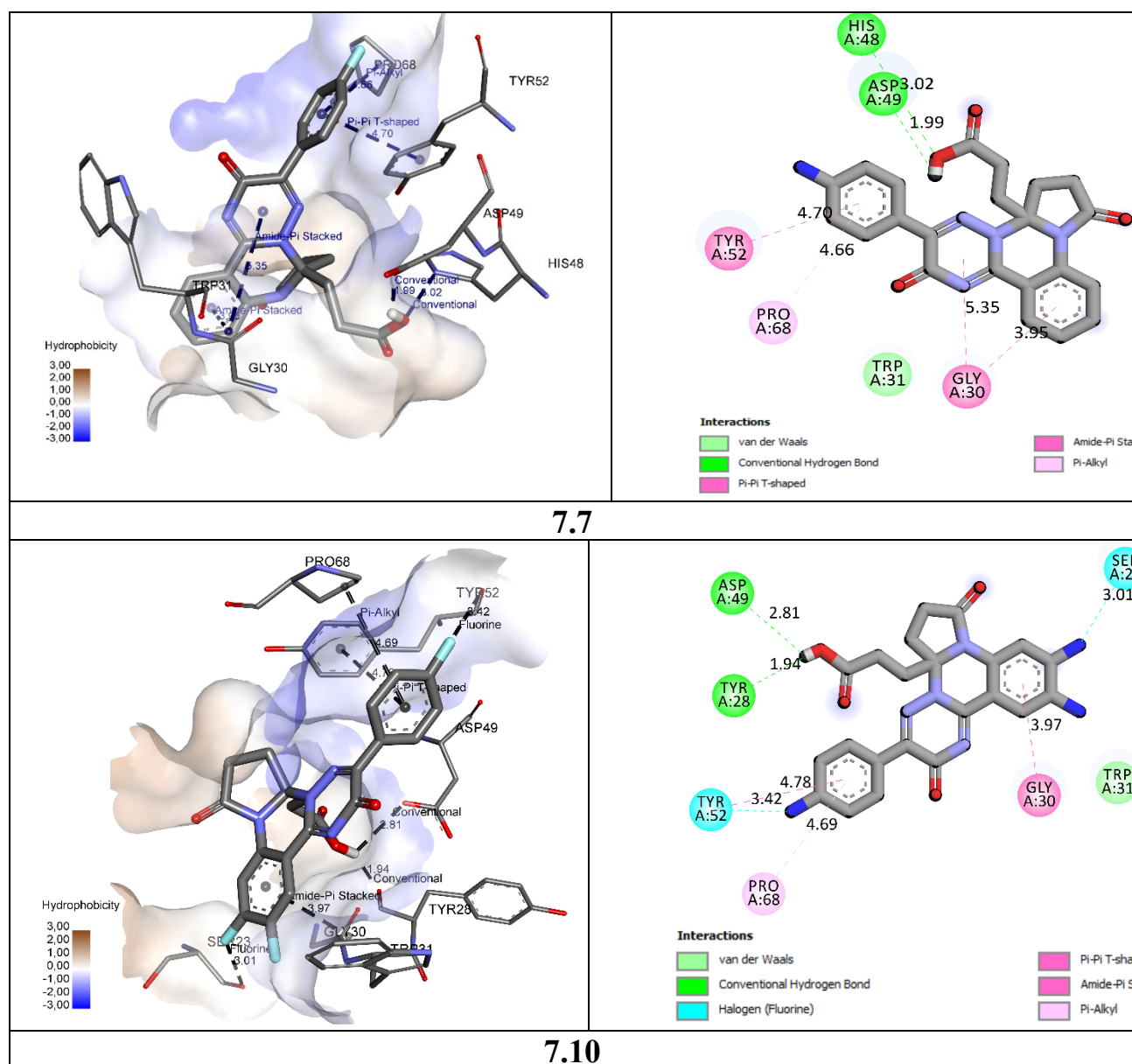


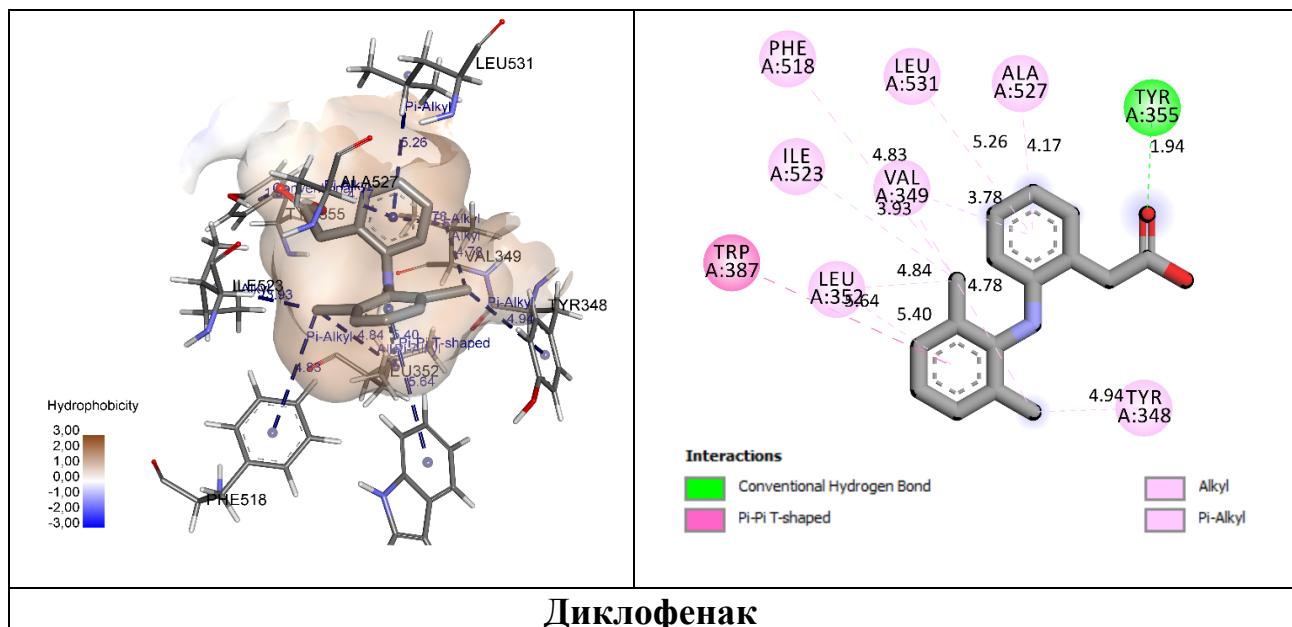
Рис. 4.1. Візуалізація зв'язування активного центру та взаємодія лігандів у комплексі фосфоліпази A2 (групи ІІА) на 3D та 2D моделях

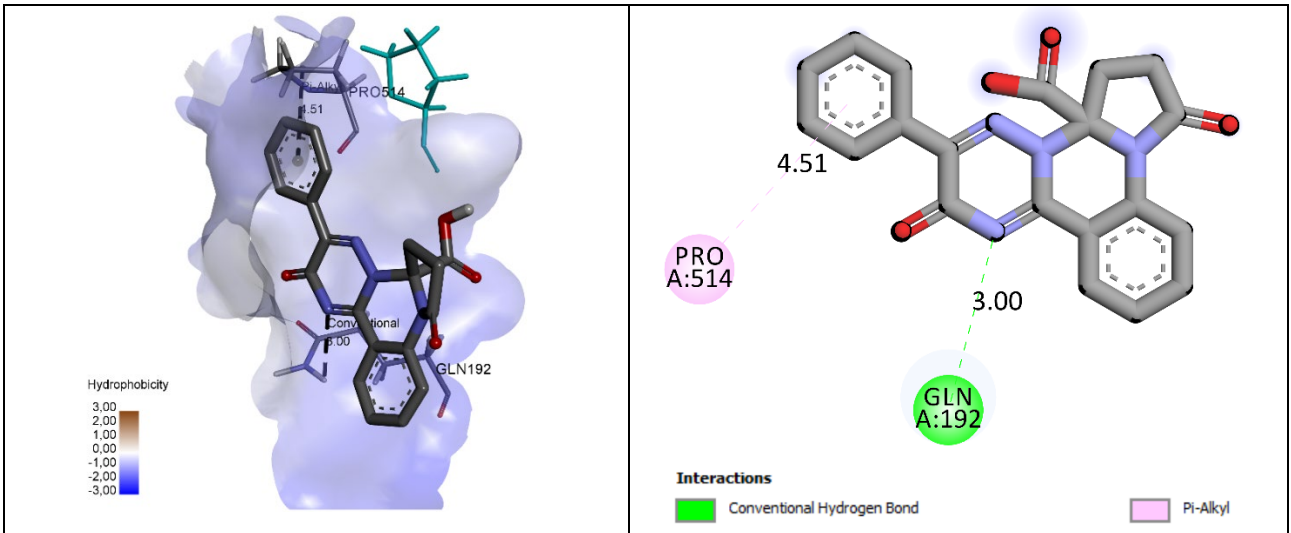
Докінгові дослідження заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолінів (**4.6**, **4.8**, **4.20**, **7.2**, **7.7** та **7.10**) щодо ферменту ЦОГ-1 (3PZW) свідчать про ймовірність його інгібування даними лігандами (табл. 4.2). Так, зазначені сполуки у порівнянні з диклофенаком містять більшу кількість міцних водневих зв'язків (рис. 4.2). Наприклад, сполука **4.20** утворює водневі зв'язки між атомом Оксигену та гідроксильною групою карбоксильного залишку з GLN A: 192 (2.16 Å), GLN A: 351 (2.45 Å) та GLN A: 192 (2.80 Å).

Основні типи взаємодій активних сполук та диклофенаку з амінокислотними залишками ферменту ЦОГ-1 (3PZW)

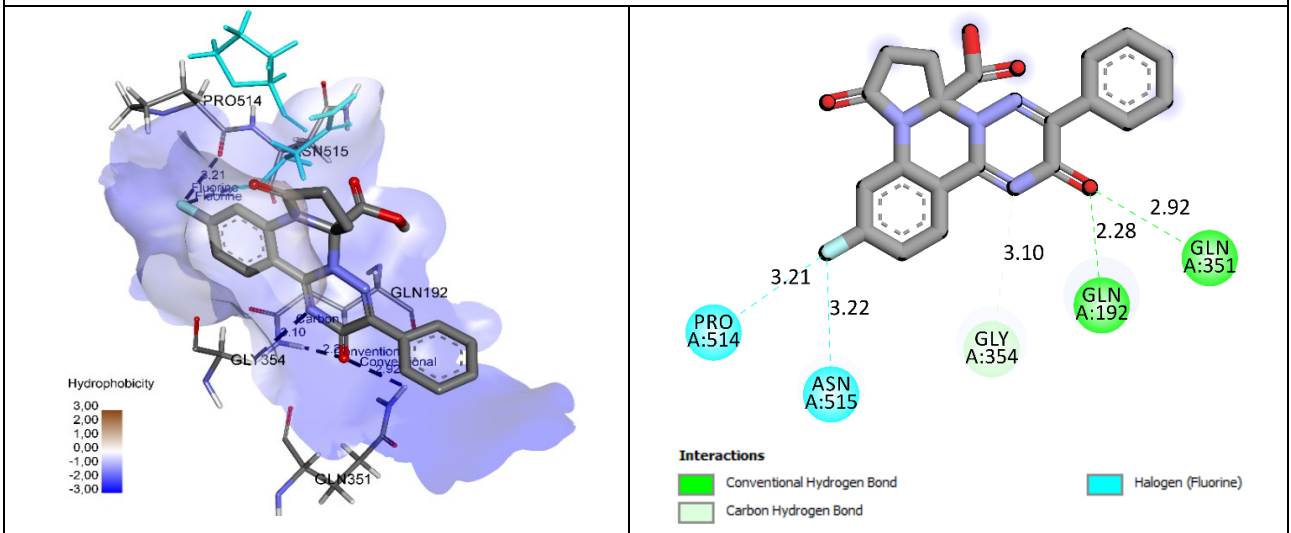
Сполука	Основні типи взаємодій між сполуками, фармакологічними стандартами та амінокислотними залишками ферменту
Диклофенак	TYR355 ^a , TRP387 ^b , VAL349 ^b , LEU352 ^b , ILE523 ^b , TYR348 ^b , PHE518 ^b , LEU352 ^b , VAL349 ^b , ALA527 ^b , LEU531 ^b
4.6	GLN192 ^a , PRO514 ^b
4.8	GLN192 ^a , GLN351 ^a , GLY354 ^a , PRO514 ^c , ASN515 ^c ,
4.20	GLN192 ^a , GLN351 ^a , GLN192 ^a , GLN351 ^a , PRO514 ^c , ASN515 ^c
7.2	GLY354 ^a , PHE356 ^b
7.7	GLN350 ^a , GLN192 ^a , PRO514 ^c , ASN515 ^c
7.10	GLN350 ^a , GLN350 ^a , HIS90 ^c , PRO514 ^c , ASN515 ^c , SER516 ^a

Примітка: а - водневий, b – гідрофобний та с - галогенний зв'язки

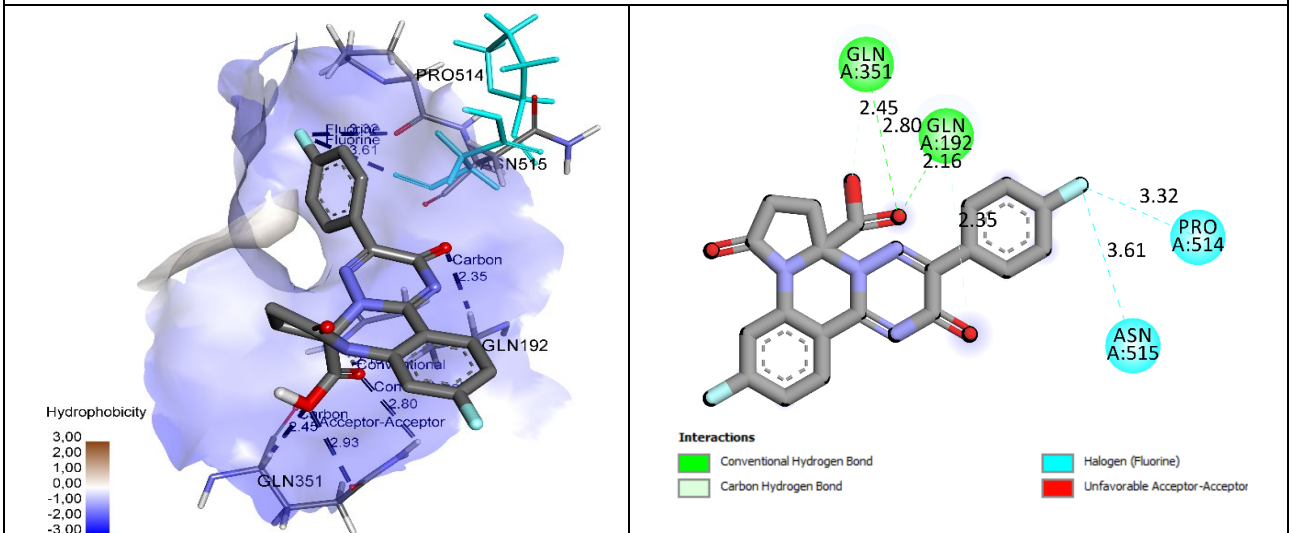




4.6



4.8



4.20

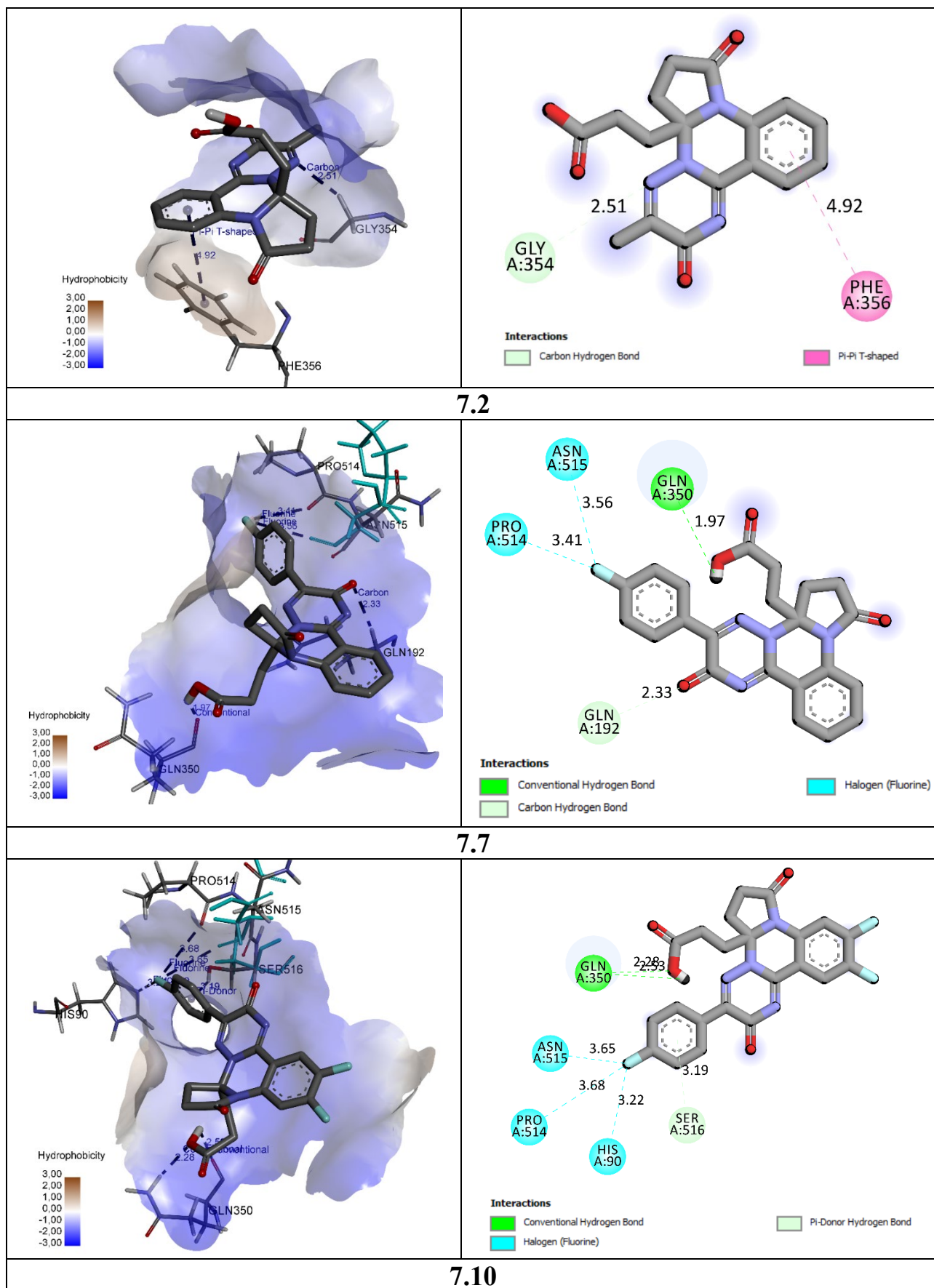


Рис. 4.2. Візуалізація зв'язування активного центру та взаємодія лігандів у комплексі з ЦОГ-1 на 3D та 2D моделях

Прогнозований афінитет до ЦОГ-2 (3LN1) спостерігався у випадку всіх досліджуваних сполук (табл. 4.3, рис. 4.3). Проте, більш міцні комплекси утворюють сполуки **4.20** та **7.7**. Зазначене насамперед пов'язано з можливістю утворення, окрім основних водневих зв'язків між Оксигеном та гідроксильною групою карбоксильного залишку, додаткових досить коротких галогенових зв'язків [213] з PRO C: 500 (3.56 Å), ASN C: 567 (3.17 Å) та PRO C: 500 (3.33 Å), відповідно.

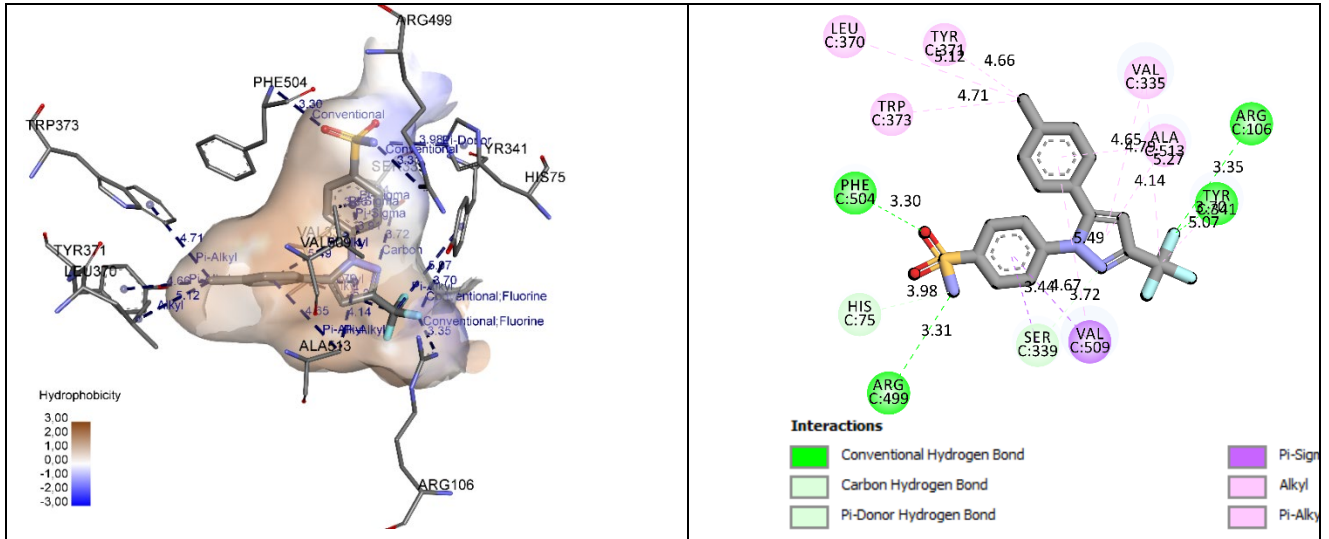
Таблиця 4.3

Основні типи взаємодій активних сполук та фармакологічних стандартів з амінокислотними залишками ферменту ЦОГ-2 (3LN1)

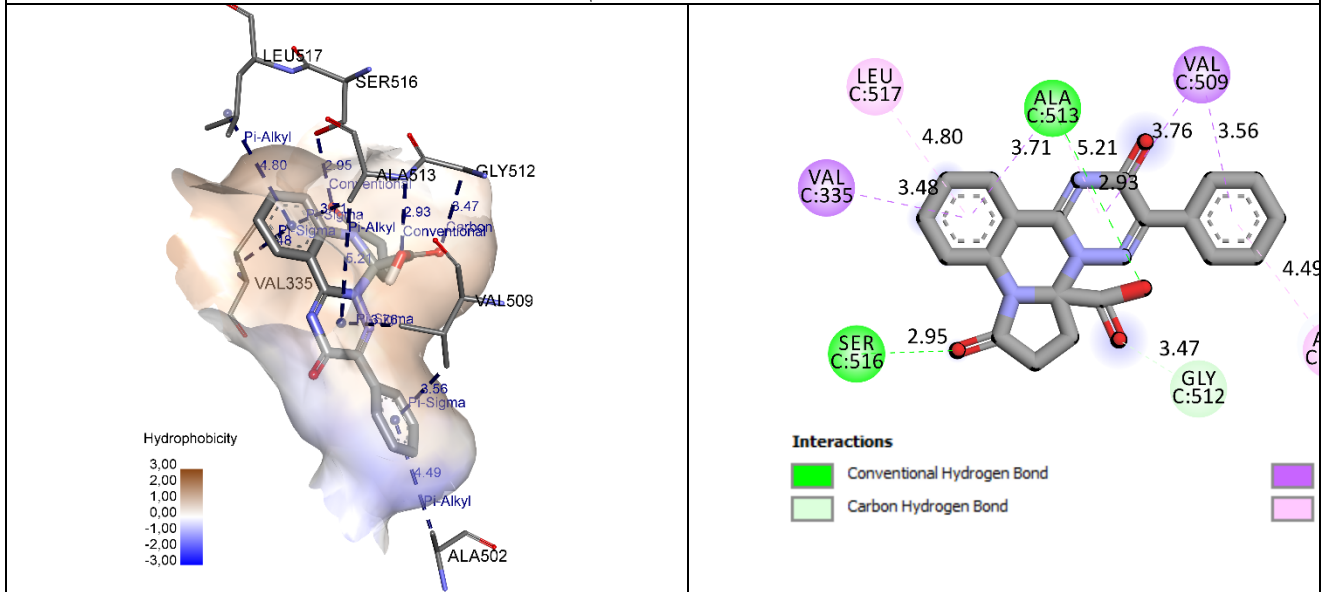
Сполука	Основні типи взаємодій між сполуками, фармакологічними стандартами та амінокислотними залишками ферменту
Целекоксиб	ARG106 ^a , TYR341 ^a , ARG499 ^a , PHE504 ^a , SER339 ^a , CEL682 ^a , SER339 ^b , VAL509 ^b , CEL682 ^b , LEU370 ^b , VAL335 ^b , TYR341 ^b , TYR371 ^b , TRP373 ^b , ALA513 ^b , VAL509 ^b , ALA513 ^b
4.6	ALA513 ^a , SER516 ^a , GLY512 ^a , VAL335 ^b , VAL509 ^b , VAL509 ^b , ALA513 ^b , LEU517 ^b , ALA513 ^b , ALA502 ^b
4.8	HIS337 ^a , HIS337 ^a , GLY340 ^a , ASN567 ^c , VAL568 ^c , GLN178 ^b , GLY179 ^b , ALA502 ^b
4.20	HIS337 ^a , HIS75 ^a , GLN178 ^a , GLY340 ^a , PRO500 ^c , ASN567 ^c , ALA502 ^b
7.2	TYR371 ^a , VAL509 ^a , VAL509 ^b , TYR371 ^b , GLY512 ^b , ALA513 ^b , LEU370 ^b , PHE367 ^b , TRP373 ^b
7.7	GLN336 ^a , GLN336 ^a , HIS75 ^a , GLN178 ^a , GLY340 ^a , PRO500 ^c , ALA502 ^b
7.10	PRO177 ^a , HIS75 ^a , THR79 ^a , GLN178 ^c , PRO500 ^c , ASN567 ^c , VAL568 ^c , ALA502 ^b

Примітка: а - водневий, b - гідрофобний та с - галогенний зв'язки

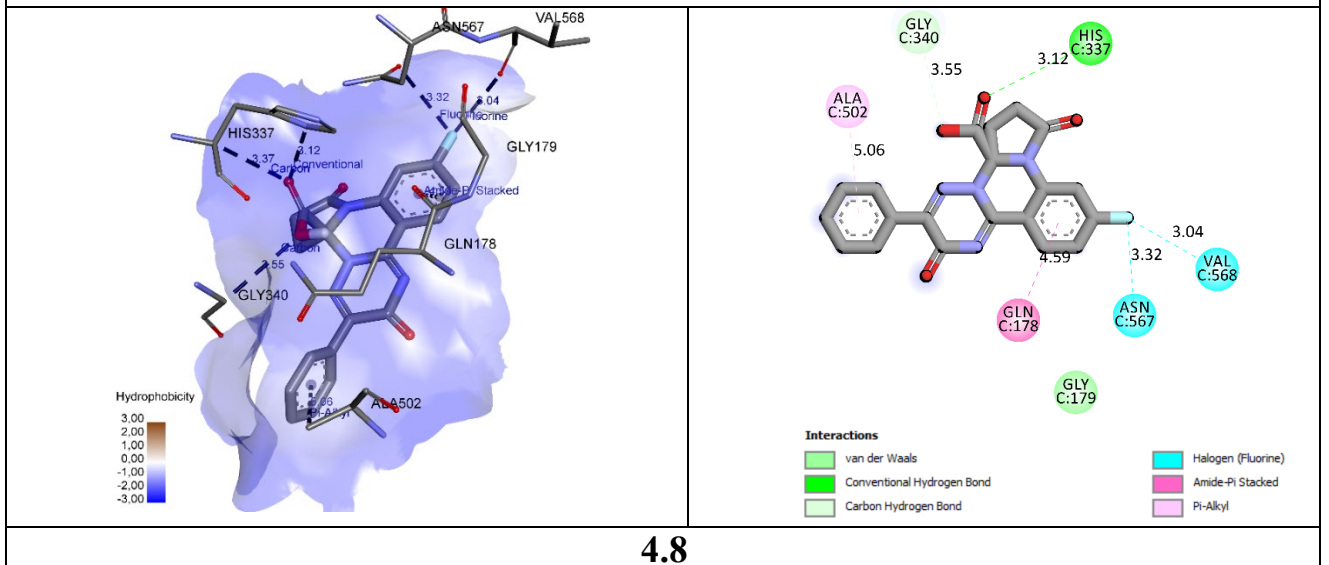
Додаткові π -взаємодії також утворюються між фенільними фрагментами і залишками ALA C: 502 (5.42 та 5.10 Å), відповідно (рис. 4.3).



