

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

На правах рукопису

СКОРИНА ДМИТРО ЮРІЙОВИЧ

УДК 547.856.1'873.03/.04.057.000.57

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ (3-*R*-2-
ОКСО-2*H*-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-*c*]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ)КАРБОНОВИХ
КИСЛОТ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник
Коваленко Сергій Іванович
доктор фармацевтичних наук, професор

Запоріжжя – 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 РЕАКЦІЇ 1,4- <i>NCCN</i> -, 1,4- <i>NNCN</i> - ТА 1,5- <i>NCCCN</i> - БІНУКЛЕОФІЛІВ З ЦИКЛІЧНИМИ АНГІДРИДАМИ ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	13
1.1 Реакції гетероциклізації на основі 1,4- <i>NCCN</i> -, 1,4- <i>NNCN</i> - бінуклеофілів та циклічних ангідридів дикарбонowych кислот.....	13
1.1.1 <i>o</i> -Фенілендіамін та його похідні у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонowych кислот.....	13
1.1.2 Амідні α-амінокислот та їх похідні у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонowych кислот.....	24
1.1.3 Амідини у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонowych кислот.....	27
1.1.4 Гідразиноподібні у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонowych кислот.....	31
1.1.5 1,4-Бінуклеофіли іншої будови у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонowych кислот.....	34
1.2 Реакції гетероциклізації на основі 1,5- <i>NCCCN</i> -бінуклео- філів та циклічних ангідридів дикарбонowych кислот.....	38
1.2.1 Амід антранілової кислоти та його похідні у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонowych кислот.....	38
1.2.2 1,5-Бінуклеофіли іншої будови у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонowych кислот.....	41
1.3 Біологічні властивості продуктів взаємодії 1,4- та 1,5-бінуклеофілів із циклічними ангідридами дикарбонowych кислот.....	42

РОЗДІЛ 2 ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ 6-R-3-(2-АМІНО-ФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗИН-5-ОНІВ, ХЛОРАНГІДРИДІВ ТА АНГІДРИДІВ ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ	50
2.1 Синтез та фізико-хімічні властивості 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів.....	51
2.2 Реакції 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-(2H)-онів з хлорангідритами та ангідридами аліфатичних дикарбонів кислот.....	57
2.3 Реакції 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-(2H)-онів з несиметричними ангідридами аліфатичних дикарбонів кислот.....	72
2.4 Реакції 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів з ангідридами аліциклічних та ароматичних дикарбонів кислот.....	79
2.5 Експериментальна частина.....	103
ВИСНОВКИ.....	121
РОЗДІЛ 3 ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ 3-R-2-ОКСО-2H-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ)АЛКІЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ.....	123
3.1 Синтез та фізико-хімічні властивості натрієвих солей 3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонів кислот.....	123
3.2 Синтез та фізико-хімічні властивості амідів 3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонів кислот....	127
3.3 Експериментальна частина.....	132
ВИСНОВКИ.....	135
РОЗДІЛ 4 БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК...	136
4.1 Дослідження аналгетичної активності синтезованих сполук.....	136
4.2 Дослідження актопротекторної активності синтезованих сполук.....	139

4.2.1 Дослідження актопротекторної дії синтезованих сполук за допомогою плавального тесту (нормотермія).....	140
4.2.2 Дослідження актопротекторної дії синтезованих сполук за допомогою плавального тесту (гіпер- та гіпотермія).....	144
4.2.3 Вплив синтезованих сполук на динамічну та статичну витривалість.....	147
4.2.4 Вплив синтезованих сполук на фізичну витривалість організму піддослідних тварин за умов гіпоксії.....	149
4.3 Дослідження церебропротекторної активності синтезованих сполук.....	153
4.4 Дослідження гострої токсичності сполуки 15.10.....	160
4.5 Протипухлинний <i>in vitro</i> скринінг синтезованих сполук.....	161
4.6 Протимікробна та протигрибкова активності синтезованих сполук.....	170
ВИСНОВКИ.....	171
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	172
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	174
ДОДАТКИ.....	198

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БАР	– біологічно активні речовини;
ВЕРХ	– високоефективна рідинна хроматографія;
в/о	– внутрішньоочеревинне введення;
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу;
ГАМК	– γ -аміномасляна кислота;
ДМФА	– диметилформахід;
ДМСО	– диметилсульфоксид;
ЕУ	– електронний удар;
ЕД ₅₀	– середня ефективна доза;
ІЧ	– інфрачервоний;
ЛД ₅₀	– середня летальна доза;
МІК	– мінімальна інгібуюча концентрація;
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби;
ПБЧ	– поріг больової чутливості;
СДІ	– <i>N,N'</i> -карбонілдіімідазол;
ТГФ	– тетрагідрофуран;
ТМС	– тетраметилсилан;
УФ	– ультрафіолетовий;
ЦНС	– центральна нервова система;
¹³ С ЯМР	– вуглецевий ядерний магнітний резонанс;
¹ Н ЯМР	– протонний ядерний магнітний резонанс.

ВСТУП

Актуальність теми

Ангідриди та хлорангідриди дикарбонових кислот – важливий клас моно- та біелектрофільних реагентів, які широко застосовуються для введення карбоксильних груп до структури нуклеофільних скаффолдів. Зазначені перетворення є важливими, адже карбоксильна група завжди вважалась одним з ключових фрагментів при конструюванні нових лікарських препаратів, що пов'язано з багатогранністю її впливу на біологічну активність молекул. Введення зазначеного «фармакофору» до молекули надає широкі можливості для подальшої корекції фармакокінетичних параметрів потенційного біологічно активного агента через одержання його солей (підвищення гідрофільності) або естерів (підвищення ліпофільності). Висока реакційна здатність карбонових кислот та широкий вибір сучасних методів їх хімічної модифікації дозволяє вводити до молекули додаткові функціональні групи у складі амідного, гідразидного або гідразонного фрагментів. Отже, дослідження реакції [5+1]-гетероциклізації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із хлорангідридами та ангідридами дикарбонових кислот, які можуть привести до нових гетероциклічних сполук з карбоксильною групою, їх структурна модифікація, дослідження фізико-хімічних властивостей, спектральних характеристик та біологічної активності є вкрай актуальною проблемою органічної, медичної хімії. Тим більше, що значна кількість лікарських засобів поєднує у своїй структурі гетероциклічний фрагмент з карбоксильною, алкілкарбоксилатною, карбоксамідною або карбоксигідразидною групами і, що важливо, саме такі комбінації «фармакофорів» присутні, наприклад, у анальгетиків (індометацин, кеторолак, толметин, ніфлумова кислота та ін.), снодійних (золпідем), протисудомних (тіагабін), транквілізаторів (гідазепам), психотропних (клоразепат, пірацетам, пікамілон), місцевоанестезуючих (артикаїн, ропівакаїн) засобів тощо.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету за темою «Спрямований пошук біологічно активних сполук серед заміщених триазинохіназолінів» (№ державної реєстрації 0112U005643) та держбюджетною тематикою МОЗ України за темою «Спрямований пошук біологічно активних сполук серед заміщених триазинохіназолінів та створення кандидатів у лікарські препарати на їх основі» (№ державної реєстрації 0114U000968) згідно пріоритетного напрямку «Впровадження нових технологій створення нових лікарських засобів на основі спрямованого дизайну біологічно активних речовин та їх високопродуктивного скринінгу».

Дисертантом особисто проведено синтез і досліджено фізико-хімічні та біологічні властивості (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот та їх похідних.

Мета і задачі дослідження

Дисертаційна робота присвячена дослідженню умов, закономірностей та обмежень реакції [5+1]-гетероциклізації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із хлорангідрідами та ангідридами дикарбонових кислот, розробці методів синтезу нових гетероциклічних систем на їх основі, вивченню фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук, створенню комбінаторної бібліотеки з направленою біологічною дією та встановленню закономірностей «структура – біологічна дія» для пошуку ефективного напрямку оптимізації біологічно активних сполук.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

Ø дослідити реакції [5+1]-гетероциклізації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із хлорангідрідами та ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот, несиметричними ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот, ангідридами фталевої, біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-, 7-оксобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3- та циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонових

кислот, встановити за допомогою спектральних методів і рентгеноструктурного аналізу напрямки їх перебігу, обмеження та фактори, які впливають на даний процес;

Ø провести спрямовану модифікацію 3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл)карбонових кислот з метою покращення фармако-технологічних властивостей та посилення фармакологічної дії;

Ø розробити препаративні методи синтезу *N*-бензил-(гетероцикліл-)-(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл)алкіламідів як перспективних протипухлинних засобів;

Ø встановити будову та вивчити фізико-хімічні властивості (елементний аналіз, ІЧ-, ¹H, ¹³C ЯМР-, хромато-мас-, мас-спектри та рентгеноструктурний аналіз) синтезованих сполук;

Ø дослідити *in vitro* антибактеріальну та протипухлинну активність;

Ø дослідити *in vivo* анальгетичну, актопротекторну, антигіпоксичну та церебропротекторну активність синтезованих сполук;

Ø на основі одержаних результатів провести кореляційний аналіз «структура – біологічна дія» та виявити «сполуки-лідери» для їх подальшої оптимізації, поглиблених досліджень та спрямованого синтезу нових біологічно активних молекул.

Об'єкт дослідження: реакції гетероциклізації у синтезі 3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл)карбонових кислот, амінолізу, нейтралізації тощо.

Предмет дослідження: 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-они та продукти їх перетворень як перспективні сполуки для пошуку потенційних лікарських засобів.

Методи дослідження

Експериментальні методи органічної хімії: синтез, фізико-хімічний аналіз з використанням ІЧ-, ЯМР-спектроскопії, хромато-мас- та мас-спектрометрії, елементного та рентгеноструктурного аналізу; фармакологічний скринінг *in vitro* та *in vivo*.

Наукова новизна одержаних результатів

У процесі виконання експериментальної частини дисертації здійснено синтез неописаних у літературі 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів та продуктів їх хімічної модифікації, структура яких підтверджена даними ІЧ-, ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, хромато-мас- та мас-спектрометрії, елементного аналізу, а в окремих випадках – рентгеноструктурним аналізом. При цьому запропоновано нові ефективні методики синтезу як ключових інтермедіатів, так і кінцевих продуктів.

Показано, що взаємодія естерів 2-*R*-[2-[хіназолін-4(3*H*)-іліденгідрозоно]оцтових кислот та 3-*R*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів із гідразин гідратом є зручним варіантом одержання відповідних 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів.

Вперше розроблено зручний препаративний метод синтезу (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, який ґрунтується на реакції [5+1]-гетероциклізації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із хлорангідрідами, ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот та несиметричними ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот.

Показано, що взаємодія 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із ангідридами фталевої та біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислот перебігає за «класичним» ацилуванням з утворенням 2-[2-(6-*R*-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1*H*- та [2-(6-*R*-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1*H*-3а,4,7,7а-тетрагідро-4,7-метано-ізоіндол-1,3-діонів.

Вперше з'ясовані закономірності [5+1]-гетероциклізації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із конформаційно жорстким ангідридом 7-оксо-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти і встановлено, що ключовим моментом в реакції утворення 2(*E*)-3-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)акрилової кислоти є ряд тандемних процесів: ацилування, елімінація фрагмента фурану (реакція *retro*-Дільса-Альдера) та гетероциклізація.

Встановлено, що 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-они вступають в реакцію із ангідридом циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти з утворенням основного продукту, а саме оригінальної гетероциклічної системи – 2-арил-11,14*b*-дигідро-3*H*-ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-3,10(14*H*)-діону.

Обговорено можливі напрямки перебігу реакції і за допомогою хроматомас-спектрометрії встановлена будова інших продуктів реакції.

Вперше проведена структурна модифікація (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, а саме синтез їх натрієвих солей та амідів з метою покращення фармако-технологічних характеристик та направленою пошуку протипухлинних засобів.

Вперше створена комбінаторна бібліотека біологічно активних сполук з анагетичною, актопротекторною, антигіпоксичною, церебропротекторною дією, а також встановлена певна кореляційна залежність «структура – біологічна дія» серед продуктів хімічної модифікації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів.

Наукова новизна роботи підтверджена 2 патентами України на винахід (№ 87413, № 97586) та 2 патентами України на корисну модель (№ 81634, № 84257).

Практичне значення одержаних результатів

Розроблено препаративні методики одержання та здійснений синтез нових біологічно активних речовин: (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, їх натрієвих солей та амідів, 2-[2-(6-*R*-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1*H*- та [2-(6-*R*-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1*H*-3*a*,4,7,7*a*-тетрагідро-4,7-метано-ізоіндол-1,3-діонів, 2(*E*)-3-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]три-азино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)-акрилової кислоти та 2-арил-11,14*b*-дигідро-3*H*-ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-3,10-(14*H*)-діонів із потенційними анагетичними, актопротекторними, антигіпоксичними та церебропротекторними властивостями.

Виявлено закономірності зв'язку «структура – біологічна дія», які становлять інтерес для подальшого цілеспрямованого синтезу церебро- та актопротекторів, антигіпоксантив та анагетиків.

Для поглибленого вивчення як новий потенційний церебропротекторий засіб рекомендовано натрій (3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутаноат, який підвищує фізичну витривалість за умов нормо-, гіпер- та гіпотермії, підвищує динамічну та статичну витривалість на моделях циркуляторної та гемічної гіпоксії, запобігає летальності піддослідних тварин з ГПМК.

Фрагменти роботи впроваджено в науковий процес кафедр органічної та фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету; кафедр фармакології та фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, кафедри фармацевтичної хімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Особистий внесок здобувача

Аналіз і систематизація літературних даних, а також основний об'єм синтетичних експериментальних досліджень виконані особисто автором. Постановка задач, обговорення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків здійснені за участю наукового керівника. Рентгеноструктурні дослідження проведені у співпраці з к. х. н, науковим співробітником С. В. Шишкіною (НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків). Співавторами наукових публікацій є науковий керівник та науковці, які брали участь у вивченні фізико-хімічних та біологічних властивостей описаних у роботі речовин.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології, присвяченій 90-річчю

професора О. О. Столярчука (Вінниця, 2010), 71 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2011» (Запоріжжя, 2011), IV Національному з'їзді фармакологів України (Київ, 2011), конференції «Медицина та фармація ХХІ століття – крок у майбутнє» (Запоріжжя, 2012), V Всеукраїнській науковій конференції «Домбровські хімічні читання – 2012» (Ніжин, 2012), III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012), 73 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2013» (Запоріжжя, 2013), Українській науково-практичній конференції «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій», присвяченій 100-річчю від дня народження д. х. н., проф. Петюніна П. О. (Харків, 2014), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014» (Запоріжжя, 2014).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Запорізького державного медичного університету 20 квітня 2015 р.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 22 роботи, в тому числі: 9 статей, серед яких – 5 статей у наукових фахових виданнях України, 2 статті у виданнях іноземних держав (2 статті у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз); 2 патенти України на винахід; 2 патенти України на корисну модель; 9 тез доповідей.

РОЗДІЛ 1

РЕАКЦІЇ 1,4-*NCCN*-, 1,4-*NNCN*- ТА 1,5-*NCCCN*-
БІНУКЛЕОФІЛІВ З ЦИКЛІЧНИМИ АНГІДРИДАМИ ДИКАРБОНОВИХ
КИСЛОТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)1.1 Реакції гетероциклізації на основі 1,4-*NCCN*-, 1,4-*NNCN*-
бінуклеофілів та циклічних ангідридів дикарбонových кислот

За результатами літературного пошуку відомо, що перші роботи, присвячені використанню циклічних ангідридів дикарбонových кислот у реакціях [4+1]-циклоконденсації, були опубліковані наприкінці ІХХ – початку ХХ сторіччя.

1.1.1 *o*-Фенілендіамін та його похідні у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонových кислот. Першими роботами, що присвячені зазначеному питанню, слід вважати публікації Fischer O. [1, 2] зі співавторами, в яких, зокрема, висвітлюються реакції 4-метил-*N*¹-*n*-толілбензен-2-діаміну (1.1) із ангідридами бурштинової та фталевої кислот (рис. 1.1).

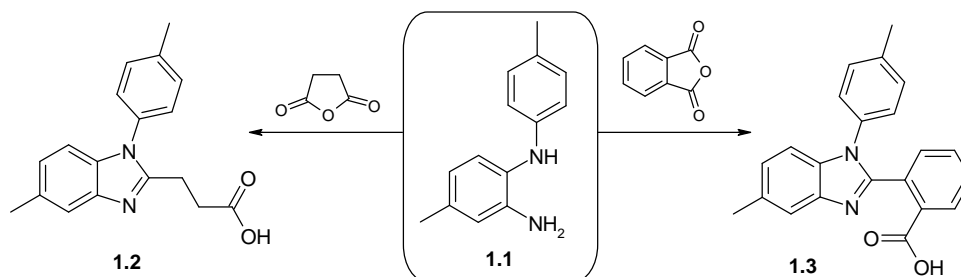


Рис. 1.1. Реакція 4-метил-*N*¹-*n*-толілбензен-2-діаміну із ангідридами бурштинової та фталевої кислот

Авторами також проведені дослідження по вивченню реакційної здатності відповідного *N*²-фенилнафтален-1,2-діаміну (1.4) та вищезазначеними циклічними ангідридами дикарбонových кислот (рис. 1.2). Слід зазначити, що будова 1.3 та 1.6 є дещо дискусійною, оскільки

використання фталевого ангідриду у подібних реакціях може приводити до утворення відповідних фталімідів, які є ізомерними до можливих продуктів циклізації із вільною карбоксильною групою. Тим більш, що достовірно встановити структуру 1.3 та 1.6 методами дослідження, які використали авторами, неможливо.

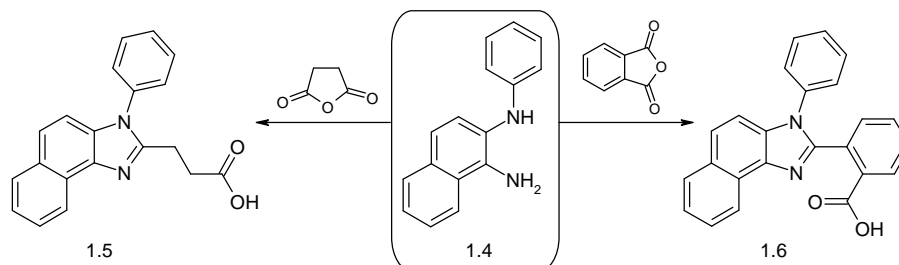


Рис. 1.2. Реакція *N*²-фенілнафтален-1,2-діаміну із ангідридами бурштинової та фталевої кислот

R. Meyer та J. Maier [3] дослідили взаємодію *o*-фенілендіаміну (1.7) з бурштиновим ангідридом в етанолі за температури 150-180°C (рис. 1.3). Дослідниками встановлено, що основним продуктом реакції є сполука 1.8, а сполуки 1.9 та 1.10 – мінорні продукти. Крім того, у роботі [4] наведено ресинтез 1.8 та одержані її функціональні похідні (естери, аміди, солі).

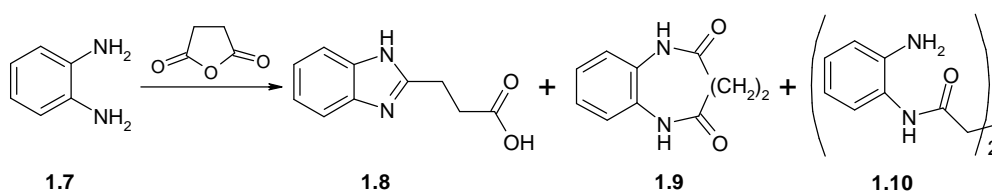


Рис. 1.3. Особливості перебігу реакції *o*-фенілендіаміну з бурштиновим ангідридом

Chatterjee В. [5] оптимізував методику синтезу 1.8, взаємодією сполуки 1.7 із двома еквівалентами бурштинового ангідриду при кип'ятінні у ксилолі. В роботі наведено синтез функціональних похідних 1.11 та 1.12 (рис. 1.4).

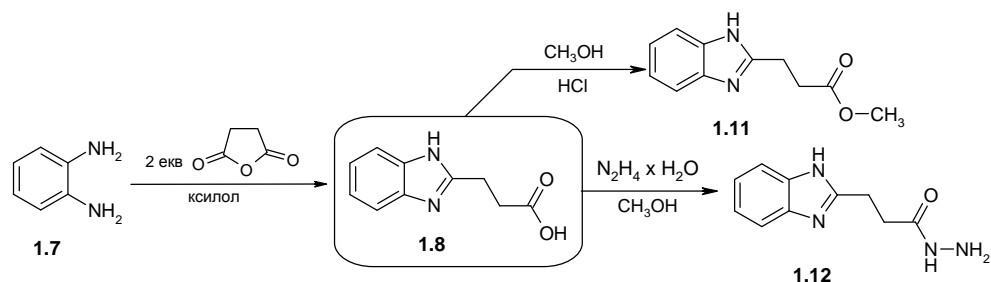


Рис. 1.4. Оптимізований метод синтезу 3-(1*H*-бензімідазол-2-іл)пропанової кислоти

Модифікація сполуки 1.8 шляхом введення у п'яте положення ароматичної системи етоксильного радикала приводить до утворення речовини 1.15, за карбоксильною групою якої були також одержані метиловий естер 1.16 та амід 1.17 (рис. 1.5).

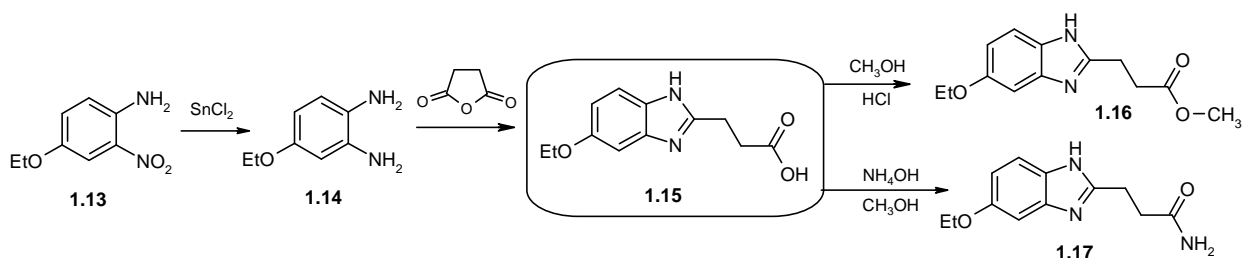


Рис. 1.5. Синтез 3-(5-етокси-1*H*-бензімідазол-2-іл)пропанової кислоти та її функціональних похідних

Робота Lieb Н. [6] присвячена взаємодії нафтален-1,2-діаміну (1.18) з фталевим ангідридом (рис. 1.6). На думку автора, продуктом реакції є 2-(1*H*-нафто[1,2-*d*]імідазол-2-іл)бензойна кислота (1.19). Проведена циклізація сполуки 1.19 із утворенням продукту 1.20 стала додатковим аргументом перебігу реакції циклоконденсації поміж вихідними речовинами.

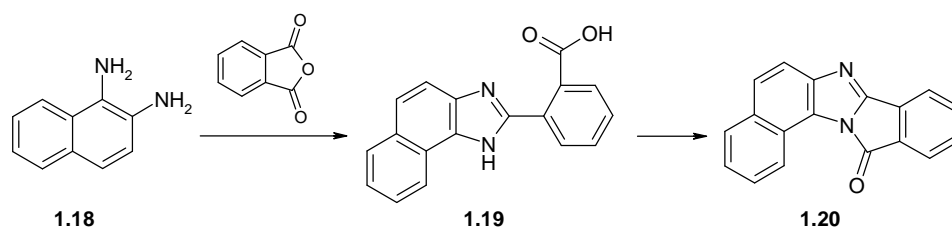


Рис. 1.6. Циклоконденсація на основі нафтален-1,2-діаміну та фталевого ангідриду

Новий підхід до синтезу 3-(1*H*-бензімідазол-2-іл)пропанових кислот викладений у роботі Lettre [7]. Так, дослідниками були синтезовані не тільки 5-заміщені та 5,6-дизаміщені похідні 1.24-1.26 (рис. 1.7). В цій же роботі вперше вивчені реакції *o*-фенілендіаміну (1.7) та 4,5-диметильного похідного (1.23) із заміщеним бурштинового ангідриду (рис. 1.7). Автори зазначають, що залежно від умов проведення реакції (діоксан або бензол) можливе утворення як відповідних *N*-[(бензилокси)карбоніл]-3-(5,6-диметил-1*H*-бензімідазол-2-іл)аланінів (1.27, 1.28), так і амідів 1.29. Важливо, що останній зазнає циклоконденсації при кип'ятіння в абсолютному етанолі з утворенням 1.27. У роботі також зазначається, що для сполук 1.24-1.26 одержані відповідні метилові естери та амідів.

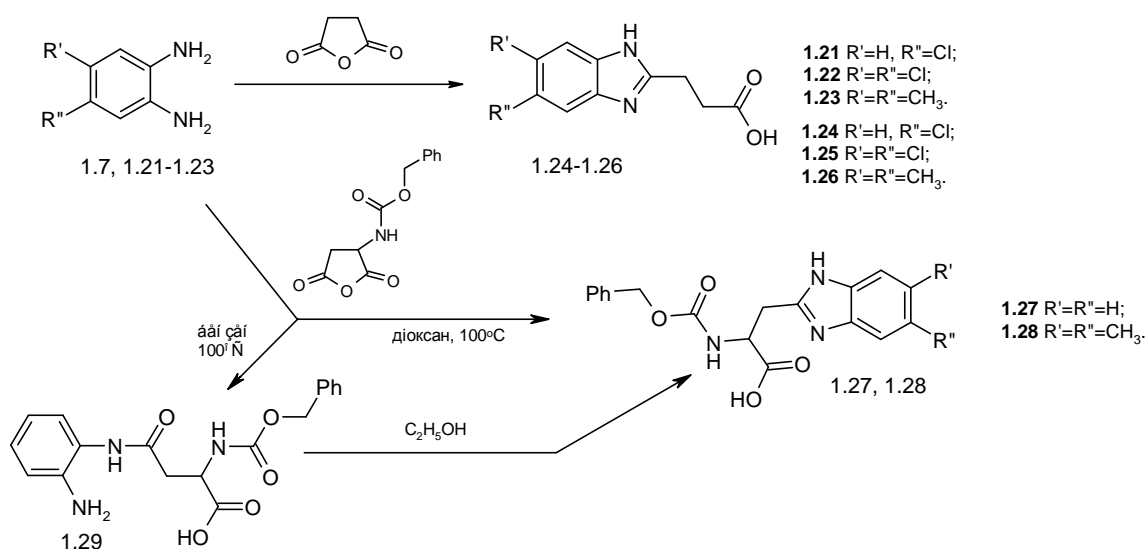


Рис. 1.7. Особливості перебігу циклоконденсації заміщених *o*-фенілендіаміну із бурштиновим ангідридом та його похідними

Повідомлення Hein D.W. зі співавторами [8] стосується нових способів синтезу похідних бензімідазолу, бензоксазолу та бензотіазолу із використанням реакцій [4+1]-циклоконденсації, де в якості циклізуючого агента застосовується поліфосфорна кислота. Зокрема, досліджена реакція *o*-фенілендіаміна (1.7) та фталевого ангідриду (рис. 1.8). Авторами для сполуки 1.30 наведені максимуми поглинання в УФ-частині спектра ($\lambda_{\max}=297$ нм, $e=1,31 \cdot 10^{-4}$). Однак, трактувати будову сполуки 1.30 за даними

УФ-спектрів не є коректним, і, що важливо, в даному випадку не виключається ймовірність утворення ізомерного фталіміду.

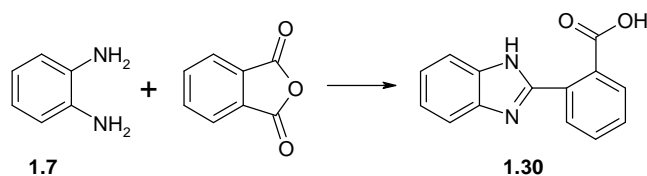


Рис. 1.8. Циклоконденсація на основі *o*-фенілендіаміну та фталевого ангідриду

Використання бурштинового ангідриду для формування гетероциклічних систем показано у статті [9]. Так, результатом реакції 3,6-диметокси-*o*-фенілендіаміну (1.31) з ангідридом є 3-(4,7-диметокси-1*H*-бензімідазол-2-іл)пропанова кислота (1.32), яку виділяли у вигляді гідрохлориду (1.33) із виходом 40% (рис 1.9).

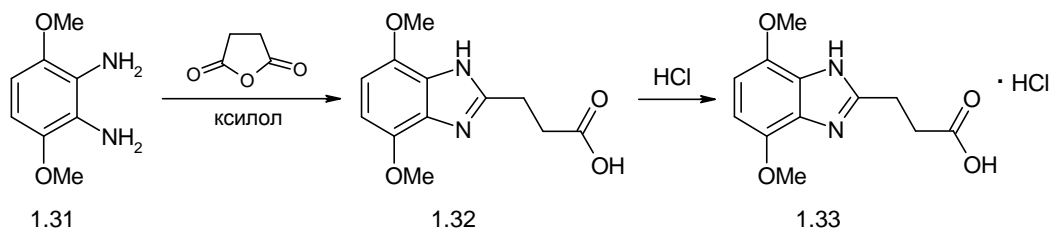


Рис. 1.9. Синтез 3-(4,7-диметокси-1*H*-бензімідазол-2-іл)пропанової кислоти та її гідрохлориду

Робота Yang С.-Р. [10] присвячена вивченню особливостей перебігу реакції *o*-фенілендіаміну (1.7) із заміщеним бурштиновим ангідридом у розчинниках із різною діелектричною проникністю (діоксан, ТГФ, ДМФА, *N,N*-диметилацетамід, ДМСО) (рис. 1.10).

Висновки про вплив розчинника на переважний напрям перебігу стадії ацилування 1.7 зроблено, виходячи із співвідношення продуктів циклізації 1.36 та 1.37. Важливо, що для 1.36, 1.37 досліджена подальша циклоконденсація в середовищі оцтового ангідриду. Автором встановлено, що підвищення полярності розчинника приводить до переважного утворення 1.37, натомість використання неполярних розчинників збільшувало вихід

1.36. В роботі [10] обговорюється гіпотетичний механізм реакції, ІЧ- та ПМР-спектри синтезованих сполук. Слід зазначити, що наведені дані щодо утворення двох продуктів дещо не узгоджуються із вищенаведеною роботою Lettre [7].

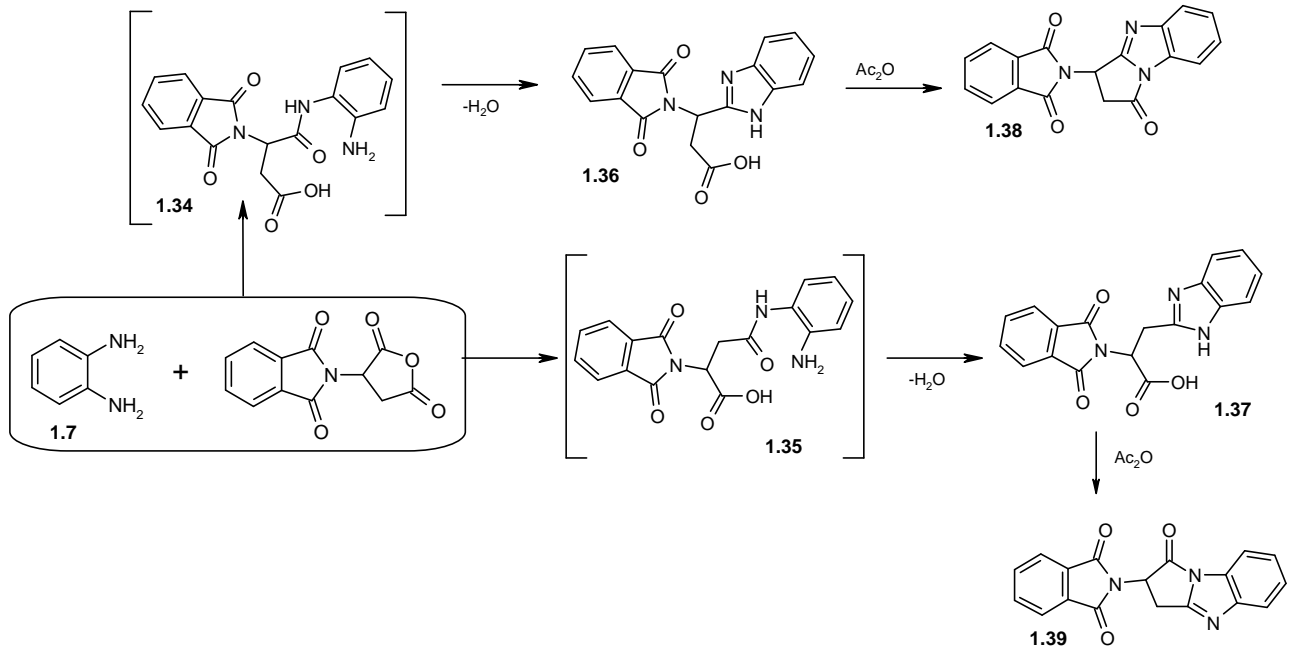


Рис. 1.10. Особливості перебігу реакції *o*-фенілендіаміну із 2-(2,5-діоксотетрагідрофуран-3-іл)-1*H*-ізоіндол-1,3(2*H*)-діоном

Групою науковців [11] вивчена реакція [4+1]-циклоконденсації 4-[(1*H*-імідазол-1-іл)метил]бензен-1,2-діаміну (1.40) та фталевого ангідриду у середовищі кислоти хлористоводневої (рис. 1.11). Спроба виявилась не досить вдалою, так як 2-{5-[(1*H*-імідазол-1-іл)метил]-1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл}бензойної кислоти дигідрохлорид дигідрат виділений із низьким виходом (10,5%).

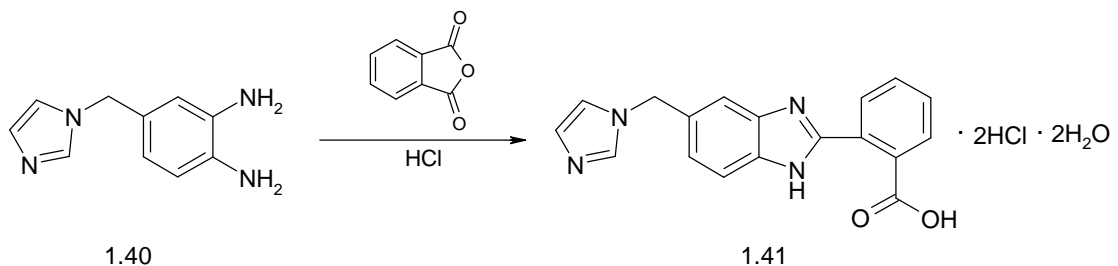


Рис. 1.11. [4+1]-циклоконденсація 4-[(1*H*-імідазол-1-іл)метил]бензен-1,2-діаміну та фталевого ангідриду у кислоті хлористоводневій

Вивченню взаємодії *o*-фенілендіаміну (1.7) з *цис*- та *транс*-формами ангідриду циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти присвячена публікація Salakhov [12] (рис. 1.12).

