

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОЛОМОЄЦЬ ОЛЕКСАНДРА СЕРГІЇВНА

УДК: 547.856 ' 873.057.03/.04-026.8

ДИСЕРТАЦІЯ

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 6-МОНО-
І 6,6-ДИЗАМІЩЕНИХ 3-R-6,7-ДИГІДРО-2H-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-*c*]-
ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

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

_____ О. С. Коломоєць

Науковий керівник Коваленко Сергій Іванович, доктор фармацевтичних наук,
професор

Запоріжжя – 2018

АНОТАЦІЯ

Коломоєць О. С. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 6-моно- і 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-2-онів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» (226 – Фармація). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2018.

Дисертаційна робота присвячена дослідженню умов, закономірностей та синтетичних обмежень реакції [5+1]-гетероциклізації заміщених 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із карбонільними сполуками (параформ, альдегіди, кетони аліфатичного та ароматичного ряду, галогенвмісними альдегідами, їх гідратні форми та ацеталі, карбоциклічні, гетероциклічні кетони та ізатини), розробці методів синтезу нових 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-2-онів, 3'-*R*-спіро[аза/оксо/тіа-/циклоалкіл-1(3, 4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін]-2'(7'*H*)-онів, *N*-заміщених 3'-*R*-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів, вивченню фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук, створенню комбінаторної бібліотеки речовин з антирадикальною, актопротетрною, протисудомною, протизапальною, антибактеріальною дією та встановленню закономірностей «структура – активність» для подальшої розробки ефективного напрямку оптимізації даної гетероциклічної системи.

Проведено узагальнення та критичний огляд літературних даних, присвячених методам синтезу функціональних та конденсованих похідних хіназоліну. Показана реакційна здатність основних *NCCCN*-бінуклеофілів, а саме амідів та гідразидів 2-аміноциклоалкіл-(арил-)карбонових кислот, 2-аміно-*N'*-бензімідамідів, 2-амінобензонітрилів, 2-(1-*R*-амінометил)анілінів та 2-[азоло-(азино-)]анілінів, до різноманітних карбонільних сполук. В огляді розкриті

особливості перебігу реакцій та біологічні властивості синтезованих сполук. Окремий підрозділ присвячено енантіоселективному каталізу у синтезі частково гідрованих хіназолінів. Показана перспективність подальшого синтезу та пошуку нових біологічно активних речовин серед гідрованих хіназолінів та анельованих гетероциклів.

Досліджено реакції [5+1]-циклоконденсації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з ациклічними карбонільвмісними сполуками та їх похідними. Показано, що реакція [5+1]-циклоконденсації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з параформом, альдегідами та кетонами аліфатичного та ароматичного ряду приводить до серії нових 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів і, встановлено, що у випадку використання у зазначеній реакції в якості електрофілів алкіларилкетонів відбувається конкурентна реакція ацилювання з утворенням мінорних 6-метил-3-R-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів.

Розроблені препаративні методи синтезу невідомих 6-хлоро-(бромо-, дихлоро-, трихлоро-)-метил-3-R-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації з галогенвмісними альдегідами, їх гідратними формами та ацеталями, показані особливості взаємодії синтезованих сполук з морфоліном та DIPEA. Встановлено, що взаємодія 6-хлорметилзаміщеного з еквімолярною кількістю морфоліну у присутності DIPEA у етилцелозольві, перебігає класично, з утворенням продукту *N*-алкілювання. У випадку 6-дихлорметилзаміщеного, продукт модифікації, а саме 6-(морфолінометил)-3-феніл-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он, було одержано тільки у випадку кип'ятіння вихідної сполуки з 3-и разовим надлишком морфоліну в етилцелозольві. Згідно даних фізико-хімічних методів дослідження одержана сполука при зазначених умовах являє собою продукт послідовного дегідрогалогенування, ізомеризації та нуклеофільного заміщення. Тоді як, взаємодія 6-трихлорметилзаміщеного з триразовим надлишком DIPEA в етилцелозольві або діоксані приводить до елімінування трихлорметильного фрагменту з молекули у вигляді хлороформу та утворення 3-феніл-2*H*-

[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону. Також, зазначена сполука утворюється як мінорний компонент реакційної суміші при тривалому кип'ятінні розчину еквімолярних кількостей 6-трихлорометилзаміщеного, морфоліну та DIPEA у діоксані. Основним продуктом в даному випадку є продукт дегідрогалогенування з наступною ізомеризацією – 6-(дихлорометил)-3-феніл-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он.

Детально обговорені спектральні характеристики синтезованих сполук та встановлені закономірності розщеплення в ЯМР-спектрах характеристичних протонів положень 6 та 7, а також атому Карбону положення 6 залежно від їх електронного оточення у 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онах.

Проведено синтез невідомих 3'-*R*¹-спіро[циклоалкіл-(гетарил)-1 (2, 3, 4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів реакцією [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з карбоциклічними та гетероциклічними кетонами. Синтезовані нові 3'-*R*-5-*R*₁-спіро[аза/оксо/тіо]циклоалкіл-1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-они, як перспективні біологічно активні сполуки, реакцією [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з циклоалканонами, тетрагідро-4*H*-піран-4-оном, 1-метилпіперидин-4-оном, тетрагідро-4*H*-тіопіран-4-оном, дигідротіофен-3(2*H*)-оном, дигідротіофен-3(2*H*)-он 1,1-діоксидом, дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-оном, дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он 1,1-діоксидом. Крім того, досліджена взаємодія 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з ізатином та його заміщеними, при цьому синтезовані невідомі 3'-*R*-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін]-2,2'-(7'*H*)-діони та 2-(3'-*R*₁-2,2'-діоксо-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-1-іл)-*N*-*R*₂-ацетаміди (ацетонітрили), для останніх розроблений зустрічний синтез, а саме алкілування 3'-*R*-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін]-2,2'-(7'*H*)-діонів *N*-*R*-хлорацетамідами та хлорацетонітрилом.

Детально досліджені спектральні властивості (^1H та ^{13}C ЯМР-спектри) спіропохідних [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліну та встановлені закономірності розщеплення характеристичних протонів положень 6 та 7, а також атому Карбону положення 6 від їх електронного оточення та наявності центру асиметрії у молекулах 3'-R-5-R₁-спіро[аза/оксо/тіо]циклоалкіл-1(2,3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів та *N*-заміщених 3'-R-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів.

Проведено дослідження біологічної активності синтезованих сполук. На основі структурної подібності, молекулярного докінгу та традиційного фармакологічного скринінгу розроблена стратегія пошуку протизапальних агентів серед 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів. Встановлено, що висока протизапальна активність характерна для 3'-арил-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів які 3(4),6'-спіропозиції містять 1-метилпіперидиновий, гідрований тіопірановий, гідрований тіофеновий та тіофен 1,1-діоксидний фрагменти.

Вперше встановлено, що відповідні 3'-R-спіро[циклоалкіл-(гетарил)-1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-они проявляють протисудомну активність на моделі пентилентетразолових судом. Найбільш вдалою хімічною модифікацією у пошуку протисудомних агентів, виявилась модифікація, яка передбачала введення у спіропозицію положення 6 індолінового фрагменту. Так, 3'-R-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діони та їх заміщені конкурують з відомим протисудомним перапаратом «Ламотриджин». Крім того, зазначені похідні на фоні протисудомної активності проявляють високу антирадикальну дію, що може лежати в основі їх механізму дії.

Виявлено, що попереднє введення щурам синтезованих сполук за умов нормотермії (24-26°C) з додатковим навантаженням (10% від ваги тіла щура) приводило як до збільшення (актопротекторна активність), так і скорочення (депримуюча активність) тривалості плавання експериментальних тварин. Так, найбільш перспективними актопротекторами виявились 3'-R-1-

метилспіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-они, які перевищують активність еталону-порівняння «Мілдронату» на 52-59%.

Скринінгові дослідження синтезованих речовин на протимікробну та протигрибкову активність проведено на еталонних тест-культурах бактерій та грибів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 та *Candida albicans* ATCC 885-653. Встановлено, що 6-моно- та 6,6-дизаміщені 3-*R*-6,7-дигідро[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они проявляють помірну антимікробну дію щодо *St. aureus*, *E. coli* та *P. aeruginosa* (МІК 50.0-200.0 мкг/мл) та фунгіцидну дію щодо *C. albicans* (МІК 12,5-100,0 мкг/мл).

В ході роботи виявлені певні закономірності зв'язку «структура-активність» та виявлені критичні «фармакофорні» фрагменти положення 6 у 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, які відповідають за актопротекторну (1-метилпіперидиновий фрагмент), протисудомну (2-оксоіндоліновий фрагмент), протизапальну (аза/оксо/тіа)циклоалкановий фрагмент). У процесі виконання роботи синтезовано 138 сполук (107 вперше), серед яких ідентифіковані речовини з високою антирадикальною (15), протимікробною (2), протигрибковою (1), актопротекторною (3), протизапальною (6), протисудомною (3) активностями.

Результати хімічного та біологічного дослідження впроваджено в науково-дослідну роботу споріднених навчальних закладів вищої освіти України.

Ключові слова: 6-моно- і 6,6-дизаміщені 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-2-они, 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-они, карбонільвмісні сполуки, синтез, спектральні характеристики, молекулярний докінг, SAR-аналіз, біологічно активні речовини.

ANNOTATION

Kolomoets O. S. Synthesis, physicochemical and biological properties of 6-mono- and 6,6-disubstituted 3-R-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones – Qualification scientific work on the rights of manuscript.

Thesis for the Degree of PhD in Pharmacy, speciality 15.00.02 Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy (226 – Pharmacy). – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2018.

The thesis is devoted to the investigation of conditions, regularities and synthetic limitations of the [5+1]-heterocyclization of substituted 6-R-3-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5-ones with carbonyl compounds (paraformaldehyde, aldehydes, aliphatic and aromatic ketones, halogen-containing aldehydes, their hydrated forms and acetals, carbocyclic and heterocyclic ketones, isatins), development of the methods for the synthesis of new 6-mono- and 6,6-disubstituted 3-R-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones, 3'-R-spiro[aza/oxo/thio/cycloalkyl-1(3,4),6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline]-2'(7*H*)-ones, *N*-substituted 3'-R-2',7'-dihydrospiro[indoline-3,6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline]-2,2'(7*H*)-diones; to the study of the physicochemical properties of the synthesized compounds; to the creation of a combinatorial library of substances with antiradical, antitumor, anticonvulsant, anti-inflammatory, antibacterial activity and to the evaluation of the «structure-activity» relationship for the further development of an effective direction of optimization of abovementioned heterocyclic systems.

A generalization and critical review of literary data devoted to the methods of synthesis of functional and condensed derivatives of quinazoline was carried out. The reactivity of the basic NCCCN binucleophiles, namely 2-aminocycloalkyl-(aryl-)carboxylic acids, 2-amino-*N'*-benzimidamides, 2-aminobenzonitriles, 2-(1-R-aminomethyl)anilines and 2-[azolo-(azino-)]anilines was shown towards to a variety of carbonyl compounds. The review reveals the peculiarities of the reactions and the biological properties of the synthesized compounds. A separate subchapter is devoted

to the enantioselective catalysis in the synthesis of partially hydrogenated quinazolines. The prospect of further synthesis and the search for new biologically active substances among hydrogenated quinazolines and their annelated derivatives were shown.

The [5+1]-cyclocondensation of 6-R-3-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5(2*H*)-ones with acyclic carbonyl-containing compounds and their derivatives were investigated. It was found, that the [5+1]-cyclocondensation of 6-R-3-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5-ones with paraform, aldehydes and ketones of the aliphatic and aromatic series led to the new 6-mono- and 6,6-disubstituted 3-R-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones. It was established, that competitive acylation which is accompanied by formation of minor 6-methyl-3-R-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones occurs in the case of alkylaryl ketones usage as an electrophiles in the indicated reaction.

Preparative methods for the synthesis of unknown 6-chloro-(bromo-, dichloro-, trichloro-)-methyl-3-R-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones, that based on the [5+1]-cyclocondensation with halogen-containing aldehydes, their hydrated forms and acetals were elaborated and features of the interaction of synthesized compounds with morpholin and DIPEA were shown. It was established, that the interaction of 6-chloromethyl substituted with equimolar amount of morpholin in the presence of DIPEA in ethyl cellosolve proceeded classically with the formation of *N*-alkylated product. In the case of 6-dichloromethyl substituted, the product of modification, namely 6-(morpholinomethyl)-3-phenyl-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-one was obtained only in the case of refluxing of the starting compound with threefold excess of morpholin in ethyl cellosolve. Mentioned compound was formed as result of consistent dehydrohalogenation, isomerization and nucleophilic substitution. Whereas, the interaction of 6-trichloromethyl substituted with triple excess of DIPEA in ethyl cellosolve or dioxane led to the elimination of the trichloromethyl moiety in the form of chloroform and the formation of 3-phenyl-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-one. Also abovementioned compound was obtained as a minor component of the mixture, that

was formed as result of long-term refluxing of equimolar amounts of 6-trichloromethyl substituted, morpholin and DIPEA in dioxane. The main product in this case was the compound of dehydrohalogenation followed by isomerization – 6-(dichloromethyl)-3-phenyl-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-one.

The NMR-spectral characteristics of synthesized compounds were discussed in detail. The features of splitting of the characteristic signals of protons at the 6th and 7th positions and the carbon signals at the 6th position depending on their electronical surrounding in the 6-mono- and 6,6-disubstituted 3-*R*-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones were evaluated.

Formation of unknown 3'-*R*¹-spiro[cycloalkyl-(hetaryl)-1(2,3,4),6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline]-2'(7'*H*)-ones by [5+1]-cyclocondensation of 6-*R*-3-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5-ones with carbocyclic and heterocyclic ketones was conducted. Synthesis of new 3'-*R*-5-*R*¹-spiro[aza/oxo/thio]cycloalkyl-1(3,4),6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline]-2(7'*H*)-ones, as a promising biologically active compounds was done by the [5+1]-cyclocondensation of 6-*R*-3-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5-ones with cycloalkanones, tetrahydro-4*H*-pyran-4-one, 1-methyl-piperidine-4-one, tetrahydro-4*H*-thiopyran-4-one, dihydrothiophen-3(2*H*)-one 1,1-dioxide, dihydro-2*H*-thiopyran-3(4*H*)-one, dihydro-2*H*-thiopyran-3(4*H*)-one 1,1-dioxide. In addition, the interaction of 6-*R*-3-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5-one with isatin and its substituted derivatives was investigated, such unknown 3'-*R*-2',7'-dihydrospiro[indoline-3,6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline]-2,2'-(7'*H*)-diones and 2-(3'-*R*₁-2,2'-dioxo-2',7'-dihydrospiro[indoline-3,6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-1-yl)-*N*-*R*₂-acetamides (acetonitriles) were obtained. For the latter, alternative methods of synthesis, namely the alkylation of 3'-*R*-2',7'-dihydrospiro[indoline-3,6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline]-2,2'-(7'*H*)-diones with *N*-*R*-chloroacetamides and chloroacetonitrile were developed.

The spectral properties (¹H and ¹³C NMR-spectra) of [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline spiroderivatives were studied in detail and the patterns of characteristic signals of the protons at the 6th and 7th positions and the Carbon of the 6th position depending on their electronical surrounding and the presence of asymmetric center in

3'-R-5-R₁-spiro[aza/oxo/thio]cycloalkyl-1(2,3,4),6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline]-2'(7'*H*)-ones and *N*-substituted 3'-R-2',7'-dihydrospiro[indoline-3,6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline]-2,2'(7'*H*)-diones were established.

The study of the synthesized compounds' biological activity was carried out. A strategy for the search for anti-inflammatory agents among 6,6-disubstituted 3-R-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones, that based on the structural similarity, molecular docking and traditional pharmacological screening was developed. It was found, that high anti-inflammatory activity was characteristic for 3'-aryl-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline]-2'(7'*H*)-ones, which in 3(4),6'-spiropositions contain 1-methylpiperidine, hydrogenated thiopyran, hydrogenated thiophene and thiophene 1,1-dioxide fragments.

For the first time, it was found, that the corresponding 3'-R-spiro[cycloalkyl-(hetaryl)-1(3,4),6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline]-2'(7'*H*)-ones exhibit anti-convulsant activity on the pentylentetrazole-induced convulsions model. The most successful chemical modification aimed to the search for anticonvulsants involved the introduction of the indoline fragment at the 6th spiro-position. Thus, 3'-R-spiro[indoline-3,6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin]-2,2'(7'*H*)-diones and their substituted derivatives by the level of anticonvulsant activity competes with the known drug «Lamotrigine». In addition, these derivatives besides anticonvulsant activity exhibit high antiradical activity, that may be the basis of their mechanism of action.

It was found, that the oral administration of the synthesized compounds under conditions of normothermia (24-26°C) with an additional load (10% of the body weight of the rat) resulted both the increase (actoprotective activity) and the reduction (depressant activity) of the swimming duration of experimental animals. Thus, 3'-R-1-methylspiro[piperidine-4,6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin]-2'(7'*H*)-ones turned to be the most promising actoprotectors and exceed the activity of the reference drug «Mildronate» by 52-59%.

Screening of antimicrobial and antifungal activity of synthesized substances was performed on standard test cultures of bacteria and fungi: *Staphylococcus aureus*

ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 and *Candida albicans* ATCC 885-653. It was found, that 6-mono- and 6,6-disubstituted 3-R-6,7-dihydro[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones exhibit a moderate antimicrobial action against *St. aureus*, *E. coli* and *P. aeruginosa* (MIC 50.0-200.0 µg/ml) and fungicidal activity against *C. albicans* (MIC 12.5-100 µg/ml).

In the course of the work, certain patterns of the «structure-activity» relationship were discovered and critical «pharmacophores» were established. It was found that actoprotective activity associated with 1-methylpiperidine fragment at 6th position of 3-R-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones, anti-convulsant activity associated with 2-oxoindoline moiety and anti-inflammatory activity associated with (aza/oxo/thi)cycloalkane moiety. During the present research 138 compounds (107 for the first time) were synthesized, among which substances with high antiradical (15), antimicrobial (2), antifungal (1), actoprotective (3), anti-inflammatory (6), anticonvulsant (3) activities were identified.

The results of chemical and biological research were introduced into the research work of educational institutions of the Ukraine.

Keywords: 6-mono- and 6,6-disubstituted 3-R-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones, 6-R-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5-one, carbonyl-containing compounds, synthesis, spectral characteristics, molecular docking, SAR analysis, biologically active substances.

Список публікацій здобувача

1. Актопротекторна активність 6-монозаміщених 3-R-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів / О. С. Коломоєць, І. С. Носуленко, О. Ю. Воскобойнік, Г. Г. Берест, С. І. Коваленко, С. Д. Тржецинський. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2016. № 3 (22). С. 59-66. (Дисертант брала участь у проведенні літературного пошуку за темою публікації, синтезувала 6-монозаміщені 3-R-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они, брала участь у біологічних дослідженнях, обговоренні та

узагальненні результатів біологічних досліджень сполук та підготовці тексту статті).

2. 3'-R-Spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline)-2'(7'*H*)-2-ones as a perspective class of compounds with actoprotective activity / O. S. Kolomoets, O. Yu. Voskoboynik, I. S. Nosulenko, O. V. Krivoshey, A. I., Avramenko, G. G. Berest, S. I. Kovalenko. *Запорож. мед. журн.* 2017. Т. 2. № 2 (201). С. 227-232. (Дисертант брала участь у проведенні літературного пошуку за темою публікації, синтезувала 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-2-онів, брала участь у біологічних дослідженнях, обговоренні та узагальненні результатів біологічних досліджень сполук та підготовці тексту статті).

3. 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. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53 (3). P. 256-272. (Дисертант брала участь у проведенні літературного пошуку за темою публікації, обговоренні результатів та підготовці тексту статті).

4. [1,2,4]Триазино[2,3-*c*]хиназолины 1. Методы получения и спектральные характеристики замещенных 3-R¹-6-R³-6,7-дигидро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин-2-онов / А. Ю. Воскобойник, А. С. Коломоец, С. И. Коваленко, С. В. Шишкина. *Химия гетероцикл. соединений.* 2017. Т. 53 (8). С. 892-904. (Дисертант синтезувала частину 3-R₁-6-R₃-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, брала участь в обговоренні результатів та підготовці тексту статті).

5. [1,2,4]Триазино[2,3-*c*]хиназолины 2. Синтез, строение и противосудорожная активность новых 3'-R¹-спиро[(аза/окса/тиа)циклоалкіл-1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин]-2'(7'*H*)-онов / А. Ю. Воскобойник, А. С. Коломоец, В. А. Пальчиков, С. И. Коваленко, И. Ф. Беленичев, С. В. Шишкина. *Химия гетероцикл. соединений.* 2017. Т. 53 (10). С. 1134-1147. (Дисертант синтезувала частину 3'-R¹-спіро[(аза/окса/тіо)циклоалкіл-1(2,3,4),6'-[1,2,4]три-

азино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів, брала участь в обговоренні результатів та підготовці тексту статті).

6. 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 / O. S. Kolomoets, O. Yu. Voskoboynik, O. M. Antypenko, G. G. Berest, I. S. Nosulenko, V. V. Palchikov, O. V. Karpenko, S. I. Kovalenko. *Acta Chim.Slov.* 2017. Vol. 64. № 4. P. 902-910. (Дисертант брала участь у синтетичних та біологічних дослідженнях, інтерпретації спектрів, обговоренні результатів та підготовці тексту статті).

7. Пат. на винахід № 111245 Україна, C07D 253/06 (2006.01), C07D 253/10 (2006.01), C07D 239/72 (2006.01), C07D 487/04 (2006.01). 6-Моно- та 6,6-дизаміщені 3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они / О. Ю. Воскобойник, О. С. Коломоєць, С. І. Коваленко, Г. Г. Берест, С. В. Холодняк, Т. Ю. Сергеева, С. І. Оковитий, В. О. Пальчиков. № а 2014 06068; заявл. 02.06.2014; опубл. 10.12.2015, Бюл. № 23. (Дисертант синтезувала частину 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, брала участь в оформленні патенту).

8. Патент на винахід № 114148 Україна, C07D 253/06 (2006.01), C07D 253/10 (2006.01), C07D 407/14 (2006.01), C07D 409/14 (2006.01), C07D 487/04 (2006.01), C07D 487/20 (2006.01), C07D 495/20 (2006.01), C07D 497/20 (2006.01). 6-Спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліну / С. І. Коваленко, О. Ю. Воскобойник, О. С. Коломоєць, В. О. Пальчиков. № а 2016 01084; заявл. 08.02.2016; опубл. 25.04.2017, Бюл. № 8. (Дисертант синтезувала частину 6-спіроконденсованих похідних [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліну, брала участь в оформленні патенту).

9. Спрямований пошук аналгетичних засобів серед карбоксилвмісних 3-R₁-8-R₂-9-R₃-10-R₄-11-R₅-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів та їх функціональних похідних / О. С. Коломоєць, О. Ю. Воскобойник, Т. С. Малкова, С. І. Коваленко, Є. В. Гладух, В. А. Тонконог. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : VI-а наук.-практ. конф. з міжнар.

участю, 16-17 жовт. 2014 р. Х., 2014. С. 147. (Дисертант брала участь в проведенні експериментальних досліджень та оформленні патенту).

10. Коломоєць О. С. Спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінової системи, що містять індолий фрагмент – новий клас потенційних хімотерапевтичних агентів. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015* : Всеукраїн. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки, 14-15 трав. 2015. Запоріжжя, 2015. С. 154.

11. Коломоєць О. С., Носуленко І. С. Спрямований пошук сполук з актопротекторною дією серед похідних [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук* : IV регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених, 22 листоп. 2015. Запоріжжя, 2015. С. 163-164. (Дисертант провів експериментальні дослідження, узагальнив результати досліджень та підготував тези до друку).

12. Коломоєць О. С. 6-(Хлоро-(дихлоро-, трихлоро-)метил)-3-*R*-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они: синтез та можливості хімічної модифікації. *Хімічні Каразінські читання 2015* : VII Всеукраїн. наук. конф. студентів та аспірантів, 20-22 квітн. 2015. Х., 2015. С. 220-221.

13. Коломоєць О. С., Пальчиков В. О., Воскобойнік О. Ю. 6-Спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3]хіназолін-2-ону. XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії 24-26 трав. Д., 2016. С. 38. (Дисертант провів експериментальні дослідження, узагальнив результати досліджень та підготував тези до друку).

14. Коломоєць О. С. Заміщені 3-(2-Амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5-они в реакціях з альдегідами та кетонами. XVII Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії». К., 2016. С. 59.

15. [1,2,4]Триазино[2,3-с]хіназоліни – новий клас біологічно активних сполук / О. С. Коломоєць, О. Ю. Воскобойнік, І. С. Носуленко, С. І. Коваленко. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : VIII Націон. з'їзд фармац.

України, 13-16 верес. 2016. Х., 2016. Т. 1. С. 29. (Дисертант провів частину експериментальних досліджень, узагальнив результати досліджень та підготував тези до друку).

16. Коломоєць О. С. Спіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-они – перспективний клас сполук з нейротропною та аналгетичною дією. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 листоп. 2016. Т. : ТДМУ, 2016. 19 с.

17. Коломоєць О. С., Мартиненко Ю. В., Ставицький В. В. Конденсовані та спіроконденсовані похідні хіназоліну – перспективний клас протизапальних агентів. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* : V міжнарод. наук.-практ. конф., 26-28 квітн. 2017. Запоріжжя, 2017. С. 284-285. (Дисертант провів частину експериментальних досліджень, узагальнив результати власних досліджень, приймав участь у підготовці тез до друку).

18. Коломоєць О. С. 6-Моно- та 6,6-дизаміщені 3-R₁-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они – новий клас потенційних біологічно сполук. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017* : Всеукраїн. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжн. участю, присвячена дню науки, 11-12 трав. 2017. Запоріжжя, 2017. С. 148-149.

19. Спрямований пошук сполук с протизапальною дією серед конденсованих похідних хіназоліну / О. С. Коломоєць, Ю. В. Мартиненко, В. В. Ставицький, І. С. Носуленко. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : підсумк. наук.-практ. конф., присвячена 60-річчю ТДМУ, 14 трав. 2017. Т., 2017. С. 302. (Дисертант провів частину експериментальних досліджень, узагальнив результати власних досліджень, приймав участь у підготовці тез до друку).

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| АНОТАЦІЯ..... | 2 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ..... | 19 |
| ВСТУП..... | 20 |
| РОЗДІЛ 1 <i>НСССН</i> -БІНУКЛЕОФІЛИ ТА КАРБОНІЛВМІСНІ СПОЛУКИ В СИНТЕЗІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТА КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ. БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... | 28 |
| 1.1 2-Амінобензаміди та карбонільвмісні сполуки у синтезі 2,3-дигідрохіназолінонів..... | 29 |
| 1.2 Тандемні реакції побудови хіназолінів з участю заміщених 2-амінобензамідів та карбонільних сполук..... | 38 |
| 1.3 Інші функціональні похідні 2-амінобензойної кислоти та біноклеофіли у методах формування 2,3-дигідро-хіназолін-4(3 <i>H</i>)-онів..... | 45 |
| 1.4 [Азоліл-)]аніліни в реакціях з карбонільними сполуками..... | 48 |
| 1.5 Асиметричний синтез 2-заміщених 2,3-дигідрохіназолінів..... | 53 |
| 1.6 Біологічні властивості гідрованих та конденсованих аналогів хіназоліну..... | 59 |
| РОЗДІЛ 2 РЕАКЦІЇ [5+1]-ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ 6- <i>R</i> -3-(2-АМІНОФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗИН-5(2 <i>H</i>)-ОНІВ З АЦИКЛІЧНИМИ КАРБОНІЛВМІСНИМИ СПОЛУКАМИ ТА ЇХ ПОХІДНИМИ..... | 63 |
| 2.1 Реакції [5+1]-циклоконденсації 6- <i>R</i> ¹ -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2 <i>H</i>)-онів з параформом, аліфатичними та ароматичними альдегідами..... | 63 |
| 2.2 Реакції [5+1]-циклоконденсації 6- <i>R</i> -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2 <i>H</i>)-онів з галогенвмісними альдегідами, їх | |

| | |
|--|-----|
| | 17 |
| гідратними формами та ацеталями. Модифікація та фізико-хімічні властивості синтезованих сполук..... | 78 |
| 2.3 Реакції [5+1]-циклоконденсації 6-R ₁ -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2 <i>H</i>)-онів з кетонами..... | 93 |
| 2.4 Експериментальна частина..... | 103 |
| ВИСНОВКИ..... | 110 |
| РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3'-R ¹ -СПІРО[ЦИКЛО-АЛКІЛ-1(2, 6'- ТА АЗА/ОКСА/ТІАЦИКЛОАЛКІЛ-3(4), 6'-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3- <i>c</i>]ХІНАЗОЛІН]-2'(7' <i>H</i>)-ОНІВ..... | 112 |
| 3.1 Реакції [5+1]-циклоконденсації 6-R ₁ -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2 <i>H</i>)-они з карбоциклічними кетонами..... | 114 |
| 3.2 Реакції [5+1]-циклоконденсації 6-R ₁ -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2 <i>H</i>)-они з гетероциклічними кетонами..... | 124 |
| 3.3 Реакції [5+1]-циклоконденсації 6-R ₁ -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2 <i>H</i>)-онів з ізатином та його похідними: модифікація та спектральні характеристики синтезованих сполук..... | 138 |
| 3.4 Експериментальна частина..... | 149 |
| ВИСНОВКИ..... | 155 |
| РОЗДІЛ 4 БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК..... | 157 |
| 4.1 Дослідження антирадикальної активності синтезованих сполук..... | 157 |
| 4.2 Дослідження актопротекторної активності синтезованих сполук..... | 163 |
| 4.2.1 Актопротекторна активність 6-монозаміщених 3-R-6,7-дигідро-2 <i>H</i> -[1,2,4]триазино[2,3- <i>c</i>]хіназолін-2-онів..... | 164 |
| 4.2.2 Актопротекторна активність в ряду 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2)-, (гетарил-3(4)-, 6'-[1,2,4]триазино[2,3- <i>c</i>]хіназолін]-2'(7' <i>H</i>)-2-онів..... | 168 |
| 4.3 Дослідження протисудомної активності синтезованих сполук..... | 174 |

| | |
|---|-----|
| 4.3.1 Протисудомна активність 3'-R ₁ -спіро[циклоалкіл-1(2)- та аза/окса/тіациклоалкіл-3(4)-, б'-[1,2,4]триази-но[2,3- с]хіназолін]-2'(7H)-онів..... | 174 |
| 4.3.2 Протисудомна активність 3'-R-5-R ₁ -спіро[індолін-3,6'- [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2,2'(7H)-діонів та їх N- заміщених..... | 178 |
| 4.4 Спрямований пошук НПЗЗ серед синтезованих сполук з використанням методів раціонального дизайну..... | 181 |
| 4.5 Протимікробна активність синтезованих сполук..... | 188 |
| 4.6 Протигрибкова активність синтезованих сполук..... | 193 |
| 4.7 Експериментальна біологічна частина..... | 196 |
| ВИСНОВКИ..... | 203 |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ..... | 205 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 208 |
| ДОДАТКИ..... | 239 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| | |
|---------------------|---|
| АРА | – антирадикальна активність; |
| АФК | – активні форми кисню; |
| БАР | – біологічно активні речовини; |
| ВЕРХ | – високоефективна рідинна хроматографія; |
| ВРО | – вільнорадикальне окиснення; |
| ДМСО | – диметилсульфоксид; |
| ДМФА | – диметилформамід; |
| ІЧ | – інфрачервоний; |
| <i>KCCB</i> | – константа спін-спінової взаємодії; |
| мас- | – мас-спектрометрія |
| МІК | – мінімальна інгібуюча концентрація; |
| МФЦК | – мінімальна фунгіцидна концентрація; |
| м.ч. | – масова частка; |
| РСА | – рентгеноструктурний аналіз; |
| ТГФ | – тетрагідрофуран; |
| ТШХ | – тонкошарова хроматографія; |
| ЦОГ-1 | – циклооксигеназа I типу; |
| ЦОГ-2 | – циклооксигеназа II типу; |
| ¹ H ЯМР | – протонний ядерний магнітний резонанс; |
| ¹³ C ЯМР | – вуглецевий ядерний магнітний резонанс; |
| CDK2 | – циклінзалежна кіназа 2; |
| DIPEA | – N,N-діізопропілетиламін; |
| DPPH | – 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил; |
| IC ₅₀ | – 50% інгібуюча концентрація; |
| p38 MAPK | – мітоген-активуюча протеїнкіназа p 38; |
| SAR-analysis | – structure–activity relationship (зв'язок «структура-активність»). |

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Карбонільвмісні сполуки давно відомі дослідникам, які займаються розробками в галузях органічної та медичної хімії, як вкрай затребуваний клас реагентів. Зазначений факт, перш за все, пов'язаний з високою реакційною здатністю карбонільної групи та її впливом на інші фрагменти молекули, що дозволяє використовувати названий клас сполук в якості вкрай гнучкого та потужного синтетичного інструменту. Так, карбонільний фрагмент може бути легко трансформований в інші функціональні групи, а альдегіди, наприклад, є вихідними сполуками для синтезу α -амінокислот за Штрекером. Значну увагу карбонільвмісні сполуки привертають і як реагенти для конструювання гетероциклічних систем, особливо в різного роду мультикомпонентних перетвореннях. Також, зважаючи на їх високу реакційну здатність, карбонільвмісні реагенти знайшли широке розповсюдження в комбінаторній хімії для модифікації «скафолдів», що містять нуклеофільні фрагменти, в тому числі азотовмісні. Зазначена стратегія є досить ефективною з огляду можливості синтезу комбінаторних бібліотек азагетероциклів для подальшого скринінгу їх біологічної дії. Враховуючи зазначене, пошук нових та доступних «скафолдів» зі здатністю до взаємодії з карбонільвмісними сполуками, розробка та оптимізація умов їх хімічної модифікації, встановлення будови та біологічної активності продуктів реакції є актуальною проблемою сучасних досліджень, спрямованих на створення інноваційних лікарських засобів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету за темою, що фінансується з державного бюджету України «Спрямований пошук біологічно активних сполук серед заміщених триазинохіназолінів та створення кандидатів у лікарські препарати на їх основі» (№ державної реєстрації 114U000968) у рамках пріоритетного наукового напрямку «Впровадження нових технологій

створення нових лікарських засобів на основі спрямованого дизайну біологічно активних речовин та їх високопропускнуго скринінгу». Дисертантом особисто синтезовано ряд 6-моно- і 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, їх функціональні похідні, досліджені та обговорені їх фізико-хімічні та біологічні властивості.

Мета і завдання дослідження

Метою даної роботи був синтез нових 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, їх спрямована структурна модифікація за положеннями 3 та 6, вивчення фізико-хімічних властивостей та пошук серед них ефективних біологічно активних речовин як потенційних лікарських засобів.

Для досягнення мети вирішувались наступні завдання:

- дослідити реакції [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів, як «класичних» *NCCCN*-бінуклеофілів, з параформом, аліфатичними, ароматичними альдегідами та кетонами, встановити за допомогою спектральних методів аналізу напрями та обмеження їх перебігу як шлях спрямованого синтезу нових БАР;

- розробити оригінальні методи синтезу потенційних БАР 6-хлоро-(бромо-, дихлоро-, трихлоро-)метил-3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з галогенвмісними альдегідами, їх гідратними формами та ацеталями, дослідити реакційну здатність галогенвмісних сполук по відношенню до нуклеофільних реагентів (морфолін) та ненуклеофільних основ (DIPEA);

- на основі реакції [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з карбоциклічними та гетероциклічними кетонами запропонувати методи синтезу невідомих 3'-*R*₁-спіро[(аза/оксо/тіа)циклоалкіл-1(3, 4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів, як перспективних біологічно активних речовин;

- встановити будову та вивчити фізико-хімічні властивості (елементний аналіз, ІЧ-, ^1H , ^{13}C ЯМР-, хромато-мас-, мас-спектри) синтезованих сполук;
- дослідити для синтезованих сполук антирадикальну, антибактеріальну, протигрибкову активність *in vitro*, а також актопротекторну та протисудомну активність методами *in vivo*;
- розробити та реалізувати стратегію пошуку протизапальних засобів серед 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з використанням молекулярного докінгу та традиційного фармакологічного скринінгу;
- на основі одержаних результатів фармакологічного скринінгу *in vivo* провести кореляційний аналіз «структура-біологічна дія» та виділити високоактивні сполуки для їх подальшої оптимізації, поглиблених досліджень та спрямованого синтезу нових біологічно активних молекул.

Об'єкт дослідження. Цілеспрямований синтез нових біологічно активних речовин у ряді 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів, 6-моно- і 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів.

Предмет дослідження. Реакції гідролітичного розщеплення та гідразинолізу в синтезі заміщених 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів, [5+1]-циклоконденсації в синтезі 6-моно- і 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів та їх функціональних похідних як шлях до одержання нових потенційних БАР, встановлення будови синтезованих речовин, фармакологічне дослідження та встановлення закономірностей «структура-біологічна дія».

Методи дослідження

Для одержання потенційно біологічно активних сполук застосовували методи органічного синтезу; структуру синтезованих речовин встановлювали за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР-, хроматомас- та мас-спектрометрії; для відбору речовин для проведення фармакологічного скринінгу та визначення гострої токсичності застосовували молекулярний докінг; біологічну активність встановлювали фармакологічними дослідженнями *in vitro* та *in vivo*.

Наукова новизна отриманих результатів

Досліджена реакція [5+1]-циклоконденсації заміщених 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з карбонільними сполуками та вперше синтезовані невідомі 6-моно- та 6,6-дизаміщені 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они, 3'-*R*-спіро[(аза/оксо/тіа)-циклоалкіл-1(3,4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-они, *N*-заміщені 3'-*R*-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діони, для яких вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості.

У роботі вперше:

- одержана серія нових 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з параформом, альдегідами та кетонами аліфатичного та ароматичного ряду і встановлено, що у випадку використання в зазначеній реакції в якості електрофілів алкіларилкетонів відбувається конкурентна реакція ацилювання з утворенням мінорних 6-метил-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів;
- розроблені препаративні методи синтезу невідомих 6-хлоро-(бромо-, дихлоро-, трихлоро-)-3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації з галогенвмісними альдегідами, їх гідратними формами та ацеталями, показані особливості взаємодії синтезованих сполук з морфоліном та DIPEA;
- синтезовані нові 3'-*R*-спіро[аза/оксо/тіа/циклоалкіл-1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-они, як перспективні біологічно активні сполуки, реакцією [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з циклоалканонами, тетрагідро-4*H*-піран-4-оном, 1-метилпіперидин-4-оном, тетрагідро-4*H*-тіопіран-4-оном, дигідротіофен-3(2*H*)-оном, дигідротіофен-3(2*H*)-он 1,1-діоксидом, дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-оном, дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он 1,1-діоксидом;
- взаємодією 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з ізатином та його заміщеними синтезовані невідомі 3'-*R*-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-

[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін]-2,2'-(7'*H*)-діони та 2-(3'-R₁-2,2'-діоксо-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-1-іл)-N-R₂-ацетаміди (ацетонітрили), для останніх розроблений зустрічний синтез, а саме алкілювання 3'-R-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'-(7'*H*)-діонів N-R-хлорацетамідами та хлорацетонітрилом;

- вперше досліджені спектральні властивості (¹H та ¹³C ЯМР-спектри) та встановлені закономірності розщеплення характеристичних протонів положень 6 та 7, а також атому Карбону положення 6 від їх електронного оточення в молекулах 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, 3'-R-5-R₁-спіро[аза/оксо/тіа/циклоалкіл-1(2,3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів та N-заміщених 3'-R-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів;

- на основі структурної подібності, молекулярного докінгу та традиційного фармакологічного скринінгу розроблена стратегія пошуку протизапальних агентів серед 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів;

- встановлені певні закономірності зв'язку «структура-активність» та виявлені критичні «фармакофорні» фрагменти положення 6 у 3-R-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, які відповідають за актопротекторну (1-метилпіперидиновий фрагмент), протисудомну (2-оксоіндоліновий фрагмент), протизапальну (аза/оксо/тіа/циклоалкановий фрагмент).

У процесі виконання роботи синтезовано 138 сполук (107 вперше), серед яких ідентифіковані речовини з високою АРА, актопротекторною, протизапальною, протисудомною, протимікробною та протигрибковою активністю.

Наукова новизна роботи підтверджена 2 патентами України на винахід (№№ 111245, 114148).

Практичне значення отриманих результатів

Розроблені препаративні методи синтезу та створена комбінаторна бібліотека нових 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, 3'-R-5-R₁-спіро[аза/оксо/тіо/циклоалкіл-

1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів, *N*-заміщених 3'-*R*-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів з АРА, антибактеріальною, протизапальною, актопротекторною, протисудомною активностями. Виявлені «сполуки-лідери», які рекомендовано для подальших поглиблених фармакологічних досліджень. Встановлені кореляції «структура-дія» та сформульовано ряд критеріїв для спрямованого пошуку БАР.

Фрагменти роботи впроваджено в навчальний та науково-педагогічний процес кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедр фармацевтичної хімії і органічної хімії Національного фармацевтичного університету, кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; кафедри органічної хімії Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара; кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»; кафедри технології органічних сполук та фармацевтичних препаратів ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет»; відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України (дод. А.1-А.8).

Особистий внесок здобувача

Аналіз і систематизація літературних даних, синтетичні експериментальні дослідження виконані особисто автором. Постановка завдань, узагальнення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків здійснено спільно з науковим керівником.

У ході виконання дисертаційної роботи спільно з Навчальним медико-лабораторним центром ЗДМУ (керівник д. мед. н., проф. Абрамов А. В.) та кафедрами фармакології, фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д. б. н., доц. Тржецинський С. Д.), фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д. б. н., проф. Беленічев І. Ф.), мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного

університету (зав. каф., д. мед. н., доц. Камишний О. М.) та «Enamine Ltd» (м. Київ), НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків) реалізовано виконання та узагальнення результатів фізико-хімічних методів аналізу (елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії, ^1H , ^{13}C ЯМР- і хроматомас-, мас-спектрометрії) та результатів вивчення біологічної активності. Особисто дисертантом здійснено систематизацію літературних даних, патентно-інформаційний пошук, розроблені нові препаративні методики, відповідно до яких здійснено синтез 6-моно- і 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-онів та їх функціональних похідних. Дисертантом узагальнені отримані результати, сформульовані основні положення, які захищаються.

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 матеріалів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на VI-й Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (16-17 жовтня 2014 р., Харків), VII Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2015» (20–22 квітня 2015, Харків), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015» (14-15 травня 2015, Запоріжжя), IV Регіональній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук (22 листопада 2015, Запоріжжя), XIV Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (24-26 травня 2016, Дніпро), XVII Науковій молодіжній конференції «Проблеми та досягнення сучасної

хімії» (10 вересня 2016, Київ), VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (13-16 вересня 2016, Харків), VI Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (10-11 листопада 2016, Тернопіль), V Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (26-28 квітня 2017, Запоріжжя), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017» (11-12 травня 2017, Запоріжжя) та Підсумковій науково-практичній конференції, присвяченій 60-річчю ТДМУ «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (14 червня 2017, Тернопіль).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Запорізького державного медичного університету 15 грудня 2017 року.

Публікації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових робіт, із них: 6 статей у виданнях, включених до наукометричних баз (2 статті у наукових фахових виданнях України, 4 статті у виданнях іноземних держав), 2 патенти України на винахід та 11 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 254 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 152 сторінки) і складається з анотації, вступу, огляду літератури, трьох експериментальних розділів, висновків, списку літературних джерел, який включає 275 посилань, з них 69 – кирилицею та 206 – латиницею, 3 додатків. Робота ілюстрована 73 рисунками та 32 таблицями.

РОЗДІЛ 1

NCCCN-БІНУКЛЕОФІЛИ ТА КАРБОНІЛВМІСНІ СПОЛУКИ В СИНТЕЗІ
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТА КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ.

БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Функціональні та конденсовані похідні хіназоліну – унікальна група гетероциклічних сполук, яка до сьогоднішнього дня не втратила зацікавлення серед наукових колективів, які займаються органічною та медичною хімією. Завдяки використанню сучасних інноваційних технологій та молекулярній біології встановлено, що хіназоліни є селективними інгібіторами CDK2 і p38 кіназ, епідермального фактору росту і, на сьогодні лікарські препарати «Ерлотиніб», «Гефітиніб», «Цедіраніб» та інші широко застосовуються в онкологічній практиці [1-9]. Функціональні та конденсовані похідні хіназоліну представлені у рослинному світі у вигляді алкалоїдів [10-12] та серед них виявлені речовини, які проявляють різноманітну біологічну активність [1-10, 13-28]. З хімічної сторони завдяки різноманітним методам побудови та різноплановим хімічним властивостям заміщені хіназоліни є оригінальними вихідними сполуками для досліджень у хімії гетероциклів [1-43]. Для побудови хіназолінового циклу можуть використовуватися, наприклад амідни та гідразиди 2-амінобензойної кислоти, 2-аміно-*N'*-бензімідаміди, 2-амінобензонітрили, 2-[азоліл-)]аніліни, 2-(1-*R*-амінометил)аніліни, 4-гідразинохіназоліни, тощо. Всі вони є «класичними» бінуклеофілами і в залежності від будови, як самого нуклеофіла, так і електрофіла можуть утворювати функціональні та конденсовані похідні хіназоліну різноманітної насиченості. В літературі є публікації [13-43], які присвячені методам синтезу хіназолінів з використанням зазначених бінуклеофілів, проте, не має узагальнених даних щодо реакцій [5+1]-циклоконденсацій бінуклеофілів та карбонільних сполук. Отже, даний літературний огляд присвячено аналізу та критичному розгляду методів синтезу похідних хіназоліну та його конденсованих аналогів виходячи з *NCCCN*-

бінуклеофілів та різноманітних карбонільних сполук, а також біологічним властивостям синтезованих сполук.

1.1 2-Амінобензаміди та карбонільні сполуки у синтезі 2,3-дигідрохіназолінів

Безперечно, із всіх можливих варіантів побудови хіназолінового ядра найпоширенішим є, звичайно, варіант формування піримідинового циклу на основі похідних бензену. По-перше, це пов'язано з можливістю застосування в зазначеній побудові легкодоступних заміщених ароматичних амінів та карбонільних сполук, по-друге, також відносною легкістю протікання реакції [5+1]-циклоконденсації. Так, Ahmad Shaabani із співаторами [44] розробили метод синтезу дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів (**1.2**, **1.3**) та 1'*H*-спіро[циклоалкіл-1,2'-хіназолін]-4'(3'*H*)-ону (**1.4**) реакцією конденсації 2-амінобензаміду (**1.1**) з різноманітними алкіл-, арил- та аліциклічними альдегідами та кетонами у середовищі етанолу за кімнатної температури в присутності амонію хлориду (рис. 1.1).

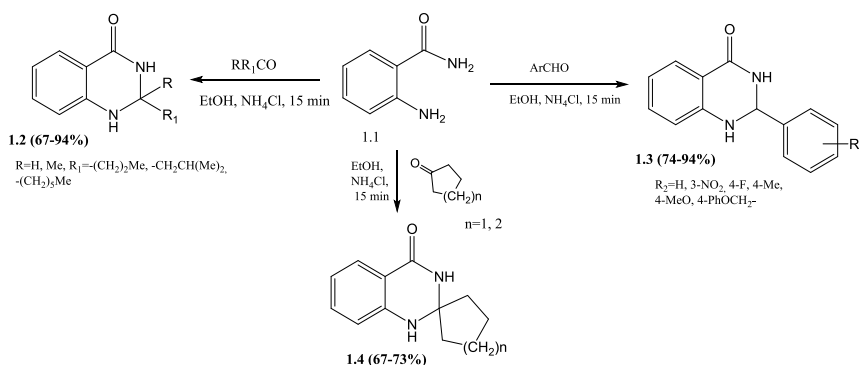


Рис. 1.1. [5+1]-Циклоконденсація 2-амінобензаміду алкіл-, арил- та аліциклічними альдегідами та кетонами

Автори відмічають, що реакція є регіоселективною, приводить до високих виходів кінцевих продуктів (90-98%). В роботі достатньо приділено уваги особливостям їх будови (ІЧ-, ЯМР-, мас-спектри). Наприклад, вказано по

сигнал Карбону положення 2 в ^{13}C ЯМР-спектрах характеризується хімічним зсувом 64.5-79.0 м.ч., який визначається природою замісника.

Група китайських науковців [45] детально дослідила циклоконденсацію 2-амінобензаміду (**1.1**) з бензальдегідом у різноманітних розчинниках при кімнатній температурі за присутності катализаторів (гетерополікислот (ГПК)) (рис. 1.2). Автори встановили, що утворенням відповідних 2-R-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів (**1.3**) легко проходить у воді при кімнатній температурі за 10 хв за присутності 0,10 мол% кислоти фосфорновольфрамової ($\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$) (вихід до 97%). Зазначений катализатор сприяє циклоконденсації і в органічних розчинниках (ацетонітрил, толуол, метанол та етанол) при задовільних виходах кінцевих продуктів (47-85%). Важливо, що використання в циклоконденсації серії альдегідів з будь-якими донорно-акцепторними групами практично не впливало на вихід кінцевих продуктів (79-97%). Автори вказують, що розроблений ними метод є регіоселективним, потребує незначної кількості катализатору та забезпечує м'які реакційні умови.

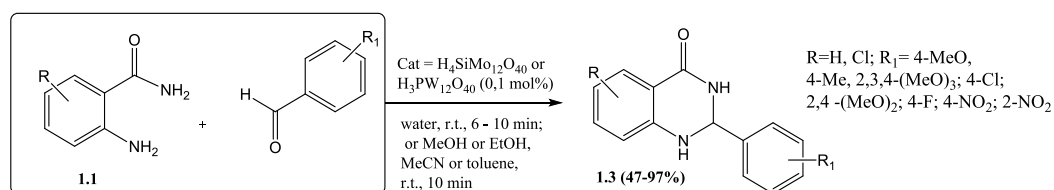


Рис. 1.3. Особливості протікання циклоконденсації 2-амінобензамідів з ароматичними альдегідами

Легкий та зручний спосіб комбінаторного синтезу 2,2-дизаміщених 3-R-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів (**1.2**), 3'-R-1'*H*-спіро[циклоалкіл-(гетерал)-1(3,4), 2'-хіназолін]-4'(3'*H*)-онів (**1.5**) та 3,3''-R,R-1*H*,1''*H*-диспіро[хіназолін-2,1'-циклогексан-4',2''-хіназолін]-4,4''(3*H*,3''*H*)-діонів (**1.6**) запропонований Х.-S. Wang зі співавторами [46]. Циклоконденсацію 2-амінобензамідів (**1.1**) з алкіл-(алкаріл-, циклоалкіл-, гетарил-)кетонами та циклогексан-1,4-діоном проводили досить оригінально, у середовищі іонних рідин при наявності каталітичної кількості йоду. Важливо, що на попередньому етапі дослідження автори, використовуючи конверсію 2-амінобензаміду та ацетону як модельної реакції,

підібрали оптимальну температуру та тривалість реакції, а також співвідношення реагентів, каталізатору та іонної рідини (рис. 1.4). Подальша циклоконденсація вихідних сполук у співвідношенні 2:2,1 ммоль за присутності 0,1 ммоль йоду у 2 ммоль 1-бутил-3-метилімідазолію тетрафторборату при 50°C протягом 4-10 год приводить до відповідних хіназолінонів з виходами 72-92%. Автори вказали на те, що реакція циклоконденсації проходить регіо-селективно і з гарними виходами не залежно від довжини алкільного ланцюга, розміру циклу та арильної компоненти у відповідних кетонів. Вагомо, що всі синтезовані сполуки були охарактеризовані за допомогою хроматомас-, ЯМР-спектрів, а ключові структури підтверджені РСА. В роботі [46] обговорюється механізм протікання реакції через основи Шиффа та роль йоду, як каталізатора даного процесу.

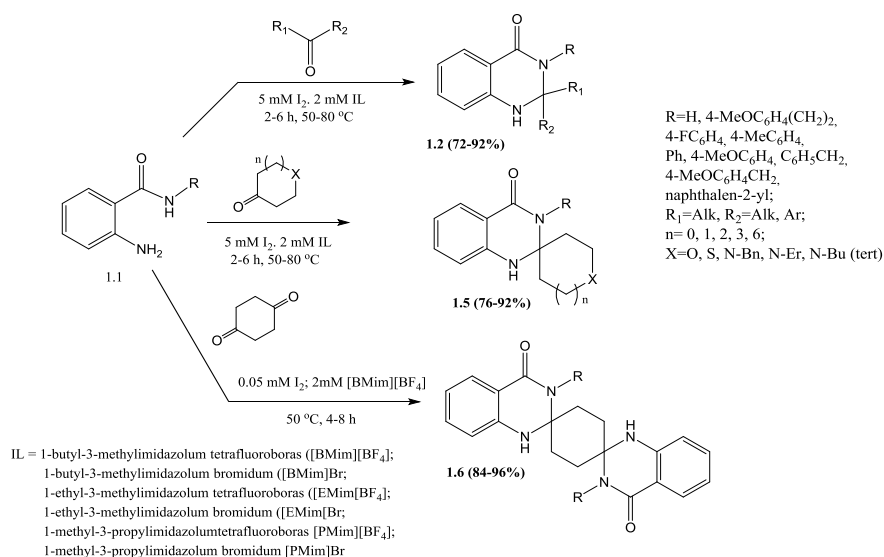


Рис. 1.4. Комбінаторний синтез 2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-онів у середовищі іонних рідин

Продовжуючи детальне вивчення механізму циклоконденсації ці ж автори [47] встановили, що 2-амінобензамід (**1.1**) та ароматичні альдегіди в іонних рідинах з каталітичною кількістю йоду в залежності від температури, тривалості реакції та атмосфери можуть утворювати різні продукти реакцій, а саме основи Шиффа – (E)-2-ариліденамінобензаміди (**1.7**), 2-арил-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-они (**1.3**) та 2-арилхіназолін-4(3H)-они (**1.8**) з кількісними

виходами (рис. 1.5). Виключне утворення (*E*)-2-ариліденамінобензамідів (**1.7**) спостерігається при проведенні реакції за кімнатної температури протягом 1-2 год (контроль ТШХ), тоді як 2-арил-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-они (**1.3**) утворюються тільки в атмосфері азоту за температури 80°C та тривалості реакції 0,5-1 год. Ароматичні похідні (**1.8**) утворюються за подібних умов, але при нормальних умовах. Для встановлення структури сполук було використано ІЧ-, ЯМР-спектри, а ключові структури підтверджені РСА. Отже, наведений механізм циклоконденсації не викликає сумнівів.

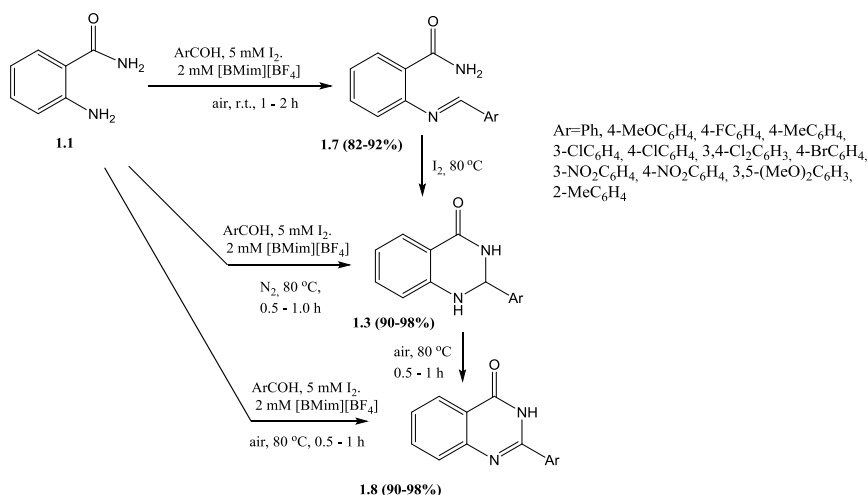


Рис. 1.5. Особливості циклоконденсації 2-амінобензаміду та ароматичних альдегідів в залежності від умов проведення

Екологічний синтез 2-заміщених 2,3-дигідро-4(1*H*)-хіназолінонів (**1.8-1.11**) розроблений науковими групами [48-61], в основі якого лежала циклоконденсація 2-амінобензамідів (**1.1**) з карбонільвмісними сполуками. При цьому автори не тільки дослідили вплив інтервалу температур (20-100°C), а й співвідношення вихідних реагентів (1:1, 1:1,3, 1:1,5), різноманіття каталізаторів (неорганічні солі: натрій гідросульфат, церій(IV) амоній нітрат, купрум(II) нітрат тригідрат, алюміній, церій(III), купрум(II) та лантан(III) метансульфати, сілікагель-HClO₄; органічні сполуки: целюлози сульфат, аніоніти Амберліст-15, Амберліст-IRC-50, Амберліст-IRA-40, β-циклодекстрин, лігнін-SO₃Sc(OTf)₂, пропілфосфорний ангідрид, сукцинімід-*N*-сульфо кислота, 2-морфоліноетансульфо кислота; координаційні сполуки: біс(циклопентадієніл)титан(IV)

дихлорид), природу розчинника (вода, метанол, етанол, ацетонітрил, оцтова кислота, THF, ДМФ, ДМСО) або його відсутність, тривалість реакції (0,2-27 год) на вихід цільових продуктів (рис. 1.6).

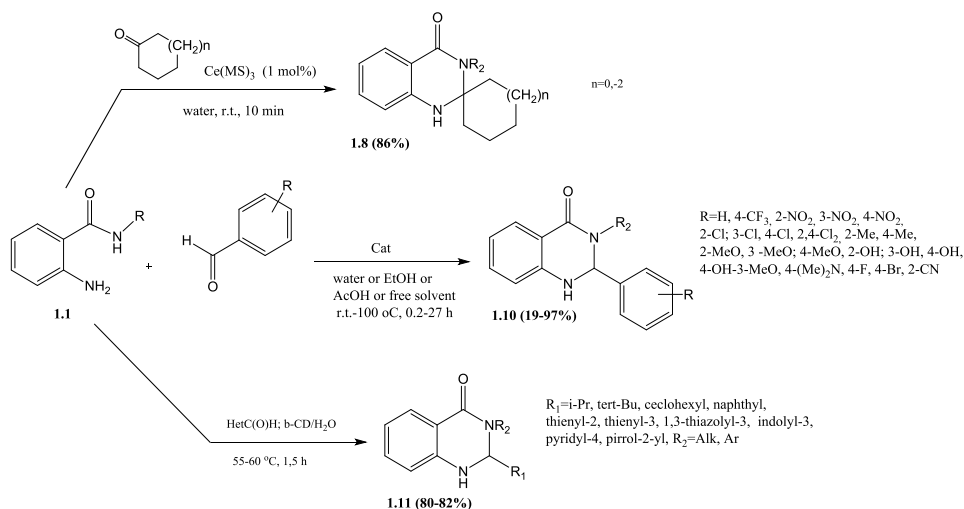


Рис. 1.6. Екологічний синтез 2-R-2,3-дигідро-4(1H)-хіназоліонів

Показано, що 2-заміщені 2,3-дигідро-4(1H)-хіназоліони (**1.8-1.11**) утворюються, з виходами наближеними до кількісних, при взаємодії вихідних сполук у співвідношенні 1:1,3 еквівалента, наявності каталізаторів у воді 60-80°C. У більшості робіт обговорюється вплив замісників, які мають різноманітні індуктивні та мезомерні ефекти, на регіоселективність реакції. Крім того, K. Ramesh зі співробітниками [55] показали можливість утилізації у зазначеній реакції більш широкого кола альдегідів, а саме піридоксаля, тіофен-2(3)-карбальдегіда, пірол-2-карбальдегіда та індол-3-карбальдегіда, а P. Murthy з колегами [54] обговорили кристалічну структуру 2-(3-хлорофеніл)-2,3-дигідро-4(1H)-хіназоліону і вказали на утворення рацематів.

Цілу низку робіт щодо синтезу 2-заміщених 2,3-дигідро-4(1H)-хіназоліонів опублікували іранські науковці [62-69]. В зазначених роботах для ефективного протікання циклоконденсації 2-амінобензаміда (**1.1**) з карбонільними сполуками у якості каталізаторів використовували сульфанилову кислоту, цирконію(IV) хлорид, нанокристалічний цирконію сульфат (SO_4^{2-}/ZrO_2), нанокристалічний $CuCl_2/Fe_3O_4$ -TEDETA, трихлороцтову кислоту або тетрабутиламонію бромід, нанокристалічний $Fe_3O_4/TiCl_2$ /целюлозу. Тут же

обговорюється як впливають на вихід кінцевих продуктів умови реакції (розчинник, температура, тривалість, співвідношення реагентів тощо).

Висока інсектицидна дія щодо черв'яка *Mythimna separata* виявлена у заміщених 2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів (**1.13**), які є структурними аналогами діамідних похідних антралінової кислоти, а саме хлорантраніліпролу та ціантраніліпролу [70]. Автори показали, що сполуки **1.13** легко утворюються при взаємодії заміщених 2-аміно-*N*-*R*-бензамідів (**1.1**) з 3-*R*₂-1-(3-*R*₃-піридин-2-іл)-1*H*-піразол-5-карбальдегідами (**1.12**) у толуені за наявності *n*-толуолсульфо кислоти з кількісними виходами (рис. 1.7).

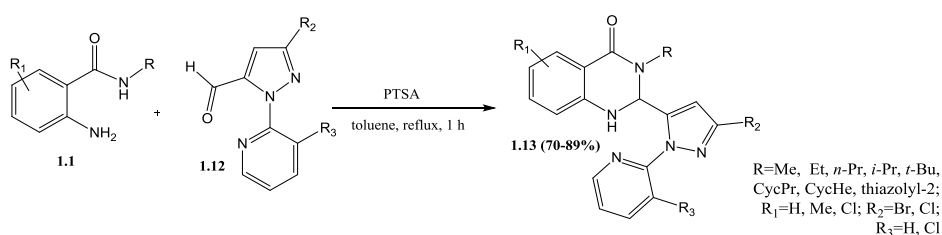


Рис. 1.7. Взаємодія заміщених 2-аміно-*N*-*R*-бензамідів з 3-*R*₂-1-(3-*R*₃-піридин-2-іл)-1*H*-піразол-5-карбальдегідами

Повідомляється про ефективні та екологічні способи синтезу 2-заміщених-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів (**1.8-1.11**) циклоконденсації 2-амінобензаміду (**1.1**) з альдегідами та кетонами у присутності *N*-пропілсульфамінової кислоти, що підтримується на магнітних наночастинках Fe₃O₄ (MNPs-PSA), у воді [71] або за присутності ванадію(III) трифлату в органічних розчинниках (ДМСО) [72]. Автори [71] відмічають, що нанокаталізатор легко відокремлюється (зовнішній магніт), не втрачає ефективності, приводить до кількісних виходів кінцевих сполук у воді при температурі 70°C.

Н. R. Safaei з колегами [73] провели високоефективну і екологічну процедуру синтезу 2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів (**1.15-1.20**) шляхом конденсації різноманітних карбонільних сполук з 2-амінобензамідом (**1.1**) з використанням нового середовища, а саме борно-гліцеринового комплексу, отриманого *in situ* (рис. 1.8). Автори показали, можливість регенерації іонного середовища та багаторазового його використання без втрати ефективності.

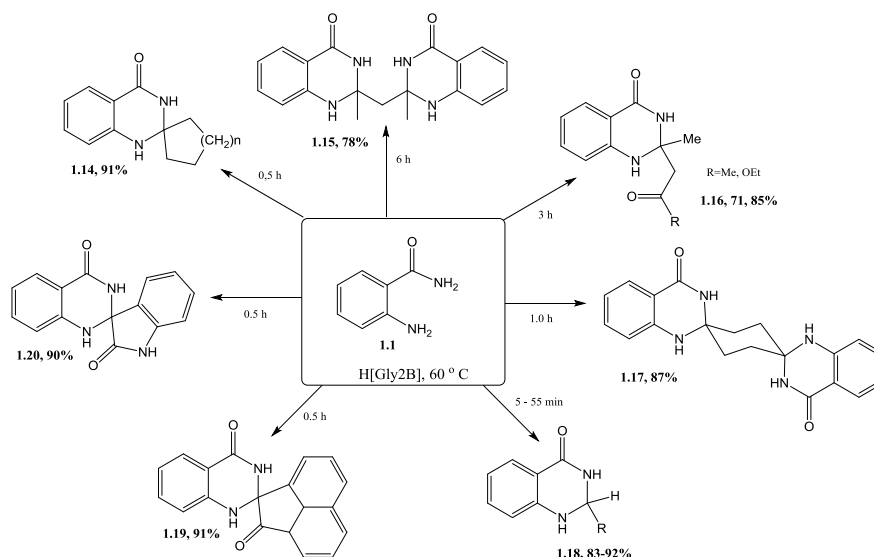


Рис. 1.8. Синтез 2-заміщених та спіро-конденсованих 2,3-дигідро-хіназолін-4(1*H*)-онів у борно-гліцериновому комплексі

Запропонований метод синтезу 2-арил-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів (**1.3**) з 2-амінобензаміду (**1.1**) та заміщених ароматичних альдегідів за присутності *L*-пролін нітрату [74] (рис. 1.9). Реакція досить легко протікає в ацетонітрилі за кімнатної температури, і головне, каталізатор можна легко відновлювати і повторно використовувати принаймні шість разів без значної втрати каталітичної ефективності.

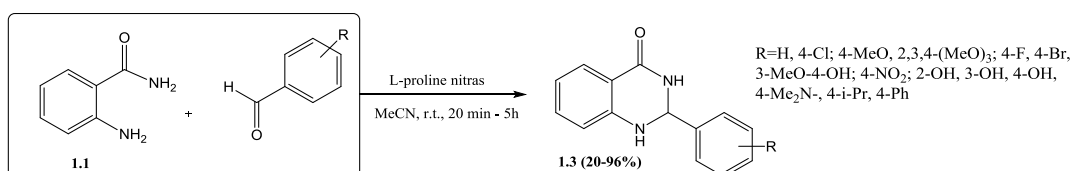


Рис. 1.9. Реакція взаємодії 2-амінобензаміду та заміщених ароматичних альдегідів у присутності *L*-пролін нітрату

Ефективну та пряму процедуру синтезу нових похідних 3'-*R*-1'*H*-спіро-[індолін-3,2'-хіназолін]-2,4'(3'*H*)-діонів (**1.21**) опублікували М. Dabiri зі спів-авторами [75] (рис. 1.10). Циклоконденсацію *N*-бензил-(арил-)-2-амінобензамідів (**1.1**) та 5-*R*₁-ізатинів проводили в етанолі за присутності каталітичної кількості алюмокалієвих галунів (KAl(SO₄)₂·12H₂O). Автори відмічають, що галуни є економічними та недорогими каталізаторами. Будова сполук одно-

значно доведена ІЧ-, ЯМР-, мас-спектрами. Проте, не зовсім зрозуміло навіть автори запропонували занадто тривалий час реакції, тим більш не проводячи ТШХ-контроль реакції.

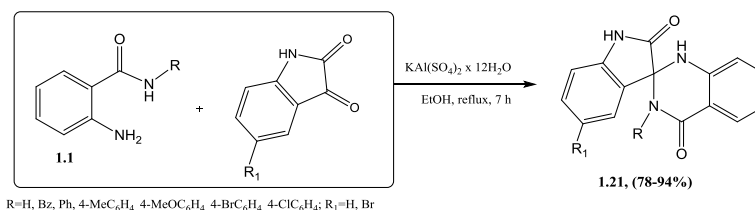


Рис. 1.10. [5+1]-Циклоконденсація *N*-бензил-(арил)-2-амінобензамідів з 5-*R*₁-ізатинами

Подібні роботи, які присвячені [5+1]-циклоконденсація *N*-бензил-(арил)-2-амінобензамідів з 5-*R*₁-ізатинами, опубліковані J. Shneng зі співавторами [76] та М. М. Мане з колегами [77]. Суттєвою відмінністю зазначених робіт, від попередніх, є застосування різноманітних середовищ та катализаторів у реакції циклоконденсації. Так, J. Shneng в якості середовища використовував іонні рідини при каталізі йодом, а М. М. Мане – сульфамінову кислоту без каталізу. В останній роботі проводиться порівняльний вплив різноманітних катализаторів (*L*-пролін, *n*-толуенсульфо кислота, алюмінію хлорид тощо) на вихід кінцевих продуктів реакції.

Дослідженню реакції *N*-заміщених 2-амінобензамідів (**1.1**) з 1*H*-інден-1,2,3-тріоном (нингідрин) присвячена робота S. E. Sadat-Ebrahimia та колег [78]. Реакція досить легко реалізується за наявності заліза(III) хлориду в 1,2-дихлоретані і кип'ятінні протягом 1 год (рис. 1.11). При цьому адсорбційною хроматографією на колонці були виділені 1'*H*-спіро[інден-2,2'-хіназолін]-1,3,4'(3'*H*)-тріони (**1.22**) з виходом 58-79%.

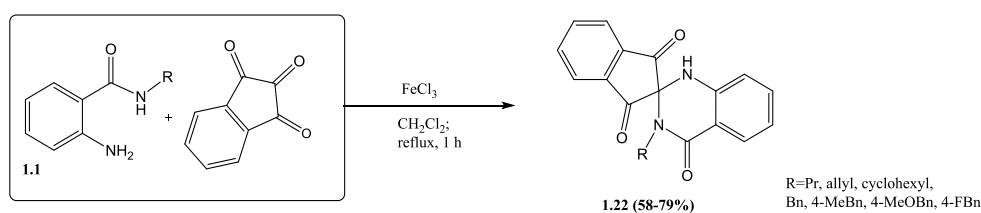


Рис. 1.11. Реакція циклоконденсації *N*-заміщених 2-амінобензамідів з 1*H*-інден-1,2,3-тріоном (нингідрин)

Група індійських науковців [79] показали безпрецедентну реакцію конденсації 2,2-дигідрокси-1*H*-інден-1,3(2*H*)-діону (відновленого нингідрину) з похідними 2-амінобензаміду (**1.1**) у киплячій воді (рис. 1.12). При цьому одержані оригінальні похідні 11*a*-гідрокси-11,11*a*-дигідробензо[*e*]індено[2,1-*b*]-[1,4]діазепін-10,12-діону (**1.22**). Крім того, в роботі описано вплив «*o*-ефекту» на кінцеві продукти реакції. Так, конденсації відновленого нингідрину з похідними 2-аміно-*N*-фенілбензаміду, що мають *o*-замісник у *N*-фенільному фрагменті, приводить до 3'-феніл-1'*H*-спіро[інден-2,2'-хіназолін]-1,3,4'(3'*H*)-тріонів (**1.23**). Будова сполук не викликала б сумнівів, якби окрім ¹H та ¹³C ЯМР-спектрів, автори навели РСА ключової сполуки.

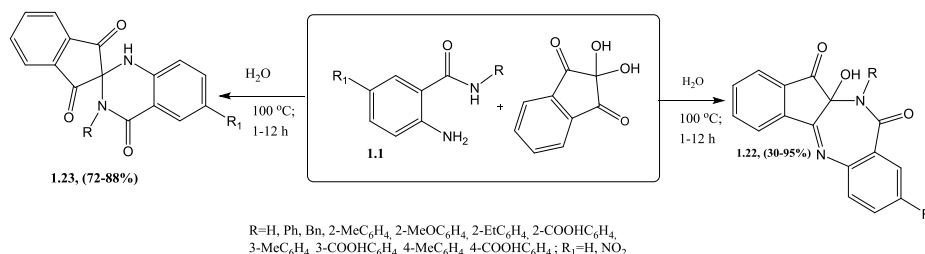


Рис. 1.12. Реакція циклоконденсації 2,2-дигідрокси-1*H*-інден-1,3(2*H*)-діону з похідними 2-амінобензаміду

F. Miklós та F. Fülör [80] описали надзвичайно зручну, екологічну та доброякісну спіроциклізацію 2-амінобензаміду (**1.1**) з циклогексаноном у воді, в органічних розчинниках або без них, яку використали для синтезу ряду спіро[циклогексан-1,2'-(1'*H*)-хіназолін]-4'(3'*H*)-ону (**1.5**, рис. 1.13).

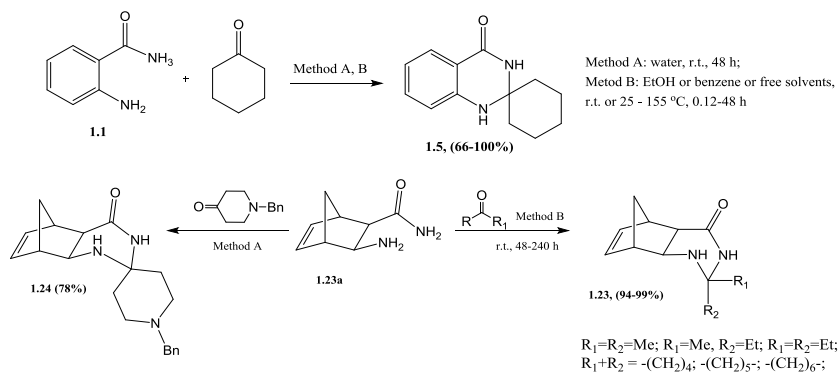


Рис. 1.13. Циклоконденсації аліфатичних кетонів, циклоалкілкетонів та 1-бензилпіперидону-4 із 3-амінобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксамідами та 2-амінобензамідом

Детальне ж дослідження умов проведення спіроциклізації (температура, каталіз, тривалість, розчинник) надало змогу застосувати вищезазначену реакцію для синтезу *дієкзо*-, *дієндо*-2,2'-етил(метил)-5,8-метано-2,3,4а,5,8,8а-гексагідрохіназолін-4(1*H*)-онів (**1.23**), *дієндо*-, *дієкзо*-5',8'-метано-4'а,5',8',8'а-тетрагідроспіро[циклоалкан-1,2'(1'*H*)-хіназолін]-4'(3'*H*)-онів (**1.23**) та *дієкзо*-1-бензил-5',8'-метано-4'а,5',8',8'а-тетрагідроспіро[піперидин-4,2'(1'*H*)-хіназолін]-4'(3'*H*)-онів (1.24) використовуючи як вихідні сполуки діастомерні 3-амінобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксаміди (**1.23а**) та аліфатичні кетони, циклоалкілкетони та 1-бензилпіперидон-4 (рис. 1.13). Всі ці реакції проводили за кімнатної температури без будь-якого каталізатора або розчинника із виходом до 99%. Необхідно відмітити, що структуру діастомерних продуктів доведено комплексом фізико-хімічних методів дослідження (^1H , ^{13}C ЯМР, ІЧ-спектри).