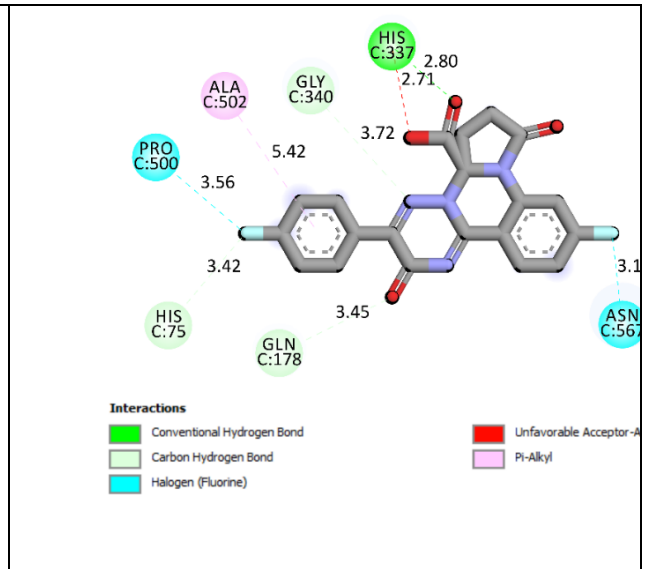
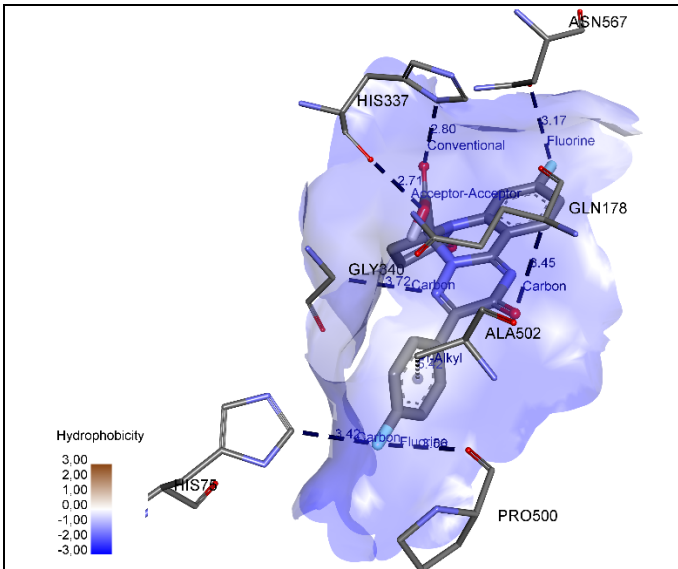
Целекоксиб



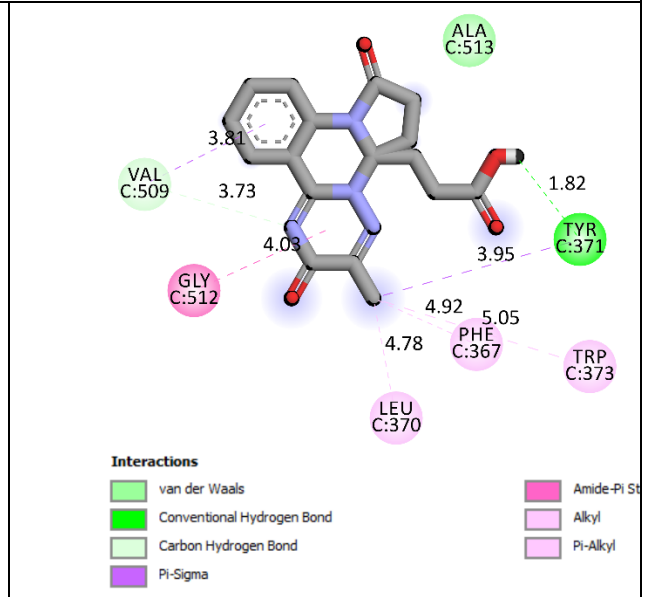
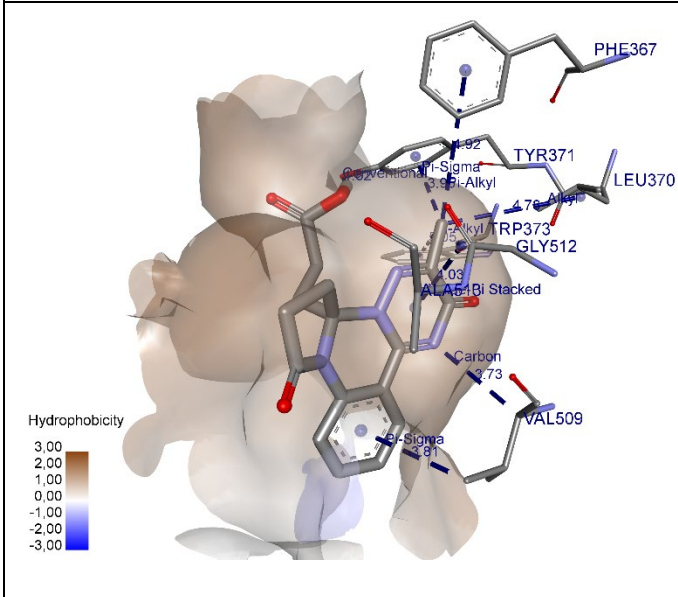
4.6



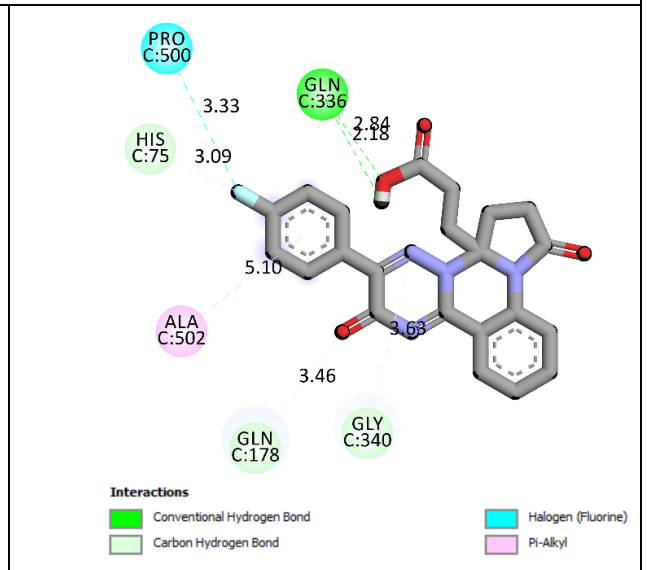
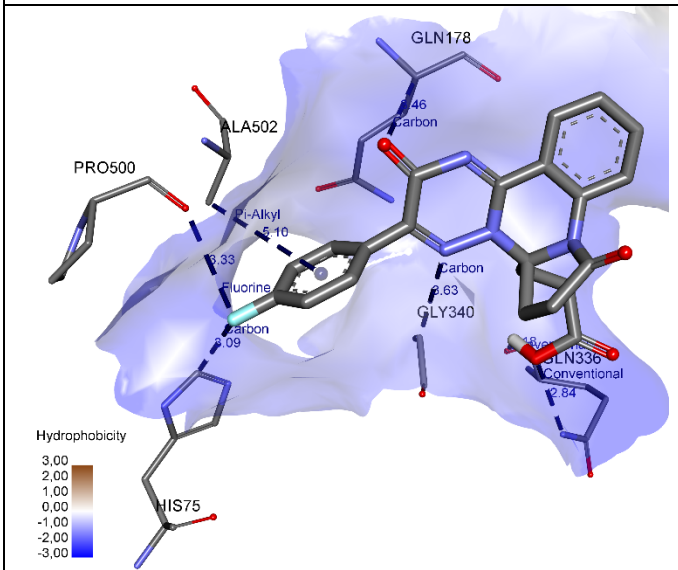
4.8



4.20



7.2



7.7

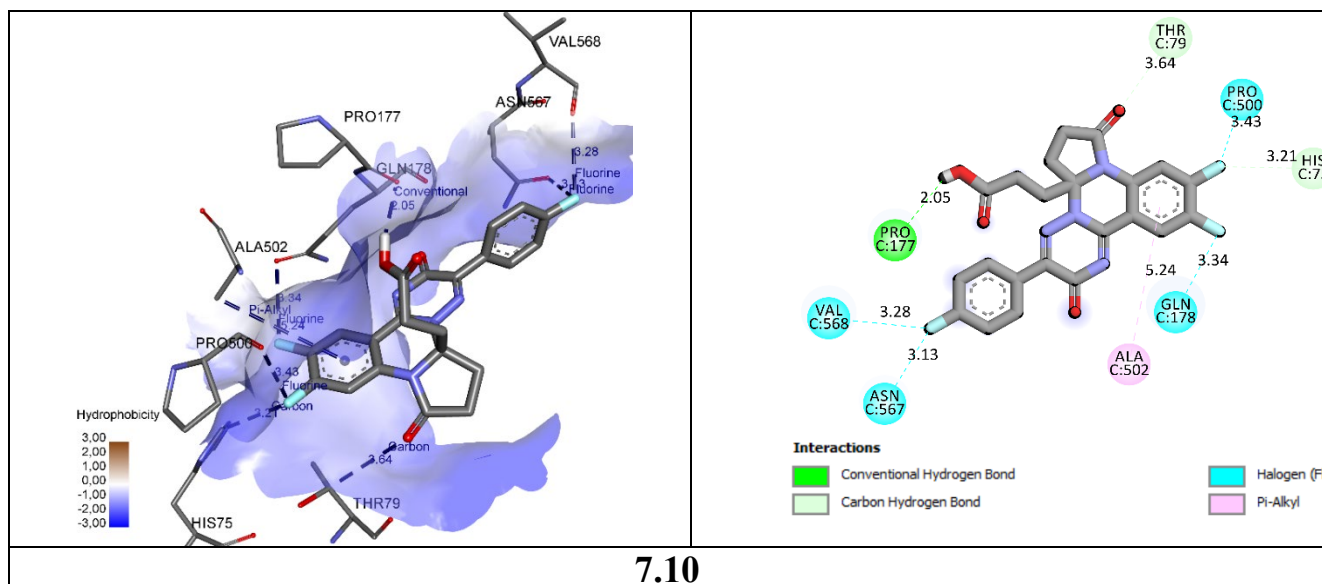


Рис. 4.3. Візуалізація зв'язування активного центру та взаємодія лігандів у комплексі з ЦОГ-2 на 3D та 2D моделях

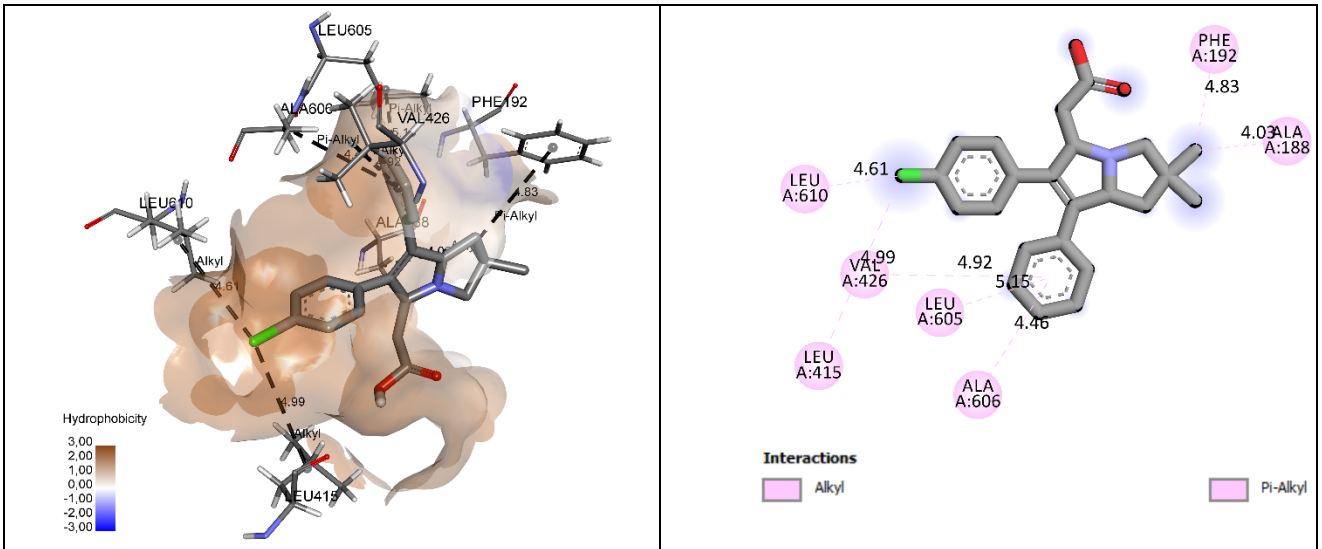
Серед сполук були ідентифіковані речовини, які мають найкращі значення скорінгових функцій до ферменту ЛОГ-15. Найбільш перспективною є сполука **7.2** (рис. 4.4), яка утворює комплекс з 3LN1 за рахунок утворення водневого зв'язку між атомом Оксигену та гідроксильною групою карбоксиетильного залишку з амінокислотами ASP A: 625 (1.94 Å), HIS A: 627 (2.30 Å), ARG A: 407 (2.30 Å), атомом Оксигену триазинового циклу та TRP A: 109 (2.76 Å), міжмолекулярної π -катионної взаємодії між фенільним фрагментом ARG A: 407 (2.73 Å) та TYR A: 408 (4.81 Å). Комплекс рецептор-ліганд (**7.7**) утворюється також за рахунок водневих зв'язків з HIS A: 553, GLN A: 617, GLU A: 613, HIS A: 553, додатково стабілізується за рахунок π - π -взаємодій між фенільним фрагментом з залишками LEU A: 669, ALA A: 558, LEU A: 669, ALA A: 554, ALA A: 558 та n - π -взаємодій Флуору з GLU A: 613. Важливо, що сполуки **4.6**, **4.8**, **4.20** та **7.10** мають значну кількість водневих, гідрофобних, а в деяких випадках галогенових (**4.20**) зв'язків [213], і вигідно виділяються від стандартних лігандів (рис. 4.4).

Таблиця 4.4

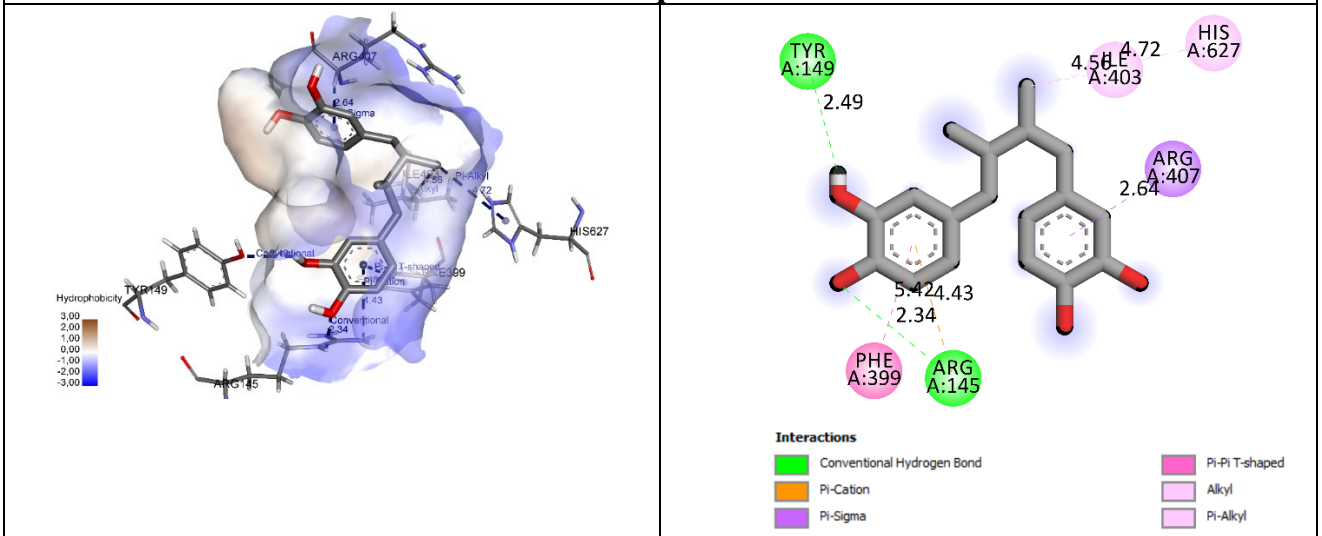
Основні типи взаємодій активних сполук та нативних лігандів з амінокислотними залишками ферменту ЛОГ-15 (3LN1)

№№ сполук	Основні типи взаємодій між сполуками, фармакологічними стандартами та амінокислотними залишками ферменту
NDGA	ARG145 ^a , TYR149 ^a , ARG145 ^b , ARG407 ^c , PHE399 ^c , ILE403 ^c , HIS627 ^c
Лікофелон	ALA188 ^c , LEU415 ^c , LEU610 ^c , PHE192 ^c , VAL426 ^c , A:LEU605 ^c , ALA606 ^c
4.6	ARG407 ^{a,b} , HIS627 ^b , TYR408 ^a , ASP625 ^a , ARG407 ^b , PHE88 ^c , ILE174 ^c , ARG407 ^c , ARG407 ^c , ALA13 ^c
4.8	ASP602 ^d , ARG429 ^b , LEU605 ^c , ALA606 ^c , LEU415 ^c , ALA416 ^c , LEU420 ^c , LEU610 ^c
4.20	ASP562 ^d , ASP562 ^d , GLU613 ^d , ASP562 ^b , ALA558 ^c , LEU669 ^c , ALA554 ^c , ALA558 ^c
7.2	ARG407 ^{a,b} , HIS627 ^b , TRP109 ^a , ARG407 ^a , HIS627 ^a , ASP625 ^a , UNL1 ^b , TYR408 ^c
7.7	HIS553 ^a , GLN617 ^a , GLU613 ^a , HIS553 ^a , GLU613 ^d , LEU669 ^c , ALA558 ^c , LEU669 ^c , ALA554 ^c , ALA558 ^c
7.10	VAL426 ^a , GLN425 ^a , ALA416 ^{a, d} , ALA188 ^c , ALA188 ^c , LEU419 ^c , LEU415 ^c , LEU420 ^c

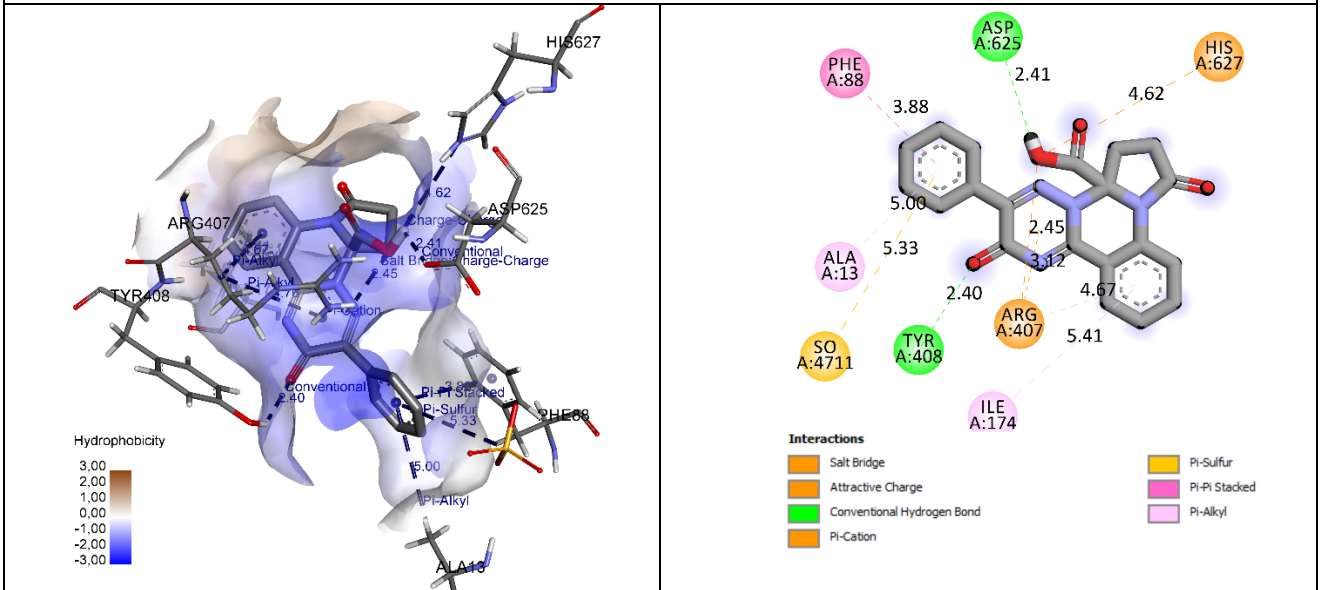
Примітка: а - водневий зв'язок, b – електростатичний зв'язок, с – гідрофобний зв'язок, d - галогенний зв'язок

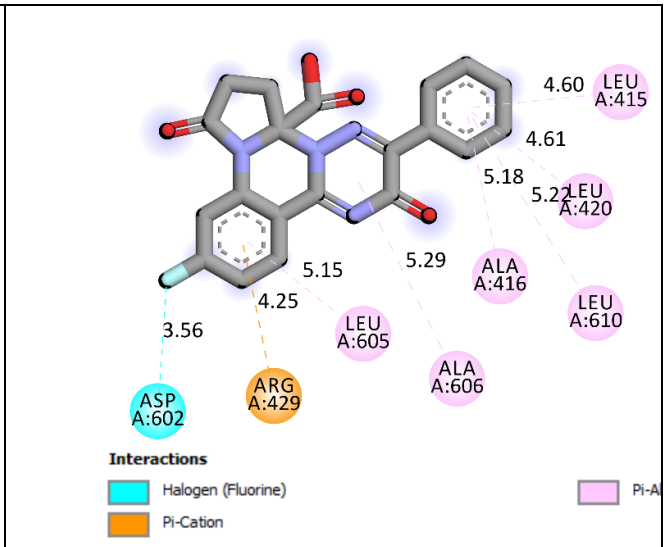
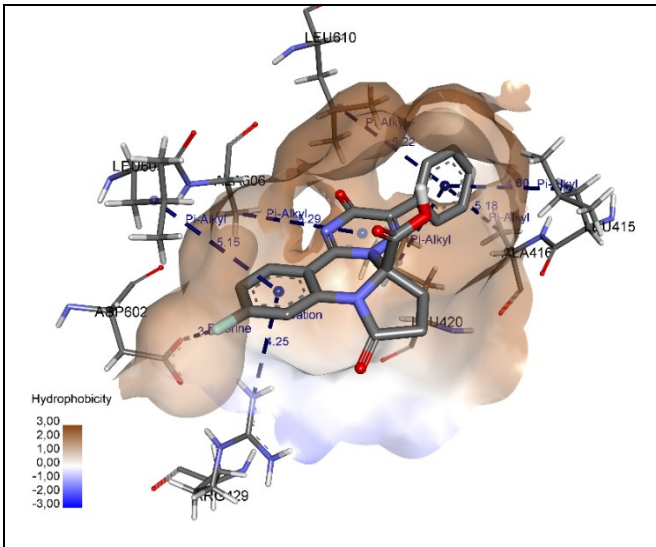


Лікофелон

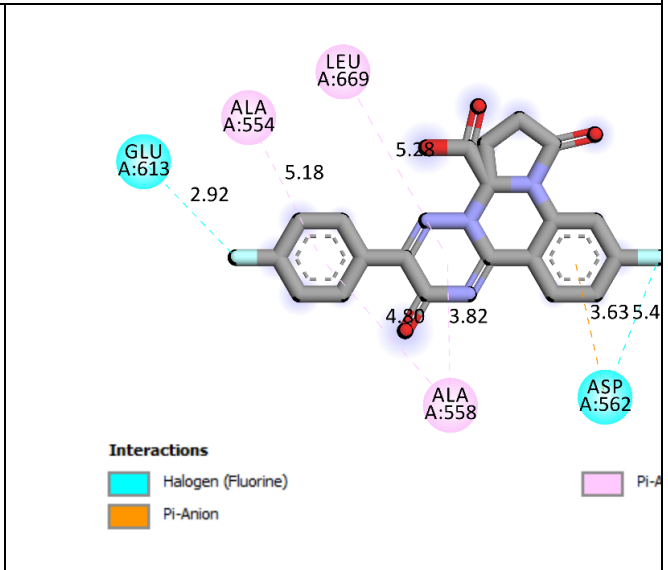
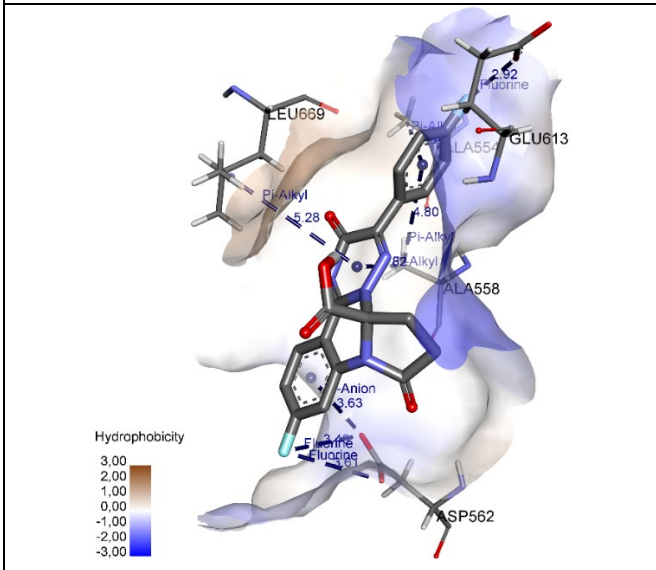


NDGA

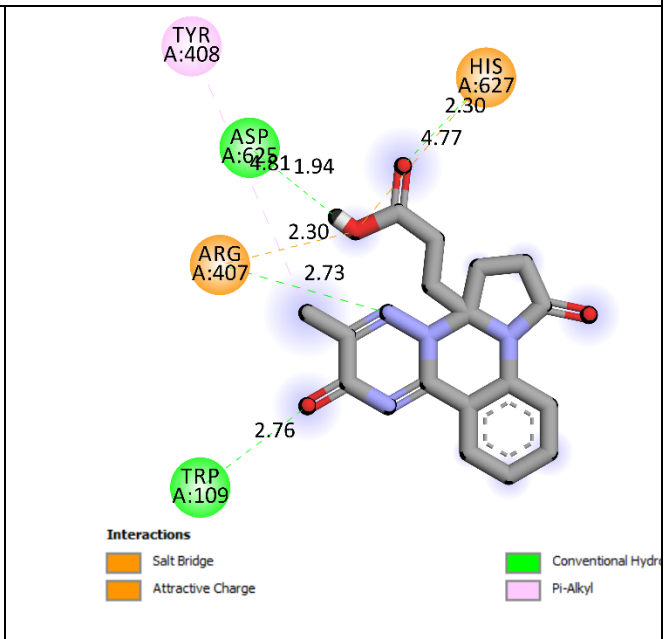
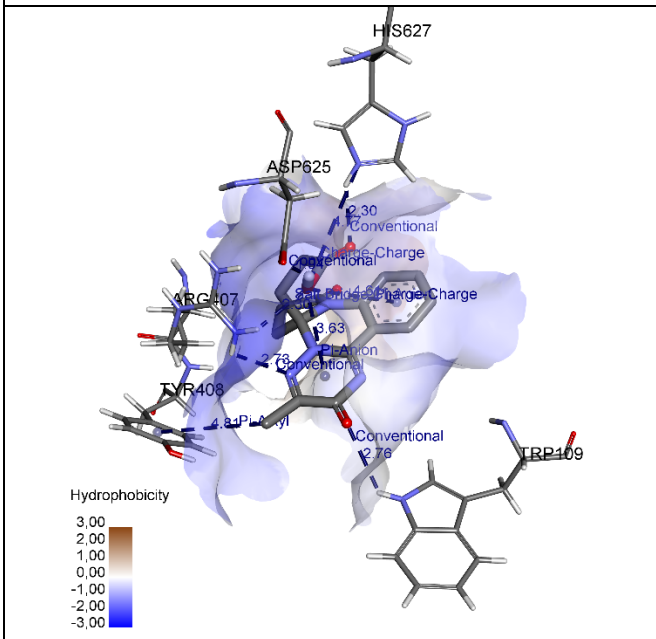




4.8



4.20



7.2

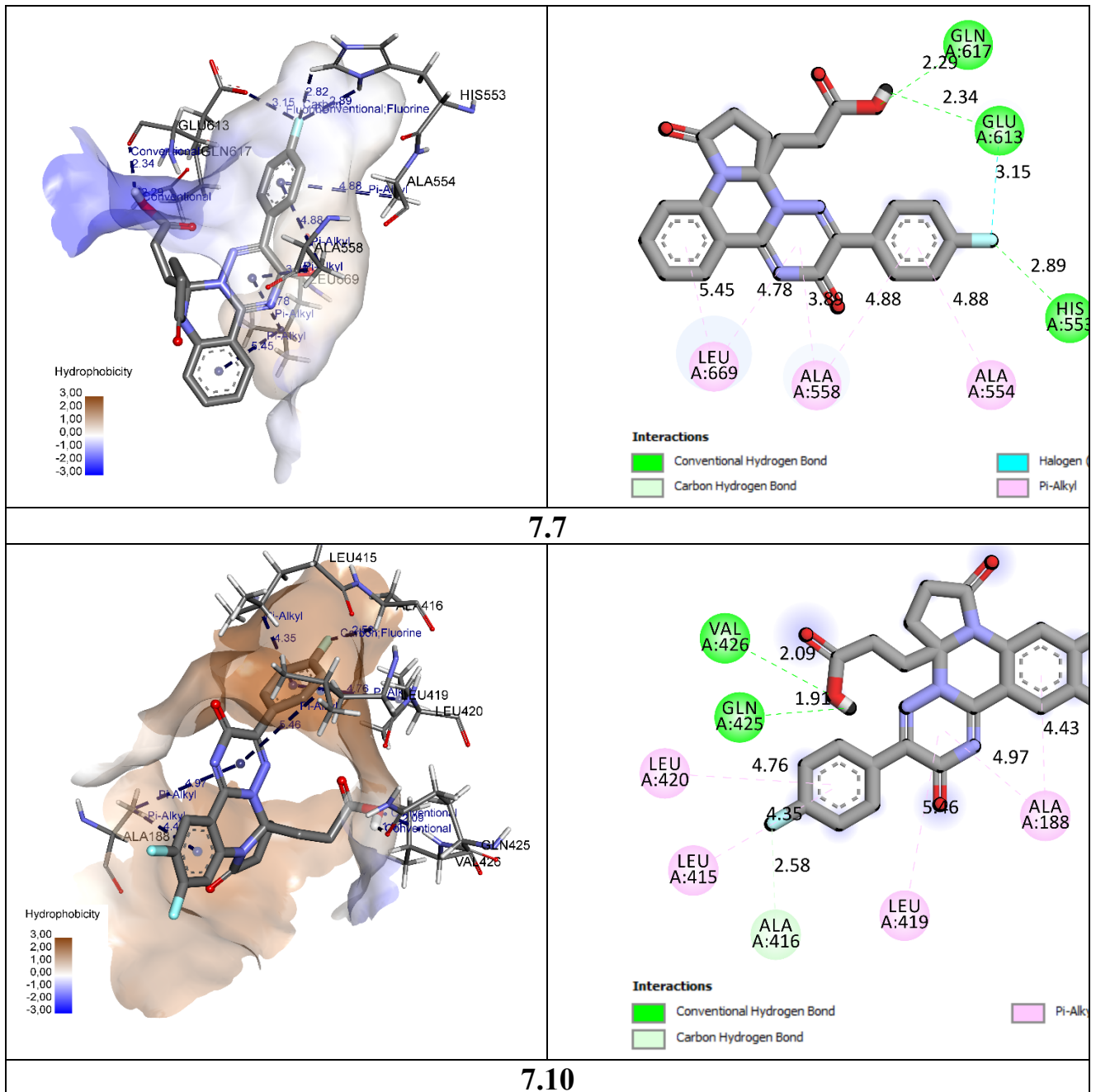


Рис. 4.4. Візуалізація зв'язування активного центру та взаємодія лігандів у комплексі з 15-ЛОГ на 3D та 2D моделях.

Таким чином, проведені дослідження на протизапальну активність дозволили виявити ряд перспективних сполук **4.6**, **4.8**, **4.20**, **7.2**, **7.7** та **7.10**, які на моделі карагенінового та формалінового набряку перевищують референс-препарат «Диклофенак», а прогностичні значення афінності та візуалізації розміщення зазначених сполук в активних центрах біомішеней стали теоретичною платфо-

рмою для вивчення ймовірного їх механізму дії, а саме інгібуванняДФПГ та ЛОГ методами *in vitro*.

4.2 Антирадикальна активність синтезованих сполук

Надлишок вільних радикалів (ROS, RNS) у живому організмі призводить до деструкції більшості біологічних структур, запускає додаткові окислювальні процеси, які приводять до порушення їх нормальних функцій і, як наслідок, до виникнення багатьох патологічних станів у людини. Крім того, вільні радикали діють як клітинні месенджери і викликають окислювальний стрес та запальну реакцію. Даний процес проходить через активацію ряду ферментних систем, включаючи протеїнкінази, фосфоліпіди, білкові фосфатази, фактори транскрипції та білки теплового шоку тощо [214-216]. Наприклад, активація ядерного фактору (NF-κB) приводить до накопичення прозапальних генних продуктів, включаючи цитокіни, ліпоксигенази, циклооксигенази та індуквану синтазу оксиду азоту (iNOS). У даному процесі значна роль належить оксигеназам, які є біфункціональними ферментами і завдяки комплексу послідовних вільнорадикальних реакцій (BPP), перетворюють арахідонову кислоту в простагландини (PGG₂). Проте, при активації BPP поліненасичені жирні кислоти (арахідонова кислота), є одними з мішеней для ROS. При цьому утворюється кілька різних реакційноздатних альдегідів, таких як *транс*-4-гідрокси-2-нонаналь, малонодіалдегід, ізопростани тощо. Окислювальний стрес та порушення регуляції NF-κB, які виникають в результаті метаболічних реакцій, пов'язують з онкологічними хворобами, запальними та аутоімунними захворюваннями, септичним шоком, вірусною інфекцією тощо. З врахуванням цього, дослідження спроможності сполук зв'язувати вільні радикали може вважатися як один із вірогідних механізмів дії сполук з високою протизапальною активністю.

Дослідження антирадикальної активності (АРА) *in vitro* базувалося на взаємодії синтезованих сполук з 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилом (ДФПГ) [217, 218]. Результати досліджень наведені у табл. Г3 (додаток Г) показали, що 2-R₁-

7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*(5*H*)-карбонові кислоти (4.1-4.3) проявляють АРА на рівні 6.97-14.63%. Більш висока АРА активність характерна для 3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонових кислот (4.5-4.28). Зазначені кислоти зв'язують радикали на 11.02-91.94% у концентрації 10^{-3} М і, що важливо, зберігають АРА і за концентрації 10^{-4} М (АРА = 1.36-22.05%). Важливим, для прояву більш високої АРА є наявність у положенні 3 гетероциклу фенільного (4.6) або *n*-флуорофенільного (4.20) фрагментів. Наступна додаткова модифікація шляхом введення атомів Флуору у положення 11 (4.8), 11 та 12 (4.13) приводить також до посилення АРА. Цікаво, що сполука 4.28 з тієн-2-ільним фрагментом у положенні 3 також проявляє також високу АРА (28.89%). Необхідно відмітити, що для сполук 4.8, 4.10, 4.19-4.21 характерна також і значна проти-запальна активність. Подовження відстані між карбоксильною групою положення 5*a* (сполуки 4) та піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліном на дві гомологічні одиниці (сполуки 7) показало, що проведена модифікація не привела до втрати антирадикальної дії (табл. Г3). Так, 3-(3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-іл)пропанові кислоти (7.2-7.10) зв'язують ДФПГ на 6.94-35.76%. Більш висока АРА, як і у попередньому випадку, характерна для сполук з фенільним (7.3) *n*-флуорофенільним (7.7) фрагментом у положенні 3 гетероциклу. Додаткове введення атому Флуору у положення 11 (7.4, 7.8), 12 (7.5, 7.9) та 11, 12 (7.6, 7.10) також приводить до посилення АРА. Тоді як, 3-(2- R_1 -7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*(5*H*)-іл)пропанові кислоти (7.11, 7.12) виявились менш активними сполуками і проявляють АРА на рівні 3.14 та 4.04%, відповідно.

Важливо, що модифікація карбоксильної групи у сполук 4 та 7 приводила до суттєвого пониження проти-запальної активності. Зазначене, а саме пониження АРА, спостерігається і у відповідних естерах (10.1-10.6) та у більшості амідів (11.1-11.12). Так, етил (3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-іл)карбоксилати (пропіонати) не є інгібіторами вільних радикалів і їх АРА знаходиться у межах 0.87-17.71% (додаток

Г, табл. Г3). Високою АРА не характеризуються також амідні **11.1-11.12** відповідних кислот **4.4, 4.6, 7.2, 7.3**. Так, їх активність знаходиться у межах 3.71-43.55%. Виключенням є пропаміди, які при амідному атому містять залишки 4-метоксифенільного (**11.9**) та 4-метоксибензильного (**11.11**) фрагменту.

Перетворення кислот (**4.5, 4.6, 4.16, 4.19**) на відповідні водорозчинні солі (**12.2, 12.5, 12.6** та **12.8**), як і очікувалось, не дозволило одержати сполуки з високою АРА (0-10.34%).

Таким чином, проведені дослідження показали, що найбільш висока АРА характерна для заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2.3-*c*]хіназолінів, а їх здатність до зв'язування радикалів визначається рядом «критичних» фармакофорних фрагментів у молекулі, а саме карбоксильною (сполуки **4**) та карбоксиметильною (сполуки **7**) групами. Додатковим фактором прояву високої АРА є наявність атому Флуору як у положеннях 11, 12, так і у фенільного замісника положення 3 гетероциклу. Зазначене вказує на те, що інгібування процесу утворення вільних радикалів є важливим у пригніченні запальної реакції і може розглядатись як один із механізмів протизапальної активності.

4.3 Дослідження ЛОГ-інгібуючої активності синтезованих сполук

Ейкозаноїди, як відмічалось у розділі 2, група біологічно активних речовин, які утворюються в результаті метаболізму арахідонової кислоти і мають велике різноманіття біологічних властивостей. Арахідонова кислота, яка є субстратом ейкозаноїдів, вивільняється з клітинних мембран під дією фосфоліпази А2. Утворення ейкозаноїдів проходить за ліпооксигеназним та циклооксигеназним шляхами. Серед ЛОГ найбільш відомі шість ізоформ (ЛОГ-5, 15-ЛОГ, 15-ЛОГ-2, 12-ЛОГ, 12R-ЛОГ та eЛОГ-3), які відіграють важливу роль в розвитку різних патологічних процесів, в тому числі і запалення [219]. Таким чином, встановлення здатності синтезованих сполук інгібувати ЛОГ є актуальним з огляду на вивчення можливого механізму протизапальної дії.

