



3556960936965086

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГРИЦАК ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК 547.873'856.1-048.77:615.31.015.4

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК СЕРЕД ПРОДУКТІВ
МОДИФІКАЦІЇ 6-(ГАЛОГЕНОАЛКІЛ)-3-R-2H-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-
С]ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ ТА ЇХ СТРУКТУРНИХ АНАЛОГІВ**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ О. А. Грицак

Науковий керівник – **Шабельник Костянтин Петрович**, кандидат
фармацевтичних наук, доцент

Запоріжжя – 2025



3556960936965082

АНОТАЦІЯ

Грицак О. А. Пошук біологічно активних сполук серед продуктів модифікації 6-(галогеноалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів та їх структурних аналогів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, м. Запоріжжя, 2025.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, м. Запоріжжя, 2025.

Представлена робота є комплексним дослідженням, спрямованим на пошук біологічно активних сполук серед продуктів модифікації 6-(галогеноалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів.

Для встановлення перспективних напрямків експериментальних досліджень було проведено огляд літературно-патентних даних, який показав, що 2-(галогенометил)піримідини та їхні конденсовані аналоги являють собою перспективний, однак малодосліджений клас вихідних речовин для синтезу біологічно активних агентів, оскільки вирізняються високою реакційною здатністю та, як наслідок, широкими можливостями структурної модифікації. Потенціал 2-(галогенометил)піримідинів як об'єктів модифікації найкраще розкрито в реакціях з *N*-нуклеофілами, водночас реакції з *O*- та *S*-нуклеофілами описано спорадично. Обґрунтовано використання 6-хлоралкіл-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, які є конденсованими аналогами 2-(галогенометил)піримідинів як перспективних вихідних сполук для формування комбінаторних бібліотек потенційних біологічно активних речовин. Враховуючи зазначене реакцією 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів з хлорацетилхлоридом або 2-хлорпропіонілхлоридом у середовищі оцтової кислоти було проведено ресинтез відомих 6-(хлороалкіл)-3-арил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів та розширено перелік доступних сполук цього типу, зокрема синтезовано 6-



(хлорометил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он та 6-(1-хлороетил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он, що містять метильний замісник в положенні 3.

На першому етапі синтетичних досліджень було вивчено реакційну здатність 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів відносно *N*-нуклеофілів, зокрема насичених азагетероциклів та ароматичних амінів. За результатами досліджень показано, що шестигодинне кип'ятіння сполук 6-(1-хлороетил)-3-*R*¹-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з трикратним надлишком насичених азагетероциклів (3-етилпіперидин, 2,5-диметилпіперидин, 4-метилпіперидин, 4-бензилпіперидин, 1-етилпіперазин, морфолін, азепан) або ароматичного аміну в середовищі пропанолу-2 веде до утворення відповідних продуктів *N*-алкілювання, водночас взаємодія 6-(хлорометил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону з названими *N*-нуклеофілами в наведених вище умовах призводила до формування сумішей, що за даними хромато-мас-спектрометрії складались з продукту *N*-алкілювання як мінорного компоненту та основного продукту, що має молекулярну масу 242. Останній методами ¹H та ¹³C ЯМР-спектроскопії було ідентифіковано як 3-метилбензо[*f*][1,2,4]триазино[2,3-*d*][1,4]діазепін-2,7(6*H*,8*H*)-діон. Таким чином можна стверджувати, що в цьому випадку відбулося перегрупування з розширенням циклу. Надалі з використанням наведених вище методів було синтезовано ряд 3-*R*¹-6-(1-(ариламіно)етил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів.

Дослідження реакційної здатності 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів до *O*-нуклеофілів показало, що навіть короткочасне кип'ятіння 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з еквівалентною кількістю метилату натрію в метанолі або етилату натрію в етанолі веде до нуклеофільного розщеплення піримідинового циклу та утворення складної суміші продуктів, де основним компонентом є 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-они. Оптимальними умовами алкілювання фенолів є їх тривале кип'ятіння в ацетоні в присутності еквімолекулярної кількості K₂CO₃, каталітичної кількості KI та декількох крапель води. Однак навіть у таких умовах реакція перебігає неоднозначно. Так, взаємодія 6-(хлорометил)-3-метил-2*H*-



[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону з фенолами в наведених умовах в усіх випадках приводила до утворення 3-метилбензо[*f*][1,2,4]триазино[2,3-*d*][1,4]діазепін-2,7(6*H*,8*H*)-діону або сумішей, де ця речовина є основним компонентом. Природа продуктів реакції сполуки 6-(1-хлороетил)- 3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону з фенолами залежить від природи останніх. Так, реакція з 2-хлорфенолом, 4-хлорфенолом та 4-фторфенолом перебігає, як класичне заміщення, та дозволяє одержати продукти *O*-алкілювання. Водночас взаємодія 6-(1-хлороетил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону з 2,6-диметилфенолом, 2-метоксифенолом та 4-метоксифенолом приводить до утворення продукту 3,6-диметилбензо[*f*][1,2,4]триазино[2,3-*d*][1,4]діазепін-2,7(6*H*,8*H*)-діону. Характер перетворення 6-(хлороалкіл)-3-арил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів у зазначеній реакції був неоднозначним та залежав від природи замісників у молекулі фенолу.

Встановлено, що оптимальними умовами перебігу реакції *S*-алкілювання є кип'ятіння протягом 2 годин суміші вихідних речовин у середовищі водного пропанолу-2 в присутності еквімолярної кількості натрію гідроксиду. Зазначені умови було використано під час взаємодії 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з тіофенолами та тіовмісними гетероциклічним сполуками.

Взаємодію 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з тіогліолевою та 2-тіопропановою кислотою також проводили в середовищі водного пропанолу-2 в присутності подвійного надлишку натрію гідроксиду. Конвертація 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів в етил 2-(((3-арил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)метил)тіо)ацетатів несуттєво відрізняється від використаного для відповідних кислот, відмінність полягає в необхідності додавання лише одного еквіваленту натрію гідроксиду.

Встановлено, що взаємодія сполук вихідних галогенопохідних з цистеїном в умовах, що було використано для синтезу сполук **9** призводить до утворення суміші продуктів *N*- та *S*-алкілювання у співвідношенні 1:1, які не піддалися розділенню доступними методами. Варіювання умов реакції, а саме природи розчинника (заміна на діоксан), температурного режиму та часу проведення реакції, не



3556960936965085

дозволило одержати індивідуальні продукти реакції. Водночас двогодинне кип'ятіння ряду 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з ацетилцистеїном у водному пропанолі-2 в присутності двократного надлишку натрію гідроксиду дозволяє одержати продукти *S*-алкілювання.

Для синтезованих речовин було проведено прогнозування токсичності при пероральному прийомі та специфічної токсичності за допомогою онлайн-сервісу «ProTox-II». За результатами дослідження встановлено, що прогнозована напівлетальна (LD₅₀) доза синтезованих речовин варіює від 271 мг/кг до 10000 мг/кг. Таким чином одержані речовини належать до 3 – 6 класу токсичності. Найменш токсичними очікувано виявились сполуки, що є продуктами *S*-алкілювання цистеїну. За результатами проведеного розрахунку основних молекулярних дескрипторів встановлено, що переважна більшість одержаних речовин має їхні задовільні значення. Також показано, що всі синтезовані сполуки відповідають критеріям лікоподібності Ліпінського.

Одержані результати досліджень показали, що переважна більшість синтезованих сполук не володіють антирадикальною активністю або проявляють її в незначній мірі. Єдиною високоактивною сполукою виявилась 2-(((3-(4-ізопропілфеніл)-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)метил)тіо)пропана кислота, що за рівнем антирадикальної дії перевищила референс-сполуку – аскорбінову кислоту. Проведений аналіз взаємозв'язку «будова-антирадикальна дія» показав, що в ряду синтезованих сполук вища антирадикальна активність властива речовинам, що містять тіометильний лінкерний фрагмент.

Аналіз одержаних даних показав, що отримані сполуки не є активними антимікробними агентами. Так, жодна з одержаних речовин не інгібувала ріст штамів *Staphylococcus aureus*. Більшість сполук не інгібували ріст штаму *Escherichia coli*. Також переважна більшість синтезованих сполук виявилась неактивною або малоактивною по відношенню до *Mycobacterium luteum*. Виражену активність проявляли лише сполуки 3-метил-6-(1-(4-метилпіперідин-1-іл)етил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он та 3-метил-6-(1-(феніламіно)етил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он, які інгібували ріст цього штаму в



концентрації 62.5 мкг/мг та 125.0 мкг/мл відповідно, а бактерицидну дію у концентраціях 125.0 мкг/мг та 250.0 мкг/мг відповідно.

Також переважна більшість синтезованих сполук не виявились високоактивними протигрибковими агентами. Так, вираженою протигрибковою активністю по відношенню до *Aspergillus niger* характеризувався 6-(((4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)-3-феніл-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (МІК = 62.5 мкг/мл, МФК = 125.0 мкг/мл).

Показано, що продукти взаємодії 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з тіокислотами та їхніми естерами являють собою структурні аналоги сполуки з доведеною високою протизапальною активністю та низькою токсичністю, а саме 3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти, та можуть бути одержані з неї шляхом біоізостеричної заміни атому Карбону на Сульфур, додаткового введення замісників до алкілкарбоксильного фрагмента та модифікації молекули за положенням 3 з метою посилення ліпофільності. Біоізостерична заміна з включення Сульфору може привести до появи нових зв'язків з можливістю існування більш стабільної конформації «ліганд-мішень» через додаткову фіксацію алкілтіокарбоксильного фрагмента і, як наслідок, зміни вибірковості сполук щодо біологічних мішеней.

Надалі проведено докінгові дослідження, результатами яких доведено високу вірогідність прояву протизапальної активності досліджуваних лігандів, а також обґрунтовано доцільність біоізостеричної заміни в алкілкарбонільному фрагменті атома Карбону на Сульфур.

Проведені дослідження протизапальної активності на моделі каррагінан-індукованого набряку показали, що 2-(((1-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)етил)тіо)оцтова кислота та *N*-ацетил-*S*-((3-(4-ізопропілфеніл)-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)метил)цистеїн проявляють виражену протизапальну дію на рівні препарату порівняння Натрію диклофенаку. Водночас 2-(((3-(4-ізопропілфеніл)-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)метил)тіо)пропанова кислота виявилась малоактивною, що узгоджується з даними молекулярного докінгу, адже саме ця сполука має також низьку спорідненість до ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Названа вище сполука була найактивнішою під



3556960936965086

час дослідження антирадикальних властивостей, таким чином можна стверджувати, що в зазначеному ряду речовин протизапальна дія не асоційована з антирадикальними властивостями.

Встановлено, що введення сполук 2-((1-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)етил)тіо)оцтової кислоти та *N*-ацетил-*S*-((3-(4-ізопропілфеніл)-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)метил)цистеїну приводило до гальмування запальних процесів у крові щурів в умовах каррагінан-індукованого набряку. На тлі зменшення набряку лапки в експериментальних тварин достовірно знижували в крові рівень специфічних маркерів, що характеризують не лише процес запалення (ЦОГ-2, IL-1 β , С-реактивний білок), а й оксидативний стрес (iNOS, нітротирозин) та ангіогенез (VEGF). За результатами біохімічних досліджень, 2-((1-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)етил)тіо)оцтова кислота більш виражено знижувала рівень медіаторів запалення у порівнянні з продуктом *S*-алкілювання цистеїну.

Одержані результати фармакологічного скринінгу дозволили рекомендувати 2-((1-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)етил)тіо)оцтову кислоту як перспективний об'єкт для поглиблених фармакологічних досліджень.

Ключові слова: [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліни та їхні похідні, органічний синтез, комбінаторна хімія, біологічна дія, протизапальна активність, антирадикальна активність, антимікробна та протигрибкова активність, маркери запалення, ADME аналіз, спектрометрія, молекулярний докінг.

ANNOTATION

Grytsak O. A. Search for biologically active compounds among the products of 6-(haloalkyl)-3-R-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones modification and their structural analogues. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Health Care» specialty 226 «Pharmacy, Industrial Pharmacy». – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2025.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2025.

The presented work is a comprehensive study aimed at searching for biologically active compounds among modification products of 6-(haloalkyl)-3-R-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones.

At the first stage of the study, a review of literature and patent data was conducted, revealing that 2-(halomethyl)pyrimidines and their condensed analogs represent a promising but understudied class of starting materials for the synthesis of biologically active agents due to their high reactivity and, consequently, broad possibilities for structural modification. The potential of 2-(halomethyl)pyrimidines as modification targets is intensively studied in reactions with *N*-nucleophiles, whereas their reactions with *O*- and *S*-nucleophiles are described sporadically. The use of 6-haloalkyl-3-R-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones, which are condensed analogs of 2-(halomethyl)pyrimidines, has been justified as promising starting compounds for the formation of combinatorial libraries of potential biologically active substances. Given this, the reaction of 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazin-5(2*H*)-ones with chloroacetyl chloride or 2-chloropropionyl chloride in acetic acid medium was performed, resulting in the resynthesis of known 6-(haloalkyl)-3-aryl-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones and expanding the range of available compounds of this type, including the synthesis of 6-(chloromethyl)-3-methyl-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-one and 6-(1-



chloroethyl)-3-methyl-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-one, which contain a methyl substituent at position 3.

The study of the reactivity of 6-(haloalkyl)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones towards *N*-nucleophiles, particularly saturated azacycles and aromatic amines, showed that six-hour refluxing of 6-(1-chloroethyl)-3-*R*¹-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones with a threefold excess of saturated azacycles (3-ethylpiperidine, 2,5-dimethylpiperidine, 4-methylpiperidine, 4-benzylpiperidine, 1-ethylpiperazine, morpholine, azepane) or aromatic amine in propanol-2 leads to the formation of the corresponding *N*-alkylation products. However, the interaction of 6-(chloromethyl)-3-methyl-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-one with these *N*-nucleophiles under the same conditions resulted in mixtures, as indicated by chromatography-mass spectrometry data, consisting of the *N*-alkylation product as a minor component and the main product with a molecular weight of 242. Using ¹H and ¹³C NMR-spectroscopy, the latter was identified as 3-methylbenzo[*f*][1,2,4]triazino[2,3-*d*][1,4]diazepin-2,7(6*H*,8*H*)-dione, indicating a rearrangement involving ring expansion.

Further studies on the reactivity of 6-(haloalkyl)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones towards *O*-nucleophiles demonstrated that even brief refluxing of 6-(haloalkyl)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones with an equivalent amount of sodium methoxide in methanol or sodium ethoxide in ethanol leads to nucleophilic cleavage of the pyrimidine ring and the formation of complex product mixtures, with the main component being 3-(2-aminophenyl)-6-*R*-1,2,4-triazin-5(2*H*)-ones. Optimal conditions for phenol alkylation involved prolonged refluxing in acetone with an equimolar amount of K₂CO₃, a catalytic amount of KI, and a few drops of water. However, even under these conditions, the reaction proceeded unpredictably.

The study also established that the optimal conditions for *S*-alkylation involve two-hour refluxing of reactants in aqueous propanol-2 with an equimolar amount of sodium hydroxide. These conditions were applied to the interaction of 6-(haloalkyl)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones with thiophenols and sulfur-containing heterocyclic compounds.

Toxicity predictions using the online service «ProTox-II» indicated that the estimated lethal dose (LD₅₀) for the synthesized compounds ranged from 271 mg/kg to

10000 mg/kg, classifying them within toxicity classes 3 – 6. The least toxic compounds were expectedly the products of cysteine *S*-alkylation. The majority of synthesized compounds satisfied molecular descriptor criteria and adhered to Lipinski's rule of five.

Biological activity studies revealed that most synthesized compounds lacked significant free radical scavenging activity, with the exception of 2-(((3-(4-isopropylphenyl)-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)methyl)thio)propanoic acid, which exhibited superior antioxidant activity compared to ascorbic acid. The «structure-activity» relationship analysis indicated that compounds with a thiomethyl linker fragment demonstrated higher radical scavenging activity.

Microbiological screening showed that none of the synthesized compounds inhibited *Staphylococcus aureus* growth. Most compounds also lacked activity against *Escherichia coli* and *Mycobacterium luteum*, except for 3-methyl-6-(1-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-one and 3-methyl-6-(1-(phenylamino)ethyl)-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-one, which exhibited inhibitory and bactericidal effects at 62.5 – 250.0 µg/mL concentrations.

Most synthesized compounds also lacked significant antifungal activity, except for 6-(((4-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)methyl)-3-phenyl-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-one, which showed medium activity against *Aspergillus niger* (MIC = 62.5 µg/mL, MFC = 125.0 µg/mL).

The reaction products of 6-(chloroalkyl)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones with thio acids and their esters represent structural analogs of a compound with proven high anti-inflammatory activity and low toxicity—namely, 3-methyl-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)butanoic acid (MTB). These compounds can be derived from it via bioisosteric replacement of the carbon atom with sulfur, additional substitution in the alkylcarboxyl fragment, and molecular modification at position 3 to enhance lipophilicity. The bioisosteric replacement involving sulfur incorporation may lead to the formation of new interactions, potentially stabilizing the ligand-target conformation through additional fixation of the alkylthiocarboxyl fragment. This, in turn, could alter the selectivity of the compounds toward biological targets.



Subsequent docking studies confirmed a high likelihood of anti-inflammatory activity of the investigated ligands and substantiated the rationale for bioisosteric substitution in the alkylcarbonyl fragment, replacing carbon with sulfur.

Experimental evaluation of anti-inflammatory activity using a carrageenan-induced edema model demonstrated that 2-((1-(3-methyl-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)ethyl)thio)acetic acid and *N*-acetyl-*S*-((3-(4-isopropylphenyl)-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)methyl)cysteine exhibited pronounced anti-inflammatory effects comparable to the reference drug, sodium diclofenac. At the same time, 2-(((3-(4-isopropylphenyl)-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)methyl)thio)propanoic acid was found to be weakly active, which correlates with molecular docking data, as this compound demonstrated low affinity for COX-1 and COX-2. Interestingly, this compound exhibited the highest activity in the study of radical-scavenging properties, suggesting that within this series of compounds, the anti-inflammatory effect is not associated with antioxidant activity.

It was established that the administration of 2-((1-(3-methyl-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)ethyl)thio)acetic acid and *N*-acetyl-*S*-((3-(4-isopropylphenyl)-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)methyl)cysteine suppressed inflammatory processes in the blood of rats with carrageenan-induced edema. In parallel with paw edema reduction in experimental animals, there was a significant decrease in blood levels of specific inflammation markers (COX-2, IL-1 β , C-reactive protein), oxidative stress (iNOS, nitrotyrosine), and angiogenesis (VEGF). According to biochemical studies, 2-((1-(3-methyl-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)ethyl)thio)acetic acid significantly reduced inflammation mediators compared to the *S*-alkylated cysteine derivative.

The results of pharmacological screening suggest that 2-((1-(3-methyl-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)ethyl)thio)acetic acid is a promising candidate for further in-depth pharmacological studies.

Keywords: [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines and their derivatives, organic synthesis, combinatorial chemistry, biological activity, anti-inflammatory activity, antiradical activity, antimicrobial and antifungal activity, inflammation markers, ADME analysis, spectrometry, molecular docking.



3556960936965082

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Bioisosteric Replacement in the Search for Biologically Active Compounds: Design, Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Novel [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines / O. Grytsak, K. Shabelnyk, H. Severina, V. Ryzhenko, O. Voskoboinik, I. Belenichev, S. Kovalenko, V. Oksenysh, O. Kamyshnyi. *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17 (11). Art. 1437. URL: <https://doi.org/10.3390/ph17111437> (Дисертантом проведено літературний пошук, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка оригінального тексту статті; Шабельник К. – розробка концепції та дизайну дослідження; Северіна Г. – програмне забезпечення та візуалізація; Риженко В. - програмне забезпечення та візуалізація; Воскобойнік О. - розробка концепції та дизайну дослідження, написання, перегляд та редагування; Бєленічев І. – курація даних та написання; Коваленко С. – написання, перегляд та редагування; Оксеніш В. – адміністрування та фінансування; Камішній О. – адміністрування та фінансування).
2. Грицак О. А. Синтез, антирадикальна та антимікробна активність 6-[(азагетероцикліл(ариламіно)етил]-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*] хіназолін-2-онів. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2024. № 4. С. 84–92. URL: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14980>
3. [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline hybrids with azole and azine heterocycles: design, synthesis, antibacterial and antiradical activity / Grytsak O., Schabelnyk K., Kinichenko A., Komarovska-Porokhnyvets O., Lubenets V., Voskoboinik O., Kovalenko S. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 6 (52). С. 4–14. URL: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.318160> (Дисертантом проведено літературний пошук, хімічні експериментальні дослідження, біологічні дослідження та обговорення результатів; Шабельник К. П. – адміністрування та допомога в статистичній обробці даних; Кініченко А. О. – допомога в проведенні розрахунків; Комаровська-Порохнявець О. З. – проведення біологічних досліджень; Лубенець В. – проведення біологічних досліджень; Воскобойнік О. Ю. – розробка



концепції та дизайну дослідження, написання тексту статті; Коваленко С. І. – написання, редагування та остаточне затвердження статті).

4. Грицак О. А. 6-галогенометил-3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они у реакціях з морфоліном та діізопропілетиламіном. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки-2022* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених (м. Запоріжжя, 04 лют. 2022 р.). Запоріжжя, 2022. С. 78.

5. Грицак О. А. Продукти модифікації 6-(хлоро(*R*)метил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону - перспективні біологічно активні сполуки. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022* : матеріали 82 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (17 трав. 2022 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2022. С. 49–50.

6. Грицак О. А., Воскобойнік О. Ю. 6-(хлоро(*R*²)метил)-3-*R*¹-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они як вихідні сполуки для синтезу потенційно біоактивних гетероциклічних гібридів. *Запорізький фармацевтичний форум – 2022* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (17-18 листоп. 2022 р, Запоріжжя). Запоріжжя, 2022. С. 30–31. *(Дисертантом проведено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Воскобойнік О. Ю. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез).*

7. Грицак О. А. Біоізостерне заміщення структурних фрагментів в молекулах 3-(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін -6-іл)бутанових кислот як перспективний напрям конструювання іноваційних протизапальних агентів. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2023* : матеріали 83 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (25-26 трав. 2023 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2023. С. 99–100.

8. Грицак О. А. Особливості формування комбінаторної бібліотеки сірковмісних гетероциклічних гібридів на основі 6-(хлоро(*R*²)метил)-3-*R*¹-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів. *Хімія і сучасні технології* : XI Міжнар.



3556960936965084

наук.-практ. інтернет-конф. здобувачів вищої освіти та молодих учених. (06-07 груд. 2023 р., м. Дніпро). Дніпро, 2023. С. 40.

9. Грицак О. А. Спрямований пошук біологічно-активних сполук серед продуктів модифікації 3- R^1 -6-(хлоро(R^2))метил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2024* : матеріали 84 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (23-24 трав. 2024 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2024. С. 160–161.

10. Antypenko L. M., Hrytsak O. A., Shabelnyk K. P. Predicting cardiotoxicity of 6-(1-(R-phenoxy)ethyl)-3-methyl/phenyl-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones.

Запорізький фармацевтичний форум - 2024 : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 21-22 листоп. 2024 р.). Запоріжжя, 2024. С. 127–128. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів; Антипенко Л. М. – аналіз та обробка отриманих даних, та підготовка тез до друку; Шабельник К. П. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез).



ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ.....	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1 РЕАКЦІЇ 2-(ГАЛОГЕНОМЕТИЛ)ПІРИМІДИНІВ З <i>N</i> -, <i>O</i> - та <i>S</i> - НУКЛЕОФІЛАМИ У СИНТЕЗІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК.....	28
1.1 2-(Галогенометил)піримідини у реакціях з <i>N</i> -нуклеофілами.....	29
1.2 2-(Галогенометил)піримідини у реакціях з <i>O</i> -нуклеофілами.....	41
1.3 2-(Галогенометил)піримідини у реакціях з <i>S</i> -нуклеофілами.....	48
1.4 6-(Хлорометил)-3- <i>R</i> -2 <i>H</i> -[1,2,4]триазино[2,3- <i>c</i>]хіназолін-2-они як перспективні вихідні сполуки для синтезу біологічно активних речовин....	51
Висновки.....	53
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	54
2.1 Хімічна частина.....	54
2.1.1 Загальна інформація.....	54
2.1.2 Методи синтезу та спектральні характеристики сполук.....	54
2.2 Прогнозування ADME-параметрів, лікоподібності та токсичності одержаних речовин.....	73
2.2.1 Прогнозування ADME-параметрів синтезованих речовин.....	73
2.2.2 Прогнозування токсичності синтезованих речовин.....	73
2.2.3 Молекулярний докінг.....	74
2.2.4. Підготовка моделі макромолекули.....	74
2.3 Методи дослідження активності синтезованих сполук в умовах <i>in</i> <i>vitro</i>	75
2.3.1 Дослідження антирадикальної активності на моделі зв'язування ДФПГ-радикалу.....	75
2.3.2 Дослідження антимікробної активності синтезованих сполук.....	76



2.4 Дослідження протизапальної активності синтезованих сполук <i>in vivo</i>	77
2.4.1 Дослідження антиексудативної активності синтезованих сполук на моделі каррагінан-індукованого запалення.....	77
2.4.2. Дослідження впливу синтезованих речовин на рівень маркерів запалення.....	78
РОЗДІЛ 3 ВЗАЄМОДІЯ 6-(ХЛОРОАЛКІЛ)-3- <i>R</i> -2 <i>H</i> -[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3- <i>c</i>]ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ З НУКЛЕОФІЛАМИ ЯК МЕТОД СИНТЕЗУ ПЕРСПЕКТИВНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК.....	80
3.1 Синтез 6-(хлорооалкіл)-3- <i>R</i> -2 <i>H</i> -[1,2,4]триазино[2,3- <i>c</i>]хіназолін-2-онів.....	80
3.2 Реакційна здатність 6-(хлороалкіл)-3- <i>R</i> -2 <i>H</i> -[1,2,4]триазино[2,3- <i>c</i>]хіназолін-2-онів по відношенню до <i>N</i> -нуклеофілів.....	84
3.3 Реакційна здатність 6-(хлороалкіл)-3- <i>R</i> -2 <i>H</i> -[1,2,4]триазино[2,3- <i>c</i>]хіназолін-2-онів по відношенню до <i>O</i> -нуклеофілів.....	92
3.4 Реакційна здатність 6-(хлороалкіл)-3- <i>R</i> -2 <i>H</i> -[1,2,4]триазино[2,3- <i>c</i>]хіназолін-2-онів по відношенню до <i>S</i> -нуклеофілів.....	96
Висновки.....	110
РОЗДІЛ 4 БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК.....	111
4.1 Прогнозування токсичності синтезованих сполук.....	112
4.2 Прогнозування молекулярних дескрипторів, фармакокінетичних параметрів та відповідності фільтрам лікоподібності.....	113
4.3 Дослідження антирадикальної дії синтезованих сполук.....	114
4.4 Дослідження протимікробної дії синтезованих сполук.....	116
4.5 Протизапальна активність синтезованих сполук.....	119
4.5.1 Обґрунтування доцільності дослідження ряду синтезованих сполук на наявність протизапальної активності.....	119



3556960936965087

4.5.2 Дослідження прогнозованої аффіності ряду синтезованих сполук по відношенню до ЦОГ-1 та ЦОГ-2 методами молекулярного докінгу.....	120
4.5.3 Дослідження протизапальної активності сполук 9.1, 9.5 та 11.2 на моделі каррагінан-індукованого запалення.....	128
4.5.4 Дослідження впливу сполук 9.1, 9.5 та 11.2 на рівень біохімічних маркерів запалення.....	130
Висновки.....	132
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	135
ДОДАТОК А.....	147
ДОДАТОК Б.....	166
ДОДАТОК В.....	169
ДОДАТОК Г.....	172



3556960936965088

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	– активні фармацевтичні інгредієнти
БАР	– біологічно активні речовини
ВЕРХ-МС	– високоефективна рідинна хроматографія з масс-спектрометрією
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ГЕБ	– гематоенцефалічний бар'єр
ДМСО	– диметилсульфоксид
ДМФА	– <i>N,N</i> -диметилформамід
ДФПГ	– 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил
ЛД ₅₀	– середньотоксична доза
МБК	– мінімальна бактерицидна концентрація
МІК	– мінімальна інгібуюча концентрація
МФК	– мінімальна фунгіцидна концентрація
МТВ	– 3-метил-2-оксо-2 <i>H</i> -[1,2,4]тріазино[2,3- <i>c</i>]хіназолін-6-іл)бутановоа кислота
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
ЦОГ-1	– циклооксигеназа I типу
ЦОГ-2	– циклооксигеназа II типу
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
¹ H ЯМР	– протонний ядерний магнітний резонанс
¹³ C ЯМР	– ядерний магнітний резонанс вуглецю
clogP	– коефіцієнт розподілення
«drug-like»	– подібність до ліків
DPP	– дипептидилпептидази
DS	– диклофенак натрію
ED ₅₀	– середньоефективна доза
IC ₅₀	– концентрація напівмаксимального інгібування



3556960936965088

LD ₅₀	– середньотоксична доза
IL-1 β	– інтерлейкін-1 β
iNOS	– індукцибельна NO-синтаза
log P	– ліпофільність
log S	– розчинність у воді
PPAR	– рецептори, що активуються пероксисомними проліфераторами
ProTox-II	– вебінструмент для оцінки токсичності
SwissADME	– вебінструмент для оцінки фармакокінетики, подібності та сумісності малих молекул з ліками
QSAR	– кількісний взаємозв'язок між структурою та активністю
RMSD	– середнє квадратичне відхилення позицій атомів (просторове вирівнювання)
VEGF	– фактор росту ендотелію судин



ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Сучасна медична хімія оперує широким та потужним арсеналом інструментів для розробки інноваційних активних фармацевтичних інгредієнтів. Так, за останні десятиріччя відбулись карколомні зміни у стратегіях пошуку біологічно активних молекул та створення на їхній основі ефективних та безпечних лікарських засобів. За цей час емпіричний підхід, який ґрунтувався на досвіді, здобутому на основі безлічі спроб та помилок, змінився спрямованим дизайном лікарських засобів на основі даних про будову молекулярних мішеней. Останні досягнення медичної хімії пов'язані з широким впровадженням штучного інтелекту в процес розробки лікарських препаратів. Необхідно зазначити, що разом із останніми досягненнями в практиці медичної хімії зберігаються та широко застосовуються такі перевірені підходи, як синтез великих комбінаторних бібліотек сполук з подальшим їх тестуванням методами високопропускового скринінгу біологічної активності. Більш того, зазначені методи вдало поєднуються з використанням штучного інтелекту, оскільки останній допомагає аналізувати великі обсяги даних. Ураховуючи зазначене, можна стверджувати, що дослідження, спрямовані на вдосконалення підходів до створення комбінаторних бібліотек сполук та їх використання для розроблення лікарських препаратів, залишаються актуальними.

Відомо, що однією з проблем комбінаторної хімії є доступність вихідних сполук для модифікації, які б вирізнялися високою реакційною здатністю, відтворюваністю перетворень та були носіями структурних фрагментів, що є носіями високої біологічної активності. Розроблення речовин, що відповідають зазначеним характеристикам, безумовно є актуальним та значно підвищить ефективність процесу створення лікарських препаратів. Ураховуючи зазначене, особливу увагу привертає можливість створення високо реакційноздатних речовин, що є носіями [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінової трициклічної системи, для похідних якої неодноразово було описано високу біологічну активність, зокрема протимікробну, протизапальну, протиракову, противірусну, гіпоглікемічну,



гіполіпідемічну тощо. Примітно, що наразі маловідомими є речовини, які б містили названий трициклічний фрагмент та могли легко взаємодіяти з широким спектром нуклеофільних реагентів, у тому числі амінами, фенолами, та тіопохідними різної будови. Поява таких речовин дозволила б формувати на їхній основі значні за обсягом комбінаторні бібліотеки потенційних біологічно активних речовин для подальшого скринінгу їхньої біологічної дії. Також важливим аспектом є всебічне дослідження особливостей перебігу перетворень речовин такого типу під дією різноманітних реагентів, що в подальшому дозволить розробити ефективні та відтворювані методи їх хімічної модифікації.

Актуальність цієї роботи полягає в необхідності розробки високоефективних вихідних речовин для формування комбінаторних бібліотек, необхідності дослідження особливостей їх структурної модифікації та оцінки біологічного потенціалу продуктів їх перетворень. Представлене дослідження присвячене опрацюванню методів синтезу сполук, у структурі яких поєднано «фармакофорний» [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліновий фрагмент та високо реакційноздатний алкілгалогенідний залишок, всебічній оцінці реакційної здатності зазначених речовин по відношенню до широкого спектру нуклеофільних реагентів, обґрунтуванню доцільності використання галогеноалкілпохідних [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну для формування комбінаторних бібліотек потенційних біологічно активних речовин та встановленню біологічного потенціалу останніх.

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

Дисертаційну роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи, що фінансується Міністерством охорони здоров'я з державного бюджету України, на тему: «Дизайн і синтез конденсованих піримідинів та створення на їх основі потенційних лікарських засобів з протизапальною, нейро- та метаболітотропною дією» (№ держ. реєстрації 0122U000584, строк виконання 2022 рр.) та науково-дослідницької роботи Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України «Синтез та вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей речовин в ряду азагетероциклів. Створення та стандартизація



оригінальних та комбінованих лікарських препаратів на основі похідних азагетероциклів. Розробка та валідація нових методик аналізу лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0123U103937).

Мета і завдання дослідження

Метою представленого дослідження є цілеспрямований пошук біологічно активних агентів серед продуктів модифікації 6-(галогеноалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, сполук, що є ефективними вихідними речовинами для формування комбінаторних бібліотек для подальших скринінгових досліджень.

Для реалізації вищезазначеної мети поставлено такі завдання:

- на основі даних, одержаних під час критичного аналізу літературно-патентних даних, обґрунтувати доцільність використання 6-(галогеноалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів як вихідних сполук для формування комбінаторних бібліотек потенційних біологічно активних речовин;
- здійснити ресинтез відомих та синтез невідомих 6-(галогеноалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з метою їх подальшої структурної модифікації;
- всебічно дослідити особливості перебігу реакції 6-(галогеноалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з широким спектром *N*-, *O*- та *S*-нуклеофілів та використати розроблені синтетичні протоколи для синтезу комбінаторної бібліотеки продуктів модифікації для подальшого скринінгу біологічної активності;
- довести чистоту та будову синтезованих сполук фізико-хімічними методами, зокрема методом ^1H та ^{13}C спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії;
- провести прогнозування параметрів токсичності, молекулярних дескрипторів, фармакокінетичних властивостей та лікоподібності одержаних речовин та здійснити скринінг їхньої антирадикальної та антимікробної активності *in vitro*;
- за допомогою загальноприйнятих у медичній хімії методів дизайну потенційних лікарських препаратів та з використанням молекулярного докінгу обґрунтувати доцільність та провести дослідження протизапальної активності



синтезованих сполук *in vivo*, дослідити їх вплив на рівень основних маркерів запалення, рекомендувати найбільш активні речовини для поглиблених фармакологічних досліджень.

Об'єкти дослідження. Методи синтезу та хімічної модифікації 6-(галогеноалкіл)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, фізико-хімічні та біологічні властивості продуктів модифікації 6-(галогеноалкіл)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів.

Предмет дослідження. 6-(галогеноалкіл)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они та продукти їх хімічної модифікації.

Методи дослідження

6-(галогеноалкіл)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они та продукти їх модифікації було одержано відповідно до загальноприйнятих методів органічного синтезу. Чистоту та структуру синтезованих сполук підтверджено методами хромато-мас-спектрометрії, ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії та елементного аналізу. Гостру токсичність та специфічну токсичну дію оцінювали за допомогою сервісу «ProTox-II», що використовує аналіз молекулярної подібності, аналіз фармакофорів та принципи машинного навчання. Фармакокінетичні параметри, молекулярні дескриптори та параметри лікоподібності було вираховано з використанням сервісу «SwissADME». Метод молекулярного докінгу було використано для прогнозування афінності синтезованих сполук до молекулярних мішеней та встановлення особливостей зв'язування лігандів з біологічною мішенню. Протимікробну активність було досліджено методом серійних розведень. Антирадикальну активність синтезованих сполук було досліджено на моделі зв'язування ДФПГ-радикалу з використанням методу спектрофотометрії. Протизапальну активність та вплив синтезованих сполук на рівень біохімічних маркерів запалення визначено з використанням загальноприйнятих біохімічних методів та методів фармакологічних досліджень. Результати дослідження оброблено за допомогою статистичного пакета ліцензійних програм «Statistica 13.0» (TIBCO Software Inc. № JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (Microsoft Office, USA, № 00331-10000-00001-AA404).



Наукова новизна отриманих результатів

Запропоновано підхід до створення масивних комбінаторних бібліотек продуктів структурної модифікації 6-(галогеноалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, що є перспективними біологічно активними сполуками. Синтезовано та ресинтезовано 69 речовин (з них 61 одержано вперше), а саме 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, 3-*R*¹-6-(*N*-азагетерил(*R*²)метил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, 3-метил-6-(1-(ариламіно)етил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, 3-*R*¹-6-(1-(арилокси)етил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, 3-*R*¹-6-(арилтіо(*R*²)метил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, 3-*R*¹-6-(гетерилтіо(*R*²)метил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, 2-(((3-*R*¹-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)(*R*²)метил)тіо)карбонових кислот, етил 2-(((3-арил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)метил)тіо)ацетатів та *N*-ацетил-*S*-((2-оксо-3-арил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)метил)цистеїнів. Уперше показано можливість перегрупування 6-(хлорометил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону та 6-(1-хлороетил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону під дією нуклеофільних агентів, що приводить до формування похідних раніше невідомої бензо[*f*][1,2,4]триазино[2,3-*d*][1,4]діазепінової гетероциклічної системи.

Уперше проведено прогнозування гострої токсичності, специфічної токсичності, лікоподібності та фармакокінетичних параметрів для синтезованих сполук. Проведено дослідження антирадикальної, антибактеріальної, протигрибкової активності та протизапальної активності синтезованих сполук. Проведено дослідження впливу окремих синтезованих сполук на рівень маркерів запального процесу при каррагінан-індукованому експериментальному запаленні. Обґрунтовано доцільність використання біоізоостеричної заміни як підходу до дизайну протизапальних агентів в ряді сполук, що досліджується.

Практичне значення отриманих результатів

За результатами експериментальних досліджень з пошуку біологічно-активних сполук серед продуктів модифікації 6-(галогеноалкіл)-3-*R*-2*H*-



3556960936965045

[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів для поглиблених фармакологічних досліджень було рекомендовано 2-((1-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)етил)тіо)оцтову кислоту як речовину, що виявляє виражену протизапальну активність.

Практична значимість роботи також полягає у встановленні особливостей перебігу реакцій 6-(галогеноалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з *N*-, *O*- та *S*-нуклеофілами, зокрема встановлення можливості перебігу перегруповання 6-(хлорометил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону та 6-(1-хлороетил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону під дією нуклеофільних агентів, що дозволяє одержати раніше не описані бензо[*f*][1,2,4]триазино[2,3-*d*][1,4]діазепіни. Одержано структуровані спектральні дані (¹H ЯМР- та ВЕРХ-МС-спектри) широкого ряду продуктів модифікації 6-(галогеноалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, що може бути використано дослідниками для розробки методів ідентифікації нових сполук. Одержано дані прогнозування гострої токсичності, специфічної токсичної дії, лікоподібності та фармакокінетичних параметрів 63 сполук, проведено дослідження біологічної активності *in vitro* та *in vivo*, показано можливості та обмеження подальших досліджень. Обґрунтовано доцільність використання біоізостеричної заміни Карбон-Сульфур як інструменту дизайну протизапальних агентів в ряді сполук, що досліджуються.

Результати роботи впроваджено в науковий і навчальний процес кафедр: фармації та технології органічних речовин ННІ «Український державний хіміко-технологічний університет» Українського державного університету науки і технологій; кафедри фармацевтичної хімії ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського; Науково-дослідного інституту хімії та геології Дніпровського національного університету ім. О. Гончара.

Особистий внесок здобувача

Особисто автором було проведено критичний аналіз літературних джерел, здійснено синтез цільових сполук, проаналізовано та проведено інтерпретацію спектральних даних, проведено прогнозування токсичності, розрахунок



молекулярних дескрипторів та критеріїв лікоподібності. Обговорення результатів дослідження, формулювання основних положень та висновків проведено спільно з науковим керівником. Аналіз одержаних сполук з використанням фізико-хімічних методів (^1H - та ^{13}C -спектроскопія, хромато-мас-спектроскопія) та біологічні дослідження було виконано за участі інших науковців, які виступили співавторами публікацій та яким автор висловлює глибоку подяку.

Апробація матеріалів дисертації

Результати досліджень представлено та обговорено на: Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (4 лютого 2022 р., м. Запоріжжя), 82 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2022» (17 травня 2022 р., м. Запоріжжя), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2022» (17-18 листопада 2022 року, м. Запоріжжя), 83 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023» (25-26 травня 2023 р., м. Запоріжжя), XI Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології» (06-07 грудня 2023 р., м. Дніпро), 84 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2024» (23-24 травня 2024 р., м. Запоріжжя), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький Фармацевтичний Форум - 2024» (21-22 листопада 2024 р., м. Запоріжжя).

Публікації

Результати дисертації представлено у 10 роботах, які в повній мірі відображають її зміст, з них 3 статті у наукових фахових виданнях (у тому числі 2 в журналах, що індексуються наукометричними базами Web of Science та Scopus та мають квартилі Q2 і Q3), та 7 тезах доповідей.



3556960936965026

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційну роботу викладено на 172 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту складає 146 сторінок), вона містить анотацію, вступ, огляд літератури, три розділи експериментальних досліджень, висновки, список використаних джерел та 4 додатків (26 сторінки). Роботу проілюстровано 14 таблицями та 56 рисунками. Список літератури містить 102 джерела (2 кирилицею, 100 латиницею).



РОЗДІЛ 1

РЕАКЦІЇ 2-(ГАЛОГЕНОМЕТИЛ)ПІРИМІДИНІВ З *N*-, *O*- та *S*-НУКЛЕОФІЛАМИ У СИНТЕЗІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Заміщені та конденсовані похідні піримідину вже багато десятиріч знаходяться в центрі уваги дослідників, що займаються спрямованим пошуком біологічно активних речовин [1-11]. Зазначений факт перш за все пов'язаний з високою та різноманітною дією похідних піримідину, що безумовно пов'язано з їхньою структурною спорідненістю із рядом природних речовин. Додатково, піримідини характеризуються синтетичною доступністю та широкими можливостями хімічної модифікації. Зазначене поєднання властивостей дозволило виявити серед похідних піримідину значну кількість сполук з протимікробною [12], протираковою [13] та протизапальною діями [14], а також речовини, що можуть бути корисними в лікуванні нейродегенеративних захворювань [15].

Необхідно зазначити, що потенціал похідних піримідину як біологічно активних сполук безумовно не є вичерпаним. Серед інших вкрай перспективними є дослідження, що передбачають створення масивних комбінаторних бібліотек похідних піримідину з метою їх подальшого фармакологічного скринінгу. Передумовою до дизайну та синтезу таких масивів сполук є наявність вихідних речовин, які б мали високу реакційну здатність та, як наслідок, широкі можливості хімічної модифікації. Такими речовинами є 2-(галогенометил)піримідини, що є гетероциклічними аналогами бензилгалогенідів та легко вступають у реакції нуклеофільного заміщення з широким спектром нуклеофільних реагентів. Представлений огляд є узагальненням наявної інформації про використання 2-(галогенометил)піримідинів та їхніх конденсованих аналогів у синтезі біологічно активних речовин.

1.1 2-(Галогенометил)піримідини у реакціях з *N*-нуклеофілами

У роботі *Atsuo Baba* [16] та співавторів описано результати спрямованого пошуку протизапальних агентів серед похідних хіноліну та хіназоліну. Серед іншого, авторами проведено реакцію 2-(хлорометил)-4-(3,4-диметоксифеніл)-6,7-диметоксихіназоліну (**1.1**) з 1,2,4-триазолом або 2-метилімідазолом (Рис. 1.1). Показано, що реакція легко перебігає у ДМФ у присутності гідриду натрію з утворенням продуктів *N*-алкілювання **1.2**.

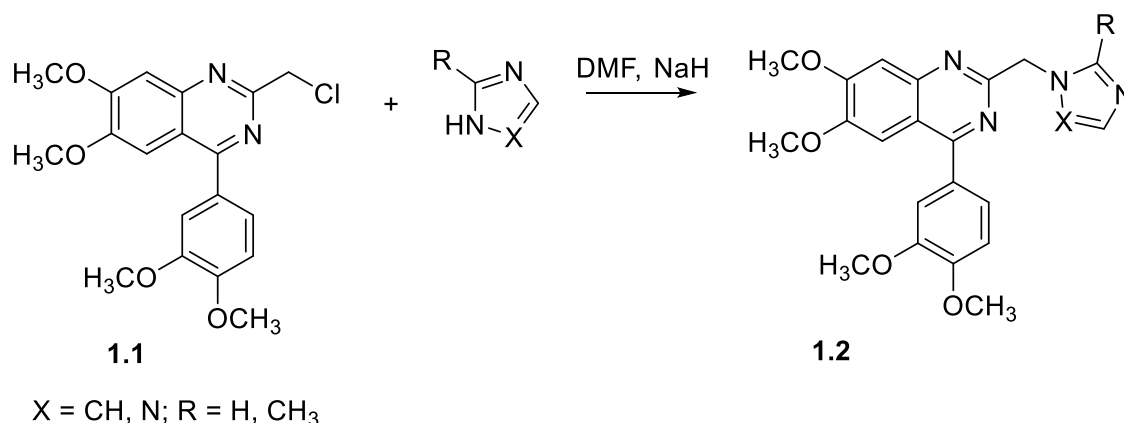


Рисунок 1.1 – Схема реакції 2-(хлорометил)-4-(3,4-диметоксифеніл)-6,7-диметоксихіназоліну з 1,2,4-триазолом або 2-метилімідазолом.

Одержані сполуки було досліджено на наявність протизапальної активності в дозі 12.5 мг/кг, які проявили помірну протизапальну активність.

Stephen W. Wright [17] та співавтори опублікували результати ґрунтового дослідження, що було спрямовано на пошук нових гіпоглікемічних агентів. Зазначена робота привертає увагу досить нетиповими об'єктами дослідження. Так, у якості потенційних гіпоглікемічних агентів було досліджено ряд анілінохіназолінів, а в якості біологічної мішені розглядалась фруктозо-1,6-біфосфатаза.

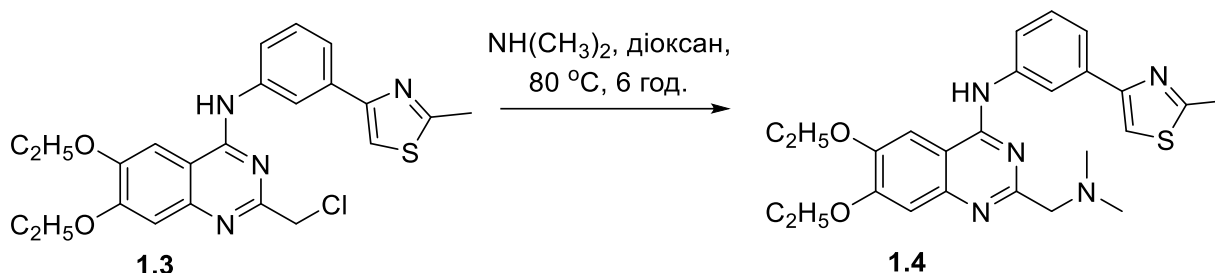


Рисунок 1.2 – Схема синтезу 2-((диметиламіно)метил)-6,7-діетокси-*N*-(3-(2-метилтіазол-4-іл)феніл)хіназолін-4-аміну.