Останнім часом з'явилися роботи, присвячені синтезу гідрованих хіназолінонів з 2-амінобензаміду (**1.1**) та ароматичних альдегідів за присутності нанокompatитів перехідних металів (нанотрубки) при мікрохвильовому випромінюванні [81]. Ця методологія забезпечує безпечність, високу швидкість та економічність синтезу 2-арил-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів. Крім того, при даній методології не використовуються небезпечні органічні розчинники та можливе повторне використання каталізаторів.

1.2 Тандемні реакції побудови хіназолінів з участю заміщених 2-амінобензамідів та карбонільних сполук

Простий і оригінальний метод синтезу піридазино[6,1-*b*]пірроло[1,2-*a*]-хіназолін-9(1*H*)-онів (**1.26**) розроблено Zhang W. T. із колегами [82], який полягав у взаємодії 2-амінобензогідразиду (**1.25**) з 1,7-дихлоргептан-4-оном при каталізі йодом за присутності надлишку натрію гідрокарбонату (рис. 1.14). При цьому авторами підібрані оптимальні умови синтезу (розчинник, кількість каталізатору, тривалість реакції тощо) і показані альтернативні шляхи формування сполуки (**1.26**), що підтверджено утворенням ключових проміжних

сполук, а саме пірроло[1,2-а]хіназолін-5(1H)-онів (**1.25a**), з використанням PCA.

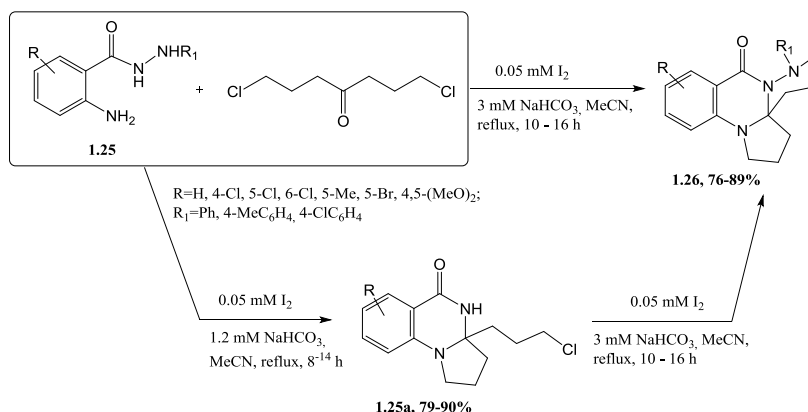


Рис. 1.14. Альтернативні методи синтезу піридазино[6,1-*b*]пірроло[1,2-*a*]хіназолін-9(1H)-онів

Досить подібна циклоконденсація з використанням заміщених 2-амінобензамідів (**1.1**) та 6-хлоргексан-2-ону розроблена L. Lu та колегами [83]. При цьому реакція проходить в іонних розчинах при 80°C та каталізується йодом. У даному випадку, згідно даних PCA, утворюються похідні 3,4,4а,5-тетрагідро-4а-метил-2H-піридо[1,2-*a*]хіназоліну-1,6-діону (**1.27**) з високими виходами (рис. 1.15).

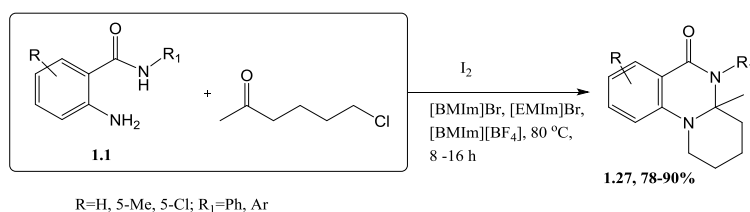


Рис. 1.15. Підходи до синтезу 3,4,4а,5-тетрагідро-4а-метил-2H-піридо[1,2-*a*]хіназоліну-1,6-діонів

Регіоселективна реакція циклоконденсації 2-амінобензгідразидів (**1.25**) та 2-формілбензойної кислоти (**1.28**) використана для синтезу похідних 13,13а-дигідро-6H-фталазино[1,2-*b*]хіназолін-5,8-діону (**1.29**) та 6-(ариламіно)-6,6а-дигідроізоіндоло[2,1-*a*]хіназолін-5,11-діонів (**1.30**) (рис. 1.16) [84]. Автори звертають увагу на оптимальні умови її проведення (каталізатор – 5 M% йоду, іонна рідина – 1-пропіл-3-метилімідазолію тетрафторборат) і зазначають, що

напрям реакції залежить від стеричного ефекту у заміщених 2-амінобензгідразидів (**1.25**).

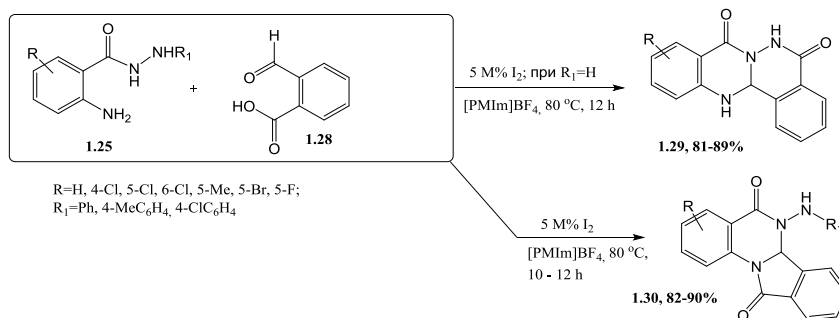


Рис. 1.16. Синтез похідних 13,13а-дигідро-6Н-фталазино[1,2-*b*]хіназолін-5,8-діону та 6-(ариламіно)-6,6а-дигідроізоіндоло[2,1-*a*]хіназолін-5,11-діону

S. U. Dighe та колегами представлена ефективна йодопосередкована тандемна циклізація 2-амінобензаміду (**1.1**) з заміщеними 2-арилетинілбензальдегідами в основному середовищі [85]. Дана процедура веде до утворення оригінальних заміщених 13-йодо-12-*R*₁-6*H*-ізохіноліно[2,1-*a*]хіназолін-6-онів (**1.31**) майже з кількісними виходами (рис. 1.17).

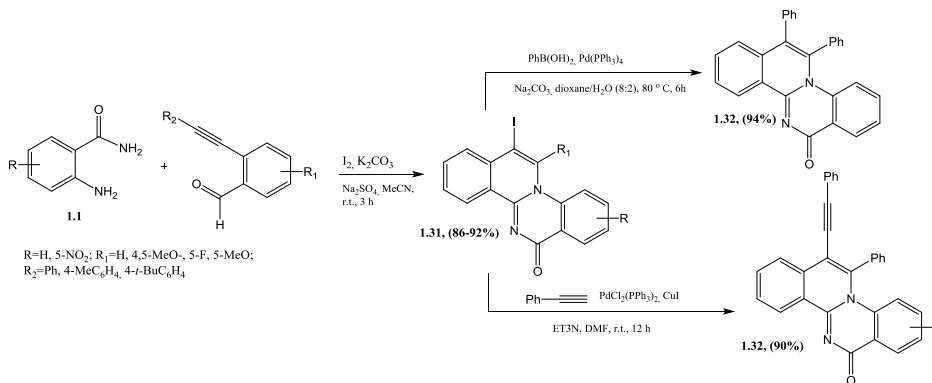


Рис. 1.17. Ефективна йодопосередкована тандемна циклізація 2-амінобензаміду з заміщеними 2-арилетинілбензальдегіду

У роботі показано використання сполук **1.31** у реакціях Sonogashira і Suzuki за наявності паладієвих каталізаторів. Так, взаємодія **1.31** з фенілацетиленом та фенілбороною кислотою приводила до 13-феніл- (**1.32**) або 13-фенілетиніл- (**1.33**)-6*H*-ізохінолін[2,1-*a*]хіназолін-6-онів з високими виходами. Будова сполук не викликає сумнівів за наявності РСА.

Більш широке коло нуклеofilів (заміщені 2-амінобензаміди, 2-амінобензенсульфаміди, 2-амінобензгідразиди, заміщені 2-(1*H*-пірол-1-іл)-аніліни, 2-(1*H*-імідазол-2-іл)анілін, 2-(1*H*-тетразол-5-іл)анілін, 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)анілін, 2-(3-метил-1*H*-індол-2-іл)анілін, 2-(1*H*-індол-1-іл)анілін тощо) та електроfilів (2-(арилетиніл)бензальдегід, 2-(циклогекс-1-ен-1-ілетиніл)бензальдегід та 2-(гекс-1-ін-1-іл)бензальдегід) використали у вищенаведеній реакції N. T. Patil з колегами [86]. При цьому була синтезована комбінаторна бібліотека різноманітних гетероциклічних сполук (17*aH*-індоло[1,2-*c*]ізохіноліно[2,1-*a*]хіназоліни, 17*bH*-індоло[1,2-*a*]ізохіноліно[1,2-*c*]хіноксаліни, 11*bH*-ізохіноліно[2,1-*a*]піроло[2,1-*c*]хіноксаліни, 11*bH*-імідазо[1,2-*c*]ізохіноліно[2,1-*a*]хіназоліни, 17*aH*-бензо[4,5]імідазо[1,2-*c*]ізохіноліно[2,1-*a*]хіназоліни, 11*bH*-ізохіноліно[2,1-*a*]тетразоло[1,5-*c*]хіназоліни та інші).

Gromachevskaya E. V. та співавтори [87] розробили оптимальні умови синтезу похідних 6,6*a*-дигідроізоіндоло[2,1-*a*]хіназоліну-5, 11-діонів (**1.35**) реакцією циклоконденсації 2-амінобензаміду (**1.1**) з заміщеними 2-формілбензойними кислотами (**1.34**). Показано, що реакція досить легко реалізується у льодяній оцтовій кислоті за температури 70-75°C при перемішуванні протягом 2-2,5 год (рис. 1.18). Будова сполук **1.35** однозначно доведена ЯМР-спектроскопією та РСА.

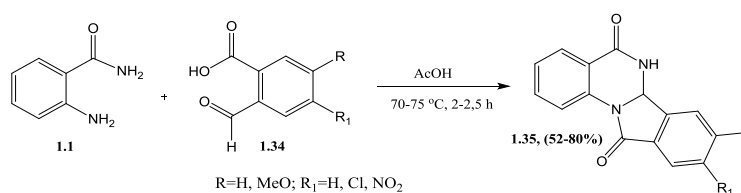


Рис. 1.18. Реакція циклоконденсації 2-амінобензаміде з заміщеними 2-формілбензойними кислотами

Подібний синтез 6,6*a*-дигідроізоіндоло[2,1-*a*]хіназолін-5,11-діонів (**1.36**) провели L. Lu з колегами [88]. В реакції циклоконденсації заміщених 2-амінобензамідів (**1.1**) з 2-формілбензойною (**1.34**) кислотою (рис. 1.19) автори в якості середовища використовували іонні рідини, а каталізатора – йод.

За ствердженням авторів зазначені умови забезпечували високі виходи кінцевих продуктів.

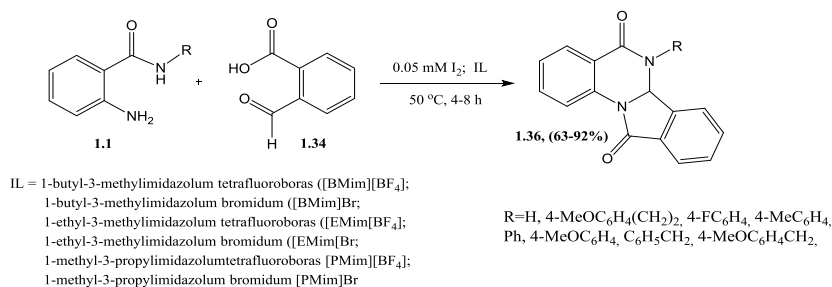


Рис. 1.19. Підходи до синтез 6,6а-дигідроізоіндоло[2,1-а]хіназолін-5,11-діонів

Купрум(I)-каталізована «доміно» реакція *N*- (2-бензімідазоліл)-2-амінобензамідів (**1.37**) та 2-галогенбензальдегідів була досліджена С. Лі з колегами [89]. Показано, що реакція протікає через ряд послідовних стадій: циклоконденсація, купрум-каталізоване арилювання амінів (утворення С-*N*-зв'язку) за Ульманом та основний гідроліз. Даний механізм і забезпечують ефективну стратегію синтезу бензімідазо[1,2-*a*]хіназолінів (**1.38**, рис. 1.20).

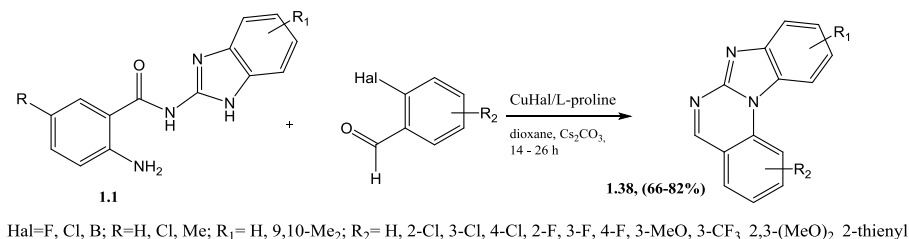


Рис. 1.20. Ефективний синтезу бензімідазо[1,2-*a*]хіназолінів

В роботі [89] детально досліджена роль каталізаторів (купрум(I) фтор- (хлор-, бром-)идів, розчинників (толуен, бензен, діоксан, ацетонітрил, ТГФ, ДМФА), основ (натрію, калію або цезію карбонати, триетиламін) та співвідношення реагентів на виходи продуктів реакції. Встановлено, що максимальних виходів продуктів реакції можна досягти при використанні в якості розчинника діоксану, основи цезію карбонату, каталізатору – купрум(I) йодиду.

Метил 2-(2-хлорацетамідо)- (**1.39**) або метил 2-ізотіоціанато- (**1.40**) бензоати є ефективні субстрати для формування тіазолохіназолінів [90].

Показано, що зазначені реакції проходять через стадію утворення інтермедіатів А та В, які за рахунок нуклеофільної атаки атому азоту тiazольного циклу за карбоксильною групою утворюють цільові продукти **1.41** з задовільними виходами (рис. 1.21).

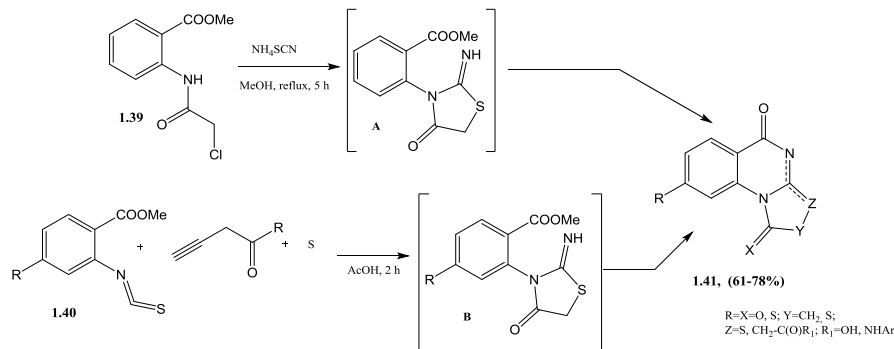


Рис. 1.21. Методи синтезу тiazоло[3,2-*a*]- та тiazоло[3,4-*a*]хіназолінів

Показаний зручний спосіб синтезу 2,3,3*a*,4-тетрагідропіроло[1,2-*a*]хіназолін-1,5-діонів (**1.42**) взаємодією 2-амінобензамідів (**1.1**) з кетокарбоновими кислотами в іонних рідинах при каталізі йодом [91] або з 2-оксопентандіоною кислотою в оцтовій кислоті без каталізатора [92]. (рис. 1.22).

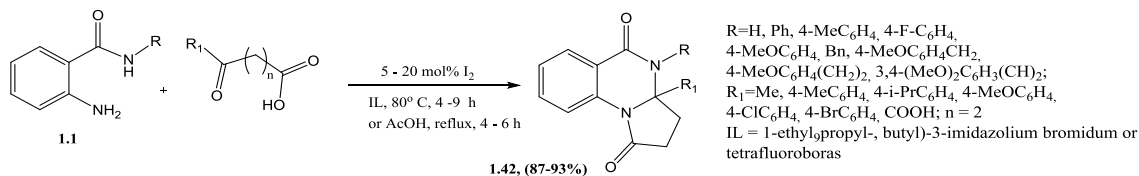


Рис. 1.22. Синтез оригінальних 2-*R*-3*a*-*R*¹-2,3,3*a*,4-тетрагідропіроло- [1,2-*a*]хіназолін-1,5-діонів

В публікації [91] наведено тандемний механізм протікання реакції та РСА. За ствердженням авторів метод характеризується високими виходами та екологічною чистотою.

Подібна робота опублікована українськими науковцями [93], які циклоконденсацією заміщених 2-амінобензамідів (**1.1**) з етил 2-оксоциклопентан-, 2-оксоциклогексан- та 2-оксоциклогептанацетатів в оцтовій кислоті протягом 7-8 год синтезували відповідні тетрагідроциклопента[2,3]піроло[1,2-*a*]хіназолін-6,12(7*H*, 11*H*)-діони (**1.43**), гексагідро-6*H*-індоло[1,7*a*-*a*]хіназолін-6,13

(12*H*)-діони (**1.44**) та гексагідроциклопепта[2,3]піроло[1,2-*a*]хіназолін-6,14 (7*H*, 13*H*)-діони (**1.45**, рис. 1.23). Відповідна конфігурація сполук визначена на основі РСА.

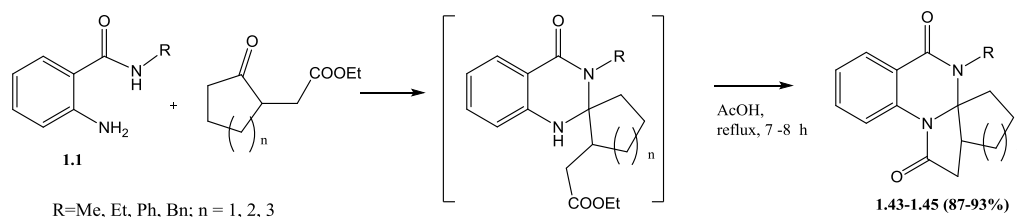


Рис. 1.23. Циклоконденсація заміщених 2-амінобензамідів з естерами 2-оксоциклоалкілкарбонових кислот

Досить оригінальне дослідження по формуванню 2-*R*-12-оксо-1, 2, 4*b*, 5, 12, 12*a*-гексагідро-10*H*-2,4*a*-епоксіізоіндоло[1,2-*b*]хіназолін-1-карбонової кислоти (**1.47**) та 1,4*b*,5,12*a*-тетрагідро-10*H*-2,4*a*-епоксіізоіндоло[1,2-*b*]хіназолін-12(2*H*)-ону (**1.48**) представлено в публікації російських науковців [94]. Метод ґрунтується на тандемному *N*-ацилюванні/внутрішньомолекулярному циклоприєднанню (реакція Дільса-Альдера) до інтермедіату (2-(5-*R*-фуран-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін) малеїнового ангідриду або акрилової кислоти (рис. 1.24). Реакція є стереоселективною, утворені аддукти сформовані з перевагою одного з діастереоізомерів. Просторова будова структур встановлена РСА.

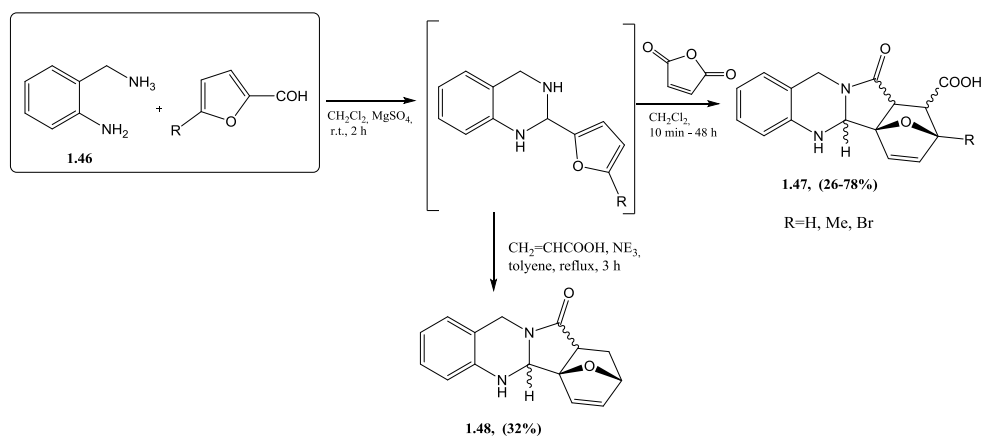


Рис. 1.24. Тандемне формування гідрованих 10*H*-2,4*a*-епоксіізоіндоло[1,2-*b*]хіназолінових систем

1.3 Інші функціональні похідні 2-амінобензойної кислоти та бінклеофіли у методах формування 2,3-дигідрокіназолін-4(3*H*)-онів

М. J. Hour з колегами [95], займаючись пошуком ефективних протипухлинних та цитотоксичних засобів, розробили методи синтезу 6-заміщених-2- R_2 -2,3-дигідрокіназолін-4(1*H*)-онів (**1.61**) з використанням 6-хлоро-2-нітробензамідів (**1.49**, рис. 1.25).

При цьому, на першому етапі авторами проведена конденсація за Ф. Ульманом сполук **1.49** з амінами (діетиламін, піролідин, піперидин, морфолін), в подальшому відновлення Pd/C до відповідних 6-заміщених 2-амінобензамідів (**1.60**), які конденсували з нафталальдегідом, 1*H*-індол-3-карбальдегідом та бензо[*b*]тіофен-3-карбальдегідом.

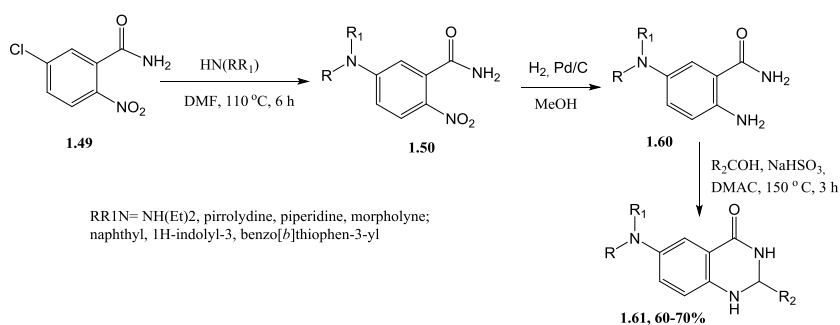


Рис. 1.25. Синтез 6-заміщених-2- R_2 -2,3-дигідрокіназолін-4(1*H*)-онів – ефективних протипухлинних та цитотоксичних засобів

А. Yu. Ershov співробітниками [96] з використанням динамічної ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії також дослідили різні варіанти гетероциклізації *N*-алкіл-*N'*-(2-амінобензоїл)гідразинів (**1.62**) з альдегідами (рис. 1.26).

Автори стверджують, що у розчині існують усі із запропонованих проміжних продуктів, а саме гідразон (**1.63**, **A**), триазепін (**B**) та (*E*)-2-(алкіліденаміно)бензгідразид (**C**) та 3-аміно-2-алкіл-2,3-дигідрокіназолін-4(1*H*)-они (**1.64**, **D**). Для останнього розроблена реакція ацилування бензоїлхлоридом у хлороформі. Отже, запропонований механізм реакції не викликає сумніву, так як автори виділи із реакційної суміші два проміжні продукти із чотирьох і

виявили основні характеристичні сигнали протонів структур **B** та **C** у ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрах.

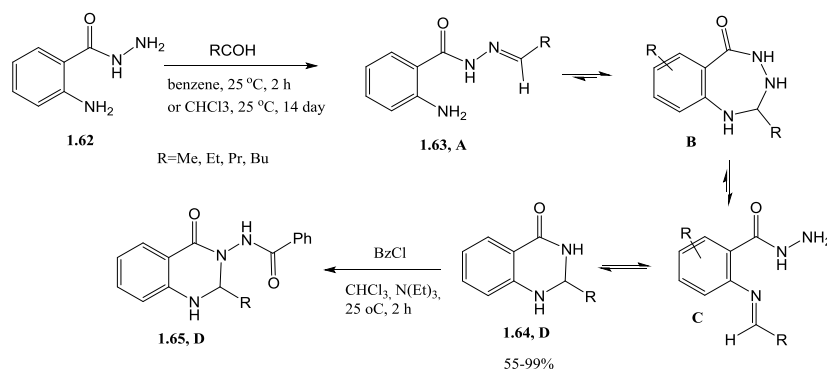


Рис. 1.26. Механізм гетероциклізації *N*-алкіл-*N'*-(2-амінобензоїл)гідрозинів з аліфатичними альдегідами

У ряді публікацій [97, 98] показані можливості використання альтернативної одностадійної трьохкомпонентної конденсації ізотового ангідриду (**1.66a**), амонію ацетату (або аміну) та альдегіду для синтезу 2-арил-3-етил-(арил)-2,3-дигідро-4(1*H*)-хіназолінонів (**1.66**). Автори зазначене підтверджують «класичною» циклоконденсацією 2-амінобензамідів (**1.1**) з альдегідами (рис. 1.27). Циклоконденсація має особливості проведення, а саме без розчинника за присутності мінімальної кількості каталізатора $\text{SiO}_2\text{-FeCl}_3$ або за присутності фосфатидилхоліну без використання додаткового каталізатора або розчинника. У роботі показані обмеження даної реакції та представлено її гіпотетичний механізм.

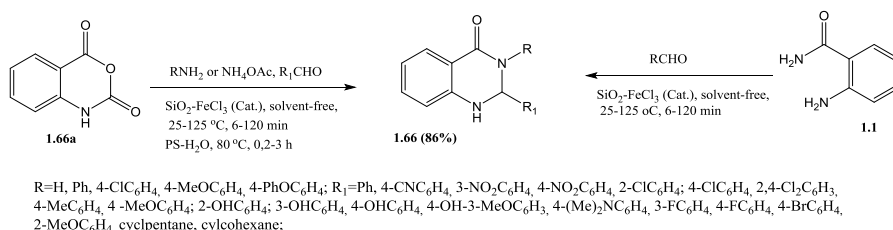


Рис. 1.27. Синтез 2-арил-3-етил-(арил)-2,3-дигідро-4(1*H*)-хіназолінонів одностадійною трьохкомпонентною конденсацією

Займаючись пошуком ефективних БАР для лікування хвороби Паркінсона і хвороби Альцгеймера Sherine Nabil Khattaba з колегами [99] синтезували ряд

метил 2-(1,2-дигідро-2-R-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)алкілкарбоксилатів (1.68), які є селективними інгібіторами моноаміноксидази А і В (МАО-А та -В). Синтез зазначених похідних складався з декілька етапів: перший, взаємодія ізатового ангідриду (1.66a) з гідрохлоридами метил амінокарбоксилатів у воді за наявності калію карбонату та кімнатній температурі протягом доби; другий, взаємодія утворених метил (2-амінобензамідо)алкілкарбоксилатів (1.67) в етанолі з альдегідами протягом 8 год або мікрохвильовим випромінюванням у пропанолі-2 (рис. 1.28).

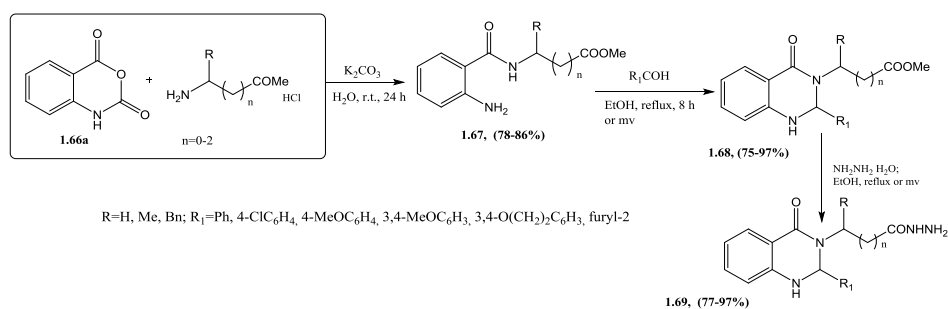


Рис. 1.28. Синтез метил 2-(1,2-дигідро-2-R-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)-алкілкарбоксилатів – селективних інгібіторів МАО-А та МАО-В

Досить цікаве повідомлення присвячено синтезу 2-дигідрохіназолін-4(1H)-тіонів (1.73) опубліковано S. Oschatz та колегами [100]. Автори відмічають, що реакція легко реалізується поміж 2-амінобензотіамідом (1.72) та альдегідами у воді без використання будь-якого каталізатора або промотора каталіза. 2-Амінобензотіамід (1.72) синтезовано шляхом взаємодії відповідного нітрилу з натрію гідросульфідом у ДМФА протягом 72 год (рис. 1.29).

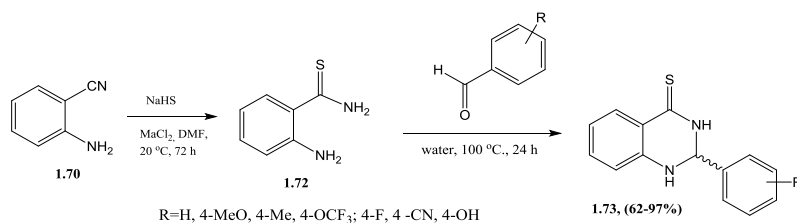


Рис. 1.29. Підходи до синтезу 2-дигідрохіназолін-4(1H)-тіонів

1.4 [Азоліл-)]аніліни в реакціях з карбонільними сполуками

Останнім часом все більше і більше досліджень направлено на створення та впровадження у хіміко-технологічні процеси, матеріалознавство, охорону навколишнього середовища, медико-біологічну діагностику, харчову промисловість, фармацію селективних хемосенсорів. Це безперечно, пов'язано з необхідністю контролю та визначення різноманітних елементів та їх сполук у різних об'єктах. Найважливішою характеристикою хемосенсорів є їх висока чутливість та селективність, легкість використання та швидкість аналізу, а також широкий спектр речовин, які можна виявити. Важливо, що перспективними об'єктами для синтезу хемосенсорів є 2-[(азоліл-)]аніліни, які досить легко вступають у реакції нуклеофільного заміщення, циклоконденсації тощо. Так, нові флуоресцентні хемосенсори з високою селективністю і чутливістю до Cu^{2+} [101], Zn^{2+} [102], Hg^{2+} [103], Al^{3+} [104, 105], Cr^{3+} [106] та іонселективні хемосенсори для HSO_4^- [107] були синтезовані шляхом взаємодії 2-(2-амінофеніл)-1*H*-бензімідазолу з різноманітними карбонільними сполуками ((*S*)-2,20-дигідрокси-1,10-бінафтален-3-карбальдегід, 2,6-диформіл-4-метилфенол, тіофен-2-карбальдегід, піридин-3-карбальдегід, терефталальдегід, 8-гідроксхінолін-2-карбальдегід, 4-нітробензальдегід, 4-метоксибензальдегід тощо) в етанолі протягом 2-6 год. Структура лігандів та комплексів підтверджена ЯМР-, хроматомас-спектрами та методами рентгенодифракції монокристалів. Важливо, що синтезовані хемосенсори надають можливість визначати іони не тільки у розчинах, а й у біологічних об'єктах.

Досить детальне дослідження присвячене синтезу імідазохіназолінам на основі 2-(2-амінофеніл)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу (**1.74**) опубліковане Е. Е. Kornshin за співавторами [108] (рис. 1.30). Показано, що взаємодія сполуки **1.74** з альдегідами у ТГФ або ацетонітрилі за присутності безводного магнію сульфату в тоці азоту приводить до 2,3,5,6-тетрагідроімідазо[1,2-*c*]хіназолінів (**1.75** та **1.76**). Крім того, у роботі показана можливість синтезу та окиснення сполук **1.75** та **1.76** до 5-*R*-імідазо[1,2-*c*]хіназолінів (**1.77**). Будова сполук не

викликає сумнівів, так як була доведена сукупністю характеристичних сигналів у ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрах.

М. Janjic [109] представила дослідження поведінки [2-(1-*R*-1*H*-піразол-5-іл)феніл]амінів (**1.78**, **1.79**) в реакціях циклоконденсації з ацетоном та циклопентаноном в метанолі за наявності каталізатору Pd/C (рис. 1.31). Встановлено, що реакція реалізується у випадку незаміщених похідних піразолу (**1.78**) з утворення 5,5-дизаміщених-5,6-дигідропіразоло[1,5-*c*]хіназолінів (**1.80**), а у випадку *N*-фенілпіразолу (**1.79**) з ацетоном, як і очікувалось, утворюються *N*-ізопропіл-2-(1-феніл-1*H*-піразол-5-іл)анілін (**1.81**).

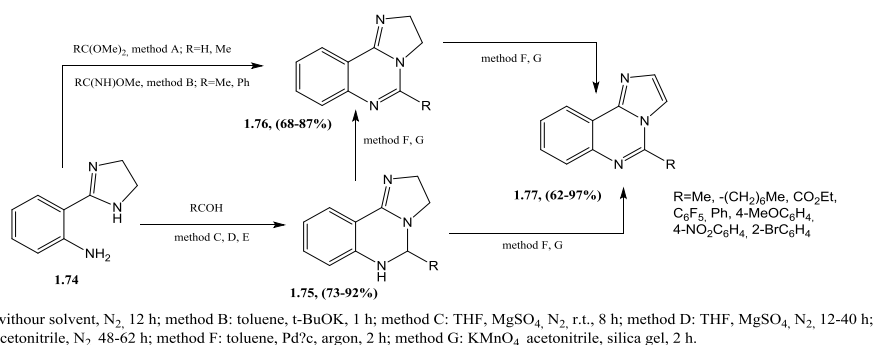


Рис. 1.30. Взаємодія 2-(2-амінофеніл)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу з карбонільними сполуками

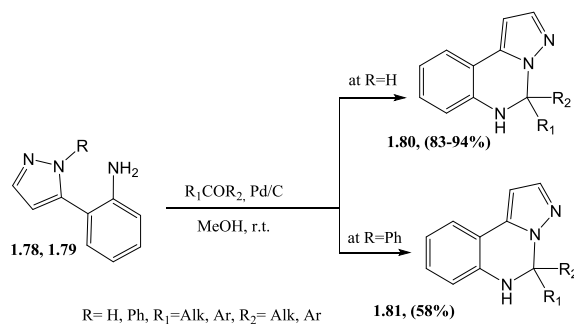


Рис. 1.31. Особливості поведінки [2-(1-*R*-1*H*-піразол-5-іл)феніл]амінів в реакціях [5+1]-циклоконденсації з ацетоном та циклопентаноном

Оригінальний *NCCCN*-бінуклеофіл, а саме 2-(2-амінофеніл)хіназолін-4(3*H*)он (**1.82**), був використаний Yong-Gang Ma та колегами [110] для синтезу 6-арил-5*H*-хіназоліно [4,3-*b*]хіназолін-8(6*H*)-онів (**1.83**, рис. 1.32).

Як електрофільний реагент автори використали заміщений бензальдегід, реакцію каталізували йодом та проводили в іонних рідинах (1-бутил-3-

метилімідазол (BMIm) або 1-етил-3-метилімідазол (EMIm) або 1-метил-3-пропілімідазол (PMIm)). За ствердженням авторів, максимальні виходи сполук (**1.83**) при циклоконденсації, можливі за наступних умов: 2 мл BMIm, 0,05 ммоль йода, кімнатна температура, тривалість 8-12 год.

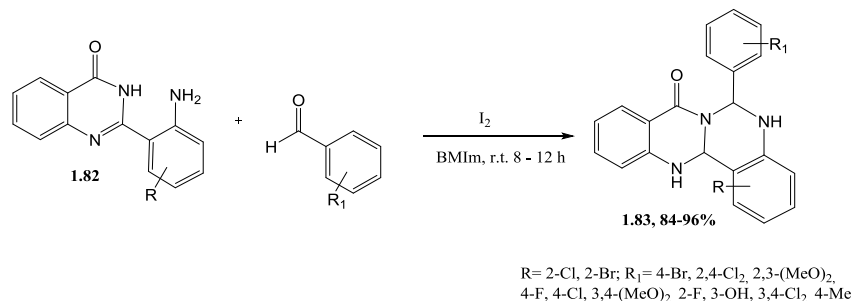


Рис. 1.32. Методи синтезу 6-арил-5*H*-хіназолін[4,3-*b*]хіназолін-8(6*H*)-онів

Останнім часом з'явилась значна кількість досліджень, яка присвячена циклоконденсації [2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів з різноманітними карбонільними сполуками. Так, S. V. Kholodnyak з співавторами [111] показано, що при взаємодії [2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів (**1.84**) з альдегідами в оцтової кислоти протягом 3 год і приводить до утворення суміші продуктів: 5-*R*-2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (**1.85**) та 2-арил-5-*R*-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (**1.86**) у співвідношенні 2:1 (рис. 1.33). Встановлено, що збільшення тривалості реакції до 8 год приводить до кількісного утворення ароматичних аналогів (**1.86**). Проведення даної реакції за більш м'яких умов (кімнатна температура, 24 год) в атмосфері азоту або вуглекислого газу приводить до хроматографічно чистих дигідропохідних **1.85**.

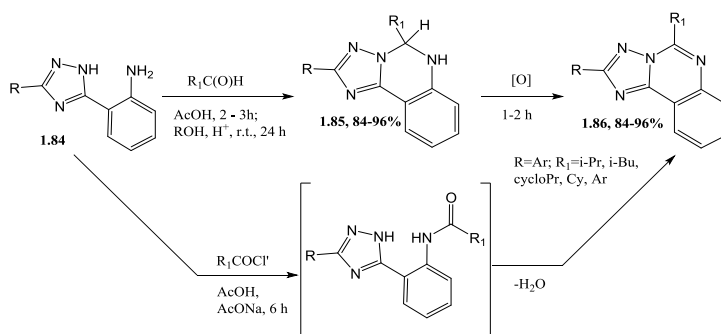


Рис. 1.33. Особливості [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з альдегідами аліфатичного та ароматичного ряду

5,5-Дизаміщені 2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни (**1.87**) синтезовано взаємодією [2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів (**1.84**) та кетонів у спиртах за наявності сульфатної кислоти протягом 2-3 год (рис. 1.34) [112]. В публікації детально обговорені ЯМР-спектри.

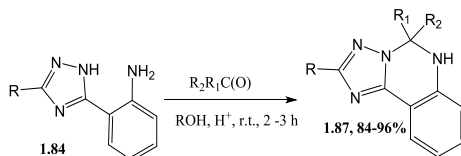


Рис. 1.34. Синтез 5,5-дизаміщених 2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів

За подібних умов взаємодія [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (**1.84**) з хлоралгідратом приводить до відповідних 5-трихлорометил-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (**1.88**, рис. 1.35) [113]. У роботі обговорено механізм протікання реакції, а для остаточного доведення протікання циклоконденсації авторами проведено РСА ключової структури.

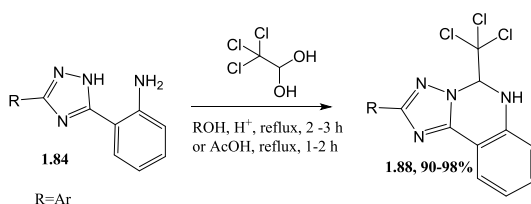


Рис. 1.35. Метод синтезу 2-арил-5-трихлорометил-5,6-дигідро-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів

Взаємодія 2-[1*H*-[1,2,4]триазоло-3-іл]аніліну (**1.89**) з 1-*R*-піперидин-4-онами приводить до спіропохідних **1.90**, а їх *N*-метилування мурашиною кислотою за присутності натрію борогідриду – до 1-*R*-6'*R*₁-спіропіперидин-4,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (**1.91**, рис. 1.36).

Показано, що реакція приводить до утворення [1,5-*c*]-ізомерів, що пояснюється специфічним хімічним зсувом протону положення 2' триазолу (8.04 м.ч.) [114]. Це пояснення не є досить аргументованим, так як зазначений протон у різних структурних ізомерах має майже подібне електронне оточення.

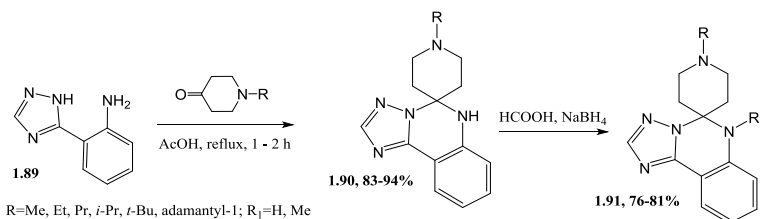


Рис. 1.36. Синтез 1-*R*-6'-*R*₁-спіропіперидин-4,5''-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]-хіназолінів

В подібному та більш широкому дослідженні показано [115], що взаємодія 2-[1*H*-[1,2,4]триазоло-3-іл]анілінів (**1.84**) з карбо- та гетероциклічними кетонами за подібних умов протікає з утворення спіроциклоалкіл-(гетарил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (**1.92**, **1.93**, рис. 1.37). В роботі показані особливості будови сполуки **1.92** (з фрагментом циклопентану). Так, згідно даних РСА фрагмент циклопентану у молекулі розгорнутий ортогонально площині трициклу і розупорядкований по двох конформаціях твіст (А та В) із заселеністю 65% та 35% відповідно.

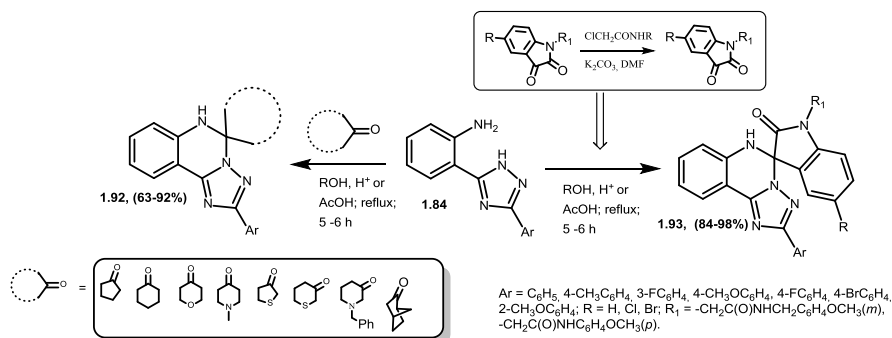


Рис. 1.37. Синтез 2'-арил-6'*H*-спіро(циклоалкіл-, гетероцикліл-)-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів та молекулярна структура сполуки за даними РСА

Показано [116], що 2-[1*H*-[1,2,4]триазоло-3-іл]аніліни (**1.84**) є ефективними 1,5-бінуклеофілами в реакціях [5+1]-циклоконденсації з кето-карбоновими кислотами та естерами (рис. 1.38). За ствердженням авторів, реакція легко протікає в спиртах при кислотному каталізі або в оцтовій кислоті з утворенням 5-метил-2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-

карбонових кислоти або їх естерів (**1.94**). Аніліни **1.84** також взаємодіють з етил 3-оксобутаноатом у спиртах при кислотному каталізі утворюючи етил 2-(2-(3-арил)-5-метил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)ацетати (**1.94**) з низькими виходами (17-19%). Крім того, автори вказують на те, що подовження карбонового ланцюга між карбоксильною та оксо-групою ще на одну гомологічну одиницю у кетокарбонових кислот привело до утворення оригінальних 4а-*R*-2-арил-5,6-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4а*H*)-онів (**1.95**). Зазначена реакція є тандемною та включає у себе наступні стадії, біснуклеофільне приєднання з формуванням триазолохіназолінового циклу та наступне його ацилування за *N*-6.

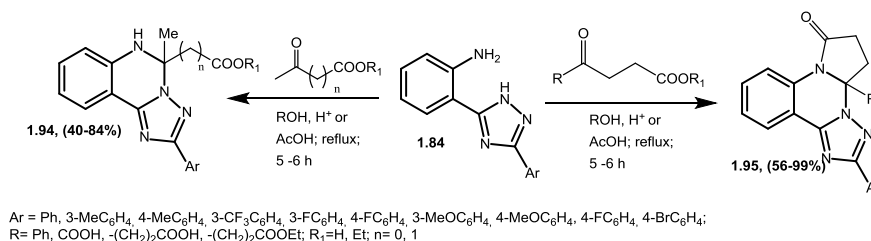


Рис. 1.38. Взаємодія [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів з кетокарбоновими кислотами та їх естерами

1.5 Асиметричний синтез 2-заміщених 2,3-дигідрохіназолінів

На сьогодні стала очевидною доцільність розробки нового напрямку у органічній та медичній хімії, фармації та фармакології, пов'язаного із створенням енантіомерично чистих фармацевтичних продуктів – *S*- або *R*-стереоізомерів лікарських засобів з оптимальним співвідношенням терапевтичної ефективності і безпеки. Розвиток хімічних технологій, методів розділення і аналізу лікарських енантомерів веде до зростання розуміння їх біологічних властивостей. Сучасний експериментальний синтез дозволяє отримувати в чистому вигляді конкретні ізомери і вибирати з них ті, які володіють найбільш вираженими ефектами і (або) найменшою токсичністю. Отже, даний підрозділ огляду літератури присвячено узагальненню даних щодо

асиметричного синтезу 2-заміщених 2,3-дигідрохіназолінів виходячи з 2-амінобензамідів та карбонільних сполук.

Х. Cheng та співатори [117] за допомогою асиметричного каталізу провели синтез енантіомерично чистих 2-арил-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів. Автори встановили, що реакція циклоконденсації 2-амінобензаміду (**1.1**) та ізовалеріанового альдегіду у присутності 10 моль% (*S*)-TRIP-каталізатору (**a**, Brønsted Acid) у толуені за кімнатної температури протягом 12 год приводить до утворення (*S*)-2-ізобутил-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-он (**1.96**) з енантіомерною чистотою до 56% при загальному виході 86% (рис. 1.39).

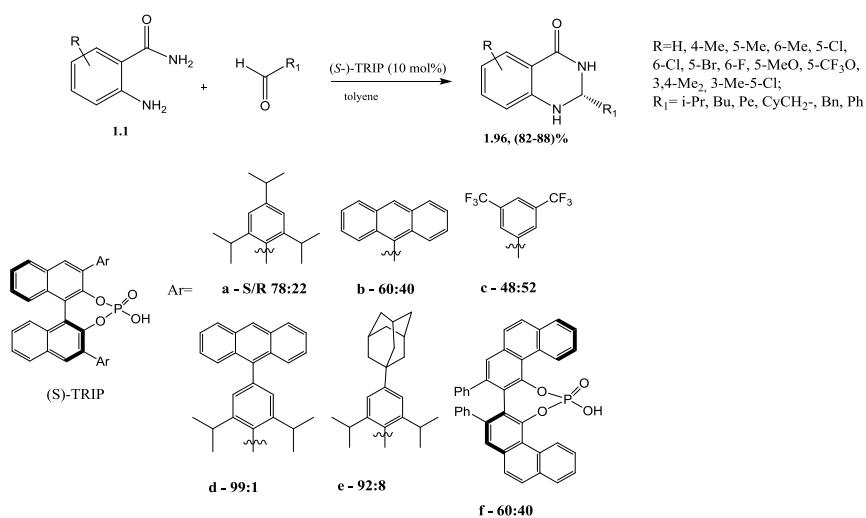


Рис. 1.39. Асиметричний синтез 2-*R*-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-ону з використанням хіральних фосфорних кислот ((*S*)-TRIP-каталізатори)

Оптимізація синтетичного протоколу (толуол, -45 °С, 24 год) і використання різних хіральних фосфорних кислот (**a-f**) дозволила авторам добитись енантіомерної чистоти продукту до 99% у випадку антраценмодифікованого TRIP-каталізатору (**d**). Важливо, що зазначений каталізатор широко застосовується для каталізу прямих асиметричних реакцій Кабачника-Филдса [118]. Висока енантіоселективність (до 92%) спостерігалась при застосуванні каталізатора (**e**) з адамантільним фрагментом. Автори також встановили, що реакції циклоконденсації у випадку використання антраценмодифікованого TRIP-каталізатору (**d**) завжди приводять до високої енантіоселективності (89-

98%) кінцевого продукту не залежно від будови вихідних сполук. Будова сполук доведена ВЕРХ з використанням хіральних колонок, ЯМР-спектрами.

Подібне дослідження проведені і іншими науковцями [119, 120], які синтезували енантіочисті 2-*R*-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-они (**1.97**) взаємодію 2-амінобензаміду (**1.1**) з заміщеними бензальдегідами у присутності подібних каталізаторів. У наведених роботах автори детально досліджують вплив середовища реакції (ТГФ, дибутиловий етер, метил *трет*-бутиловий етер, бензен, толуен, хлороформ, дихлорметан) на енантіоселективність продуктів реакції, при використанні дещо інших хіральних фосфорних кислот (рис. 1.40).

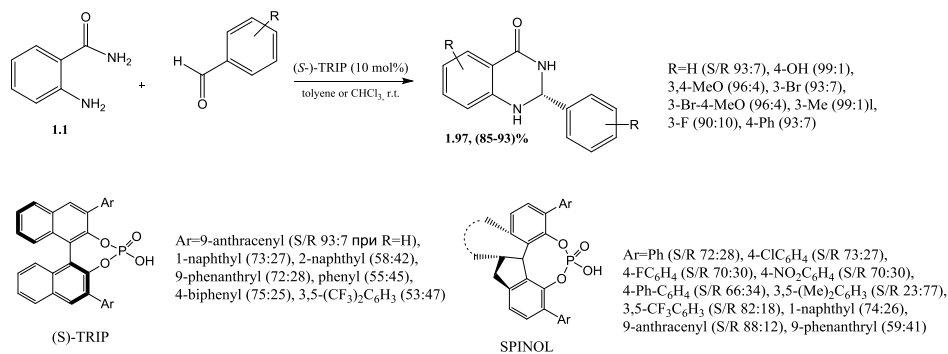


Рис. 1.40. Енантіоселективний синтез 2-арил-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів TRIP-каталізаторів

Показано, що найбільш висока енантіоселективність (відношення *S*-/*R*-енантіомерів 99:1) продукту реакції досягається при проведенні циклоконденсацій у середовищі толуену або хлороформу та застосуванні антраценмодифікованого TRIP- або SPINOL-каталізатору. Суттєво впливають на співвідношення енантіомерів донорно-акцепторні властивості та положення замісників у вихідному бензальдегіді.

Групою китайських вчених [121] проведено енантіоселективний синтез (*S*)-1'*R*-спіро[індолін-3,2'-хіназолін]-2,4'(3'*H*)-діонів (**1.98**) з вираженою енантіочистотою (до 95%, рис. 1.41).

Успішна реалізація циклоконденсації 2-амінобензаміду (**1.1**) з заміщеними ізатинами встановлена за допомогою асиметричного каталітичного

тандему, проміжні азаметини та хіральні фосфорні кислоти (**Ia-e**, **II**). Крім того, автори детально вивчили вплив розчинника, температури та співвідношення вихідних сполук та каталізатору на вихід енантіометрів. Енантіомерну чистоту, яка не викликає сумніву, визначали ВЕРХ на хіральних колонках. Значення оптичних обертань вимірювали за допомогою поляриметра при $\lambda=589$ нм (натрієва D лінія).

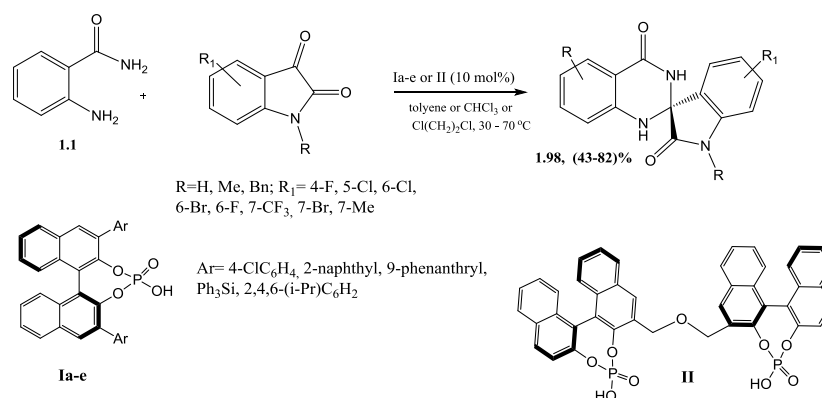


Рис. 1.41. Енантіоселективний синтез (S)-1'R-спіро[індолін-3,2'-хіназолін]-2,4'(3'H)-діонів

М. Prakash та інші [122, 123] здійснили енантіоселективний синтез 2-арил-6- R_1 -2,3-дигідрохіназолін-4-онів виходячи з 5- R_1 -2-амінобензамідів (**1.1**) та заміщених бензальдегідів. За ствердженнями авторів, для вдалої реалізації процесу необхідне стимулювання енантіоселективної внутрішньомолекулярної амідації імінів через використання комплексів кислоти Льюїса – хіральний ліганд. Автори для циклоконденсації використали цілі ряди трифлатних солей важких та рідкоземельних металів та хіральних лігандів і встановили, що S-стереоізомер утворюється з високою енантіоселективністю у поєднанні з скандію(III)-(1R, 2S)-Inda-pybox (**11**, рис. 1.42).

Крім того, в роботі наведені оптимальні умови синтезу: розчинники дихлорметан або хлороформ, співвідношення метал-ліганд 1:2,5 M%, температура (-20°C), тривалість 6-48 год. Приділяється певна увага впливу ефекту замісника у бензальдегідів на енантіоселективність. Енантіомерна

чистота не викликає сумніву, так як і в попередньому випадку, її визначали ВЕРХ на хіральних колонках.

Подібна робота опублікована Т. Deng з колегами [124], де також представлено $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -каталіз внутрішньомолекулярної циклоконденсації 2-амінобензамідів (**1.1**) з альдегідами (рис. 1.42). Проте, автори у даному випадку використали ряд нових біс(оксазолінових) лігандів з алкілфторованими замісниками. Відповідні дигідрохіназолінони (**1.99**) отримували з виходом 76-94% з енантіоселективністю до 98%.

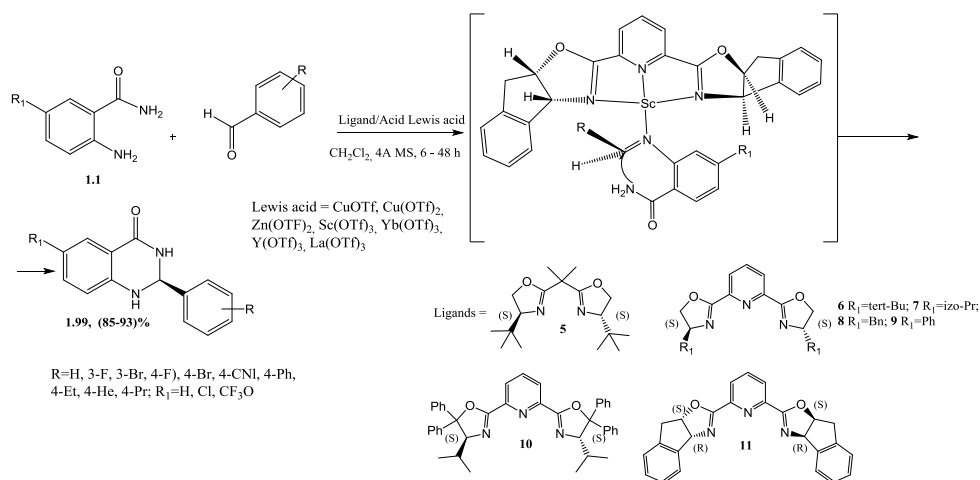


Рис. 1.42. Синтез (*S*)-2-арил-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів з використанням комплексів метал-хіральний ліганд

Не менш цікаве дослідження представили G. M. Chinigo зі співавторами [125], які розробили синтетичний маршрут одержання (*S*)- та (*R*)-енантіомерів заміщених 2,3-дигідро-2-арилхіназолін-4-онів (**1.107**, **1.108**). Для цього автори використали хіральні допоміжні реагенти, а саме *N*-Вос-*L*- та *N*-Вос-*D*-трет-лейцини (**1.100**). Останні шляхом поетапної активації карбоксильної групи 1,3-дициклогексилкарбодіїмідом (DCC) та 1-гідроксибензотриазолом (HOBT) попередньо були введені до гідрокси-групи саліцилового альдегіду (рис. 1.43).

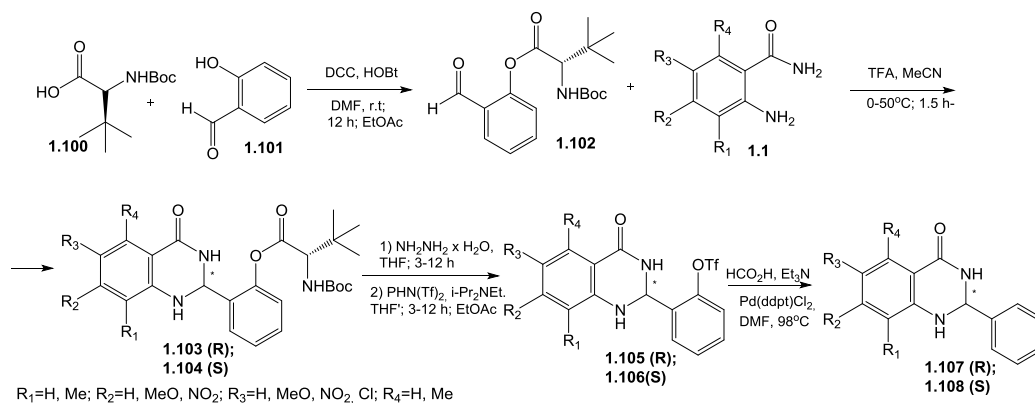


Рис. 1.43. Асиметричний синтез заміщених 2-феніл-2,3-дигідро-2-арил-хіназолін-2-онів

В подальшому з 2-формілфеніл (*S*)- або (*R*)-2-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-3,3-диметилбутаноатів (**1.103**, **1.104**) та заміщених 2-амінобензамідів (**1.1**) циклоконденсацією формували відповідні 2-(4-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-2-іл)феніл (*S*)- (**1.105**) або (*R*)- (**1.106**) 2-[(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно]-3,3-диметилбутаноати. Оптимальними умовами реакції є ацетонітрил, наявність 1-2 крапель трифтороцтової кислоти. З утворених естерів за допомогою гідразин гідрату знімали залишок *N*-Вос-*трет*-лейцину, а утворені трифторометансульфонілфенілові етери відновлювали до відповідних сполук **1.107**, **1.108**. Важливо, що на останніх стадіях синтетичного протоколу зберігається хіральність стереоцентру.

Катіон-спрямована енантіоселективна *in situ* *N*-функціоналізація 2-(1*H*-пірол-2-іл)анілінів (**1.109**) з альдегідами була запропонована R. J. Armstrong з колегами [126]. Реакція протікає у толуені за наявності розчинів калію гідроксиду та енантіоселективних каталізаторів, а саме (8*S*, 9*R*)-*N*- R_1 -*O*- R_2 -цинхонідиній хлоридів (бромідів). При цьому, сполуки **1.112**, **1.113** були отримані з енантіомерними співвідношеннями від 63:37 до 96:4 у випадку альдімінів та до 99:1 для трифторметилкетімінів (рис. 1.44).

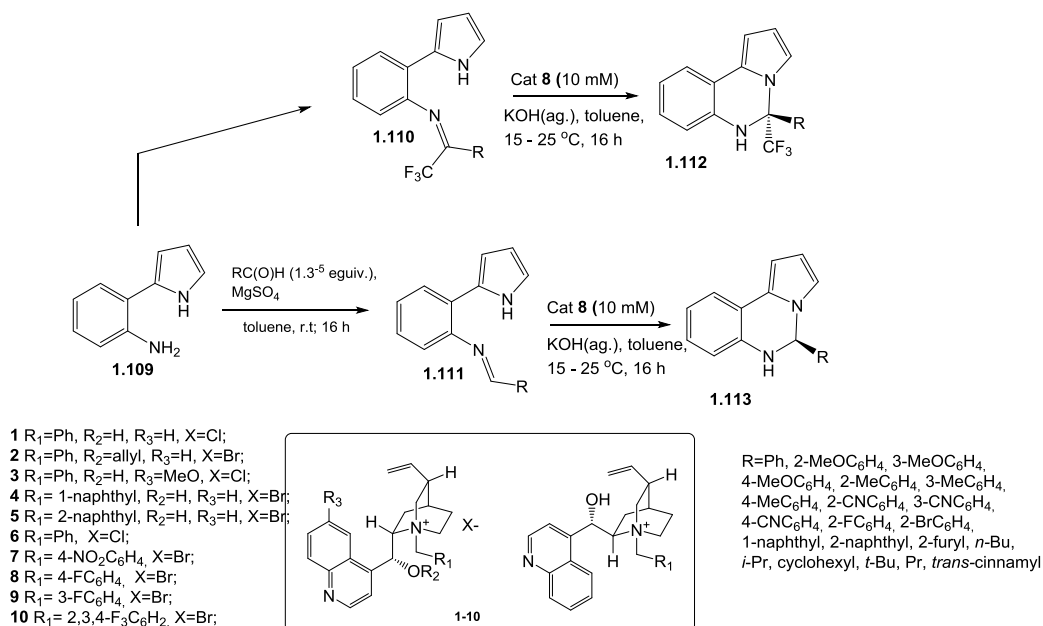


Рис. 1.44. Катіон-спрямована енантіоселективна *N*-функціоналізація 2-(1*H*-пірол-2-іл)анілінів

1.6 Біологічні властивості гідрованих та конденсованих аналогів хіназоліну

Як повідомлялося на початку даного розділу хіназоліни та їх конденсовані аналоги оригінальна група БАР з різноплановою біологічною дією. Проте, в даних роботах мало приділяється уваги щодо біологічної активності гідрованих хіназолінів та їх конденсованих аналогів. Аналіз літератури за останні 10 років показав, що серед 2,3-дигідро-хіназолін-4(1*H*)-онів виявлені гербіциди та регуляторами росту рослин [127, 128].

Похідні 2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів проявляють виражену протипухлинну активність щодо шести ракових клітинних ліній PANC 1 (рак шийки матки), НерG2 (рак підшлункової залози), SKNSH (рак печінки), MDA-MB 231 (нейробластома грудей) та IMR 32 (нейробластома) [129] та A549 [130]. При цьому показано, що сполуки виявились найбільш ефективними щодо клітинної лінії MDA-MB-231 (IC_{50} 26,1-42,7 $\mu\text{g}/\text{мл}^{-1}$). Сполуки також проявляли антибактеріальну та антиоксидантну активність. В публікації Y. Nkizinkiko та колег досліджено ряд аналогів тетрагідрохіназолін-4-ону та піридопіримідин-4-

ону щодо можливості інгібування танкаризів 1 і 2 типу, ферментів які беруть участь у кількох клітинних процесах, включаючи мітоз і шлях сигналізації Wnt/b-catenin. [131]. Встановлено, що досліджені сполуки інгібують ферменти у концентраціях від 11 мМ до 150 нМ та є потенційними протипухлинними агентами. 2,3-Дигідрохіназолін-4(1*H*)-они позиціонуються також як інгібітори протеолізу на субстратах ендогенних протеїнів [132].

М. J. Hour з колегами [133] займаючись пошуком ефективних протипухлинних та цитотоксичних засобів серед 6-заміщених-2-*R*₂-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів показали, що синтезовані сполуки проявляли сильний антипроліферативний ефект щодо меланоми M21, легеневої карциноми CH27 та H460, гепатоми Hep3В і раку порожнини рота HSC-3. Найбільш ефективним виявився 6-(піролідин-1-іл)-2-(нафталін-1-іл)-хіназолін-4-он проти клітин M21 ($IC_{50}=0,033$ мкМ). Циклоалкіл-(гетерил)-спіро-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-они є ефективними агоністами хорізмат мутази, з перспективою їх дослідження на цитотоксичну та мутагенну дії щодо онкоклітин [134].

G. M. Chinigo з колегами [125] показали, що заміщені (*S*)- або (*R*)-2-феніл-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназоліни є ефективними інгібіторами тубулінів і проявляють високу антипроліферативну дію щодо ракових клітин меланоми людини (MDA-MB-435). Крім того, в роботі розроблене розрахункове обґрунтування переваги антипроліферативного ефекту (*S*)-енантіомера перед (*R*)-енантіомером.

Селективними інгібіторами моноаміноксидази А і В (MAO-A та -B), як перспективними сполуками для лікування нейродеструктивних розладів, є метил 2-(1,2-дигідро-2-*R*-4-оксохіназолін-3(4*H*)-іл)алкілкарбоксилати [135]. Важливо, що їх селективна інгібуюча активність значно вища відносно MAO-A ($IC_{50} = 2,1-3,6 \times 10^{-9}$ М), порівняно зі стандартним кліггіліном ($IC_{50} = 2,9 \times 10^{-9}$ М). Крім того, в роботі вивчена гостра токсичність синтезованих сполук та здійснені комп'ютерні імітаційні док-експерименти для раціоналізації біологічної активності.

К. А. Stephenson та колеги [136] показали, що 2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-они є антагоністами НХ-СН 44 рецепторів, і як наслідок, проявляють β-адренергічну активність. В публікації А. К. Elansary з колегами [137] обговорюється інгібуюча активність 3-бутил-2-арил-2,3-дигідрохіназолін-4-(1*H*)-онів та 4-бутил-1-арил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]хіназолін-5(4*H*)-онів щодо фосфодіестераз ензимів (PDE4В та PDE4Ba) і можливості їх застосування для лікування бронхіальної астми.

В огляді [138] обговорюється протимікробна активність конденсованих похідних хіназоліну, а саме тіазоло[3,4-*a*]хіназолінів. Тоді як, піроло[1,2-*a*]хіназоліни позиціонуються як ефективні сполуки з аналгетичною, протизапальною, жарознижуючою, гіпотензивною, бронходилаторною, антидеприсивною, протисудомною, антигіпотензивною та іншими видами дії [139]. В публікаціях [140, 141] обговорюється протисудомна активність 2'-алкіл-(циклоалкіл-, аралкіл-, арил-, гетарил-)-6'*H*-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін]-2(1*H*)-онів.

Отже, проведений аналіз літературних даних показує, що синтез гідрованих похідних хіназоліну на основі карбонільвмісних сполук та більшості нуклеофілів (аміди та гідразиди 2-аміноциклоалкіл-(арил-)карбонових кислот, 2-аміно-*N'*-бензімідаміди, 2-амінобензонітрили, 2-[азоліл-])аніліни, 2-(1-*R*-амінометил)аніліни) вивчений на достатньому рівні. Проте, реакційна здатність 2-[азино-])анілінів, як маловідомих нуклеофілів, по відношенню до карбонільних сполук не досліджувалась, фізико-хімічні властивості та біологічні властивості гідрованих азинохіназолінів, не вивчались. Тим більш, що конденсовані хіназоліни виявляють біологічну активність і є цікавими для пошуку та створення на їх основі нових високоефективних і малотоксичних лікарських засобів.

Враховуючи вищенаведене, синтез 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, 3'-*R*-спіро[аза/оксо/тіа-/циклоалкіл-1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів з невідомих нуклеофілів, а саме 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів, є виправданим, а

встановлення будови, фізико-хімічних та біологічних властивостей нових синтезованих сполук являється актуальною задачею сучасної органічної, медичної та фармацевтичної хімії.

РОЗДІЛ 2

РЕАКЦІЇ [5+1]-ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ 6-R-3-(2-АМІНОФЕНІЛ)-
1,2,4-ТРИАЗИН-5(2H)-ОНІВ З АЦИКЛІЧНИМИ КАРБОНІЛВМІСНИМИ
СПОЛУКАМИ ТА ЇХ ПОХІДНИМИ

В останні роки певної уваги заслуговують маловідомі нуклеофіли, а саме 6-R¹-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2H)-они, які містять у своїй структурі «фармакофорний» триазиновий фрагмент [142, 143]. Зазначені сполуки є «класичними» *NCCCN*-бінуклеофілами (1,3-діаміни) та у реакціях [5+1]-циклоконденсації з різноманітними електрофілами використовуються для формування триазино[с]хіназолінових систем [144-158]. Важливо, що наявність у них «біоформних» піримідинового, бензенового та триазинового фрагментів, і необмежені можливості їх структурної модифікації, надають перспективи для пошуку біологічно активних речовин. Тим більш, що раніше синтезовані 6-заміщені 3-R--2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они виявились ефективними БАР із протипухлинною [151, 153, 154, 156-158, 164, 165], противірусною [148, 167], протимікробною та протигрибковою [149, 150], протизапальною [166], актопротекторною [159, 161-163], антиоксидантною [147], церебропротекторною [160] та іншими видами [168] активності.

Отже, метою даного етапу дослідження було опрацювання методів синтезу нових 6-моно-, 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, вивчення їх структурних особливостей, впливу «гідрованої» гетероциклічної системи на фармакологічний профіль та токсичність.

2.1 Реакції [5+1]-циклоконденсації 6-R¹-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2H)-онів з параформом, аліфатичними та ароматичними альдегідами

Карбонілвмісні сполуки привертають значну увагу дослідників як реагенти для конструювання гетероциклів, особливо в різного роду

мультикомпонентних перетвореннях. Зокрема, реакції Біджінеллі, Пассеріні, Ганча та Гевальда є невід’ємною складовою підходів до формування різноманітних гетероциклічних похідних [169, 170]. Важливим у даному аспекті є пошук «оригінальних» бінклеофілів, які б надали змогу формувати гетероцикли за простими однокомпонентними реакціями.

Отже, для подальшої роботи в якості «оригінального» бінклеофілу були використані заміщені 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-они (**4.1-4.13**), отримані за відомими методами [142, 143]: перший – формування [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінового циклу (**3.1-3.13**) взаємодією заміщених 4-гідразинохіназолінів (**1.1-1.3**) з естерами α -кетокрбонових кислот в оцтовій кислоті з наступним їх розщепленням під дією гідразину гідрату; другий – гідразіноліз проміжних етил 2-(арил)-(2-хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразоно)ацетатів (**2.1, 2.2**). Необхідно відмітити, що вибір замісників в естерах кетокрбонових кислот був обумовлений відомостями щодо їх впливу на фармакодинамічні та фармакокінетичні параметри та результатами попередніх досліджень.

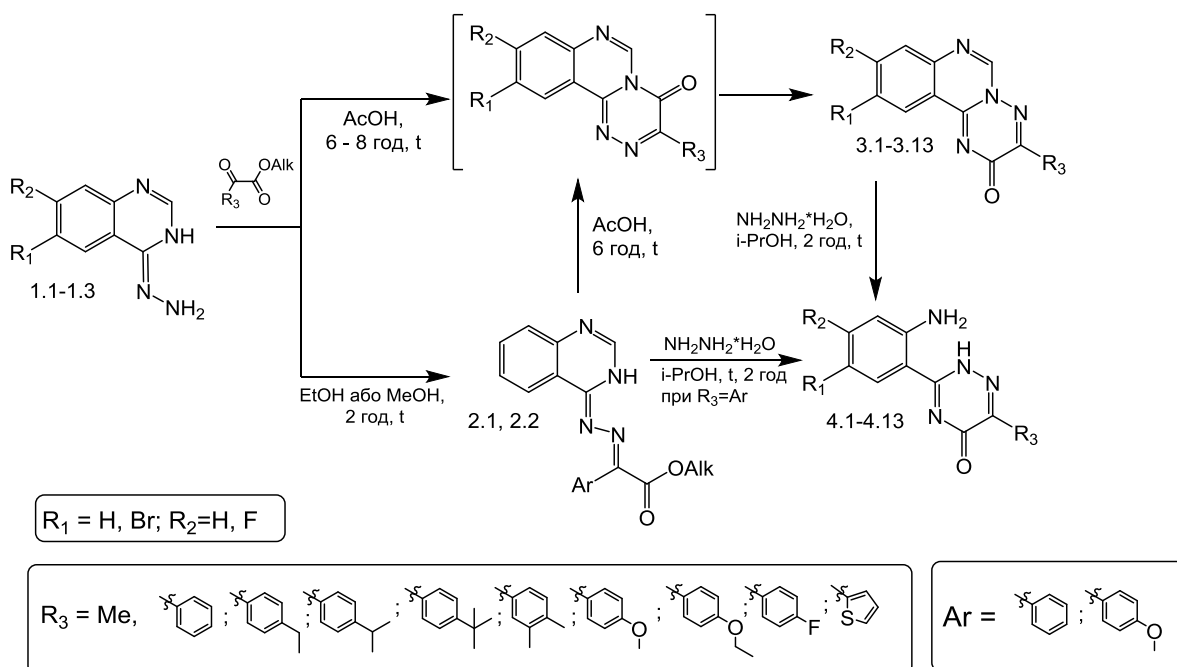


Рис. 2.1. Методи синтезу заміщених 6-*R*₃-3-(2-амінофеніл)-2*H*-[1,2,4]триазин-5-онів

Як метод формування частково гідрованої [1,2,4]триазино[с]хіназолінової системи була обрана [5+1]-гетероциклізація, а саме взаємодія амінів **4** з карбонільними сполуками. Тим більш, що дані дослідження раніше не проводилися, синтезовані сполуки не вивчалися в плані фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Встановлено, що взаємодія амінів **4.1**, **4.2**, **4.7** та **4.9** з карбонільними сполуками (параформ, аліфатичні та ароматичні альдегіди) шляхом кип'ятіння в оцтовій кислоті приводить до утворення сполук **5.1**, **6.1-6.6**, **7.1-7.9** та **8.1-8.12** з високими виходами (рис. 2.2).