4.3.1 Інгібування синтезованими сполуками соєвої ліпооксигенази. Наведені результати досліджень (додаток Г, табл. Г4) показали, що для 2- R_1 -7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*(5*H*)-карбонових кислот (4.1-4.3) майже не характерна ЛОГ-інгібуюча активність [220]. Так, сполука 4.1 інгібує даний фермент на 8.57 %, 4.2 на 3.56 %. Більш висока інгібуюча активність характерна для 3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонових кислот (4.5-4.28). Необхідно виділити ряд сполук, а саме 4.6, 4.8, 4.15, 4.17, 4.20, 4.23, як інгібують соєву ЛОГ на 19.41-25.27%. Крім того, сполуки 4.22 та 4.28 перевищують за інгібуючою активністю (36.33 та 39.83%, відповідно) класичний антагоніст NDGA (32.14%). Важливо, що окрім карбоксильної групи, високу ЛОГ-інгібуючу активність зазначених сполук визначає фенільний або арильний замісник положення 3 та атоми Флуору положень 11 та 12 гетероциклу.

Введення етиленового фрагменту поміж піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліновим залишком та карбоксильною групою положення 5*a* також позитивно впливає на інгібування ЛОГ [196]. Так, заміщені 3-(3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-іл)пропанові кислоти (7.1-7.10) інгібують фермент на 7.83-31.02%, за винятком сполуки 7.8. Важливо, що і у даному випадку, ЛОГ-інгібуюча активність визначається карбоксиетильною групою положення 5*a*, метильним або арильним замісником положення 3 та атомами Флуору положень 11 та 12 гетероциклу.

Відмічаємо, що всі вищезазначені сполуки (4 та 7) також відповідають критеріям «*drug-like*» (табл. Б4) та проявляють помірну антирадикальну дію (табл. Г4), а висока інгібуюча активність реалізується за рахунок утворення міцних комплексів з участю іонних та донорно-акцепторних зв'язків (π - π та n - π взаємодії) поміж лігандом (сполуки) та ферментом. Проте необхідно зазначити, що більш висока активність характерна саме для заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів.

4.3.2 Інгибування синтезованими сполуками 15-ЛОГ. Відібрані за результатами попередніх досліджень (молекулярний докінг, критерії ліпофільності та інгибування соєвої ЛОГ) піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-карбонів (пропанові) кислоти (**4**, **7**) та їх функціональні похідні (**10**, **11** та **12**) в подальшому були досліджені щодо можливості інгибування ЛОГ-15. Тим більш, що даний фермент відіграє важливу роль в розвитку різних патологічних процесів [219], а його інгибування може бути додатковим підтвердженням механізму протизапальної дії синтезованих сполук.

Проведені результати досліджень (додаток Г, табл. Г5) показали, що для 2-*R*₁-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*(5*H*)-карбонів кислот (**4.1**, **4.3**) характерна ЛОГ-інгибуюча активність. Так, сполука **4.1** інгибує даний фермент на 13.51%, а **4.3** на 59.46 %. Що стосується 3-*R*₁-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонів кислот (**4.6**, **4.8**, **4.10**, **4.20**, **4.26**, **4.28**), то вони також інгибують 15-ЛОГ на 2.7-37.84%. Важливими фармакофорами у прояві активності є наявність, окрім карбоксильної групи, як фенільних замісників положення 3, так і атомів Флуору у молекулі. Цікавим винятком є сполука **4.28**, яка у положенні 3 містить тієн-2-ільний замісник.

Необхідно відмітити, що модифікація карбоксильної групи (сполуки **10** та **11**) не у всіх випадках приводить до втрати ЛОГ-інгибуючої активності. Так, естер **10.1** інгибує фермент на 45.95%, а амід **11.11** на 64.86%. Останній також містить у положенні 3 гетероциклу *n*-флуорофенільний замісник. На здивування, солі **12** також проявляють ЛОГ-інгибуючу активність у межах 4.05-20.27%.

Проте, відповідні піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-) [*c*]-хіназолін-пропанові кислоти (**7**) виявились більш ефективними за сполуки **4**. Так, 3-(2,8-діоксо-3-метил-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-5*a*(6*H*)-іл)пропанова кислота (**7.2**) інгибує фермент на 70.27%, перевищуючи при цьому стандартний ліганд на 7.54% (табл. Г5). Модифікація положення 3 гетероциклу шляхом заміни метильної групи на фенільний замісник з додатковим введенням Флуору у положення 11 (**7.4**) приводить до втрати ак-

тивності (1.35%). Тоді як, переміщення атому Флуору з положення 11 у положення 12 (7.5) або його додаткове введення до положення 12 (7.6) навпаки посилює ЛОГ-інгібуючу дію (27,03% та 95,95%, відповідно. Висока активність також характерна і для сполуки (7.7) з *n*-флуорофенільним замісником (62,16%). Тоді як, 2- R_1 -7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*(5*H*)-пропанові кислоти (7.11, 7.12) малоактивні сполуки. Модифікація карбоксильної групи (сполуки 10.4-10.6, 11.4-11.6, 11.10) не надала змогу провести коректний взаємозв'язок «будова-дія», але і у цьому випадку прослідковується наявність у молекулі ліпофільних замісників (заміщеної фенільної групи) або атомів Флору. Так, сполука 10.5 інгібує ЛОГ на 91.36%, а сполука 11.10 – на 52.70%.

Встановлено, що найактивнішими сполуками виявились заміщені піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-карбонових (пропанових) кислот (4.5-4.22, 7.2-7.10), для яких характерна як значна протизапальна (підрозділ 4.1), так і інгібуюча активність щодо соєвої ЛОГ та 15-ЛОГ. Зазначене вказує на те, що інгібування ЛОГ імовірно є важливим у пригніченні запальної реакції і може розглядатись як один із механізмів протизапальної активності.

4.4 Взаємозв'язок «структура-протизапальна активність»

4.4.1 Якісний взаємозв'язок «структура-активність» (SAR-аналіз). Проведеними фармакологічними дослідженнями щодо впливу синтезованих сполук на процеси запалення встановлено, що більш активними серед них виявились заміщені 2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліни. Як уже відмічалось, що даний ряд сполук, згідно номенклатури «а», відноситься до частково гідрованих тетраазафенантренив та має певну подібність до описаних в літературі заміщених гексагідроциклопента[*f*]-індазолів [128], заміщених октагідрофенантренив [129]. На нашу думку, визначальною у прояві протизапальної активності триазино[2,3-*c*]хіназоліну, у порівнянні з триазоло[1,5-*c*]хіназоліном, може бути також наявність атому Оксигену

у положення 2, яка обумовлює утворення додаткової взаємодії між лігандом та мішенню. Проте, рівень та сила протизапального ефекту залежить від наявності та особливості будови замісників положень 3, 5а та бензеновому фрагменті базового гетероциклу (положення 10, 11 та 12). Обов'язковим фактором у прояві більш високої протизапальної активності є наявність карбоксильної або карбоксиетильної груп у ангулярному положенні 5а гетероциклу і, що важливо, з додатковим впливом на силу ефекту інших фармакофорних груп, а саме метильного або арильного замісника положення 3 гетероциклу (рис. 4.5). Наприклад, сполуки 7.2, 7.3 та 7.7 з карбоксиетильною групою у ангулярному положенні 5а гетероциклу, метильним (7.2), фенільним (7.3) та *n*-флуорофенільним (7.7) проявляють більш високу протизапальну активність у порівнянні зі сполуками 4.5, 4.6 та 4.19, які відрізняються від попередніх наявністю карбоксильної групи. Суттєве посилення активності для гетарилкарбонових кислот (4) на карагеніновій моделі спостерігається у випадку введення у положення 11 (4.8) або 12 (4.10) атому Флуору, у порівнянні зі сполукою 4.6, Тоді як на формаліновій моделі для зазначених сполук спостерігається зворотна залежність. Подібна залежність також характерна і для гетарилпропанових кислот (7).

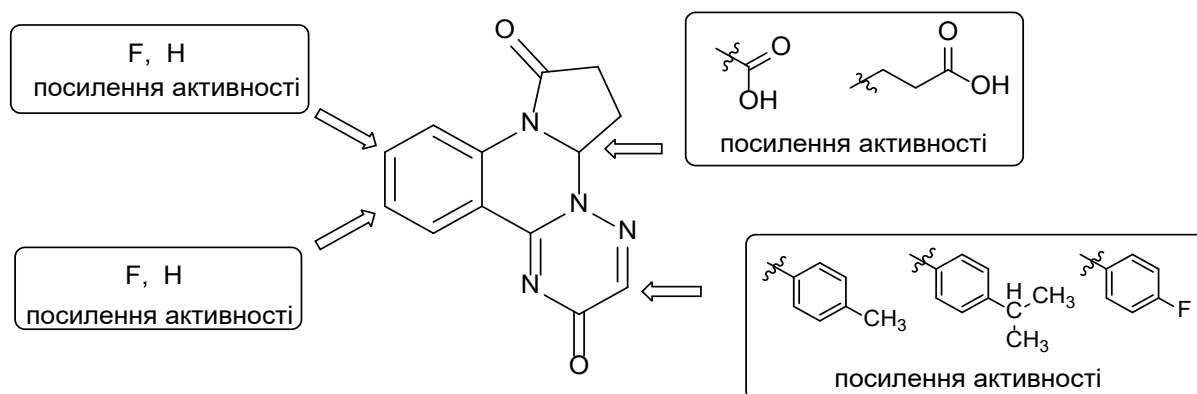


Рис. 4.5. Деякі особливості кореляції «структура – протизапальна активність» серед заміщених 2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолінів

4.4.2 Кількісний зв'язок «структура-протизапальна активність» (QSAR-аналіз). За наявності результатів протизапальної активності сполук на експериментальних моделях запалення *in vivo* та експериментальних моделях *in vitro* АРА, соєвої ЛОГ та 15-ЛОГ-15-інгібуючої дії було вирішено провести QSAR-аналіз.

Для їх побудови було використано програмне забезпечення QSARINS 2.2. Для розрахунку кращої моделі множинної лінійної регресії використовували дескриптори, які отримані за допомогою програмного забезпечення Dragon 5.5 та MOPAC2012 (квантово-хімічні дескриптори). Зазначене програмне забезпечення надає змогу розрахувати понад 1500 дескрипторів (20 блоків), а саме дескриптори будови, топологічні дескриптори, підрахунок відстаней та траєкторій, індекси зв'язування, інформаційні індекс, 2D-автокореляційні дескриптори, крайові індекси, числа Бурдена, топологічні індекси зарядів, матрично-обґрунтовані індекси, молекулярний профіль Рандика, геометричні дескриптори, функції радіального розподілу, 3D-MoRSE дескриптори (3D молекулярний опис структури на основі дифракції електронів), WHIM дескриптори (вагові цілісні інваріантні молекулярні дескриптори), GETAWAY дескриптори (GEometry, Topology and Atom-Weights Assembly – ансамблі геометрії, топології та атомних мас), графи функціональних груп, атом-центровані фрагменти молекули, заряди та молекулярні властивості [221, 222].

Через велику кількість дескрипторів, нами був використаний генетичний алгоритм для відбору змінних. Аналіз вкладів кожного дозволяє порівняти ефективність молекулярних дескрипторів при оцінюванні активності досліджуваних сполук. Для того, щоб уникнути перенасичення даними ми зосередилися на розробці простих (до 4-дескрипторів в рівнянні) моделей, з можливістю подальшого аналізу моделі на зовнішньому тестовому наборі (додаток Г, табл. Г6, Г7). Крім того, множинна лінійна регресія була обрана для забезпечення прозорих та реалістичних моделей QSAR. Так, були побудовані дві QSAR-моделі щодо кожної експериментальної моделі запалення (табл. 4.5, рис. 4.6).

Кількісні співвідношення «структура-протизапальна активність»

Експериментальна модель	Рівняння QSAR-моделі	коефіцієнт регресії, R ²
Карагеніновий набряк	$-62.6641(\pm 25.1168) \times \text{GATS4m} - 64.0996(\pm 34.5136) \times \text{Mor13v} + 36.0355(\pm 10.9666) \times \text{nR}(\text{COOH}) + 57.3678(\pm 24.1837)$	0.8625
Формаліновий набряк	$57.9528(\pm 22.3439) \times \text{EEig11d} + 82.8089(\pm 33.6001) \times \text{Mor24v} + 47.1912(\pm 28.8710) \times \text{Mor28v} + 28.9253(\pm 26.5130)$	0.8106

Значення статистичних показників побудованих моделей та аналіз залишків (ЗІ), свідчать про їх достовірність. Залишки – це різниця між експериментальними та теоретичними значеннями (додаток Г, табл. Г6, Г7). Так, для карагенінової моделі (табл. Г6) співставлення розрахункових та експериментальних величин показує значне розходження для сполук **3.2**, **3.12**, **4.2** та **7.11**, а саме 18.92 проти 7.07%, 17.16 проти 44.02%, 6.11 проти 28.16%, 0.94 проти 58.95% відповідно, але інші значення ЗІ (експериментальні та розраховані) для інших сполук дуже близькі між собою. Для формалінової моделі значення отримані за експериментальними даними (табл. Г7), практично для всіх сполук близькі або співпадають із їх теоретичними значеннями. Винятком є сполука **4.22**, яка має значення 46.21 проти 61.17%.

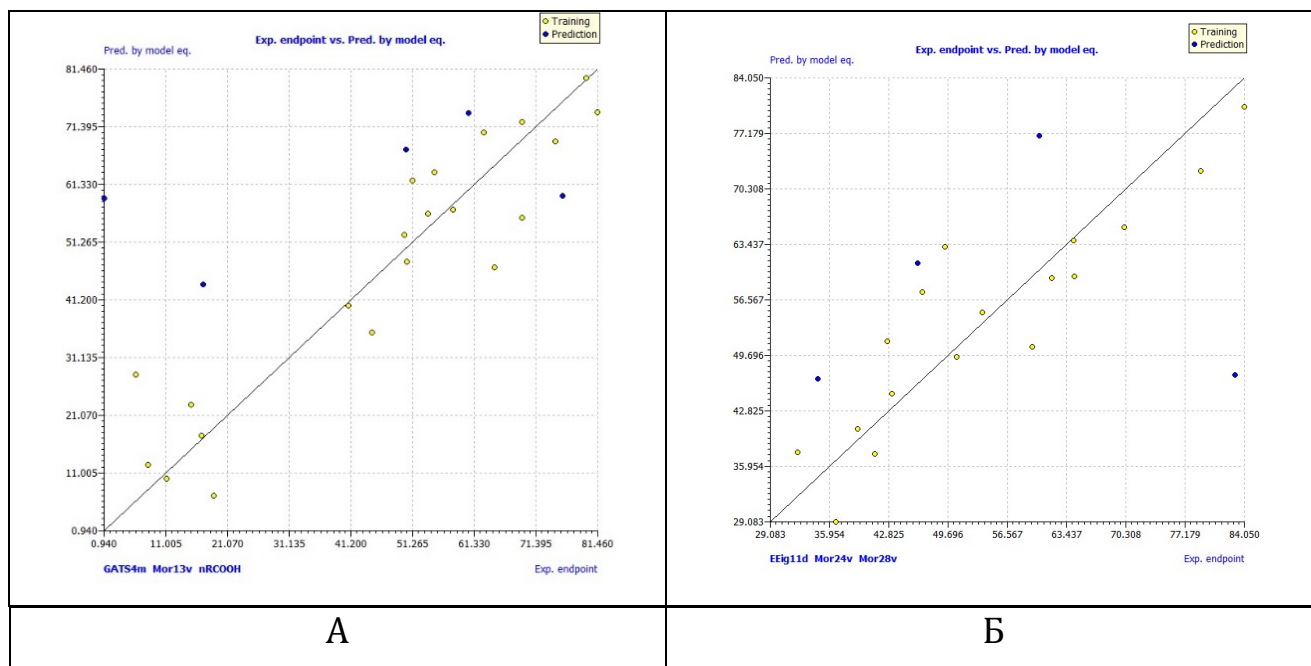


Рис. 4.6. Графік експериментальних та розрахункових значень відсотку протизапальної активності на «карагеніновій» (А) та «формаліновій» (Б) моделях: навчальна вибірка – жовтий колір, тестова вибірка – синій колір

Вклад у протизапальну активність на карагеніновій моделі (рівняння 1) вносять такі дескриптори, як GATS4m (2D дескриптор), Mor13v (3D дескриптор) та nRCOOH (структурний дескриптор, табл. 4.6). Аналіз даних QSAR-моделі (карагенінова набряк) показує, що протизапальна активність найбільш суттєво залежить від наявності карбоксильної групи. Тобто, її відсутність приводить до значного пониження активності. Крім того, на рівень протизапальної активності впливають як GATS4m дескриптор (Atom-Weights Assembly – ансамблі атомних мас), так і Mor13v (3D-Molecule Representation of Structures based on Electron diffraction). Дані дескриптори описують молекулярну структури та її ван дер вальсові взаємодії із рецептором. Подібні 3D-дескриптори, а саме Mor24v та Mor28v враховані і у QSAR-моделі (рівняння 2), окрім дескриптор EEig11d, який характеризує направленість дипольного моменту молекули. В даному рівнянні всі дескриптори вносять відповідний вклад у протизапальну активність.

Зміст дескрипторів за рівняннями 1 та 2

Символ	Дескриптор (відповідно моделі та рівняння)	Під-блок
Карагенінова модель		
GATS4m	Geary autocorrelation of lag 4 weighted by mass	2D-autocorrelation
Mor13v	signal 13 / weighted by van der Waals volume	3D-MoRSE descriptors
nRCOOH	number of carboxylic acids (aliphatic)	Functional groups
Формалінова модель		
EEig11d	Edge adjacency indices	Eigenvalues
Mor24v	signal 24 / weighted by van der Waals volume	3D-MoRSE descriptors
Mor28v	signal 28 / weighted by van der Waals volume	3D-MoRSE descriptors

Отже, вперше для заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-карбонових (пропанових) кислот та їх функціональних похідних за допомогою регресійного аналізу виявлені залежності протизапальної активності від молекулярних дескрипторів різного типу, які відтворюють особливості структурної та просторової будови, дипольний момент та масу молекули.

4.4.3 Фармакофорне моделювання сполук з протизапальною дією. Для моделювання фармакофора, відповідального за прояв протизапального ефекту використовували програму в галузі хемоінформатики Molecular Operating Environment (МОЕ) версії 2007.09 [223-225]. Початкову тривимірну геометрію молекулярних структур отримували методом молекулярної механіки із використанням силового поля MMFF94x при значенні градієнта оптимізації 0,01 ккал/моль. Наступним етапом за допомогою стохастичного пошуку створено базу конформерів для кожної з досліджуваних структур. Конформери з

внутрішньою енергією, яка відрізняється від внутрішньої енергії оптимальної структури для цієї сполуки більш ніж на 7 ккал/моль ідентифікували як енергетично нестабільні та видаляли з процесу фармакофорного пошуку. Для кожного конформера генерували координати потенційних фармакофорних центрів: гідрофобних областей, донорів та акцепторів водневих зв'язків (та їх проєкцій), ароматичних циклів тощо. Автоматичний пошук фармакофорних моделей здійснювали поетапно нарощуючи кількість фармакофорних центрів, необхідних для дискримінації між активними та неактивними сполуками. Критерієм вибору фармакофорної моделі виступала точність класифікації сполук на активні та неактивні. Крім точності моделі, аналізували також такий параметр, як ступінь взаємного перекриття активних сполук. Чим вищими є значення цього показника, тим більшим є просторове співпадіння конформацій активних сполук, і тим більше є підстав вважати, що зв'язування активних сполук з біомішенню проходить однаковою мірою.

4.4.3.1 Фармакофорне моделювання протизапальної активності на моделі карагенінового набряку. Зниження розміру набряку при застосуванні референтної сполуки «Натрій диклофенак» в експерименті з визначенням протизапальної активності на моделі карагенінового набряку досягло рівня 58,9% (порівняно з інтактним контролем). Тому сполуки, які в умовах *in vivo* експерименту проявили рівень активності хоча б не менше ніж 90% від активності референтної сполуки, тобто 52,28%, вважали активними, інші – неактивними або недостатньо активними. Таким чином, у масиві даних для моделювання перебували 12 активних та 16 неактивних речовин подібної будови (дві з них визнані неактивними за результатами експерименту на формаліновій моделі). Проведене фармакофорне моделювання виявило три варіанти фармакофору із однаковою точністю класифікації, однак різним набором фармакофорних центрів та різним ступенем взаємного перекриття активних сполук (додаток Г, табл. Г8). Для цих моделей при проведенні віртуального скринінгу фактор збагачення (enrichment factor – розрахований на основі наявних даних) становить

EF=1,55. Усі сформовані фармакофорні моделі є п'ятикомпонентними та вказують на переважну роль сполук як акцепторів атому Гідрогену при утворенні водневих зв'язків з біомішенню. Для моделі 1.1 із найкращим ступенем перекриття активних сполук виведено геометричну структуру фармакофора у трьох проекціях (рис. 4.7).

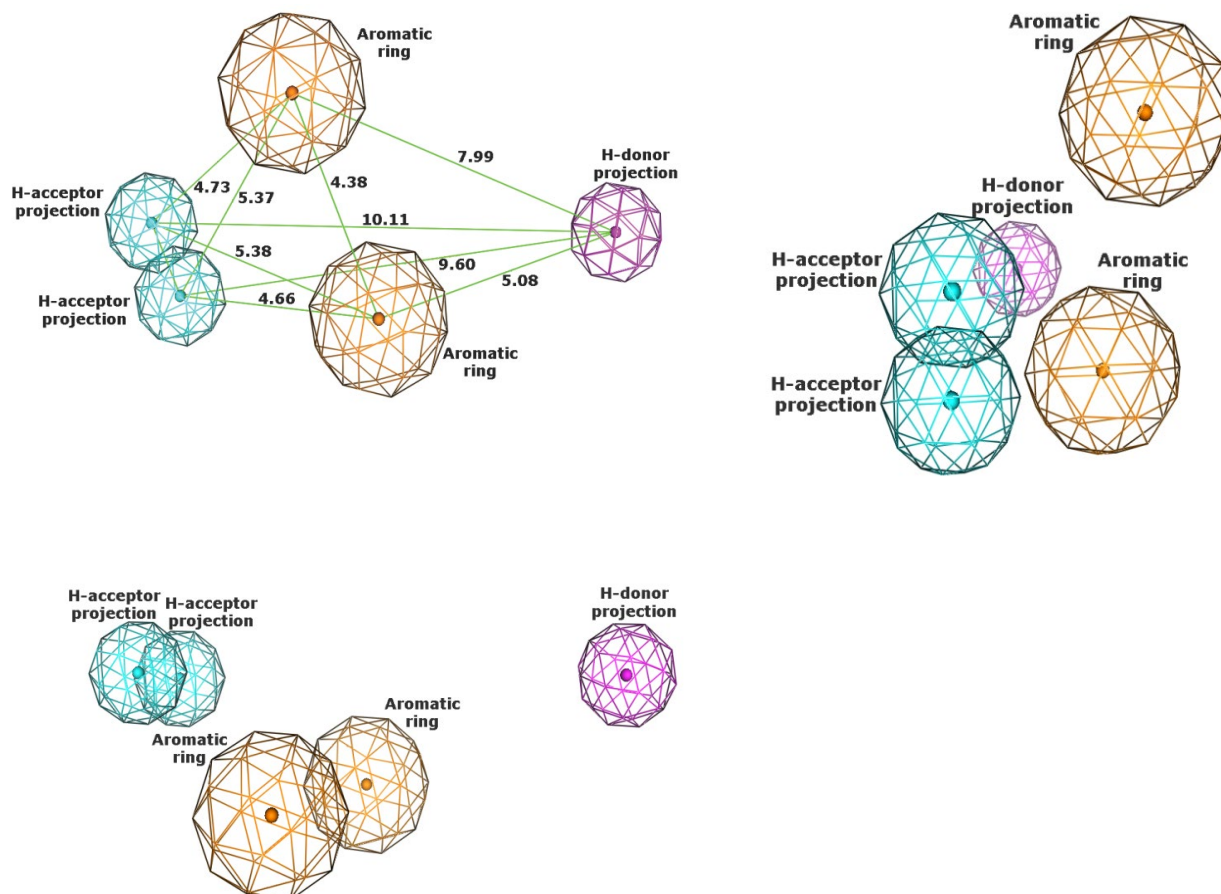


Рис. 4.7. Геометрія фармакофорної моделі 1.1, відповідальної за прояв протизапальної активності на карагеніновій моделі, серед заміщених піроло-[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів (4, 7) (відстані в Å)

Діаметр фармакофорної моделі 1.1 (максимальна відстань між фармакофорними центрами) становить 10,11 Å, причому найбільш віддаленими фармакофорними групами є проекції донора та акцептора водневого зв'язку, які розташовані на протилежних краях. Обидві проекції акцепторів водневого зв'язку розташовані близько одна до одної на відстані 1,57 Å. Близьке розташування цих проекцій може свідчити про утворення в даній позиції лише одного водне-

вого зв'язку при взаємодії ліганда з біомішенню, стабілізованого двома можливими варіантами акцептора гідрогену. Аналіз узгодження активних речовин з фармакофорною моделлю виділяє ключову роль одного з атомів Нітрогену триазинового циклу та оксо-групи у 2-му положенні цього циклу як акцепторів Гідрогену при взаємодії з біомішенню, а також вказує на участь у взаємодії карбоксильної групи (рис. 4.8).

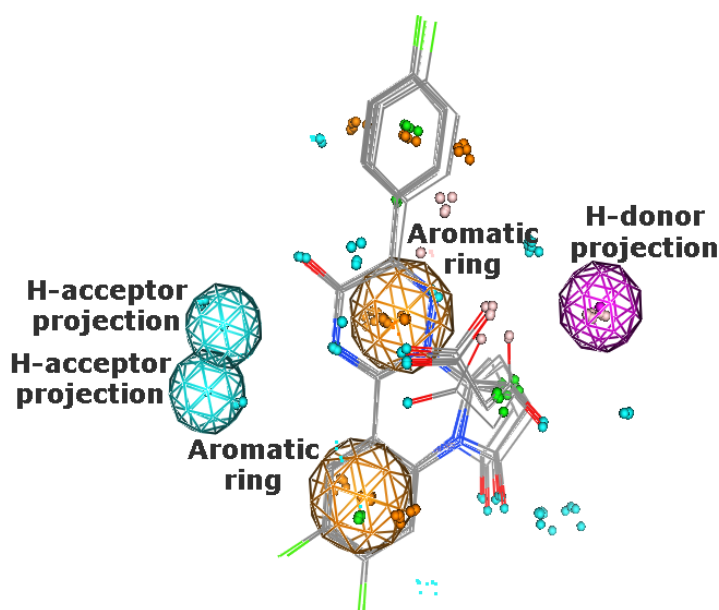


Рис. 4.8. Сполуки з вираженою протизапальною активністю серед замінених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів (4, 7) в узгодженій з фармакофорною моделлю 1.1 конформації

У даному випадку, фармакофорна модель ідентифікує атом гідрогену карбоксильної групи як потенційного учасника утворення водневого зв'язку. Однак відомо, що в умовах біологічного середовища карбоксильна група може дисоціювати і знаходитись у вигляді аніона. При цьому фармакофорна модель 1.1, все одно фіксує однакове просторове розміщення карбоксильних груп в активних речовинах. Таким чином, модель передбачає можливість карбоксильної групи брати участь взаємодії не тільки в недисоційованому стані, а й у вигляді аніону.

4.4.3.2 Фармакофорне моделювання антиексудативної активності на моделі формалінового набряку. При проведенні експерименту з визначення протизапальної активності речовин на моделі формалінового набряку *in vivo* «Натрій диклофенак» проявляв здатність зменшувати об'єм набряку на 50,94% порівняно з інтактним контролем. Для цілей фармакофорного моделювання було прийнято, що сполуки з рівнем активності, яка досягає не менше 90% активності диклофенаку (що становить 45,85%), вважати активними, тоді як сполуки із нижчим рівнем антиексудативної дії – неактивними або недостатньо активними. Загалом у масиві даних для фармакофорного моделювання за результатами *in vivo* експериментів на зазначеній моделі перебували 14 активних та 14 неактивних сполук (7 з них визнано неактивними за результатами експерименту за карагеніною моделлю набряку). Проведене фармакофорне моделювання виявило один варіант фармакофора з точністю класифікації 89,3% (модель 2.1) та два варіанти з точністю класифікації 85,7% (моделі 2.2 та 2.3, додаток Г, табл. Г9). Інші варіанти володіли нижчою точністю класифікації, тому для аналізу не наводяться. Як і модель 2.1, так і модель 2.2 містять однаковий набір фармакофорних центрів, однак з різним їх розташуванням та різним ступенем взаємного перекривання активних сполук.

Модель 2.1 складається з ароматичного циклу (або циклу з π -зв'язками), гідрофобної області, проекції донора водневого зв'язку та двох проекцій акцептора водневого зв'язку. При проведенні віртуального скринінгу фактор збагачення (enrichment factor – розрахований на основі наявних даних) становить EF=1,73. Для моделі 2.1 виведено геометричну структуру фармакофора у трьох проекціях (рис. 4.9). Діаметр фармакофорної моделі 2.1 (максимальна відстань між фармакофорними центрами) становить 9,51 Å, причому найбільш віддаленими фармакофорними групами є проекції донора та акцептора водневого зв'язку, які розташовані на протилежних краях. Обидві проекції акцепторів водневого зв'язку розташовані близько одна до одної на відстані 0,99 Å. Близьке розташування цих проекцій також може свідчити про утворення в даній позиції

лише одного водневого зв'язку при взаємодії ліганда з біомішенню, стабілізованого двома можливими варіантами акцептора Гідрогену.

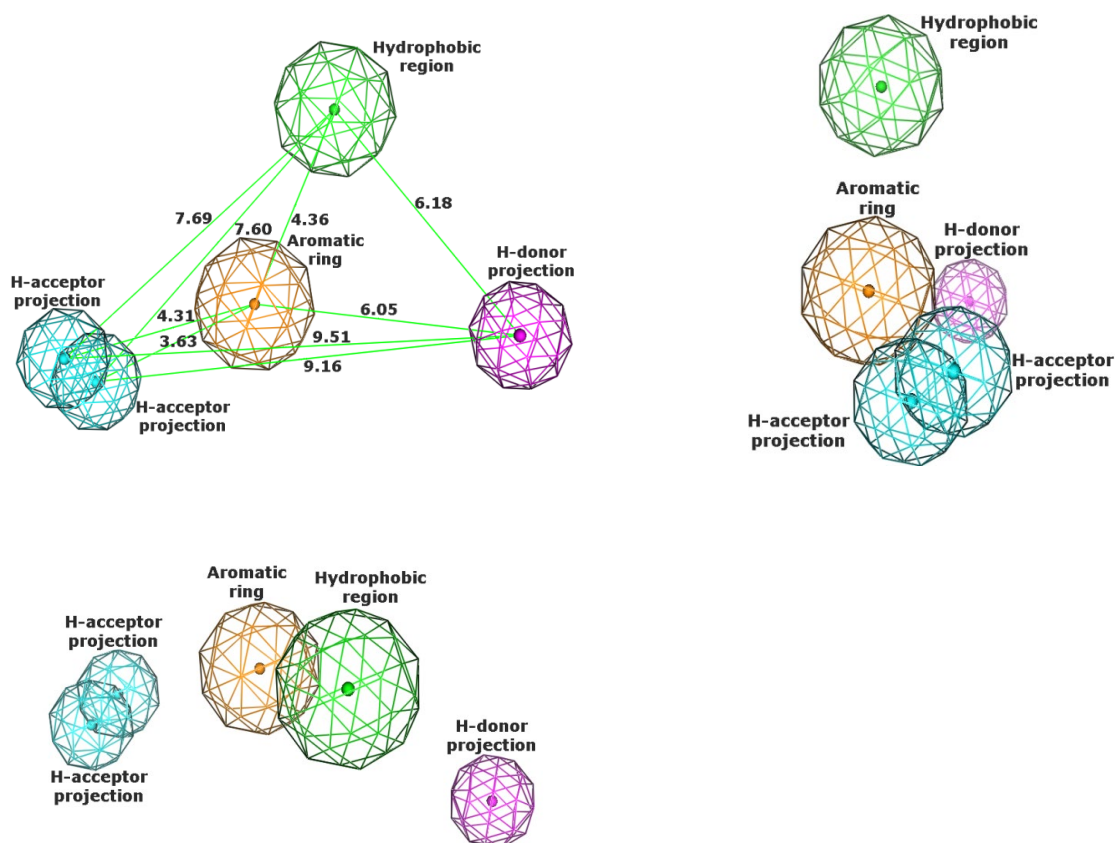


Рис. 4.9. Геометрія фармакофорної моделі 2.1, відповідальної за прояв протизапальної дії на формаліновій моделі, серед заміщених піроло[1,2-*a*]-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів (4, 7) (відстані в Å)

Аналіз узгодження активних речовин з фармакофорною моделлю 2.1 повторює загальну картину моделі 1.1, вказуючи на участь одного з атомів Нітрогену триазинового циклу та оксо-групи у 2-му положенні цього циклу як акцепторів Гідрогену при взаємодії з біомішенню. Також до взаємодії з біомішенню ймовірно залучається карбоксильна групи (рис. 4.10). Основні риси моделі 2.1 співпадають із характеристикою моделі 1.1. Це є очікуваним результатом, оскільки моделюється один і той же вид біологічної активності на однаковій базі даних речовин. Отже, одержана фармакофорна модель може бути у подальшому використана для *in silico* скринінгу молекулярних баз даних з метою іденти-

фікації віртуальних хітів та цілеспрямованого пошуку нових протизапальних агентів у даному ряді.