У рамках цієї роботи авторами проведено синтез 2-((диметиламіно)метил)-6,7-діетокси-*N*-(3-(2-метилтіазол-4-іл)феніл)хіназолін-4-аміну (**1.4**). Названу речовину одержано взаємодією відповідного хлоропохідного (**1.3**) з диметиламіном у діоксані (Рис. 1.2). Показано, що названа сполука виявляє здатність інгібувати фруктозо-1,6-біфосфатазу ($IC_{50} = 2.0 \mu M$).

Наукова група у складі *Charles A. Blum* [18] та співавторів опублікувала результати дослідження, присвячені пошуку ефективних антагоністів TRPV1 серед похідних амінохіназолінів. TRPV1 відносяться до родини іонних каналів, які мають високий рівень експресії на сенсорних нейронах та являють собою вкрай перспективну біологічну мішень для потенційних знеболювальних засобів.

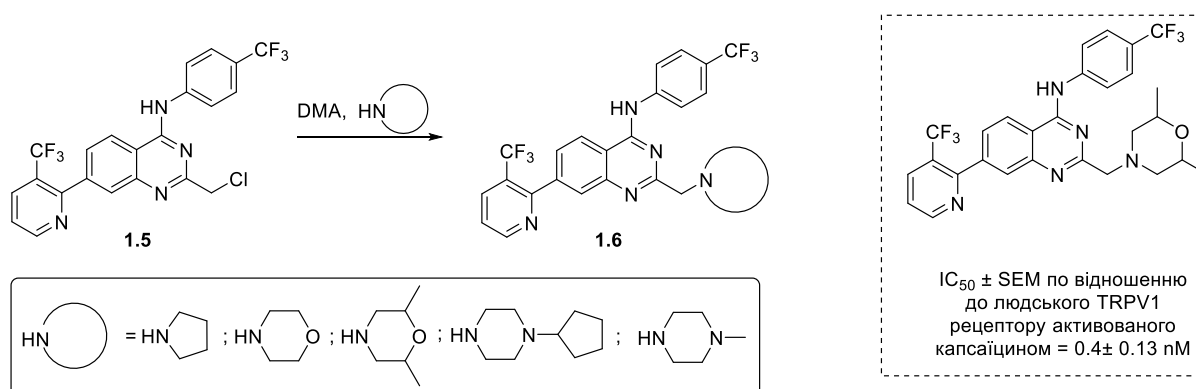


Рисунок 1.3 – Схема отримання продуктів взаємодії похідних амінохіназолінів з насиченими азагетероциклами.

Авторами проведено взаємодію 2-(хлорометил)-*N*-(4-(трифлуорометил)феніл)-7-(3-(трифлуорометил)піридин-2-іл)хіназолін-4-аміну



(1.5) з рядом насичених азагетероциклів, що дозволило одержати цільові сполуки (1.6) для фармакологічних досліджень (Рис. 1.3). Показано, що одержані сполуки здатні виступати антагоністами TRPV1, найбільшу активність було зафіксовано для 2-((2,6-диметилморфоліно)метил)-*N*-(4-(трифлуорометил)феніл)-7-(3-(трифлуорометил)піридин-2-іл)хіназолін-4-амін ($IC_{50} = 0.4 \text{ nM}$). Додатково авторами було досліджено ряд фармакокінетичних параметрів одержаних сполук.

Ще одне дослідження, присвячене пошуку біологічно активних сполук серед продуктів модифікації хлорометилвмісних 4-анілінохіназолінів, було опубліковано *Nilantha Sirisoma* зі співавторами [19]. У рамках зазначеної роботи було одержано 2-((диметиламіно)метил)-*N*-(4-метоксифеніл)-*N*-метилхіназолін-4-амін (1.8) (Рис. 1.4), який пригнічував ріст онкоклітин ліній T47D, HCT116 та SNU-398 (EC_{50} 1.8, 2.6 та 2.0 μM відповідно).

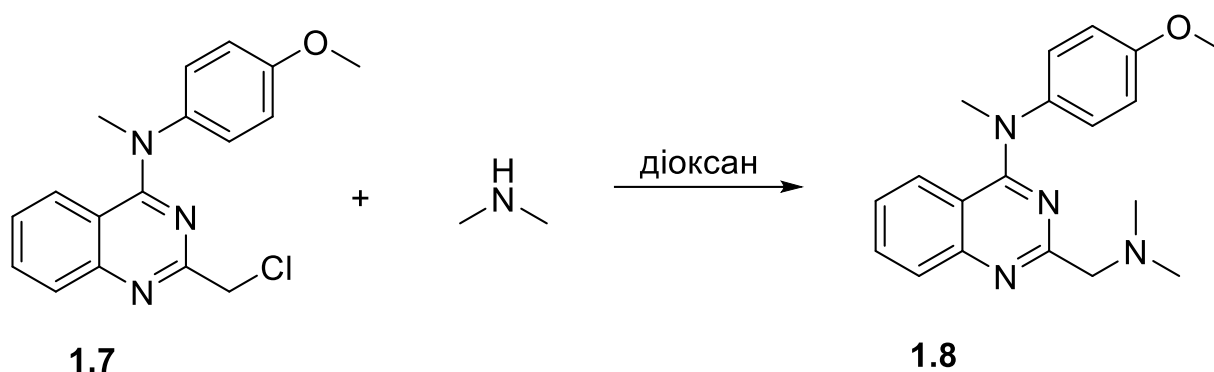


Рисунок 1.4 – Схема синтезу 2-((диметиламіно)метил)-*N*-(4-метоксифеніл)-*N*-метилхіназолін-4-аміну.

Wagner та співавтори в рамках свого дослідження [20] з пошуку нових протиракових агентів серед похідних ізоксазоло[4,5-*d*]піримідинів провели реакцію 5-(хлорометил)-7-ізоксазоло[4,5-*d*]піримідин-3-карбоксаміду (1.9) з рядом *N*-нуклеофілів. Показано, що оптимальними умовами проведення зазначеної реакції є нагрівання вихідних сполук у середовищі толуолу при 80°C протягом 6 годин у присутності каталізатора калію йодиду (Рис. 1.5).



3556960936965036

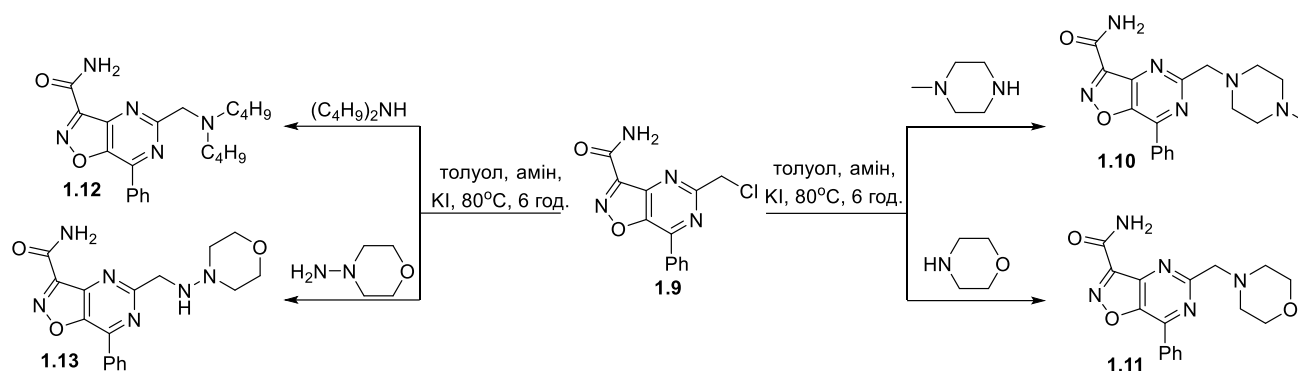


Рисунок 1.5 – Функціоналізація 5-(хлорометил)-7-ізоксазоло[4,5-*d*]піримідин-3-карбоксаміду *N*-нуклеофілами.

Синтезовані сполуки (**1.10** – **1.13**) було досліджено на наявність протипухлинної дії на 4 лініях ракових клітин, а саме рак яєчника OVCAR-8, лейкемія RPMI-8226, рак нирки UO-31 та меланоми SK-MEL-2. За результатом проведеного скринінгу біологічної дії авторами встановлено, що найбільшим протипухлинним потенціалом володіє 5-((морфоліноаміно)метил)-7-фенілізоксазоло[4,5-*d*]піримідин-3-карбоксамід (**1.13**), що проявив цитостатичну дію по відношенню до клітинних ліній OVCAR-8 та RPMI-8226 та цитотоксичну дію по відношенню до клітинної лінії UO-31.

Patrick R. Verhoest зі співавторами представили результати ґрунтового дослідження [21], за результатами якого було запропоновано 6-[(3*S*,4*S*)-4-метил-1-(піримідин-2-ілметил)піролідин-3-іл]-1-(тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)-1,5-дигідро-4*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-он (**1.16**) як потенційний лікарський препарат для лікування когнітивних розладів. Зазначена речовина являє собою інгібітор фосфодієстерази PDE9A. Названу сполуку було одержано серією реакцій, остання з яких являла собою взаємодію 2-(хлорометил)піримідину (**1.14**) з 6-((3*S*,4*S*)-4-метилпіролідин-3-іл)-1-(тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)-1,5-дигідро-4*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-оном (**1.15**) (Рис. 1.6).



3556960936965036

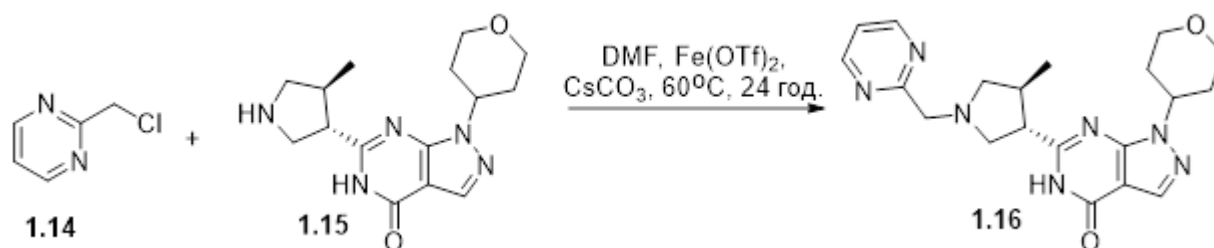


Рисунок 1.6 – Схема синтезу 6-[(3*S*,4*S*)-4-метил-1-(піримідин-2-ілметил)піролідин-3-іл]-1-(тетрагідро-2*H*-піран-4-іл)-1,5-дигідро-4*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-ону.

Дизайн цільової молекули проводився з метою одержати агент з високою селективністю по відношенню до PDE9A у порівнянні з іншими фосфодіестеразами та задовільними фармакокінетичними параметрами. Проведені доклінічні випробування підтвердили високу ефективність сполуки **1.16** при корекції когнітивних порушень, у тому числі на моделях з використанням мишей лінії Tg2576. Результати доклінічних досліджень дозволили допустити експериментальну речовину до першої фази клінічних випробувань.

Hui Xie зі співавторами опублікували результати досліджень [22], присвячених спрямованому пошуку високоактивних та селективних інгібіторів дипептидилпептидази (DPP) 4 типу серед структурних аналогів алогліптину. Авторами описано синтез (R)-6-(3-амінопіперидин-1-іл)-1-(бут-2-ін-1-іл)-3-(піримідин-2-ілметил)піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону (**1.19**), який є активним по відношенню до DPP-4 ($IC_{50} = 3.4$ nM) та неактивним по відношенню до DPP-8 та DPP-9.

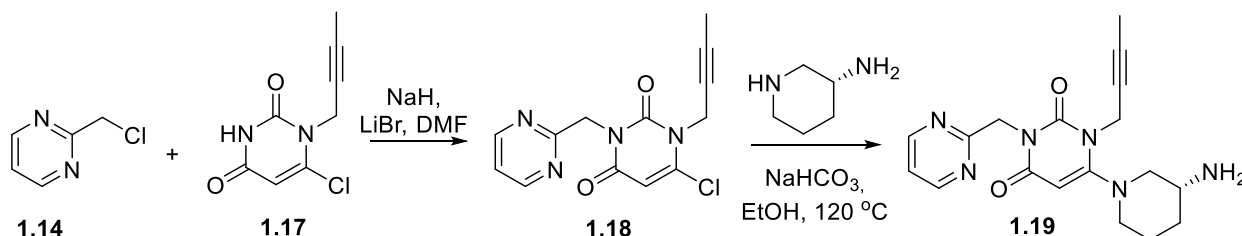


Рисунок 1.7 – Схема синтезу (R)-6-(3-амінопіперидин-1-іл)-1-(бут-2-ін-1-іл)-3-(піримідин-2-ілметил)піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону.

Однією зі стадій одержання цільової молекули є взаємодія 2-(хлорометил)піримідину (**1.14**) з 1-(бут-2-ін-1-іл)-6-хлоропіримідин-2,4(1*H*,3*H*)-



діоном (**1.17**), що перебігає у середовищі ДМФА в присутності натрію гідриду та літію броміду.

Наукова група у складі *Murty Devarakonda* та співавторів проводила дослідження [23], спрямовані на пошук антибактеріальних та протиракових агентів серед піразоло[3,4-*d*]піримідинів. У рамках цієї роботи було вивчено взаємодію 4-хлоро-6-(хлорометил)-1-феніл-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідину (**1.20**) з *N*-нуклеофілами, зокрема вторинними аліфатичними амінами, аніліном та морфоліном. Результати дослідження показали, що взаємодія названої хлоровмісної вихідної сполуки з надлишком *N*-нуклеофілу в середовищі толуолу призводить до заміщення обох атомів хлору азотовмісними залишками та формування сполук **1.21**.

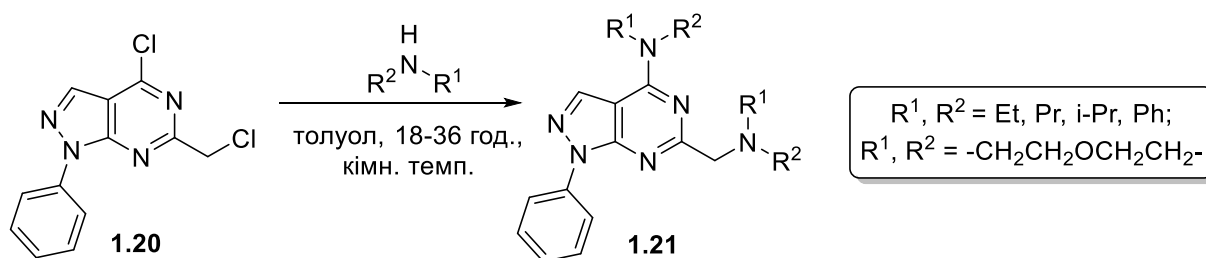


Рисунок 1.8 – Взаємодія 4-хлоро-6-(хлорометил)-1-феніл-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідину з *N*-нуклеофілами.

Для синтезованих речовин **1.21** встановлено наявність протимікробної дії по відношенню до штамів *B. subtilis*, *S. epidermidis*, *S. aureus* *E. coli*.

J.A. Zablocki зі співавтором опублікували результати досліджень [24], спрямованих на пошук лікарських препаратів з антиішемічною та анти-аритмічною дією. Авторами досліджено похідне бензооксазепінону **1.23**, що було одержано реакцією 2-(хлорометил)піримідину (**1.14**) з 7-(4-(трифлуорометокси)феніл)-3,4-дигідробензо[*f*][1,4]оксазепін-5(2*H*)-оном (**1.22**) в диметилформаміді в присутності натрію гідриду (Рис. 1.9).



3556960936965036

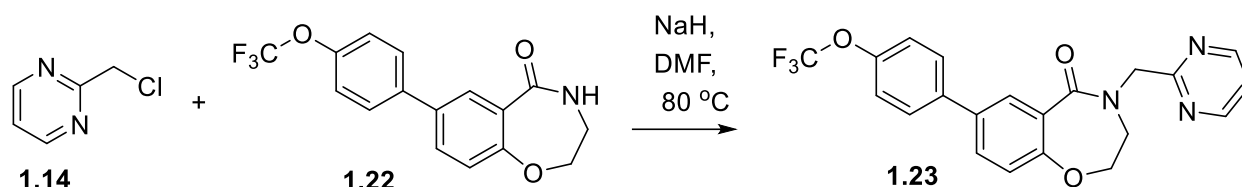


Рисунок 1.9 – Схема синтезу 4-(піримідин-2-ілметил)-7-(4-(трифторометокси)феніл)-3,4-дигідробензо[*f*][1,4]оксазепін-5(2*H*)-ону.

Авторами показано, що одержана сполука **1.23** в концентрації 1 μM майже повністю пригнічує пізній натрієвий струм, не впливаючи при цьому на β -рецептори та hERG-асоційовані калієві канали. Показано, що названа речовина не потенціює індуковані ішемією аритмії. За твердженням авторів, названа сполука може стати представником нового класу препаратів для лікування кардіоваскулярних захворювань.

N. Agrawal та співавтори опублікували результати досліджень [25], присвячених пошуку нових антигіпертензивних препаратів серед речовин, що містять фрагмент 6,7-диметоксихіназоліну. У представленій роботі авторами використано фармакофорні та 3D-QSAR моделі для дизайну цільових сполук **1.25**, **1.26**, які в подальшому було одержано взаємодією 2-(хлорометил)-6,7-диметоксихіназолін-4-аміну (**1.24**) з ароматичними амінами, насиченими азагетероциклами та триазолами (Рис. 1.10).

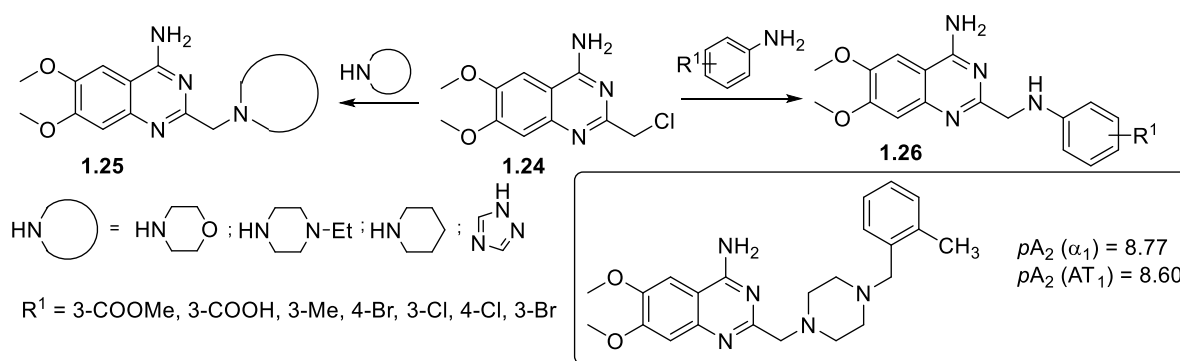


Рисунок 1.10 – Схема взаємодії 2-(хлорометил)-6,7-диметоксихіназолін-4-аміну з ароматичними амінами, насиченими азагетероциклами та триазолами.

Наукова група у складі *Xuebao Wang* та інших проводила пошук нових інгібіторів FGFR₁ з протираковою дією серед похідних тетрагідробензотієно[2,3-*d*]піримідину [26]. Цільові сполуки **(1.28)** було одержано взаємодією 2-(хлорометил)-5,6,7,8-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4-аміну **(1.27)** з насиченими азагетероциклами, диметиламіном, м-амінобензойною кислотою та ізоніазидом.

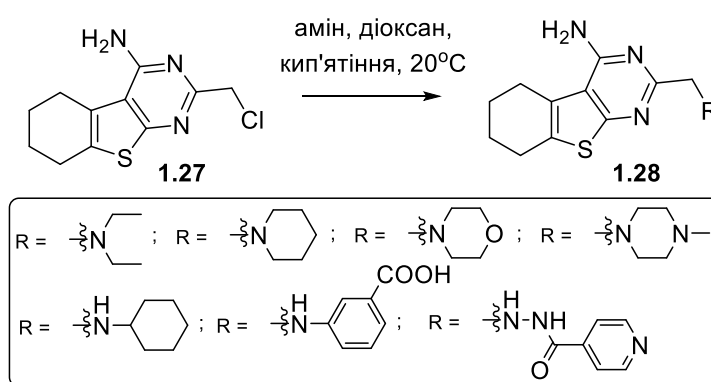


Рисунок 1.11 – Функціоналізація 2-(хлорометил)-5,6,7,8-тетрагідробензо[4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4-аміну.

Одержані речовини **1.28** було досліджено *in vitro* на здатність інгібувати FGFR₁ та піддано скринінгу протиракової активності на трьох лініях онкоклітин (H460, A549, U251). За результатами дослідження показано, що сполука з залишком ізоніазиду є високоактивним інгібітором FGFR₁. Одержані дані корелюють з результатами дослідження протиракової дії. Так, для названої речовини встановлено IC₅₀ = 7.7 μM для лінії H460, IC₅₀ = 18.9 μM для лінії A549 та IC₅₀ = 13.3 μM для лінії U251. Додатково було проведено докінгове дослідження з метою встановлення особливостей взаємодії досліджуваних сполук з біомішенню.

Наукова група у складі *Yesim Altas Tahirovic* та співавторів описала результати дослідження [27], присвячені покращенню фармакодинамічних та



3556960936965036

фармакокінетичних параметрів антагоністів CXCR4-рецепторів, які є перспективною біологічною мішенню для потенційних протиракових агентів.

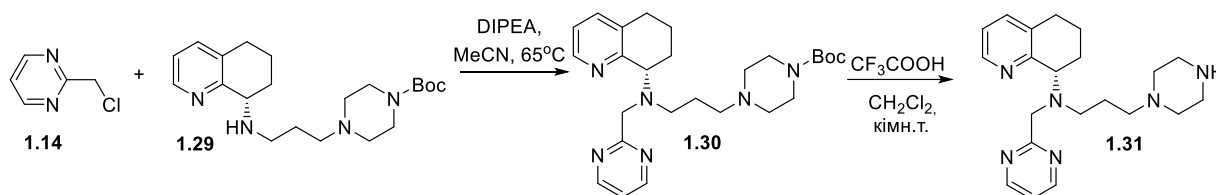


Рисунок 1.12 – Схема синтезу *N*-(3-(піперазин-1-іл)пропіл)-*N*-(піримідин-2-ілметил)-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-8-аміну.

Серед іншого авторами проведено реакцію 2-(хлорометил)піримідину (**1.14**) з Вос-захищеним (*S*)-*N*-(3-(піперазин-1-іл)пропіл)-*N*-(піримідин-2-ілметил)-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-8-аміном (**1.29**). Подальше видалення захисту дозволило одержати речовину **1.31**, яка виявляла помірну CXCR4-інгібуючу активність та високу мікросомальну стабільність.

Ping Liu зі співавторами в рамках роботи з пошуку нових лікарських препаратів для лікування анемії синтезували ряд інгібіторів фактору, індукованого гіпоксією (HIF) пролілгідроксилази [28]. Інгібування зазначеної біологічної мішені приводить до стимулювання утворення еритропоєтину, покращення транспорту заліза та, як наслідок, підвищення рівня гемоглобіну.

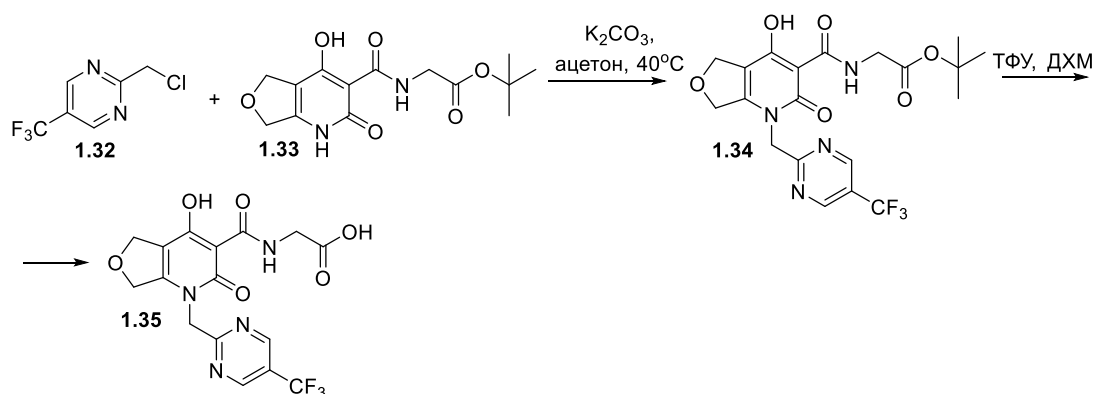


Рисунок 1.13 – Синтез (4-гідрокси-2-оксо-1-((5-(трифторометил)піримідин-2-іл)метил)-1,2,5,7-тетрагідрофуоро[3,4-*b*]піридин-3-карбоніл)гліцину.

Серед іншого авторами проведено взаємодію 2-(хлорометил)-5-(трифторметил)піримідину (**1.32**) з трет-бутил(4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,7-тетрагідрофуоро[3,4-*b*]піридин-3-карбоніз)гліцинатом (**1.33**) у середовищі ацетону в



присутності калію карбонату. Подальше видалення трет-бутилового залишку дозволило одержати речовину **1.35**, яка активно інгібує фактор, індукований гіпоксією (HIF) пролілгидроксилази ($IC_{50} = 12-22$ нМ в залежності від підтипу ензиму). Авторами додатково встановлено фармакокінетичні параметри синтезованих сполук, такі як cLogP, Papp та інші.

V. Banda зі співавторами в рамках свого дослідження [29], присвяченого спрямованому пошуку протиракових агентів серед похідних піридо[2,3-*d*]піримідину, дослідили реакцію ряду 4-арилзаміщених 2-(хлорометил)-7-феніл-5-(трифторметил)піридо[2,3-*d*]піримідину (**1.36**) з амінами. Показано, що зазначена реакція легко перебігає в середовищі дихлорметану та веде до утворення відповідних продуктів *N*-алкілування **1.37** з виходами, що варіювались від 44.61% до 95.05% (Рис. 1.14)

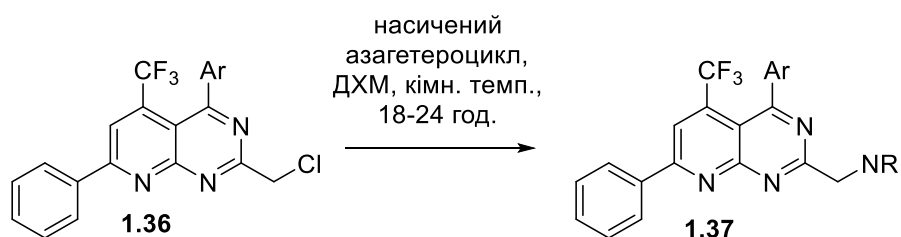


Рисунок 1.14 – Схема реакції 4-арилзаміщених 2-(хлорометил)-7-феніл-5-(трифторметил)піридо[2,3-*d*]піримідину з амінами.

Після підтвердження чистоти і структури одержані сполуки було піддано скринінгу протиракової дії по відношенню до таких ліній онкоклетин, як U937, THP1, Colo205 та B16F10. За результатами дослідження ідентифіковано речовини з вираженою протираковою активністю. Так, 87% синтезованих сполук виявились активними по відношенню до клітин лінії U937. Водночас 56%, 43% та 43% із синтезованих речовин були активними по відношенню до клітин ліній THP1, B16F10 та Colo205 відповідно.



3556960936965038

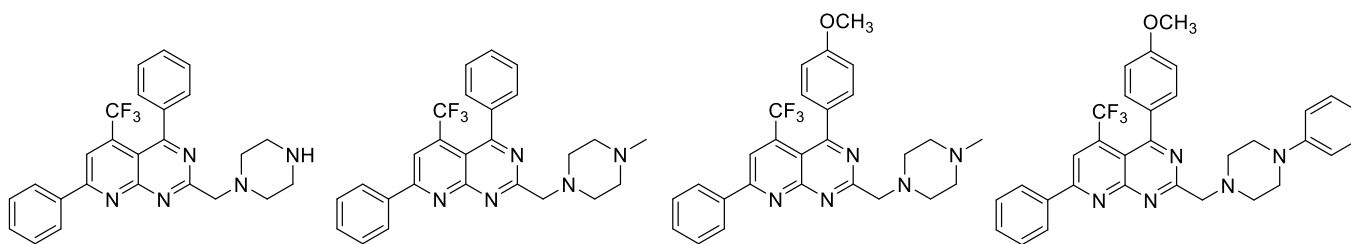


Рисунок 1.15 – Продукти реакції 4-арилзаміщених 2-(хлорометил)-7-феніл-5-(трифторметил)піридо[2,3-*d*]піримідину із заміщеними похідними піперидину.

Показано, що найбільш активні із синтезованих речовин є продуктами взаємодії вихідних сполук з піперидином або його заміщеними похідними (Рис. 1.15).

Jin-Bo Niu зі співавторами присвятили своє дослідження [30] пошуку нових лікарських препаратів для лікування раку шлунку з принципово новим механізмом дії, пов'язаним з активацією Нірро-асоційованих сигнальних шляхів. Ключовою стадією у формуванні ряду перспективних біологічно активних агентів є реакція 2-(хлорометил)-4-метилхіназоліну (**1.38**) з *n*-заміщеними анілінами, що веде до утворення відповідних продуктів алкілування **1.39**, яких надалі піддавали взаємодії з ароїлгалідами або 4-метоксибензенсульфонілхлоридом, що дозволило одержати речовини **1.40** та **1.41** (Рис. 1.16).

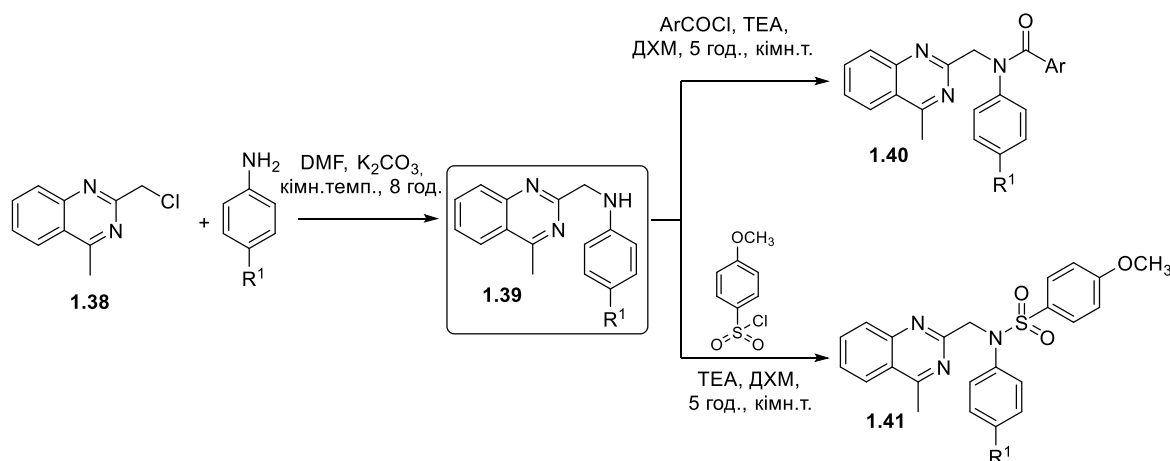


Рисунок 1.16 – Схема реакції 2-(хлорометил)-4-метилхіназоліну з *n*-заміщеними анілінами.



Для одержаних речовин **1.40** та **1.41** встановлено наявність протиракової дії по відношенню до клітинних ліній MGC-803, HCT-116, PC-3 та MCF-7. Додатково авторами проведено детальний аналіз взаємозв'язку «будова-дія». Так, показано, що наявність сульфамідамідного фрагмента забезпечує набагато вищу біологічну дію у порівнянні з ацетамідним. Наявність метоксильної групи в сульфамідному залишку додатково сприяє наявності протиракової дії.

Han-Jie Zhou зі співавторами опублікували результати досліджень зі створення перших у своєму класі інгібіторів p97 ATPase, придатних для перорального прийому [31]. Сполуки такого типу можуть бути цінними для лікування онкологічних захворювань.

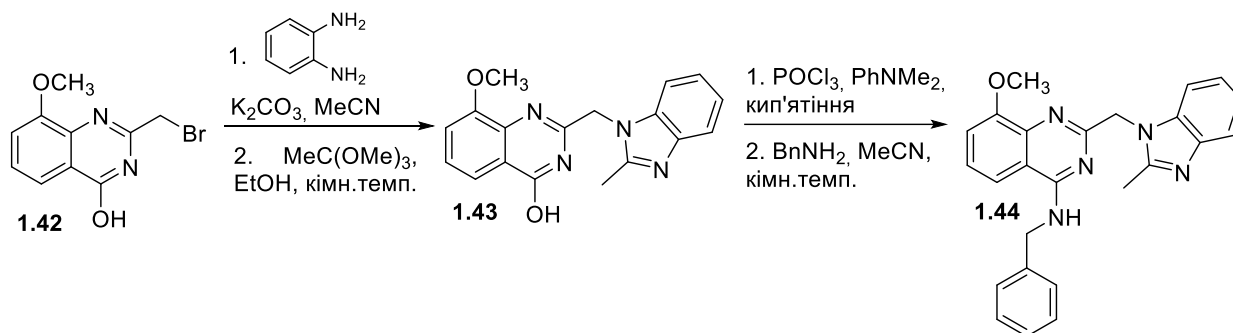


Рисунок 1.17 – Схема синтезу *N*-бензил-8-метиокси-2-((2-метил-1*H*-бензо[*d*]імідазол-1-іл)метил)хіназоліл-4-аміну.

У рамках цього дослідження авторами проведено реакцію 2-(бромометил)-8-метоксихіназолін-4-олу (**1.42**) з фенілендіаміном та, надалі, з триетилортоацетатом, що дозволило одержати 8-метокси-2-((2-метил-1*H*-бензо[*d*]імідазол-1-іл)метил)хіназолін-4-ол (**1.43**). Останній згодом було перетворено на *N*-бензил-8-метиокси-2-((2-метил-1*H*-бензо[*d*]імідазол-1-іл)метил)хіназоліл-4-амін (**1.44**) (Рис. 1.17), який, за результатами проведених досліджень, здатний інгібувати зазначену вище біологічну мішень ($IC_{50} > 5.0 \mu M$).

Роботу *Zhanhui Li* та співавторів присвячено синтезу серії нових CXCR4-антагоністів та дослідженню взаємозв'язку «будова-дія» серед цього ряду речовин [32].



3556960936965044

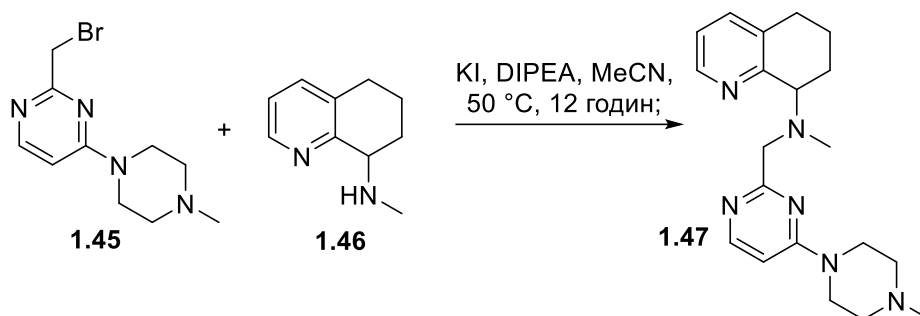


Рисунок 1.18 – Схема синтезу *N*-метил-*N*-((4-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідин-2-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-8-аміну.

У рамках цього дослідження авторами проведено реакцію алкілювання *N*-метил-5,6,7,8-тетрагідрохінолін-8-аміну (**1.46**) 2-(бромометил)-4-(4-метилпіперазин-1-іл)піримідином (**1.45**) у середовищі ацетонітрилу в присутності ненуклеофільної органічної основи (DIPEA) (Рис. 1.18). Одержана речовина **1.47** активно інгібувала люмінісценцію на моделі HPB-ALL CXCR4 конкуруючого зв'язування. ($IC_{50} = 180$ nM).

1.2 2-(Галогенометил)піримідини у реакціях з *O*-нуклеофілами

John H. Musser зі співавторами проводили пошук активних антагоністів лейкотрієну D_4 , які зберігали би свою активність під час перорального прийому [33]. Авторами проведено синтез 1,1,1-трифторо-*N*-(4-(хіназолін-2-ілметокси)феніл)метансульфаміду (**1.51**), який при внутрішньошлунковому введенні в дозі 50 мг/кг майже повністю інгібує активність лейкотрієну D_4 .



3556960936965044

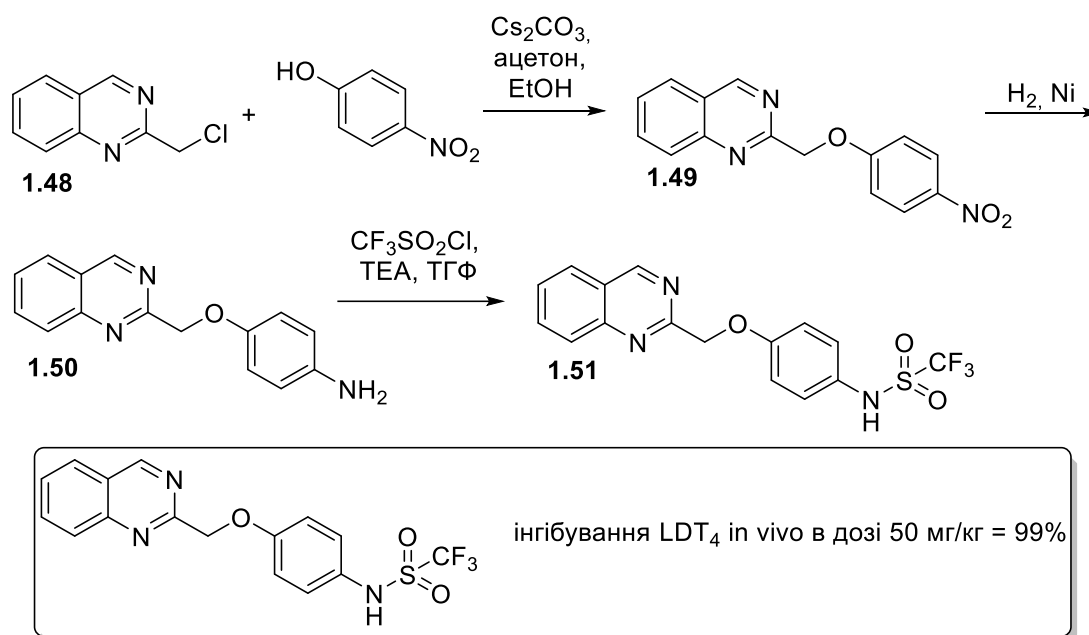


Рисунок 1.19 – Схема багатостадійного синтезу 1,1,1-трифторо-*N*-(4-(хіназолін-2-ілметокси)феніл)метансульфаміду.

Зазначену сполуку було одержано серією реакцій, першою з яких є взаємодія 2-(хлорометил)хіназоліну (**1.48**) з 4-нітрофенолом. Подальше відновлення продукту *O*-алкілування **1.49** та взаємодія з трифторметансульфонілхлоридом (Рис. 1.19) дозволили одержати зазначену вище біологічно активну речовину **1.51**.

У продовженні своїх досліджень той же самий колектив авторів значно розширив спектр досліджуваних сполук [34]. При цьому авторами використано синтетичні підходи, описані в попередній роботі [33]. Для одержаних сполук проведено дослідження здатності пригнічувати активність лейкотрієну D_4 в діапазоні доз, що дозволило визначити значення EC_{50} .

Mariel E. Zwaagstra та співавтори опублікували результати дослідження, присвяченого пошуку антагоністів $CysLT_1$ (LTD_4) рецепторів серед похідних карбоксилвмісних флавонів [35].



3556960936965046

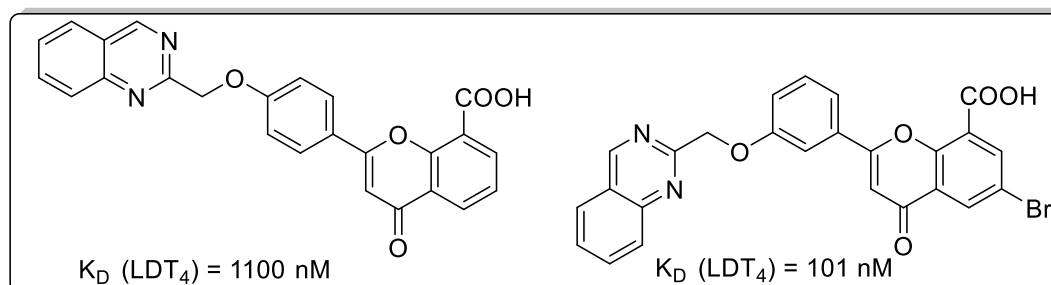
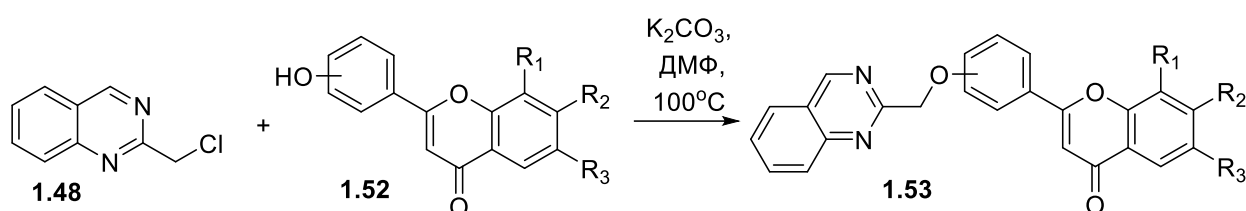


Рисунок 1.20 – Схема взаємодії 2-(хлорометил)хіназоліну з карбоксилвмісними флавонами.

Цільові сполуки було одержано взаємодією 2-(хлорометил)хіназоліну (**1.48**) з карбоксилвмісними флавонами. Зазначену реакцію було проведено в середовищі ДМФ в присутності калію карбонату (Рис. 1.20). Одержані речовини **1.53** було досліджено на здатність виступати антагоністами LTD₄-рецепторів за допомогою методу витіснення LTD₄ міченого тритієм (3H LTD₄) з їхніх центрів зв'язування на мембранах легені гвінейських свиней. Проведені дослідження дозволили ідентифікувати високоактивні антагоністи рецепторів, що досліджуються.

Michael G. N. Russell та співавтори представили результати дослідження, присвяченого пошуку нових агоністів GABA_A-рецепторів серед похідних [1,2,4]триазоло[3,4-*a*]фталазіну [36]. У рамках цієї роботи авторами описано синтез 3-феніл-6-(піримідин-2-ілметокси)-7,8,9,10-тетрагідро-7,10-етано[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]фталазіну (**1.55**) (Рис. 1.21) та подальше вивчення його здатності зв'язуватися з чотирма різними субодиницями GABA_A-рецепторів ($\alpha_1\beta_3\gamma_2$, $\alpha_2\beta_3\gamma_2$, $\alpha_3\beta_3\gamma_2$, $\alpha_5\beta_3\gamma_2$).



3556960936965044

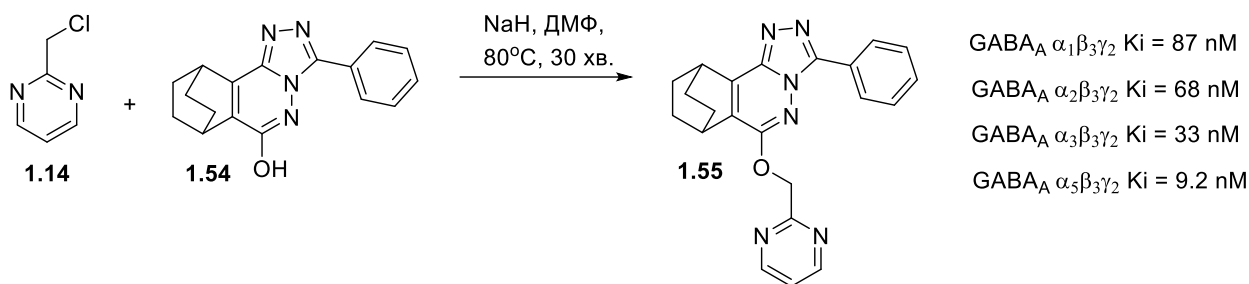


Рисунок 1.21 – Схема синтезу 3-феніл-6-(піримідин-2-ілметокси)-7,8,9,10-тетрагідро-7,10-етано[1,2,4]триазоло[3,4-*a*]фталазіну.

Експериментально встановлено, що одержані речовини мають високу спорідненість по відношенню до досліджених субодиниць GABA_A-рецепторів та можуть розглядатись як потенційні фармакотерапевтичні засоби.

У вже цитованій роботі *Charles A. Blum* та співавторів [18], присвяченій пошуку нових TRPV1-антагоністів, також описано взаємодію 2-(хлорометил)-*N*-(4-(трифторметил)феніл)-7-(3-(трифторметил)піридин-2-іл)хіназолін-4-аміну (**1.5**) зі спиртами. Зазначена реакція відбувається в середовищі тетрагідрофурану в присутності натрію гідриду (Рис. 1.22).

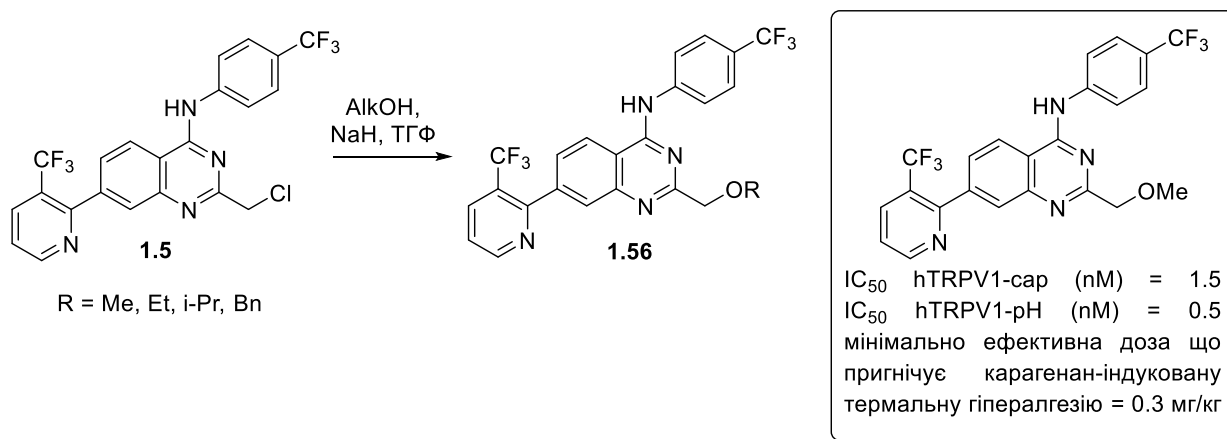


Рисунок 1.22 – Схема синтезу 2-(метоксифеніл)-*N*-(4-(трифторметил)феніл)-7-(3-(трифторметил)піридин-2-іл)хіназолін-4-аміну.