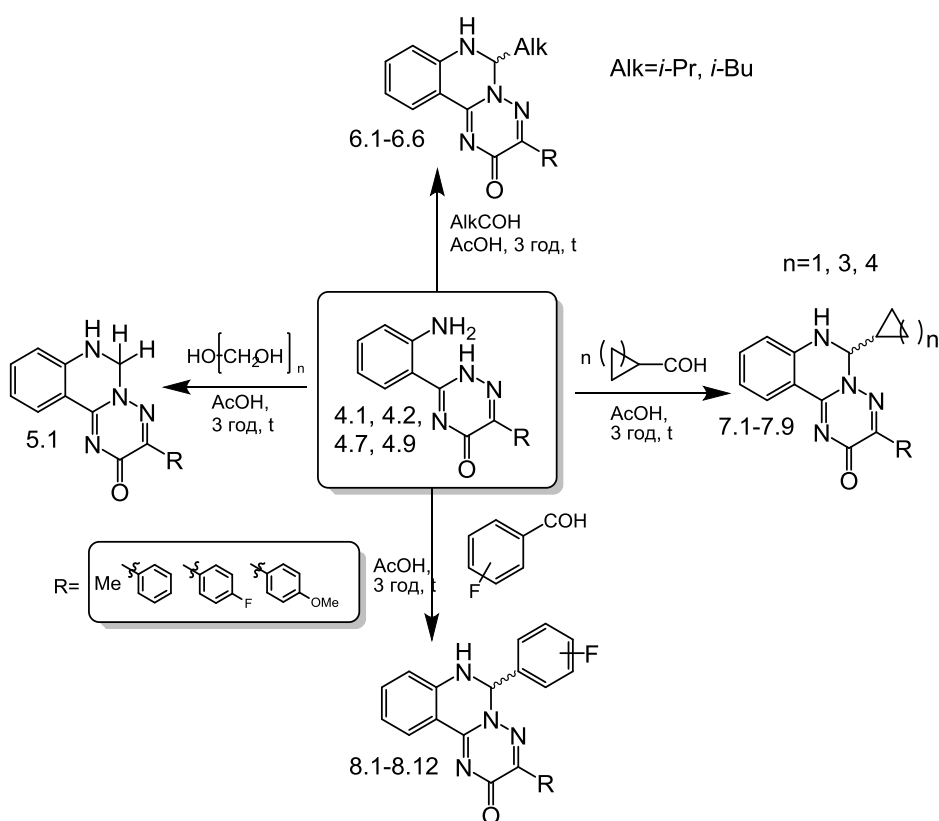


Рис. 2.2. Реакції 6-R-3-(2-амінофеніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-онів з параформом, аліфатичними та ароматичними альдегідами

В принципі, такі реакції проходять достатньо легко за Ad_N -механізмом, а саме через нуклеофільне приєднання (A_N) утворюються нестійкі гідроксаміни. Останні в подальшому елімінують воду та утворюють більш стійкі азометини (основи Шиффа), які зазнають нуклеофільної атаки N_2 -атомом триазину (A_N -механізм) [171]. Тим більш, що азометини можуть представляти певний інтерес

як об'єкти для пояснення механізму реакції, так і цінні біологічно активні сполуки. Однак, виявити проміжний продукт реакції, а саме азометин, не вдалося. Проведена зміна синтетичних протоколів шляхом підбору різноманітних розчинників (спирти та діоксан у присутності кислотного каталізатору, ДМФА) та зменшення часу перебігу реакції (від 0,25 до 1 год) завжди призводила до утворення суміші речовин. Зазначена суміш, згідно даних хроматомас-спектрів, представляла собою вихідні речовини та кінцевий продукт. Отже, зазначений факт може вказувати на протікання реакції, окрім основного (гетероциклізація азометинів за Ad_N -механізмом) за альтернативним механізмом. Тобто, нестійкі гідроксаміни самі можуть вступати в реакцію гетероциклізації за S_{N2} -механізмом (нуклеофільна атака N_2 -атома триазину за атомом Карбону гідроксамінів). Проте, незалежно від механізму реакції в обох випадках, згідно даних LC-MS-спектрів, утворюються індивідуальні сполуки **5.1**, **6.1-6.6**, **7.1-7.9** та **8.1.-8.12** (табл. 2.1), що вказують на регіоселективність протікання реакції. Значення m/z сигналів позитивних іонів однозначно вказує на утворення гідрованої триазино[с]хіназолінової системи.

Проведене мас-спектрометричне дослідження показало, що за умов електронного удару (70 eV) низькоінтенсивні піки молекулярних іонів ($[M]^{+}$) сполук **5.1** та **6.3** мають досить подібну фрагментацію. Відмінністю є те, що $[M]^{+}$ сполуки **6.3** на першому етапі елімінує олефіновий радикал і утворює фрагментарний іон (F_1) $[M - C_4H_8]^{+}$ (m/z 213, 32,9%). Другий етап фрагментації $[M]^{+}$ сполуки **5.1** та F_1 сполуки **6.3** є аналогічним і протікає за зв'язками C(2) – C(3) і N(4) – N(5) з утворенням фрагментарних іонів з m/z 173 (35,5% та 11,3%) та m/z 172 (100%). Подальшим напрямком фрагментації останніх є елімінування часток CO, CNO, HCN з утворенням у спектрі іонів з m/z 144 (4,4%), 129 (6,5%), 104 (3,0%) та 103 (43,6%).

Таблиця 2.1

**Фізико-хімічні характеристики 6-заміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино-[2,3-с]хіназолін-2-онів
(5.1, 6.1-6.6, 7.1-7.9, 8.1-8.12)**

| Сполука | R | Alk | n | Положення групи | Т.пл., °C | Вихід, % | Емпірична формула | APCI, m/z |
|---------|------------------------------------|--------------|---|-----------------|-----------|----------|---|----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 5.1 | Ph | - | — | — | 225-226 | 65,8 | C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O | 277 [M+1] |
| 6.1 | 4-MeOC ₆ H ₄ | <i>i</i> -Pr | — | — | 181-183 | 65,8 | C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂ | 349 [M+1]; 351 [M+3] |
| 6.2 | 4-FC ₆ H ₄ | <i>i</i> -Pr | — | — | 191-193 | 79,86 | C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O | 337 [M+1]; 338 [M+2] |
| 6.3 | Me | <i>i</i> -Bu | — | — | 196-198 | 52,6 | C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O | 271 [M+1] |
| 6.4 | Ph | <i>i</i> -Bu | — | — | 203-205 | 89,1 | C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O | 333 [M+1] |
| 6.5 | 4-MeOC ₆ H ₄ | <i>i</i> -Bu | — | — | 217-219 | 100 | C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂ | 363 [M+1] |
| 6.6 | 4-FC ₆ H ₄ | <i>i</i> -Bu | — | — | 209-211 | 40,9 | C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O | 351 [M+1] |
| 7.1 | Ph | — | 1 | — | 245-248 | 78,4 | C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O | 317 [M+1] |
| 7.2 | 4-MeOC ₆ H ₄ | — | 1 | — | 210-213 | 81,3 | C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ | 347 [M+1] |
| 7.3 | 4-FC ₆ H ₄ | — | 1 | — | 216-218 | 55,4 | C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ O | 335 [M+1] |
| 7.4 | Me | — | 3 | — | 227-250 | 74,2 | C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O | 283 [M+1] |
| 7.5 | 4-MeOC ₆ H ₄ | — | 3 | — | 248-250 | 81,7 | C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ | 375 [M+1] |

Продовж. табл. 2.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|------|------------------------------------|---|---|-----|---------|------|---|-----------|
| 7.6 | 4-FC ₆ H ₄ | – | 3 | – | 249-251 | 75,5 | C ₂₁ H ₁₉ FN ₄ O | 363 [M+1] |
| 7.7 | Me | – | 4 | – | 215-217 | 62,1 | C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O | 297 [M+1] |
| 7.8 | 4-MeOC ₆ H ₄ | – | 4 | – | 250-252 | 74,2 | C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ | 389 [M+1] |
| 7.9 | 4-FC ₆ H ₄ | – | 4 | – | 225-227 | 46,8 | C ₂₂ H ₂₁ FN ₄ O | 377 [M+1] |
| 8.1 | Me | – | – | 2-F | 257-260 | 72,7 | C ₁₇ H ₁₃ FN ₄ O | 309 [M+1] |
| 8.2 | Ph | – | – | 2-F | 267-269 | 78,2 | C ₂₂ H ₁₅ FN ₄ O | 371 [M+1] |
| 8.3 | 4-MeOC ₆ H ₄ | – | – | 2-F | 265-269 | 97,8 | C ₂₃ H ₁₇ FN ₄ O ₂ | 401 [M+1] |
| 8.4 | 4-FC ₆ H ₄ | – | – | 2-F | 270-273 | 94,8 | C ₂₂ H ₁₄ F ₂ N ₄ O | 389 [M+1] |
| 8.5 | Me | – | – | 3-F | 262-265 | 62,3 | C ₁₇ H ₁₃ FN ₄ O | 309 [M+1] |
| 8.6 | Ph | – | – | 3-F | 257-260 | 95,6 | C ₂₂ H ₁₅ FN ₄ O | 371 [M+1] |
| 8.7 | 4-MeOC ₆ H ₄ | – | – | 3-F | 245-248 | 88 | C ₂₃ H ₁₇ FN ₄ O ₂ | 401 [M+1] |
| 8.8 | 4-FC ₆ H ₄ | – | – | 3-F | 240-243 | 98,9 | C ₂₂ H ₁₄ F ₂ N ₄ O | 389 [M+1] |
| 8.9 | Me | – | – | 4-F | 250-252 | 38,9 | C ₁₇ H ₃₃ FN ₄ O | 309 [M+1] |
| 8.10 | Ph | – | – | 4-F | 284-286 | 97,7 | C ₂₂ H ₁₅ FN ₄ O | 371 [M+1] |
| 8.11 | 4-MeOC ₆ H ₄ | – | – | 4-F | 285-287 | 98 | C ₂₃ H ₁₇ FN ₄ O ₂ | 401 [M+1] |
| 8.12 | 4-FC ₆ H ₄ | – | – | 4-F | 277-279 | 94,8 | C ₂₂ H ₁₄ F ₂ N ₄ O | 389 [M+1] |

Варто зазначити, що спектральна картина є «специфічною» для даних гетероциклів і, безперечно, подібною до раніше описаних [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів [144, 146, 152, 168, 172, 173]. Отже, даний факт однозначно підтверджує утворення саме «гідрованої» [2,3-*c*]-системи.

Дані елементного аналізу синтезованих сполук наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

| Сполука | Розраховано, % | | | Знайдено, % | | |
|---------|----------------|------|-------|-------------|------|-------|
| | C | H | N | C | H | N |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 5.1 | 69.55 | 4.38 | 20.28 | 69.62 | 4.45 | 20.51 |
| 6.1 | 68.95 | 5.79 | 16.08 | 69.07 | 5.93 | 16.14 |
| 6.2 | 67.84 | 5.09 | 16.66 | 67.92 | 5.21 | 16.79 |
| 6.3 | 66.64 | 6.71 | 20.73 | 66.75 | 6.79 | 20.90 |
| 6.4 | 72.27 | 6.06 | 16.86 | 72.40 | 6.21 | 16.93 |
| 6.5 | 69.59 | 6.12 | 15.46 | 69.68 | 6.24 | 15.58 |
| 6.6 | 68.56 | 5.47 | 15.99 | 68.59 | 5.50 | 16.03 |
| 7.1 | 72.13 | 5.10 | 17.71 | 72.20 | 5.19 | 17.78 |
| 7.2 | 69.35 | 5.24 | 16.17 | 69.42 | 5.32 | 16.25 |
| 7.3 | 68.25 | 4.52 | 16.76 | 68.25 | 4.52 | 16.76 |
| 7.4 | 68.06 | 6.43 | 19.84 | 68.15 | 6.53 | 19.94 |
| 7.5 | 70.57 | 5.92 | 14.96 | 70.65 | 5.99 | 15.10 |
| 7.6 | 69.60 | 5.28 | 15.46 | 69.75 | 5.36 | 15.55 |
| 7.7 | 68.89 | 6.80 | 18.90 | 68.97 | 6.89 | 18.97 |
| 7.8 | 71.11 | 6.23 | 14.42 | 71.18 | 6.29 | 14.49 |
| 7.9 | 70.20 | 5.62 | 14.88 | 70.20 | 5.62 | 14.88 |
| 8.1 | 66.23 | 4.25 | 18.17 | 66.31 | 4.33 | 18.25 |
| 8.2 | 71.34 | 4.08 | 15.13 | 71.39 | 4.14 | 15.19 |

Продовж. табл. 2.2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|------|-------|------|-------|-------|------|-------|
| 8.3 | 68.99 | 4.28 | 13.99 | 69.05 | 4.35 | 14.07 |
| 8.4 | 68.04 | 3.63 | 14.43 | 68.14 | 3.69 | 14.48 |
| 8.5 | 66.23 | 4.25 | 18.17 | 66.30 | 4.32 | 18.28 |
| 8.6 | 71.34 | 4.08 | 15.13 | 71.42 | 4.15 | 15.21 |
| 8.7 | 68.99 | 4.28 | 13.99 | 69.12 | 4.31 | 14.11 |
| 8.8 | 68.04 | 3.63 | 14.43 | 68.13 | 3.69 | 14.50 |
| 8.9 | 66.23 | 4.25 | 18.17 | 66.32 | 4.33 | 18.28 |
| 8.10 | 71.34 | 4.08 | 15.13 | 71.42 | 4.12 | 15.28 |
| 8.11 | 68.99 | 4.74 | 13.99 | 69.18 | 4.89 | 14.06 |
| 8.12 | 68.04 | 3.63 | 14.43 | 68.20 | 3.69 | 14.55 |

Подальше ЯМР ^1H спектроскопічне дослідження підтвердило дані мас-спектрів. В ^1H ЯМР-спектрах сполук **5.1**, **6.1-6.6**, **7.1-7.9** та **8.1-8.12** бензеновий фрагмент гетероциклу утворює субспектр з двох однопротонних триплетів: Н-10 у ділянці 6.84-6.76 м.ч. та Н-9 – 7.40-7.28 м.ч. і двох однопротонних дублетів: Н-8 у ділянці 6.97-6.83 м.ч. та Н-11 – 8.04-7.92 м.ч. (табл. 2.3). В деяких випадках триплет Н-10 та дублет Н-8 резонують спільно (**5.1**, **6.6**, **8.1**, **8.2**, **8.4**), а на Н-9 та Н-11 накладаються сигнали протонів фенільних радикалів (**8.2-8.12**). Сигнал *NH*-протона (положення 7) в ^1H -ЯМР-спектрі сполуки **5.1** резонує як синглет при 7.33 м.ч. (табл. 2.3, рис. 2.3).

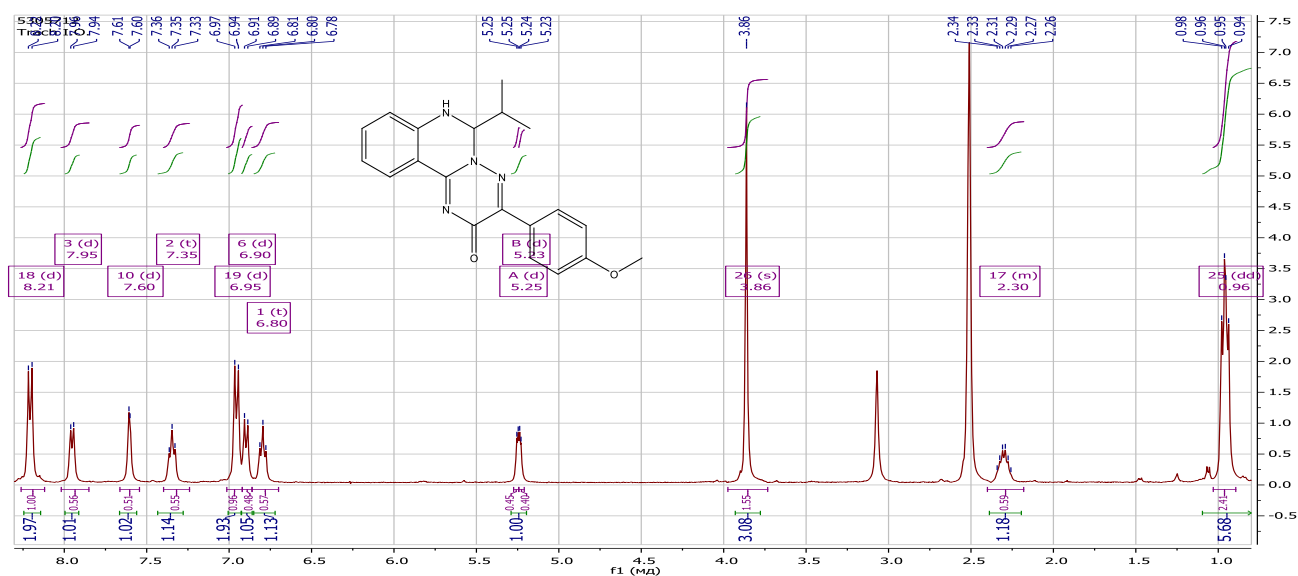


Рис. 2.3. Фрагмент спектру ^1H ЯМР 6-ізопропіл-3-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (**6.1**)

Тоді як у сполуках **6.1-6.6**, **7.1-7.9** та **8.1-8.12** мультиплетність та хімічний зсув зазначеного протону визначає природа замісника положення 6 (магнітне оточення) та наявність стереоцентру у молекулі. За рахунок цього *NH*-протон резонує як дублет при 7.66-7.42 м.ч. (сполуки **6.1-6.6**, **7.1-7.9**) або уширений синглет (нерозщеплений дублет) при 8.06-7.80 м.ч. (**8.1-8.12**) з КССВ 1.8-2.6 Гц (рис. 2.3). Протон положення 6 у спектрах ^1H ЯМР резонує як дублет дублетів при 5.57-5.24 м.ч. (сполуки **6.1-6.6**, рис. 2.3), дублет дублетів або дублет при 5.28-4.88 м.ч. (**7.1-7.9**) та уширений синглет (нерозщеплений дублет) при 6.71-6.53 м.ч. (**8.1-8.12**). Виключенням є сполука **5.1**, в якій сигнали протонів положення 6 проявляються в спектрі у вигляді двопротонного синглету при 5.32 м.ч. Безперечно, що вищезазначена картина спектрів **6.1-6.6**, **7.1-7.9** та **8.1-8.12** обґрунтовує *R,S*-ізомерію синтезованих сполук і вказує на їх існування у вигляді суміші енантіомерів. Даний факт підтверджує також відсутність оптичної активності в діоксанових розчинах зазначених сполук (поляриметрія).

Таблиця 2.3

**¹H ЯМР-спектри 6-заміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-
с]хіназолін-2-онів
(5.1, 6.1-6.6, 7.1-7.9, 8.1-8.12)**

| Сполука | ¹ H ЯМР-спектр, δ (м.ч.) |
|---------|--|
| 1 | 2 |
| 5.1 | 8.18 (д., $J = 6.8$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8.02 (д., $J = 7.7$ Hz, 1H, H-11), 7.57-7.36 (м, 4H, H-9, 3-Ph H-3,4,5), 7.33 (с., 1H, NH), 7.09-6.65 (м, 2H, H-8, 10), 5.32 (с., 2H, -CH ₂), 2.49 (с., 3H, -CH ₃), |
| 6.1 | 8.21 (д, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3-Ph H-2, 6), 7.95 (д, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-11), 7.60 (д, $J = 2.6$ Hz, 1H, NH), 7.35 (т, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-9), 6.95 (д, $J = 8.9$ Hz, 2H, 3-Ph H-3, 5), 6.90 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 6.80 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 5.24 (дд, $J = 6.9, 3.3$ Hz, 1H, H-6), 3.86 (с, 3H, OCH ₃), 2.30 (тд, $J = 13.3, 6.5$ Hz, 1H, -CH(CH ₃) ₂), 0.96 (дд, $J = 10.0, 6.8$ Hz, 6H, -CH(CH ₃) ₂) |
| 6.2 | 8.27 (дд, $J = 8.7, 5.6$ Hz, 2H, 3-Ph H-2, 6), 7.96 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 7.66 (уш. с, 1H, NH), 7.36 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.19 (т, $J = 8.7$ Hz, 2H, 3-Ph H-3, 5), 6.91 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 6.80 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 5.26 (дд, $J = 6.9, 3.2$ Hz, 1H, H-6), 2.31 (дд, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H, -CH(CH ₃) ₂), 0.96 (дд, $J = 10.9, 6.8$ Hz, 6H, -CH(CH ₃) ₂) |
| 6.3 | 7.94 (д., $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 7.42 (уш.с., 1H, NH), 7.36 (т., $J = 7.2$ Hz, 1H, H-9), 6.87 (д., $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 6.82 (т., $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 5.41 (дд, 1H, H-6), 2.22 (с., 3H, 3-CH ₃), 1.77 (тд, $J = 12.5, 7.7$ Hz, 2H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.55 (дд., $J = 10.7, 6.1$ Hz, 1H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 0.95 (дд., $J = 10.8, 6.3$ Hz, 6H, CH ₂ CH(CH ₃) ₂) |
| 6.4 | 8.15 (д., $J = 6.0$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 7.99 (д., $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 7.47 (уш.с., 1H, NH), 7.43 (м., 3H, 3-Ph H-3,4,5), 7.39-7.28 (м, 1H, H-9), 6.88 (д., $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 6.84 (т., 1H, H-10), 5.55 (дд, 1H, H- |

| 1 | 2 |
|-----|--|
| | б), 2.07-1.46 (м, 3Н, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$), 0.98 (д., $J = 5.2$ Hz, 6Н, $\text{CH}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$) |
| 6.5 | 8.21 (д., $J = 8.9$ Hz, 2Н, 3-Ph Н-2,6), 7.98 (д., $J = 7.8$ Hz, 1Н, Н-11), 7.47 (уш.с., 1Н, NH), 7.37 (т., $J = 7.6$ Hz, 1Н, Н-9), 6.96 (д., $J = 8.9$ Hz, 2Н, 3-Ph Н-3,5), 6.88 (д., $J = 8.1$ Hz, 1Н, Н-8), 6.84 (т., $J = 7.6$ Hz, 1Н, Н-10), 5.55 (дд, 1Н, Н-6), 3.86 (с., 3Н, OCH_3), 1.89-1.53 (м, 3Н, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$), 0.98 (д., $J = 3.8$ Hz, 6Н, $\text{CH}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$) |
| 6.6 | 8.34-8.16 (м, 2Н, 3 Ph Н-2,6), 7.99 (д., $J=7,3$ Hz, 1Н, Н-11), 7.52 (уш.с., 1Н, NH), 7.38 (т., $J=6,9$ Hz, 1Н, Н-9), 7.19 (т., $J=8,7$ Hz, 2Н, 3 Ph Н- 45 3,5), 6.95-6.75 (м, 2Н, Н-8,10), 5.57 (дд, 1Н, Н-6), 1.89-1.62 (м, 3Н, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2}$), 0.98 (д., $J=5,8$ Hz, 6Н, $\text{CH}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$) |
| 7.1 | 8.17 (д., $J = 7.7$ Hz, 2Н, 3-Ph Н-2,6), 8.00 (д., $J = 7.4$ Hz, 1Н, Н-11), 7.56 (д., $J = 1.8$ Hz, 1Н, NH), 7.48-7.40 (м., 3Н, 3-Ph Н-3,5,6), 7.40-7.33 (т., 1Н, Н-9), 6.90 (д., $J = 8.2$ Hz, 1Н, Н-8), 6.83 (т., $J = 7.5$ Hz, 1Н, Н-10), 4.90 (дд., $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1Н, Н-6), 1.52 (дт., $J = 12.6, 8.3$ Hz, 1Н, циклопропил Н-1), 0.90-0.45 (м., 4Н, циклопропил Н-2, 2', 3') |
| 7.2 | 8.21 (д., $J = 8.6$ Hz, 2Н, 3-Ph Н-2,6), 7.99 (д., $J = 7.6$ Hz, 1Н, Н-11), 7.52 (уш.с., 1Н, NH), 7.35 (т., $J = 7.2$ Hz, 1Н, Н-9), 6.94 (д., $J = 8.7$ Hz, 2Н 3-Ph Н-3,5), 6.89 (д., $J = 8.1$ Hz, 1Н, Н-8), 6.81 (т., $J = 7.4$ Hz, 1Н, Н-10), 4.88 (д., $J = 7.9$ Hz, 1Н, Н-6), 3.85 (с., 3Н, OCH_3), 1.58-1.40 (м., 1Н, циклопропил-Н-1), 0.75-0.038 (м., 4Н, циклопропил Н-2,2',3,3') |
| 7.3 | 8.36-8.23 (м., 2Н, 3-Ph Н-2,6), 7.99 (д., $J = 7.7$ Hz, 1Н, Н-11), 7.57 (уш. с., 1Н, NH), 7.36 (т., $J = 7.1$ Hz, 1Н, Н-9), 7.17 (т., $J = 7.8$ Hz, 2Н, 3-Ph Н-3,5), 6.90 (д., $J = 7.8$ Hz, 1Н, Н-8), 6.82 (т., $J = 7.1$ Hz, 1Н, Н-10), 4.89 (д., $J = 8.0$ Hz, 1Н, Н-6), 1.51 (д., 1Н, циклопропил Н-1), |

Продовж. табл. 2.3

| 1 | 2 |
|-----|--|
| | 0.73-0.36 (м., 4Н, циклопропил Н-2,2',3,3) |
| 7.4 | 7.92 (д., $J = 7.7$ Hz, 1Н, Н-11), 7.49 (уш.с., 1Н, NH), 7.31 (т., $J = 7.4$ Hz, 1Н, Н-9), 6.84 (д., $J = 7.9$ Hz, 1Н, Н-8), 6.77 (т., $J = 7.3$ Hz, 1Н, Н-10), 5.14 (д., $J = 7.9$ Hz, 1Н, Н-6), 2.45 (с., 3Н, -CH ₃), 1.63 (м., 4Н, циклопентан Н-2,3,4,5), 1.46 (м., 5Н, циклопентан Н-1', 2', 3', 4', 5') |
| 7.5 | 8.20 (д., $J = 8.8$ Hz, 2Н, 3-Ph Н-2,6), 7.96 (д., $J = 7.6$ Hz, 1Н, Н-11), 7.56 (д., $J = 2.4$ Hz, 1Н, NH), 7.34 (т., $J = 7.3$ Hz, 1Н, Н-9), 6.94 (д., $J = 8.8$ Hz, 2Н, 3-Ph Н-3,5), 6.87 (д., $J = 8.1$ Hz, 1Н, Н-8), 6.80 (т., $J = 7.5$ Hz, 1Н, Н-10), 5.28 (дд., $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1Н, Н-6), 3.85 (с., 3Н, -OCH ₃), 1.79-1.57 (м., 4Н, циклопентан Н-2,3,4,5), 1.50 (м., 5Н, циклопентан Н-1', 2', 3', 4', 5') |
| 7.6 | 8.26 (дд., $J = 8.5, 5.7$ Hz, 2Н, 3-Ph Н-2,6), 7.97 (д., $J = 7.5$ Hz, 1Н, Н-11), 7.61 (д., $J = 2.3$ Hz, 1Н, NH), 7.35 (т., $J = 7.1$ Hz, 1Н, Н-9), 7.17 (т., $J = 8.7$ Hz, 3Н, 3-Ph Н-3,5), 6.88 (д., $J = 8.1$ Hz, 1Н, Н-8), 6.81 (т., $J = 7.4$ Hz, 1Н, Н-10), 5.30 (дд., $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1Н, Н-6), 1.68 (м., 4Н, циклопентан Н-2,3,4,5), 1.50 (м., 5Н, циклопентан Н-1', 2', 3', 4', 5') |
| 7.7 | 7.91 (д., $J = 7.7$ Hz, 1Н, Н-11), 7.46 (уш.с., 1Н, NH), 7.31 (т., $J = 7.6$ Hz, 1Н, Н-9), 6.83 (д., $J = 8.1$ Hz, 1Н, Н-8), 6.76 (т., $J = 7.4$ Hz, 1Н, Н-10), 5.09 (д., $J = 6.4$ Hz, 1Н, Н-6), 2.20 (с., 3Н, -CH ₃), 1.82-1.40 (м., 5Н, циклогексан Н-2,3,4,5,6), 1.39-0.84 (м., 6Н, Н-1', 2', 3', 4', 5', 6') |
| 7.8 | 8.20 (д., $J = 8.8$ Hz, 2Н, 3-Ph Н-2,6), 7.95 (д., $J = 7.5$ Hz, 1Н, Н-11), 7.55 (д., $J = 2.6$ Hz, 1Н, NH), 7.33 (т., $J = 7.1$ Hz, 1Н, Н-9), 6.94 (д., $J = 8.8$ Hz, 1Н, 3-Ph Н-3,5), 6.87 (д., $J = 8.1$ Hz, 1Н, Н-8), 6.79 (т., $J = 7.4$ Hz, 1Н, Н-10), 5.23 (дд., $J = 7.1, 3.2$ Hz, 1Н, Н-6), 3.85 (с., 3Н, -OCH ₃), 1.85-1.40 (м., 5Н, циклогексан Н-2,3,4,5,6), 1.10 (м., 6Н, циклогексан Н-1', 2', 3', 4', 5', 6') |

| 1 | 2 |
|-----|---|
| 7.9 | 8.32-8.13 (м., 2H, 3-Ph H-2,6), 7.96 (д., $J = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 7.60 (уш.с., 1H, NH), 7.34 (т., $J = 7.0$ Hz, 1H, H-9), 7.16 (т., $J = 7.9$ Hz, 2H, 3-Ph H-3,5), 6.88 (д., $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 6.80 (т., $J = 7.2$ Hz, 1H, H-10), 5.25 (д., $J = 3.3$ Hz, 1H, H-6), 2.08-1.38 (м., 5H, циклогексан H-2,3,4,5,6), 1.37-0.82 (м., 6H, циклогексан H-1',2',3',4',5',6') |
| 8.1 | 8.00 (д., $J = 7.7$ Hz, 1H, H-11), 7.80 (уш.с., 1H, NH), 7.44-7.35 (м., 1H, 6-Ph H-4), 7.32 (т., $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 7.24-7.07 (м., 3H, 6-Ph H-3,5,6), 6.82 (т., $J = 8.1$ Hz, 2H, H-8, 10), 6.71 (уш.с., 1H, H-6), 2.14 (м, 3H, -CH ₃) |
| 8.2 | 7.98 (м., 3H, H-11, 3-Ph H-2,6), 7.90 (уш.с., 1H, NH), 7.44-7.31 (м., 6H, H-9, 3-Ph H-3,4,5, 6-Ph H-4,6), 7.28-7.05 (м., 2H, 6-Ph H-3, 5), 7.03-6.76 (м., 3H, H-6, 8, 10) |
| 8.3 | 8.19-7.95 (м., 3H, H-11, 3-Ph H-2,6), 7.86 (уш.с., 1H, NH), 7.50-7.27 (м., 3H, H-9, 6-Ph H-4,6), 7.27-7.08 (м., 2H, 6-Ph H-3,5), 6.99-6.70 (м., 5H, H-6,8,10, 3-Ph H-3,5), 3.81 (с., 3H, -OCH ₃) |
| 8.4 | 8.13 (дд., 2H, 3-Ph H-2,6), 8.04 (д., 1H, H-11), 7.91 (уш.с., 1H, NH), 7.48-7.26 (м., 3H, H-9, 6-Ph H-4, 6), 7.26-7.14 (м., 2H, 3-Ph H-3,5), 7.14-6.99 (м., 2H, 6-Ph H-3,5), 6.99-6.74 (м., 3H, H-6,8,10) |
| 8.5 | 8.00 (уш. с., 1H, NH), 7.94 (д., $J = 7.2$ Hz, 1H, H-11), 7.43-7.27 (м., 2H, H-9, 6-Ph H-5), 7.13-6.96 (м., 3H, 6-Ph H-2, 4, 6), 6.91 (м., $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 6.81 (т., $J = 7.1$ Hz, 1H, H-10), 6.53 (уш.с., 1H, H-6), 2.23 (с., 3H, -CH ₃) |
| 8.6 | 8.20-8.06 (м., 3H, NH, 3-Ph H-2,6), 7.99 (д., $J = 7.7$ Hz, 1H, H-11), 7.51-7.30 (м., 5H, H-9, 3-Ph H-3,4,5, 6-Ph H-5), 7.28-7.11 (м., 2H, 6-Ph H-2,6), 7.06 (т., $J = 8.1$ Hz, 1H, 6-Ph H-4), 6.97 (д., $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 6.85 (т., $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 6.71 (уш.с., 1H, H-6) |

Продовж. табл. 2.3

| 1 | 2 |
|------|---|
| 8.7 | 8.19 (д., $J = 8.6$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8.07 (уш.с., 1H, NH), 7.98 (д., $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 7.42-7.27 (м., 2H, H-9, 6-Ph H-5), 7.15 (м., 2H, 6-Ph H-2,6), 7.06 (т., $J = 7.8$ Hz, 1H, 6-Ph H-4), 7.01-6.88 (м., 3H, H-8, 3-Ph H-3,5), 6.85 (т., $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 6.68 (уш.с., 1H, H-6), 3.84 (с., 3H, -OCH ₃) |
| 8.9 | 8.00-7.87 (м., 2H, NH, H-11), 7.42-7.25 (м., 3H, H-9, 6-Ph H-2,6), 7.04 (т., $J = 8.1$ Hz, 2H, 6-Ph H-3,5), 6.89 (д., $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 6.81 (т., $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 6.51 (уш.с., 1H, H-6), 2.21 (с, 3H, CH ₃) |
| 8.10 | 8.12 (д., $J = 6.5$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8.06 (уш.с., 1H, NH), 7.99 (д., $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 7.52-7.30 (м., 6H, H-9, 3-Ph H-3,4,5, 6-Ph H-2,6), 7.08 (т., $J = 8.1$ Hz, 2H, 3-Ph H-3,5), 6.95 (д., $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 6.85 (т., $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 6.68 (уш.с., 1H, H-6) |
| 8.12 | 8.22 (дд., $J = 7.3, 6.0$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8.06 (уш.с., 1H, NH), 7.98 (д., $J = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 7.48-7.32 (м., 3H, H-9, 6-Ph H-2,6), 7.15 (т., $J = 8.6$ Hz, 2H, 3-Ph H-3,5), 7.08 (т., $J = 8.3$ Hz, 2H, 6-Ph H-3,5), 6.95 (д., $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 6.85 (т., $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 6.67 (уш.с., 1H, H-6) |

Протони замісників положення 6 (**6.1-6.6**, **7.1-7.9** та **8.1-8.12**) в спектрах ¹H ЯМР також характеризуються певними особливостями, які пов'язані з наявністю асиметричного атому Карбону (табл. 2.3). Наприклад, конформаційні перетворення у сполук **7.4-7.9** приводять до магнітної нееквівалентності аксіальних та екваторіальних протонів, що обумовлює їх резонування у вигляді мультиплетів з різним хімічним зсувом (1.79-1.57 м.ч. (циклопентан H-2,3,4,5) та 1.50-1.46 м.ч. (циклопентан H-1', 2',3',4',5'), 2.08-1.38 м.ч. (циклогексан H-2,3,4,5,6) та 1.39-0.82 м.ч. (циклогексан H-1',2',3',4',5',6')).

Що стосується протонів замісника положення 3 (**6.1-6.6**, **7.1-7.9** та **8.1-8.12**), то їх мультиплетність та хімічні зсуви у спектрі залежать від протонного

оточення [174]. Так, наприклад, протони *p*-метоксифенільної групи (**6.1**, **6.5**, **7.2**, **7.5**, **7.8**, **8.3**, **8.7**, **8.11**) утворюють A_2B_2 -систему і її субспектр проявляється у вигляді двох двопротонних дублетів при 8.21-8.19 м.ч. (H-2, 6) та 6.96-6.94 м.ч. (H-3, 5) з КССВ 8.8-8.6 Гц. Тоді як протони *p*-фторфенільної групи положення 3 (**6.2**, **6.6**, **7.3**, **7.6**, **7.9**, **8.4**, **8.12**) за рахунок додатково розщеплення на атомі фтору змінюють свою мультиплетність і реєструються як дублет дублетів або мультилет при 8.36-8.13 м.ч. (H-2, 6) та триплет при 7.26-7.14 м.ч. (H-3,5). Протони фенільного замісника в положенні 3 (**5.1**, **6.4**, **7.1** та **8.10**) у спектрі проявляються як двопротонний дублет при 8.18-8.12 м.ч. (H-2,6) та трьохпротонний мультиплет при 7.57-7.36 м.ч. (H-3,4,5). Метильна група положення 3 у сполуках **6.3**, **7.4**, **7.7**, **8.1**, **8.5** та **8.9** реєструється як класичний синглет при 2.49-2.14 м.ч.

^{13}C ЯМР-спектри сполук **6.1**, **6.3** додатково підтверджують факт формування «гідрованої» триазино[2,3-*c*]хіназолінової системи. Так, характеристичними в даному випадку є сигнали sp^3 -гібридизованого атома Карбону положення 6, які проявляються при 78.73 та 72.34 м.ч., відповідно (рис. 2.4).

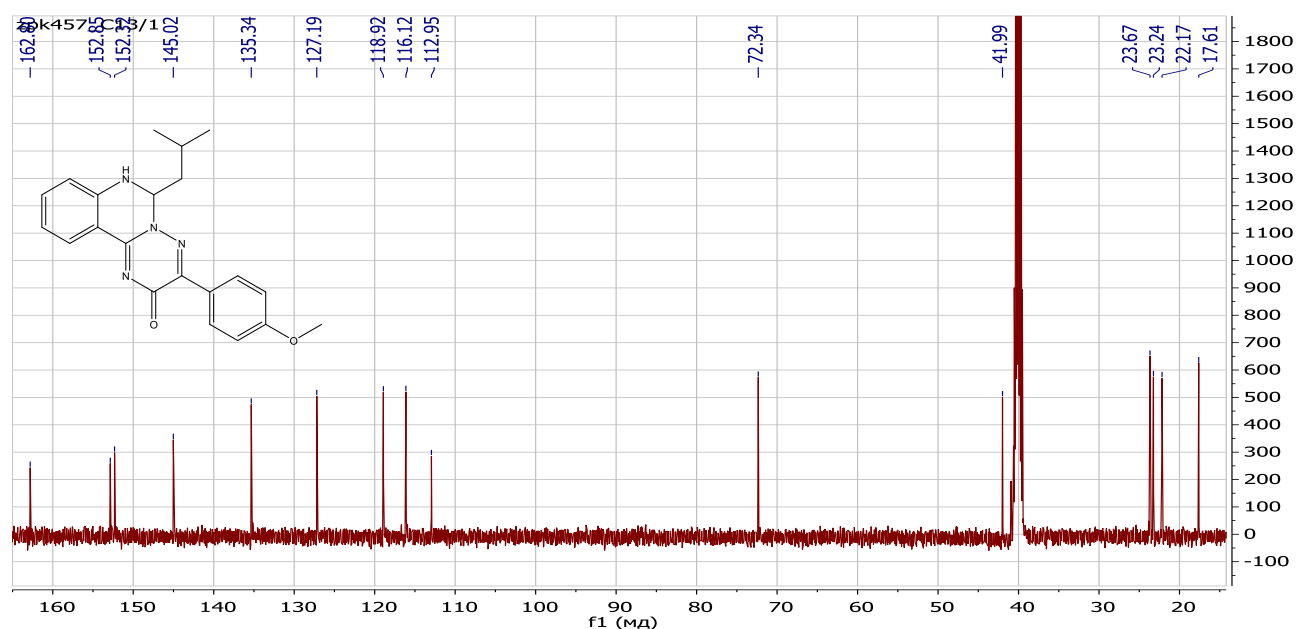


Рис. 2.4. Фрагмент спектру ^{13}C ЯМР 6-ізобутил-3-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**6.3**)

В ІЧ-спектрах сполук **5.1**, **6.5**, **7.1-7.9**, **8.1-8.12** спостерігаються характеристичні коливання ν_{NH} -групи у ділянці 3658-3014 cm^{-1} , смуга коливань карбонільної групи *as*-триазинохіназолінового циклу проявляється при 1746-1615 cm^{-1} , характерний контур малоінтенсивних коливань $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ -зв'язку ароматичного кільця – при 1611-1468 cm^{-1} , скелетні коливання ароматичних С–С-зв'язків – при 1520 cm^{-1} та 1449 cm^{-1} , неплоскі коливання $\gamma_{(\text{C-H})}$ – при 850-666 cm^{-1} та інтенсивні смуги поглинань – при 2981-2836 cm^{-1} , що відносяться до симетричних і антисиметричних валентних коливань CH_3 - та CH_2 -груп (табл. 2.4) [175].

Отже, реакція заміщених 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (**4.1**, **4.2**, **4.7** та **4.9**) з аліфатичним та ароматичними альдегідами є зручним методом синтезу (*R,S*)-6-монозаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино-[2,3-*c*]хіназолін-2-онів – перспективних біологічно активних сполук [176-178].

2.2 Реакції [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з галогенвмісними альдегідами, їх гідратними формами та ацеталями. Модифікація та фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Карбоциклічні та гетероциклічні сполуки з галогеналкільними замісниками – важливий клас синтонів, які досить легко реагують з нуклеофільними реагентами і, як наслідок, широко використовуються в органічній хімії для пошуку біологічно активних речовин та створення лікарських засобів [171]. Одержання зазначеного класу сполук здебільшого зводиться до реакцій галогенування самих алкільних похідних або гідрогалогенування їх функціональних заміщених. Даний процес має певні недоліки, а саме необхідність використання досить токсичних реагентів і, що важливо, реакції не завжди протікають регіоселективно. Очевидно, що існують альтернативні методи формування зазначених похідних з використанням інших типів реакцій. В літературі є повідомлення, щодо реакцій циклоконденсації за

участю *NCCCN*-нуклеофілів та синтонів, які містять галогеналкільний фрагмент (галогеновмісні альдегіди, кислоти та їх функціональні похідні) [113, 153]. Так, показано [153], що реакція [5+1]-циклоконденсації 3-(амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з хлорацетилхлоридом приводить до відповідних 6-(хлорметил)-3-*R*₁-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів. В роботі також обговорюється цитотоксичність синтезованих сполук по відношенню до 60 клітинних ліній раку. В іншому повідомленні [113] показано приклад використання у подібній реакції [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів та гідратних форм хлораля. Наведені підходи, а саме циклоконденсація, має значні переваги перед іншими методами введення галогену, що перебігають за *S_R*-, *A_E*- та *S_N*-механізмами, у випадках коли необхідно варіювати природу галогеналкільного замісника (моно-, ди- та тригалогензаміщені) та насиченість гетероциклічного фрагменту молекули.

Крім того, взаємодія сполук з галогенметильними замісниками у молекулах з нуклеофільними реагентами також має певні особливості, які визначаються кількістю атомів галогену біля зазначеного замісника та природою самого циклу [113, 179-186]. У більшості випадків моногалогенметильні заміщені у ароматичній системі реагують за механізмом нуклеофільного заміщення [169-171]. Наприклад, 6-(хлорметил)-3-*R*₁-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они у реакціях з *N*-нуклеофілами утворюють відповідні 6-гетерилметилзаміщені [153]. Особливостям поведінки сполук, що вміщують трихлорметильний замісник у ароматичних гетероциклах, присвячена значна кількість публікацій [179-186]. Автори вказують на особливості їх взаємодії із *N*-, *O*-нуклеофілами за *S_{NAr}*- та *tele-S_N*-механізмами з формуванням відповідних *N*-, *O*-заміщених гетероциклічних систем. В іншому повідомленні показано приклад використання в подібній реакції частково гідрованого гетероциклу, а саме 2-феніл-5-трихлорметил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліну, і встановлено, що зазначене перетворення представляє собою β-елімінування за *E_{1cb}*-механізмом з утворенням 2-феніл-5-(дихлорметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліну [113,

171]. Проте, комплексні дослідження присвячені вивченню поведінки сполук з моно-, ди-, тригалогенметильними замісниками при часткового гідрованих гетероциклах маловідомі не зважаючи на актуальність даної проблеми.

Отже, метою даного фрагменту роботи було дослідження регіоселективності реакції 6- R^1 -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з галогенвмісними альдегідами, їх гідратними формами та ацеталями, встановлення реакційної здатності продуктів циклоконденсації по відношенню до *N*-нуклеофільних реагентів та вивчення спектральних характеристик синтезованих сполук.

Встановлено, що взаємодія 3-(амінофеніл)-6- R -1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (**4.1**, **4.2**, **4.4** та **4.9**) з галогенвмісними альдегідами (50% водним розчином хлоретаналю та безпосередньо одержаним перед застосуванням дихлоретаналем) у середовищі оцтової кислоти протягом 3 год проходить до утворення індивідуальних 6-хлор- (**9.1-9.3**) та 6-дихлор- (**10.1-10.3**)-метил-3- R -6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (рис. 2.5). Аніліни **4.1** та **4.2** без особливостей також реагують з трихлоретаналем (хлораль) або його гідратною формою (хлоралгідратом) з утворенням відповідних 6-трихлор-метилзаміщених (**11.1**, **11.2**). Тоді як, у випадку взаємодії анілінів **4.1**, **4.2** та **4.9** з ацеталями (2-(хлор-)бром-1,1-диметоксіетан або 1,1-дихлор-2,2-диметоксіетан) спостерігалися певні закономірності. Реакція циклоконденсації відбувається у зазначених умовах тільки у випадку взаємодії анілінів **4** з 2-бromo-1,1-диметоксіетаном з утворенням відповідних 6-бромметилзаміщених (**12.1-12.3**). Вирішальним у протікання даної реакції є більш виражена поляризованність зв'язку C-Br, що приводить до більш високої електрофільності атому Карбону у ацеталях. Необхідно відмітити, що у всіх випадках реакція реалізується за подібним механізмом (підрозд. 2.1) з утворенням суміші енантіомерів 6-хлор-(дихлор-, трихлор-)метил-3- R -6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (**9.1-9.3**, **10.1-10.3**, **11.1**, **11.2**, **12.1-12.3**, табл. 2.5) [187].

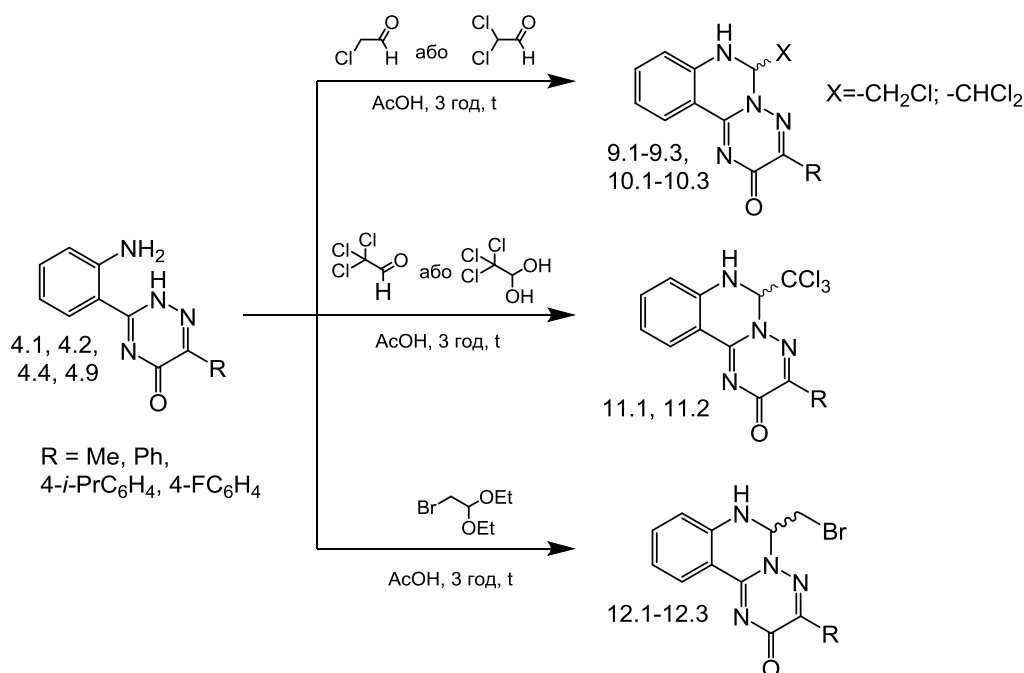


Рис. 2.5. Реакції 6-R-3-(2-амінофеніл)-2H-[1,2,4]триазин-5-онів з галогенвмісними альдегідами, їх гідратними формами та ацеталами

З урахуванням поставленої мети в подальшому було проведено всебічне вивчення взаємодії деяких 6-хлор-(дихлор-, трихлор-)метил-3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (**9.2**, **10.2**, **11.2**) з морфоліном, ненуклеофільною основою – діізопропілетиламіном (DIPEA) та їх поєднанням за різних умов. Встановлено, що тривале кип'ятіння (понад 10 год) сполуки **9.2** з еквімолярною кількістю морфоліну або DIPEA в діоксані не привело до позитивного результату (в усіх випадках була виділена вихідна сполука). Тоді як кип'ятіння сполуки **9.2** з еквімолярною кількістю морфоліну за присутності DIPEA у етилцелозольві перебігає класично, з утворенням відповідного продукту N-алкілування (**13.1**, рис. 2.6). Також встановлено, що за відсутності DIPEA заміщення не відбувається, а кип'ятіння сполуки **9.2** з триразовим надлишком морфоліну в етилцелозольві приводить до формування складної суміші продуктів. Згідно даних хроматомас-спектрів суміш складається з вихідної сполуки **9.2**, продукту нуклеофільного заміщення **13.1** та сполук не встановленої природи.

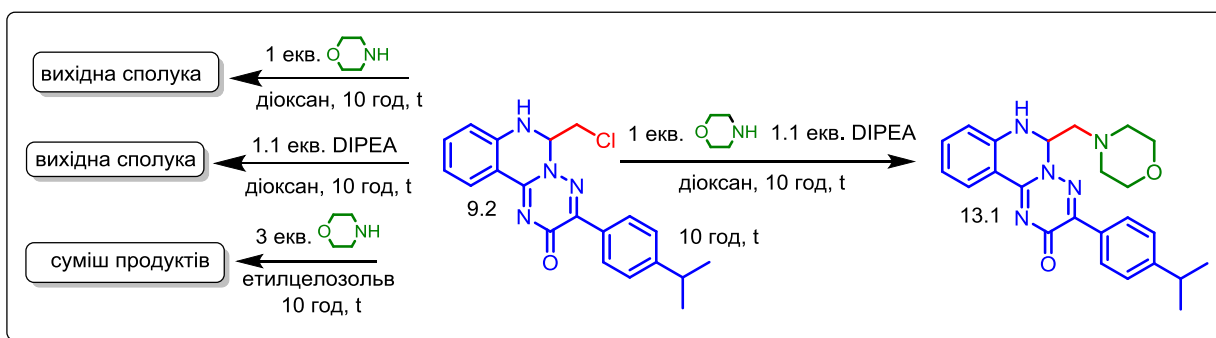


Рис. 2.6. Особливості взаємодії 6-хлорметил-3-(4-ізопропілфеніл)-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**9.2**) з морфоліном та діізопропілетиламіном (DIPEA)

У випадку 6-дихлорметил-3-феніл-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино-[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**10.2**) продукт модифікації **14.1**, а саме 6-(морфолінометил)-3-феніл-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он, було одержано тільки у випадку кип'ятіння вихідної сполуки з триразовим надлишком морфоліну в етилцелозольві (рис. 2.7).

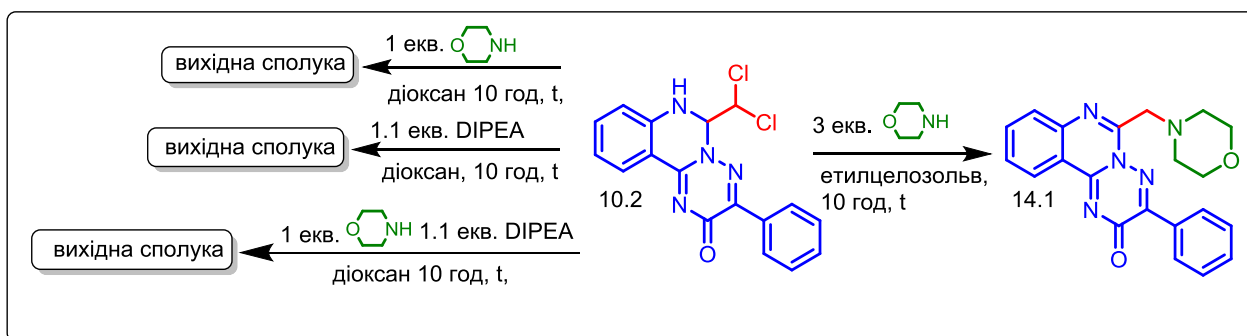


Рис. 2.7. Особливості взаємодії 6-дихлорметил-3-феніл-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**10.2**) з морфоліном та діізопропілетиламіном (DIPEA)

Згідно даних фізико-хімічних методів дослідження, одержана за зазначених умов сполука **14.1** являє собою продукт послідовного дегідрогалогенування, ізомеризації та нуклеофільного заміщення. При моделюванні реакцій **10.2** з нуклеофілами за вищезазначених умов (діоксан та кип'ятіння протягом 10 год) була виділена виключно вихідна сполука.

Найбільш неочікувані результати були одержані при дослідженні взаємодії морфоліну або DIPEA з 6-трихлорметил-3-феніл-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-оном (**11.2**) (рис. 2.8).

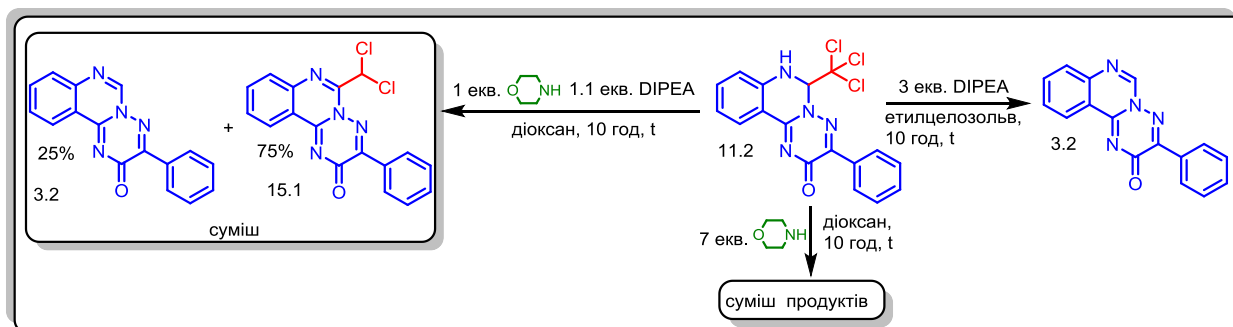


Рис. 2.8. Особливості взаємодії 6-трихлорметил-3-феніл-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**11.2**) з морфоліном та діізопропілетиламіном (DIPEA)

Встановлено, що кип'ятіння сполуки **11.2** з триразовим надлишком DIPEA в етилцелозольві призводить до елімінування трихлорметильного фрагменту у вигляді хлороформу та утворення 3-феніл-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**3.2**). Також, сполука **3.2** утворюється як мінорний компонент реакційної суміші при тривалому кип'ятінні розчину еквімолярних кількостей сполуки **11.2**, морфоліну та DIPEA у діоксані. Основним продуктом в даному випадку є продукт дегідрогалогенування з наступною ізомеризацією **15.1**. Окрім цього показано, що взаємодія сполуки **11.2** зі значним надлишком морфоліну у діоксані веде до утворення складної суміші продуктів реакції.

На користь утворення сполук **9.1-9.3**, **10.1-10.3**, **11.1**, **11.2**, **12.1-12.4** в хроматомас-спектрах вказують наявні молекулярні іони $[M+1]$, $[M+3]$ та $[M+3]$, які вказують на наявність ізотопу ^{37}Cl та ^{81}Br (табл. 2.5-2.6). Отже, реакція [5+1]-гетероциклізації протікає регіоселективно і її результатом є індивідуальні сполуки.

Послідуючи ^1H ЯМР-спектроскопічні дослідження підтвердили утворення (*R*-,*S*-)-6-хлор-(дихлор-, трихлор-)метил-3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (**9.1-9.3**, **10.1-10.3**, **11.1**, **11.2**, **12.1-12.3**, табл. 2.7).

**Фізико-хімічні характеристики 6-((хлор- (бром-, дихлор-, трихлор-)метил)-3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино-
[2,3-с]хіназолін-2-онів (9.1-9.3, 10.1-10.3, 11.1, 11.2, 12.1-12.3))**

| Сполука | X | R | Т.пл., °C | Вихід, % | Емпірична формула | APCI, m/z |
|---------|---------------------|--|-----------|----------|---|----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 9.1 | -CH ₂ Cl | Ph | 205-207 | 53,8 | C ₁₇ H ₁₃ ClN ₄ O | 325 [M+1], 327 [M+3] |
| 9.2 | -CH ₂ Cl | 4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄ | 245-247 | 76,8 | C ₂₀ H ₁₉ ClN ₄ O | 367 [M+1], 369 [M+3] |
| 9.3 | -CH ₂ Cl | 4-FC ₆ H ₄ | 217-219 | 72,0 | C ₁₇ H ₁₂ ClFN ₄ O | 343 [M+1], 345 [M+3] |
| 10.1 | -CHCl ₂ | Me | 222-224 | 69,1 | C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O | 297 [M+1], 299 [M+3] |
| 10.2 | -CHCl ₂ | Ph | 198-200 | 99,3 | C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O | 359 [M+1], 361 [M+3] |
| 10.3 | -CHCl ₂ | 4-FC ₆ H ₄ | 200-203 | 99,5 | C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ FN ₄ O | 377 [M+1], 379 [M+3] |
| 11.1 | – | CH ₃ | 250-252 | 73,0 | C ₁₂ H ₉ Cl ₃ N ₄ O | 331 [M+2], 332 [M+3] |
| 11.2 | – | Ph | 235-240 | 68,9 | C ₁₇ H ₁₁ Cl ₃ N ₄ O | 393 [M+1], 397 [M+5] |
| 12.1 | – | Me | 189-192 | 65,2 | C ₁₂ H ₁₁ BrN ₄ O | 307 [M+1], 311 [M+4] |
| 12.2 | – | Ph | 202-205 | 60,3 | C ₁₇ H ₁₃ BrN ₄ O | 369 [M+1], 372 [M+4] |
| 12.3 | – | 4-FC ₆ H ₄ | 199-202 | 76,4 | C ₁₇ H ₁₂ BrFN ₄ O | 388 [M+2], 390 [M+4] |
| 13.1 | – | – | 197-200 | 62,3 | C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂ | 418 [M+1], 420 [M+3] |
| 14.1 | – | – | 211-214 | 70,4 | C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₂ | 374 [M+1] |

Продовж. табл. 2.5

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|------|---|---|---------|------|------------------------|----------------------|
| 15.1 | – | – | 205-208 | 68,2 | $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O$ | 357 [M+1], 359 [M+3] |
| 3.2 | – | – | 246-248 | 58.3 | $C_{16}H_{10}N_4O$ | 275 [M+1] |

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

| Сполука | Розраховано, % | | | Знайдено, % | | |
|---------|----------------|------|-------|-------------|------|-------|
| | С | Н | N | С | Н | N |
| 9.1 | 62.87 | 4.03 | 17.25 | 62.95 | 4.09 | 17.31 |
| 9.2 | 65.48 | 5.22 | 15.27 | 65.57 | 5.29 | 15.34 |
| 9.3 | 59.57 | 3.53 | 16.35 | 59.62 | 3.64 | 16.41 |
| 10.1 | 48.51 | 3.39 | 18.86 | 48.59 | 3.46 | 18.94 |
| 10.2 | 56.84 | 3.37 | 15.60 | 56.98 | 3.48 | 15.69 |
| 10.3 | 54.13 | 2.94 | 14.85 | 54.18 | 3.05 | 14.93 |
| 11.1 | 43.47 | 2.74 | 16.90 | 43.54 | 2.80 | 16.99 |
| 11.2 | 51.87 | 2.82 | 14.23 | 51.96 | 2.89 | 14.28 |
| 12.1 | 46.93 | 3.61 | 18.24 | 47.02 | 3.69 | 18.31 |
| 12.2 | 55.30 | 3.55 | 15.17 | 55.35 | 3.64 | 15.23 |
| 12.3 | 52.73 | 3.12 | 14.47 | 52.79 | 3.21 | 14.53 |
| 13.1 | 69.04 | 6.52 | 16.77 | 69.09 | 6.56 | 16.81 |
| 14.1 | 67.55 | 5.13 | 18.76 | 67.64 | 5.19 | 18.81 |
| 15.1 | 57.16 | 2.82 | 15.69 | 57.23 | 2.95 | 15.74 |
| 3.2 | 70.06 | 3.68 | 20.43 | 70.12 | 3.73 | 20.50 |

Так, ^1H ЯМР-спектри характеризуються сигналом протону NH (положення 7), який за рахунок розщеплення на H-6 та електронного впливу замісника положення 6 проявляється у вигляді дублету або мультиплету від 8.97 м.ч. до 7.66 м.ч. В свою чергу сигнал протону H-6, за рахунок наявності стереоцентру у молекулі та залежності від найближчого магнітного оточення, резонують як дублети, триплети або мультиплети при 6.51-5.69 м.ч. Цікавою особливістю ^1H ЯМР-спектрів сполук **9.1-9.3**, **10.1-10.3** та **12.1-12.3** є додаткове розщеплення стереотопних протонів замісників положення 6, які зв'язані з асиметричним центром молекули [174, 176].

У сполук **9.1-9.3** та **12.1-12.3** протони $-\text{CH}_2\text{Cl}(\text{Br})$ фрагменту реєструються у вигляді двох дублет дублетів при 3.90-3.65 м.ч. та 3.99-3.76 м.ч. з відповідними КССВ 11.7-10.6 Гц та 6.3-3.8 Гц (рис. 2.9). Тоді як, у сполук **10.1-10.3** сигнали протонів $-\text{CHCl}_2$ фрагменту реєструються у вигляді дублета при 6.43-6.24 м.ч. з КССВ 4.4-4.2 Гц.

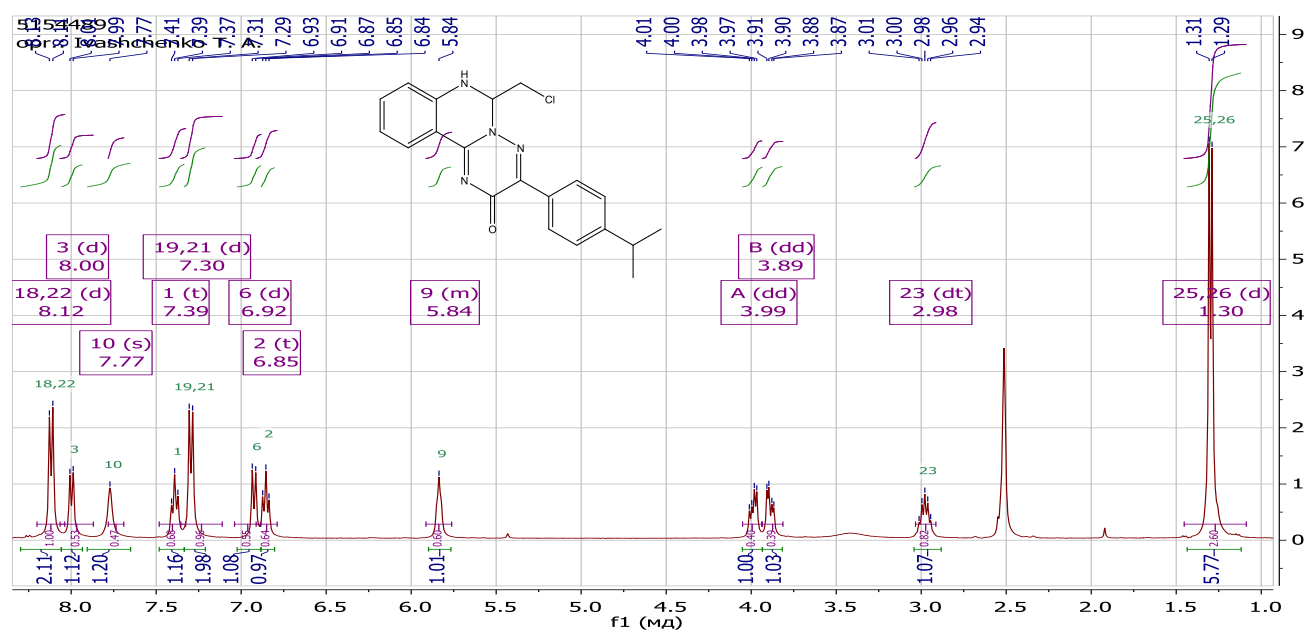


Рис. 2.9. Фрагмент спектру ^1H ЯМР 6-хлорметил-3-(4-ізопропілфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (**9.2**)

^1H ЯМР-спектри сполук **9.1-9.3**, **10.1-10.3** та **12.1-12.3** також характеризуються певним розщепленням протонів гетероциклу, а саме утворюють субспектр з двох однопротонних триплетів: Н-10 у ділянці 6.89-6.82 м.ч. та Н-9 – 7.41-7.35 м.ч. і двох однопротонних дублетів: Н-8 у ділянці 7.06-6.88 м.ч. та Н-11 – 8.02-7.94 м.ч. (табл. 2.7). Крім того, зазначені сполуки резонують у спектрі сигналами протонів ароматичного замісника положення 3, а саме Н-2,6 у вигляді дублету (**9.1**, **9.2**, **10.2**, **11.2**, **12.2**) або дублет дублетів (**9.3**, **10.3**, **12.3**) при 8.31-8.09 м.ч. та Н-3,5 у вигляді дублетів (**9.2**) при 7.30 м.ч. або триплетів (**9.3**, **10.3**, **12.3**) при 7.20-7.18 м.ч. Дублет дублетне або триплетне розщеплення ароматичних протонів у сполук **9.3**, **10.3** та **12.3** вказує на *p*-фторфенільний фрагмент молекули [174]. Тоді як, протони Н-3,4,5 у

незаміщеного фенільного замісника (9.1, 10.2, 11.2) резонують спільно з протоном Н-9 у вигляді мультиплетів при 7.58-7.26 м.ч.

Таблиця 2.7

¹H ЯМР-спектри 6-((хлор- (бром-, дихлор-, трихлор-)метил)-3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-2-онів (9.1-9.3, 10.1-10.3, 11.1, 11.2, 12.1-12.3)

| Сполука | ¹ H ЯМР-спектр, δ (м.ч.) |
|---------|--|
| 1 | 2 |
| 9.1 | 3.90 (дд, 2H, $J = 11.7, J = 5.1, -CH_2Cl$), 3.99 (дд, 2H, $J = 11.7, J = 5.1, -CH_2Cl$), 5.86 (м, 1H, Н-6), 6.86 (т, 1H, $J = 7.4, Н-10$), 6.93 (д, 1H, $J = 8.0, Н-8$), 7.58-7.26 (м, 4H, Н-9, Н-3,4,5 Ph), 7.80 (м, 1H, NH), 8.00 (д, 1H, $J = 7.5, Н-11$), 8.18 (д, 2H, $J = 5.6, Н-2,6 Ph$) |
| 9.2 | 1.30 (д, $J = 6.8 Hz, 6H, -CH(CH_3)_2$), 2.98 (дт, $J = 13.6, 6.8 Hz, 1H, -CH(CH_3)_2$), 3.89 (дд, $J = 11.7, 5.1 Hz, 2H, -CH_2Cl$), 3.99 (дд, $J = 11.7, 5.1 Hz, 2H, -CH_2Cl$), 5.84 (м, 1H, Н-6), 6.85 (т, $J = 7.5 Hz, 1H, Н-10$), 6.92 (д, $J = 8.1 Hz, 1H, Н-8$), 7.30 (д, $J = 8.1 Hz, 2H, Н-3,5 Ar$), 7.39 (т, $J = 7.5 Hz, 1H, Н-9$), 7.77 (м, 1H, NH), 8.00 (д, $J = 7.7 Hz, 1H, Н-11$), 8.12 (д, $J = 8.0 Hz, 2H, Н-2,6 Ar$) |
| 9.3 | 3.88 (дд, $J = 11.7, 5.1 Hz, 2H, -CH_2Cl$), 3.97 (дд, $J = 11.7, 5.1 Hz, 2H, -CH_2Cl$), 5.82 (м, 1H, Н-6), 6.85 (т, 1H, $J = 7.1, Н-10$), 6.91 (д, 1H, $J = 7.9, Н-8$), 7.18 (т, 2H, $J = 7.9, Н-3,5 Ar$), 7.38 (т, 1H, $J = 7.2, Н-9$), 7.75 (м, 1H, NH), 8.00 (д, 1H, $J = 7.6, Н-11$), 8.30 (дд, 2H, Н-2,6 Ar) |
| 10.1 | 2.24 (с, 3H, $-CH_3$), 5.87 (т, $J = 4.0 Hz, 1H, Н-6$), 6.24 (д, $J = 4.2 Hz, 1H, -CHCl_2$), 6.82 (т, $J = 7.4 Hz, 1H, Н-10$), 6.94 (д, $J = 8.1 Hz, 1H, Н-10$), 7.36 (т, $J = 7.6 Hz, 1H, Н-9$), 7.94 (д, $J = 7.7 Hz, 1H, Н-11$), 8.12 (д, $J = 4.1 Hz, 1H, NH$) |
| 10.2 | 6.03 (т, $J = 4.0 Hz, 1H, Н-6$), 6.41 (д, $J = 4.4 Hz, 1H, -CHCl_2$), 6.85 (т, $J = 7.4 Hz, 1H, Н-10$), 6.98 (д, $J = 8.1 Hz, 1H, Н-8$), 7.51-7.29 (м, |

| 1 | 2 |
|------|--|
| | 4H, H-9, H-3,4, 5 Ar), 8.00 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-11), 8.05 (м, 1H, NH), 8.23 (д, 2H, H-2,6 Ph) |
| 10.3 | 6.04 (т, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-6), 6.43 (д, $J = 4.3$ Hz, 1H, $-CHCl_2$), 6.85 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 6.98 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 7.20 (т, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3,5 Ar), 7.40 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.99 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 8.22 (д, $J = 3.5$ Hz, 1H, NH), 8.31 (2H, дд, $J = 8.5$, 5.8 Hz, H-2,6 Ar) |
| 11.1 | 2.27 (с, 3H, $-CH_3$), 6.28 (д, 1H, $J = 4.7$, H-6), 6.85 (т, 1H, $J = 7.5$, H-10), 7.01 (д, 1H, $J = 8.1$, H-8), 7.41 (т, 1H, $J = 7.1$, H-9), 7.98 (д, 1H, $J = 7.6$, H-11), 8.67 (д, 1H, $J = 4.5$, NH) |
| 11.2 | 6.51 (д, 1H, $J = 3.5$, H-6), 6.89 (т, 1H, $J = 7.3$, H-10), 7.06 (д, 1H, $J = 8.1$, H-8), 7.59-7.32 (м, 4H, H-9, H-3,4,5 Ph), 8.02 (д, 1H, $J = 7.7$, H-11), 8.17 (д, 2H, $J = 6.5$, H-2,6 Ph), 8.68-8.97 (м, 1H, NH) |
| 12.1 | 2.23 (с, 3H, $-CH_3$), 3.65 (дд, 1H, $J = 10.6$, $J = 3.8$ $-CH_2Br$), 3.76 (дд, 1H, $J = 10.8$, $J = 6.3$, $-CH_2Br$), 5.69 (т, 1H, $J = 5.2$, H-6), 6.82 (т, 1H, $J = 7.4$, H-10), 6.88 (д, 1H, $J = 8.0$, H-8), 7.35 (то, 1H, $J = 7.5$, H-9), 7.66 (м, 1H, NH), 7.95 (д, 1H, $J = 7.8$, H-11) |
| 12.2 | 3.78 (дд, 1H, $J = 11.0$, $J = 4.8$ $-CH_2Br$), 3.87 (дд, 1H, $J = 10.9$, $J = 5.8$, $-CH_2Br$), 5.85 (т, 1H, $J = 4.4$, H-6); 6.85 (т, 1H, $J = 7.5$, H-10), 6.92 (д, 1H, $J = 8.1$, H-8), 7.36 (т, 1H, $J = 8.1$, H-9), 7.42-7.57 (м, 3H, H-3,4,5 Ph); 7.77 (м, 1H, NH), 8.00 (д, 1H, $J = 7.7$, H-11), 8.18 (д, 2H, $J = 7.5$, H-2,6 Ph) |
| 12.3 | 3.78 (дд, 1H, $J = 11.0$, $J = 4.8$ $-CH_2Br$), 3.87 (дд, 1H, $J = 10.9$, $J = 5.7$, CH_2Br), 5.85 (м, 1H, H-6), 6.85 (т, 1H, т, $J = 7.5$, H-10); 6.91 (1H, д, $J = 8.1$, H-8); 7.18 (2H, т, $J = 8.7$, H-3,5 Ar), 7.38 (1H, т, $J = 7.3$, H-9), 7.77 (м, 1H, NH), 7.99 (д, 1H, $J = 7.8$, H-11), 8.29 (дд, 2H, $J = 8.4$, $J = 5.8$, H-2,6 Ar) |

| 1 | 2 |
|------|--|
| 13.1 | 1.29 (д, $J = 6.8$ Hz, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.48-2.37 (м, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2-$), 2.81-2.63 (м, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.01-2.92 (м, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.51-3.36 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2-$), 5.63 (м, 1H, H-6), 6.92-6.80 (м, 2H, H-10, 8), 7.28 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-3,5 Ar), 7.43-7.31 (м, 2H, H-9, NH), 7.98 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-11), 8.09 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-2,6 Ar) |
| 14.1 | 2.79-2.61 (с, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2-$), 3.71-3.53 (с, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2-$), 4.11 (с, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7.64-7.35 (м, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.75 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.87 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 7.98 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 8.26 (д, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 8.64 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-11) |
| 15.1 | 7.70-7.35 (м, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.95-7.73 (м, 2H, H-8, 10), 8.13-7.95 (м, 2H, H-9, $-\text{CHCl}_2$), 8.39 (д, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 8.67 (д, $J = 8.3$ Hz, H-11) |
| 3.2 | 7,58 (м, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.83 (т, 1H, $J=8.1$ Hz, H-10), 7.95 (д, 1H, $J=8.0$ Hz, H-8), 8.05 (т, 1H, $J=8.2$, H-9), 8.21 (д, 2H, $J=8.2$ Hz, H-2,6 Ph), 8.59 (д, 1H, $J=8.1$ Hz, H-11), 9.09 (с, 1H, H-6) |

Додатково підтверджує факт формування «гідрованої» триазинохіназолінової системи ^{13}C ЯМР-спектр сполуки **9.2**, в якому наявні характеристичні сигнали sp^3 -гібридизованих атомів Карбону положення 6 при 73.14 м.ч., $-\text{CH}_2\text{Cl}$ -фрагменту при 46.01 м.ч. та $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ -групи при 33.88 м.ч. та 24.14 м.ч. (рис. 2.10).