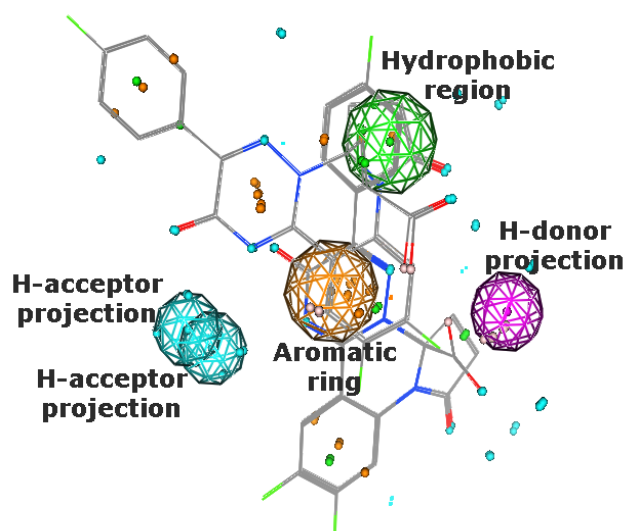


Рис. 4.10. Сполуки з вираженою протизапальною активністю серед заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів (4, 7) в узгодженій з фармакофорною моделлю 2.1 конформації

Таким чином, проведений взаємозв'язок «структура-протизапальна активність» (SAR-, QSAR-аналіз, фармакоформне моделювання) показав, що обов'язковим критерієм для прояву протизапальної активності серед піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів є наявність карбоксильної та карбоксиметильної групи у положенні 5*a* (потенційний учасник утворення водневого зв'язку), а додатковими факторами впливу на активність є акцепторні замісники положення 2 (оксиген) та ароматичні цикли на узгодженій відстані один від одного.

4.5 Дослідження токсикометричних параметрів з використання методології *in silico* та *in vivo*

На етапі впровадження лікарських засобів одним із важливих критеріїв є встановлення порогу токсичності та нешкідливості, обґрунтування безпечних рівнів впливу на організм. Тобто, лікарські засоби повинні проявляти не тільки

високу терапевтичну активність, але й не мати побічної дії. З врахуванням того, що такі експериментальні дослідження є високовартісними, і крім того, їх постійно критикують з етичних міркувань, на сьогодні широко використовуються *in silico* методи визначення токсичності.

Враховуючи зазначене, для попереднього встановлення параметрів безпеки нами проведено прогнозування токсичності з використанням програмного забезпечення GUSAR та TEST [226-228]. Результати розрахунків гострої токсичності з використанням зазначених сервісів показали, що нові похідні піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів можуть відноситися до малотоксичних речовин (додаток Г, табл. Г10). Зазначене надало можливість вибрати безпечну дозу для попереднього скринінгу протизапальної активності.

Результати експериментального дослідження гострої токсичності сполук **4.6**, **4.8**, **4.20**, **7.2**, **7.7** та **7.10** при внутрішньочеревинному введенні експериментальним тваринам наведені у табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Токсичність досліджуваних сполук *in vivo*

Сполука*	ЛД ₅₀ , мг/кг	Клас токсичності	Ступінь токсичності
Диклофенак	65±12	III	Помірно токсичний
4.6	>1500	V	Практично нетоксичні
4.8	770±122	IV	Малотоксичні
4.10	>1500	V	Практично нетоксичні
7.2	>1500	V	Практично нетоксичні
7.7	714±56	IV	Малотоксичні
7.10	624±83	IV	Малотоксичні

Примітка: ЛД₅₀ (мг/кг) натрій диклофенаку взято з літературних даних [229]

Встановлено, що ЛД₅₀ заміщених 3-*R*₁-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонових кислот (**4**) у інтервалах 770 – >1500 мг/кг. Важливо, що модифікація сполуки **4.6** (ЛД₅₀ > 1500

мг/кг) шляхом додаткового введенням Флуору у положення 11 (сполука **4.8**) приводить до підвищення токсичності ($LD_{50} = 770$ мг/кг). Тоді, як переміщення атому Флуору з положення 11 (**4.8**) у положення 12 (**4.10**), навпаки знижує токсичність ($LD_{50} > 1500$ мг/кг). Заміна карбоксильної групи в положенні **5a** (**4**) на карбоксиетильний фрагмент (сполуки **7**) практично не впливає на показники гострої токсичності ($LD_{50} = 624 - > 1500$ мг/кг). Так, сполука **7.2**, яка у положенні **2** має метильну групу має токсичність $LD_{50} = > 1500$ мг/кг. В той самий час показано, що сполука **7.7** яка містить у положенні **3** 4-флуорофенільний фрагмент проявляє значно вищу гостру токсичність ($LD_{50} = 714$ мг/кг). Додаткове введення до сполуки **7.7** атомів фтору у положенні **11** та **12** (**7.10**) також приводить до незначного підвищення токсичності ($LD_{50} = 624$ мг/кг).

Цікавим аспектом дослідження є те, що середня летальна доза досліджених сполук **4.5**, **4.8**, **4.20**, **7.2**, **7.7** та **7.10** при внутрішньочеревинному введенні експериментальним тваринам у 10-20 разів менша ніж у широко застосованого лікарського засобу «Диклофенаку» ($LD_{50} = 65$ мг/кг). Одержані дані дозволяють віднести похідні піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів до практично не токсичних або малотоксичних сполук (IV-V клас) [230]. Слід також зазначити, що суттєвої різниці між розрахунковими та експериментальними показниками гострої токсичності практично не спостерігається, тобто вони корелюють між собою (додаток Г, табл. Г10 та табл. 4.7). Це вказує на перспективність використання комп'ютерного прогнозу гострої токсичності при подальших дослідженнях та дизайні нових біологічно активних сполук.

Таким чином, проведений комплекс *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень дозволив виявити перспективний активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ), а саме 3-(3-метил-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-5*a*(6*H*)-іл)пропанову кислоту (**7.2**), яка є практично нетоксичною сполукою ($LD_{50} > 1500$ мг/кг) у порівнянні з натрію диклофенаком, та перевищує його за активністю.

4.6 Дослідження ED_{50} сполуки **7.2** на експериментальній карагеніновій моделі запалення у щурів

Сполука-лідер – структурний прототип активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), а саме сполука для якої характерна висока фармакологічна активність і на базі якої можливе створення лікарського препарату. У процесі подальших поглиблених фармакологічних досліджень на протизапальну активність одним з важливих кількісних характеристик є середньо ефективні дози (ED_{50}). Їх визначення для поглиблених досліджень є обов'язковим. Зазначені дані дають більш повне розуміння щодо ефективності нової сполуки у порівнянні з еталонним препаратом, для якого зазначена доза відома.

Дослідження ED_{50} сполуки **7.2**, з врахуванням параметрів його гострої токсичності, проводили на карагеніновій моделі запалення. При цьому експериментальним тваринам (щурам) внутрішньошлунково вводили водну суспензію сполуки **7.2** у дозах 2.5; 5.0; 10.0; 15.0, 25.0 та 50.0 мг/кг маси (об'єм не більше 1 мл на 100 г маси тварини) (табл 4.8). Найбільш висока активність спостерігалася при введенні сполуки у дозі 50 мг/кг маси тварини.

Таблиця 4.8

Дозозалежність сполуки лідера (карагенінова модель)

Сполука	Доза, мг/кг	Середня різниця між товщиною набряклої та здорової лапки ($M \pm m$)	АА, %
7.2	2,5	1.848±0.078	32.17
7.2	5,0	2.152±0.06	39.2
7.2	10,0	1.804±0.007	59.3
7.2	15,0	1.732±0.046	64.06
7.2	25,0	1.524±0.16	81.46
7.2	50,0	1.228±0.088	89.61

Для розрахунку ED_{50} використаний метод логістичної регресії з попередньою нормалізацією даних протизапальної активності згідно програма «GraphPad Prism 8» [231]. Відтак, ED_{50} дорівнює 12.54 мг/кг маси тварини (рис. 4.11).

Зрозуміло, що у лікувальній практиці можуть бути використані лише ті дози лікарських речовин, які лежать у діапазоні мінімальної терапевтичної і мінімальної токсичної доз (широта терапевтичної дії лікарських речовин). Чим більша терапевтична широта дії, тим ліки більш безпечні. Для характеристики безпечності препарату застосовують терапевтичний індекс (ТІ), визначення якого проводять також за вищезазначеними дозами. Терапевтичний індекс для тварин – це відношення середньої летальної до середньої терапевтичної дози.

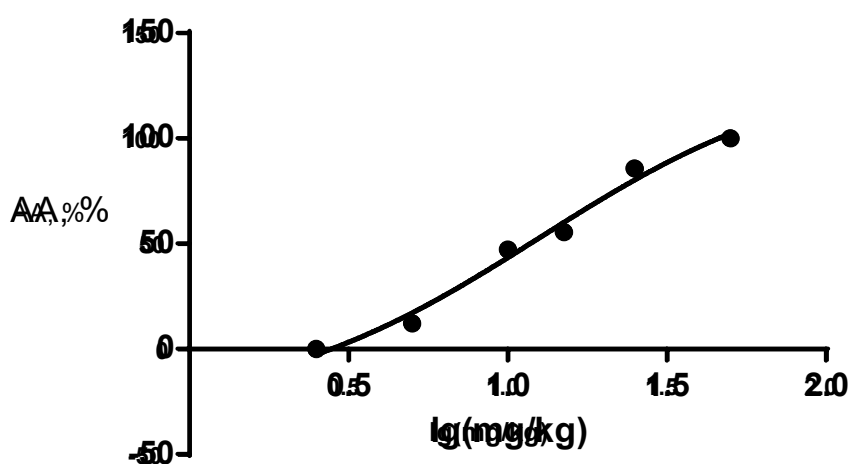


Рис. 4.11. Логістична крива розрахунку середньоелективної дози (ED_{50})

Отже, з врахування зазначених доз ТІ для сполуки 7.2 складає 120, а у натрій диклофенака – 8.125. Таким чином, сполука 7.2 є більш безпечна, у порівнянні з еталонним препаратом «Натрій диклофенак».

4.7 Експериментальна частина

Молекулярний докінг. Для пошуку молекул, що мають спорідненість до певної біологічної мішені використовувався метод молекулярного докінгу. З Банку даних про білки (PDB), як біологічні мішені використовувались наступні

макромолекули: фосфоліпаза А2 (код PDB: 1ZYX) [149], ЦОГ (ЦОГ-1 та ЦОГ-2, коди PDB: 3N8Y [150] та 3LN1 [151]), ЛОГ (соєвої ЛОГ-1 (3PZW [153]) та людської 15-ЛОГ-2 (4NRE) [153]). Вибір біологічних мішеней був обумовлений літературою про механізм дії протизапальних препаратів [154].

Підготовка ліганду. Структурні формули сполук було візуалізовано за допомогою MarvinSketch 19.24 та збережено у форматі .mol [155]. Після цього структури були оптимізовані програмою Chem3D, використовуючи молекулярно-механічний алгоритм MM2 та збережені як pdb-файли. Для отримання більш реалістичних значень геометрії молекул використовувались методи молекулярної механіки, завдяки яким досягається висока параметризованість структур. За допомогою AutoDockTools-1.5.6 pdb-файли були перетворені в .pdbqt, кількість активних обертань було встановлено за замовчуванням [156].

Підготовка молекули білка. Файли PDB [152] були завантажені з Банку даних про білки. Discovery Studio v 19.1.0.18287 використовувався для видалення молекул води та лігандів. Структури білків зберігали як pdb-файли [157]. Полярні водню додавали в AutoDockTools-1.5.6 та зберігали як .pdbqt. Поле сітки встановлено наступним чином: центр $_x = 65.33$, центр $_y = -45.14$, центр $_z = 46.14$, розмір $_x = 30$, розмір $_y = 26$, розмір $_z = 26$ для ЦОГ-2 (3LN1); центр $_x = 32.98$, центр $_y = -44.49$, центр $_z = -3.76$, розмір $_x = 26$, розмір $_y = 26$, розмір $_z = 216$ для ЦОГ-1 (3N8Y); центр $_x = 3.86$, центр $_y = 20.06$, центр $_z = -9.06$, розмір $_x = 28$, розмір $_y = 28$, розмір $_z = 28$ для фосфоліпаза А2 (1ZYX); $x = 52.97$, центр $_y = 28.67$, центр $_z = 3.14$, розмір $_x = 28$, розмір $_y = 26$, розмір $_z = 26$ соєвої ЛОГ-1 (3PZW) та центр $_x = 1.72$, центр $_y = -48.47$, центр $_z = -23.58$, розмір $_x = 28$, розмір $_y = 26$, розмір $_z = 26$ для людської 15-ЛОГ-2 (4NRE) Для проведення докінгу використовували програму Vina [156] Візуалізацію проведено у Discovery Studio v 19.1.0.18287.

Правило Ліпінського. Характеристики лікоподібності оцінювали та оптимізували за допомогою електронного ресурсу [159].

Протизапальна активність. Дослідження протизапальної активності проводилось на 360 білих щурах-самцях лінії «Вістар» вагою 140-220 г. які

утримувалися в умовах віварію (з природним режимом освітлення; при температурі 22-24 °С; відносної вологості повітря 40-50%) на стандартному раціоні з вільним доступом до їжі та води. Всі дослідження відповідали умовам «Європейська конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) [232, 233]. Експериментальну модель, а саме «формаліновий» та «карагеніновий» набряк лапки щурів, викликали субплантарним введенням 0.1 мл 1% водного розчину флогогену (формальдегід або λ -карагенін) у тильну поверхню правої задньої кінцівки піддослідних та контрольних груп тварин [212, 234]. Досліджувані сполуки у вигляді суспензії вводили тваринам одноразово, внутрішньошлунково за допомогою голки з булавоподібним потовщенням у дозі 10 або 25 мг/кг ваги (водна суспензія стабілізована Твін-80), натщесерце за 1 год до введення флогогену. Препарат порівняння натрію диклофенак (ТМ "Диклак" SANDOZ, Словенія) вводили подібним чином у дозі 10 мг/кг ваги. Контрольна група щурів отримувала еквівалентну кількість фізіологічного розчину та Твін-80. Оцінку набряку проводили шляхом виміру об'єму стопи до введення флогогену і через дві, три і чотири години після його введення за допомогою плетизмометру згідно з описаними підходами. Активність досліджуваних речовин визначають за їх здатністю зменшувати розвиток набряку в порівнянні з контролем і виражають у відсотках, які показують, наскільки дана речовина пригнічує розвиток карагенінового набряку по відношенню до контролю, де величина набряку приймається за 100%. Активність сполук, які вивчаються, розраховується за формулою:

$$A = 100\% - \frac{(M_{н.д.} - M_{з.д.}) \cdot 100}{M_{н.к.} - M_{з.к.}}$$

де А – антиексудативна активність, %; $M_{н.д.}$ – маса набряклої стопи в досліді; $M_{з.д.}$ – маса здорової стопи в досліді; $M_{н.к.}$ – маса набряклої стопи в контролі; $M_{з.к.}$ – маса здорової стопи в контролі.

Результати дослідження оброблені за допомогою статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., №AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Office Excell

2003». Отримані результати представлені як середнє значення \pm стандартна похибка середнього значення». Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали відмінності при рівні значущості не менше 0.05 [235].

Антирадикальна активність. Методика дослідження. 2 мл 1 мМ розчину сполуки в ДМСО змішували з 2 мл 0.1 мМ метанольного розчину DPPH (стабільний вільний радикал. спиртові розчини якого забарвлені в інтенсивно-пурпурний колір ($\lambda_{\max} = 517$ нм)). інкубували протягом 30 хвилин при 25°C та визначали оптичну густина. Паралельно визначалась оптична густина 2 мл 0.1 мМ метанольного розчину DPPH в 2 мл ДМСО (A_{DPPH}). Антирадикальну активність (АРА) розраховували за формулою [217, 218]: $ARA\% = (A_{DPPH} - A_d) / A_{DPPH} \times 100\%$. Зважування реагентів та синтезованих сполук проводилось на електронних вагах «ANG200С». оптична густина вимірювалось на спектрофотометрі «ULAB 108UV».

Дослідження інгібування соєвої LOX in vitro. Дослідження *in vitro* оцінювали за описаним методом [236, 237]. Синтезовані сполуки, розчинені в ДМСО, інкубували за кімнатної температури з натрію лінолеатом (40 мкМ) та 0,2 мл розчину ферменту ($1,9 \times 10^{-4}$ мас/об в буфері). Перетворення натрію лінолеату в 13-гідропероксилінолеву кислоту при 234 нм реєстрували та порівнювали з відповідним стандартним інгібітором (NDGA).

Методика: До 4 мл буферного розчину додаємо 40 мкл робочого розчину ЛОГ та 40 мкл робочого розчину NDGA (або досліджуваної речовини), витримуємо 5 хвилин, додаємо 40 мкл р-н натрію лінолеату. Витримуємо 20 хвилин в темному місці при кімнатній температурі. Паралельно проводимо контрольний дослід (замість робочого розчину NDGA додаємо 40 мкл ДМСО). Вимірювання проводили на спектрофотометрі «ULAB S131UV» при довжині хвилі 234 нм. ЛОГ-інгібуючу активність розраховували за формулою: $ЛОГ, \% = (A_{\text{контр}} - A_{\text{досл}}) / A_{\text{контр}} \times 100\%$.

Приготування робочих розчинів.

Розчин натрію лінолеату: 0,0302 г натрію лінолеату розчиняємо в 10 мл буферу. Використовуємо 10 мкл розчину на 1 мл проби.

Розчин ЛОГ: 0,001 г ЛОГ розчиняли в 5 мл буферу, до 0,5 мл вихідного розчину додаємо 4,5 мл буферу (робочий розчин).

Розчин NDGA: 0,0302 г NDGA розчиняємо в 10 мл ДМСО (розчин 1, 0,01 моль/л); до 0,5 мл розчину 1 додаємо 4,5 мл ДМСО (розчин 2, 0,001 моль/л); до 0,5 мл розчину 2 додаємо 4,5 мл ДМСО (робочий розчин, 0,0001 моль/л).

Дослідження інгібування 15-ЛОГ in vitro. ЛОГ-інгібуючу активність (%) досліджуваних сполук визначали з використанням набору для скринінгу 15-ЛОГ-інгібіторів (Cayman Chemical, AnnArbor, Michigan, USA, Item No. 760700) відповідно до інструкції виробника на 96-лунковому тестовому планшеті з використанням лінолевої кислоти в якості субстрату. Попередній скринінг показав, що у якості розчинника доцільніше використовувати ДМСО. ДМСО та NDGA використовувались як фоновий розчин та контроль, відповідно. За допомогою тестового планшету рідерного імуноферментного аналізатора Sirio-S (Seac, Італія) визначали оптичну густину протягом 10 хв (інтервал 30 сек) при довжині хвилі 495 нм. ЛОГ-інгібуючу активність розраховували за формулою:
$$\text{ЛОГ}_{\text{активність, (\%)}} = (A_{\text{конт}} - A_{\text{досл}}) / A_{\text{конт}} \times 100\%.$$

Дослідження токсикометричних параметрів з використанням методології in silico та in vivo. Дослідження гострої токсичності досліджуваних сполук проводили за *in silico* методологією: програмні пакети GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships, Німеччина) [12] і TEST [226-228] та *in vivo* на 72 білих безпородних мишах обох статей вагою 16-24 г. Тварини утримувались на стандартному раціоні харчування віварію [232, 233]. Досліджувані сполуки вводили тваринам у вигляді суспензії (стабілізатор Твін-80) внутрішньоочеревинно у вигляді тонкої водної суспензії на фізіологічному розчині. об'ємі не більше 1 мл. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин і «Твін 80» в тому ж об'ємі, що і досліджуваним групам. Кожна група складалась з 8 тварин. Спостереження за тваринами проводили протягом 2 діб після одноразового введення речовин. Протягом цього часу спостерігали за поведінкою тварин, станом їх шкіри та слизових оболонок, нервовою збудливіс-

тю. кількістю живих і загиблих тварин. Середньолетальні дози (ЛД₅₀) визначали за методом В. Прозоровського [238].

Результати дослідження опрацювали згідно з загальноприйнятими підходами за допомогою статистичного пакета програм «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc. № AXXR712D833214FAN5). Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Kolmogorov-Smirnov (D) та Lilliefors. Shapiro-Wilk (W). У випадку розподілення відмінного від нормального чи аналізу порядкових змінних використовували Mann-Whitney U. Для двох непов'язаних вибірок і для більшого числа вибірок – критерій Kruskal-Wallis H із наступним порівнянням за Games-Howell. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості не менше ніж 0.05 [235].

По матеріалу розділу опубліковані наукові праці [201-205. 208. 217. 241-244].

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження на протизапальну активність дозволили виявити ряд перспективних сполук **4.6, 4.8, 4.20, 7.2, 7.7 та 7.10**, які на моделі карагенінового та формалінового набряку перевищують референс-препарат «Диклофенак», а прогностичні значення афінності та візуалізації розміщення зазначених сполук в активних центрах біомішеней стали теоретичною платформою для вивчення ймовірного їх механізму дії, а саме інгібуванняДФПГ та ЛОГ методами *in vitro*.

2. Встановлено, що найбільш висока АРА характерна для заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2.3-*c*]хіназолінів, а їх здатність до зв'язування радикалів визначається рядом «критичних» фармакофорних фрагментів у молекулі, а саме карбоксильною та карбоксиетильною групами. Додатковим фактором прояву високої АРА є наявність атому Флуору як у положеннях 11, 12, так і у фенільному заміснику положення 3 гетероциклу.

3. Встановлено, що заміщені піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-карбонові (пропанові) кислоти проявляють інгібуючу активність щодо соєвої ЛОГ та 15-ЛОГ. Зазначене вказує на те, що інгібування ЛОГ імовірно є важливим у пригніченні запальної реакції і може розглядатись як один із механізмів протизапальної активності

4. Інгібування процесу утворення вільних радикалів та ліпооксигенази також може розглядатись як один із механізмів протизапальної активності.

5. Вперше для заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-карбонових (пропанових) кислот та їх функціональних похідних за допомогою регресійного аналізу виявлені залежності протизапальної активності від молекулярних дескрипторів різного типу, які описують особливості структурної та просторової будови, дипольний момент та масу молекули.

6. Проведений аналіз взаємозв'язку «структура-протизапальна активність» (SAR-, QSAR-аналіз, фармакоформне моделювання) показав, що обов'язковим критерієм для прояву протизапальної активності серед піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолінів є наявність карбоксильної або карбоксигетильної групи у положенні 5*a* (потенційний учасник утворення водневого зв'язку), а додатковими факторами впливу на активність є акцепторні замісники положення 2 (оксиген) та ароматичні цикли на узгодженій відстані один від одного. Дана модель може бути у подальшому використана для *in silico* скринінгу молекулярних баз даних з метою ідентифікації віртуальних хітів та цілеспрямованого пошуку нових протизапальних агентів у даному ряді.

7. В результаті проведених фармакологічних досліджень ідентифікована найактивніша сполука з високою протизапальною активністю, а саме 3-(3-метил-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-5*a*(6*H*)-іл)пропанова кислота, яка є практично нетоксичною у порівнянні з натрію диклофенаком, перевищує його за ефективністю та терапевтичним індексом.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена розробці стратегії спрямованого пошуку протизапальних агентів з використанням методології *in silico*, *in vitro* та *in vivo*, в межах якої синтезовано ряд невідомих заміщених піроло(піридо)[1,2-*a*]-триазоло(триазино)[*c*]хіназолінів, при цьому встановлено вплив ряду чинників на перебіг тандемної гетероциклізації, вивчені фізико-хімічні властивості, протизапальна, антирадикальна та ЛОГ-інгібуюча активність синтезованих сполук, встановлені якісні (SAR-аналіз) та кількісні (QSAR-аналіз) закономірності «структура – активність», розроблені фармакофорні моделі для подальшої розробки ефективного напрямку оптимізації даної гетероциклічної системи, для найактивнішої сполуки досліджена гостра токсичність та середньоефективна доза.

1. Вперше створена віртуальна бібліотека серед піроло-(піридо-)[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)-[*c*]хіназолінів шляхом поєднання в одній молекулі структурних фрагментів відомих та БАР з доведеною протизапальною дією, проведена оцінка афінності за допомогою молекулярного докінгу до ймовірних біологічних мішеней запалення, критеріїв лікоподібності та токсичності, що послужили обґрунтуванням для розробки методів синтезу та подальших *in vivo* досліджень.

2. Досліджено особливості взаємодії 2-[азоліл-(азиніл-)]анілінів із α -(γ , δ)-оксомоно- та дикарбоновими кислотами та показано, що у залежності від умов проведення гетероциклізації (розчинник, температура, тривалість) продуктами можуть бути частково гідровані [1,2,4]триазоло-(триазино)-[*c*]-хіназолін-пропанові (бутанові) кислоти та піроло-(піридо-)[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино)-[*c*]хіназоліни. Знайдені оптимальні умови синтезу були використані для препаративних методів синтезу останніх.

3. Запропоновано препаративні методи синтезу невідомих 2- R_1 -4*a*-метил-(феніл-)-5,6-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4*aH*)-онів, 3- R_1 -5*a*-метил-(феніл-)-6,7-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-

c]хіназолін-2,8(5*H*)-діонів, 2- R_1 -4*a*-метил-4*a*,5,6,7-тетрагідро-8*H*-піридо[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-8-онів, 3- R_1 -5*a*-метил-5*a*,6,7,8-тетрагідро-2*H*,9*H*-піридо[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2,9-діонів, 2- R_1 -7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*(5*H*)- та 3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонових (пропанових) кислот.

4. Проведена структурна модифікацію карбоксильної групи у піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолін-карбонових (пропанових) кислот з метою покращення фармакокінетичних, фармако-технологічних характеристик та зменшення токсичності. При цьому синтезовані естери, аміди та солі відповідних карбонових кислот.

5. В процесі виконання роботи синтезовано 106 сполук (90 вперше) для яких проведене всебічне дослідження фізико-хімічних властивостей з використанням комплексу методів (ІЧ-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопія, хромато-мас- та мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз), що дозволило встановити напрямки протікання реакції гетероциклізації та особливості їх будови.

6. Вперше встановлено, що для заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолінів характерна висока протизапальна активність, виявлено ряд перспективних сполук, які на моделі карагенінового та формалінового набряку перевищують референс-препарат «Диклофенак», а прогностичні значення афінності та візуалізації розміщення зазначених сполук в активних центрах біомішеней стали теоретичною платформою для вивчення ймовірного їх механізму дії, а саме інгібуванняДФПГ та ЛОГ методами *in vitro*.

7. Встановлено, що найбільш висока ЛОГ-інгібуюча і антирадикальна активність характерна для 3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонових (пропанових) кислот, які мають електроноакцепторні замісники у положенні 3, а також атоми Флуору у положеннях 11 та 12. Модифікація карбоксильної групи відповідних кислот у більшості випадків призводить до зниження або втрати активності.

8. Вперше за результатами скринінгу синтезованих сполук *in vivo* встановлено якісну (SAR), кількісну (QSAR) закономірність «структура-активність», розроблені фармакофорні моделі для розробки ефективного напрямку оптимізації та подальшого прогнозування протизапальної активності серед піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінів.

9. Виявлена найактивніша сполука з високою протизапальною активністю, а саме 3-(3-метил-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-а][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-5*a*(6*H*)-іл)пропанова кислота, яка є практично нетоксичною у порівнянні з натрію диклофенаком, перевищує його за ефективністю та терапевтичним індексом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. https://www.drugbank.ca/unearth/q?c=_score&d=down&query=quinazolines&searcher=drugs (дата звернення: 20.09.2018)
2. Quinazoline derivatives with potent anti-inflammatory and anti-allergic activities. P. Mani Chandrika, A. Raghu Ram Rao, B. Narsaiah, M. Bhagawan Raju., *Int. J. Chem. Sci.* 2008. Vol. 6, № 3. P. 1119-1146.
3. Abida, Nayyar Parvez, Arpana Rana, Mohd Imran. An Updated Review: Newer Quinazoline Derivatives Under Clinical Trial. *International J. Pharmaceutical & Biological Archives.* 2011. Vol. 2, 6. P. 1651-1657.
4. Theivendren Panneer Selvam, Palanirajan Vijayaraj Kumar. Quinazoline Marketed drugs – A Review. *Research in Pharmacy.* 2011. Vol. 1, № 1. P. 1-21.
5. G. Marzaro, A. Guiotto, A. Chilin. Quinazoline derivatives as potential anticancer agents: a patent review (2007 - 2010). *Expert Opin. Ther. Patents.* 2012. Vol. 22, № 3. P. 223-252.
6. Dan Wang, Feng Gao. Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities. *Chemistry Central Journal.* 2013. Vol. 7, № 95. P. 1-15.
7. Vinod G. Ugale, Sanjay B. Bari. Quinazolines: New horizons in anticonvulsant therapy. *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 80, P. 447-501.
8. Mohammad Asif. Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *International J. Med. Chem.* 2014. Vol. 27, P. 1-27. DOI: 10.1155/2014/395637.
9. S. Ravez, O. Castillo-Aguilera, P. Depreux, L. Goossens. Quinazoline derivatives as anticancer drugs: a patent review (2011 - present). *Expert Opin. Ther. Patents.* 2015. Vol. 25, № 7. P. 1-16.
10. A review: Recent investigations on Quinazoline Scaffold. Jahangir Alam, Ozair Alam, Mohd Javed Naim, Perwaiz Alam., *International J. Advanced Research.* 2015. Vol. 3, № 12. P. 1656-1664.

11. Hamdan S. Al-Ebaisat A. Review on Synthesis and Spectral Properties of Quinazolines and Pyrimidines. *American Chemical Science Journal*. 2015. Vol. 6, № 4. P. 213-223. DOI: 10.9734/ACSj/2015/16128
12. Sukriti Srivastava, Sujiti Srivastava. Biological activity of Quinazoline: A Review. *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)*. 2015. Vol. 6, № 9. P. 1206-1213.
13. Quinazolinone and quinazoline derivatives: recent structures with potent antimicrobial and cytotoxic activities. Elham Jafari, Marzieh Rahmani Khajouei, Farshid Hassanzadeh, Gholam Hossein Hakimelahi, Ghadam Ali Khodarahmi., *Res Pharm Sci*. 2016. Vol. 11, № 1. P. 1-14.
14. Recent advances in 4-aminoquinazoline based scaffold derivatives targeting EGFR kinases as anticancer agents. Ismail R.S.M., Ismail N.S.M., Abuserii S., Abou El Ella D.A., *Future Journal of Pharmaceutical sciences*. 2016; doi: 10.1016/j.fjps.2016.02.001.
15. Undeniable Pharmacological Potentials of Quinazoline Motifs in Therapeutic Medicine. Olayinka Oyewale Ajani, Oluwatosin Yemisi Audu, Damilola Victoria Aderohunmu, Fisayo Elizabeth Owolabi, Ayodele Ojo Olomieja,, *American Journal of Drug Discovery and Development*. 2017. Vol. 7, P. 1-24; DOI:10.3923/ajdd.2017.1.24.
16. A. Gopi Reddy, V. Harinadha Babu, Y. Jaya Prakash Rao, A Review on Quinazolines as Anticancer Agents. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 10, № 3. P. 1492-1504.
17. K.M. Darwish, O.O. Dakhil, A Review on synthesis and biological profiles of some Quinazolines and (4*H*)-3,1-Quinazolin-4-ones of active substituents and their uses as starting materials in reaction schemes. *Libyan Journal of Science & Technology*. 2017. Vol. 6, № 1. P. 8-13.
18. Shagufta, Irshad Ahmad, An insight into the therapeutic potential of quinazoline derivatives as anticancer agents. *Med. Chem. Commun*. 2017; DOI: 10.1039/c7md00097a.

19. Quinazoline and Quinazolinone as Important Medicinal Scaffoldes: A Comparative Patent Review. Abdul Hameed, Mariya al-Rashida, Maliha Uroos, Syed Abid Ali, Arshia, Marium Ishtiaq, Khalid Mohammed Khan, *Expert Opin. Ther. Patents.* – 2018; DOI: 10.1080/13543776.2018.1432596.

20. Shaban, M. A. E., Taha, M. A. M., & Sharshira, E. M., Synthesis and Biological Activities of Condensed Heterocyclo[*n,m-a,b*, or *c*]Quinazolines. *Advances in Heterocyclic Chemistry.* 1991. P. 1-153. doi:10.1016/s0065-2725(08)60963-0.

21. Recent advances in synthesis and biological activity evaluation of condensed thiazoloquinazolines: a review. Z. Chaban, S. Harkov, T. Chaban, O. Klenina, V. Ogurtsov, I. Chaban. *Pharmacia*, 2017. Vol. 64, № 3. P.52-66.

22. Preparation and biological properties of 2-thio-containing pyrimidines and their condensed analogues. O.Yu. Voskoboynik, O. S. Kolomoetsch, G. G. Berest, I. S. Nosulenko, Yu. V. Martunenko, S. I. Kovalenko, *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2017. Vol. 53, № 3. P. 256–272.

23. [2-(Azoly)phenyl]amines: methods of synthesis, cyclocondensations and biological properties (review). O. M. Antypenko, S. V. Kholodnyak, K. P. Schabelnyk, L. M. Antypenko, S. I. Kovalenko, *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2017. Vol. 53, № 3. P. 292–309.

24. Антипенко Л. М. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 2-тіо-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліну: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02. Запоріжжя, 2010. 27 с.

25. Волошина В. О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості заміщених 1,2,4-триазолу та його конденсованих похідних: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02. Запоріжжя, 2011. 25 с.

26. Берест Г. Г. 6-Тіо-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они: синтез, функціоналізація, фізико-хімічні та біологічні властивості: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02. Львів, 2012. 25 с.