Необхідно зазначити, що саме один із продуктів *O*-алкілювання **1.56**, а саме 2-(метоксифеніл)-*N*-(4-(трифторметил)феніл)-7-(3-(трифторметил)піридин-2-



іл)хіназолін-4-амін, виявився найбільш активним антагоністом TRPV1-рецепторів та був підданий поглибленим дослідженням.

Mu-Tian Cui зі співавторами проводив *in vivo* дослідження протиракової активності сполуки лідера, а саме 7-метокси-4-(2-метилхіназолін-4-іл)-3,4-дигідрохінасолін-2(1*H*)-ону, та продуктів його структурної модифікації, а також встановлення механізмів біологічної дії зазначених речовин [37].

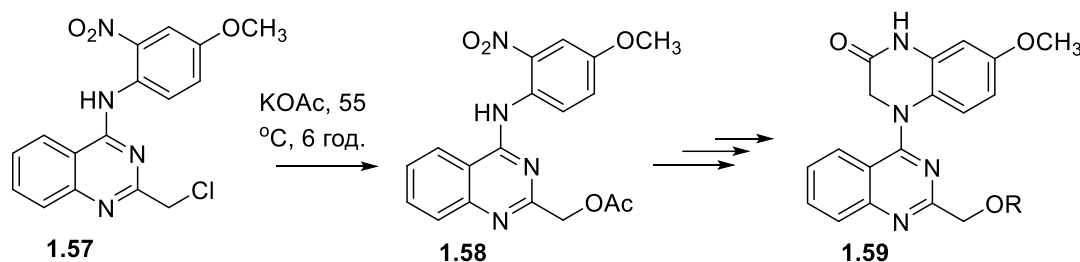


Рисунок 1.23 – Схема одержання 7-метокси-4-(2-метилхіназолін-4-іл)-3,4-дигідрохінасолін-2(1*H*)-ону та його подальшої модифікації.

У рамках цього дослідження авторами проведено реакцію 2-(хлорометил)-*N*-(4-метокси-2-нітрофеніл)хіназолін-4-аміну (**1.57**) з ацетатом калію. Зазначена реакція перебігає як *O*-алкілювання з утворенням відповідного естеру **1.58** (Рис. 1.23). Подальша багатостадійна модифікація зазначеного естеру дозволила одержати сполуки **1.59**, які було піддано скринінгу протиракової дії відповідно до протоколу Національного інституту раку США. Показано, що одержані сполуки проявили виражену протиракову дію по відношенню до клітинних ліній A549, MDA-MB-231, KB, KB-VIN та MCF-7.

Науковий колектив у складі *Ehesan U. Sharif* та ін. опублікував результати досліджень зі створення інгібіторів ектонуклеотідази CD73, яка є однією з перспективних біологічних мішеней для потенційних протиракових агентів [38].

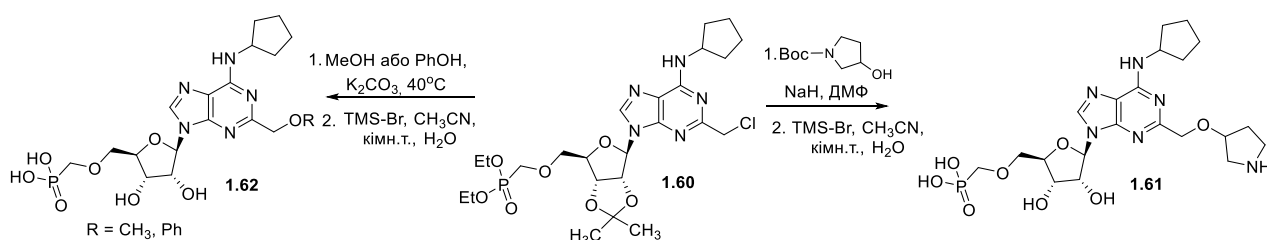


Рисунок 1.24 – Схема одержання інгібіторів ектонуклеотідази CD73.



Авторами дослідження одержано захищений структурний аналог аденіну, що містить хлорометильний фрагмент **1.60** в положенні 2, та проведено його взаємодію з рядом *O*-нуклеofilів з подальшим видаленням захисних груп. Показано, що одержані речовини **1.61**, **1.62** інгібують ектонуклеотідазу CD73 людини. Найбільш активним виявився продукт взаємодії вихідної хлоровмісної сполуки з фенолом ($IC_{50} = 13$).

Науковці компанії *Novartis* [39] у своєму дослідженні поставили за мету розробити нові агоністи PPAR δ рецепторів. Останні наразі вважаються однією з найбільш перспективних молекулярних мішеней для створення лікарських препаратів для лікування метаболічного синдрому та резистентності до глюкози. Необхідно зазначити, що для створення інноваційних лікарських препаратів цього класу важливою є селективність дії на PPAR δ , тобто синтезовані речовини не мають активувати або активувати меншою мірою інші типи PPAR рецепторів (PPAR α , PPAR γ). Враховуючи зазначене авторами, було одержано групу перспективних речовин і вивчено їхню активність по відношенню до PPAR рецепторів трьох типів (α , γ , δ). Серед інших речовин авторами було одержано серію 2-(4-((4,6-диарилпіримідин-2-іл)метокси)-2-метоксифенокси)оцтових кислот (**1.66**) (Рис. 1.25). Названі речовини було синтезовано взаємодією 2-(бромометил)-4,6-диарилпіримідину (**1.63**) з метил 2-(4-гідрокси-2-метилфенокси)ацетатом (**1.64**) у середовищі ацетонітрилу та в присутності карбонату цезію з подальшим лужним гідролізом продукту *O*-алкілювання **1.65** (Рис. 1.25). Автори зазначають, що обидві реакції перебігають з виходами, близькими до кількісних.

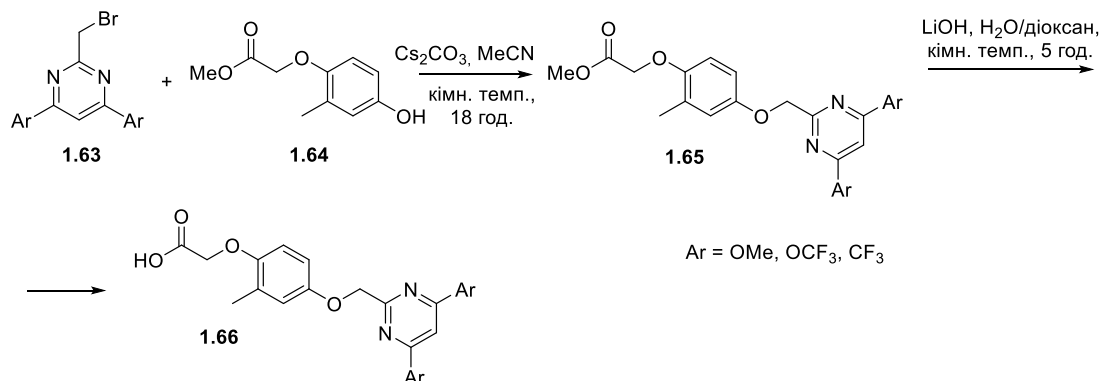


Рисунок 1.25 – Схема синтезу 2-(4-((4,6-диарилпіримідин-2-іл)метокси)-2-метоксифенокси)оцтових кислот.



Скринінг біологічної активності показав, що одержані речовини є високоактивними агоністами PPAR δ ($EC_{50} = 0.04 - 0.11 \mu M$), при цьому не активуючи PPAR α - та PPAR γ -рецептори ($EC_{50} > 10 \mu M$).

Iveta Kmentova зі співавторами в рамках свого дослідження [40], присвяченого пошуку нових лікарських препаратів для лікування туберкульозу, синтезували ряд структурних аналогів сполуки з доведеною протитуберкульозною дією, а саме (6*S*)-2-нітро-6-{[4-(трифлуорометокси)бензил]окси}-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]оксазину. Серед іншого авторами одержано ряд заміщених (6*S*)-2-нітро-6-((5-фенілпіримідин-2-іл)метокси)-5,6,7,7*a*-тетрагідропірано[2,3-*d*]імідазолів (**1.70**).

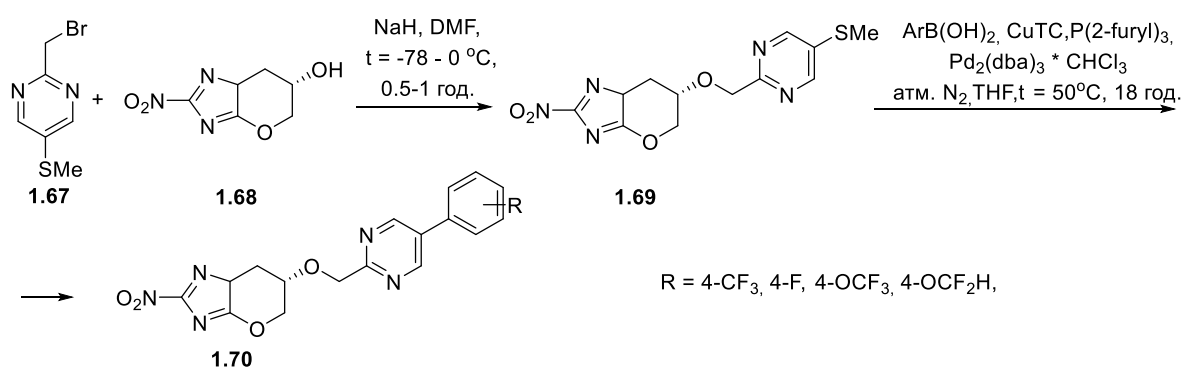


Рисунок 1.26 – Схема синтезу заміщених (6*S*)-2-нітро-6-((5-фенілпіримідин-2-іл)метокси)-5,6,7,7*a*-тетрагідропірано[2,3-*d*]імідазолів.

Синтез зазначених сполук передбачав взаємодію (6*S*)-2-нітро-5,6,7,7*a*-тетрагідропірано[2,3-*d*]імідазол-6-олу (**1.68**) та 2-(бромометил)-5-(метилтіо)піримідину (**1.67**), результатом якої є утворення відповідного продукту *O*-алкілювання (**1.69**). Зазначена реакція перебігає в середовищі диметилформаміду в присутності основи гідриду натрію (Рис. 1.26). Одержаний в результаті зазначеної реакції продукт **1.69** вводили в реакцію Судзукі, що дозволило одержати перспективні протитуберкульозні агенти **1.70**. Показано, що одержані речовини проявляли виражену активність як в аеробних умовах ($MIC = 0.28 - 0.06 \mu M$), так і в анаеробних ($MIC = 14.0 - 1.9 \mu M$).



Споріднені за будовою сполуки було досліджено *Andrew M. Thompson* зі співавторами в рамках проекту зі створення лікарських препаратів для лікування лейшманіозів [41]. Цільову сполуку авторами одержано серією реакцій, яка включала *O*-алкілювання (R)-2-нітро-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-олу (**1.72**) 5-бromo-2-(бромометил)піримідином (**1.71**) з подальшою модифікацією одержаного продукту **1.73** за допомогою реакції Судзукі (Рис. 1.27).

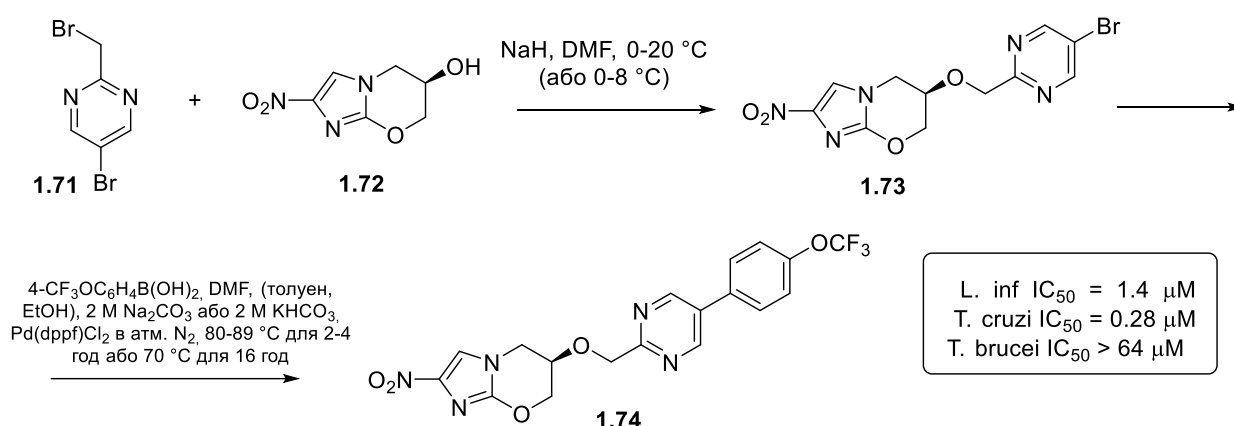


Рисунок 1.27 – Схема *O*-алкілювання (R)-2-нітро-6,7-дигідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]оксазин-6-олу.

Показано, що одержана речовина **1.74** виявилась активною по відношенню до *Leishmania infantum* та *Trypanosoma cruzi*. Водночас активність по відношенню до штаму *Trypanosoma brucei* виявилась незначною.

1.3 2-(Галогенометил)піримідини у реакціях з *S*-нуклеофілами

У дослідженні, присвяченому пошуку нових антиаритмічних препаратів серед похідних хіноліну та хіназоліну [16], описано взаємодію 2-(хлорометил)-4-(3,4-диметоксифеніл)-6,7-диметоксихіназоліну (**1.75**) з 1-метил-1*H*-імідазол-2-тіолу в ДМФ, у присутності калію карбонату (Рис. 1.28).



3556960936965048

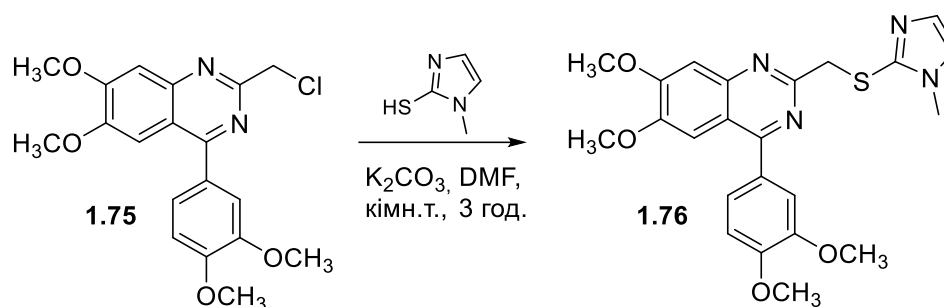


Рисунок 1.28 – Схема синтезу 4-(3,4-диметоксифеніл)-6,7-диметокси-2-(((1-метил-1*H*-імідазол-2-тіо)метил)хіназоліну.

Зазначена реакція дозволила одержати відповідний продукт *S*-алкілювання **1.76** з виходом 81%. Встановлено, що одержана речовина виявляє помірну протизапальну дію в дозі 50 мг/кг.

Junwon Kim та співавтори представили результати ґрунтовного дослідження, присвяченого пошуку лікарських речовин для лікування синдрому набутого імунодефіциту [42]. Авторами розроблено серію похідних тієно[3,2-*d*]піримідину, здатних інгібувати вірус імунодефіциту людини. Синтез цільових сполук проводили за декількома напрямками, серед яких взаємодія 2-(хлорометил)-4-(4-метоксифеніл)тієно[3,2-*d*]піримідину (**1.77**) з рядом ароматичних тіолів та (3-хлорофеніл)метантіолом. Реакція проводилась в присутності натрію гідриду та дозволила одержати цільові сполуки **1.78** з високими виходами (Рис. 1.29).

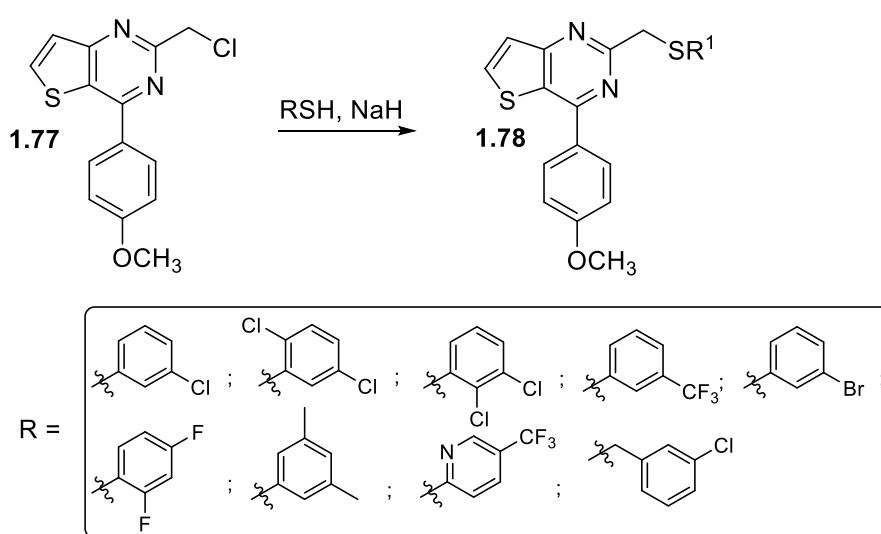


Рисунок 1.29 – Схема синтезу похідних тієно[3,2-*d*]піримідину.

Одержані сполуки було вивчено на здатність інгібувати реплікацію ВІЛ, додатково було визначено цитотоксичність по відношенню до неінфікованих клітин. Одержані результати дозволили розрахувати терапевтичний індекс та, як наслідок, визначити перспективність окремих сполук як потенційних лікарських засобів.

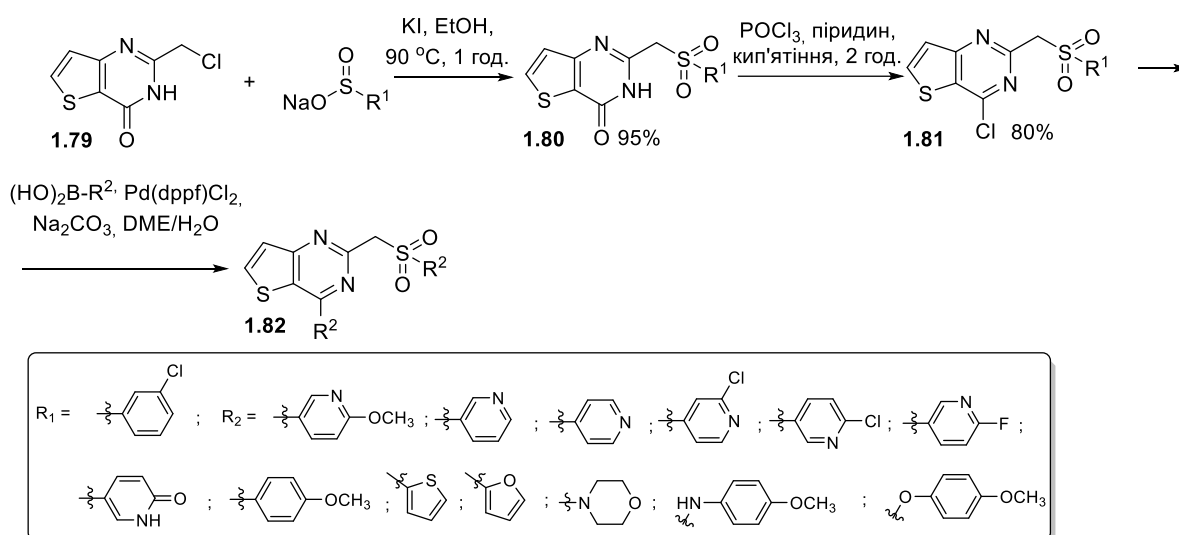


Рисунок 1.30 – Схема синтезу 2-(((3-хлорофеніл)сульфонил)метил)тієно[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону та подальшого його модифікації.

За результатами досліджень ідентифіковано ряд сполук (Рис. 1.31) з вираженою противірусною дією та низькою токсичністю, які запропоновано до подальших досліджень.

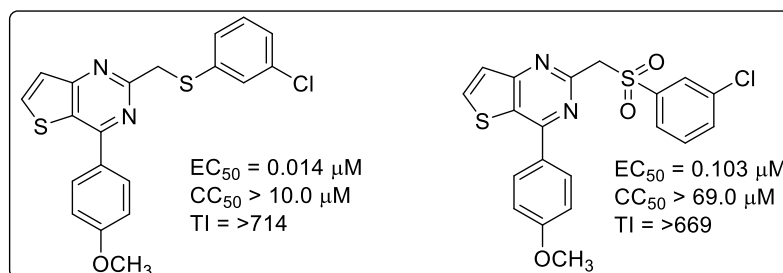


Рисунок 1.31 – Структура сполук з вираженою протівірусною дією.



1.4 6-(Хлорометил)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они як перспективні вихідні сполуки для синтезу біологічно активних речовин

Окремо хочеться відзначити дослідження *О. Воскобойніка*, які було ним проведено в рамках систематичного вивчення потенціалу [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів як потенційних біологічно активних речовин. Так, у публікації [43] було описано синтез та перетворення заміщених 6-(хлорометил)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (**1.84**). Необхідно зазначити, що названі речовини є вкрай перспективним об'єктом хімічної модифікації з метою формування комбінаторних бібліотек потенційних біологічно активних речовин. Сполуки було одержано взаємодією заміщених 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (**1.83**) з 2-хлороацетилхлоридом у середовищі оцтової кислоти. Надалі хлоропохідні було введено в реакцію з морфоліном, піперидином та гексаметиленаміном (азепаном). Показано, що реакція із зазначеними *N*-нуклеофілами легко перебігає в середовищі пропанолу-2 в присутності незначної кількості води та каталітичних кількостей калію йодиду та дозволяє одержати відповідні 3-*R*-6-(гетероциклілметил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они (**1.85**) з задовільними або високими виходами (Рис. 1.32).

За результатами проведеного скринінгу протиракової дії показано, що сполуки здатні пригнічувати ріст окремих ліній лейкемії, недрібноклітинного раку легень, раку нирки та раку грудей.

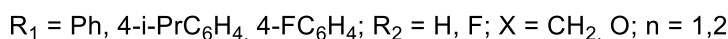
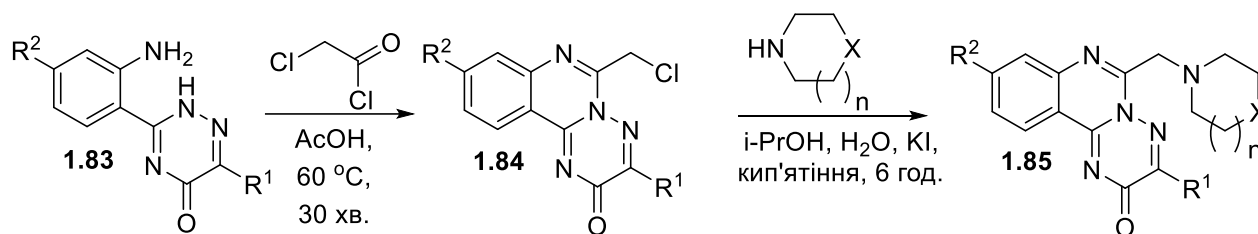


Рисунок 1.32 – Схема синтезу 3-*R*-6-(гетероциклілметил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів.



Надалі тим же автором досліджено взаємодію сполук **1.83** з рядом тіолвмісних сполук, зокрема 4-метилтіофенолом, 2-тіоетанолом, 2-тіооцтовою та 2-тіопропіоною кислотами та їх естерами [44]. Зазначена реакція легко перебігала в середовищі водного пропанолу-2 в присутності натрію гідроксиду.

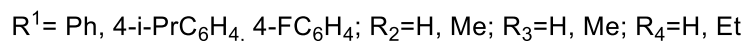
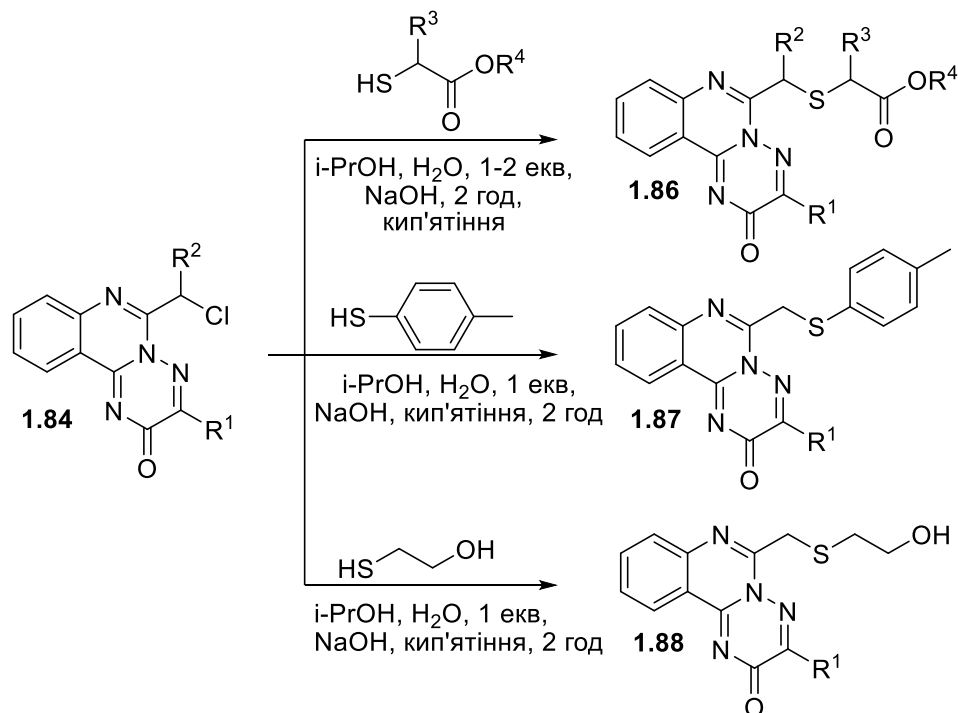


Рисунок 1.33 – Схема функціоналізації 6-(хлорометил)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів.

Дослідження біологічної активності продуктів *S*-алкілювання **1.86** – **1.88** не проводилось. Необхідно зазначити, що представлений напрям дослідження є вкрай перспективним з огляду на широкий спектр біологічної активності сполук, що містять [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліновий фрагмент [45-50], синтетичну доступність та високу реакційну здатність хлоровмісних похідних **1.83**. Незважаючи на зазначене вище автором була одержана вкрай обмежена кількість продуктів модифікації сполук **1.83**, не досліджена реакція з *O*-нуклеофілами та не проведено досліджень широкого спектру біологічної дії.



Висновки

Проведений аналіз опублікованих наукових даних показав, що 2-(галогенометил)піримідини та їхні конденсовані аналоги являють собою перспективний, однак малодосліджений клас вихідних речовин для синтезу біологічно активних агентів. Зазначений клас сполук вирізняється високою реакційною здатністю та, як наслідок, широкими можливостями структурної модифікації. Синтетичний потенціал 2-(галогенометил)піримідинів найкраще розкрито в реакціях з *N*-нуклеофілами, водночас реакції з *O*- та *S*- нуклеофілами є малочисленими та носять спорадичний характер. Українським напрямком є поглиблене дослідження 6-хлоралкіл-3-*R*-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів як перспективних, однак малодосліджених вихідних сполук для формування комбінаторних бібліотек потенційних біологічно активних речовин.



РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1 Хімічна частина

2.1.1 Загальна інформація

Температуру плавлення сполук визначали на приладі «Stuart®, Melting Point SMP30». Визначення елементного складу сполук проводили на елементному аналізаторі «ELEMENTAR vario EL cube». ^1H (400 МГц) та ^{13}C (400 МГц) ЯМР-спектри було зареєстровано на спектрометрі ядерного магнітного резонансу «Mercury 400», розчинник DMSO-d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. Хромато-мас-спектри було зареєстровано на системі, що складається з вискоєфективного рідинного хроматографа «Agilent 1100 Series», діодно-матричного та мас-селективного детектора «Agilent LC/MSD SL». Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Режим дослідження – одночасне сканування позитивних та негативних іонів у діапазоні мас 80-1000 m/z . Синтетичні дослідження проведено згідно із загальними підходами з використанням реактивів компаній «Ename» (Київ, Україна), які було використано без додаткового очищення.

2.1.2 Методи синтезу та спектральні характеристики сполук

Загальний метод синтезу сполук 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (2.1–2.8) [43] 0,1 моль 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-ону (1.1 – 1.4) [51] було суспендовано в 200 мл оцтової кислоти. До суспензії, що утворилась, було додано 0,16 моль хлорацетилхлориду (для сполук 2.1, 2.3, 2.5, 2.7) або 0,1 моль 2-хлоропропанол хлориду (для сполук 2.2, 2.4, 2.6, 2.8). Суміш, що утворилась, перемішували при 60°C протягом 30 хв (для сполук 2.1, 2.3, 2.5, 2.7)



або кип'ятили протягом 1 години (для сполук **2.2**, **2.4**, **2.6**, **2.8**). Після завершення реакції реакційну суміш охолоджували та виливали у воду. Осад, що утворився, було відфільтровано та висушено. Для додаткової очистки сполуки **2.1** – **2.8** можуть бути перекристалізовані з ацетону.

6-(хлорметил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (**2.1**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.61 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.99 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.88 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.77 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 5.06 (с, 2H), 2.46 (с, 3H);

6-(1-хлоретил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (**2.2**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.58 (д, $J = 7.8$, 1H, H-11), 7.96 (т, $J = 7.7$, 1H, H-9), 7.85 (д, $J = 7.8$, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.8$, 1H, H-10), 6.02 (кв, $J = 7.0$, 1H, CHCH_3), 2.46 (с, 3H, CH_3) 2.02 (д, $J = 6.9$, 3H, CHCH_3);

6-(1-хлоретил)-3-(4-ізопропілфеніл)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (**2.6**) δ 8.66 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 8.30 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 8.00 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 7.92 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.79 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.37 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 6.05 (кв, $J = 6.4$ Гц, 1H), 3.03 (с, 1H), 2.05 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.32 (д, $J = 6.7$ Гц, 6H);

6-(1-хлоретил)-3-(4-фторфеніл)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (**2.8**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.67 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-11), 8.53 – 8.41 (м, 2H, 3 Ar H-2,6), 8.09 – 7.97 (м, 1H, H-9), 7.93 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.80 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, H-10), 7.27 (т, $J = 8.5$ Гц, 2H, 3 Ar H-3,5), 6.06 (кв, $J = 6.6$ Гц, 1H, CHCH_3), 2.05 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CHCH_3).

Загальний метод синтезу сполук 3- R^1 -6-(*N*-азагетероцикліл)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (**3.1–3.7**) та 3-метил-6-(1-(ариламіно)етил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (**4.1 – 4.3**).

У колбу поміщують 0,025 моль відповідного 6-(1-хлоретил)-3- R^1 -2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**2.2**, **2.8**), 10 мл пропанолу-2, 1-2 кристали калію йодиду, 1-2 краплі води. Суміш перемішують, додають 0,075 моль відповідного насиченого азагетероциклу або заміщеного аніліну та кип'ятять 6 годин. Після завершення реакції суміш охолоджують, осад, що утворився, відфільтровують, послідовно промивають водою та пропанолом-2, висушують.



Одержані продукти, за даними ВЕРХ-МС, є чистими та не потребують додаткового очищення.

Сполуки **3.1** – **3.7** являють собою кристалічні речовини білого кольору, розчинні в діоксані, ДМФА та не розчинні у воді та спиртах. Сполуки **4.1** – **4.3** являють собою кристалічні речовини помаранчевого кольору, розчинні в діоксані, ДМФА та не розчинні у воді та спиртах.

3-метил-6-(1-(3-метилпіперидин-1-іл)етил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (**3.1**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.58 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 7.92 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 7.82 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.68 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-10), 5.00 – 4.83 (м, 1H, NCHCH₃), 2.97 – 2.80 (м, 1H, піперидин H-2), 2.80 – 2.65 (м, 1H, піперидин H-2'), 2.46 – 2.43 (м, 1H, піперидин H-6), 2.40 (д, $J = 2.1$ Гц, 3H, 3-CH₃), 2.26 – 2.02 (м, 1H, піперидин H-6'), 1.90 (т, $J = 10.2$ Гц, 1H, піперидин H-3), 1.74 – 1.34 (м, 7H, NCHCH₃ піперидин H-4,4',5,5'), 1.00 – 0.27 (м, 3H, піперидин 3-CH₃);

6-(1-(3,5-диметилпіперидин-1-іл)етил)-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (**3.2**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.59 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 7.92 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-9), 7.83 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.68 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 4.92 (кв, $J = 6.9$ Гц, 1H, CHCH₃), 3.00 – 2.89 (м, 1H, піперидин H-2,6), 2.75 – 2.55 (м, 1H, піперидин H-2,6), 2.40 (с, 3H, 3-CH₃), 2.04 (т, $J = 10.6$ Гц, 1H, піперидин H-2,6), 1.81 – 1.68 (м, 1H, піперидин H-2,6), 1.66 – 1.51 (м, 2H, піперидин H-3,5), 1.43 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H, CHCH₃), 0.84 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, піперидин 3,5-CH₃), 0.73 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H, піперидин 3,5-CH₃), 0.44 (кв, $J = 11.9$ Гц, 1H, піперидин H-4);

3-метил-6-(1-(4-метилпіперидин-1-іл)етил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (**3.3**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.59 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 7.92 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H, H-9), 7.81 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.68 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-10), 4.94 (кв, $J = 6.9$ Гц, 1H, NCHCH₃), 3.03 – 2.96 (м, 1H, піперидин H-2), 2.85 – 2.65 (м, 1H, піперидин H-6), 2.46 – 2.44 (м, 1H, піперидин H-2'), 2.40 (с, 3H, 3-CH₃), 2.27 – 2.11 (м, 1H, піперидин H-6'), 1.58 (д, $J = 12.2$ Гц, 1H, піперидин H-3), 1.51 – 1.38 (м, 4H, піперидин H-5, NCHCH₃), 1.30 – 1.19 (м, 1H, піперидин H-4), 1.19 – 1.06 (м, 1H,



3556960936965036

піперидин Н-3'), 1.07 – 0.91 (м, 1Н, піперидин Н-5'), 0.84 (д, $J = 6.5$ Гц, 3Н, , піперидин 4-CH₃);

6-(1-(4-бензилпіперидин-1-іл)етил)-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (3.4) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.58 (д, $J = 8.0$ Гц, 1Н, Н-11), 7.91 (т, $J = 7.6$ Гц, 1Н, Н-9), 7.79 (д, $J = 8.1$ Гц, 1Н, Н-8), 7.68 (т, $J = 7.5$ Гц, 1Н, Н-10), 7.15 (т, $J = 7.5$ Гц, 2Н, 6-Ar Н-3,5), 7.07 (т, $J = 7.3$ Гц, 1Н, 6-Ar Н-4), 7.01 (д, $J = 7.4$ Гц, 2Н, 6-Ar Н-2,6), 4.96 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1Н, CHCH₃), 3.00 – 2.96 (м, 1Н, піперидин Н-2,6), 2.88 – 2.72 (м, 1Н, піперидин Н-2,6), 2.44 – 2.37 (м, 6Н, 3-CH₃, CH₂, піперидин Н-2,6), 2.30 – 2.02 (м, 1Н, , піперидин Н-2,6), 1.66 – 1.51 (м, 1Н, піперидин Н-3,5), 1.49 – 1.31 (м, 5Н, , CHCH₃, піперидин Н-3,4,5), 1.23 – 1.11 (м, 1Н, піперидин Н-3,5), 1.09 – 0.98 (м, 1Н, піперидин Н-3,5);

6-(1-(4-етилпіперазин-1-іл)етил)-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (3.5) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.59 (д, $J = 8.1$ Гц, 1Н, Н-11), 7.92 (т, $J = 8.3$ Гц, 1Н, Н-9), 7.82 (д, $J = 8.0$ Гц, 1Н, Н-8), 7.69 (т, $J = 8.0$ Гц, 1Н, Н-10), 4.98 (кв, $J = 6.9$ Гц, 1Н, CHCH₃), 2.77 – 2.57 (м, 4Н, піперазин Н-2,6), 2.40 (с, 3Н, 3-CH₃), 2.31 – 2.02 (м, 6Н, піперазин Н-2,6, CH₂CH₃), 1.47 (д, $J = 6.9$ Гц, 3Н, CHCH₃), 0.95 (т, $J = 7.1$ Гц, 3Н, CH_{2CH₃);}

3-(4-фторфеніл)-6-(1-морфоліноетил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (3.6) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.64 (д, $J = 7.9$ Hz, 1Н, Н-11), 8.49 – 8.25 (м, 2Н, 3-Ar Н-2,6), 8.07 – 7.90 (м, 1Н, Н-9), 7.87 (д, $J = 7.7$ Hz, 1Н, Н-8), 7.74 (т, $J = 7.3$ Hz, 1Н, Н-10), 7.25 (т, $J = 8.2$ Hz, 2Н, 3-Ar Н-3,5), 5.06 (кв, $J = 9.7, 9.1$ Hz, 1Н, CHCH₃), 3.64 – 3.34 (м, 4Н, морфолін Н-2,2',6,6'), 2.79 – 2.61 (м, 4Н, морфолін Н-3,3',5,5'), 1.54 (д, $J = 5.6$ Hz, 3Н, CHCH₃);

6-(1-(азепан-1-іл)етил)-3-(4-фторфеніл)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (3.7) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.63 (д, $J = 8.0$ Гц, 1Н, Н-11), 8.47 – 8.31 (м, 2Н, 3-Ar Н-2,6), 8.06 – 7.91 (м, 1Н, Н-9), 7.85 (д, $J = 7.6$ Гц, 1Н, Н-8), 7.79 – 7.67 (м, 1Н, Н-10), 7.24 (т, $J = 7.8$ Гц, 2Н, 3-Ar Н-3,5), 5.09 – 4.96 (м, 1Н, CHCH₃), 3.12 – 2.75 (м, 4Н, azepine Н-2,2,7,7), 1.93 – 0.80 (м, 11Н, CHCH₃, azepine Н-3,3',4,4',5,5',6,6');



3556960936965036

3-метил-6-(1-(феніламіно)етил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он **(4.1)** ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.56 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-11), 7.89 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-9), 7.78 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.65 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 6.99 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H, N-Ar H-3,5), 6.61 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, N-Ar H-2,6), 6.51 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, N-Ar H-4), 5.76 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H, NH), 5.59 – 5.37 (м, 1H, CHCH_3), 2.42 (с, 3H, 3- CH_3), 1.62 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H, CHCH_3);

6-(1-((2-етилфеніл)аміно)етил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он **(4.2)** ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.57 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 7.90 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-9), 7.75 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.67 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-10), 6.95 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, N-Ar H-6), 6.90 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, N-Ar H-4), 6.62 – 6.40 (м, 2H, , N-Ar H-3, 5), 5.62 – 5.47 (м, 1H, NH), 5.17 – 4.92 (м, 1H, CHCH_3), 2.63 (кв, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 2.44 (с, 3H, 3- CH_3), 1.65 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CHCH_3), 1.30 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH_2CH_3);

6-(1-((4-фторфеніл)аміно)етил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он **(4.3)** ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.55 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 7.89 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 7.77 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.65 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 6.75 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, NH-Ar H-3,5), 6.60 (дд, $J = 8.9, 4.4$ Гц, 2H, NH-Ar H-2,6), 5.75 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H, NH), 5.43 (dq, $J = 13.5, 6.6$ Гц, 1H, CHCH_3), 2.41 (с, 3H, 3- CH_3), 1.61 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H, , CHCH_3);

3-метилбензо[*f*][1,2,4]триазино[2,3-*d*][1,4]діазепін-2,7(6*H*,8*H*)-діон **(5.1)** ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.90 (с, 1H, NH), 7.97 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-12), 7.59 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-10), 7.31 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-11), 7.25 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-9), 4.59 (с, 2H, CH_2), 2.24 (с, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6) δ 167.65, 162.09, 157.68, 152.80, 137.80, 133.52, 131.44, 124.60, 122.85, 121.70, 58.91, 16.91;

3-метилбензо[*f*][1,2,4]триазино[2,3-*d*][1,4]діазепін-2,7(6*H*,8*H*)-діон **(5.2)** ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10.93 (с, 1H, NH), 7.93 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-12), 7.66 (т, 1H, H-10), 7.37 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-11), 7.24 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-9), 4.73 (кв, 1H, CHCH_3), 2.21 (с, 3H, 3- CH_3), 1.61 – 1.36 (м, 3H, CHCH_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6) δ



3556960936965038

168.78, 161.85, 158.09, 151.87, 137.76, 133.43, 131.27, 124.56, 123.36, 121.45, 57.71, 17.23, 11.85.

Загальний метод синтезу 3- R^1 -6-(1-(арилокси)етил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (**6.1** – **6.7**).

У колбі об'ємом 50 мл змішують 0,0025 моль відповідного фенолу, 10 мл ацетону, 0,35 г (0,0025 моль) калію карбонату. Далі додають 0,0025 моль 6-(1-хлороетил)-3- R^1 -2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**2.2**, **2.4**), ще 10 мл ацетону, декілька кристалів калію йодиду та 2-3 краплини води. Суміш кип'ятять 8 годин. Після завершення реакції продукт, що випав, відфільтровують, промивають водою та ацетоном. Одержані продукти, за даними ВЕРХ-МС, є чистими та не потребують додаткового очищення.

Сполуки **6.1** – **6.7** являють собою кристалічні речовини світло-жовтого кольору, розчинні в діоксані, ДМФА та не розчинні у воді та спиртах.

6-(1-(2-хлорфенокси)етил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (**6.1**)
 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.60 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 7.93 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 7.85 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.72 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.32 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, O-Ar H-3), 7.13 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, O-Ar H-5), 7.07 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, O-Ar H-6), 6.89 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, O-Ar H-4), 6.18 (кв, $J = 6.3$ Гц, 1H, CHCH_3), 2.24 (с, 3H, 3-Ar), 1.86 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, CHCH_3);

6-(1-(4-фторфенокси)етил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (**6.2**)
 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.59 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-11), 7.92 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, H-9), 7.81 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.70 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-10), 7.06 – 6.82 (м, 4H, 3-Ar H-2, 3, 5, 6), 6.12 (кв, $J = 6.1$ Гц, 1H, CHCH_3), 2.32 (с, 3H, 3- CH_3), 1.77 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, CHCH_3);

6-(1-(4-хлорфенокси)етил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (**6.3**)
 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.59 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H-11), 7.92 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-9), 7.80 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-10), 7.71 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, H-10), 7.15 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, O-Ar H-3,5), 6.91 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H, O-Ar H-2,6), 6.15 (кв, $J = 6.1$ Гц, 1H, CHCH_3), 2.33 (с, 3H, 3- CH_3), 1.78 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, CHCH_3);



3556960936965036

6-(1-(2-фторфенокси)етил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (6.4)

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.64 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 8.08 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.96 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-9), 7.88 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.75 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-10), 7.49 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, 3-Ar H-4), 7.39 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 7.12 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H, O-Ar H-6), 7.08 – 7.02 (м, 1H, O-Ar H-4), 6.94 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, O-Ar H-3), 6.87 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1H, O-Ar H-5), 6.31 (кв, $J = 6.3$ Гц, 1H, CHCH_3), 1.89 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, CHCH_3);

6-(1-(2,4-дифторфенокси)етил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он

(6.5) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.64 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 8.10 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.96 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-9), 7.88 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.75 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-10), 7.51 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, 3-Ar H-4), 7.42 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 7.15 (тд, $J = 9.3, 5.4$ Гц, 1H, O-Ar H-6), 6.90 (ддд, $J = 11.3, 8.6, 2.9$ Гц, 1H, O-Ar H-3), 6.70 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, O-Ar H-5), 6.24 (кв, $J = 6.3$ Гц, 1H, CHCH_3), 1.88 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, CHCH_3);

6-(1-(2-хлорфенокси)етил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (6.6)

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.65 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 8.05 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.96 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 7.89 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-8), 7.76 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.48 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, 3-Ar H-4), 7.37 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 7.28 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, O-Ar H-3), 7.17 – 7.01 (м, 2H, O-Ar H-5, 6), 6.87 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H O-Ar H-4), 6.29 (кв, $J = 6.4$ Гц, 1H, CHCH_3), 1.92 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, CHCH_3);

6-(1-(4-хлорфенокси)етил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (6.7)

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.64 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-9), 8.05 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.95 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 7.85 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.75 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-10), 7.50 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, 3-Ar H-4), 7.39 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 7.16 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, O-Ar H-3,5), 6.96 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 6.25 (кв, $J = 6.2$ Гц, 1H, CHCH_3), 1.85 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, CHCH_3).



Загальний метод синтезу 3- R^1 -6-(арилтіо(R^2))метил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (7.1 – 7.8).

У колбу об'ємом 50 мл поміщують 0,0025 моль відповідного тіофенолу, 0,0025 моль натрію гідроксиду у вигляді 10% водного розчину та 10 мл пропанолу-2. Суміш перемішують та залишають на 5 хвилин. Далі додають 0,0025 моль 6-хлороалкіл-3- R^1 -2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (2.4 – 2.6, 2.8) та ще 10 мл пропанолу-2. Суміш кип'ятять 2 години. Після завершення реакції продукт, що випав, відфільтровують, промивають водою та метанолом. Одержані продукти, за даними ВЕРХ-МС, є чистими та не потребують додаткового очищення.

Сполуки 7.1 – 7.8 являють собою кристалічні речовини жовтого кольору, розчинні в діоксані, ДМФА, майже не розчинні в спиртах та не розчинні у воді.

3-феніл-6-(1-(фенілтіо)етил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (7.1) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.64 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-11), 8.21 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.96 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H, H-9), 7.79 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.55 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 3-Ar H-4), 7.47 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 7.32 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, S-Ar H-2,6), 7.26 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, S-Ar H-4), 7.18 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, S-Ar H-3,5), 5.36 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1H, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 1.80 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H, $\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$);

6-(1-((4-фторфеніл)тіо)етил)-3-феніл-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (7.2) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.64 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 8.23 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.96 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 7.79 – 7.69 (м, 2H, H-8, 10), 7.57 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 3-Ar H-4), 7.50 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 7.33 (дд, $J = 8.4, 5.4$ Гц, 2H, S-Ar H-2,6), 6.91 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H, S-Ar H-3,5), 5.29 (кв, $J = 6.7$ Гц, 1H, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 1.76 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H, $\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$);

6-(((4-хлорфеніл)тіо)метил)-3-(4-ізопропілфеніл)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (7.3) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.62 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-11), 8.22 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.95 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-9), 7.80 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-10), 7.49 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, S-Ar H-3,5), 7.35 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 7.26 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, S-Ar H-2,6), 4.68 (с, 2H, CH_2), 3.09 – 3.01 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$);



3556960936965034

3-(4-ізопропілфеніл)-6-(1-(фенілтіо)етил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (7.4) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.63 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-11), 8.15 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.95 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-9), 7.78 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.32 (д, $J = 7.1$ Гц, 4H, 3-Ar H-3,5, S-Ar H-2,6), 7.28 – 7.22 (м, 1H, S-Ar H-4), 7.18 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, S-Ar H-3,5), 5.34 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1H, CHCH_3), 3.27 – 2.63 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.80 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H, CHCH_3), 1.32 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

3-(4-ізопропілфеніл)-6-(1-(*p*-толілтіо)етил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (7.5) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.63 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-11), 8.16 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.95 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-9), 7.78 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-10), 7.32 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 7.17 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, S-Ar H-2,6), 6.95 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, S-Ar H-3,5), 5.28 (кв, $J = 7.0$ Гц, 1H, CHCH_3), 3.07 – 3.01 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.29 (с, 3H, S-Ar-4- CH_3), 1.76 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H, CHCH_3), 1.33 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

6-(1-((4-фторфеніл)тіо)етил)-3-(4-ізопропілфеніл)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-2-он (7.6) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.64 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-11), 8.16 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.95 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-9), 7.83 – 7.68 (м, 2H, H-8, 10), 7.39 – 7.18 (м, 4H, 3-Ar H-3,5, S-Ar H-2,6), 6.91 (т, $J = 8.6$ Гц, 2H, S-Ar H-3,5), 5.27 (кв, $J = 6.9$ Гц, 1H, CHCH_3), 3.16 – 3.00 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.76 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H, CHCH_3), 1.33 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

6-(1-((4-хлорфеніл)тіо)етил)-3-(4-ізопропілфеніл)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (7.7) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.64 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-11), 8.12 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.96 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-9), 7.79 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.42 – 7.25 (м, 4H, 3-Ar H-3,5, S-Ar H-3,5), 7.18 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, S-Ar H-2,6), 5.32 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1H, CHCH_3), 3.10 – 3.01 (м, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.80 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H, CHCH_3), 1.33 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

3-(4-фторфеніл)-6-(1-((4-фторфеніл)тіо)етил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (7.8) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.63 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-11), 8.32 (дд, $J = 8.8, 5.6$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.95 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 7.79 – 7.66 (м, 2H, H-8,



3556960936965086

10), 7.37 – 7.26 (м, 2H, S-Ar H-2,6), 7.22 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, S-Ar H-3,5), 6.91 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 5.27 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1H, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 1.73 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H, $\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$).