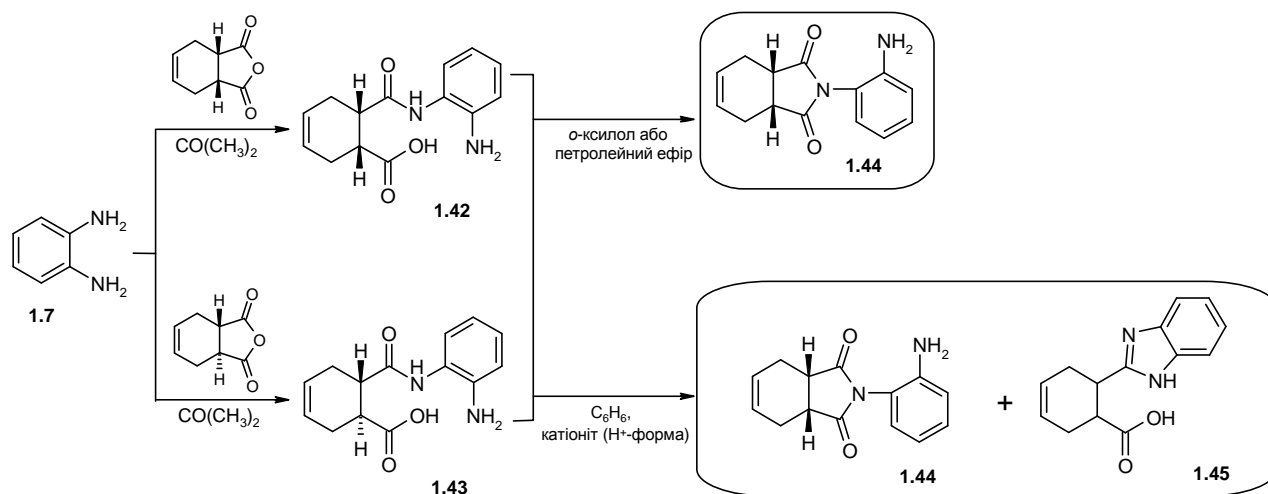


Рис. 1.12. Взаємодія *o*-фенілендіаміну з *цис*- та *транс*-формами ангідриду циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти

Авторами показано, що взаємодія вихідних речовин в ацетоні приводить до утворення відповідних *цис*- і *транс*-6-(2-амінофенілкарбомойл)циклогекс-3-енкарбонових кислот (1.42, 1.43). Циклізацією останніх в *o*-ксилолі або петролейному ефірі при нагріванні було одержано *цис*-*N*-(*o*-амінофеніл)-4-циклогексен-1,2-дикарбоксамід (1.44). В той самий час, нагрівання сполук 1.42, 1.43 в бензолі за присутності Н⁺-форми катіоніту призводить до утворення *цис*-*N*-(*o*-амінофеніл)-4-циклогексен-1,2-дикарбоксаміду (1.44) та 6-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)циклогекс-3-енкарбонової кислоти (1.45). Слід зазначити, що автори не уточнюють ізомерну природу утвореного продукту 1.45, але робота заслуговує на увагу, адже був вивчений вплив просторових факторів та умов проведення реакцій на перебіг відповідних перетворень.

З метою створення комбінаторної бібліотеки похідних 3-(4,5-діоксо-5,6-дигідро-4*H*-імідазо[1,5,4-*de*]хіноксалін-2-іл)пропанової кислоти (1.48) Varano F. зі співавторами [13] в якості вихідної речовини використав 3-(4-нітро-1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)пропанову кислоту (1.47), синтез якої був здійснений на основі реакції [4+1]-циклоконденсації між бурштиновим

ангідридом та 3-нітрофенілен-1,2-діаміном (1.46) в середовищі *o*-ксилолу (рис. 1.13).

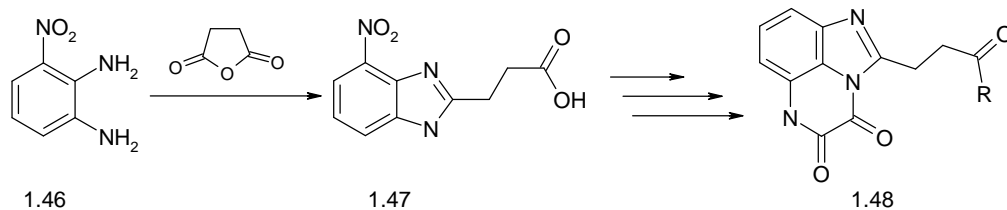


Рис. 1.13. Синтез 3-(4,5-діоксо-5,6-дигідро-4*H*-імідазо[1,5,4-*de*]хіноксалін-2-іл)пропанової кислоти та її похідних

В усіх попередніх публікаціях для проведення реакції [4+1]-циклоконденсації за участю циклічних ангідридів дикарбонових кислот були використані класичні рідиннофазові синтетичні методи. Lingaiah-Boddupally P. зі співавторами [14] вперше дослідили взаємодію циклічних ангідридів із 1,4-бінуклеофілами в умовах мікрохвильового опромінення у твердій фазі. Так, 3-нітро-5-(трифлюорометил)бензен-1,2-діамін (1.49) із ангідридами бурштинової, малеїнової, метилмалеїнової, заміщеними фталевої та нафтален-1,8-дикарбонової кислоти та (рис. 1.14) при опроміненні у 450 Вт на силікагелі за присутності безводного цинку хлориду утворює карбонові кислоти (1.51, 1.52, 1.54-1.56). У разі використання випромінювання потужністю 800 Вт за аналогічних умов продуктами взаємодії 1.49 із ангідридами фталевої та нафтален-1,8-дикарбонової кислоти є нові гетероциклічні системи, а саме ізоіндоло[2,1-*a*]бензімідазол (1.53) та бензо[*d,e*]бензо[4,5]імідазо[2,1-*a*]ізохінолін (1.52) відповідно. Сполуки 1.52 та 1.53 одержані зустрічним синтезом з відповідних 1.50 та 1.51 за аналогічних умов. Будова усіх одержаних сполук доведена за допомогою спектральних методів аналізу (ІЧ-, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії) та не викликає сумніву.

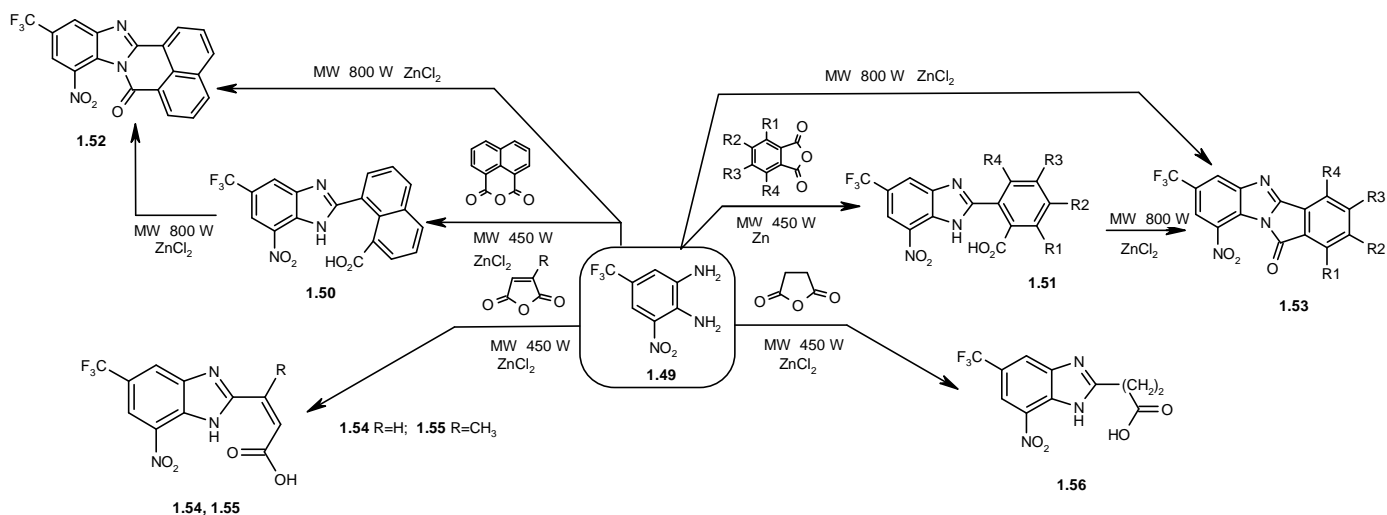


Рис. 1.14. Взаємодія 3-нітро-5-(трифлюорометил)бензен-1,2-діаміну із ангідридами дикарбонових кислот при мікрохвильовому опроміненні

Розроблено метод одержання 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)нікотинової кислоти (1.57), який реалізується шляхом взаємодії *o*-фенілендіаміну (1.7) із ангідридом нікотин-2,3-дикарбонової кислоти у середовищі ДМФА при нагріванні протягом 3 год [15] (рис. 1.15). Реакція [4+1]-циклоконденсації, на думку авторів, в даному випадку реалізується через проміжну стадію, а саме утворення відповідного аміду.

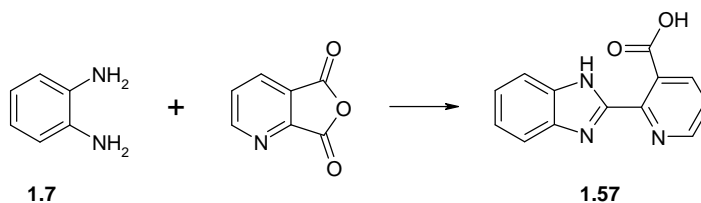


Рис. 1.15. Синтез 2-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)нікотинової кислоти

Розробці однореакторного методу синтезу метил 3-(1-(4-метокси-феніл)-1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)пропіонату (1.59) присвячена робота Sun A. [16] (рис. 1.16). Авторам вдалось підібрати умови, за яких, поряд із реакцією [4+1]-циклоконденсації, відбувається естерифікація карбоксильної групи, що утворюється в процесі реакції.

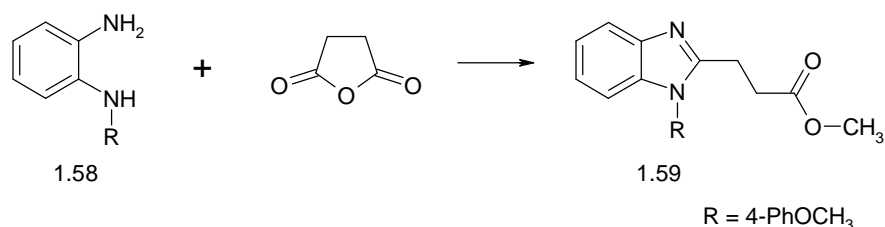


Рис. 1.16. Однореакторний метод синтезу метил 3-(1-(4-метоксифеніл)-1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)пропіонату

В межах робіт [17, 18] розроблений дизайн та здійснений синтез масивної комбінаторної бібліотеки 4-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-3-арилбутанових кислот (1.61) реакцією заміщених *o*-фенілендіамінів (1.60) із рядом ангідридів, похідних 3-*R*-глутарової кислоти (рис. 1.17). Для підтвердження структури сполук були використані ¹H-, ¹³C-ЯМР та мас-спектроскопічні методи.

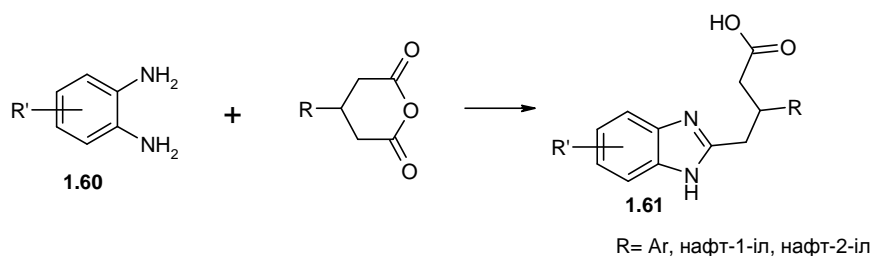


Рис. 1.17. Підхід до синтезу комбінаторної бібліотеки 4-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-3-арилбутанових кислот

У попередній частині огляду показано, що ангідропохідні дикарбонових кислот із стерично зближеними карбоксильними групами в реакціях з *o*-фенілендіаміном (1.7) здатні утворювати бензімідазоліл-2-алкіл(арил)карбонові кислоти або ж відповідні циклічні іміди. У деяких випадках будова продуктів реакції була дискусійною з огляду на недостатню доказову базу. Крім того, у перерахованих раніше літературних джерелах не виявлені відомості щодо впливу умов проведення реакцій на будову одержаних сполук. Проте, Khalil A. M. зі співавторами [19] показав, що варіювання умов проведення реакції приводить до утворення переважного одного із можливих продуктів. Так, *o*-фенілендіамін (1.7) з циклічним

ангідридом 9,10-дигідро-9,10-етаноантрацен-11,12-дикарбонової кислоти у диметилформаміді або суміші діоксан-піридин утворює 2-(2-амінофеніл)-3 α ,4,9,9 α -тетрагідро-4,9-бензобенз[*f*]ізоіндоло-1,3-діон (1.63), а в льодяній оцтовій кислоті при наявності еквімолярної кількості натрію ацетату – 12-(1-ацетил-1*H*-бензімідазол-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-етаноантрацен-11-карбонову кислоту (1.62, рис. 1.18). Можливість перебігу реакції у двох напрямках в залежності від застосованого розчинника та умов проведення автори пояснюють явищем домінування різних таутомерних форм (A, A') інтермедіату. Будова синтезованих сполук підтверджена ІЧ-, ЯМР-, мас-спектрами.

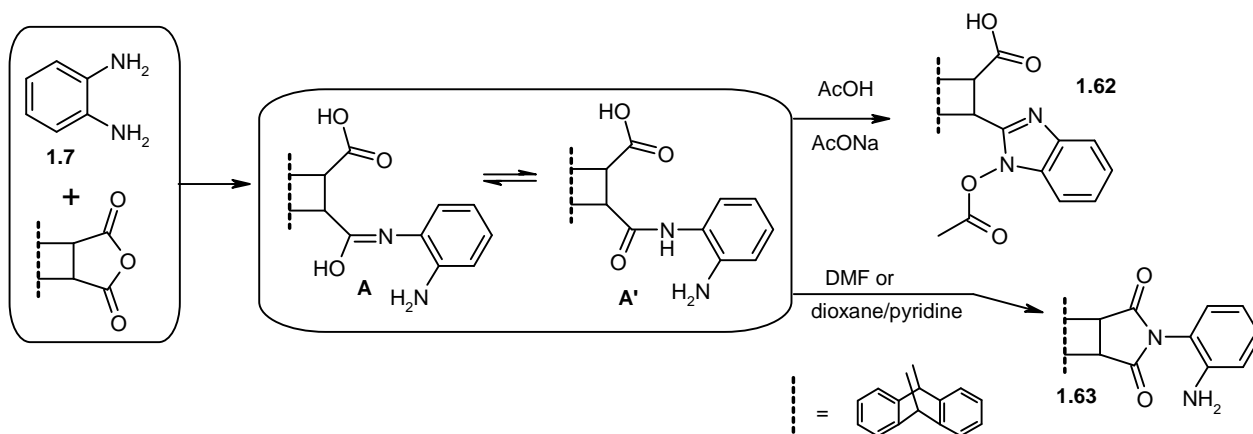


Рис. 1.18. Особливості перебігу реакції *o*-фенілендіаміну з ангідридом 9,10-дигідро-9,10-етаноантрацен-11,12-дикарбонової кислоти

Вивчення особливостей та умов перебігу реакції *o*-фенілендіаміну (1.7) із камфорним ангідридом проводилося науковцями Національного фармацевтичного університету (м. Харків) [20]. Ця робота викликає особливий інтерес, адже у зазначеному циклічному ангідриді наявні два схожих за реакційною здатністю, але різні за стеричними властивостями електрофільних центри. За даними високоефективної газо-рідинної хроматографії взаємодія зазначених вище реагентів у киплячому толуолі приводить до утворення суміші 3-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти (1.65) та 3-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-2,2,3-триметилциклопентанкарбонової кислоти (1.67) (рис. 1.19). Автор зробив

припущення, що зниження температури реакційного середовища із 118°C до 100°C може привести до того, що нуклеофільна атака буде відбуватися виключно за менш стерично ускладненим атомом Карбону. Практична реалізація таких змін показала, що вміст мінорного компонента (1.67) суміші знизився від 15% до 4%. Подальше зниження температури реакційного середовища до 80°C призвело до бажаного результату – утворенню виключно 3-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти (1.65).

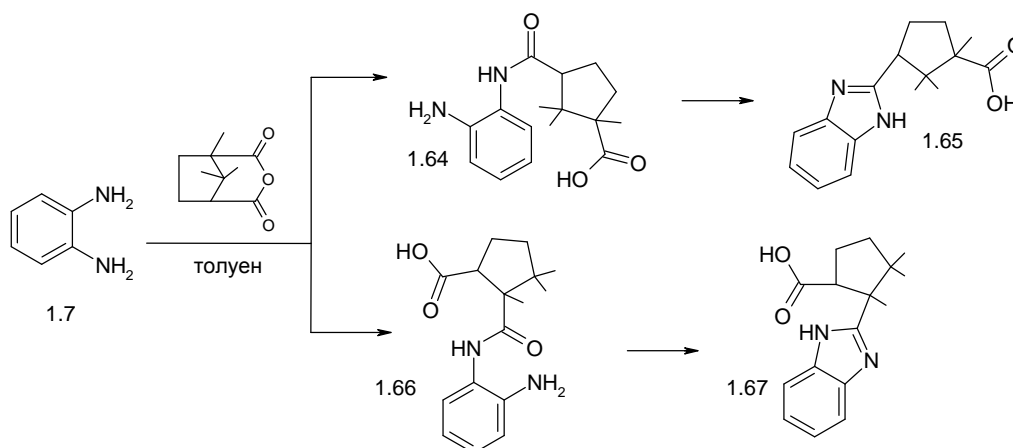


Рис. 1.19. Особливості перебігу реакції *o*-фенілендіаміну (1.7) із камфорним ангідридом

1.1.2 Амідні α -амінокислот та їх похідні у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонових кислот. Американськими вченими [21] досліджені реакції 2,2-дизаміщених 2-аміноацетамідів (1.68) з ангідридами фталевої, піридин-2,3-дикарбонової та хінолін-2,3-дикарбонової кислот, а також із їх похідними. Встановлено, що при взаємодії фталевого ангідриду з 2-аміно-2,3-диметилбутирамідом утворюється 2-(4-ізопропіл-4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-іл)бензойна кислота (рис. 1.20). Натомість, аналогічна реакція за участі 4-метилфталевого ангідриду за даними ВЕРХ приводила до утворення двох ізомерних продуктів, відповідно до структур 1.69 та 1.70. Слід зазначити, що автори лише

охарактеризували зазначені речовини, однак не проводили їх розділення.

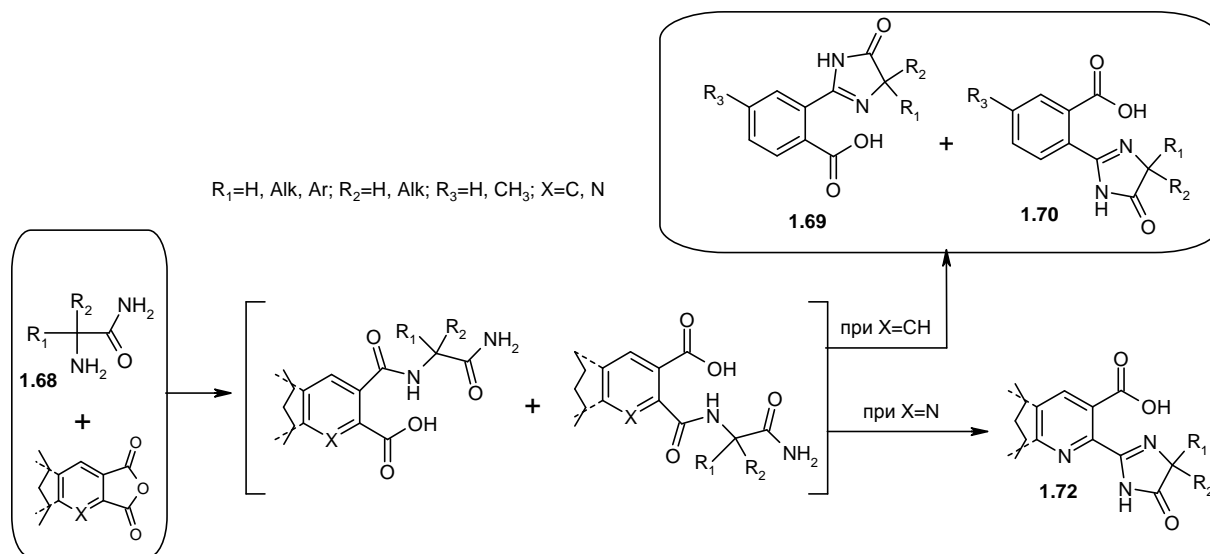


Рис. 1.20. Взаємодія 2,2-дизаміщених 2-аміноацетамідів з ангідридами фталевої, піридин-2,3-дикарбонової та хінолін-2,3-дикарбонової кислот

У разі використання ангідридів піридин-2,3-дикарбонових кислот реакція перебігає переважно з утворенням одного продукту 1.72 (рис. 1.20). Виключенням є реакція ангідриду піридин-2,3-дикарбоної кислоти з 2-аміно-2,3-диметилбутирамідом в середовищі ацетонітрилу та подальшою циклізацією у розчині натрію гідроксиду, яка приводить до утворення 2-(4-ізопропіл-4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-іл)нікотинової кислоти (1.72, 90%) та ізомерної піколінової кислоти (1.71, 10%). В усіх інших випадках проведення реакції заміщених ангідридів піридин-2,3-дикарбонової кислоти із 2,2-дизаміщеними 2-аміноацетамідами супроводжувалося формуванням відповідних похідних нікотинової кислоти. Ангідриди хінолін-2,3-дикарбонової кислоти з 2,2-дизаміщеними 2-аміноацетамідами утворювали похідні 2-(4-ізопропіл-4-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-іл)хінолін-3-карбонової кислоти. У подальших дослідженнях [22, 23] розширений структурний ряд подібних похідних (1.72) нікотинової кислоти із імідазольним фрагментом у молекулі.

Наступним етапом у продовженні цих робіт є синтез хіральних імідазолінонів, які мають *R*-конфігурацію [24], адже було встановлено, що

R-форми виявляють більшу гербіцидну активність у порівнянні із відповідними рацемічними сумішами. Цільові R-імідазоліони (1.74) були одержані безпосередньо з (R)-2-аміно-2,3-диметилбутиронітрилу (1.73) за умови використання в якості середовища реакції неполярних максимально зневоднених розчинників (рис. 1.21). При цьому реакція перебігає із абсолютно повним збереженням енантіомерної чистоти.

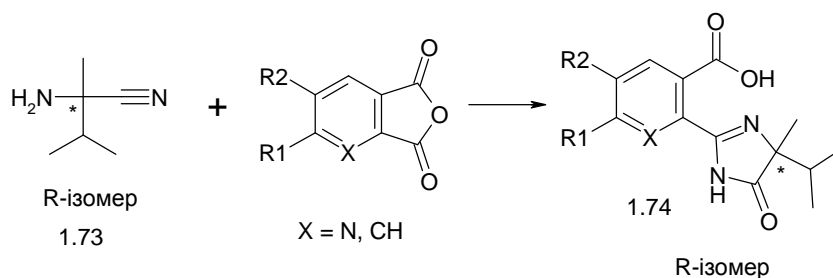


Рис. 1.21. Синтез хіральних імідазоліонів

М. Los, продовжуючи дослідження з модифікації структур 1.69, 1.70, одержав схожі за будовою тіоаналоги за імідазольним циклом [25]. Автором показано, що взаємодія фталевого ангідриду із 2-аміно-2,3-диметилтіобутирамідом (1.75) приводить до 1.76 (рис. 1.22). Однак, при описі аналогічної реакції із 4-флюорофталевим ангідридом, вірогідно, була допущена неточність у трактуванні перебігу реакції, адже показано, що в ході реакції утворюється суміш двох інтермедіатів (А та В).

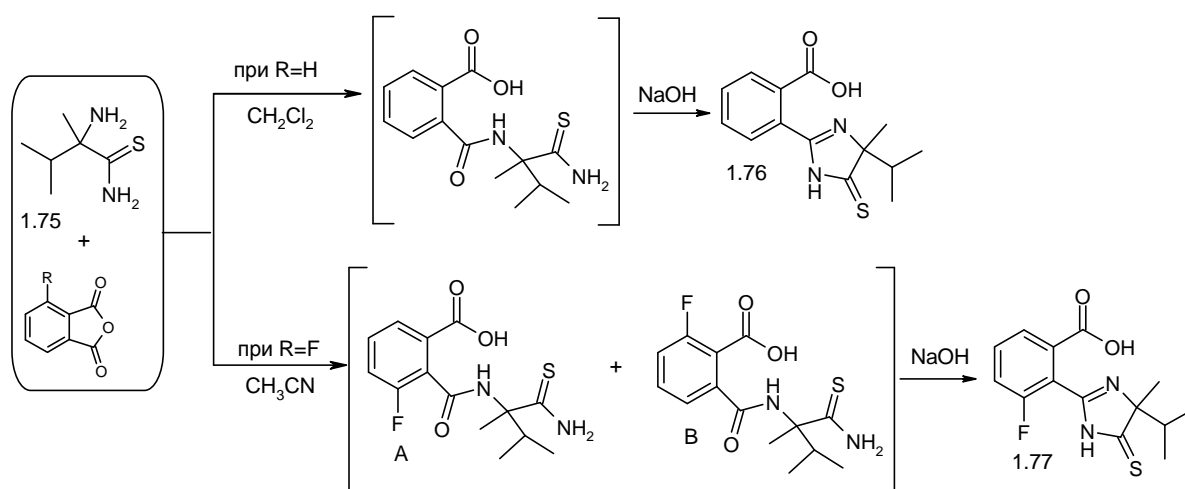


Рис. 1.22. Синтез 3-R-2-(4-ізопропіл-4-метил-5-тіоксо-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)бензойних кислот

Слід відмітити, що автором не проводилося розділення та дослідження цих напівпродуктів будь-якими фізико-хімічними методами. За текстом роботи зазначається, що при подальшій циклізації суміші А та В в якості продукту була виділена лише одна речовина, а саме 3-фторо-2-(4-ізопропіл-4-метил-5-тіооксо-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-іл)бензойна кислота (1.77). Отже, є незрозумілим, чим керувався дослідник, коли стверджував, що напівпродукт реакції являє собою суміш ізомерних речовин А та В.

1.1.3 Амідини у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонових кислот. Приклад застосування мікрохвильового синтезу при конденсації ангідридів дикарбонових кислот із бінклеофілами наведений у роботі [26]. Авторами одержана 3-[3-(2-піридиніл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл]пропанова кислота (1.79) шляхом мікрохвильового опромінення суміші 2-піридинкарбогідразоноаміду (1.78) та бурштинового ангідриду в диметилацетаміді (рис. 1.23) у атмосфері азоту для запобігання можливого окиснення сполуки 1.78.

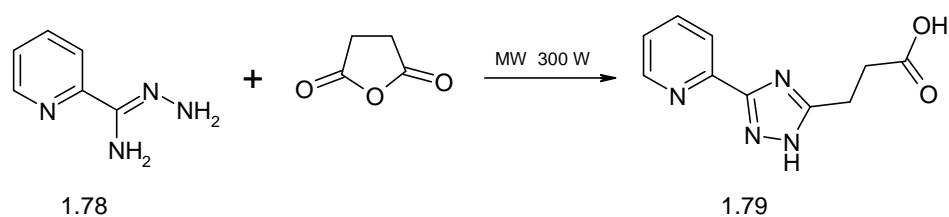


Рис. 1.23. Мікрохвильовий синтез 3-[3-(2-піридиніл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл]пропанової кислоти

Вельми незвичайний клас 1,4-*NCCN*-бінклеофілів був використаний Matschke [27] в якості вихідних речовин у дослідженні, присвяченому розробці нових рН-чутливих барвників у ряду 4*H*-імідазолів. Так, взаємодія *bis*-(толіл)оксаламідіну (1.80) з ангідридами фталевої та нафтален-1,8-дикарбонової кислот в умовах основного каталізу приводить до 2-[5-(толіламіно)-4-(толіліміно)-4*H*-імідазол-2-іл]арилкарбонових кислот з досить низькими виходами (1.81, 1.82, рис. 1.24). Одержані речовини, як зазначають автори, є перспективними рН- та *red/ox*-барвниками. Слід

зазначити, що структура синтезованих речовин була підтверджена методами ІЧ-, ^{13}C ЯМР- і мас-спектроскопії і не викликає сумнівів.

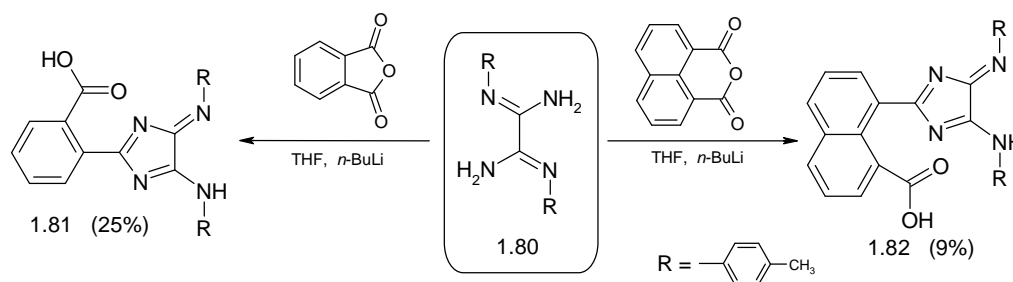


Рис. 1.24. Синтез 2-[5-(толіламіно)-4-(толіліміно)-4H-імідазол-2-іл]-арилкарбонових кислот – перспективних рН- та *red/ox*-барвників

Прикладом вивчення взаємозв'язку між умовами проведення реакції та продуктами взаємодії 1,4-*NNCN*-бінуклеофілів із циклічними ангідридами, які є похідними дикарбонових кислот із стерично зближеними карбоксильними групами, є дослідження, наведене у роботі Ziegler-Borowska [28]. Автори зазначають, що взаємодія N^3 -фенілбензамідазону (1.83) із ангідридом *цис*-1,2-циклогександикарбонової кислоти у толуолі при кип'ятінні протягом 6 год приводить до утворення циклічного іміду 1.84 (рис. 1.25). В той самий час, при проведенні реакції у толуолі за кімнатної температури протягом 12 год відбувається циклоконденсація з утворенням 2-(4,5-дифеніл-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)циклогексанкарбонової кислоти (1.85).

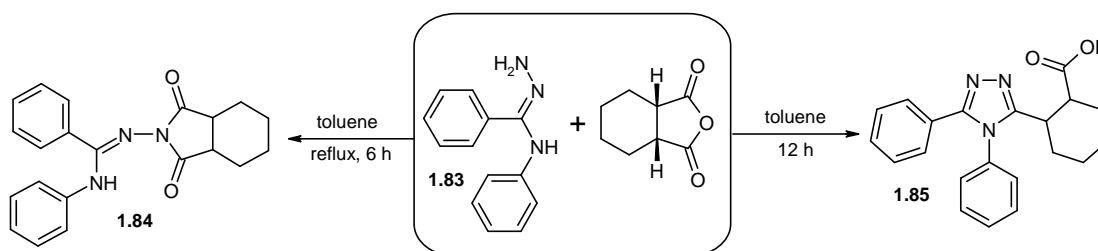


Рис. 1.25. Взаємодія N^3 -фенілбензамідазону із ангідридом *цис*-1,2-циклогександикарбонової кислоти

Важливо, що на відміну від більшості попередніх публікацій, науковцями для підтвердження будови речовин використаний як комплекс фізико-хімічних методів (ІЧ-, ЯМР-спектроскопії, рентгеноструктурний

аналіз), так і квантово-механічні розрахункові методи, що дало змогу неспростовно довести структуру одержаних сполук 1.84 та 1.85.

Продовженням роботи [28] є публікація [29], в якій досліджена реакція *N*³-феніл-(піридин-2-іл)карбогідразонаміду (1.86) із ітаконовим ангідридом. Автори показали, що взаємодія вихідних речовин у етері протягом семи діб веде до 2-{[4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл]метил}акрилової кислоти (1.87, рис. 1.26). Тоді як перемішування цих же реагентів у безводному етері протягом 2 год із подальшим кип'ятінням напівпродукту, що утворюється, в розчині натрію гідроксиду протягом 2 год приводить до 2-метил-3-[4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл]акрилової кислоти (1.88). В роботі зроблено припущення щодо інтермедіату реакції (A) і показано можливість трансформації сполуки 1.87 у 1.88. Для доведення структури сполук авторами використані спектральні методи (¹H-, ¹³C-ЯМР) та рентгеноструктурний аналіз [29]. Так, ¹H-ЯМР-спектр сполуки 1.87 характеризуються сигналом метиленового фрагмента при 3,56 м.ч. та двох атомів Гідрогену біля *sp*²-гібридизованого атома Карбону при 5,58 та 6,13 м.ч., тоді як спектр сполуки 1.88 характеризується трьохпротонним дублетом метильної групи при 2,41 м.ч. та сигналом атома Гідрогену біля ненасиченого аліфатичного фрагмента при 6,85 м.ч.

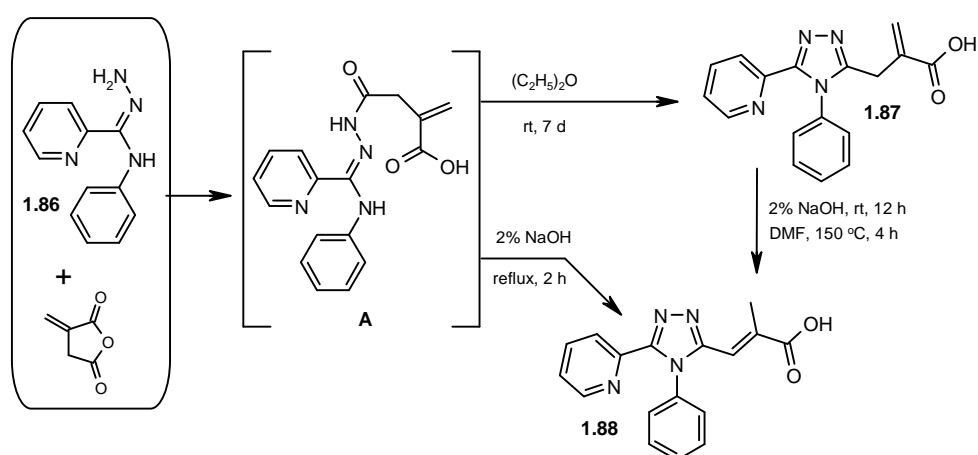


Рис. 1.26. Особливості перебігу реакції *N*³-феніл-(піридин-2-іл)-карбогідразонаміду із ітаконовим ангідридом

Найбільш ґрунтовним дослідженням взаємодії *N*-заміщених амідразонів із *cis*-1,2-циклогександикарбоновим ангідридом є робота Modzelewska [30], в якій проведено вивчення впливу на результат реакції як будови відповідного амідразону, так і умов проведення такої взаємодії (рис. 1.27). Проведені дослідження показали, що в разі, якщо у реакції використовували амідразони із фенільним та піридинільним радикалом (1.86, 1.89) результатом їх взаємодії із ангідридом в етері є суміш продуктів ацилування (1.90, 1.91) із відповідними ізоіндольними похідними (1.92, 1.93). Подібна взаємодія амідразонів, які містять замісники з вираженими електронакцепторними властивостями (1.94, 1.95), приводить до утворення відповідних продуктів ацилування (1.96, 1.97), тобто реакція не супроводжується гетероциклізацією. Введення в *N*-положення амідразону активованої ароматичної системи (1.98, 1.99) приводить до формування триазольної системи, а саме утворення 2-(4-*R*-5-*R'*-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)-циклогексанкарбонових кислот (1.100, 1.101).