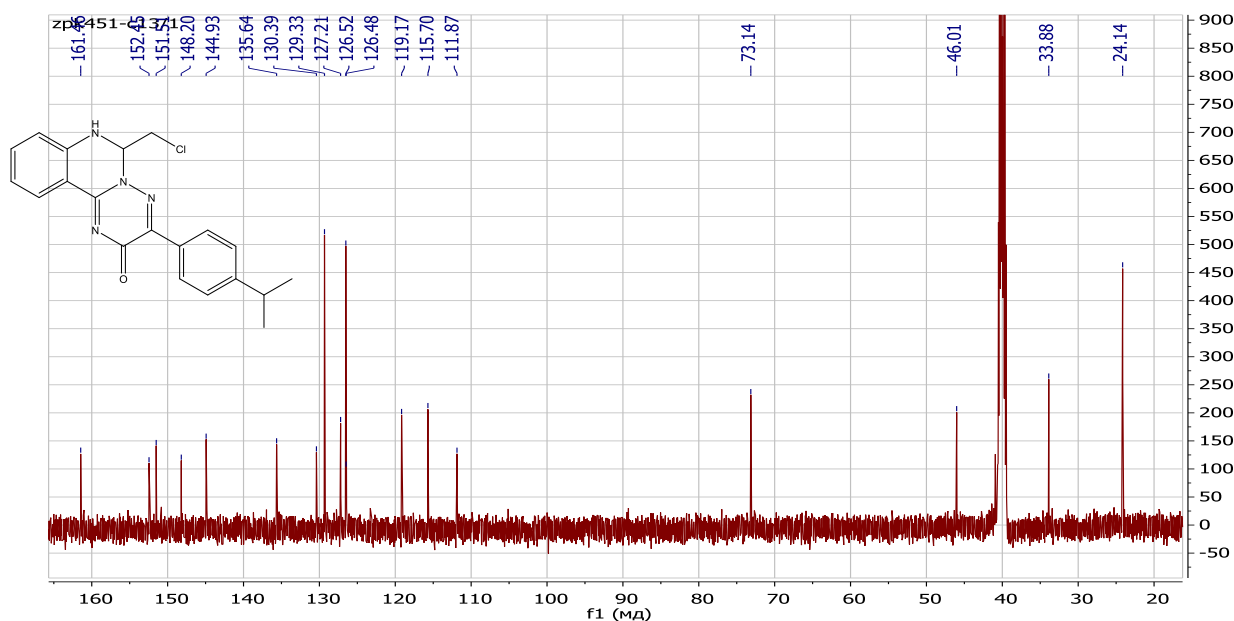


Рис. 2.10. Фрагмент спектру ^{13}C ЯМР 6-хлорметил-3-(4-ізопропілфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (**9.2**)

Що стосується ^1H ЯМР-спектра сполуки **13.1**, то він має суттєву відмінність від спектру сполуки **9.2**, а саме наявність сигналів чотирьох протонних мультиплетів морфолінового залишку при 2.48-2.37 м.ч. (-N(CH₂)₂-) та 3.51-3.36 м.ч. (-O(CH₂)₂-) та діаманітний зсув протонів у Н-6 та -CH₂-групи на 0.31-0.23 м.ч. (рис. 2.11).

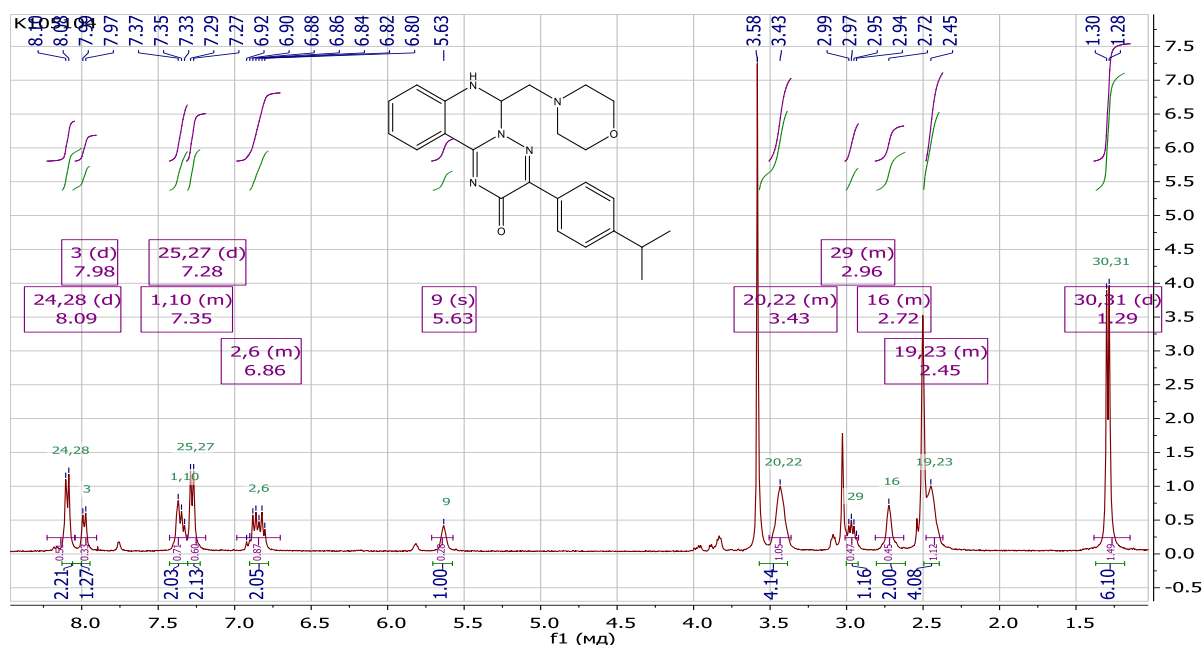


Рис. 2.11. Фрагмент спектру ^1H ЯМР 3-(4-ізопропілфеніл)-6-(морфолінометил)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (**13.1**)

Важливо, що зовсім іншу картину мають спектри ^1H ЯМР сполук **14.1**, **15.1** та **3.2**, а саме значний парамагнітний зсув сигналів Н-10, Н-9, Н-8 та Н-7 «ароматичного» гетероциклу [144]. Дане ствердження наглядно ілюструється хімічним зсувом триплетного Н-10 на 0.94-0.86 м.ч та дублетного Н-11 на 0.70-0.64 м.ч. Крім того, сполука **14.1** характеризується сигналами протонів морфолінового фрагменту (рис. 2.12), а **3.2** – сигналом синглетного Н-6 при 9.09 м.ч.

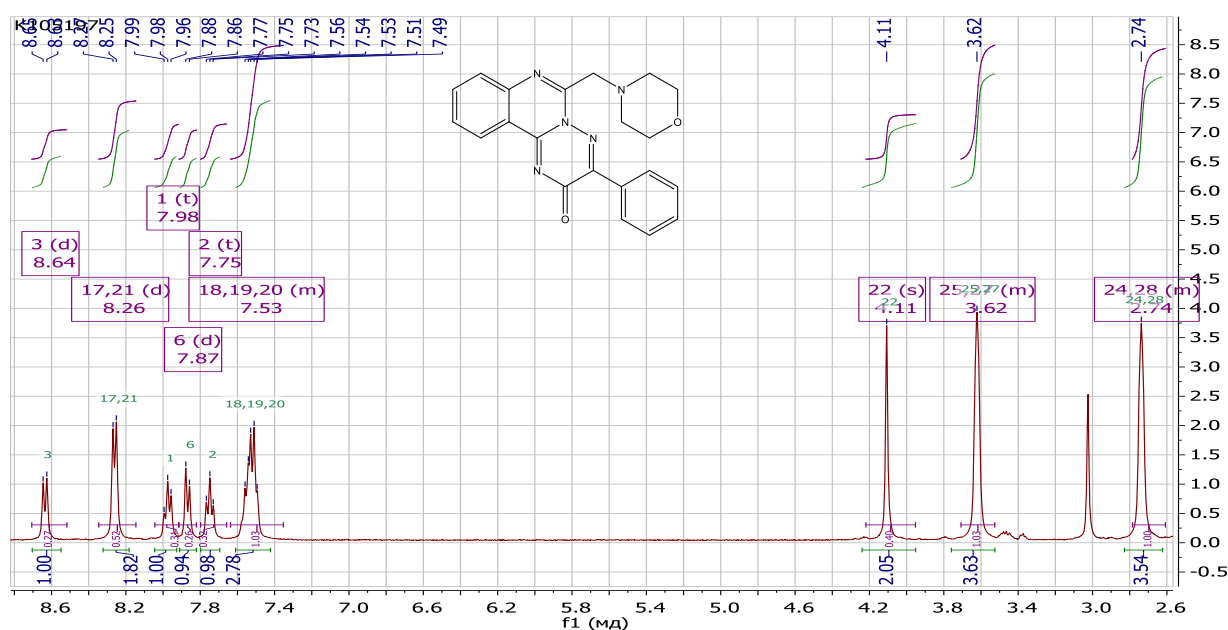


Рис. 2.12. Фрагмент спектру ^1H ЯМР 6-(морфолінометил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (**14.1**)

Отже, вперше розроблені препаративні методи синтезу невідомих (R-,S)-6-хлор-(бром-, дихлор-, трихлор-)-3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-онів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації 6-R¹-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2H)-онів з галогенвмісними альдегідами, їх гідратними формами та ацетальми [187]. Встановлено, що реакції зазначених сполук з нуклеофілами та нуклеофільними основами протікають за різними механізмами, що визначається електроакцепторними властивостями та кількістю галогенів у галогеналкільного замісника.

2.3 Реакції [5+1]-циклоконденсації 6- R^1 -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з кетонами

Незважаючи на те, що альдегіди та кетони відносяться до одного класу карбонільних сполук, вони суттєво відрізняються не тільки будовою, а й реакційною здатністю [170]. Правдиво, що реакційна здатність кетонів, як електрофільних реагентів, є значно нижчою в порівнянні з альдегідами і в реакціях гетероциклізації для них можливі стеричні ускладнення. Показано [112], що при взаємодії 2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з ароматичними кетонами в льодяній оцтовій кислоті за рахунок їх незначної реакційної здатності та стеричних ускладнень утворюються суміш сполук, які являють собою 5,5-дизаміщені 2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни та 5-метил-2-арил[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни. За ствердженням авторів формування останніх відбувається як конкуруюче ацилування вихідних анілінів з наступною гетероциклізацією.

Отже, даний розділ присвячено дослідженню особливостей реакції [5+1]-циклоконденсації 6- R^1 -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з кетонами та кетокарбоновими кислотами, вивченню впливу розчинника та умов проведення реакцій на структуру продуктів та доведенню будови синтезованих сполук фізико-хімічними методами.

Для подальшого формування гідрованих триазино[2,3-*c*]хіназолінових систем була використана реакція взаємодії анілінів (4.1, 4.2, 4.9) з аліфатичними та ароматичними кетонами та кетокарбоновими кислотами (рис. 2.13).

Зазначений процес, як і в попередніх випадках, представляє собою [5+1]-гетероциклізацію та приводить до 6,6-дизаміщених 3- R -6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (16.1-16.6, 17.1-17.4, 19.1, 19.2) [177, 188, 189]. Даний підхід був використаний для синтезу широкого кола сполук, які містять у положенні 6 аліфатичні, ароматичні замісники та карбоксильну групу.

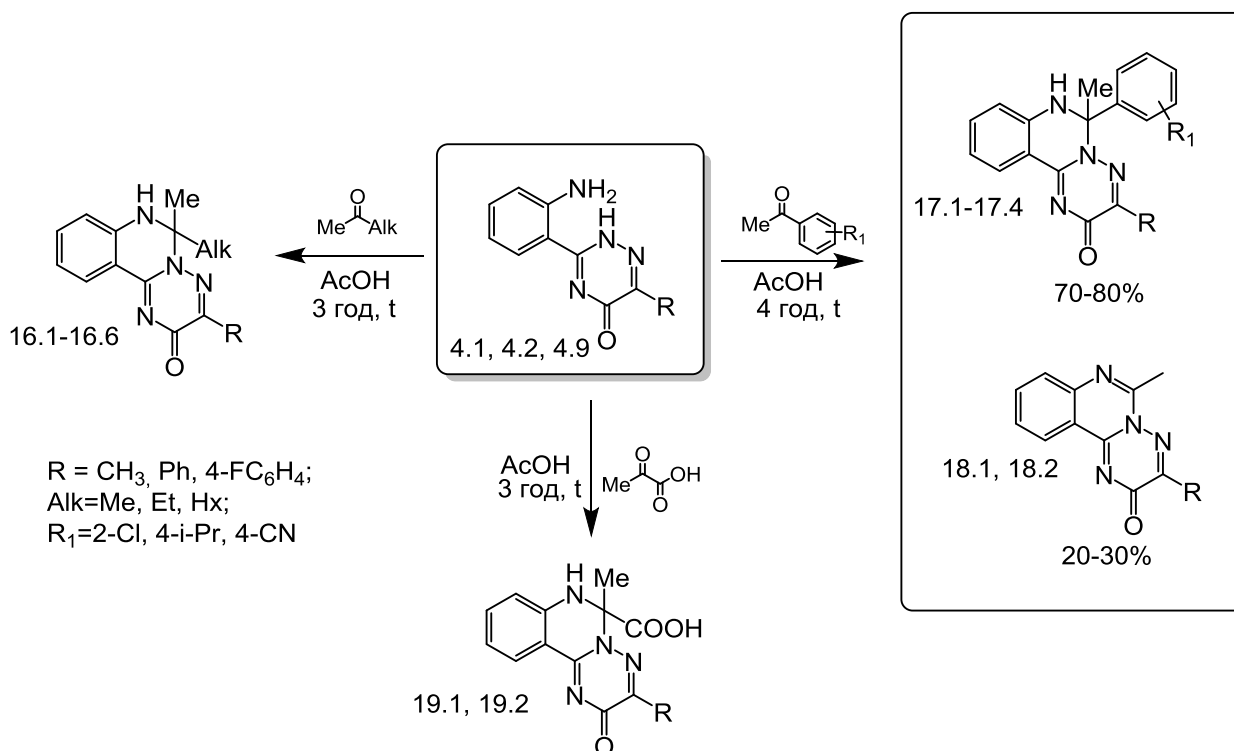


Рис. 2.13. Особливості взаємодії 6- R^1 -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з кетонами та кетокарбоновими кислотами

Синтез сполук (**16.1-16.6**, **19.1**, **19.2**) проводили за оптимальних умов (підрозд. 2.1), а саме в оцтовій кислоті при кип'ятінні 3 год, так як за інших умов (спирти, діоксан з додаванням кислотного каталізатора) реакція не перебігає. При цьому, як і в попередніх випадках, утворення проміжних азометинів згідно даних ЯМР-спектрів не спостерігалось, а кінцеві виходи дизаміщених складали 60,6-99,2%. Для одержання сполук **17.1-17.4** з ароматичними кетонами час реакції подовжували до 4 год, а їх виходи складали 70,1-80,7% (табл. 2.8). Крім того, сполуки **17.1-17.4** потребували додаткової очистки, так як містили домішки 6-метил-3- R -2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (**18.1**, **18.2**), як продуктів конкурентного ацилування з наступною гетероциклізацією. Зазначене, вірогідно, може бути пояснене стеричними ускладненнями замісників ароматичних кетонів.

В хроматомас-спектрах синтезованих сполук (**16.1-16.6**, **17.1-17.4**, **19.1**, **19.2**) реєструються піки квазімолекулярних іонів $[M+1]$, які відповідають розрахунковій масі.

**Фізико-хімічні характеристики 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів
(16.1-16.6, 17.1-17.4, 19.1, 19.2) та 6-метил 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (18.1, 18.2)**

| Сполука | Alk | R | R ₁ | Т.пл., °С | Вихід, % | Емпірична формула | APCI, m/z |
|---------|-----|----------------------------------|----------------|-----------|-------------|--|-----------|
| 16.1 | Me | Ph | – | 291-292 | 93,0 | C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O | 305 [M+1] |
| 16.2 | Me | 4-FC ₆ H ₄ | – | 267-269 | 81,5 | C ₁₈ H ₁₅ FN ₄ O | 323 [M+1] |
| 16.3 | Et | Ph | – | 230-232 | 78,3 | C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O | 319 [M+1] |
| 16.4 | Et | 4-FC ₆ H ₄ | – | 200-202 | 71,4 | C ₁₉ H ₁₇ FN ₄ O | 337 [M+1] |
| 16.5 | Hx | Ph | – | 168-170 | 60,6 | C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O | 375 [M+1] |
| 16.6 | Hx | 4-FC ₆ H ₄ | – | 155-158 | 57,7 | C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O | 393 [M+1] |
| 17.1 | – | Me | 2-Cl | 280-282 | 80,7 | C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ O | 338 [M] |
| 17.2 | – | Ph | 4-i-Pr | 235-237 | 70,2 | C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O | 408 [M] |
| 17.3 | – | Me | 4-CN | 229-233 | 74,4 | C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O | 330 [M+1] |
| 17.4 | – | Ph | 4-CN | 275-277 | 70,1 | C ₂₄ H ₁₇ N ₅ O | 391 [M] |
| 18.1 | – | Me | – | 222-224 | 24,2 | C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O | 227 [M+1] |
| 18.2 | – | Ph | – | 245-247 | 28,4 | C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O | 289 [M+1] |
| 19.1 | – | Ph | – | 250-251 | 81,9 | C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃ | 335 [M+1] |
| 19.2 | – | 4-FC ₆ H ₄ | – | 244-247 | 65,9 | C ₁₈ H ₁₃ FN ₄ O ₃ | 353 [M+1] |

Дані елементного аналізу сполук **16.1-16.6, 17.1-17.4., 19.1-19.2** наведено в табл. 2.9.

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

| Сполука | Розраховано, % | | | Знайдено, % | | |
|---------|----------------|------|-------|-------------|------|-------|
| | С | Н | N | С | Н | N |
| 16.1 | 71.04 | 5.30 | 18.41 | 71.11 | 5.39 | 18.49 |
| 16.2 | 67.07 | 4.69 | 17.38 | 67.13 | 4.74 | 17.42 |
| 16.3 | 71.68 | 5.70 | 17.60 | 71.73 | 5.81 | 17.69 |
| 16.4 | 67.84 | 5.09 | 16.66 | 67.80 | 5.03 | 16.59 |
| 16.5 | 73.77 | 7.00 | 14.96 | 73.80 | 7.04 | 15.01 |
| 16.6 | 70.39 | 6.42 | 14.28 | 70.43 | 6.47 | 14.32 |
| 17.1 | 63.81 | 4.46 | 16.54 | 63.81 | 4.46 | 16.54 |
| 17.2 | 76.45 | 5.92 | 13.72 | 76.47 | 5.96 | 13.78 |
| 17.3 | 69.29 | 4.59 | 21.26 | 69.33 | 4.64 | 21.30 |
| 17.4 | 73.64 | 4.38 | 17.89 | 73.69 | 4.43 | 17.94 |
| 18.1 | 61.96 | 4.25 | 26.28 | 62.05 | 4.28 | 26.33 |
| 18.2 | 70.82 | 4.20 | 19.43 | 70.89 | 4.26 | 19.51 |
| 19.1 | 64.67 | 4.22 | 16.76 | 64.73 | 4.29 | 16.81 |
| 19.2 | 61.36 | 3.72 | 15.90 | 61.43 | 3.79 | 15.97 |

На користь протікання реакції гетероциклізації вказує також специфічна фрагментація сполук **16.1**, **16.3** та **16.5** у мас-спектрі (ЕУ). Так, зазначені сполуки характеризуються відсутністю (**16.5**) або низькоінтенсивними (сполуки **16.1**, **16.3**) молекулярними іонами ($[M]^+$), для яких характерні два альтернативні напрямки фрагментації. Важливо, що напрямки фрагментації, делокалізація заряду та інтенсивність іонів у спектрі визначається електроно-донорним ефектом замісника положення 6. Перший напрямок пов'язаний з розривом вузлового -С-С-зв'язку алкільного фрагменту положення 6 та утворення Φ_1 ($[M - Alk]^+$) з m/z 290 (4.0-50.1%). Другий, з розривом зв'язків С(2) – С(3) і N(4) – N(5) та утворенням Φ_2 ($[C_6H_5CH=N]^+$) з m/z 103 (8.0-100%).

Додаткової фрагментації у спектрі також зазнає Φ_1 через розрив зв'язку C(2) – C(3) і N(4) – N(5) і утворенням іонів з m/z 187/186 (8.8-100%). Цікавим аспектом мас-спектру сполуки **16.5** є висока інтенсивність піків іонів складу $[C_3H_5]^+$ (m/z 41, 48,8%), $[C_3H_7]^+$ (m/z 43, 97,2%), $[C_4H_7]^+$ (m/z 55, 34,6%), $[C_4H_9]^+$ (m/z 57, 8,1%), які характеризують гексильний замісник положення 6 [173].

В спектрах 1H ЯМР триазино[2,3-*c*]хіназоліновий фрагмент (сполуки **16.1-16.6**, **17.1-17.4**, **19.1**, **19.2**) характеризується відповідними хімічними зсувами і мультиплетністю протонів Н-8 (д), 9 (т), 10 (т) та 11 (д) [174, 176]. Проте, протони Н-8 та Н-10 у деяких випадках (**16.1-16.6**) у спектрі резонують спільно у вигляді мультиплетів. Характеристичні синглети протону *NH*-групи (положення 7) сполук **16.1-16.6**, **19.1**, **19.2** у спектрах ЯМР 1H проявляються в інтервалі 7.17-7.42 м.ч. (рис. 2.14, табл. 2.10).

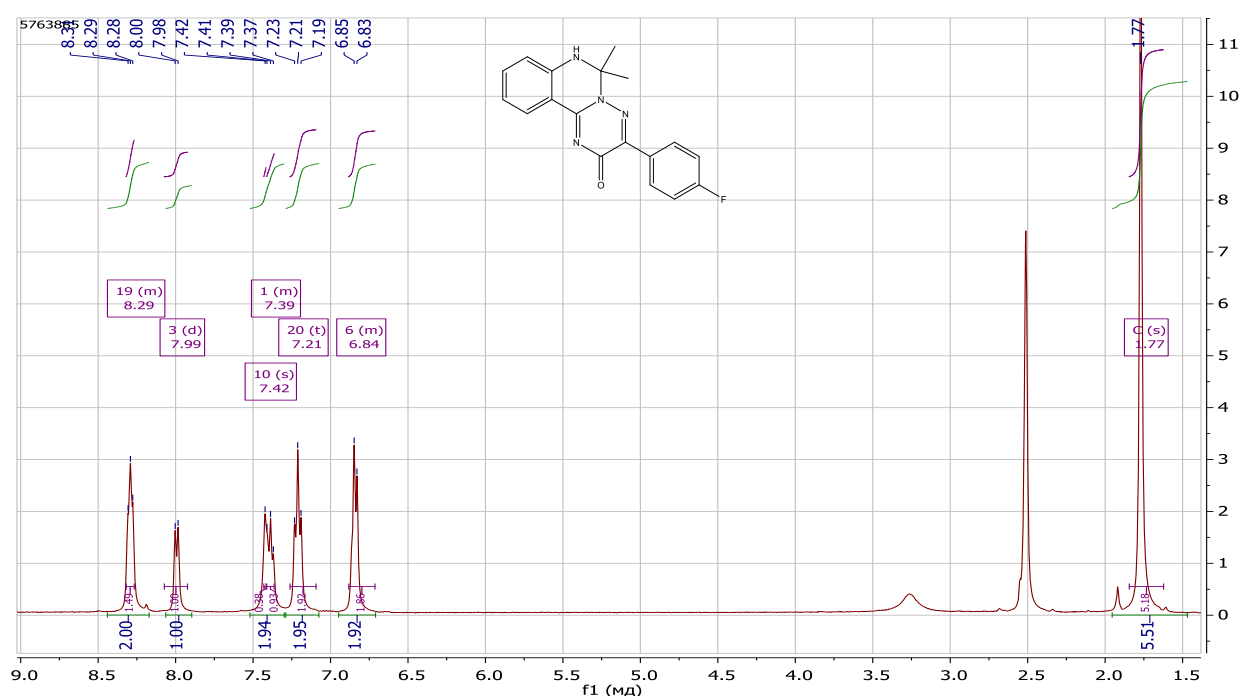


Рис. 2.14. Фрагмент спектру 1H ЯМР 6,6-диметил-3-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**16.1**)

В спектрі сполук **17.1-17.4** зазначений протон реєструється при 7.85-8.47 м.ч., що пов'язано з дезекрануючим впливом фенільного замісника положення 6. Важливо, що у деяких випадках протони *NH*-групи положення 7 резонують

спільно з Н-9 хіназолінового циклу (**16.1**, **16.3**, **16.4**, **16.6**) або з Н-2,6 фенільного замісника (**17.1**) і проявляються у спектрі у вигляді мультиплетів (рис. 2.14, табл. 2.10).

Крім того, сполуки **16.1-16.2** характеризуються сигналами протонів двох метильних груп положення 6, які у спектрах ЯМР ^1H проявляються як еквівалентні синглети при 1.67-1.78 м.ч., а метильна група у сполук **17.1-17.4** – синглет при 2.21-1.66 м.ч.

Таблиця 2.10

^1H ЯМР-спектри 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-онів (16.1-16.6, 17.1-17.4, 19.1, 19.2) та 6-метил 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-онів (18.1, 18.2)

| Сполука | ^1H ЯМР-спектр, δ (м.ч.) |
|---------|--|
| 1 | 2 |
| 16.1 | 1.78 (с, 6H, 6-(CH ₃) ₂), 6.84 (м, 2H, H-8, 10), 7.54-7.20 (м, 5H, H-9, NH, 3-Ph H-3, 4, 5), 8.00 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 8.18 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6) |
| 16.2 | 1.77 (с, 6H, 6-(CH ₃) ₂), 6.88-6.71 (м, 2H, H-8, 10), 7.21 (т, 2H, $J = 8.4$ Hz, 3-Ar H-3,5), 7.39 (т, 1H, H-9), 7.42 (с, 1H, NH), 7.99 (д, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-11), 8.29 (т, 2H, 3-Ar H-2, 6) |
| 16.3 | 0.98 (т, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH ₂ CH ₃), 1.77 (с, 3H, 6-CH ₃), 1.89 (дд, 1H, $J = 13.7, 7.1$ Hz, CH ₂ CH ₃), 2.29 (дд, 1H, $J = 14.0, 7.0$ Hz, -CH ₂ CH ₃), 6.80 (м, 2H, H-8, 10), 7.39-7.20 (м, 2H, NH, H-9), 7.49-7.36 (м, 3H, 3-Ph H-3,4,5), 7.99 (д, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-11), 8.18 (д, 2H, $J = 8.0$ Hz, 3-Ph H-2,6) |
| 16.4 | 0.97 (т, 3H, $J = 6.8$ Hz, 1H, -CH ₂ CH ₃), 1.76 (с, 1H, 6-CH ₃), 1.89 (дд, 1H, $J = 13.7, 6.3$ Hz, -CH ₂ CH ₃), 2.28 (дд, 1H, $J = 13.1, 6.5$ Hz, -CH ₂ CH ₃), 6.86-6.70 (м, 2H, H-8, H-10), 7.16 (т, 2H, $J = 8.1$ Hz, 3-Ar H-3, 5), 7.33 (м, 2H, NH, H-9), 7.98 (д, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-11), 8.34-8.20 (м, 2H, 3-Ar H-2,6) |

| 1 | 2 |
|------|---|
| 16.5 | 0.84 (т, 3H, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1.24 (м, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.51-1.32 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.76 (с, 3H, 6- CH_3), 1.83 (тд, 1H, $J = 12.5$ Hz, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 2.23 (тд, 1H, $J = 12.5$ Hz, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), |
| | 6.89-6.67 (м, 2H, H-8, 10), 7.29 (с, 1H, NH), 7.34 (т, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-9), 7.53-7.38 (м, 3H, 3-Ph, H-3,4,5), 7.99 (д, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-11), 8.17 (д, 2H, $J = 6.9$ Hz, 3-Ph, H-2,6) |
| 16.6 | 0.83 (т, 3H, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1.24 (м, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.51-1.32 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.76 (с, 3H, 6- CH_3), 1.82 (тд, 1H, $J = 12.3$ Hz, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 2.21 (тд, 1H, $J = 12.3$ Hz, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 6.88-6.71 (м, 2H, H-8, 10), 7.16 (т, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-3, 5 Ph), 7.41-7.22 (м, 2H, H-9, NH), 7.98 (д, 1H, $J = 1.1$ Hz, H-11), 8.34-8.18 (м, 2H, H-2, 6 Ph) |
| 17.1 | 2.24-2.08 (м, 6H, 3- CH_3 , 6- CH_3), 6.77 (т, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-10), 6.89-6.82 (м, 1H, H-8), 7.21 (д, 1H, $J = 7.2$ Hz, 6-Ar H-6), 7.34-7.24 (м, 3H, H-9, 6-Ar H-4,5), 7.37 (д, 1H, $J = 7.1$ Hz, 6-Ar H-3), 7.85 (с, 1H, NH), 7.92 (д, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-11) |
| 17.2 | 1.16 (д, 6H, $J = 6.9$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.19 (с, 3H, 6- CH_3), 2.82 (дт, 1H, $J = 13.6$, 6.8 Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.80 (т, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-10), 6.98 (д, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-8), 7.11 (д, 2H, $J = 8.3$ Hz, 6-Ar H-3,5), 7.16 (д, 2H, $J = 8.3$ Hz, 6-Ar H-2,6), 7.37 (т, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-9), 7.46 (м, 3H, 3-Ph H-3,4,5), 7.92 (д, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-11), 8.26 (с, 1H, NH) |
| 17.3 | 2.09 (с, 3H, 6- CH_3), 2.31 (с, 3H, 3- CH_3), 6.78 (т, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-10), 6.93 (д, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-8), 7.34 (т, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-9), 7.41 (д, 2H, $J = 8.2$ Hz, 6-Ar H-3,5), 7.64 (д, 2H, $J = 8.2$ Hz, 6-Ar H-2,6), 7.86 (д, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-11), 8.29 (с, 1H, NH) |
| 17.4 | 2.21 (с, 3H, 6- CH_3), 6.83 (т, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-10), 6.99 (д, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-8), 7.39 (т, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-9), 7.51-7.43 (м, 6H, H-3, 4, 5 Ph; |

| 1 | 2 |
|------|--|
| | H-3,5 Ar), 7.67 (д, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-2,6 Ar), 7.92 (д, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-11), 8.25 (д, 2H, $J = 7.7$ Hz, H-2,6 Ph), 8.42 (с, 1H, NH) |
| 18.1 | 2.36 (с, 3H, 3-CH ₃), 2.77 (с, 3H, 6-CH ₃), 7.70 (т, $J = 8.1$, 1H, H-10), 7.80 (д, $J = 8.1$, 1H, H-8), 7.96 (т, $J = 8.0$, 1H, H-9), 8.48 (д, $J = 8.0$, 1H, H-11) |
| 19.1 | 2.09 (с, 3H, CH ₃), 6.89 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 6.95 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.39 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 7.51-7.42 (м, 3H, H-3,4,5 Ph), 8.02 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-11), 8.26-8.11 (м, 3H, NH, H-2,6 Ph), 13.44 (уш. с, 1H, COOH) |
| 19.2 | 2.08 (с, 3H, CH ₃), 6.89 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 6.95 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.18 (т, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 7.39 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 8.01 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 8.17 (с, 1H, NH), 8.34-8.22 (м, 2H, H-2,6 Ph), 13.59 (уш. с, 1H, COOH) |

Більш складна картина спостерігається в спектрах сполук **16.3-16.6**, в яких наближені метиленові протони етильного та гексильного залишку положення 6 діастереотопні [174]. Так, у сполук **16.3**, **16.4** з етильним замісником зазначені протони проявляються у вигляді двох дублет дублетів при 1.89 м.ч. та 2.28-2.29 м.ч. з КССВ $J_2 = 13.1-14.0$ та $J_3 = 6.5-7.1$ Hz (табл. 2.10, рис. 2.15). Тоді, як у сполук **16.5**, **16.6** з гексильним замісником вони проявляються у вигляді двох триплет дублетів при 1.82-1.83 м.ч. та 2.21-2.23 м.ч. з КССВ $J_2 = 12.3-12.5$ Hz (табл. 2.10). Інші протони гексильного замісника у спектрі проявляються у вигляді мультиплетів з відповідними хімічними зсувами.

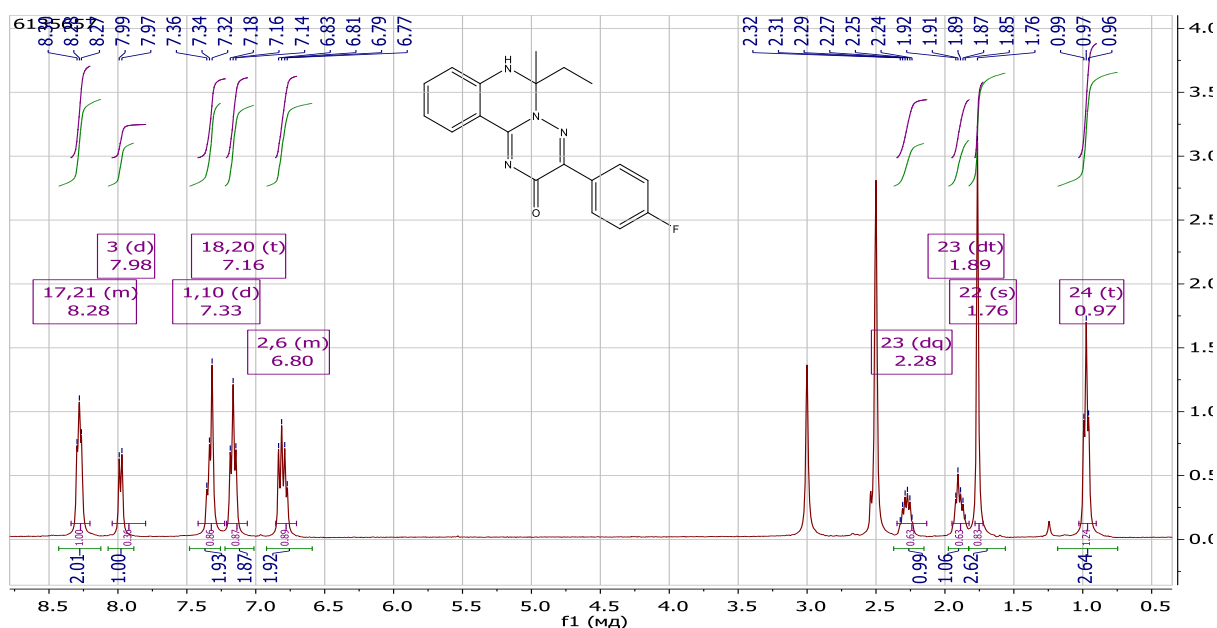


Рис. 2.15. Фрагмент спектру ^1H ЯМР 6-етил-6-метил-3-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (**16.4**)

Спектр ^{13}C ЯМР також підтверджують будову сполуки **16.3**, в якій сигнал sp^3 -гібридизованого атома Карбону положення 6 спостерігається при 78.35 м.ч. Крім того, у спектрі зазначеної сполуки наявні відповідні сигнали Карбону метильної та етильної груп при 31.16, 24.68, 7.74 м.ч.

Що стосується сполук **17.1-17.4**, то в спектрах ЯМР ^1H окрім метильної групи положення 6, вони характеризуються сигналами протонів заміщеної ароматичної системи цього ж положення. Так, у випадку *n*-заміщених похідних (**17.2-17.4**) у спектрі спостерігається субспектр A_2V_2 -системи у вигляді двохпротонних дублетів Н-3,5 та Н-2,6 і, що цікаво, їх зсув суттєво залежить від природи замісника у ароматичній системі [174]. Так, у випадку 4-ціанофенільного замісника (**17.3**, **17.4**) зазначені протони резонують досить широко при 7.41 м.ч. та 7.64 м.ч., а – 4-ізопропілфенільного замісника (**17.2**) при 7.11 та 7.16 м.ч.

На користь утворених мінорних 6-метил-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (**18.1**, **18.2**) вказують дані хроматомас- та ^1H ЯМР-спектрів. Так, у спектрах ЯМР ^1H сполук **18.1**, **18.2**, по-перше, відсутні сигнали протонів фенільного замісника положення 6, по-друге, для самого гетероциклу

характерний парамагнітний зсув сигналів Н-10, Н-9, Н-8 та Н-11 на 0,95, 0.64, 1.08 та 0.67 м.ч., відповідно. Зазначене вказує на «ароматичність» даного гетероциклу. Крім того, на їх утворення вказує специфічна фрагментація сполуки **18.1** у мас-спектрі (ЕУ). Так, у відмінності від сполуки **17.1**, низькоінтенсивний M^+ ($m/z = 227$ (2,2%) сполуки **18.1** на першому етапі фрагментує по зв'язкам C(2) – C(3) і N(4) – N(5) з утворенням Φ_1 ($[M - CH_3CN]^+$) m/z 185 (100%). В подальшому для Φ_1 характерний поетапний викид радикалів CH_3CN^\bullet , $C_2N_2O^\bullet$, CNO^\bullet та CN^\bullet з утворенням основних іонів з m/z 145 (5,5%), 102 (25,3%), 76 (12,4%), 75 (14,5%) а.о., відповідно (рис. 2.16).

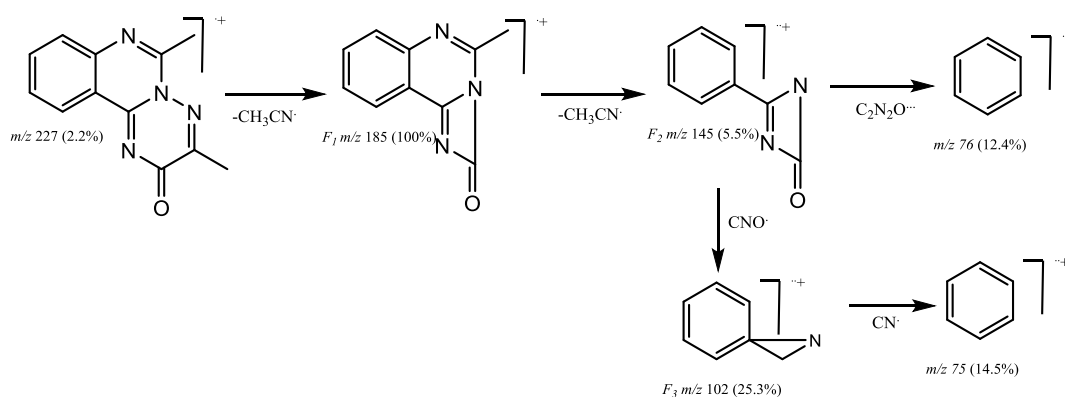


Рис. 2.16. Напрямки фрагментації сполуки **18.1** у мас-спектрі (ЕУ)

На користь утворення сполук **19.1**, **19.2** у спектрах ЯМР 1H додатково вказує наявність парамагнітного зсуву сигналу протона карбоксильної групи, який резонує як уширений синглет при 13.59-13.44 м.ч. (табл. 2.10). Для замісників положення 3 у 1H -ЯМР-спектрах характерні класична мультиплетність та хімічні зсуви [174].

Отже, запропонований препаративний метод синтезу нових 6,6-дизамішених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-онів заснований на [5+1]-циклоконденсації 6-R¹-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2H)-онів з кетонами [177, 188, 189], показані особливості перебігу зазначеної реакції та обговорені спектральні характеристики.

2.4 Експериментальна частина

Температуру плавлення сполук визначали капілярним способом на приладі ПТП (М). 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 $7500\text{--}400\text{ см}^{-1}$ 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 вискоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, 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 $80\text{--}1000\text{ m/z}$. 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 $300^\circ\text{C}/\text{хв}$. Поляриметричне дослідження 10% розчинів сполук **6.1**, **7.9** та **8.10** проводили на цифровому поляриметрі «ADP-440» використовуючи в якості розчинника діоксан.

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.

Заміщені 4-гідразинохіназоліни (**1.1-1.3**), 2-арил-2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразоно)ацетати (**2.1**, **2.2**), заміщені 3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они (**3.1-3.13**) та 6-*R*₃-3-(2-аміноарил)-1,2,4-триазин-5-они (**4.1-**

4.13) синтезовані за відомими методиками та константами, які відповідають даним літератури [142-144, 190].

Загальний метод синтезу 3-R¹-6-R³-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино-[2,3-с]хіназолін-2-онів (5.1, 6.1-6.6, 7.1-7.9, 8.1-8.12). До розчину 0,01 М сполук **4.1**, **4.2**, **4.7** та **4.9** в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,01 М відповідного альдегіду (параформ, аліфатичні, циклоаліфатичні та ароматичні альдегіди). Реакційну суміш кип'яють протягом 3 год. Охолоджують до кімнатної температури, утворені осади відфільтровують та сушать. У випадку сполук **6.1-6.6**, **7.1-7.9** оцтову кислоту відганяють під вакуумом, залишок змочують метанолом, відфільтровують та сушать. За необхідності кристалізують із суміші діоксан-вода (1:1).

3-Феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (5.1). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3181, 3149, 3094, 3014, 2882, 2837, 1688, 1639, 1611, 1583, 1544, 1515, 1498, 1478, 1452, 1427, 1355, 1327, 1310, 1258, 1221, 1183, 1150, 1111, 1087, 1077, 1051, 1023, 966, 932, 866, 813, 780, 755, 687, 669, 637, 619; Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від.}}$ %): 276 (5.7), 173 (35.5), 172 (100), 118 (10.7), 104 (15.9), 103 (43.6), 102 (9.8), 91 (5.3), 90 (10.4), 89 (8.7), 78 (5.6), 76 (26), 75 (7.6), 63 (11), 51 (8.5), 50 (5).

3-(4-Метоксифеніл)-6-ізо-пропіл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (6.1). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 161.59, 161.47, 151.88, 147.09, 145.67, 135.44, 130.76, 127.12, 125.28, 118.63, 115.49, 114.06, 112.34, 78.73 (C-6), 55.79, 18.30, 17.78.

6-Ізобутил-3-метил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (6.3). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 162.80, 152.85, 152.32, 145.02, 135.34, 127.19, 118.92, 116.12, 112.95, 72.34 (C-6), 41.99, 23.67, 23.24, 22.17, 17.61. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від.}}$ %): 270 (1.1), 213 (32.9), 173 (11.3), 172 (100), 171 (7.3), 129 (6.5), 117 (5.3).

6-Ізобутил-3-(4-метоксифеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (6.3). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3233, 2962, 2882, 2836, 1694, 1635, 1612, 1588, 1541, 1520, 1481, 1456, 1415, 1335, 1324, 1308, 1250, 1211, 1175,

1153, 1114, 1019, 950, 886, 865, 841, 808, 787, 751, 727, 687, 665, 633; 617; Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 162.80, 152.85, 152.32, 145.02, 135.34, 127.19, 118.92, 116.12, 112.95, 72.34 (C-6), 41.99, 23.67, 23.24, 22.17, 17.61. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від.}}$, %): 270 (1.1), 213 (32.9), 173 (11.3), 172 (100), 171 (7.3), 129 (6.5), 117 (5.3).

6-Циклопропіл-3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (7.1). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3276, 2968, 2924, 2850, 1615, 1548, 1484, 1333, 1251, 1176, 1146, 1102, 1071, 1021, 931, 868, 837, 806, 749, 690, 658.

3-(4-Метоксифеніл)-6-циклопропіл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (7.2). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3275, 2995, 2917, 2849, 2832, 1636, 1603, 1591, 1551, 1517, 1482, 1446, 1412, 1388, 1333, 1296, 1247, 1210, 1177, 1154, 1138, 1106, 1028, 952, 939, 924, 869, 838, 808, 796, 775, 749, 725, 653, 632, 618.

3-(4-Фторфеніл)-6-циклопропіл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (7.3). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3279, 1638, 1614, 1592, 1557, 1512, 1481, 1431, 1403, 1387, 1335, 1299, 1256, 1234, 1227, 1210, 1189, 1154, 1138, 1096, 1069, 1049, 1025, 1012, 954, 940, 924, 895, 872, 842, 826, 804, 774, 751, 720, 668, 652, 631, 617, 607.

3-Метил-6-циклопентил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (7.4). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3226, 3106, 3030, 2953, 2868, 1628, 1615, 1588, 1523, 1477, 1453, 1373, 1347, 1326, 1300, 1258, 1219, 1177, 1151, 1119, 1031, 998, 968, 943, 897, 850, 805, 786, 768, 746, 710, 692, 648, 618.

3-(4-Метоксифеніл)-6-циклопентил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (7.5). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3243, 2981, 2964, 2902, 1629, 1615, 1604, 1590, 1542, 1519, 1482, 1450, 1413, 1337, 1325, 1306, 1252, 1209, 1174, 1151, 1122, 1111, 1032, 950, 835, 801, 758, 744, 721, 664.

3-(4-Фторфеніл)-6-циклопентил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (7.6). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3231, 2947, 1687, 1632, 1592, 1544, 1524, 1513, 1484, 1443, 1404, 1337, 1298, 1256, 1237, 1219, 1157, 1070, 1014, 990, 897, 844, 802, 763, 744, 716, 666.

3-(4-Фторфеніл)-6-циклогексил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (7.9). ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 2981, 2931, 2848, 1711, 1636, 1617, 1600, 1587, 1539, 1511, 1485, 1448, 1406, 1338, 1297, 1260, 1231, 1159, 1117, 1101, 1069, 1024, 947, 848, 842, 806, 768, 752, 716, 692, 679, 660, 634, 622.

3-Метил-6-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (8.1). ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 3272, 3025, 2946, 1687, 1636, 1615, 1592, 1572, 1494, 1417, 1372, 1330, 1318, 1283, 1265, 1243, 1175, 1146, 1066, 1008, 990, 900, 848, 801, 768, 750, 733, 705, 673, 647, 610.

3-Феніл-6-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (8.2). ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 3245, 3054, 1636, 1623, 1615, 1593, 1546, 1517, 1497, 1483, 1456, 1441, 1418, 1366, 1332, 1311, 1294, 1265, 1237, 1172, 1135, 1110, 1087, 1075, 1029, 993, 951, 929, 917, 884, 852, 828, 813, 801, 771, 753, 721, 686, 669, 608.

3-(4-Метоксифеніл)-6-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (8.3). ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 3229, 3145, 3052, 3015, 2946, 1687, 1628, 1605, 1540, 1518, 1483, 1461, 1441, 1413, 1332, 1310, 1248, 1177, 1153, 1085, 1037, 1007, 989, 963, 886, 840, 799, 768, 755, 723, 703, 683, 633, 618.

3-(4-Фторфеніл)-6-(2-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (8.4). ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 3277, 3253, 2970, 2917, 2849, 1746, 1632, 1594, 1543, 1484, 1442, 1406, 1378, 1334, 1310, 1268, 1236, 1203, 1172, 1161, 1111, 1072, 1036, 949, 888, 842, 817, 803, 770, 754, 724, 704, 682, 666, 633, 612.

3-Метил-6-(3-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (8.5). ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 3283, 3114, 3034, 2917, 2849, 1637, 1619, 1594, 1521, 1497, 1485, 1453, 1427, 1370, 1333, 1315, 1273, 1263, 1249, 1209, 1181, 1161, 1148, 1104, 1075, 1031, 992, 968, 919, 891, 862, 826, 789, 771, 755, 700, 648, 632, 607.

3-Феніл-6-(3-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (8.6). ІЧ-спектр, ν , см^{-1} : 3658, 3199, 3108, 3053, 2981, 2920, 2889, 2850, 1635, 1616, 1589, 1542, 1520, 1497, 1482, 1453, 1414, 1393, 1358, 1336, 1312,

1286, 1256, 1235, 1184, 1159, 1102, 1073, 1026, 986, 948, 909, 878, 865, 813, 793, 769, 748, 688, 648, 621.

3-(4-Метоксифеніл)-6-(3-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (8.7). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3226, 3212, 1629, 1617, 1597, 1538, 1510, 1483, 1458, 1412, 1333, 1307, 1250, 1176, 1142, 1107, 1029, 950, 907, 884, 867, 841, 802, 791, 771, 752, 724, 701, 684, 668, 653, 632, 616.

3-(4-Фторфеніл)-6-(3-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (8.8). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3294, 3221, 3110, 3054, 2998, 2919, 2849, 1730, 1633, 1616, 1593, 1545, 1507, 1483, 1454, 1420, 1404, 1355, 1329, 1296, 1286, 1256, 1236, 1189, 1177, 1159, 1124, 1109, 1100, 1062, 1015, 988, 951, 913, 883, 868, 848, 815, 793, 770, 751, 716, 700, 682, 642, 615.

3-Метил-6-(4-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (8.9). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3292, 3199, 3115, 3076, 3015, 2971, 1634, 1614, 1588, 1504, 1479, 1454, 1375, 1334, 1302, 1266, 1248, 1211, 1182, 1157, 1115, 1101, 1086, 1030, 1015, 996, 949, 896, 855, 834, 798, 784, 768, 744, 716, 686, 668, 652, 623.

3-Феніл-6-(3-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (8.10). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3216, 3039, 2946, 1687, 1634, 1622, 1591, 1544, 1508, 1498, 1483, 1439, 1414, 1334, 1297, 1262, 1226, 1173, 1155, 1065, 1011, 989, 964, 885, 864, 839, 826, 812, 774, 753, 738, 689, 675, 646, 621.

3-(4-Метоксифеніл)-6-(3-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (8.11). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 2978, 1748, 1611, 1546, 1486, 1336, 1255, 1172, 1150, 1072, 1024, 947, 885, 842, 775, 745, 724, 685, 651.

3-(4-Фторфеніл)-6-(3-фторфеніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (8.12). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3230, 2981, 2891, 1650, 1632, 1620, 1613, 1603, 1592, 1573, 1564, 1545, 1511, 1483, 1462, 1452, 1444, 1433, 1405, 1359, 1331, 1297, 1264, 1236, 1161, 1107, 1095, 1063, 1016, 952, 914, 881, 867, 848, 809, 773, 755, 719, 705, 680, 664, 631, 618, 607.

Синтезовані сполуки (**5.1, 6.1-6.6, 7.1-7.9, 8.1-8.12**) – світло-жовті кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, малорозчинні у діоксані та нижчих спиртах, нерозчинні у воді.

*Загальний метод синтезу 6-((хлор- (бром-, дихлор-, трихлор-)метил)-3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (9.1-9.3, 10.1-10.3, 11.1, 11.2, 12.1-12.3).* До суспензії 0,01 М 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (**4.1, 4.2, 4.4 та 4.9**) в 30 мл оцтової кислоти додають 0,01 М галогенальдегідів (50% водний розчин хлоретаналу або безпосередньо синтезований дихлоретаналь або трихлоретаналь (хлораль)), їх гідратних форм (хлоралгідрат) або ацеталей (2-бromo-1,1-диметоксіетан) і кип'яють протягом 2-3 год. Розчинник видаляють під вакуумом, залишок розтирають метанолом, утворений осад фільтрують. За необхідності кристалізують з діоксану.

*3-(4-Ізопропілфеніл)-6-хлорметил-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (9.2).* Спектр ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 161.46 (2-С), 152.45, 151.51, 148.20, 144.93, 135.64, 130.39, 129.33, 127.21, 126.52, 126.48, 119.17, 115.70, 111.87, 73.14 (С-6), 46.01 (-CH₂Cl), 33.88 (-CH(CH₃)₂), 24.14 (-CH(CH₃)₂).

Синтезовані сполуки (**9.1-9.3, 10.1-10.3, 11.1, 11.2, 12.1-12.3**) – світло-жовті кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, малорозчинні у діоксані та нижчих спиртах, нерозчинні у воді.

*Синтез 3-(4-ізопропілфеніл)-6-(морфолінометил)-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (13.1).* До суспензії 0.73 г (0,002 М) 6-(хлорометил)-3-(4-ізопропілфеніл)-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-она (9.2) в 15 мл діоксану додають 0,175 г (0,002 М) морфоліну та 0,286 г (0,0022 М) діізопропілетиламіну (DIPEA) і кип'яють протягом 10 год. Розчинник видаляють під вакуумом, залишок розтирають метанолом, утворений осад фільтрують. Кристалізують із метанолу.

*Синтез 6-(морфолінометил)-3-феніл-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (14.1).* До суспензії 0.72 г (0,002 М) 6-(дихлорометил)-3-феніл-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-она (10.2) в 15 мл етилцелозольву додають 0,87 г (0,01 М) морфоліну і кип'яють протягом 10 год. Розчинник видаляють

під вакуумом, залишок розтирають метанолом, утворений осад фільтрують. Кристалізують із метанолу.

Синтез 3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (15.1). До суспензії 0,784 г (0,002 М) 6-(трихлорометил)-3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-она (11.2) в 15 мл діоксану додають 0,174 г (0,002 М) морфоліну та 0,286 г (0,0022 М) діізопропілетиламіну (DIPEA) і кип'ятять протягом 10 год. Розчинник видаляють під вакуумом, залишок розтирають метанолом, утворений осад фільтрують. Кристалізують із метанолу.

3-Феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (15.1). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 160.4 (2-С), 151.7, 151.3, 144.7 (6-С), 144.2, 135.9, 132.2, 131.7, 129.8, 129.7, 128.7, 128.2, 125.9, 119.8.

Загальний метод синтезу 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (16.1-16.6, 17.1-17.4, 19.1, 19.2). До розчину 0,01 М відповідних 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2H)-онів (**4.1**, **4.2**, **4.9**) в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,01 М відповідного кетону (пропан-2-он, бутан-2-он, октан-2-он, 1-(2-хлорофеніл)етан-1-он, 1-(4-і-пропілфеніл)етан-1-он, 1-(4-хлорофеніл)етан-1-он, 4-ацетилбензонітрил) або 2-оксопропанової кислоти, кип'ятять від 1,5 до 3 годин. Охолоджують, утворені осади відфільтровують. У випадках легкої розчинності сполук **16.1-16.6**, оцтову кислоту відганяють під вакуумом, залишок змучують у метанолі та відфільтровують. За необхідності кристалізують із діоксану.

6,6-Диметил-3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (16.1). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від.}}$, %): 305 (1.1), 290 (5.5), 188 (8.8), 187 (100), 159 (5.2), 146 (5.9), 145 (16.1), 144 (78.9), 143 (7.8), 119 (18), 118 (29.6), 117 (45.1), 116 (25.1), 104 (13.2), 103 (48.3), 92 (13.4), 91 (22), 90 (56.4), 89 (41.8), 88 (10), 86 (7.6), 85 (6.8), 83 (9.3), 82 (5.6), 81 (5), 79 (5.1), 78 (8.6), 77 (57.5), 76 (94.3), 75 (16.6), 71 (7.7), 69 (12.8), 66 (7.4), 65 (13.7), 64 (13.8), 63 (41), 62 (12.4), 60 (6.1), 57 (24), 56 (17.7), 55 (17.3), 53 (6.3), 52 (21.9), 51 (40.8), 50 (30.7), 49 (15.6), 45 (7.9), 43 (12.1), 42 (12.9), 41 (15).

6-Етил-6-метил-3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-

2-он (16.3). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 161.40, 152.86, 150.83, 144.86, 134.05, 130.39, 129.33, 127.21, 126.69, 117.60, 114.56, 111.99, 78.35, 31.16, 24.68, 7.74. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від.}}$, %): 318 (2.9), 290 (50.1), 200 (10.1), 187 (14.4), 186 (100), 158 (5.9), 143 (9.3), 103 (8), 102 (6.7), 77 (7.9), 76 (14.5).

6-Гексил-6-метил-3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (16.5). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від.}}$, %): 290 (4.0), 189 (6.3), 188 (14.5), 187 (93.5), 186 (10.7), 161 (7.4), 160 (12.8), 159 (6.8), 146 (9.2), 145 (9.6), 144 (41.5), 143 (5), 129 (10.9), 119 (5.8), 118 (25.9), 117 (27.1), 116 (17.8), 105 (6.2), 104 (34.2), 103 (100), 102 (28.8), 91 (8.4), 90 (19.7), 89 (15.8), 86 (5.6), 84 (8.3), 77 (41.2), 76 (52.4), 75 (16.4), 69 (5.3), 65 (9), 64 (8.8), 63 (34.3), 57 (8.1), 56 (17), 55 (34.6), 53 (7.7), 51 (10.4), 50 (5.5), 43 (97.2), 42 (27.5), 41 (48.8).

3,6-Диметил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (18.1). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{від.}}$, %): 227 (2,2), 226 (8,4), 186 (12,7), 185 (100,0), 145 (5,5), 144 (5,5), 102 (25,3), 90 (5,2), 76 (12,4), 75 (14,5)

Синтезовані сполуки (**16.1-16.7**, **17.1-17.4**, **18.1**, **18.2**, **19.1**, **19.2**) – світло-жовті кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, малорозчинні у діоксані та нижчих спиртах, нерозчинні у воді.

За матеріалами розділу опубліковані роботи [168,176-178, 187-189].

ВИСНОВКИ

1. Вперше одержана серія нових похідних 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з параформом, альдегідами та кетонами аліфатичного та ароматичного ряду і, встановлено, що у випадку використання у зазначеній реакції в якості електрофілів ароматичних кетонів відбувається конкурентна реакція ацилування з утворенням мінорних 6-метил-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів.

2. Розроблені препаративні методи синтезу невідомих 6-хлор-(дихлор-, трихлор-)-3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації з галогенвмісними альдегідами, полуацеталями та їх гідратними формами та показані особливості взаємодії синтезованих сполук з нуклеофілами (морфолін) та ненуклеофільними основами (діізопропілетиламін – DIPEA).

3. Індивідуальність та будова синтезованих сполук підтверджена ІЧ-, ^1H , ^{13}C -ЯМР-, хроматомас-, мас-спектрами, елементним аналізом. Встановлені закономірності розщеплення в ЯМР-спектрах характеристичних протонів положень 6 та 7, а також атому Карбону положення 6 залежно від їх електронного оточення у 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онах.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3'-R¹-СПІРО[ЦИКЛО-
АЛКІЛ-1(2, 6'- ТА АЗА/ОКСА/ТІАЦИКЛОАЛКІЛ-3(4), 6'- [1,2,4]-
ТРИАЗИНО[2,3-С]ХІНАЗОЛІН]-2'(7*H*)-ОНІВ

Зацікавленість у розробці нових методів синтезу спіроконденсованих хіназолінів обумовлена насамперед їх високою біологічною активністю. Так, серед них виявлені сполуки з високою протисудомною [25, 116, 140, 141], протизапальною [16, 193, 194], протираковою [3, 4] активностями, а також вони є інгібіторами NOS-синтези [195], PARP-1 рецепторів [196, 197], фосфодіестерази (PDE7) [198], інозину 5-монофосфат дегідрогенази тип II (IMPDH II) [199], лігандами NOP-рецепторів [114] тощо (рис. 3.1).

Деякі представники спірохіназолінів зустрічаються у рослинному світі, наприклад, лапатіни А і В, аландитрипінон, алантрипінон, алантрилеунон, алантрифенон, фуміхіназолін С і Н, хінадолін В, аніхіназолін А та спірохіназолін [11, 12]. Цікаво, що наведена група природних речовин ізольована з ґрунтових гіфоміцетів (*Penicillium lapatayae*, *Penicillium thymicola*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavipes*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus* sp. FKI-1746, *Aspergillus nidulans* Ma-143, *Acremonium* sp., *Eupenicillium* spp.) [11]. Більшість із них проявляють досить високу біологічну активність. Так, наприклад, хінадолін В (1) інгібує синтез ліпідів у макрофагах мишей, фуміхіназолін С (2), спірохіназолін (3) та аніхіназолін А (4) проявляють цитотоксичну дію [11], аніхіназолін С (4) – антибактеріальну дію [12] (рис. 3.1).

Найпоширенішим методом синтезу спіро-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів, як повідомлялося у першому розділі, є циклоконденсація заснована на взаємодії амідів або гідразидів антранілової кислоти з карбо-або гетероциклічними кетонами. Незважаючи на велике значення реакцій циклоконденсації взаємодії 6-R₁-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з циклоаліфатичними, гетероциклічними кетонами практично не досліджені.

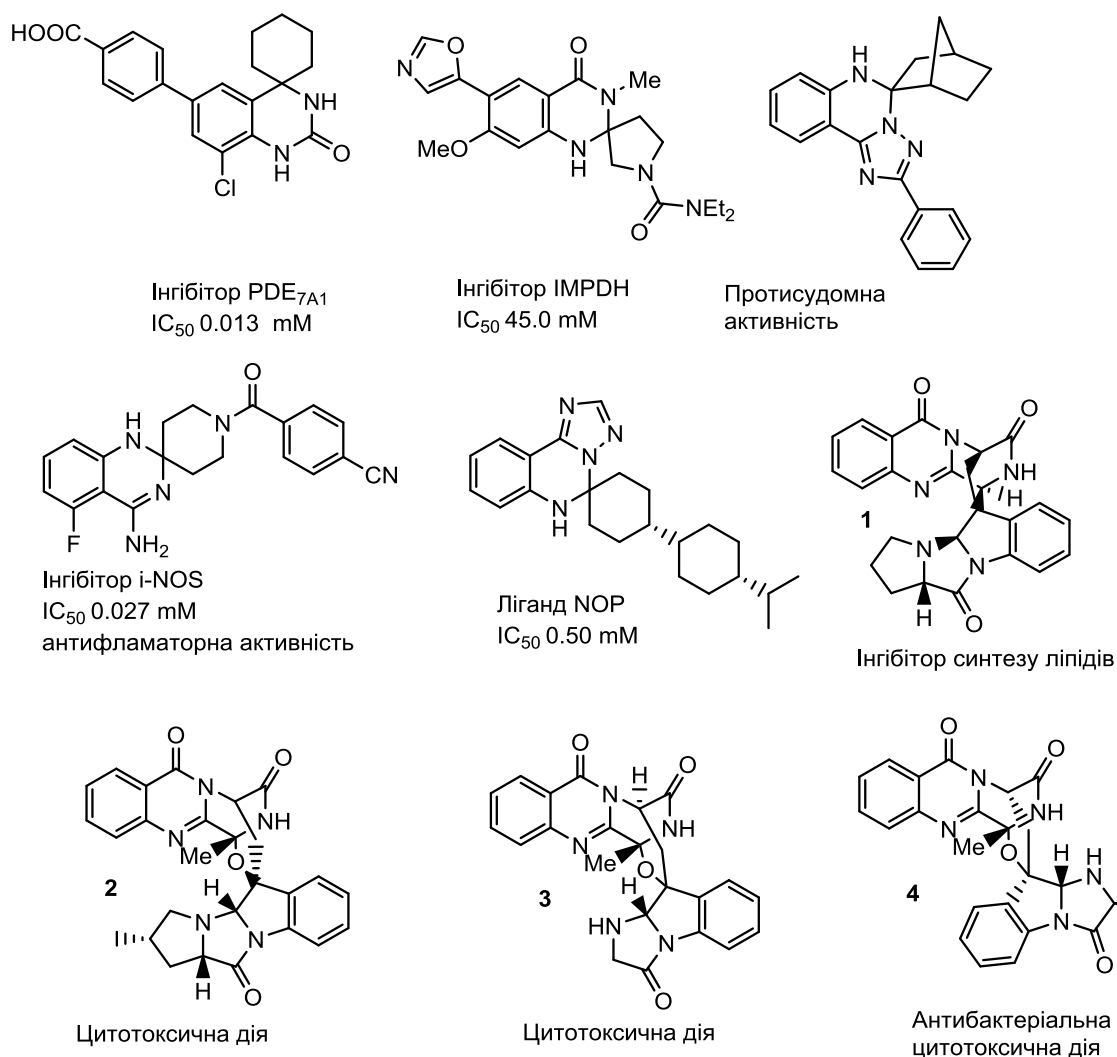


Рис. 3.1. Синтетичні і природні спіроконденсовані хіназоліни з біологічною активністю

Отже, у контексті спрямованого пошуку потенційних біологічно активних речовин, цікавим та актуальним є спіросполучення у одній молекулі малодосліджених «фармакофорних» фрагментів з метою встановлення їх фармакологічного профілю.

3.1 Реакції [5+1]-циклоконденсації 6- R^1 -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-они з карбоциклічними кетонами

Продовжуючи попередні дослідження по створенню оригінальних частково гідрованих гетероциклічних систем та механізми їх утворення, нами розглянута можливість застосування у даних реакціях циклоалкілкетонів. По-перше, взаємодія 6- R^1 -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з циклоалкілкетонами надасть змогу дослідити вплив стеричних та електронних ефектів; по-друге, більш детально зрозуміти механізм протікання реакції [5+1]-циклоконденсації; по-третє, можливість ввести у спіропозицію циклоалкільний замісник. Для цього був використаний цілий ряд циклічних кетонів, в тому числі, і просторово ускладнених.

Встановлено, що реакція 6- R^1 -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (4.1, 4.2, 4.7 та 4.9) с циклічними кетонами при кип'ятінні в льодяній оцтовій кислоті протікає регіоселективно і при цьому утворюються індивідуальні сполуки (20.1-20.8, 21.1-21.3, 22.1, 22.2) з високими виходами (рис. 3.2) [200, 201].

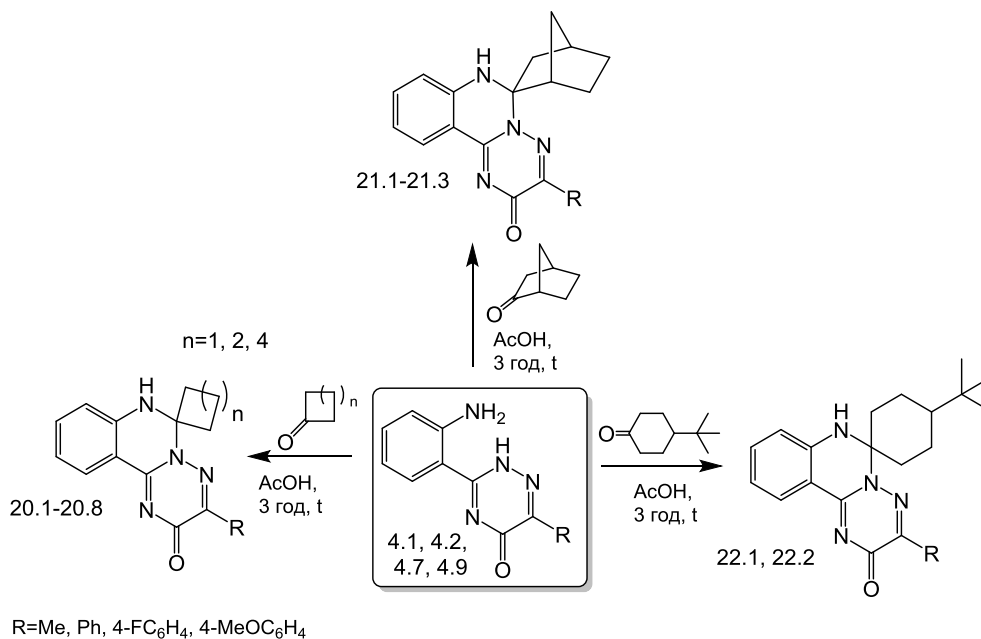


Рис. 3.2. Взаємодія 6- R -3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з циклоалкілкетонами

Як і в попередніх випадках, модифікація синтетичного протоколу реакції, не дозволила виділити проміжні продукти. Виходячи з цього, реакція протікає подібно (розд. 2.1) за Ad_N -механізмом або за A_N -механізмом з наступною циклоконденсацією за S_{N2} -механізмом. Таким чином, вищезазначені фактори (стеричні) не впливають на сам процес протікання реакції, а для їх завершення необхідно 1,5-3 год.

Будова синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, 1H та ^{13}C ЯМР- та мас-спектрами, а індивідуальність хроматомас-спектрами (табл. 3.1-3.3).

В хроматомас-спектрах синтезованих сполук (**20.1-20.8**, **21.1-21.3**, **22.1**, **22.2**) реєструються піки квазімолекулярних іонів $[M+1]$, які мають молекулярну масу вищу за вихідні сполуки на циклоалкільний залишок. Зазначене вказує на утворення 3'-R¹-спіро[циклоалкіл-1 (3, 4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів.

Однозначну ж відповідь щодо їх будови дають дані 1H та ^{13}C ЯМР-спектрів (табл. 3.3).

Так, у ^{13}C ЯМР-спектрах сполук **20.2**, **20.7**, як і в попередніх 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онах, спостерігається характеристичний сигнал sp^3 -гібризованого атома Карбону у спіропозиції при 78.45 та 82.31 м.ч., відповідно. Важливо, що у ^{13}C ЯМР-спектрі сполуки **21.2**, яка містить конформаційно жорсткий біцикл (біцикло[2.2.1]гептан), спостерігається подвоєння ряду сигналів атомів Карбону. Даний аспект пов'язаний з магнітною не еквівалентністю атомів Карбону у стереоізомерах [174] (табл. 3.3, рис. 3.3).