Загальний метод синтезу 3- R^1 -6-(гетерилтіо(R^2))метил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін-2-онів (**8.1 – 8.29**).

У колбу об'ємом 50 мл поміщують 0,0025 моль відповідного гетероциклічного тіолу, 0,0025 моль натрію гідроксиду у вигляді 10% водного розчину та 10 мл пропанолу-2. Суміш перемішують та залишають на 5 хвилин. Далі додають 0,0025 моль 6-хлороалкіл-3- R^1 -2H-[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін-2-ону (**2**) та ще 10 мл пропанолу-2. Суміш кип'ятять 2 години. Після завершення реакції продукт, що випав, відфільтровують, промивають водою та метанолом. Для додаткової очистки одержані речовини було перекристалізовано із суміші ДМФА-вода.

Сполуки **8.1 – 8.29** являють собою кристалічні речовини від світло-жовтого до насиченого помаранчевого кольору, розчинні в діоксані, ДМФА, погано розчинні в спиртах та не розчинні у воді.

3-метил-6-(1-((4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін-2-он (**8.1**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.60 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-11), 8.47 (с, 1H, триазол H-5), 7.95 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-9), 7.80 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 5.57 (кв, $J = 6.9$ Гц, 1H, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 3.56 (с, 3H, триазол N- CH_3), 2.33 (с, 3H, 3- CH_3), 1.83 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H, $\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$);

3-метил-6-(1-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)етил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін-2-он (**8.2**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.59 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-11), 7.95 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-9), 7.81 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.72 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 5.88 (кв, $J = 6.9$ Гц, 1H, CHCH_3), 2.71 (с, 3H, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 2.36 (с, 3H, 3- CH_3), 1.91 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H, $\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$);

6-(((4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін-2-он (**8.3**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.63 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-11), 8.36 (с, 1H, триазол H-5), 8.29 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.97 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H,



H-9), 7.82 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.75 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-10), 7.61 – 7.48 (м, 3H, 3-Ar H-3,4,5), 4.91 (с, 2H, CH₂), 3.60 (с, 3H, N-CH₃);

6-(((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]-хіназолін-2-он (**8.4**) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.62 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 8.28 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.97 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 7.86 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.75 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.56 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, 3-Ar H-4), 7.51 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 5.14 (с, 2H, CH₂), 2.69 (с, 3H, тіадіазол 5-CH₃);

3-феніл-6-(((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)тіо)метил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.5**) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.61 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 8.28 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.96 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-9), 7.83 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.75 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.63 – 7.45 (м, 8H, 3-Ar H-3, 4, 5, тетразол N-Ar H-2,3,4,5,6), 5.27 (с, 2H, CH₂);

6-(((1H-бензо[*d*]імідазол-2-іл)тіо)метил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.6**) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.42 (с, 1H, бензімідазол NH), 8.63 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-11), 8.26 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.94 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 7.84 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.54 – 7.45 (м, 2H, 3-Ar H-4, бензімідазол H-4), 7.37 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 7.33 – 7.25 (м, 1H, H-7), 7.16 – 6.99 (м, 2H, бензімідазол H-5,6), 5.20 (с, 2H, CH₂);

6-((бензо[*d*]тіазол-2-ілтіо)метил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.7**) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.63 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-11), 8.27 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.96 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-9), 7.91 – 7.80 (м, 3H, H-8, бензотіазол H-4, 7), 7.75 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.51 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, 3-Ar H-4), 7.47 – 7.37 (м, 3H, 3-Ar H-3,5, бензотіазол H-5), 7.32 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, бензотіазол H-6), 5.29 (с, 2H, CH₂);

6-(((7H-пурин-6-іл)тіо)метил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.8**) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13.41 (с, 1H, пурин NH), 8.65 – 8.61 (м, 2H, H-11, пурин H-2), 8.28 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 8.22 (с, 1H, пурин H-8), 7.94 (т, J



3556960936965036

= 8.2 Гц, 1H, H-9), 7.84 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.72 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-10), 7.53 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 3-Ar H-4), 7.45 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 5.34 (с, 2H, CH₂);

3-феніл-6-(1-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)тіо)етил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.9**) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.60 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H-11), 8.20 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.97 (т, $J = 8.3$ Гц, 1H, H-9), 7.82 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.75 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, H-10), 7.56 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 3-Ar H-4), 7.51 – 7.38 (м, 7H, 3-Ar H-3,5, тетразол 1-Ar H-2,3,4,5,6), 6.04 (кв, $J = 6.9$ Гц, 1H, CHCH₃), 2.01 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H, CH₃);

6-(1-((4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.10**) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.64 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-3), 8.30 (с, 1H, триазол H-5), 8.23 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.98 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-9), 7.83 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-8), 7.79 – 7.73 (м, 1H, H-10), 7.59 – 7.45 (м, 3H, 3-Ar H-3, 4, 5), 5.68 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1H, CHCH₃), 3.43 (с, 3H, триазол N-CH₃), 1.88 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H, CHCH₃);

6-(1-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)етил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.11**) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.64 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, H-11), 8.20 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.98 (т, $J = 7.0$ Гц, 1H, H-9), 7.85 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.76 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-10), 7.53 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 3-Ar H-4), 7.45 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 6.01 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1H, CHCH₃), 2.66 (с, 3H, тіадіазол 5-CH₃), 1.98 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H, CHCH₃);

6-(1-((1H-бензо[*d*]імідазол-2-іл)тіо)етил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.12**) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.42 (с, 1H, бензімідазол NH), 8.63 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-11), 8.13 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.95 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-9), 7.84 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.53 (д, $J = 29.7$ Гц, 2H, бензімідазол H-4, 7), 7.35 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 3-Ar H-4), 7.22 – 6.98 (м, 4H, 3-Ar H-3,5, бензімідазол H-5,6), 6.21 (кв, $J = 6.7$ Гц, 1H, CHCH₃), 2.03 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H, CHCH₃);



6-(1-(бензо[*d*]тіазол-2-ілтіо)етил)-3-феніл-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (8.13) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8.64 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 8.12 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.98 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 7.90 – 7.83 (м, 2H, бензотіазол H-4,7), 7.81 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.76 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.45 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 3-Ar H-4), 7.38 – 7.28 (м, 2H, бензімідазол H-5,6), 7.12 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 6.36 (кв, $J = 6.3$ Гц, 1H, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 2.07 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H, $\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$);

3-(4-ізопропілфеніл)-6-(((4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-2*H*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (8.14) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8.62 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-11), 8.37 (с, 1H, триазол H-5), 8.23 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.95 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-9), 7.81 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-10), 7.37 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, 3-Ar H-3, 5), 4.90 (с, 2H, CH_2), 3.61 (с, 3H, N- CH_3), 2.99 – 2.87 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (д, $J = 6.8$ Гц, 6H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$);

3-(4-ізопропілфеніл)-6-(((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-2*H*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (8.15) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8.62 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-11), 8.22 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.96 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, H-10), 7.85 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H, H-10), 7.35 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 5.12 (с, 2H, CH_2), 3.00 – 2.96 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2.69 (с, 3H, тіадіазол 5- CH_3), 1.30 (д, $J = 6.8$ Гц, 6H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$);

6-(((1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)тіо)метил)-3-(4-ізопропілфеніл)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (8.16) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 12.47 (с, 1H, бензімідазол NH), 8.70 – 8.54 (м, 1H, H-11), 8.16 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.93 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, H-9), 7.82 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.72 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.55 – 7.21 (м, 2H, бензімідазол H-4,7), 7.15 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 7.11 – 6.97 (м, 2H, , бензімідазол H-5,6), 5.19 (с, 2H, CH_2), 2.97 – 2.85 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, $\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$);

6-((бензо[*d*]тіазол-2-ілтіо)метил)-3-(4-ізопропілфеніл)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (8.17) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8.62 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 8.19 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.95 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 7.89 – 7.81 (м, 3H, H-8, бензотіазол H-4,7), 7.73 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.43 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H,



3556960936965036

бензотіазол Н-5), 7.32 (т, $J = 7.6$ Гц, 1Н, бензотіазол Н-6), 7.22 (д, $J = 8.3$ Гц, 2Н, 3-Аг Н-3,5), 5.28 (с, 2Н, CH_2), 2.94 (дт, $J = 13.3$, 6.6 Гц, 1Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (д, $J = 6.9$ Гц, 6Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

6-(((7Н-пурин-6-іл)тіо)метил)-3-(4-ізопропілфеніл)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.18**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13.43 (с, 1Н, пурин NH), 8.75 – 8.42 (м, 2Н, Н-11, пурин Н-2), 8.53 – 8.11 (м, 3Н, 3-Аг Н-2, 6, пурин Н-8), 8.04 – 7.88 (м, 1Н, Н-9), 7.83 (д, $J = 7.0$ Гц, 1Н, Н-8), 7.80 – 7.58 (м, 1Н, Н-10), 7.30 (д, $J = 6.7$ Гц, 2Н, Н3-Аг Н-3,5), 5.32 (с, 2Н, CH_2), 2.93 – 2.78 (м, 1Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 – 0.94 (м, 6Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

3-(4-фторфеніл)-6-(((4-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.19**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.62 (д, $J = 7.9$ Гц, 1Н, Н-11), 8.40 (дд, $J = 8.6$, 5.7 Гц, 2Н, 3-Аг Н-2,6), 8.38 (с, 1Н, триазол Н-5), 7.97 (т, $J = 7.4$ Гц, 1Н, Н-9), 7.82 (д, $J = 8.1$ Гц, 1Н, Н-8), 7.75 (т, $J = 7.6$ Гц, 1Н, Н-10), 7.27 (т, $J = 8.7$ Гц, 2Н, 3-Аг Н-3,5), 4.92 (с, 2Н, CH_2), 3.61 (с, 3Н, N-CH_3);

3-(4-фторфеніл)-6-(((1-феніл-1Н-тетразол-5-іл)тіо)метил)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.20**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.60 (д, $J = 7.9$ Гц, 1Н, Н-11), 8.49 – 8.30 (м, 2Н, 3-Аг Н-2,6), 7.96 (т, $J = 7.4$ Гц, 1Н, Н-9), 7.82 (д, $J = 8.0$ Гц, 1Н, Н-8), 7.75 (т, $J = 7.4$ Гц, 1Н, Н-10), 7.68 – 7.53 (м, 5Н, тетразол N-Аг Н-2,3,4,5,6), 7.27 (т, $J = 8.5$ Гц, 2Н, 3-Аг Н-3,5), 5.27 (с, 2Н, CH_2);

3-(4-фторфеніл)-6-(((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.21**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.63 (д, $J = 7.9$ Гц, 1Н, Н-11), 8.40 (дд, $J = 8.5$, 5.7 Гц, 2Н, 3-Аг Н-2,6), 7.97 (т, $J = 7.7$ Гц, 1Н, Н-9), 7.86 (д, $J = 8.1$ Гц, 1Н, Н-8), 7.75 (т, $J = 7.6$ Гц, 1Н, Н-10), 7.26 (т, $J = 8.7$ Гц, 2Н, 3-Аг Н-3,5), 5.15 (с, 2Н, CH_2), 2.69 (с, 3Н, тіадіазол 5- CH_3);

6-(((1Н-бензо[d]імідазол-2-іл)тіо)метил)-3-(4-фторфеніл)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.22**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.44 (с, 1Н, бензімідазол NH), 8.62 (д, $J = 7.6$ Гц, 1Н, Н-11), 8.38 – 8.26 (м, 2Н, 3-Аг Н-2,6), 7.95 (т, $J = 8.3$ Гц, 1Н, Н-9), 7.84 (д, $J = 8.4$ Гц, 1Н, Н-8), 7.74 (т, $J = 8.3$ Гц, 1Н, Н-10), 7.54 – 7.42 (м,



1H, бензімідазол Н-4), 7.41 – 7.21 (м, 1H, бензімідазол Н-7), 7.13 – 6.88 (м, 4H, 3-Ar Н-3,5, бензімідазол Н-5,6), 5.20 (с, 2H, CH₂);

6-((бензо[*d*]тіазол-2-ілтіо)метил)-3-(4-фторфеніл)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (8.23) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8.62 (д, 1H, *J* = 7.6 Гц, Н-11), 8.48 – 8.26 (м, 2H, 3-Ar Н-2,6), 7.96 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, Н-9), 7.87 – 7.79 (м, 3H, Н-8, бензотіазол Н-4, 7), 7.74 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, Н-10), 7.43 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H, Н-5), 7.33 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, Н-6), 7.12 (т, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3-Ar Н-3,5), 5.29 (с, 2H, CH₂);

6-(((7H-пурин-6-іл)тіо)метил)-3-(4-фторфеніл)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (8.24) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 13.44 (с, 1H, пурин NH), 8.64 (с, 1H, пурин Н-2), 8.62 (д, *J* = 9.1 Гц, 1H, Н-11), 8.39 (дд, *J* = 8.4, 6.6 Гц, 2H, 3-Ar Н-2,6), 8.22 (с, 1H, пурин Н-8), 7.99 – 7.91 (м, 1H, Н-9), 7.85 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, Н-8), 7.77 – 7.66 (м, 1H, Н-10), 7.32 – 7.10 (м, 2H, 3-Ar Н-3,5), 5.34 (с, 2H, CH₂);

3-(4-фторфеніл)-6-(1-((4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (8.25) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8.62 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, Н-11), 8.45 – 8.19 (м, 3H, 3-Ar Н-2,6, триазол Н-5), 7.98 (т, *J* = 8.3 Гц, 1H, Н-9), 7.82 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, Н-8), 7.75 (т, *J* = 8.0 Гц, 1H, Н-10), 7.23 (т, *J* = 8.7 Гц, 2H, 3-Ar Н-3,5), 5.72 (кв, *J* = 6.8 Гц, 1H, CHCH₃), 3.46 (с, 3H, триазол N-CH₃), 1.88 (д, *J* = 6.9 Гц, 3H, CHCH₃);

3-(4-фторфеніл)-6-(1-((1-феніл-1H-тетразол-5-іл)тіо)етил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (8.26) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8.59 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H, Н-11), 8.33 (дд, *J* = 8.5, 5.6 Гц, 2H, 3-Ar Н-2,6), 7.97 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, Н-9), 7.82 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, Н-8), 7.75 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H, Н-10), 7.56 – 7.36 (м, 5H, тетразол N-Ar Н-2,3,4,5,6), 7.24 (т, *J* = 8.6 Гц, 2H, 3-Ar Н-3,5), 6.06 (кв, *J* = 6.6 Гц, 1H, CHCH₃), 2.00 (д, *J* = 6.8 Гц, 3H, CHCH₃);

6-(1-((1H-бензо[*d*]імідазол-2-іл)тіо)етил)-3-(4-фторфеніл)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (8.27) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 12.44 (с, 1H, бензімідазол NH), 8.63 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H, Н-11), 8.20 (дд, *J* = 8.4, 5.7 Гц, 2H, 3-Ar Н-2,6), 7.96 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, Н-9), 7.85 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, Н-8), 7.74 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, Н-10), 7.52



3556960936965038

(д, $J = 7.0$ Гц, 1Н, бензімідазол Н-4), 7.28 (д, $J = 7.9$ Гц, 1Н, бензімідазол Н-7), 7.17 – 7.04 (м, 2Н, бензімідазол Н-5,6), 6.75 (т, $J = 8.5$ Гц, 2Н, 3-Аг Н-3,5), 6.22 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1Н, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 2.04 (д, $J = 6.9$ Гц, 3Н, $\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$);

6-(1-(бензо[*d*]тіазол-2-ілтіо)етил)-3-(4-фторфеніл)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-2-он (**8.28**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8.64 (д, $J = 7.7$ Гц, 1Н, Н-11), 8.32 – 8.14 (м, 2Н, 3-Аг Н-2,6), 7.98 (т, $J = 7.6$ Гц, 1Н, Н-9), 7.92 – 7.84 (м, 2Н, бензотіазол Н-4, 7), 7.83 (д, $J = 8.0$ Гц, 1Н, Н-8), 7.80 – 7.69 (м, 1Н, 10), 7.55 – 7.43 (м, 2Н, бензотіазол Н-5), 7.40 – 7.29 (м, 1Н, бензотіазол Н-6), 6.79 (т, $J = 7.8$ Гц, 2Н, 3-Аг Н-3,5), 6.35 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1Н, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 2.07 (д, $J = 6.7$ Гц, 3Н, $\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$);

6-(1-((7Н-пурин-6-іл)тіо)етил)-3-(4-фторфеніл)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он (**8.29**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 13.44 (с, 1Н, пурин NH), 8.67 (с, 1Н, пурин Н-2), 8.63 (д, $J = 7.6$ Гц, 1Н, Н-11), 8.22 (с, 1Н, пурин Н-8), 8.22 – 8.17 (м, 2Н, 3-Аг Н-2,6), 7.98 (т, $J = 7.6$ Гц, 1Н, Н-9), 7.90 (д, $J = 8.0$ Гц, 1Н, Н-8), 7.74 (т, $J = 7.4$ Гц, 1Н, Н-10), 7.01 (т, $J = 8.5$ Гц, 2Н, 3-Аг Н-3, 5), 6.68 (кв, $J = 6.6$ Гц, 1Н, $\underline{\text{CHCH}_3}$), 1.99 (д, $J = 6.9$ Гц, 3Н, $\text{CH}\underline{\text{CH}_3}$).

Загальний метод синтезу 2-(((3- R^1 -2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)(R^2)метил)тіо)карбонових кислот (**9.1 – 9.6**).

У колбу об'ємом 50 мл поміщують 0,0025 моль тіогліколевої або 2-тіопропанової кислоти, 0,005 моль натрію гідроксиду у вигляді 10% водного розчину та 10 мл пропанолу-2. Суміш перемішують та залишають на 5 хвилин. Далі додають 0,0025 моль 6-хлороалкіл-3- R^1 -2Н-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**2.2 – 2.5, 2.7**) та ще 10 мл пропанолу-2. Суміш кип'ятять 2 години. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують, виливають у воду та підкислюють 2% розчином кислоти хлоридної до $\text{pH} \approx 3-4$. Осад, що випав, відфільтровують та сушать. Для додаткової очистки сполуки **9.1-9.6** було послідовно переосаджено (розчинення у водному розчині натрію гідрокарбонату, фільтрування, підкислення 2% розчином кислоти хлоридної до $\text{pH} \approx 3-4$, фільтрування) та перекристалізовано з пропанолу-2.



3556960936965086

Сполуки **9.1 – 9.6** являють собою кристалічні речовини світло-жовтого кольору, розчинні в діоксані, ДМФА та не розчинні у воді та спиртах.

2-(((1-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)етил)тіо)оцтова кислота (**9.1**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.57 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-11), 7.92 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 7.82 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.68 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-10), 5.04 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1H, CHCH_3), 3.30 (дд, $J = 42.1, 15.7$ Гц, 2H, CH_2), 2.43 (с, 3H, CHCH_3), 1.77 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H, CHCH_3);

2-(((2-оксо-3-феніл-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)метил)тіо)оцтова кислота (**9.2**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.45 (с, 1H, COOH), 8.63 (д, $J = 7.8$, 1H, H-11), 8.33 (д, $J = 6.8$, 2H, 3 Ar H-2,6), 7.97 (т, $J = 7.6$, 1H, H-9), 7.87 (д, $J = 7.9$, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.5$, 1H, H-10), 7.64 – 7.49 (м, 3H, 3 Ar H-3,4,5), 4.37 (с, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 3.40 (с, 2H, $-\text{SCH}_2-$);

2-(((2-оксо-3-феніл-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)метил)тіо)пропанова кислота (**9.3**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.53 (с, 1H, COOH), 8.63 (д, $J = 7.4$, 1H, H-11), 8.33 (д, $J = 6.8$, 2H, 3 Ar H-2,6), 8.05 – 7.93 (м, 1H, H-9), 7.87 (д, $J = 8.0$, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.5$, 1H, H-10), 7.63 – 7.45 (м, 3H, , 3 Ar H-3,4,5), 4.42 (с, 2H, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 3.61 (кв, $J = 7.1$, 1H, $-\text{SCH}(\text{CH}_3)-$), 1.42 (д, $J = 7.2$, 3H, $-\text{SCH}(\text{CH}_3)-$);

2-(((1-(2-оксо-3-феніл-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)етил)тіо)оцтова кислота (**9.4**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.62 (д, $J = 7.3$, 1H, H-11), 8.34 (д, $J = 6.6$, 2H, 3 Ar H-2,6), 7.97 (т, $J = 7.1$, 1H, H-9), 7.87 (д, $J = 8.0$, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.2$, 1H, H-10), 7.55 (т, $J = 7.5$, 3H, 3 Ar H-3,4,5), 5.13 (кв, $J = 6.1$, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}-$), 3.45 – 3.22 (м, 2H, $-\text{SCH}_2-$), 1.85 (д, $J = 6.9$, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}-$);

2-(((3-(4-ізопропілфеніл)-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)метил)тіо)пропанова кислота (**9.5**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.37 (с, 1H, COOH), 8.59 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 8.25 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.94 (т, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-9), 7.84 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-8), 7.70 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.35 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 4.38 (с, 2H, CH_2), 3.58 (кв, $J = 7.2$ Гц, 1H, CHCH_3), 2.99



355696093696508d

(дт, $J = 13.7, 6.8$ Гц, 1Н, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 1.40 (д, $J = 7.2$ Гц, 3Н, $\text{CH}\underline{\text{CH}}_3$), 1.29 (д, $J = 6.9$ Гц, 6Н, $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$);

2-(((3-(4-фторфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)метил)тіо)пропанова кислота (**9.6**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.61 (д, $J = 8.1$ Гц, 1Н, Н-11), 8.45 (дд, $J = 8.3, 5.9$ Гц, 2Н, 3-Ar Н-2,6), 8.01 – 7.92 (м, 1Н, Н-9), 7.88 (д, $J = 8.3$ Гц, 1Н, Н-8), 7.79 – 7.64 (м, 1Н, Н-10), 7.27 (т, $J = 8.7$ Гц, 2Н, 3-Ar Н-3,5), 4.35 (дд, $J = 58.9, 13.9$ Гц, 2Н, CH_2), 3.51 – 3.35 (м, 1Н, $\underline{\text{CHCH}}_3$), 1.36 (д, $J = 7.1$ Гц, 3Н, $\text{CH}\underline{\text{CH}}_3$).

Загальний метод синтезу етил 2-(((3-арил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)метил)тіо)ацетатів (**10.1 – 10.3**).

У колбу об'ємом 50 мл поміщують 0,0025 моль етилового естеру тіогліколевої кислоти, 0,0025 моль натрію гідроксиду у вигляді 10% водного розчину та 10 мл пропанолу-2. Суміш перемішують та залишають на 5 хвилин. Далі додають 0,0025 моль 6-хлорометил-3- R^1 -2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (**2.3, 2.5, 2.7**) та ще 10 мл пропанолу-2. Суміш кип'ятять 2 години. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують, виливають у воду. Осад, що випав, відфільтровують та сушать. Для додаткової очистки сполуки **10.1 – 10.3** було перекристалізовано з водного пропанолу-2.

Сполуки **10.1 – 10.3** являють собою кристалічні речовини жовтого кольору, розчинні в ДМФА, розчинні у воді та спиртах при нагріванні, не розчинні в діоксані.

Етил 2-(((2-оксо-3-феніл-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)метил)тіо)ацетат (**10.1**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.64 (д, $J = 7.2$, 1Н, Н-11), 8.32 (д, $J = 6.7$, 2Н, 3 Ar Н-2,6), 7.97 (т, 1Н, Н-9), 7.85 (д, $J = 7.9$, 1Н, Н-8), 7.75 (т, $J = 7.5$, 1Н, Н-10), 7.63 – 7.38 (м, 3Н, 3 Ar Н-3,4,5), 4.37 (с, 2Н, $-\text{CH}_2\text{S}$), 3.95 (кв, $J = 7.1$, 2Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.48 (с, 2Н, $-\text{SCH}_2-$), 1.16 (т, $J = 7.1$, 3Н, $-\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$);

Етил 2-(((3-(4-ізопропілфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)метил)тіо)ацетат (**10.2**) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.61 (д, $J = 7.9$ Гц, 1Н, Н-11), 8.24 (д, $J = 8.2$ Гц, 2Н, 3-Ar Н-2,6), 7.94 (т, $J = 7.6$ Гц, 1Н, Н-9), 7.82 (д, $J = 8.1$ Гц, 1Н, Н-8), 7.72 (т, $J = 7.3$ Гц, 1Н, Н-10), 7.35 (д, $J = 8.2$ Гц, 2Н, 3-Ar Н-3,5), 4.34



3556960936965084

(с, 2H, CH₂), 3.93 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂CH₃), 3.45 (с, 2H, SCH₂CO), 3.01 – 2.93 (м, 1H, CH(CH₃)₂), 1.30 (д, $J = 6.8$ Гц, 6H, CH(CH₃)₂), 1.18 – 1.09 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃);

Етил 2-(((3-(4-фторфеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)метил)тіо)ацетат (**10.3**) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.62 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 8.42 (дд, $J = 8.6, 5.7$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.95 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 7.83 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-10), 7.25 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 4.35 (с, 2H, 6-CH₂), 3.92 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2H, OCH₂CH₃), 3.45 (с, 2H, SCH₂CO), 1.14 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, OCH₂CH₃).

Загальний метод синтезу *N*-ацетил-*S*-((2-оксо-3-арил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)метил)цистеїнів (**11.1**, **11.2**).

У колбу об'ємом 50 мл поміщують 0,0025 моль *N*-ацетилцистеїну, 0,005 моль натрію гідроксиду у вигляді 10% водного розчину та 10 мл пропанолу-2. Суміш перемішують та залишають на 5 хвилин. Далі додають 0,0025 моль 6-хлороалкіл-3-*R*¹-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (**2.3**, **2.5**) та ще 10 мл пропанолу-2. Суміш кип'ятять 2 години. Після завершення реакції реакційну суміш охолоджують, виливають у воду. Осад, що випав, відфільтровують та сушать. Для додаткової очистки сполуки **11.1**, **11.2** було перекристалізовано з пропанолу-2.

Сполуки **11.1**, **11.2** являють собою кристалічні речовини жовтого кольору, розчинні в ДМФА, розчинні у воді та спиртах при нагріванні, не розчинні в діоксані.

N-ацетил-*S*-((2-оксо-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)метил)-цистеїн (**11.1**) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.60 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-11), 8.31 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 8.03 – 7.92 (м, 1H, H-9), 7.88 (д, 1H, H-8), 7.80 – 7.65 (м, 1H, H-10), 7.61 – 7.43 (м, 3H, 3-Ar H-3,4,5), 7.27 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H, NHCO), 4.24 (с, 2H, CH₂), 4.16 – 4.00 (м, 1H, NHCH₂COOH), 3.26 – 2.91 (м, 2H, SCH₂CH), 1.77 (с, 3H, CH₃);

N-ацетил-*S*-((3-(4-ізопропілфеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)метил)цистеїн (**11.2**) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13.55 (с, 1H, COOH), 8.57 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-11), 8.24 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, 3-Ar H-2,6), 7.91 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H,



3556960936965086

H-9), 7.86 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-8), 7.68 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-10), 7.55 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H, NHCO), 7.35 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, 3-Ar H-3,5), 4.37 – 4.05 (м, 3H, CH₂, NHCHCOOH), 3.16 – 3.06 (м, 2H, SCH₂CH), 3.04 – 2.86 (м, 1H, CH(CH₃)₂), 1.78 (с, 3H, COCH₃), 1.29 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, CH(CH₃)₂).

2.2 Прогнозування ADME-параметрів, лікоподібності та токсичності одержаних речовин

2.2.1 Прогнозування ADME-параметрів синтезованих речовин

Онлайн-сервіс «SwissADME» використано для розрахунку фізико-хімічних дескрипторів, а також для прогнозування параметрів ADME, фармакокінетичних властивостей та лікоподібності. Основні підходи та методологію «SwissADME» як безкоштовного вебінструменту для оцінки фармакокінетики та схожості лікарських засобів описано в останніх публікаціях [52, 53, 54].

2.2.2 Прогнозування токсичності синтезованих речовин

Віртуальну лабораторію вебсайту «ProTox-II» було використано для прогнозування токсичності молекул [55]. Він включає молекулярну подібність, фрагмент схильності, найбільш часті риси та (на основі схожості фрагментів CLUSTER cross-validation) машинне навчання на основі загалом 33 моделей для прогнозування різних кінцевих точок токсичності, таких як гостра токсичність, гепатотоксичність, цитотоксичність, канцерогенність, мутагенність, імунотоксичність, шляхи несприятливих результатів (Tox21) і токсичність мішеней. Усі методи, статистику навчання набору, а також перехресну перевірку результатів можна знайти на зазначеному вебсайті. Звіт про модель токсичності ілюструє достовірність позитивних результатів токсичності порівняно із середнім показником класу гепатотоксичності, канцерогенності та ін.



2.2.3 Молекулярний докінг

Дослідження проводили методом гнучкого молекулярного докінгу як підходу пошуку молекул зі спорідненістю до певної біологічної мішені. Як біологічні мішені використовували макромолекули з Protein Data Bank (PDB), а саме фермент ЦОГ-1 у комплексі з диклофенаком (PDB ID - 3N8Y) [56] та фермент ЦОГ-2 у комплексі з целекоксибом (PDB ID - 3LN1) [57]. Використане програмне забезпечення та параметри молекулярного докінгу описані раніше. Валідація методології докінгу нативного ліганду, розрахунок RMSD між еталонною та нативною конформаціями диклофенаку та целекоксибу відповідно також описано раніше [58].

Структури сполук було створено в програмі «MarvinSketch 20.19.0» та збережено в mol. форматі [59]. Надалі на основі зазначених структур було створено тривимірні моделі, які було оптимізовано в програмі «Chem3D» з використанням алгоритмів молекулярної механіки MM2 та збережено у вигляді pdb-файлів. Методи молекулярної механіки було використано для одержання значень геометричних параметрів більшості органічних молекул через те, що вони є високопараметризованими. З використанням програмного пакету «AutoDockTools-1.5.6» pdb-файли було конвертовано в pdbqt-формат, кількість активних торсійних фрагментів було встановлено за замовчуванням. [60].

2.2.4. Підготовка моделі макромолекули

PDB-файли біологічних мішеней було завантажено з онлайн-бази даних «Protein Data Bank» [61]. Програмний пакет «Discovery Studio» було використано для видалення молекул води та лігандів. Структуру протеїну було збережено у вигляді pdb-файлу [62]. У програмі «AutoDockTools-1.5.6» було додано полярні атоми Гідрогену, після чого структури було збережено у вигляді pdbqt-файлу. Робочий простір (grid box) було встановлено з наступними параметрами: center_x = 33.14, center_y = - 44.49, center_z = - 3.76, size_x = 24, size_y = 22, size_z = 20 для



3556960936965086

ЦОГ-1 (3N8Y) та center_x = 18.84, center_y = - 52.89, center_z = 53.81, size_x = 22, size_y = 24, size_z = 24 для ЦОГ-2 [63]. Vina було використано для проведення докінгового дослідження [60]. Для візуалізації результатів було використано програму «Discovery Studio v 19.1.0.18287» [62]. Валідацію методу докінгового дослідження було проведено за допомогою процедури редокінгу з використанням диклофенаку як ліганду для ЦОГ-1 та целекоксибу для ЦОГ-2. Середньоквадратичне відхилення (RMSD) між одержаною конформацією і конформацією порівняння було розраховано за допомогою онлайн-сервісу «ProFit Results». Одержані результати редокінгу підтвердили валідність та відтворюваність отриманих результатів. [57].

2.3 Методи дослідження активності синтезованих сполук в умовах *in vitro*

2.3.1 Дослідження антирадикальної активності на моделі зв'язування ДФПГ-радикалу

Розчин досліджуваних сполук у ДМСО з концентрацією 0,2 мМ об'ємом 2 мл змішували з 2 мл 0,1 мМ метанольного розчину 2,2-дифеніл-1-(2,4,6-тринітрофеніл)гідразин-1-ілу (ДФПГ). Утворену суміш інкубували протягом 30 хв при кімнатній температурі та вимірювали її поглинання (AD). Також вимірювали оптичну густину суміші, що містила 2 мл 0,1 мМ розчину ДФПГ у метанолі та 2 мл ДМСО ($A_{ДФПГ}$) [64]. Антирадикальну активність (ARA%) розраховували за формулою:

$$ARA\% = \frac{A_{ДФПГ} - AD}{A_{ДФПГ}} * 100\%$$



2.3.2 Дослідження антимікробної активності синтезованих сполук

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка» (зав. кафедрою, проф. Лубенець В. І.) відповідно до загальноприйнятих протоколів [65,66]. Було використано тест-культури бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*. Мінімальну інгібуючу (МІК), бактерицидну (МБК) і фунгіцидну (МФК) концентрації визначали методом серійних розведень речовини в рідкому поживному середовищі (м'ясо-пептонний бульйон для бактерій та неохмелене пивне сусло для грибів) у межах 0,9 – 500 мкг/мл із застосуванням попередньо приготованого робочого розчину сполуки в ДМСО в концентрації 10000 мкг/мл. У поживне середовище інокулювали посівний матеріал бактерій і грибів (мікробне навантаження 10^6 КУО на 1 мл). Засіяні пробірки витримували в термостаті при відповідній температурі (37 °С для бактерій; 30 °С для грибів) протягом 24–72 год. Результати оцінювали за наявністю чи відсутністю росту мікроорганізмів, здійснюючи візуальний контроль у світлі, що проходить, порівнюючи ступінь мікробної мутності поживного середовища з «негативним контролем».

Для визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) або мінімальної фунгіцидної концентрації (МФК) з пробірок, у яких розчини середовища виявилися візуально прозорими, відбирали по 0,02 мл середовища і наносили на стерильні МПА (для бактерій) або СА (для грибів) у стерильних чашках Петрі, які інкубували в термостаті. Оцінку результатів здійснювали для тест-бактерій через 24 год, для тест-грибів через 48–72 год. За відсутністю росту колоній мікроорганізмів на інкубованих чашках Петрі визначали МБК чи МФК досліджуваної речовини. Повторюваність досліду трикратна, результат вважали валідним у випадку, коли результати трьох дослідів мали однакове значення.



2.4 Дослідження протизапальної активності синтезованих сполук *in vivo*

2.4.1 Дослідження антиексудативної активності синтезованих сполук на моделі каррагінан-індукованого запалення

Протизапальну активність визначали на білих щурах-самцях лінії «Вістар» вагою 150-210 г. яких утримували у віварії з природним режимом освітлення та при температурі 22-24 °С, відносній вологості повітря 40-50%. Використовували стандартний раціон, доступ до їжі та води був вільним. Усі маніпуляції з тваринами проводили відповідно до Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986) [67, 68]. У якості моделі дослідження було обрано каррагінан-індукований набряк лапки щурів, що викликали субплантарним введенням 0.1 мл 1% водного розчину λ -каррагінану (виробництва Sigma, USA) у тильну поверхню правої задньої кінцівки піддослідних та контрольних груп тварин [69]. Експериментальні речовини вводили тваринам внутрішньошлунково, однократно, натщесерце у вигляді суспензії за допомогою гнучкого зонду. Доза складала 25 мг/кг ваги, для стабілізації суспензії було використано Твін-80. Введення проводили за 1 годину до введення індуктора запалення. Референс-сполуку натрію диклофенак вводили за наведеною вище процедурою у дозі 8 мг/кг ваги. Контрольна група тварин отримувала еквівалентну кількість Твін-80 у фізіологічному розчині. Оцінку набряку проводили шляхом виміру об'єму стопи до введення каррагінану і через три години після його введення згідно з описаними підходами [70]. Протизапальну активність речовин визначають за їхньою здатністю інгібувати розвиток набряку в порівнянні з контролем та виражають у відсотках, що вказують, наскільки зазначена сполука пригнічує розвиток каррагінан-індукованого набряку по відношенню до контролю. Активність сполук, які вивчаються, розраховують за формулою:



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

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

Результати дослідження оброблено за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики, для розрахунків використовувався статистичний пакет ліцензійних програм «Statistica 13.0» (TIBCO Software Inc. № JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (Microsoft Office, USA, № 00331-10000-00001-AA404), із використанням кореляційного та параметричного аналізу. Отримані результати представлено як середнє значення $\pm$ «стандартна похибка середнього значення». Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали відмінності при рівні значущості не менше 0.05 [71].

2.4.2. Дослідження впливу синтезованих речовин на рівень маркерів запалення

У кінці експерименту зі встановлення антиексудативної дії, через 4 години після введення сполук, що досліджуються, було відібрано зразки крові з хвостової вени за допомогою спеціального шприца з голкою, вкритою гепарином. Зазначені зразки крові було центрифуговано 15 хвилин при 2500 об/хв, одержану сироватку було використано для визначення рівня С-реактивного білка, інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), індукцибельної NO-синтази (iNOS), циклооксигенази-2 (COX-2), фактору росту ендотелію судин (VEGF) та нітротирозину.

С-реактивний протеїн визначали твердофазним імуносорбційним «сендвіч»-методом ELISA, було використано ELISA Kit компанії «Biomerica» (ReF:7033, Lot 2349), значення було представлено в нг/л. Інтерлейкін-1 β (IL-1 β) визначали твердофазним імуносорбційним «сендвіч»-методом ELISA, ELISA Kit компанії «Bioscience» (ReF: BMS224 HS, Lot 105505000), значення було



3556960936965088

представлено в пг/мл. Індуцибельну NO-синтазу (iNOS) визначали твердофазним імуносорбційним «сендвіч»-методом ELISA, (Elabscience) - (імуноферментний аналізатор – Immunochem-2200, США) ELISA Kit (E-EL-R0520), значення було представлено в пг/мл. Циклооксигеназу-2 (COX-2) визначали твердофазним імуносорбційним «сендвіч»-методом ELISA (Cloud-Clone Corporation), імуноферментним методом (імуноферментний аналізатор – «Immunochem-2200», США) ELISA Kit (SEA699Ra) і виражено в нг/мл. Нітротирозин - методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) на повнопланшетному імуноферментному аналізаторі (SIRIO S, Італія) з використанням тест-наборів «Nitrotyrosine ELISA Kit» («HyCult biotechnology» ELISA Kit HK501-02), значення було представлено в нмоль/мл. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) – методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) на повнопланшетному імуноферментному аналізаторі (SIRIO S, Італія) з використанням тест-наборів «Rat VEGF ELISA Abcam № ab 100738», значення було представлено в пг/мл.

Результати дослідження оброблено за допомогою стандартних алгоритмів варіаційної статистики, для розрахунків використовувався статистичний пакет ліцензійних програм «Statistica 13.0» (TIBCO Software Inc. № JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (Microsoft Office, USA, № 00331-10000-00001-AA404), із використанням кореляційного та параметричного аналізу. Отримані результати представлено як середнє значення $\pm$ «стандартна похибка середнього значення». Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали відмінності при рівні значущості не менше 0.05 [71].



РОЗДІЛ 3

ВЗАЄМОДІЯ 6-(ХЛОРОАЛКІЛ)-3-R-2H-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ З НУКЛЕОФІЛАМИ ЯК МЕТОД СИНТЕЗУ ПЕРСПЕКТИВНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Як уже було показано в літературному огляді, 6-(хлороалкіл)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они являють собою перспективний об'єкт хімічної модифікації, спрямованої на формування комбінаторних бібліотек потенційних біологічно активних агентів з огляду на їхню високу реакційну здатність та наявність «фармакофорного» [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінового фрагмента. Водночас потенціал названих речовин залишається нерозкритим як з точки зору різноманіття продуктів їх модифікації, так і біологічних досліджень останніх. Ураховуючи зазначене, було вирішено розширити перелік доступних 6-(хлороалкіл)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, всебічно дослідити їхню реакційну здатність по відношенню до нуклеофілів та сформувати комбінаторну бібліотеку продуктів їх модифікації для подальших біологічних досліджень методами *in silico*, *in vitro* та *in vivo*.

3.1 Синтез 6-(хлороалкіл)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2 онів

Синтез вихідних сполук **2.1** – **2.8** було проведено з використанням раніше описаної методики [43]. Необхідно відзначити, що в зазначених роботах було одержано обмежену кількість 6-(хлороалкіл)-3-арил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів. У рамках цієї роботи розширено перелік доступних похідних **2**, зокрема одержано сполуки **2.1** та **2.2**, що містять метильний замісник в положенні 3. У якості вихідних сполук було використано 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-они [72]. Зазначені речовини вводили в реакцію з хлорацетилхлоридом або 2-хлорпропіонілхлоридом у середовищі оцтової кислоти. Необхідно відзначити відмінності в умовах проведення реакції. Так, оптимальними умовами перебігання



3556960936965084

взаємодії сполук **1** з хлорацетилхлоридом є нагрівання реакційної суміші при температурі 60 °С протягом 30 хвилин, водночас реакція з 2-хлорпропіонілхлоридом потребує кип'ятіння протягом 1 години.

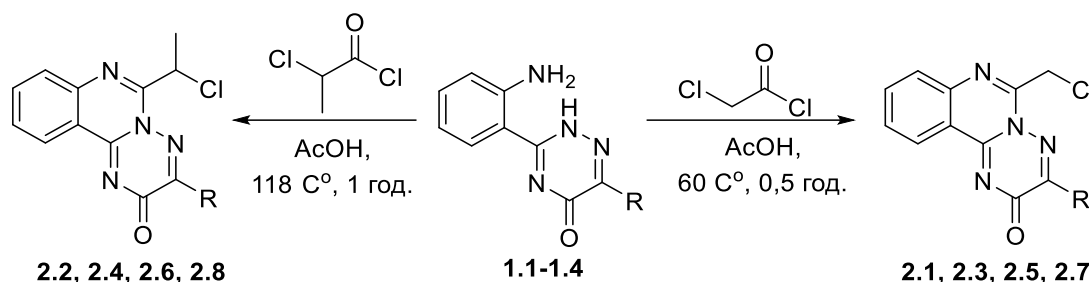


Рисунок 3.1 – Синтез 6-(хлороалкіл)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів.

Зазначена реакція дозволила одержати сполуки **2.1** – **2.8** з високими виходами. Структуру та чистоту одержаних речовин було підтверджено комплексом фізико-хімічних методів, зокрема з використанням ^1H ЯМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії. Для сполук **2.3**, **2.4**, **2.5**, **2.7**, що є відомими, визначені фізико-хімічні константи повністю відповідають описаним [43].

Так, хромато-мас-спектри сполук **2.1** – **2.8** характеризуються наявністю одного хроматографічного піку, що підтверджує їхню чистоту, у мас-спектральній складовій спектру спостерігаються сигнали, що за значенням m/z відповідають іонізованим молекулам запропонованої структури.

^1H ЯМР-спектр сполуки **2.1** (Рис. 3.2) характеризується наявністю сигналу метильної групи положення 3, що реєструється у вигляді трьохпротонного синглету при 2.46 м.ч. та двопротонного синглету при 5.06 м.ч., що відповідає метиленовому фрагменту замісника в положенні 6. Також в ароматичній частині спектру названої сполуки спостерігається ABCD-система сигналів, що складається з двох триплетів та двох дублетів та відповідає бензеновому фрагменту триазинохіназолінової системи. Необхідно відзначити, що названа вище група сигналів є типовою для всіх сполук **2**. ^1H ЯМР-спектр сполуки **2.2** має певні відмінності від спектру сполуки **2.1**. Так, в аліфатичній частині спектра замість сигналу метиленової групи реєструється система сигналів, що складається з однопротонного квадруплету при 6.02 м.ч. та трьохпротонного дублету при 2.02 м.ч. Зазначена система відповідає заміснику



3556960936965086

положення 6. ^1H ЯМР-спектри сполук **2.3**, **2.5** та **2.7** є подібними до спектрів сполуки **2.1**, а сполук **2.4**, **2.6** та **2.8** до сполуки **2.2** та відрізняються відсутністю сигналів метильної групи положення 3 та наявністю сигналів, що відповідають природі ароматичного фрагмента в зазначеному вище положенні.

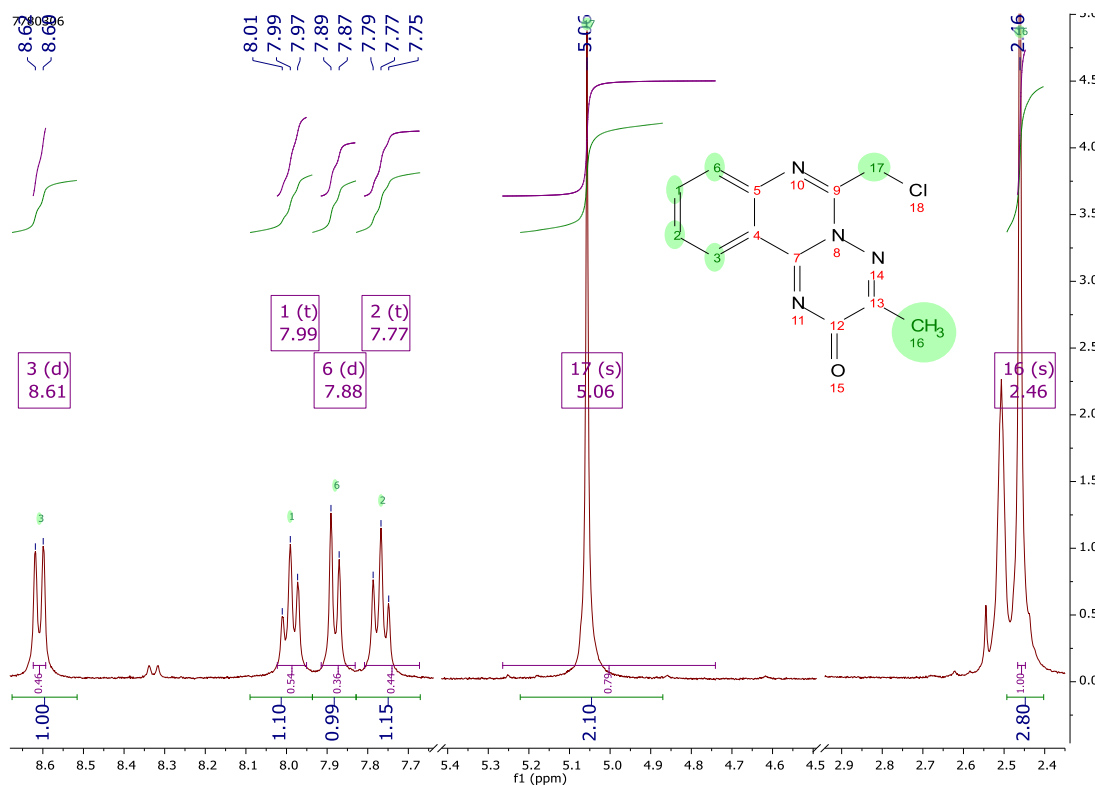


Рисунок 3.2 – ^1H ЯМР-спектр сполуки **2.1**.