27. Білий А. К. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-заміщених 2-гетерил[1,2,4]триазоло[с]хіназолінів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02. Запоріжжя, 2014. 25 с.
28. Скорина Д. Ю. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот та їх похідних: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02. Запоріжжя, 2015. 27 с.
29. Носуленко І. С. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-[(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)тіо]оцтових кислот та їх похідних: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02. Запоріжжя, 2015. 28 с.
30. Холодняк С.В. [2-(3-Арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]аміни: синтез, хімічна модифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості синтезованих сполук: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02. Запоріжжя, 2016. 29 с.
31. Антипенко О.М. Тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-они(тіони): синтез, функціоналізація, фізико-хімічні та біологічні властивості: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02. Запоріжжя, 2016. 27 с.
32. Мартиненко Ю.В. {[1,2,4]Триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)алкіл-(алкаріл-, алкгетарил-, арил-)}аміни та їх іміди: синтез, хімічна модифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості синтезованих сполук: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02. Запоріжжя, 2019. 24 с.
33. Воскобойнік О.Ю. [1,2,4]Триазино[с]хіназоліни: синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. фарм. наук: спец. 15.00.02. Запоріжжя, 2019. 50 с.
34. Петрова О. М. Реакції α -аміноазолів з перхлоратами 4-оксобенз[1,3-*e*]-оксазінію та трикомпонентні конденсації з циклічними СН-кислотами і гліюксалями у синтезі азолазінів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. фарм. наук: спец. 02.00.03. Дніпропетровськ, 2015. 21с.

35. Данильченко С.В. Синтез, хімічні перетворення та біологічна активність похідних [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.02. Запоріжжя, 2017. 27 с.

36. Florea Dumitrascu, Marcel M. Popa, Pyrrolo[1,2-*a*]quinazolines. Synthesis and biological properties. *ARKIVOC*. 2014. P. 428-452; DOI: 10.3998/ark.5550190.p008.699.

37. Synthesis of Novel 4-Aminotetrahydropyrrolo[1,2-*a*]quinazoline Derivatives. Zicāne D., Teterē Z., Rāviņa I., Turks M., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2013, Vol. 49, № 2. P. 310–316. DOI:10.1007/s10593-013-1248-7.

38. A Green Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-one Derivatives in Ionic Liquids Catalyzed by Iodine. Zhou J.-X., Lu L., Li T.-J., Yao C.-S., Wang, X.-S. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2014, Vol. 51, № 5. P. 1472–1475. DOI:10.1002/jhet.1768.

39. Lu L., Yang K., Zhang M.-M., Wang X.-S., An Efficient Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]quinazoline Derivatives in Ionic Liquid Catalyzed by Iodine. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2013, Vol. 51, № 3. P. 841–845. DOI:10.1002/jhet.1116.

40. Tverdokhlebov A. V., Iminov R. T., Tolmachev A. A. Simple and Convenient Synthesis of 2,3,4,5-Tetrahydro-1,5-dioxopyrrolo[1,2-*a*]quinazoline-3a(1*H*)-carboxylic Acids in Multi-Gram Scale. *Heterocycles*. 2008, Vol. 75, № 7. DOI: 10.3987/COM-08-11343.

41. Gold(I)-Catalyzed Tandem Transformation: A Simple Approach for the Synthesis of Pyrrolo/Pyrido[2,1-*a*][1,3]benzoxazinones and Pyrrolo/Pyrido[2,1-*a*]. Feng E., Zhou Y., Zhang D., Zhang L., Sun H., Jiang H., Liu H, quinazolinones. *Journal of Organic Chemistry*, 2010. Vol. 75, № 10. P. 3274–3282. DOI:10.1021/jo100228u.

42. New Linearly and Angularly Fused Quinazolinones: Synthesis through Gold(I)-Catalyzed Cascade Reactions and Anticancer Activities. Patil N. T., Lakshmi P. G. V. V., Sridhar B., Patra S., Pal Bhadra M., Patra C. R., *European Journal of Organic Chemistry*, 2012. Vol 9. P. 1790–1799. DOI:10.1002/ejoc.201101822.

43. Gold- and Platinum-Catalyzed Formal Markownikoff's Double Hydroamination of Alkynes: A Rapid Access to Tetrahydroquinazolinones and Angularly-Fused Analogues Thereof. Patil N. T., Kavthe R. D., Raut V. S., Shinde V. S., Sridhar B., *Journal of Organic Chemistry*, 2010. Vol. 75, № 4. P. 1277–1280. DOI:10.1021/jo902293f.

44. Abdelrazek F. M., Metwally N. H., Novel Synthesis of *N*-Arylpyrrole, Pyrrolo[1,2-*a*]quinazoline, and Pyrrolo[3,4-*d*]pyridazine Derivatives. *Synthetic Communications*, 2009. Vol. 39, № 22, P. 4088–4099. DOI:10.1080/00397910902883710.

45. The Stereochemistry of Organometallic Compounds. LXI. The Preparation of Quinazolines and Quinazolinones Involving Rhodium-Catalyzed Hydroformylation of Alkenyl Anilines. Campi E., Jackson W., Mccubbin Q., Trnacek A., *Aust. J. Chem*, 1994, Vol. 47, № 6. P. 1061. DOI:10.1071/ch9941061.

46. Interaction of 2-(2-azahetaryl)-3-oxo-4-chlorobutane nitriles with esters of aromatic amino acids. Resnyanskaya E. V., Shokol T. V., Volovenko Y. M., Tverdokhlebov, A. V., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1999. Vol. 35, № 10. P. 1230–1236. DOI:10.1007/bf02323384.

47. Volovenko Y. M., Resnyanskaya E. V., Tverdokhlebov A. V., Synthesis of 3-hetaryl-1,2,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-2,5-diones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2002. Vol. 38, № 3. P. 324–330. DOI: 10.1023/a:1015691421701.

48. An Interaction of 2-Thiazoleacetonitriles with *N*-(2-Chloroacetyl)anthranilic Acid Ester. Resnyanskaya E. V., Tverdokhlebov A. V., Tolmachev A. A., Volovenko Yu. M., Shokol T. V. *Heterocycles*. 2004. Vol. 63. P. 797. DOI: 10.3987/COM-03-9973.

49. Wang M., Dou G., Shi D., Efficient and Convenient Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]quinazoline Derivatives with the Aid of Tin(II) Chloride. *Journal of Combinatorial Chemistry*. 2010. Vol. 12, № 4. P. 582–586. DOI:10.1021/cc100062e.

50. Zhao X., Shi D.-Q., An Efficient Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]quinazolin-5(1*H*)-one Derivatives with the Aid of Low-Valent Titanium Reagent. *J. Heterocycl. Chem.* 2011. Vol. 48, № 3. P. 634-638. DOI: 10.1002/jhet.
51. Bunce R. A., Nammalwar B., New conditions for synthesis of (\pm)-2-monosubstituted and (\pm)-2,2-disubstituted 2,3-dihydro-4(1*H*)-quinazolinones from 2-nitro- and 2-aminobenzamide. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2011. Vol. 48, № 5. P. 991–997. DOI:10.1002/jhet.672.
52. Synthesis of novel 1,5-disubstituted pyrrolo[1,2-*a*]quinazolines and their evaluation for anti-bacterial and anti-oxidant activities. Kazemi S. S., Keivanloo A., Nasr-Isfahani H., Bamoniri A., *RSC Advances*, 2016. Vol. 6, № 95. P. 92663–92669. DOI:10.1039/c6ra21219k.
53. Unprecedented intramolecular [3+2]-cycloadditions of azido-ketenimines and azido-carbodiimides. Synthesis of indolo[1,2-*a*]quinazolines and tetrazolo[5,1-*b*]quinazolines. Alajarin M., Bonillo B., Ortin M.-M., Orenes R.-A., Vidal A., *Org. Biomol. Chem*, 2011, Vol. 9, № 19. P. 6741. DOI:10.1039/c1ob05745f.
54. Synthesis, anticancer and FGFR1 inhibitory activity of isoindolo[2,1-*a*]-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline derivatives. Voskoboynik O. Y., Starosyla S. A., Protopopo M. V., Volynets H. P., Shyshkina S. V., Yarmoliuk S. M., Kovalenko, S. I., *Medical and Clinical Chemistry*. 2016. Vol. 1, P. 5-18. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i1.6123.
55. Preparation and structure of pyrrolo- and isoindoloquinazolinones Sohár P., Csámpai A., Szabó A. E., Stájer, G., *Journal of Molecular Structure*. 2004. Vol. 694, № 1-3. P. 139–147. DOI: 10.1016/j.molstruc.2004.02.039.
56. G. Dave C., D. Shah R., 2-Haloalkylidenepropanedinitriles in the Synthesis of Fused Pyrimidines. *Heterocycles*. 1998. Vol. 48, № 3. P. 529. DOI:10.3987/com-97-8011.
57. Peet, N. P., An unexpected aminolysis in the synthesis of 5-substituted 3-(1*H*-tetrazol-5-yl)pyrazolo[1,5-*a*]quinazolines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1989. Vol. 26, № 3. P. 713–716. DOI: 10.1002/jhet.5570260335.

58. Synthesis and SAR of substituted pyrazolo[1,5-*a*]quinazolines as dual mGlu2/mGlu3 NAMs. Wenthur C. J., Morrison R. D., Daniels J. S., Conn P. J., Lindsley C. W., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2014, Vol. 24, № 12. P. 2693–2698. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.04.051.

59. Identification of substituted pyrazolo[1,5-*a*]quinazolin-5(4*H*)-one as potent poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1) inhibitors. Orvieto F., Branca D., Giomini C., Jones P., Koch U., Ontoria J. M., Muraglia E., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009, Vol. 19, № 15. P. 4196–4200. DOI:10.1016/j.bmcl.2009.05.113.

60. Synthesis of New Pyrazolo[1,5-*a*]quinazoline Derivatives. Kovács D., Molnár-Tóth J., Blaskó G., Fejes I., Nyerges M., *Synthetic Communications*. 2015. Vol. 45, № 14. P. 1675–1680. DOI:10.1080/00397911.2015.1040511.

61. Fluorine-Containing Heterocycles. Part 12. Fluorine-Containing Quinazolin-4-ones and Azolo[*a*]quinazolinone Derivatives. Lipunova G. N., Nosova E. V., Laeva A. A., Kodess M. I., Charushin V. N. Russ., *J. Org. Chem.* 2005, Vol. 41, № 7. P. 1071-1080; DOI:10.1002/chin.200611180.

62. Microwave-assisted palladium mediated efficient synthesis of pyrazolo[3,4-*b*]pyridines, pyrazolo[3,4-*b*]quinolines, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and pyrazolo[1,5-*a*]quinazolines. Shekarrao K., Kaishap P. P., Saddanapu V., Addlagatta A., Gogoi S., Boruah R. C., *RSC Adv*, 2014, Vol. 4, № 46. P. 24001-24006. DOI:10.1039/c4ra02865a.

63. Identification of a New Pyrazolo[1,5-*a*]quinazoline Ligand Highly Affine to γ -Aminobutyric Type A (GABAA) Receptor Subtype with Anxiolytic-Like and Antihyperalgesic Activity. Guerrini G., Ciciani G., Crocetti L., Daniele S., Ghelardini C., Giovannoni M. P., Vergelli C., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, Vol. 60, № 23. P. 9691–9702. DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b01151.

64. Water-Mediated Selective Synthesis of Pyrazolo[1,5-*a*]quinazolin-5(4*H*)-ones and [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]quinazolin-5(4*H*)-one via Copper-Catalyzed Cascade Reactions. Zhang X., Gao L., Wang Z., Fan X., *Synthetic Communications*, 2015. Vol. 45, № 21. P. 2426–2435. DOI:10.1080/00397911.2015.1083032.

65. Copper-catalyzed tandem reactions of 2-bromobenzaldehydes/ketones with aminopyrazoles toward the synthesis of pyrazolo[1,5-*a*]quinazolines. Gao L., Song Y., Zhang X., Guo S., Fan X., *Tetrahedron Letters*, 2014. Vol. 55, № 36. P. 4997-5002. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.07.028.

66. Ragab E. A., Metwally N. H., Mohamed M. S., Synthesis of some novel pyrazolo[1,5-*a*]quinazolines and their fused derivatives. *Synthetic Communications*. 2016. Vol. 47, № 2. P. 148-158. DOI: 10.1080/00397911.2016.1257722.

67. Hassan A. S., Moustafa G. O., Awad H. M., Synthesis and in vitro anticancer activity of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and pyrazolo[3,4-*d*][1,2,3]triazines. *Synthetic Communications*. 2017. Vol. 47, № 21. P. 1963-1972. DOI: 10.1080/00397911.2017.1358368.

68. Synthesis of Novel Pyrido[2',3':3,4]Pyrazolo[1,5-*a*]Quinazoline Derivatives, Their Biological Evaluation and Molecular Modelling Studies. Kumar N. R., Swaroop D. K., Punna N., Sirisha K., Ganapathi T., Kumar C. G., Narsaiah B., *Chemistry Select*. 2018. Vol. 3, № 27. P. 7813-7821. doi:10.1002/slct.201801186.

69. Iron(III) chloride catalysed three-component Grieco condensation: Synthesis of tetrahydropyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines/quinazolines. Kanth S. R., Reddy G. V., Maitraie D., Narsaiah B., Rao P. S., Kumar K. R., Sridhar B., *Journal of Fluorine Chemistry*. 2006. Vol. 127, № 9. P. 1211-1221. DOI:10.1016/j.jfluchem.2006.06.017.

70. One-Pot Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]quinazoline Derivatives via Facile Transition-Metal-Free Tandem Process. ACS Combinatorial. Fang S., Niu X., Yang B., Li Y., Si X., Feng L., Ma, C., *Science*. 2014. Vol. 16, № 7. P. 328-332. DOI:10.1021/co500001u.

71. Synthesis of novel benzimidazo[1,2-*c*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazoline derivatives. Davoodnia A., Heravi M. M., Golshani E., Bakavoli M., Dehabadi, L., *Journal of Chemical Research*. 2007. Vol. 5. P. 257-258. DOI: 10.3184/030823407x209741.

72. Alagarsamy V., Giridhar R., Yadav M. R., Synthesis and pharmacological investigation of novel 1-substituted-4-phenyl-1,2,4-triazolo[4,3-

a]quinazolin-5(4H)-ones as a new class of H1-antihistaminic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, Vol. 15, № 7. P. 1877-1880. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.02.016.

73. Alagarsamy V., Giridhar R., Yadav M. R., Synthesis and H1-antihistaminic activity of some novel 1-substituted-4-(3-methylphenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5(4H)-ones. *Biol. Pharm. Bull.*, 2005, Vol. 28, № 8. P. 1531-1534. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.02.016.

74. Alagarsamy V., Giridhar R., Yadav M. R., Synthesis and pharmacological investigation of novel 1-substituted-4-(4-substituted phenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5(4H)-ones as a new class of H1-antihistaminic agents. *J. Pharmacy and Pharmacology*. 2006. Vol. 58, P. 1249-1255. DOI: 10.1211/jpp.58.9.0012.

75. Alagarsamy V., Shankar D., Murugesan S., Synthesis of 4-butyl-1-substituted-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones as a new class of H1-antihistaminic agents. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2007. Vol. 62, P. 173-178. DOI: 10.1016/j.biopha.2007.08.025.

76. Synthesis and pharmacological investigation of novel 4-(4-Ethylphenyl)-1-substituted-4H-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones as a new class of H1-antihistaminic agents. Alagarsamy V., Solomon V.R., Parthiban P., Dhanabai K., Murugesan S., Saravanan G., Anjana G.V., *J. Heterocyclic Chem.* 2008. Vol. 45, P. 709-715.

77. Alagarsamy V., Solomon V.R., Murugesan S., Synthesis and pharmacological investigation of novel 4-benzyl-1-substituted-4H-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones as a new class of H1-antihistaminic agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15, P. 4009-4015. DOI:10.1016/j.bmc.2007.04.001.

78. Данильченко С. Ю. Друшляк О. Г., Коваленко С. М., Синтез заміщених 2-гідразинохіназолін-4-онів як інтермедіаторів для синтезу гетероциклічних сполук. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2014. т. 12. № 3(47). С. 66-73.

79. Danylchenko S. Yu., ODrushlyak G., Kovalenko S. M. Synthesis, computer prediction of biological activity and acute toxicity of 1-Ar-4-R-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ones. *Journal of organic and pharmaceutical chemistry*. 2015. Vol. 13, №3(51). P. 38-45.

80. Formation of 1-methyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ones by reaction of 2-hydrazinoquinazolin-4(3H)-ones with acetylacetone. S. Yu. Danylchenko, O. G. Drushlyak, S. S. Kovalenko, S. M. Kovalenko., *Heterocyclic Communications*. 2015. Vol. 21, № 4. P. 195-197.

81. [1,2,4]Triazolo[4,3-a]quinazolin-5-one derivatives as antimalarial agents. S. Yu. Danylchenko, S. S. Kovalenko, O. G. Drushlyak, S. M. Kovalenko, L. Maes., *Ukrainian biopharmaceutical journal*. 2016. Vol. 1, № 42. P. 78-83.

82. The synthesis, computer prediction of the biological activity and the acute toxicity of 4-aryl-5-oxo-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazoline-8-carboxamides. S. Yu. Danylchenko, O. G. Drushlyak, S. M. Kovalenko, S. S. Kovalenko., *ScienceRise: Pharmaceutical science*. 2016. Vol. 3/4, № 20. P. 29-39.

83. Primary antimicrobial screening of novel [1,2,4]triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-one derivatives. S. Danylchenko, O. Drushlyak, S. Kovalenko, S. Kovalenko, A. Elliott, J. Zuegg., *ScienceRise: Pharmaceutical science*. 2016. Vol. 4/4, № 21. P. 59-64.

84. Похідні [1,2,4]триазоло[4,3-а]хіназолін-5(4H)-онів: пат. 106344 Україна: МПК C07D 239/72 (2006.01). № u201509803; заявл. 09.10.2015; опубл. 25.04.2016, Бюл. № 8.

85. Novel triazolo[4,3-a]quinazolinone and bis-triazolo[4,3-a:4,3'-c]quinazolines: synthesis and antitoxoplasmosis effect. El-Tombary A. A., Ismail K. A., Aboulwafa O. M., Omar A.-M. M. E., El-Azzouni M. Z., El-Mansoury S. T., *II Farmaco*. 1999. Vol. 54, №7. P. 486-495. DOI:10.1016/s0014-827x(99)00038-5.

86. Design and synthesis of 6-alkoxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazoline derivatives with anticonvulsant activity. Zhang C.-B., Yang C.-W., Deng X.-Q., Quan Z.-S., *Medicinal Chemistry Research*. 2011. Vol. 21, № 10. P. 3294-3300. DOI:10.1007/s00044-011-9875-y.

87. Tetrazolo[1,5-*a*]quinolines and 1,2,3-Triazolo[1,5-*a*]quinazolines by the Action of Cyanocarbanions on 2-Azidoarylcarbonyl Compounds. Porter T. C., Smalley R. K., Teguche M., Purwono B., *Synthesis*, 2010. Vol. 28, № 49. P. 773-777. DOI:10.1002/chin.199749167.

88. Zhang H.-J., Wang S.-B., Quan Z.-S., Synthesis and antidepressant activities of 4-(substituted-phenyl)tetrazolo[1,5-*a*]quinazolin-5(4H)-ones and their derivatives. *Molecular Diversity*. 2015. Vol. 19, № 4. P. 817-828. DOI: 10.1007/s11030-015-9623-1.

89. Маркосян А. И., Куроян Р. А., Карапетян К. В. Синтез триазолов и тетразолов, конденсированных со спиро(бензо[*h*]хиназолин 5,1'-циклоалканами. *XTC*. 1999. № 11. С. 1540-1543.

90. Synthesis and Evaluation on Anticonvulsant and Antidepressant Activities of 5-Alkoxy-tetrazolo[1,5-*a*]quinazolines. Wang H.-J., Wei C.-X., Deng X.-Q., Li F.-L., Quan Z.-S., *Archiv Der Pharmazie*. 2009. Vol.342, № 11. P. 671–675. DOI:10.1002/ardp.200900119.

91. Structural Proof of Tetrazolo[1,5-*a*]quinazoline Derivatives and their Application in the Synthesis of 4-Amino-2-(1,2,3-triazol-1-yl)quinazolines. Kalniņa A., Bizdēna Ē., Kiselovs G., Mishnev A., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2004, Vol. 49, № 11. P. 1667–1673. DOI:10.1007/s10593-014-1418-2.

92. Möhrle H., Lessel J., Kondensierte Chinazolin-N-oxide. *Archiv Der Pharmazie*, 1990, Vol. 323, № 7. P. 405–410. DOI:10.1002/ardp.19903230706.

93. Möhrle H., Jeandree M., Chanazolinderivative durch Cyclodehydrierung von N-(2-substituierten Aryl)-Piperidinen. *Z. Naturforsch*, 1999. Vol. 54b, P. 1577-1588.

94. The Stereochemistry of Organometallic Compounds. LXI. The Preparation of Quinazolines and Quinazolinones Involving Rhodium-Catalyzed Hydroformylation of Alkenyl Anilines. Campi E., Jackson W., Mccubbin Q., Trnacek A., *Australian Journal of Chemistry*, 1994. Vol. 47, № 6. P. 1061. DOI: 10.1071/ch9941061

95. Timari G., Hajos G., Messmer A., Synthesis, Alkylation and Ring Opening of Two Differently Fused Pyridoquinazolines. *J. Heterocyclic Chem.* 1990. Vol. 27, P. 2005-2009.
96. Dihydroquinazolinones as 5-HT modulators. Ahmad S., Khehyong Ngu; Louis Wille Bristol-Myers, US 2006/0178386 USA, A1 SQUIBB Company; 09.02.2006.
97. Ahmad S., Ngu K., Miller K. J., Tricyclic dihydroquinazolinones as novel 5-HT_{2C} selective and orally efficacious anti-obesity agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010. Vol. 20, № 3. P. 1128-1133. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.12.014
98. Qiao J., Jia X., Li P. Gold-catalyzed Rapid Construction of Nitrogen-containing Heterocyclic Compound Library with Scaffold Diversity and Molecular Complexity. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2019. Vol. 361, P. 1419-1440. DOI:10.1002/adsc.201801494.
99. Ahmadi S. J., Hosseinpour M., Sadjadi S. Nanocrystalline Copper(II) Oxide-Catalyzed One-Pot Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]quinoline and Quinolino[1,2-*a*]quinazoline Derivatives via a Three-Component Condensation. *Synthetic Communications*, 2011. Vol. 41, № 3. P. 426-435. DOI: 10.1080/00397910903576693.
100. Franke A., Ostersehl B.; Schlecker R.; Rendenbach B.; Von Philipsborn G., DE Patent 3 730 718. 1989. 105.
101. Ostersehl B.; Schlecker R.; Rendenbach B.; Von Philipsborn G., Franke A., US Patent 5 214 047. 1993.
102. Honda T.; Enomoto H.; Kawashima K.; Takaoka S.; Fujioka Y.; Matsuda M.; Ohashi K.; Fujita Y.; Hirai S.-I.; Kurashima H. WO Patent 2013008872/A1, 2013.
103. Synthesis and antimicrobial activity of some isoindole derivatives. El-Tamany E.-S. H., Sowellim S. Z., Hamed A. A., Radwan A. S., *Research on Chemical Intermediates*, 2013. Vol. 41, № 5. P. 2675–2685. DOI:10.1007/s11164-013-1378-7.

104. A new three-component reaction: green synthesis of novel isoindolo[2,1-*a*]quinazoline derivatives as potent inhibitors of TNF- α . Kumar K. S., Kumar P. M., Kumar K. A., Sreenivasulu M., *Chemical Communications*, 2011. Vol. 47, № 17. P. 5010. DOI:10.1039/c1cc10715a.

105. Triazoloquinazolines. Yamamoto M., Morooka S., Koshiya M. [et al.]. Sumitomo Chemical Company Limited (Japan). Patent US 4,002,755 C07D 487/04; 11.06.1977.

106. Madsen U., Krosgaard-Larsen P., Liljefors T. Textbook of Drug Design and Discovery. Washington, DC: Taylor & Francis. 2002, 592 p. ISBN 978-0-415-28288-8.

107. Ghasemi, F., Fassihi, A., Pérez-Sánchez, H., & Mehri Dehnavi, A., The Role of Different Sampling Methods in Improving Biological Activity Prediction Using Deep Belief Network. *Journal of Computational Chemistry*. 2016. Vol. 38, № 10. P. 1-8. DOI:10.1002/jcc.24671.

108. Reynolds C.H., Merz K.M., Ringe D. Drug Design: Structure- and Ligand-Based Approaches (1 ed.). Cambridge, UK: Cambridge University Press., 2010, 265p. ISBN 978-0521887236.

109. Keserü, G. M., & Makara, G. M., The influence of lead discovery strategies on the properties of drug candidates. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2009. Vol. 8 № 3. P. 203–212. DOI:10.1038/nrd2796.

110. Hajduk, P. J., & Greer, J., A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007, Vol. 6, № 3. P. 211–219. DOI:10.1038/nrd2220.

111. Erlanson D. A., Introduction to Fragment-Based Drug Discovery. *Fragment-Based Drug Discovery and X-Ray Crystallography*, 2011. P. 1–32. DOI: 10.1007/128_2011_180.

112. Крищипин А. П., Фрагмент-орієнтований дизайн лікарських засобів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2017. т. 15. № 1. С. 28-44.

113. *Edited by J. I. Levin and S. Laufer.*, RSC Drug Discovery Series No. 26. *Anti-Inflammatory Drug Discovery*. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2012. 528p.
114. Chen, S., Natural Products Triggering Biological Targets- A Review of the Anti-Inflammatory Phytochemicals Targeting the Arachidonic Acid Pathway in Allergy Asthma and Rheumatoid Arthritis. *Current Drug Targets*, 2011, Vol. 12, № 3. P. 288–301. DOI:10.2174/138945011794815347.
115. Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery Schenone. M., Dančik V., Wagner B. K., Clemons P. A., *Nature Chemical Biology*, 2013. Vol. 9, № 4. P. 232–240. DOI:10.1038/nchembio.1199;
116. Simon G. M., Niphakis M. J., Cravatt B. F., Determining target engagement in living systems. *Nature Chemical Biology*, 2013. Vol. 9, № 4. P. 200–205. doi:10.1038/nchembio.1211
117. Target deconvolution strategies in drug discovery. Terstappen G., Schlüpen C., Raggiaschi R., Gaviraghi G., *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007. Vol. 6, № 11. P. 891-903. DOI: 10.1038/nrd2410
118. Opportunities and challenges in phenotypic drug discovery: an industry perspective. Moffat J., Vincent F., Lee J., Eder J., Prunotto M., *Nature Reviews Drug Discovery*, 2017. Vol. 16, № 8. P. 531-543. DOI: 10.1038/nrd.2017.111
119. Croston G., The utility of target-based discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2017, Vol. 12, № 5. P. 427-429. DOI: 10.1080/17460441.2017.1308351
120. Lindsay, M.A., Target discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003. Vol. 2. P. 831-838. DOI: 10.1038/nrd1202
121. Wermuth C., Aldous D., Raboisson P., *The Practice of Medicinal Chemistry* (4th ed.), Academic Press. 2015. P. 45-70. ISBN: 9780124172135
122. Jain K., RNAi and siRNA in target validation. *Drug Discovery Today*, 2004. Vol. 9, № 7. P. 307-309. DOI: 10.1016/s1359-6446(04)03050-8

123. Macario A.; Lipman A.G. Ketorolac in the era of cyclo-oxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of efficacy, side effects, and regulatory issues. *Pain Medicine*, 2001. Vol. 2, № 4. P. 336-351.

124. Mallinson, T. E., A review of ketorolac as a prehospital analgesic. *Journal of Paramedic Practice*, 2017. Vol. 9, № 12. P. 522–526. DOI:10.12968/jpar.2017.9.12.522

125. Kulkarni S.K., Singh V.P., Licofelone – a novel analgesic and anti-inflammatory agent. *Curr Top Med Chem*. 2007. Vol. 7, № 3. P. 251-263.

126. Yakubovska V.V., Serebinska N.M., Voskoboynik O.Yu., Purposeful search and characteristic of anti-inflammatory activity of sodium (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)alkylcarboxylates and their halogen containing analogues. *Aktualni pitannya farmaceutichnoyi i medichnoyi nauki ta praktiki*, 2016. Vol. 1, № 20. P. 60-66.

127. Kolomoets O., Voskoboynik O., Antypenko O., Desing, synthesis and anti-inflammatory activity of derivatives 10-R-3-aryl-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones of spiro-fused cyclic frameworks. *Acta Chim. Slov*. 2017. Vol. 64, № 4. P. 902-910.

128. Hexahydrocyclopentyl[f]indazole sulfonamides and derivatives thereof as selective glucocorticoid receptor modulators. Pat. WO/2010/138421 A61K 31/535 (2006.01), USA: C07D 231/54, C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 403/12, C07D 405/12, C07D 405/14. Merck & Co., Inc., №.PCT/US2009/034968; Pub. Date 27.05.2009

129. Tricyclic compounds and their use ricyclic compounds and their use as glucocorticoid receptor modulators., Pat. WO 2008/093227 USA: Pfizer, Inc., №. PCT/IB2008/000229; Pub. Date 07.08.2008

130. Piper P., Vane J., The release of prostaglandins from lung and other tissues. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1971. Vol.180. P. 363-385.

131. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. B. Samuelsson, S. Dahlen, J. Lindgren, C. Rouzer, C. Serhan., *Science*. 1987. Vol. 237. P. 1171-1176.

132. Serhan C., Hamberg M., Samuelsson B., Trihydroxytetraenes: a novel series of compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984. Vol. 118. P. 943-949.
133. Capdevila J., Falck J., Dishman E., Karara A., P-450 arachidonate oxygenase.. *Methods Enzymol.* 1990. Vol. 187. P. 385- 394.
134. Immunochemical evidence for the involvement of prostaglandin H synthase in hydroperoxide-dependent oxidations by ram seminal vesicle microsomes. Pagels W., Sachs R., Mamett L., Dewitt D., Day J., Smith W., *J. Biol. Chem.* 1983. Vol. 258, P. 6517-6523.
135. Cyclooxygenase in biology and disease. Dubois R., Abramson S., Crofford L, Gupta R., Simon L., Van De Putte L., *FASEB J.* 1998. Vol. 12. P. 1063-1073.
136. Stables M., Gilroy D., Old and new generation lipid mediators in acute inflammation and resolution. *Progress in Lipid Research.* 2011. Vol. 50, P. 35-51.
137. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. Hirai H., Tanaka K., Yoshie O., Ogawa K., Kenmotsu K., Takamori Y., *J Exp. Med.* 2001. Vol. 193, P. 255-261.
138. Hata A., Breyer R., Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacol. Ther.* 2004. Vol.103, P. 147-166.
139. Garcia Rodriguez L., Tacconelli S, Patrignani P., Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52, P. 1628-1636.
140. Bertolini A., Ottani A., Sandrini M., Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal pharmacological research. *Pharmacological Research.* 2001. Vol. 44, № 6, P. 437-450.

141. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. Gilroy D., Lawrence T., Penetti M., Rossi A., *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004. Vol. 3. P. 401-416.
142. Slow reacting substances of anaphylaxis: identification of leukotrienes C-1 and D from human and rat sources. Lewis R., Austen K., Drazen J., Clark D., Marfat A., Corey E., *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980. Vol. 77, P. 3710-3714.
143. Borgeat P., Samuelsson B., Arachidonic acid metabolism in polymorphonuclear leukocytes: effects of ionophore A23187. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979. Vol. 76, P. 2148-2152.
144. Funk C., Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science.* 2001. Vol. 294, P. 1871-1875.
145. The mechanism of leukotriene B₄ export from human polymorphonuclear leukocytes. Lam B., Gagnon L., Austen K., Soberman R. J., *Biol. Chem.* 1990. Vol. 265, P. 13438-13441.
146. Characterization of the ATPdependent leukotriene C₄ export carrier in mastocytoma cells. Leier I., Jedlitschky G., Buchholz U., Keppler D., *Eur. J. Biochem.* 1994. Vol. 220, P. 599-606.
147. Tager A., Luster A., Luster B., LT₁ and LT₂: the leukotriene B₄ receptors. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2003. Vol. 69, P. 123-134.
148. Stables M., Gilroy D., Old and new generation lipid mediators in acute inflammation and resolution. *Progress in Lipid Research.* 2011. Vol. 50, P.35-51.
149. Protein data bank: веб-сайт. URL: <https://www.rcsb.org/structure/1zyx>. (дата звернення: 19.11.2019).
150. Protein data bank: веб-сайт. URL: <https://www.rcsb.org/structure/3n8y>. (дата звернення: 19.11.2019).
151. Protein data bank: веб-сайт. URL: <https://www.rcsb.org/structure/3ln1>. (дата звернення: 20.11.2019).
152. Protein data bank: веб-сайт. URL: <https://www.rcsb.org/structure/3pzw>. (дата звернення: 20.11.2019).

153. Protein data bank: веб-сайт. URL: <https://www.rcsb.org/structure/4nre>. (дата звернення: 22.11.2019).
154. Jeremy, I.L.; Stefan, L., *Anti-Inflammatory Drug Discovery. RSC Drug Discovery Series*. 2012. Vol. 26.
155. MarvinSketch version 19.24, ChemAxon <http://www.chemaxon.com>
156. Trott, O.; Olson, A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem.*, 2010, Vol. 31, № 2, P. 455-461. PMID: 19499576
157. Discovery Studio Visualizer v19.1.018287. Accelrys Software Inc, 1986.
158. Molinspiration Software Products: веб-сайт. URL: <https://www.molinspiration.com/> (дата звернення: 20.10.2019).
159. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J., *Adv Drug Deliv Rev*. 2001. Vol. 46, P. 3-26.
160. Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score: веб-сайт. URL: <https://www.molinspiration.com>. (дата звернення: 14.10.2019).
161. A Consecutive Condensation, Cyclization, and Dehydration for the Synthesis of Benzimidazopyrroloquinazolines Catalyzed by TsOH. Yi-Ping Wang, Xue-Rong Ou, Yue Wang, Jian-Quan Liu, Xiang-Shan Wang., *J. Heterocyclic Chem.*, 2018. DOI 10.1002/jhet.3293
162. 5,6-Dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines. Message 1. Features of interactions between [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]amines, aliphatic and aromatic aldehydes. S.V. Kholodnyak, K.P. Schabelnyk,, O.Yu. Voskoboynik, G.G. Berest, *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2015. Vol. 13, Iss. 4(52), P. 50-56.
163. 5,6-Dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines. Message 2. [5+1]-cyclocondensation of [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines with aliphatic and aromatic ketones. S.V. Kholodnyak, K.P. Schabelnyk, O.Yu. Voskoboynik, L.M. Antypenko, *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2016. Vol 14. Iss. 1(53), P. 24-29.