Таблиця 3.1

**Фізико-хімічні характеристики 3'-R-спіро[циклоалкіл-1 (2), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-онів
(20.1-20.8, 21.1-21.3, 22.1, 22.2)**

| Сполука | R | n | Т.пл., °C | Вихід, % | Емпірична формула | APCI, m/z |
|---------|------------------------------------|---|-----------|----------|---|-----------|
| 20.1 | Ph | 1 | 271-274 | 94,0 | C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O | 317 [M+1] |
| 20.2 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 1 | 282-284 | 81,6 | C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ | 347 [M+1] |
| 20.3 | 4-FC ₆ H ₄ | 1 | 264-266 | 91,5 | C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ O | 335 [M+1] |
| 20.4 | Ph | 2 | 287-290 | 93,6 | C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O | 331 [M+1] |
| 20.5 | 4-FC ₆ H ₄ | 2 | 281-283 | 95,16 | C ₂₀ H ₁₇ FN ₄ O | 349 [M+1] |
| 20.6 | Me | 4 | 228-229 | 86,3 | C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O | 297 [M+1] |
| 20.7 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 4 | 243-246 | 86,3 | C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ | 389 [M+1] |
| 20.8 | 4-FC ₆ H ₄ | 4 | 242-244 | 53,1 | C ₂₂ H ₂₁ FN ₄ O | 377 [M+1] |
| 21.1 | Ph | – | >300 | 97,5 | C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O | 357 [M+1] |
| 21.2 | 4-MeOC ₆ H ₄ | – | 251-254 | 72,9 | C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ | 387 [M+1] |
| 21.3 | 4-FC ₆ H ₄ | – | 259-261 | 70,9 | C ₂₂ H ₁₉ FN ₄ O | 375 [M+1] |
| 22.1 | Me | – | 298-300 | 68,8 | C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O | 339 [M+1] |
| 22.2 | Ph | – | 305-307 | 74,1 | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O | 401 [M+1] |

Таблиця 3.2

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

| Сполука | Розраховано, % | | | Знайдено, % | | |
|---------|----------------|------|-------|-------------|------|-------|
| | C | H | N | C | H | N |
| 20.1 | 72.13 | 5.10 | 17.71 | 72.09 | 5.17 | 17.79 |
| 20.2 | 69.35 | 5.24 | 16.17 | 69.39 | 5.31 | 16.25 |
| 20.3 | 68.25 | 4.52 | 16.76 | 68.20 | 4.48 | 16.81 |
| 20.4 | 72.71 | 5.49 | 16.96 | 72.69 | 5.55 | 17.07 |
| 20.5 | 68.95 | 4.92 | 16.08 | 68.93 | 4.89 | 16.15 |
| 20.6 | 68.90 | 6.80 | 18.90 | 68.95 | 6.74 | 18.95 |
| 20.7 | 71.11 | 6.23 | 14.42 | 71.07 | 6.20 | 14.50 |
| 20.8 | 70.20 | 5.62 | 14.88 | 70.23 | 5.67 | 14.95 |
| 21.1 | 74.14 | 5.66 | 15.72 | 74.21 | 5.70 | 15.83 |
| 21.2 | 71.48 | 5.74 | 14.50 | 71.57 | 5.79 | 14.55 |
| 21.3 | 70.57 | 5.12 | 14.96 | 70.60 | 5.18 | 15.04 |
| 22.1 | 70.98 | 7.74 | 16.55 | 71.04 | 7.86 | 16.50 |
| 22.2 | 74.97 | 7.05 | 13.99 | 75.07 | 7.12 | 14.07 |

^1H ЯМР-спектри 3'-R-спіро[циклоалкіл-1 (2), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-онів (20.1-20.8, 21.1-21.3, 22.1, 22.2)

| Сполука | ^1H ЯМР-спектр, δ (м.ч.) |
|---------|--|
| 1 | 2 |
| 20.1 | 2.13-1.72 (2H, м, циклобутан Н-3',3), 2.52-2.22 (2H, м, циклобутан Н-2',4'), 3.13-3.04 (2H, м, циклобутан Н-2,4), 6.86 (1H, т, $J = 7.4$ Hz, Н-10), 6.91 (1H, д, $J = 7.6$ Hz, Н-8), 7.38 (1H, т, $J = 7.5$ Hz, Н-9), 7.51-7.41 (3H, м, Ph Н-3,4,5), 7.86 (1H, с, NH), 7.99 (1H, д, $J = 7.7$ Hz, Н-11), 8.23 (2H, д, $J = 8.5$ Hz, Ph Н-2,6) |
| 20.2 | 2.08-1.81 (2H, м, циклобутан Н-3,3'), 2.61-2.35 (2H, м, циклобутан Н-2',4'), 3.18-2.88 (2H, м, циклобутан-2,4), 3.86 (3H, с, -OCH ₃), 6.85 (1H, т, $J = 7.4$ Hz, Н-10), 6.90 (1H, д, $J = 8.2$ Hz, Н-8), 6.96 (2H, д, $J = 8.0$ Hz, Ph Н-3,5), 7.36 (1H, т, $J = 7.4$ Hz, Н-9), 7.82 (1H, с, NH), 7.97 (1H, д, $J = 7.7$ Hz, Н-11), 8.27 (2H, д, $J = 7.8$ Hz, Ph Н-2,6) |
| 20.3 | 2.15-1.84 (2H, м, циклобутан Н-3,3'), 2.48-2.36 (2H, м, циклобутан Н-2',4'), 3.10-3.03 (2H, м, циклобутан-2,4), 6.86 (1H, т, $J = 7.5$ Hz, Н-10), 6.90 (1H, д, $J = 8.1$ Hz, Н-8), 7.19 (2H, т, $J = 8.6$ Hz, Ph Н-3,5), 7.37 (1H, т, $J = 7.2$ Hz, Н-9), 7.86 (1H, с, NH), 7.98 (1H, д, $J = 7.7$ Hz, Н-11), 8.33 (2H, дд, $J = 8.3, 5.8$ Hz, Ph Н-2,6) |
| 20.4 | 1.91-1.72 (4H, м, циклопентан Н-3,3',4,4'), 2.16-2.02 (2H, м, циклопентан Н-2', 5'), 2.55 (2H, м, циклопентан Н-2, 5), 6.95-6.77 (2H, м, Н-8, 10), 7.39 (1H, т, $J = 7.6$ Hz, Н-9), 7.46 (4H, м, NH, Ph Н-3,4,5), 8.02 (1H, д, $J = 7.6$ Hz, Н-11), 8.20 (2H, д, $J = 5.9$ Hz, Ph Н-2,6) |

Продовж. табл. 3.3

| 1 | 2 |
|------|--|
| 20.5 | 1.99-1.74 (4Н, м, $J = 8.3$ Hz, циклопентан Н-3,3',4,4'), 2.17-1.99, (2Н, м, циклопентан Н-2', 5'), 2.57-2.52 (2Н, м, циклопентан Н-2,5), 6.87 (2Н, м, Н-8, Н-10),), 7.21 (2Н, т, $J = 8.3$ Hz, Ph Н-3, 5), 7.39 (1Н, т, $J = 7.7$ Hz, Н-9), 7.45 (1Н, с, NH), 8.01 (1Н, д, $J = 7.6$ Hz, Н-11), 8.37-8.18 (2Н, дд, $J = 8.3, 5.8$ Hz, Ph Н-2, 6) |
| 20.6 | 1.79-1.48 (8Н, м, циклогептан Н-3,3',4,4',5,5',6,6'), 2.25-1.99 (7Н, м, -CH ₃ , циклогептан Н-2,2',7,7'), 6.77 (1Н, т, $J = 7.4$ Hz, Н-10), 6.84 (1Н, д, $J = 8.0$ Hz, Н-8), 7.37-7.23 (2Н, м, Н-9, NH), 7.93 (1Н, д, $J = 7.8$ Hz, Н-11) |
| 20.7 | 1.69 (8Н, м, циклогептан Н-3,3',4,4',5,5',6,6'), 2.42-2.06 (4Н, м, циклогептан Н-2,2',7,7'), 6.80 (1Н, т, $J = 7.2$ Hz, Н-10), 6.87 (1Н, д, $J = 8.0$ Hz, Н-8), 6.94 (2Н, д, $J = 7.6$ Hz, Ph Н-3,5), 7.33 (1Н, т, $J = 7.4$ Hz, Н-9), 7.40 (1Н, с, NH), 7.96 (1Н, д, $J = 7.5$ Hz, Н-11), 8.23 (2Н, д, $J = 7.7$ Hz, Ph Н-2,6) |
| 20.8 | 1.69 (8Н, д, циклогептан Н-3,3',4,4',5, 5',6,6'), 2.42-2.06 (4Н, м, циклогептан Н-2,2',7,7'), 6.81 (1Н, т, $J = 7.5$ Hz, Н-10), 6.87 (1Н, д, $J = 8.1$ Hz, Н-8), 7.16 (2Н, т, $J = 8.6$ Hz, Ph Н-3,5), 7.35 (1Н, т, $J = 7.3$ Hz, Н-9), 7.44 (1Н, с, NH), 7.97 (1Н, д, $J = 7.6$ Hz, Н-11), 8.29 (2Н, дд, $J = 8.3, 5.8$ Hz, Ph Н-2,6) |
| 21.1 | 2.10-0.65 (м, 7Н, біцикло[2.2.1]гептан Н-3', 5,5',6,6',7,7'), 2.48-2.36 (м, 1Н, біцикло[2.2.1]гептан Н-1), 2.72-2.61 (м, 1Н, біцикло[2.2.1]гептан Н-3), 3.58-3.48/3.15-3.06 (м, 1Н, біцикло[2.2.1]гептан Н-4), 7.00-6.82 (м, 2Н, Н-8,10), 7.36 (т, 1Н, $J = 7.5$ Hz, 1Н, Н-9), 7.46-7.39 (м, 3Н, Ph Н-3,4,5), 7.63/7.56 (с, 1Н, 7-NH), 8.02 (д, $J = 7.5$ Hz, 1Н, Н-11), 8.25-8.15 (м, 2Н, Ph Н-2,6) |

Продовж. табл. 3.3

| 1 | 2 |
|------|---|
| 21.2 | 2.05-0.82 (м, 7Н, біцикло[2.2.1]гептан Н-3', 5,5',6,6',7,7'), 2.47-2.33 (м, 1Н, біцикло[2.2.1]гептан Н-1), 2.73-2.62 (м, 1Н, біцикло[2.2.1]гептан Н-3), 3.62-3.41/3.31-2.86 (м, 1Н, біцикло[2.2.1]гептан Н-4), 3.85 (с, 3Н, OCH ₃), 6.92-6.71 (м, 2Н, Н-8, 10), 6.95 (д, $J = 8.0$ Hz, 2Н, Ph Н-3, 5), 7.35 (т, $J = 7.3$ Hz, 1Н, Н-9), 7.60/7.52 (с, 1Н, 7-NH), 8.01 (д, $J = 7.3$ Hz, 1Н, Н-11), 8.23 (д, $J = 8.0$ Hz, 2Н, Ph Н-2,6) |
| 21.3 | 2.07-0.69 (м, 7Н, біцикло[2.2.1]гептан Н-3', 5,5',6,6',7,7'), 2.48-2.38 (м, 1Н, біцикло[2.2.1]гептан Н-1), 8.40-2.70-2.59 (м, 1Н, біцикло[2.2.1]гептан Н-3), 3.58 – 3.41/ 3.18-3.04 (м, 1Н, біцикло[2.2.1]гептан Н-4), 7.01-6.76 (м, 2Н, Н-8, 10), 7.17 (т, 2Н, $J = 8.2$ Hz, Ph Н-3,5), 7.36 (т, $J = 7.6$ Hz, 1Н, Н-9), 7.64/7.56 (с, 1Н, 7-NH), 8.02 (д, $J = 7.6$ Hz, 1Н, Н-11), 8.15 (дд, 2Н, $J = 8.3, 5.8$ Hz., Ph Н-2,6) |
| 22.1 | 0.90 (9Н, с, -C(CH ₃) ₃), 1.10 (1Н, дд, $J = 24.2, J = 12.7$, циклогексан Н-4'), 1.50 (2Н, дд, $J = 21.0, J = 10.9$, циклогексан Н-3',5'), 1.59–1.82 (2Н, м, циклогексан Н-3',5'), 1.93–2.17 (4Н, м, циклогексан Н-2', 6', 2, 6), 2.22 (3Н, s, 3-CH ₃); 6.83 (т, $J = 7.2$ Hz, 1Н, Н-10), 7.04 (1Н, д, $J = 7.8$, Н-8); 7.14 (1Н, с, NH); 7.36 (т, $J = 7.3$ Hz, 1Н, Н-9), 7.95 (1Н, д, $J = 7.7$, Н-11) |
| 22.2 | 0.93 (9Н, с, -C(CH ₃) ₃), 1.32-1.07 (1Н, м, циклогексан Н-4'), 1.67-1.44 (2Н, м, циклогексан Н-3',5'), 1.85-1.66 (2Н, м, циклогексан Н-3, 5), 2.29-1.98 (4Н, м, циклогексан Н-2', 6', 2, 6), 6.88 (1Н, т, $J = 7.0$ Hz, Н-10), 7.09 (1Н, д, $J = 8.0$ Hz, Н-8), 7.26 (1Н, с, NH), 7.52-7.33 (4Н, м, 4Н, Н-9, Ph Н-3, 4, 5), 8.01 (1Н, д, $J = 7.1$ Hz, Н-11), 8.19 (2Н, д, $J = 5.3$ Hz, Ph Н-2,6) |

Отримані дані спектрів ЯМР ^1H також дозволили виявити ряд закономірностей, які характерні для спіротриазинохіназолінів. Так, в спектрах сполук **20.1-20.8**, **21.1-21.3**, **22.1**, **22.2** відмічаються синглетні сигнали NH -протону (положення 7) при 7.86-7.14 м.ч. (табл. 3.3).

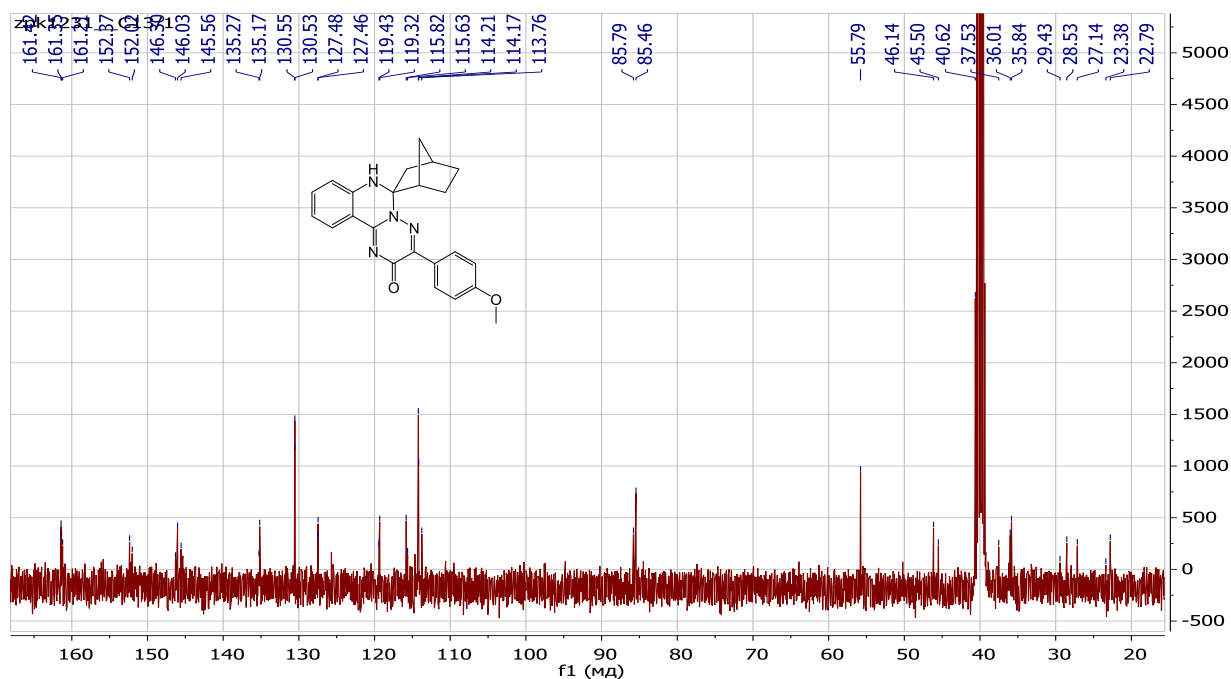


Рис. 3.3. Фрагмент спектру ^{13}C ЯМР 3'-(4-метокси-феніл)спіро[біцикло[2.2.1]гептан-2,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7H)-ону (**21.2**)

Важливо, що хімічний зсув зазначеного протону залежить від електронного ефекту циклоалкільного фрагменту положення 6. Так, у триазинохіназолинових системах з циклобутановим замісником (**20.1-20.3**) синглетні сигнали NH -протону реєструються при 7.86-7.82 м.ч. Розширення спіроциклу у положенні 6 на одну гомологічну одиницю (**20.4**, **20.5**), як і очікувалось, приводе до діаманітного зсуву зазначеного сигналу на 0.37-0.40 м.ч. Розширення спіроциклу на дві гомологічні одиниці (**22.1-22.2**), та наявність донорного *трет*-бутильного замісника у положенні 4 циклогексанового фрагменту приводить до більш суттєвого зсуву синглетного сигналу NH -протона у сильні поля на 0.60-0.68 м.ч., у порівнянні зі сполуками **20.1-20.3**.

Тоді як для сполук **20.6-20.8** з циклогептильним замісником синглетні сигнали *NH*-протону проявляються у дещо слабшому полі при 7.44-7.37 м.ч., у порівнянні з сполуками **22.1-22.2**. Досить цікава мультиплетність *NH*-протону спостерігається у сполуках **21.1-21.3** з біцикло[2.2.1]гептильним замісником. Так, наявність центрів симетрії приводить до подвоєння синглетних сигналів *NH*-протону і він реєструється при 7.64-7.60 та 7.56-7.52 м.ч. (табл. 3.3).

Крім того, у спектрах ^1H ЯМР сполук (**20.1-20.8**, **21.1-21.3**, **22.1**, **22.2**) характерними є сигнали протонів спірокомпоненти положення 6. Наявність у даних фрагментів магнітно-нееквівалентних аксиальних та екваторіальних атомів Гідрогену обумовлює їх специфічність положення і мультиплетність у спектрі (табл. 3.3, рис. 3.4). Так, у більшості випадків сигнали протонів реєструються у вигляді складних мультиплетів у сильному полі спектру і відповідають структурі одержаних сполук [174, 200, 201].

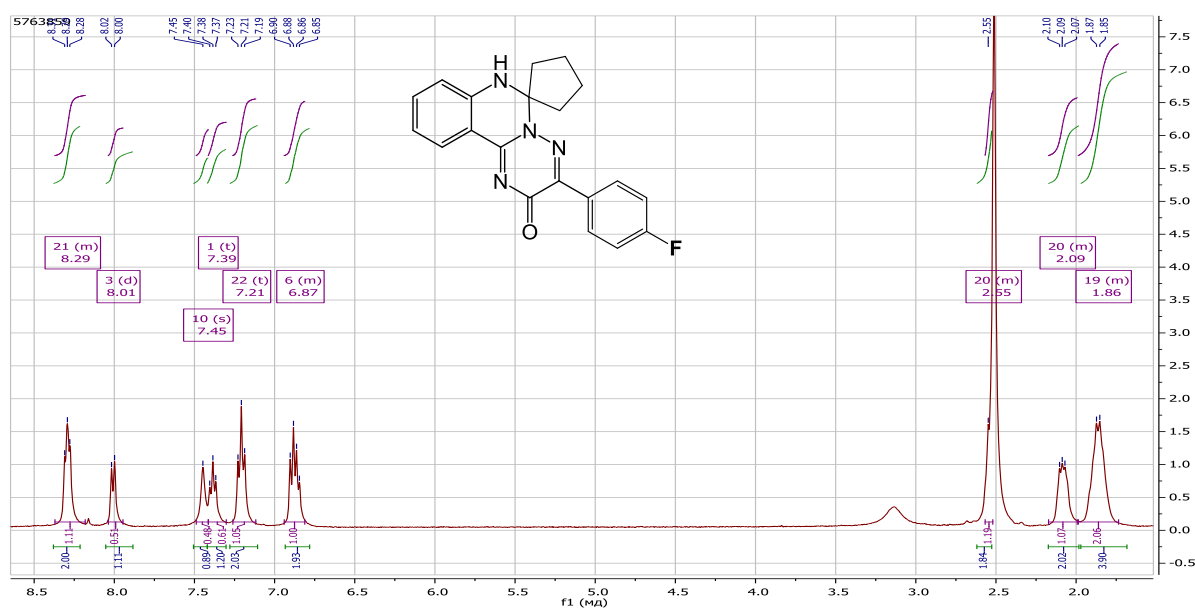


Рис. 3.4. Фрагмент спектру ^1H ЯМР 3'-(4-фторфеніл)спіро[циклопентан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7*H*)-ону (**20.5**)

Триазино[2,3-*c*]хіназоліновий фрагмент у спектрах ^1H ЯМР сполук **20.1-20.8**, **21.1-21.3**, **22.1**, **22.2** характеризується субспектром, який утворює два однопротонних дублета Н-8 (7.09-6.84 м.ч.) та Н-11 (8.02-7.93 м.ч.), а також два

однопротонних триплета Н-9 (7.39-7.33 м.ч.) та Н-10 (6.88-6.80 м.ч.) з КССВ 7.2-7.8 Гц. Інколи однопротонні дублети Н-8 та Н-10 резонують спільно при 7.00-6.77 м.ч. (**20.4**, **21.1-21.2**). Крім того, спектри сполук **20.1-20.8**, **21.1-21.3**, **22.1**, **22.2** характеризуються наявністю субспектра замісника положення 3 з відповідною мультиплетністю та хімічними зсувами [174]. Наприклад, фенільний замісник у спектрі сполук (**20.1**, **20.4**, **21.1**, **22.2**) характеризується дублетом протонів Н-2, 6 при 8.23-8.19 м.ч. та мультиплетом протонів Н-3, 4, 5 при 7.51-7.33 м.ч., а 4-метоксифенільний замісник – субспектром з двома парами однопротонних дублетів Н-2,6 (8.27-8.23 м.ч.) та Н-3,5 (6.96-6.94 м.ч.). У випадку 4-фторофенілзаміщених (**20.3**, **20.5**, **20.8**, **21.3**) протони Н-2,6 проявляються у вигляді дублет дублетів при 8.33-8.15 м.ч. з КССВ $J_3=8.3$ Гц, $J_4=5.8$ Гц, а Н-3, 5 – у вигляді триплетів при 7.21-7.16 м.ч. з КССВ $J_3=8.6-8.2$ Гц, внаслідок спин-спінової взаємодії з атомом Флуору (табл. 3.3).

В ІЧ-спектрах сполук **20.1-20.3**, **20.6-20.8**, **21.2**, **21.3** спостерігаються характеристичні коливання ν_{NH} -групи у ділянці 3919-3037 cm^{-1} та інтенсивні смуги коливань при 3023-2852 cm^{-1} , які відносяться до симетричних і антисиметричних валентних коливань CH_2 -груп циклоалкільних замісників [175]. Смуга коливань при 1723-1616 cm^{-1} характеризує карбонільну групу положення 2 *as*-триазинохіназолінової системи. Крім того, у спектрі проявляється характерний контур малоінтенсивних коливань $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ -зв'язку ароматичного кільця при 1613-1402 cm^{-1} , скелетні коливання ароматичних С-С-зв'язків – при 1520 cm^{-1} та 1449 cm^{-1} , неплоскі коливання $\gamma_{(\text{C}-\text{H})}$ – при 850-666 cm^{-1} .

Таким чином, реакцією [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з циклоалкілкетонами синтезовано ряд оригінальних 3'-*R*-спіро[циклоалкіл-1(2), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів, для яких обговорені умови синтезу та особливості їх будови згідно спектральних даних [200, 201].

3.2 Реакції [5+1]-циклоконденсації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з гетероциклічними кетонами

Відомо, що введення гетероатому до спіроциклоалкільного фрагменту змінює фізико-хімічні властивості, фармакологічний профіль та токсикологічні параметри спірогетероциклів синтезованих на їх основі [204, 205]. Однією із ефективних стратегій їх побудови, як уже повідомлялось у розділі 1, є [5+1]-циклоконденсація на основі *NCCCN*-бінуклеофілів, а саме 2-(азоліл-1)анілінів, та гетарилкетонів. Зазначені перетворення надають змогу отримати оригінальні спіро[(аза/окса/тіа)циклоалкілпохідні з гетероциклічним фрагментом в одну стадію та з високими виходами, дозволять досягти високої регіоселективності проходження самого процесу. Отже, наступним етапом роботи було дослідження реакційної здатності 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів по відношенню до гетероциклічних кетонів, впливу гетероатома в електрофільній компоненті на перебіг циклоконденсації, особливості будови та біологічної активності продуктів реакції.

Встановлено, що [5+1]-циклоконденсація 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (**4.1-4.9**, **4.10-4.13**) з гетероциклічними кетонами протікає без особливостей з формуванням відповідних спіропохідних (**23.1-23.2**, **24.1-24.10**, **25.1-25.3**, **26.1**, **26.2**, **27.1**, **28.1**, **28.2**, **29.1**, **29.2**, рис. 3.5) [200-203]. Також встановлено, що наведена реакції є регіоселективною та реалізуються при кип'ятінні в льодяній оцтовій кислоті протягом 3 год.

Будова синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, ^1H та ^{13}C ЯМР- та мас-спектрами, а індивідуальність хромато-мас-спектрами (табл. 3.4-3.6).

В хроматомас-спектрах (APCI) синтезованих сполук (**23.1-23.2**, **24.1-24.10**, **25.1-25.3**, **26.1**, **26.2**, **27.1**, **28.1**, **28.2**, **29.1**, **29.2**) реєструються позитивні іони $[\text{M}+1]$, $[\text{M}+3]$ та $[\text{M}+4]$, два останні характеризують «ізотопний профіль» Сульфуру та Броду, відповідно [173, 206] та підтверджують очікувану

молекулярну масу синтезованих сполук, а також перебіг реакції циклоконденсації.

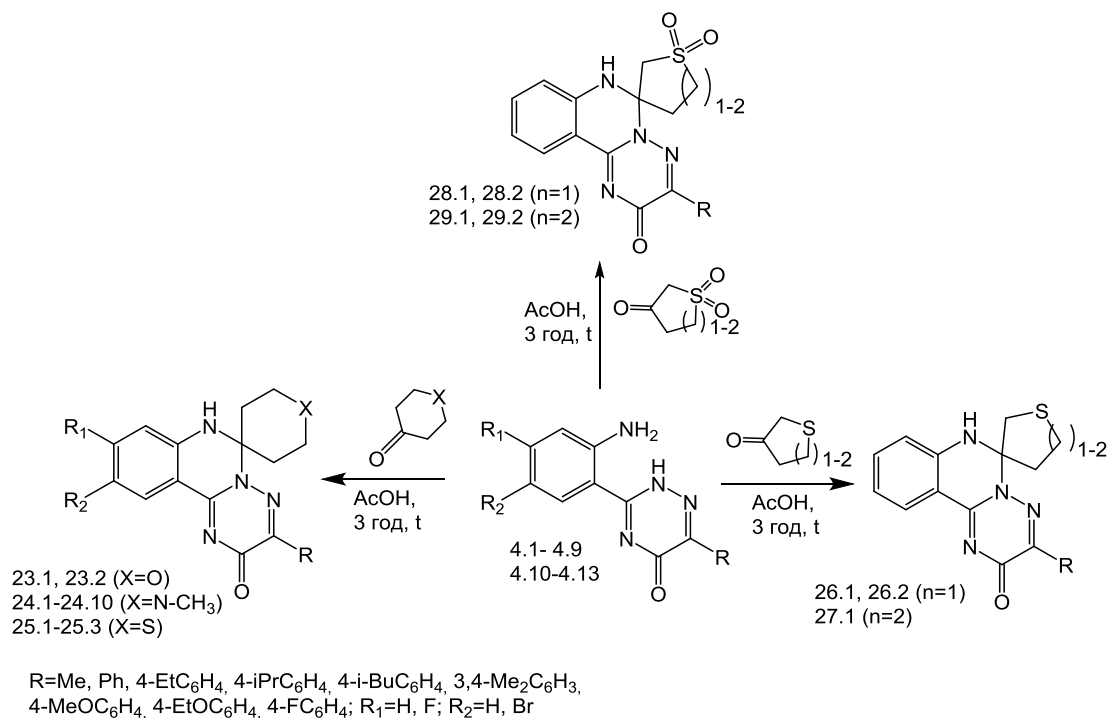


Рис. 3.5. Взаємодія 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2H)-онів з гетерилкетонами

Додатково, на утворення нової гідрованої системи вказує специфічна фрагментація сполуки **24.9** у мас-спектрі (ЕУ). Незважаючи, на відсутність піку молекулярного іону $[M]^{++}$, фрагментація сполуки під електронним ударом проходить «класично» по зв'язках C(2)–C(3) і N(4)–N(5) [144, 200]. При цьому делокалізація заряду відбувається PhCN^{++} з m/z 103 (71,9%).

Утворена нейтральна молекула 8'-бромо-1-метилспіро[піперидин-4,4'-[1,3]діазето[1,2-с]хіназолін]-2'(5'H)-ону у спектрі під ЕУ елімінує стабільні радикали CNO^\bullet , CHN^\bullet , $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}^\bullet$, $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}^\bullet$. При цьому утворюються фрагментарні іони з m/z 292 (6,2%)/290 (5,9%), m/z 266 (5,0%)/264 (6,2%), m/z 265 (18,0%)/263 (9,0%). Наявність відмічених іонів з m/z та їх співвідношення вказує на ізотопний профіль $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$.

Таблиця 3.4

Фізико-хімічні характеристики 9- R_1 -10- R_2 -3'- R -спіро[(аза/окса/тіа)циклоалкіл-3(4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7' H)-онів (23.1-23.2, 24.1-24.10, 25.1-25.3, 26.1, 26.2, 27.1, 28.1, 28.2, 29.1, 29.2)

| Сполука | R | R ₁ | R ₂ | X | n | Т.пл., °C | Вихід, % | Емпірична формула | APCI, m/z |
|---------|---|----------------|----------------|------|---|-----------|----------|--|----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 23.1 | Ph | H | H | O | – | >300 | 93,2 | C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂ | 347 [M+1] |
| 23.2 | 4-MeOC ₆ H ₄ | F | H | O | – | >300 | 93,2 | C ₂₁ H ₁₉ FN ₄ O ₃ | 395 [M+1] |
| 24.1 | Ph | H | H | N-Me | – | 269-271 | 74,7 | C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O | 360 [M+1] |
| 24.2 | 4-EtC ₆ H ₄ | H | H | N-Me | – | 269-270 | 95,2 | C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O | 388 [M+1] |
| 24.3 | 4-i-PrC ₆ H ₄ | H | H | N-Me | – | 249-251 | 93,8 | C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O | 402 [M+1] |
| 24.4 | 4-i-BuC ₆ H ₄ | H | H | N-Me | – | 255-257 | 79,2 | C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O | 416 [M+1] |
| 24.5 | 3,4-Me ₂ C ₆ H ₃ | H | H | N-Me | – | 272-273 | 100 | C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O | 388 [M+1] |
| 24.6 | 4-MeOC ₆ H ₄ | H | H | N-Me | – | 270-272 | 94,55 | C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₂ | 390 [M+1] |
| 24.7 | 4-EtOC ₆ H ₄ | H | H | N-Me | – | 276-278 | 99,1 | C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂ | 404 [M+1] |
| 24.8 | 4-FC ₆ H ₄ | H | H | N-Me | – | 260-262 | 88,26 | C ₂₁ H ₂₀ FN ₅ O | 378 [M+1] |
| 24.9 | Ph | H | Br | N-Me | – | 270-272 | 86,6 | C ₂₁ H ₂₀ BrN ₅ O | 440 [M+2], 442 [M+4] |
| 24.10 | 4-FC ₆ H ₄ | H | Br | N-Me | – | 280-281 | 47,6 | C ₂₁ H ₁₉ BrFN ₅ O | 458 [M+2], 460 [M+4] |

Продовж. табл. 3.4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|------|----------------------------------|---|---|---|---|---------|-------|--|----------------------|
| 25.1 | Me | H | H | S | – | 272-275 | 63,3 | C ₁₅ H ₁₆ N ₄ OS | 301 [M+1], 303 [M+3] |
| 25.2 | Ph | H | H | S | – | >300 | 60 | C ₂₀ H ₁₈ N ₄ OS | 363 [M+1], 365 [M+3] |
| 25.3 | 4-FC ₆ H ₄ | H | H | S | – | 274-276 | 44,7 | C ₂₀ H ₁₇ FN ₄ OS | 381 [M+1], 383 [M+3] |
| 26.1 | Ph | H | H | – | 1 | 263-265 | 86,5 | C ₁₉ H ₁₆ N ₄ OS | 349 [M+1], 351 [M+3] |
| 26.2 | 4-FC ₆ H ₄ | H | H | – | 1 | 245-247 | 76,4 | C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ OS | 367 [M+1], 369 [M+3] |
| 27.1 | Ph | H | H | – | 2 | 274-276 | 77,7 | C ₂₀ H ₁₈ N ₄ OS | 363 [M+1], 365 [M+3] |
| 28.1 | Ph | H | H | – | 1 | 240-243 | 56,1 | C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₃ S | 381 [M+1], 383 [M+3] |
| 28.2 | 4-FC ₆ H ₄ | H | H | – | 1 | 247-250 | 48,52 | C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ O ₃ S | 399 [M+1], 401 [M+3] |
| 29.1 | Ph | H | H | – | 2 | 296-299 | 91,8 | C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃ S | 395 [M+1], 397 [M+3] |
| 29.2 | 4-FC ₆ H ₄ | H | H | – | 2 | 241-244 | 97 | C ₂₀ H ₁₇ FN ₄ O ₃ S | 413 [M+1], 415 [M+3] |

Таблиця 3.5

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

| Сполука | Розраховано, % | | | Знайдено, % | | |
|---------|----------------|------|-------|-------------|------|-------|
| | C | H | N | C | H | N |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 23.1 | 69.35 | 5.24 | 16.17 | 69.38 | 5.29 | 16.28 |
| 23.2 | 63.95 | 4.86 | 14.21 | 63.99 | 4.92 | 14.25 |
| 24.1 | 70.17 | 5.89 | 19.48 | 70.25 | 5.95 | 19.55 |
| 24.2 | 71.29 | 6.50 | 18.07 | 71.26 | 6.54 | 18.18 |
| 24.3 | 72.26 | 7.03 | 16.85 | 72.35 | 7.14 | 16.99 |
| 24.4 | 72.26 | 7.03 | 16.85 | 72.21 | 6.96 | 16.78 |
| 24.5 | 71.29 | 6.50 | 18.07 | 71.35 | 6.59 | 18.16 |
| 24.6 | 67.85 | 5.95 | 17.98 | 67.91 | 6.03 | 18.05 |
| 24.7 | 68.47 | 6.25 | 17.36 | 68.93 | 6.82 | 17.69 |
| 24.8 | 66.83 | 5.34 | 18.56 | 66.91 | 5.48 | 18.65 |
| 24.9 | 57.54 | 4.60 | 15.98 | 57.50 | 4.57 | 15.93 |
| 24.10 | 55.28 | 4.20 | 15.35 | 55.35 | 4.28 | 15.42 |
| 25.1 | 59.98 | 5.37 | 18.65 | 60.03 | 5.41 | 18.71 |

Продовж. табл. 3.5

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|------|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| 25.2 | 66.28 | 5.01 | 15.46 | 66.31 | 5.09 | 15.49 |
| 25.3 | 63.14 | 4.50 | 14.73 | 63.10 | 4.46 | 14.74 |
| 26.1 | 65.50 | 4.63 | 16.08 | 65.61 | 4.75 | 16.12 |
| 26.2 | 62.35 | 4.17 | 15.35 | 62.28 | 4.13 | 15.29 |
| 27.1 | 66.28 | 5.01 | 15.46 | 66.36 | 5.13 | 15.51 |
| 28.1 | 59.99 | 4.24 | 14.73 | 60.18 | 4.31 | 15.03 |
| 28.2 | 57.28 | 3.80 | 14.06 | 57.37 | 3.78 | 14.15 |
| 29.1 | 60.90 | 4.60 | 14.20 | 60.97 | 4.67 | 14.27 |
| 29.2 | 58.24 | 13.58 | 4.15 | 58.32 | 4.14 | 13.65 |

**^1H ЯМР-спектри 9- R_1 -10- R_2 -3'- R -спіро[(аза/окса/тіа)циклоалкіл-3(4),6'-
[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін]-2'(7' H)-онів
(23.1-23.2, 24.1-24.10, 25.1-25.3, 26.1, 26.2, 27.1, 28.1, 28.2, 29.1, 29.2)**

| Сполука | ^1H ЯМР-спектр, δ (м.ч.) |
|---------|---|
| 1 | 2 |
| 23.1 | 1.99-1.99 (м, 2H, H-3',5' піран), 2.56-2.51 (м, 2H, H-3,5 піран), 3.90-3.80 (м, 2H, H-2,2',6,6' піран), 6.88 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.04 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.55-7.29 (м, 5H, H-9, 3-Ph H-3,4,5, NH), 8.02 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 8.18 (д, $J = 8.4$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6) |
| 23.2 | 2.02 (д, 2H, $J = 12.0$, піран H-3',5'), 2.52 (м, 2H, піран H-3, 5), 4.00-3.69 (м, 7H, піран H-2,2',6,6, -OCH ₃), 6.66-6.56 (м, 1H, H-10), 6.77 (д, 1H, $J = 9.5$, H-8), 6.93 (д, 2H, $J = 8.4$ 3-Ph H 3,5), 7.70 (с, 1H, NH), 8.05 (дд, 1H, $J = 8.1$, 6.9, H-11), 8.21 (д, 2H, $J = 8.0$, 3-Ph H-2, 6) |
| 24.1 | 1.92 (м, 2H, піперидин H-3',5'), 2.08 (д, 2H, $J = 7.3$, піперидин H-3,5), 2.51 (м, 2H, піперидин H-2',6'), 2.29 (с, 3H, -NCH ₃), 2.71 (уш.с, 2H, піперидин H-2, 6), 6.89 (м, 1H, H-10), 7.07 (д, 1H, $J = 7.8$, H-8), 7.28 (с, 1H, NH), 7.54-7.37 (м, 3H, 3-Ph H-3,5, H-9), 8.02 (д, 1H, $J = 7.7$, H-11), 8.21 (д, 2H, $J = 8.0$, 3-Ph H-2,6) |
| 24.2 | 1.28 (т, 3H, $J = 7.5$, -CH ₂ CH ₃), 1.92 (м, 2H, піперидин H-3', 5'), 2.08 (м, 2H, 2H, піперидин H-3, 5), 2.31 (с, 3H, -NCH ₃), 2.51 (м, 2H, піперидин H-2', 6'), 2.81-2.65 (м, 4H, -CH ₂ CH ₃ , піперидин H-2, 6), 6.89 (м, 1H, H-10), 7.08 (д, 1H, $J = 8.0$, H-8), 7.27 (м, 3H, 3-Ar H-3, 5; NH), 7.41 (м, 1H, H-9), 8.02 (д, 1H, $J = 7.7$, H-11), 8.14 (д, 2H, $J = 7.9$, 3-Ar H-2, 6) |

| 1 | 2 |
|------|---|
| 24.3 | 1.27 (д, 6H, $J = 6.3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.90 (м, 2H, піперидин Н-3',5'), 2.06 (м, 2H, піперидин Н-3,5), 2.47 (м, 2H, піперидин Н-2',6'), 2.27 (с, 3H, $-\text{NCH}_3$), 2.69 (м, 2H, піперидин Н-2,6), 3.07-2.84 (м, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.87 (м, 1H, Н-10), 7.07 (д, 1H, $J = 7.8$, Н-8), 7.29 (м, 3H, NH, 3-Ph Н-3,5), 7.39 (м, 1H, Н-9), 7.99 (д, 1H, $J = 7.5$, Н-11), 8.11 (д, 2H, $J = 7.5$, 3-Ar Н-2,6) |
| 24.4 | 1.37 (с, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.00-1.81 (м, піперидин Н-3',5'), 2.21-2.02 (м, 2H, піперидин Н-3,5), 2.33 (с, 3H, $-\text{NCH}_3$), 2.61 – 2.42 (м, піперидин Н-2',6'), 2.85-2.68 (м, 2H, піперидин Н-2,6), 6.89 (м, 1H, Н-10), 7.08 (д, 1H, $J = 7.8$, Н-8), 7.30 (с, 1H, NH), 7.53 – 7.35 (м, 3H, Н-9, 3-Ar Н-3,5), 8.01 (д, 1H, $J = 7.5$, Н-11), 8.13 (д, 2H, $J = 7.5$, 3-Ar Н-2,6) |
| 24.5 | 1.92 (м, 2H, піперидин Н-3',5'), 2.13-2.01 (м, 2H, піперидин Н-3,5), 2.38-2.24 (м, 9H, N-CH_3 , 3,4- $(\text{CH}_3)_2$), 2.55 (м, 2H, піперидин Н-2',6'), 2.74 (м, 2H, піперидин Н-2,6), 6.89 (м, 1H, Н-10), 7.07 (д, 1H, $J = 8.0$, Н-8), 7.19 (д, 1H, $J = 7.7$, 3-Ar Н-5), 7.25 (с, 1H, NH), 7.41 (м, 1H, Н-9), 7.92 (д, 1H, $J = 7.7$, 3-Ar Н-6), 7.98 (с, 1H, 3-Ar Н-2), 8.01 (д, 1H, $J = 7.7$, Н-11) |
| 24.6 | 1.92 м, 2H, піперидин Н-3',5'), 2.09 (м, 2H, піперидин Н-3,5), 2.31 (с, 3H, $-\text{NCH}_3$), 2.51 (м, 2H, піперидин Н-2',6'), 2.73 (м, 2H, піперидин Н-2,6), 3.86 (с, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.89 (т, 1H, $J = 7.3$ Hz, Н-10), 6.97 (д, 2H, $J = 8.7$ Hz, 3-Ar Н-3,5), 7.08 (д, 1H, $J = 8.0$ Hz, Н-8), 7.23 (с, 1H, NH), 7.40 (т, 1H, $J = 6.9$ Hz, Н-9), 8.01 (д, 1H, $J = 7.4$ Hz, Н-11), 8.25 (д, 2H, $J = 8.6$ Hz, 3-Ar Н-2,6) |
| 24.7 | 1.43 (3H, т, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.92 (2H, м, піперидин Н-3',5'), 2.11 (2H, м, піперидин Н-3, 5), 2.35 (3H, с, $-\text{NCH}_3$), 2.51 (2H, м, піперидин Н-2',6'), 2.67 (2H, уш.с, піперидин Н-2, 6), 4.12 (2H, кв, 2H, |

| 1 | 2 |
|-------|---|
| | -OCH ₂ CH ₃), 7.02-6.79 (3H, м, 3-Ph H-3, 5; H-9), 7.09 (1H, д, $J = 7.5$ Hz, H-8), 7.34 (1H, с, NH), 7.42 (1H, т, $J=7.3$ Hz, H-9), 8.01 (1H, д, $J = 6.9$ Hz, H-11), 8.25 (2H, д, $J = 8.0$ Hz, 3-Ph H-2, 6) |
| 24.8 | 1.92 (2H, м, піперидин H-3',5'), 2.09 (1H, м, піперидин H-3, 5), 2.32 (3H, с, -NCH ₃), 2.55 (2H, м, піперидин H-2',6'), 2.74 (2H, м, піперидин H-2,6), 6.90 (1H, т, $J = 7.3$ Hz, H-10), 7.09 (1H, д $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.29-7.16 (3H, м, NH, 3-Ph H-3,5), 7.42 (1H, т, $J = 7.4$ Hz, H-9), 8.03 (1H, д, $J = 7.7$ Hz, H-11), 8.32 (2H, т, $J = 5.8$ Hz, 3-Ph H-2,6) |
| 24.9 | 1.92 (2H, м, H-3', 5' піперидин), 2.14-1.99 (2H, м, H-3, 5 піперидин), 2.30 (3H, с, -NCH ₃), 2.51 (2H, м, H-2', 6' піперидин), 2.73 (2H, м, піперидин), 7.05 (1H, д, $J = 8.4$ Hz, H-8), 7.56-7.33 (5H, м, H-9; -NH; H-3, 4, 5 Ph), 8.11 (1H, с, H-11), 8.21 (2H, д, $J = 7.8$ Hz, H-2, 6 Ph) |
| 24.10 | 1.92 (2H, м, піперидин H-3',5'), 2.11 (2H, м, піперидин H-3, 5), 2.38 (3H, с, -NCH ₃), 2.55 (2H, м, піперидин H-2',6'), 2.82 (2H, м, піперидин H-2, 6), 7.08 (1H, д, $J = 6.9$ Hz, H-8), 7.22 (2H, т, $J = 7.3$ Hz, 3-Ph H-3, 5), 7.53 (1H, д, $J = 6.5$ Hz, H-9), 7.59 (1H, уш.с, -NH), 8.09 (1H, с, H-11), 8.32 (2H, т, $J = 5.8$ Hz, 3-Ph H-2, 6) |
| 25.1 | 2.24 (3H, с, -CH ₃). 2.63-2.29 (6H, м, тіопіран H-2', 6', 3, 3', 5, 5'), 3.13 (2H, м, тіопіран H-2, 6), 6.84 (1H, т, $J = 7.4$ Hz, H-10), 7.06 (1H, д, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.15 (1H, с, NH), 7.36 (1H, т, $J = 7.4$ Hz, H-9), 7.96 (1H, д, $J = 7.7$ Hz, H-11) |
| 25.2 | 2.52-2.28 (6H, м, 6H, H-2', 3, 3', 5, 5', 6' тіопіран), 3.25-3.12 (2H, м, H-2, 6 тіопіран), 6.89 (1H, т, $J = 7.3$ Hz, H-10), 7.10 (1H, д, $J = 7.9$ Hz, H-8), 7.26 (1H, с, -NH), 7.40 (1H, т, H-9), 7.51-7.43 (3H, м, H-3, 4, 5 Ph), 8.02 (1H, д, $J = 8.0$ Hz, H-11), 8.19 (2H, д, $J = 7.6$ Hz, H-2, 6 Ph) |

| 1 | 2 |
|------|---|
| 25.3 | 2.76-2.31 (6H, м, тіопіран Н-2', 6', 3, 3', 5, 5'), 3.36-3.06 (2H, м, тіопіран Н-2, 6), 6.88 (1H, т, $J = 7.4$ Hz, Н-10), 7.10 (1H, д, $J = 8.1$ Hz, Н-8), 7.19 (2H, т, $J = 8.6$ Hz, 3-Ph Н-3, 5), 7.27 (1H, с, NH), 7.40 (1H, т, $J = 7.6$ Hz, Н-9), 8.01 (1H, д, $J = 7.8$ Hz, Н-11), 8.30 (2H, дд, $J = 8.3, 5.8$ Hz, 3-Ph Н-2, 6) |
| 26.1 | 2.62-2.41 (2H, м, Н-4, 4' тіофен), 3.10-2.92 (2H, м, Н-5, 5' тіофен), 3.13 (1H, д, $J = 11.2$ Hz, Н-2' тіофен), 3.51 (1H, д, $J = 11.6$ Hz, Н-2 тіофен), 6.88 (1H, т, $J = 7.9$ Hz, Н-10), 6.95 (1H, д, $J = 7.9$ Hz, Н-8), 7.44-7.34 (3H, м, Н-9, Н-3,5 Ph), 7.66 (1H, с, -NH), 8.03 (1H, д, $J = 7.6$ Hz, Н-11), 8.17 (2H, д, $J = 4.9$ Hz, Н-2,6 Ph) |
| 26.2 | 2.64-2.28 (2H, м, тіофен Н-4,4'), 3.11-2.82 (2H, м, тіофен Н-5, 5'), 3.14 (1H, д, $J = 11.6$ Hz, тіофен Н-2'), 3.50 (1H, д, $J = 11.5$ Hz, тіофен Н-2), 6.88 (1H, т, $J = 7.2$ Hz, Н-10), 6.95 (1H, д, $J = 8.0$ Hz, Н-8), 7.16 (2H, т, $J = 8.5$ Hz, Н-3,5 Ph), 7.38 (1H, т, $J = 7.1$ Hz, Н-9), 7.66 (1H, с, NH), 8.02 (1H, д, $J = 7.6$ Hz, Н-11), 8.36-8.20 (2H, м, Н-2,6 Ph) |
| 27.1 | 2.55-2.05 (5H, м, 5H, Н-4, 4', 5, 5', 6' тіопіран), 2.78-2.59 (1H, м, 1H, Н-6 тіопіран), 2.92 (1H, д, $J = 13.2$ Hz, Н-2' тіопіран), 3.38 (1H, д, $J = 13.4$ Hz, Н-2 тіопіран), 6.86 (1H, т, $J = 7.2$ Hz, Н-10), 7.17 (1H, д, $J = 8.0$ Hz, Н-8), 7.52-7.29 (5H, м, Н-9, Н-3, 4, 5 Ph, -NH), 8.00 (1H, д, $J = 7.7$ Hz, Н-11), 8.18 (2H, д, $J = 5.3$ Hz, Н-2, 6 Ph) |
| 28.1 | 2.74-2.55 (1H, м, Н-4' тіофен), 3.30-3.03 (1H, м, Н-4 тіофен), 3.47-3.34 (2H, м, Н-5, 5' тіофен), 3.50 (1H, д, $J = 15.0$ Hz, Н-2' тіофен), 4.24 (1H, д, $J = 14.9$ Hz, Н-2 тіофен), 7.04-6.84 (2H, м, $J = 7.7$ Hz, Н-8, 10), 7.49-7.41 (4H, м, Н-9, Н-3, 4, 5 Ph), 7.97 (1H, с, NH), 8.04 (1H, д, $J = 7.5$ Hz, Н-11), 8.25 (1H, д, $J = 5.3$ Hz, Н-2, 6 Ph) |

| 1 | 2 |
|------|--|
| 28.2 | 2.63-2.54 (1H, м, тіофен Н-4'), 3.26-3.08 (1H, м, тіофен Н-4), 3.47-3.30 (2H, м, тіофен Н-5, 5'), 3.51 (1H, д, $J = 14.5$ Hz, тіофен Н-2'), 4.24 (1H, д, $J = 14.6$ Hz, тіофен Н-2), 7.00-6.86 (2H, м, Н-8, 10), 7.17 (2H, т, $J = 8.4$ Hz, 3-Ph Н-3,5), 7.42 (1H, т, $J = 7.5$ Hz, Н-9), 7.97 (1H, с, NH), 8.03 (1H, д, $J = 7.6$ Hz, Н-11), 8.47-8.30 (2H, м, 3-Ph Н-2,6) |
| 29.1 | 2.34 (3H, м, тіопіран Н-4', 5, 5'), 2.90-2.63 (1H, м, тіопіран Н-4), 3.23-2.91 (1H, м, тіопіран Н-6'), 3.50-3.35 (1H, м, тіопіран Н-6), 3.53 (1H, д, $J = 15.4$ Hz, тіопіран Н-2'), 3.97 (1H, д, $J = 13.9$ Hz, тіопіран Н-2), 6.96 (1H, т, $J = 7.3$ Hz, Н-10), 7.06 (1H, д, $J = 8.0$ Hz, Н-8), 7.14 (1H, с, NH), 7.46 (4H, м, Н-9, 3-Ph Н-3,4,5), 8.05 (1H, д, $J = 7.7$ Hz, Н-11), 8.25 (2H, д, $J = 5.1$ Hz, 3-Ph Н-2,6) |
| 29.2 | 2.43-2.18 (3H, м, тіопіран Н-4,5,5'), 2.71 (1H, м, тіопіран Н-4), 3.12 (1H, м, тіопіран Н-6), 3.45 (1H, м, тіопіран Н-6), 3.53 (1H, д, $J = 13.4$ Hz, тіопіран Н-2'), 3.99 (1H, д, $J = 13.8$ Hz, тіопіран Н-2), 6.95 (1H, т, $J = 7.2$ Hz, Н-10), 7.05 (1H, д, $J = 7.9$ Hz, Н-8), 7.12 (1H, с, NH), 7.18 (2H, т, $J = 7.9$ Hz, Н-3,5 Ph), 7.45 (1H, т, $J = 7.2$ Hz, Н-9), 8.03 (1H, д, $J = 7.5$ Hz, Н-11), 8.45-8.22 (2H, м, Н-2,6 Ph) |

Дані спектрів ^1H ЯМР сполук (**23.1-23.2**, **24.1-24.10**, **25.1-25.3**, **26.1**, **26.2**, **27.1**, **28.1**, **28.2**, **29.1**, **29.2**), як і попередніх спіроциклоалкільних похідних, вказують на залежність хімічного зсуву *NH*-протону від донорно-акцепторних властивостей спірофрагменту у положенні 6. Так, у сполук **23.1-23.2** з гідрованим спіропірановим циклом сигнал синглетного *NH*-протону реєструється при 7.70-7.55 м.ч., в сполук **24.1-24.10** з спіро-*N*-метилпіперидиновим циклом – при 7.59-7.23 м.ч, а в сполук **25.1-25.3** з гідрованим спіротіопірановим циклом – при 7.27-7.15 м.ч. Переміщення

Сульфору у положення 3 (**27.1**) у гідрованому спіротіопірановому циклу приводить до незначного парамагнітного хімічного зсуву *NH*-протону до 7.29 м.ч. Тоді, як синглетний *NH*-протон у спіротетрагідротіофеновому циклі (**26.1**, **26.2**) реєструється при 7.66 м.ч., тобто зазнає дещо більшого парамагнітного зсуву (рис. 3.6).

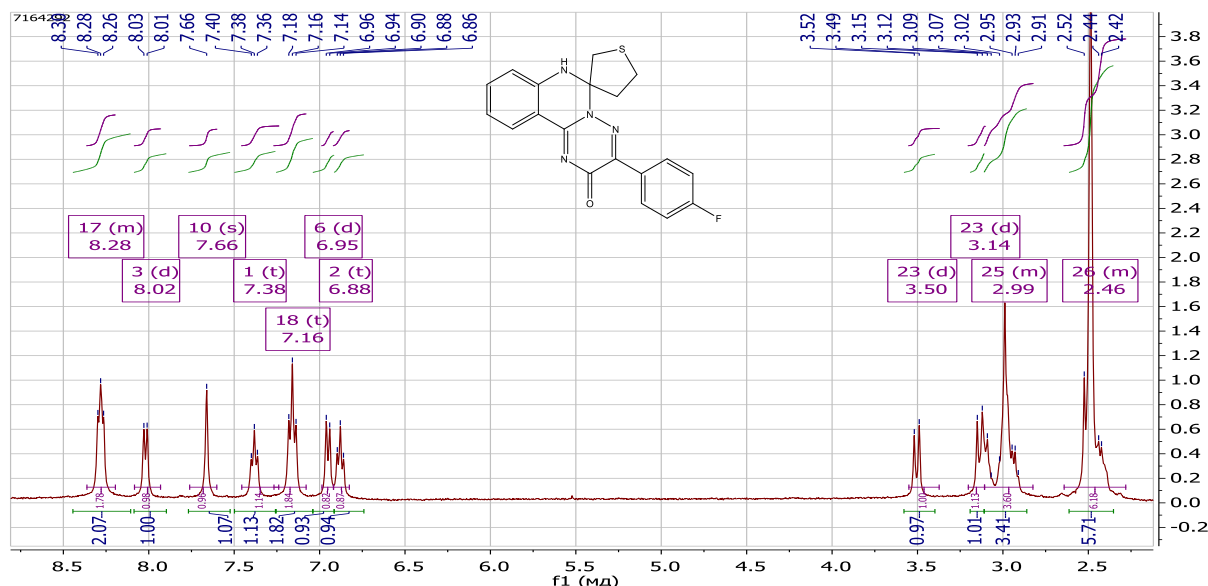


Рис. 3.6. Фрагмент спектру ¹H ЯМР 3'-(4-фторфеніл)-4,5-дигідро-2*H*-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'-(7'*H*)-ону (**26.2**)

Зазначене, вірогідно, пов'язане з різною просторовою будовою молекул, а саме їх існування у інших конформаціях: «ванна» (**27.1**) або «конверт» (**26.1**, **26.2**). Дане припущення цілком узгоджується зі спектрами ¹H ЯМР сполук, які у спіропозіції містять 1,1-діоксид тетрагідротіофеновий (**28.1**, **28.2**) та 1,1-діоксид тетрагідро-2*H*-тіопірановий цикли (**29.1**, **29.2**), сигнал синглетного *NH*-протону в яких знаходиться при 7.97 м.ч. та 7.14-7.12 м.ч., відповідно. Значний парамагнітний зсув *NH*-протону у сполук **28.1**, **28.2** може бути пов'язаний з просторовою наближеністю *NH*-групи і SO₂-групи (конформація «конверт») і, як наслідок, утворенням аттрактивних взаємодій або водневого зв'язку поміж ними (табл. 3.6, рис. 3.7). Тоді як, у сполук **29.1**, **29.2** даний аспект не спостерігається, що можливо пов'язано з їх існуванням у конформації «ванна» (рис. 3.8). Отже, вищезазначене наглядно демонструє, що парамагнітний зсув

сигналу синглетного NH -протону залежить не тільки від акцепторних властивостей самого спіроциклу, але від його просторової будови.

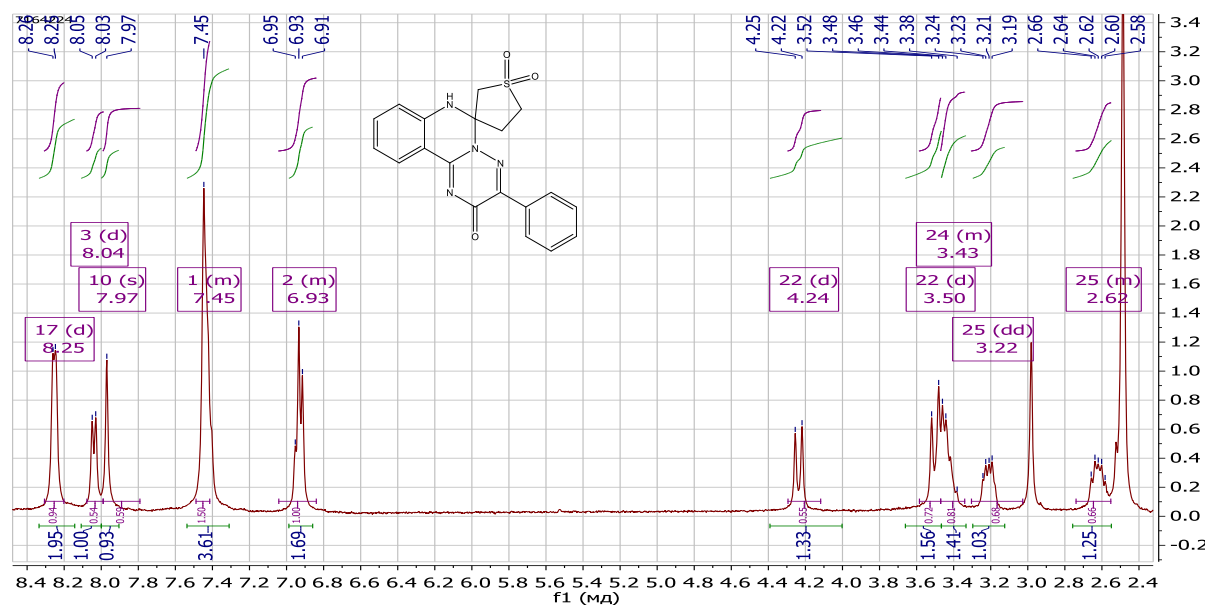


Рис. 3.7. Фрагмент спектру 1H ЯМР 3'-феніл-4,5-дигідро-2*H*-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7*H*)-он 1,1-діоксиду (**28.1**)

Що стосується сигналів протонів спірокомпоненти положення 6 сполук (**23.1-23.2**, **24.1-24.10**, **25.1-25.3**, **26.1**, **26.2**, **27.1**, **28.1**, **28.2**, **29.1**, **29.2**), то у більшості випадків вони реєструються як складний набір мультиплетів в аліфатичній частині спектру. Наприклад, магнітно-нееквівалентні протони піперидинового циклу (**24.1-24.10**) у положенні 6 реєструються як попарні широкі мультиплети у вигляді аксіальних $H-3',5'$ (2.00-1.81 м.ч.), $H-2',6'$ (2.55-2.47 м.ч.) та екваторіальних $H-3,5$ (2.21-2.01 м.ч.), $H-2,6$ (2.85-2.65 м.ч.) сигналів протонів, що у повній мірі відповідає структурі синтезованих сполук.

Подібна картина у 1H ЯМР спектрі також характерна для сполук **23.1-23.2**, **25.1-25.3**. Тоді як, сполуки **26.1**, **26.2**, **27.1**, **28.1**, **28.2**, **29.1**, **29.2** мають особливості резонування протонів гетероциклу положення 6, що пов'язано з наявністю у структурі асиметричного атому Карбону (табл. 3.6). Так, у наведених сполуках сигнали протонів метиленової групи положення 2 тіофенового (рис. 3.7) або тіопіранового (рис. 3.8) фрагментів реєструються у

вигляді двох дублетів, аксіального Н-2' при 3.53-2.92 м.ч. та екваторіального Н-2 при 4.24-3.38 м.ч. з відповідними КССВ 15.4 - 11.2 Гц.

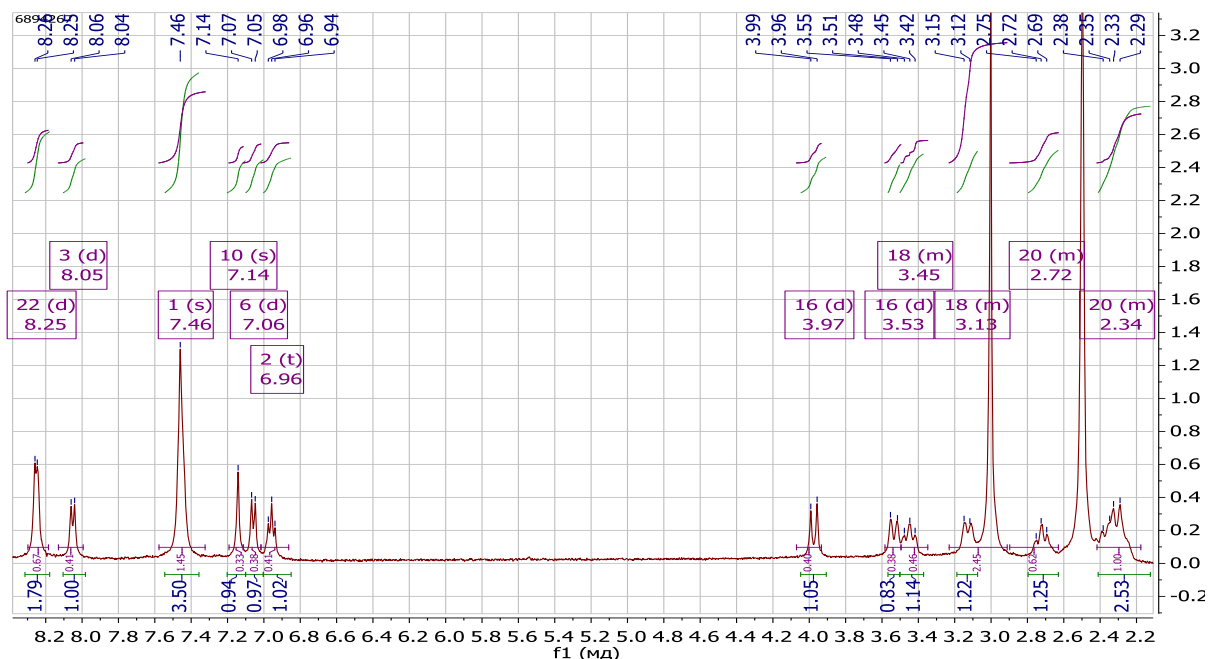


Рис. 3.8. Фрагмент спектру ^1H ЯМР 3'-феніл-5,6-дигідро-2*H*, 4*H*-спіро[тіопіран-3,6'-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7*H*)-он 1,1-діоксиду (**29.1**)

Сигнали протонів самого гетероциклу у спектрах ^1H ЯМР сполук (**23.1-23.2**, **24.1-24.10**, **25.1-25.3**, **26.1**, **26.2**, **27.1**, **28.1**, **28.2**, **29.1**, **29.2**) мають подібну картину до попередніх (підрозд. 3.1), але дещо зміщені у слабші поля за рахунок впливу акцепторного замісника положення 6. Крім того, спектри зазначених сполук характеризуються наявністю субспектра замісника положення 3 з відповідною мультиплетністю та хімічними зсувами [174].

Поява у ^{13}C ЯМР-спектрі сполук **23.1**, **24.1**, **24.6**, **24.8**, **24.9**, **25.1**, **25.2**, **26.1**, **27.1**, **29.1** характеристичних сигналів sp^3 -гібридизованих атомів Карбону, які належать до атому Карбону положення 6, повністю підтверджує утворення нової гідрованої гетероциклічної системи. В спектрі також присутній ряд сигналів sp^3 -гібридизованих атомів Карбону у сильному полі, які характеризують гетероцикли спіропозиції (див. експериментальну частину). Крім того, у спектрі наявні дезекрановані sp^2 -гібридизовані атоми Карбону при 172.54-160.45 м.ч., які вказують на наявність -C=O-зв'язку у молекулі.

В ІЧ-спектрах сполук **23.1, 24.1, 24.3, 24.6, 24.8, 24.9, 25.1-25.3, 26.1, 27.1, 29.1, 29.2** спостерігаються валентні коливання *NH*-групи у ділянці 3299-3250 cm^{-1} та інтенсивні смуги коливань при 2952-2849 cm^{-1} , які відносяться до симетричних і антисиметричних валентних коливань CH_2 -груп гідрованих гетероциклів. Додатково синтезовані сполуки характеризує смуга коливань при 1714-1610 cm^{-1} , яка вказує на $-\text{C}=\text{O}$ -зв'язок положення 2 *as*-триазинохіназолінової системи. У спектрі також наявні малоінтенсивні коливання $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ - та $\nu_{\text{C}-\text{C}}$ -зв'язків при 1514-1449 cm^{-1} та 1592-1514 cm^{-1} , а також скелетні коливання $\gamma_{(\text{C}-\text{H})}$ – при 850-666 cm^{-1} [175].

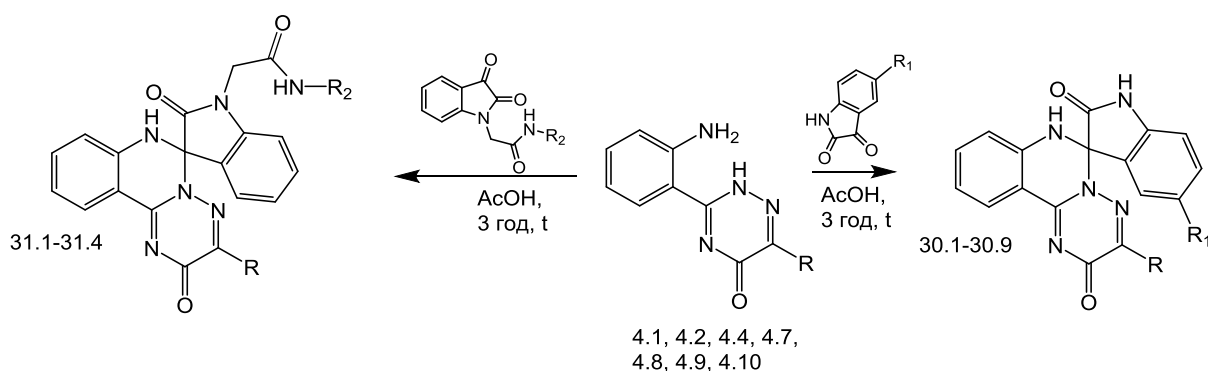
Таким чином, реакцією [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з гетероциклічними кетонами синтезовано ряд оригінальних 10-*R*₁-3'-*R*-спіро[(аза/окса/тіа)циклоалкіл-3(4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів та показані особливості їх будови згідно даних ¹H та ¹³C ЯМР-, хроматомас, мас- та ІЧ-спектрів [200-203].

3.3 Реакції [5+1]-циклоконденсації 6-*R*¹-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з ізатином та його похідними: модифікація та спектральні характеристики синтезованих сполук

Ізатин (індолін-2.3-діон) та його похідні – оригінальна група синтетичних сполук з досить цінними біологічними властивостями [207-209]. Наявність у зазначених сполук декількох реакційних центрів надає можливості їх утилізації у реакціях електрофільного заміщення, алкілування, конденсації, деіризації, 1,3-диполярного приєднання тощо [209]. Їх значний хімічний потенціал є виправданим у контексті «гібрид фармакофорного підходу» і, безперечно, ці сполуки є досить цінними у синтонами в побудові різноманітних карбо- та гетероциклічних систем. Особливий інтерес наукових колективів до ізатинів, останнім часом пов'язаний, з можливістю їх застосування для синтезу оригінальних спіросполучених гетероциклічних систем [75-77, 115, 121, 210-

218], серед яких відомі цілі групи ефективних протипухлинних, протисудомних, антибактеріальних, протівірусних, антиВІЧ, протитуберкульозних лікарських засобів (ЛЗ) або кандидатів у ЛЗ [207, 209]. Проте, спірсполучення ізатинового та триазинохіназолінового фрагментів з метою пошуку потенційних біологічно активних речовин не проводилося. Отже, даний етап роботи присвячений дослідженню реакцій [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів, як *NCCCN*-нуклеofilів, з ізатином та його заміщеними, подальшої модифікації синтезованих речовин, з метою пошуку нових перспективних БАР.

Реакція [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (**4.1**, **4.2**, **4.4**, **4.7-4.10**) з індолін-2,3-діоном (ізатином) та 5-бром-1*H*-індолін-2,3-діоном, як і в попередніх випадках (підрозд. 3.1-3.2), легко реалізується в льодяній оцтовій кислоті протягом 3 год з утворенням відповідних 3'-*R*-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів (**30.1-30.9**, рис. 3.9). Аналіз реакційної здатності інших карбонільних сполук щодо анілінів **4** показав [176, 200], що регіоселективне протікання [5+1]-циклоконденсації буде характерне також і для *N*-заміщених ізатинів. Так дійсно, подальша взаємодія анілінів **4** з *N*-арил-(бензил-)-2-(2,3-діоксоіндолін-1-іл)ацетамідами без особливостей протікає за заданих умов з високими виходами кінцевих продуктів **31.1-31.4** (рис. 3.9).



R = Me, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄; R₁ = H, Br;
 R₂ = 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-CF₃C₆H₄, 4-MeOC₆H₄CH₂-

Рис. 3.9. Взаємодія 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з ізатином та його заміщеними

З урахуванням наявності декількох нуклеофільних центрів у спіропохідних **30**, подальша модифікація була направлена на дослідження їх поведінки по відношенню до електрофільних реагентів (хлорацетонітрил, *N*-арил-(бензил)-ацетаміди, арилізоціанати та арилізотіоціанати). Зазначене, по-перше, надасть змогу розробити альтернативні методи синтезу сполук **31.1-31.5** у випадку її протікання по імідній групі індолінового фрагменту, по-друге, розширити синтетичний потенціал спіроіндолінів з триазолохіназоліновим фрагментом, як перспективних БАР. Встановлено, що реакція алкілування сполук **30.1, 30.2** та **30.5** хлорацетонітрилами та *N*-арил-(бензил)-ацетамідами без особливостей протікає лише за умов її проведення у середовищі ДМФА при наявності калію карбонату (рис. 3.10). При використанні в якості основи натрію гідриду, результатом реакція є складна суміш продуктів. Що стосується реакції 3'-R¹-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів (**30.1, 30.2**) з арилізоціанати та арилізотіоціанати, то не залежно від умов її проведення, добитись позитивних результатів не вдалося (неідентифікована суміш речовин).

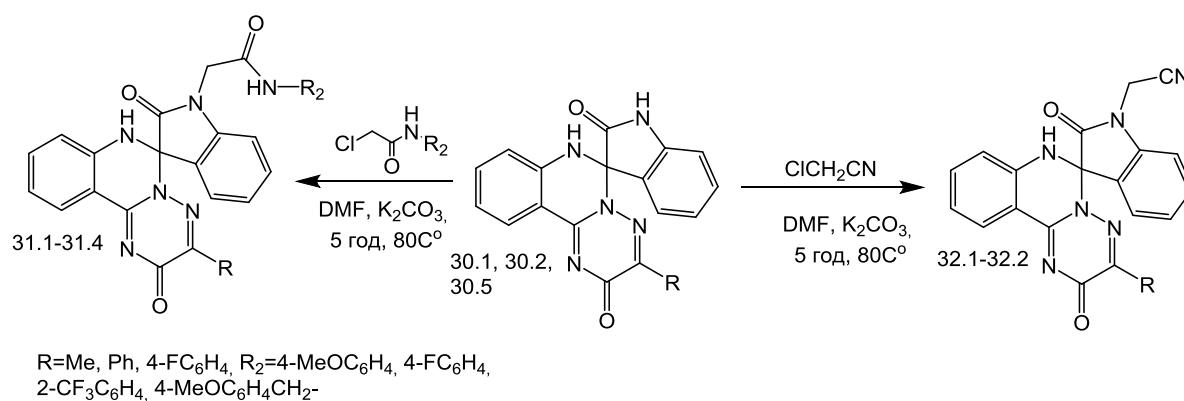


Рис. 3.10. Реакція алкілування 3'-R-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів

Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена хроматомас-спектрометрично, будова – елементним аналізом, ¹H, ¹³C ЯМР- та мас-спектрами (табл. 3.7-3.9).

На користь протікання реакції [5+1]-циклоконденсації вказує збільшення молекулярної маси вихідних сполук на фрагмент ізатину та реєстрація у хроматомас-спектрах (APCI) сполук **30.1-30.9**, **31.1-31.4**, **32.1**, **32.2** позитивних іонів [M+1] та [M+3], які однозначно підтверджують їх будову.

Крім того, в ^{13}C ЯМР-спектрі сполуки **30.2** реєструється sp^3 -гібридизований сигнал атому Карбону при 77.90 м.ч. та найбільш дезекрановані сигнали sp^2 -гібридизованих атомів Карбону при 172 м.ч. та 160 м.ч. Перший сигнал у ^{13}C ЯМР-спектрі вказує на Карбон спіропозиції (положення б), а два інші сигнали атому Карбону – на наявність $-\text{C}=\text{O}$ групи в індоліновому та триазиновому фрагментах.

В ^1H ЯМР-спектрах сполук **30.1-30.9**, **31.1-31.4** та **32.1-32.2**, у порівнянні з іншими спіропохідними (підрозд. 3.1-3.2), хімічний зсув синглетного сигналу протону NH -групи (положення 7) реєструється у ділянці 8.21-7.94 м.ч. Це вказує на можливість утворення водневого зв'язку поміж $-\text{C}=\text{O}$ групою індолінового фрагменту та зазначеним протоном (рис. 3.11).

Крім того, сполуки **30.1-30.9** у спектрі ^1H ЯМР характеризуються сигналами імідного протону індолінового циклу, який реєструється у вигляді синглету при 10.86-10.64 м.ч. (рис. 3.11).