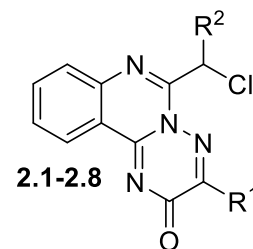
Таким чином було одержано 8 перспективних вихідних речовин, що являють собою гетероциклічні аналоги бензилхлоридів та, відповідно, виявляють високу активність по відношенню до нуклеофілів, також названі речовини є носіями [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінового фрагмента, який є «фармакофором» з наявною біологічною активністю.



35569609865086

Таблиця 3.1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук 2.1 – 2.8



Сполука	R ₁	R ₂	Т.пл., °C	Вихід, %	Вираху вано, N, %:	Емпірична формула	Знайдено, N, %:	Хромато-мас- спектр, [M], m/z
2.1	Me	H	-	89	21.49	C ₁₂ H ₉ ClN ₄ O	21.52	261
2.2	Me	CH ₃	220-222	88	20.40	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₄ O	20.43	271
2.3	Ph	H	218-220	92	17.36	C ₁₇ H ₁₁ ClN ₄ O	17.39	323
2.4	Ph	CH ₃	236-238	72	16.64	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O	16.67	337
2.5	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	H	250-252	91	15.36	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₄ O	15.39	365
2.6	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	CH ₃	-	96	14.79	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ O	14.82	379
2.7	4-FC ₆ H ₄	H	250-252	93	16.44	C ₁₇ H ₁₀ ClFN ₄ O	16.47	341
2.8	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	230-232	93	15.79	C ₁₈ H ₁₂ ClFN ₄ O	15.82	355



3.2 Реакційна здатність 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів по відношенню до *N*-нуклеофілів

На першому етапі було вивчено реакційну здатність 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів по відношенню до *N*-нуклеофілів, зокрема ароматичних амінів та насичених азагетероциклів. Ураховуючи, що раніше було опубліковано дані щодо реакційної здатності 6-(хлорометил)-3-арил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з морфоліном, піперидином та азепаном (гексаметиленаміном) [43], було вирішено сфокусуватися на дослідженні реакційної здатності раніше невідомих 6-(хлороалкіл)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (**2.1**, **2.2**) по відношенню до набагато більш широкого спектра насичених Нітроген-вмісних гетероциклів та ароматичних амінів. Також було вирішено одержати окремі продукти модифікації 6-(1-хлороетил)-3-(4-фторфеніл)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**2.8**).

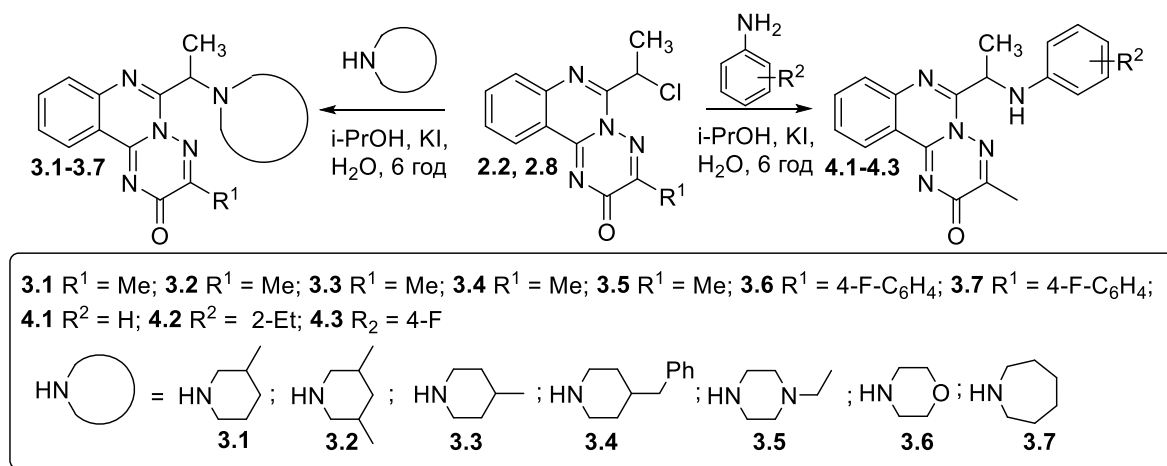


Рисунок 3.3 – Взаємодія 6-(1-хлороетил)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з насиченими азагетероциклами та ароматичними амінами.

За результатами досліджень встановлено, що шестигодинне кип'ятіння сполук **2.2** та **2.8** з трикратним надлишком насичених Нітроген-вмісних гетероциклів (3-етилпіперидин, 2,5-диметилпіперидин, 4-метилпіперидин, 4-бензилпіперидин, 1-етилпіперазин, морфолін, азепан) у середовищі пропанолу-2 призводить до утворення відповідних продуктів *N*-алкілювання з виходами від 41% до 87% (Рис. 3.3). Водночас взаємодія 6-(хлорометил)-3-метил-2*H*-



3556960936965086

[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**2.1**) з названими *N*-нуклеофілами в наведених вище умовах призводила до формування сумішей, що, за даними хромато-мас-спектрометрії, складались з основного продукту, який має молекулярну масу 242, та домішок продукту *N*-алкілювання як мінорного компоненту (Рис. 3.4)

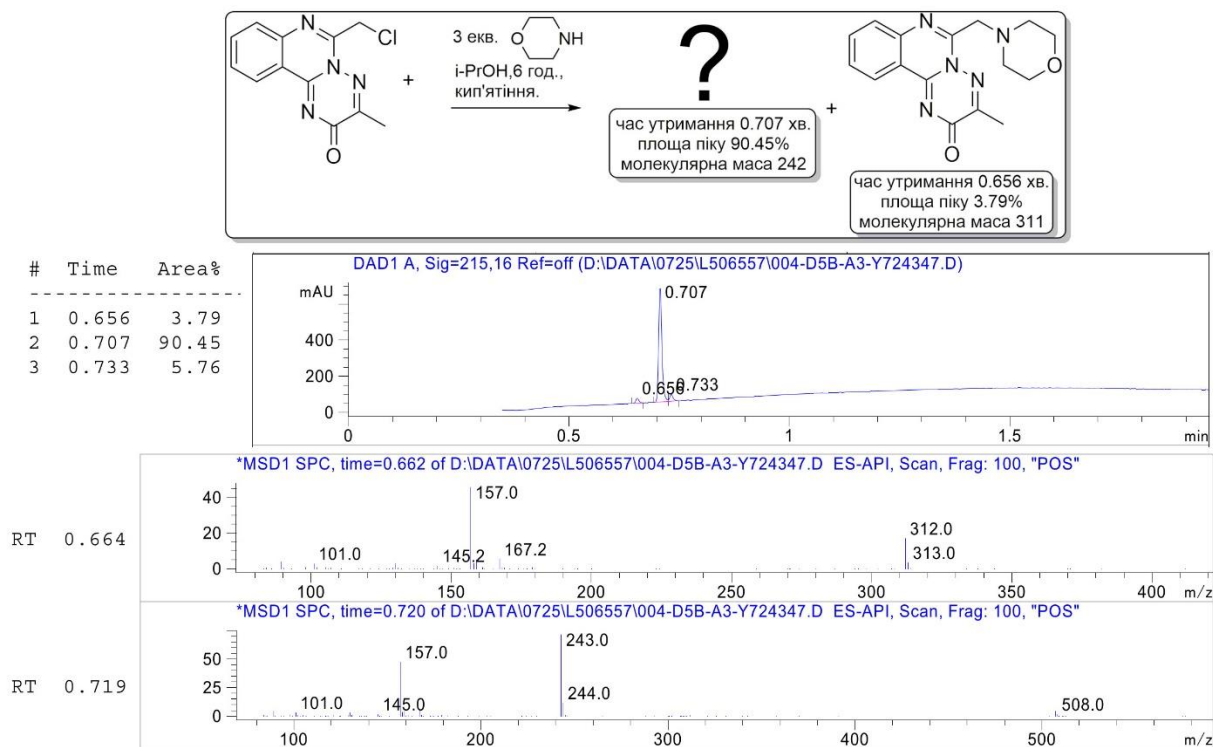


Рисунок 3.4 – Хромато-мас-спектр суміші, що утворюється при взаємодії 6-(хлорометил)-3метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону з морфоліном.

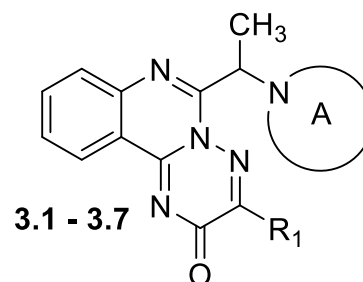
Надалі, для розширення переліку синтетично доступних потенційних біологічно активних речовин, зазначену вище методику було випробувано для синтезу ряду 3- R^1 -6-(1-(ариламіно)етил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів. Показано, що взаємодія сполуки **2.2** з рядом ариламінів в описаних вище умовах приводить до формування відповідних продуктів *N*-алкілювання **3.1** – **3.3** з виходами 39% – 48%.



3556960986065086

Таблиця 3.2

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук 3.1 – 3.7



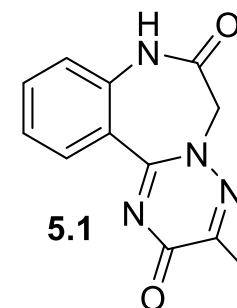
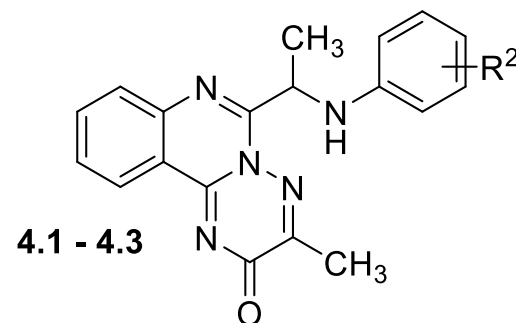
Сполука	R ₁	A	Т.пл., °C	Вихід, %	Вирах увано, N, %:	Емпірична формула	Знайдено, N, %:	Хромато- мас-спектр, [MH] ⁺ , m/z
3.1	Me	3-метилпіперидин-1-іл	150-152	41	20.76	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O	20.76	338
3.2	Me	3,5-диметилпіперидин-1-іл	169-171	50	19.93	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O	20.01	352
3.3	Me	4-метилпіперидин-1-іл	165-168	71	20.76	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O	20.77	338
3.4	Me	4-бензилпіперидин-1-іл	172-173	87	16.94	C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O	16.99	414
3.5	Me	4-етилпіперизин-1-іл	189-191	50	23.85	C ₁₉ H ₂₄ N ₆ O	23.89	353
3.6	4-FC ₆ H ₄	морфолін-4-іл	243-245	79	17.27	C ₂₂ H ₂₀ FN ₅ O ₂	17.31	406
3.7	4-FC ₆ H ₄	азепан-1-іл	231-233	72	16.78	C ₂₄ H ₂₄ FN ₅ O	16.81	418



3556960986965086

Таблиця 3.3

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук 4.1 – 4.3



Сполука	R ²	Т.пл., °C	Вихід, %	Вирахувано, N, %:	Емпірична формула	Знайдено, N, %:	Хромато-мас- спектр, [МН] ⁺ , <i>m/z</i>
4.1	H	182-185	48	21.13	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O	21.17	332
4.2	2-Et	165-169	46	19.48	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O	19.51	360
4.3	4-F	177-180	39	20.05	C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ O	20.10	350
5.1*	-	312-314	76	23.13	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂	23.16	243

*Дані представлено для зразка, який було одержано при взаємодії сполуки **2.1** з морфоліном після перекристалізації з діоксану.



3556960936965086

Необхідно зазначити, що взаємодія сполуки **2.1** з ароматичними амінами також призводила до утворення сумішей продукту *N*-алкілювання та речовини з молекулярною масою 242.

Чистоту та будову синтезованих сполук було підтверджено комплексом фізико-хімічних методів, зокрема з використанням елементного аналізу, хромато-мас-спектрометрії та ^1H ЯМР-спектроскопії. За результатами хромато-мас-спектрометрії встановлено, що в результаті реакції одержано індивідуальні речовини, мас-спектри яких характеризуються сигналами, що за значенням m/z відповідають запропонованим структурам.

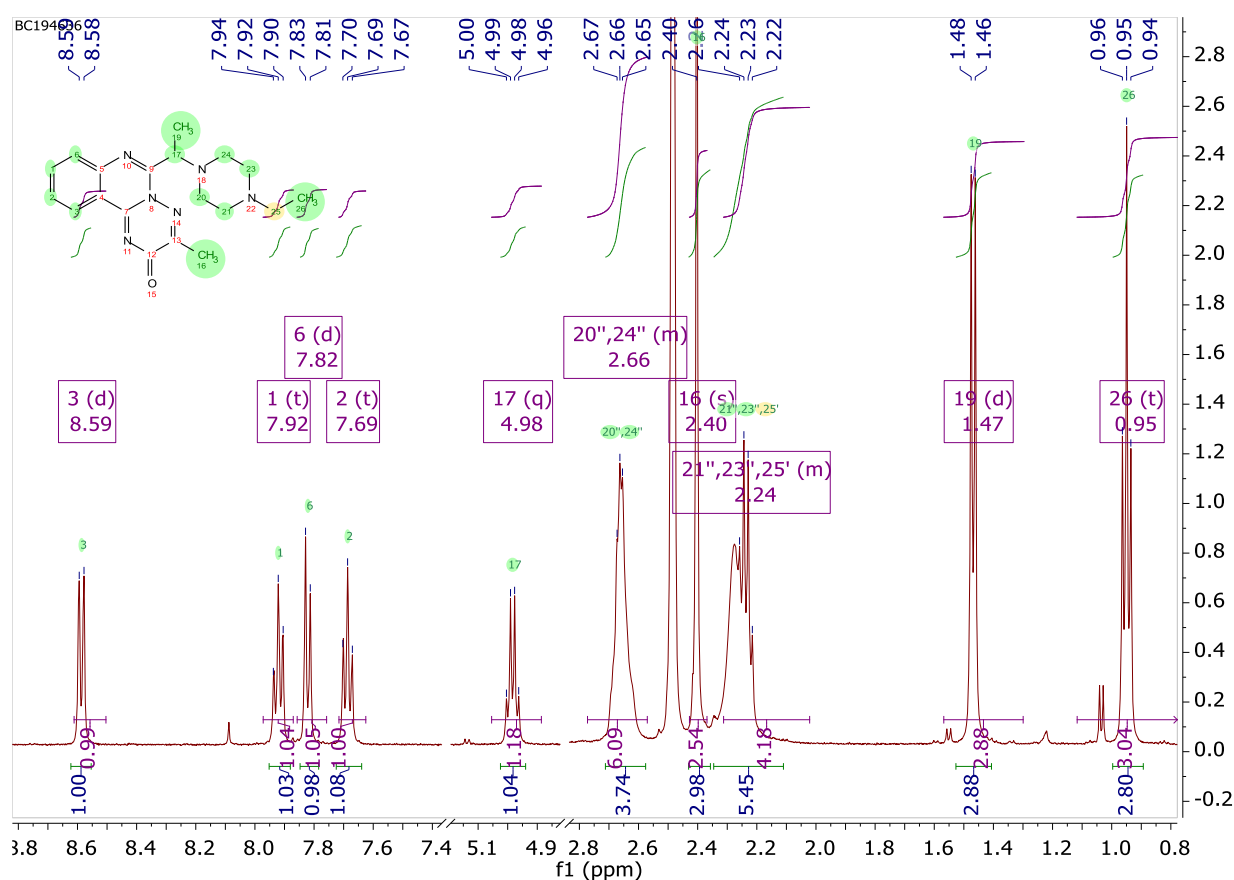


Рисунок 3.5 – ^1H ЯМР-спектр сполуки 3.5.

^1H ЯМР-спектри усіх синтезованих речовин (**2.1** – **2.7**, **3.1** – **3.3**) характеризуються наявністю сигналів бензенового фрагменту трициклічної системи, що реєструється у вигляді ABCD-системи, яка складається з двох дублетів та двох триплетів в ароматичній частині спектра та сигналами CHCH_3 -фрагменту, що реєструються у вигляді серії сигналів, яка складається з квадруплету або мультиплету при 5.59 – 4.83 м.ч. та дублету або мультиплету при 1.93 – 1.31 м.ч.



Також у ^1H ЯМР-спектрах всіх одержаних речовин спостерігаються сигнали, що відповідають природі замісників у положенні 3 [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінової системи. Так, у спектрах сполук **2.1** – **2.5**, **3.1** – **3.3** реєструється синглет при 2.44 – 2.37 м.ч., що відповідає CH_3 -групі, а в спектрах сполук **2.6**, **2.7** наявна АВ-система, що складається з двох двопротонних сигналів при 8.49 – 8.25 м.ч. та 7.25 – 7.24 м.ч., які відповідають 4-фторфенільному фрагменту. ^1H ЯМР-спектри сполук **2.1** – **2.7** характеризуються серією сигналів в аліфатичній частині спектра, що відповідають залишкам насичених гетероциклічних систем. У випадку речовин **3.1** – **3.3** характеристичним є сигнал вторинної аміногрупи, що реєструється у вигляді дублета чи мультиплета в діапазоні 5.75-5.47 м.ч., також у спектрах названих речовин наявні сигнали арильних фрагментів в положенні 3.

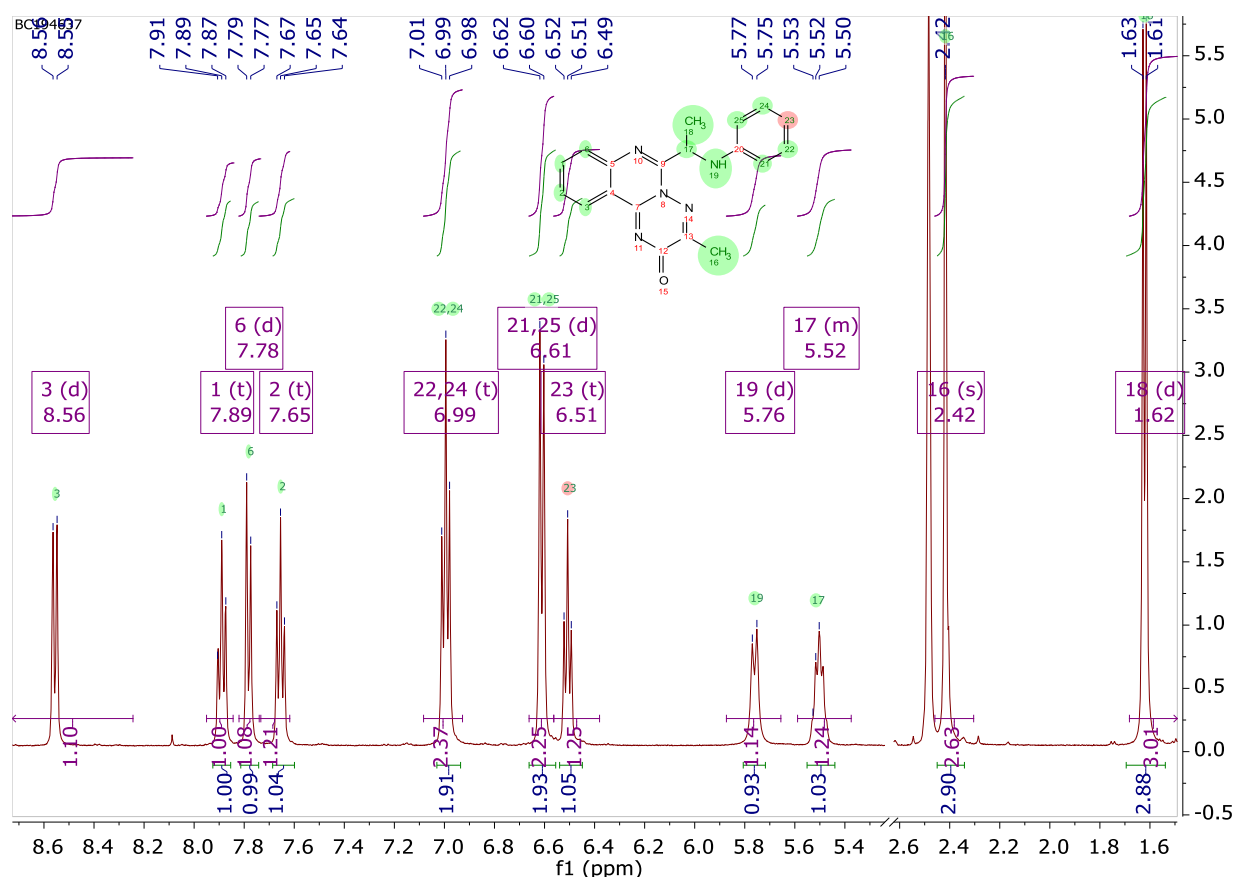


Рисунок 3.6 – ^1H ЯМР-спектр сполуки 4.1.

Надалі було проведено комплекс досліджень, спрямований на встановлення природи речовини, що утворюється при спробі одержати продукти взаємодії 6-(хлорометил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону з *N*-нуклеофілами.



3556960936965086

Беручи до уваги дані хромато-мас-спектрометрії, які вказують, що одержана речовина має молекулярну масу 242, ймовірним є утворення 6-(гідроксиметил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**A**), що є продуктом заміщення атому хлору в молекулі сполуки **2.1** на гідроксильну групу.

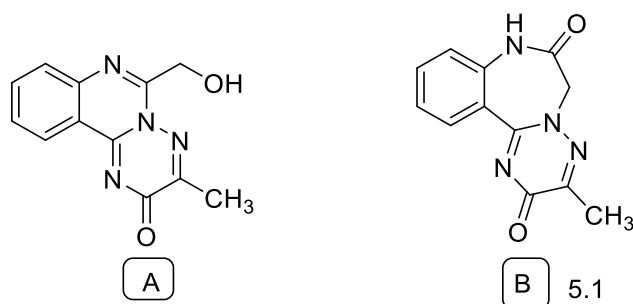
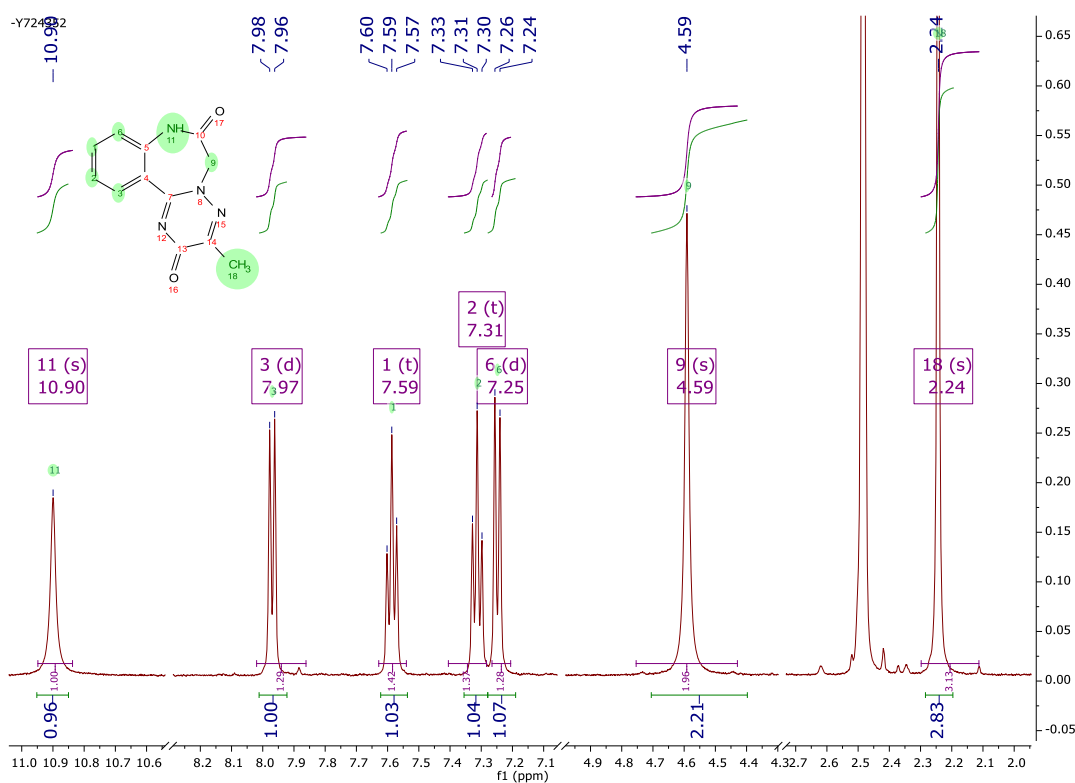


Рисунок 3.7 – Ймовірні продукти перетворення 6-(хлорометил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону в умовах реакції з *N*-нуклеофілами.

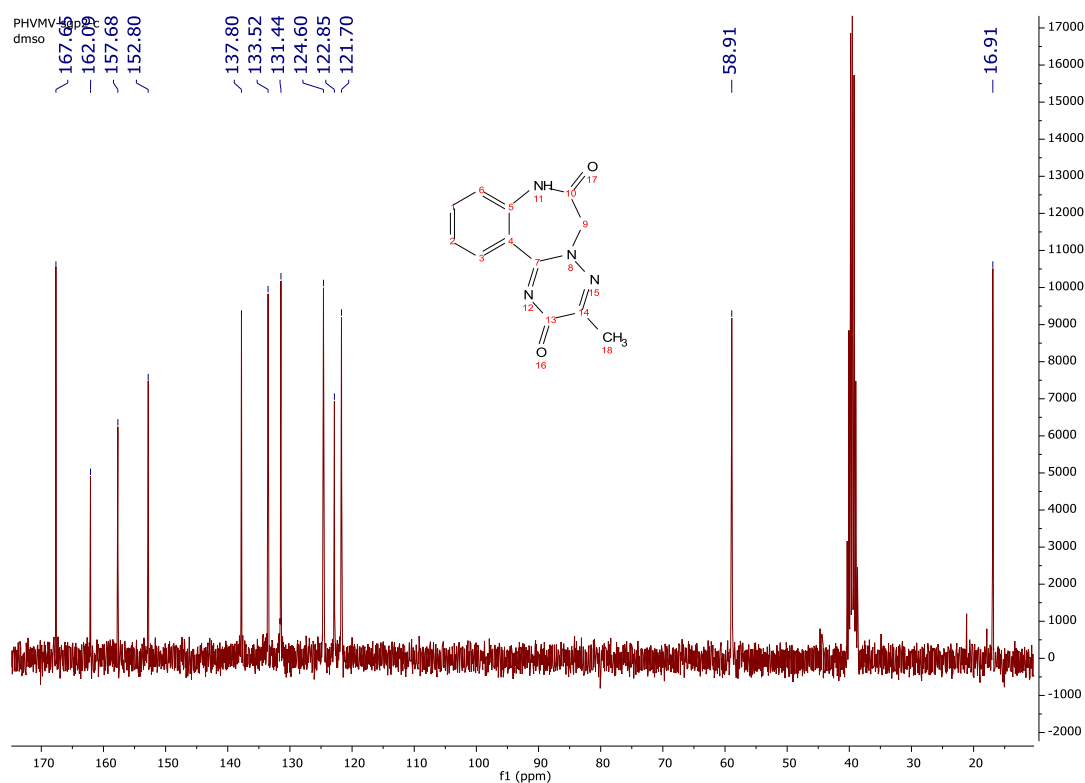
Однак результати детального аналізу ^1H ЯМР-спектрів спростували наше припущення. Так, в ^1H ЯМР-спектрі була відсутня група сигналів, що відповідала спиртовому фрагменту. Натомість у спектрі реєструвався однопротонний поширений синглет при 10.9 м.ч., який є типовим сигналом амідної групи. Також у ^1H ЯМР-спектрі цієї сполуки спостерігався суттєвий діаманітний зсув ABCD-системи трициклічного фрагмента. Так, зазначені сигнали проявляються у вигляді двох дублетів при 7.97 м.ч. та 7.25 м.ч. та двох триплетів при 7.59 м.ч. та 7.31 м.ч. Очевидно, що така спектральна картина свідчить про те, що зазначений фрагмент не є повноароматичним. Наведені факти дають підстави зробити припущення, що одержана нами речовина є 3-метилбензо[*f*][1,2,4]триазино[2,3-*d*][1,4]діазепін-2,7(6*H*,8*H*)-діоном (Рис. 3.4) (сполука **5.1**).



3556960936965084

Рисунок 3.8 – ¹H ЯМР-спектр сполуки 5.1.

Результати ¹³C ЯМР-спектрального дослідження повністю підтвердили наше припущення: так, характеристичним у цьому випадку є сигнал атома Карбону циклічного амідного фрагменту при 167.65 м.ч.

Рисунок 3.9 – ¹³C ЯМР-спектр сполуки 5.1.



Таким чином можна стверджувати, що в реакційних середовищах сполука **2.1** здатна зазнавати перегрупування, яке супроводжується розширенням піримідинового циклічного фрагмента. Механізм перетворення, ймовірно, включає атаку гідроксильного аніону по 6 положенню [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінової системи з подальшим розкриттям піримідинового фрагмента та формування діазепінового циклу. (Рис. 3.10). Важливо, що для перебігу реакції необхідна певна активність гідроксил-аніонів у реакційному середовищі, адже відомо, що в сильнолужних умовах відбувається перетворення повноароматичних [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів на 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-они. Перегрупування 6-(хлороалкіл)-3-арил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, ймовірно, не відбувалось через наявність додаткового спряженого ароматичного фрагмента, що здатен частково компенсувати електронодефіцитність трициклічної системи.

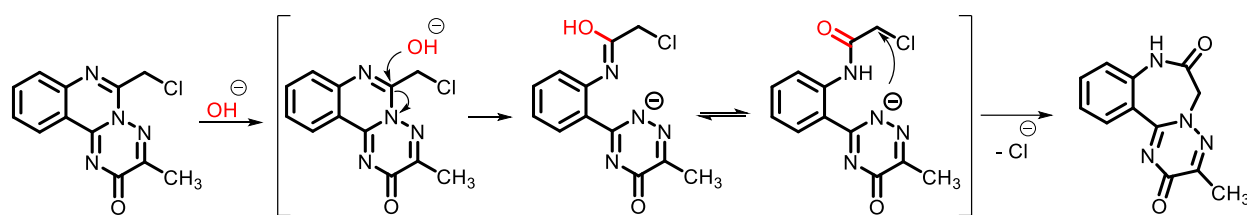


Рисунок 3.10 – Ймовірний механізм формування

3-метилбензо[*f*][1,2,4]триазино[2,3-*d*][1,4]діазепін-2,7(6*H*,8*H*)-діону (5.1).

3.3 Реакційна здатність 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів по відношенню до *O*-нуклеofilів

Надалі було досліджено реакційну здатність сполук **2.1**, **2.2**, **2.3** та **2.4** по відношенню до *O*-нуклеofilів. У якості модельних *O*-нуклеofilів обрано аліфатичні спирти (метанол, етанол) та їхні алкоголяти, а також феноли (2,6-диметилфенол, 2-метоксифенол, 4-метоксифенол, 2-хлорфенол, 4-хлорфенол, 2-фторфенол, 4-фторфенол, 2,4-дифторфенол). Одержані результати показали, що



навіть десятигодинне кип'ятіння сполук **2.1 – 2.4** у відповідних спиртах не призводить до утворення відповідних продуктів О-алкілювання, з реакційної суміші було виділено вихідні речовини. Водночас навіть короточасне (до 1 години) кип'ятіння сполук **2.1 – 2.4** з еквівалентною кількістю метилату натрію у метанолі або етилату натрію в етанолі веде до нуклеофільного розщеплення піримідинового циклу та утворення складної суміші продуктів, де основним компонентом є сполуки **1.1** та **1.2**.

Реакцію сполук **2.1 – 2.4** з фенолами проводили шляхом їх тривалого (8 год.) кип'ятіння в ацетоні в присутності еквімолекулярної кількості K_2CO_3 , каталітичної кількості KI та декількох крапель води. За результатами проведених досліджень встановлено, що зазначена вище реакція перебігає вкрай неоднозначно. Так, взаємодія сполуки **2.1** з фенолами в наведених умовах в усіх випадках приводила до утворення сполуки з молекулярною масою 242 або сумішей, де ця речовина є основним компонентом. Таким чином можна стверджувати, що сполука **2.1** при взаємодії з О-нуклеофілами зазнає перегруповування, що веде до утворення сполуки **5.1**. Природа продуктів реакції сполуки **2.2** з фенолами залежить від природи останніх. Так, взаємодія сполуки **2.2** з 2-хлорфенолом, 4-хлорфенолом та 4-фторфенолом перебігає як класичне заміщення та дозволяє одержати продукти О-алкілювання (сполуки **6.1 – 6.3**) (Рис. 3.10, Табл. 3.4), хоч і з невисокими виходами. Водночас взаємодія 6-(1-хлоретил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону (**2.2**) з 2,6-диметилфенолом, 2-метоксифенолом та 4-метоксифенолом приводить до утворення продукту з молекулярною масою 256, що свідчить про те, що для сполуки **2.2** в цих умовах характерний тип перетворень, що раніше спостерігався для сполуки **2.1**. Таким чином продуктом зазначених вище реакцій є сполука **5.2**. Ймовірно, відмінність напряду перебігу реакції пов'язана з різною вираженістю основних властивостей, що обумовлено різним електронним впливом замісників у молекулі фенолів. Характер взаємодії сполук **2.3** та **2.4** також залежить від природи замісників у молекулі фенолу. Так, після завершення реакції сполук **2.3** та **2.4** з фенолами, що містять електронодонорні замісники (2,6-диметилфенол, 2-метоксифенол та 4-метоксифенол), у наведених вище умовах реакційна суміш, за



даними хромато-мас-спектрометрії, переважно складалась із вихідних речовин та в окремих випадках містила незначну (до 5%) кількість продуктів *O*-алкілювання. Такий самий результат було одержано при взаємодії речовини **2.3** з фенолами, що містять електронно-акцепторні замісники (2-хлорфенол, 4-хлорфенол, 2-фторфенол, 4-фторфенол, 2,4-дифторфенол). Водночас реакція сполуки **2.4** з 2-хлорфенолом, 4-хлорфенолом, 2-фторфенолом та 2,4-дифторфенолом дозволила одержати продукти *O*-алкілювання **6.4** – **6.7** (Рис. 3.11, Табл. 3.4).

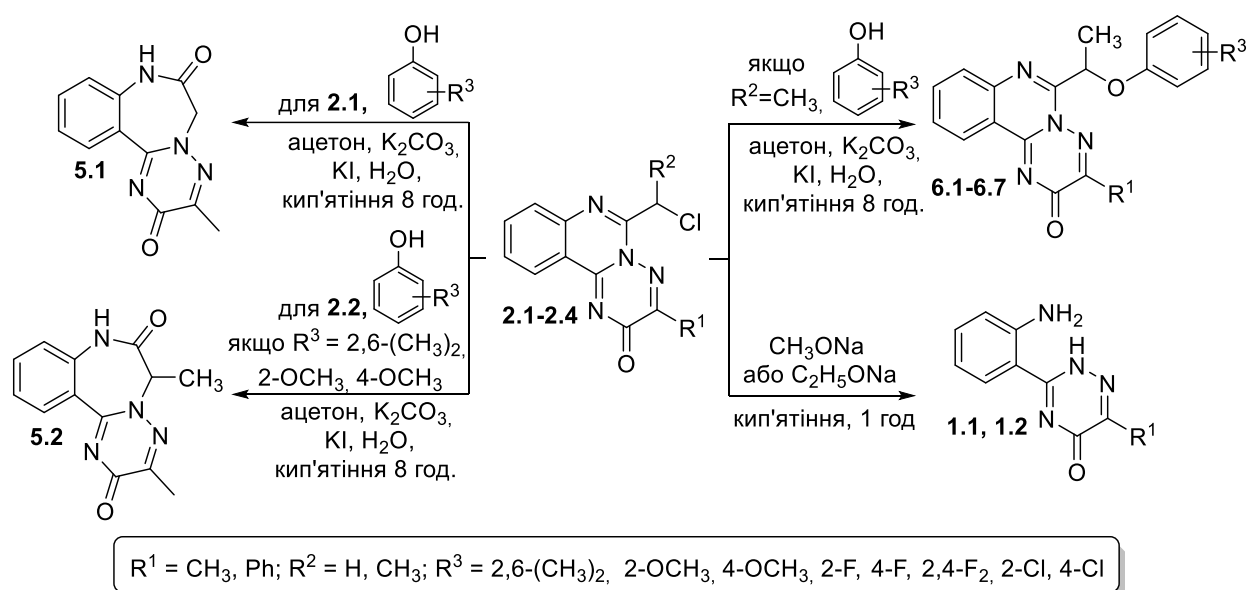


Рисунок 3.11 – Особливості взаємодії сполук 2.1-2.4 з *O*-нуклеофілами.

Чистоту та будову синтезованих сполук було досліджено методами елементного аналізу, хромато-мас-спектрометрії та ^1H ЯМР-спектроскопії. За результатами хромато-мас-спектрометрії встановлено, що внаслідок реакції одержано індивідуальні речовини з молекулярною масою, що відповідають запропонованим структурам.

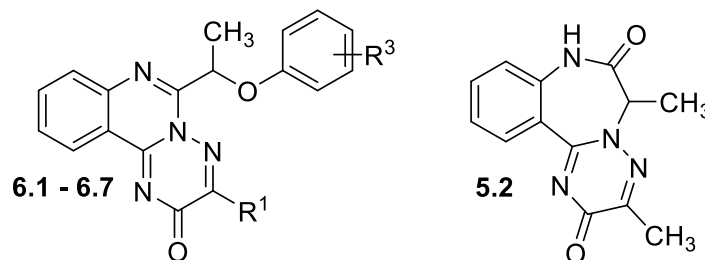
^1H ЯМР-спектри сполук **6.1** – **6.7** характеризуються наявністю АМ-системи сигналів, що відповідають аліфатичному фрагменту положення 6, та складаються з квадруплету при 6.12-6.31 м.ч. та дублету при 1.77 – 1.92 м.ч. Також в ароматичній частині ^1H ЯМР-спектра реєструються сигнали, що відповідають протонам ароматичного залишку в положенні 6 та бензенового фрагмента трициклічної системи. Сигнали замісників у положенні 3 також присутні в спектрах одержаних речовин.



3556960936065086

Таблиця 3.4

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук 6.1 – 6.7



Сполука	R ₁	R ₃	Т.пл., °C	Вихід, %	Вирахувано, N, %:	Емпірична формула	Знайдено, N, %:	Хромато-мас- спектр, [MH] ⁺ , m/z
6.1	CH ₃	2-Cl	186-188	26	15.27	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	15.31	367
6.2	CH ₃	4-F	151-155	90	15.99	C ₁₉ H ₁₅ FN ₄ O ₂	15.04	351
6.3	CH ₃	4-Cl	175-178	37	15.27	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	15.31	367
6.4	Ph	2-F	182-185	76	13.59	C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ O ₂	13.64	413
6.5	Ph	2,4-F ₂	194-196	37	13.02	C ₂₄ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₂	13.06	431
6.6	Ph	2-Cl	200-204	30	13.06	C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	13.09	429
6.7	Ph	4-Cl	208-210	21	13.06	C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	13.09	429
5.2	-	-	334-336	87	21.86	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂	21.89	257

*Дані представлено для зразка, який було одержано при взаємодії сполуки **2.2** з 4-метоксифенолом після перекристалізації з діоксану.



3556960936965086

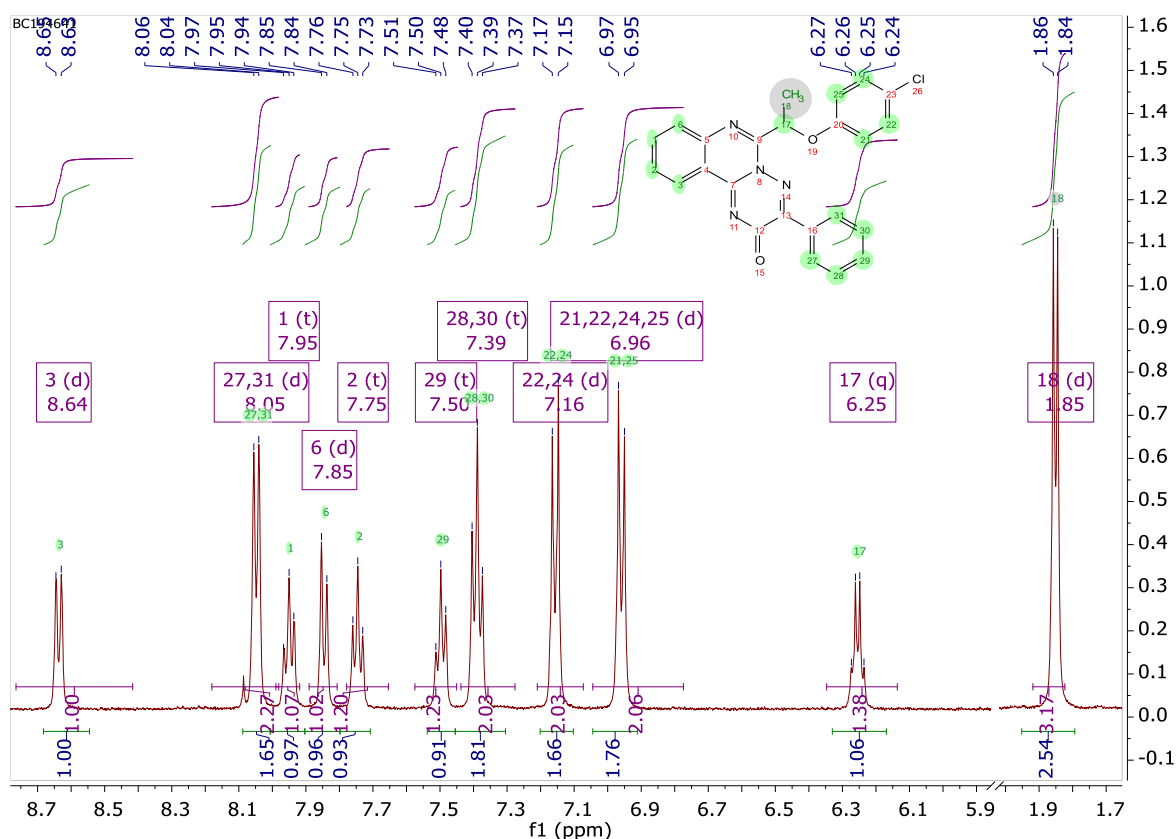


Рисунок 3.12 – ^1H ЯМР-спектр сполуки 6.7.

^1H ЯМР-спектр сполуки **5.2** характеризується наявністю сигналу NH-протону при 10.94 м.ч., ABCD-системою сигналів бензенowego фрагмента трициклічної системи, що складається з двох дублетів (7.92 м.ч. та 7.24 м.ч.) та двох триплетів (7.66 м.ч. та 7.37 м.ч.), та серією сигналів, що відповідають CHCH_3 -фрагменту (квадруплет при 4.73 м.ч та дублет при 4.73 м.ч.)

3.4 Реакційна здатність 6-(хлороалкіл)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів по відношенню до S-нуклеофілів

Сульфурвмісні органічні сполуки проявляють широкий спектр біологічної активності та широко використовуються в якості лікарських засобів [73]. Так, для зазначених сполук описується цитотоксична [74], протимікробна [75], гіпоглікемічна [76], антиоксидантна [77] дія тощо. Також відомо, що введення сульфурвмісних залишків до структури [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінів дозволяє одержати речовини з вираженою біологічною активністю [45, 46]. Враховуючи



зазначене, на наступному етапі дослідження було вивчено реакційну здатність сполук **2.1** – **2.8** по відношенню до широкого спектру *S*-нуклеofilів, зокрема тiофенолiв, тiолвмiсних гетероциклiв, тiолвмiсних карбонових кислот та їхнiх похiдних.

Першим типом *S*-нуклеofiliв, реакцiйну здатнiсть яких було дослiджено по вiдношенню до сполук **2**, були тiофеноли. Встановлено, що оптимальними умовами перебiгу реакцiї *S*-алкiлування є кип'ятiння протягом 6 годин сумiшi вихiдних речовин у середовищi водного пропанолу-2 в присутностi еквiмолярної кiлькостi натрiю гiдроксиду. Враховуючи названi умови, у цьому випадку йдеться про взаємодiю сполук **2** з тiофенолят анiоном, генерованим *in situ*. Використовуючи зазначенi вище умови, вдалось одержати сполуки **7.1** – **7.8** з виходами 36 – 78%.

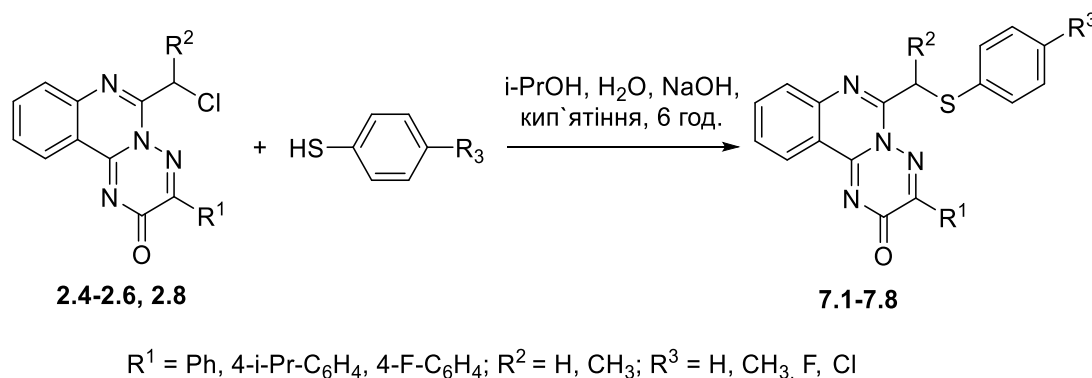


Рисунок 3.13 – Реакція сполук **2** з тiофенолами.