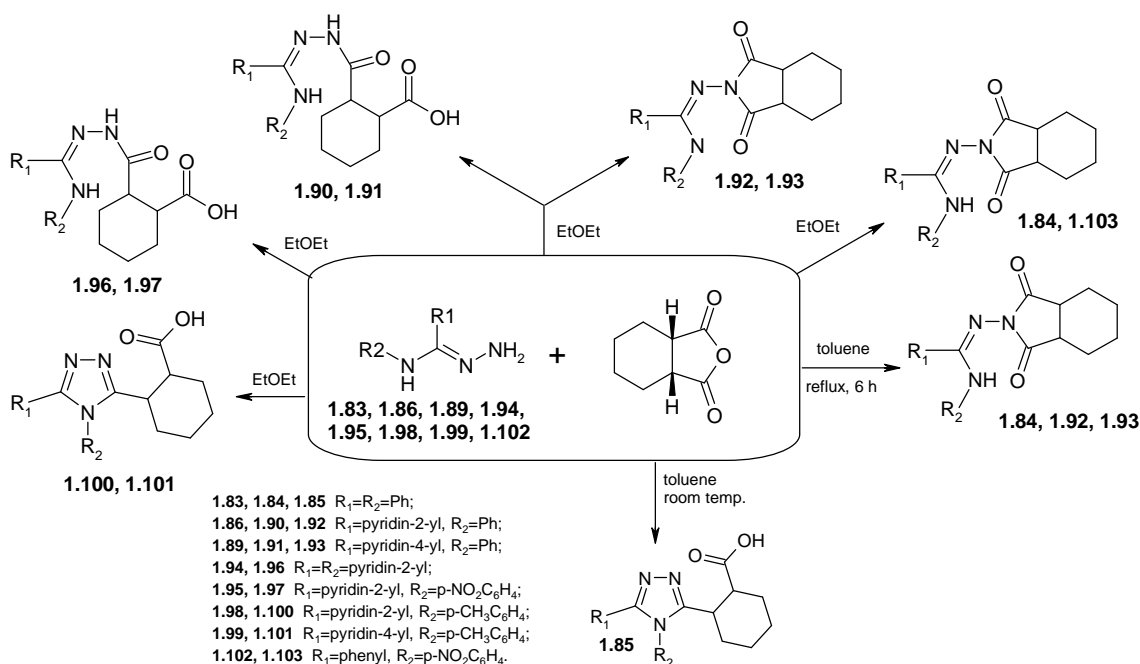


Рис. 1.27. Взаємодія *N*-заміщених амідразонів із *cis*-1,2-циклогександикарбоновим ангідридом

У випадку, якщо в якості радикалів виступають лише фенільні замісники (1.83), а також при комбінації фенільного та *p*-нітрофенільного замісників

(1.102) результатом реакції за аналогічних умов є відповідні *N*-(1,3-діоксооктагідро-2*H*-ізоіндол-2-іл)-*N'*-арилбензокарбоксімідаміди 1.84 та 1.103. Зміна умов проведення реакції на більш жорсткі (кип'ятіння в толуолі протягом 6 год) привела до того, що сполуки, які містять фенільний радикал (1.83, 1.86, 1.89), при взаємодії із зазначеним ангідридом дають відповідні ізоіндолні похідні 1.84, 1.92, 1.93 (рис. 1.27). Примітним є те, що взаємодія *N*-фенілбензгідронаміду (1.83) із *cis*-1,2-циклогександикарбоновим ангідридом у середовищі толуолу за кімнатної температури веде до одержання 2-(4,5-дифеніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)циклогексанкарбонової кислоти (1.85), незважаючи на той факт, що при кип'ятінні в толуолі чи етері утворюється відповідний ізоіндол 1.84 (рис. 1.27).

Вищерозглянуті роботи стосувалися використання в якості 1,4-*NNCN*-бінуклеофілів амідразонів. Проте, слід зазначити, що подібні дослідження є небагаточисельними. Не дивлячись на те, що ці сполуки можуть бути вкрай ефективними синтонами для формування різноманітних гетероциклічних систем, їх практичне застосування обмежене з огляду на їх низьку синтетичну доступність.

1.1.4 Гідразинопохідні у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонових кислот. В роботі Krezel I. [31] використані імідазолідін-2-іліденгідразину гідройодид (1.104) та *N*-(4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-іл)-*N*-метилгідразину гідройодид (1.106) в якості вихідних сполук з метою одержання гетероциклічних систем, які поєднують у своїй будові 1,2,4-триазольний та імідазольний фрагменти. В межах роботи досліджено поведінку зазначених гідразинів по відношенню до різноманітних ацилюючих реагентів. Встановлено, що лише при використанні в якості ацилюючого агента бурштинового ангідриду (рис. 1.28) вдалося синтезувати відповідні імідазо[2,1-*c*][1,2,4]триазоли (1.105, 1.107). Реакцію проводили в середовищі оцтової кислоти при нагріванні протягом 14 год. Продукти реакції були виділені із виходом 57% для речовини 1.105 та 46% – для 1.107.

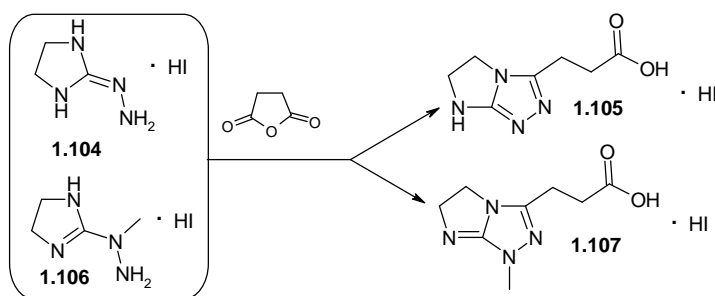


Рис. 1.28. Взаємодія 2-гідразино-1*H*-імідазолінів із бурштиновим ангідридом

Будова сполук була підтверджена за допомогою ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Так, ^1H ЯМР-спектр сполуки 1.105 характеризується сигналами протонів відповідних аліфатичних груп та метиленових груп імідазольного фрагмента (2,85 та 3,83 м.ч.), а також уширеним двопротонним синглетом NH-групи гетероциклу при 9,02 м.ч. У ^1H ЯМР-спектрі сполуки 1.107, поряд із сигналом метильної групи при 3,52 м.ч., також наявні сигнали метиленових груп імідазольного (3,87 м.ч.) та алкілкарбоксільного (2,82 м.ч.) фрагментів.

Дослідженню взаємодії 4-гідразинохіназоліну з циклічними ангїдрідами дикарбонових кислот присвячена робота Карпенко О. В. та ін. [32]. Автори встановили, що реакція вихідного 4-гідразинохіназоліну (1.108) з циклічними ангїдрідами дикарбонових кислот в середовищі льодяної оцтової кислоти має ряд особливостей (рис. 1.29), а напрямок її перебігу визначають як умови проведення, так і будова вихідного ангїдриду. Так, взаємодія з бурштиновим та глутаровим ангїдрідами супроводжується циклоконденсацією у відповідні триазолохіназоліни (1.109, 1.110). Тоді як циклічні каркасні дикарбонові ангїдріди з жорстко «закріпленим» у просторі взаємним розташуванням карбоксільних груп (ендиковий, камфановий, фталевий ангїдрид та його гідровані аналоги) при нагріванні з 1.108 утворюють відповідні циклічні 4-імідоамінохіназоліни 1.111-1.115 (рис. 1.29). Авторами проаналізовані альтернативні шляхи перебігу проведених реакцій, для виключення яких були використані як спектральні, так і синтетичні методи.

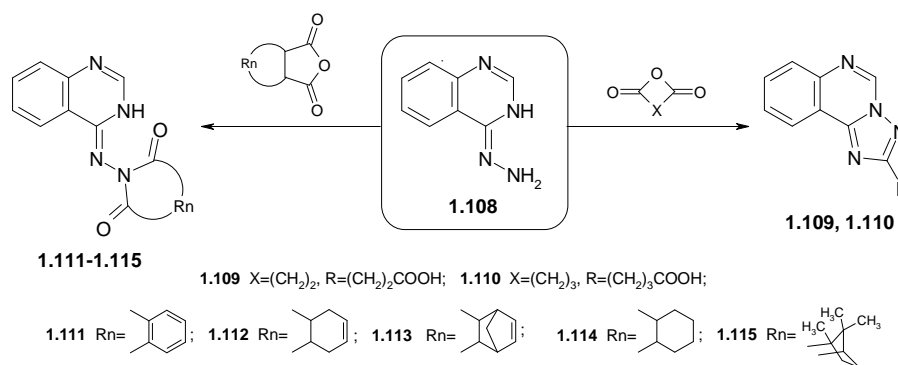


Рис. 1.29. Особливості взаємодії 4-гідразинохіназоліну з ангідридами дикарбонових кислот

Встановлення будови синтезованих речовин було здійснено на основі спектральних даних. Так, в ¹H ЯМР-спектрах 1.109 та 1.110 спостерігався характеристичний для цього ряду сполук парамагнітний зсув синглетного протону Н-5 триазолохіназолінової системи в слабкі поля (9,52-9,27 м.ч.). Тоді як, в ¹H ЯМР-спектрах спостерігається накладання протонів Н-2 та Н-5, які проявляються у вигляді мультиплету (1.111) або дублету (1.112, 1.113) при 8,39-8,22 м.ч. У випадку сполуки 1.115 зазначені сигнали спостерігаються окремо при 8,46 м.ч. (Н-5) та 8,29 м.ч. (Н-2).

Гетероциклічні сполуки, у яких залишок гідразину знаходиться в α-положенні по відношенню до атому Нітрогену піридинового типу, належить сполука 1.116. Кип'ятінні 1.116 із ангідридом 2,2-диметилбурштинової кислоти у діоксані протягом 2 год приводить до формування [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридинової системи [33] (рис. 1.30).

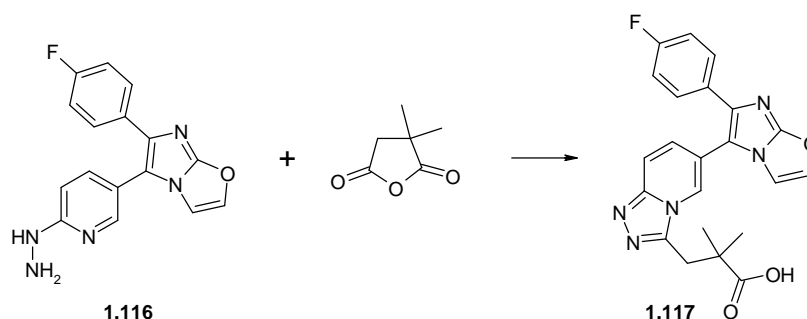


Рис. 1.30. Синтез 3-{6-(6-(4-фторофеніл)імідазо[2,1-*b*]оксазол-5-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридин-3-іл}-2,2-диметилпропанової кислоти

Дещо подібним за будовою до сполуки 1.116 є 2-гідразиніл-3-фенілхіноксалін (1.118), на основі якого дослідниками [34] шляхом взаємодії з бурштиновим ангідридом у льодяній оцтовій кислоті сформовано оригінальну 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хіноксалінову систему (1.119). У межах цієї роботи вивчена реакція сполуки 1.118 із фталевим ангідридом у середовищі льодяної оцтової кислоти. Автори стверджують, що продуктом зазначеної взаємодії є 2-(4-феніл-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хіноксалін-1-іл)бензойна кислота (1.120). Однак, слід зазначити, що дослідниками для доведення будови сполуки 1.120 не використовувалася ^1H -ЯМР-спектроскопія та не розглядалася можливість утворення відповідного циклоїміду (рис. 1.31).

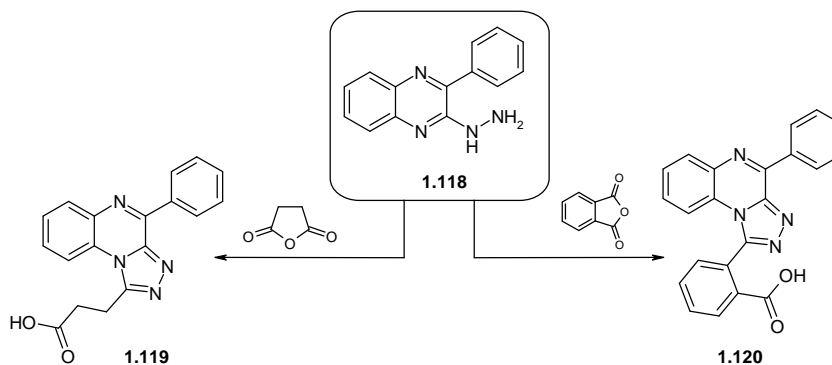


Рис. 1.31. Взаємодія 2-гідразино-3-фенілхіноксаліну з бурштиновим та фталевим ангідридами

1.1.5 1,4-Бінуклеофіли іншої будови у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонових кислот. Розглянемо деякі аспекти взаємодії циклічних ангідридів дикарбонових кислот із 1,4-бінуклеофілами, які за будовою не належать до вищенаведених груп нуклеофілів. Так, у роботі Schipper E. [35] шляхом взаємодії хіноксаліну-2,3-діаміну (1.121) із бурштиновим ангідридом у середовищі піридину здійснений синтез 3-(1*H*-імідазо[4,5-*b*]хіноксалін-2-іл)пропанової кислоти (1.122, рис. 1.32). Очищення продукту реакції проводили шляхом кристалізації з 70% етанолу; вихід становив 87%.

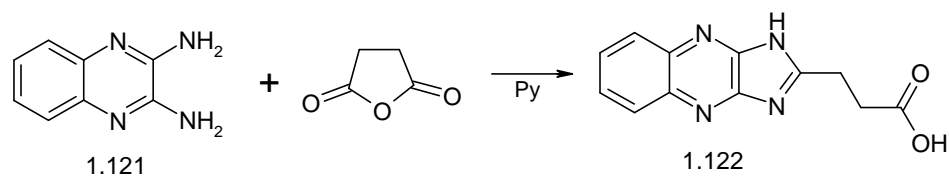


Рис. 1.32. Взаємодія хіноксаліну-2,3-діаміну із бурштиновим ангідридом

Заслуговує на увагу робота Vukowski [36], в якій показана можливість утворення двох поліморфних форм (1.124а, 1.124b) продукту взаємодії між 2,3-діамінопіридином (1.123) та бурштиновим ангідридом при різній температурі (рис. 1.33). Встановлено, що за умов проведення реакції шляхом сплавлення вихідних речовин при температурі 145-150°C утворюється 3-(3*H*-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл)пропанова кислота (1.124а), а в разі, якщо взаємодія проходить при 195-200°C – форма 1.124b. Форма 1.124а також була одержана шляхом кип'ятіння вихідних речовин у середовищі ксилолу протягом 1 год. У публікації також зазначається, що за температури 195-200°C відбувається перехід поліморфної форми 1.124а у форму 1.124b.

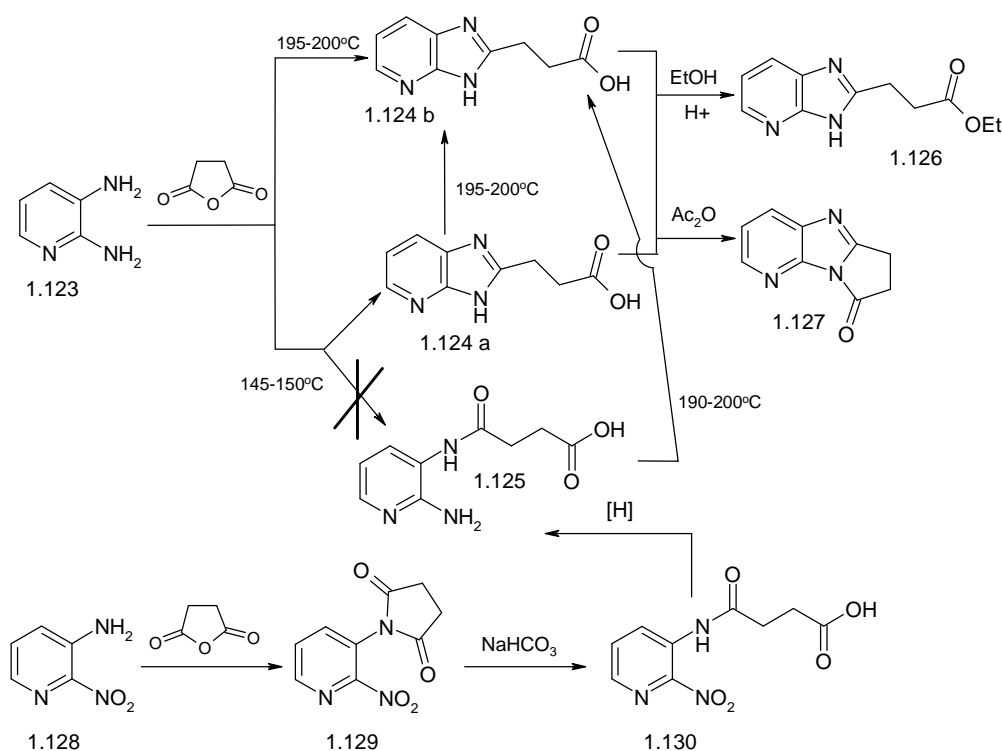


Рис. 1.33. Основні підходи до синтезу поліморфних форм 3-(3*H*-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл)пропанової кислоти та її похідних

При обговоренні будови сполуки 1.124а однією з гіпотез дослідження була можливість утворення продукту ацилування 1.123, а саме, *N*-(2-амінопіридин-3-іл)сукцинамід (1.125). В подальшому ця гіпотеза була спростована, виходячи з даних спектральних досліджень (ІЧ-, ¹Н ЯМР-спектроскопія, мас-спектрометрія), адже одержані сполуки 1.124а та 1.124б мали ідентичні аналітичні дані. Для доведення будови сполук 1.124а та 1.124б авторами розроблено альтернативний метод синтезу, а саме взаємодія 2-нітропіридин-3-аміну (1.128) з бурштиновим ангідридом (рис. 1.33). Утворений лактам 1.129 гідролізували, а сполуку 1.130 відновлювали з метою синтезу *N*-(2-амінопіридин-3-іл)сукцинамід (1.125). При цьому сполука 1.125 мала відмінні спектральні характеристики по відношенню до 1.124а та 1.124б, що також є аргументом до спростування її утворення в разі синтезу 3-(3*H*-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл)пропанової кислоти (1.124а) за температури 145-150°C. Важливо, що 1.125 за температури 190-200°C перетворюється у поліморфну форму 1.124б. Крім того, 1.124а та 1.124б давали однаковий продукт 1.126 у класичній реакції етерифікації, а також утворювали лактам 1.127 у середовищі оцтового ангідриду.

Цими ж авторами [36] здійснений синтез 1- та 3-монометилзаміщених 3-(3*H*-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл)пропанової кислоти (1.133, 1.134, рис. 1.34). Для синтезованих сполук вивчені їх властивості та фізико-хімічні характеристики, а також одержано ряд функціональних похідних – естерів, амідів, гідразидів, нітринів тощо.

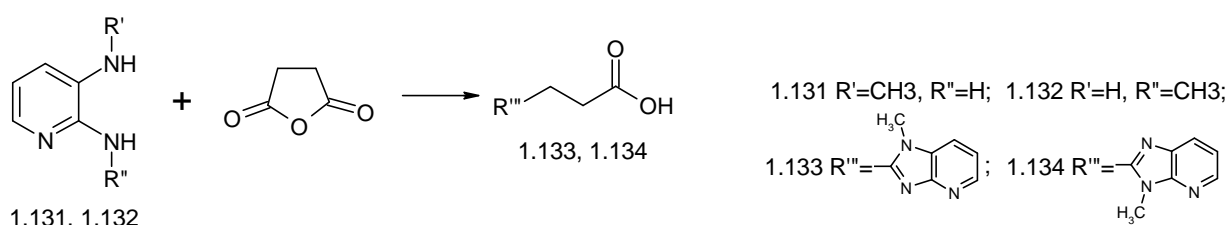


Рис. 1.34. Ваємодія 1- та 3- монометилзаміщених 2,3-діамінопіридину з бурштиновим ангідридом

Циклоконденсація 4,5,6-триамінопіримідину (1.135) із глутаровим ангідридом наведена в роботі [37] (рис. 1.35). Показано, що результатом цієї реакції є утворення відповідної 4-(6-амінопурин-8-іл)бутанової кислоти (1.136). Проведене селективне алкілювання 1.136 алкілгалогенідами у ДМФА за положенням 3. Можливість утворення сполук 1.137-1.139 автори пояснюють існуванням 1.136 у вигляді таутомерних форм. Будова продуктів алкілювання (1.137-1.139) доведена методом ^1H ЯМР-спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу.

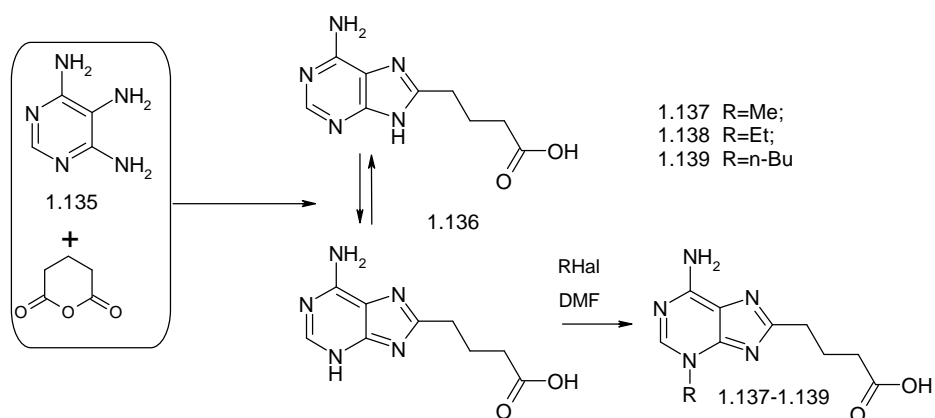


Рис. 1.35. Взаємодія 4,5,6-триамінопіримідину із глутаровим ангідридом

У повідомленні Chernyshev V. M. et al [38] викладені матеріали дослідження, метою якого було вивчення реакції аміногуанідину гідрохлориду 1.140 з бурштиною кислотою та її ангідридом (рис. 1.36).

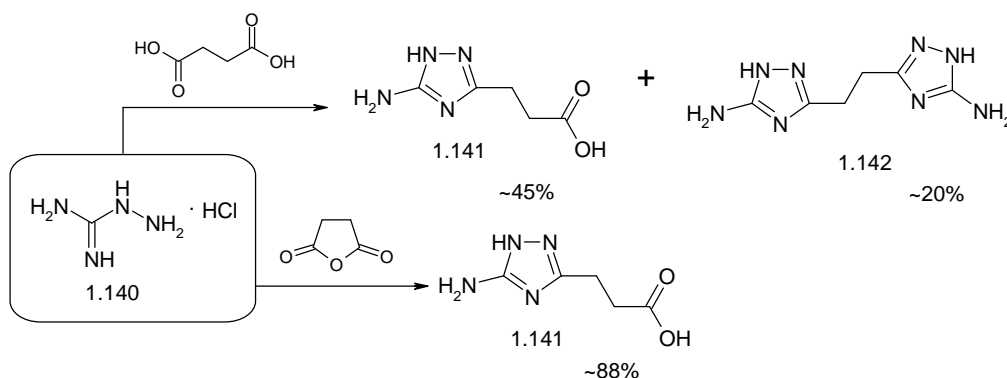


Рис. 1.36. Особливості взаємодії аміногуанідину гідрохлориду з бурштиною кислотою та її ангідридом

Показано, що при використанні у вищезазначених реакціях у якості електрофілу бурштинової кислоти утворюється суміш продуктів конденсації, а саме 3-(5-аміно-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)пропанова кислота (1.141) та 3,3'-(етан-1,2-диіл)-біс(1*H*-1,2,4-триазол-5-амін) (1.142). Автори припустили, що зазначену реакцію можна провести селективно в разі використання в якості електрофільного агента ангідриду бурштинової кислоти. Встановлено, що саме при сплавленні аміногуанідину гідрохлориду з бурштиновим ангідридом утворюється виключно речовина 1.141 із високими виходами. Будова одержаних сполук була доведена методами ¹H-, ¹³C-, ІЧ- та мас-спектрометрії. В ¹H-ЯМР-спектрі сполуки 1.141 наявні характеристичні сигнали алкілкарбоксильного фрагмента при 2,54, 2,62 та 11,89 м.ч. Мас-спектр характеризується низькоінтенсивним молекулярним йоном (27%). Основним напрямком фрагментації є декарбоксілювання цієї речовини, що обумовлює появу найбільш інтенсивного йону (100%), що є характерним для карбонових кислот. Інші сигнали, які наявні у мас-спектрі, обумовлені фрагментацією триазольного циклу.

Слід зазначити, що дана публікація доводить перевагу використання циклічних ангідридів дикарбонових кислот у реакціях циклоконденсації у порівнянні із відповідними карбоновими кислотами.

1.2 Реакції гетероциклізації на основі 1,5-*NCCCN*-бінуклеофілів та циклічних ангідридів дикарбонових кислот

Аналіз літературних даних показав, що публікації, присвячені дослідженню [5+1]-циклоконденсації за участю циклічних ангідридів дикарбонових кислот, небагаточисельні у порівнянні з роботами, які були розглянуті у попередній частині огляду.

1.2.1 Амід антранілової кислоти та його похідні у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонових кислот.

Автори [39] розробили метод синтезу 2-(4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)алкілкарбонових кислот

(1.144, 1.145) шляхом взаємодії аміду антранілової кислоти (1.143) із бурштиновим та глутаровим ангідридами. Показано, що реакція легко реалізується при кип'ятінні вихідних речовин у середовищі толуолу, при цьому вихід цільових сполук становить від 80% до 85% (рис. 1.37).

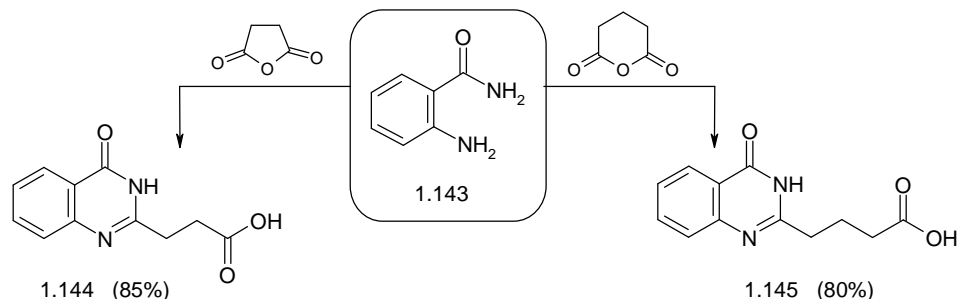


Рис. 1.37. Метод синтезу 2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)алкіл-карбонових кислот

Дещо інакший підхід до формування 2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)карбонових кислот (1.144, 1.149, 1.152) був використаний харківськими вченими [40]. У зазначеній публікації вищезгаданий клас сполук був одержаний за допомогою двостадійного синтезу, який включав попередню конденсацію за кімнатної температури вихідної речовини 1.143 із відповідними ангідридами з подальшою циклізацією утворених проміжних сполук 1.146, 1.148, 1.151 шляхом кип'ятіння в оцтовому ангідриді за присутності натрію ацетату (рис. 1.38).

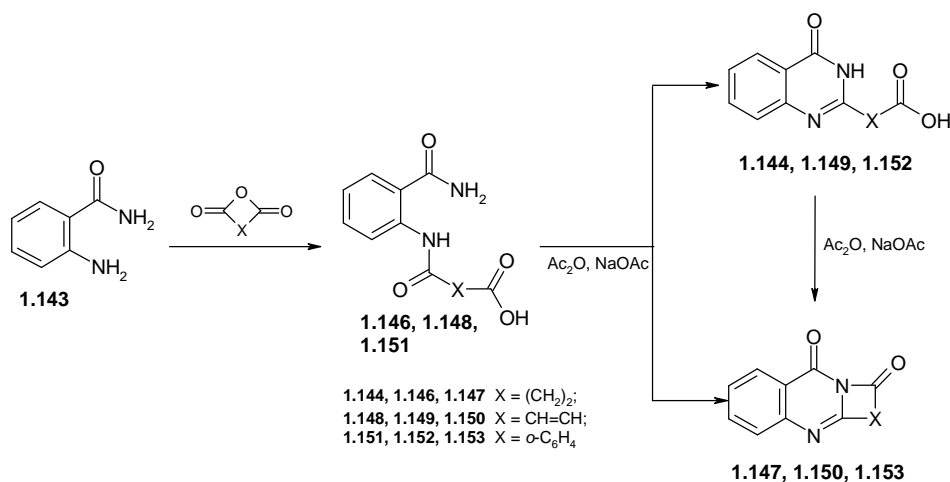


Рис. 1.38. Взаємодія аміду антранілової кислоти з ангідридами дикарбонових кислот

Структура синтезованих речовин була доведена за допомогою ^1H ЯМР-спектроскопії. Слід зазначити, що у ^1H -ЯМР-спектрах сполук 1.144, 1.149, 1.152 характерною є наявність уширеного синглету протону NH-групи, яка з'являється внаслідок формування 4-оксохіназолінової системи. Використання такого підходу дозволило дослідникам як ідентифікувати відповідні проміжні продукти реакції, так і розширити комбінаторну бібліотеку 2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)карбонових кислот.

У подальшому науковці використали аналогічний підхід при формуванні ряду конденсованих похідних хіназоліну [41]. В даному випадку в якості вихідної речовини був обраний як нуклеофіл 2-*N*-фенілгідразид антранілової кислоти (1.154). Показано, що взаємодія нуклеофілу із бурштиновим, малеїновим та фталевим ангідридами в середовищі оцтової кислоти при кип'ятінні веде до утворення відповідних піридазино- (1.155, 1.156) та фталазинохіназолінів (1.157) (рис. 1.39). Слід зазначити, що інтермедіатом цієї реакції є відповідні (3-аніліно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)карбонові кислоти (A). Зразки сполук 1.160, 1.161 були одержані шляхом зустрічного синтезу, з яких в подальшому при кип'ятінні у льодяної оцтової кислоті сформовані гетероциклічні системи 1.156 та 1.157.

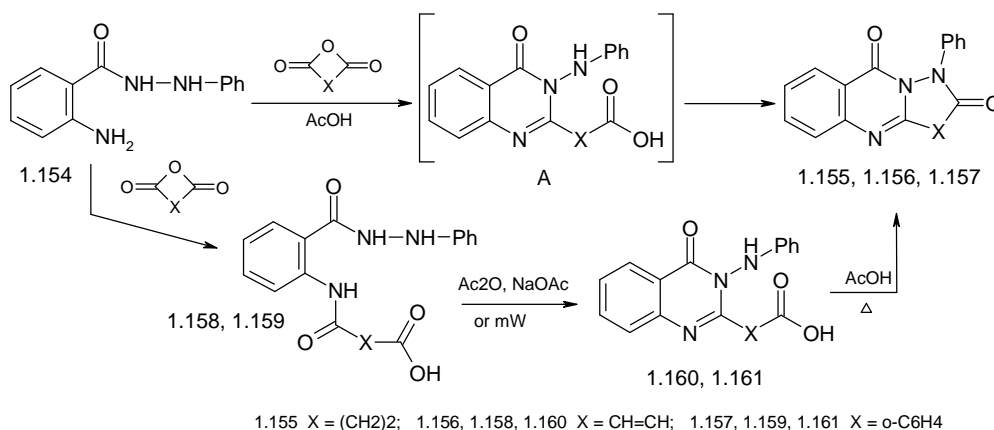


Рис. 1.39. Методи синтезу піридазино- та фталазинохіназолінів

У раніше зазначеній роботі [18] описаний метод формування хіназолінових систем шляхом конденсації 1,5-бінуклеофілів, амідів антранілової (1.143) та 5-хлорантранілової (1.162) кислот, із ангідридом

3-(4-хлорофеніл)глутарової кислоти (рис. 1.40). При цьому кип'ятіння зазначених речовин у толуолі приводило до утворення 3-(4-хлорофеніл)-4-(4-гідроксихіназолін-2-іл)бутанової кислоти (1.163) та її 6-хлорзаміщеного (1.164).

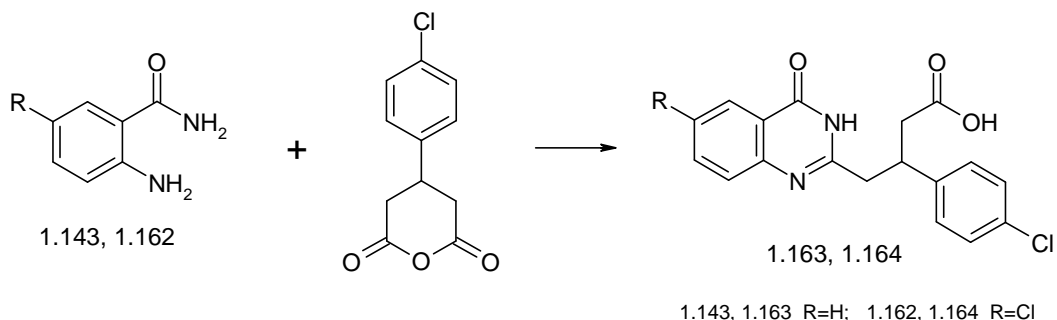


Рис. 1.40. Взаємодія амідів антранілової та 5-хлорантранілової кислот із ангідридом 3-(4-хлорофеніл)глутарової кислоти

1.2.2 1,5-Бінуклеофіли іншої будови у реакціях із циклічними ангідридами дикарбонових кислот. У межах комплексної роботи Sach F. [42], яка зачіпає значну кількість можливих аспектів циклоутворення на основі 1,8-діамінонафталіну (1.165), вивчені реакції розглядаемого типу. Так, автором показано, що взаємодія бурштинового ангідриду з 1.165 у середовищі толуолу, приводить до утворення 3-(1*H*-перимідин-2-іл)-пропанової кислоти (1.166). В межах цієї ж роботи була вивчена реакція 1.165 із фталевим ангідридом, продуктом якої є 3-(1*H*-перимідин-2-іл)-бензойна кислота (1.167, рис. 1.41).

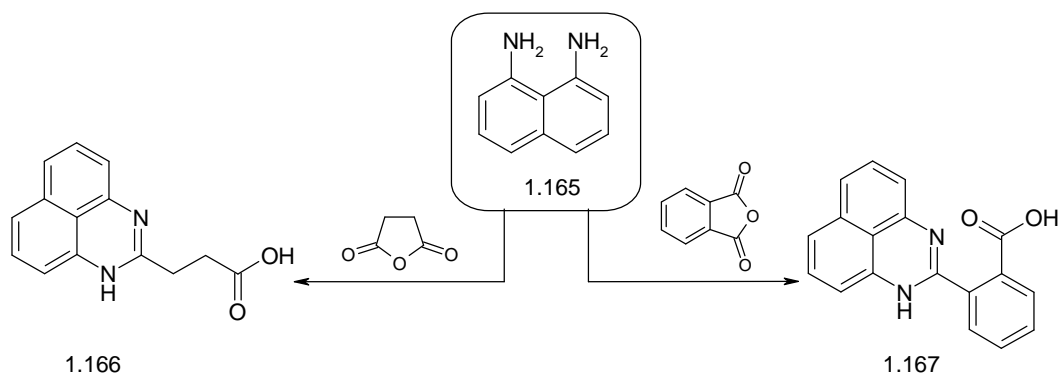


Рис. 1.41. Основні підходи до синтезу 3-(1*H*-перимідин-2-іл)пропанової та бензойної кислот

У роботі Reichm T. et al [43] описана взаємодія аміновмісних поліциклічних ароматичних сполук із фталевим ангідридом. Авторами показано, що реакція 4,9-діаміно-3,10-периленхінондііміну (1.168) із фталевим ангідридом у нітробензолі протягом 6 год приводить до утворення 2,9-біс-(2-карбоксифеніл)-1,3,8,10-тетраазаперопірену (1.169) (рис. 1.42).

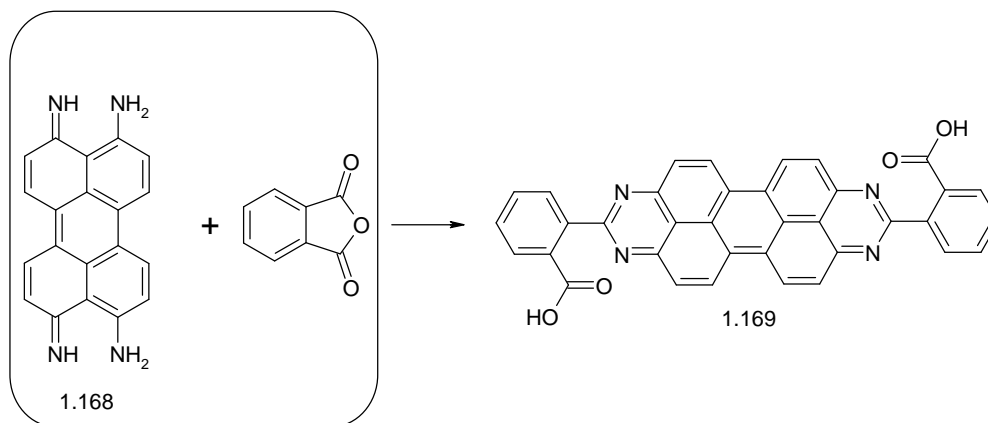


Рис. 1.42. Спосіб синтезу 2,9-біс-(2-карбоксифеніл)-1,3,8,10-тетраазаперопірену

Будова одержаних речовин була доведена комплексом спектральних методів, зокрема ¹H та ¹³C ЯМР-спектрами. Найбільш інформативними у даному випадку були ¹³C ЯМР-спектри. Так, характеристичним сигналом сполуки 1.169 був слабкопольний синглет карбоксильної групи при 170,8 м.ч.