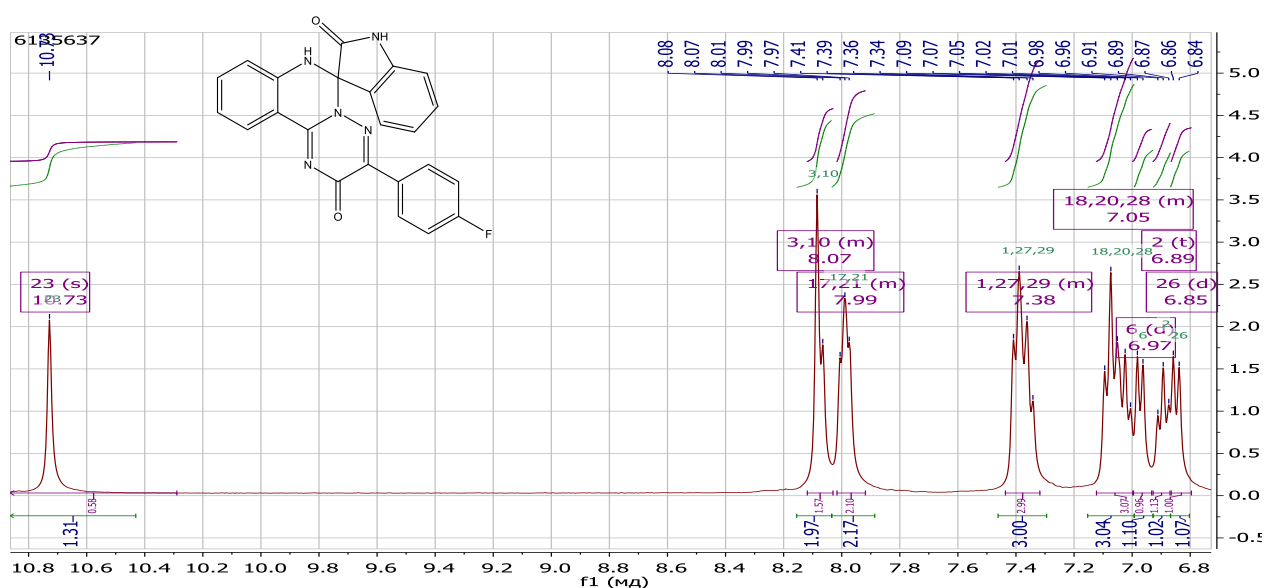


Рис. 3.11. Фрагмент спектру ^1H ЯМР 3'-(4-фторфеніл)спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2,2'(7H)-діон (**30.5**)

Таблиця 3.7

**Фізико-хімічні характеристики 3'-R-5-R₁-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2,2'(7'H)-діонів
(30.1-30.9) та їх N-заміщених (31.1-31.4, 32.1-32.2)**

| Сполука | R | R ₁ | R ₂ | Т.пл., °C | Вихід, % | | Емпірична формула | APCI, m/z |
|---------|---|----------------|---|-----------|----------|------|--|----------------------|
| | | | | | А | Б | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 30.1 | Me | H | – | 228-230 | 72,7 | – | C ₁₈ H ₁₃ N ₅ O ₂ | 332 [M+1], 334 [M+3] |
| 30.2 | Ph | H | – | >310 | 79,4 | – | C ₂₃ H ₁₅ N ₅ O ₂ | 394 [M+1], 396 [M+3] |
| 30.3 | <i>i</i> -PrC ₆ H ₄ | H | – | 231-233 | 65 | – | C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₂ | 436 [M+1], 438 [M+3] |
| 30.4 | 4-EtOC ₆ H ₄ | H | – | 310-312 | 77,6 | – | C ₂₅ H ₁₉ N ₅ O ₃ | 438 [M+1], 439 [M+2] |
| 30.5 | 4-FC ₆ H ₄ | | – | 309-312 | 81,1 | – | C ₂₃ H ₁₄ FN ₅ O ₂ | 412 [M+1], 414 [M+3] |
| 30.6 | тіеніл-2 | H | – | 202-210 | 77,1 | – | C ₂₁ H ₁₃ N ₅ O ₂ S | 400 [M+1], 414 [M+3] |
| 30.7 | Me | Br | – | 231-233 | 60,7 | – | C ₁₈ H ₁₂ BrN ₅ O ₂ | 411 [M+1], 412 [M+3] |
| 30.8 | 4-MeOC ₆ H ₄ | Br | – | 278-280 | 91,2 | – | C ₂₄ H ₁₆ BrN ₅ O ₃ | 501 [M-H], 505 [M+3] |
| 30.9 | 4-FC ₆ H ₄ | Br | – | 301-303 | 96,6 | – | C ₂₃ H ₁₃ BrFN ₅ O ₂ | 491 [M+1], 493 [M+3] |
| 31.1 | Me | – | 4-MeOC ₆ H ₄ | 186-188 | 70,2 | 68,3 | C ₂₇ H ₂₂ N ₆ O ₄ | 495 [M+1] |
| 31.2 | Me | – | 4-FC ₆ H ₄ | 200-203 | 99,6 | 84,8 | C ₂₆ H ₁₉ FN ₆ O ₃ | 483 [M+1], 485 [M+3] |
| 31.3 | Me | – | 4-CF ₃ C ₆ H ₄ | 179-181 | 98,6 | 63,2 | C ₂₇ H ₁₉ F ₃ N ₆ O ₃ | 533 [M+1], 534 [M+2] |

Продовж. табл. 3.7

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|------|----------------------------------|---|---------|---------|------|------|--|----------------------|
| 31.4 | Me | – | 4-MeOBn | 180-183 | 97,3 | 88,0 | C ₂₈ H ₂₄ N ₆ O ₄ | 509 [M+1], 510 [M+2] |
| 32.1 | Ph | – | – | 290-294 | 81 | | C ₂₅ H ₁₆ N ₆ O ₂ | 433 [M+1], 435 [M+3] |
| 32.2 | 4-FC ₆ H ₄ | – | – | >300 | 36,2 | | C ₂₅ H ₁₅ FN ₆ O ₂ | 451 |

Таблиця 3.8

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

| Сполука | Розраховано, % | | | Знайдено, % | | |
|---------|----------------|------|-------|-------------|------|-------|
| | С | Н | N | С | Н | N |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 30.1 | 65.25 | 3.95 | 21.14 | 65.32 | 4.06 | 21.23 |
| 30.2 | 70.22 | 3.84 | 17.80 | 70.25 | 3.88 | 17.83 |
| 30.3 | 71.71 | 4.86 | 16.08 | 71.80 | 4.93 | 16.12 |
| 30.4 | 68.64 | 4.38 | 16.01 | 68.68 | 4.41 | 16.07 |
| 30.5 | 67.15 | 4.62 | 17.02 | 67.19 | 4.69 | 17.07 |
| 30.6 | 63.15 | 3.28 | 17.53 | 63.19 | 3.31 | 17.58 |
| 30.7 | 52.70 | 2.95 | 17.07 | 52.81 | 3.03 | 17.15 |

Продовж. табл. 3.8

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|------|-------|------|-------|-------|------|-------|
| 30.8 | 57.39 | 3.21 | 13.94 | 57.45 | 3.26 | 14.03 |
| 30.9 | 56.34 | 2.67 | 14.28 | 56.41 | 2.73 | 14.31 |
| 31.1 | 65.58 | 4.48 | 16.99 | 65.63 | 4.52 | 17.06 |
| 31.2 | 64.73 | 3.97 | 17.42 | 64.80 | 4.04 | 17.51 |
| 31.3 | 60.90 | 3.60 | 15.78 | 60.96 | 3.68 | 15.84 |
| 31.4 | 66.13 | 4.76 | 16.53 | 66.21 | 4.83 | 16.61 |
| 32.1 | 69.44 | 3.73 | 19.43 | 69.53 | 3.81 | 19.49 |
| 32.2 | 66.66 | 3.36 | 18.66 | 66.73 | 3.40 | 18.71 |

**¹H ЯМР-спектри 3'-R-5-R₁-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]тріазино[2,3-
с]хіназолін]-2,2'(7'H)-діонів
(30.1-30.9) та їх N-заміщених (31.1-31.4, 32.1-32.2)**

| Сполука | ¹ H ЯМР-спектр, δ (м.ч.) |
|---------|--|
| 1 | 2 |
| 30.1 | 2.07 (3H, с, 3H, CH ₃), 6.79 (1H, д, <i>J</i> = 8.0 Гц, індолін Н-7), 6.85 (1H, т, <i>J</i> = 7.4 Гц, Н-10), 6.93 (1H, д, <i>J</i> = 7.6 Гц, Н-8), 6.98 (1H, т, <i>J</i> = 7.4 Гц, індолін Н-5), 7.43-7.16 (3H, м, Н-9, індолін Н-4, 6), 7.94 (1H, с, 7-NH), 8.03 (1H, д, <i>J</i> = 7.8 Hz, Н-11), 10.64 (1H, с, -NH, індолін) |
| 30.2 | 6.84 (1H, д, <i>J</i> = 8.0 Hz, індолін Н-7), 6.89 (1H, т, <i>J</i> = 7.4 Hz, Н-10), 6.97 (1H, д, <i>J</i> = 7.6 Hz, Н-8), 7.03 (1H, т, <i>J</i> = 7.3 Hz, індолін Н-5), 7.51-7.18 (7H, м, Н-9, Ph Н-3, 4, 5, індолін Н-4, 6), 7.89 (2H, д, <i>J</i> = 7.4 Hz, Ph Н-2,6), 8.14-8.02 (2H, м, 2H, 7-NH, Н-11), 10.71 (1H, с, індолін NH) |
| 30.3 | 1.23 (6H, д, <i>J</i> = 6.6 Hz, -CH(CH ₃) ₂), 2.90 (1H, дт, <i>J</i> = 13.1, 6.6 Hz, -CH(CH ₃) ₂), 6.84 (1H, д, <i>J</i> = 8.0 Hz, індолін Н-7), 6.89 (1H, т, <i>J</i> = 7.4 Hz, Н-10), 6.97 (1H, д, <i>J</i> = 7.6 Hz, Н-8), 7.03 (1H, т, <i>J</i> = 7.3 Hz, індолін Н-5), 7.17 (д., <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H, 3 Ph Н-3,5), 7.50 – 7.26 (м., 3H, Н-9, індолін Н-4, 6), 7.82 (д., <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H, 3-Ph Н-2,6), 8.05 (с., 1H, 7-NH), 8.07 (д., <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, Н-11), 10.69 (с., 1H, індолін NH) |
| 30.4 | 1.39 (3H, т, <i>J</i> = 6.6 Hz, -OCH ₂ CH ₃), 4.04 (2H, кв, <i>J</i> = 6.4 Hz, -OCH ₂ CH ₃), 6.86-6.75 (3H, м, Ph Н-3, 5, індолін Н-7), 6.89 (1H, т, Н-10), 6.98 (1H, д, <i>J</i> = 7.7 Hz, Н-8), 7.02 (1H, т, <i>J</i> = 7.4 Hz, індолін Н-5), 7.47-7.28 (4H, м, Н-9, індолін Н-4, 6), 7.91 (2H, д, <i>J</i> = 8.2 Hz, Ph Н-2,6), 8.04 (1H, с, 7-NH), 8.07 (1H, д, <i>J</i> = 7.9 Hz, Н-11), 10.71 (1H, с, 1H, індолін NH) |

| 1 | 2 |
|------|---|
| 30.5 | 6.85 (1H, д, $J = 8.1$ Hz, 1H, індолін Н-7), 6.89 (1H, т, Н-10), 6.97 (1H, д, $J = 7.6$ Hz, Н-8), 7.44-7.32 (3H, м, Н-10, індолін Н-4, 6), 7.12-7.00 (3H, м, Ph Н-3, 5, індолін Н-5), 8.02 – 7.92 (м., 2H, 3 Ph Н-2, 6), 8.12-8.03 (м., 2H, 7-NH, Н-11), 10.73 (с., 1H, NHCO), |
| 30.6 | 6.83 (1H, д, $J = 7.9$ Hz, індолін Н-7), 6.88 (1H, т, Н-10), 7.09-6.94 (3H, м, Н-8, індолін Н-5, тієніл Н-4), 7.45-7.27 (3H, м, Н-9, індолін Н-4, 6), 7.54 (1H, д, $J = 3.9$ Hz, тієніл Н-5), 7.88 (1H, с, 7-NH), 8.09-8.01 (2H, м, Н-11, тієніл Н-3), 10.72 (1H, с, індолін NH) |
| 30.7 | 2.09 (3H, с, 3H, CH ₃), 6.77 (1H, д, $J = 8.0$ Hz, Н-8), 6.94-6.82 (2H, м, Н-10, індолін Н-7), 7.36 (1H, т, $J = 7.1$ Hz, Н-9), 7.54-7.41 (2H, м, індолін Н-4, 6), 7.98 (1H, с, 7-NH), 8.02 (1H, д, $J = 7.6$ Hz, Н-11), 10.77 (1H, с, індолін NH) |
| 30.8 | 3.80 (3H, с, -OCH ₃), 6.98-6.68 (5H, м, Ph Н-3, 5, Н-8, 10, Н-7 індолін), 7.38 (1H, т, $J = 7.4$ Hz, Н-9), 7.51 (1H, д, $J = 8.2$ Hz, індолін Н-6), 7.55 (1H, с, індолін Н-4), 7.92 (2H, д, $J = 8.3$ Hz, Ph Н-2,6), 8.06 (2H, м, 7-NH, Н-11), 10.85 (1H, с, індолін NH) |
| 30.9 | 6.82 (1H, д, $J = 8.0$ Hz, індолін Н-7), 6.97-6.85 (2H, м, Н-8, 10), 7.09 (2H, т, $J = 8.7$ Hz, Ph Н-3, 5), 7.40 (1H, т, $J = 7.2$ Hz, Н-9), 7.50 (1H, д, $J = 8.3$ Hz, індолін Н-6), 7.55 (1H, с, індолін Н-4), 7.98 (2H, дд, $J = 8.4, 5.7$ Hz, Ph Н-2,6), 8.06 (1H, д, $J = 7.8$ Hz, Н-11), 8.11 (1H, с, 1H, NH), 10.86 (1H, с, індолін NHCO) |
| 31.1 | 2.06 (3H, с, CH ₃), 3.75 (3H, с, -OCH ₃), 4.71-4.26 (2H, м, -CH ₂ -), 6.81 (2H, д, $J = 8.7$ Hz, Ph Н-3,5), 6.94-6.83 (2H, м, Н-10, індолін Н-7), 7.15-7.01 (2H, м, Н-8, індолін Н-5), 7.36 (1H, т, $J = 7.7$ Hz, Н-9), 7.46-7.39 (2H, м, індолін Н-4,6), 7.49 (2H, д, $J = 8.7$ Hz, Ph Н-2,6), 8.04 (1H, д, $J = 7.7$ Hz, Н-11), 8.07 (1H, с, 7-NH), 10.05 (1H, с, 1H, -NHCOAr) |

| 1 | 2 |
|------|--|
| 31.2 | 2.05 (3H, с, CH ₃), 4.70-4.34 (2H, м, -CH ₂ -), 7.02 (2H, т, $J = 8.6$ Hz, Ph H-3,5), 6.91-6.80 (2H, м, H-10, індолін H-7), 7.14-7.03 (2H, м, H-8, індолін H-5), 7.36 (1H, т, $J = 7.8$ Hz, H-9), 7.48-7.39 (2H, м, індолін H-4, 6), 7.61 (2H, дд, $J = 8.7, 4.7$ Hz, Ph H-2,6), 8.04 (1H, д, $J = 7.8$ Hz, H-11), 8.07 (1H, с, 7-NH), 10.29 (1H, с, -NHCOAr) |
| 31.3 | 2.07 (3H, с, CH ₃), 5.02-4.03 (2H, м, -CH ₂ -), 6.97-6.79 (2H, м, H-8, 10), 7.03-7.11 (3H, м, індолін H-5,7, Ph H-6), 7.37 (1H, м, H-9), 7.44 (1H, м, індолін H-4), 7.67-7.50 (1H, д, $J = 8.1$ Hz, індолін H-6), 7.85-7.75 (3H, м, Ph H-3,4,5), 8.04 (1H, д, $J = 7.8$ Hz, H-11), 8.09 (1H, с, 7-NH), 10.65 (1H, с, CONHAr) |
| 31.4 | 2.02 (3H, с, -CH ₃), 3.76 (3H, с, -OCH ₃), 4.87-4.01 (4H, м, -CH ₂ -, -CH ₂ Ph), 7.55-6.44 (12H, м, H-8, 9, 10, 11, індолін H-4,5,6,7, Ph H-2,6,3,5), 8.04 (2H, ушс, 7-NH, -CONHBz) |
| 32.1 | 5.02 (2H, м, CH ₂), 6.86 (1H, д, $J = 8.0$ Hz, H-8), 6.94 (1H, т, $J = 7.5$ Hz, H-10), 7.20 (1H, т, $J = 7.5$ Hz, індолін H-6), 7.64-7.25 (7H, м, H-9, Ph H-3,4,5, індолін H-4, 5,7), 7.90 (2H, д, $J = 7.3$ Hz, Ph H-2,6), 8.10 (1H, д, $J = 7.6$ Hz, H-11), 8.21 (1H, с, 7-NH) |
| 32.2 | 5.03 (2H, м, CH ₂), 6.85 (1H, д, $J = 8.1$ Hz, H-8), 6.94 (1H, т, $J = 7.6$ Hz, H-10), 7.03 (2H, т, $J = 8.7$ Hz, Ph H-3,5), 7.19 (1H, т, $J = 7.5$ Hz, індолін H-6), 7.36 (1H, д, $J = 7.9$ Hz, індолін H-7), 7.42 (1H, т, $J = 7.7$ Hz, H-9), 7.51 (1H, д, $J = 7.5$ Hz, індолін H-4), 7.54 (1H, т, $J = 7.9$ Hz, індолін H-5), 8.00 (2H, дд, $J = 8.6, 5.7$ Hz, Ph H-2,6), 8.09 (1H, д, $J = 7.8$ Hz, H-11), 8.21 (1H, с, 7-NH) |

Тоді як, на користь утворення сполук **31.1-31.4** у спектрі ¹H ЯМР вказує, по-перше, відсутність сигналу імідного протону індолінового циклу, по-друге, поява синглетного сигналу амідного протону та мультиплетного метиленового сигналу ацетамідного фрагменту молекули. Синглетний сигнал амідного

протону сполук **31.1-31.4**, у порівнянні з вихідною сполукою (**30.1**), зміщений у більш сильне поле і реєструється при 10.65-10.5 м.ч. Характеристичними сигналами ацетамідного фрагменту (**31.1-31.4**) у спектрі є також протони- NCH_2 -групи, які резонують як мультиплети за рахунок наявності стереоцентру при 5.02-4.03 м.ч.

В «ароматичній» ділянці спектру сполук **30.1-30.6** протони індолінового циклу проявляються як субспектр, який складається з дублетного сигналу Н-7 (6.85-6.79 м.ч.), триплетного Н-5 (7.09-6.98 м.ч.) та мультиплетного сигналу Н-4, 6 (7.50-7.16 м.ч.). Введення до молекули індоліну бром (**30.7-30.9**) у положення 5', як і очікувалось, змінює мультиплетність протонів і вони реєструються як послідовно розташовані дублет Н-6 (7.51-7.50 м.ч.), синглет Н-4 (7.55 м.ч.) та дублет Н-7 (6.98-6.82 м.ч.). Останній, у сполуках **30.7** та **30.8**, резонує як мультиплет спільно з протонами Н-10 або Н-3,5 арильного замісника положення 3. В сполуках **31.1-31.4** зазначені сигнали протонів проявляються подібним чином, але за рахунок впливу ацетамідного фрагменту дещо зміщені у слабке магнітне поле. Більш суттєвого зміщення зазнають сигнали протонів індолінового фрагменту у випадку сполук **32.1** та **32.2**, які містять ацетонітрильний замісник у положенні 1. Так, у відмічених сполук вони резонують як послідовно розташовані триплет Н-6 (7.20-7.19 м.ч.), дублет Н-7 (7.36 м.ч.), дублет Н-4 (7.51 м.ч.) та триплет Н-5 (7.54 м.ч.).

Протони триазинохіназолінового фрагменту молекули в ^1H ЯМР-спектрах сполук **30.1-30.9**, **31.1-31.4** та **32.1-32.2**, мають подібну картину до попередніх (див. підрозділ 3.1), тобто характеризуються субспектром з двох однопротонних дублетів Н-8, Н-11 та двох однопротонних триплетів Н-9, Н-10. Проте, вони зазнають незначного діаманітного зсуву за рахунок більш виражених акцепторних властивостей замісника. Крім того, спектри сполук **30.1-30.9**, **31.1-31.4** та **32.1-32.2** характеризуються наявністю сигналів протонів замісника положення 3 з відповідною мультиплетністю та хімічними зсувами [174]. Так, наприклад, метильна група проявляється у вигляді синглету при 2.07-2.02 м.ч.

Мас-спектри (ЕУ) сполуки **30.1** характеризуються відсутністю молекулярного іону у зв'язку з низькою його стабільністю. Основні фрагментарні іони з m/z 41 ($C_2H_3N^{+}$, 12,7%), 43 ($CHNO^{+}$, 48,9%), 69 ($C_3H_3NO^{+}$, 13,4%), 118 ($C_6H_5CN_2^{+}$, 78,6%), 116 ($C_6H_4CN_2^{+}$, 26,5%), 103 ($C_6H_5CN^{+}$, 22,3%), 102 ($C_6H_4CN^{+}$, 53,1%), 76 ($C_6H_4^{+}$, 100%), що реєструються у спектрі утворюються внаслідок повної деструкцією молекули під ЕУ.

В ІЧ-спектрах сполук **30.1-30.9** присутні характерні смуги коливань ν_{N-H} та δ_{N-H} -зв'язків при 3070-3055 cm^{-1} та 1724-1687 cm^{-1} відповідно, а також $\nu_{C=O}$ -групи при 1685-1638 cm^{-1} . Тоді як, для сполуки **31.1-31.4** та **32.1-32.2** характеризуються $\nu_{C=O}$ -групи при 1685-1638 cm^{-1} . Крім того, в спектрах є смуги поглинання: ν_{C-C} (1510-1500 cm^{-1} та 1471-1439 cm^{-1}), ν_{CN} (1496-1485 cm^{-1}) та δ_{CH} (899-643 cm^{-1}), які характеризують триазинохіназолінову систему.

Отже, проведений комплекс фізико-хімічних методів (хромато-мас, мас-, 1H та ^{13}C ЯМР-спектри) підтвердив протікання реакції [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з індолін-2,3-діоном (ізатином) та його заміщеними, і як наслідок, утворення відповідних 3'-*R*-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів та *N*-арил(бензил)-2-(3'-*R*-2,2'-діоксо-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-1-іл)ацетамідів. Для останніх розроблені альтернативні методи синтезу.

3.4 Експериментальна частина

Загальний метод синтезу 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-онів (20.1-20.8, 21.1-21.3, 22.1, 22.2) (2.1-2.67). До розчину 0,01 М відповідних 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (**4.1**, **4.2**, **4.7**, **4.9**) в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,01 М відповідного циклоалкілкетону (циклобутанон, циклопентанон, 4-*трет*-бутилциклогексанон, циклогептанон, біцикло[2.2.1]гептан-2-он) та кип'ятять протягом 3 год. Оцтову кислоту відганяють під вакуумом, залишок змучують в метанолі та відфільтровують. При необхідності кристалізують із діоксану.

Синтезовані сполуки (**20.1-20.8**, **21.1-21.3**, **22.1**, **22.2**) (**2.1-2.67**) – світло-жовті кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, малорозчинні у діоксані та нижчих спиртах, нерозчинні у воді.

3'-(Фенілспіро[циклобутан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (**20.1**). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3651, 2977, 2886, 1616, 1545, 1484, 1391, 1334, 1265, 1151, 1081, 949, 879, 845, 807, 773, 745, 686, 643ю

3'-(4-Метоксифеніл)спіро[циклобутан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін]-2'(7'Н)-он (**20.2**). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3037, 2948, 1687, 1571, 1500, 1439, 1403, 1320, 1300, 1249, 1198, 1175, 1146, 1056, 1007, 990, 899, 844, 804, 754, 730, 673, 630, 621; ^{13}C ЯМР-спектр, δ , м.ч.: 12.48, 34.77, 55.77, 78.45, 113.27, 114.09, 114.30, 115.98, 119.52, 125.73, 127.26, 127.56, 128.61, 130.75, 131.66, 135.26, 145.46, 146.87, 151.71, 161.43, 161.51.

3'-(4-Фторфеніл)спіро[циклобутан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (**20.3**). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3277, 1639, 1613, 1592, 1557, 1513, 1482, 1444, 1417, 1403, 1331, 1267, 1237, 1225, 1194, 1157, 1098, 1062, 1039, 1027, 1012, 954, 880, 867, 844, 820, 804, 777, 754, 723, 714, 665, 622.

3'-Метилспіро[циклогептан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (**20.6**). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3303, 3063, 3022, 2997, 2962, 2921, 2852, 1630, 1591, 1475, 1426, 1367, 1279, 1269, 1227, 1207, 1177, 1153, 1109, 1079, 1034, 999, 972, 855, 820, 786, 769, 745, 709, 691, 622, 608.

3'-(4-Метоксифеніл)спіро[циклогептан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін]-2'(7'Н)-он (**20.7**). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3256, 2928, 2851, 1625, 1607, 1592, 1542, 1514, 1478, 1440, 1407, 1385, 1329, 1306, 1269, 1247, 1172, 1154, 1139, 1108, 1083, 1053, 1028, 978, 951, 895, 870, 857, 839, 808, 777, 754, 725, 709, 692, 677, 630, 612; ^{13}C ЯМР-спектр, δ , м.ч.: 23.21, 30.97, 38.70, 55.76, 82.31, 113.04, 114.08, 114.29, 115.92, 118.91, 125.78, 127.09, 130.67, 131.66, 135.23, 145.09, 146.89, 151.38, 161.30, 161.40.

3'-(4-Фторфеніл)спіро[циклогептан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (**20.8**). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3322, 3251, 3023, 2916, 2849, 1629, 1615,

1594, 1512, 1479, 1402, 1329, 1273, 1221, 1201, 1155, 1066, 1014, 888, 842, 803, 773, 754, 718, 690, 675, 631.

3'-(4-Метоксифеніл)спіро[біцикло[2.2.1]гептан-2,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7H)-он (21.2). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3238, 3115, 2979, 1626, 1597, 1542, 1528, 1485, 1453, 1407, 1334, 1322, 1305, 1282, 1252, 1176, 1153, 1109, 1028, 950, 835, 808, 768, 755, 726, 700, 680, 618; ^{13}C ЯМР-спектр, δ , м.ч.: 23.38/22.79, 27.14, 28.53, 36.01/35.84, 37.53, 46.14/45.50, 55.79, 85.79/85.46, 113.76, 114.21/114.17, 115.63, 115.82, 119.43/119.32, 127.48/127.46, 130.55/130.53, 135.27/135.17, 145.33, 145.56, 146.03, 146.30, 152.02, 152.37, 161.21, 161.42/161.35.

3'-(4-Фторфеніл)спіро[біцикло[2.2.1]гептан-2,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7H)-он (21.3). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3919, 3245, 3115, 2928, 2869, 1732, 1628, 1611, 1596, 1546, 1515, 1482, 1417, 1402, 1332, 1322, 1310, 1279, 1250, 1239, 1228, 1188, 1159, 1107, 1029, 1017, 951, 844, 821, 806, 769, 754, 722, 699, 678, 645, 632, 617.

Загальний метод синтезу заміщених 10-R₁-3'-R-спіро[(аза/окса-тіа)циклоалкіл-3(4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7H)-онів (23.1-23.2, 24.1-24.10, 25.1-25.3, 26.1, 27.1, 28.1, 29.1, 29.2). До розчину 0,01 М відповідних 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2H)-онів (4.1-4.9, 4.10-4.13) в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,01 М відповідного гетероциклічного кетона (тетрагідро-4H-піран-4-он, 1-метил-піперидин-4-он, тетрагідро-4H-тіопіран-4-он, дигідротіофен-3(2H)-он, дигідротіофен-3(2H)-он 1,1-діоксид, дигідро-2H-тіопіран-3(4H)-он, дигідро-2H-тіопіран-3(4H)-он 1,1-діоксид). Реакційну суміш кип'яють протягом 3 годин. Оцтову кислоту відганяють під вакуумом, залишок взмучують метанолом, фільтрують та сушать. При необхідності кристалізують із діоксану.

3'-Феніл-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7H)-он (23.1). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3256, 2952, 2856, 1638, 1624, 1611, 1592, 1551, 1514, 1498, 1479, 1435, 1417, 1394, 1334, 1299, 1261, 1214, 1177, 1160, 1150, 1136, 1107, 1097, 1080, 1041, 1027, 1004, 975, 951, 927, 874, 858, 836,

815, 778, 757, 709, 697, 675, 634, 620; ^{13}C ЯМР-спектр, δ , м.ч.: 34.19, 63.26, 75.98, 113.70, 116.81, 118.37, 119.81, 127.36, 128.62, 129.10, 130.27, 130.69, 133.37, 135.46, 144.56, 146.29, 147.28, 161.00.

1-Метил-3'-фенілспіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (24.1). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3274, 1700, 1637, 1623, 1611, 1594, 1550, 1516, 1498, 1484, 1457, 1436, 1416, 1365, 1336, 1266, 1222, 1202, 1186, 1157, 1139, 1108, 1080, 1064, 1031, 1016, 995, 951, 929, 882, 853, 816, 769, 748, 710, 694, 665, 636; ^{13}C ЯМР-спектр, δ , м.ч.: 21.5, 33.3, 45.8, 50.8, 76.5, 113.6, 116.8, 119.6, 127.3, 128.6, 129.0, 130.7, 133.36, 135.37, 144.6, 147.1, 152.35, 154.20, 156.50, 161.11.

1-Метил-3'-(4-ізопропілфеніл)спіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (24.3). ^{13}C ЯМР-спектр, δ , м.ч.: 23.5, 32.6, 33.4, 45.2, 50.2, 75.7, 113.3, 116.1, 118.7, 125.6, 126.6, 128.4, 130.3, 134.2, 143.8, 146.5, 150.4, 151.6, 160.45.

3'-(4-Метоксифеніл)-1-метилспіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (24.6). ^{13}C ЯМР-спектр, δ , м.ч.: 33.24, 45.78, 50.84, 55.76, 76.43, 113.70, 114.06, 114.27, 116.72, 119.53, 125.65, 127.18, 130.69, 131.65, 144.46, 146.56, 151.98, 161.21, 161.42.

1-Метил-3'-(4-фторофеніл)спіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (24.8). ^{13}C ЯМР-спектр, δ , м.ч.: 21.57, 33.15, 45.70, 50.78, 76.55, 113.57, 115.60 (д, $J = 21,5$ Hz), 116.78, 119.59, 127.30, 129.80 (д, $J = 2,8$ Hz), 131.49 (д, $J = 8,6$ Hz), 135.40, 144.56, 146.06, 152.36, 152.49, 161.10, 163.74 (д, $J = 248,3$ Hz), 172.54.

10'-Бromo-1-метил-3'-фенілспіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (24.9). Масс-спектр, m/z (І отн. %): 292 (6.2), 290 (5.9), 278 (7.5), 276 (6.5), 266 (5), 265 (18), 264 (6.3), 263 (19), 223 (12.1), 155 (5.4), 116 (8.9), 115 (5.3), 109 (11.1), 104 (20.3), 103 (71.9), 102 (6.4), 77 (14.8), 76 (22.6), 75 (5.8), 72 (32.2), 71 (32.5), 70 (100), 69 (6.1), 68 (8.1), 63 (12.3), 58 (17), 57 (41.7), 56 (20.8), 54 (10.3), 53 (6.8), 45 (11.2).

3'-метил-2,3,5,6-тетрагідроспіро[тіопіран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (25.1). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 2977, 2886, 1610, 1545, 1487, 1385, 1338, 1257, 1151, 1074, 1024, 948, 877, 845, 771, 750, 724, 701, 689, 633; ^{13}C ЯМР-спектр, δ , м.ч.: 17.92, 23.67, 35.08, 76.91, 113.70, 116.47, 119.57, 127.13, 135.28, 144.14, 151.67, 152.97, 162.23.

3'-Феніл-2,3,5,6-тетрагідроспіро[тіопіран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (25.2). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3250, 2977, 2886, 1614, 1599, 1554, 1477, 1388, 1333, 1250, 1174, 1147, 1075, 1024, 951, 879, 845, 807, 779, 751, 694, 664, 652; ^{13}C ЯМР-спектр, δ , м.ч.: 23.71, 35.25, 77.54, 113.41, 116.63, 119.74, 127.24, 128.61, 129.08, 130.71, 133.32, 135.51, 144.36, 147.29, 152.07, 161.05.

3'-(4-Фторфеніл)-2,3,5,6-тетрагідроспіро[тіопіран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (25.3). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 2977, 2886, 1607, 1552, 1507, 1480, 1427, 1383, 1332, 1240, 1149, 1076, 950, 879, 839, 774, 751, 701, 633.

3'-Феніл-4,5-дигідро-2Н-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (26.1). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3299, 3076, 2926, 1714, 1640, 1626, 1615, 1598, 1551, 1503, 1486, 1440, 1411, 1338, 1312, 1271, 1249, 1221, 1191, 1170, 1154, 1107, 1080, 1028, 992, 948, 926, 867, 815, 776, 750, 692; ^{13}C ЯМР-спектр, δ , м.ч.: 27.85, 39.14, 39.41, 87.60, 113.17, 116.05, 119.72, 127.49, 128.61, 129.16, 130.69, 133.29, 135.48, 145.53, 147.02, 152.34, 161.22.

3'-Феніл-5,6-дигідро-2Н,4Н-спіро[тіопіран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он (27.1). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3272, 2891, 1641, 1626, 1609, 1594, 1553, 1515, 1499, 1483, 1442, 1414, 1333, 1312, 1298, 1273, 1249, 1188, 1153, 1103, 1076, 1030, 1012, 980, 950, 923, 872, 859, 825, 814, 787, 774, 749, 694, 670; ^{13}C ЯМР-спектр, δ , м.ч.: 24.37, 27.02, 33.55, 34.76, 75.81, 112.99, 116.56, 116.62, 119.51, 127.27, 128.55, 129.20, 130.68, 133.32, 135.46, 144.45, 144.51, 152.17, 161.04.

3'-Феніл-5,6-дигідро-2Н,4Н-спіро[тіопіран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-он 1,1-діоксид (29.1). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3264, 2917, 2849, 1643, 1625, 1610, 1591, 1550, 1518, 1503, 1480, 1443, 1409, 1387, 1333, 1315, 1286, 1270, 1246, 1192, 1179, 1144, 1127, 1104, 1092, 1077, 1041, 1026; ^{13}C ЯМР-

спектр, δ , м.ч.: 18.09, 31.64, 50.06, 54.57, 77.78, 113.38, 116.95, 120.21, 127.32, 128.50, 129.38, 130.80, 133.18, 135.61, 143.78, 147.26, 151.84, 161.03.

3'-(4-Фторфеніл)-5,6-дигідро-2H,4H-спіро[тіопіран-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін]-2'(7H)-он 1,1-діоксид (29.2). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3264, 2985, 2917, 2848, 1643, 1625, 1610, 1591, 1551, 1519, 1503, 1480, 1438, 1409, 1387, 1333, 1315, 1286, 1270, 1246, 1192, 1179, 1144, 1128, 1104, 1092, 1078, 1041, 1026, 1005, 971, 959, 948, 924, 904, 871, 850, 834, 813, 796, 776, 758, 692, 629, 617.

Синтезовані сполуки (**23.1, 23.2, 24.1-24.10, 25.1-25.3, 26.1, 26.2, 27.1, 28.1, 28.2, 29.1, 29.2**) – світло-жовті кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, малорозчинні у діоксані та нижчих спиртах, нерозчинні у воді.

Загальний метод синтезу 3'-R-5-R₁-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2,2'(7H)-діонів (30.1-30.9) та N-арил(бензил)-2-(3'-R-2,2'-діоксо-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-1-іл)ацетамідів (31.1-31.4) та ацетонітрилів (32.1, 32.2).

Метод А. До розчину 0,01 М відповідних 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2H)-онів (**4.1, 4.2, 4.4, 4.7-4.10**) в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,01 М відповідного ізатину (ізатин (індолін-2,3-діон), 5-бромізатин (5-броміндолін-2,3-діон), N-арил(бензил)-2-(2,3-діоксоіндолін-1-іл)ацетаміди). Реакційну суміш кип'ятять протягом 3 год. Оцтову кислоту відганяють під вакуумом, залишок змучують метанолом, фільтрують та сушать. При необхідності кристалізують із діоксану.

Метод Б. До розчину 0,165 г (0,005 М) 3'-метилспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2,2'(7H)-діонів (**30.1, 30.2, 30.5**) в 20 мл ДМФА додають 0,01 моль калію карбонату та нагрівають до повного виділення вуглецю діоксиду. Охолоджують та додають 0,01 М 2-хлоро-N-арил(бензил)ацетамідів або 0,75 г (0,01 М) 2-хлороацетонітрилу. Реакційну суміш кип'ятять протягом 1,5-2 год. Охолоджують, вливають у воду, утворений осад відфільтровують та сушать. Кристалізують із суміші ДМФА-вода (1:1).

Сполуки **31.1-31.4** одержані за методами А та Б мали подібні фізико-хімічні властивості та не давали депресії температури плавлення.

3'-Метилспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2,2'(7'H)-діон (30.1). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3271, 1724, 1638, 1614, 1595, 1510, 1496, 1485, 1471, 1454, 1424, 1409, 1375, 1330, 1271, 1203, 1153, 1098, 1036, 963, 931, 888, 873, 852, 800, 771, 752, 705, 691, 659, 643; мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 263 (23.7), 146 (10.8), 145 (8.4), 144 (5.4), 130 (8.9), 119 (14.6), 118 (78.6), 117 (39.6), 116 (26.5), 115 (11.6), 110 (12.8), 105 (11.1), 103 (22.3), 102 (53.1), 92 (48), 91 (41), 90 (89.8), 89 (27.1), 88 (16.9), 87 (6.2), 78 (21), 77 (64.6), 76 (100), 75 (80.5), 74 (14.2), 69 (13.4), 66 (6.8), 65 (54), 64 (42.8), 63 (45), 62 (16.1), 60 (11.4), 56 (6.1), 55 (6.6), 54 (11), 53 (13), 52 (35.8), 51 (50.9), 50 (36.9), 45 (26.4), 44 (27.5), 43 (48.9), 42 (38.3), 41 (12.7).

3'-Фенілспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2,2'(7'H)-діон (30.2). ^{13}C ЯМР-спектр, δ , м.ч.: 172.26, 160.03, 152.66, 147.14, 144.29, 141.97, 134.60, 131.90, 131.09, 129.96, 128.33, 127.70, 127.56, 126.67, 124.41, 122.28, 118.65, 114.81, 111.75, 110.53, 95.55, 77.90.

2-(3'-(4-Фторфеніл)-2,2'-діоксо-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-1-іл)ацетонітрил (32.2). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 3037, 2948, 1687, 1571, 1500, 1439, 1403, 1320, 1300, 1249, 1198, 1175, 1146, 1056, 1007, 990, 899, 844, 804, 754, 730, 673, 630, 621;

Синтезовані сполуки (**30.1-30.9**, **31.1-31.4**, **32.1**, **32.2**) – світло-жовті кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, малорозчинні у діоксані та нижчих спиртах, нерозчинні у воді.

За матеріалами розділу опубліковані роботи [193, 194, 200-203].

ВИСНОВКИ

1. Вперше синтезовані нові 3'-R-5-R₁-спіро[аза/оксо/тіа]циклоалкіл-1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-они, як перспективні біологічно активні сполуки, реакцією [5+1]-циклоконденсації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-

триазин-5-онів з циклоалканонами, тетрагідро-4*H*-піран-4-он, 1-метил-(бензил-)піперидин-4-онами, тетрагідро-4*H*-тіопіран-4-оном, дигідротіофен-3(2*H*)-оном, дигідротіофен-3(2*H*)-он 1,1-діоксидом, дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-оном, дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он 1,1-діоксидом.

2. Взаємодією 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з ізатином та його *N*-заміщеними синтезовані невідомі 3'-*R*-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін]-2,2'-(7'*H*)-діонів та *N*-заміщені 2-(3'-метил-2,2'-діоксо-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-1-ил)ацетаміди(ацетонітрили), для останніх розроблений зустрічний синтез, а саме алкілуванням 3'-*R*-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'-(7'*H*)-діонів *N*-*R*-хлорацетамідами та ацетонітрилом.

3. Індивідуальність та будова синтезованих сполук підтверджена ІЧ-, ¹H-, ¹³C-ЯМР-, хроматомас-, мас-спектрами, елементним аналізом.

4. Вперше досліджені спектральні властивості (¹H та ¹³C ЯМР-спектри) та встановлені закономірності розщеплення характеристичних протонів положення 6 та 7, а також атому карбону положення 6 від електронного оточення у 3'-*R*-5-*R*₁-спіро[аза/оксо/тіо]циклоалкіл-1(3,4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів та 3'-*R*-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів.

5. Показані особливості поведінки 3'-*R*-5-*R*₁-спіро[гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів у мас-спектрах під електронним ударом, а саме дефрагментація молекули по зв'язках C(2)–C(3) і N(4)–N(5).

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

Дослідження антирадикальної, актопротекторної, протизапальної активності та гострої токсичності проводились на кафедрі фармакології, фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д. б. н., доц. Тржецинський С. Д.), дослідження протисудомної активності проводилось на кафедрі фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д. б. н., проф. Беленічев І. Ф.); вивчення антимікробної та протигрибкової активності проводилось на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д. мед. н., доц. Камишний О. М.).

4.1 Дослідження антирадикальної активності синтезованих сполук

Вільнорадикальне окиснення, як процес, реалізується при клітинному метаболізмі як у нормі, так і при патології. ВРО є невід'ємною ланкою таких важливих біологічних процесів, як транспорт електронів у дихальному ланцюзі, синтез простагландинів і лейкотриєнів, проліферація і диференціація клітин тощо. Гіперпродукція активних форм кисню біоенергетичними і нейрохімічними системами клітини приводить до ініціації ВРО у клітині, і в подальшому до ушкодження ліпідів, амінокислот, нуклеїнових кислот, окремих функціональних груп білків [219-224]. Отже, враховуючи важливу роль процесів ВРО у патології більшості захворювань, які реалізуються через антиоксидантний механізм за рахунок інгібування АФК, нами на початковому етапі дослідження проведено вивчення антирадикальної активності.

Дослідження антирадикальної активності *in vitro* базувалося на взаємодії синтезованих сполук з 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилом (DPPH) [225, 226].

Результати досліджень АРА синтезованих сполук показали (табл. 4.1), що 3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**5.1**) інгібує

утворення вільних радикалів на 16,11%. Тоді як модифікація наведеної сполуки шляхом заміни замісників положення 3 на метильний, 4-метокси- та 4-фторфенільний та введення циклоалкільних, 2(3,4)-фторфенільних замісників у положення 6 (**7.1-7.9**, **8.1-8.12**) приводить у більшості випадків до втрати АРА (табл. 4.1). Важливо, що деякі сполуки (**7.6**, **8.11**, **8.12**), навпаки ініціюють радикальну реакцію. Не приводить до посилення АРА сполука **11.1** навіть наявність у положенні 6 високоакцепторної групи.

Таблиця 4.1

**Антирадикальна активність 3-R-6-R₁-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино-
[2,3-c]хіназолін-2-онів**

| Сполука | R | R ₁ | АРА%, (конц. 1×10^{-3}) |
|---------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Аскорбінова кислота | – | – | 68,21 |
| 5.1 | Ph | H | 16,11 |
| 7.1 | Ph | циклопропіл | 4,46 |
| 7.2 | 4-MeOC ₆ H ₄ | циклопропіл | 10,71 |
| 7.3 | 4-FC ₆ H ₄ | циклопропіл | 3,31 |
| 7.6 | 4-FC ₆ H ₄ | циклопентил | -7,41 |
| 7.7 | Me | циклогексил | 0,36 |
| 7.8 | 4-MeOC ₆ H ₄ | циклогексил | 0 |
| 7.9 | 4-FC ₆ H ₄ | циклогексил | 5,46 |
| 8.1 | Me | 2-FC ₆ H ₄ | 5,16 |
| 8.2 | Ph | 2-FC ₆ H ₄ | 7,46 |
| 8.3 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 2-FC ₆ H ₄ | 8,05 |
| 8.4 | 4-FC ₆ H ₄ | 2-FC ₆ H ₄ | 16,27 |
| 8.5 | Me | 3-FC ₆ H ₄ | 3,63 |
| 8.6 | Ph | 3-FC ₆ H ₄ | 2,54 |
| 8.7 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 3-FC ₆ H ₄ | 0,58 |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|------|------------------------------------|----------------------------------|-------|
| 8.8 | 4-FC ₆ H ₄ | 3-FC ₆ H ₄ | 8,89 |
| 8.9 | Me | 4-FC ₆ H ₄ | 1,54 |
| 8.10 | Ph | 4-FC ₆ H ₄ | 1,10 |
| 8.11 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 4-FC ₆ H ₄ | -3,09 |
| 8.12 | 4-FC ₆ H ₄ | 4-FC ₆ H ₄ | -2,86 |
| 11.1 | Me | CCl ₃ | 3,20 |

3'-R-Спіро[циклоалкіл-1(2), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-они (**20.1-20.8**, **21.2**, **21.3**, **22.1**, **22.2**) проявляють високу АРА і їх здатність інгібувати радикали визначається розміром циклоалкільного фрагменту у спіропозиції положення 6 (табл. 4.2). Так, найвища АРА серед досліджуваних сполук характерна для 3'-арилспіро[циклобутан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів (**20.1-20.3**), які інгібують утворення радикалів на 37-50%. Важливо, що серед сполук **20.1-20.3** найвища АРА активність характерна для сполуки **20.3**, яка у положенні 3 гетероциклу містить ліпофільну 4-фторфенільну групу. Тоді як розширення спіроциклу на одну гомологічну одиницю до циклопентану з подібним замісником у положенні 3 (**20.5**) приводить до зниження АРА на 37,1%. Введення у спіропозицію положення 6 4-*трет*бутилциклогексильного замісника (**22.1**, **22.2**), навпаки приводить до підвищення АРА. Так, 4-(*трет*-бутил)-3'-фенілспіро[циклогексан-1,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-он (**22.2**) проявляє АРА вищу за сполуку **20.1**. Цікаво, що подальше збільшення розміру спіроциклу до циклогептанового (**20.6-20.8**) та введення до молекули конформаційно жорсткого біцикло[2.2.1]гептанового фрагменту (**21.2**, **21.3**) приводить до втрати АРА. Зазначені сполуки інгібують утворення радикалів на 1,63-8,60% і, що важливо, значно вища АРА характерна для сполук **20.8** та **21.3** з 4-фторфенільним замісником у положенні 3. Крім того, більш вищу АРА проявляють сполуки з

парною кількістю атомів карбону у молекулі, що вірогідно також пов'язано із їх вищою ліпофільністю.

Таблиця 4.2

Антирадикальна активність 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-онів

| Сполука | R | Спіроцикл | АРА%, (конц. 1×10^{-3}) |
|---------------------|------------------------------------|------------------------|-----------------------------------|
| Аскорбінова кислота | – | – | 68,21 |
| 20.1 | Ph | циклобутил | 45,39 |
| 20.2 | 4-MeOC ₆ H ₄ | циклобутил | 36,96 |
| 20.3 | 4-FC ₆ H ₄ | циклобутил | 49,95 |
| 20.5 | 4-FC ₆ H ₄ | циклопентил | 12,85 |
| 22.1 | Me | 4-t-Bu-циклогексил | 29,94 |
| 22.2 | Ph | 4-t-Bu-циклогексил | 47,86 |
| 20.6 | Me | циклогептил | 0,36 |
| 20.7 | 4-MeOC ₆ H ₄ | циклогептил | 1,63 |
| 20.8 | 4-FC ₆ H ₄ | циклогептил | 4,75 |
| 21.2 | 4-MeOC ₆ H ₄ | біцикло[2.2.1]гептил-2 | 2,64 |
| 21.3 | 4-FC ₆ H ₄ | біцикло[2.2.1]гептил-2 | 8,60 |

Звертає на себе увагу значне пониження АРА при заміні атому Карбону у спіроциклі (20.1-20.8, 21.2, 21.3, 22.1, 22.2) положення 6 на інший гетероатом (23.1, 24.1-24.10, 25.1-25.3, 27.1, 29.2) у триазинохіназолах (табл. 4.3). Наприклад, 3'-феніл-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (23.1) інгібує утворення вільних радикалів всього на 1,26% у порівнянні з сполукою 22.2. Також малоактивними є 1-метил-3'-R-спіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-они (24.1-24.10), вони проявляють АРА на рівні 0,15-2.52%. Тоді як 3'-арил-2,3,5,6-тетрагідроспіро[тіопіран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-они (25.1-25.3) –

більш активні сполуки, їх АРА знаходиться в межах 7.62-8.53% (табл. 4.3). Тобто, введення до спіроциклу Сульфуру, як гетероатому з більшою електронегативністю, приводить до більш високих показників АРА.

Таблиця 4.3

Антирадикальна активність 10- R_2 -3'- R -спіро[окса/аза/тіациклоалкіл-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін]-2'(7' H)-онів

| Сполука | R | Спіроцикл | R_2 | АРА%, (конц. 1×10^{-3}) |
|---------------------|---|--|-------|---|
| Аскорбінова кислота | – | – | – | 68,21 |
| 23.1 | Ph | 2,3,5,6-тетрагідропіран-4-іл | – | 1,26 |
| 24.1 | Ph | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 0,97 |
| 24.2 | 4-EtC ₆ H ₄ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 1,26 |
| 24.3 | 4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 0,15 |
| 24.5 | 3,4-Me ₂ C ₆ H ₃ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 2,36 |
| 24.6 | 4-MeOC ₆ H ₄ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 1,65 |
| 24.7 | 4-EtOC ₆ H ₄ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 2,52 |
| 24.8 | 4-FC ₆ H ₄ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 1,23 |
| 24.10 | 4-FC ₆ H ₄ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | Br | 1,95 |
| 25.1 | Me | 2,3,5,6-тетрагідротіопіран-4-іл | – | 8,53 |
| 25.2 | Ph | 2,3,5,6-тетрагідротіопіран-4-іл | – | 8,53 |
| 25.3 | 4-FC ₆ H ₄ | 2,3,5,6-тетрагідротіопіран-4-іл | – | 7,62 |
| 27.1 | Ph | 5,6-дигідро-2Н,4Н-тіопіран-3-іл | – | 1,35 |
| 29.2 | 4-FC ₆ H ₄ | 5,6-дигідро-2Н,4Н-тіопіран-3-іл 1,1-діоксид | – | 4,85 |

Введення в спіропозицію (положення б) триазинохіназолінового фрагменту індолінового циклу (сполуки **30.1-30.6**) приводить до високої АРА

(табл. 4.4). Так, серед 3'-R-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів (**30.1-30.6**) найвища активність характерна для сполуки **30.1**, яка у положенні 3 містить метильну групу (АРА 51,56%). Заміна метильної групи положення 3 (**30.1**) на фенільний (**30.2**), 4-*ізо*-пропілфенільний (**30.3**), 4-фторфенільний (**30.5**) або тіенільний (**30.6**) фрагмент приводить до зниження АРА на 9,40-22,43%. Важливо, що зі збільшенням ліпофільності замісника (сполука **30.3**) втрачається здатність інгібувати радикали.

Таблиця 4.4

Антирадикальна активність 10-R₁-3'-R-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів та його N-заміщених

| Сполука | R | R ₁ | АРА%, (конц.1×10 ⁻³) |
|---------------------|--|----------------|----------------------------------|
| Аскорбінова кислота | – | – | 68,21 |
| 30.1 | Me | – | 51,56 |
| 30.2 | Ph | – | 42,16 |
| 30.3 | 4- <i>ізо</i> -PrC ₆ H ₄ | – | 29,13 |
| 30.5 | 4-FC ₆ H ₄ | – | 35,98 |
| 30.6 | тіеніл-2 | – | 37,21 |
| 30.8 | 4-MeOC ₆ H ₄ | Br | 66,01 |
| 30.9 | 4-FC ₆ H ₄ | Br | 66,42 |
| 31.1 | Ph | – | 6,17 |

Введення ж бромів до положення 5 індолінового циклу (**30.8, 30.9**) у 3'-арилспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів приводить до суттєво підвищення АРА і активність сполук **30.8, 30.9** наближається до активності еталону порівняння – аскорбінової кислоти (АРА 68,21%). Введення ж до гетероатому індолінового циклу N-(4-метоксифеніл)ацетамідного залишку (сполука **31.1**) приводить до значної втрати активності (АРА 6,17%) у порівнянні зі сполукою **30.2** (АРА 42,16%). Виходячи з цього, важлива роль у прояві АРА серед 10-R₁-3'-R-спіро[індолін-3,6'-

[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів належить амідному фрагменту індолінового циклу.

Проведені дослідження показали, що найбільшу здатність до інгібування радикалу DPPH серед синтезованих сполук характерна для 3'-*R*-спіро[циклоалкіл-1(2), 6'- (20.1-20.5, 22.1, 22.2) та спіро[2-оксоіндолін-3,6'- (30.1-30.9) - [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів і їх АРА активність знаходиться в межах 12,85-66,42% [227-229].

4.2 Дослідження актопротекторної активності синтезованих сполук

Актопротектори відносно нова та унікальна група фармакологічних засобів, які все більше і більше знаходять застосування на сьогодні у спортивній та військовій медицині, медицині катастроф, медицині екстремальних станів, авіаційній та космічній медицині, морській медицині тощо, на фоні перевантаження в екстремальних ситуаціях [230]. Враховуючи, що лікарські засоби з актопротекторною активністю незначно представлені на фармацевтичному ринку і мають ряд побічних ефектів [231, 232], проведення спрямованого пошуку нових речовин з заданим фармакологічним ефектом є однією з актуальних проблем сьогодення. Тим більш, що проведені попередні дослідження серед похідних хіназоліну та його конденсованих аналогів показали наявність актопротекторної активності серед *S*-заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів [233-237]. Проведена їх модифікація шляхом заміни Сульфуру на Оксиген та синтез відповідних 6-*N-R*-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів, за ствердженнями авторів виявилися хибною і не привела до посилення актопротекторної активності [238]. В подальшому, керуючись принципами оптимізації молекули, з метою посилення актопротекторної активності авторами проведено заміну фрагмента тетразолу на триазиновий цикл у анельованих похідних хіназоліну. Зазначена структурна перебудова молекули передбачала збереження у початковому стані всіх контактуючих з біологічними мішенями функціональних груп, і в той же час, приводила до

появи нового «фармакофорного» фрагменту молекули. При цьому показано, що синтезовані (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл-тіо)алкілкарбонові кислоти та їх солі, (3-*R*-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти, їх галогеновмісні аналоги та солі проявляють актопротекторну активність, яка у деяких випадках перевищує активність препарату «Бемітил» [239-243]. Таким чином, вибрана стратегія пошуку сполук з актопротекторною активністю серед заміщених (азино-)[*c*]хіназолінів є перспективною, потребує подальшого вивчення, а модифікації та синтез нових похідних серед зазначеного класу є актуальним.

Метою даного етапу дослідження було продовження спрямованого пошуку сполук з актопротекторною дією серед невідомих 6-монозаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів та 3'-*R*-спіро[циклоалкіл-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-2-онів, виявлення «сполуки-лідера» та оцінка її перспективності подальшого поглибленого дослідження.

4.2.1 Актопротекторна активність 6-монозаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів. Із даних, представлених в табл. 4.5, видно, що за умов нормотермії попереднє введення щуром синтезованих сполук у більшості випадків приводило до підвищення фізичної витривалості. Так, введення 3-метил-6-трихлорометил-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**11.1**) приводить до збільшення тривалість плавання щурів на 26,41% у порівнянні з контролем. Проведена структурна модифікації молекули шляхом введення замісників у положенні 6 триазино[2,3-*c*]хіназолінового циклу з метою підвищення активності не зовсім виправдала наші сподівання (табл. 4.5). Тобто, заміна трихлорометильного замісника (**11.1**) на циклогексильний (**7.7**) приводить до зменшення тривалості плавання на 16,35% (табл. 4.5). Подальша заміна замісників положення 6 на 2-фтор- (**8.1**), 3-фтор- (**8.5**) та 4-фтор- (**8.9**) фенільні групи, також не привела до значного посилення активності. Проте, дозволила виявити певні структурні особливості поміж будовою та активністю. Так, більш високу актопротекторну

активність проявляють сполуки **8.1** та **8.9**, які в положенні 6 містять 2-фтор- та 4-фторфенільні замісники (табл. 4.5). Серед зазначених речовин, сполука **8.1** перевищує активність мілдронату на 8,17%.

Таблиця 4.5

Актопротекторна активність 6-монозаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів

| Сполука | R | R ₁ | Середній час плавання, с | Актопротекторна активність, % |
|-----------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Контроль | – | – | 159±30 | 0 |
| Мілдронат | – | – | 180±39* | 13,21 |
| 11.1 | Me | CCl ₃ | 201±53 | 26,41 |
| 7.7 | Me | циклогексил | 175±15 | 10,06 |
| 8.1 | Me | 2-FC ₆ H ₄ | 193±56 | 21,38 |
| 8.5 | Me | 3-FC ₆ H ₄ | 155±12* | -2,52 |
| 8.9 | Me | 4-FC ₆ H ₄ | 176±25 | 10,69 |
| 5.1 | Ph | H | 178±42 | 11,95 |
| 7.1 | Ph | циклопропіл | 168±24 | 5,66 |
| 8.2 | Ph | 2-FC ₆ H ₄ | 197±105 | 23,89 |
| 8.6 | Ph | 3-FC ₆ H ₄ | 163±30 | 2,52 |
| 8.10 | Ph | 4-FC ₆ H ₄ | 250±96* | 57,23 |
| 7.3 | 4-FC ₆ H ₄ | циклопропіл | 163±12* | 2,52 |
| 7.6 | 4-FC ₆ H ₄ | циклопентил | 193±33* | 21,38 |
| 7.9 | 4-FC ₆ H ₄ | циклогексил | 155±23 | -2,52 |
| 8.4 | 4-FC ₆ H ₄ | 2-FC ₆ H ₄ | 258±73* | 62,26 |
| 8.8 | 4-FC ₆ H ₄ | 3-FC ₆ H ₄ | 130±16 [#] | -18,24 |
| 8.12 | 4-FC ₆ H ₄ | 4-FC ₆ H ₄ | 200±70 | 25,79 |
| 7.2 | 4-MeOC ₆ H ₄ | циклопропіл | 139±37 | -12,58 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------|------------------------------------|----------------------------------|---------|-------|
| 7.8 | 4-MeOC ₆ H ₄ | циклогексил | 147±22 | -7,55 |
| 8.3 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 2-FC ₆ H ₄ | 194±42* | 22,01 |
| 8.7 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 3-FC ₆ H ₄ | 169±17* | 6,29 |
| 8.11 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 4-FC ₆ H ₄ | 197±59 | 23,89 |

Примітка. * – $p \leq 0.05$ по відношенню до контрольної групи щурів

Підвищення ліпофільності шляхом заміни метильної групи положення 3 на фенільний замісник приводить у деяких випадках до посилення актопротекторної активності (табл. 4.5). Так, введення щурам 3-феніл-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**5.1**) приводить до збільшення тривалості плавання у порівнянні з контролем 18,95%. Тоді, як модифікація положення 6 сполуки **5.1** з метою подальшого підвищення ліпофільності (**7.1**, **8.2**, **8.6**, **8.10**) дозволила виявити залежність, яка також характерна для попередніх структур **7.7**, **8.1**, **8.5** та **8.9**. Так, серед сполук **7.1**, **8.2**, **8.6** та **8.10** найбільш активними виявились сполуки **8.2** та **8.10**, які також містять 2-фтор- та 4-фтор-фенільні замісники. Встановлено, що сполуки **8.2** та **8.10** збільшують тривалість плавання щурів у 1,24-1,57 рази у порівнянні з контролем та у 1,09-1,39 рази в порівнянні з мілдронатом.

Враховуючи значну активність сполук **8.9** та **8.10** з 4-флуорофенільними замісниками у положенні 6 триазино[2,3-*c*]хіназолінового циклу, наступним стратегічним кроком було підвищення ліпофільності з вірогідністю посилення актопротекторної активності шляхом введення зазначеного замісника до положення 3 (**7.3**, **7.6**, **7.9**, **8.4**, **8.8**, **8.12**). Встановлено, що сполуки **7.6**, **8.4** та **8.12** проявляють актопротекторну активність, яка перевищує мілдронат на 8,17-49,05%. Правдиво, що сполуки **8.4** та **8.12** у положенні 6 містять 2-фтор- та 4-фторфенільні замісники та за тривалістю плавання щурів перевищують мілдронат у 1,11-1,43 рази. Проте, заміна 4-фторфенільного замісника поло-

ження 3 (сполуки **8.4** та **8.12**) на 4-метоксифенільний (**8.3**, **8.11**) провела до зменшення активності, але сполуки **8.3** та **8.11** з 2-фтор- та 4-фторфенільними замісниками проявляють актопротекторну активність, яка перевищує подібну у мілдронату на 8,80 та 10,69%.

Важливим також є те, що сполук **7.1**, **7.3**, **8.6** та **8.7** не підвищують достовірно середній час плавання тварин, тобто не проявляють актопротекторну активність. Тоді як, сполуки **7.2**, **7.8**, **7.9**, **8.5**, **8.8** навпаки скорочують час плавання експериментальних тварин від 4 до 47 с, і проявляють депримуєчу активність (табл. 4.5).

Отже, проведене дослідження показало, що синтезовані сполуки в залежності від замісників у гідрованому [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліновому циклі можуть проявляти як актопротекторну, так і депримуєчу активність. У прояві актопротекторної активності важлива роль належить фенільному та 4-фторфенільному замісникам положення 3 та 2(4)-фторфенільним замісникам положення 6. Тоді як, депримуєча активність характерна для сполук які у положенні 6 містять 3-фторфенільний, циклопропільний та циклогексильний замісники. Як уже відмічалось, однією з важливих особливостей дії актопротекторів є їх здатність зберігати фізичну працездатність за умов перевантаження в екстремальних ситуаціях. Механізм дії зазначеного класу сполук малодосліджений, проте за даними літератури одним із можливих напрямків реалізації їх ефекту є нормалізація енергетичного обміну, стабілізація окисного фосфорилування, гальмування перекисного окиснення, мембрано-протекторна дія [230, 232], тобто антиоксидантна та антирадикальна активність. З урахуванням вищенаведеного, цікаво було б порівняти залежність актопротекторної та антирадикальної активності, як одного із можливих механізмів дії. Аналіз результатів експериментальних даних показав (табл. 4.1-4.5), що достовірної залежності між актопротекторною та антирадикальною активністю не спостерігається [227].

4.2.2 Актопротекторна активність в ряду 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-2-онів. В продовження подальших досліджень, щодо пошуку перспективних сполук з актопротекторною активністю серед похідних (азино-)[с]хіназолінів цікавим було поєднання в одній молекулі карбоциклічних та гетероциклічних фрагментів через спільний атом Карбону (спіропохідні). Тим більш, що серед даних сполук виявлена афінність до мелакортин-4, ноцицептинових (NOP), аденозинових, ГАМК- та глутамінових рецепторів і, як правило вони проявляють нейропротекторну, нейротрофічну, протизапальну та інші види дії [114, 140, 196-198, 207-209, 244]. Звертаючи увагу на наявність подібних структурних фрагментів у вперше синтезованих 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2)-, (гетарил-3(4))-, 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-2-онів, метою роботи був їх первинний скринінг на актопротекторну активність, виявлення можливого механізму дії та оцінка перспективності високоактивних сполук у подальшому поглибленому дослідженні.

Із представлених даних (табл. 4.6) видно, що за умов нормотермії попереднє введення щурам мілдронату та синтезованих сполук у більшості випадків приводило до підвищення фізичної витривалості у порівнянні з контролем. Необхідно відмітити, що визначальним у прояві актопротекторної активності є не тільки сам частково гідрований [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін, а також структурне різноманіття замісників положення 3 та 6. Так, введення щурам 3'-фенілспіро[циклобутил-1, 6')-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-2-ону (**20.1**) приводить до недостовірного збільшення тривалості плавання щурів у порівнянні з контролем (табл. 4.6). Модифікація молекули шляхом введення інших замісників у положенні 3 гетероциклу (4-фторфеніл-(**20.3**), 4-метокси-феніл-(**20.2**)) не привела до суттєвого посилення активності. Найвищу активність серед відмічених сполук проявляє сполука **20.2**, яка на фоні значної антирадикальної активності (табл. 4.2) підвищує тривалість плавання на 13,2% та конкурує з мілдронатом (табл. 4.6). Заміна циклобутильного замісника (сполука **20.2**) спіропозиції положення 6 на циклопентильний (**20.5**) приводить

до втрати АРА і зниження актопротекторної активності. Тоді як, подальша модифікація [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліну шляхом введення до положення 6 4-*трет*-бутилгексильного замісника (**22.1**, **22.2**) приводить до суттєвого підвищення актопротекторної активності на фоні помірної АРА (табл. 4.2). Важливо, що на актопротекторну активність сполук **22.1**, **22.2** також впливає замісник положення 3, а саме у випадку фенільного замісника (**22.2**) актопротекторна активність вище мілдронату на 13,2%.

Таблиця 4.6

**Актопротекторна активність 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2), 6'-
[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-2-онів**

| Сполука | R | Спіроцикл | Середній час плавання, с | Актопротекторна активність, % |
|-----------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Контроль | – | – | 159±30 | 0 |
| Мілдронат | – | – | 180±39* | 13,21 |
| 20.1 | Ph | циклобутил | 163±17 | 2,52 |
| 20.2 | 4-MeOC ₆ H ₄ | циклобутил | 180±57 | 13,21 |
| 20.3 | 4-FC ₆ H ₄ | циклобутил | 150±29 | 5,66 |
| 20.5 | 4-FC ₆ H ₄ | циклопентил | 174±20* | 9,43 |
| 22.1 | Me | 4- <i>трет</i> -бутилциклогексил | 187±39* | 17,61 |
| 22.2 | Ph | 4- <i>трет</i> -бутилциклогексил | 201±42* | 26,41 |
| 20.6 | Me | циклогептил | 137±12* [#] | -13,84 |
| 20.8 | 4-FC ₆ H ₄ | циклогептил | 158±12 | -0,63 |
| 20.7 | 4-MeOC ₆ H ₄ | циклогептил | 178±39 | 11,95 |
| 21.2 | 4-FC ₆ H ₄ | біцикло[2.2.1]-гептил-2 | 183±12 [#] | 15,09 |
| 21.3 | 4-MeOC ₆ H ₄ | біцикло[2.2.1]-гептил-2 | 216±89 | 35,85 |

Примітка. * – $p \leq 0.05$ по відношенню до контрольної групи щурів; *# – $p \leq 0.05$ по відношенню до групи щурів, які отримували мілдронат.

Розширення спіроциклу положення 6 [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінів до циклогептильного (20.6-20.8) приводить не тільки до значного зниження (20.7) актопротекторної активності, а й появи депримууючої дії у сполук 20.6 та 20.8. Так, сполука 20.7 з 4-метоксифенільним замісником підвищує середній час плавання на 11,95% у порівнянні з контролем (табл. 4.6). Тоді як, введення до положення 6 [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну біциклічного (біцикло[2.2.1]-гептил-2) фрагменту (21.2, 21.3) позитивно впливає на актопротекторну активність. Так, зазначені сполуки при відсутності АРА, підвищують середній час плавання експериментальних тварин у порівнянні з контрольною групою на 15,09 та 35,85%, відповідно. Отже, проведені дослідження підтвердили попередні припущення щодо відсутності залежності актопротекторної активності від антирадикального механізму дії. Подальша модифікація молекули з метою посилення актопротекторної активності була спрямована на введення у спіропозицію положення 6 [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінової системи окса/аза/тіациклоалкільного (гетарильного) фрагменту (табл. 4.7). При цьому встановлено, що введення у спіропозицію положення 6 тетрагідротіопіранового фрагменту (27.1) приводить до підвищення тривалості плавання щурів і, як наслідок, підвищення активності на 10,7% у порівнянні з контролем. Модифікація молекули шляхом окислення Сульфуру (27.1) до відповідного сульфону (29.2) зменшує тривалість плавання тварин у 2 рази. Перехід до тетрагідротіопіранового (25.1-25.3), заміна його на тетрагідропірановий (23.1) фрагмент у спіропозиції положення 6 та модифікація замісника положення 3 гетероциклу приводить навіть не до посилення (25.1) та зменшення (23.1) актопротекторної активності, а й появи депримууючої (25.2, 25.3) активності.

Таблиця 4.7

Актопротекторна активність 10- R_2 -3'- R -спіро[гетарил-1(3,4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін]-2'(7' H)-онів

| Сполука | R | Спіроцикл | R_2 | Середній час плавання, с | Актопротекторна активність, % |
|-----------|---|--|-------|--------------------------|-------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Контроль | – | – | – | 159±30 | 0 |
| Мілдронат | – | – | – | 180±39* | 13,21 |
| 27.1 | Ph | 5,6-дигідро-2Н,4Н-тіопіран-3-іл | – | 197±27* | 23,90 |
| 29.2 | 4-FC ₆ H ₄ | 5,6-дигідро-2Н,4Н-тіопіран-3-іл 1,1-діоксид | – | 177±39 | 11,32 |
| 23.1 | Ph | 2,3,5,6-тетрагідропіран-4-іл | – | 169±50 | 6,29 |
| 25.1 | Me | 2,3,5,6-тетрагідротіопіран-4-іл | – | 194±75 | 22,01 |
| 25.2 | Ph | 2,3,5,6-тетрагідротіопіран-4-іл | – | 129±21 [#] | -18,87 |
| 25.3 | 4-FC ₆ H ₄ | 2,3,5,6-тетрагідротіопіран-4-іл | – | 142±40 | -10,69 |
| 24.1 | Ph | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 242±65* [#] | 52,20 |
| 24.2 | 4-EtC ₆ H ₄ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 210±58* | 32,08 |
| 24.3 | 4-PrC ₆ H ₄ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 183±12 [#] | 15,09 |
| 24.5 | 3,4-Me ₂ C ₆ H ₃ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 190±33* | 19,50 |

Продовж. табл. 4.7

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|--|--|----|----------------------|--------------|
| 24.6 | 4-MeOC ₆ H ₄ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 144±33 | -9,43 |
| 24.7 | 4-EtOC ₆ H ₄ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 120±30 [#] | -24,53 |
| 24.8 | 4-FC ₆ H ₄ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | – | 170±31 | 6,92 |
| 24.10 | 4-FC ₆ H ₄ | <i>N</i> -метилпіперидиніл-4 | Br | 256±76* [#] | 61,01 |
| 30.1 | Me | 2-оксоіндоліл-3 | – | 160,5±57 | 0,94 |
| 30.2 | Ph | 2-оксоіндоліл-3 | – | 153±12* | -3,77 |
| 30.3 | 4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄ | 2-оксоіндоліл-3 | – | 168±30 | 5,66 |
| 30.5 | 4-FC ₆ H ₄ | 2-оксоіндоліл-3 | – | 172±32 | 8,18 |
| 30.6 | тіеніл-2 | 2-оксоіндоліл-3 | – | 151±23 | -5,03 |
| 30.9 | 4-FC ₆ H ₄ | 2-оксоіндоліл-3 | Br | 190±33* [#] | 19,50 |
| 30.8 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 2-оксоіндоліл-3 | Br | 188±33* | 18,24 |
| 31.1 | Ph | 1-(2-((4- метоксифеніл)аміно)-2-оксоетил)-2-оксоіндоліл-3- | – | 186±40* | 16,98 |

Примітка. * – $p \leq 0.05$ по відношенню до контрольної групи щурів; *[#] – $p \leq 0.05$ по відношенню до групи щурів, які отримували мілдронат

Так, сполуки **25.2** та **25.3** зменшують тривалість плавання експериментальних тварин на 0,63 та 13,84 % відповідно.

Більш цікавими у біологічному плані виявилися 3'-R-1-метилспіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-они (**24.1-24.10**). Встановлено, що їх актопротекторна активність залежить від природи замісника положення 3. Так, сполуки з фенільним (**24.1**), 4-етилфенільним (**24.2**), 4-ізопропілфенільним (**24.3**) та 3,4-диметилфенільним (**24.5**) замісниками перевищують активність мілдронату на 1,88-38,99% (табл. 4.7).

Малоактивними виявились сполуки з 4-флуорофенільним (**24.8**), 4-метоксифенільним (**24.6**) замісниками, а сполука **24.7** з 4-етоксифенільним замісником навпаки проявляє значну депримуєчу активність. Проте, додаткове введення до сполуки **24.8** бром у положення 10 гетероциклу (**24.10**) приводить до суттєвого підвищення актопротекторної активності і зазначена сполука перевищує активність мілдронату на 47,8%. Необхідно відмітити, що провести коректний взаємозв'язок між актопротекторною та антирадикальною активностями не вдалося, так як 10-R₂-3'-R-спіро[окса/аза/тіациклоалкіл-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-они практично не інгібують DPPH-радикал (табл. 4.3).

Натомість введення у спіропозицію положення 6 триазинохіназоліну індолінового фрагменту (**30.1-30.8**) хоч і приводить до високої антирадикальної активності (табл. 4.4), проте зазначені сполуки не залежно від замісника положення 3 не проявляють (**30.2, 30.6**) або мають незначну (**30.1, 30.3, 30.5**) актопротекторну активність (табл. 4.7). Необхідно відмітити, що введення бром до положення 5 індолінового фрагменту молекули (**30.8, 30.9**) приводить до незначного підвищення актопротекторної активності. Подальша модифікація сполуки **30.2** шляхом введення ацетанлідного залишку (**31.1**), як і очікувалося, не приводить до підвищення тривалості плавання щурів, тобто актопротекторної активності.

Отже, проведені дослідження у ряду невідомих 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2), (гетарил-3(4), 6')-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-2-онів дозволили виявити перспективні сполуки **24.1**, **24.2** та **24.10** з високою актопротекторною активністю, а – сполука **24.7** з високою депримууючою активністю, які можна рекомендувати для подальших поглиблених фармакологічних досліджень [228, 245, 246]. Достовірної залежності між актопротекторною активністю та АРА серед досліджуваних сполук не виявлено, і, вірогідно, їх механізм дії є іншим.

4.3 Дослідження протисудомної активності синтезованих сполук

В останні роки значно збільшилась кількість хворих на епілепсію та судомні припади. Відомо, що в механізмі даних патологій ведуча роль належить гіперпродукції нейрохімічними системами нейрону АФК. На піку судомного припадку значно зростає вміст оксиду азоту і вторинних продуктів ВРО у корі головного мозку щурів. Накопичення АФК і активація процесів ВРО приводить до окисної модифікації ліпідних і білкових фрагментів мембран, змін структури ферментів, рецепторів, іонних каналів, порушенню генерації і провідності нервового імпульсу тощо [247-249]. Антиконвульсанти інгібують генерацію NO і інших АФК, знижують інтенсивність ВРО у корі головного мозку при судамах. Отже, одним з перспективних напрямків вирішення проблеми профілактики і лікування нейродеструктивних ушкоджень ЦНС є створення антиконвульсантів, які поряд із прямою протисудомною дією, проявляли б антиоксидантний ефект [248, 249]. З урахуванням того, що синтезовані сполуки в тій чи іншій мірі проявляють АРА, деякі з них були відібрані для дослідження на протисудомну активність.

4.3.1 Протисудомна активність 3'-R¹-спіро[циклоалкіл-1(2)- та аза/аза/тіациклоалкіл-3 (4)-, 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-онів. В результаті проведених досліджень встановлено (табл. 4.8), що введення пентилентетразолу (коразолу) приводило до розвитку епілептичних

судом з вираженою клоніко-тонічною фазою і послідуною 100% летальністю тварин.

Так, у контрольній групі латентний період судом склав у середньому $6,33 \pm 0,55$ хв, а тривалість клоніко-тонічних нападів – $8,12 \pm 0,65$ хв. Судомний синдром, що розвивався у тварин цієї групи, мав виражені клоніко-тонічні напади, які періодично повторювались, була присутня виражена фаза тонічної екстензії.

Введення експериментальним тваринам сполук **20.2**, **20.7**, **21.2**, які у спіропозиції положення 6 містять циклоалкільні фрагменти та 4-метокси-фенільну групу у положенні 3 триазинохіназоліну, збільшувало латентний період судом в 2,89-7,46 рази (табл. 4.8) у порівнянні з контролем.