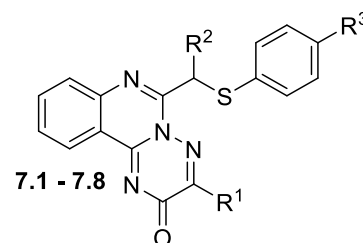
Чистоту сполук **7.1**–**7.8** пiдтверджено методом хромато-мас-спектрометрiї, а їхню структуру – методом ¹H ЯМР-спектроскопiї. Так, в алiфатичнiй частинi спектрiв сполук **7.1**, **7.2**, **7.4** – **7.8** реєструється АМ-система сигналiв, що вiдповiдає CH₃CH-фрагменту, а в спектрi сполуки **7.3** двохпротонний синглет метиленової групи при 4.68 м.ч. Ароматична частина спектра характеризується наборами сигналiв, що вiдповiдають природi замiсникiв положення 3, 6 та бензенового фрагменту трициклiчної системи. У цiлому спектральна картина повнiстю вiдповiдає запропонованим структурам та вiдповiдно пiдтверджує їхню будову.



355696093065086

Таблиця 3.5

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук 7.1 – 7.8



Сполука	R ₁	R ₂	R ₃	Т.пл., °C	Вихід, %	Вирахування, N, %:	Емпірична формула	Знайдено, N, %:	Хромато-мас-спектр, [M], m/z
7.1	Ph	CH ₃	Ph	177-179	51	13.65	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ OS	13.69	411
7.2	Ph	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	189-191	47	13.08	C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ OS	13.12	429
7.3	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	H	4-ClC ₆ H ₄	165-167	66	11.85	C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ OS	11.90	487
7.4	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	CH ₃	Ph	158-159	67	12.38	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ OS	12.42	453
7.5	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	141-143	55	12.01	C ₂₈ H ₂₆ N ₄ OS	12.05	467
7.6	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	156-159	78	11.91	C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ OS	11.95	471
7.7	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	158-160	75	11.50	C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ OS	11.55	487
7.8	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	166-169	36	12.55	C ₂₄ H ₁₆ F ₂ N ₄ OS	12.59	447



3556960936965088

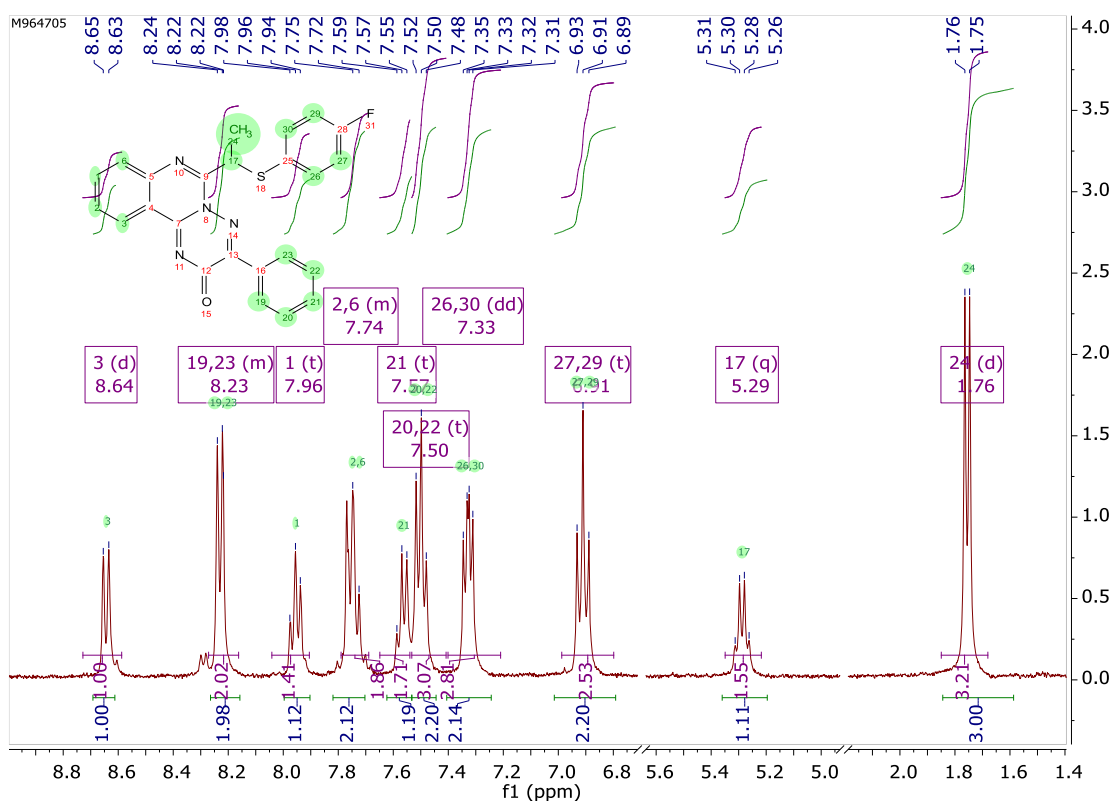


Рисунок 3.14 – ^1H ЯМР-спектр сполуки 7.2.

Реакцію сполук 2 з гетероциклічними тіолами проводили за умовами, аналогічними тим, які було використано для синтезу сполук 7.1 – 7.8, що дозволило одержати відповідні продукти *S*-алкілювання 8.1 – 8.29 з високими виходами. Як і в попередніх випадках, індивідуальність одержаних сполук було підтверджено комплексом фізико-хімічних методів аналізу (елементний аналіз, хромато-мас-спектрометрія, ^1H ЯМР-спектроскопія).

У спектрах ЯМР ^1H сполук 8.1 – 8.29 протони триазинохіназолінового циклу спостерігаються у вигляді типової спінової системи ABCD, що відповідає послідовно розташованим сигналам протонів Н-8 та Н-11. Два з цих протонів Н-11 та Н-8 є дублети при 8.63-8.62 м.ч. та 7.82-7.81 м.ч., а два Н-9 та Н-10 – триплети при 7.97-7.95 м.ч. та 7.75-7.74 м.ч. відповідно. Характеристичні сигнали протонів лінкерної $-\text{SCH}_2$ -групи (сполуки 8.3 – 8.8, 8.14 – 8.24), реєструються у вигляді синглету при 5.34-4.90 м.ч.. Тоді як $\text{SCH}(\text{CH}_3)$ -група (сполуки 8.1, 8.2, 8.9 – 8.13, 8.25 – 8.29) дає більш складну картину сигналів протонів у спектрі ^1H ЯМР. Так, сигнал метинового протону спостерігається у вигляді квінтету при 6.68-5.57 м.ч. а метильна група резонує у вигляді дублета при 2.07-1.83 м.ч.



3556960936965086

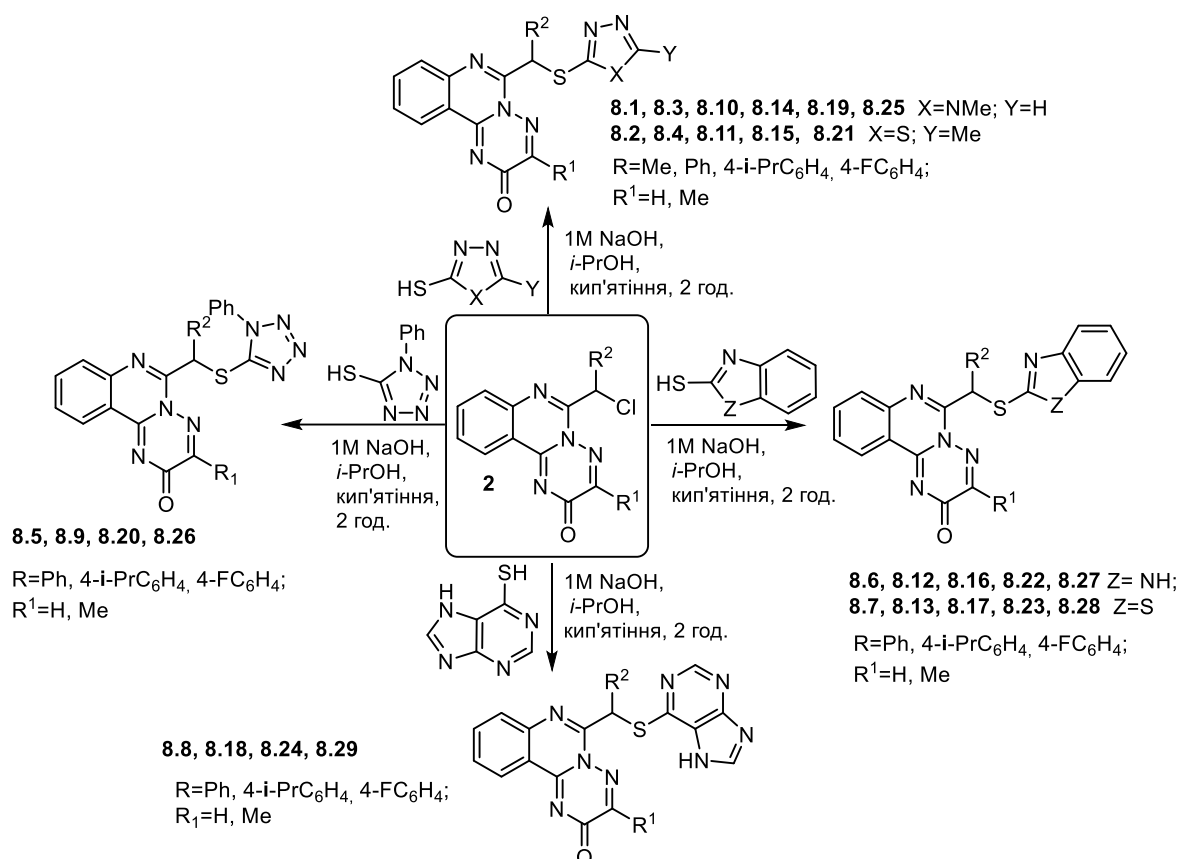


Рисунок 3.15 – Підходи до синтезу гетероциклічних гібридів, що поєднують [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінову систему та азольний (азиновий) залишок.

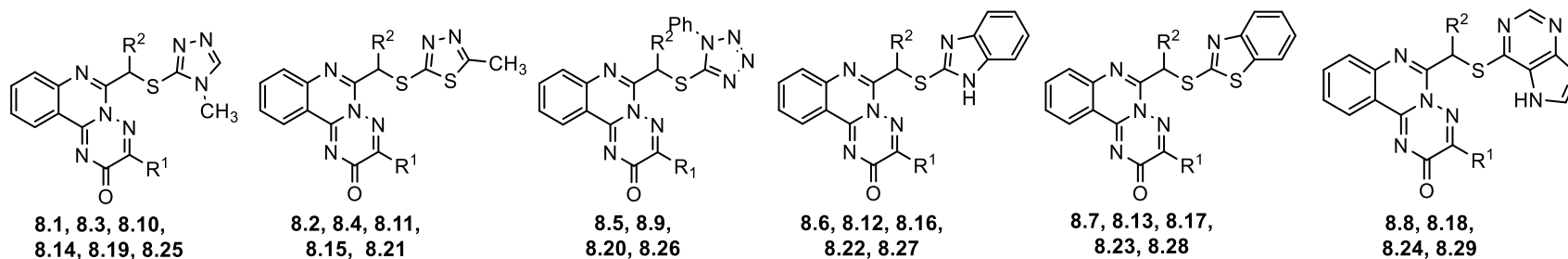
Що стосується азольних замісників положення 6, вони в більшості випадків характеризуються сигналами протонів функціональних груп, наявних у циклі. Так, сполуки **8.1, 8.3, 8.10, 8.14, 8.19** та **8.25** характеризує метильна група положення 4 триазольного фрагмента, яка проявляється як синглет при 3.61-3.56 м.ч. Тоді як сигнал метильної групи положення 5 тіадіазольного фрагмента (**8.2, 8.4, 8.11, 8.15, 8.17** та **8.21**) спостерігається як синглет у більш сильному полі при 2.71-2.69 м.ч. Сполуки **8.5, 8.9, 8.20** та **8.26** з 1-фенілтетразольним фрагментом додатково характеризуються ароматичними протонами, які резонують спільно у вигляді широкого мультиплету при 7.68-7.38 м.ч., у деяких випадках спільно з протонами Н-3, Н-4 та Н-5 фенільної групи положення 3.



35569600665086

Таблиця 3.6

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук 8.1 – 8.29



Сполука	R ¹	R ²	Т.пл., °C	Вихід, %	Вирахувано N, %:	Емпірична формула	Знайдено, N, %:	Хромато- мас-спектр, [MH] ⁺ , m/z
1	2	3	4	5	6	7	8	9
8.1	Me	CH ₃	210-216	84	27.74	C ₁₆ H ₁₅ N ₇ OS	27.80	354
8.2	Me	CH ₃	153-156	78	22.69	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ OS ₂	22.74	471
8.3	Ph	H	240-241	88	24.42	C ₂₀ H ₁₅ N ₇ OS	24.45	402
8.4	Ph	H	210-212	86	20.08	C ₂₀ H ₁₄ N ₆ OS ₂	20.11	419
8.5	Ph	H	219-220	75	24.12	C ₂₄ H ₁₆ N ₈ OS	24.17	465
8.6	Ph	H	253-256	70	19.25	C ₂₄ H ₁₆ N ₆ OS	19.29	437
8.7	Ph	H	231-232	73	15.44	C ₂₄ H ₁₅ N ₅ OS ₂	15.45	454



355696006965086

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
8.8	Ph	H	284-285	72	25.56	C ₂₂ H ₁₄ N ₈ OS	25.61	439
8.9	Ph	CH ₃	193-194	85	23.42	C ₂₅ H ₁₈ N ₈ OS	23.46	479
8.10	Ph	CH ₃	209-210	86	23.60	C ₂₁ H ₁₇ N ₇ OS	23.65	416
8.11	Ph	CH ₃	121-124	70	19.43	C ₂₁ H ₁₆ N ₆ OS ₂	19.47	433
8.12	Ph	CH ₃	229-230	95	18.65	C ₂₅ H ₁₈ N ₆ OS	18.70	451
8.13	Ph	CH ₃	183-184	95	14.98	C ₂₅ H ₁₇ N ₅ OS ₂	14.98	468
8.14	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	H	240-241	82	22.11	C ₂₃ H ₂₁ N ₇ OS	22.15	444
8.15	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	H	214-215	86	18.25	C ₂₃ H ₂₀ N ₆ OS ₂	18.28	461
8.16	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	H	239-240	84	17.56	C ₂₇ H ₂₂ N ₆ OS	17.64	479
8.17	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	H	198-199	83	14.13	C ₂₇ H ₂₁ N ₅ OS ₂	14.16	496
8.18	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	H	282-283	85	23.32	C ₂₅ H ₂₀ N ₈ OS	23.36	481
8.19	4-FC ₆ H ₄	H	237-238	78	23.38	C ₂₀ H ₁₄ FN ₇ OS	23.40	420
8.20	4-FC ₆ H ₄	H	217-218	45	23.22	C ₂₄ H ₁₅ FN ₈ OS	23.25	483
8.21	4-FC ₆ H ₄	H	228-229	73	19.25	C ₂₀ H ₁₃ FN ₆ OS ₂	19.28	437
8.22	4-FC ₆ H ₄	H	253-255	79	18.49	C ₂₄ H ₁₅ FN ₆ OS	18.52	455
8.23	4-FC ₆ H ₄	H	231-232	89	14.85	C ₂₄ H ₁₄ FN ₅ OS ₂	14.86	472



35569600965086

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9
8.24	4-FC ₆ H ₄	H	299-301	67	24.55	C ₂₂ H ₁₃ FN ₈ OS	24.57	457
8.25	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	218-219	83	22.62	C ₂₁ H ₁₆ FN ₇ OS	22.67	434
8.26	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	204-206	86	22.57	C ₂₅ H ₁₇ FN ₈ OS	22.62	497
8.27	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	194-197	71	17.94	C ₂₅ H ₁₇ FN ₆ OS	17.98	469
8.28	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	235-236	92	14.42	C ₂₅ H ₁₆ FN ₅ OS ₂	14.45	486
8.29	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	283-284	71	23.82	C ₂₃ H ₁₅ FN ₈ OS	23.87	471



Конденсовані азолі, а саме бензімідазольний фрагмент (**8.6**, **8.12**, **8.16**, **8.22** та **8.27**), у спектрі ^1H ЯМР має характеристичний сигнал протону NH при 12.47-12.42 м.ч. у вигляді синглету (Рис. 3.15), а сигнали ароматичних протонів (Н-4 та Н-7; Н-5 та Н-6) є здебільшого мультиплетами, проявляються при 7.55-7.21 м.ч. (Н-4 та Н-7) та 7.17-6.88 м.ч. (Н-5 та Н-6), іноді спільно з протонами замісника положення 3 циклу. У випадку бензтіазольного фрагмента (**8.7**, **8.13**, **8.23**, **8.28**) ароматичні протони Н-4 та Н-7 спостерігаються як мультиплет при 7.91-7.79 м.ч., Н-5 – триплет при 7.45-7.43 м.ч., Н-6 – триплет при 7.33-7.32 м.ч. або мультиплети.

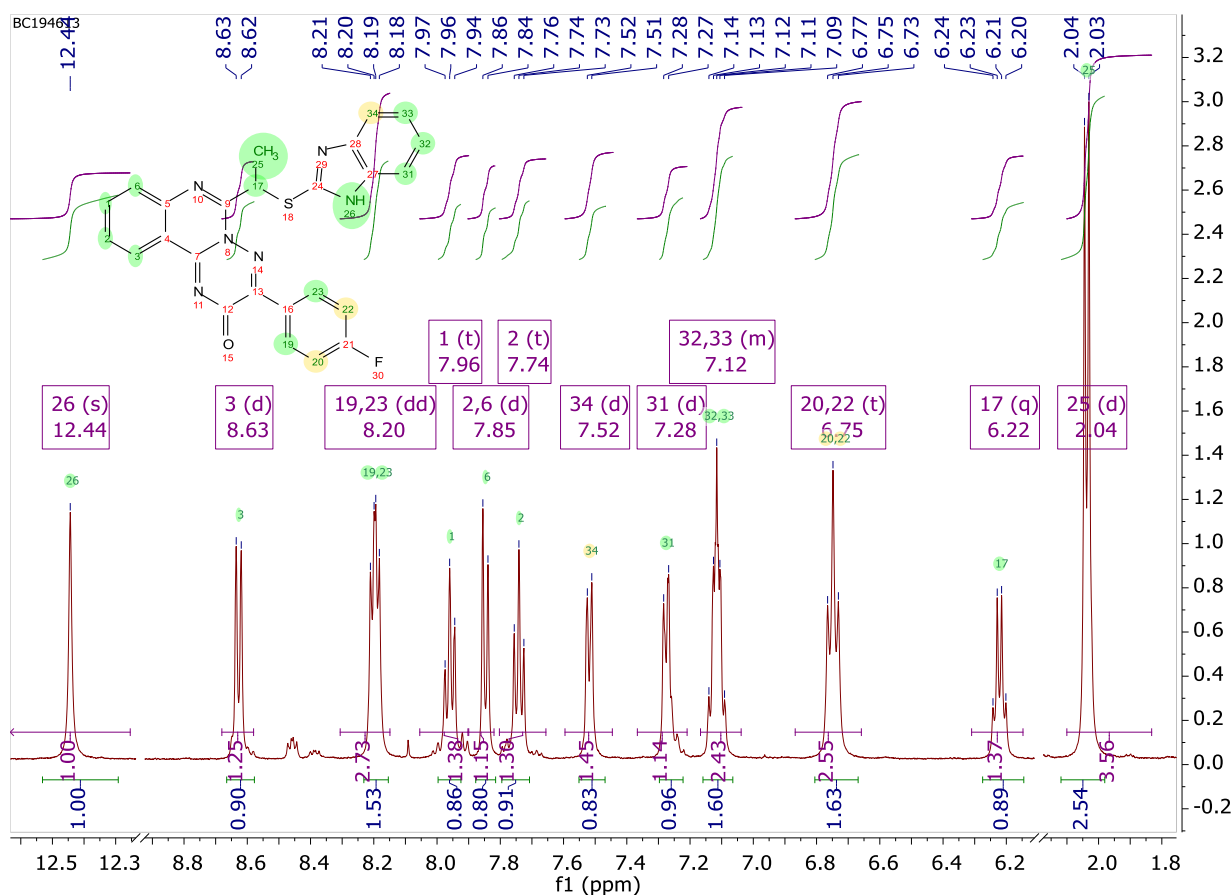


Рисунок 3.16 – ^1H ЯМР-спектр сполуки **8.27**.

Конденсована пуринова система положення 6 у спектрі ^1H ЯМР сполук (**8.8**, **8.18**, **8.24**, **8.29**) також характеризується синглетним протоном, що відповідає NH-протону при 13.44-13.41 м.ч., а протон Н-2 спостерігається як синглет при 8.67-8.64 м.ч. або мультиплет (спільно Н-11 триазинохіназоліну) при 8.75-8.42 м.ч., протон Н-8 – синглет при 8.22 м.ч. або мультиплет (спільно з Н-2, 6 арильного замісника положення 3) при 8.53 - 8.11 м.ч. Синтезовані сполуки додатково характеризуються



наявністю сигналів протонів замісників положення 3 з хімічними зсувами та мультиплетностями, що відповідають їхнім структурам.

Відомо, що карбонові кислоти та їхні функціональні похідні виявляють різноманітну біологічну активність та широко використовуються в якості лікарських препаратів [78, 79, 80]. Це пов'язано з фармакоформними властивостями карбоксильної групи та її окремих структурних аналогів. Ураховуючи зазначене, було вирішено вивчити реакційну здатність сполук **2** по відношенню до тіокислот, їх естерів, а також тіолвмісної амінокислоти цистеїну та її *N*-ацетилпохідного.

Взаємодію сполук **2.2 – 2.5, 2.7** з тіогліколевою та 2-тіопропановою кислотою проводили в середовищі водного пропанолу-2 в присутності подвійного надлишку натрію гідроксиду, що пов'язано з наявністю додаткового до тіольної групи кислотного центру – карбоксильної групи. Конвертація сполук **2** в продукти *S*-алкілювання **9.1 – 9.6** перебігає при кип'ятінні реакційної суміші протягом 2 годин. Метод синтезу естерів **10.1 – 10.3** несуттєво відрізняється від використаного для речовин **9**, відмінність полягає в необхідності додавання лише одного еквівалента натрію гідроксиду.

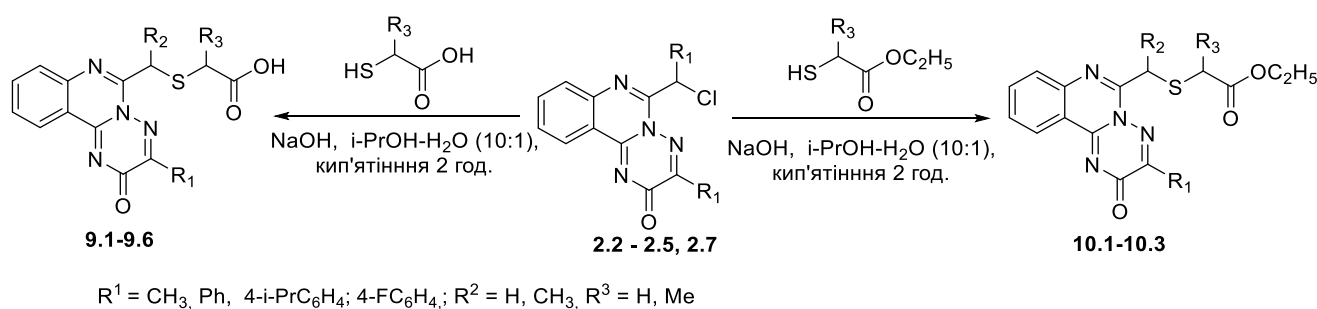


Рисунок 3.17 – Взаємодія 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (**2.2-2.5, 2.7**) з тіокислотами та їх естерами.

Комплекс фізико-хімічних методів було використано для верифікації чистоти та будови одержаних речовин. У ¹H ЯМР-спектрах сполук **9.1 – 9.6** та **10.1 – 10.3** протони трициклічної системи реєструються у вигляді ABCD системи, що складається з двох дублетів (H-8 при 7.88-7.82 м.ч., H-11 при 8.64-8.57 м.ч.) та двох триплетів (H-9 при 8.05-7.92 м.ч. та H-10 при 7.80-7.64 м.ч.). Крім того, ¹H ЯМР-спектри характеризуються протонами замісника положення 6, які є



3556960936963086

характеристичними і в залежності від оточення мають різноманітну мультиплетність та хімічний зсув. Так, метиленові протони $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COO}$ фрагмента в сполуках **9.2**, **10.1** – **10.3** реєструються як двопротонні синглети при 4.42-4.34-м.ч. та 3.48-3.40 м.ч. відповідно. Тоді як наявність додаткової метильної групи в лінкерній групі (**9.1**, **9.4**) або карбоксиалкільному фрагменті (**9.3**, **9.5**, **9.6**) положеннях зазначеного фрагмента приводить до суттєвої зміни картини спектрів за рахунок появи хірального центру. Так, у сполуках **9.3**, **9.5**, **9.6** протони - $\text{CH}_2\text{SCH}(\text{CH}_3)$ -групи резонують як двопротонний синглет або дублет дублетів при 4.42-4.35 м.ч., квадруплет або мультиплет при 3.61-3.35 м.ч. та дублет при 1.42-1.36 м.ч. відповідно. Що стосується сполук **9.1** та **9.4**, протони $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{SCH}_2$ -групи розщеплюються в спектрі навпаки: спочатку резонує квадруплет при 5.13-5.04 м.ч., потім дублет дублетів або мультиплет при 3.45-3.22 м.ч. та дублет при 1.85-1.77 м.ч. відповідно.

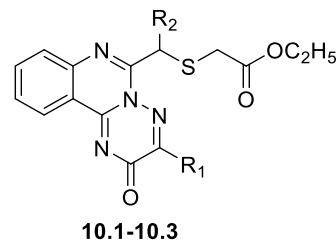
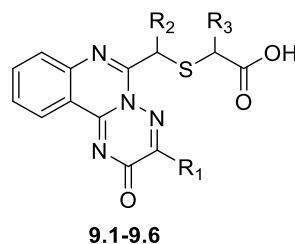
Протони карбоксильних груп реєструються в спектрах сполук **9.2**, **9.3** та **9.5** у вигляді поширених синглетів при 12.53-11.45 м.ч. У спектрах естерів **10.1** – **10.3** реєструються сигнали, що відповідають етоксильному фрагменту, а саме двопротонний квадруплет при 3.95 - 3.93 м.ч. та трьохпротонний триплет при 1.16-1.14 м.ч.). Додатково, синтезовані сполуки характеризують замісники положення 3 трициклічної системи, які в спектрі мають відповідний хімічний зсув та мультиплетність.



355696006965086

Таблиця 3.7

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук 9.1 – 9.6 та 10.1 – 10.3

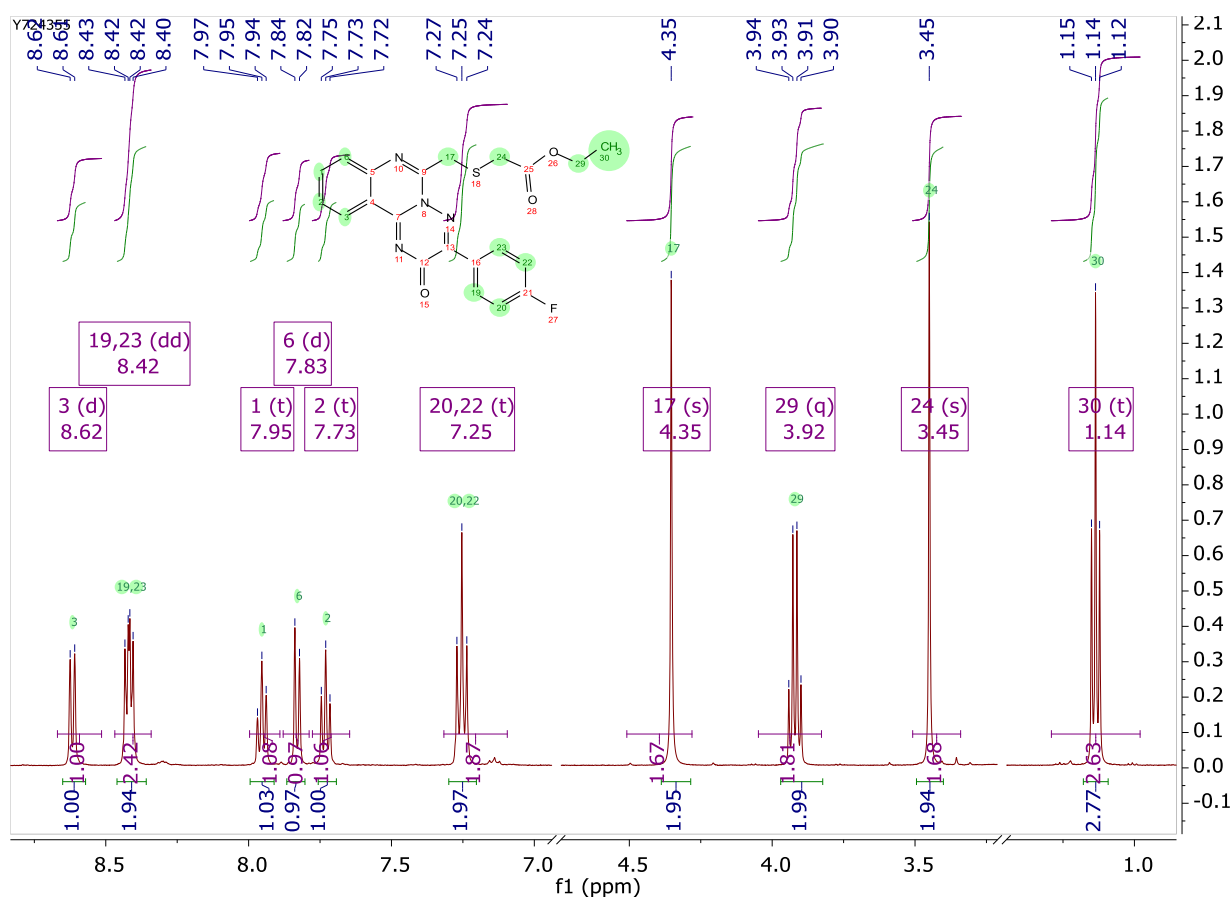


Сполука	R ₁	R ₂	R ₃	Т.пл., °C	Вихід, %	Вирахувано, N, %:	Емпірична формула	Знайдено, N, %:	Хромато- мас-спектр, [M], m/z
9.1	Me	CH ₃	H	260-264	88	16.96	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	17.01	331
9.2*	Ph	H	H	227-229	74	14.81	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	14.84	379
9.3*	Ph	H	CH ₃	222-224	54	14.28	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	14.31	393
9.4*	Ph	CH ₃	H	214-215	45	14.82	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	14.85	393
9.5	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	H	CH ₃	205-209	49	12.89	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	12.93	435
9.6	4-FC ₆ H ₄	H	CH ₃	235-236	50	13.65	C ₂₀ H ₁₅ FN ₄ O ₃ S	13.67	411
10.1*	Ph	H	H	150-153	65	13.78	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	13.81	407
10.2	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	H	H	150-151	62	12.49	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	12.54	449
10.3	4-FC ₆ H ₄	H	H	149-151	90	13.20	C ₂₁ H ₁₇ FN ₄ O ₃ S	13.25	425

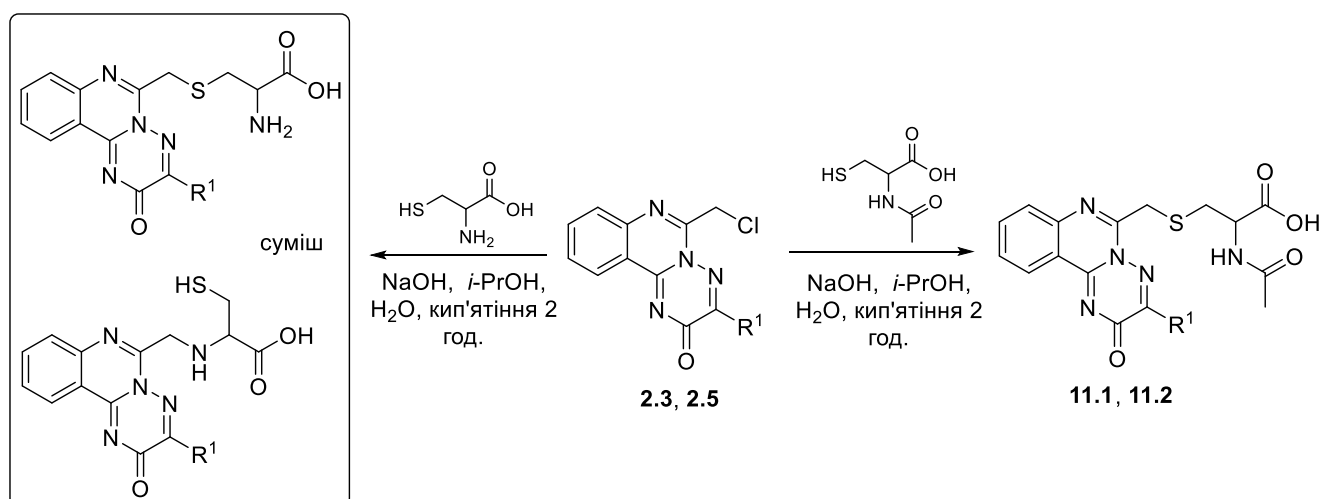
* Сполуки описані раніше [44]



3556960936965088

Рисунок 3.18 – ^1H ЯМР-спектр сполуки 10.3.

Надалі було досліджено реакційну здатність сполук **2.3** та **2.5** по відношенню до цистеїну та *N*-ацетилцистеїну.

Рисунок 3.19 – Особливості взаємодії 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з цистеїном та *N*-ацетилцистеїном.



Встановлено, що взаємодія сполук **2.3** та **2.5** з цистеїном в умовах, що були використані для синтезу сполук **9**, призводить до утворення суміші продуктів *N*- та *S*-алкілювання у співвідношенні 1:1, які не піддалися розділенню доступними методами. Варіювання умов реакції, а саме природи розчинника (заміна на діоксан), температурного режиму та часу проведення реакції, не дозволили одержати індивідуальні продукти реакції. Водночас двогодинне кип'ятіння сполук **2.3** та **2.5** з ацетилцистеїном у водному пропанолі-2 в присутності двократного надлишку натрію гідроксиду дозволяє одержати продукти *S*-алкілювання **11.1** та **11.2**.

Таблиця 3.8

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук **11.1**, **11.2**

Сполука	R ₁	Т.пл., °C	Вихід, %	Вирахувано, N, %:	Емпірична формула	Знайдено, N, %:	Хромато-мас-спектр, [M], m/z
11.1	Ph	238-239	72	15.58	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	15.63	450
11.2	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	190-191	89	14.25	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₄ S	14.27	492

¹H ЯМР-спектри сполук **11.1** та **11.2** характеризуються наявністю сигналів ацетамідного фрагмента, а саме однопротонного дублету при 7.27 – 7.55 м.ч., що відповідає NH-протону та трьохпротонному синглету при 1.76-1.77, що відповідає метильній групі ацетильного фрагмента. Також наявні сигнали CHCH₂-фрагмента цистеїнового залишку, що реєструється у вигляді серії мультиплетів в аліфатичній частині спектра. Сигнал карбоксильної групи проявляється тільки в спектрі сполуки **11.2** у вигляді поширеного синглету при 13.55 м.ч. В ароматичній частині спектра сполук **11.1** та **11.2** реєструються всі набори сигналів, що відповідають трициклічній системі та заміснику положення 3.

Додатково відмічаємо, що сполука **2.1** в умовах одержання сполук **7-11** зазнає повного або часткового перетворення на сполуку **5.1**. Таким чином у результаті реакцій виділялась або чиста сполука **5.1**, або її суміш з продуктами *S*-алкілювання. Водночас сполука **2.2** не зазнавала перегруповання.



Висновки

Одержано ряд раніше описаних та невідомих 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів та обґрунтовано доцільність їх використання для формування комбінаторних бібліотек потенційних біологічно активних агентів.

Показано, що реакції 6-(хлороалкіл)-3-арил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з *N*-, *O*- та *S*- нуклеофілами перебігають без особливостей та дозволяють одержати відповідні продукти алкілування. Водночас 6-(хлороалкіл)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они в умовах зазначеної реакції можуть піддаватися перегрупуванню, що веде до формування раніше невідомих бензо[*f*][1,2,4]триазино[2,3-*d*][1,4]діазепінів. Реакція 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з цистеїном веде до утворення суміші *N*- та *S*-алкілування, водночас реакція з ацетилцистеїном дозволяє одержати продукт *S*-заміщення.

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

Процес пошуку кандидатів у лікарські препарати передбачає проведення скринінгу біологічної активності синтезованих речовин з метою виявлення перспективних об'єктів для подальших поглиблених досліджень параметрів безпеки та фармакологічної дії. Необхідно зазначити, що цей етап є набагато більш високоякісний у порівнянні з синтетичними дослідженнями, що пов'язано з використанням лабораторних тварин, клітинних культур тощо.

Також необхідно зазначити, що сучасні норми біоетики [82] передбачають мінімізацію кількості експериментальних тварин, використаних для встановлення токсичності та біологічної активності синтезованих речовин. Ураховуючи зазначене, на початкових етапах скринінгу біологічної активності все більше впроваджуються методи *in silico* досліджень, що дозволяють з високим ступенем достовірності прогнозувати токсичність сполук та ряд їх фармакокінетичних параметрів. Важливим історичним етапом розвитку медичної хімії стало впровадження методів молекулярного докінгу, які дозволили прогнозувати афінність сполук, що досліджуються, по відношенню до молекулярних мішеней. Додатково проведення молекулярного докінгу дозволяє визначити природу взаємодії між лігандом та залишками біологічної мішені, що дозволяє більш ефективно проводити дизайн біологічно активних речовин [82]. Впровадження названих розрахункових методів дає можливість значною мірою оптимізувати процес ідентифікації біоактивних молекул. Надалі перспективні об'єкти досліджень піддаються скринінгу *in vitro*, за результатами якого відбираються речовини для експериментів на тваринах. Саме зазначеною стратегією ми керувалися для виявлення серед синтезованих сполук перспективних біологічно активних агентів.



4.1 Прогнозування токсичності синтезованих сполук

Для синтезованих речовин **3, 4, 6 – 11** було проведено прогнозування токсичності при пероральному прийомі та специфічної токсичності за допомогою онлайн-сервісу «ProTox-II» [55]. За результатами дослідження встановлено, що прогнозована напівлетальна (LD_{50}) доза синтезованих речовин варіює від 271 мг/кг до 10000 мг/кг. Таким чином одержані речовини належать до 3 – 6 класу токсичності. Найменш токсичними виявилися сполуки **11.1** та **11.2**, що є досить очікуваним з огляду на наявність у структурі ацетилцистеїнового залишку [83]. Також низька (2500 мг/кг.) токсичність прогнозувалася для сполук **8.7, 8.13** та **8.17**, що містять залишок 2-тіобензтіазолу. Примітно, що найвища токсичність прогнозується для сполук **8.6** та **8.22**, у яких бензтіазольний фрагмент заміщено на бензімідазольний. Також необхідно зазначити, що серед одержаних речовин висока прогнозована токсичність була притаманна 3- R^1 -6-((арилтіо)алкіл)-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (сполуки **7**). Що стосується специфічної токсичної дії, то для одержаних речовин найбільш часто проявлялася гепатотоксичність, яка прогнозувалася для переважної більшості синтезованих речовин. Для сполук **4.1 – 4.3**, що містять аніліновий залишок, прогнозується мутагенність та канцерогенність. Канцерогенність також прогнозувалася для сполук **7.1, 8.5 – 8.9, 8.12, 8.13, 8.16, 8.18**. Імунотоксичність прогнозується тільки для сполуки **8.29**, а цитотоксичність не прогнозувалася для жодної із синтезованих сполук.

Загалом можна вважати, що одержані речовини можуть розглядатися як можливі об'єкти для подальших досліджень.



4.2 Прогнозування молекулярних дескрипторів, фармакокінетичних параметрів та відповідності фільтрам лікоподібності

Надалі в рамках роботи було проведено розрахунок окремих характеристик одержаних молекул, фармакокінетичних властивостей та відповідність критеріям фільтрів Lipinski [84], Ghose [85], Veber [86], Egan [87], Muegge [88].

За результатами досліджень показано, що кількість важких атомів є оптимальною (<36) для всіх сполук, крім сполуки **8.26**. Кількість зав'язків, навколо яких можливе обертання, варіювала в діапазоні 2-9, що також є оптимальним (≤ 10) [89]. Кількість атомів акцепторів водневого зв'язку варіювала від 4 до 8, а донорів водневого зв'язку – 0-1, що узгоджується з рекомендованими значеннями (≤ 10 та ≤ 5 відповідно) [84, 90]. Значення площі топологічної полярної поверхні варіювало в межах $63.39 - 151.85 \text{ \AA}^2$ і перевищувало рекомендовану величину ($140 \text{ \AA}^2$) тільки в двох випадках (сполуки **11.1** та **11.2**) [91]. Коефіцієнт розподілення (clogP) є однією з найбільш важливих характеристик потенційних біологічно активних речовин, що дає уявлення про його здатність розподілятися між полярними та неполярними середовищами. Зазначена характеристика суттєво впливає на адсорбцію, розподілення та виведення речовин з біологічних систем. Рекомендоване значення clogP для потенційних біоактивних молекул складає 1 – 3 [92]. Розрахунки консенсус-прогнозу clogP показують, що його значення для одержаних речовин варіює в діапазоні 1.72 – 5.93. Оптимальне значення clogP характерне для сполук **3.1 – 3.3, 3.5, 4.1, 8.1 – 8.3, 8.8, 8.10, 8.19, 9.1 – 9.4, 11.1**. Для цілого ряду сполук відхилення від рекомендованих значень є мінімальним, і зазначені речовини також можуть розглядатись як перспективні об'єкти подальших досліджень. Аналіз відповідності синтезованих сполук вимогам до сполук-лідерів показав, що тільки речовини **3.1, 3.3, 4.1, 4.3** та **9.1** відповідають цим критеріям. Однак із названих речовин тільки кислота **9.1** має високо реакційноздатну функціональну групу та може бути об'єктом подальшої структурної модифікації.



Розглянувши результати прогнозування фармакокінетичних параметрів молекули, можна зробити висновок, що продукти *N*-алкілювання (3.1 – 3.5, 4.1 – 4.3) та *O*-алкілювання (6.1 – 6.7) легко адсорбуються в ШКТ. Адсорбція продуктів *S*-алкілювання варіює та залежить від будови молекули. Продукти *N*-алкілювання та *O*-алкілювання у своїй більшості (крім сполук 3.5 та 6.5) відповідно до прогнозу легко проходять через гематоенцефалічний бар'єр, водночас для жодного з продуктів *S*-алкілювання така здатність не прогнозується. Всі синтезовані сполуки відповідають критеріям Ліпінського, водночас окремі синтезовані сполуки не проходять фільтри Ghose, Veber, Egan та Muegge [додаток А5].

Узагальнюючи дані прогнозування, можна зробити висновок, що більшість синтезованих речовин є перспективними об'єктами для подальшого скринінгу біологічної дії.

4.3 Дослідження антирадикальної дії синтезованих сполук

Дослідження антирадикальної активності сполук часто є складовою частиною комплексної оцінки їхньої перспективності як біологічно активних агентів. Зазначений факт пов'язаний з доступністю цих методів та значною кількістю типів біологічної активності, асоційованих з антирадикальною та антиоксидантною дією. Так, речовини з доведеною антиоксидантною та антирадикальною дією можуть вважатися перспективними об'єктами подальших досліджень, спрямованих на розробку протиішемічних, кардіопротекторних, гепатопротекторних та протизапальних лікарських препаратів. Враховуючи зазначене, для комплексної оцінки біологічного потенціалу синтезованих речовин нами досліджено їхню антирадикальну активність на моделі зв'язування 2,2-дифеніл-1-(2,4,6-тринітрофеніл)гідразин-1-іл радикалу (ДФПГ), результати якого представлено в Табл. 4.1.



3556960936965086

Таблиця 4.1

Антирадикальна активність синтезованих сполук

Сполука	АА 0.1mM, %	Сполука	АА 0.1mM, %	Сполука	АА 0.1mM, %
Кислота аскорбінова	72.88	7.4	3.45	8.15	22.75
3.1	11.44	7.5	2.82	8.16	5.10
3.2	9.09	7.6	4.23	8.17	34.90
3.3	10.50	7.7	3.29	8.18	5.69
3.4	8.93	7.8	4.12	8.19	12.54
3.5	8.78	8.1	2.98	8.20	26.80
4.1	4.55	8.2	5.49	8.21	42.63
4.2	47.34	8.3	10.03	8.24	30.56
4.3	5.17	8.4	26.49	8.25	5.10
6.1	2.66	8.5	30.41	8.26	15.49
6.2	0	8.6	19.12	8.27	4.31
6.3	0	8.7	36.05	8.28	13.53
6.4	0.78	8.8	15.83	8.29	3.73
6.5	1.57	8.9	11.57	9.1	19.22
6.6	4.08	8.10	2.94	9.5	79.22
6.7	5.80	8.11	26.67	10.2	10.78
7.1	2.82	8.12	1.37	11.2	9.09
7.2	2.66	8.13	7.45	-	-
7.3	4.90	8.14	5.49	-	-

Одержані результати досліджень показали, що сполуки **3**, **6** та **7** не володіють антирадикальною дією. Серед продуктів взаємодії 6-(1-хлороетил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-ону з аніліном та його заміщеними похідними антирадикальна активність властива лише сполуці **4.2**, що, ймовірно, пов'язано з наявністю електродонорного етильного фрагмента. Гетероциклічні гібриди **8** суттєво різняться за рівнем антирадикальної активності. Так, сполуки **8.5**, **8.7**, **8.17** та **8.21** володіють помірною антирадикальною дією, решту сполук **8** можна розглядати як неактивні, або малоактивні. Найбільш активною виявилась 2-(((3-(4-ізопропілфеніл)-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)метил)тіо)-пропанова кислота (**9.5**), що за рівнем антирадикальної дії перевищила референс-сполуку – аскорбінову кислоту. Проведений аналіз взаємозв'язку «будова-антирадикальна дія» показав, що в ряду синтезованих сполук вища антирадикальна активність властива речовинам, що містять тіометильний лінкерний фрагмент.



3556960936965086

4.4 Дослідження протимікробної дії синтезованих сполук

Надалі було проведено дослідження антибактеріальної та протигрибкової дії синтезованих сполук. Дослідження проводили по відношенню до бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та грибів *Candida tenuis* та *Aspergillus niger* (Табл. 4.2, 4.3).

Таблиця 4.2

Антибактеріальна активність синтезованих сполук

Сполуки	Культури бактерій					
	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Mycobacterium luteum</i>	
	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
3.1	+	+	+	+	+	+
3.2	+	+	+	+	+	+
3.3	+	+	+	+	62.5	125.0
3.4	+	+	+	+	+	+
3.5	+	+	+	+	+	+
4.1	+	+	+	+	125.0	250.0
4.2	+	+	+	+	+	+
4.3	+	+	+	+	+	+
6.1	+	+	+	+	+	+
6.3	+	+	+	+	+	+
6.4	+	+	+	+	+	+
6.5	+	+	+	+	+	+
6.6	+	+	+	+	+	+
6.7	+	+	+	+	+	+
8.1	+	+	+	+	+	+
8.2	+	+	+	+	+	+
8.3	125.0	250.0	+	+	+	+
8.4	+	+	+	+	500.0	+
8.5	+	+	+	+	500.0	+
8.7	+	+	+	+	500.0	+
8.8	+	+	+	+	+	+
8.19	+	+	+	+	+	+
8.20	+	+	+	+	+	+
8.21	62.5	125.0	62.5	125.0	31.2	125.0
Триметоприм	50.0	50.0	31.2	62.5	62.5	125.0

Позначення: «+» - > 500 мкг/мл.