1.3 Біологічні властивості продуктів взаємодії 1,4- та 1,5-бінуклеофілів із циклічними ангідридами дикарбонових кислот

Аналіз матеріалу, викладеного у попередніх підрозділах, доводить, що в результаті реакцій циклоконденсацій за участю 1,4- та 1,5-бінуклеофілів та ангідридів дикарбонових кислот утворюються сполуки, які містять класичні фармакофорні фрагменти, зокрема різнопланові гетероциклічні системи та карбоксильну групу. Природно, що цей факт не міг залишитися без уваги спеціалістів, які займаються пошуком нових БАР. Однак, слід зазначити, що вивчення біологічної активності серед зазначених речовин є нечисленними.

Вивчення біологічних властивостей продуктів взаємодії 1,4- та 1,5-бі-нуклеофілів із ангідридами дикарбонових кислот проводилося за різними напрямками. Зокрема, значна кількість робіт присвячена дослідженню впливу зазначених речовин на збудників інфекційних хвороб. Так, Chatterjee [5] синтезував бензімідазоліл-2-пропіонову кислоту (1.8) та ряд її функціональних похідних як перспективних БАР з метою пошуку нових речовин із антималярійною активністю. Однак, протестовані сполуки зазначеного виду активності не виявили.

Робота Woolley D. [44] була присвячена вивченню взаємозв'язку «будова – антибактеріальна активність» серед структурних аналогів диметилдіамінобензолу. Однак, 3-(5,6-дихлоро-1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-пропанова кислота (1.25) виявила лише помірну антимікробну активність.

У статті Khalil A. M. зі співавторами [19] викладені результати дослідження антибактеріальної активності продуктів модифікації *o*-фенілєндіаміну (1.7) ангідридами каркасних дикарбонових кислот. Зокрема, вивчена антимікробна дія 12-(1-ацетил-1*H*-бензімідазол-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-етаноантрацен-11-карбонової кислоти (1.62) по відношенню до штамів як грампозитивних (*Bacillus thuringiensis*), так і грамнегативних (*Escherichia coli*) бактерій. Результати показали, що зазначена сполука виявляє антимікробну активність по відношенню до *Bacillus thuringiensis*.

Протимікробна та протигрибкова активність речовин, які одержані шляхом конденсації *N*³-фенілбензамідазону (1.83) із *cis*-1,2-циклогексан-дикарбоновим ангідридом за різних умов, висвітлена у публікації [28]. Вивчення зазначених видів біологічної активності було проведене по відношенню до десяти штамів патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Встановлено, що сполука 1.84 виявляє виражену антибактеріальну дію (МІК = 100 мкг/мл) по відношенню до штаму *Enterococcus faecalis*, а сполука 1.85 активна по відношенню до двох штамів бактерій (*Yersinia enterocolitica*, *Rhodococcus equi*) та грибів *Candida albicans*.

На інші типи мікроорганізмів досліджуємі сполуки виявляють помірну пригнічуючу дію (МІК = 250-500 мкг/мл).

Продовжуючи вивчення протимікробної та протигрибкової активності продуктів конденсації заміщених гідразонамідів із циклічними ангідридами дикарбонових кислот авторами [29] досліджена дія 2-{{[4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл]метил}акрилової (1.87) та 2-метил-3-[4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл]акрилової (1.88) кислот по відношенню до бактеріальних та грибкових штамів. За результатами роботи виявлено, що сполука 1.87 виявляє антагонізм по відношенню до *S. lutea* та *E. faecalis* (МІК₅₀ = 100 мкг/мл), а також *Y. enterocolitica*, *Nocardia spp.* та *C. albicans* (МІК₅₀ = 250 мкг/мл). Речовина 1.88 пригнічує ріст *Y. enterocolitica*, *M. smegmatis*, *Nocardia spp.* та *C. albicans* у концентрації 250 мкг/мл. У публікації також зазначається, що сполуки 1.87 та 1.88 не впливають у вивчаємих концентраціях на ріст таких мікроорганізмів, як *E. coli*, *S. aureus* та *P. aeruginosa*.

Метою змістовного дослідження [30] було вивчення антибактеріальної, антивірусної та протизапальної активності серед продуктів взаємодії *N*³-заміщених амідразонів із *цис*-1,2-циклогександикарбоновим ангідридом, зокрема серед 2-(4-*R*-5-*R'*-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)циклогексанкарбонових кислот 1.85, 1.100, 1.101. Найбільшу ефективність по відношенню як до грампозитивних (*E. faecalis*, *S. lutea*, *M. smegmatis*, *R. equi*), так і грамнегативних (*E. coli*, *Y. enterocolitica*) бактерій виявила 2-(5-(піридин-4-іл)-4-*n*-толіл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)циклогексанкарбонова кислота (1.101), для якої значення МІК коливалося у діапазоні від 50 до 100 мкг/мл. Слід зазначити, що 2-(5-(піридин-2-іл)-4-*n*-толіл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)циклогексанкарбонова кислота (1.100) виявила ефективність лише по відношенню до грампозитивних бактерій. Так, ріст *S. lutea* та *Nocardia* пригнічувався сполукою 1.100 у концентраціях 100 та 50 мкг/мл відповідно. Помірну активність по відношенню до *Y. enterocolitica* та *R. Equi* (МІК = 100 мкг/мл)

виявила 2-(4,5-дифеніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)циклогексанкарбонова кислота (1.85).

Дослідження протівірусної активності показали, що сполука 1.100 виявляє виражені протівірусні властивості. Так, по відношенню до вірусу енцефаломіокардиту (EMCV) зменшення титру останнього становило 1,5 одиниць, при цьому концентрація 1.100 дорівнювала 2 мкг/мл. Виходячи із високої перспективності цієї сполуки як потенційного протівірусного лікарського засобу, дослідниками була вивчена її цитотоксичність по відношенню лінії клітин CCD-18C0. Встановлено, що у концентрації 100 мкг/мл досліджувана сполука виявляє цитотоксичні властивості (виживаність клітин близько 6,2% від інтактних), натомість у концентрації 2 мкг/мл, що відповідає концентрації за якої проводилося вивчення протівірусної активності, сполука 1.100 практично не виявляє цитотоксичної дії (виживаність клітин близько 99,6% по відношенню до контролю).

Вивчення впливу синтезованих сполук на деякі важливі фізіологічні та біохімічні процеси дозволило авторам планувати подальші дослідження із пошуку нових потенційних лікарських засобів. Так, був вивчений вплив 2-(4-*R*-5-*R'*-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)циклогексанкарбонових кислот на індуковану фітогемаглютиніном А проліферацію кров'яних моноядерних клітин, продукування цитокінів (фактору некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-6) на культурі клітин. Результати досліджень показали, що сполука 1.85 у концентрації 100 мкг/мл чинить глибоке пригнічення проліферації периферичних кров'яних моноядерних клітин (69,8%), а сполука 1.100 викликає пригнічення продукції фактору некрозу пухлин- α на 47,3%.

Наступним напрямком дослідження біологічних властивостей продуктів взаємодії 1,4- та 1,5-бінуклеофілів із циклічними ангідридами дикарбонових кислот є вивчення їх гербіцидної дії. Так, у дослідженні J. Barton зі співавторами [21] вивчена гербіцидна активність 2-(5,5-дизаміщених-4-оксо-2-імідазолін-2-іл)нікотинових кислот та відповідних 2-(4,4-дизаміщених-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-іл)хінолін-3-карбонових кислот.

Синтезовані сполуки були протестовані на моделях гербіцидної активності на рослинах як у зародковому стані, так і після проростання. Встановлено, що сполуки, які тестувалися, виявляють виражену гербіцидну активність.

Продовженням вищевикладених досліджень [21] можна вважати роботу [22], яка присвячена вивченню гербіцидної активності похідних 2-(2-імідазолін-2-іл)піридин-3-карбонової кислоти. Дослідження проводилися на вибірці із шістнадцяти як одно-, так і дводольних рослин. В роботі показано, що досліджувані сполуки у більшості випадків викликали припинення росту або повну загибель модельних рослин.

Скринінг чисельної комбінаторної бібліотеки продуктів взаємодії 1,4-бінуклеофілів із циклічними ангідридами дикарбонових кислот на наявність гербіцидної активності висвітлений у роботі [25]. Встановлено, що заміщені 2-(4-ізопропіл-4-метил-5-тіооксо-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-іл)бензойних кислот проявляють різну за ступенем гербіцидну дію.

Слід зазначити, що в літературі наявні повідомлення про використання продуктів взаємодії 1,4- та 1,5-бінуклеофілів із циклічними ангідридами дикарбонових кислот у імуноферментних дослідженнях. Зокрема, в роботі [37] наведене застосування продукту циклоконденсації 4,5,6-триамінопіримідину із глутаровим ангідридом (1.136) для створення моноклональних антитіл. Це дозволяє проводити імунологічне визначення N^3 -алкільованих аденінових основ, що можуть утворюватися в результаті дії канцеро- та мутагенних алкілюючих екзотоксинів на ДНК.

Ґрунтуючись на даних проведених розрахункових та кристалографічних досліджень, автори прийшли до висновку, що 3-*R*-8-(3-карбоксипропіл)-аденіни 1.137-1.139 можуть виступати ефективними гаптенами білкових молекул, комплекс яких може бути використаний для імунізації мишей з метою вироблення відповідних моноклональних антитіл. Результати ж досліджень показали, що комплекс білкових молекул із 3-метил-8-(3-карбоксипропіл)аденіном (1.137) та 3-*n*-бутил-8-(3-карбоксипропіл)аденіном (1.139) не давав задовільної імунової відповіді. Натомість, білкові кон'югати із

сполукою 1.138 приводили до продукування високоафінних моноклональних антитіл. На думку авторів, ці антитіла можуть знайти широке використання в якості ефективного інструменту екомоніторингу, а також для розробки дієвого методу контролю за ефективністю хіміотерапії протираковими лікарськими засобами.

Дослідження Fröhner W. зі співавторами [17] присвячені вивченню впливу 4-бензімідазоліл-3-арилбутанових кислот на ζ -ізоформи протеїнкінази C (PKC ζ). Виходячи із значної ролі зазначеного підкласу ферментів у чисельних біологічних процесах, логічним було припущення авторів, що такі білкові молекули можуть розглядатися як мішені для створення лікарських препаратів. Ці препарати могли б потенційно застосовуватися для корекції запальних процесів, які супроводжують такі захворювання, як астма, остеоартрит, псоріаз, сепсис тощо. Також даний підклас ферментів розглядається як перспективна мішень для розробки нових протипухлинних препаратів, що й спонукало авторів до вивчення інгібуючого впливу продуктів конденсації ряду заміщених *o*-фенілендіамінів із 3-арилглутаровим ангідридом на PKC ζ .

Дослідження проводились як на безклітинних моделях, так і на культурі клітин. Робота дозволяє виявити ряд високоефективних інгібіторів згаданого вище ферменту, зокрема 3-(4-хлорофеніл)-4-(5-йодо-1*H*-бензо[*d*]-імідазол-2-іл)бутанову кислоту, 3-(3,4-дихлорофеніл)-4-(5-йодо-1*H*-бензо[*d*]-імідазол-2-іл)бутанову кислоту, а також 3-(4-хлорофеніл)-4-(5-феніл-1*H*-бензо[*d*]-імідазол-2-іл)бутанову кислоту. Саме ці сполуки виявляють абсолютний інгібуючий ефект по відношенню до PKC ζ у концентрації 200 мкмоль/л та пригнічують її активність на 60-94% у концентрації 50 мкмоль/л. Виходячи з цього, ця робота може стати відправною точкою при створенні нового класу імуномодулюючих препаратів.

Грунтовним дослідженням, що присвячено вивченню біологічних властивостей 3-(1*H*-бензо[*d*]-імідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти (1.65) – продукту конденсації *o*-фенілендіаміну (1.7) із

камфановим ангідридом – слід вважати роботу [20]. Зазначена сполука тестувалася на антидіабетичну, антиоксидантну активності, а також на показники біологічної безпеки – гостру токсичність та кумулятивні властивості. За результатами вивчення гострої токсичності та кумулятивних властивостей сполуки 1.65 встановлено, що вона є практично нетоксичною, слабо кумулює, а в токсичних дозах викликає порушення мікроструктури органів, які характерні для гіпоглікемічного шоку. При тривалому введенні в умовнотерапевтичній дозі не чинить токсичного впливу на органи і системи піддослідних тварин.

Дослідження на наявність у 3-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти (1.65) антидіабетичних властивостей показали, що при одноразовому введенні мишам із генетично-детермінованим і хімічноіндукованим інсуліннезалежним цукровим діабетом (ІНЗЦД) її гіпоглікемічна дія подібна аналогічній дії препарату порівняння – глібенкламіду. На моделі неонатальноіндукованого стрептозотоцинового ІНЗЦД у щурів сполука 1.65, на відміну від глібенкламіду, попереджує діабетогенну дію хімічних чинників та розвитку абсолютної та відносної інсулінової недостатності, а на моделі дитизонового діабету у кролів – сприяє відновленню нормальної морфологічної структури острівкового апарату. Довготривала (протягом 30 днів) обробка новонароджених щурят досліджуваним сполукою 1.65, на відміну від глібенкламіду, не зменшує характеру глікемічної реакції під час внутрішньоочеревного тесту толерантності до глюкози, не затримує реверсії інтолерантності до глюкози і не індукує патологічних змін у підшлунковій залозі. Важливо, що на моделі гострого токсичного гепатиту сполука 1.65 виявляє в 1,9 разів (із урахуванням введених доз) більш високу антиоксидантну активність, ніж препарат порівняння – вітамін Е.

Аналізуючи матеріали даної роботи, можна вважати її змістовною теоретичною базою для створення нових біологічно активних сполук і

лікарських засобів для лікування інсуліннезалежного цукрового діабету та його судинних ускладнень.

Таким чином, проведений аналіз літературних даних показує, що реакції гетероциклізації на основі взаємодії 1,4- та 1,5-бінуклеофілів із циклічними ангідридами дикарбонових кислот мають ряд особливостей перебігу, які визначаються як будовою вихідних сполук, так і умовами проведення. Продукти взаємодії 1,4- та 1,5-бінуклеофілів із циклічними ангідридами дикарбонових кислот виявляють різноманітну біологічну активність і можуть бути цікавими для пошуку та створення на їх основі нових високоефективних і малотоксичних лікарських засобів. Слід зазначити, що реакції [5+1]-циклоконденсації за участю 1,5-бінуклеофілів та циклічних ангідридів дикарбонових кислот є нечисельними та малодослідженими. Враховуючи вищенаведене, вивчення перебігу реакцій 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-2*H*-[1,2,4]триазин-5-онів як класичних 1,5-*NCCCN*-бінуклеофілів із ангідридами дикарбонових кислот, а також встановлення будови, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей продуктів цих реакцій є виправданим та актуальним.

РОЗДІЛ 2
ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ 6-*R*-3-(2-АМІНОФЕНІЛ)-1,2,4-
ТРИАЗИН-5-ОНІВ, ХЛОРАНГІДРИДІВ ТА АНГІДРИДІВ
ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Аналіз літературних даних показав, що реакції циклоконденсації за участю 1,4-*N**N**CN*-, 1,5-*N**C**C**CN*- бінуклеофілів та хлорангідридів та ангідридів дикарбонів кислот є нечисельними та малодослідженими. Однак, низкою наукових шкіл показана можливість їх застосування у побудові нових гетероциклічних систем, зокрема триазино[*c*]хіназоліну [45-69]. Згідно з останніми публікаціями, синтез зазначених систем зводиться до реакцій [4+2]- або [5+1]-циклоконденсації, де у більшості випадків як вихідні сполуки використовуються заміщені 4-гідразинохіназоліни або частково гідровані 3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазини.

Показано, що заміщені 4-гідразинохіназоліни у реакціях [4+2]-циклоконденсації з естерами гліоксальових та 4-арил-(гетерил)-2,4-діоксобутанових кислот у оцтовій кислоті утворюють відповідні 3-*R*-2*H*- та 3-[2-(гет)арил-2-оксоетил]-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они [46-51]. Важливо, що відповідні *as*-триазино[2,3-*c*]хіназолінові системи були одержані в процесі термолізу з проміжних сполук [51]. Спроба синтезу амідів 2-арил-2-[2-*R*-3*H*-хіназолін-4-ілден)гідразоно]оцтових кислот карбонілдіімідазольним методом у безводних розчинниках також приводить до *as*-триазино[2,3-*c*]хіназолінових систем [52].

Несподіваним виявився результат реакції [4+2]-циклоприєднання заміщених 4-гідразинохіназоліну до малеїнового ангідриду, який за жорстких умов формує ізомерні системи, а саме заміщені (3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]-триазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтові кислоти [53-57]. Відповідні *as*-триазино[4,3-*c*]хіназоліни синтезовано Алу А. А. [4+2]-циклоприєднанням 2-арил-4-гідразинохіназолінів до ацилгалогенідів, етил 2-хлороацетатів та диетилоксалатів [58].

Окрім зазначених методів формування триазино[с]хіназолінових систем, в літературі зустрічаються поодинокі повідомлення щодо альтернативних методів їх побудови, а саме реакцій [5+1]-циклоприєднання. Так, Trepanier D. L. та інші [59-65] взаємодією 1-R-3-(2'-амінофеніл)-1,4,5,6-тетрагідро[1,2,4]-триазинів із альдегідами або кетонами сформували відповідні 6-моно- та 6-дизаміщені 2-алкіл-3,4,6,7-тетрагідро-2*H*-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназоліни. Вихідні сполуки також легко взаємодіють з арилізоціанатами, утворюючи при цьому похідні сечовини, які при термолізі елімінують ароматичний амін та формують 2-алкіл-2,3,4,7-тетрагідро-6*H*-[1,2,4]-триазино[4,3-*c*]хіназолін-6-они. Крім того, *N*-[2-(1-R-1,4,5,6-тетрагідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]ацил(арилоіл-, гетероіл)аміди, одержані класичним методом, термолізом були перетворені у 6-R-2-алкіл-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназоліни.

Цікавим є повідомлення щодо підтвердження будови раніше синтезованих 3-R-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2,6(7*H*)-діонів [52, 66]. Так, авторами показано, що останні легко утворюються у безводних розчинниках при взаємодії 3-(2'-амінофеніл)-6-R-[1,2,4]триазин-5(4*H*)-онів з *N,N*-карбонілдіімідазолом (CDI). Крім того, в літературі обговорюється взаємодія 3-(2'-амінофеніл)-6-R-[1,2,4]триазин-5(4*H*)-онів із сірковуглецем та натрію (калію) алкілксантогенатами, яка приводить до 3-R-6-тіоксо-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів [67-69].

Отже, 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-они – «класичні» 1,5-*NCCCN*-бінуклеофіли – цікаві синтони для дослідження їх поведінки в реакціях [5+1]-циклоприєднання з хлорангітридами та ангітридами дикарбонових кислот. Тим більше, що останні можуть виступати в ролі моно- або діелектрофілів.

2.1 Синтез та фізико-хімічні властивості 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів

Синтез 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів (4.1-4.12) проведено за відомими методами [70-72], а саме гідразінолізом естерів 2-R-[2-[хіна-

золін-4(3*H*)-іліденгідразоно]оцтової кислоти (2.1-2.3) та нуклеофільною деградацією 3-*R*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (3.1-3.12). Важливо, що реакція гідразінолізу естерів 2.1-2.3 у етанолі або пропанолі-2 з п'ятикратним надлишком гідразину гідрату перебігає гладко, але з незначними виходами сполук (28,8-41,7%, рис. 2.1). Низькі виходи кінцевих продуктів можуть бути пояснені неоднозначністю перебігу реакції гідразінолізу, зокрема наявністю декількох електрофільних центрів у молекулі. В даному випадку спостерігається паралельна атака нуклеофілом, яка приводить до утворення побічного продукту реакції – 4-гідразінохіназоліну (1.108).

Враховуючи незначні виходи цільових продуктів, сполуки 4.1-4.12 були синтезовані взаємодією 3-*R*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з гідразин гідратом у спиртовому середовищі. Результатом реакції нуклеофільної деградації є відповідні 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-2*H*-[1,2,4]-триазин-5-они (4.1-4.12) із виходом 71,4-96,5% (рис. 2.1).

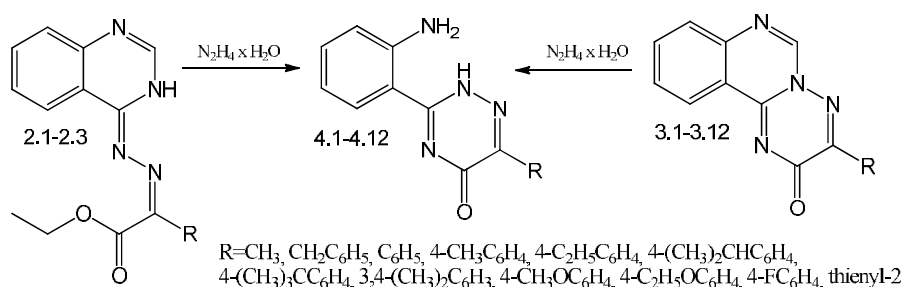


Рис. 2.1. Синтетичні підходи до одержання 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-2*H*-[1,2,4]-триазин-5-онів

Утворення сполук 4.1-4.12 підтверджено хромато-мас-спектрами, елементним аналізом, ІЧ-, ^1H та ^{13}C ЯМР- та мас-спектральними даними (табл. 2.1, 2.2; дод. А., табл. А.1-А.4). Так, в ^1H ЯМР-спектрах сполук 4.1-4.12 реєструються сигнали ароматичних протонів анілінового фрагмента молекули з відповідною мультиплетністю та хімічним зсувом: дублет Н-6 в області 8.44-7.60 м.ч., триплет Н-4 – 7.31-7.22 м.ч., дублет Н-3 – 6.84-6.80 м.ч., триплет Н-5 – 6.64-6.60 м.ч.

Таблиця 2.1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	T _{пл.} , °C	Вихід, %		Емпірична формула	APCI: [M+1], m/z
			Метод А	Метод Б		
4.1	CH ₃	240-241	–	96,5	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O	203 [M+1]
4.2	CH ₂ C ₆ H ₅	282-284	–	92,4	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	279 [M+1]
4.3	C ₆ H ₅	290-292	41,7	86,60	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O	265 [M+1]
4.4	4-CH ₃ C ₆ H ₄	258-260	28,8	71,94	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	279 [M+1]
4.5	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	234-236	–	83,39	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O	293 [M+1]
4.6	4-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄	252-254	–	75,82	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O	307 [M+1]
4.7	4-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	285-287	–	71,40	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O	322 [M+1]
4.8	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	>300	–	72,4	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O	293 [M+1]
4.9	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	265-266	33,9	96,16	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	295 [M+1]
4.10	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	230-232	–	87,78	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂	309 [M+1]
4.11	4-FC ₆ H ₄	278-280	–	69,60	C ₁₅ H ₁₁ N ₄ OF	283 [M+1]
4.12	тіофен-2-іл	296-298	–	91,48	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ OS	269 [M+1]

Таблиця 2.2

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вирахувано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
4.1	59,40	4,98	27,71	59,43	5,01	27,73
4.2	69,05	5,67	20,13	69,09	5,68	20,17
4.3	68,17	4,58	21,20	68,19	4,58	21,21
4.4	69,05	5,07	20,13	69,07	5,08	20,11
4.5	69,85	5,52	19,17	69,89	5,59	19,17
4.6	70,57	5,92	18,29	70,58	5,94	18,30
4.7	71,23	6,29	17,49	71,28	6,33	17,52
4.8	69,85	5,52	19,17	69,89	5,54	19,19
4.9	65,30	4,79	19,04	65,33	4,81	19,11
4.10	66,22	5,23	18,17	66,28	5,30	18,22
4.11	63,83	3,93	19,85	63,85	3,96	19,87
4.12*	57,76	3,73	20,73	57,78	3,74	20,76

Примітка. * – для сполуки 4.12 вирахувано S 11,86%, знайдено S 11,90%

Хімічний зсув та мультиплетність протонів арильного залишку положення 6 сполук 4.3-4.12 залежать від наявності та положення функціональної групи і знаходяться у «класичній» ароматичній ділянці спектра (дод. А, табл. А.2) [73-75]. Тоді як CH_3 -група у сполуці 4.1 резонує як трьохпротонний синглет у ділянці 2.19 м.ч., а CH_2 -група бензильного замісника – у вигляді дублету при 3.93 м.ч. [73].

Цікавим аспектом ^1H ЯМР-спектрів сполук 4.1-4.12 є резонування протонів NH_2 -групи, які рееструються у вигляді уширеного двопротонного синглету при 9,50-8,44 м.ч. (рис. 2.2). Значний слабкопольний хімічний зсув протонів NH_2 -групи пов'язаний з прототропною таутомерією, що підтверджується також відсутністю у спектрах синглетного NH -протону триазинового циклу (швидкий дейтерообмін із розчинником). Тобто, зазначені сполуки в ДМСО (DMSO-d_6) схильні до прототропної таутомерії та можуть існувати у вигляді двох таутомерних форм: 2H (А) та 4H (Б) [71, 72].

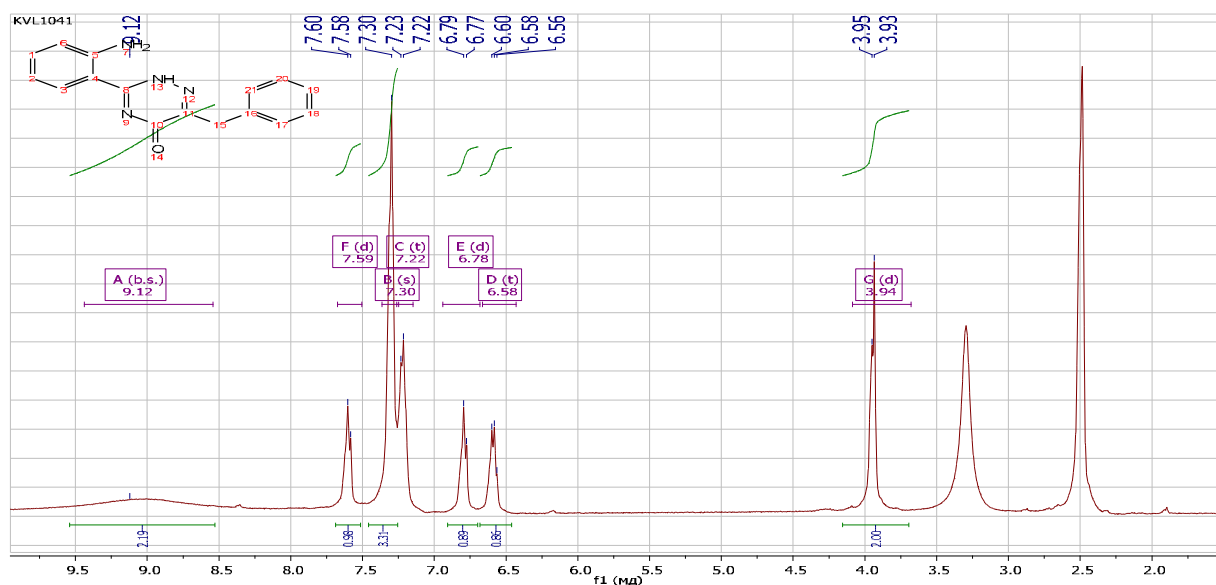


Рис. 2.2. ^1H ЯМР-спектр сполуки 4.2 в DMSO-d_6

В ^{13}C ЯМР-спектрах сполук 4.1-4.12 (дод. А, табл. А.3) найбільш дезекранованими є атоми Карбону триазинового циклу положень 5 ($\delta = 189,17$ - $149,92$ м.ч.), 3 ($163,9$ - $133,4$ м.ч.) та 6 ($161,3$ - $132,9$ м.ч.) (рис. 2.3) [74, 75].

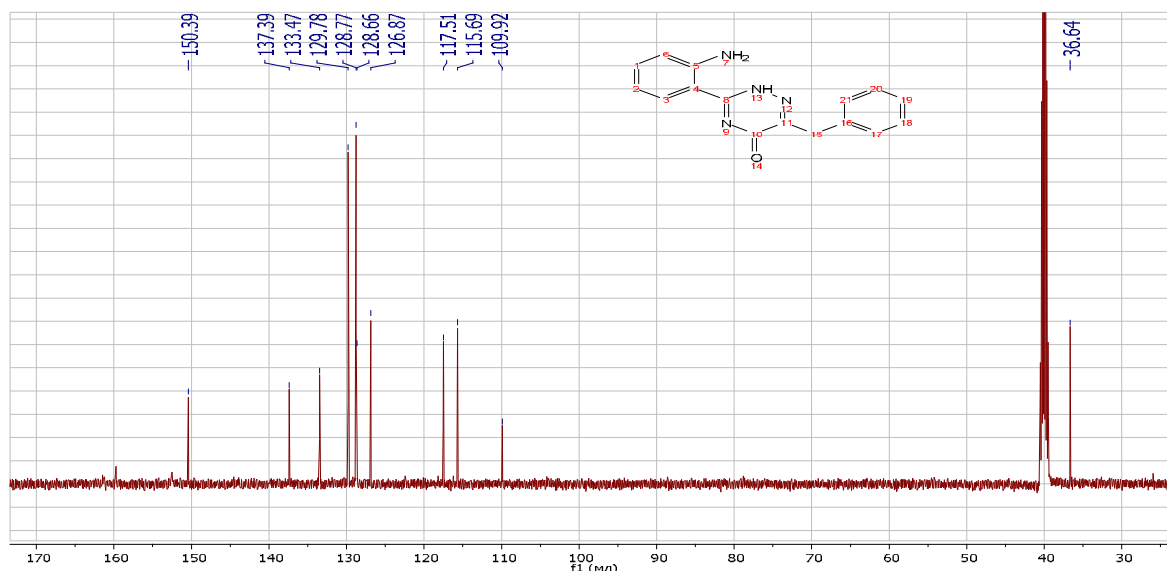


Рис. 2.3. ^{13}C ЯМР-спектр сполуки 4.2 в DMSO-d_6

ІЧ-спектри утворених 6-R-3-(2-амінофеніл)-2H-[1,2,4]-триазин-5-онів (4.1-4.12, дод. А, табл. А.1) мають характеристичні коливання зв'язків первинної аміногрупи (νNH_2 при $3366\text{-}3124\text{ см}^{-1}$, δNH – $1618\text{-}1589\text{ см}^{-1}$) та коливання $\nu_{\text{C=O}}$ -групи при $1743\text{-}1600\text{ см}^{-1}$ [76, 77]. Крім того, сполуки 4.1-4.12 характеризує смуга валентних коливань $\nu_{\text{C=C}}$ -зв'язку ароматичних кілець при $1589\text{-}1468\text{ см}^{-1}$ та неплоскі деформаційні коливання $\gamma_{\text{C-H}}$ -зв'язку при $850\text{-}666\text{ см}^{-1}$.

Мас-спектри (ЕУ) сполук 4.1-4.12 характеризуються низькоінтенсивним нестабільним молекулярним іоном ($[\text{M}]^{+\bullet}$), який має основний напрямок фрагментації триазинової системи за зв'язками N(1)–N(2) та C(5)–C(6) з утворенням іону Φ_1 з m/z 161 (56.2-12.0%) та іону $\text{RCN}^{+\bullet}$ з m/z 103 (24.7-8.9%, рис. 2.4, дод. А, табл. А.4) [78]. В подальшому Φ_1 послідовно елімінує частки CO (іон з m/z 133; 96.5-14.3%), CNO (іон з m/z 119; 71.0-23.1%) та CHNO (іон з m/z 118; 100%). Фрагментарні іони з m/z 119 та 118 підтверджують таутомерію 4.1-4.12, а також співвідношення таутомерів А та Б у газовій фазі [79, 80].

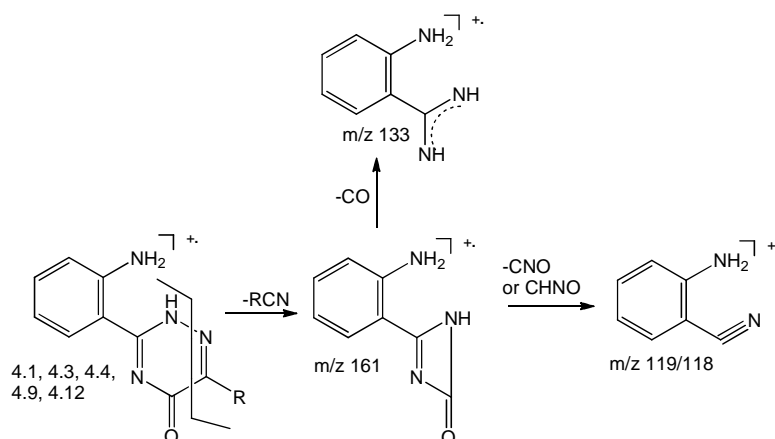


Рис. 2.4. Загальна схема фрагментації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-2*H*-[1,2,4]-триазин-5-онів у мас-спектрі (ЕУ)

В хромато-мас-спектрах сполук 4.1-4.12 реєструються високоінтенсивні піки молекулярного іону $[M+1]$, які відповідають запропонованій розрахунковій масі, однозначно доводять їх будову та індивідуальність (табл. 2.1).

Отже, проведений комплекс фізико-хімічних методів (ІЧ-, ^1H та ^{13}C ЯМР-, мас- та хромато-мас-спектри) дозволив однозначно підтвердити будову 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів і безперечне протікання оригінальної реакції нуклеофільної деградації серед відповідних 3-*R*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів.

2.2 Реакції 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-(2*H*)-онів з хлорангідрідами та ангідрідами аліфатичних дикарбонових кислот

Раніше було показано, що 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-[1,2,4]-триазин-5(4*H*)-они як 1,5-*NCCCN*-бінуклеофіли у реакціях із електрофільними реагентами (ангідріди, хлорангідріди монокарбонових кислот) за жорстких умов формують трициклічні системи [81, 82]. Подібним чином перебігає реакція вихідних сполук із хлорангідрідами моноетилових естерів дикарбонових кислот, а саме з хлоретилноксалатом та хлоретилмалонатом з утворенням триазино[*c*]хіназолінової системи (5.1-5.5) з виходами 50,2-71,0% (рис. 2.5).

Оптимальними умовами проведення реакції є оцтова кислота, наявність еквімолекулярної кількості натрію ацетату та кип'ятіння протягом 4-6 год. Останній додавався в реакційну суміш для зв'язування утвореного хлористого водню, що унеможливило протонування атому Нітрогену та зниження його реакційної здатності. Тобто реакція реалізується поетапно з утворенням на першому етапі в якості інтермедіату *N*-ацильованого похідного. Враховуючи, що для даних сполук характерна таутомерія, то подальша нуклеофільна атака може реалізовуватись за атомами N^2 або N^4 (інтермедіат А та Б) через карбонільний фрагмент молекули, а наступна дегідратація може призвести до утворення ізомерних триазино[с]хіназолінів (рис. 2.5).