164. 5,6-Dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines. Message 3. Synthesis of 5-trichloromethyl-2-aryl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines and features of their reactivity towards N-nucleophiles. S.V. Kholodnyak, O. Yu. Voskoboynik, S. I. Kovalenko, T. Yu. Sergeieva, *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2016. Vol. 14. Iss.2(54), P. 47-52.

165. 5,6-Dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines. Message 4. Spirocompounds with [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines moieties. Synthesis and spectral characteristics. Kholodnyak S.V, Schabelnyk K.P., Antypenko O.M., Kovalenko S.I., *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2016. Vol. 14. №3(55), P. 24-31.

166. [1,2,4]Triazino[2,3-*c*]quinazolines 1. Methods for the preparation and spectral characteristics of substituted 3-R1-6-R3-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones. O. Yu. Voskoboynik, O. S. Kolomoets, S. I. Kovalenko, S. V. Shishkina., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2017. Vol. 53, № 8. P. 892-904.

167. [1,2,4]Triazino[2,3-*c*]quinazolines 2*. Synthesis, structure, and anticonvulsant activity of new 3'-R1-spiro[(aza/oxa/thia)cycloalkyl-1(3, 4),6'-[1,2,4]-triazino[2,3-*c*]quinazolin]-2'(7*H*)-ones. O. Yu. Voskoboynik, O. S. Kolomoets, V. A. Palchikov, S. I. Kovalenko, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2017. Vol. 53, № 10. P. 1134–1147. DOI: 10.1007/s10593-017-2184-8

168. Design, synthesis and anti-inflammatory activity of derivatives 10-R-3-aryl-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones of spiro-fused cyclic frameworks. [et all]. O. Kolomoets, O. Voskoboynik, O. Antypenko, G. Berest, *Acta Chim. Slov.* 2017. Vol. 64, № 4, P.902-910; DOI: 10.17344/acsi.2017.3575.

169. Synthesis and hypolipidemic activity of new 6,6-disubstituted 3-R-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones. Yu. Voskoboynik, O. S. Kolomoetsa, O. M. Antypenko, G. O. Zhernova, O. *J. Heterocyclic Chem.* 2017, Vol. 35, № 1. P. 318-325. DOI 10.1002/jhet.3054

170. Synthesis, modification and anticonvulsant activity of 3'-R-spiro[indoline-3,6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin]-2,2'(7*H*)-diones derivatives. O.

Yu. Voskoboynik, O. S. Kolomoets, I. S. Nosulenko, G. G. Berest, *J. Heterocyclic Chem.* 2019, Vol. 56, № 5. P. 1605-1612. DOI: 10.1002 / jhet.3541.

171. Synthesis, anticancer and FGFR1 inhibitory activity of isoindolo[2,1-*a*][1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline derivatives. O. Yu. Voskoboynik, S. A. Starosyla, M. V. Protopopov, H. P. Volynets., *Медицина та клінічна хімія*. 2016. Vol. 18, № 1(66). P. 5-18.

172. Воскобойнік О. Ю. [1,2,4]Триазино[с]хіназоліни: синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Запоріжжя., 2019. 50 с.

173. Breitmaier E. *Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry: A Practical Guide*. Eberhard Breitmaier. – [3rd Revised Edition]. Wiley, 2002. 272 p.

174. Barbara H. Stuart. *Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications*. Wiley, 2004. 224 p.

175. Основы масс-спектрометрии органических соединений. Заикин В. Г., Варламов А. В., Микая А. И., Простаков Н. С. М. : Наука/Интерпериодика, 2001. 286 с.

176. Зефирюв Ю. В. Уменьшенныє внутримолекулярныє контакты и специфическые взаимодействия в молекулярных кристаллах. *Кристаллография*. 1997. 42(5): 936-958.

177. Sheldrick G. M. A short history of SHELX. *Acta Cryst. Sect. A*. 2008. Vol. 64, P. 112-122.

178. Зефирюва О.Н., Зефирюв Н. С. Медицинская химия. II. Методологические основы создания лекарственных препаратов. Вестник Ун-та.-Сер.2.Химия.-Москва, 2000. Т.41. №2. С.103-108.

179. *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery/* Bultinck P., De Winter H., Langenaeker W., Tollenaere J.P., Marcel Dekker Inc. New York 2004.- 684 p.

180. Keserü, G. M., & Makara, G. M. *Nature reviews Drug Discovery*, 2009, Vol. 8, № 3. P. 203-212. DOI: 10.1038/nrd2796.

181. Hajduk, P. J., Greer, J. *Nature reviews Drug discovery*, 2007, Vol. 6, № 3. P. 211-219. DOI: 10.1038/nrd2220.
182. *Textbook of Drug Design and Discovery*/ Madsen U, Krogsgaard-Larsen P, Liljefors T., CRC Press, DC: Taylor & Francis, Washington 2002, 652 p.
183. Carlo B., Donna M. H., Amos B. S., Carboxylic Acid (Bio)Isosteres in Drug Design, *ChemMedChem*. 2013, Vol. 8, P. 385-395. DOI: 10.1002/cmhc.201200585
184. Ballatore C., Huryn D. M., Smith A. B. Carboxylic Acid (Bio)Isosteres in Drug Design. *ChemMedChem*. 2013, Vol. 8, № 3. P. 385-395. DOI:10.1002/cmhc.201200585.
185. Structure Property Relationships of Carboxylic Acid Isosteres. Lassalas P., Gay B., Lasfargeas C., James M. J., Tran V., Vijayendran K. G., Ballatore C, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016. Vol. 59, № 7. P. 3183-3203. DOI:10.1021/acs.jmedchem.5b01963
186. Vane J.R., *Advances in Eicosanoid Research*. Ernst Schering Research Foundation Workshop 31, Heidelberg: Springer, Berlin, 2000, 1-23 pp.
187. Мас-спектральне дослідження поведінки [1,2,4]триазино[2.3-с]-хіназолінів під дією електронного удару. Воскобойнік О.Ю., Карпенко О.В., Берест Г.Г., Скорина Д.Ю., *Ученые записки ТНУ серия «Биология, химия»*. 2013. Т. 26(65), № 4. С. 229-241.
188. Tandem heterocyclization of 2-(azolyl-(azinyl-))anilines as an efficient method for preparation of substituted pyrrolo[1,2-a]azolo-(azino-)[c]quinazolines. V. Stavytskyi, O. Voskoboinik, O. Antypenko, N. Krasovska., *J. Heterocyclic Chem.*, 2019; P. 1–12. <https://doi.org/10.1002/jhet.3862>.
189. Substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-([1,2,4]triazino-)[c]quinazoline-4a(5a)-propanoic acids: synthesis, spectral characteristics and anti-inflammatory activity. V. Stavytskyi, O. Voskoboinik, M. Kazunin, I. Nosulenko, S. Shishkina, S. Kovalenko., *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2020, Vol. 1, P. 61-70. DOI: 10.32434/0321-4095-2020-128-1-61-70.

190. Bibek Pati, Subhasis Banerjee. Importance of Piperidine Moiety in Medicinal Chemistry Research: A Review. *Journal of Pharmacy Research*, 2012, Vol. 5, № 12, P. 5493-5509.

191. Antioxidant potential of piperidine containing compounds-A short review. Manjusha R K, Shaheen Begum, Arifa Begum, Bharathi. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2018, Vol. 11, № 8. P. 66. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i8.26536.

192. Anti-inflammatory, antibacterial and molecular docking studies of novel spiro-piperidine quinazolinone derivatives. Subba Poojaria , P. Parameshwar Naikb, G. Krishnamurthyb, Jithendra Kumara K.S. , Sunil Kumar. N., Sathish Naik., *Journal of Taibah University for Science*, 2017, Vol. 11, № 3. P. 497-511. DOI:10.1016/j.jtusci.2016.10.003.

193. Recent advancement of piperidine moiety in treatment of cancer- A review. Goel P., Alam O., Naim M. J., Nawaz F., Iqbal M., Alam M. I., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, Vol. 157, P. 480-502. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.08.017

194. Plunkett O., Sainsbury, M., Pyridine and piperidine alkaloids. Second Supplements to the 2nd Edition of Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 1991. P. 365-421. DOI:10.1016/b978-044453347-0.50194-4.

195. Staab H. A. New Methods of Preparative Organic Chemistry IV. Syntheses Using Heterocyclic Amides (Azolides). *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1962. Vol. 1, № 7. № 351–367. DOI:10.1002/anie.196203511

196. Comprehensive Organic Functional Group Transformations II: A Comprehensive Review of the Synthetic Literature 1995-2003 (Organic Chemistry Series): Elsevier Science; 2 edition, 2004, 6400 p.

197. Quantitative description of ring puckering via torsional angles. The case of six-membered rings, Zefirov N. S., Palyulin V.A., Dashevskaya E.E. *J.Phys.Org.Chem.*, 1990, Vol. 3, P. 147-154. DOI: 10.1002/poc.610030304

198. Hydrazinolysis of 3-R-[1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones. Synthetic and Theoretical Aspects. T. Yu. Sergeieva, O. Yu. Voskoboynik, S. I.

Okovytyy, S. I. Kovalenko, Sv. V. Shishkina, O. V. Shishkin, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. A*. 2014. Vol. 118. P. 1895–1905. DOI: 10.1021/jp4052616.

199. Hydrolytic cleavage of pyrimidine ring in 2-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]-quinazolines: physico-chemical properties and hypoglycemia activity of the synthesized compounds. S.V. Kholodnyak, K.P. Schabelnyk, G.O. Zhernova, T.Yu. Sergeieva, *News of pharmacy*. 2015, Vol. 3, № 83. P. 9-17.

200. Origin of Substituent Effect on Tautomeric Behavior of 1,2,4-Triazole Derivatives. Combined Spectroscopic and Theoretical Study. Sergeieva T., Bilichenko M., Kholodnyak S., Monaykina Yu., *J. Phys. Chem. A*. 2016. Vol. 120. P. 10116-10122; DOI: 10.1021/acs.jpca.6b08317.

201. Esters and amides of 3-*R*-2,8-dioxo-7,8-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-5*a*(6*H*)-carboxylic (-propanoic) acids: synthesis and biological activity. Stavytskyi V.V., Nosulenko I.S., Kandybey K.I., Voskoboinik O.Yu. [et all]. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2020. Vol.18, № 1(69) P. 14-21. DOI:10.24959/ophcj.20.192826.

202. Піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліни та ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліни: пат. 118196 Україна: МПК C07D 253/06, C07D 253/10, C07D 255/04, C07D 487/02, C07D 487/12. № а 2016 01081; заявл. 08.02.2016; опубл. 10.12.2018, Бюл. №1.

203. 2-Азагетериланіліни у синтезі поліконденсованих похідних хіназоліну. Ставицький В.В., Антипенко О.М., Шабельник К.П., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. Мат. Ювілейної XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії, присвяченої 80-річчю ІОХ НАН України та 30-річчю ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України. Луцьк: Східноєвропейський національний університет ім Лесі Українки. 2019. С. 77.

204. Claria J. Cyclooxygenase-2 Biology. *Current Pharmaceutical Design*, 2003: Vol. 9, № 27. P. 2177-2190. DOI:10.2174/1381612033454054.

205. COX-2: Friend or Foe. Iezzi A., Ferri C., Mezzetti A., Cipollone F., *Current Pharmaceutical Design*, 2007. Vol. 13, № 16. P. 1715-1721. DOI:10.2174/138161207780831293.

206. Rao P., Knaus E. E., Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2008. Vol. 11, № 2. P. 81. DOI:10.18433/j3t886

207. New Celecoxib Derivatives as Anti-Inflammatory Agents. Szabó G., Fischer J., Kis-Varga Á., Gyires, K., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008. Vol. 51, № 1. P. 142-147. DOI:10.1021/jm070821f.

208. Novel Analgesic/Anti-Inflammatory Agents: Diarylpyrrole Acetic Esters Endowed with Nitric Oxide Releasing Properties. Biava M., Porretta G. C., Poce G., Battilocchio C., Alfonso S., Rovini M., Anzini M., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011. Vol. 54, № 22. P. 7759-7771. DOI:10.1021/jm200715n

209. Заміщені 7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-алкілкарбонові кислоти – перспективний клас низькотоксичних протизапальних агентів. Ставицький В. В., Воскобойник О. Ю., Носуленко І. С., Клімова О. О., Бражко О. А., Коваленко С. І. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 5-12. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10468>.

210. Purposeful search of novel anti-inflammatory agents among substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]azolo-(azino-)[*c*]quinazolines. Stavytskyi V., Krasovska N., Voskoboinik O., Kovalenko S., *Science and Practice 2019: 10th International Pharmaceutical Conference*. Kaunas: Lithuania. 2019. С. 105. ISBN 978-9955-15-632-1

211. Ставицький В.В., Воскобойник О.Ю., Коваленко С.І. Солі (3-*R*₁-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*-(6*H*)-іл)-карбонових кислот – перспективні протизапальні агенти. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф. Харків: НФаУ, 2020. Т. 2. С. 524-525.

212. Коломоець О. С., Мартиненко Ю. В. Ставицький В. В. Конденсовані та спіроконденсовані похідні хіназоліну – перспективний клас протизапальних агентів. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* : мат. V міжнарод. науково-практичної конференції. Запоріжжя: «АА Тандем», 2017. С.284-285.

213. Ставицький В. В., Носуленко І. С. Спрямований пошук протизапальних засобів серед заміщених (3-*R*-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*]-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*-(6*H*)-іл)карбонових(алкілкарбонових) кислот. *Сучасні аспекти медицини і фармації* -2017: матер. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки. Запоріжжя, 2017. С.167-168.

214. Коломєць О.С., Мартиненко Ю.В., Ставицький В.В., Носуленко І.С. Спрямований пошук сполук с протизапальною дією серед конденсованих похідних хіназоліну. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: матеріали підсумкової науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю ТДМУ, Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського. Тернопіль: ТДМУ, 2017. С. 302.

215. Коваленко С. І., Гудзь О. О., Ставицький В. В. Цілеспрямований пошук протизапальних агентів серед похідних продуктів реакцій 2-аміно-*N*-*R*-бензамідів з γ -кетокрбоновими кислотами. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації*: всеукраїнська науково-практична конференція (до 50-річчя заснування ЗДМУ). Запоріжжя, 2018. С.154-155.

216. Фрагмент-орієнтований дизайн у спрямованому пошуку протизапальних агентів серед заміщених азолю-(азино-)[*c*]хіназолінів та їх конденсованих аналогів. Ставицький В.В., Красовська Н.І., Воскобойнік О.Ю, Мартиненко Ю.В., Коваленко С.І., *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: матеріали науково-практичної 89 конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С.69.

217. О.В. Стефанов Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. Київ: Авіцена, 2001. 528. с.

218. Auffinger, P.; Hays, F.A.; Westhof, E.; Ho, P.S. Halogen bonds in biological molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci.* , 2004. Vol. 101, № 48. P. 16789-16794.

219. Arulselvan P., Fard M. T., Tan W. S., Gothai S., Fakurazi S., Norhaizan M. E., Kumar S. S., Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation.

Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016. P. 1–15.

DOI:10.1155/2016/5276130

220. Oxidative stress, aging, and diseases. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Abete, P., *Clinical Interventions in Aging*, 2018. Vol. 13, P. 757-772. DOI:10.2147/cia.s158513

221. Fueling Inflamm-Aging through Mitochondrial Dysfunction: Mechanisms and Molecular Targets. Picca A., Lezza A., Leeuwenburgh C., Pesce V., Calvani R., Landi F., Marzetti E., *International Journal of Molecular Sciences*, 2017. Vol. 18. № 5. P. 933. DOI:10.3390/ijms18050933.

222. Kedare S. B.; Singh R. P. Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *J. Food Sci. Technol.* 2011. Vol. 48. P. 412-422. DOI: 10.1007/s13197-011-0251-1

223. DPPH Determination for Antioxidant Activity Spectrophotometric Assay. Szabo, M. R., Iditoiu, C., Chambre, D., & Lupea, A. X. Improved *Chem. Pap.* 2007. Vol. 61. P. 214–216. DOI: 10.2478/s11696-007-0022-7.

224. Mashima, R., Okuyama, T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biology*, 2015, Vol. 6. P. 297–310. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.006

225. Substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-(triazino-)[*c*]quinazolines - a promising class of lipoxygenase inhibitors. Stavytskyi V. V., Nosulenko I. S., Portna O. O., Shvets V. M., Voskoboynik O. Yu., Kovalenko S. I. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*, 2020. Т. 13, № 1(32). С. 4-10. DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1.

226. Todeschini R. R. Todeschini, V. Consonni., *Handbook of Molecular Descriptors*, Weinheim: Wiley-VCH, Germany, 2000. 680 p.

227. Kubinyi Hugo. *3D QSAR in Drug Design. Volum 1. Theory, Methods and Applications*. Leiden: ESCOM, 1993. 787 p.

228. Sheng-Yong Yang., Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advances. *Drug Discovery Today*. 2010. Vol. 15, № 11-12. P. 444-450. DOI: 10.1016/j.drudis.2010.03.013.

229. Gao Q., Yang L, Zhu Y., Pharmacophore based drug design approach as a practical process in drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*. 2010. Vol. 6, № 1. P. 37-49. DOI:10.2174/157340910790980151.
230. Horvath D., Pharmacophore-based virtual screening. *Methods Mol Biol*. 2011. Vol. 672, P. 261-298. DOI:10.1007/978-1-60761-839-3_11.
231. Веб-сервіс для прогнозування гострої токсичності сполук для ссавців. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. (дата звертання: 18.05.2019).
232. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroiko, *Molecular Informatics*, 2011. Vol. 30, P. 241–250.
233. Yap, C.W., PaDEL-Descriptor: An open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints. *J. Comput. Chem*, 2011. Vol. 32, P. 1466–1474.
234. British Pharmacopeia / Safety data sheet according to 1907/2006/EC, Article 31, Printing date 01.05.2013
235. К. К. Сидоров. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. Токсикология новых промышленных химических веществ. М., 1973. Вып. 13. С. 47–57
236. Платформа анализа мультимедийных материалов. *GraphPad Prism 8*: веб-сайт. URL: <https://www.graphpad.com> (дата звертання: 18.010.2019).
237. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe, Act of 1986, Pub. No 123, 51.
238. Загальноетичні принципи експериментів на тваринах. Ендокринолог. 2003. 8, № 1. - С. 142-145.
239. Fehrenbacher, J.C.; Vasko, M.R.; Duarte, D.B. Models of inflammation: carrageenan- or complete freund's adjuvant (cfa)-induced edema and hypersensitivity in the rat. *Current Protocols in Pharmacology*, 2012, Vol. 56, № 1. P. 5.4.1-5.4.7.

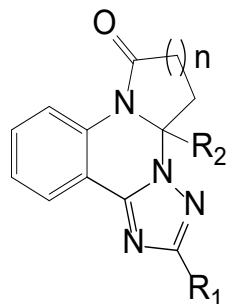
240. О.Ю. Реброва, Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. МедиаСфера, 2006. 312 с.

241. Pontiki E., Hadjipavlou-Litina D.D. Synthesis and pharmacochemical evaluation of novel aryl-acetic acid inhibitors of lipoxygenase, antioxidants and anti-inflammatory agents. *Bioorg Med Chem.*, 2007, Vol. 15, № 58. P. 19-27. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.06.001

242. Korobko D., Hadjipavlou-Litina D., Logoyda L. Antioxidant and anti-inflammatory properties of a series of new 7,8-disubstituted theophylline containing a pyrazole ring. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2018. Vol. 11. № 6. P. 448. DOI:10.22159/ajpcr.2018.v11i6.25990

243. В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко / Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки. *Фармакология и токсикология*. 1978. № 4. С. 497.

Молекулярний докінг заміщених піроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів



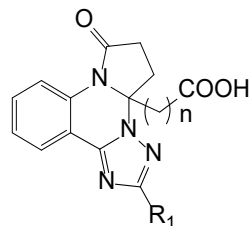
Препарат порівняння/R ₁	R ₂	n	Спорідненість. (ккал/моль) до фосфоліпаза А2 (ІІА)	Спорідненість. (ккал/моль) до ЦОГ-1	Спорідненість. (ккал/моль) до ЦОГ-2	Спорідненість. (ккал/моль) до соєвої ЛОГ-1	Спорідненість. (ккал/моль) до людської 15-ЛОГ типу ІІ
1	2	3	4	5	6	7	8
Лікофелон			-7.9	-	-	-	-
Диклофенак			-	-8.6	-	-	-
Целекоксиб			-	-	-12.1	-	-
NDGA			-	-	-	-9.0	-8.5
Me	Me	1	-8.0	-7.7	-8.8	-9.1	-8.4
Ph	Me	1	-9.5	-8.6	-8.8	-10.7	-9.5
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Me	1	-9.8	-8.8	-8.2	-9.1	-9.4
4-MeOC ₆ H ₄	Me	1	-9.3	-8.7	-8.4	-9.6	-9.4
Me	Ph	1	-8.2	-7.8	-6.5	-9.7	-9.0

Продовж. табл. А.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Ph	Ph	1	-9.1	-8.7	-7.8	-11.6	-9.1
2	3	4	5	6	7	8	9
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Ph	1	-9.9	-8.9	-8.3	-9.7	-9.0
4-MeOC ₆ H ₄	Ph	1	-9.7	-8.7	-8.2	-9.6	-8.9
Me	Me	2	-8.4	-7.6	-9.6	-9.1	-8.3
Ph	Me	2	-9.3	-8.6	-9.9	-9.3	-8.6
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Me	2	-9.9	-8.9	-9.6	-9.9	-10.1
4-MeOC ₆ H ₄	Me	2	-9.7	-8.6	-9.3	-9.6	-9.8
4-FC ₆ H ₄	Me	2	-9.8	-8.9	-8.1	-11.2	-10.4
2-ClC ₆ H ₄	Me	2	-9.5	-8.6	-7.6	-11.1	-9.4
2-BrC ₆ H ₄	Me	2	-7.9	-8.0	-6.9	-10.6	-8.5

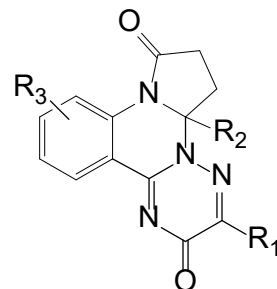
Продовж. дод. А

Молекулярний докінг заміщених піроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-карбонових (пропанових)кислот



Препарат порівняння/R ₁	n	Спорідненість. (ккал/моль) до фосфоліпаза А2 (ІІА)	Спорідненість. (ккал/моль) до ЦОГ-1	Спорідненість. (ккал/моль) до ЦОГ-2	Спорідненість. (ккал/моль) до соевої ЛОГ-1	Спорідненість. (ккал/моль) до людської 15- ЛОГ типу ІІ
Лікофелон		-7.9	-	-	-	-
Диклофенак		-	-8.6	-	-	-
Целекоксиб		-	-	-12.1	-	-
NDGA		-	-	-	-9.0	-8.5
Me	0	-6.9	-7.0	-7.7	-7.9	-7.7
Ph	0	-8.3	-7.9	-7.3	-10.3	-8.6
i-PrC ₆ H ₄	0	-9.1	-8.7	-7.7	-7.4	-8.0
4-MeOC ₆ H ₄	0	-8.7	-8.2	-7.8	-8.3	-8.6
Me	2	-7.8	-7.5	-7.3	-9.1	-7.7
Ph	2	-8.8	-8.1	-7.3	-10.6	-9.7
i-PrC ₆ H ₄	2	-8.8	-8.7	-7.3	-10.7	-7.9
4-MeOC ₆ H ₄	2					

Молекулярний докінг заміщених піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолінів



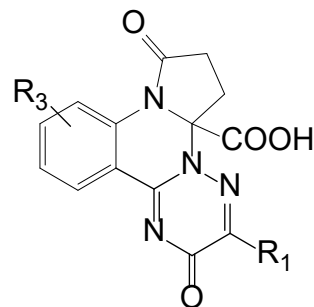
Препарат порівняння/ R ₁	R ₂	R ₃	Спорідненість. (ккал/моль) до фосфоліпази A2 (ПА)	Спорідненість. (ккал/моль) до ЦОГ-1	Спорідненість (ккал/моль) до ЦОГ-2	Спорідненість (ккал/моль) до соевої ЛОГ-1	Спорідненість. (ккал/моль) до людської 15- ЛОГ типу II
1	2	3	4	5	6	7	8
Лікофелон			-7.9	-	-	-	-
Диклофенак			-	-8.6	-	-	-
Целекоксиб			-	-	-12.1	-	-
NDGA			-	-	-	-9.0	-8.5
Me	Me	–	-8.2	-8.2	-9.1	-9.8	-8.0
Ph	Me	–	-9.4	-9.1	-9.1	-11.5	-9.8
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Me	–	-9.6	-8.5	-7.6	-11.9	-8.0
Ph	Me	12-F	-9.3	-9.2	-9.9	-11.6	-9.9
Ph	Me	11-F, 12-F	-9.7	-9.4	-10.1	-12.5	-10.1
4-FC ₆ H ₄	Me	11-F	-9.3	-9.7	-9.1	-12.1	-9.2

Продовж. табл. А.3

1	2	3	4	5	6	7	8
4-FC ₆ H ₄	Me	12-F	-9.4	-9.7	-9.7	-12.0	-10.1
4-FC ₆ H ₄	Me	11-F, 12-F	-9.9	-7.7	-9.5	-12.4	-9.8
Me	Ph		-9.7	-9.3	-8.9	-10.1	-9.8
Ph	Ph		-9.6	-8.0	-7.9	-9.5	-9.3
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Ph		-9.7	-8.4	-8.6	-8.1	-8.8

Продовж. дол. А

Молекулярний докінг заміщених піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолін-карбонових кислот



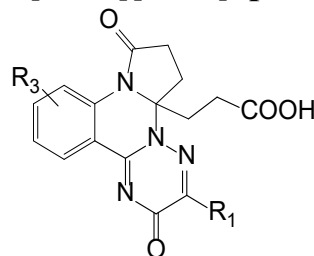
Препарат порівняння/ R ₁	R ₂	Спорідненість. (ккал/моль) до фосфоліпази A2 (ПА)	Спорідненість. (ккал/моль) до ЦОГ-1	Спорідненість. (ккал/моль) до ЦОГ-2	Спорідненість. (ккал/моль) до соевої ЛОГ-1	Спорідненість. (ккал/моль) до люд- ської 15-ЛОГ типу II
1	2	3	4	5	6	7
Лікофелон		-7.9	-	-	-	-
Диклофенак		-	-8.6	-	-	-
Целекоксиб		-	-	-12.1	-	-
NDGA		-	-	-	-9.0	-8.5
Me	-	-7.7	-7.1	-6.7	-9.9	-7.9
Ph	-	-9.0	-8.4	-8.7	-11.2	-9.6
Ph	10-Me	-8.9	-8.8	-7.4	-10.8	-8.5
Ph	11-F	-9.3	-9.2	-7.9	-10.6	-9.3
Ph	12-Me	-8.6	-8.8	-7.1	-10.9	-9.8
Ph	12-F	-9.3	-9.1	-7.9	-11.0	-9.2

Продовж. табл. А.4

1	2	3	4	5	6	7
Ph	12-Cl	-9.2	-8.1	-7.2	-11.2	-8.3
Ph	12-Br	-8.8	-8.3	-7.9	-10.7	-8.7
Ph	11-F,12-F	-9.3	-8.6	-9.0	-11.5	-9.3
4-MeC ₆ H ₄	–	-9.0	-8.5	-7.5	-11.1	-8.5
4-EtC ₆ H ₄	–	-8.8	-7.8	-7.6	-11.1	-8.2
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	–	-9.0	-8.6	-7.5	-11.8	-8.9
4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	–	-9.3	-8.1	-7.5	-11.0	-8.4
3,4-Me ₂ C ₆ H ₃	–	-9.4	-8.6	-8.5	-11.3	-8.3
4-FC ₆ H ₄	–	-8.5	-8.3	-7.4	-10.5	-10.2
4-FC ₆ H ₄	11-F	-9.3	-9.0	-8.1	-10.4	-9.2
4-FC ₆ H ₄	12-F	-9.3	-9.9	-8.5	-11.3	-9.0
4-FC ₆ H ₄	11-F,12-F	-9.4	-8.9	-8.1	-11.9	-9.2
4-MeOC ₆ H ₄	–	-8.5	-8.6	-7.5	-10.2	-9.0
4-MeOC ₆ H ₄	10-Me	-9.2	-8.3	-7.8	-10.4	-9.2
4-MeOC ₆ H ₄	12-Cl	-8.2	-8.5	-7.7	-7.5	-7.8
4-MeOC ₆ H ₄	12-Br	-8.4	-6.5	-8.6	-10.2	-8.7
4-EtOC ₆ H ₄	–	-8.6	-8.5	-7.5	-7.0	-9.1
тієніл-2	–	-8.1	-8.1	-6.9	-10.0	-8.0

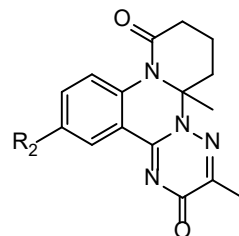
Продовж. Дод. А

Молекулярний докінг заміщених піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолін-пропанових кислот



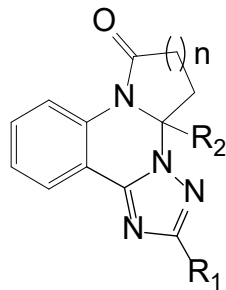
Препарат порівняння/ R ₁	R ₂	Спорідненість. (ккал/моль) до фосфоліпази A2 (IIA)	Спорідненість. (ккал/моль) до ЦОГ-1	Спорідненість. (ккал/моль) до ЦОГ-2	Спорідненість. (ккал/моль) до соєвої ЛОГ-1	Спорідненість. (ккал/моль) до людської 15- ЛОГ типу II
Лікофелон		-7.9	-	-	-	-
Диклофенак		-	-8.6	-	-	-
Целекоксиб		-	-	-12.1	-	-
NDGA		-	-	-	-9.0	-8.5
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	–	-9.2	-8.0	-7.7	-8.4	-8.7
Me	–	-8.2	-7.9	-7.5	-9.6	-8.0
Ph	–	-9.0	-8.2	-7.5	-10.9	-8.6
Ph	11-F	-9.2	-9.2	-8.0	-11.3	-9.3
Ph	12-F	-9.4	-9.1	-6.7	-10.8	-9.5
Ph	11-F, 12-F	-9.6	-9.4	-7.0	-11.3	-9.2
4-FC ₆ H ₄	–	-8.9	-7.4	-7.1	-11.0	-8.4
4-FC ₆ H ₄	11-F	-8.5	-8.8	-7.8	-10.4	-8.6
4-FC ₆ H ₄	12-F	-9.2	-8.9	-8.3	-11.1	-8.4
4-FC ₆ H ₄	11-F, 12-F	-9.6	-9.5	-8.4	-9.4	-9.2

Молекулярний докінг заміщених піродо[1,2-а][1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолінів



Препарат порівняння/ R ₁	R ₂	Спорідненість. (ккал/моль) до фосфоліпази А2 (ІІА)	Спорідненість. (ккал/моль) до ЦОГ-1	Спорідненість. (ккал/моль) до ЦОГ-2	Спорідненість. (ккал/моль) до соєвої ЛОГ-1	Спорідненість. (ккал/моль) до людської 15-ЛОГ типу ІІ
Лікофелон		-7.9	-	-	-	-
Диклофенак		-	-8.6	-	-	-
Целекоксиб		-	-	-12.1	-	-
NDGA					-9.0	-8.5
Ph	–	-9.4	-9.0	-8.8	-11.8	-8.7
4-MeC ₆ H ₄	–	-10.0	-9.4	-8.0	-12.0	-8.5
4-FC ₆ H ₄	–	-9.4	-9.3	-8.5	-11.7	-9.8
Ph	Br	-9.6	-9.2	-9.1	-11.6	-9.2

Значення параметрів «правила Ліпінського» для заміщених піроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів



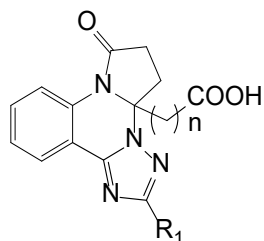
R ₁	R ₂	n	Log P	Молекулярна полярна поверхня, Å	Кількість неводневих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого з'язку (групи N та O)	Кількість донорів водневого з'язку (групи NH та OH)	Кількість з'язків, що обертаються	Молекулярний об'єм, Å ³
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Me	Me	1	1.26	51.03	16	254.29	5	0	0	225.82
Ph	Me	1	3.29	51.03	24	316.36	5	0	1	280.67
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Me	1	4.80	51.03	27	358.44	5	0	2	330.62
4-MeOC ₆ H ₄	Me	1	3.35	60.26	26	346.39	6	0	2	306.21