Заміна циклоалкільного на гетарильний фрагмент (сполуки **23.1**, **23.2**, **24.1**, **24.2**, **24.8**, **25.1**, **27.1** та **29.2**), не залежно від функціональної групи положення 3, у більшості випадків приводить до зменшення латентного періоду у порівнянні з сполуками **20.2**, **20.7**, **21.2**. Крім того, при введенні сполук **23.2** та **24.1** у тварин спостерігались тяжкі прояви судомного стану, а саме: тремтіння, стрибки, тонічні скорочення передніх кінцівок. Проте, сполуки **25.1** та **27.1** з тетрагідротіопірановими циклами заслуговують певної уваги, так як збільшують латентний період в 2,7 рази у порівнянні з контролем. Сполуки **20.2**, **20.7**, **21.2** та **27.1** крім того зменшують тривалість клоніко-тонічних судом у 1.4-2.9 рази та летальність на 30-70%. Найбільш активною сполукою, серед досліджуваних (табл. 4.8) виявилась сполука **20.2** (3'-R-спіро[циклобутил-1, 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он), яка за силою протисудомного ефекту наближається до препарату порівняння «Ламотриджин» [200, 203]. Важливо, що сполука **20.2** також інгібує DPPH-радикал на 36,96%, тобто проявляє високу антирадикальну активність.

Таблиця 4.8

Протисудомна активність 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2)- та окса/аза/тіациклоалкіл-3 (4)-, 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів на моделі пентилентетразолових судом

| Групи тварин | R | R ₁ | Спіроцикл | Латентний період судом, хв | Тривалість клоніко-тонічних судом, хв | Летальність, % | Оцінка судом у балах |
|--------------|------------------------------------|----------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------|----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Контроль | – | – | – | 6.33 ± 0.55 | 8.12 ± 0.65 | 100 | 7.2 ± 0.53 |
| 20.2 | 4-MeOC ₆ H ₄ | – | циклобутил | 47.2 ± 3.0* | 2.8 ± 0.33* | 30* | 4.55 ± 0.32* |
| 22.1 | Me | – | 4-трет-бутил-циклогексил | 14.6 ± 1.5* | 5.89 ± 0.43* | 70* | 5.92 ± 0.66 |
| 22.2 | Ph | – | 4-трет-бутил-циклогексил | 12.5 ± 0.8* | 6.18 ± 2.11 | 90* | 6.88 ± 1.21 |
| 20.7 | 4-MeOC ₆ H ₄ | – | циклогептил | 18.3 ± 2.0* | 4.37 ± 1.55 | 60* | 5.11 ± 0.86 |
| 21.2 | 4-MeOC ₆ H ₄ | – | біцикло[2.2.1]-гептил-2 | 22.8 ± 1.0* | 5.12 ± 0.82* | 70* | 5.51 ± 0.52 |
| 23.1 | Ph | | тетрагідро-піран-4-іл | 16.7 ± 1.1* | 5.44 ± 1.10 | 70* | 5.36 ± 1.16 |
| 23.2 | 4-MeOC ₆ H ₄ | 9'-F | тетрагідро-піран-4-іл | 12.6 ± 1.2* | 6.22 ± 1.41 | 90* | 6.11 ± 0.42 |
| 24.1 | Ph | – | 1-метил-піперидиніл-4 | 12.7 ± 1.1* | 5.88 ± 1.91 | 80* | 5.90 ± 0.72 |

Продовж. табл. 4.8

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------------|-----------------------------------|---|--------------------------------------|-------------|--------------|-----|-------------|
| 24.2 | 4-EtC ₆ H ₄ | – | 1-метил-піперидиніл-4 | 15.2 ± 0.8* | 5.17 ± 0.76* | 70* | 5.32 ± 0.22 |
| 24.8 | 4-FC ₆ H ₄ | – | 1-метил-піперидиніл-4 | 14.1 ± 1.0* | 5.76 ± 1.12 | 80* | 5.76 ± 1.12 |
| 25.1 | Me | – | тетрагідро-тіопіран-4-іл | 17.2 ± 1.1* | 7.55 ± 1.80 | 80* | 6.54 ± 0.87 |
| 27.1 | Ph | – | тетрагідро-тіопіран-3-іл | 17.1 ± 1.2* | 5.11 ± 1.23 | 70* | 5.12 ± 0.97 |
| 29.2 | 4-FC ₆ H ₄ | – | 1,1-діоксид тетрагідро-тіопіран-3-іл | 12.8 ± 1.1* | 5.75 ± 1.43 | 70* | 5.82 ± 0.63 |
| Ламотриджин | | | | 31.7 ± 1.5* | 2.72 ± 0.52* | 20* | 3.4 ± 0.55* |

Примітка. * – достовірність ($p \leq 0,05$) у порівнянні із контрольною групою

4.3.2 Протисудомна активність 3'-R-5-R₁-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2,2'(7'H)-діонів та їх N-заміщених. Найбільш вдалою хімічною модифікацією у пошуку протисудомних агентів, виявилась модифікація, яка передбачала введення у спіропозицію положення 6 індолінового фрагменту (табл. 4.9). Дійсно 3'-фенілспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2,2'(7'H)-діон (**30.2**) зменшував летальний період у 8.57 рази, летальність тварин до 30%, а тривалість клоніко-тонічної фази скорочував у 2,7 рази у порівнянні з контролем. Подальша модифікація сполуки **30.2** шляхом заміни фенільної групи на 4-ізопропілну (**30.3**), 4-етоксифенільну (**30.4**) та 4-фторфенільну (**30.5**) привела до менш вираженої протисудомної дії, що виражалось у збільшенні летальності тварин (50-60%) та тривалості клоніко-тонічних судом у 1,44-1,73 рази. Тоді як, сполуки **30.1** та **30.6** з метильною групою та тієнільним замісником у положенні 3 виявились малоактивними. Крім того важливо, що сполуки **30.1-30.9**, **31.1** та **31.2** на фоні протисудомної активності проявляють високу антирадикальну дію (табл. 4.4).

Вдалою також виявилась модифікація сполук **30.1**, яка полягала у додатковому введенні Бром у до 5 положення індолінового циклу (**30.7**). Так, остання виявилась більш активною за сполуку **30.1**, а саме зменшувала летальність до 40%, збільшувала латентний період у 2,92 рази і зменшувала тривалість клоніко-тонічної фази у 1,95 рази. Заміна метильної групи (**30.7**) на 4-фторофенільний (**30.9**) замісник дещо зменшує протисудомну активність. Тоді як введення 4-метоксифенільного замісника до положення 3 (**30.8**) приводить до значного підвищення активності, у тварин збільшується латентний період судом у 8,9 рази, зменшується тривалість клоніко-тонічних судом у 2,51 рази та летальність до 70% (табл. 4.9). Подальша модифікація сполуки **30.1** за атомом азоту індолінового циклу шляхом введення (4-метоксифеніламіно)- (**31.1**) та 4-(фторфеніламіно)- (**31.2**) карбоксиметильного залишку привела до значного посилення активності. З усіх досліджуваних сполук, сполука **31.1** виявилась найбільш активною (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Протисудомна активність 3'-R-5-R₁-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2,2'(7'H)-діонів та їх
N-заміщених на моделі пентилентетразолових судом**

| Групи тварин | R | R ₁ | N-заміщені | Латентний період судом, хв | Тривалість клоніко-тонічних судом, хв | Летальність, % | Оцінка судом у балах |
|--------------|--|----------------|---|----------------------------|---------------------------------------|----------------|----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| контроль | | – | – | 6,33±0,55 | 8,12±0,65 | 100 | 7,2±0,53 |
| 30.1 | Me | – | – | 15,8±1,2* | 5,93±1,44 | 70* | 6,03±0,98 |
| 30.2 | Ph | – | – | 54,3±3,2* | 2,98±0,43* | 30* | 4,60±0,44* |
| 30.3 | 4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄ | – | – | 37,8±1,2* | 4,31±0,82* | 50* | 5,17±0,33 |
| 30.4 | 4-EtOC ₆ H ₄ | – | – | 46,7±3,23 | 4,43±0,33* | 60* | 5,87±0,19 |
| 30.5 | 4-FC ₆ H ₄ | – | – | 41,3±3,3* | 5,17±0,47* | 50* | 5,44±0,44 |
| 30.6 | тіеніл-2 | – | – | 13,90±1,6* | 6,09±1,43 | 90* | 6,32±0,66 |
| 30.7 | Me | Br | – | 46,1±2,9* | 3,04±0,39* | 40* | 4,78±0,39* |
| 30.8 | 4-MeOC ₆ H ₄ | Br | – | 56,3±6,4* | 3,24±0,31* | 30* | 4,58±0,48* |
| 30.9 | 4-FC ₆ H ₄ | Br | – | 34,7±1,8* | 5,81±0,77* | 50* | 5,23±0,55 |
| 31.1 | Me | – | -CH ₂ C(O)NHC ₆ H ₄ OMe(4) | 68,7±5,1* | 2,11±0,25* | 20* | 4,0±0,28* |

Продовж. табл. 4.9

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-------------|----|---|---|-----------|------------|-----|------------|
| 31.2 | Me | – | -CH ₂ C(O)NHC ₆ H ₄ F(4) | 49,6±4,3* | 3,12±0,25* | 30* | 4,64±0,68* |
| Ламотриджин | | | | 31,7±1,5* | 2,72±0,52* | 20* | 3,4± 0,55* |

Примітка. * – відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольною групою щурів

Остання збільшує латентний період судом на 62,4 хв, зменшує тривалість коніко-тонічних судом до 2,11 хв та запобігає летальності тварин до 80%. За наведеними показниками сполука **31.1** конкурує з препаратом-порівняння «Ламотриджин».

Таким чином, вперше виявлена висока противосудомна активність з антирадикальною дією серед 3'-R-5-R₁-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів та їх *N*-заміщених і встановлено, що безпосередньо сполуки **30.2**, **30.8** та **31.1** на моделі пентилентетразолових судом перевищують або конкурують по дії з найбільш застосовуваним в епілептології лікарським засобом «Ламотриджин» [250]. Зазначене є вагомим аргументом подальшого їх поглибленого вивчення на інших експериментальних моделях.

4.4 Спрямований пошук протизапальної активності синтезованих сполук з використанням методів раціонального дизайну

Запалення як процес, ланцюг складних метаболічних та морфо-функціональних перетворень, направлених на відновлення функцій пошкоджених тканин або органу у цілому. Незважаючи на той факт, що зазначений процес являє собою природну відповідь на різноманітні фактори впливу, його роль у розвитку багатьох патологічних станів потребує розробки засобів фармакокорекції [251]. Так, за допомогою лікарських засобів, а саме нестероїдних протизапальних засобів, можливо проводити корекцію як окремих стадій запалення, так і в цілому невілювати сам процес.

На перших етапах становлення хімії антифлогістиків найбільш перспективними вважались карбонові кислоти різноманітної природи (аспірин, диклофенак, ібупрофен та інші), то на даний час більшість досліджень сфокусована на речовинах з гетероциклічним фрагментом [204, 251-254]. Зазначене насамперед пов'язане з значною побічною дією НПВЗ перших поколінь (інгібітори ЦОГ-1), а саме їх негативний вплив на шлунково-кишковий тракт (гастротоксичність). На сьогодні виявлені цілі класи НПЗЗ, які

в тій чи іншій міри не мають зазначених недоліків (селективні інгібітори ЦОГ-2: німесулід, мелоксикам, піроксикам, лорноксикам) та високоселективні (специфічні) інгібітори ЦОГ-2: целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, еторікоксиб та інші).

Сучасна стратегія створення протизапальних засобів також нерозривно пов'язана із подальшим вивченням механізму розвитку запалення, а досягнення у галузі молекулярної біології останніх десятирічч дозволили охарактеризувати кожен етап розвитку зазначеного процесу та надали можливість сформулювати ряд основних підходів до створення лікарських препаратів даної групи [251]. Так, основні тенденції у створенні інноваційних ліків включають розробку антагоністів С5а рецепторів, інгібіторів інтерлейкін перетворюючого ензиму та перетворюючого ензиму фактору некрозу пухлин, інгібіторів продукції фактору некрозу пухлин, інгібіторів p38 MAP кінази, інгібіторів матричних металопротеїназ тощо. Безперечно, зазначена стратегія з використанням методології *de novo* (молекулярний докінг) та рентгенівський аналіз активного сайту макромолекул з дослідженими сполуками суттєво змінила напрямки синтетичних робіт, як елементу створення засобів для корекції запалення. Зокрема, на сьогодні відомий іноваційний протизапальний засоб, дуальний інгібітор ЦОГ-2/5-LO – 2-(2,2-диметил-6,7-дифеніл-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-5-іл)оцтова кислота («Лікофелон»). Крім того, виявлені цілі класи біологічно активних речовин з заданим видом активності серед триазолів, імідазолів, тіазолідинів, 2*H*-бензо[*e*][1,2]триазин 1,1-діоксидів, хінолінів, хіназолінів та інших [256-263]. Таким чином, раціональний дизайн заснований на структурній подібності нових структур до іноваційних НПЗЗ з використанням методології *de novo* та традиційного фармакологічного скринінгу є актуальним та виправданим.

Отже, метою даного етапу дослідження є спрямований пошук протизапальних агентів серед оригінальних 3'-R-спіро[окса/аза/тіацклоалкіл-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7*H*)-онів на основі раціонального дизайну, а саме структурної подібності до ряду іноваційних та відомих лікарських

препаратів, прогнозування ймовірної біологічної дії з використанням методів комп'ютерного моделювання та біохімічних тестів (моделі *in vivo*).

Враховуючи те, що циклооксигенази (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) є важливими фармакологічними мішенями і їх інгібітори являються основою для розробки протизапальних засобів, на першому етапі віртуальна база (понад 100 сполук) 6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів піддана аналізу з використанням молекулярного докінгу. Віртуальна структурна модифікація досліджуваних сполук, які завідома у положенні 6 містили спіроциклоалкільні, спіроокса/аза/тіациклоалкільні фрагменти, проведена за положеннями 3 та по ароматичній частині за положеннями 8, 9, 10 та 11 (галоген, метил-, метоксигрупи). Комплекси ЦОГ-1 та ЦОГ-2 були завантажені з сайту Protein Data Bank <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>, для визначення значень спорідненості, які можуть бути використані в якості порівняння. В якості еталонів порівняння були використані відомі селективні інгібітори ЦОГ-1 та ЦОГ-2, а саме натрію диклофенак та целекоксиб [264].

Результати досліджень показали (табл. 4.10), що проаналізовані структури мають найбільшу спорідненість до ЦОГ-2 та значно нижчу до ЦОГ-1.

Таблиця 4.10

Результати молекулярного докінгу для найбільш активних структур

| Сполука* | Аффіність (ккал/моль) до ЦОГ-1 | Аффіність (ккал/моль) до ЦОГ-2 | Типи взаємодій з амінокислотами ЦОГ-2** |
|----------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23.1 | -7.4 | -10.1 | D:ARG106 ^b , D:VAL509 ^c , D:ALA513 ^c , D:HIS75 ^c , D:VAL335 ^c , D:LEU517 ^c , D:ARG499 ^c , D:ALA502 ^c |
| 24.1 | -3.6 | -10.3 | D:ARG106 ^b , D:VAL509 ^c , D:ALA513 ^c , D:HIS75 ^c , D:VAL335 ^c , D:LEU517 ^c , |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------|------|-------|---|
| | | | D:ARG499 ^c , D:ALA502 ^c |
| 25.2 | -5.2 | -9.0 | D:ARG106 ^b , D:VAL509 ^c , D:ALA513 ^c , D:TRP373 ^d , D:HIS75 ^c , D:LEU338 ^c , D:PHE504 ^c , D:VAL335 ^c , D:LEU517 ^c , D:ALA502 ^c |
| 26.1 | -3.3 | -10.4 | D:HIS75 ^a , D:VAL335 ^c , D:VAL509 ^c , D:ALA513 ^c , D:TRP373 ^d , D:HIS75 ^c , D:LEU338 ^c , D:PHE504 ^c , D:LEU517 ^c , D:ARG499 ^c , D:ALA502 ^c |
| 27.1 | -1.3 | -10.6 | D:TYR341 ^a , D:HIS75 ^a , D:VAL509 ^c , D:ALA513 ^c , D:SER339 ^c , D:VAL335 ^c , D:LEU338 ^c , D:LEU517 ^c , D:ALA502 ^c . |
| 28.1 | -1.4 | -11.5 | D:TYR341 ^a , D:HIS75 ^a , D:GLY512 ^a , D:SER516 ^a , D:ARG106 ^b , D:VAL335 ^c , D:VAL509 ^c , D:ALA513 ^c , D:TRP373 ^d , D:HIS75 ^c , D:LEU517 ^c , D:ARG499 ^c , D:ALA502 ^c |
| 29.1 | -0.4 | -10.9 | D:TYR341 ^a , D:HIS75 ^a , D:SER516 ^c , D:VAL509 ^c , D:ALA513 ^c , D:LEU338 ^c , D:SER339 ^c , D:VAL335 ^c , D:LEU517 ^c , D:ALA502 ^c |
| Celecoxib | – | -12.1 | D:ARG106 ^a , D:ARG499 ^a , D:GLN178 ^a , D:LEU338 ^a , D:SER339 ^a , D:VAL335 ^c , D:CEL682 ^c , D:VAL509 ^c , D:LEU370 ^c , D:VAL335 ^c , D:LEU345 ^c , D:LEU517 ^c , D:TYR371 ^c , D:TRP373 ^c , D:ALA513 ^c |

Примітка. * – у таблиці наведені значення тільки для високоактивних сполук (аффіність >9.0); ** – a – воднева, b - електростатична, c - гідрофобна, d – інші

Найвища активність згідно значень аффіності виявилась у сполуки **28.1**, та проте все ж є нижчою за целекоксиб. Візуалізація результатів взаємодії структур з активними центрами ЦОГ-2 також підтвердила припущення, що зазначені сполуки будуть проявляти протизапальну активність (аффіність сполуки **28.1** складає 11.5 ккал/М, рис. 4.1).

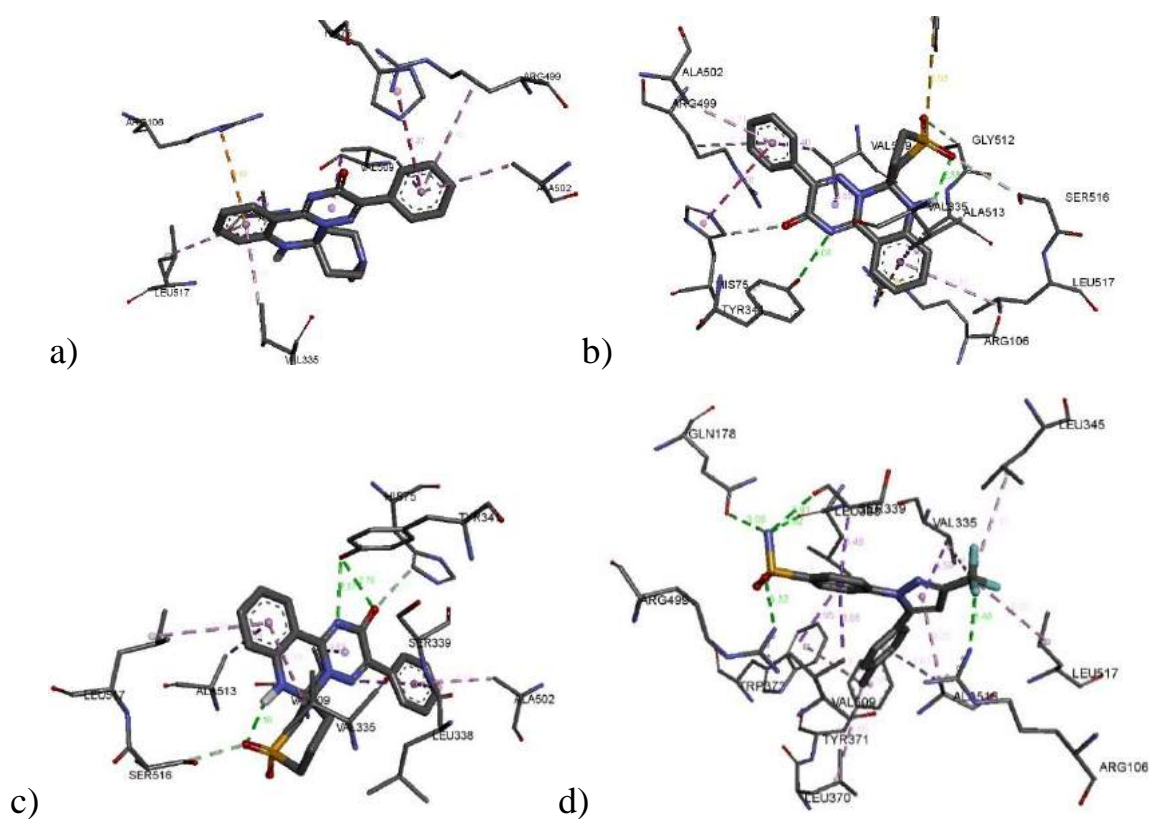


Рис. 4.1. Візуалізація взаємодій сполук **24.1** (a), **28.1** (b), **29.1** (c), целекоксибу (d) з ЦОГ-2 (PDB ID:3LN1).

Важливо, що сполука **28.1** має аж 4 водневих зв'язки за наступними амінокислотними залишками TYR341 (3.08Å), HIS75 (3.37Å), GLY512 (3.33Å), SER516 (3.63Å), π -катіонну електростатичну взаємодію з ARG106 (4.86Å), π -сігма гідрофобну взаємодію з VAL335 (3.76Å), VAL509 (3.40Å, 3.65Å), ALA513 (3.82Å), π -сульфур взаємодію з TRP373 (5.93Å), π -алкіл взаємодію з

LEU517 (5.14Å), ARG499 (5.27Å), ALA502 (4.31 Å). Детальний аналіз комплексів целекоксибу з ЦОГ-2 та сполуки **28.1** з ЦОГ-2 показав, що вони мають подібні види взаємодій з наступними амінокислотними залишками ARG106, ARG499, VAL335, VAL509, LEU517, TRP373, ALA513. Відмічене, вірогідно вказує на можливість зазначеного класу сполук інгібувати ЦОГ-2 і, як наслідок, проявляти протизапальну активність.

Результати біологічних досліджень показали (табл. 4.11), що гостре формалінове запалення характеризується розвитком потужної запальної реакції, яка на 3-тю годину експерименту верифікується значним набряком стопи у контрольної групи тварин (середній приріст об'єму лапки складає 47.38%). Введення тваринам з експериментальною патологією відібраних 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів з окса/аза/тіациклоал-кільними фрагментами у спіропозиції 6 приводить до зменшення ексудативної реакції і більшість із них проявляють протизапальну дію, яка конкурує або перевищує препарат порівняння натрію диклофенак (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Протизапальна активність синтезованих сполук на моделі формалінового набряку у щурів

| Групи тварин | Доза, мг/кг | Приріст об'єму лапки на 3 год, %* | Протизапальна активність, % |
|--------------|-------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Контроль | – | 47.38±3.0 | 0 |
| 23.1 | 10.0 | 24.22±0.7* | 39.39 |
| 24.1 | 10.0 | 26.28±1.05* | 44.44 |
| 24.4 | 10.0 | 15.43±0.8* | 69.19 |
| 24.6 | 10.0 | 6.74±0.2* | 85.86 |
| 24.8 | 10.0 | 20.47±0.6* | 56.57 |
| 24.9 | 10.0 | 24.75±1.2* | 48.48 |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------|------|-------------|-------|
| 25.2 | 10.0 | 22.60±1.0* | 44.44 |
| 26.1 | 10.0 | 21.61±2.5 | 55.56 |
| 27.1 | 10.0 | 33.45±1.6* | 29.29 |
| 28.1 | 10.0 | 23.91±1.9 | 49.49 |
| 29.1 | 10.0 | 20.04±1.7* | 60.61 |
| Натрію диклофенак | 8.0 | 26.58±0.65* | 45.45 |

Примітка. * – відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольною групою щурів

Проведений SAR-аналіз (вплив замісників положення 3 та 6) показав, що 3'-феніл-2,3,5,6-тетрагідроспіро[піран-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (**23.1**) проявляє суттєву протизапальну дію, перевищуючи показники контрольної групи на 39,4%. Заміна гідрованого спіропіранового (**23.1**) на 1-метилпіперидиновий фрагмент спіропозиції положення 6 (**24.1**, **24.4**, **24.8**, **24.6**, **24.9**) та модифікація положення 3 позитивно впливає на процес запалення, тобто приводить до його зменшення. Наприклад, 1-метил-3'-фенілспіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-он (**24.1**) зменшує приріст лапки на 3 год до 26,28%, при цьому його активність складає 44,44% у порівнянні з контролем. Сполука **24.1** за силою дії також конкурує з препаратом-порівняння «Натрію диклофенак» (45,45%). Модифікація сполуки **24.1** за положенням 3 триазинохіназоліну шляхом заміни фенільного замісника на 4-*трет*-бутилфенільний (**24.4**), 4-метоксифенільний (**24.6**) та 4-фторфенільний (**24.8**) є вдалою, зазначені сполуки знижують набряк до 6,7-20,5%, проявляючи протизапальну активність на рівні 56,6-85,9% (табл. 4.11). Тоді як, додаткове введення Броду (**24.9**) у положення 10 сполуки **24.1** призводить до втрати активності на 8,1-37,4% у порівнянні з сполуками **24.4**, **24.6** та **24.8**. Тобто, даний шлях модифікації молекули виявився не перспективним. Проте,

1-метил-3'-(4-метоксифеніл)спіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7*H*)-он (**24.6**) при незначній антирадикальній дії проявляє протизапальну активність на рівні 85,9%, що вище препарату «Натрій диклофенак» на 40,4%.

В ізомерних гідрованих 3'-фенілспіро[тіопіранів-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7*H*)-онів (**25.2**, **27.1**) протизапальну активність визначає положення сульфуру у спіроциклі. Так, сполука **25.2** із 2,3,5,6-тетрагідротіопірановим фрагментом у 4,6'-спіропозиції у циклі проявляє протизапальну активність на рівні натрію диклофенаку (табл. 4.11). Переміщення сульфуру по тетрагідротіопірановому циклу (3,6'-спіропозиція, сполука **27.1**) приводить до втрати активності на 16,6% відносно натрій диклофенаку. Тоді, як звуження гідрованого тіопіранового циклу на гомологічну одиницю (**26.1**), навпаки, до посилення активності на 11,11% у порівнянні з натрій диклофенаком. Введення до циклу в 3,6'-спіропозицію гідрованих тіопіран та тіофен 1,1-діоксидів (**28.1** та **29.1**), як ми і сподівалися, привело до високої протизапальної активності за рахунок їх подібності до коксібів. Так, сполуки **28.1** та **29.1** проявляють активність на рівні 49,5 та 60,6% відповідно.

Таким чином, методологією спрямованого пошуку НПЗЗ (структурна подібність, молекулярний докінг, SAR-аналіз) виявлено новий перспективний клас антифлогістиків. Встановлено, що 3'-арил-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7*H*)-они які 3(4),6'-спіропозиції містять 1-метилпіперидиновий, гідрований тіофен та тіофен 1,1-діоксид на моделі «формалінового набряку» перевищують за протизапальною активність препарат порівняння – натрію диклофенак [193, 194, 202].

4.5 Протимікробна активність синтезованих сполук

Притримуючись подальшої стратегії спрямованого пошуку БАР було поставлено за мету дослідити синтезовані сполуки на протимікробну актив-

ність. Так, як раніше проведеними дослідженнями встановлено, що для похідних триазино[с]хіназолінів характерна протипухлинна, протитуберкульозна, противірусна, антибактеріальна активності [38, 41, 42, 149-154].

Проведений мікробіологічний скринінг показав, що 3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолін-2-он (**5.1**) проявляє помірну антибактеріальну активність (МІК 100,0-200,0 мкг/мл) щодо всіх досліджуваних штамів мікроорганізмів (табл. 4.12). Тоді як введення у положення 6 гідрованої триазинохіназолінової системи ізобутильної (**6.3**), циклопропільних (**7.1-7.3**) та циклопентильної (**7.6**) груп приводить до посилення активності щодо штамів *St. aureus* та *P. aeruginosa* (МІК 50,0-200,0 мкг/мл). Подальше розширення циклу до циклогексильного фрагменту (**7.7-7.9**) у положення 6 приводить до значного інгібування всіх штамів (МІК 25,0-100,0 мкг/мл). Важливо, що на протимікробну активність певний вплив належить і заміснику положення 3 у сполуках **6.3** та **7.1-7.9**. Так, більш висока інгібуюча концентрація (МІК 25,0-50,0 мкг/мл) характерна для сполуки **7.7** з метильною групою у положенні 3.

Таблиця 4.12

Протимікробна активність синтезованих сполук

| Сполука | Штами, які використовувалися під час досліджень* | | | | | |
|---------|--|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | E. coli | | St. aureus | | P. aeruginosa | |
| | МІК, мкг/мл | МБЦК, мкг/мл | МІК, мкг/мл | МБЦК, мкг/мл | МІК, мкг/мл | МБЦК, мкг/мл |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 6.3 | 200 | 200 | 50 | 200 | 50 | 100 |
| 7.1 | 200 | 200 | 50 | 200 | 50 | 100 |
| 7.2 | 100 | 200 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 7.6 | 100 | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 7.7 | 50 | 100 | 25 | 50 | 50 | 100 |
| 7.8 | 50 | 100 | 100 | 200 | 50 | 100 |

Продовж. табл. 4.12

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|------|-----|-----|-----|-----|----|-----|
| 7.9 | 50 | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 8.1 | 100 | 200 | 100 | 200 | 50 | 100 |
| 8.3 | 100 | 200 | 100 | 200 | 50 | 100 |
| 8.7 | 100 | 200 | 50 | 200 | 50 | 100 |
| 8.9 | 100 | 200 | 100 | 200 | 50 | 100 |
| 8.10 | 100 | 200 | 100 | 200 | 50 | 100 |
| 8.11 | 50 | 100 | 200 | 100 | 50 | 100 |
| 8.12 | 100 | 200 | 100 | 200 | 50 | 100 |
| 10.1 | 100 | 200 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 10.2 | 100 | 200 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 10.3 | 100 | 200 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 11.1 | 100 | 200 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 11.2 | 100 | 200 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 12.1 | 100 | 200 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 12.3 | 100 | 200 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 19.1 | 100 | 200 | 100 | 200 | 50 | 100 |
| 19.2 | 100 | 200 | 100 | 200 | 50 | 100 |
| 20.1 | 100 | 200 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 20.2 | 100 | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 20.3 | 50 | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 20.6 | 100 | 200 | 25 | 50 | 50 | 100 |
| 20.7 | 50 | 100 | 25 | 50 | 50 | 100 |
| 20.8 | 50 | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 21.2 | 100 | 200 | 100 | 200 | 50 | 100 |
| 21.3 | 50 | 200 | 100 | 200 | 25 | 50 |
| 25.3 | 100 | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 26.2 | 100 | 200 | 25 | 100 | 50 | 100 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|-----------|-----|------|------|-----|------|-----|
| 27.1 | 200 | 200 | 50 | 100 | 50 | 50 |
| 28.1 | 100 | 200 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| 28.2 | 100 | 200 | 12.5 | 100 | 100 | 200 |
| 29.2 | 100 | >200 | 100 | 200 | 50 | 100 |
| 30.8 | 50 | 100 | 25 | 50 | 50 | 100 |
| 30.9 | 50 | 100 | 12,5 | 25 | 50 | 100 |
| 31.1 | 200 | 200 | 100 | 200 | 100 | 200 |
| Фурацилін | 1,5 | – | 6,25 | – | 6,25 | – |

Примітка. * – для сполук 5.1, 7.3, 8.20, 8.4- 8.6, 9.1, 26.1 МІК \geq 100 мкг/мл

Цікаво, що заміна алкільної, циклоалкільної групи положення 6 у 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[1,5-c]хіназолін-2-онах на 2(3-,4-)-фторфенільну групу (сполуки **8.1-8.12**) зберігає антибактеріальну активність щодо *P. aeruginosa* (МІК 50,0 мкг/мл), та проводить до втрати даної активності щодо *E. coli* та *St. aureus* (МІК 100,0-200,0 мкг/мл). Винятком є **8.7** та **8.11**, які у положенні 3 містять 4-метоксифенільну групу (МІК 50,0 мкг/мл). Необхідно відмітити, що 3-R-6-(хлор-(**9.1**), бром-(**12.1**), дихлор-(**10.1-10.3**), трихлор-(**11.1, 11.2**)-метил)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[1,5-c]хіназолін-2-они також проявляють помірну антибактеріальну активність не залежно від природи замісника положення 3, а їх МІК щодо *P. aeruginosa* та *St. aureus* складає 50,0 мкг/мл. Важливо, що і у випадку 6,6-дизаміщених похідних, а саме 6-метил-2-охо-3-(4-R-феніл)-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-6-карбонових кислот (**19.1, 19.2**), незалежно від замісника положення 3 не спостерігається підвищення антибактеріальної активності (табл. 4.11).

3'-R¹-Спіро[циклоалкіл-(гетарил)-1 (2, 3, 4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін]-2'(7H)-они – більш активні антимікробні агенти, їх МІК знаходиться в межах 12,5-200,0 мкг/мл і залежить від розміру спіроциклу у положенні 6 (табл.

4.11). Так, введення у спіропозицію положення 6 бутильної групи та до положення 3 арильного замісника (сполуки **20.1-20.3**) частково гідрованого триазинохіназолінового циклу приводить до суттєвого інгібування росту *P. aeruginosa* та *St. aureus* (МІК 50 мкг/мл). Розширення спіроциклічного фрагменту від бутильного (**20.1-20.3**) до гептильного (**20.6-20.8**) приводить до посилення антибактеріальної дії щодо *St. aureus* (МІК 25,0 мкг/мл), *E. coli* (МІК 50,0 мкг/мл) та її збереження щодо *P. aeruginosa* (МІК 50,0 мкг/мл). Введення до положення 6 у спіропозицію тетрагідротіопіран-4-ільного (**25.3**) або тетрагідротіопіран-3-ільного (**27.1**) фрагменту приводить до пониження МІК щодо *E. coli*, а окислення сірки у тетрагідротіопіран-3-ільному фрагменті (**29.2**) до втрати активності щодо всіх досліджуваних штамів (МІК 100,0-200,0 мкг/мл). Важливо, що триазинохіназоліновий цикл з дигідро-2*H*-тіофен-3-ільним фрагментом (**26.2**) та його окисненою формою (**28.1, 28.2**) у спіропозиції положення 6 проявляють високу активність щодо *St. aureus* (МІК 12,5-50,0 мкг/мл), наближаючись за ефектом до еталону порівняння – фурациліну. Подібна інгібуюча концентрація до *St. aureus* (12,5-50,0 мкг/мл), як ми і очікували, характерна для сполук **30.8, 30.9**, які у спіропозиції положення 6 містять 5-броміндолідиновий цикл (5-бромізатин).

Проведені дослідження показали, що 6-моно- та 6,6-дизаміщені 3-*R*-6,7-дигідро[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они інгібують ріст *St. aureus*, *E. coli* та *P. aeruginosa* у МІК 50.0-200.0 мкг/мл, тобто, проявляють помірну антибактеріальну активність. Проте, 3'-(4-фторфеніл)-4,5-дигідро-2*H*-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-он 1,1-діоксид (**28.2**) та 5-бромо-3'-(4-фторфеніл)спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діон (**30.9**) – перспективні антистафілококові агенти (МІК 12,5 мкг/мл) та потребують подальшого дослідження на резистентніших штаммах.

4.6 Протигрибкова активність синтезованих сполук

Пошук нових ефективних протигрибкових засобів є нагальною проблемою медичної та фармацевтичної хімії, тим більш що значна кількість синтетичних антифунгіцидних засобів у складі молекул містять гетероциклічні фрагменти [265, 266]. Таким чином, даний фрагмент роботи присвячено дослідженню протигрибкової активності серед невідомого класу сполук, а саме гідрованих триазино[с]хіназолінів та подальшій деталізації бази даних «структура-активність».

Проведені дослідження показали, що 6-монозаміщені 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолін-2-они з *ізобутильною* (**6.3**), *циклопропильною*, (**7.1-7.3**), *циклопентильною* (**7.6**), *циклогептильною* (**7.7, 7.8**), 2(3,4)-фторфенільними (**8.1-8.12**) групами у положенні 6 проявляють антифунгіцидну дію щодо *C. albicans* (МІК 12,5-100,0 мкг/мл; МФцК 25-200,0 мкг/мл, табл. 4.13). Серед зазначених сполук, необхідно виділити сполуки **7.2, 7.6, 7.9, 8.1** та **8.11** у яких МІК та МФцК складають 50,0 мкг/мл, що наближає їх за силою ефекту до референс-препарату «Кетоконазол». Більш цікавими виявились сполуки **8.7** та **8.10** (МІК 25,0 мкг/мл), які конкурують, а особливої уваги заслуговує сполука **7.7** (МІК 12,5 мкг/мл, МФцК 25,0 мкг/мл), яка перевищує активність кетоконазолу (МІК 25,0 мкг/мл, МФцК 50,0 мкг/мл, табл. 4.13).

3-R-6-Галогенометил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолін-2-они **10.1-10.3, 11.1, 11.2, 12.1**) проявляють антифунгіцидну дію щодо *C. albicans* у МІК 25.0-50.0 мкг/мл, при цьому найбільш активні є дихлорметилпохідні з фенільною (**10.2**) та 4-фторфенільною (**10.3**) групами у положенні 3 (табл. 4.13). Структурна модифікація 6-монозаміщених похідних шляхом додаткового введення карбоксильної групи (6,6-дизаміщені) до 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолін-2-онів (**19.1, 19.2**) не привела до посилення протигрибкової активності, зазначені сполуки інгібують ріст *C. albicans* при МІК 50.0 мкг/мл.

Противіробкова активність синтезованих сполук

| Сполука | Штам, що використовувався під час досліджень | |
|---------|--|--------------|
| | <i>C. albicans</i> | |
| | МІК, мкг/мл | МФЦК, мкг/мл |
| 1 | 2 | 3 |
| 7.2 | 50 | 50 |
| 7.6 | 50 | 50 |
| 7.7 | 12,5 | 25 |
| 7.8 | 50 | 50 |
| 7.9 | 50 | 50 |
| 8.1 | 50 | 50 |
| 8.7 | 25 | 50 |
| 8.10 | 25 | 50 |
| 8.11 | 50 | 50 |
| 10.1 | 50 | 50 |
| 10.2 | 25 | 50 |
| 10.3 | 25 | 50 |
| 12.1 | 50 | 50 |
| 12.3 | 50 | 50 |
| 20.1 | 50 | 50 |
| 20.2 | 25 | 50 |
| 20.3 | 25 | 50 |
| 20.6 | 25 | 50 |
| 25.3 | 50 | 50 |
| 26.1 | 25 | 50 |
| 27.1 | 50 | 50 |
| 28.1 | 50 | 50 |

| 1 | 2 | 3 |
|-------------|----|-----|
| 28.2 | 50 | 50 |
| 29.2 | 25 | 100 |
| 30.8 | 25 | 50 |
| 30.9 | 25 | 50 |
| Кетоконазол | 25 | 50 |

Примітка. * – для сполук 6.3, 7.1, 7.3, 8.2-8.6, 8.9, 8.12, 9.1, 11.1, 11.2, 19.1, 19.2, 20.7, 20.8, 21.2, 21.3, 26.2, 31.1 (МІК \geq 50 мкг/мл; МФцК \geq 100 мкг/мл)

Введення у спіропозицію положення 6 триазинохіназолінового циклу ряду оригінальних карбоциклічних та гетероциклічних фрагментів (циклобутильний (20.1-20.3), циклогексильний (20.6-20.8), біцикло[2.2.1]гептильний (21.2, 21.3), тетрагідротіопірановий (25.3, 27.1) та його 1,1-діоксид (29.2), дигідро-2*H*-тіофеновий (26.1, 26.2) та його 1,1-діоксиди (28.1, 28.2), 5-броміндоліновий (30.8, 30.9)) привело до МІК 25,0-100,0 мкг/мл. Серед зазначених сполук деякі (20.2, 20.3, 20.6, 26.1, 30.8, 30.9) за МІК наближаються до Кетоконазолу (МІК 25,0 мкг/мл, МФцК 50,0 мкг/мл).

Таким чином, проведені дослідження показали, що основні принципи хімічної оптимізації молекули 6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[1,5-*c*]хіназолін-2-ону за положеннями 3 та 6, які були спрямовані на пошук антифунгіцидних засобів, не оправдали себе. Виходячи з цього, до перспективного протигрибкового агенту можна віднести 3-метил-6-циклогексил-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]-триазино[1,5-*c*]хіназолін-2-он (7.7), який інгібує ріст та має значну фунгіцидну дію щодо *C. albicans* (МІК 12,5 мкг/мл, МФцК 25,0 мкг/мл), перевищуючи при цьому активність препарату «Кетоконазол» (МІК 25,0 мкг/мл, МФцК 50,0 мкг/мл) і потребує подальшого вивчення щодо інших штамів грибів та модифікації.

4.7 Експериментальна біологічна частина

Фармакологічна частина роботи виконана з використанням загальноприйнятих методик до встановлення специфічної біологічної активності одержаних сполук [264].

Дослідження антирадикальної активності *in vitro* базувалося на взаємодії синтезованих сполук з 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозилом (DPPH) [225, 226] (рис. 4.2). DPPH – стабільний вільний радикал, спиртові розчини якого забарвлені в інтенсивно-пурпурний колір ($\lambda_{\max} = 517$ нм). DPPH при взаємодії зі сполуками, що здатні до зв'язування з вільними радикалами, утворює продукти забарвлені в жовті кольори і не поглинають світло за зазначеною вище довжиною хвилі.

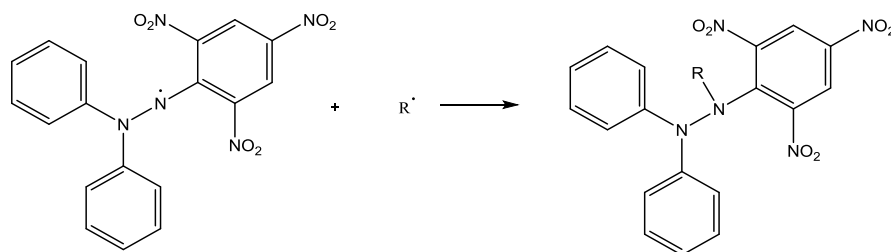


Рис. 4.2. Схема взаємодії 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозилу (DPPH) з вільними радикалами

Методика дослідження. 2 мл 1 мМ розчину сполуки в ДМСО змішували з 2 мл 0.1 мМ метанольного розчину DPPH, інкубували протягом 30 хвилин при 25°C та визначали оптичну густину (A_d). Паралельно визначалась оптична густина 2 мл 0.1 мМ метанольного розчину DPPH в 2 мл ДМСО (A_{DPPH}). Антирадикальну активність (АРА) розраховували за формулою: $АРА\% = (A_{DPPH} - A_d) / A_{DPPH} \times 100\%$. Зважування реагентів та синтезованих сполук проводилось на електронних вагах «ANG200С», оптична густина вимірювалось на спектрофотометрі ULAB108UV.

Дослідження актопротекторної активності. Експериментальні дослідження були виконані на 336 білих щурах лінії Вістар, вагою 160-200 г, віком 3,5 міс, отриманих з розплідника ПП «Біомодельсервіс». Тривалість карантину складала 2 тижня. Протягом цього часу тварин двічі на день оглядали. Тварини

утримувалися на стандартному раціоні харчування при природній зміні дня і ночі та вільному доступу до води та корму. Температуру підтримували в інтервалі 19-25°C, відносну вологість – 50-70%. Температура та вологість реєструвалася щодня. Режим вентиляції – 15 об'ємів повітря на год. Тварин утримували в стандартних клітках (400×320×160 мм) в групах по 6 тварин. Дієта – фуражне зерно, хліб, коренеплоди (бурак, морква) [267]. Усі експериментальні процедури проводилися відповідно до «Положення про використання тварин у біомедичних дослідженнях» [268].

Відібраних після карантину і попередньо індивідуально помічених фуксином тварин розподіляли на групи по 6 щурів-самців за умови відсутності зовнішніх ознак захворювань та гомогенністю груп за масою тіла ($\pm 15\%$). Перед початком експерименту визначалася вага кожної лабораторної тварини. Виключали з експерименту тварин, котрі одразу тонули чи зависали на поверхні води. Процедура експерименту включала в себе наступні етапи: перше плавання до повної втоми; набір експериментальних груп в залежності від часу першого плавання шляхом парного відбору; друге плавання до виснаження (5 хв після першого); внутрішньоочеревинне введення досліджуваних сполук в дозі 50 мг/кг; третє плавання (через 1 год) після введення сполуки.

Плавальний тест був виконаний з додатковим навантаженням, котре було прикріплене біля основи хвоста (10% від ваги тіла щура) в попередньо кип'яченій воді (для видалення бульбашок повітря) при температурі 24-26°C (нормотермія) [264]. Час плавання фіксували за ознаками повного виснаження, котре було виявлено шляхом відмови від подальшого плавання, опусканням на дно та не спроможність виплисти протягом більше 10 с. Щури плавали окремо в квадратному посуді з прозорого скла (розміром 180×60×60 см, на висоті 40 см). Дана методика дозволила оцінити фізичну працездатність лабораторних щурів в змішаній фізичній активності, яка реалізується аеробно-анаеробною системою.

Внутрішньошлункове введення речовин здійснювали за допомогою атравматичного зонду у вигляді водної суспензії з додаванням твіну-80 за 60 хв

до тестування у дозі 50 мг/кг. Контрольній групі тварин аналогічним способом вводили еквівалентні об'єми дистильованої води з додаванням твіну-80. Ефективність досліджуваних речовин порівнювали з контрольною групою та дією препарату «Мілдронат» в аналогічних умовах експерименту, який застосовували в дозі 50 мг/кг [264]. Для цього розраховували динаміку відносно контролю (ДВК) у %, за наступним рівнянням:

$$\text{ДВК} = \frac{\text{Ср. час плавання (речовина)} - \text{Ср. час плавання (контроль)}}{\text{Ср. час плавання(контроль)}} * 100$$

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням стандартного пакету аналізу програми статистичної обробки результатів, версії «Microsoft Office Excel 2003», «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Для кожної досліджуваної величини визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки репрезентативності середнього арифметичного (m). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значущості $p < 0,05$.

Дослідження протисудомної активності. Експериментальні дослідження були виконані на 156 білих безпородних щурів вагою 150-160 г, які отримані з розплідника ДУ «Інститут фармакології і токсикології АМН України» (Київ). Тварини утримувалися у стандартних умовах на стандартному раціоні харчування [267]. Перед початком дослідження тварини, які відповідали критеріям включення в експеримент, були розподілені на групи методом рандомізації. Тварини, що не відповідали критеріям, виключені з експерименту на протязі карантину. Усі експериментальні процедури проводилися відповідно до «Положення про використання тварин у біомедичних дослідженнях» [264, 267-269]. Судомний стан у тварин моделювали шляхом одноразового підшкірного введення пентилентетразолу («Коразол», виробник «Ніжфарм» (Російська Федерація)) у дозі 80 мг/кг на 0,9% розчині натрію хлориду. Про наявність судомної дії судили по характеру, тривалості латентного періоду судом у хв, а

також за показником летальності. Інтенсивність судомного нападу оцінювали за допомогою 5-бальної шкали: 0 – відсутність судомної активності; 1 – гіперкінезія; 2 – тремор; 3 – клонічні судоми передніх кінцівок з підйомом на задні кінцівки; 4 – виражені клоніко-тонічні судоми, завалювання тварини на бік, наявність фази тонічної екстензії; 5 – повторні клоніко-тонічні судоми, втрата пози та загибель тварини [264, 270].

Досліджувані сполуки вводили тваринам одноразово, внутрішньошлунково за допомогою металічного зонда у дозі 10 мг/кг у вигляді водної суспензії (стабілізатор твін-80) за 1 год до введення конвульсанта. В якості референт-препарату використовували «Ламотриджин» – блокатор NMDA-підтипу глутамінових рецепторів. Ламотриджин вводили аналогічно до способу введення досліджуваних сполук. Тварини контрольної групи одержували аналогічний об'єм води з твіном-80 внутрішньошлунково. Кожну експериментальну групу формували з 6 тварин.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням стандартного пакету аналізу програми статистичної обробки результатів, версії «Microsoft Office Excel 2003», «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Для кожної досліджуваної величини визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки репрезентативності середнього арифметичного (m). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значущості $p < 0,05$.

Молекулярний докінг до ферментів ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Дослідження проводилося методом «гнучкого» молекулярного докінгу, який є підходом до пошуку молекул, що споріднені до специфічної біологічної мішені. В якості біологічної мішені були використані моделі макромолекул, що були завантажені з Protein Data Bank (PDB), а саме ферменти ЦОГ-1 у комплексі з диклофенаком (PDB ID-3N8Y) та COX-2 у поєднанні з целекоксибом (PDB ID - 3LN1) [7]. Вибір біологічних мішеней був обумовлений літературними даними про механізм дії протизапальних препаратів

Підготовка ліганду. Моделі речовин були побудовані з використанням MarvinSketch 6.3.0 та збережені в форматі mol [271]. Після цього вони були оптимізовані програмою Chem3D за допомогою молекулярно-механічного алгоритму MM2 і збережені як pdb-файли. Молекулярна механіка використовується для отримання більш реалістичних геометричних значень для більшості органічних молекул, завдяки тому, що вона налічує велику кількість параметрів. Використовуючи AutoDockTools-1.5.6 pdb-файли було конвертовано в pdbqt, число активних обертань було встановлено за встановленими налаштуваннями [272].

Підготовка моделі білку. Файли pdb були завантажені з Protein Data Bank [273]. Програма Discovery Studio 4.0 використовувалася для видалення молекул води та лігандів з кристала. Моделі ензимів були збережені як pdb-файли. У AutoDockTools-1.5.6 додані полярні атоми Гідрогену, одержані моделі було збережено у форматі pdbqt. Були встановлені наступні параметри для докінгу: center_x = 18.37, center_y = -52.296, center_z = 53.949, size_x = 18, size_y = 16, size_z = 16 для COX-2 (3LN1); center_x = 32,978, center_y = -44,488, center_z = -3,76, size_x = 16, size_y = 16, size_z = 16 для COX-1 (3N8Y). Безпосередньо для докінгу використовувалася програма Vina [272]. Для візуалізації використовувалася програма Discovery Studio 4.0.

Молекулярний докінг до ферментів ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Дослідження проводилося методом «гнучкого» молекулярного докінгу, який є підходом до пошуку молекул, що споріднені до специфічної біологічної мішені. В якості біологічної мішені були використані моделі макромолекул, що були завантажені з Protein Data Bank (PDB), а саме ферменти ЦОГ-1 у комплексі з диклофенаком (PDB ID-3N8Y) та COX-2 у поєднанні з целекоксибом (PDB ID - 3LN1) [7]. Вибір біологічних мішеней був обумовлений літературними даними про механізм дії протизапальних препаратів

Дослідження протизапальної активності. Оцінку протизапальної активності відібраних за результатами молекулярного докінгу синтезованих сполук проводили на 78 білих щурах лінії Вістар вагою 150-160 г, які отримані

з розплідника ДУ «Інститут фармакології і токсикології АМН України» (Київ). Утримання тварин та всі маніпуляції були проведені згідно положення Європейської конвенції та науково-методичних рекомендацій, про утримання та використання тварин у біомедичних дослідах [267-269]. Скринінг синтезованих сполук з припустимою протизапальною активністю починали з дослідження їх впливу на ексудативну фазу гострого асептичного запалення (формаліновий набряк). Флогоген (1% водний розчин формаліну) вводили субплантально у дозі 0,1 мл у задню праву лапу щура, ліва служила контролем [264]. Досліджувані сполуки у мінімальній дозі 10 мг/кг, стабілізовані твіном-80, вводили внутрішньочеревинно за 1 годину до введення флогогену. Препарат порівняння «Натрію диклофенак» вводили щурам внутрішньошлунково одноразово у дозі 8 мг/кг, рекомендованій для проведення доклінічних досліджень [264]. Вимір об'єму лап проводили до початку експерименту і через 1, 3 та 5 год після введення флогогену за допомогою водяного онкометра. Активність досліджуваних речовин визначають за їх здатністю зменшувати розвиток набряку у порівнянні з контролем і виражають у відсотках, які показують, наскільки дана речовина пригнічує розвиток формалінового набряку по відношенню до контролю, де величина набряку приймається за 100%. Активність сполук, які вивчаються, розраховується за формулою:

$$A = 100\% - \frac{(M_{se} - M_{he})}{M_{sc} - M_{hc}}$$

де A – антиексудативна активність, %;

M_{nc} – маса набряклої стопи в досліді;

M_{zc} – маса здорової стопи в досліді;

M_{nc} – маса набряклої стопи в контролі;

M_{zc} – 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 [274].

Дослідження протимікробної активності. Чутливість мікроорганізмів до синтезованих сполук оцінювали відповідно до відомих методик [275]. Дослідження проводили на бульйоні Мюлер-Хінтона шляхом двократних серійних розведень препарату в об'ємі 1 мл, після чого додавали до кожної пробірку по 0,1 мл мікробної завісі (10^6 м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну концентрацію – за відсутністю росту на агарі після висіву з прозорих пробірок. Як розчинник сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовано еталонні тест-культури бактерій: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Усі тест-штами отримано з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України». В якості контролю протимікробної активності сполук відносно до досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату – фурацилін. Додатково проведено контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятої методики [275].

Дослідження протигрибкової активності. Чутливість грибів до синтезованих сполук оцінювали відповідно до відомих методик [275]. Дослідження проводили на бульйоні Мюлер-Хінтона шляхом двократних серійних розведень препарату в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожну пробірку по 0,1 мл мікробної завісі (10^6 м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну фунгіцидну концентрацію – за відсутністю росту на агарі після висіву з прозорих пробірок. Як розчинник

сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовано еталонну тест-культуру *Candida albicans* ATCC 885-653. Тест-штам отримано з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України». В якості контролю протимікробної активності сполук відносно до досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату – кетоконазол. Додатково проведено контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик [275].

За матеріалами розділу опубліковані роботи [227-229, 245, 246, 250, 262].

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що найбільша здатність до інгібування DPPH-радикалу серед синтезованих сполук характерна для 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2), 6'- та спіро[2-оксоіндолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-онів і їх антирадикальна активність знаходиться в межах 12,85-66,42%.

2. Проведені дослідження за плавальним тестом з додатковим навантаженням (нормотермія) серед невідомих 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-2-онів дозволили виявити ряд перспективних сполук **24.1**, **24.2** та **24.10** з високою актопротекторною активністю, а – сполуку **24.7** з високою депримууючою активністю, які можна рекомендувати для подальших поглиблених фармакологічних досліджень. Аналіз взаємозв'язку «структура-активність» показав, що критичними факторами визначальними у прояву високої актопротекторної дії є розмір та природа спірофрагменту положення 6 та природа замісника положення 3 триазино[2,3-с]хіназолінового циклу.

3. Вперше виявлена висока противосудомна активність серед 3'-R-5-R₁-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2,2'(7'H)-діонів та їх N-

заміщених і встановлено, що безпосередньо сполуки **30.2**, **30.8** та **31.1** у дозі 10 мг/кг на моделі пентилентетразолових судом перевищують або конкурують по дії з найбільш застосовуваним в епілептології лікарським засобом «Ламотриджин». Зазначене є вагомим аргументом подальшого їх поглибленого вивчення на інших експериментальних моделях.

4. Розроблена стратегія пошуку НПЗЗ та виявлено новий перспективний клас антифлогістиків серед 3'-арилспіро[аза/тіациклоалкіл-3(4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7H)-онів (**24.4**, **24.6**, **24.8**, **26.1**, **29.1**), які в дозі 10 мг/кг ваги на моделі «формалінового набряку» перевищують за протизапальною активністю препарат порівняння – натрію диклофенак.

5. Встановлено, що 6-моно- та 6,6-дизаміщені 3-R-6,7-дигідро[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они проявляють протимікробну активність щодо *St. aureus*, *E. coli* та *P. aeruginosa* (МІК 12.5-200.0 мкг/мл) та виявлено 3'-(4-фторфеніл)-4,5-дигідро-2H-спіро[тіофен-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7H)-он 1,1-діоксид (**28.2**) та 5-бромо-3'-(4-фторфеніл)спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2,2'(7H)-діон (**30.9**) – перспективні антистафілококові агенти (МІК 12,5 мкг/мл), які потребують подальшого дослідження на резистентніших штаммах.

6. Проведені дослідження показали, що до перспективного протигрибкового агенту можна віднести 3-метил-6-циклогексил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолін-2-он (**7.7**), який інгібує ріст та має значну фунгіцидну дію щодо *C. albicans* (МІК 12,5 мкг/мл, МФцК 25,0 мкг/мл), перевищуючи при цьому активність препарату «Кетоконазол» (МІК 25,0 мкг/мл, МФцК 50,0 мкг/мл) і потребує подальшого вивчення щодо інших штамів грибів та подальшої модифікації.

7. Встановлені певні закономірності зв'язку «структура-активність» та виявлені критичні «фармакофорні» фрагменти положення 6 у 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, які відповідають за актопротекторну (1-метилпіперидиновий фрагмент), протисудомну (2-оксоіндоліновий фрагмент), протизапальну (аза/оксо/тіа)циклоалкановий фрагмент).

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена дослідженню умов, закономірностей та синтетичних обмежень реакції [5+1]-гетероциклізації заміщених 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із карбонільними сполуками, розробці методів синтезу нових 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, їх спрямованій структурній модифікації за положеннями 3 та 6, вивченню фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук, створенню комбінаторної бібліотеки речовин з антирадикальною, актопротекторною, протисудомною, протизапальною, антибактеріальною дією та встановленню закономірностей «структура – активність» для подальшої розробки ефективного напрямку оптимізації названої гетероциклічної системи. Пріоритет досліджень підтверджено двома патентами України на винахід.

1. Вперше одержана серія нових похідних 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з параформом, альдегідами та кетонами аліфатичного та ароматичного ряду і встановлено, що у випадку використання в зазначеній реакції як електрофілів ароматичних кетонів, відбувається конкурентна реакція ацилування з утворенням мінорних 6-метил-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів.

2. Розроблені препаративні методи синтезу невідомих 6-хлоро-(дихлоро-, трихлоро-)-3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації з галогенвмісними альдегідами, полуацетальми та їх гідратними формами та показані особливості взаємодії синтезованих сполук з нуклеофілами (морфолін) та не нуклеофільними основами (діізопропілетиламін (DIPEA)).

3. Вперше синтезовані нові 3'-*R*-спіро[(аза/оксо/тіа)циклоалкіл-1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-они, як перспективні біологічно активні сполуки, реакцією [5+1]-циклоконденсації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з циклоалканонами, тетрагідро-4*H*-піран-4-оном, 1-метилпіперидин-4-

оном, тетрагідро-4*H*-тіопіран-4-оном, дигідротіофен-3(2*H*)-оном, дигідротіофен-3(2*H*)-он 1,1-діоксидом, дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-оном, дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он 1,1-діоксидом.

4. Взаємодією 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з ізатином та його похідними синтезовані невідомі 3'-*R*-5-*R*₁-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'-(7'*H*)-діони та *N*-заміщені 2-(3'-метил-2,2'-діоксо-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-1-іл)ацетаміди, для яких розроблений альтернативний синтез, а саме алкілування 3'-*R*-2',7'-дигідроспіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'-(7'*H*)-діонів *N*-*R*-хлорацетамідами та хлорацетонітрилом.

5. Вперше досліджені спектральні властивості (¹H та ¹³C ЯМР-спектри) та встановлені закономірності розщеплення характеристичних протонів положення 6 та 7, а також атому Карбону положення 6 в залежності від електронного оточення в 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, 3'-*R*-5-*R*₁-спіро[аза/оксо/тіа]циклоалкіл-1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів, 3'-*R*-спіро[індолін-3,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2,2'(7'*H*)-діонів.

6. Вперше на основі структурної подібності, молекулярного докінгу та традиційного фармакологічного скринінгу розроблена стратегія пошуку протизапальних агентів серед 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, яка може розглядатись як новий та перспективний напрям пошуку біологічно активних сполук серед даної гетероциклічної системи.

7. Встановлені певні закономірності зв'язку «структура-активність» та виявлені критичні «фармакофорні» фрагменти положення 6 в 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, які відповідають за актопротекторну (1-метилпіперидиновий фрагмент), протисудомну (2-оксоіндоліновий фрагмент), протизапальну (аза/оксо/тіа)циклоалкановий фрагмент).

8. У процесі виконання роботи синтезовано 138 сполук (107 вперше), серед яких ідентифіковані речовини з високою антирадикальною (15),

протимікробною (2), протигрибковою (1), актопротекторною (3), протизапальною (6), протисудомною (3) активностями.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. https://www.drugbank.ca/unearth/q?c=_score&d=down&query=quinazolines&searcher=drugs
2. An Updated Review: Newer Quinazoline Derivatives Under Clinical Trial / Abida et al. *International J. Pharmaceutical & Biological Archives*. 2011. Vol. 2 (6). P. 1651-1657.
3. Marzaro G., Guiotto A., Chilin A. Quinazoline derivatives as potential anticancer agents: a patent review (2007 - 2010) G. Marzaro, A. Guiotto, A. Chilin. *Expert Opin. Ther. Patents*. 2012. Vol. 22 (3). P. 223-252.
4. Quinazoline derivatives as anticancer drugs: a patent review (2011 - present) / S. Ravez et al. *Expert Opin. et al. her. Patents*. 2015. Vol. 25 (7). P.1-16.
5. Recent advances in 4-aminoquinazoline based scaffold derivatives targeting EGFR kinases as anticancer agents / Ismail R.S.M. et al. *Future Journal of Pharmaceutical sciences*. 2016. DOI: 10.1016/j.fjps.2016.02.001.
6. Undeniable Pharmacological Potentials of Quinazoline Motifs in Therapeutic Medicine / Olayinka Oyewale Ajani et al. *American Journal of Drug Discovery and Development*. 2017. – Vol. 7. – P. 1-24. DOI:10.3923/ajdd.2017.1.24.
7. Gopi Reddy A., Harinadha Babu V., Jaya Prakash Rao Y. A Review on Quinazolines as Anticancer Agents. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 10, Iss. 3. P. 1492-1504.
8. Shagufta, Irshad Ahmad. An insight into the therapeutic potential of quinazoline derivatives as anticancer agents. *Med. Chem. Commun*. 2017. DOI: 10.1039/c7md00097a.
9. Quinazoline and Quinazolinone as Important Medicinal Scaffoldes: A Comparative Patent Review (2011-2016) / Abdul Hameed et al. *Expert Opin. Ther. Patents*. 2018. DOI: 10.1080/13543776.2018. 1432596.
10. Joseph P. Michael. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep*. 2007. Vol. 24. P. 223–246.

11. Santosh B. Mhaske, Narshinha P. Argade. The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids. *Tetrahedron*. 2006. Vol. 62. P. 9787-9826.
12. Kshirsagar U. A. Recent developments in the chemistry of quinazolinone alkaloids. *Org. Biomol. Chem.* 2015. Vol. 13. P. 9336.
13. Theivendren Panneer Selvam, Palanirajan Vijayaraj Kumar. Quinazoline Marketed drugs – A Review. *Research in Pharmacy*. 2011. Vol. 1 (1). P. 1-21.
14. Quinazolinone and quinazoline derivatives: recent structures with potent antimicrobial and cytotoxic activities / Elham Jafar et al. *Res Pharm Sci*. 2016. Vol. 11 (1). P. 1-14.
15. 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.
16. Quinazoline derivatives with potent anti-inflammatory and anti-allergic activities / P. Mani Chandrika et al. *Int. J. Chem. Sci.* 2008. Vol. 6 (3). P. 1119-1146.
17. Darwish K. M., Dakhil O. O. A Review on synthesis and biological profiles of some Quinazolines and (4H)-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. Markus M. Vogtlea, Andreas L. Marzinzika. Synthetic approaches towards Quinazolines, Quinazolinones and Quinazolinones on Solid Phase. *QSAR Comb. Sci.* 2004. Vol. 23. P. 440-459. DOI: 10.1002/qsar.200420018.
19. A review: Recent investigations on Quinazoline Scaffold / Jahangir Alam et al. *International J. Advanced Research*. 2015. Vol. 3, Iss.12. P. 1656-1664.
20. 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
21. Recent advances in synthesis and biological activity evaluation of condensed thiazoloquinazolines: a review / Zoriana Chaban et al. *Pharmacia*. 2017. Vol. 64, № 3. P. 52-66.

22. Florea Dumitrascu, Marcel M. Popa. Pyrrolo[1,2-a]quinazolines. Synthesis and biological properties. *ARKIVOC*. 2014, (i). P. 428-452. DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.699>.
23. Recent advances in the structural library of functionalized quinazoline and quinazolinone scaffolds: Synthetic approaches and multifarious applications / Imtiaz Khan et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 76. P. 193-244.
24. 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: [org/10.1155/2014/395637](http://dx.doi.org/10.1155/2014/395637).
25. Vinod G. Ugale, Sanjay B. Bari. Quinazolines: New horizons in anticonvulsant therapy. *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 80. P. 447-501.
26. Dan Wang, Feng Gao. Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities. *Chemistry Central Journal*. 2013. Vol. 7 (95). P. 1-15.
27. Preparation and biological properties of 2-thio-containing pyrimidines and their condensed analogues / O. Yu. Voskoboynik et al. *Chemistry Heterocyclic Compounds*. 2017. Vol. 53. № 3. P. 256-272.
28. [2-(Azoly)phenyl]amines: methods of synthesis, cyclocondensations and biological properties (review) / O. M. Antypenko et al. *Chemistry Heterocyclic Compounds*. 2017. Vol. 53. № 3. P. 292–309.
29. Нестерова Н. О. Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних 4-гідразінохіназоліну : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». К., 2005. 25 с.
30. Нікітін В. О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 2-R-4(3H)хіназолону(тіону) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Л., 2007. 23 с.
31. Карпенко О. В. Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразінохіназоліну та їх біологічна активність : автореф. дис. на

здобуття наук. ступеня канд. хім. наук: спец. 02.00.03 «Органічна хімія». Л., 2007. 24 с.

32. Шабельник К. П. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості амідів (6-*R*-4-оксо-4*H*-хіназолін-3-іл)алкіл(арил)карбонових кислот : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Л., 2007. 20 с.

33. Воскобойнік О. Ю. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості [*2-R*-(3*H*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]карбонових кислот : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Л., 2008. 25 с.

34. Кривошей О. В. Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних (6-*R*-3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтових кислот : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Л., 2009. 21 с.

35. 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 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Запоріжжя, 2010. 27 с.

36. 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 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Запоріжжя, 2011. 25 с.

37. Авраменко А. І. Спрямований пошук гепатопротекторів з антиоксидантним механізмом дії серед похідних 4-тіохіназоліну на основі закономірностей взаємозв'язку «будова-дія» : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Запоріжжя, 2011. 25 с.

38. 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 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Л., 2012. 25 с.

39. [5+1]-Heterocyclisation in synthesis of as-triazino[2,3-*c*]quinazoline systems / O. Yu. Voskoboynik et al. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2013. Т. 11, Вип. 1 (41). С. 37-44.

40. Білий А. К. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-заміщених 2-гетерил[1,2,4]триазоло[*c*]хіназолінів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Запоріжжя, 2014. 25 с.

41. 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 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Запоріжжя, 2015. 27 с.

42. 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 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Запоріжжя, 2015. 28 с.

43. 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 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Запоріжжя, 2016. 27 с.

44. Ahmad Shaabani, Ali Maleki, Hamid Mofakham. Click Reaction: Highly Efficient Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones. *Synthetic Communications*. 2008. Vol. 1 (38). P. 3751-3759. DOI: 10.1080/00397910802213802.

45. Highly efficient synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones catalyzed by heteropoly acids in water / Ying Xiao Zong et al. *Chinese Chemical Letters*. 2010. Vol. 21. P. 778-781. DOI: 10.1016/j.ccllet.2010.03.022.

46. Facile Method for the Combinatorial Synthesis of 2,2-Disubstituted Quinazolin-4(1*H*)-one Derivatives Catalyzed by Iodine in Ionic Liquids / Xiang-Shan Wang et al. *J. Comb. Chem.* 2010. Vol. 12. P. 417-421. DOI: 10.1021/cc900174p.

47. Synthesis of 2-arylquinazolin-4(3*H*)-one derivatives catalyzed by iodine in [bmim][BF₄] / Xiang-Shan Wang et al. *Synthetic Communications*. 2010. Vol. 40. P. 2633-2646. DOI: 10.1080/00397910903318609.

48. Min Wang, Ting Ting Zhang, Zhi Guo Song. Eco-friendly synthesis of 2-substituted-2, 3-dihydro-4(1*H*)-quinazolinones in water. *Chinese Chemical Letters*. 2011. Vol. 22. P. 427-430. DOI: 10.1016/j.cclet.2010.10.038.

49. Synthesis of 2-Substituted-2,3-dihydro-4(1*H*)-quinazolinones using Sodium Bisulfate as a Catalyst by the Grinding Technique / Min Wang et al. *Organic Preparations and Procedures International*. 2012. Vol. 44. P. 159-163. DOI: 10.1080/00304948.2012.657563.

50. Cerium(IV) ammonium nitrate catalyzed green synthesis of 2-substituted 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones using a grinding technique / M. Wang et al. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2011. Vol. 47, №. 7. P. 851-855.

51. Cerous Methanesulfonate Catalyzed Facile Synthesis of 2-Substituted-2,3-dihydro-4(1*H*)-quinazolinones by Grinding Technique / Min Wang et al. *J. Heterocyclic Chem.* 2012. Vol. 49. P. 1250. DOI: 10.1002/jhet.963.

52. Xia Liu, Da-Hua Hu, Hong Shen. Efficient and Mild Synthesis of 2-Aryl-Substituted 2,3-Dihydroquinazolin-4(1*H*)-Ones Catalyzed by NaHSO₄. *Asian Journal of Chemistry*. 2012. Vol. 24, №. 3. P. 1365-1367.

53. Cellulose-SO₃H: an efficient and biodegradable solid acid for the synthesis of quinazolin-4(1*H*)-ones / B. V. Subba Reddy et al. *Tetrahedron Letters*. 2011. Vol. 52. P. 1891-1894; 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.02.030.

54. Amberlyst-15 mediated synthesis of 2-substituted 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones and their crystal structure analysis / P. VNS Murthy et al. *Tetrahedron Letters*. 2012. Vol. 53. P. 863-867. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.12.023.

55. A concise aqueous phase supramolecular synthesis of 2-phenyl-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-one derivatives / K. Ramesh et al. *Tetrahedron Letters*. 2012. Vol. 53. P. 6936-6939. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.10.029>.

56. Shaohuan Sun, Rongxian Bai, Yanlong Gu. From Waste Biomass to Solid Support: Lignosulfonate as a CostEffective and Renewable Supporting Material for Catalysis. *Chem. Eur. J.* 2014. Vol. 20. P. 549-558. DOI: 10.1002/chem.201303364.

57. A $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ catalysed facile synthesis of substituted 4(3*H*)-quinazolinones and benzimidazoles / G. A. N. K. Durgareddy et al. *J. Chem. Sci.* 2013. Vol. 125, № 1. P. 175-182.

58. Majid Ghashang, Syed Sheik Mansoor, Krishnamoorthy Aswin. Synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones catalyzed by succinimide-*N*-sulfonic acid as a mild and efficient catalyst. *Res. Chem. Intermed.* 2013. DOI: 10.1007/s11164-013-1447-y

59. Labade V. B., Shinde P. V., Shingare M. S. A facile and rapid access towards the synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones. *Tetrahedron Letters.* 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.08.037>

60. Supported ceric ammonium nitrate: A highly efficient catalytic system for the synthesis of diversified 2,3-substituted 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones / Someshwar D. Dindulkar et al. *C. R. Chimie.* 2014. Vol. 17. P. 971-979. DOI: [org/10.1016/j.crci.2013.11.008](http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2013.11.008).

61. Ethanol promoted titanocene Lewis acid catalyzed synthesis of quinazoline derivatives / Yanlong Luo et al. *RSC Adv.* 2016. Vol. 6. P. 66074-60077. DOI: 10.1039/c6ra14583c.

62. Matthieu Desroses, Martin Scobie, Thomas Helleday. A new concise synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-one derivatives. *New J. Chem.* 2013. Vol. 37. P. 3595-3597. DOI: 10.1039/c3nj00618b.

63. Highly efficient solvent-free synthesis of quinazolin-4(3*H*)-ones and 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones using tetrabutylammonium bromide as novel ionic liquid catalyst / A. Davoodnia et al. *Chinese Chemical Letters.* 2010. Vol. 21. P. 550-553. DOI: 10.1016/j.ccllet.2010.01.032

64. Amin Rostami, Ashkan Tavakoli. Sulfamic acid as a reusable and green catalyst for efficient and simple synthesis of 2-substituted-2,3-dihydroquinazolin-

4(1H)-ones in water or methanol. *Chinese Chemical Letters*. 2011. Vol. 22. P. 1317-1320. DOI: 10.1016/j.cclet.2011.06.008.

65. Mohammad Abdollahi-Alibeik, Elahe Shabani. Synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones catalyzed by zirconium (IV) chloride as a mild and efficient catalyst. *Chinese Chemical Letters*. 2011. Vol. 22. P. 1163-1166. DOI: 10.1016/j.cclet.2011.05.011

66. Zahed Karimi-Jaberi, Leila Zarei. Synthesis of Coumarins and 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones Using Trichloroacetic Acid as a Catalyst. *Acta Chim. Slov.* 2013. Vol. 60. P. 178-183.

67. Mohammad Abdollahi-Alibeik, Elahe Shabani. Nanocrystalline sulfated zirconia as an efficient solid acid catalyst for the synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones. *J. Iran Chem. Soc.* 2013. DOI: 10.1007/s13738-013-0306-5.

68. Arash Ghorbani-Choghamarani, Masoomeh Norouzi. Synthesis of copper (II)-supported magnetic nanoparticle and study of its catalytic activity for the synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones. *Journal Molecular Catalysis A: Chemical*. 2014. 395. P. 172-179. DOI: org/10.1016/j.molcata.2014.08.013 1381-1169.