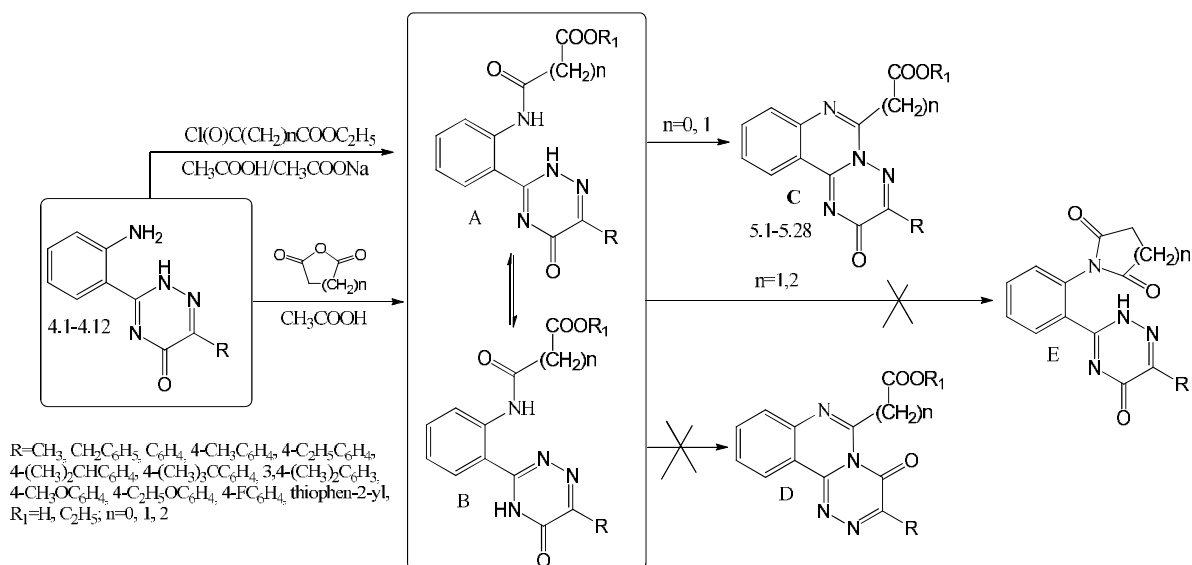


Рис. 2.5. Взаємодія 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-[1,2,4]-триазин-5(4*H*)-онів (4.1-4.12) з хлорангідрідами та ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот

Для розширення методологічних підходів до реакції [5+1]-гетероциклізації та синтезу (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот з подовженим алкілкарбоксілним фрагментом у молекулі в якості 1,1-біелектрофілів обрані циклічні ангідриди бурштинової та глутарової кислот [83]. Кип'ятіння зазначених сполук із 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триа-

зин-5(2*H*)-онами (4.1-4.12) в оцтовій кислоті приводить до утворення цільових продуктів із виходами, які близькі до кількісних (рис. 2.5, табл. 2.3). Зазначена реакція реалізується за подібним механізмом, тому оптимальним підходом для її перебігу є вищевказаний розчинник і тривалість 4-6 год. Необхідно відмітити, що продуктами реакції за даних умов можуть бути як ізомерні триазино[с]хіназолінові системи (С, Д), так і циклічні іміди (Е, рис. 2.5).

Крім того, для встановлення впливу розчинників на хід даної реакції було проведено взаємодію вихідних сполук (4.1-4.12) з хлорангідрідами та ангідридами дикарбонових кислот за м'яких умов (розчинники: метанол, пропанол-2, діоксан, ДМФА; умови: кімнатна температура). Важливо, що проміжний аддукт реакції ацилування виділити не вдалося, а згідно даних LC-MS спектрів продуктом реакції є суміш вихідних речовин, проміжних ацильних похідних та кінцевих продуктів реакції. Унеможлиблює перебіг даної реакції незначна розчинність вихідних речовин у зазначених розчинниках за наведеної температури. Проведення реакції у діоксані та ДМФА при кип'ятінні приводить до цільових продуктів зі значними виходами.

Для доведення будови синтезованих сполук було використано комплекс фізико-хімічних методів. Так, будова та індивідуальність сполук підтверджена хромато-мас-спектрометрично (табл. 2.3), елементним аналізом (табл. 2.4), ІЧ-, ^1H -, ^{13}C ЯМР-, мас-спектрами (дод. А, табл. А.1-А.4) та рентгеноструктурним аналізом.

В хромато-мас-спектрах сполук 5.1-5.28 реєструється високоінтенсивні піки квазімолекулярних іонів $[\text{M}+1]^+$ та $[\text{M}+2]$, які відповідають розрахунковій масі запропонованих структур С, Д та Е, що доводить індивідуальність сполук (табл. 2.3). Сполуки 5.17 та 5.28 в АРСІ-спектрах додатково характеризуються позитивним іоном $[\text{M}+3]$, який вказує на «ізотопний профіль» Сульфуру та підтвержує наявність тієнільного замісника.

Таблиця 2.3

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	R ₁	n	T _{пл.} , °C	Вихід, %	Емпірична формула	APCI, m/z*
1	2	3	4	5	6	7	8
5.1	CH ₃	C ₂ H ₅	0	180-182	50,2	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	285 [M + 1]
5.2	4-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	0	164-166	71,0	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃	361 [M+1]
5.3	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	0	237-239	52,1	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃	389 [M+1]
5.4	CH ₃	C ₂ H ₅	1	157-160	34,2	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃	299 [M+1]
5.5	4-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	1	168-170	38,9	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃	417 [M+1]
5.6	CH ₃	H	2	234-236	95,7	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	286 [M+2], 285 [M+1]
5.7	CH ₂ C ₆ H ₅	H	2	194-196	66,3	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₃	362 [M+2], 361 [M+1]
5.8	C ₆ H ₅	H	2	280-282	89,2	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ O ₃	348 [M+2], 347 [M+1]
5.9	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	2	262-264	89,5	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₃	362 [M+2], 361 [M+1]
5.10	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	H	2	248-249	91,6	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃	–
5.11	4-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄	H	2	217-220	74,7	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃	–
5.12	4-(CH ₃) ₃ CC ₆ H ₄	H	2	235-237	69,7	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃	405 [M+2], 403 [M+1]
5.13	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	H	2	240-244	97,3	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃	376 [M+2], 375 [M+1]
5.14	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	2	256-260	91,2	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₄	378 [M+2], 377 [M+1]

Продовж. табл. 2.3

1	2	3	4	5	6	7	8
5.15	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	2	267-269	96,1	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₄	–
5.16	4-FC ₆ H ₄	H	2	261-262	81,5	C ₁₉ H ₁₃ N ₄ O ₃ F	366 [M+2], 365 [M+1]
5.17	тіофен-2-іл	H	2	284-286	91,3	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₃ S	355 [M+3], 353 [M+1]
5.18	CH ₃	H	3	210-212	85,8	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃	300 [M+2], 299 [M+1]
5.19	CH ₂ C ₆ H ₅	H	3	152-154	72,9	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃	376 [M+2], 375 [M+1]
5.20	C ₆ H ₅	H	3	220-222	74,4	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₃	362 [M+2], 361 [M+1]
5.21	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	3	226-228	83,5	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃	376 [M+2], 375 [M+1]
5.22	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	H	3	211-213	78,2	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃	390 [M+3], 389 [M+1]
5.23	4-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄	H	3	187-189	80,2	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃	–
5.24	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	H	3	232-234	91,2	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃	390 [M+2], 389 [M+1]
5.25	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	3	218-222	71,4	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₄	392 [M+2], 391 [M+1]
5.26	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	3	228-231	92,4	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄	406 [M+2], 405 [M+1]
5.27	4-FC ₆ H ₄	H	3	239-241	88,8	C ₂₀ H ₁₅ N ₄ O ₃ F	380 [M+2], 379 [M+1]
5.28	тіофен-2-іл	H	3	236-240	92,6	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	369 [M+3], 367 [M+1]

Примітка. * – сполуки 5.10, 5.11, 5.15, 5.23 не розчинились

Таблиця 2.4

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука*	Вирахувано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
1	2	3	4	5	6	7
5.1	59,15	4,25	19,71	59,20	4,28	19,79
5.2	66,66	4,48	15,55	66,61	4,44	15,56
5.3	67,37	4,85	14,85	67,40	4,90	14,86
5.4	60,40	4,73	18,78	60,43	4,76	18,79
5.5	69,21	5,81	13,45	69,25	5,84	13,49
5.6	59,15	4,25	19,71	59,16	4,26	19,73
5.7	66,66	4,48	15,55	66,68	4,48	15,56
5.8	65,89	4,07	16,18	65,91	4,09	16,20
5.9	66,66	4,48	15,55	66,69	4,49	15,58
5.10	67,37	4,85	14,96	67,40	4,88	14,98
5.11	68,03	5,19	14,42	68,07	5,22	14,45
5.12	68,64	5,51	13,92	68,69	5,53	13,96
5.13	67,37	4,85	14,66	67,39	4,86	14,68
5.14	63,83	4,28	14,89	63,86	4,29	14,90

Продовж. табл. 2.4

1	2	3	4	5	6	7
5.15	64,61	4,65	14,35	64,62	4,68	14,37
5.16	62,64	3,60	15,38	62,67	3,63	15,42
5.17	57,95	3,43	15,90	57,98	3,46	15,96
5.18	60,40	4,73	18,78	60,43	4,75	18,79
5.19	67,37	4,85	14,96	67,39	4,87	14,97
5.20	66,66	4,48	15,55	66,63	4,46	15,53
5.21	67,37	4,85	14,96	67,38	4,90	14,97
5.22	68,03	5,19	14,42	68,05	5,23	14,45
5.23	68,64	5,51	13,92	68,67	5,52	13,95
5.24	68,03	5,19	14,42	68,03	5,20	14,45
5.25	64,61	4,65	14,35	64,63	4,69	14,37
5.26	65,34	4,98	13,85	65,36	4,99	13,88
5.27	63,49	4,00	14,81	63,52	4,03	14,82
5.28	59,01	3,85	15,29	59,03	3,89	15,27

Примітка. * – для сполуки 5.17 вираховано S 9.10%, знайдено, S 9.07%; для сполуки 5.28 вираховано S 8.75%, знайдено, S 8.78%

Для ^1H ЯМР-спектрів сполук 5.1-5.28 характерне парамагнітне зміщення ароматичних протонів, яке підтверджує утворення триазино[с]хіназолінового циклу (структури С, Д, дод. А, табл. А.2). Зазначені протони утворюють ABCD-систему, яка резонує у вигляді послідовно розташованих дублетів: Н-11 (8.65-8.44 м.ч.) і Н-8 (7.94-7.76 м.ч.) та триплетів: Н-10 (7.98-7.71 м.ч.) і Н-9 (8.62-7.68 м.ч.). Важливо, що на хімічний зсув зазначених протонів суттєво впливає індуктивний ефект замісника положення 3.

Крім того, в спектрах сполук 5.1-5.5 є сигнали протонів, обумовлені наявністю етоксикарбонільного фрагмента, а саме, триплети при 1.48-1.22 м.ч. та квадруплети при 4.58-4.04 м.ч. (дод. А, табл. А.1, рис. 2.6), а в сполуках 5.4 та 5.5 додатково реєструється двохпротонний синглет CH_2 -фрагмента при 4.30 м.ч. (дод. А, табл. А.2, рис. 2.7).

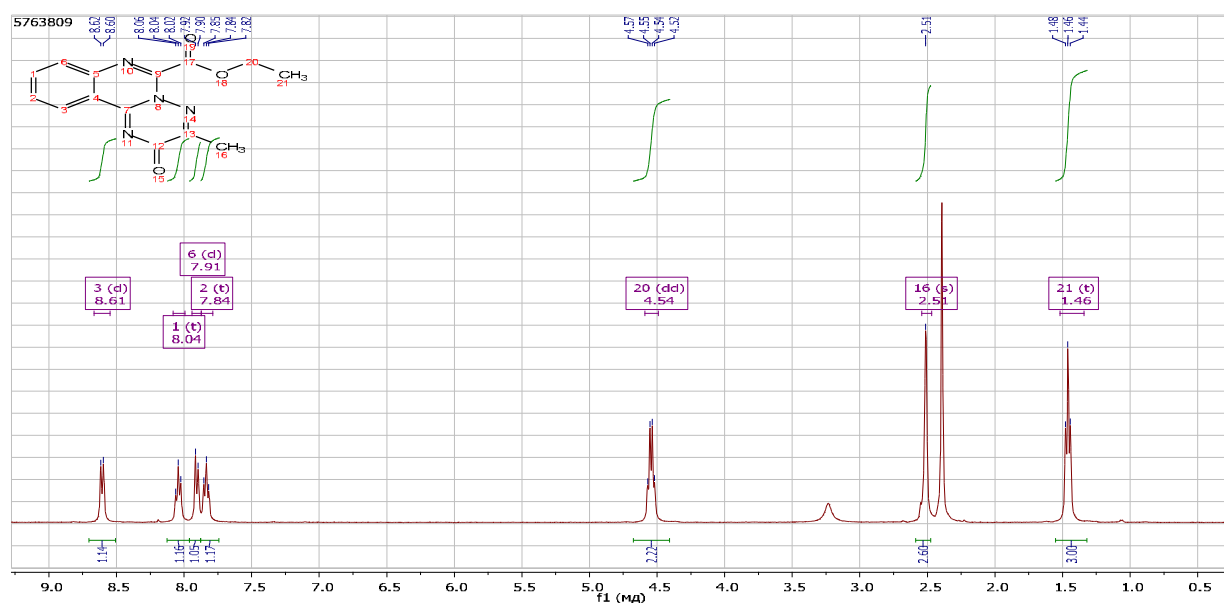


Рис. 2.6. ^1H ЯМР-спектр сполуки 5.1 в DMSO-d_6

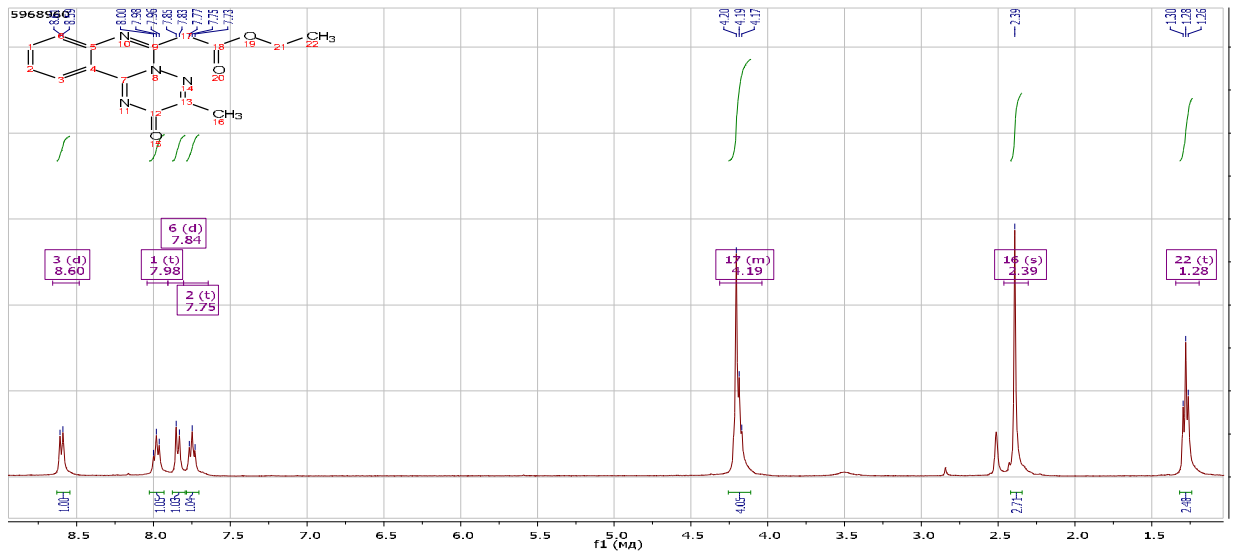


Рис. 2.7. ^1H ЯМР-спектр сполуки 5.4 в DMSO-d_6

Що стосується ^1H ЯМР-спектрів сполук 5.6-5.28, то для них характерним є слабопольний зсув протону COOH -групи при 12.34-11.93 м.ч., а також наявність сигналів аліфатичних замісників положення б (структури С, Д) [30, 31]. Так, в сполуках 5.6-5.17 протони залишку пропанової кислоти резонують як два послідовно розташовані триплети при 3.57-3.31 м.ч. та 2.90-2.76 м.ч., а у сполуках 5.18-5.28 протони залишку бутанової кислоти резонують як послідовно розташовані триплети, триплети і квадруплети при 3.35-3.04 м.ч., 2.47-2.30 м.ч. і 2.26-1.93 м.ч. (дод. А, табл. А.2, рис. 2.8).

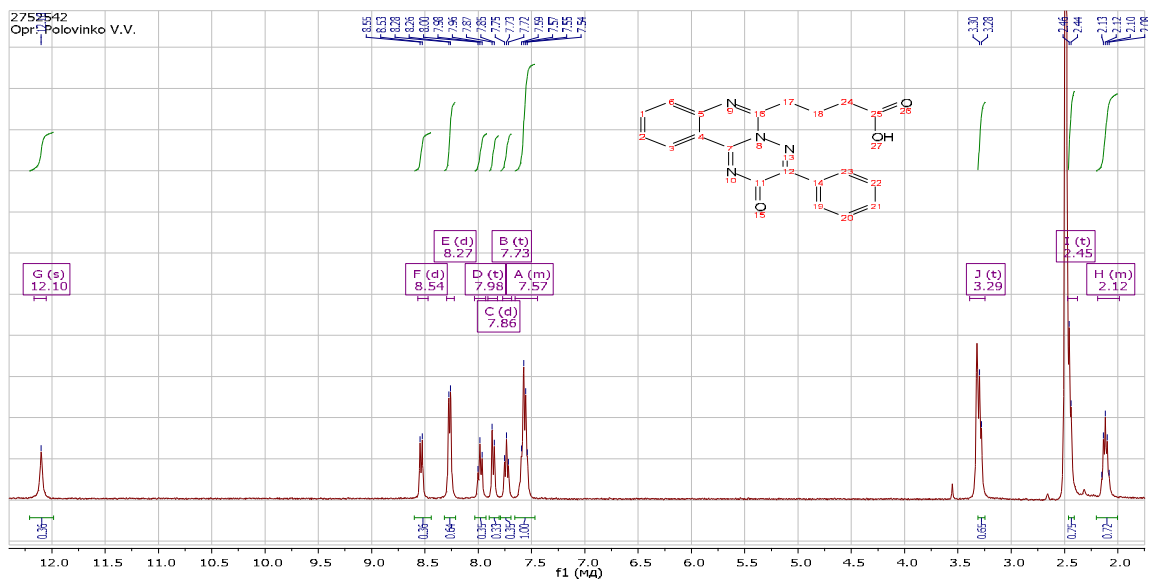


Рис. 2.8. ^1H ЯМР-спектр сполуки 5.20 в DMSO-d_6

Поява в ^{13}C ЯМР-спектрах сполук 5.7, 5.8, 5.18 та 5.20 характеристичних сигналів дезекранованих атомів Карбону COOH -групи при 174.77-173.67 м.ч., С-2 при 160.74-154.97 м.ч. та С-6 при 153.95-151.34 також підтверджує утворення нової гетероциклічної системи (додаток А, табл. А.3, рис. 2.9).

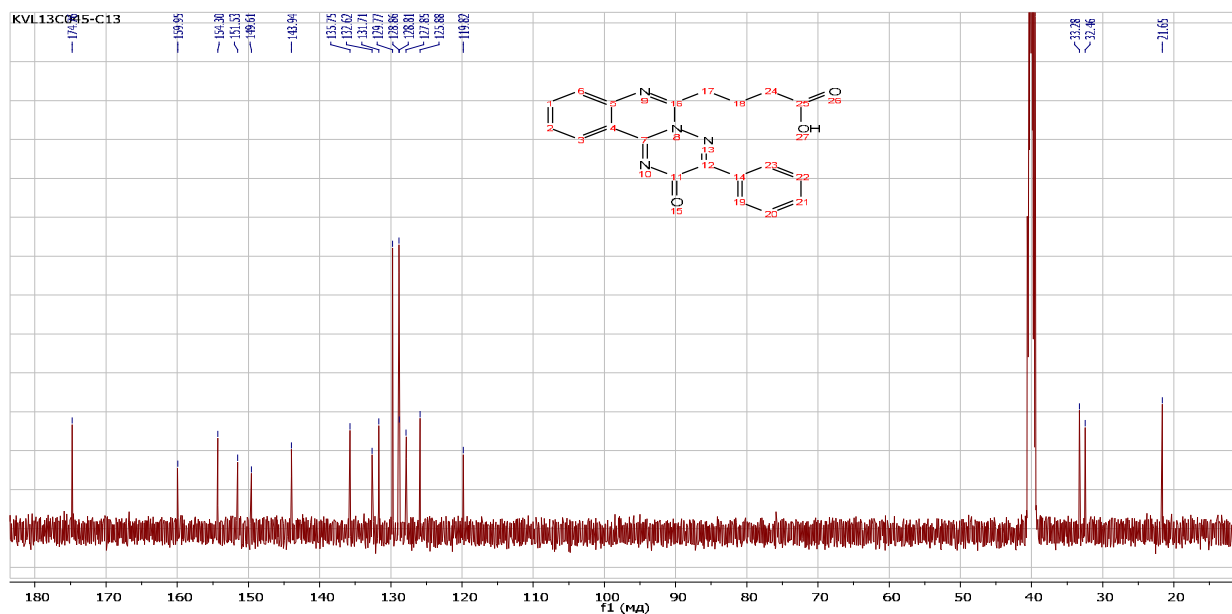


Рис. 2.9. ^{13}C ЯМР-спектр сполуки 5.20 в DMSO-d_6

Подібні хімічні зсуви атомів Карбону характерні також для сполуки 5.4: сигнал COOEt -групи при 167.34 м.ч., атомів Карбону С-2 при 159.77 м.ч. та С-6 при 151.67 м.ч. Тоді, як у сполуки 5.2, за рахунок вираженого електроноакцепторного ефекту етоксикарбонільної групи атоми Карбону COOEt -групи та положення б, зазнають значного парамагнітного зсуву та резонують при 159.22 м.ч. та 155.44 м.ч. відповідно (дод. А, табл. А.3, рис. 2.10). Крім того, у сильних полях сполук 5.3, 5.4, 5.7, 5.8, 5.18 та 5.20 реєструються sp^3 -гібризовані атоми Карбону, які, згідно хімічних зсувів, належать до наступних структур: $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ (62.54-60.73 м.ч.), $-\text{CH}_2\text{COOEt}$ (40.42 м.ч.), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (33.30-33.29 м.ч.), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (32.47-32.33 м.ч.), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (30.27-30.25 м.ч.), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (28.26-28.12 м.ч.), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (21.67-21.61 м.ч.), $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ (13.87-13.65 м.ч.) та $-\text{CH}_3$ (18.35-17.57 м.ч.).

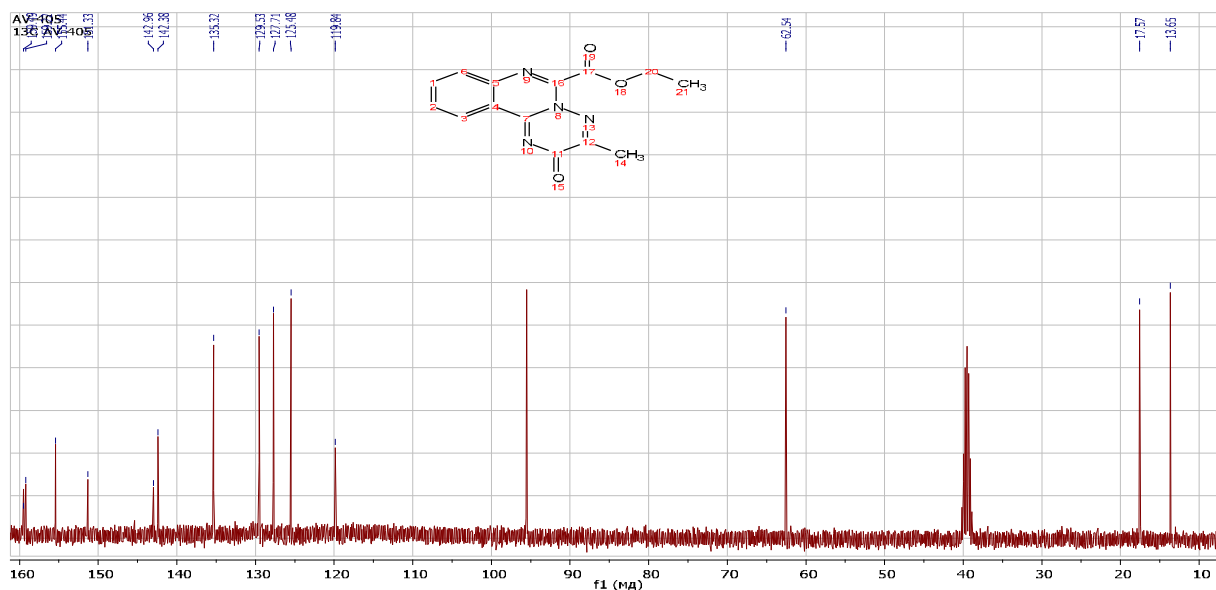


Рис. 2.10. ^{13}C ЯМР-спектр сполуки 5.2 в DMSO-d_6

Отже, положення та розщеплення сигналів у ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрах надають змогу стверджувати, що реакція [5+1]-гетероциклізації приводить до утворення триазино[с]хіназолінових систем (С та Д). Проте, не дає остаточної відповіді на питання: які ізомерні структури утворились (2,3-с або 4,3-с)?

На користь утворення сполук 5.7-5.28 свідчать дані ІЧ-спектрів, в яких спостерігається інтенсивна смуга коливань ν_{CO} -групи при $1696\text{-}1622\text{ cm}^{-1}$ (характерно для димерів кислот), а також смуга при $1498\text{-}1464\text{ cm}^{-1}$. На користь утворення кислот (структури С, Д) свідчить також поглинання в області $1749\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$, яка характеризує карбонільну групу положення 2 [76].

Проведене в подальшому мас-спектрометричне дослідження (ЕУ) сполук 5.1, 5.4, 5.7-5.9, 5.13, 5.14, 5.17-5.21, 5.25, 5.28 показало, що вони характеризуються низькоінтенсивними нестабільними молекулярними іонами (M^+) або їх відсутністю (сполуки 5.20, 5.21, дод. А, табл. А.4) і подібним до 3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів напрямком фрагментації молекули [46, 47, 52, 81, 84]. Проте, сполука 5.1 за рахунок вираженого електронакцепторного ефекту етоксикарбонільного залишку має два паралельні напрямки фрагментації. Перший, пов'язаний з фрагментацією M^+

за зв'язками C(2)–C(3) та N(4)–N(5) з відщепленням азаметинового радикала ($R-CN^{\cdot}$) та утворенням фрагменттарного іону Φ_1 з m/z 243 (39.1%), а другий – з елімінацією з $M^{+\bullet}$ етоксильного радикала за рахунок α -розриву і утворення Φ_2 з m/z 239 (11,1%). В подальшому Φ_2 також зазнає фрагментації за зв'язками C(2)–C(3) та N(4)–N(5) і утворює іон з m/z 199 (16/1%). Надалі два паралельні процеси перетинаються за рахунок викиду радикалів CO, OC_2H_5 та $COOC_2H_5$ і приводять до іону з m/z 171/170 (59,9/61,8%), який зазнає фрагментації, характерної для хіназолінових систем (рис. 2.11) [85].

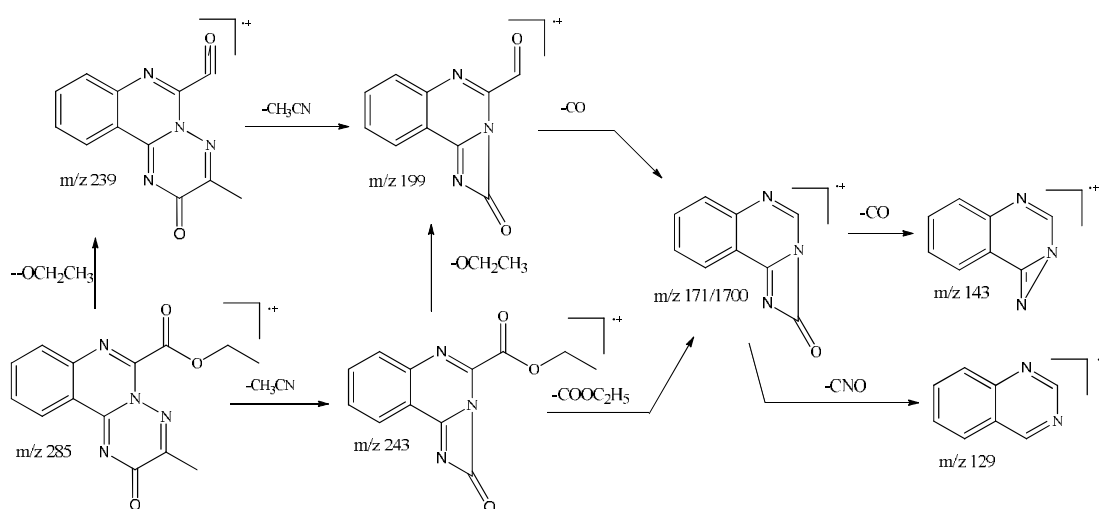


Рис. 2.11. Фрагментація сполуки 5.1 у мас-спектрі (ЕУ)

Додаткова метиленова група між етоксикарбонільним замісником та триазинохіназоліною системою (сполука 5.4) дещо стабілізує ароматичну систему і змінює картину мас-розпаду молекули під дією електронного удару. Так, низькостабільний $M^{+\bullet}$ (m/z 298) на першому етапі за рахунок α -розриву звязку естеру елімінує OC_2H_5 -радикал і утворює фрагментарний іон Φ_1 з m/z 253 (12.0%, рис. 2.12).

Φ_1 в подальшому фрагментує за зв'язками C(2)–C(3) та N(4)–N(5) з відщепленням азаметинового радикала ($R-CN^{\cdot}$) і утворює іон Φ_2 з m/z 211 (25,2%). Поетапний викид з Φ_2 радикалів CO, CNO, CN, CH_2CN приводить до іонів з m/z 185 (100,0%), 184 (73,3%), 155 (6,2%), 142 (63,1%), 117 (24,3%),

116 (33,2%), 102 (30,7%), останні характеризують поведінку хіназоліній-іону [85].

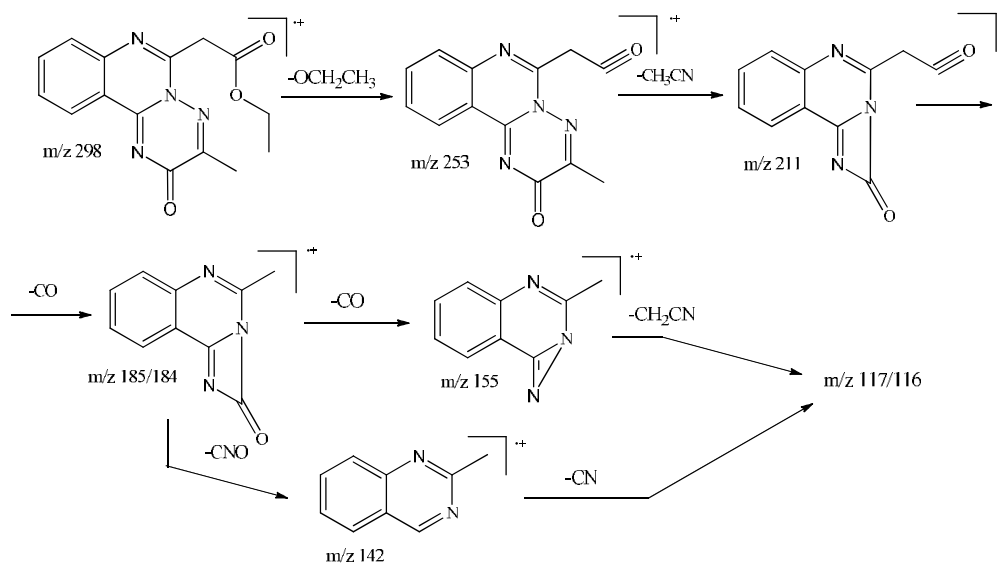


Рис. 2.12. Фрагментація сполуки 5.4 у мас-спектрі (ЕУ)

Тоді як кислоти 5.7-5.9, 5.13, 5.14, 5.17 з подовженою електроно-донорною алкілкарбоксыльною групою дестабілізують триазинохіназоліновий фрагмент молекули і, на відміну від карбонових кислот, спочатку під ЕУ M^+ фрагментує за зв'язками C(2)–C(3) та N(4)–N(5). При цьому утворюється іон Φ_1 з m/z 243 (4,7-34,2%, дод. А, табл. А.4), який елімінує частки CO_2 , та $COOH$ і утворює високоінтенсивні фрагментарні іони Φ_2^{++} з m/z 199 (44,0-19,0%) та Φ_3^{+} з m/z 198 (100,0%). Останні, в свою чергу, елімінують радикали CO , CNO , утворюючи при цьому іони етилхіназолінію (m/z 155; 51,6-18,3%) або етилмінохіназолінію (m/z 171; 25,4-10,6%). Зазначені іони, як і в попередніх випадках, зазнають класичної хіназолінової фрагментації (рис. 2.13).

Подібна фрагментація характерна і для сполук 5.18-5.21, 5.25, 5.28: розрив молекули за зв'язками C(2)–C(3) та N(4)–N(5), а також утворення фрагментарного іону Φ_1^{++} з m/z 258 (4,7-34,2%). На відміну від попередніх структур (5.1, 5.4, 5.7-5.9, 5.13, 5.14 та 5.17), Φ_1 елімінує не тільки $COOH$ (Φ_1-COOH , m/z 212; 52/5-16/7%), а й частки $CH_2C(OH)OH$ та $CH_2CHC(OH)OH$ за рахунок розриву $C_\alpha-C_\beta$ та $C_\beta-C_\gamma$ -зв'язків (перегрупування Мак-Лаферті), з

утворенням іонів з m/z 198 (96,0-63/1%) та 185 (100,0%, дод. А, табл. А.4, рис. 2.14) [79, 80]. Останні, як і в попередніх випадках, викидають радикали CO, CNO, CN, CH₂CN, утворюючи іони з m/z 155 (32,3-13,0%), 145 (16,6-8,1%), 143 (38,7-18,7%), 129 (21,0-7,8%), 117 (16,2-5,2%), 116 (18,1-5,35%), 102 (41,6-16,5%), що обумовлено хіназоліновим розпадом.