Продовж. табл. Б.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Me	Ph	1	2.48	51.03	24	316.36	5	0	1	280.67
Ph	Ph	1	4.51	51.03	29	378.44	5	0	2	335.51
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Ph	1	6.02	51.03	32	420.52	5	0	3	385.46
4-MeOC ₆ H ₄	Ph	1	4.56	60.26	31	408.46	6	0	3	361.06
Me	Me	2	1.56	51.03	20	268.32	5	0	0	242.62
Ph	Me	2	3.59	51.03	25	330.39	5	0	1	297.47
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Me	2	5.1	51.03	28	372.47	5	0	2	347.42
4-MeOC ₆ H ₄	Me	2	3.64	60.26	27	360.42	6	0	2	323.01
4-FC ₆ H ₄	Me	2	3.75	51.03	26	348.38	5	0	1	302.40
2-ClC ₆ H ₄	Me	2	4.22	51.03	26	362.84	5	0	1	311.00
2-BrC ₆ H ₄	Me	2	4.35	51.03	26	409.29	5	0	1	315.35

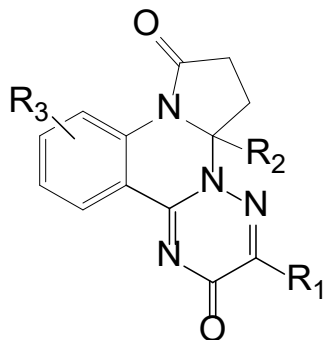
Продовж. дод. Б

Значення параметрів «правила Ліпінського» для заміщених піроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-карбонових (пропанових)кислот



R ₁	n	Log P	Молекулярна полярна поверх- ня, Å	Кількість невод- невих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцеп- торів водневого з'язку (групи N та O)	Кількість доно- рів водневого з'язку (групи NH та OH)	Кількість з'язків, що обертються	Молекулярний об'єм, Å ³
Me	0	0.13	88.33	21	284.27	7	1	1	236.26
Ph	0	2.16	88.33	26	346.35	7	1	2	291.11
i-PrC ₆ H ₄	0	3.67	88.33	29	388.43	7	1	3	341.06
4-MeOC ₆ H ₄	0	2.21	97.56	28	376.31	8	1	3	316.65
Me	2	0.67	88.33	23	312.33	7	1	3	269.86
Ph	2	2.70	88.33	28	374.40	7	1	4	324.71
i-PrC ₆ H ₄	2	4.21	88.33	31	416.48	7	1	5	374.66
4-MeOC ₆ H ₄	2	2.76	97.56	30	404.43	8	1	5	350.26

Значення параметрів «правила Ліпінського» для заміщених піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолінів



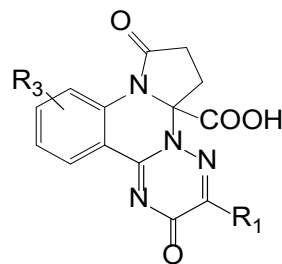
R ₁	R ₂	R ₃	Log P	Молекулярна площа поверхня, Å	Кількість неводневих атомів	Молекулярна маса	з'язку (групи N та O)	Кількість донорів водневого з'язку (групи NH та OH)	Кількість з'язків, що обертаються	Молекулярний об'єм, Å ³
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Me	Me	–	1.15	68.10	21	282.30	6	0	0	244.80
Ph	Me	–	2.6	68.1	26	344.37	6	0	1	299.65
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Me	–	4.11	68.10	29	386.45	6	0	2	349.60
Ph	Me	12-F	2.74	68.10	27	362.36	6	0	1	304.58
Ph	Me	11-F, 12-F	2.83	68.10	28	380.35	6	0	1	309.51
4-FC ₆ H ₄	Me	11-F	2.90	68.10	28	380.35	6	0	1	309.51

Продовж. табл. Б.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
4-FC ₆ H ₄	Me	12-F	2.90	68.10	28	380.35	6	0	1	309.51
4-FC ₆ H ₄	Me	11-F, 12-F	2.99	68.10	29	398.34	6	0	1	314.44
Me	Ph		2.37	68.1	26	344.37	6	0	1	299.65
Ph	Ph		3.82	68.10	31	406.44	6	0	2	354.50
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Ph		5.33	68.10	34	448.53	6	0	3	404.45

Продовж. дод. Б

Значення параметрів «правила Ліпінського» для заміщених піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[1,5-с]-хіназолін-карбонових кислот



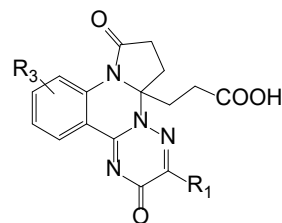
R_1	R_2	Log P	Молекулярна площа поверхня, Å	Кількість неводневих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого зв'язку (групи N та O)	Кількість донорів водневого зв'язку (групи NH та OH)	Кількість зв'язків, що обертаються	Молекулярний об'єм, Å ³
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Me	–	0.02	105.40	23	312.29	8	1	1	255.24
Ph	–	1.47	105.40	28	374.36	8	1	2	310.09
Ph	10-Me	1.87	105.40	29	388.38	8	1	2	326.65
Ph	11-F	1.63	105.40	29	392.35	8	1	2	315.02
Ph	12-Me	1.89	105.40	29	388.38	8	1	2	326.65
Ph	12-F	1.61	105.40	29	392.35	8	1	2	315.02

Продовж. табл. Б.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ph	12-Cl	2.12	105.40	29	408.80	8	1	2	323.63
Ph	12-Br	2.25	105.40	29	453.25	8	1	2	327.98
Ph	11-F,12-F	1.70	105.40	30	410.34	8	1	2	319.95
4-MeC ₆ H ₄	–	1.92	105.40	29	388.38	8	1	2	326.65
4-EtC ₆ H ₄	–	2.38	105.40	30	402.41	8	1	3	343.45
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	–	2.98	105.40	31	416.44	8	1	3	360.04
4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	–	3.17	105.40	32	430.46	8	1	3	376.28
3,4-Me ₂ C ₆ H ₃	–	2.29	105.40	30	402.41	8	1	2	343.21
4-FC ₆ H ₄	–	1.63	105.40	29	392.35	8	1	2	315.02
4-FC ₆ H ₄	11-F	1.77	105.40	30	410.34	8	1	2	319.95
4-FC ₆ H ₄	12-F	1.77	105.40	30	410.34	8	1	2	319.95
4-FC ₆ H ₄	11-F,12-F	1.86	105.40	31	428.33	8	1	2	324.88
4-MeOC ₆ H ₄	–	1.52	114.63	30	404.38	9	1	3	335.64
4-MeOC ₆ H ₄	10-Me	1.92	114.63	31	418.41	9	1	3	352.20
4-MeOC ₆ H ₄	12-Cl	2.18	114.63	31	438.83	9	1	3	349.17
4-MeOC ₆ H ₄	12-Br	2.31	114.63	31	483.28	9	1	3	353.52
4-EtOC ₆ H ₄	–	1.90	114.63	31	418.41	9	1	4	352.44
тієніл-2	–	1.25	105.40	27	380.38	8	1	2	300.80

Продовж. дод. Б

Значення параметрів «правила Ліпінського» для заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[1,5-*c*]хіназолін-пропанових кислот

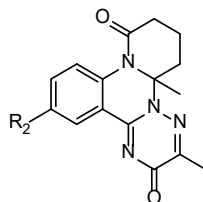


R ₁	R ₂	Log P	Молекулярна поляр- на поверхня, Å	Кількість неводневих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого з'язку (групи N та O)	Кількість донорів водневого з'язку (групи NH та OH)	Кількість з'язків, що обертаються	Молекулярний об'єм, Å ³
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	–	3.52	105.40	33	444.49	8	1	9	393.64
Me	–	0.56	105.40	25	340.34	8	1	3	288.85
Ph	–	2.01	105.40	30	402.41	8	1	4	343.69
Ph	11-F	2.17	105.40	31	420.40	8	1	4	348.63
Ph	12-F	2.15	105.40	31	420.40	8	1	4	348.63
Ph	11-F, 12-F	2.24	105.40	32	438.39	8	1	4	353.56
4-FC ₆ H ₄	–	2.17	105.40	31	420.40	8	1	4	348.63
4-FC ₆ H ₄	11-F	2.31	105.40	32	438.39	8	1	4	353.56

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4-FC ₆ H ₄	12-F	2.31	105.40	32	438.39	8	1	4	353.56
4-FC ₆ H ₄	11-F, 12-F	2.40	105.40	33	456.38	8	1	4	358.49

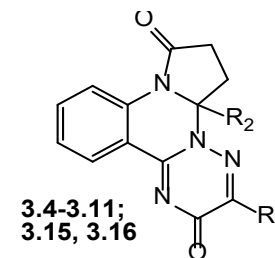
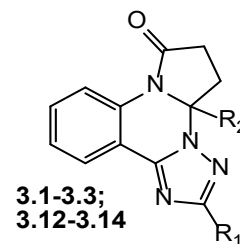
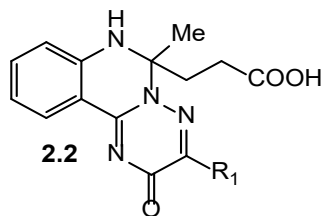
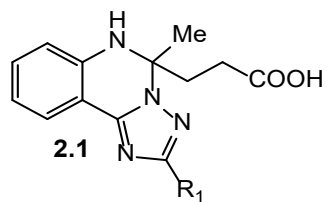
Таблиця Б.6

Значення параметрів «правила Ліпінського» для заміщених піродо[1,2-а][1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолінів



R ₁	R ₂	Log P	Молекулярна по- лярна поверхня, Å	Кількість невод- невих атомів	Молекулярна маса	3' язку (групи N та O)	Кількість акцеп- торів водневого 3' язку (групи N та OH)	Кількість донорів водневого 3' язку (групи NH та OH)	3' язків, що обе- рганються	Кількість об'єм, Å ³	Молекулярний
Ph	-	2.90	68.10	27	358.40	6	0	0	1	316.45	
4-MeC ₆ H ₄	-	3.34	68.10	28	372.43	6	0	0	1	333.01	
4-FC ₆ H ₄	-	3.06	68.10	28	376.39	6	0	0	1	321.38	
Ph	Br	3.75	51.03	26	348.38	5	0	0	1	302.40	

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук



Сполука	R ₁	R ₂	R ₃	Т. пл., °С	Вихід, %	Емпірична формула	Хроматомас-спектр, [M] ⁺ , m/z
1	2		3	6	7	8	9
2.1	Me	–	–	208-210	84,0	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂	272
2.2	4- <i>i</i> PrPh	–	–	241-243	51,0	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₃	405
3.1	Me	Me	–	144-146	83,0	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O	255
3.2	Ph	Me	–	150-153	88,4	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O	317
3.3	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Me	–	158-160	87,1	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O	359
3.4	Me	Me	–	248-250	42,8	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₂	283
3.5	Ph	Me	–	251-253	71,7	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂	345

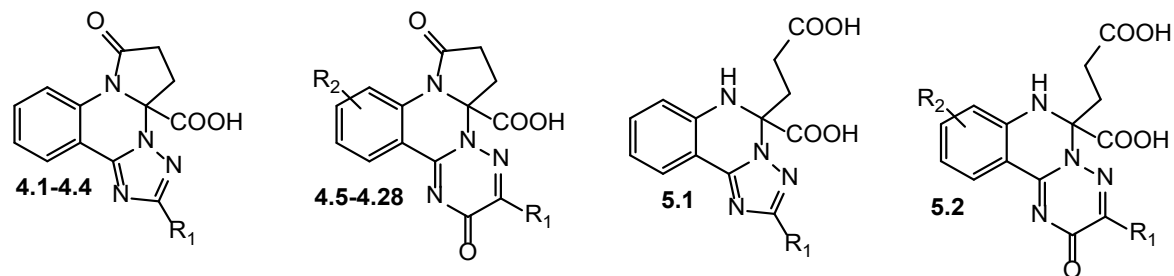
1	2	3	4	5	6	7	8
3.6	Ph	Me	12-F	235-237	42,0	C ₂₀ H ₁₅ FN ₄ O ₂	363
3.7	Ph	Me	11-F, 12-F	262-264	63,2	C ₂₀ H ₁₄ F ₂ N ₄ O ₂	381
3.8	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Me	–	221-223	42,5	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂	387
3.9	4-FC ₆ H ₄	Me	11-F	237-239	69,5	C ₂₀ H ₁₄ F ₂ N ₄ O ₂	381
3.10	4-FC ₆ H ₄	Me	12-F	290-292	84,2	C ₂₀ H ₁₄ F ₂ N ₄ O ₂	381
3.11	4-FC ₆ H ₄	Me	11-F, 12-F	264-266	49,2	C ₂₀ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₂	399
3.12	Me	Ph	–	170-173	82,8	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O	317
3.13	Ph	Ph	–	172-175	59,3	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O	379
3.14	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Ph	–	175-177	83,6	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O	421
3.15	Ph	Ph	–	172-175	44,6	C ₂₅ H ₁₈ N ₄ O ₂	407
3.16	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Ph	–	178-180	67,1	C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₂	449

Примітка. * – фізико-хімічні властивості сполук **3.4**, **3.8** та **3.13** відповідають літературним даним [30, 33]

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
2.1	61.75	5.92	20.58	65.84	5.98	20.65
2.2	68.30	5.98	13.85	68.38	6.05	13.91
3.1	66.13	5.55	22.03	66.17	5.58	22.05
3.2	72.13	5.10	17.71	72.10	5.05	17.68
3.3	73.72	6.19	15.63	73.78	6.22	15.69
3.4	63.82	5.00	19.85	63.87	5.07	19.89
3.5	69.76	4.68	16.27	69.82	4.72	16.31
3.6	66.29	4.17	15.46	66.32	4.18	15.49
3.7	63.16	3.71	14.73	63.18	3.74	14.75
3.8	71.48	5.74	14.50	71.52	5.79	14.54
3.9	63.16	3.71	14.73	63.19	3.77	14.79
3.10	63.16	3.71	14.73	63.21	3.80	14.79
3.11	60.30	3.29	14.07	60.37	3.39	15.01
3.12	72.13	5.10	17.71	72.09	4.99	17.61
3.13	76.16	4.79	14.81	76.04	4.70	14.72
3.14	77.12	5.75	13.32	77.08	5.69	13.29
3.15	73.88	4.46	13.78	73.85	4.40	13.73
3.16	74.98	5.39	12.49	75.06	5.44	12.58

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук



Сполука	R ₁	R ₂	Т.пл., °С	Вихід, %	Емпірична формула	Хроматомас-спектр, [М], m/z
1	2	3	4	5	6	7
4.1	Me	–	230-233	94.1	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	285
4.2	Ph	–	232-235	81,2	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₃	347
4.3	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	–	228-231	67,6	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃	389
4.4	4-MeOC ₆ H ₅	–	259-261	74,4	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₄	377
4.5*	Me	–	232-234	83.3	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₄	313
4.6*	Ph	–	243-245	95.3	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₄	375
4.7	Ph	10-Me	245-246	33.0	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₄	389
4.8*	Ph	11-F	229-232	88.2	C ₂₀ H ₁₃ FN ₄ O ₄	393
4.9	Ph	12-Me	260-262	99.2	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₄	389
4.10	Ph	12-F	229-232	88.2	C ₂₀ H ₁₃ FN ₄ O ₄	393
4.11	Ph	12-Cl	248-250	94.4	C ₂₀ H ₁₃ ClN ₄ O ₄	409
4.12	Ph	12-Br	248-250	94.4	C ₂₀ H ₁₃ BrN ₄ O ₄	453
4.13*	Ph	11-F,12-F	229-232	88.2	C ₂₀ H ₁₂ F ₂ N ₄ O ₄	411

1	2	3	4	5	6	7
4.14	4-MeC ₆ H ₄	–	248-252	91.6	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₄	389
4.15	4-EtC ₆ H ₄	–	248-252	88.7	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₄	403
4.16*	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	–	243-248	92.9	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₄	417
4.17	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	–	241-242	81.8	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₄	431
4.18	3,4-Me ₂ C ₆ H ₃	–	245-246	93.1	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₄	403
4.19	4-FC ₆ H ₄	–	253-254	91.8	C ₂₀ H ₁₃ FN ₄ O ₄	393
4.20*	4-FC ₆ H ₄	11-F	237-240	83.3	C ₂₀ H ₁₂ F ₂ N ₄ O ₄	411
4.21	4-FC ₆ H ₄	12-F	248-250	91.1	C ₂₀ H ₁₂ F ₂ N ₄ O ₄	411
4.22*	4-FC ₆ H ₄	11-F,12-F	238-241	57.6	C ₂₀ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₄	428
4.23	4-MeOC ₆ H ₄	–	247-248	83.0	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₅	405
4.24	4-MeOC ₆ H ₄	10-Me	253-255	48.8	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₅	419
4.25	4-MeOC ₆ H ₄	12-Cl	225-227	79.9	C ₂₁ H ₁₅ ClN ₄ O ₅	439
4.26	4-MeOC ₆ H ₄	12-Br	230-232	99.4	C ₂₁ H ₁₅ BrN ₄ O ₅	484
4.27	4-EtOC ₆ H ₄	–	252-254	76.3	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₅	419
4.28	тіеніл-2	–	259-260	93.9	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	381
5.1	Ph		211-213	98,0	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₄	364
5.2	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄		233-235	50,0	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₅	435

Примітка. * – фізико-хімічні властивості сполук **4.5**, **4.6**, **4.8**, **4.13**, **4.16**, **4.20** та **4.22** відповідають літературним даним [33]

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

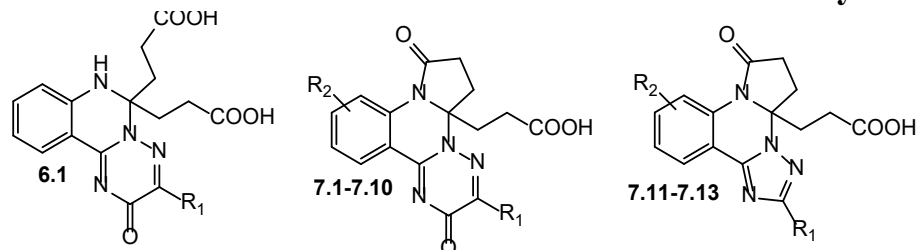
Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
1	2	3	4	5	6	7
4.1	59.15	4.26	19.71	59.21	4.36	19.76
4.2	65.89	4.07	16.18	65.93	4.11	16.23
4.3	68.03	5.19	14.42	68.11	5.29	14.49
4.4	63.83	4.29	14.89	68.88	5.38	14.96
4.5	57.69	3.87	17.94	57.71	3.91	17.98
4.6	64.17	3.77	14.97	64.21	3.80	15.02
4.7	64.94	4.15	14.43	64.89	4.08	14.39
4.8	61.23	3.34	14.28	61.25	3.37	14.31
4.9	64.94	4.15	14.43	64.89	4.09	14.38
4.10	61.23	3.34	14.28	61.28	3.39	14.35
4.11	58.76	3.21	13.71	58.81	3.27	13.77
4.12	53.00	2.89	12.36	53.06	3.06	13.42
4.13	58.54	2.95	13.65	58.62	3.07	13.76
4.14	64.94	4.15	14.43	64.98	4.19	14.49
4.15	65.66	4.51	13.92	65.70	4.56	13.98
4.16	66.34	4.84	13.45	66.38	4.89	13.47
4.17	66.97	5.15	13.02	67.03	5.18	13.07
4.18	65.66	4.51	13.92	65.67	4.53	13.93

Продовж. табл. В.4

1	2	3	4	5	6	7
4.19	61.23	3.34	14.28	61.29	3.38	14.37
4.20	58.54	2.95	13.65	58.58	3.02	13.71
4.21	58.54	2.95	13.65	58.59	3.01	13.72
4.22	56.08	2.59	13.08	56.13	2.64	13.14
4.23	62.37	3.99	13.86	62.41	4.06	13.91
4.24	63.15	4.34	13.39	63.21	4.39	13.43
4.25	57.48	3.45	12.77	57.53	3.49	12.81
4.26	52.19	3.13	11.59	52.22	3.17	11.64
4.27	63.15	4.34	13.39	63.19	4.37	13.43
4.28	56.84	3.18	14.73	56.87	3.23	14.78
5.1	62.63	4.43	15.38	62.60	4.45	15.35
5.2	63.59	5.10	12.90	63.65	5.18	12.98

Продовж. дод. В

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук



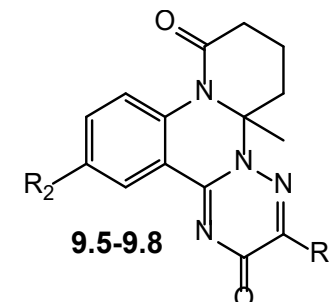
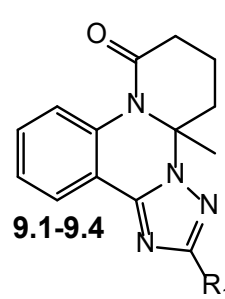
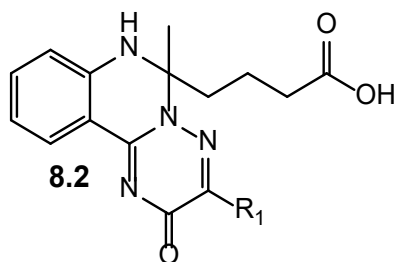
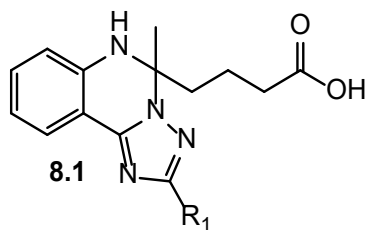
Сполука	R ₁	R ₂	Т.пл., °С	Вихід, %	Емпірична формула	Хроматомас-спектр, [М], m/z
6.1	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	–	228-230	47,0	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₅	463
7.1	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	–	136-138	89,5	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄	445
7.2*	Me	–	228-230	78,8	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₄	341
7.3*	Ph	–	231-233	51.5	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₄	403
7.4	Ph	11-F	202-204	69.5	C ₂₂ H ₁₇ FN ₄ O ₄	421
7.5	Ph	12-F	143-146	86.0	C ₂₂ H ₁₇ FN ₄ O ₄	421
7.6	Ph	11-F, 12-F	139-141	35.9	C ₂₂ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₄	439
7.7	4-FC ₆ H ₄	–	193-195	90.6	C ₂₂ H ₁₇ FN ₄ O ₄	421
7.8	4-FC ₆ H ₄	11-F	246-248	62.2	C ₂₂ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₄	439
7.9	4-FC ₆ H ₄	12-F	281-283	81.6	C ₂₂ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₄	439
7.10	4-FC ₆ H ₄	11-F, 12-F	268-270	22.2	C ₂₂ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₄	457
7.11	Me	–	225-228	65.0	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₃	313
7.12	Ph	–	232-235	79.1	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃	374
7.13	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	–	230-232	70.0	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃	416

Примітка. * – фізико-хімічні властивості сполук 7.2 та 7.3 відповідають літературним даним [33]

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
6.1	64.92	5.67	12.11	64.96	5.71	12.19
7.1	67.55	5.44	12.60	67.61	5.51	12.69
7.2	60.00	4.74	16.46	60.09	4.82	16.51
7.3	65.66	4.51	13.92	65.71	4.59	14.02
7.4	62.85	4.08	13.33	62.90	4.16	13.41
7.5	62.85	4.08	13.33	62.93	4.13	13.40
7.6	60.28	3.68	12.78	60.34	3.73	12.84
7.7	62.85	4.08	13.33	62.81	4.00	13.29
7.8	60.28	3.68	12.78	60.35	3.74	12.75
7.9	60.28	3.68	12.78	60.33	3.74	12.85
7.10	57.90	3.31	12.28	57.98	3.38	12.33
7.11	61.53	5.16	17.94	61.59	5.21	17.99
7.12	67.37	4.85	14.96	67.35	4.87	14.99
7.13	69.21	5.81	13.45	69.17	5.84	13.47

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

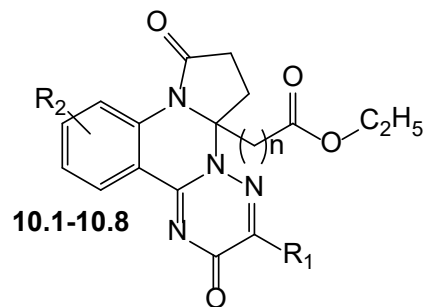


Сполука	R ₁	R ₂	Т.пл., °С	Вихід, %	Емпірична формула	Хроматомас-спектр, [M+1], m/z
8.1	4-FC ₆ H ₄	–	208-211	72.0	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O	367
8.2	4-FC ₆ H ₄	–	217-219	67.0	C ₂₁ H ₁₉ FN ₄ O	395
9.1	Me	–	203-205	59.0	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O	269
9.2	2-ClC ₆ H ₄	–	146-149	67.0	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₄ O	365
9.3	2-BrC ₆ H ₄	–	166-169	69.5	C ₂₀ H ₁₇ BrN ₄ O	410
9.4	4-FC ₆ H ₄	–	156-158	52.0 (А); 92.0 (Б), 73.0 (В)	C ₂₀ H ₁₇ FN ₄ O	349
9.5	Ph	H	244-246	59.0	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂	359
9.6	4-MeC ₆ H ₄	H	262-265	63.0	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₂	373
9.7	4-FC ₆ H ₄	H	252-254	56.0 (А); 91.0 (Б)	C ₂₁ H ₁₇ FN ₄ O ₂	377
9.8	Ph	Br	240-243	60.0	C ₂₁ H ₁₇ BrN ₄ O ₂	437

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
8.1	65.56	5.23	15.29	65.61	5.27	15.32
8.2	63.95	4.86	14.21	63.94	4.88	14.25.
9.1	67.15	6.01	20.88	67.19	6.09	20.93
9.2	65.84	4.70	15.36	65.87	4.75	15.39
9.3	58.69	4.19	13.69	58.72	4.23	13.74
9.4	68.95	4.92	16.08	68.91	4.87	16.02
9.5	70.38	5.06	15.63	70.41	5.09	15.67
9.6	70.95	5.41	15.04	70.99	5.45	15.07
9.7	67.01	4.55	14.89	67.05	4.59	14.93
9.8	57.68	3.92	12.81	57.72	3.95	12.86

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук



Сполука	R ₁	R ₂	n	Т. пл., ° С	Вихід, %		Емпірична формула	Хроматомас-спектр, [M] ⁺ , m/z
					Метод А	Метод Б		
10.1	Me	–	0	124-126	67.3	–	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₄	341
10.2	Ph	–	0	198-201	68.2	–	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₄	403
10.3*	Me	–	2	137-139	52.4	77.0	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₄	369
10.4	Ph	–	2	230-232	51.0	79.3	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₄	431
10.5*	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	–	2	214-216	54.0	82.3	C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₄	473
10.6	Ph	12-F	2	184-186	60.0	73.6	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ O	450
10.7	Ph	11, 12-F	2	299-301	33.0	87.0	C ₂₄ H ₁₉ F ₂ N ₄ O	467
10.8	4-FC ₆ H ₄	11, 12-F	2	175-177	35.0	74.3	C ₂₄ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄	485

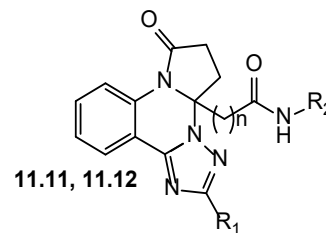
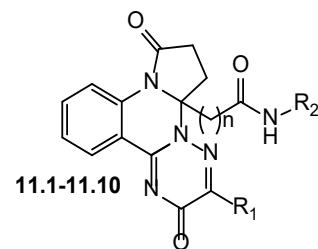
Примітка. * – фізико-хімічні властивості сполук **10.3-10.5** відповідають літературним даним [33]

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
10.1	60.00	4.74	16.46	60.07	4.82	16.54
10.2	65.66	4.51	13.92	65.75	4.58	14.01
10.3	61.95	5.47	15.21	65.99	5.56	15.29
10.4	66.97	5.15	13.02	67.06	5.21	13.09
10.5	68.63	5.97	11.86	68.72	6.05	11.92
10.6	64.28	4.72	12.49	64.34	4.81	12.54
10.7	61.80	4.32	12.01	61.89	4.41	12.11
10.8	59.51	3.95	11.57	59.47	3.88	11.50

Продовж. дол. В

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук



Сполука	R ₁	R ₂	n	Т. пл., ° С	Вихід, %	Емпірична формула	Хроматомас- спектр, [M] ⁺ , m/z
11.1*	Ph	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	0	212-215	60.0	C ₂₇ H ₂₀ FN ₅ O ₃	482
11.2	Ph	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ -	0	228-231	56.2	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ O ₄	494
11.3	Ph	4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	0	171-174	55.4	C ₂₈ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₃	532
11.4	Me	4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	2	144-147	75.3	C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₃	498
11.5	Me	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	2	200-203	68.0	C ₂₄ H ₂₂ FN ₅ O ₃	448
11.6	Me	Ph	2	264-267	68.0	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₃	416
11.7	Me	4-MeOC ₆ H ₄ -	2	242-245	67.7	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₄	446
11.8	Me	4-FC ₆ H ₄ -	2	265-268	67.7	C ₂₃ H ₂₀ FN ₅ O ₃	434
11.9	Ph	4-MeOC ₆ H ₄ -	2	210-213	66.1	C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₄	508
11.10	Ph	4-FC ₆ H ₄ -	2	270-273	77.3	C ₂₈ H ₂₂ FN ₅ O ₃	496
11.11	4-FC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ -	0	230-233	69.0	C ₂₇ H ₂₂ FN ₅ O ₃	484
11.12	4-FC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄ CH ₂ -	2	152-155	61.0	C ₂₉ H ₂₆ FN ₅ O ₃	512

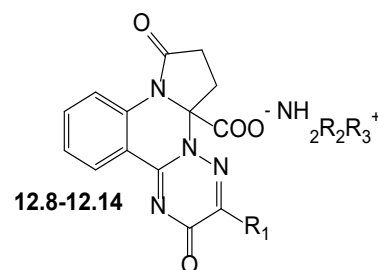
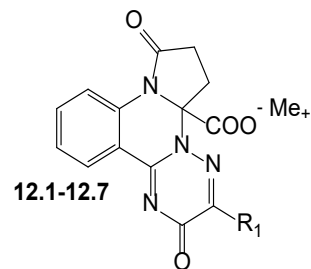
Примітка. * – фізико-хімічні властивості сполуки **11.1** відповідають літературним даним [30, 33]

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
11.1	67.35	4.19	14.55	67.41	4.24	14.61
11.2	68.14	4.70	14.19	68.17	4.75	14.15
11.3	63.28	3.79	13.18	63.33	3.87	13.25
11.4	60.36	4.46	14.08	60.42	4.54	14.18
11.5	64.42	4.96	15.65	64.45	4.91	15.68
11.6	66.49	5.10	16.86	66.56	5.17	16.94
11.7	64.71	5.20	15.72	64.78	5.29	15.81
11.8	63.73	4.65	16.16	63.79	4.72	16.24
11.9	68.63	4.97	13.80	68.67	4.95	13.83
11.10	67.87	4.48	14.13	67.94	4.51	14.19
11.11	68.09	5.12	13.69	68.05	5.16	13.67
11.12	67.07	4.59	14.48	67.11	4.57	14.51

Продовж. дод. В

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук



Сполука	R ₁	Me ⁺ (HNR ₂ R ₃ ⁺)	Т. пл., °С	Вихід, %	Емпірична формула
12.1	Me	Na	> 280	81.2	C ₁₅ H ₁₁ N ₄ NaO ₄
12.2	Ph	Na	> 280	82.9	C ₂₀ H ₁₃ N ₄ NaO ₄
12.3	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	Na	> 280	78.3	C ₂₃ H ₁₉ N ₄ NaO ₄
12.4	4-FC ₆ H ₄	Na	> 280	90.6	C ₂₀ H ₁₂ FN ₄ NaO ₄
12.5	Me	K	> 280	88.6	C ₁₅ H ₁₁ KN ₄ O ₄
12.6	Ph	K	> 280	90.1	C ₂₀ H ₁₃ KN ₄ O ₄
12.7	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	K	> 280	87.2	C ₂₃ H ₁₉ KN ₄ O ₄
12.8	Me	моноетаноламмоній	> 280	78.4	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₅
12.9	Ph	моноетаноламмоній	> 280	76.6	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₅
12.10	Me	морфоліній	> 280	75.2	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₅
12.11	Ph	морфоліній	> 280	74.3	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₅
12.12	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	морфоліній	> 280	73.6	C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O ₅
12.13	Me	піперидиній	> 280	72.1	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₄
12.14	Ph	піперидиній	> 280	75.2	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₄

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
12.1	53.90	3.32	16.76	53.98	3.37	16.82
12.2	60.61	3.31	14.14	60.66	3.39	14.19
12.3	63.01	4.37	12.78	63.11	4.46	12.36
12.4	57.98	2.92	13.52	58.05	3.04	13.61
12.5	51.42	3.16	15.99	51.52	3.22	16.08
12.6	58.24	9.48	13.58	58.32	9.56	13.64
12.7	60.78	4.21	12.33	60.83	4.31	12.39
12.8	54.98	4.61	18.86	55.07	4.71	18.96
12.9	60.97	4.42	16.16	61.07	4.49	16.23
12.10	57.43	4.82	17.62	57.50	4.89	17.71
12.11	62.74	4.61	15.24	62.66	4.69	15.19
12.12	64.66	5.43	13.96	64.59	5.51	14.02
12.13	60.75	5.35	17.71	60.78	5.40	17.82
12.14	65.64	5.07	15.31	65.61	5.14	15.38

Продовж. Дод. В

**Протизапальна активність (ПА) синтезованих сполук на 4 году
карагенінового набряку задньої лапки щурів (M±m. n=6)**

Сполука	Доза. мг/кг	Середня різниця між товщиною набряклої та здорової лапки (M±m)	ПА, %×
1	2	3	4
Контроль	-	1.8±0.077	-
Диклофенак	25.0	1.352±0.032	58.9
3.2	25.0	1.488±0.09	18.92
3.12	25.0	1.368±0.087	11.21
4.1	25.0	1.432±0.115	17.16
4.2	25.0	1.616±0.098	6.11
4.5	25.0	1.452±0.093	57.90
4.6	25.0	1.796±0.079	40.81
4.8	25.0	1.532±0.059	75.77
4.10	25.0	1.656±0.078	64.72
4.13	25.0	1.785±0.052	54.92
4.16	25.0	1.684±0.086	44.66
4.19	25.0	1.572±0.073	63.02
4.20	25.0	1.424±0.056	74.60
4.21	25.0	1.456±0.051	69.23
4.22	25.0	1.972±0.03	51.37
7.2	25.0	1.524±0.16	81.46