69. Bi Bi Fatameh Mirjalili, Abdolhamid Bamoniri, Sara Azad. Synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones catalyzed by nano-Fe₃O₄/TiC₁₂/cellulose as a bio-based magnetic catalyst. *J. Iran Chem. Soc.* 2016. DOI: 10.1007/s13738-016-0956-1.

70. Synthesis and insecticidal activities of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives targeting calcium channel / Yunyun Zhou et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2013.06.060>.

71. Supported N-propylsulfamic acid on magnetic nanoparticles used as recoverable and recyclable catalyst for the synthesis of 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones in water / Amin Rostami et al. *Chinese Chemical Letters*. 2013. Vol. 24. P. 211-214. DOI: org/10.1016/j.cclet.2013.01.032.

72. Y(OTf)₃-catalyzed heterocyclic formation via aerobic oxygenation: An approach to dihydro quinazolinones and quinazolinones / Ying-Hui Shang et al.

Chinese Chemical Letters. 2015. Vol. 26, Is. 11. P. 1355-1358. DOI: org/10.1016/j.ccllet.2015.07.026.

73. Glycerol based ionic liquid with a boron core: A new highly efficient and reusable promoting medium for the synthesis of quinazolinones / Hamid Reza Safaei et al. *Journal of Molecular Liquids*. 2013. Vol. 180. P. 139-144. DOI: org/10.1016/j.molliq.2013.01.013.

74. Efficient Access to 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-ones by Environmentally Benign L-Proline Nitrate as Recyclable Catalyst / Sandeep P. Bahekar et al. *Synlett*. 2015. Vol. 26. P. 2575-2577. Doi: 10.1055/s-0035-1560483.

75. Dabiri M., Mohammadi Ali A., Hassan Qaraat. An efficient and convenient protocol for the synthesis of novel 1*H*-spiro[isindoline-1,2'-quinazoline]-3,4'(3'*H*)-dione derivatives. *Monatsh Chem*. 2009. Vol. 140. P. 401-404. DOI: 10.1007/s00706-008-0040-3.].

76. Reaction of 2-aminobenzamides with indjlint-2,3-dione in an ionic liquid in the presence and absence of iodine / Jie Shneng et al. *J. Chem. Res*. 2012. P. 157-161.

77. Mansing M. Mane, Dattatrasad M. Pore Sulfamic acid as energy efficient catalyst for synthesis of flurophores, 1*H*-spiro[isindoline-1,2'-quinazoline]-3,4'(3'*H*)-diones. *J. Chem. Sci*. 2016. Vol. 4. P. 157-161.

78. A highly efficient method for the synthesis of novel 1'*H*-spiro[indene-2,2'-quinazoline]-1,3,4'(3'*H*)-trione derivatives / Seyed Esmail Sadat-Ebrahimia et al. *J. Chem. Res*. 2015. Vol. 39. P. 495-498. DOI:10.3184/174751915X14394002808669.

79. A serendipitous synthesis of 11a-hydroxy-11,11a-dihydrobenzo[e]indeno[2,1-b][1,4]diazepine-10,12-dione derivatives by condensation of 2-aminobenzamides with ninhydrin in water / Rajkumari Vijilata Devi et al. *J. Org. Chem*. 2016. Doi: 10.1021/acs.joc.5b02327.

80. Ferenc Miklós, Ferenc Fülöp. «Dry» and «Wet» Green Synthesis of 2,2'-Disubstituted Quinazolinones. *Eur. J. Org. Chem*. 2010. P. 959-965.

81. Safari J., Gandomi-Ravandi S. Efficient synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones in the presence of nanocomposites under microwave irradiation. *J. Mol. Catal. A:Chem.* 2014. DOI: org/10.1016/j.molcata.2014.02.013.

82. Iodine-Catalyzed Synthesis of Fused Tetracyclic Pyridazino[6,1-*b*]pyrrolo [1,2-*a*]quinazolin-9(1*H*)-one Derivatives via a Tandem Reaction / Zhang W. T. et al. *Tetrahedron.* 2016. DOI: 10.1016/j.tet.2016.03.018.

83. Lian Lu, Mei-Mei Zhang, Xiang-Shan Wang. A Green Synthesis of Pyrido[1,2-*a*]quinazoline-1,6-dione Derivatives in Ionic Liquid Catalyzed by Iodine. *J. Heterocyclic Chem.* 2014. Vol. 51. P. 314-317. DOI: 10.1002/jhet.1837.

84. Iodine-Catalyzed Synthesis of 5*H*-Phthalazino[1,2-*b*]quinazoline and Isoindolo[2,1-*a*]quinazoline Derivatives via a Chemoselective Reaction of 2-Amino-benzohydrazide and 2-Formylbenzoic Acid in Ionic Liquids / Jin R. Z. et al. *Tetrahedron Letters.* 2016. DOI: org/10.1016/j.tetlet.2016.04.101.

85. Shashikant U. Dighe , Sanjay Batra. Iodine-mediated electrophilic tandem cyclization of 2-alkynylbenzaldehydes with anthranilic acid leading to 1,2-dihydroisoquinoline-fused benzoxazinones. *Tetrahedron.* 2013. Vol. 69. P. 9875-9885. DOI: org/10.1016/j.tet.2013.08.086.

86. Electrophile induced branching cascade: a powerful approach to access various molecular scaffolds and their exploration as novel anti-mycobacterial agents / N. T. Patil et al. *Chem. Commun.* 2013. Vol. 49. P. 10109-10111.

87. Substituted 2-formylbenzoic acids in the synthesis of 11*H*-isoindolo[2,1-*a*]benzimidazol-11-ones, 5*H*-isoindolo[2,1-*a*][3,1]benzoxazines-5,11(6*aH*)-diones and 6,6*a*-dihydroisoindolo[2,1-*a*]quinazolin-5,11-diones / E. V. Gromachevskaya et al. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2013. Vol. 49, №. 9. P.1331-1344.

88. Synthesis of Isoindolo[2,1-*a*]quinazoline Derivatives in Ionic Liquid Catalyzed by Iodine / Lian Lu et al. *J. Heterocyclic Chem.* 2014. Vol. 51. P. 630-634. DOI: 10.1002/jhet.1696.

89. Chao Li, Wen-Ting Zhang, Xiang-Shan Wang. CuI-Catalyzed C–N Bond Formation and Cleavage for the Synthesis of Benzimidazo[1,2-*a*]quinazoline Derivatives. *J. Org. Chem.* 2014. DOI: dx.doi.org/10.1021/jo5007398.

90. Recent advances in synthesis and biological activity evaluation of condensed thiazoloquinazolines: a review / Z. Chaban et al. *PHARMACIA*. 2017. Vol. 64, № 3. P. 52-66.

91. An Efficient Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]quinazoline Derivatives in Ionic Liquid Catalyzed by Iodine / Lian Lu et al. *J. Heterocyclic Chem.* 2014. Vol. 51. P. 841-845. DOI: 10.1002/jhet.

92. Simple and convenient synthesis of 2,3,4,5-tetrahydro-1,5-dioxopyrrolo[1,2-*a*]quinazoline-3a(1H)-carboxylic acids in multi-gram scale / R. T. Iminov et al. *HETEROCYCLES*. 2008. Vol. 75 (7). P. 1673-1680.

93. Synthesis of structurally constrained 4-quinazolinone derivatives with a tetrahedral C-2 atom present in three rings / R. T. Iminov et al. *Tetrahedron*. 2009. Vol. 65. P. 8582-8858. DOI:10.1016/j.tet.2009.07.059.

94. General synthetic approach towards annelated 3a,6-epoxyisoindoles by tandem acylation/IMDAF reaction of furylazaheterocycles. Scope and limitations / Zubkov F. I. et al. *Tetrahedron*. 2014. DOI: 10.1016/j.tet.2014.01.008.

95. Molecular modelling, synthesis, cytotoxicity and anti-tumour mechanisms of 2-aryl-6-substituted quinazolinones as dual-targeted anti-cancer agents / M. J. Hour et al. *British Journal of Pharmacology*. 2013. Vol. 169. P. 1574-1586. DOI:10.1111/bph.12233.

96. Anthranoylhydrazones of aliphatic aldehydes and their cyclization to quinazolin-4-one derivatives / A. Yu. Ershov et al. *Chemistry Heterocyclic Compounds*. 2009. Vol. 45. № 8. P. 965-969.

97. Eco-friendly and Efficient Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-ones / M. G. Kobra et al. *Chin. J. Chem.* 2011. Vol. 29. P. 1617-1623.

98. F. Tamaddon, M. Taghi Kazemi Varnamkhasti. Self-Assembled Nanoliposomes of Phosphatidylcholine: Bridging the Gap between Organic and Aqueous Media for a Green Synthesis of Hydroquinazolinones. *Synlett*. 2016. Vol. 27. P. 2510-2514. DOI: 10.1055/s-0035-1562604; Art ID: st-2016-d0391-1.

99. Synthesis and Evaluation of Quinazoline Amino Acid Derivatives as Mono Amine Oxidase (MAO) Inhibitors / Sherine Nabil Khattaba et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.04.021>.

100. Catalyst-free synthesis of 2-aryl-1,2-dihydroquinazolin-4(1H)-thiones from 2-aminobenzothioamides and aldehydes in water / S. Oschatz et al. *Org. Biomol. Chem.* 2014. DOI: 10.1039/c4ob02207f.

101. A new benzimidazole-based quinazoline derivative for highly selective sequential recognition of Cu^{2+} and CN^- / L. Tang et al. *Tetrahedron Letters*. 2013. Vol. 54. P. 536-540. DOI: [org/10.1016/j.tetlet.2012.11.078](http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.11.078).

102. A Highly Selective Fluorescent Chemosensor for Zinc Ion and Imaging Application in Living Cells / U. C. Saha et al. *Inorg. Chem.* 2011. Vol. 50. P. 1213-1219. DOI: 10.1021/ic1015252.

103. Design and synthesis of fluorescent 6-aryl[1,2-*c*]quinazolines serving as selective and sensitive 'on-off' chemosensor for Hg^{2+} in aqueous media / R. Pandey et al. *Tetrahedron Letters*. 2012. Vol. 53. P. 3550-3555. DOI: [org/10.1016/j.tetlet.2012.04.128](http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.04.128).

104. Development of a cell permeable red-shifted CHEF-based chemosensor for Al^{3+} ion by controlling PET / M. Mukherjee et al. *Spectrochimica acta*. 2015. DOI: 10.1016/j.saa.2015.11.0.

105. A ratiometric fluorescent sensor for selective recognition of Al^{3+} ions based on a simple benzimidazole platform / D. Jeyanthi et al. *RSC Advances*. 2013. DOI: 10.1039/c3ra43843k.

106. A cell permeable Cr^{3+} selective chemosensor and its application in living cell imaging / M. Mukherjee et al. *RSC Advances*. 2013. DOI: 10.1039/c3ra43305f.

107. Substituent effect on fluorescence signaling of the cell permeable HSO_4^- receptors through single point to ratiometric response in green solvent / M. Mukherjee et al. *RSC Advances*. 2014. Vol. 4. P. 27665-27673. DOI: 10.1039/c4ra03551h.

108. Korshin E. E., Sabirova L. A., Levin Y. A. An Expedient Synthesis of 5-Substituted Imidazo[1,2-*c*]quinazolines 5-Substituted Imidazo[1,2-*c*]quinazolines. *SYNTHESIS*. 2012. Vol. 44. P. 3512-3522. DOI: 10.1055/s-0032-1316802.

109. A simple synthesis of 5-(2-aminophenyl)-1*H*-pyrazoles / Monika Janjic et al. *Helvetica chimica acta*. 2011. Vol. 94. P. 1703-1717.

110. Synthesis of 6-aryl-5*H*-quinazolino[4,3-*b*]quinazolin-8(6*H*)-one derivatives in ionic liquids catalyzed by iodine / Yong-Gang Ma et al. *Res. Chem. Intermed.* 2015. DOI: 10.1007/s11164-015-2072-8.

111. 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 et al. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2015. Vol. 13, Iss. 4 (52). P. 50-56.

112. 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 et al. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2016. Vol. 14, Iss. 1 (53). P. 24-29.

113. 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 / Sergiy V. Kholodnyak et al. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2016. Vol. 14. Is. 2 (54). P. 47-52.

114. Synthesis and evaluation as NOP-ligands of some spiro[piperidine-4,2'(1'*H*)-quinazolin]-4'(3'*H*)-ones and spiro[piperidine-4,5'(6'*H*)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines] / Mustazza C. et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2006. Vol. 54, № 5. P. 611-622.

115. 5,6-Dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines. Message 4. Spiro-compounds with [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines moieties. Synthesis and spectral characteristics / Kholodnyak S. V. et al. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2016. Vol. 14. № 3 (55). P. 24-31.

116. 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. ... кандидата фарм. наук: 15.00.02. Запоріжжя, 2016. 28 с.

117. Direct catalytic asymmetric three-component Kabachnik-Fields reaction / Cheng X. et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2008. Vol. 47 (27). P. 5079-5081. Doi: 10.1002/anie.200801173.

118. M. Prakash, V. Kesavan. Highly Enantioselective Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolinones through Intramolecular Amidation of Imines. *Org. Lett.* 2012. Vol. 14, № 7. P. 1896-1899. DOI: 10.1021/ol300518m.

119. Asymmetric Brønsted Acid Catalysis: Catalytic Enantioselective Synthesis of Highly Biologically Active Dihydroquinazolinones / M. Rueping et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009. Vol. 48. P. 908-910. DOI: 10.1002/anie.200804770.

120. Highly Enantioselective Synthesis of Dihydroquinazolinones Catalyzed by SPINOL-Phosphoric Acids / D. Huang et al. *ACS Catal.* 2013. DOI: 10.1021/cs400591u.

121. Enantioselective synthesis of biologically important spiro[indoline-3,2'-quinazolines] via catalytic asymmetric isatin-involved tandem reactions / Y. Jiang et al. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2013. Vol. 24. P. 1286-1296. DOI: org/10.1016/j.tetasy.2013.08.019.

122. Prakash M., Kesavan V. Highly Enantioselective Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolinones through Intramolecular Amidation of Imines. *Org. Lett.* 2012. Vol. 14, № 7. P.1896-1899. DOI: 10.1021/ol300518m.

123. Prakash M., Jayakumar S., Kesavan V. Investigation of the Enantioselective Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolinones Using Sc(III)–*inda*-pybox Enantioselective Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolinones. *SYNTHESIS.* 2013. P. 2265-2272. DOI: 10.1055/s-0033-1339288.

124. Deng T., Wang H., Cai C. Highly enantioselective synthesis of dihydroquinazolinones through Sc(OTf)₃-catalyzed intramolecular amidation of imines. *Journal of Fluorine Chemistry.* 2015. Vol. 169. P. 72-77. DOI: org/10.1016/j.jfluchem.2014.11.008.

125. Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydro-2-arylquinazolin-4-ones: Methodology and Application to a Potent Fluorescent Tubulin Inhibitor with

Anticancer Activity / G. M. Chinigo et al. *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. P. 4620-4631. DOI: 10.1021/jm800271c.

126. Armstrong R. J., D'Ascenzio M., Smith M. D. Cation-Directed Enantioselective N-Functionalization of Pyrroles. *Synlett.* 2016. Vol. 27. P. 6-10. DOI: 10.1055/s-0035-1560813.

127. M. Singh, N. Raghav. 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives as potential non-peptidyl inhibitors of cathepsins B and H. *Bioorg. Chem.* 2015. Vol. 59. – P. 12-22.

128. Antitumor 2,3-dihydro-2-(aryl)-4(1H)-quinazolinone derivatives / Hamel C. M. Lin et al. *Biochem. Pharmacol.* 1996. Vol. 51. P. 53-59.

129. Mercuric chloride catalyzed synthesis of some anticancer 2-aryl-2,3-dihydroquinizolin-4(1H)-ones / N. Ramesh et al. *Med Chem Res.* 2016. DOI: 10.1007/s00044-016-1630-y.

130. Synthesis, anticancer and antioxidant evaluation of some new 2-aryl- and 2-pyrazole-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones / R. Navudu et al. *Asian J. Chemistry.* 2016. Vol. 28 (6). P.1321-1324.

131. Discovery of potent and selective nonplanar tankyrase inhibiting nicotinamide mimics / Y. Nkizinkiko et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2015. Vol. 23. P. 4139-4149. DOI: org/10.1016/j.bmc.2015.06.063 0968-0896.

132. M. Singh, N. Raghav. 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives as potential non-peptidyl inhibitors of cathepsins B and H. *Bioorganic Chemistry.* 2015. Vol. 59. P. 12-22. DOI: org/10.1016/j.bioorg.2015.01.005.

133. Molecular modelling, synthesis, cytotoxicity and anti-tumour mechanisms of 2-aryl-6-substituted quinazolinones as dual-targeted anti-cancer agents / M. J. Hour et al. *British Journal of Pharmacology.* 2013. Vol. 169. P. 1574-1586. DOI:10.1111/bph.12233.

134. Ultrasound-based approach to spiro-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones: their in vitro evaluation against chorismate mutase / D. Rambabu et al. *Tetrahedron Letters.* 2013. Vol. 54. P. 495-501.

135. Synthesis and Evaluation of Quinazoline Amino Acid Derivatives as Mono Amine Oxidase (MAO) Inhibitors / S. N. Khattaba et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.04.021>.

136. Synthesis and in vitro evaluation of derivatives of the beta(1)-adrenergic receptor antagonist HX-CH 44 / K. A. Stephenson et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. P. 5506-5509.

137. Desing, synthesis and in vitro PDE inhibition activity of certain duinazolines derivatives for treatment of asthma / A. K. Elansary et al. *Med. Chem. Res.* 2012. Vol. 21. P. 3327-3335.

138. Recent advances in synthesis and biological activity evaluation of condensed thiazoloquinazolines: a review / Z. Chaban et al. *PHARMACIA*. 2017. Vol. 64, № 3. P. 52-66.

139. Dumitrascu F., Popa M. M. Pyrrolo[1,2-a]quinazolines. Synthesis and biological properties. *ARKIVOC*. 2014. P. 428-452.

140. Спрямований пошук протисудомних агентів серед спіропохідних з 2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліновим фрагментом / С. В. Холодняк et al. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 1 (47). С. 39-47.

141. Патент України на корисну модель № 103314, МПК 2015.01, А61К 31/00. Заміщені 2'-алкіл-(циклоалкіл-, аралкіл-, арил-, гетарил-)-6'H-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1H)-они, що проявляють протисудомну дію / Холодняк С. В., Шабельник К. П., Коваленко С. І., Воскобойник О. Ю., Беленічев І. Ф., Сергеева Т. Ю., Оковитий С. І. № u 2015 05938; заявл. 16.06.15; опубл. 10.12.15, Бюл. № 23.

142. Synthesis of 6-R-3-(2-aminophenyl)-4H-[1,2,4]thiazin-5-ones: resources and limitations / Voskoboynik A.Yu. et al. *Chemistry & Chemical Technology*. 2011. Vol. 5, № 2. P.129-132.

143. Hydrazinolysis of 3-R-[1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones. Synthetic and Theoretical Aspects / T. Yu. Sergeieva et al. *J. Phys. Chem. A*. 2014. Vol. 118. P. 1895-1905. DOI: (dx.doi.org/10.1021/jp4052616).

144. A new one-step synthesis of [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines / O. V. Karpenko et al. *HETEROCYCLES*. 2007. Vol. 71, Issue 3. P. 619-626.
145. Novel Method for the Synthesis of [1,2,4]Triazino[4,3-*c*]quinazoline System / S. I. Kovalenko et al. *Synthetic Communications*. 2007. Vol. 37. P. 3719-3727.
146. Karpenko A. V., Kovalenko S. I., Shishkin O. V. Synthesis of spiro-fused (C5)-pyrazolino-(C6)-triazinones, a new heterocyclic system. *Tetrahedron*. 2009. Vol. 65, № 31. P. 5964-5972.
147. Synthesis of 2-(3,4-dihydro-3-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[4,3-*c*]quinazolin-4-yl)acetic acid derivatives as potential antioxidants in nitrosative stress model / S. I. Kovalenko et al. *Pharmacia*. 2010. Vol. 58, № 2. P. 145-157.
148. Synthesis and antiviral activity [9- R^1 -10- R^2 -3- R -2-oxo-2*H*-[1,2,4]-triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides derivatives with the fragments of carcose amines / I. S. Nosulenko et al. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2014. Vol. 12, Iss. 1 (45). P. 17-27.
149. Synthesis 3- R -8- R_1 -9- R_2 -10- R_3 - R -6-thioxo-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones, its antibacterial and antifungal activity / I. S. Nosulenko et al. *Sci Pharm*. 2014. Vol. 82: P. 483-500.
150. The structure optimization of [(2- R -quinazolin-4-ylidene)hydrazono]-carboxylic acids and esters – intention of search a new class of substances with anticancer activity / O. Yu.Voskoboynik et al. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2014. Vol. 12, Iss. 4 (48). P. 3-20.
151. Synthesis and modification of 2-[8- R_1 -9- R_2 -10- R_3 -3- R -2-oxo-2*H*-[1,2,4]-triazino[2,3-*c*]quinazoline-6-yl)thio]acetic acids aimed to the search of effective substances with antibacterial and antifungal activity / I. S. Nosulenko et al. *Вісник фармацевції*. 2015. № 1. С. 11-20.
152. Features of interaction between 3-(2-aminophenyl)-6- R -1,2,4-triazin-5(2*H*)-ones and cyclic anhydrides of non-symmetric dicarboxylic / Voskoboynik O. Yu. et al. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2015. Т. 13, вип. 1 (49). P. 25-31.

153. Voskoboynik O.Yu. Synthesis, physicochemical properties and anticancer activity of 6-(heterocyclyl-*N*-ylmethyl)-3- R_1 -9- R_2 -2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones. *Вопросы химии и химической технологии*. 2015. Т. 1 (99). С. 9-12.

154. Voskoboynik O.Yu. Synthesis, physicochemical and biological properties of 6-*S*- and 6-*N*-substituted 3- R -2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones. *Вопросы химии и химической технологии*. 2015. № 4 (102). С. 9-16.

155. Interaction of 3-(2-Aminophenyl)-6- R_1 -1,2,4-triazin-5-ones with Acylating Reagents: An Efficient Method for Preparation of 6-Substituted 3- R_1 -2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones / A. Yu. Voskoboynik et al. *J. Het. Chem.* 2016. Vol. 53, Iss. 3. P. 776-783. DOI: 10.1002/jhet.2120.

156. Synthesis, anticancer and FGFR1 inhibitory activity of isoindolo[2,1-*a*]-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline derivatives / O. Yu. Voskoboynik et al. *Медицина та клінічна хімія*. 2016. Т. 18, № 1 (66). P. 5-18.

157. 6-Mono- and 6,6-disubstituted 3- R -6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones – promising class of anticancer agents / O. Yu. Voskoboynik et al. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 2 (43). С.71-78.

158. Voskoboynik O.Yu., Kovalenko S.I., Shishkina Sv. V. 3- R_1 -8- R_2 -10- R_3 -2*H*-benzo[*e*][1,2,4]triazino[2,3-*c*][1,2,3]triazin-2-ones – novel high electro-deficient heterocyclic compounds with promising anticancer activity. *Heterocyclic Communications*. 2016. Vol. 22 (3). P. 137–141. DOI: 10.1515/hc-2015-0190.

159. Характеристика дії похідних (3- R -оксо-2*H*-[1,2,4]-триазино-[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл)карбонових кислот на динамічну та статичну витривалість щурів / О. В. Почелова та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2013. № 4 (27). С. 108-111.

160. Влияние соединения МТ-279 и мексидола на течение метаболических процессов при экспериментальной ишемии головного мозга / Маринич Л. И. та ін. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013, № 2 (52). С. 21-24.

161. Саєнко А. В., Степанюк Г. І., Коваленко С. І. Порівняльна оцінка курсового введення натрієвої солі 3-(2-оксо-3-феніл-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-

c]хіназолін-6-іл)пропанової кислоти та бемітилу на поведінково-пошукові реакції щурів в умовах тривалої гіпокінезії. *Український медичний альманах*. 2014. № 2 (17). С. 138-142.

162. Актопротекторна активність солей (3-*R*-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот та їх галогенвмісних аналогів / Г. І. Степанюк та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 4-5 (40). С. 90-95.

163. Вплив натрієвої солі 3-(2-оксо-3-феніл-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)пропанової кислоти на морфологічну картину серця щурів на тлі гіпокінезії / А. В. Саєнко та ін. *Morphologia*. 2014. Т. 8, № 2. С. 45-49.

164. Methodology for prediction of anticancer action of 2-оксо-2*H*-[1,2,4]-triazino[2,3-*c*]-quinazolin-6-yl)thiones via QSAR and docking studies / Nosulenko I. S. et al. *Запорізький медичний журнал*. 2015. № 1 (88). С. 99-104.

165. Скорина Д. Ю., Воскобойник А. Ю., Коваленко С. И. Синтез и противораковая активность *N*-замещенных фталиламидов с триазиновым фрагментом. *Фармация Казахстана*. 2015. № 6 (169). С. 36-41.

166. Дослідження та характеристика протизапальної активності натрій (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбоксилатів та їх галогеновмісних аналогів / В. В. Якубовська та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 1 (20). С. 60-66. DOI: 10.14739/2409-2932.2016.1.62036.

167. 6-Thio-Substituted-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones with dialkylaminoethyl moiety – a new class of antiviral agents / O. Yu. Voskoboynik et al. *News of pharmacy*. 2016. № 2 (86). С. 54-58.

168. Preparation and biological properties of 2-thio-containing pyrimidines and their condensed analogues / O. Yu. Voskoboynik et al. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53 (3). P. 256-272.

169. Michael B. Smith. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure* 6th Edition. Wiley, 2007. 2384 p.

170. Беккер Х., Беккерт Р., Бергер В. *Органикум* : в 2-х т. : пер. с нем., 4-е изд. М. : Мир, 2008.

171. Grossman R. B. The art of writing reasonable organic reaction mechanisms. 2002. 355 p.

172. Мас-спектральне дослідження поведінки [1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолінів під дією електронного удару / Воскобойник О. Ю. та ін. *Ученые записки ТНУ серія «Биология, химия»*. 2013. Т. 26 (65), № 4. С. 229-241.

173. Лебедев А. Т. Масс-спектрометрия в органической химии. М. : «БИНОМ. Лаборатория знаний», 2003. 493 с.

174. Breitmaier E. Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry : A Practical Guide. Wiley, 2002. 272 p.

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

176. [1,2,4]Триазино[2,3-с]хиназолины 1. Методы получения и спектральные характеристики замещенных 3-R¹-6-R³-6,7-дигидро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-онов / А. Ю. Воскобойник и др. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Т. 53 (8). С. 892-904.

177. Патент на винахід 111245 Україна, C07D 253/06 (2006.01), C07D 253/10 (2006.01), C07D 239/72 (2006.01), C07D 487/04 (2006.01). 6-Моно- та 6,6-дизаміщені 3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они / О. Ю. Воскобойник та ін. № а 2014 06068 ; заявл. 02.06.14 ; опубл. 10.12.15, Бюл. № 23.

178. Коломоєць О. С. Заміщені 3-(2-Амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5-они в реакціях з альдегідами та кетонами. XVII Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії». К., 2016. С. 59.

179. Kelarev V. I., Ammar Dibi, Lunin A. F. Synthesis and properties of symm-triazines. 3. Reactions of 2-alkyl-4,6-bitrichloromethyl-symm-triazines containing higher alkyl groups with ammonia and aliphatic amines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1985. Vol. 21, № 11. P. 1284-1289.

180. Chloromethyl-, dichloromethyl-, and trichloromethyl- 1,2,4-triazines and their 4-oxides: method for the synthesis and tele-substitution reactions with C-nucleophiles / D. N. Kozhevnikov et al. *Russian Chemical Bulletin*. 2004. Vol. 53, № 6. P. 1295-1300.

181. Sym-triazine derivatives. 9. Reaction of sym-triazines and ethoxycarbonyl groups containing trichloromethyl with phenylhydrazine / Alekseeva N. V. et al. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1990. Vol. 26, № 12. P. 1375-1383.

182. Nucleophylic tele-substitution reactions in 3-trichloromethyl-1,2,4-triazines / Kozhevnikov D. N. et al. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1999. Vol. 35, № 11. P. 1377-1378.

183. Voronkova V. A., Komkov A. V., Dorokhov V. A. Synthesis of trichloromethylpyrimidines and trichloromethylpyrimido-[4,5-*d*]pyrimidines from alkyl 2-(diamino-methylidene)-3-oxobutyrate and trichloroacetonitrile. *Russian Chemical Bulletin*. 2009. Vol. 58, № 2. P. 351-355.

184. Menezes F. G., Gallardo H., C. Zucco C. Recent synthetic applications of trichloro(bromo)methyl containing organic compounds. *Quimica Nova*. 2010. Vol. 33, № 10. P. 2233-2256. DOI: org.sci-hub.io/10.1590/S0100-40422010001000037.

185. 2-(4,5-Dihydroimidazol-2-yl)benzimidazoles as highly selective imidazoline I₂/adrenergic α_2 -receptor ligands / Francieszek Sączewski et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 14, № 19. P. 6679-6685.

186. Kalinin D. V., Kalinina S. A., Dolzhenko A. V. Synthesis of novel trichloromethyl substituted azolo[1,3,5]triazines. *Heterocycles*. 2012. Vol. 85, № 10. P. 2515-2522. DOI: 10.3987/COM-12-12542.

187. Коломоєць О. С. 6-(Хлоро-(дихлоро-, трихлоро-)метил)-3-*R*-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они: синтез та можливості хімічної модифікації. *Хімічні Каразінські читання – 2015* : VII всеукраїн. наук. конф. студентів та аспірантів, 20-22 квітн. 2015. Х., 2015. С.220-221.

188. Коломоєць О. С. 6-Моно- та 6,6-дизаміщені 3-*R*1-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]-тріазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они – новий клас потенційних біологічно сполук. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017* : всеукраїн. наук.-практ.

конф. молодих вчених та студентів з міжн. участю, присвячена дню науки, 11-12 травн. 2017. Запоріжжя, 2017. С. 148-149.

189. Спрямований пошук аналгетичних засобів серед карбоксилвмісних 3-R₁-8-R₂-9-R₃-10-R₄-11-R₅-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів та їх функціональних похідних / О. С. Коломоєць та ін. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 жовт. 2014 р. Х., 2014. С. 147.

190. Tautomerism of the 4-hydrazinoquinazolines: vibrational spectra and computational study / Т. Yu. Sergeieva et al. *Вісник Дніпропетровського університету. Серія «Хімія»*. 2013. Вип. № 19. Р. 35-43. DOI: 10.15421/081303.

191. Armarego W. L. F. Quinazolines. *Adv. Heterocycl. Chem.* Edited by Katrizky A. R. N.-Y. : Academic Press. 1979. Vol. 24.

192. Witt A., Bergman J. Recent Developments in the Field of Quinazoline Chemistry. *Curr. Org. Chem.* 2003. Vol. 7. P. 659-677.

193. Коломоєць О. С., Мартиненко Ю. В., Ставицький В. В. Конденсовані та спіроконденсовані похідні хіназоліну – перспективний клас протизапальних агентів. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* : V міжнарод. наук.-практ. конф., 26-28 квітн. 2017. Запоріжжя, 2017. С. 284-285.

194. Спрямований пошук сполук с протизапальною дією серед конденсованих похідних хіназоліну / О. С. Коломоєць та ін. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : підсумк. наук.-практ. конф., присвячена 60-річчю ТДМУ, 14 травн. 2017. Т., 2017. С. 302.

195. Bharti V. D., Gupta S. T., Kumar H. A. quantitative structure-activity relationship (QSAR) study on a few series of potent, highly selective inhibition of nitric oxide synthase. *Indian J. Biochemistry and Biophysics*. 2014. Vol. 51. P. 29-36.

196. A novel class of substituted spiro[quinazoline-2,1'-cyclohexane] derivatives as effective PPAR-1 inhibitors: molecular modeling, synthesis, cytotoxic and enzyme assay evaluation / Amin K. M. et al. *Acta Pol Pharm - Drug Research*. 2013. Vol. 70 (4). P. 687-708.

197. Synthesis, cytotoxic evaluation and molecular docking study of novel quinazoline derivatives as PARP-1 inhibitors / Amin K. M. et al. *Acta Pol Pharm.* 2013. Vol. 70 (5). P. 833-849.

198. PDE7 inhibitors as new drugs for neurological and inflammatory disorders / Gil C. et al. *Expert Opin. Ther. Patents.* 2008. Vol. 18(10). P. 1127-1139.

199. Novel 7-methoxy-6-oxazol-5-yl-2,3-dihydro-1h-ones as IMPDH inhibitors / Birch H. L. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. Vol. 15 (23). P. 5335-5339.

200. [1,2,4]Триазино[2,3-с]хиназолины 2. Синтез, строение и противосудорожная активность новых 3'-R¹-спиро[(аза/окса/тиа)циклоалкил- 1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-онов / А. Ю. Воскобойник и др. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53 (10). P. 1134-1147.

201. Патент на винахід № 114148 Україна, С07D 253/06 (2006.01), С07D 253/10 (2006.01), С07D 407/14 (2006.01), С07D 409/14 (2006.01), С07D 487/04 (2006.01), С07D 487/20 (2006.01), С07D 495/20 (2006.01), С07D 497/20 (2006.01). 6-Спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хиназоліну / С. І. Коваленко и др. № а 2016 01084 ; заявл. 08.02.16 ; опубл. 25.04.17, Бюл. №8.

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

203. Коломоєць О. С., Пальчиков В. О., Воскобойник О. Ю. 6-Спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3]хиназолін-2-ону. XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії, 24-26 трав. Д., 2016. С. 38.

204. Машковский М. Д. Лекарственные средства : 15-е изд. перераб., испр. и доп. / М. Д. Машковский. М. : РИА Новая волна, 2008. 1206 с.

205. Bioisosteres in Medicinal Chemistry. Methods and Principles in Medicinal Chemistry series. Edited by Nathan Brown. Weinheim Germany : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2012. 237 p.

206. Dong M. Modern HPLC for Practicing Scientists, Wiley-Interscience. 1st edition, 2006. 304 pp.

207. Biological activities of isatin and its derivatives / S. N. Pandeya et al. *Acta Pharm.* 2005. Vol. 55. P. 27-46.

208. Sharma V., Kumar P., Pathak D. Biological importance of the indole nucleus in recent years: a comprehensive review. *J. Heterocyclic Chem.* 2010. Vol. 47. P. 491-502.

209. Singh G. S., Desta Z. Y. Isatins as privileged molecules in design and synthesis of spiro-fused cyclic framework. *Chem. Rev.* 2012. Vol. 112. P. 6104-6135.

210. Three-component condensation of 3-aminothiophene derivatives with isatins and Meldrum's acid. Synthesis of 2,5'-dioxo-3'-phenyl-5',6'-dihydro-4'*H*-spiro[indoline-3,7'-thieno[3,2-*b*]pyridine]-2'-carboxylic acids / B. V. Lichitsky et al. *Russian Chemical Bulletin.* 2013. Vol. 62, № 4. P. 1026-1031.

211. Synthesis and chemical properties of new derivatives of 3a',6a'-dihydro-2'*H*-spiro[indole-3,1'-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole]2,4',6'(1*H*,3'*H*,5'*H*)-triones / T. L. Pavlovskaya et al. *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2013. Vol. 49. P. 882-896.

212. Synthesis of spirocyclic pirrolizidineoxyindoles with a furotropyliene fragment by 1,3-dipolar cycloaddition / Tkachuk A. V. et al. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50, № 26. P. 32-40.

213. 2,1-Бензотиазин-2,2-диоксиды. Синтез и строение 5',5'-диоксидов 2'-амино-2-оксо-1,2-дигидро-6'*H*-спиро[индол-3,4'-пирано[3,2-*c*][2,1]-бензотиазин]-3'-карбонитрилов / И. В. Украинец и др. *ХГС.* 2014. № 9. С. 1459-1468.

214. Газиева Г. А., Измestьев А. Н. Оксоиндолинилиденпроизводные тиазолидин-4-онов: методы синтеза и биологическая активность (обзор). *ХГС.* – 2014. № 11. С. 1649-1662.

215. Synthesis of new spiroindolopyrrolidines via three-component reaction of isatins, α -amino acids and (*E*)-3-aryl-2-cyanoacrylamides or (*E*)-3-aryl-2-(4-arylthiazol-2-yl)-acrylonitriles // T. L. Pavlovskaya et al. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53, № 4. P. 460-467.

216. New isatin derivatives with antioxidant activity / A. Andreani et al. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2010. Vol. 45, Iss. 4. P. 1374-1378.

217. Damera K., Yu B., Wang B. Stereoselective Synthesis of 1-Methyl-

3',4',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,2'-pyran]-2-one Derivatives via Prins Cyclization. *J. Org. Chem.* 2015. Vol. 80 (11). P. 5457-5463. DOI: 10.1021/acs.joc.5b00249.

218. Asymmetric Synthesis of Congested Spiro-cyclopentaneoxindoles via an Organocatalytic Cascade Reaction / A. Noole et al. *J. Org. Chem.* 2013. Vol. 78 (16). P. 8117-8122. DOI: 10.1021/jo4008223.

219. Антиоксидантна система захисту організму / І. Ф. Бєленічев та ін. *Современные проблемы токсикологии.* 2002. № 3. С. 24-31.

220. Луцак В. И. Свободнорадикальное окисление белков и его связь с функциональным состоянием организма (обзор). *Биохимия.* 2007. Т. 72, № 8. С. 995-1017.

221. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма / Луцкий М. А. и др. *Успехи современного естествознания.* 2014. № 12 (часть 1). С. 24-28.

222. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition Reviews.* 2012. Vol. 70 (5). P. 257-265. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x

223. Hekimi S., Lapointe J., Wen Y. Taking a "good" look at free radicals in the aging process. *Trends In Cell Biology.* 2011. Vol. 21 (10). P. 569-576

224. Carocho M, Ferreira I. C. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol.* 2013. Vol. 51. P. 15-25. DOI: 10.1016/j.fct.2012.09.021.

225. 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.

226. Improved DPPH Determination for Antioxidant Activity Spectrophotometric Assay / M. R. Szabo et al. *Chem. Pap.* 2007. Vol. 61. P. 214-216.

227. Актопротекторна активність 6-монозаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів / О. С. Коломоєць та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2016. № 3 (22). С. 59-66.

228. 3'-R-Spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline]-2'(7'H)-2-ones as a perspective class of compounds with actoprotective activity / O. S. Kolomoets et al. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 2. № 2 (201). С. 227-232.

229. Коломоєць О. С., Носуленко І. С. Спрямований пошук сполук з актопротекторною дією серед похідних [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук : IV регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених*, 22 листоп. 2015. Запоріжжя, 2015. С. 163-164.

230. Лук'янчук В. Д., Сімонова І. В. Актопротектори: фармакологія та фармакотерапія. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 2 (43). С. 14-26.

231. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский, [16 изд., перераб., испр. и доп.]. М. : Новая волна, 2012. 1216 с.

232. Фармакологическая коррекция утомления / Ю. Г. Бобков и др. М. : Медицина, 1984. 208 с.

233. Скринінг актопротекторної активності серед похідних хіназоліну та його конденсованих аналогів / Г. І. Степанюк ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2010. № 4 (17). С. 60-63.

234. Вплив похідних тетразола[1,5-с]хіназоліну на фізичну витривалість щурів при різних температурних режимах / Г. І. Степанюк та ін. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2012. Т. 4, № 4. С. 81-85.

235. Скринінг актопротекторної активності в ряду нових похідних 5-R-тіотетразоло[1,5-с]хіназоліну / Степанюк Г. І. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2012. № 5 (30). С. 59-62.

236. Тозюк О. Ю., Степанюк Г. І. Порівняльна оцінка впливу натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату та бемітилу на процес відновлення фізичної працездатності щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 2 (38). С. 59-63.

237. Патент України № 79229 МПК (2013.01) А61К 31/00. 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліни, що підвищують фізичну витривалість організму / Г. І. Степанюк та ін. ; заявл. 26.11.12 ; опубл.10.04.13, Бюл. № 7.

238. Antypenko O. M., Kovalenko S. I., Trzhetsinsky S. D. Investigation of actoprotective activity in a range of 6-N-R-tetrazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-ones *Запорізький медичний журнал*. 2016. № 1 (94). С. 81-84. DOI: 10.14739/2310-1210.2016.1.64023.

239. Скринінг актопротекторної дії в ряду похідних (3-R-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот / Г. І. Степанюк та ін. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2012. № 19. С. 132-134.

240. Характеристика дії похідних (3-R-оксо-2H-[1,2,4]тріазино-[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот на динамічну та статичну витривалість щурів / О. В. Почелова та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2013. № 4 (27). С. 108-111.

241. Характеристика актопротекторної дії похідних (3-R-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот за різних температурних режимів / О. В. Почелова та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2013. № 3 (34). С. 54-57.

242. Актопротекторна активність солей (3-R-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот та їх галогенвмісних аналогів / Г. І. Степанюк та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 4-5 (40). С. 90-95.

243. Патент України № 96186 МПК (2006.01) С07D 253/06, С07D 253/10,С07D 253/10,С07D 239/72. Солі (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл-сульфаніл)алкілкарбонових кислот, що проявляють протиішемічну, ноотропну, протисудомну та актопротекторну активність // Степанюк Г. І. та ін. ; заявл. 19.10.09 ; опубл. 10.10.11, Бюл. № 19.

244. Pat. WO 2007/047496 A2. Acylated spiropiperidine derivatives as melanocortin-4 receptor modulators / Bakshi R. K. at al. Merck&CO, INC. (US); Filed : 18.10.06; Posted : 26.04.07.

245. [1,2,4]Триазино[2,3-с]хіназоліни – новий клас біологічно активних сполук / О. С. Коломоєць та ін. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : VIII Націон. з'їзд фармац. України, 13-16 вересн. 2016. Х., 2016. Т. 1. С. 29.

246. Коломоєць О. С. Спіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-они – перспективний клас сполук з нейротропною та аналгетичною дією. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 листоп. 2016. Т.: ТДМУ, 2016. 19 с.

247. Нейропротекция и нейропластичность / И. Ф. Беленичев и др. К.: Логос, 2015. 512 с.

248. Бєленічев І. Ф, Опришко В. І., Носівець Д. С. Рациональне застосування антиконвульсантів для лікування больового синдрому в мовах еквівалентів епілепсії. Інформаційний лист № 328-2014, протокол № 5 від 29.10.2014. Київ, 2015. 4 с.

249. Löscher W., Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2002. Vol. 50. № 1-2. P. 3-16.

250. Коломоєць О. С. Спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінової системи, що містять індольний фрагмент – новий клас потенційних протисудомних агентів. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015* : всеукраїн. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки, 14-15 травн. 2015. Запоріжжя, 2015. С. 154.

251. Jeremy Levin and Stefan Laufer. RSC Drug Discovery Series No. 26. *Anti-Inflammatory Drug Discovery. Royal Society of Chemistry.* Cambridge, 2012. 528 p.

252. Garret A. Fitzgerald, Carlo Patrono, Alastair J. J. Wood (Editor) *The Coxibs, Selective Inhibitors of Cyclooxygenase. N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 433-442. DOI: 10.1056/NEJM200108093450607

253. Kulkarni R. G., Achaiah G., Sastry G. N. Novel Targets for Antiinflammatory and Antiarthritic Agents. *Current Pharmaceutical Design*. 2006. Vol. 12. P. 2437-2454.

254. Botz B., Bölcskei K., Helyes S. Challenges to develop novel anti-inflammatory and analgesic drugs Wiley Interdisciplinary Reviews. *Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2017. Vol. 9 (3). P. e1427. DOI: 10.1002/wnan.1427/

255. Kulkarni S. K., Singh V. P. Licofelone-A Novel Analgesic and Anti-Inflammatory. *Agent Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 7. P. 251-263.

256. Synthesis and anti-inflammatory activity of new 1,2,4-triazole derivatives / Paprocka R. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015. Vol. 25 (13). P. 2664-2667. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.04.079.

257. Puratchikody A., Doble M. Antinociceptive and antiinflammatory activities and QSAR studies on 2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 5 (2). P. 1083-1090.

258. Synthesis and anti-inflammatory activity of new aryldiene-thiazolidine-2,4-diones as PPAR γ ligands / C. D. Barrosa et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 18 (11). P. 3805–3811.

259. Synthesis, cytotoxicity, and anti-inflammatory evaluation of 2-(furan-2-yl)-4-(phenoxy)quinoline derivatives. Part 4 / Y.-L. Chen et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 14 (13). P. 4373–4378. DOI: 10.1016/j.bmc.2006.02.039

260. Synthesis and evaluation of the anti-inflammatory activity of quinoline derivatives / X. Wen et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2015. Vol. 24 (6). P. 2591–2603. DOI: 10.1007/s00044-015-1323-y

261. Hussein M. A. Synthesis, anti-inflammatory, and structure antioxidant activity relationship of novel 4-quinazoline. *Medicinal Chemistry Research*. 2013. Vol. 22 (10). P. 4641–4653. DOI: 10.1007/s00044-013-0468-9

262. [1,2,4]Триазино[2,3-с]хіназоліни – новий клас біологічно активних сполук / О. С. Коломоєць та ін. *Фармація XXI століття: тенденції та*

перспективи : VIII Націон. з'їзд фармац. України, 13-16 вересн. 2016. X., 2016. Т. 1. С. 29.

263. Біологічна активність деяких S-гетерилзаміщених L-цистеїну та їх аналогів / Ю. Ю. Петруша та ін. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2011. Т. 2. С. 46-52 с.

264. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств. К. : Авиценна, 2002. 568 с.

265. Owens J. N., Skelley J. W., Kyle J. A. The Fungus Among Us: An Antifungal Review. *US Pharm*. 2010. Vol. 35 (8). P. 44-56.

266. Perfect J. R. The antifungal pipeline: a reality check. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017. Vol. 16. P. 603–616. DOI: 10.1038/nrd.2017.46.

267. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін та ін. К. : Авіцена, 2002. 156 с.

268. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg, 1986. 53 p.

269. Наказ МОЗ України № 944 от 14.12.2009 «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів».

270. Головенко М. А., Громов Л. О. Доклінічне вивчення специфічної активності потенціальних протисудомних препаратів : методичні рекомендації. К. : ДФЦ МОЗ України, 2003. 46 с.

271. MarvinSketch version: 6.3.0, 2015; ChemAxon. Retrieved from <http://www.chemaxon.com>.

272. 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. P. 455–461. DOI: 10.1002/jcc.21334.

273. Protein Data Bank, pdb. Retrieved from <http://www.pdb.org>

274. Marcello Pagano, Kimberlee Gauvreau. Principles of Biostatistics, Principles of Biostatistics. *Kimberlee Gauvreau Statistics Series*. Duxbury Press, 1994. P. 524.

275. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard - 9th Edition. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI M2-A9.

Додаток А.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Дніпровського національного
університету імені Олеся Гончара
д-р. хім. наук, проф. О.І. Оковитий
"14" 11 2017р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка синтезу нових гетероциклічних систем на основі 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів, як класичних -NCCCN-бінуклеофілів
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет
Автори: О.С. Коломоєць, С.І. Коваленко
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** [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-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones / O. Yu. Voskoboynik, O. S. Kolomoets, S. I. Kovalenko, S. V. Shishkina // Chem. Heterocycl. Compd. – 2017. – Vol. 53, №8. – P. 892–904; [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 / Oleksii Yu. Voskoboynik, Olexandra S. Kolomoets, Vitaliy A. Palchikov, Sergiy I. Kovalenko, Igor F. Belenichev, Svetlana V. Shishkina.
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри органічної хімії Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара
(назва закладу)
5. **Термін впровадження:** з 01.11.2017 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | Розробників | Установи, що впроваджує |
| Розроблено методи синтезу нових 3-R ₁ -6-R ₃ -6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-онів та 3'-R ¹ -спіро[(аза/окса/тіа)циклоалкіл-1(3, 4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2'(7'H)-онів на основі 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів та карбонільних сполук. Досліджені обмеження реакції [5+1]циклоконденсації та особливості будови. Одержані речовини представляють інтерес як перспективні протизапальні, протисудомні сполуки. Дані методи застосовуються у науковій роботі кафедри та у навчальній роботі кафедри при обговоренні методології синтезу нових гетероциклічних сполук. | | |
7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук.

Завідувач кафедри
органічної хімії
к.х.н., доцент

I.M. Тарабара

Додаток А.2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора з наукової роботи
 Львівського національного медичного
 університету ім. Данила Галицького,
 д.мед.н., проф. _____ Наконечний А.Й.

02 " 11 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спрямований пошук протисудомних агентів серед оригінальних 6-спіроконденсованих похідних [1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназоліну
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет
Автори: О.С. Коломоєць, С.І. Коваленко
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** Патент України на винахід №114148 МПК (2009) C07D 253/00 (2006/01), C07D 253/10 (2006/01). 6-Спіроконденсовані похідні [1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназоліну // С.І. Коваленко, О.Ю. Воскобойник, О.С. Коломоєць, В.О. Пальчиков (UA). - Заявл. 08.02.2016; Опубл. 25.04.2017.- Бюл.№8; [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 / Oleksii Yu. Voskobovnik, Olexandra S. Kolomoets, Vitaliy A. Palchikov, Sergiy I. Kovalenko, Igor F. Belenichev, Svetlana V. Shishkina // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2017. – Vol. 53, № 10. – P. 1134–1147. DOI 10.1007/s10593-017-2184-8
 (назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
 (назва закладу)
5. **Термін впровадження:** з 01.11.2017 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | Розробників | Установи, що впроваджує |
| Розроблено методи синтезу та проведено спрямований пошук протисудомних агентів серед нових 3'-R ¹ -спіро[(аза/окса/тіа)циклоалкіл-1(3,4),6'-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2'(7'H)-онів на основі структурної подібності до відомих біологічно активних речовин (БАР). Обговорені особливості будови сполук та взаємозв'язок «структура-активність серед спіропохідних. Дані методи застосовуються у науковій роботі кафедри та у навчальній роботі кафедри при обговоренні методології синтезу та спрямованому пошуку БАР нових гетероциклічних сполук. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук.

Завідувач кафедри фармацевтичної,
 органічної і біоорганічної хімії
 д.фарм.н., професор

Р.Б. Лесик

Додаток А.3



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Національного фармацевтичного

університету

професор

Крутських Т.В.

2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка методів синтезу нових 6-моно- і 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів реакцією [5+1]-циклоконденсації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з карбонільними сполуками

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет

Автори: О.С. Коломоєць, С.І. Коваленко

(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)

3. **Джерело інформації:** [1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolines 1. Methods for the preparation and spectral characteristics of substituted 3-R₁-6-R₂-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones / O. Yu. Voskoboynik, O. S. Kolomoets, S. I. Kovalenko, S. V. Shishkina // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – Vol. 53, №8. – P. 892–904; [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. Palychikov, S.I. Kovalenko, I.F. Belenichev, S. V. Shishkina // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2017. – Vol. 53, № 10. – P. 1134–1147; Патент України на винахід №111245, C07D 253/06, C07D 253/10, C07D 239/72, C07D 2487/04. 6-Моно- та 6,6-дизаміщені 3-R-8-R₁-9-R₁-10-R₁-11-R₆-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они // О.Ю. Воскобойнік, О.С. Коломоєць, С.І. Коваленко, Г.Г. Берест, С.В. Холодняк, Т.Ю. Сергєєва, С.І. Оковитий, В.О. Пальчиков (UA). - № а 201406068; Заявл.02.06.2014; Опубл. 10.12.2015.- Бюл. №23; Патент України на винахід №114148 МПК (2009) C07D 253/00 (2006/01), C07D 253/10 (2006/01). 6-Спіро-конденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну // С.І. Коваленко, О.Ю. Воскобойнік, О.С. Коломоєць, В.О. Пальчиков (UA). - Заявл. 08.02.2016; Опубл. 25.04.2017. - Бюл.№8.

(назва, рік видання, вихідні данні тощо)

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідницькій та навчальній роботі кафедри органічної хімії Національного фармацевтичного університету

(назва закладу)

5. **Термін впровадження:** з 01.11.2017 р.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | Розробників | Установи, що впроваджує |
| Розроблено препаративні методи синтезу невідомих 6-моно- і 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів реакцією [5+1]-циклоконденсації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з карбонільними сполуками. Серед синтезованих речовин виявлено сполуки з протисудомною та актопротекторною дією. | | |
| Дані методи застосовуються у науковій роботі кафедри та можуть бути використані для подальшого синтезу біологічно активних речовин серед невідомих гетероциклічних систем. Крім того, у навчальній роботі кафедри при обговоренні методів синтезу нових гетероциклічних сполук. | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по розробці методів синтезу, дослідженню фізико-хімічних та біологічних властивостей нових гетероциклічних сполук одержаних на основі [5+1]-циклоконденсації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів.

Завідувач кафедри органічної хімії
Національного фармацевтичного університету,
д.х.н., професор

Л.А. Шемчук

Додаток А.4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин з актопротекторною дією серед 6-моно-, 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів та 3'-*R*¹-спіро[аза/оксо/тіо]циклоалкіл-1(3,4).6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів
(назва пропозиції для впровадження)
- Установа, її адреса, виконавець:** Запорізький державний медичний університет
Автори: Коломоєць О. С., Коваленко С. І.
(установа-розробник, адреса, П. І. Б. авторів)
- Джерела інформації:** Актопротекторна активність 6-монозаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів / О. С. Коломоєць, І. С. Носулєнко, О. Ю. Воскобойнік, Г. Г. Берест, С. І. Коваленко, С. Д. Тржецинський // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2016. – № 3 (22). – С. 59-66; 3'-*R*-Spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline]-2'(7'*H*)-2-ones as a perspective class of compounds with actoprotective activity / O. S. Kolomoets, O. Yu. Voskoboinik, I. S. Nosulenko, O. V. Krivoshey, A. I. Avramenko, G. G. Berest, S. I. Kovalenko // *Запорізький медичний журнал*. – 2017. – Т. 2, № 2 (201). – С. 227-232.
(назва, рік видання, вихідні дані тощо)
- Впроваджено:** до використання в навчальній та науково-дослідній роботі кафедри фармацевтичної хімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»
(назва закладу)
- Термін впровадження:** з 01.11.2017 р.
- Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3.**

| Показники | За даними | |
|--|-------------|---------------------------|
| | Розробників | Установи, що впроваджують |
| <p>Серед досліджених 6-моно-, 6,6-дизаміщених 3-<i>R</i>-6,7-дигідро-2<i>H</i>-[1,2,4]триазино[2,3-<i>c</i>]хіназолін-2-онів та 3'-<i>R</i>¹-спіро[аза/оксо/тіо]циклоалкіл-1(3, 4).6'-[1,2,4]триазино[2,3-<i>c</i>]хіназолін]-2'(7'<i>H</i>)-онів ідентифіковані сполуки, які виявляють актопротекторну активність, а окремі з них представляють значний інтерес для подальшої хімічної модифікації й можливості створення, в подальшому, оригінальних лікарських засобів.</p> <p>Фрагменти представленого дослідження використовуються у навчальній та науково-дослідній роботі кафедри, а одержані результати можуть бути застосовані як для подальшого пошуку нових біологічно активних сполук, так і в лекційному курсі з дисципліни «фармацевтична хімія».</p> | | |

- Зуваження, пропозиції:** продовжувати цілеспрямований пошук речовин із актопротекторною активністю серед нових класів гетероциклічних сполук.

Відповідальний за впровадження:
Декан фармацевтичного факультету,
к. фарм. н., доцент

Д. Коробко

Додаток А.5



ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Професор з наукової роботи
 Національного фармацевтичного
 університету
 професор *[Signature]* Крутских Т. В.
 11 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спрямований пошук біологічно активних речовин з протисудомною активністю серед похідних 6-моно-, 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів та 3'-R¹-спіро[аза/оксо/тіо]циклоалкіл-1(3, 4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7H)-онів

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет

Автори: О.С. Коломосць, С.І. Коваленко

(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)

3. **Джерело інформації:** 1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolines 1. Methods for the preparation and spectral characteristics of substituted 3-R₁-6-R₂-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones / O. Yu. Voskoboynik, O. S. Kolomoets, S. I. Kovalenko, S. V. Shishkina // Chem. Heterocycl. Compd. – 2017. – Vol. 53, №8. – P. 892–904; [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'(7H)-ones / Oleksii Yu. Voskoboynik, Olexandra S. Kolomoets, Vitaliy A. Palchikov, Sergiy I. Kovalenko, Igor F. Belenichev, Svetlana V. Shishkina // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2017. – Vol. 53, № 10. – P. 1134–1147. DOI 10.1007/s10593-017-2184-8.

(назва, рік видання, вихідні данні тощо)

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та науковій роботі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету

(назва закладу)

5. **Термін впровадження:** з 01.11.2017 р.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | Розробників | Установи, що впроваджує |
| <p>Розроблено препаративні методи синтезу 6-моно-, 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів та 3'-R¹-спіро[аза/оксо/тіо]циклоалкіл-1(3, 4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7H)-онів. Одержані речовини представляють інтерес для подальшої функціоналізації, а також як перспективні протисудомні агенти.</p> <p>Дані методи застосовуються у науковій роботі кафедри та можуть бути використані у різних галузях хіміко-фармацевтичного синтезу. Крім того, у навчальній роботі кафедри при обговоренні методів синтезу нових гетероциклічних сполук.</p> | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по розробці методів синтезу, дослідженню фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 2-[2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамідів

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії
 Національного фармацевтичного університету,
 д.ф.н., професор

[Signature]

В.А. Георгіянець

Додаток А.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Заступник директора з наукової роботи
 Інституту органічної хімії НАН України,
 д.хім.н., професор  Вовк М.В.
 "06" "12" 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Розробка методів синтезу нових 6-моно- і 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів реакцією [5+1]-циклоконденсації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з карбонільними сполуками
 (назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет
Автори: О.С. Коломоєць, С.І. Коваленко
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації:** [1,2,4]Triazino[2,3-с]quinazolines 1. Methods for the preparation and spectral characteristics of substituted 3-R₁-6-R₃-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-с]quinazolin-2-ones / O. Yu. Voskoboynik, O. S. Kolomoets, S. I. Kovalenko, S. V. Shishkina // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – Vol. 53, №8. – P. 892–904; [1,2,4]Triazino[2,3-с]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-с]quinazolin]-2'(7'H)-ones / O. Yu. Voskoboynik, O. S. Kolomoets, V. A. Palchikov, S.I. Kovalenko, I.F. Belenichev, S. V. Shishkina// *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2017. – Vol. 53, № 10. – P. 1134–1147. DOI 10.1007/s10593-017-2184-8; Патент України на винахід №111245, C07D 253/06, C07D 253/10, C07D 239/72, C07D 2487/04. 6-Моно- та 6,6-дизаміщені 3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они // О.Ю. Воскобойнік, О.С. Коломоєць, С.І. Коваленко, Г.Г. Берест, С.В. Холодняк, Т.Ю. Сергеева, С.І. Оковитий, В.О. Пальчиков (UA). - № а 201406068; Заявл.02.06.2014; Опубл. 10.12.2015.-Бюл. №23; Патент України на винахід №114148 МПК (2009) C07D 253/00 (2006/01), C07D 253/10 (2006/01). 6-Спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну // С.І. Коваленко, О.Ю. Воскобойнік, О.С. Коломоєць, В.О. Пальчиков (UA). - Заявл. 08.02.2016; Опубл. 25.04.2017.- Бюл.№8.
 (назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній роботі відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України
 (назва закладу)
- Термін впровадження:** з 01.11.2017 р.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

| Показники | За даними | |
|--|-------------|-------------------------|
| | Розробників | Установи, що впроваджує |
| <u>Реакцією [5+1]-циклоконденсації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з карбонільними сполуками синтезовані нові 6-моно- і 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они. За допомогою спектральних методів аналізу встановлені напрямки та обмеження їх перебігу.</u> Дані методи застосовуються у науковій роботі відділу при обговоренні методології синтезу нових гетероциклічних сполук. | | |

- Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук.

Відповідальний за впровадження:

Заст. зав. відділу

канд. хім.наук., ст.н.с. Васькевич Р.І.



Додаток А.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор ДВНЗ «Український
державний хіміко-технологічний університет»
Д.т.н., проф.  Голеус В.І.
11 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка методів синтезу оригінальних 3-арил-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]-хіназолін-2-онів спіросполучених з циклоаліфатичними та гетероциклічними фрагментами
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет
Автори: О.С. Коломоєць, С.І. Коваленко
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** [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 / Oleksii Yu. Voskoboynik, Olexandra S. Kolomoets, Vitaliy A. Palchikov, Sergiy I. Kovalenko, Igor F. Belenichev, Svetlana V. Shishkina // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2017. – Vol. 53, № 10. – P. 1134–1147. DOI 10.1007/s10593-017-2184-8; 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 / O. S. Kolomoets, O. Yu. Voskoboynik, O. M. Antypenko, G. G. Berest, I. S. Nosulenko, V. V. Palchikov, O. V. Karpenko, S. I. Kovalenko // Acta Chim. Slov. – 2017. – Vol. 64; DOI: 10.17344/acsi.2017.3575
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів Українського державного хіміко-технологічного університету
(назва закладу)
5. **Термін впровадження:** з 01.11.2017 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | Розробників | Установи, що впроваджує |
| <p>Розроблено методи синтезу 3'-R¹-спіро[(аза/окса/тіа)циклоалкіл-1(3, 4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін]-2'(7'H)-онів на основі [5+1]-циклоконденсації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з карбоциклічними та гетероциклічними кетонами. Досліджені обмеження реакції та спектральні характеристики синтезованих сполук. Показана перспективність пошуку протизапальних агентів у даному класі сполук.</p> <p>Дані методи застосовуються у науковій роботі кафедри та у навчальній роботі кафедри при обговоренні методології синтезу нових гетероциклічних сполук.</p> | | |

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології органічних сполук
та фармацевтичних препаратів,
д.х.н., професор



А.В. Харченко

Додаток А.8



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор

з науково-педагогічної роботи
Національного університету
«Львівська політехніка»

О.Р. Давидчак

11 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Препаративні методи синтезу 6-моно-, 6,6-дизаміщених 3- R -6,7-дигідро-2 H -[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін-2-онів та 3'- R^1 -спіро[аза/оксо/тіо]циклоалкіл-1(3, 4),6'-[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін]-2'(7' H)-онів, як перспективних біологічно активних речовин з актопротекторною та протисудомною дією.

2. Ким запропоновано: Запорізький державний медичний університет
Автори: О.С. Коломоєць, С.І. Коваленко

3. Джерело інформації:

Актопротекторна активність 6-монозаміщених 3- R -6,7-дигідро-2 H -[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін-2-онів / О. С. Коломоєць, І. С. Носуленко, О. Ю. Воскобойнік, Г. Г. Берест, С. І. Коваленко, С. Д. Тржецинський // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2016. – №3 (22). – С.59-66; 3'- R -Spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3- c]quinazoline]-2'(7' H)-2-ones as a perspective class of compounds with actoprotective activity / O. S. Kolomoets, O.Yu. Voskoboynik, I.S. Nosulenko, O.V. Krivoshey, A.I. Avramenko, G.G. Berest, S.I. Kovalenko // *Запорожский медицинский журнал*. – 2017. – Т.2, №2(201). – С.227-232; [1,2,4]Triazino[2,3- c]quinazolines 1. Methods for the preparation and spectral characteristics of substituted 3- R_1 -6- R_3 -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 // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – Vol. 53, №8. – P. 892–904; [1,2,4]Triazino[2,3- c]quinazolines 2*. Synthesis, structure, and anticonvulsant activity of new 3'- R^1 -spiro[(aza/oxa/thia)cycloalkyl-1(3, 4),6'-[1,2,4]triazino[2,3- c]quinazolin]-2'(7' H)-ones / Oleksii Yu. Voskoboynik, Olexandra S. Kolomoets, Vitaliy A. Palchikov, Sergiy I. Kovalenko, Igor F. Belenichev, Svetlana V. Shishkina // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – Vol. 53, № 10. – P. 1134–1147.

4. Ким і коли впроваджено: кафедрою технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка». Дата початку впровадження «11» листопада 2017 р.

Продовж. дод. А.8

5. Ефективність впровадження: Розроблені препаративні методи синтезу 6-моно-, 6,6-дизаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів та 3'-*R*¹-спіро[аза/оксо/тіо]циклоалкіл-1(3, 4),6'-[1,2,4]-тріазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів перебігають з високими виходами і не потребують особливих умов проведення реакції. Одержані речовини представляють інтерес як перспективні актопротекторні та протисудомні агенти. Дані методи застосовуються у науковій роботі та навчальному процесі кафедри, зокрема у викладанні спецкурсів «Методи органічного синтезу» та «Хімія і технологія лікарських субстанцій».

6. Зауваження та пропозиції: продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології Інституту
хімії та хімічних технологій
д. х. н., професор



Новіков В. П.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Актопротекторна активність 6-монозаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів / О. С. Коломоєць, І. С. Носуленко, О. Ю. Воскобойнік, Г. Г. Берест, С. І. Коваленко, С. Д. Тржецинський. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2016. № 3 (22). С. 59-66. (Дисертант брала участь у проведенні літературного пошуку за темою публікації, синтезувала 6-монозаміщені 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они, брала участь у біологічних дослідженнях, обговоренні та узагальненні результатів біологічних досліджень сполук та підготовці тексту статті).

2. 3'-R-Spiro[cycloalkyl-1(2), (hetaryl-3(4), 6'-[1,2,4]triazino[2,3-с]quinazoline]-2'(7H)-2-ones as a perspective class of compounds with actoprotective activity / O. S. Kolomoets, O. Yu. Voskoboynik, I. S. Nosulenko, O. V. Krivoshey, A. I., Avramenko, G. G. Berest, S. I. Kovalenko. *Запорож. мед. журн.* 2017. Т. 2. № 2 (201). С. 227-232. (Дисертант брала участь у проведенні літературного пошуку за темою публікації, синтезувала 3'-R-спіро[циклоалкіл-1(2), (гетарил-3(4), 6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7H)-2-онів, брала участь у біологічних дослідженнях, обговоренні та узагальненні результатів біологічних досліджень сполук та підготовці тексту статті).

3. 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. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53 (3). P. 256-272. (Дисертант брала участь у проведенні літературного пошуку за темою публікації, обговоренні результатів та підготовці тексту статті).

4. [1,2,4]Триазино[2,3-с]хиназолины 1. Методы получения и спектральные характеристики замещенных 3-R¹-6-R³-6,7-дигидро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-

с]хиназолин-2-онов / А. Ю. Воскобойник, А. С. Коломоец, С. И. Коваленко, С. В. Шишкина. *Химия гетероцикл. соединений*. 2017. Т. 53 (8). С. 892-904. (Дисертант синтезувала частину 3-R₁-6-R₃-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, брала участь в обговоренні результатів та підготовці тексту статті).

5. [1,2,4]Триазино[2,3-с]хиназолины 2. Синтез, строение и противосудорожная активность новых 3'-R¹-спиро[(аза/окса/тиа)циклоалкил-1(3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин]-2'(7'H)-онов / А. Ю. Воскобойник, А. С. Коломоец, В. А. Пальчиков, С. И. Коваленко, И. Ф. Беленичев, С. В. Шишкина. *Химия гетероцикл. соединений*. 2017. Т. 53 (10). С. 1134-1147. (Дисертант синтезувала частину 3'-R¹-спіро[(аза/окса/тіо)циклоалкіл-1(2,3,4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'H)-онів, брала участь в обговоренні результатів та підготовці тексту статті).

6. Desing, synthesis and anti-inflammatory activity of dirivatives 10-R-3-aryl-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones of spiro-fused cyclic frameworks / O. S. Kolomoets, O. Yu. Voskoboynik, O. M. Antypenko, G. G. Berest, I. S. Nosulenko, V. V. Palchikov, O. V. Karpenko, S. I. Kovalenko. *Acta Chim.Slov.* 2017. Vol. 64. № 4. P. 902-910. (Дисертант брала участь у синтетичних та біологічних дослідженнях, інтерпретації спектрів, обговоренні результатів та підготовці тексту статті).

7. Пат. на винахід № 111245 Україна, С07D 253/06 (2006.01), С07D 253/10 (2006.01), С07D 239/72 (2006.01), С07D 487/04 (2006.01). 6-Моно- та 6,6-дизаміщені 3-R-8-R₃-9-R₄-10-R₅-11-R₆-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они / О. Ю. Воскобойник, О. С. Коломоєць, С. І. Коваленко, Г. Г. Берест, С. В. Холодняк, Т. Ю. Сергеева, С. І. Оковитий, В. О. Пальчиков. № а 2014 06068; заявл. 02.06.2014; опубл. 10.12.2015, Бюл. № 23. (Дисертант синтезувала частину 6-моно- та 6,6-дизаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, брала участь в оформленні патенту).

8. Патент на винахід № 114148 Україна, C07D 253/06 (2006.01), C07D 253/10 (2006.01), C07D 407/14 (2006.01), C07D 409/14 (2006.01), C07D 487/04 (2006.01), C07D 487/20 (2006.01), C07D 495/20 (2006.01), C07D 497/20 (2006.01).

6-Спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну / С. І. Коваленко, О. Ю. Воскобойник, О. С. Коломоєць, В. О. Пальчиков. № а 2016 01084; заявл. 08.02.2016; опубл. 25.04.2017, Бюл. № 8. (Дисертант синтезувала частину 6-спіроконденсованих похідних [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну, брала участь в оформленні патенту).

9. Спрямований пошук анагетичних засобів серед карбоксилвмісних 3-R₁-8-R₂-9-R₃-10-R₄-11-R₅-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів та їх функціональних похідних / О. С. Коломоєць, О. Ю. Воскобойник, Т. С. Малкова, С. І. Коваленко, Є. В. Гладух, В. А. Тонконог. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : VI-а наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 жовт. 2014 р. Х., 2014. С. 147. (Дисертант брала участь в проведенні експериментальних досліджень та оформленні патенту).

10. Коломоєць О. С. Спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінової системи, що містять індолий фрагмент – новий клас потенційних хімотерапевтичних агентів. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015* : Всеукраїн. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки, 14-15 трав. 2015. Запоріжжя, 2015. С. 154.

11. Коломоєць О. С., Носуленко І. С. Спрямований пошук сполук з актопротекторною дією серед похідних [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук* : IV регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених, 22 листоп. 2015. Запоріжжя, 2015. С. 163-164. (Дисертант провів експериментальні дослідження, узагальнив результати досліджень та підготував тези до друку).

12. Коломоєць О. С. 6-(Хлоро-(дихлоро-, трихлоро-)метил)-3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они: синтез та можливості

хімічної модифікації. *Хімічні Каразінські читання 2015* : VII Всеукраїн. наук. конф. студентів та аспірантів, 20-22 квітн. 2015. Х., 2015. С. 220-221.

13. Коломоєць О. С., Пальчиков В. О., Воскобойнік О. Ю. 6-Спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3]хіназолін-2-ону. XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії 24-26 трав. Д., 2016. С. 38. (Дисертант провів експериментальні дослідження, узагальнив результати досліджень та підготував тези до друку).

14. Коломоєць О. С. Заміщені 3-(2-Амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5-они в реакціях з альдегідами та кетонами. XVII Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії». К., 2016. С. 59.

15. [1,2,4]Триазино[2,3-с]хіназоліни – новий клас біологічно активних сполук / О. С. Коломоєць, О. Ю. Воскобойнік, І. С. Носуленко, С. І. Коваленко. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : VIII Націон. з'їзд фармац. України, 13-16 верес. 2016. Х., 2016. Т. 1. С. 29. (Дисертант провів частину експериментальних досліджень, узагальнив результати досліджень та підготував тези до друку).

16. Коломоєць О. С. Спіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін]-2'(7'Н)-они – перспективний клас сполук з нейротропною та анальгетичною дією. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10-11 листоп. 2016. Т. : ТДМУ, 2016. 19 с.

17. Коломоєць О. С., Мартиненко Ю. В., Ставицький В. В. Конденсовані та спіроконденсовані похідні хіназоліну – перспективний клас протизапальних агентів. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* : V міжнарод. наук.-практ. конф., 26-28 квітн. 2017. Запоріжжя, 2017. С. 284-285. (Дисертант провів частину експериментальних досліджень, узагальнив результати власних досліджень, приймав участь у підготовці тез до друку).

18. Коломоєць О. С. 6-Моно- та 6,6-дизаміщені 3-R₁-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они – новий клас потенційних біологічно сполук. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017* : Всеукраїн. наук.-практ.

конф. молодих вчених та студентів з міжн. участю, присвячена дню науки, 11-12 трав. 2017. Запоріжжя, 2017. С. 148-149.

19. Спрямований пошук сполук с протизапальною дією серед конденсованих похідних хіназоліну / О. С. Коломоєць, Ю. В. Мартиненко, В. В. Ставицький, І. С. Носуленко. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : підсумк. наук.-практ. конф., присвячена 60-річчю ТДМУ, 14 трав. 2017. Т., 2017. С. 302. (Дисертант провів частину експериментальних досліджень, узагальнив результати власних досліджень, приймав участь у підготовці тез до друку).

Додаток В

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. VI-а Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 16-17 жовтня 2014, форма участі – публікація тез).

2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015» (Запоріжжя, 14-15 травня 2015, форма участі – публікація тез).

3. IV Регіональна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук (Запоріжжя, 22 листопада 2015, форма участі – публікація тез).

4. VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2015» (Харків, 20–22 квітня 2015, форма участі – публікація тез).

5. XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпро, 24-26 травня 2016, форма участі – публікація тез).

6. XVII Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Київ, 10 вересня 2016, форма участі – публікація тез).

7. VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 13-16 вересня 2016, форма участі – публікація тез).

8. VI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 10-11 листопада 2016, форма участі – публікація тез).

9. V Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» (Запоріжжя, 26-28 квітня 2017, форма участі – публікація тез).

10. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017» (Запоріжжя, 11-12 травня 2017, форма участі – усна доповідь).

11. Підсумкова науково-практична конференція, присвячена 60-річчю ТДМУ «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 14 червня 2017, форма участі – публікація тез).