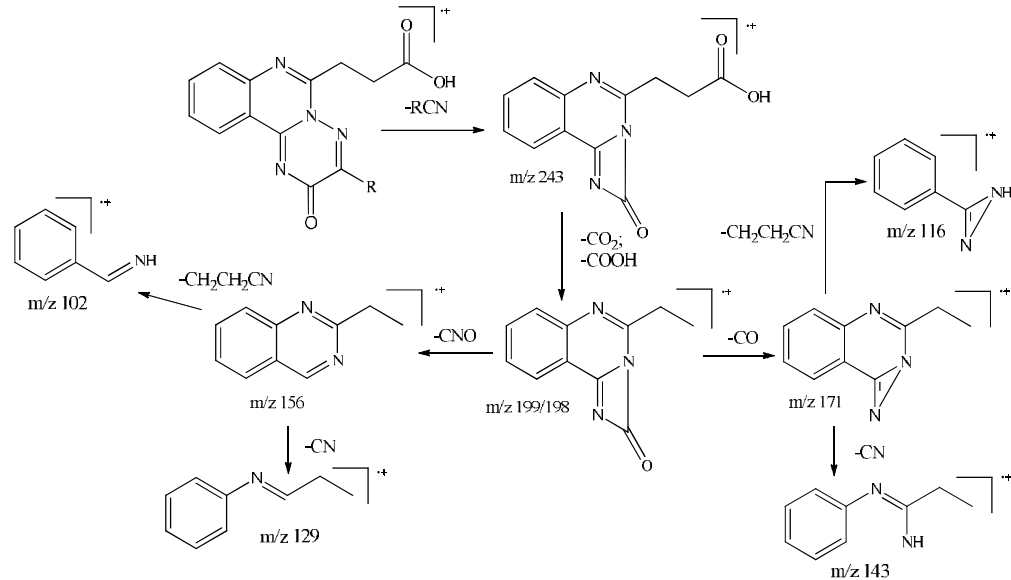


Рис. 2.13. Загальна схема фрагментації сполук 5.7-5.9, 5.13, 5.14, 5.17 у мас-спектрах (ЕУ)

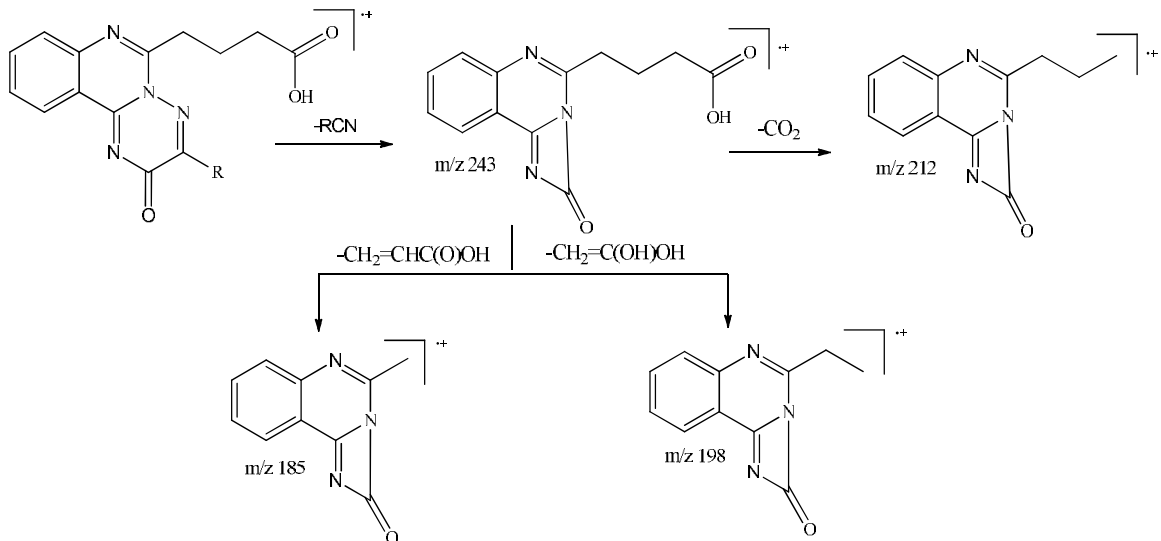


Рис. 2.14. Загальна схема фрагментація сполук 5.18-5.21, 5.25, 5.28 у мас-спектрах (ЕУ)

Наведені спектральні дані і особливості поведінки сполук 5.1-5.28 в мас-спектрах (ЕУ) дозволи однозначно диференціювати [4,3-*c*]- і [2,3-*c*]-ізомерні системи. Проте, для остаточної достовірності напрямку перебігу реакції [5+1]-гетероциклізації та будови синтезованих сполук було додатково проведено рентгеноструктурне дослідження (рис. 2.15).

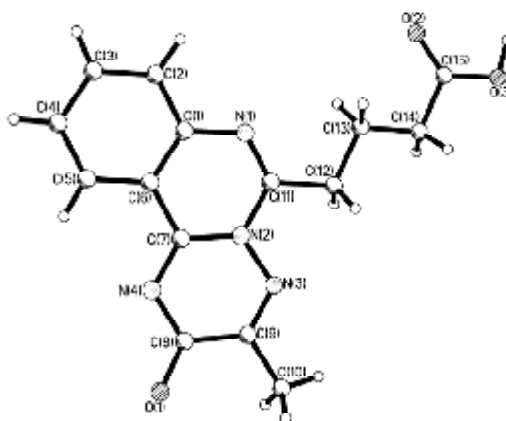


Рис. 2.15. Будова сполуки 5.18 за даними рентгеноструктурного аналізу

Хіназоліновий фрагмент молекули сполуки 5.18 планарний (з точністю до 0.021 Å). Триазиноновий цикл знаходиться у конформації сильно сплющеної ванни. Відхилення атомів N(2) та C(8) від площини решти атомів циклу складає 0.03 і 0.04 Å відповідно. В піримідиновому циклі спостерігається чітко виражена альтернація зв'язків. Так, зв'язки N(1)–C(11) та N(2)–C(7) (1.278(1) та 1.377(1) Å, відповідно) помітно коротші за сусідні зв'язки C(1)–N(1) 1.390(1) Å та N(2)–C(11) 1.409(1) Å. Аналогічний ефект спостерігався в раніше вивченому 3-фенетил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-2-оні (CCDC № 616485, www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) [47]. Замісник при атомі C(11) знаходиться у трансoidній конформації (торсійні кути C(11)–C(12)–C(13)–C(14) – 175.98(9)°, C(12)–C(13)–C(14)–C(15) – 174.4(1)°, C(13)–C(14)–C(15)–O(3) – 166.72(9)°), яка додатково стабілізована аттрактивними внутрішньомолекулярними укороченими контактами Н(13В)...N(1) 2.62 Å, Н(12А)...N(3) 2.55 Å та Н(12В)...N(3) 2.65 Å (сума Ван-дер-Ваальсових радіусів дорівнює 2.67 Å) [86]. Ангулярна будова

трициклічної системи обумовлює виникнення аттрактивної взаємодії $\text{H}(5)\dots\text{N}(4)$ 2.53 \AA (2.67 \AA), яку не можна розглядати як внутрішньомолекулярний водневий зв'язок унаслідок малої величини кута $\text{C}-\text{H}\dots\text{N}$ (100°). У кристалі молекули 5.18 утворюють центросиметричні димери за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків $\text{O}(3) - \text{H}(3\text{O})\dots\text{O}(2)'$ ($2-x, -y, -z$) $\text{H}\dots\text{O}'$ $1.69(2) \text{ \AA}$, $\text{C}-\text{H}\dots\text{O}'$ $171(2) \text{ \AA}$.

Димери зв'язані між собою за рахунок стекінг-взаємодій поміж π -системами трициклічних фрагментів (відстань між площиною складає 3.46 \AA) і карбонільних груп (відстані $\text{C}\dots\text{O}$ і $\text{C}\dots\text{C}$ дорівнюють 3.11 і 3.27 \AA) та міжмолекулярних водневих зв'язків $\text{C}-\text{H}\dots\text{O}$ ($\text{H}\dots\text{O}$ $2.40-2.65 \text{ \AA}$, $\text{C}-\text{H}\dots\text{O}$ $134-153^\circ$).

Отже, проведеним комплексом фізико-хімічних методів однозначно встановлено, що 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2H)-они (4.1-4.12) у реакції [5+1]-гетероциклізації із хлорангідрідами та ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот утворюють (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти та їх похідні [87].

2.3 Реакції 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-(2H)-онів з несиметричними ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот

Дослідження хімічних перетворень гетероциклічних систем є вкрай актуальною проблемою, а особливу практичну цінність на сьогодні мають розробки, які спрямовані на створення «скаффолдів» – сполук, що можуть бути використані як основа для формування комбінаторних бібліотек. Тим паче, що логічним продовженням систематичного пошуку БАР серед функціональних заміщених (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот було б дослідження реакції [5+1]-гетероциклізації 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онів із несиметричними ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот. Це надало б змогу дослідити закономірності перебігу та препаративні обмеження зазначеної реакції.

Реакцію [5+1]-гетероциклізації 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (4.1, 4.3-4.6, 4.10) із несиметричними ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот проводили за умов, аналогічних до описаних у підрозд. 2.2, а саме, кип'ятінням суміші вихідних сполук у льодяній оцтовій кислоті протягом 6 год [88]. Одержані результати виявилися досить несподіваними. Так, за даними хромато-мас-спектрометрії взаємодія вихідних сполук (4.1, 4.3-4.6, 4.10) з 2-метилбурштиновим ангідридом перебігає неоднозначно та приводить до утворення суміші 2-метил-3-(3-R-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино-[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)пропанових кислот (6.1-6.6) як основного, так і 3-R-1-(2-(6-метил-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл)піролідин-2,5-діонів як мінорного продуктів (рис. 2.16). Утворенню мінорних продуктів сприяє відсутність абсолютної регіоселективності *N*-ацилування, так як метильна група проявляє помірний електрондонорний ефект на електрофільний реакційний центр.

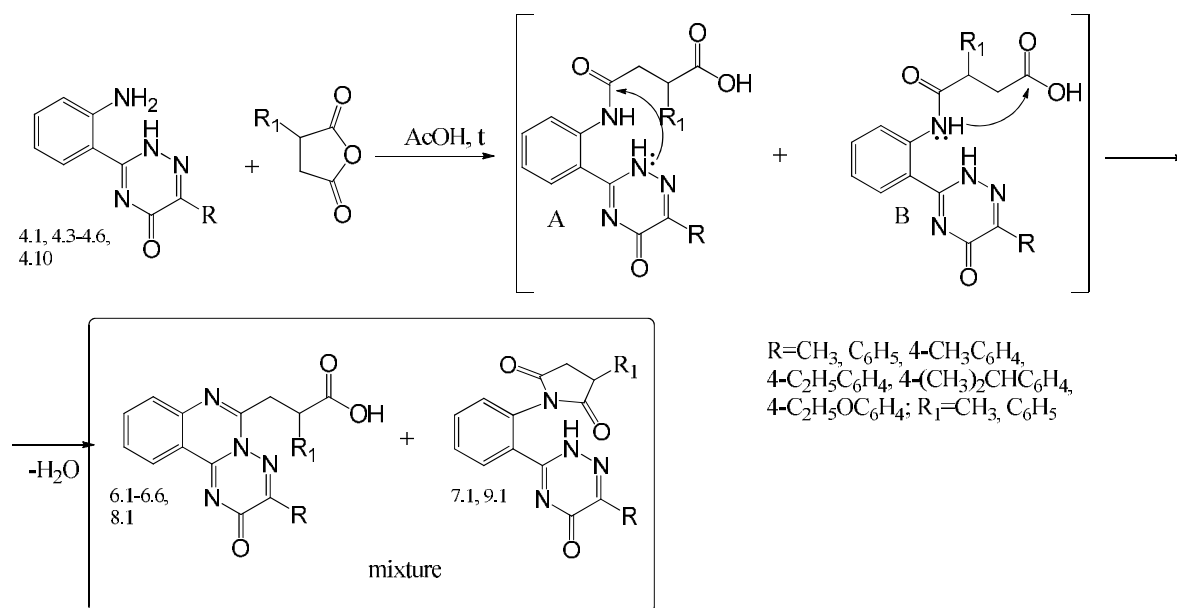


Рис. 2.16. Особливості взаємодії 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів із 2-R-бурштиновим ангідридом

Для більш детального вивчення напрямку *N*-ацилування та його впливу на процес гетероциклізації як приклад електрофільного реагенту також було обрано 2-фенілбурштиновий ангідрид [88]. Результатом реакції 3-(2-аміно-

феніл)-6-феніл-1,2,4-триазин-5(2*H*)-ону (4.3) з 2-фенілбурштиновим ангідридом за даними хромато-мас-спектроскопії була суміш двох сполук з однаковим значенням m/z , що відповідало молекулярній масі 3-(3-феніл-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)-2-фенілпропанової кислоти (8.1) та 1-(2-(6-феніл-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл)-3-фенілпіролідин-2,5-діону (9.1, рис. 2.16). Утворенню зазначених продуктів сприяє фенільний замісник у 2-фенілбурштиновому ангідриді, який у даному випадку не проявляє ні вираженого електронодонорного, ні електроноакцепторного ефектів. Отже, реакційна здатність атомів Карбону у 2-фенілбурштиновому ангідриді приблизно однакова, що і є причиною неселективного *N*-ацилювання. Утворенні в результаті зазначеного процесу інтермедіати А та В зазнають подальшої дегідратації. Дегідратація інтермедіату А веде до утворення триазино[*c*]хіназолінової системи, в той самий час подібний напрямок дегідратації неможливий для інтермедіату В внаслідок стеричних ускладнень. В даному випадку реалізується альтернативний напрямок циклізації з утворенням сполуки 9.1. Мінорні продукти 7.1 та 8.1 виділені з суміші та охарактеризовані як індивідуальні речовини.

Індивідуальність сполук 6.1-6.6, 7.1, 8.1 та 9.1 підтверджено хромато-мас-спектрометрично (табл. 2.5), структура – елементним аналізом (табл. 2.6) та за сукупністю характеристичних сигналів у ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР-спектрах (дод. А, табл. А.2, А.3) та за розташуванням крос-піків у кореляційному HSQC-експерименті.

Таблиця 2.5

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	R ₁	T _{пл.} , °C	Вихід, %	Емпірична формула	APCI, m/z
6.1	CH ₃	CH ₃	210-212	52.3	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃	299 [M +1]
6.2	C ₆ H ₅	CH ₃	226-228	46.3	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₃	361 [M +1]
6.3	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	238-241	52.6	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃	375 [M +1]
6.4	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	CH ₃	218-220	57.1	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃	389 [M +1]
6.5	4-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄	CH ₃	179-183	45.0	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃	403 [M +1]
6.6	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CH ₃	244-247	56.2	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄	405 [M +1]
7.1	–	–	249-251	24.1	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₃	299 [M +1]
8.1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	186-188	56.3	C ₂₅ H ₁₈ N ₄ O ₃	423 [M +1]
9.1	–	–	223-224	41.4	C ₂₅ H ₁₈ N ₄ O ₃	423 [M +1]

Таблиця 2.6

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вирахувано, %			Знайдено, %		
	C	H	N	C	H	N
6.1	60,40	4,73	18,78	60,44	4,78	18,81
6.2	66,66	4,48	15,55	66,68	4,51	15,58
6.3	67,37	4,85	14,96	67,41	4,89	15,01
6.4	68,03	5,19	14,42	68,07	5,22	14,45
6.5	68,64	5,51	13,92	68,66	5,55	13,97
6.6	65,34	4,98	13,85	65,38	4,99	13,89
7.1	60,40	4,73	18,78	60,43	4,76	18,80
8.1	71,08	4,30	13,26	71,10	4,33	13,28
9.1	71,08	4,30	13,26	71,13	4,35	13,31

Характеристичними сигналами у ^1H ЯМР-спектрі зазначених сполук 6.1-6.6 та 8.1 є сигнали протону COOH -групи при 12.59-12.10 м.ч. Розташування ABCD-системи сигналів протонів ароматичного фрагмента хіназолінової системи в порівняно слабкому полі свідчить про формування електронodefіцитної трициклічної системи (дод. А, табл. А.2, А.3). Взаємне розташування сигналів карбоксиалкільного фрагмента у аліфатичній частині спектру, зокрема сигналів стереотопних протонів метиленового фрагмента при 3.74-3.79 та 3.10-3.40 м.ч., дозволяє стверджувати, що метильний фрагмент знаходиться у α -положенні відносно карбоксильної групи (рис. 2.17).

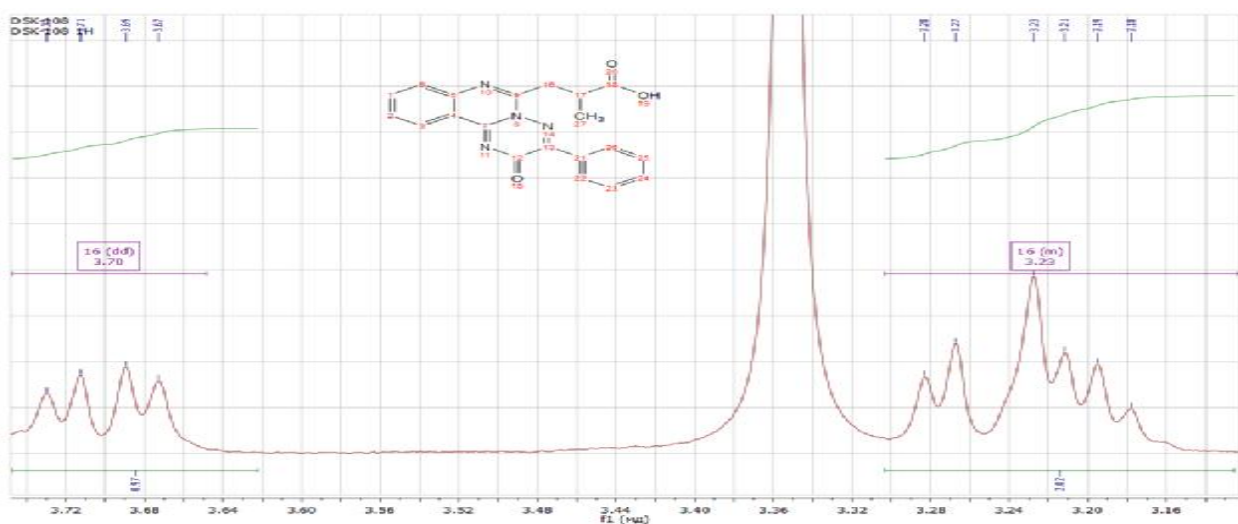


Рис. 2.17. Хімічні зсуви сигналів стереотопних протонів метиленового фрагмента у ^1H ЯМР-спектрі сполуки 6.2 в DMSO-d_6

Підтверджують утворення структур 6.1-6.6 та 8.1 положення інших сигналів у ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрах (дод. А, табл. А.2, А.3), а також розташування крос-пиків у кореляційному HSQC-експерименті сполуки 6.2 (рис. 2.18).

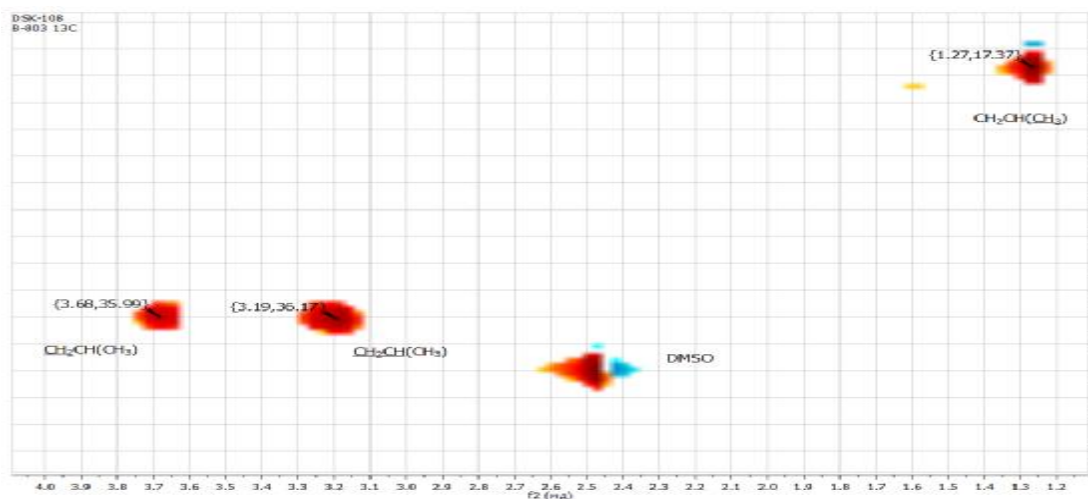


Рис. 2.18. Хімічні зсуви сигналів стереотопних протонів метиленового фрагмента та розташування крос-пиків у кореляційному HSQC-експерименті сполуки 6.2

Тоді як ^1H ЯМР-спектр сполук 7.1 та 9.1 істотно відрізняється від спектрів попередніх структур (дод. А, табл. А.2). Так, замість сигналу COOH -групи у спектрах наявний аномально дезекранований сигнал NH -протону триазинового циклу при 13.90-13.88 м.ч., що, вірогідно, пов'язано з донорно-акцепторною взаємодією між NH -групою та Оксигеном піролідинового або триазинового циклу. Ароматичні протони в спектрі реєструються з відповідною мультиплетністю та хімічним зсувом у значно більш сильному полі: дублет Н-3 в області 8.44-7.60 м.ч., триплет Н-5 – 7.31-7.22 м.ч., триплет Н-6 – 6.64-6.60 м.ч. дублет Н-4 – 6.84-6.80 м.ч., що свідчить про відсутність анельованого триазинового циклу. Протони піролідинової системи для сполуки 7.1 резонують як два мультиплети при 3.35-2.28 м.ч. та 2.39 м.ч., а у сполуці 9.1 – як дублет дублетів при 4.02 та 3.44 м.ч. Метильна група у сполуці 7.1 за рахунок розщеплення на метиленовому протоні резонує як дублет при 1.32 м.ч.

Встановлено, що напрямок перебігу реакції 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів із несиметричними ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот суттєво залежить від електронного впливу замісника та його стеричного ефекту [88].

2.4 Реакції 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-(2H)-онів з ангідридами аліциклічних та ароматичних дикарбонових кислот

Продовжуючи дослідження із вивчення обмежень реакції [5+1]-гетероциклізації у формуванні триазино[с]хіназолінових систем з карбоксильною функцією в положенні 6, було поставлено за мету вивчити поведінку 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-(2H)-онів по відношенню до ангідридів фталевої кислоти, біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-, 7-оксобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3- та циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонових кислот. Тим паче, що утворені ними інтермедіати (аміди) будуть мати просторову відмінність у розташуванні нуклеофільного та електрофільного центрів у молекулі визначеної конформації, а їх подальша гетероциклізація може привести до синтезу ряду неочікуваних структур.

Реакцію вихідних сполук (4.1, 4.3-4.6, 4.10) з ангідридом фталевої кислоти проводили за визначених раніше умов (кип'ятіння у льодяній оцтовій кислоті). Реакція, як і в попередніх випадках, відбувається через стадію N-ацилування (інтермедіат А) з наступною гетероциклізацією (рис. 2.19). При цьому, як і очікували, з інтермедіату А утворюються тільки 2-[2-(6-R-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діони (10.1-10.6) [89]. Зазначений факт може бути пояснений просторовою наближеністю карбоксильної групи до амідного зв'язку фталевого фрагмента.

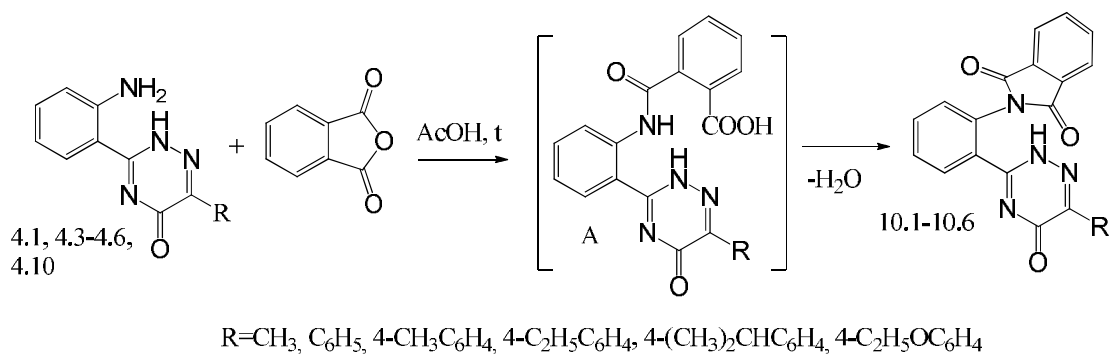


Рис. 2.19. Взаємодія 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онів із 2-бензофуран-1,3-діоном (фталевим ангідридом)

Будова та індивідуальність сполук 10.1-10.6 доведена даними хроматомас-, мас-, ІЧ-, ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрів, елементним та рентгено-структурним аналізом (дод. А, табл. А.1-А.4). В хромато-мас-спектрах сполук 10.1-10.6 в кожному випадку реєструвався пік молекулярного іону $[\text{M}+1]$, який підтверджував утворення амідів (табл. 2.7-2.8).

Підтвердженням утворення сполук 10.1-10.6 є також резонування аномально дезекранованого сигналу протону (14.48-14.02 м.ч.) NH-групи триазинового циклу в ^1H ЯМР-спектрах, як і у випадку сполук 7.1, 9.1 (рис. 2.20) [88].

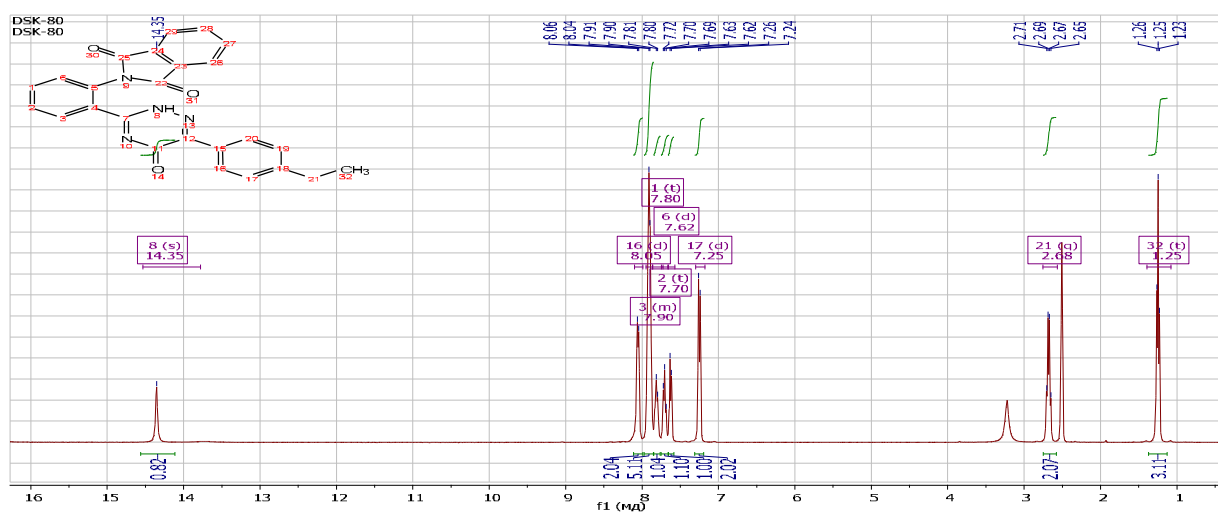


Рис. 2.20. ^1H ЯМР-спектр сполуки 10.4 в DMSO-d_6

Сполуки 10.1-10.6 в «ароматичній» ділянці ^1H ЯМР-спектра мають характеричне розщеплення протонів анілінового фрагмента молекули: дублет Н-3 в області 7.85-7.80 м.ч., триплет Н-5 – 7.84-7.73 м.ч., дублет Н-4 – 7.78-7.64 м.ч. та триплет Н-6 – 7.62-7.56 м.ч. У більшості випадків дублет Н-3 резонує спільно з протонами фталімідного фрагмента у вигляді мультиплету, а у сполуках 10.2 та 10.5 дублет Н-4 та триплет Н-6 утворюють мультиплет. Протони фталімідного фрагмента у спектрі спостерігаються у вигляді мультиплету при 7.99-7.85 м.ч. Крім того, у спектрі спостерігається класична мультиплетність та хімічний зсув протонів замісника у положенні 6 триазинової системи (дод. А, табл. А.3).

Таблиця 2.7

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	T _{пл.} , °C	Вихід, %	Емпірична формула	APCI, m/z
10.1	CH ₃	248-250	85,37	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₃	333 [M+1]
10.2	C ₆ H ₅	292-294	94,12	C ₂₃ H ₁₄ N ₄ O ₃	395 [M+1]
10.3	4-CH ₃ C ₆ H ₄	266-268	86,30	C ₂₄ H ₁₆ N ₄ O ₃	409 [M+1]
10.4	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	272-274	83,62	C ₂₅ H ₁₈ N ₄ O ₃	423 [M+1]
10.5	4-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄	258-260	92,11	C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₃	437 [M+1]
10.6	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	247-249	83,10	C ₂₅ H ₁₈ N ₄ O ₄	439 [M+1]

Таблиця 2.8

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вирахувано, %			Знайдено, %		
	C	H	N	C	H	N
10.1	65,06	3,64	16,86	65,08	3,68	16,86
10.2	70,05	3,58	14,21	70,08	3,58	14,24
10.3	70,58	3,95	13,72	70,59	3,99	13,75
10.4	71,08	4,29	13,26	71,10	4,30	13,29
10.5	71,55	4,62	12,84	71,56	4,68	12,87
10.6	68,49	4,14	12,78	68,52	4,16	12,79

В ^{13}C ЯМР-спектрах сполук 10.1-10.6 спостерігаються дезекрановані сигнали sp^2 -гібридизованих атомів Карбону положень 1, 3 ізоіндольного циклу та положень 5, 6 триазинового циклу при 167.25-166.36, 167.32-158.32, 166.30-159.83 м.ч. відповідно (дод. А, табл. А.3, рис. 2.21). Зазначене також підтверджує утворення відповідних імідів 10.1-10.6.

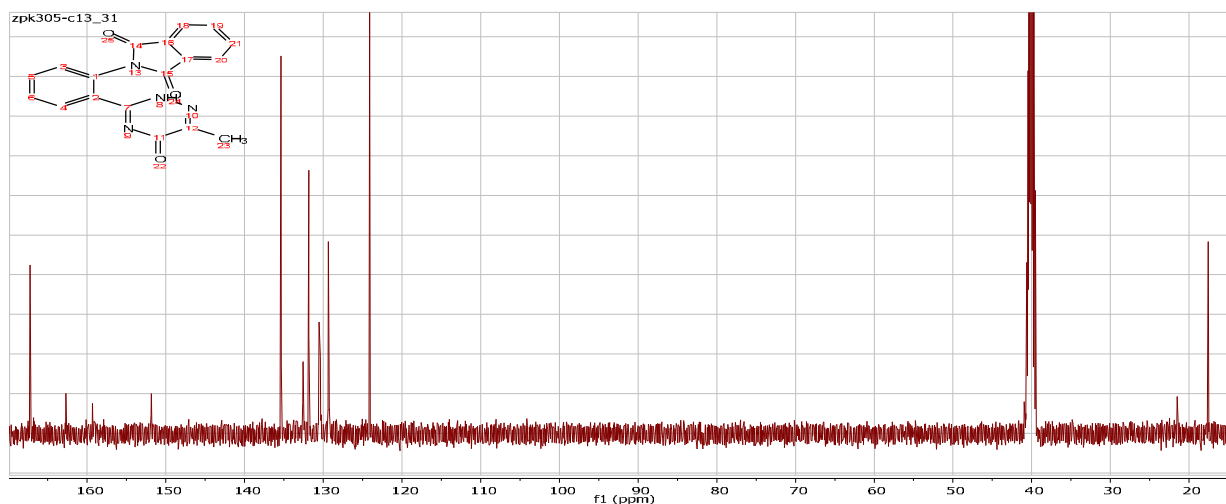


Рис. 2.21. ^{13}C ЯМР-спектр сполуки 10.1 в DMSO-d_6

В ІЧ-спектрах сполук 10.1-10.6 спостерігаються інтенсивні низько частотні коливання ν_{CO} СО-групи при $1784\text{-}1781\text{ см}^{-1}$ та $1745\text{-}1714\text{ см}^{-1}$ положень 1,3 ізоіндольного циклу, що властиво для циклічних імідів [76].

Мас-спектри сполук 10.1, 10.2 та 10.5 характеризуються низькоінтенсивним M^+ (сполука 10.5) або його відсутністю (10.1, 10.2). Важливо, що на першому етапі при прямому введенні зразка, M^+ фрагментує за зв'язками $\text{N}(1)\text{-N}(2)$, $\text{C}(5)\text{-C}(6)$ та втрачає гідроксид-радикал, що приводить до фрагментарного іону (Φ_1) з m/z 274 та максимальною інтенсивністю у спектрі (рис. 2.22) [78].

Іншими високостабільними іонами у спектрі є іони з m/z 247 (6,3-97,1%), 248 (20,7%) та 249 (40,2-66,7%), які утворюються в результаті елімінації з Φ_1 радикалів CO , CN та HCN . Важливо, що в результаті мас-розпаду також утворюється тропілієвий катіон з m/z 91 та інтенсивністю 11,0-12,3%.

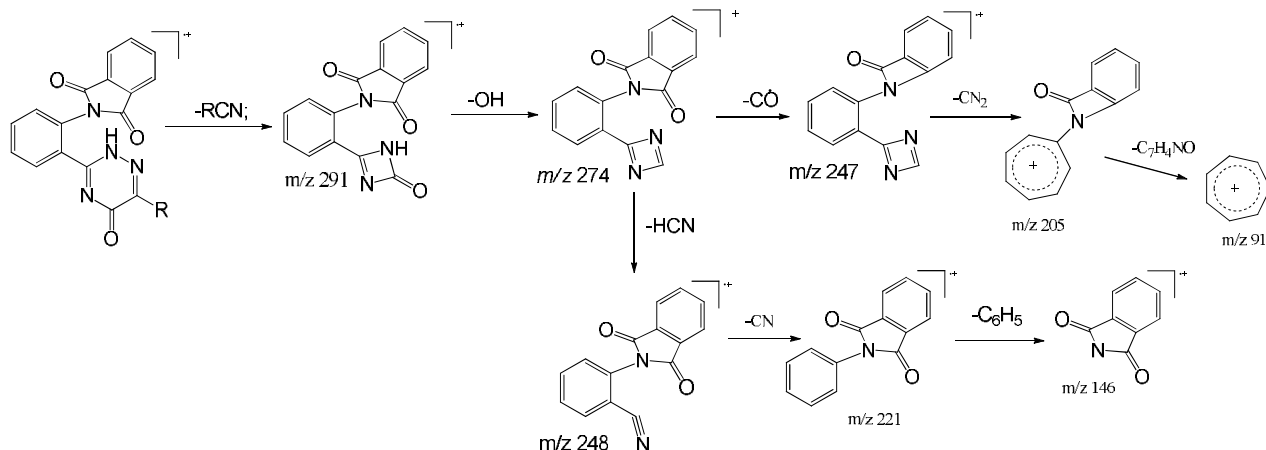


Рис. 2.22. Загальна фрагментація сполук 10.1, 10.2 та 10.5 у мас-спектрі (ЕУ)

Крім того, будову сполуки 10.5 додатково підтверджено рентгеноструктурним дослідженням (рис. 2.23, 2.24, табл. 2.14-2.16). Віцинальне розташування замісників у бензольному кільці С(9)...С(14) приводить до виникнення значних стеричних ускладнень у молекулі, на що вказують укорочені внутрішньомолекулярні контакти Н(13)...N(3) 2.63Å (сума вандерваальсових радіусів [42] 2.67Å, Н(13)...Н(3N) 2.15Å (2.34Å), Н(3N)...С(13) 2.55Å (2.87Å), Н(23)...С(16) 2.81Å (2.87Å), О(1)...С(15) 2.88Å (3.00Å), С(1)..С(15) 3.01Å (3.42Å), С(1)..N(2) 2.91Å (3.21Å), N(1)..N(2) 2.88Å (3.00Å).

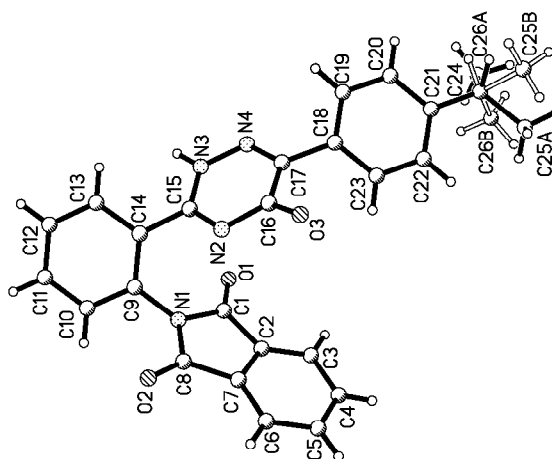


Рис. 2.23. Будова сполуки 10.5 за даними рентгеноструктурного аналізу

Наслідком цього є ряд деформацій фрагментів молекули, що направлені на зниження стеричних ускладнень. Зокрема, встановлена раніше висока конформаційна гнучкість 4-оксо-1,4-дигідроазинових циклів [90-93], дозволяє триазиноновому кільцю легко перейти у конформацію твіст-ванна (параметри складчастості [94]: $S = 0.20$, $\Theta = 73.8^\circ$, $\Psi = 17.7^\circ$). Відхилення атомів N(4) та C(17) від середньоквадратичної площини решти атомів циклу складають 0.18\AA та 0.26\AA , відповідно. При цьому зазначені атоми відхиляються вбік, який є протилежним ізоіндолдіоновому заміснику. Слід також відзначити помітну скрученість ендациклічного подвійного зв'язку N(4)=C(17) (торсійний кут N(3)-N(4)-C(17)-C(16) дорівнює $6.5(2)^\circ$).