Продовж. табл. Г.1

1	2	3	4
7.3	25.0	1.684±0.064	50.4
7.4	25.0	1.772±0.042	50.27
7.5	25.0	1.72±0.012	60.46
7.6	25.0	1.816±0.066	49.95
7.7	25.0	1.336±0.041	69.15
7.9	25.0	1.936±0.055	53.85
7.10	25.0	1.304±0.076	79.66
7.11	25.0	1.656±0.117	0.94
10.1	25.0	1.411±0.114	15.17
10.3	25.0	1.604±0.087	8.15
10.6	25.0	1.445±0.088	16.91
12.5	25.0	2.092±0.09	65.11
12.8	25.0	1.98±0.054	64.47
12.11	25.0	1.956±0.034	57.62
12.13	25.0	1.932±0.094	63.30

Продовж. дод. Г

**Протизапальна активність (ПА) синтезованих сполук на 3 году
формалінового набряку задньої лапки щурів (M±m, n=6)**

Сполука	Доза, мг/кг	Середня різниця між товщиною набряклої та здорової лапки (M±m)	ПА, %×
1	2	3	4
Контроль	-	2.073±0.093	-
Диклофенак	10.0	1.786±0.081	50.93
4.5	10.0	1.426±0.053	53.76
4.6	10.0	2.263±0.147	70.18
4.8	10.0	1.593±0.049	59.52
4.10	10.0	1.64±0.075	49.42
4.13	10.0	1.743±0.168	46.74
4.16	10.0	1.766±0.076	34.60
4.19	10.0	1.252±0.158	64.30
4.20	10.0	1.483±0.052	60.31
4.21	10.0	1.467±0.059	64.38
4.22	10.0	1.726±0.076	46.21
6.1	10.0	1.343±0.162	29.35
7.2	10.0	1.346±0.038	84.05
7.3	10.0	2.026±0.061	32.33
7.4	10.0	1.846±0.019	61.73
7.5	10.0	1.8±0.06	42.69
7.6	10.0	2.066±0.063	43.19
7.7	10.0	1.72±0.053	82.98

Продовж. табл. Г.2

1	2	3	4
7.9	10.0	2.033±0.104	50.78
7.10	10.0	1.346±0.079	79.05
7.11	10.0	1.511±0.046	41.22
7.12	10.0	1.497±0.051	36.71
7.13	10.0	1.675±0.066	39.21
12.5	25.0	2.088±0.09	61.09
12.8	25.0	1.92±0.054	60.37
12.11	25.0	1.948±0.034	53.61
12.13	25.0	1.928±0.094	59.28

Продовж. Дод. Г

Антирадикальна активність синтезованих сполук

Сполука	АРА, %	
	10^{-3} М	10^{-4} М
1	2	3
Аскорбінова кислота	94.80	82.36
4.1	6.97	0
4.2	11.50	4.18
4.3	14.63	6.79
4.5	11.02	1.36
4.6	20.97	12.90
4.8	31.69	13.22
4.13	91.84	7.99
4.17	15.83	5.98
4.20	35.59	22.05
4.26	19.87	11.87
4.28	28.89	11.12
5.1	89.02	62.89
5.2	13.79	5.52
6.1	3.28	0
7.2	6.94	4.86
7.3	10.68	6.44
7.4	11.69	0
7.5	10.85	5.25
7.6	35.76	8.31
7.7	7.63	0

Продовж. табл. Г.3

1	2	3
7.8	11.75	5.64
7.9	8.31	4.75
7.10	10.21	4.51
7.11	3.14	0
7.12	4.04	0
10.1	12.90	2.90
10.2	1.97	0.27
10.3	0.87	0
10.4	3.39	1.61
10.5	10.47	1.87
10.6	17.71	2.26
11.1	8.87	3.23
11.2	14.68	10.48
11.3	13.55	8.06
11.4	3.71	2.26
11.5	8.23	3.23
11.6	5.0	4.19
11.7	16.29	5.16
11.8	2.90	2.26
11.9	43.55	13.71
11.10	4.84	1.94
11.11	33.87	14.84

Продовж. дод. Г

Продовж. табл. Г.3

1	2	3
11.12	5.81	3.23
12.2	0	0
12.5	8.28	0
12.6	0.17	0
12.8	10.34	0

Таблиця Г.4

Інгібування синтезованими сполуками соєвої ЛОГ

Сполука	ЛОГ-інгібуюча активність, %	Сполука	ЛОГ-інгібуюча активність, %
1	2	3	4
NDGA	32.14	4.27	15.42
4.1	8.57	4.28	39.83
4.2	3.56	7.1	7.47
4.3	0	7.2	19.18
4.5	0	7.3	7.83
4.6	19.41	7.4	29.39
4.8	21.43	7.5	16.73
4.9	10.03	7.6	20.41
4.10	12.6	7.7	26.53
4.11	9.46	7.8	0
4.12	2.37	7.9	19.49
4.13	11.59	7.10	31.02

Продовж. дод. Г

Продовж. табл. Г.4

1	2	3	4
4.14	3.78	7.11	26.69
4.15	20.81	7.12	27.05
4.16	0	7.13	0
4.17	20.53	9.1	20.99
4.19	0	9.4	6.05
4.20	24.61	9.7	24.20
4.22	36.33	10.1	7.44
4.23	25.27	10.2	3.32
4.24	0	10.3	6.41
4.25	1.80	10.4	0
4.26	0	10.5	15.87
10.6	0	11.7	0
11.1	0	11.8	0
11.2	0	11.9	0
11.3	0	11.10	0
11.4	17.17	11.11	0
11.5	0	11.12	0
11.6	0		

Продовж. Дод. Г

15-ЛОГ-інгібуюча активність синтезованих сполук

Сполука	ЛОГ-інгібуюча активність, %	Сполука	ЛОГ-інгібуюча активність, %
Blank	–	7.11	5.41
Positive Control (15-ЛОГ)	-27.03	7.12	5.41
100% Initial Activity wells	–	7.9	0.00
NDGA	62.73	10.1	45.95
4.1	13.51	10.4	1.54
4.3	59.46	10.5	91.36
4.6	6.76	10.6	40.54
4.8	6.79	11.1	2.86
4.10	2.70	11.4	14.86
4.20	18.92	11.5	2.41
4.26	17.37	11.6	2.70
4.28	37.84	11.10	52.70
7.2	70.27	11.11	64.86
7.4	1.35	11.12	10.81
7.5	27.03	12.5	4.05
7.6	95.95	12.6	21.62
7.7	62.16	12.8	20.27
7.10	41.89	12.9	0.00

**Статистичні характеристики розрахункових QSAR-моделей для
протизапальної активності («карагеніновий» набряк)**

Сполука	GATS4m	Mor13v	nRCOOH	Експеримент, %	Прогноз за моделлю, %
1	2	3	4	5	6
3.2	1.219	-0.407	0	18.92	7.07
3.12	1.035	-0.275	0	11.21	10.14
4.1	1.141	-0.345	1	17.16	44.02
4.2	1.216	-0.171	1	6.11	28.16
4.5	1.025	-0.435	1	57.90	57.06
4.6	1.162	-0.307	1	40.81	40.27
4.8	0.895	-0.344	1	75.77	59.37
4.10	0.950	-0.204	1	64.72	46.95
4.13	0.831	-0.347	1	54.92	63.57
4.16	1.155	-0.227	1	44.66	35.58
4.19	0.850	-0.474	1	63.02	70.52
4.20	0.749	-0.350	1	74.60	68.90
4.21	0.801	-0.455	1	69.23	72.37
4.22	0.749	-0.245	1	51.37	62.17
7.2	0.692	-0.373	1	81.46	73.95
7.3	0.861	-0.132	1	50.400	47.91
7.4	0.669	-0.249	1	50.27	67.44
7.5	0.773	-0.451	1	60.46	73.87

Продовж. табл. Г.6

1	2	3	4	5	6
7.6	0.704	-0.051	1	49.95	52.56
7.7	0.664	-0.060	1	69.15	55.64
7.9	0.669	-0.075	1	53.85	56.29
7.10	0.646	-0.421	1	79.66	79.9082
7.11	0.739	-0.185	1	0.94	58.95
10.1	0.753	-0.200	0	15.17	23.00
10.3	0.916	-0.196	0	8.15	12.53
10.6	0.666	-0.031	0	16.91	17.62

Продовж. дод. Г

**Статистичні характеристики розрахункових QSAR-моделей для
протизапальної активності («формаліновий» набряк)**

Сполука	EEig11d	Mor24v	Mor28v	Експеримент, %	Прогноз за моделлю, %
1	2	3	4	5	6
4.5	1.010	-0.255	-0.239	53.76	55.06
4.6	1.212	-0.153	-0.442	70.18	65.64
4.8	1.331	-0.511	-0.275	59.52	50.7676
4.10	1.266	-0.385	-0.152	49.42	63.24
4.13	1.344	-0.382	-0.372	46.74	57.63
4.16	1.299	-0.484	-0.367	34.60	46.81
4.19	1.253	-0.361	-0.162	64.30	64.00
4.20	1.706	-0.477	-0.240	60.31	76.97
4.21	1.292	-0.428	-0.187	64.38	59.53
4.22	1.706	-0.645	-0.280	46.21	61.17
7.2	1.170	-0.153	-0.075	84.05	80.52
7.3	1.213	-0.457	-0.501	32.33	37.74
7.4	1.317	-0.333	-0.389	61.73	59.32
7.5	1.274	-0.318	-0.528	42.69	51.51
7.6	1.370	-0.524	-0.423	43.19	44.97
7.7	1.262	-0.506	-0.273	82.98	47.28
7.9	1.317	-0.484	-0.332	50.78	49.50
7.10	1.721	-0.369	-0.540	79.05	72.62

продовж. табл. Г.7

1	2	3	4	5	6
7.11	0.809	-0.304	-0.278	41.22	37.52
7.12	1.080	-0.514	-0.421	36.71	29.08
7.13	1.000	-0.505	-0.094	39.21	40.62

Таблиця Г.8

**Характеристики фармакофорних моделей на основі «карагенінового» набряку
для виявлення та скринінгу протизапальної дії**

№ моделі	Кількість фармакофорних центрів	Перелік фармакофорних центрів	Ступінь взаємного перекриття активних сполук	Точність класифікації, %
Модель 1.1	5	Два ароматичні цикли (або цикли з π -зв'язками), проекція донора водневого зв'язку та дві проекції акцептора водневого зв'язку	10,34	78,6
Модель 1.2	5	Ароматичний цикл (або цикл з π -зв'язками), проекція донора водневого зв'язку та три проекції акцептора водневого зв'язку	8,77	78,6
Модель 1.3	5	Гідрофобна область та чотири проекції акцептора водневого зв'язку	6,86	78,6

Продовж. дод. Г

**Характеристики фармакофорних моделей на основі «формалінового» набряку
для виявлення та скринінгу протизапальної дії**

№ моделі	Кількість фармакофорних центрів	Перелік фармакофорних центрів	Ступінь взаємного перекриття активних сполук	Точність класифікації, %
Модель 2.1	5	Ароматичний цикл (або цикл з π -зв'язками), гідрофобна область, проекція донора водневого зв'язку та дві проекції акцептора водневого зв'язку	8,93	89,3
Модель 2.2	5	Ароматичний цикл (або цикл з π -зв'язками), гідрофобна область, проекція донора водневого зв'язку та дві проекції акцептора водневого зв'язку	12,51	85,7
Модель 2.3	5	Ароматичний цикл (або цикл з π -зв'язками), проекція донора водневого зв'язку та три проекції акцептора водневого зв'язку	10,92	85,7

Продовж. дод. Г

Токсичність досліджуваних сполук *in silico*

Сполука	Молекулярна маса	TEST		GUSAR			
		Пероральне введення ЛД ₅₀ . (моль/кг)	Пероральне введення ЛД ₅₀ . мг/кг	Внутрішньо-очеревинне введення ЛД ₅₀ . мг/кг	Внутрішньо-венне введення ЛД ₅₀ . мг/кг	Пероральне введення ЛД ₅₀ . мг/кг	Підшкірне введення ЛД ₅₀ . мг/кг
Диклофенак	296.15			383.000	140.600	212.600	479.800
4.5	312.28	2.37	1338.83	1116.000	527.700	1941.000	824.000
4.6	374.35	2.88	497.03	447.900	461.600	2414.000	817.900
4.8	410.33	2.43	1517.99	633.400	427.700	1775.000	540.800
4.10	392.34	2.76	677.10	384.600	416.000	1344.000	995.800
7.2	340.33	2.38	1412.20	1025.000	215.200	1501.000	571.200
7.3	402.40	3.13	296.84	619.100	293.200	3094.000	666.700
7.4	420.39	2.83	625.12	804.700	352.500	895.700	605.500
7.7	420.39	2.62	1011.21	732.200	320.300	1382.000	651.900
7.10	456.37	2.69	929.26	728.200	420.300	1323.000	531.200

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор ДВНЗ «Український
державний хіміко-технологічний університет»
Д.т.н., доц. Зайчук О.В.
2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

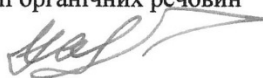
- Розробка методів синтезу та вивчення біологічної активності нових естерів та амідів 3-R-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]-хіназолін-5a(6H)-карбонових(-пропанових) кислот.
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26.
Автори: В.В. Ставицький, С.І. Коваленко
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації:** Stavitsky V.V., Nosulenko I.S., Kandybey K.I., Voskoboynik O.Y., Kovalenko S.I. Esters and amides of 3-R-2,8-dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-5a(6H)-carboxylic (-propanoic) acids: synthesis and biological activity, Журнал органічної та фармацевтичної хімії (Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry), 2020. 18(1), 69: 14-21. DOI: 10.24959/ophecj.20.192826; Substituted 3-R-2,8-Dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-5a(6H)carboxylic Acids and Their Salts – a Promising Class of Anti-inflammatory Agents. V. Stavitskyi, O. Antypenko, I. Nosylenko, G. Berest, O. Voskoboinik, S. Kovalenko. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Med. Chem. 2020. DOI: 10.2174/1871523019666200505073232.
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри фармації та технології органічних речовин Українського державного хіміко-технологічного університету
(назва закладу)
- Термін впровадження:** з 2020 р.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
<p>Розроблено методи синтезу 2,8-діоксо-3-R1-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]-триазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-карбонових (пропанових) кислот та функціональних похідних та показано, що ефективним методом синтезу естерів виявилася тандемна гетероциклізація 2-(6-R-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)анілінів з діетил-4-оксогептандіонатом. Встановлено, що найбільш висока ЛОГ-інгібуюча, антирадикальна та протизапальна активність характерні для гетарилпропанових кислот, які мають електроноакцепторні замісники, у тому числі атоми флуору. Впровадження даних результатів дозволить підвищити ефективність пошуку нових інгібіторівДФПГ, ЛОГ та протизапальних агентів серед гетероциклічних сполук. Впровадження представлених результатів в навчальну роботу кафедри дозволить студентам покращити розуміння підходів до створення інноваційних біоактивних молекул.</p>		

Зауваження, пропозиції: продовжувати роботу по вивченню можливостей хімічної модифікації синтезованих сполук.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармації та технології органічних речовин
д.х.н., проф.



О.В. Харченко

Продовж. дод. Д

Додаток Д.2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
 Національного фармацевтичного університету
 Д.б.н., проф. Загайко А.Л.
 "26" 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Заміщені піроло[1,2-а][1,2,4]триазоло-([1,2,4]триазино-)[с]хіназолін-4а(5а)пропанові кислоти: синтез, спектральні характеристики та протизапальна активність
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26.
Автори: В.В. Ставицький, С.І. Коваленко
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** Патент України на винахід №118196 МПК (2009) С07D 253/00 (2006/01), С07D 253/10 (2006/01). Піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліни та ізоіндоло[2,1-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліни // О.Ю. Воскобойник, С.І. Коваленко, Т.С. Малкова, Ставицький В.В. (UA). - Зая-вл. 08.02.2016; Опубл. 10.12.2018.- Бюл.№1; Stavitsky V.V., Voskoboynik O.Yu., Kazunin M.S., Nosylenko I.S., Shishkina S.V., Kovalenko S.I., Substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-([1,2,4]triazino-)[c]quinazoline-4a(5a)-propanoic acids: synthesis, spectral characteristics and anti-inflammatory activity, *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, **2020**, No. 1, p. 61-70. DOI: 10.32434/0321-4095-2020-128-1-61-70
 (назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету
 (назва закладу)

5. **Термін впровадження:** з 2020 р.6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Досліджено особливості гетероциклізації 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онів з кетокарбоновими кислотами. Досліджена протизапальна активність даного класу сполук, а також показано вплив атомів фтору на вираженість зазначеної дії. Впровадження даних результатів дозволить підвищити ефективність пошуку нових протизапальних агентів серед гетероциклічних сполук. Впровадження представлених результатів в навчальну роботу кафедри дозволить студентам покращити розуміння підходів до створення інноваційних біоактивних молекул.		

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук та розробці методів їх хімічної модифікації.

Протокол засідання кафедри фармацевтичної хімії № 11 від «26» лютого 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії,
 д.фарм.н., професор

В. А. Георгянц

Продовж. дод. Д

Додаток Д.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
 Національного фармацевтичного університету
 Д.б.н., проф. Кліш І.М.
 "12" "12" 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Заміщені піроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло-(тріазино-)[с]хіназоліни перспективний клас інгібіторів ліпоксигенази
 (назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26.
Автори: В.В. Ставицький, С.І. Коваленко
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації:** Stavytskyi V.V., Nosulenko I.S., Portna O.O., Shvets V.M., Voskoboynik O.Yu., Kovalenko S.I., Substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-(triazino-)[c]quinazolines - a promising class of lipoxygenase inhibitors, *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*, 2020. 13, 1(32): 4-10 DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1; Заміщені 3-R-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-5a(6H)-алкілкарбонові кислоти – перспективний клас малотоксичних протизапальних агентів. В.В. Ставицький, О.Ю. Воскобойнік, І.С. Носуленко, О.О. Клімова, О.А. Бражко, С.І. Коваленко. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3(51). с.5-12. DOI: 10.11603/2312-0967.2019.3.10468
 (назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського
 (назва закладу)
- Термін впровадження:** з 2020 р.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Встановлено, що заміщені піроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло-(тріазино-)[с]хіназоліни проявляють високу ліпоксигеназну та протизапальну активність. Впровадження одержаних результатів дозволить підвищити ефективність робіт по створенню протизапальних агентів та поглибити знання студентів у галузі розробки інноваційних біоактивних молекул.		

- Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук.

Відповідальний за впровадження:

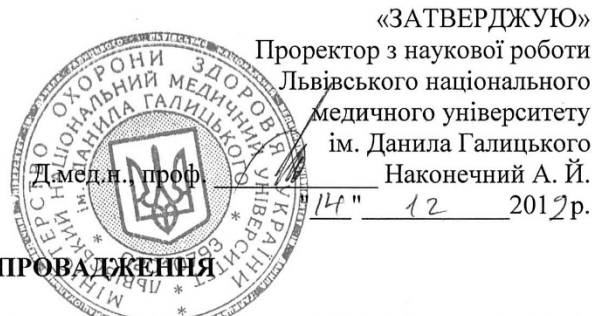
Завідувач кафедри фармацевтичної хімії,
 д.фарм.н., доцент



Л. С. Логойда

Продовж. дод. Д

Додаток Д.4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Заміщені 3-R-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-алкілкарбонові кислоти – перспективний клас малотоксичних протизапальних агентів.
(назва пропозиції для впровадження)
 2. Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26.
Автори: В.В. Ставицький, С.І. Коваленко
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
 3. **Джерело інформації:** В.В. Ставицький, О.Ю. Воскобойнік, І.С. Носуленко, О.О. Клімова, О.А. Бражко, С.І. Коваленко. Заміщені 3-R-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-алкілкарбонові кислоти – перспективний клас малотоксичних протизапальних агентів. Фармацевтичний часопис. 2019. № 3(51). с.5-12. DOI: 10.11603/2312-0967.2019.3.10468; Stavytskyi V.V., Voskoboinik O.Yu., Antypenko O.M., Krasovoka N.I., Shabelnyk K.P., Konovalova I.S., Shishkyna S.V., Kholodniak S.V. Kovalenko S.I. Tandem heterocyclization of 2-(azolyl-(azinyl-))anilines as an efficient method for preparation of substituted pyrrolo[1,2-a]azolo-(azino-)[c]quinazolines. J Heterocycl Chem. 2019; p.1–12. DOI: 10.1002/jhet.3862
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
 4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
(назва закладу)
 5. **Термін впровадження:** з 2020 р.
 6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3
- | Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | Розробників | Установи, що впроваджує |
| Розроблені методи тандемної гетероциклізації 1,5-бінуклеофілів з кетокрбоновими кислотами, синтезовані оригінальні 3-R-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін- 5a(6H)-алкілкарбонові кислоти, для яких досліджена протизапальна активність та гостра токсичність. Встановлена наявність вираженої протизапальної дії при малій токсичності зазначених сполук.
Впровадження представлених результатів в наукову роботу кафедри підвищить ефективність пошуку нових біоактивних агентів. Впровадження результатів в навчальну роботу кафедр дозволить студентам покращити розуміння взаємозв'язку «хімічна будова – протизапальна активність» потенційних біологічно активних молекул | | |
7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук та розробці методів їх хімічної модифікації.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
д.фарм.н., професор

Лесик Р.Б.

Продовж. дод. Д

Додаток Д.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Дніпровського національного
 університету ім. Олеся Гончара
 Д.х.н., проф. Оковитий С.І.
 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Тандемна гетероциклізація 2-(азоліл-(азиніл-))анілінів як ефективний метод отримання заміщених піроло[1,2-а]азоло-(азино-)[с]хіназолінів
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26.
Автори: В.В. Ставицький, С.І. Коваленко
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації:** Stavytskyi V.V., Voskoboinik O.Yu., Antypenko O.M., Krasovoka N.I., Shabelnyk K.P., Konvalova I.S., Shishkyna S.V., Kholodniak S.V. Kovalenko S.I. Tandem heterocyclization of 2-(azolyl-(azinyl-))anilines as an efficient method for preparation of substituted pyrrolo[1,2-a]azolo-(azino-)[c]quinazolines. J. Heterocyclic Chem., 2020, 57(3):1249-1260. <https://doi.org/10.1002/jhet.3862>.
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри фізичної, органічної хімії та неорганічної хімії Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара
(назва закладу)

5. **Термін впровадження:** з 2020 р.6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Показана можливість отримання піроло[1,2-а]азоло-(азино-)[с]хіназолінів шляхом циклізації відповідних 1,5-бінуклеофілів з кетокарбоновими та кетодикарбоновими кислотами, а також виділення проміжних продуктів гетероциклізації, впровадження представлених результатів в наукову роботу кафедри дозволить підвищити ефективність робіт по розробці методів синтезу гетероциклічних сполук. Впровадження результатів у навчальну роботу дозволить покращити знання студентів у галузі хімії, а саме розуміння реакцій тандемної гетероциклізації.		

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню можливостей хімічної модифікації синтезованих сполук.**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії, к.х.н., доцент

Стець Н.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
 Національного університету
 «Львівська Політехніка»
 проф. д.т.н. Демідов І.В.
 14.01.2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліни з карбоксильною функцією перспективний клас протизапальних агентів
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет
Автори: Ставицький В.В., Коваленко С.І.
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації:** Патент України на винахід №118196 МПК (2009) C07D 253/00 (2006/01), C07D 253/10 (2006/01). Піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліни та ізойндоло[2,1-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліни // О.Ю. Воскобойник, С.І. Коваленко, Т.С. Малкова, Ставицький В.В. (UA). - Зая-вл. 08.02.2016; Опубл. 10.12.2018: Substituted 3-R-2,8-Dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-5a(6H)carboxylic Acids and Their Salts – a Promising Class of Anti-inflammatory Agents. V. Stavytskyi, O. Antypenko, I. Nosylenko, G. Berest, O. Voskoboinik, S. Kovalenko. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Med. Chem.* 2020. DOI: 10.2174/1871523019666200505073232.
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідницькій роботі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
(назва закладу)
- Термін впровадження:** з 2020 р.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Досліджено особливості гетероциклізації 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онів з кетокарбоновими та кетодикарбоновими кислотами. Досліджена протизапальна активність даного класу сполук, а також показано вплив карбоксильної функції та атомів фтору на вираженість зазначеної дії. Впровадження даних результатів дозволить підвищити ефективність пошуку нових протизапальних агентів серед гетероциклічних сполук. Впровадження представлених результатів в навчальну роботу кафедри дозволить студентам покращити розуміння підходів до створення інноваційних біоактивних молекул. Дані методи найдуть використання у науковій роботі кафедри та можуть бути використані у різних галузях хіміко-фармацевтичного синтезу.		
- Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню взаємодії 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онів, як 1,5-біфунклеофілів з різноманітними електрофільними реагентами.

Завідувач кафедри технології
 біологічно активних сполук,
 фармації та біотехнології, проф., д.х.н.,
 Заслужений діяч науки і техніки України

В.П. Новіков

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Заміщені 7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-алкілкарбонові кислоти – перспективний клас низькотоксичних протизапальних агентів. Ставицький В. В., Воскобойник О. Ю., Носуленко І. С., Клімова О. О., Бражко О. А., Коваленко С. І. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 5-12. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10468>. (Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну та частково біологічну експериментальну частину, узагальнював результати, підготував статтю до друку).

2. Tandem heterocyclization of 2-(azolyl-(aziny1-))anilines as an efficient method for preparation of substituted pyrrolo[1,2-*a*]azolo-(azino-)[*c*]quinazolines. Stavytskyi V. V., Voskoboinik O. Yu., Antypenko O. M., Krasovska N. I., Shabelnyk K. P., Konovalova I., Shishkyna S., Kholodniak S. V., Kovalenko S. I. *J. Heterocyclic Chem.* 2020. Vol. 57. № 3. P. 1249-1260. DOI: [10.1002/jhet.3862](https://doi.org/10.1002/jhet.3862). (Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну експериментальну частину, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних досліджень та підготовці статті до друку).

3. Substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-([1,2,4]triazino-)[*c*]quinazoline-4*a*(5*a*)-propanoic acids: synthesis, spectral characteristics and anti-inflammatory activity. Stavytskyi V. V., Voskoboinik O. Yu., Kazunin M. S., Nosulenko I. S., Shishkina S., Kovalenko S. I., *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 2020. № 1. P. 61-70. DOI: [10.32434/0321-4095-2020-128-1-61-70](https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-128-1-61-70). (Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну експериментальну частину, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку).

4. Esters and amides of 3-R-2,8-dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a]-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-5a(6H)-carboxylic (-propanoic) acids: synthesis and biological activity. Stavytskyi V. V., Nosulenko I. S., Kandybey K. I., Voskoboinik O. Yu., Kovalenko S. I., *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2020. Vol. 18, № 1(69). P. 14-21. DOI:[10.24959/ophcj.20.192826](https://doi.org/10.24959/ophcj.20.192826).

(Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну експериментальну частину, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку).

5. Substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-(triazino-)[c]quinazolines - a promising class of lipoxygenase inhibitors. Stavytskyi V. V., Nosulenko I. S., Portna O. O., Shvets V. M., Voskoboynik O. Yu., Kovalenko S. I., *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*, 2020. Т. 13, № 1(32). С. 4-10. DOI: 10.14739/2409-2932.2020.1. *(Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну експериментальну частину, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку).*

6. Synthesis and structure of pyrido[1,2-a]quinazoline condensed derivatives. Voskoboinik O. Yu., Stavytskyi V. V., Antypenko O. M., Kazunin M. S., Kravtsov D. V., Shishkina S. V., Kovalenko S. I., *Synthetic Communications*. 2020. Vol. 50, № 13. P. 2043–2051. DOI: 10.1080/00397911.2020.1762223. *(Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну експериментальну частину, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних досліджень та підготовці статті до друку).*

7. Substituted 3-R-2,8-Dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-5a(6H)carboxylic Acids and Their Salts – a Promising Class of Anti-inflammatory Agents. Stavytskyi V. V., Antypenko O. M., Nosylenko I. S., Berest G. G., Voskoboinik O. Yu., Kovalenko S. I., *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Med. Chem.* 2020. Vol. 19, P. 1-17. DOI: 10.2174/1871523019666200505073232. *(Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував хімічну експериментальну частину, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних і біологічних досліджень, підготовці статті до друку).*

8. Піроло[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліни та ізоіндоло[2,1-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліни: пат. 118196 Україна: МПК С07D 253/06, С07D 253/10, С07D 255/04, С07D 487/02, С07D 487/12. № а 2016 01081; заявл. 08.02.2016; опубл. 10.12.2018, Бюл. №1. *(Дисертант брав участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконував частину хімічних експериментальних досліджень, приймав участь в узагальненні результатів фізико-хімічних досліджень та підготовці патенту до друку).*

9. Ставицький В. В., Носуленко І. С. Піроло(піридо)[1,2-а][1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліни як сполуки, що впливають на вуглеводній та ліпідний обмін. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів*: матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Тернопіль : ТДМУ, 2016. С. 24. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).*

10. Коломоєць О. С., Мартиненко Ю. В. Ставицький В. В. Конденсовані та спіроконденсовані похідні хіназоліну – перспективний клас протизапальних агентів. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* : мат. V міжнарод. науково-практичної конференції. Запоріжжя: «АА Тандем», 2017. С.284-285. (Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).

11. Ставицький В. В., Носуленко І. С. Спрямований пошук протизапальних засобів серед заміщених (3-*R*-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*]-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*-(6*H*)-іл)карбонових(алкілкарбонових) кислот. *Сучасні аспекти медицини і фармації* -2017: матер. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки. Запоріжжя, 2017. С.167-168. (Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).

12. Спрямований пошук сполук с протизапальною дією серед конденсованих похідних хіназоліну. Коломоєць О. С., Мартиненко Ю. В., Ставицький В. В., Носуленко І. С., *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: матеріали підсумкової науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю ТДМУ, Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського. Тернопіль: ТДМУ, 2017. С. 302. (Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).

13. Коваленко С. І., Гудзь О. О., Ставицький В. В. Цілеспрямований пошук протизапальних агентів серед похідних продуктів реакцій 2-аміно-*N*-*R*-бензамідів з γ -кетокарбоновими кислотами. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації: всеукраїнська науко-практична конференція (до 50-річчя заснування ЗДМУ)*. Запоріжжя, 2018. С.154-155. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку)*.

14. Фрагмент-орієнтований дизайн у спрямованому пошуку протизапальних агентів серед заміщених азоло-(азино-)[с]хіназолінів та їх конденсованих аналогів. Ставицький В. В., Красовська Н. І., Воскобойнік О. Ю, Мартиненко Ю. В., Коваленко С. І., *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: матеріали науково-практичної 89 конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника*. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С.69. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку)*.

15. 2-Азагетериланіліни у синтезі поліконденсованих похідних хіназоліну. Ставицький В. В., Антипенко О. М., Шабельник К. П., Воскобойнік О. Ю., Коваленко С. І., Мат. Ювілейної XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії, присвяченої 80-річчю ІОХ НАН України та 30-річчю ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України. Луцьк: Східноєвропейський національний університет ім Лесі Українки. 2019. С. 77. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку)*.

16. Purposeful search of novel anti-inflammatory agents among substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]azolo-(azino-)[*c*]quinazolines. Stavytskyi V., Krasovska N., Voskoboinik O., Kovalenko S., *Science and Practice 2019: 10th International Pharmaceutical Conference*. Kaunas: Lithuania. 2019. С. 105. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).*

17. Ставицький В. В., Воскобойник О. Ю., Коваленко С.І. Солі (3- R_1 -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*-(6*H*)-іл)-карбонових кислот – перспективні протизапальні агенти. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф.* Харків: НФаУ, 2020. Т. 2. С. 524-525. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).*

18. Підходи до синтезу, модифікація та протизапальна активність етил 2-([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)-карбонових кислот. Красовська Н. І., Ставицький В. В., Носуленко І. С., Коваленко С. І., *Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ-2020: Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції*. Дніпро: «Середняк Т.К.». 2020.С. 180-181. *(Дисертант виконав експериментальне дослідження, приймав участь в узагальненні результатів та підготовці тез до друку).*

Додаток Є

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. VI науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 10-11 листопада 2016 р., форма участі - публікація тез).

2. V міжнародна науково-практична конференція. «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (Запоріжжя, 26-28 квітня 2017 р., форма участі - публікація тез).

3. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017» (Запоріжжя, 11-12 травня 2017 р., форма участі - доповідь на секційному засіданні та публікація тез)

4. Підсумкова науково-практична конференція, присвячена 60-річчю «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» ТДМУ(Тернопіль, 14 червня 2017 р., форма участі - публікація тез).

5. Всеукраїнська науково-практична конференція (до 50-річчя заснування ЗДМУ) «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (Запоріжжя, 18-25 квітня 2018 р. 30 травня 2018 р., форма участі - доповідь на пленарному засіданні та публікація тез)

6. Науково-практична 89 конференція з міжнародною участю, присвячена 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 19-20 вересня 2019 р., форма участі - публікація тез)

Продовж . дод. Є

7. Ювілейна XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, присвяченої 80-річчю ІОХ НАН України та 30-річчю ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України «Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії» (Луцьк, 16-20 вересня 2019 р., форма участі - публікація тез)
8. 10th International Pharmaceutical Conference «Science and Practice 2019» (Kaunas, Lithuania, November 15th, 2019, форма участі - публікація тез)
9. IV міжнародна науково-практична конференція « Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 12-13 березня 2020 р., форма участі - публікація тез)
10. IV Всеукраїнська наукова конференція «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів» (Дніпро, 10 квітня 2020 р., форма участі - публікація тез)