3556960936965086

Аналіз одержаних даних показав, що більшість з отриманих сполук не є активними антимікробними агентами. Найбільшу протимікробну активність проявляв 3-(4-фторфеніл)-6-(((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-он (**8.21**). Найбільш чутливим до названої речовини мікроорганізмом виявився *Mycobacterium luteum* (МІК = 31.2 мкг/мл, МБК = 125.0 мкг/мл), також зазначена сполука виявилась активною по відношенню до *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* (МІК = 62.5 мкг/мл, МБК = 125.0 мкг/мл). Окрім сполуки **8.21** жодна інша з одержаних речовин не інгібувала ріст штаму *Staphylococcus aureus*. Також більшість сполук не інгібували ріст штаму *Escherichia coli*. Сполука **8.3** виявляла помірну дію по відношенню до названого виду бактерій зі значенням МІК = 125.0 мкг/мл та МБК = 250.0 мкг/мл. Також переважна більшість синтезованих сполук виявилась неактивною або малоактивною по відношенню до *Mycobacterium luteum*. Виражену активність по відношенню до названого мікроорганізму проявляли сполуки **3.3** та **4.1**, які інгібували ріст в концентрації 62.5 мкг/мг та 125.0 мкг/мл відповідно. Мінімальні бактерицидні концентрації по відношенню до *Mycobacterium luteum* для сполук **3.3** та **4.1** склали 125.0 мкг/мг та 250.0 мкг/мг відповідно.



3556960936965088

Таблиця 4.3
Протигрибкова дія синтезованих сполук

Сполуки	Культури грибів			
	<i>Candida tenuis</i>		<i>Aspergillus niger</i>	
	МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл
3.1	+	+	+	+
3.2	+	+	500.0	+
3.3	+	+	+	+
3.4	+	+	+	+
3.5	+	+	+	+
4.1	500.0	+	+	+
4.2	+	+	+	+
4.3	+	+	+	+
6.1	+	+	+	+
6.3	+	+	+	+
6.4	+	+	+	+
6.5	+	+	+	+
6.6	+	+	+	+
6.7	+	+	+	+
8.1	+	+	250.0	500.0
8.2	+	+	+	+
8.3	250.0	500.0	62.5	125.0
8.4	+	+	+	+
8.5	+	+	+	+
8.7	+	+	125.0	250.0
8.8	+	+	+	+
8.19	250.0	500.0	250.0	500.0
8.20	250.0	500.0	250.0	500.0
8.21	500.0	+	125.0	250.0
Триметоприм	62.5	125.0	62.5	125.0

Позначення: «+» - > 500 мкг/мл.

Також синтезовані сполуки не виявились високоактивними протигрибковими агентами. Так, вираженою протигрибковою активністю по відношенню до *Aspergillus niger* характеризувалася сполука **8.3** (МІК = 62.5 мкг/мл, МФК = 125.0 мкг/мл). Також помірну активність по відношенню *Aspergillus niger* проявляли сполуки **8.7** та **8.21** (МІК = 62.5 мкг/мл, МФК = 125.0 мкг/мл). Незначною активністю по відношенню до названого виду грибів також володіли сполуки **8.1**, **8.19** та **8.20**. Також зазначені вище три сполуки проявили незначну активність по



відношенню до *Candida tenuis*. Решта із синтезованих сполук виявилась неактивною по відношенню до названого вище типу грибів.

Аналізуючи результати дослідження, можна зробити висновок, що синтезовані сполуки виявилися малоперспективними антибактеріальними агентами.

4.5 Протизапальна активність синтезованих сполук

4.5.1 Обґрунтування доцільності дослідження ряду синтезованих сполук на наявність протизапальної активності

Плануючи напрям подальших досліджень біологічної активності синтезованих сполук, ми звернули увагу на те, що одержані речовини **9.1 – 9.6, 10.1 – 10.3** та **11.1 – 11.3** являють собою структурні аналоги експериментальної сполуки з доведеною високою протизапальною активністю та низькою токсичністю, а саме 3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти (МТВ) [44, 93, 94], та можуть бути одержані з неї шляхом біоізостеричної заміни атому Карбону на атом Сульфуру, додатково введенням замісників до алкілкарбоксильного фрагмента та модифікацією молекули за положенням 3 можна досягти посилення ліпофільності (Рис. 4.1). Біоізостерична заміна з включенням Сульфуру може привести до появи нових зв'язків з можливістю існування більш стабільної конформації «ліганд-мішень» через додаткову фіксацію алкілтіокарбоксильного фрагмента і, як наслідок, зміни селективності сполук щодо біологічних мішеней. Таким чином введення Сульфуру та структурна модифікація молекули додатково вплине на ліпофільність сполук і збільшить її розподіл у тканинах, особливо проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, хоча, й зі зниженою розчинністю у воді.



3556960936965046

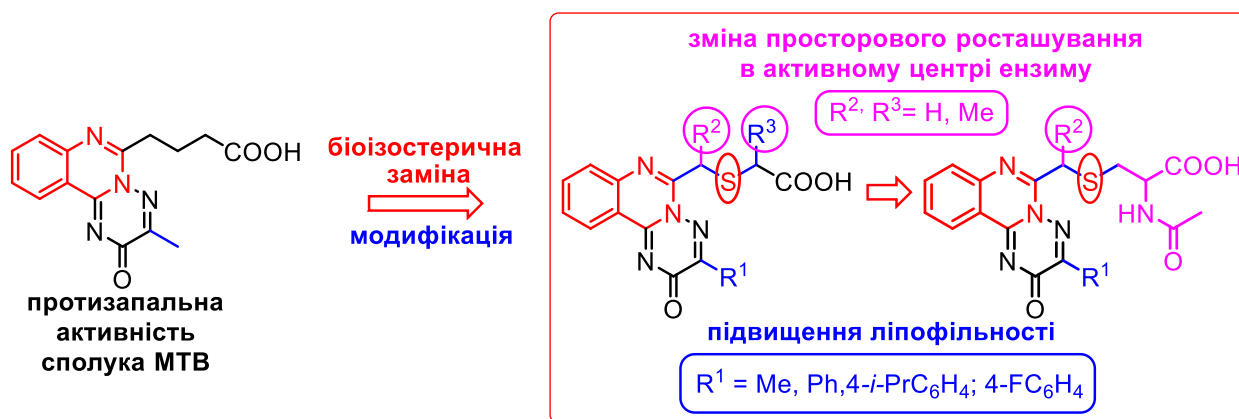


Рисунок 4.1 – Біоізостерична заміна атому Карбону атомом Сульфуру в молекулі відомої сполуки з протизапальною дією та подальша структурна модифікація.

4.5.2 Дослідження прогнозованої афінності ряду синтезованих сполук по відношенню до ЦОГ-1 та ЦОГ-2 методами молекулярного докінгу

Для обґрунтування подальших досліджень на протизапальну активність синтезованих сполук **9.1 – 9.6**, **10.1 – 10.3**, **11.1**, **11.2** *in vivo*, а також визначення можливих молекулярних механізмів їхньої дії попередньо було здійснено процедуру молекулярного докінгу до активних сайтів інгібіторів прозапальних ензимів ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Результати розрахунку афінності у ккал/моль та деталізацію взаємодій з пептидними залишками щодо референтних лігандів – диклофенаку та целекоксибу, наведено в таблиці 4.4. При цьому встановлено, що всі досліджувані ліганди продемонстрували низьку ступінь спорідненості щодо сайту інгібітора ензиму ЦОГ-1, афінність склала лише від -2.7 до -6.6 ккал/моль у порівнянні -8.5 ккал/моль у диклофенаку. Варто зазначити, що біоізостерична заміна призвела до зниження ступеня спорідненості до ЦОГ-1 сполук **9.1 – 9.6**, **10.1 – 10.3**, **11.1**, **11.2** у порівнянні зі сполукою **MTB** (-7.7 ккал/моль).

Конформація ключового [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінового фрагмента у всіх досліджуваних лігандів в активному сайті є однотипною і займає положення фенілацетатного залишку диклофенаку (Рис 4.2). Молекули лігандів є значно більшими за молекулу диклофенаку, що окреслюється великою кількістю взаємодій із залишками, які не є експериментально визначеними амінокислотами активного



3556960936965084

сайту і не беруть участь у фіксації диклофенаку. Крім того, лише для сполуки **9.1**, як і для відповідного аналога **МТВ**, прогнозовано два водневі зв'язки з визначальними, для афінності, амінокислотами тирозином (Tyr385) та серином (Ser530). Однак, як показано на Рис. 4.2, означені залишки взаємодіють із карбонільною групою та триазиновим циклом сполуки **9.1**, а не з карбоксильною групою, як у випадку класичних інгібіторів ЦОГ-1 [95], та з аналогом МТВ. Тоді як остання (**9.1**) фіксується аргініном (ARG120) та тирозином (TYR355), що не є експериментально визначеними залишками активного сайту. Тож вірогідність інгібування ЦОГ-1 для сполуки **9.1** є ймовірною, тоді як для всіх інших досліджуваних лігандів – малоімовірною. Тож, можна зробити висновок: за результатами *in silico* досліджень, біоізостерична заміна в алкілкарбонільному фрагменті атома Карбону на Сульфур призводить до зниження спорідненості до ЦОГ-1.

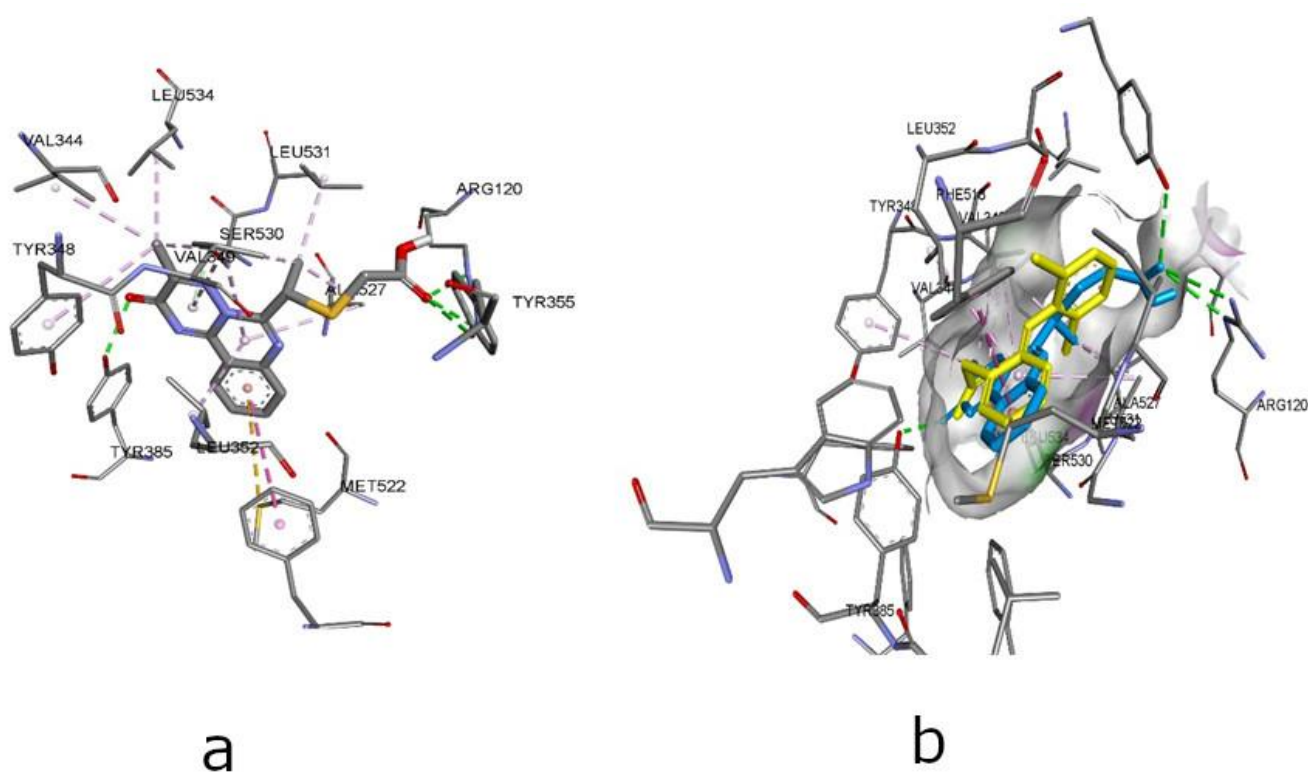


Рисунок 4.2 – Взаємодія сполуки 9.1 (а) з амінокислотними залишками активного сайту ЦОГ-1 та (b) сумісна конформація з нативним диклофенаком (жовта молекула).



Ступінь афінності досліджуваних лігандів до сайту ЦОГ-2 визначено як досить високу (від -9.4 до -10.8 ккал/моль), хоча і дещо гіршу, ніж для референтного целекоксибу (-12.2 ккал/моль). Важливо, що сполука **МТВ** також має високу спорідненість до сайту ЦОГ-2, -9,9 ккал/моль. Найменшу спорідненість спрогнозовано для ліганду **9.5** (-8.7 ккал/моль), що легко пояснюється відсутністю фіксації залишку метилтіопропіонової кислоти взаємодією з фенілаланіном (PHE504) (Рис. 4.3), взаємодію з яким спрогнозовано для решти лігандів через π -Sulfur зв'язки (Рис. 4.3). Поява додаткового π -Sulfur зв'язку з PHE504 може свідчити на користь доцільності біоізостеричної заміни через зниження енергії зв'язування з ЦОГ-2 та існування більш стійкої конформації, тому що для експериментально визначеного протизапального агенту **МТВ** формування такого зв'язку є неможливим і алкілкарбоксильний фрагмент фіксується виключно водневими зв'язками (Рис. 4.3). Амінокислота фенілаланін (PHE504) та метіонін (MET508) не є експериментально визначеними залишками активного сайту, тому їхнє значення для прояву активності залишається дискусійним. Водночас фіксація фрагмента метилтіопропіонової кислоти водневим зв'язком з глутаміном (GLN178) все ж доводить можливість просторового розміщення фрагмента в активному сайті і не виключає здатності стабільної конформації «ліганд-рецептор».



3556960936963046

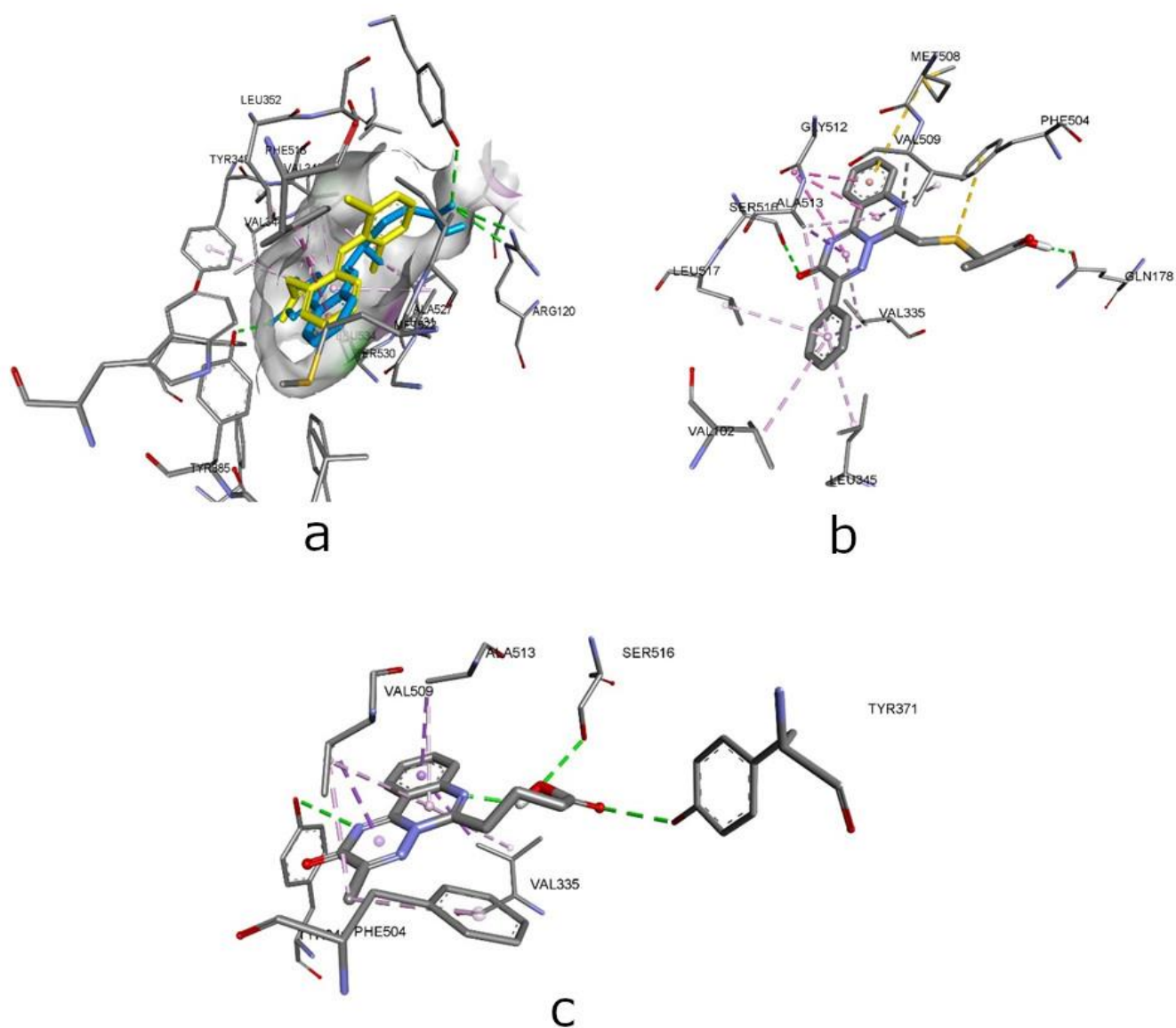


Рисунок 4.3 – Взаємодія сполуки 9.5 (а), 9.3 (b) та МТВ (с) з амінокислотними залишками активного сайту ЦОГ-2.



355696002465086

Таблиця 4.4

Прогнозована аффіність синтезованих речовин та референс-сполук до ЦОГ-1 та ЦОГ-2 та тип взаємодії ліганду з амінокислотними залишками молекули ензиму

Сполука	Аффіність (ккал/моль) до ЦОГ-1 (PDB ID - 3N8Y)	Амінокислотні залишки ЦОГ-1 та тип взаємодії	Аффіність (ккал/моль) до ЦОГ-2 (PDB ID - 3LN1)	Амінокислотні залишки ЦОГ-1 та тип взаємодії
1	2	3	4	5
Диклофенак	-8.5	^a : Tyr385, Ser530; ^b : Ala527(3), Leu352(3), Ile523(2), Val349(2), Leu531	—	—
Целекоксиб	—	—	-12.2	^a : Arg106, Arg499, Gln178, Leu338, Ser339; ^b : Val335, Ser339, Val509(2), Leu370, Val335, Leu345, Leu517, Tyr371, Trp373, Ala513(2)
МТВ[#]	-7.7	^a : SER530, TYR385, MET522; ^b : VAL349(3), ALA527(3), LEU352(2), TYR348*, TYR385, TRP387*, LEU531, ILE523	-9.3	^a : TYR341(2), SER516; ^b : VAL335, Tyr371, VAL509(3), ALA513(2), PHE504, VAL335
9.1	-6.6	^a : ARG120(2), TYR355, TYR385, SER530; ^b : PHE518*, ALA527(2), VAL349(4), LEU531, VAL344*, LEU534*, TYR348*, LEU352; ^c : MET522*	-9.4	^a : ARG499, ALA513, SER516*; ^b : LEU338, VAL509(3), TRP373, PHE504 (2), VAL335(2), ALA513(3), LEU517; ^c : PHE504, MET508



355696002565086

Продовж. табл. 4.4

1	2	3	4	5
9.2	-6.3	^a : TYR355*, TYR385, VAL349; ^b : LEU352, ALA527(4), MET522*, TYR348*, GLY526(3)*, VAL349, LEU352, ILE523(2); ^c : MET113	-10.2	^a : ARG499, SER516*, SER339; ^b : VAL509(2), VAL335(3), ALA513(5), LEU517, GLY512(2)*, VAL102*, LEU345, ^c : MET508*, PHE504*
9.3	-5.6	^a : TYR355*, VAL116*; ^b : VAL349, LEU352(2), ALA527(6), MET113*, MET522*, TYR348*, GLY526(3)*, VAL349(2), ILE523(2), LEU359*, LEU531	-10.2	^a : SER516*, GLN178, VAL509; ^b : VAL335(2), ALA513 (6), GLY512 (3)*, VAL509, VAL102*, LEU345, LEU517; ^c : MET508*, PHE504*
9.4	-6.1	^a : TYR355*, TYR385; ^b : LEU352, ALA527(4), MET522*, TYR348*, GLY526(3)*, VAL349, LEU352, ILE523(2)	-10.0	^a : TYR371, SER516*, VAL335, VAL509, ALA513; ^b : HIS75*, MET508, VAL509(3), PHE504*, VAL335, ALA513, LEU517, ARG499, ALA 502; ^c : Trp373 (π -Sulfur)
9.5	-4.9	^a : ARG120*, TYR355*; ^b : ILE89(2*), LEU93*, VAL116(3)*, TYR355*, ALA527 (3), VAL349(2), LEU531, ILE523	-8.7	^a : PHE504, GLN178; ^b : TYR341(4)*, VAL335(2), LEU338, ALA513(3), LEU78(2)*, VAL102(3)*, LEU345(2), PHE343, LEU338; VAL509
9.6	-5.3	^a : TYR355*; ^b : VAL116*, LEU352(2), ALA527(5), GLY526(3)*, VAL349(3), ILE523(2), LEU359*, LEU531; ^c : MET113*, MET522*, TYR348*	-10.1	^a : SER516*, VAL509; ^b : ARG106, ALA513, GLY512(3)*, ALA513(5), VAL509, VAL335(3), VAL102*, VAL335, LEU345, LEU517; ^c : MET508*, PHE504*



35569602665086

Продовж. табл. 4.4

1	2	3	4	5
10.1	-6.2	^a : TYR355*, TYR385(2); ^b : VAL116*, VAL349(3), LEU352(2), ALA527(4), MET113*, MET522*, TYR348*, TYR385, GLY526(2)*, ILE523(2), LEU359*, LEU531	-10.1	^a : ARG499, SER516*, HIS75*; ^b : VAL335, GLY512(3)*, ALA513 (5), VAL509, VAL335, VAL102*, LEU345, LEU517; ^c : PHE504*, MET508*
10.2	-2.7	^a : TYR385(2); ^b : ALA527(4), PHE518*, TYR385*, GLY526*, MET113*, VAL116(2)*, LEU359(2)*, TYR355*, LEU352, VAL349(2), ILE523, LEU384, LEU531; ^c : MET522*, PHE205*, TYR348*	-10.5	^a : ARG499, HIS75*; ^b : ALA513(6), GLY512(3)*, LEU78*, VAL102(2), LEU345 (2), TYR341(2)*, PHE343, VAL509, VAL335(3), VAL102*, LEU517; ^c : PHE504*, MET508*
10.3	-4.2	^a : TYR385(2); ^b : ALA527(6), PHE518*, GLY526 (3)*, VAL349(2), LEU352(2), ILE523, VAL116*, LEU359*, LEU531; ^c : MET522*, TYR348*	-10.1	^a : ARG499, SER516*; ^b : ARG106, ALA513, GLY512(3), ALA513(5), VAL509, VAL335(2), VAL102*, LEU345, LEU517; ^c : MET508*, PHE504*
11.1	-5.3	^a : TYR355*; ^b : VAL349, LEU352(2), ALA527(6), MET113*, MET522*, TYR348*, GLY526(3)*, VAL349(2), ILE523(2)	-9.3	^a : SER516*, VAL509; ^b : ARG106, ALA513(6); GLY512(3)*, VAL509, VAL335(2), VAL102*, LEU345, LEU517; ^c : MET508*, PHE504*
11.2	-5.8	^a : ARG120*; ^b : SER530, VAL349(3), LEU531(3), VAL116(2), ILE345, LEU359(2)*, ALA527(2); ^c : MET113*, TYR355*	-10.8	^a : SER516*, GLN178; ^b : ARG106, ALA513, GLY512(3)*, ALA513(5), VAL509, VAL335(3), VAL102*, VAL335, LEU345, LEU517; ^c : MET508*, PHE504*

– МТВ - (3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота;

^a – Водневий зв'язок ; ^b – Гідрофобний зв'язок; ^c – інші типи взаємодій; () – кількість зв'язувань наведено в дужках,

* – Амінокислотні залишки, що не беруть участь у зв'язуванні з лігандом



Аналіз амінокислотних взаємодій свідчить про можливість утворення гідрофобних зв'язків з неполярними амінокислотними залишками – валіном (Val509, 335), аланіном (Ala513) та лейцином (Leu338), які є магістральними для створення стійкої конформації та прояву інгібуючої здатності коксибів [96]. Крім того, характерними є і водневі зв'язки, притаманні целекоксибу з глутаміном GLN178. Деталізація сумісних конформації лігандів та целекоксибу на прикладі 11.2 з найвищим ступенем афінності (Рис. 4.4) демонструє значну подібність просторового розміщення та накладання структурних фрагментів, що підтверджує здатність зануритися в гідрофобну кишеню ЦОГ-2 та утворювати міцну конформацію в активному сайті.

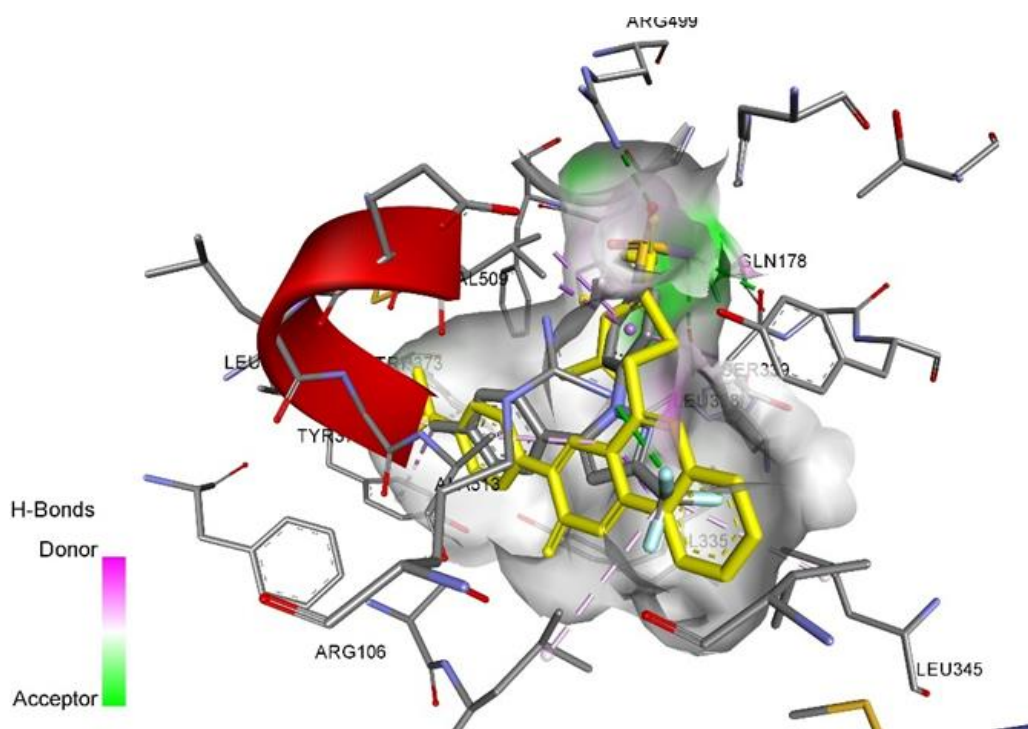


Рисунок 4.4 – Сумісна конформація нативного целекоксибу (сіра молекула) та 11.2 в активному сайті ЦОГ-2.

Таким чином, за результатами докінгових досліджень доведено високу вірогідність прояву протизапальної активності досліджуваних лігандів через інгібування ЦОГ-2, а також обґрунтовано доцільність біоізомеричної заміни в алкілкарбонільному фрагменті атома Карбону на Сульфур через підвищення спорідненості до ЦОГ-2 та зниження афінності до ЦОГ-1, що може сприяти селективності протизапальної дії.



4.5.3 Дослідження протизапальної активності сполук 9.1, 9.5 та 11.2 на моделі каррагінан-індукованого запалення

Враховуючи задовільні рівні прогнозованої токсичності та результати молекулярного докінгу, для дослідження *in vivo* відібрано три біоізостерні сполуки: **9.1** з найвищою вірогідністю впливу на ЦОГ-1 та високою ймовірністю інгібування ЦОГ-2, а також **9.5** та **11.2** з найнижчим і найвищим показником афінності до ЦОГ-2 для можливого визначення впливу на прояв активності взаємодії із залишком фенілаліну (PHE504), взаємодія з яким прогнозується для усіх лігандів через π -Sulfur зв'язок, окрім сполуки **9.5**. Також вибір сполуки **9.5** обумовлено її високою антирадикальною активністю. Крім того, в експериментальне дослідження додатково було введено сполуку **МТВ** для встановлення перспектив проведення біоізостеричних заміन серед цього класу сполук. Встановлено, що досліджувані сполуки так чи інакше впливали на гостру фазу асептичного запалення (Табл. 4.5). Так, сполука **МТВ** пригнічує набряк задньої лапки щура на 45.77%. Тоді як біоізостер **9.5** з метилтіопропіонатним фрагментом у положенні 6 триазинохіназолінового циклу пригнічує запалення всього на 3.61%. Заміна вищезазначеного фрагмента положення 6 на етилтіоацетатний фрагмент (**9.1**) приводить до високої протизапальної активності (АА, 53,41%), яка конкурує з препаратом порівняння «Диклофенак натрій». Цікавим з біологічної точки зору виявилось введення до 6 положення гетероциклу метилцистеїнового фрагмента (**11.2**) (табл. 4.5). Так, *N*-ацетил-*S*-((3-(4-і-пропілфеніл)-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино-[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)метил)цистеїн (**11.2**) пригнічував ексудативний набряк на 51.81% порівняно з контролем.



3556960936965028

Таблиця 4.5

Протизапальна дія синтезованих сполук ($M \pm m$, $n = 6$)*

Сполуки	Об'єм здорової лапки, мл	Об'єм лапки на 4 годину експерименту, мл	АА, %
Контроль	1.586 ± 0.058	2.416 ± 0.104	—
9.1	1.49 ± 0.047	1.876 ± 0.119	53.41
9.5	1.47 ± 0.08	2.27 ± 0.101	3.61
11.2	1.536 ± 0.087	1.936 ± 0.088	51.81
МТВ	1.34 ± 0.06	2.03 ± 0.05	45.77
DS**	1.31 ± 0.116	1.693 ± 0.049	53.82
* – n – кількість тварин у групі; ** – достовірні зміни в контролі ($p < 0.05$); МТВ – 3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанова кислота; DS** – Диклофенак натрію			

Важливо, що результати протизапальної активності узгоджуються з даним молекулярного докінгу, а саме сполука **9.5** з низькою активністю має також низьку спорідненість до ЦОГ-1 (-4.9 ккал/моль) та ЦОГ-2 (-8.7 ккал/моль). Тоді як сполуки **МТВ**, **9.1** та **11.2** з високою спорідненістю до ЦОГ-2 проявлять високу протизапальну активність. Важливо відзначити, що сполука **9.5** була найактивнішою під час дослідження антирадикальних властивостей, таким чином можна стверджувати, що в цьому ряді речовин протизапальна дія не асоційована з антирадикальними властивостями. Отже, сполуки **9.1** та **11.2** є перспективними об'єктами поглиблених фармакологічних досліджень.



4.5.4 Дослідження впливу сполук 9.1, 9.5 та 11.2 на рівень біохімічних маркерів запалення

Надалі було досліджено вплив найактивніших сполук **9.1** та **11.2** на рівень біохімічних маркерів при ексудативному запаленні. При цьому встановлено (Табл. 4.6), що введення каррагінану в задню лапку щура призводить до розвитку типового каскаду запалення. На тлі цього відбувається збільшення кількості С-реактивного білка у 6,45 раза. Як білок гострої фази запалення, він активує продукцію цитокінів (інтерлейкіну IL-1 β , рівень якого підвищився в 11,5 раза порівняно з групою інтактних тварин), зв'язується з фосфоліпідами зруйнованих клітин, активуючи комплемент і наступний фагоцитоз, тобто підсилює запальний каскад. IL-1 β ініціює внутрішньоклітинні сигнальні каскади апоптозу, активує експресію iNOS та запускає реакцію утворення цитотоксичних метаболітів NO. Останні посилюють нітрозативний окислювальний стрес, ініціюють внутрішньоклітинні сигнальні шляхи і сприяють експресії прозапальних генів, відповідальних за синтез ЦОГ-2 і ЛПГ, запускають механізми формування дисфункції ендотелію та апоптозу [97]. Отже, запалення призводить також до збільшення рівня iNOS у 9,45 раза і, як наслідок, до підвищення рівня нітротирозину та ЦОГ-2 у 8,37 та 19,27 раза відповідно. Також у крові тварин із запаленням було встановлено підвищення VEGF у 4,65 раза порівняно з інтактом. VEGF експресується IL-1 β і ЦОГ-2, а його гіперекспресія відображає неоваскуляризацію при запаленні, де є чітко окреслена запальна фаза [98].



3556960936965034

Таблиця 4.6

Ефект експериментальних сполук на рівень біохімічних маркерів запалення

(M ± m, n = 6)

Біохімічні маркери	Інтакт	Контроль	9.1	11.2	DS**
VEGF, пг/мл	3.65±0.59	16.84±0.99*	6.34±0.27* [#]	12.03±0.47* [#]	6.72±0.33* [#]
ЦОГ-2, нг/мл	0.97±0.05	18.71±0.60*	3.26±0.20* [#]	12.74±0.43* [#]	2.36±0.27* [#]
iNOS, пг/мл	1.17±0.14	11.06±0.67*	6.01±0.29* [#]	9.87±0.78* [#]	7.44±0.28* [#]
Нітротирозин, нмоль/мл	2.09±0.20	17.50±1.08*	5.19±0.24* [#]	8.31±0.39* [#]	8.19±0.24* [#]
IL-1b, пг/мл	0.33±0.02	3.80±0.31*	0.40±0.01* [#]	1.3±0.05* [#]	0.51±0.02* [#]
С-реактивний білок, нг/мл	1.65±0.14	10.65±0.28*	2.43±0.15* [#]	7.04±0.19* [#]	2.10±0.23 [#]
* – достовірні зміни порівняно з інтактом (p < 0.05); # – достовірні зміни порівняно з контролем (p < 0.05); n – кількість тварин у групі; DS** – (Диклофенак натрію).					

Введення сполук **9.1** та **11.2** призводило до гальмування запальних процесів у крові експериментальних щурів (Табл. 4.6). Встановлено, що досліджувані сполуки на тлі зменшення набряку лапки в експериментальних тварин достовірно знижували в крові рівень специфічних маркерів, що характеризують не лише процес запалення (ЦОГ-2, IL-1β, С-реактивний білок), а й оксидативний стрес (iNOS, нітротирозин) та ангіогенез (VEGF). Найактивніша сполука **9.1** достовірно знижує експресію ЦОГ-2 на 82.5%, IL-1β на 90%, С-реактивний білок на 77.1%, що характеризує її виражені протизапальні властивості. Сполука **9.1** також знижує гіперекспресію VEGF на 62.3% на тлі зниження експресії iNOS на 45.4% і нітротирозину на 70.3%. Варто зазначити, що за вираженістю впливу на iNOS і нітротирозин сполука **9.1** достовірно перевершує диклофенак. Цей факт може свідчити про те, що одержані речовини ймовірно впливають на NO-залежні механізми ініціювання й розвитку каскадного молекулярно-біохімічного механізму запалення, що може бути додатковим до інгібування ЦОГ-механізмом



фармакологічної дії. Це досить цікаво, оскільки зазначені механізми стійкі до фармакокорекції [99], а зниження експресії iNOS уповільнює запальні реакції [100] і, на думку деяких авторів, розглядається як центр розвитку запальної реакції та апоптозу [101].

Отже, можна констатувати той факт, що протизапальна активність досліджуваних сполук може реалізовуватися за рахунок переривання NO-залежних механізмів, які полягають у нітрозилюванні глутатіону та зниженні активності глутатіонпероксидази, яка контролює синтез прозапальних метаболітів арахідонової кислоти та гальмує ділянки ліпопероксидації в циклооксигеназному шляху, а також підвищення експресії ЦОГ-2 під дією iNOS [97, 102]. Усе це обґрунтовує перспективність подальшого дослідження цього класу сполук.

Висновки

Проведене прогнозування молекулярних дескрипторів, фармакокінетичних параметрів та відповідності фільтрам лікоподібності та токсичності показало, що переважна більшість синтезованих сполук є перспективними об'єктами скринінгу біологічної активності. Синтезовані сполуки здебільшого не володіють вираженою антирадикальною активністю, лише одна сполука за рівнем зазначеної дії перевищує препарат порівняння – аскорбінову кислоту. Також одержані речовини не виявилися перспективними протимікробними агентами, лише поодинокі речовини мали помірну антибактеріальну та протигрибкову дію. Ряд синтезованих сполук проявили високу протизапальну активність на моделі каррагінан-індукованого запалення, суттєво знижують рівень біохімічних маркерів запалення та можуть бути рекомендовані для подальших досліджень.



ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено обґрунтування та реалізацію цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин, в тому числі з протизапальною дією, серед продуктів модифікації 6-(галогеноалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, для яких вивчено фізико-хімічні властивості, проведено прогнозування гострої токсичності, специфічної токсичної дії, лікоподібності, фармакокінетичних параметрів, проведено скринінг біологічної активності *in vitro* та *in vivo*, за результатами яких рекомендовано перспективну сполуку до подальших досліджень та встановлено кореляції «будова – біологічна дія».

За результатами критичного аналізу літературних джерел встановлено, що 2-(галогеноалкіл)піримідини та їхні конденсовані аналоги, зокрема 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они, являють собою перспективні та водночас малодосліджені сполуки, що можуть бути використані як вихідні речовини для формування комбінаторних бібліотек для подальших скринінгових досліджень.

Обґрунтовано доцільність використання 6-(хлороалкіл)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів як об'єктів структурної модифікації, спрямованої на одержання потенційних біологічно активних агентів, проведено ресинтез відомих та синтез раніше не описаних речовин цього ряду.

Встановлено, що реакція 6-(хлороалкіл)-3-арил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з *N*-, *O*- та *S*-нуклеофілами у визначених умовах перебігає без особливостей та веде до утворення відповідних продуктів алкілування, у свою чергу 6-(хлорометил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он під дією нуклеофілів зазнає перегрупування, що веде до формування похідного раніше неописаної бензо[*f*][1,2,4]триазино[2,3-*d*][1,4]діазепінової системи, 6-(1-хлороетил)-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-он в реакціях з *N*- та *S*-нуклеофілами утворює відповідний продукт алкілування, а природа продукту взаємодії з фенолами залежить від природи останніх.



Індивідуальність та структуру синтезованих сполук встановлено комплексом фізико-хімічних методів, зокрема елементним аналізом, ВЕРХ-МС, ^1H ЯМР- та ^{13}C ЯМР-спектроскопією, додатково обговорено особливості спектральної картини синтезованих сполук.

Проведене прогнозування гострої токсичності, специфічної токсичної дії, лікоподібності та фармакокінетичних параметрів показало, що більшість одержаних речовин характеризуються помірною або низькою токсичністю та відповідають критеріям лікоподібності Ліпінського, проведені дослідження дозволили виокремити перспективну для подальших досліджень групу речовин.

Проведенні дослідження показали, що синтезовані сполуки є малоперспективними антимікробними агентами, оскільки лише окремі з них проявили помірну активність, також лише одна із синтезованих речовин проявила антирадикальну активність, що перевищує референс-сполуку; ряд одержаних карбоксилвмісних сполук проявляють виражену протизапальну активність та знижують рівень маркерів запалення в умовах каррагінан-індукованого запалення, зазначене дозволило обґрунтувати доцільність використання біоізоостеричної заміни як підходу до конструювання біологічно активних речовин у цьому ряді речовин.