Іншим напрямком пониження стеричного напруження молекули є розворот циклів відносно один одного. Так, якщо супряження між π -системами триазинового та фенільних циклів у значній мірі зберігається (торсійні кути C(13)-C(14)-C(15)-N(3) $-40.8(2)^\circ$, N(4)-C(17)-C(18)-C(19) $36.8(3)^\circ$), то у разі ізоіндолдіонового біциклу відбувається не тільки значне порушення супряження (торсійний кут C(8)-N(1)-C(9)-C(10) $-60.6(2)^\circ$), але і відхилення атому C(9) ізоіндолдіона від площини з точністю 0.01\AA на -0.18\AA .

Ізопропільний замісник знаходиться одночасно у двох положеннях А і В внаслідок обертання навколо зв'язку C(21)-C(24) із рівновірогідною заселеністю і розгорнений таким чином, що торсійний кут C(22)-C(21)-C(24)-H(24) у конформері А складає 129° , а у конформері В – 166° . При цьому виникають укорочені внутрішньомолекулярні контакти H(22)...C(25a) 2.48\AA (2.87\AA) у конформері А та H(20)...H(24b) 2.19\AA (2.34\AA) в конформері В.

У кристалі сполуки 10.5 молекули утворюють нескінченні ланцюжки (рис. 2.24) уздовж кристалографічного напрямку $[0\ 0\ 1]$ за рахунок міжмолекулярного водневого зв'язку N(3)-H...O(3)' ($x, 1.5-y, 0.5+z$) H...O 1.89\AA N-H...O 149° . Утворення достатньо сильного водневого зв'язку приводить до подовження зв'язку O(3)-C(16) до $1.236(2)\text{\AA}$ у порівнянні з його середнім значенням 1.210\AA [95]. Молекули у ланцюзі розташовані

таким чином, що між триазиновим циклом і ізоіндолдіоновим фрагментом сусідніх молекул можна припустити існування стекінг-взаємодії (відстань між середньоквадратичною площиною циклічних фрагментів складає 3.5 Å).

Отже, жорсткі структури з просторово наближеною карбоксильною групою до амідного фрагмента однозначно утворюють циклічні іміди.

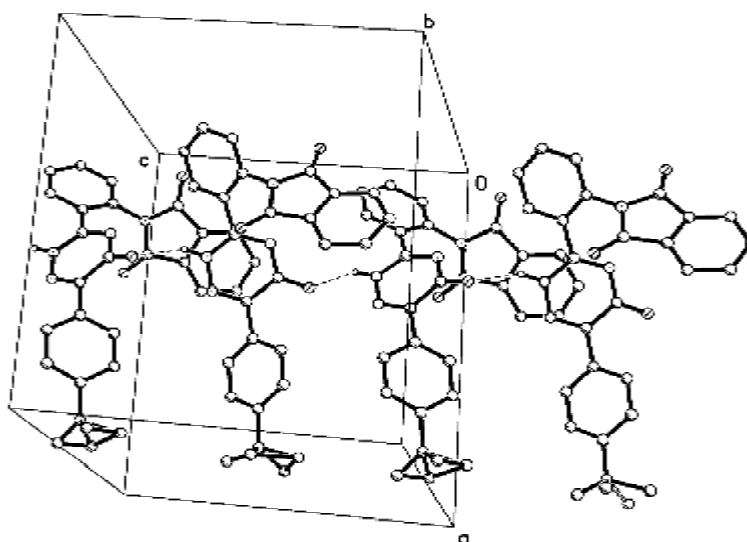


Рис. 2.24. Упаковка молекул в кристалі сполуки 10.5 уздовж кристалографічного напрямку [0 1 0]

Цікавим продовженням дослідження є вивчення взаємодії 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онів з ангідридами циклічних дикарбонових кислот, структура яких є менш жорсткою у зв'язку з можливістю конформаційних перетворень.

Реакцію гетероциклізації вихідних сполук (4.1, 4.3-4.6, 4.10) з ангідридом біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти (ендиковий ангідрид) проводили за подібних умов. Реакція відбувається за класичним механізмом, а саме через стадію N-ацилування з наступною гетероциклізацією (рис. 2.25). Враховуючи те, що в утвореному інтермедіаті А фрагмент біцикло[2.2.1]гепт-5-ену конформаційно жорсткий (нуклеофільний (амідна група) та електрофільний (карбоксильна група) центр знаходяться у *ендо*-положенні та зближені, результатом реакції є 2-[2-(6-R-5-оксо-2,5-

дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-3а,4,7,7а-тетрагідро-1H-4,7-метано-ізоіндол-1,3-діони (11.1-11.6).

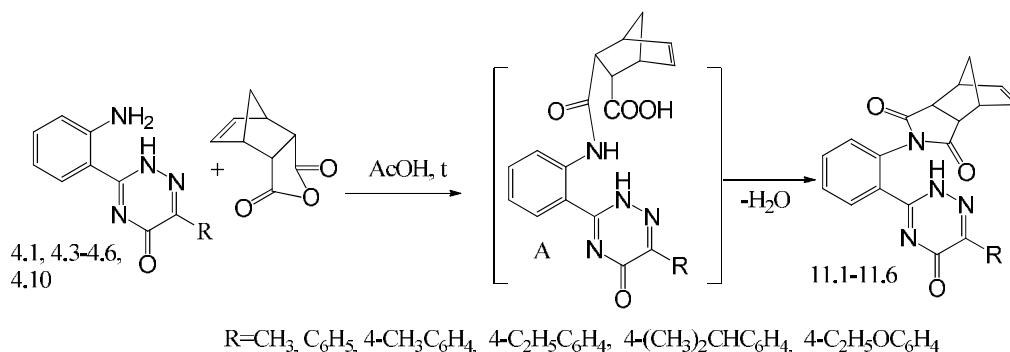


Рис. 2.25. Взаємодія 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онів із ангідридом біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти (ендиковим ангідридом)

Для доведення будови сполук 11.1-11.6 було використано комплекс фізико-хімічних методів (хроматомас-спектрометрія, елементний аналіз (табл. 2.9), ІЧ-, ¹H та ¹³C ЯМР-, мас-спектри та рентгеноструктурний аналіз (дод. А, табл. А.1-А.4). В хроматомас-спектрах сполук 10.1-10.6 в кожному випадку реєструвався пік молекулярного іону [M+1], який узгоджується з запропонованою структурою (табл. 2.10).

Як наступний етап доведення будови сполук використали мас-спектри (ЕУ). Так, мас-спектри сполук 11.1 та 11.2 характеризується M⁺, інтенсивність якого залежить від електронних властивостей замісника положення 6 триазинового циклу (дод. А, табл. А.1-А.4). На першому етапі M⁺ зазнає фрагментації за зв'язками N(1)–N(2), C(5)–C(6) з утворенням Φ₁ з m/z 307 і втрачає ОН-радикал, утворюючи досить стабільний Φ₂ з m/z 289, що характерно для раніше описаних триазинових систем (рис. 2.26) [78].

Крім того, значна стабільність Φ₁ та Φ₂ за високих температур обумовлює реакцією *retro*-Дільса-Альдера, що приводить до викиду інтенсивного піку циклопентадієну з m/z 66 (8,9-100%) [96].

Таблиця 2.9

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вирахувано, %			Знайдено, %		
	C	H	N	C	H	N
11.1	65,51	4,63	16,08	65,54	4,64	16,12
11.2	70,23	4,42	13,65	70,24	4,46	13,68
11.3	70,74	4,75	13,20	70,78	4,76	13,23
11.4	71,22	5,06	12,78	71,25	5,09	12,79
11.5	71,67	5,35	12,38	71,69	5,39	12,41
11.6	68,71	4,88	12,33	68,73	4,92	12,37

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	Т.пл., °C	Вихід, %	Емпірична формула	APCI, m/z
11.1	CH ₃	243-245	77,69	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₃	349 [M+1]
11.2	C ₆ H ₅	253-255	73,39	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	411 [M+1]
11.3	4-CH ₃ C ₆ H ₄	232-234	69,74	C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₃	425 [M+1]
11.4	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	246-247	80,00	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₃	439 [M+1]
11.5	4-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄	262-264	73,79	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₃	453 [M+1]
11.6	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	246-248	66,22	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₄	455 [M+1]

Цікавим аспектом подальшої фрагментації є розпад фрагментарного іону Φ_3 з m/z 224, який поетапно викидає радикали HCN та HCN_2 та утворює іони Φ_4 та Φ_5 з m/z 199 (23,9-46,2%) та 153 (5,0-14,0%). Φ_4 та Φ_5 елімінують 2,4-діоксопіроліновий радикал, утворюючи іони з m/z 102 (8,2-16,9%) та 91 (29,1-100%).

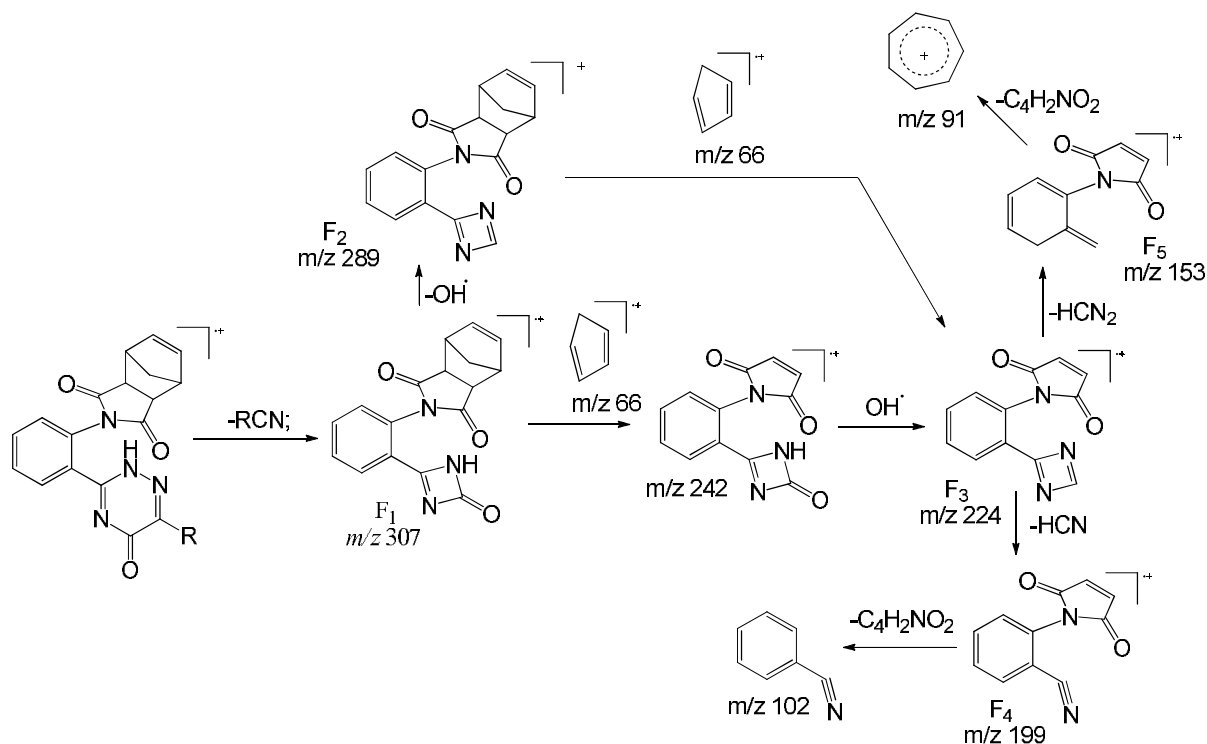


Рис. 2.26. Загальна фрагментація сполук 11.1 та 11.2 у мас-спектрі (ЕУ)

В ^1H ЯМР-спектрах сполук 11.1-11.6 спостерігаються характеристичні протони Н-5 та Н-6 ненасиченого зв'язку ендикового фрагмента молекули, які резонують як еквівалентні синглети при 6.26-6.22 м.ч., тоді як протони Н-8 за рахунок розщеплення на сусідніх протонах Н-4 та Н-7 проявляються у вигляді триплету у сильному полі при 1.69-1.58 м.ч. (рис. 2.27), а вузлові протони Н-3а, 7а та Н-4, 7 при 3.46-3.41 м.ч. та 3.38-3.32 м.ч. відповідно. Важливо, що в ^1H ЯМР-спектрах сполук 11.1-11.6 спостерігається аномально дезекранований сигнал протону (14.29-13.93 м.ч.), який належить до NH-групи триазинового циклу. Значний парамагнітний зсув пов'язаний із донорно-акцепторною взаємодією між NH-групою та Оксигеном ізоіндольного або триазинового циклу, як і у випадку сполук 7.1 та 9.1. Крім

того, сполуки 11.1-11.6 в «ароматичній» ділянці спектра мають характеристичне розщеплення протонів анілінового фрагмента молекули: дублет Н-3 в області 7.86-7.80 м.ч., триплет Н-5 – 7.71-7.67 м.ч., дублет Н-4 – 7.59-7.48 м.ч. та триплет Н-6 – 7.23-7.18 м.ч. У більшості випадків триплет Н-5 та дублет Н-4 резонують спільно у вигляді мультиплету.

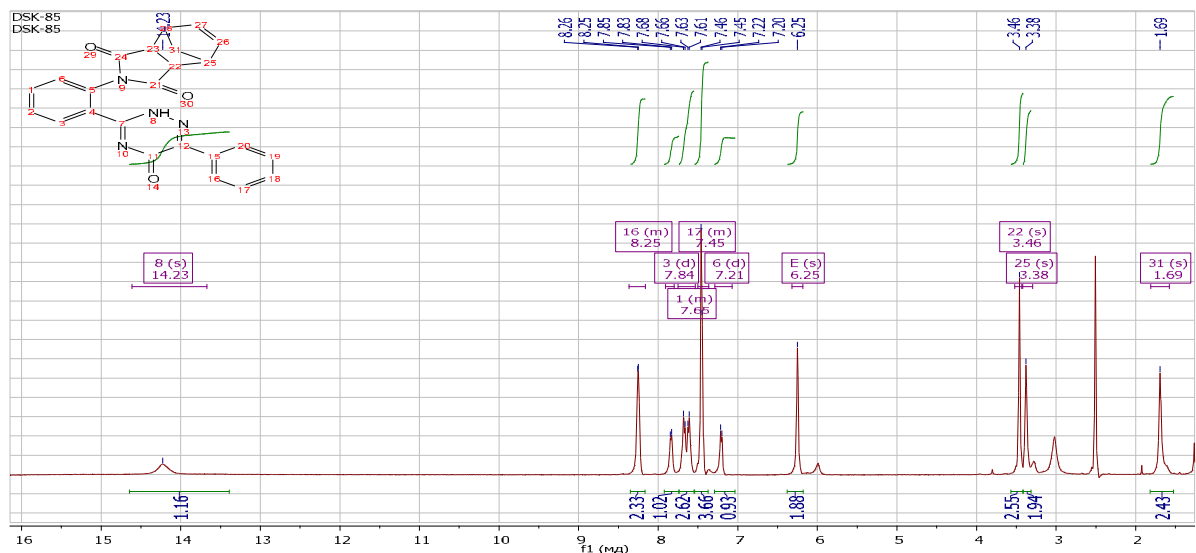


Рис. 2.27. ^1H ЯМР-спектр (400 MHz) сполуки 11.2 в DMSO-d_6

Даний факт також підтверджують ^{13}C ЯМР-спектри сполук 11.3, 11.4 та 11.6, в яких сигнали Карбону положень 1, 3 ізоіндольного циклу та положень 5, 6 триазинового циклу є найбільш дезекрановані і спостерігаються при 175.88-175.16, 169.23-167.56, 166.30-159.83 м.ч. відповідно (дод. А, табл. А.3). Додатковим підтвердження будови є сигнали атомів Карбону біцикло-[2.2.1]гепт-5-енільного залишку, які проявляються при 134.89-134.35 м.ч. ($5'$, $6'$), 51.87-45.43 м.ч. ($8'$), 45.95-40.10 м.ч. ($3a$, $7a$) та 39.89-39.13 м.ч. ($4'$, $7'$). Отже, значний парамагнітний зсув NH-протонів в ^1H ЯМР-спектрах, дезекрановані сигнали Карбону положень 1, 3 ізоіндольного циклу вказують на те, що результатом реакції гетероциклізації є циклічні іміди 11.1-11.6.

В ІЧ-спектрах 11.1-11.6 спостерігаються валентні коливання СО-групи при 1772-1709 cm^{-1} та 1707-1704 cm^{-1} , до того ж, в даному випадку низькочастотні смуги ν_{CO} є більш інтенсивними, що властиво для циклічних імідів [32].

Приведені спектральні дані (^1H та ^{13}C ЯМР-спектри) та особливості поведінки сполук 11.1-11.6 в мас-спектрі (ЕУ) дозволи однозначно диференціювати утворені продукти реакції. Проте, для остаточної достовірності напрямку перебігу реакції гетероциклізації та будови синтезованих речовин додатково було проведене рентгеноструктурне дослідження сполуки 11.6.

Встановлено, що плоский піролідиновий фрагмент замісника при атомі С(6) у сполуці 11.6 помітно розгорнений щодо ароматичного циклу (торсійний кут С(14)-N(1)-С(6)-С(1) $-60.1(2)^\circ$) і знаходиться в *екзо*-положенні по відношенню до каркасного фрагмента (торсійний кут С(11) -С(12) -С(13) -С(14) $-47.1(3)^\circ$) (рис. 2.28, 2.29). Шестичленний карбоцикл каркасного фрагмента знаходиться в конформації «ванна», параметри складчастості [93]: $S = 1.13$, $\Theta = 89.7^\circ$, $\Psi = 0.1^\circ$. Відхилення атомів С(9) і С(12) від середньоквадратичної площини решти атомів циклу складають -0.82 \AA . Обидва п'ятичленних цикли каркаса знаходяться у конформації «конверт» з відхиленням атома С(15) на -0.82 \AA . В каркасному фрагменті виявлено подовження зв'язків С(8)-С(9) $1.567(3) \text{ \AA}$ і С(12)-С(13) $1.558(3) \text{ \AA}$ в порівнянні із середнім значенням [94] 1.540 \AA . Триазиновий цикл і ароматичний цикл С(1)...С(6) помітно розгорнені один щодо одного (торсійний кут С(6)-С(1)-С(12)-N(2) $-44.8(2)^\circ$). В той самий час розворот триазинового циклу та ароматичного циклу С(19)...С(24) менший (торсійний кут $\text{угол С(17)-С(18)-С(19)-С(20)} \text{ } 16.1(3)^\circ$), чому сприяє утворення внутрішньомолекулярних водневих зв'язків С(20)-Н...О(3) Н...О 2.25 \AA С-Н...О 124° та С(24)-Н...N(3) Н...N 2.42 \AA С-Н...N 100° .

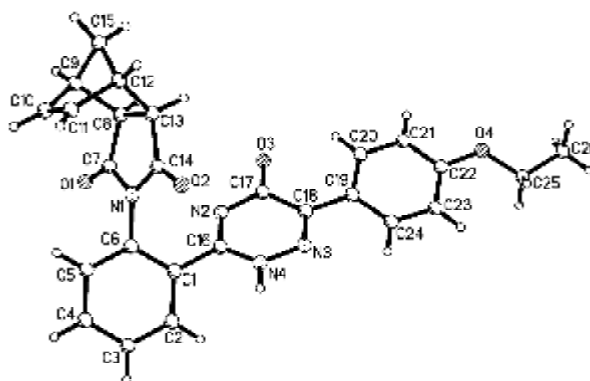


Рис. 2.28. Будова сполуки 11.6 за даними рентгеноструктурного аналізу

Етоксильний замісник копланарний площині ароматичного циклу, не дивлячись на помітне відштовхування між атомами циклу та замісника (укорочені внутрішньомолекулярні контакти Н(23)...С(25) 2.54 Å (сума вандерваальсових радіусів: 2.87 Å), Н(23)...Н(25а) 2.26 Å (2.34 Å), Н(25а)...С(23) 2.71 Å (2.87 Å), Н(25b)...С(23) 2.83 Å (2.87 Å)) [86]. Етильна група знаходиться в *ap*-конформації щодо зв'язку С(22)-О(4) (торсійний кут С(22)-О(4)-С(25)-С(26) -175.4(2)°).

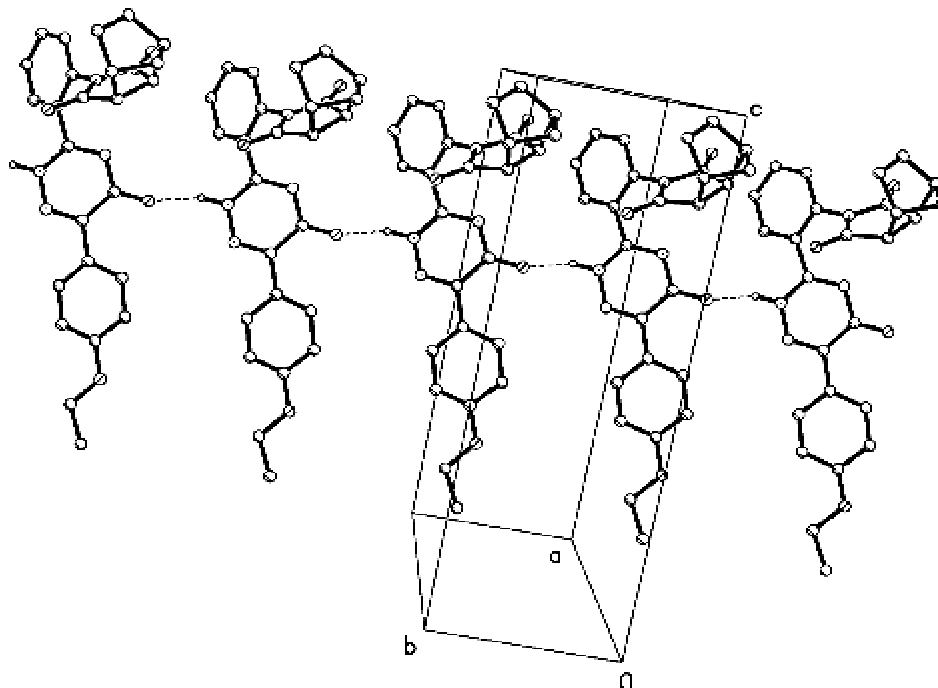


Рис. 2.29. Упаковка молекул у кристалі сполуки 11.6 уздовж кристалографічного напрямку [0 1 0]

В кристалі сполуки 11.6 молекули утворюють нескінченні ланцюжки (рис. 2.22) уздовж кристалографічного напрямку [0 1 0] за рахунок міжмолекулярного водневого зв'язку N(4)-Н...О(3)' (x, y+1, z) Н...О 1.83 Å N-Н...О 157°. Утворення водневого зв'язку приводить також до подовження зв'язку О(3)-С(17) до 1.232(2) Å у порівнянні із середнім значенням 1.210 Å. В кристалі виявлено С-Н...π водневий зв'язок С(26)-Н(26с)...С(3)' (π) (1-x, 1-y, 1-z) Н...π 2.79 Å С-Н...π 166°.

Цікавою виявилась реакція взаємодії сполуки 4.1 з ангідридом 7-оксобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти за вищезазначених умов (рис. 2.30).

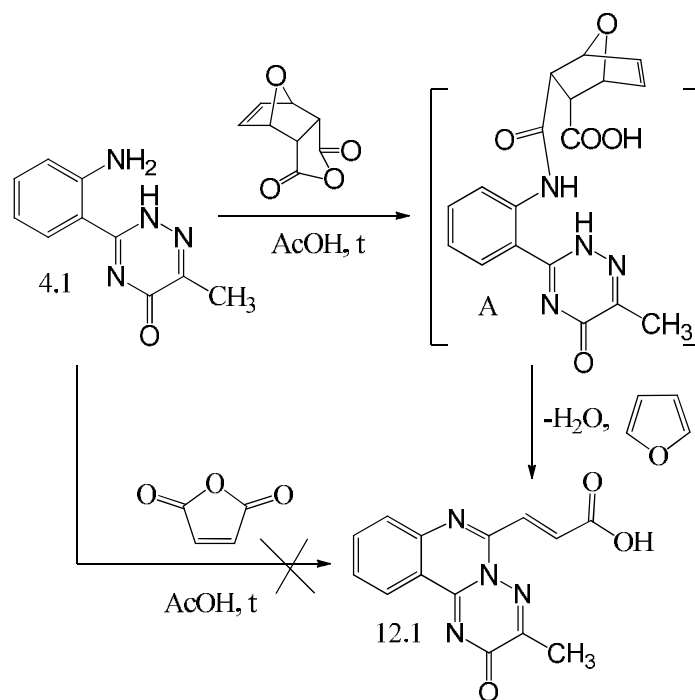


Рис. 2.30. Особливості взаємодії 3-(2-амінофеніл)-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4.1) із ангідридом 7-оксобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти

Так, згідно з даними хроматомас-спектрів продукт реакції має чотири основних піки (рис. 2.31), при цьому основний пік (61,23%) відрізняється за молекулярною масою від очікуваної на 68 а.о. Враховуючи той факт, що зазначений ангідрид отримуть шляхом дієнового синтезу малеїнового ангідриду з фураном, то в процесі тандемної реакції інтермедіат А, окрім молекули води, втрачає молекулу фурану за реакцією *ретро*-Дільса-Альдера (рис. 2.30). Отже, в цьому випадку основним продуктом реакції є 3-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)акрилова кислота (282 а.о., 12.1). На користь утворення сполуки 12.1 свідчить наявність сигналів піків, які відповідають за процес декарбокисилування (іон 237 а.о.). Сполуку 12.1,

яка мала основний вміст в реакційній масі вдалося виділити в індивідуальному вигляді.

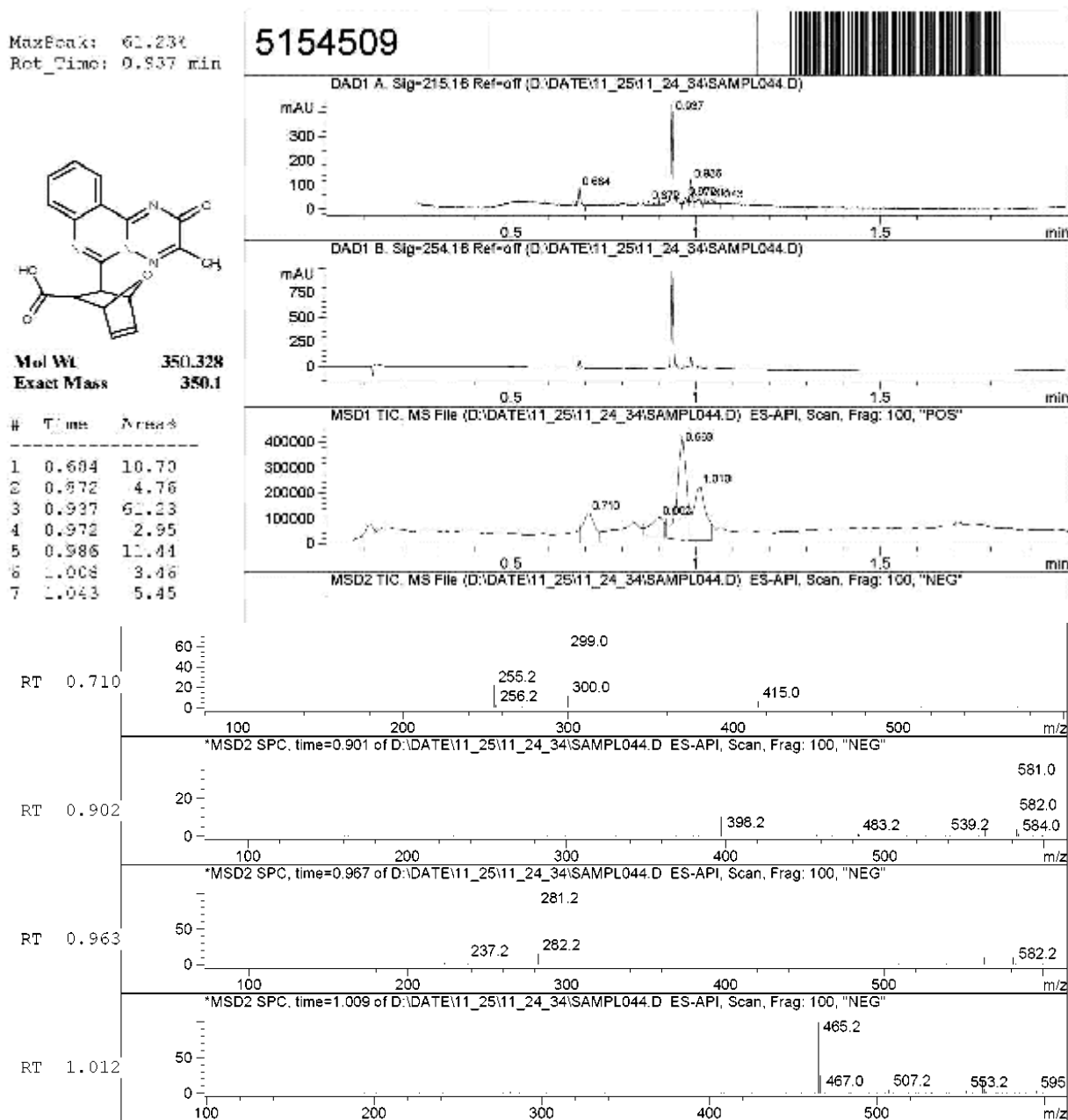


Рис. 2.31. Хромато-мас-спектри продуктів реакції, які утворились при взаємодії 3-(2-амінофеніл)-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4.1) з ангідридом 7-оксобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти

Розширити синтетичний потенціал реакції для одержання інших похідних [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну з етенілкарбоксільною групою в

положенні 6 не вдалося. У більшості випадків (дані хромато-мас-спектрів) утворювалась складноідентифікована суміш, яка складалась з ацильного похідного, цільового продукту (20-30%), продуктів нуклеофільного приєднання за подвійним зв'язком та продуктів полімеризації. Виділити цільові продукти з реакційної маси не вдалося.

Спроба одержати сполуку 12.1 зустрічним синтезом, а саме взаємодією 3-(2-амінофеніл)-6-метил-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4.1) з малеїновим ангідридом за різних умов (оцтова кислота, ДМФА, діоксан), також не призвела до бажаного успіху: як і в вищезазначеному випадку, утворюється складноідентифікована суміш продуктів реакції, яку неможливо розділити.

Структуру сполуки 12.1 доведено за допомогою ^1H ЯМР-спектроскопії (рис. 2.32). Характеристичними у спектрі є сигнали протонів ненасиченого зв'язку, які резонують як однопротонні дублети при 8.26 м.ч. ($\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$) та 7.16 м.ч. ($\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$) з відповідними *транс*-константами ($J=15.6-15.5$ Гц). Крім того, у спектрі спостерігається класична мультиплетність та хімічний зсув ароматичних протонів триазино[2,3-*c*]хіназолінової системи (дод. А, табл. А.3).

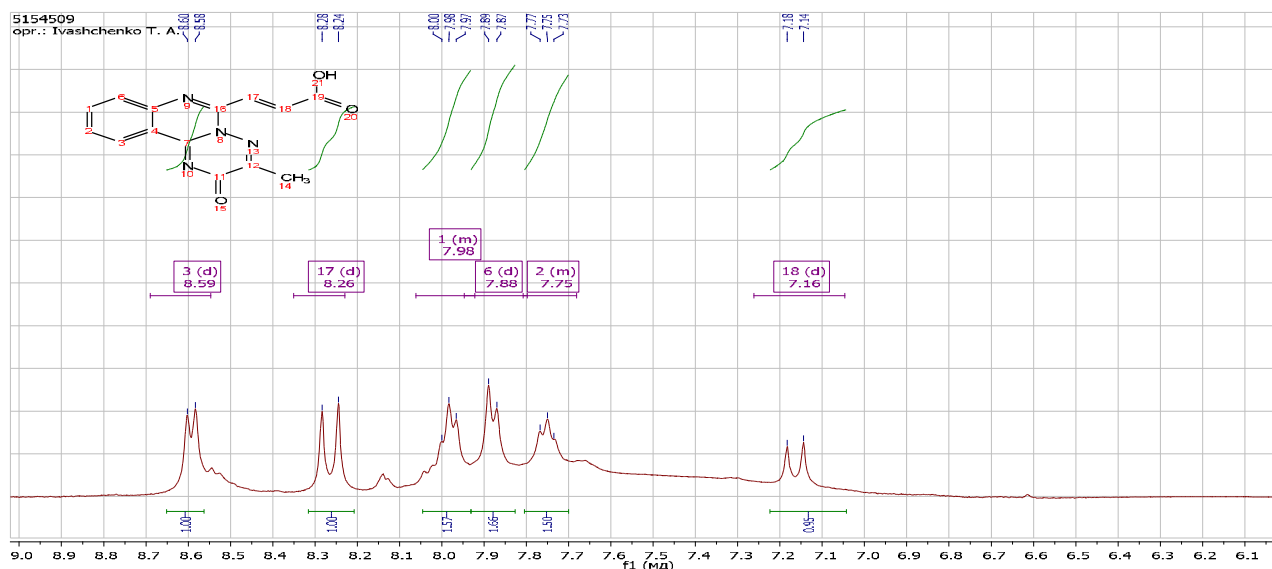


Рис. 2.32. Фрагмент ^1H ЯМР-спектра сполуки 12.1 в DMSO-d_6

Наведені дані однозначно доводять утворення продукту В, а саме 2(*E*)-3-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)акрилової кислоти.

Отже, ключовим моментом в реакції взаємодії 3-(2-амінофеніл)-6-метил-1,2,4-триазин-5(2*H*)-ону (4.1) з ангідридом 7-оксобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти та утворенні сполуки 12.1 є ряд тандемних процесів: ацилування, елімінація фрагмента фурана (реакція *ретро*-Дільса-Альдера) та гетероциклізація.

Отже, конформаційно жорсткі біциклічні мостикові структури з 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онами в результаті реакцій гетероциклізації однозначно утворюють циклічні імідиди.

В продовження дослідження цікавим є вивчення взаємодії 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-ону з ангідридом циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти. З врахуванням того, що дизаміщенні циклогексани із замісниками у різних атомів можуть існувати у вигляді σ -діастомерів, які інколи називають *цис-транс*-ізомерами. Для дослідження було обрано комерційно доступний ангідрид *цис*-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти, в якій одна карбоксильна група екваторіальна, інша – аксіальна (*ea*-ізомер).

Реакцію взаємодії вихідних сполук 4.4-4.6 з ангідридом *цис*-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти проводили за вищезначених умов (рис. 2.33).

Як і в попередніх випадках, реакція на першому етапі відбувається через стадію *N*-ацилування з наступною гетероциклізацією. В ацильному похідному за рахунок високих температур та впливу розчинника можлива конформаційна рівновага між двома ізомерними формами (*1eба*- та *1aбе*-ізомери). Враховуючи зазначене, подальша гетероциклізація може проходити неоднозначно, а саме з утворення імідиду (А) або відповідної карбонової кислоти (В, рис. 2.33).