3556960936965036

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Pyridine and Pyrimidine Derivatives as Privileged Scaffolds in Biologically Active Agents / M. A. Chiacchio et al. *Current Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 26, no. 40. P. 7166–7195. URL: <https://doi.org/10.2174/0929867325666180904125400>
2. Structure-Activity Relationships of Pyrimidine Derivatives and Their Biological Activity – A Review / R. Natarajan et al. *Medicinal Chemistry*. 2022. Vol. 18. P. 10-30. URL: <https://doi.org/10.2174/1573406418666220509100356>
3. Sharma V., Chitranshi N., Agarwal A. K. Significance and Biological Importance of Pyrimidine in the Microbial World. *International Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 2014. P. 1–31. URL: <https://doi.org/10.1155/2014/202784>
4. A mini review of pyrimidine and fused pyrimidine marketed drugs / Panneerselvam et al. *Research in Pharmacy*. 2012. Vol. 2. No. 4. P. 01-09.
5. Sahu, M., N. Siddiqui. A review on biological importance of pyrimidines in the new era. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 8, no. 5. P. 8-21.
6. Zarenezhad E., Farjam M., Iraj A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: Focusing on pharmacological application. *Journal of Molecular Structure*. 2021. Vol. 1230. P. 129833. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129833>
7. N J. B., Goudgaon N. M. A comprehensive review on pyrimidine analogs-versatile scaffold with medicinal and biological potential. *Journal of Molecular Structure*. 2021. Vol. 1246. P. 131168. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131168>
8. Biological potential of pyrimidine derivatives in a new era / J. Rani et al. *Research on Chemical Intermediates*. 2016. Vol. 42, no. 9. P. 6777–6804. URL: <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2525-8>
9. Synthetic and Biological Attributes of Pyrimidine Derivatives: A Recent update / M. Devi et al. *Current Organic Synthesis*. 2021. Vol. 18. P. 790-825. URL: <https://doi.org/10.2174/1570179418666210706152515>



10. Kumar S., Narasimhan B. Therapeutic potential of heterocyclic pyrimidine scaffolds. *Chemistry Central Journal*. 2018. Vol. 12, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0406-5>
11. Venugopala K. N., Kamat V. Pyrimidines: A New Versatile Molecule in the Drug Development Field, Scope, and Future Aspects. *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17, no. 10. P. 1258. URL: <https://doi.org/10.3390/ph17101258>
12. Zhuang J., Ma S. Recent Development of Pyrimidine-Containing Antimicrobial Agents. *ChemMedChem*. 2020. Vol. 15, no. 20. P. 1875–1886. URL: <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000378>
13. Mahapatra A., Prasad T., Sharma T. Pyrimidine: a review on anticancer activity with key emphasis on SAR. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 7, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00274-8>
14. Research developments in the syntheses, anti-inflammatory activities and structure–activity relationships of pyrimidines / H. u. Rashid et al. *RSC Advances*. 2021. Vol. 11, no. 11. P. 6060–6098. URL: <https://doi.org/10.1039/d0ra10657g>
15. Pant S., Kapri A., Nain S. Pyrimidine analogues for the management of neurodegenerative diseases. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2022. P. 100095. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2022.100095>
16. Studies on Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Synthesis of Novel Quinoline and Quinazoline Derivatives and Their Anti-inflammatory Effect1 / A. Baba et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1996. Vol. 39, no. 26. P. 5176–5182. URL: <https://doi.org/10.1021/jm9509408>
17. Anilinoquinazoline Inhibitors of Fructose 1,6-Bisphosphatase Bind at a Novel Allosteric Site: Synthesis, In Vitro Characterization, and X-ray Crystallography / S. W. Wright et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002. Vol. 45, no. 18. P. 3865–3877. URL: <https://doi.org/10.1021/jm010496a>
18. Aminoquinazolines as TRPV1 antagonists: Modulation of drug-like properties through the exploration of 2-position substitution / C. A. Blum et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008. Vol. 18, no. 16. P. 4573–4577. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.07.036>



19. Discovery of N-(4-Methoxyphenyl)-N,2-dimethylquinazolin-4-amine, a Potent Apoptosis Inducer and Efficacious Anticancer Agent with High Blood Brain Barrier Penetration / N. Sirisoma et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 52, no. 8. P. 2341–2351. URL: <https://doi.org/10.1021/jm801315b>
20. Synthesis and pharmacological screening of derivatives of isoxazolo[4,3-d]pyrimidine and isoxazolo[4,5-d]pyrimidine / E. Wagner et al. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2010. P. n/a. URL: <https://doi.org/10.1002/jhet.373>
21. Design and Discovery of 6-[(3S,4S)-4-Methyl-1-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-yl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one (PF-04447943), a Selective Brain Penetrant PDE9A Inhibitor for the Treatment of Cognitive Disorders / P. R. Verhoest et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 55, no. 21. P. 9045–9054. URL: <https://doi.org/10.1021/jm3007799>
22. Highly potent dipeptidyl peptidase IV inhibitors derived from Alogliptin through pharmacophore hybridization and lead optimization / H. Xie et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 68. P. 312–320. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.010>
23. Synthesis of novel 2-alkyl-4-substituted-amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidines as new leads for anti-bacterial and anti-cancer activity / M. Devarakonda et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2012. Vol. 22, no. 3. P. 1090–1101. URL: <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0084-0>
24. Discovery of Dihydrobenzoxazepinone (GS-6615) Late Sodium Current Inhibitor (Late INai), a Phase II Agent with Demonstrated Preclinical Anti-Ischemic and Antiarrhythmic Properties / J. A. Zablocki et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 59, no. 19. P. 9005–9017. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00939>
25. Exploration of 6,7-dimethoxyquinazoline derivatives as dual acting $\alpha 1$ - and AT1-receptor antagonists: synthesis, evaluation, pharmacophore & 3D-QSAR modeling and receptor docking studies / N. Agrawal та ін. *RSC Advances*. 2016. Vol. 6, № 36. P. 30661–30682. URL: <https://doi.org/10.1039/c6ra00589f>
26. Synthesis and Evaluation of Biological and Antitumor Activities of Tetrahydrobenzothieno[2,3-d]Pyrimidine Derivatives as Novel Inhibitors of FGFR1 /



X. Wang et al. *Chemical Biology & Drug Design*. 2016. Vol. 87, no. 4. P. 499–507.
URL: <https://doi.org/10.1111/cbdd.12687>

27. Discovery of N-Alkyl Piperazine Side Chain Based CXCR4 Antagonists with Improved Drug-like Properties / Y. A. Tahirovic et al. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2018. Vol. 9, no. 5. P. 446–451. URL: <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.8b00030>

28. Discovery of Orally Bioavailable and Liver-Targeted Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase (HIF-PHD) Inhibitors for the Treatment of Anemia / P. Liu et al. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2018. Vol. 9, no. 12. P. 1193–1198. URL: <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.8b00274>

29. Studies on Synthesis of Novel Pyrido[2,3-d] pyrimidine Derivatives and Their Anticancer Activity / V. Banda et al. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2018. Vol. 55, no. 11. P. 2538–2544. URL: <https://doi.org/10.1002/jhet.3307>

30. Discovery of N-aryl sulphonamide-quinazoline derivatives as anti-gastric cancer agents in vitro and in vivo via activating the Hippo signalling pathway / J.-B. Niu et al. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2021. Vol. 36, no. 1. P. 1715–1731. URL: <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1958211>

31. Discovery of a First-in-Class, Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitor of the p97 AAA ATPase (CB-5083) / H.-J. Zhou et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 58, no. 24. P. 9480–9497. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01346>

32. Design, synthesis, and structure-activity-relationship of a novel series of CXCR4 antagonists / Z. Li et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 149. P. 30–44. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.042>

33. N-[(Arylmethoxy)phenyl] and N-[(arylmethoxy)naphthyl] sulfonamides: potent orally active leukotriene d4 antagonists of novel structure / J. H. Musser et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1989. Vol. 32, no. 6. P. 1176–1183. URL: <https://doi.org/10.1021/jm00126a006>

34. N-[(Arylmethoxy)phenyl] carboxylic acids, hydroxamic acids, tetrazoles, and sulfonyl carboxamides. Potent orally active leukotriene D4 antagonists of novel



structure / J. H. Musser et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1990. Vol. 33, no. 1. P. 240–245. URL: <https://doi.org/10.1021/jm00163a039>

35. Synthesis and Structure–Activity Relationships of Carboxyflavones as Structurally Rigid CysLT₁(LTD₄) Receptor Antagonists / M. E. Zwaagstra et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1998. Vol. 41, no. 9. P. 1428–1438. URL: <https://doi.org/10.1021/jm970179x>

36. Discovery of Functionally Selective 7,8,9,10-Tetrahydro-7,10-ethano-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazines as GABA_A Receptor Agonists at the α 3 Subunit / M. G. N. Russell et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 48, № 5. P. 1367–1383. URL: <https://doi.org/10.1021/jm040883v>

37. In Vivo and Mechanistic Studies on Antitumor Lead 7-Methoxy-4-(2-methylquinazolin-4-yl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1H)-one and Its Modification as a Novel Class of Tubulin-Binding Tumor-Vascular Disrupting Agents / M.-T. Cui et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 60, no. 13. P. 5586–5598. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00273>

38. Discovery of Potent and Selective Methylene phosphonic Acid CD73 Inhibitors / E. U. Sharif et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01835>

39. 1,3,5-Trisubstituted aryls as highly selective PPAR δ agonists / R. Epple et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006. Vol. 16, № 11. P. 2969–2973. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.02.079>

40. Synthesis and Structure–Activity Relationships of Aza- and Diazabiphenyl Analogues of the Antitubercular Drug (6S)-2-Nitro-6-[[4-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy]-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazine (PA-824) / I. Kmentova et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 53, no. 23. P. 8421–8439. URL: <https://doi.org/10.1021/jm101288t>

41. Development of (6R)-2-Nitro-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazine (DNDI-8219): A New Lead for Visceral Leishmaniasis / A. M. Thompson et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 61, no. 6. P. 2329–2352. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01581>



3556960936965046

42. Serendipitous discovery of 2-((phenylsulfonyl)methyl)-thieno[3,2-d]pyrimidine derivatives as novel HIV-1 replication inhibitors / J. Kim et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014. Vol. 24, no. 23. P. 5473–5477. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.10.007>
43. Voskoboynik O.Yu. Synthesis, physicochemical properties and anticancer activity of 6-(heterocyclyl-N-ylmethyl)-3-R1-9-R2-2H-[1,2,4]triazino[2,3c]quinazolin-2-ones. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2015. Vol. 1. P. 7 – 12
44. Воскобойнік О. Ю. [1,2,4]тріазино[с]хіназоліни: синтез, перетворення фізико-хімічні та біологічні властивості : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02 / Запорізький державний медичний ун-т. Запоріжжя, 2019. 393 с.
45. Synthesis and biological activity of novel N-cycloalkyl-(cycloalkylaryl)-2-[(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetamides / G. G. Berest et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 46, no. 12. P. 6066–6074. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.10.022>
46. Novel N-aryl(alkaryl)-2-[(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetamides: synthesis, cytotoxicity, anticancer activity, COMPARE analysis and docking / S. I. Kovalenko et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2012. Vol. 22, no. 6. P. 2610–2632. URL: <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0257-x>
47. Voskoboynik O.Y. Synthesis, physicochemical and biological properties of 6-S- And 6-n-substituted 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2015. Vol. 4. P. 9 – 16.
48. Synthesis and Hypolipidemic Activity of New 6,6-Disubstituted 3-R-6,7-Dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-Ones / O. Y. Voskoboynik et al. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2017. Vol. 55, no. 1. P. 318–325. URL: <https://doi.org/10.1002/jhet.3054>
49. Synthesis, Modification, and Anticonvulsant Activity of 3'-R1-Spiro[indoline-3,6'-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin]-2,2'(7'-H)-diones Derivatives / O. Y. Voskoboynik et al. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2019. Vol. 56, no. 5. P. 1605–1612. URL: <https://doi.org/10.1002/jhet.3541>



50. 5+1-Heterocyclization as preparative approach for carboxy-containing triazolo[1,5-c]quinazolines with anti-inflammatory activity / N. Krasovska et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2024. P. 116137. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116137>
51. Hydrazinolysis of 3-R-[1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones. Synthetic and Theoretical Aspects / T. Y. Sergeieva et al. *The Journal of Physical Chemistry A*. 2014. Vol. 118, no. 10. P. 1895–1905. URL: <https://doi.org/10.1021/jp4052616>
52. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/srep42717>
53. Daina A., Michielin O., Zoete V. iLOGP: A Simple, Robust, and Efficient Description of n-Octanol/Water Partition Coefficient for Drug Design Using the GB/SA Approach. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2014. Vol. 54, no. 12. P. 3284–3301. URL: <https://doi.org/10.1021/ci500467k>
54. Daina A., Zoete V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*. 2016. Vol. 11, no. 11. P. 1117–1121. URL: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>
55. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals / P. Banerjee et al. *Nucleic Acids Research*. 2018. Vol. 46, W1. P. W257–W263. URL: <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
56. Comparison of Cyclooxygenase-1 Crystal Structures: Cross-Talk between Monomers Comprising Cyclooxygenase-1 Homodimers, / R. S. Sidhu et al. *Biochemistry*. 2010. Vol. 49, no. 33. P. 7069–7079. URL: <https://doi.org/10.1021/bi1003298>
57. The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Part 2: The second clinical candidate having a shorter and favorable human half-life / J. L. Wang et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010. Vol. 20, no. 23. P. 7159–7163. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.07.054>



3556960936965046

58. 5+1-Heterocyclization as preparative approach for carboxy-containing triazolo[1,5-c]quinazolines with anti-inflammatory activity / N. Krasovska et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2024. P. 116137. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116137>
59. Chemaxon. *Chemaxon*. URL: <http://www.chemaxon.com>
60. Trott O., Olson A. J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2009. P. NA. URL: <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
61. RCSB PDB: Homepage. *RCSB PDB: Homepage*. URL: <https://www.rcsb.org>
62. BIOVIA. *Dassault Systèmes*. URL: <https://www.3dsbiovia.com>
63. Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors / L. Vyshnevskaya et al. *Pharmacia*. 2022. Vol. 69, no. 3. P. 733–744. URL: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e89400>
64. Improved DPPH determination for antioxidant activity spectrophotometric assay / M. Szabo et al. *Chemical Papers*. 2007. Vol. 61, no. 3. URL: <https://doi.org/10.2478/s11696-007-0022-7>
65. Balouiri M., Sadiki M., Ibensouda S. K. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2016. Vol. 6, no. 2. P. 71–79. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
66. Hossain T. J. Methods for screening and evaluation of antimicrobial activity: A review of protocols, advantages, and limitations. *European Journal of Microbiology and Immunology*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1556/1886.2024.00035>
67. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes - Explanatory Report - [1986] COETSER 1 (18 March 1986). *World Legal Information Institute (WorldLII)*. URL: <http://www.worldlii.org/int/other/COETSER/1986/1.html>
68. Загальноетичні принципи експериментів на тваринах. *Ендокринологія*. 2003. 8, № 1. - С. 142-145.
69. Fehrenbacher J. C., Vasko M. R., Duarte D. B. Models of Inflammation: Carrageenan- or Complete Freund's Adjuvant (CFA)-Induced Edema and



- Hypersensitivity in the Rat. *Current Protocols in Pharmacology*. 2012. Vol. 56, no. 1. P. 5.4.1–5.4.4. URL: <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0504s56>
70. Shejawal N., Menon S., Shailajan S. A simple, sensitive and accurate method for rat paw volume measurement and its expediency in preclinical animal studies. *Human & Experimental Toxicology*. 2013. Vol. 33, no. 2. P. 123–129. URL: <https://doi.org/10.1177/0960327113482594>
71. Woolson R. F., Clarke W. R. Statistical Methods for the Analysis of Biomedical Data. Wiley & Sons, Incorporated, John, 2011. 712 p.
72. Hydrazinolysis of 3-R-[1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones. Synthetic and Theoretical Aspects / T. Y. Sergeieva et al. *The Journal of Physical Chemistry A*. 2014. Vol. 118, no. 10. P. 1895–1905. URL: <https://doi.org/10.1021/jp4052616>
73. Mustafa M., Winum J.-Y. The importance of sulfur-containing motifs in drug design and discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2022. P. 1–12. URL: <https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2044783>
74. Laxmikeshav K., Kumari P., Shankaraiah N. Expedition of sulfur-containing heterocyclic derivatives as cytotoxic agents in medicinal chemistry: A decade update. *Medicinal Research Reviews*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1002/med.21852>
75. Drugs and Their Mode of Action: A Review on Sulfur-Containing Heterocyclic Compounds / K. Kapoor et al. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 2024. P. 1–40. URL: <https://doi.org/10.1080/10406638.2024.2392781>
76. Gcharge S., Alegaon S. Recent Studies of Nitrogen and Sulfur Containing Heterocyclic Analogues as Novel Antidiabetic Agents: A review. *Chemistry & Biodiversity*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202301738>
77. Battin E. E., Brumaghim J. L. Antioxidant Activity of Sulfur and Selenium: A Review of Reactive Oxygen Species Scavenging, Glutathione Peroxidase, and Metal-Binding Antioxidant Mechanisms. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2009. Vol. 55, no. 1. P. 1–23. URL: <https://doi.org/10.1007/s12013-009-9054-7>
78. Ballatore C., Huryn D. M., Smith A. B. Carboxylic Acid (Bio)Isosteres in Drug Design. *ChemMedChem*. 2013. Vol. 8, no. 3. P. 385–395. URL: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201200585>



3556960936965044

79. Bioactive Carboxylic Compound Classes: Pharmaceuticals and Agrochemicals / ed. by C. Lamberth, J. Dinges. Weinheim, Germany : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016. URL: <https://doi.org/10.1002/9783527693931>
80. Carboxylic Acid Bioisosteres in Medicinal Chemistry: Synthesis and Properties / K. Bredael et al. *Journal of Chemistry*. 2022. Vol. 2022. P. 1–21. URL: <https://doi.org/10.1155/2022/2164558>
81. Veatch R. M. The Basics of Bioethics. Routledge, 2016. URL: <https://doi.org/10.4324/9781315510057>
82. Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Progress in medicinal chemistry*. 2021. Vol. 60, P. 273–343. <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004>
83. Flanagan R. J. The Role of Acetylcysteine in Clinical Toxicology. *Medical Toxicology*. 1987. Vol. 2, no. 2. P. 93–104. URL: <https://doi.org/10.1007/bf03260008>
84. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings 1PII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) 3–25. 1 / C. A. Lipinski et al. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001. Vol. 46, no. 1-3. P. 3–26. URL: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
85. Ghose A. K., Viswanadhan V. N., Wendoloski J. J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*. 1999. Vol. 1, no. 1. P. 55–68. URL: <https://doi.org/10.1021/cc9800071>
86. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates / D. F. Veber et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002. Vol. 45, no. 12. P. 2615–2623. URL: <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
87. Egan W. J., Merz, K. M., Baldwin J. J. Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2000. Vol. 43, no. 21. P. 3867–3877. URL: <https://doi.org/10.1021/jm000292e>



88. Muegge I., Heald S. L., Brittelli D. Simple Selection Criteria for Drug-like Chemical Matter. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2001. Vol. 44, no. 12. P. 1841–1846. URL: <https://doi.org/10.1021/jm015507e>
89. Khanna V., Ranganathan S. Physicochemical property space distribution among human metabolites, drugs and toxins. *BMC Bioinformatics*. 2009. Vol. 10, S15. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-10-s15-s10>
90. Shultz M. D. Two Decades under the Influence of the Rule of Five and the Changing Properties of Approved Oral Drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 62, no. 4. P. 1701–1714. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00686>
91. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates / D. F. Veber et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002. Vol. 45, no. 12. P. 2615–2623. URL: <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
92. Arnott J. A., Planey S. L. The influence of lipophilicity in drug discovery and design. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2012. Vol. 7, no. 10. P. 863–875. URL: <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.714363>
93. Quality by design approach for simultaneous determination of original active pharmaceutical ingredient quinabut and its impurities by using HPLC. Message 1 / O. Golembiovska et al. *Pharmacia*. 2021. Vol. 68, no. 1. P. 79–87. URL: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e50704>
94. Method development and validation for the determination of residual solvents in quinabut API by using gas chromatography. Message 2 / O. Golembiovska et al. *Pharmacia*. 2021. Vol. 68, no. 1. P. 53–59. URL: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e52119>
95. Comparison of Cyclooxygenase-1 Crystal Structures: Cross-Talk between Monomers Comprising Cyclooxygenase-1 Homodimers, / R. S. Sidhu et al. *Biochemistry*. 2010. Vol. 49, no. 33. P. 7069–7079. URL: <https://doi.org/10.1021/bi1003298>
96. The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Part 2: The second clinical candidate having a shorter and favorable human half-life / J. L. Wang et



3556960936965046

- al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010. Vol. 20, no. 23. P. 7159–7163.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.07.054>
97. Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection / I. Belenichev et al. *Antioxidants*. 2024. Vol. 13, no. 5. P. 504.
URL: <https://doi.org/10.3390/antiox13050504>
98. Fahey E., Doyle S. L. IL-1 Family Cytokine Regulation of Vascular Permeability and Angiogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10.
URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01426>
99. Suschek C., Schnorr O., Kolb-Bachofen V. The Role of iNOS in Chronic Inflammatory Processes In Vivo: Is it Damage-Promoting, Protective, or Active at all?. *Current Molecular Medicine*. 2004. Vol. 4, no. 7. P. 763–775.
URL: <https://doi.org/10.2174/1566524043359908>
100. Inducible nitric oxide synthase deficiency ameliorates skeletal muscle insulin resistance but does not alter unexpected lower blood glucose levels after burn injury in C57BL/6 mice / M. Sugita et al. *Metabolism*. 2012. Vol. 61, no. 1. P. 127–136.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.06.001>
101. iNOS as a Driver of Inflammation and Apoptosis in Mouse Skeletal Muscle after Burn Injury: Possible Involvement of Sirt1 S-Nitrosylation-Mediated Acetylation of p65 NF- κ B and p53 / H. Nakazawa та ін. *PLOS ONE*. 2017. T. 12, № 1. C. e0170391.
URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170391>
102. Papi S., Ahmadizar F., Hasanvand A. The role of nitric oxide in inflammation and oxidative stress. *Immunopathologia Persa*. 2019. Vol. 5, no. 1. P. e08-e08.
URL: <https://doi.org/10.15171/ipp.2019.08>



3556960936965046

ДОДАТОК А*Додаток А1*

Значення прогнозованих параметрів токсичності, розрахованих з використанням
сервісу «ProTox-II»

Сполука	Токсичність при пероральному прийомі		Прогнозована специфічна токсичність [#]				
	Клас токсичності*	LD ₅₀ , мг/кг	НТ	CG	ІТ	МГ	СТ
1	2	3	4	5	6	7	8
3.1	4	800	ні	ні	ні	так	ні
3.2	4	800	ні	ні	ні	ні	ні
3.3	4	800	ні	ні	ні	так	ні
3.4	3	300	ні	ні	ні	ні	ні
3.5	4	800	ні	ні	ні	так	ні
4.1	4	800	так	так	ні	так	ні
4.2	3	300	ні	так	ні	так	ні
4.3	4	475	так	ні	ні	так	ні
6.1	4	1000	так	ні	ні	ні	ні
6.2	4	1000	так	ні	ні	ні	ні
6.3	4	1000	так	ні	ні	ні	ні
6.4	4	1000	так	ні	ні	ні	ні
6.5	4	1000	так	ні	ні	ні	ні
6.6	4	1000	так	ні	ні	ні	ні
6.7	4	1000	так	ні	ні	ні	ні
7.1	3	300	так	так	ні	ні	ні
7.2	3	300	так	ні	ні	ні	ні
7.3	4	1000	ні	ні	ні	ні	ні



3556960936965048

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8
7.4	3	300	так	ні	ні	ні	ні
7.5	3	300	так	ні	ні	ні	ні
7.6	3	300	так	ні	ні	ні	ні
7.7	3	300	так	ні	ні	ні	ні
7.8	3	300	так	ні	ні	ні	ні
8.1	3	300	ні	ні	ні	ні	ні
8.2	4	800	так	ні	ні	ні	ні
8.3	4	1000	так	ні	ні	ні	ні
8.4	4	1000	так	ні	ні	ні	ні
8.5	3	300	ні	так	ні	ні	ні
8.6	3	271	так	так	ні	ні	ні
8.7	5	2500	так	так	ні	ні	ні
8.8	4	1000	так	так	ні	ні	ні
8.9	3	300	так	так	ні	ні	ні
8.10	3	300	так	ні	ні	ні	ні
8.11	3	300	так	ні	ні	ні	ні
8.12	3	300	так	так	ні	ні	ні
8.13	5	2500	так	так	ні	ні	ні
8.14	4	1447	ні	ні	ні	ні	ні
8.15	4	1000	так	ні	ні	ні	ні
8.16	3	300	так	так	ні	ні	ні
8.17	5	2500	так	ні	ні	ні	ні
8.18	3	300	так	так	ні	ні	ні
8.19	4	1000	так	ні	ні	ні	ні
8.20	4	475	так	ні	ні	ні	ні
8.21	4	1447	так	ні	ні	ні	ні
8.22	3	271	так	ні	ні	ні	ні



3556960936965048

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8
8.23	5	2500	так	ні	ні	ні	ні
8.24	3	300	так	ні	ні	ні	ні
8.25	3	300	так	ні	ні	ні	ні
8.26	3	300	так	ні	ні	ні	ні
8.27	3	300	так	ні	ні	ні	ні
8.28	5	2500	так	ні	ні	ні	ні
8.29	3	300	так	ні	так	ні	ні
9.1	4	800	так	ні	ні	ні	ні
9.2	4	800	ні	ні	ні	ні	ні
9.3	4	800	ні	ні	ні	ні	ні
9.4	3	300	так	ні	ні	ні	ні
9.5	3	300	ні	ні	ні	ні	ні
9.6	4	800	так	ні	ні	ні	ні
10.1	4	800	ні	ні	ні	ні	ні
10.2	3	300	ні	ні	ні	ні	ні
10.3	4	400	ні	ні	ні	ні	ні
11.1	6	10000	ні	ні	ні	ні	ні
11.2	6	10000	ні	ні	ні	ні	ні

* – Клас I: летальна при проковтуванні ($LD50 \leq 5$); Клас II: летальна при проковтуванні ($5 < LD50 \leq 50$); Клас III: токсична при проковтуванні ($50 < LD50 \leq 300$); Клас IV: шкідлива при проковтуванні ($300 < LD50 \leq 2000$); Клас V: може бути шкідливою при проковтуванні ($2000 < LD50 \leq 5000$); Клас VI: не токсична ($LD50 > 5000$); # – Звіт про модельну токсичність описує достовірність прояву токсичності порівняно із середнім показником визначеного класу. Види активності: НТ – гепатотоксичність, СГ – канцерогенність, ІТ – імунотоксичність, МГ – мутагенність та СТ – цитотоксичність.



355696093065086

Додаток А2

Параметри молекул, обраховані за допомогою сервісу «SwissADME»

Сполуки	ММ*, г/моль	ВА	АВА	Csp ³	КОЗ	КАВЗ	КДВЗ	МР	ПТПП, Å ²
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3.1	337.42	25	14	0.47	2	5	0	102.84	63.39
3.2	351.45	26	14	0.50	2	5	0	107.64	63.39
3.3	337.42	25	14	0.47	2	5	0	102.84	63.39
3.4	413.51	31	20	0.36	4	5	0	127.32	63.39
3.5	352.43	26	14	0.47	3	6	0	109.65	66.63
4.1	331.37	25	20	0.16	3	4	1	98.12	72.18
4.2	359.42	27	20	0.24	4	4	1	107.90	72.18
4.3	349.36	26	20	0.16	3	5	1	98.08	72.18
6.1	366.80	26	20	0.16	3	5	0	100.32	69.38
6.2	350.35	26	20	0.16	3	6	0	95.27	69.38
6.3	366.80	26	20	0.16	3	5	0	100.32	69.38
6.4	412.42	31	26	0.08	4	6	0	115.74	69.38



3556960036965086

Продовження таблиці

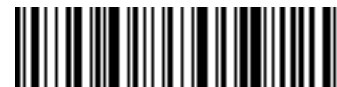
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6.5	430.41	32	26	0.08	4	7	0	115.70	69.38
6.6	428.87	31	26	0.08	4	5	0	120.79	69.38
6.7	428.87	31	26	0.08	4	5	0	120.79	69.38
7.1	410.49	30	26	0.08	4	4	0	121.01	85.45
7.2	428.48	31	26	0.08	4	5	0	120.97	85.45
7.3	472.99	33	26	0.15	5	4	0	135.79	85.45
7.4	452.57	33	26	0.19	5	4	0	135.59	85.45
7.5	466.60	34	26	0.21	5	4	0	140.55	85.45
7.6	470.56	34	26	0.19	5	5	0	135.55	85.45
7.7	487.02	34	26	0.19	5	4	0	140.60	85.45
7.8	446.47	32	26	0.08	4	6	0	120.93	85.45
8.1	353.40	25	19	0.25	3	6	0	95.38	116.16
8.2	370.45	25	19	0.25	3	6	0	98.97	139.47
8.3	401.44	29	25	0.10	4	6	0	111.04	116.16
8.4	418.49	29	25	0.10	4	6	0	114.64	139.47
8.5	464.50	34	31	0.04	5	7	0	128.91	129.05



3556960036965086

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8.6	436.49	32	29	0.04	4	5	1	125.85	114.13
8.7	453.54	32	29	0.04	4	5	0	129.38	126.58
8.8	438.46	32	29	0.05	4	7	1	121.44	139.91
8.9	478.53	35	31	0.08	5	7	0	133.72	129.05
8.10	415.47	30	25	0.14	4	6	0	115.85	116.16
8.11	432.52	30	25	0.14	4	6	0	119.44	139.47
8.12	450.52	33	29	0.08	4	5	1	130.66	114.13
8.13	467.57	33	29	0.08	4	5	0	134.19	126.58
8.14	443.52	32	25	0.22	5	6	0	125.62	116.16
8.15	460.57	32	25	0.22	5	6	0	129.22	139.47
8.16	478.57	35	29	0.15	5	5	1	140.43	114.13
8.17	495.62	35	29	0.15	5	5	0	143.96	126.58
8.18	480.54	35	29	0.16	5	7	1	136.02	139.91
8.19	419.43	30	25	0.10	4	7	0	111.00	116.16
8.20	482.49	35	31	0.04	5	8	0	128.87	129.05
8.21	436.49	30	25	0.10	4	7	0	114.59	139.47



3556960036965086

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8.22	454.48	33	29	0.04	4	6	1	125.81	114.13
8.23	471.53	33	29	0.04	4	6	0	129.34	126.58
8.24	456.46	33	29	0.05	4	8	1	121.40	139.91
8.25	433.46	31	25	0.14	4	7	0	115.81	116.16
8.26	496.52	36	31	0.08	5	8	0	133.68	129.05
8.27	468.51	34	29	0.08	4	6	1	130.62	114.13
8.28	485.56	34	29	0.08	4	6	0	134.14	126.58
8.29	470.48	34	29	0.09	4	8	1	126.21	139.91
9.1	330.36	23	14	0.27	4	6	1	88.27	122.75
9.2	378.40	27	20	0.11	5	6	1	103.94	122.75
9.3	392.43	28	20	0.15	5	6	1	108.74	122.75
9.4	392.43	28	20	0.15	5	6	1	108.74	122.75
9.5	434.51	31	20	0.26	6	6	1	123.32	122.75
9.6	410.42	29	20	0.15	5	7	1	108.70	122.75
9.1	406.46	29	20	0.19	7	6	0	113.06	111.75
9.2	448.54	32	20	0.29	8	6	0	127.64	111.75



3556960034965086

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9.3	424.45	30	20	0.19	7	7	0	113.02	111.75
11.1	449.48	32	20	0.18	8	7	2	121.36	151.85
11.2	491.56	35	20	0.28	9	7	2	135.94	151.85

ММ*, г/моль – молекулярна маса, ВА – кількість важких атомів, АВА – кількість важких ароматичних атомів, C_{sp^3} – фракція sp^3 –гібридизованих атомів карбону, КОЗ – кількість зв’язків, що обертаються, КАВЗ – кількість акцепторів водневих зв’язків, КДВЗ – кількість донорів водневих зв’язків, МР – молекулярна рефракція, ПТПП – площа топологічної полярної поверхні.



3556960936965086

Додаток АЗ

Параметри біодоступності, синтетична доступність та здатність виступати в ролі сполуки лідера, обраховані за допомогою «SwissADME»

Сполуки	LogP консенсус	Біодоступність, Abbot	Синтетична доступність	Сполуки-лідери
1	2	3	4	5
3.1	2.66	0.55	3.82	Так
3.2	2.89	0.55	4.12	Ні
3.3	2.62	0.55	3.82	Так
3.4	3.79	0.55	4.15	Ні
3.5	1.83	0.55	3.71	Ні
4.1	2.73	0.55	3.41	Так
4.2	3.40	0.55	3.59	Ні
4.3	3.07	0.55	3.40	Так
6.1	3.40	0.55	3.46	Ні
6.2	3.19	0.55	3.42	Ні
6.3	3.43	0.55	3.43	Ні
6.4	4.23	0.55	3.78	Ні
6.5	4.53	0.55	3.81	Ні
6.6	4.48	0.55	3.83	Ні
6.7	4.46	0.55	3.80	Ні
7.1	4.43	0.55	3.98	Ні
7.2	4.83	0.55	3.97	Ні
7.3	5.66	0.55	3.70	Ні
7.4	5.43	0.55	4.31	Ні
7.5	5.76	0.55	4.42	Ні
7.6	5.74	0.55	4.29	Ні
7.7	5.93	0.55	4.31	Ні
7.8	5.13	0.55	3.99	Ні



3556960936965086

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
8.1	1.83	0.55	3.67	Hi
8.2	2.79	0.55	3.76	Hi
8.3	2.47	0.55	3.42	Hi
8.4	3.58	0.55	3.49	Hi
8.5	3.60	0.55	3.63	Hi
8.6	3.97	0.55	3.49	Hi
8.7	4.67	0.55	3.57	Hi
8.8	2.94	0.55	3.50	Hi
8.9	3.84	0.55	4.22	Hi
8.10	2.86	0.55	4.00	Hi
8.11	3.89	0.55	4.07	Hi
8.12	4.11	0.55	4.09	Hi
8.13	4.87	0.55	4.16	Hi
8.14	3.57	0.55	3.72	Hi
8.15	4.56	0.55	3.79	Hi
8.16	4.82	0.55	3.80	Hi
8.17	5.63	0.55	3.88	Hi
8.18	3.82	0.55	3.82	Hi
8.19	2.79	0.55	3.41	Hi
8.20	3.81	0.55	3.63	Hi
8.21	3.90	0.55	3.48	Hi
8.22	4.26	0.55	3.49	Hi
8.23	4.91	0.55	3.56	Hi
8.24	3.16	0.55	3.50	Hi
8.25	3.09	0.55	3.99	Hi
8.26	4.15	0.55	4.21	Hi
8.27	4.55	0.55	4.08	Hi



3556960936965086

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
8.28	5.23	0.55	4.15	Hi
8.29	3.40	0.55	4.10	Hi
9.1	1.72	0.56	3.53	Так
9.2	2.53	0.56	3.28	Hi
9.3	2.76	0.56	3.82	Hi
9.4	2.79	0.56	3.87	Hi
9.5	3.76	0.56	4.13	Hi
9.6	3.12	0.56	3.81	Hi
10.1	3.13	0.55	3.56	Hi
10.2	4.02	0.55	3.86	Hi
10.3	3.47	0.55	3.55	Hi
11.1	2.16	0.11	4.07	Hi
11.2	3.15	0.11	4.39	Hi



3556960936965086

Додаток А4

Параметри біодоступності, синтетична доступність та здатність виступати в ролі сполуки лідера, обраховані за допомогою «SwissADME»

Сполуки	LogP консенсус	Біодоступність, Abbot	Синтетична доступність	Сполуки-лідери
1	2	3	4	5
3.1	2.66	0.55	3.82	Так
3.2	2.89	0.55	4.12	Ні
3.3	2.62	0.55	3.82	Так
3.4	3.79	0.55	4.15	Ні
3.5	1.83	0.55	3.71	Ні
4.1	2.73	0.55	3.41	Так
4.2	3.40	0.55	3.59	Ні
4.3	3.07	0.55	3.40	Так
6.1	3.40	0.55	3.46	Ні
6.2	3.19	0.55	3.42	Ні
6.3	3.43	0.55	3.43	Ні
6.4	4.23	0.55	3.78	Ні
6.5	4.53	0.55	3.81	Ні
6.6	4.48	0.55	3.83	Ні
6.7	4.46	0.55	3.80	Ні
7.1	4.43	0.55	3.98	Ні
7.2	4.83	0.55	3.97	Ні
7.3	5.66	0.55	3.70	Ні
7.4	5.43	0.55	4.31	Ні
7.5	5.76	0.55	4.42	Ні
7.6	5.74	0.55	4.29	Ні
7.7	5.93	0.55	4.31	Ні
7.8	5.13	0.55	3.99	Ні



355696093695086

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
8.1	1.83	0.55	3.67	Hi
8.2	2.79	0.55	3.76	Hi
8.3	2.47	0.55	3.42	Hi
8.4	3.58	0.55	3.49	Hi
8.5	3.60	0.55	3.63	Hi
8.6	3.97	0.55	3.49	Hi
8.7	4.67	0.55	3.57	Hi
8.8	2.94	0.55	3.50	Hi
8.9	3.84	0.55	4.22	Hi
8.10	2.86	0.55	4.00	Hi
8.11	3.89	0.55	4.07	Hi
8.12	4.11	0.55	4.09	Hi
8.13	4.87	0.55	4.16	Hi
8.14	3.57	0.55	3.72	Hi
8.15	4.56	0.55	3.79	Hi
8.16	4.82	0.55	3.80	Hi
8.17	5.63	0.55	3.88	Hi
8.18	3.82	0.55	3.82	Hi
8.19	2.79	0.55	3.41	Hi
8.20	3.81	0.55	3.63	Hi
8.21	3.90	0.55	3.48	Hi
8.22	4.26	0.55	3.49	Hi
8.23	4.91	0.55	3.56	Hi
8.24	3.16	0.55	3.50	Hi
8.25	3.09	0.55	3.99	Hi
8.26	4.15	0.55	4.21	Hi
8.27	4.55	0.55	4.08	Hi



3556960936965086

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
8.28	5.23	0.55	4.15	Hi
8.29	3.40	0.55	4.10	Hi
9.1	1.72	0.56	3.53	Так
9.2	2.53	0.56	3.28	Hi
9.3	2.76	0.56	3.82	Hi
9.4	2.79	0.56	3.87	Hi
9.5	3.76	0.56	4.13	Hi
9.6	3.12	0.56	3.81	Hi
10.1	3.13	0.55	3.56	Hi
10.2	4.02	0.55	3.86	Hi
10.3	3.47	0.55	3.55	Hi
11.1	2.16	0.11	4.07	Hi
11.2	3.15	0.11	4.39	Hi



3556960056965086

Додаток А5

Фармакокінетичні параметри та відповідність фільтрам лікоподібності синтезованих сполук, розраховані за допомогою сервісу «SwissADME»

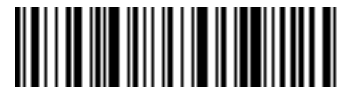
Сполуки	ШКА	ГЕБ	Фільтр лікоподібності					Log Kp	ІБ
			Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3.1	Висока	Так	Так	Так	Так	Так	Так	-6.65	0.55
3.2	Висока	Так	Так	Так	Так	Так	Так	-6.42	0.55
3.3	Висока	Так	Так	Так	Так	Так	Так	-6.65	0.55
3.4	Висока	Так	Так	Так	Так	Так	Так	-6.10	0.55
3.5	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-7.52	0.55
4.1	Висока	Так	Так	Так	Так	Так	Так	-6.35	0.55
4.2	Висока	Так	Так	Так	Так	Так	Так	-5.96	0.55
4.3	Висока	Так	Так	Так	Так	Так	Так	-6.39	0.55
6.1	Висока	Так	Так	Так	Так	Так	Так	-6.13	0.55
6.2	Висока	Так	Так	Так	Так	Так	Так	-6.41	0.55
6.3	Висока	Так	Так	Так	Так	Так	Так	-6.13	0.55
6.4	Висока	Так	Так	Так	Так	Так	Так	-5.61	0.55
6.5	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-5.65	0.55
6.6	Висока	Так	Так	Так	Так	Так	Ні; 1 відхилення	-5.34	0.55
6.7	Висока	Так	Так	Так	Так	Так	Ні; 1 відхилення	-5.34	0.55
7.1	Висока	Ні	Так; 1 відхилення	Так	Так	Так	Так	-5.28	0.55



3556960062965086

Продовження таблиці

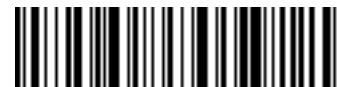
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7.2	Висока	Ні	Так; 1 відхилення	Так	Так	Так	Ні; 1 відхилення	-5.32	0.55
7.3	Висока	Ні	Так; 1 відхилення	Ні; 2 відхилення	Так	Ні; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	-4.71	0.55
7.4	Висока	Ні	Так; 1 відхилення	Ні; 2 відхилення	Так	Ні; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	-4.74	0.55
7.5	Висока	Ні	Так; 1 відхилення	Ні; 2 відхилення	Так	Ні; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	-4.57	0.55
7.6	Низька	Ні	Так; 1 відхилення	Ні; 2 відхилення	Так	Ні; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	-4.78	0.55
7.7	Низька	Ні	Так; 1 відхилення	Ні; 3 відхилення ^б , MR>130	Так	Ні; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	-4.51	0.55
7.8	Висока	Ні	Так; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення ^б	Так	Ні; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	-5.36	0.55
8.1	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-7.65	0.55
8.2	Низька	Ні	Так	Так	Так	Ні; 1 відхилення	Так	-6.80	0.55
8.3	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-7.05	0.55
8.4	Низька	Ні	Так	Так	Так	Ні; 1 відхилення	Так	-6.20	0.55
8.5	Висока	Ні	Так; 1 відхилення	Так	Так	Так	Так	-6.16	0.55
8.6	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-5.80	0.55



35569600665086

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8.7	Низька	Ні	Так; 1 відхилення	Так	Так	Так	Ні; 1 відхилення	-5.28	0.55
8.8	Низька	Ні	Так	Так	Так	Ні; 1 відхилення	Так	-6.79	0.55
8.9	Низька	Ні	Так; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	Так	Так	Так	-5.96	0.55
8.10	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-6.85	0.55
8.11	Низька	Ні	Так	Так	Так	Ні; 1 відхилення	Так	-6.01	0.55
8.12	Висока	Ні	Так	Ні; 1 відхилення	Так	Так	Так	-5.60	0.55
8.13	Низька	Ні	Так	Ні; 1 відхилення	Так	Так	Ні; 1 відхилення	-5.07	0.55
8.14	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-6.51	0.55
8.15	Низька	Ні	Так	Так	Так	Ні; 1 відхилення	Так	-5.66	0.55
8.16	Низька	Ні	Так	Ні; 1 відхилення	Так	Так	Ні; 1 відхилення	-5.26	0.55
8.17	Низька	Ні	Так; 1 відхилення	Ні; 3 відхилення	Так	Ні; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	-4.73	0.55
8.18	Низька	Ні	Так	Ні; 2 відхилення	Так	Ні; 1 відхилення	Так	-6.26	0.55
8.19	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-7.09	0.55
8.20	Низька	Ні	Так; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	Так	Так	Так	-6.20	0.55



355696005465086

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8.21	Низька	Ні	Так	Так	Так	Ні; 1 відхилення	Так	-6.24	0.55
8.22	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-5.84	0.55
8.23	Низька	Ні	Так; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення ^б	Так	Так	Ні; 1 відхилення	-5.31	0.55
8.24	Низька	Ні	Так	Так	Так	Ні; 1 відхилення	Так	-6.83	0.55
8.25	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-6.89	0.55
8.26	Низька	Ні	Так; 1 відхилення	Ні; 2 відхилення	Так	Так	Так	-6.00	0.55
8.27	Низька	Ні	Так	Ні; 1 відхилення	Так	Так	Так	-5.64	0.55
8.28	Низька	Ні	Так; 1 відхилення	Ні; 3 відхилення	Так	Ні; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	-5.11	0.55
8.29	Низька	Ні	Так	Так	Так	Ні; 1 відхилення	Так	-6.64	0.55
9.1	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-7.37	0.56
9.2	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-6.77	0.56
9.3	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-6.57	0.56
9.4	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-6.57	0.56
9.5	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-6.03	0.56
9.6	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-6.61	0.56
10.1	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-6.45	0.55
10.2	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-5.90	0.55
10.3	Висока	Ні	Так	Так	Так	Так	Так	-6.49	0.55



355696095965086

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
11.1	Низька	Ні	Так	Так	Ні; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	-7.66	0.11
11.2	Низька	Ні	Так	Ні; 2 відхилення	Ні; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	Ні; 1 відхилення	-7.12	0.11



3556960936965086

ДОДАТОК Б

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

Додаток Б1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
закладу вищої освіти
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України
проф. Іван КЛІЩ

«17» 2025 р.

Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** Синтез, антирадикальна та антимікробна активність 6-[(азагетероцикліл(ариламіно)етил]-3-*R-2H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії.
- 3. Автори:** Олександр ГРИЦАК
- 4. Джерело інформації:** Синтез, антирадикальна та антимікробна активність 6-[(азагетероцикліл(ариламіно)етил]-3-*R-2H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2024. № 4. С. 84–92.
- 5. Ким і коли впроваджено:** у науковий і навчальний процес кафедрою фармацевтичної хімії ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Протокол № 3 від 12.02. 2025 р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по одержанню та дослідженню біологічної активності 6-[(азагетероцикліл(ариламіно)етил]-3-*R-2H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри фармацевтичної
хімії, д-р фарм. наук, проф.

Лілія ЛОГОЙДА



3556960936965086

Додаток Б2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”В.о. директора ННІ «Український державний
хіміко-технологічний університет»Українського державного
університету науки і технологій,

д. хім. н., проф.,

Ольга СВЕРДІКОВСЬКА

2025р.

Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** Bioisosteric Replacement in the Search for Biologically Active Compounds: Design, Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Novel [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії.
- 3. Автори:** Олександр ГРИЦАК, Костянтин ШАБЕЛЬНИК, Ганна СЕВЕРІНА, Віктор РИЖЕНКО, Олексій ВОСКОБОЙНИК, Ігор БСЛЕНІЧЕВ, Сергій КОВАЛЕНКО, Валентин ОКСЕНИЧ, Олександр КАМИШНИЙ.
- 4. Джерело інформації:** Bioisosteric Replacement in the Search for Biologically Active Compounds: Design, Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Novel [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines / O. Grytsak et al. *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17, no. 11. P. 1437.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою фармації та технології органічних речовин ННІ «Український державний хіміко-технологічний університет» Українського державного університету науки і технологій.
Протокол №10 від 14.02.2025 р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню біоізостеричної заміни в пошуках нових біологічно активних сполук серед [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів.

Відповідальний за впровадженняЗавідувач кафедри фармації та
технології органічних речовин
д. хім. н., проф.

Олександр ХАРЧЕНКО



3556960936965088

Додаток БЗ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Дніпровського національного
університету ім. Олеся Гончара
к. біол. н., доц., Олег МАРЕНКОВ
“14” жовт. 2025 р.

**Акт впровадження**

- 1. Найменування для впровадження:** [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline hybrids with azole and azine heterocycles: design, synthesis, antibacterial and antiradical activity.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії.
- 3. Автори:** Олександр ГРИЦАК, Костянтин ШАБЕЛЬНИК, Анна КІНЧЕНКО, Олена КОМАРОВСЬКА-ПОРОХНЯВЕЦЬ, Віра ЛУБЕНЕЦЬ, Олексій ВОСКОБОЙНИК, Сергій КОВАЛЕНКО.
- 4. Джерело інформації:** [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline hybrids with azole and azine heterocycles: design, synthesis, antibacterial and antiradical activity / O. Grytsak et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. No. 6(52). P. 4–14.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий процес Науково-дослідним інститутом хімії та геології ДНУ.
Протокол № 3 від 26 лютого 2025 р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу гібридів [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів з азольними та азиновими гетороциклами, та дослідженню їх біологічної активності.

Відповідальний за впровадження

В.о. директора Науково-дослідного
інституту хімії та геології ДНУ,
д.хім.н., ст. н. співробітник

Віталій ПАЛЬЧИКОВ

ДОДАТОК В
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Bioisosteric Replacement in the Search for Biologically Active Compounds: Design, Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Novel [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines / O. Grytsak, K. Shabelnyk, H. Severina, V. Ryzhenko, O. Voskoboinik, I. Belenichev, S. Kovalenko, V. Oksenych, O. Kamyshnyi. *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17 (11). Art. 1437. URL: <https://doi.org/10.3390/ph17111437> (Дисертантом проведено літературний пошук, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка оригінального тексту статті; Шабельник К. – розробка концепції та дизайну дослідження; Северіна Г. – програмне забезпечення та візуалізація; Риженко В. - програмне забезпечення та візуалізація; Воскобойнік О. - розробка концепції та дизайну дослідження, написання, перегляд та редагування; Бєленічев І. – курація даних та написання; Коваленко С. – написання, перегляд та редагування; Оксеніч В. – адміністрування та фінансування; Камишиний О. – адміністрування та фінансування).
2. Грицак О. А. Синтез, антирадикальна та антимікробна активність 6-[(азагетероцикліл(ариламіно)етил)-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*] хіназолін-2-онів. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2024. № 4. С. 84–92. URL: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14980>
3. [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline hybrids with azole and azine heterocycles: design, synthesis, antibacterial and antiradical activity / Grytsak O., Schabelnyk K., Kinichenko A., Komarovska-Porokhnyvets O., Lubenets V., Voskoboinik O., Kovalenko S. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 6 (52). С. 4–14. URL: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.318160> (Дисертантом проведено літературний пошук, хімічні експериментальні дослідження, біологічні дослідження та обговорення результатів; Шабельник К. П. – адміністрування та допомога в статистичній обробці даних; Кініченко А. О. – допомога в проведенні розрахунків; Комаровська-Порохнявець О. З. – проведення біологічних досліджень;



3556960936965086

Лубенець В. – проведення біологічних досліджень; Воскобойнік О. Ю. – розробка концепції та дизайну дослідження, написання тексту статті; Коваленко С. І. – написання, редагування та остаточне затвердження статті).

4. Грицак О. А. 6-галогенометил-3- R -6,7-дигідро-2 H -[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін-2-они у реакціях з морфоліном та діізопропілетиламіном. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки-2022* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених (м. Запоріжжя, 04 лют. 2022 р.). Запоріжжя, 2022. С. 78.

5. Грицак О. А. Продукти модифікації 6-(хлоро(R)метил)-3-метил-2 H -[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін-2-ону - перспективні біологічно активні сполуки. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022* : матеріали 82 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (17 трав. 2022 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2022. С. 49–50.

6. Грицак О. А., Воскобойнік О. Ю. 6-(хлоро(R^2)метил)-3- R^1 -2 H -[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін-2-они як вихідні сполуки для синтезу потенційно біоактивних гетероциклічних гібридів. *Запорізький фармацевтичний форум – 2022* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (17-18 листоп. 2022 р, Запоріжжя). Запоріжжя, 2022. С. 30–31. (*Дисертантом проведено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку*; Воскобойнік О. Ю. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез).

7. Грицак О. А. Біоізостерне заміщення структурних фрагментів в молекулах 3-(3- R -2-оксо-2 H -[1,2,4]триазино[2,3- c]хіназолін -6-іл)бутанових кислот як перспективний напрям конструювання іноваційних протизапальних агентів. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2023* : матеріали 83 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (25-26 трав. 2023 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2023. С. 99–100.

8. Грицак О. А. Особливості формування комбінаторної бібліотеки сірковмісних гетероциклічних гібридів на основі 6-(хлоро(R^2)метил)-3- R^1 -2 H -



3556960936965084

[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів. *Хімія і сучасні технології* : XI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. здобувачів вищої освіти та молодих учених. (06-07 груд. 2023 р., м. Дніпро). Дніпро, 2023. С. 40.

9. Грицак О. А. Спрямований пошук біологічно-активних сполук серед продуктів модифікації 3- R^1 -6-(хлоро(R^2))метил)-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2024* : матеріали 84 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (23-24 трав. 2024 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2024. С. 160–161.

10. Antypenko L. M., Hrytsak O. A., Shabelnyk K. P. Predicting cardiotoxicity of 6-(1-(*R*-phenoxy)ethyl)-3-methyl/phenyl-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones.

Запорізький фармацевтичний форум - 2024 : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 21-22 листоп. 2024 р.). Запоріжжя, 2024. С. 127–128.

(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів; Антипенко Л. М. – аналіз та обробка отриманих даних, та підготовка тез до друку; Шабельник К. П. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез).



3556960936965082

ДОДАТОК Г

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022». 4 лютого 2022 р., м. Запоріжжя, Україна. *(Публікація тез)*.
2. 82 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2022». 17 травня 2022 р., м. Запоріжжя, Україна. *(Публікація тез)*.
3. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2022». 17-18 листопада 2022 р., м. Запоріжжя, Україна. *(Публікація тез)*.
4. 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2023». 25-26 травня 2023 р., м. Запоріжжя, Україна. *(Публікація тез)*.
5. XI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології». 06-07 грудня 2023 р., м. Дніпро, Україна. *(Публікація тез)*.
6. 84 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації - 2024». 23-24 травня 2024 р., м. Запоріжжя, Україна. *(Усна доповідь та публікація тез)*.
7. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький Фармацевтичний Форум - 2024». 21-22 листопада 2024 р., м. Запоріжжя, Україна. *(Публікація тез)*.

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №04/05/02-1277 від 09.04.2021;
Цілісність даних: не порушена;



3556960936965086



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: ГРИЦАК ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ 3557503011;
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 3557503011;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 5E984D526F82F38F040000002C25BF0114D52706;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК";
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису (позначка часу для підпису): 11:37 24.03.2025;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)
Час та дата підпису (позначка часу для даних): 11:37 24.03.2025;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)