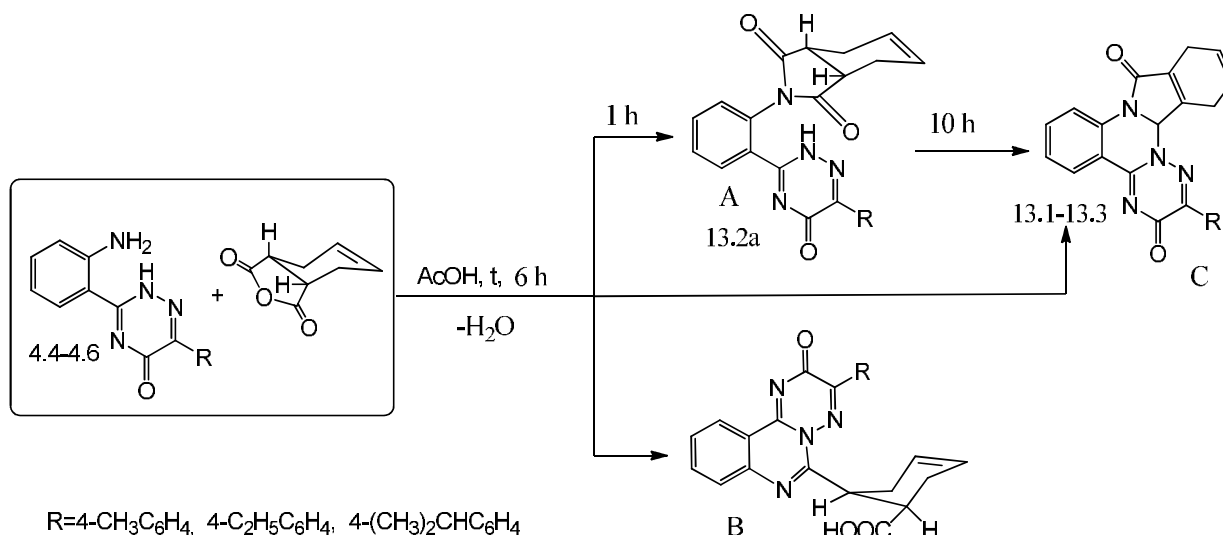


Рис. 2.33. Особливості взаємодії 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онів із ангідридом *цис*-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти

Проте, дані хроматомас-спектрів продуктів реакції мають три чіткі піки, два з яких відповідають розрахунковій молекулярній масі 2-{2-[6-арил-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл]феніл}-3а,4,7,7а-тетрагідро-1H-ізоіндол-1,3-(2H)-діонів (A, вміст 19-38%) та 6-[3-арил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл]-циклогекс-3-ен-1-карбонових кислот (B, 4-8%), інший (основний, C) з вмістом 56-70% відрізняється від очікуваної маси на 18 а.о. (рис. 2.34). Тобто, один із продуктів реакції (A або B), додатково зазнає дегідратації з утворенням 2-арил-11,14b-дигідро-3H-ізоіндоло[2,1-a][1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-3,10(14H)-діонів (C).

Для доведення цього припущення була проведена взаємодія сполуки 4.5 із ангідридом *цис*-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти за м'яких умов (льодяна оцтова кислота, температура 80-90°C, тривалість – 1 год). При цьому утворюється індивідуальний продукт реакції (рис. 2.35), а саме 2-{2-[6-(4-етилфеніл)-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл]феніл}-3а,4,7,7а-тетра-гідро-1H-ізоіндол-1,3-(2H)-діон (A, 13.2а), який в подальшому за наведених умов (льодяна оцтова кислота, кип'ятіння, тривалість – 10 год) був

перетворений у відповідний 2-(4-етилфеніл)-11,14*b*-дигідро-3*H*-ізоіндоло-
[2,1-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-3,10(14*H*)-діон (13.2). Основні продукти
(С, 13.1-13.3) були виділені та охарактеризовані.

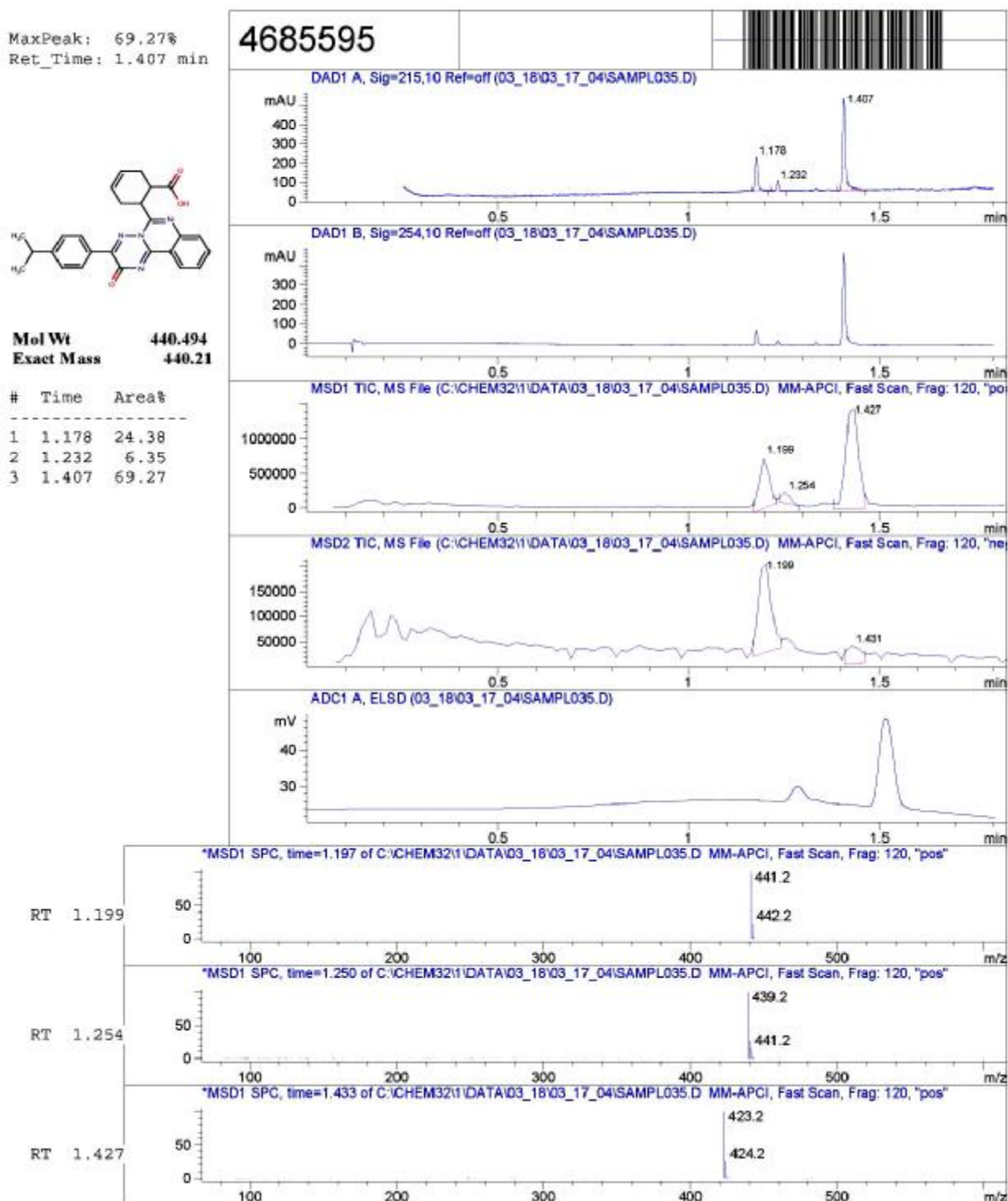


Рис. 2.34. Хромато-мас-спектри продуктів реакції, які утворились при взаємодії 3-(2-амінофеніл)-6-(4-ізопропілфеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-ону (4.6) з ангідридом *цис*-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти

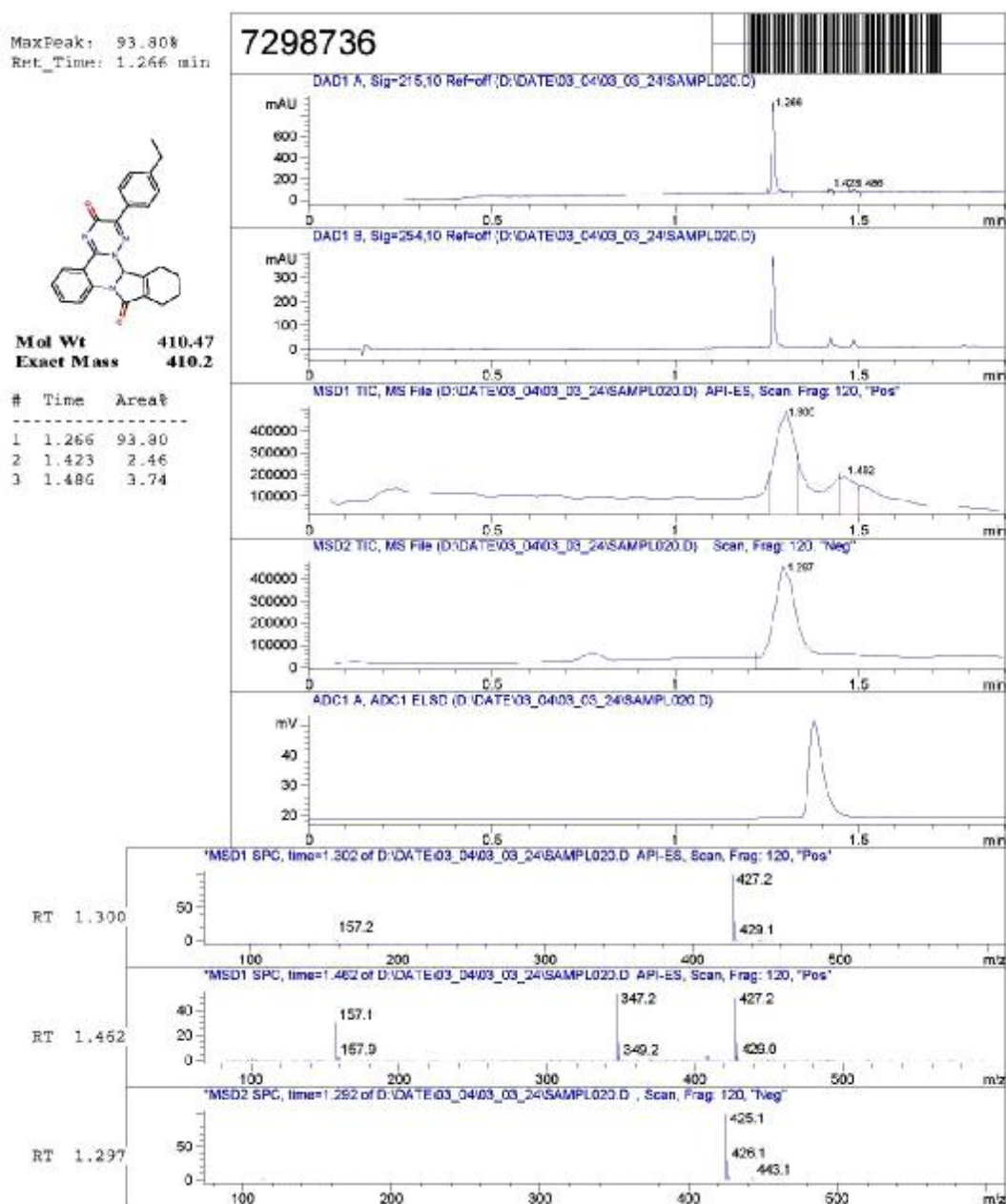


Рис. 2.35. Хромато-мас-спектри продукту реакції, а саме 2-{2-[6-(4-етилфеніл)-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл]феніл}-3а,4,7,7а-тетрагідро-1*H*-ізоіндол-1,3-(2*H*)-діону (13.2а)

Крім того, будова та індивідуальність сполук 13.1-13.3, 13.2а доведені даними ^1H ЯМР-, мас-спектрів, елементним аналізом (дод. А, табл. А.1-А.4). Так, в ^1H ЯМР-спектрі сполуки 13.2а проявляються подвоєні аномально дезекрановані сигнали протону NH -групи триазинового циклу при 14.26/14.15 м.ч. та сигнали протонів ароматичних замісників при 8.14 (д), 7.89 (д), 7.74 (т), 7.65 (д), 7.32 (т) та 7.26 (д) м.ч (рис. 2.36). Крім того, у сильному полі

спостерігаються характеристичні синглетні протони положень 5 та 6 при 5.97/5.87 м.ч., мультиплетні протони положень 3а та 7а та 4, 4', 7, 7' ізоіндолу при 3.27/3.15 м.ч. та 2.43- 2.14 м.ч. відповідно (рис. 2.36).

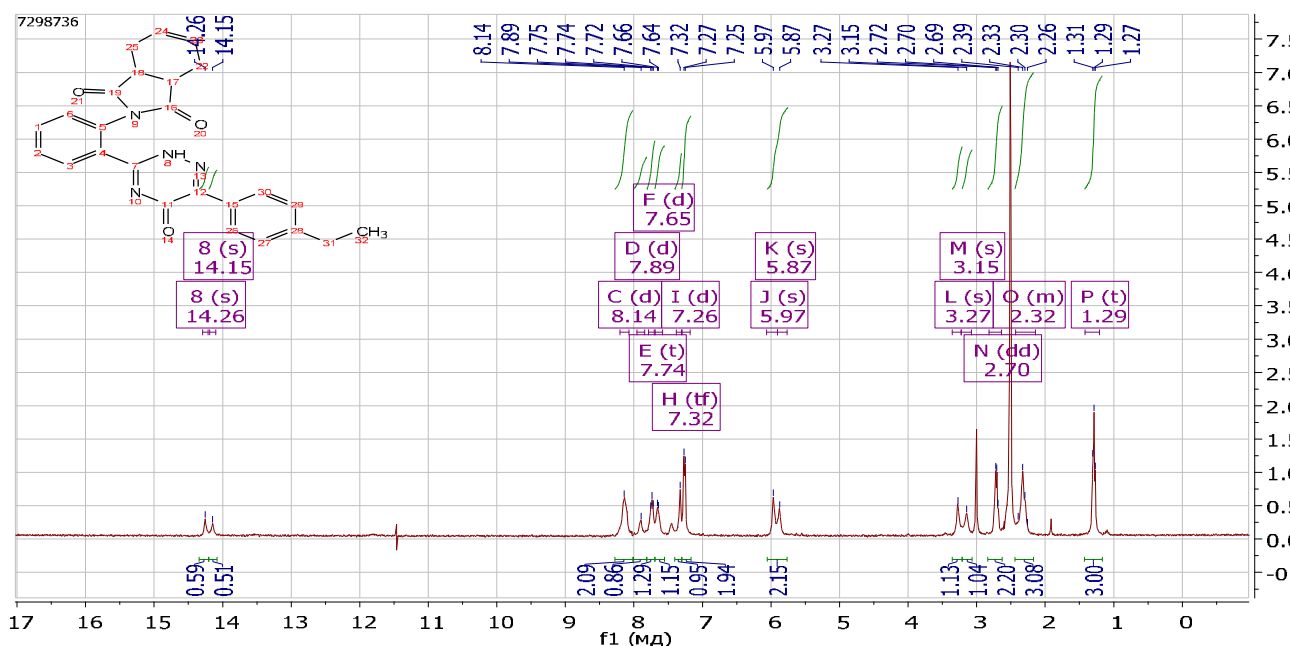


Рис. 2.36. ¹H ЯМР-спектр сполуки 13.2a в DMSO-d₆

Тоді, як ¹H ЯМР-спектри сполук 13.1-13.3 мають певні характеристичні особливості (рис. 2.37). По-перше, резонування протонів ненасиченого (H-12, H-13) зв'язку у вигляді синглетів при 5.91 м.ч. та специфічна мультиплетність протонів H-11 та H-14 ізоіндольного фрагмента (4.02-3.70 м.ч. (м, 1H, H-14), 3.53-3.24 м.ч. (м, 1H, H-11), 3.15-2.87 м.ч. (м, 2H, H-11, 14)). По-друге, зсув (6.56-6.54 м.ч.) аномально дезекранованого синглетного протону (ангулярний) при *sp*³-гібридизованому атомі Карбону положення 14b цієї ж системи (рис. 2.37). Цікавою особливістю спектра є також значне зміщення у слабке поле протону H-8 (8.01-7.99 м.ч.) триазинохіназолінового фрагмента за рахунок утворення внутрішньоводневого зв'язку з карбонільною групою ізоіндольного циклу, що є додатковим доказом утворення структури 13.1-13.3. Інші протони триазинохіназолінового циклу резонують класично з характерним хімічним зсувом, а саме два дублети при 8.30-8.29 м.ч. (H-5), 8.01-7.99 м.ч. (H-7) та триплет при 7.40-7.39 м.ч. (H-6).

Крім того, у спектрі спостерігається класична мультиплетність та хімічний зсув протонів замісників положення 2 гетероциклу (дод. А, табл. А.3).

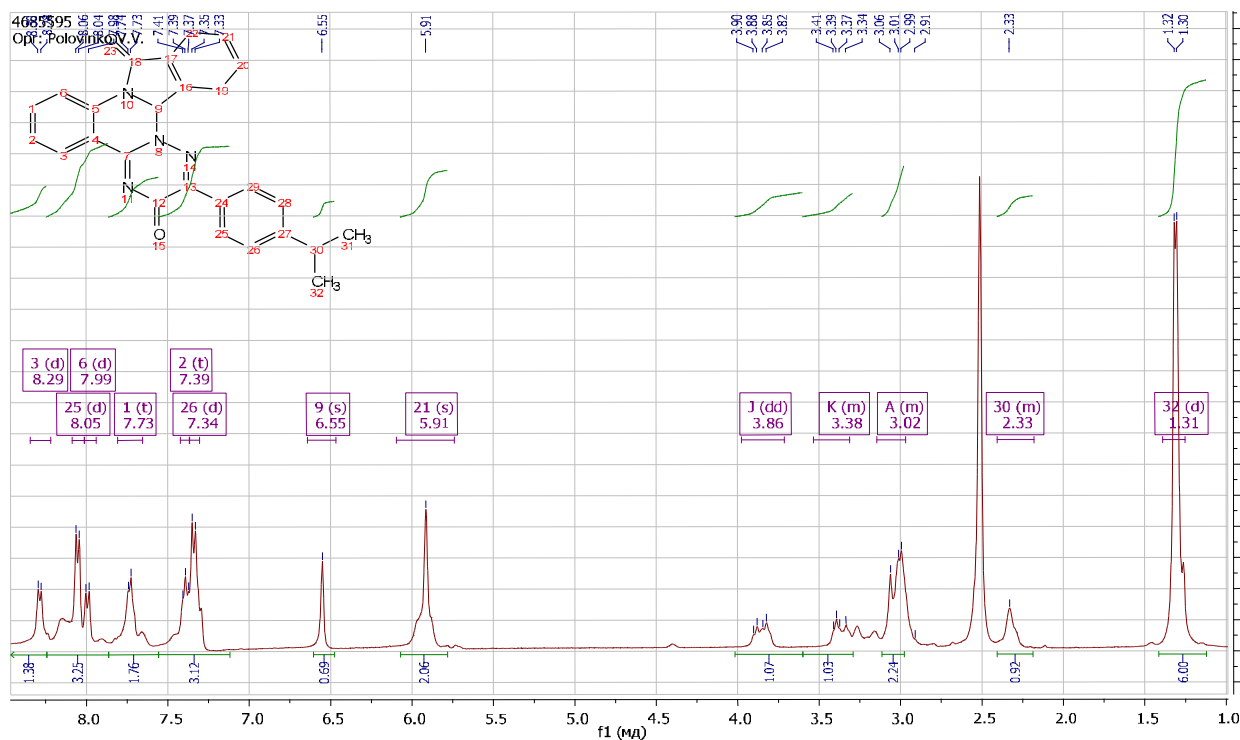


Рис. 2.37. ^1H ЯМР-спектр сполуки 13.3 в DMSO-d_6

В мас-спектрі сполуки 13.3 відсутній M^{++} , проте реєструється Φ_1 з m/z 379, який утворюється внаслідок викиду ізопропільного радикала (рис. 2.38).

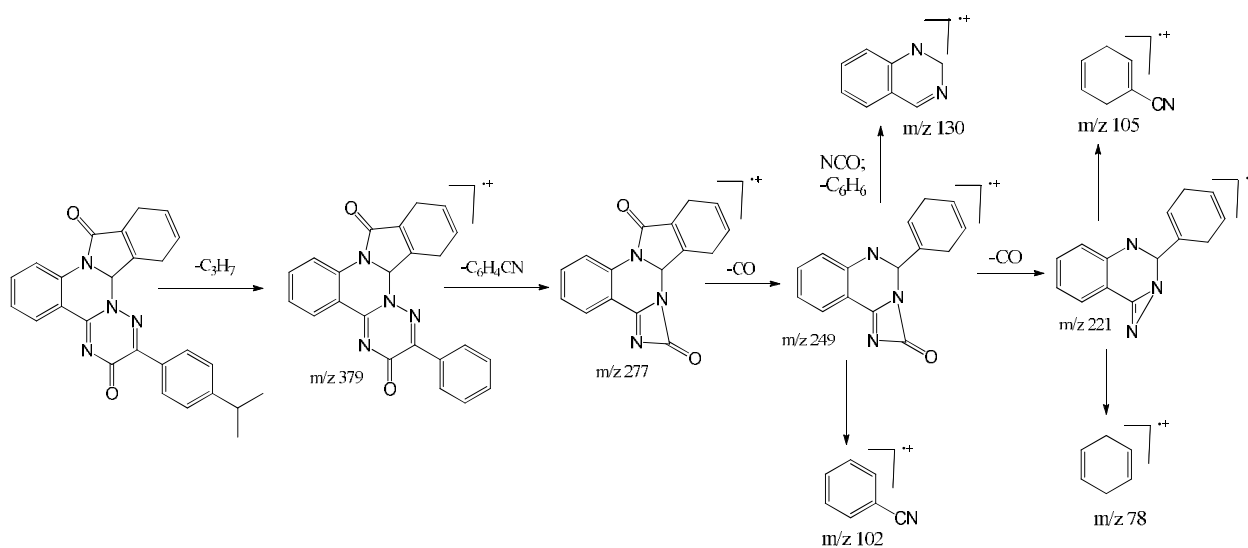


Рис. 2.38. Фрагментація сполук 11.1 та 11.2 у мас-спектрі (ЕУ)

Для Φ_1 характерна подібна фрагментація до триазино[с]хіназолінових систем за зв'язками N(15)–N(1), C(2)–C(3) з утворенням Φ_2 з m/z 277 [3]. Φ_2 в подальшому викидає СО-радикал і утворює іон з m/z 249 з максимальною інтенсивністю у спектрі. Останній після подальшої фрагментації утворює характеристичні іони з m/z 130 (хіназоліній-іон) [85], m/z 102 (C_6H_4CN), m/z 105 (C_6H_6CN), m/z 78 (C_6H_6).

Таким чином, реакція ангідриду *цис*-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти з 1,5-бінуклеофілами, а саме 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2H)-онами, за жорстких умов проходить з утворенням нової гетероциклічної системи – 2-арил-11,14*b*-дигідро-3*H*-ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-3,10(14*H*)-діону.

2.5 Експериментальна частина

Температуру плавлення сполук визначали капілярним способом на приладі ПТП (М). Визначення елементного складу сполук проводили за допомогою елементного аналізатора «ELEMENTAR vario EL cube». Відсоток похибки складає $\pm 0,3\%$. ІЧ-спектри знімалися на спектрофотометрі Bruker Alpha в області $7500\text{--}400\text{ см}^{-1}$ з використанням приставки ATR (пряме введення речовини). ^1H ЯМР-спектри – на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Mercury 400», розчинник DMSO-d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри знімалися на вискоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеному діодно-матричним та мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Режим іонізації – одночасне сканування позитивних та негативних іонів у діапазоні мас $80\text{--}1000\text{ }m/z$. Мас-спектри зареєстровано на приладі Varian 1200L, іонізація здійснюється електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Температура іонного джерела 200°C , нагрівання відбувається від 25°C до 500°C зі швидкістю $300^\circ\text{C}/\text{хв}$.

Синтетичні дослідження проведені згідно з загальними підходами до пошуку потенційних біологічно активних речовин із використанням реактивів компаній «Merck» (Дармштадт, Німеччина), «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США), «Сімбіас» (Донецьк, Україна) та «Enamine» (Київ, Україна).

Естери 2-R-[2-[хіназолін-4(3H)-іліденгідрозоно]оцтової кислоти (2.1-2.3) та 3-R-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они (3.1-3.12) синтезовані за відомими методиками [49, 81]. Інші вихідні сполуки і розчинники були отримані з комерційно доступних джерел і використовувалися без додаткового очищення.

Загальні методи синтезу 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онів (4.1-4.12).

Метод А. 0,01 М етилових естерів 2-R-[2-(хіназолін-4(3H)-іліденгідрозоно]оцтової кислоти (2.1-2.3) розчиняють в 20 мл етанолу, додають 0,05 М гідрозин гідрату і кип'ячать протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують, утворений осад відфільтровують, промивають водою. Сушать.

Метод Б. До суспензії 0,005 М 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону (3.1-3.12) в 15 мл пропанолу-2 додають 0,025 М гідрозин гідрату і кип'ячать протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують, нейтралізують хлористоводневою кислотою до рН = 4-5. Сформований осад фільтрують, промивають водою. Сушать.

Синтезовані сполуки 4.1-4.12 – світло-жовті або жовті речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, малорозчинні у спиртах, нерозчинні у воді. Для аналізу очищені кристалізацією з діоксану.

Загальні методи синтезу етилових естерів (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонової кислоти (5.1-5.3). До суспензії 0,05 М відповідного 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4.1, 4.8) та 0,41 г (0,05 М) натрію ацетату в 15 мл льодяної оцтової кислоти по краплям додають 0,05 М хлорангідриду моноетилоксалату. Суміш кип'ячать 4 год, охолоджують, виливають в 100 мл води. Осад, що утворився,

відфільтровують та перекристалізують із суміші пропанол-2 – вода. Сушать.

Синтезовані сполуки 5.1-5.3 – білі кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах, нерозчинні у воді.

Загальні методи синтезу етилових естерів (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)оцтової кислоти (5.4-5.5). До суспензії 0,05 М відповідного 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4.1, 4.7) та 0,41 г (0,05 М) натрію ацетату в 15 мл льодяної оцтової кислоти по краплям додають 0,05 М хлорангідриду моноетилмалонату. Суміш кип'яють 4 год, охолоджують, виливають в 100 мл води. Осад, що утворився відфільтровують та перекристалізують із суміші пропанол-2 – вода. Сушать.

Синтезовані сполуки 5.4, 5.5 – білі кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах, нерозчинні у воді.

Загальний метод синтезу (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанових кислот (5.6-5.17). До суспензії 0,01 М відповідного 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4.1-4.12) в 15 мл льодяної оцтової кислоти додають 1,10 г (0,011 М) бурштинового ангідриду і кип'яють протягом 4-6 год. Розчинник видаляють під вакуумом. Залишок взмучують метанолом. Утворений осад відфільтровують, промивають на фільтрі 10 мл діетилового етера. Сушать.

Синтезовані сполуки 5.6-5.17 – білі або світло-жовті кристалічні речовини, розчинні в розчинах натрію гідроксиду та натрію гідрокарбонату, ДМФА, діоксані, малорозчинні у спиртах, нерозчинні у воді.

Загальний метод синтезу (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанових кислот (5-18-5.28). До суспензії 0,01 М відповідного 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4.1-4.12) в 15 мл льодяної оцтової кислоти додають 1,10 г (0,011 М) глутарового ангідриду та кип'яють протягом 4-6 год. Розчинник видаляють під вакуумом. Залишок взмучують

метанолом. Утворений осад відфільтровують, промивають на фільтрі 10 мл діетилового етера. Сушать.

Синтезовані сполуки 5.18-5.28 – білі або світло-жовті кристалічні речовини, розчинні в розчинах натрію гідроксиду та натрію гідрокарбонату, ДМФА, діоксані, малорозчинні у спиртах, нерозчинні у воді.

Кристалічна структура молекули (3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти (5.18). Кристали 5.18 трьох-клинні, $C_{13}H_{14}N_4O_3$, при $20^\circ C$ $a = 9.2355(4)$, $b = 9.4258(4)$, $c = 9.7498(5)$ Å, $\alpha = 67.780(4)^\circ$, $\beta = 75.948(4)^\circ$, $\gamma = 66.363(4)^\circ$, $V = 715.62(6)$ Å³, $M_r = 298.30$, $Z = 2$, просторова група P-1, $d_{\text{вир}} = 1.384$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.100$ мм⁻¹, $F(000) = 312$. Параметри елементарної комірки і інтенсивність 8445 відзеркалень (4375 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.021$) досліджені на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$).

Структура розшифрована прямим методом за допомогою комплексу програм SHELXTL [95]. Положення атомів Гідрогену виявлені із різниці синтезу електронної густини і уточнені ізотропно. Структура уточнена за F² повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.104$ по 4050 відзеркаленням ($R_1 = 0.039$ по 2660 відзеркаленням з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.89$). Остаточні координати атомів приведені у табл. 2.11, довжина зв'язків і валентні кути – в табл. 2.12 та 2.13, відповідно.

Таблиця 2.11

Координати ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{Å}^2 \times 10^3$) атомів в структурі молекули 5.18

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
N(1)	9981(1)	5355(1)	2730(1)	37(1)
O(1)	5326(1)	11733(1)	3799(1)	55(1)

Продовж. табл. 2.11

1	2	3	4	5
C(1)	10797(1)	5940(1)	3291(1)	34(1)
N(2)	7728(1)	7691(1)	2782(1)	32(1)
C(2)	12386(1)	5015(1)	3527(1)	43(1)
O(2)	10157(1)	1383(1)	486(1)	58(1)
N(3)	6190(1)	8488(1)	2420(1)	39(1)
O(3)	7908(1)	1377(1)	33(1)	55(1)
C(3)	13242(1)	5585(1)	4026(1)	49(1)
N(4)	7683(1)	9687(1)	3711(1)	38(1)
C(4)	12550(1)	7070(1)	4314(1)	49(1)
C(5)	10982(1)	7982(1)	4113(1)	42(1)
C(6)	10090(1)	7417(1)	3601(1)	32(1)
C(7)	8440(1)	8330(1)	3374(1)	31(1)
C(8)	6128(1)	10492(1)	3452(1)	39(1)
C(9)	5426(1)	9834(1)	2728(1)	40(1)
C(10)	3767(2)	10749(2)	2333(2)	61(1)
C(11)	8539(1)	6203(1)	2473(1)	34(1)
C(12)	7645(1)	5665(1)	1785(1)	41(1)
C(13)	8606(2)	4014(1)	1579(1)	45(1)
C(14)	7733(2)	3544(1)	785(1)	48(1)
C(15)	8729(1)	1994(1)	436(1)	45(1)

Таблиця 2.12

Довжини зв'язків (Å) у структурі молекули 5.18

З'язок	Довжина	З'язок	Довжина
1	2	3	4
N(1)-C(11)	1.278(1)	C(3)-C(4)	1.393(2)
N(1)-C(1)	1.390(1)	N(4)-C(7)	1.311(1)

Продовж. табл. 2.12

1	2	3	4
O(1)-C(8)	1.230(1)	N(4)-C(8)	1.364(1)
C(1)-C(6)	1.396(1)	C(4)-C(5)	1.374(2)
C(1)-C(2)	1.398(1)	C(5)-C(6)	1.402(1)
N(2)-N(3)	1.376(1)	C(6)-C(7)	1.442(1)
N(2)-C(7)	1.377(1)	C(8)-C(9)	1.476(1)
N(2)-C(11)	1.409(1)	C(9)-C(10)	1.488(2)
C(2)-C(3)	1.369(2)	C(11)-C(12)	1.500(1)
O(2)-C(15)	1.214(1)	C(12)-C(13)	1.514(1)
N(3)-C(9)	1.291(1)	C(13)-C(14)	1.515(2)
O(3)-C(15)	1.319(1)	C(14)-C(15)	1.498(2)

Таблиця 2.13

Валентні кути (град.) у структурі молекули 5.18

Зв'язок	Валентний кут	Зв'язок	Валентний кут
1	2	3	4
C(11)-N(1)-C(1)	119.03(7)	N(4)-C(7)-C(6)	121.50(8)
N(1)-C(1)-C(6)	122.31(8)	N(2)-C(7)-C(6)	115.77(7)
N(1)-C(1)-C(2)	118.14(8)	O(1)-C(8)-N(4)	121.68(9)
C(6)-C(1)-C(2)	119.55(9)	O(1)-C(8)-C(9)	120.48(9)
N(3)-N(2)-C(7)	121.90(7)	N(4)-C(8)-C(9)	117.84(8)
N(3)-N(2)-C(11)	115.90(7)	N(3)-C(9)-C(8)	122.76(9)
C(7)-N(2)-C(11)	122.18(8)	N(3)-C(9)-C(10)	118.1(1)
C(3)-C(2)-C(1)	119.69(9)	C(8)-C(9)-C(10)	119.16(9)
C(9)-N(3)-N(2)	116.37(8)	N(1)-C(11)-N(2)	122.26(8)
C(2)-C(3)-C(4)	121.0(1)	N(1)-C(11)-C(12)	120.77(8)
C(7)-N(4)-C(8)	118.19(8)	N(2)-C(11)-C(12)	116.96(8)
C(5)-C(4)-C(3)	120.1(1)	C(11)-C(12)-C(13)	112.11(9)

Продовж. табл. 2.13

1	2	3	4
C(4)-C(5)-C(6)	119.6(1)	C(12)-C(13)-C(14)	111.4(1)
C(1)-C(6)-C(5)	120.05(8)	C(15)-C(14)-C(13)	112.2(1)
C(1)-C(6)-C(7)	118.36(8)	O(2)-C(15)-O(3)	123.2(1)
C(5)-C(6)-C(7)	121.59(8)	O(2)-C(15)-C(14)	123.45(9)
N(4)-C(7)-N(2)	122.73(8)	O(3)-C(15)-C(14)	113.3(1)

Атомні координати і кристалографічні параметри були внесені до даних Кембріджського кристалографічного центру (CCDC 771094). Дані можуть бути отримані на сайті www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Загальний метод синтезу 2-метил-3-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанових кислот (6.1-6.6) та 3-метил-1-[2-(6-метил-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]піролідин-2,5-діону (7.1). До суспензії 0,003 М відповідного 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4.1, 4.3-4.6, 4.10) у 15 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,34 г (0,003 М) 2-метилбурштинового ангідриду, суміш кип'яють протягом 6 год, охолоджують, розчинник видаляють у вакуумі, залишок кристалізують з метанолу. Сушать.

Синтезовані сполуки 6.1-6.6 – білі кристалічні речовини, розчинні в розчинах натрію гідроксиду та натрію гідрокарбонату, ДМФА, діоксані, малорозчинні у спиртах, нерозчинні у воді.

2-Метил-3-(3-феніл-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)-пропанова кислота (6.2). HSQC (крос-пік) 1.27/17.37, 3.19/36.17, 3.68/35.99, 7.56/128.70, 7.58/131.58, 7.74/128.83, 7.82/127.68, 7.99/135.74, 8.25/129.69, 8.54, 125.78.

Метод синтезу 3-(3-феніл-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)-2-фенілпропанової кислоти (8.1) та 3-феніл-1-[2-(6-феніл-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-піролідин-2,5-діону (9.1). До суспензії 0,79 г (0,003 М) 3-(2-амінофеніл)-6-феніл-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4.3) у 15 мл

льодяної оцтової кислоти додають 0,53 г (0,003 М) 2-фенілбурштинового ангідриду, суміш кип'ятять протягом 6 год, охолоджують, розчинник видаляють у вакуумі, додають 10 мл метанолу та розтирають. Утворений осад відфільтровують та кристалізують з пропанолу-2.

Синтезована сполука 8.1 – біла кристалічна речовина, розчинна в розчинах натрію гідроксиду та натрію гідрокарбонату, ДМФА, діоксані, малорозчинна у спиртах, нерозчинна у воді.

Синтезована сполука 9.1 – біла кристалічна речовина, розчинна в розчинах натрію гідроксиду та натрію гідрокарбонату, ДМФА, діоксані, малорозчинна у спиртах, нерозчинна у воді.

Загальний метод синтезу 2-[2-(6-R-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діонів (10.1-10.6). До суспензії 0,005 М відповідного 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4.1, 4.3-4.6, 4.10) у 15 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,78 г (0,005 М) ангідриду фталевої кислоти, суміш кип'ятять протягом 6 год, охолоджують, розчинник видаляють у вакуумі. Залишок кристалізують з пропанолу-2. Сушать.

Синтезовані сполуки 10.1-10.6 – білі кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, малорозчинні у спиртах, нерозчинні у воді.

Кристалічна структура молекули 2-[2-(6-(4-ізопропілфеніл)-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діону (10.5). Кристали 10.5 моноклінні $C_{26}H_{20}N_4O_3$, при $20^\circ C$ $a = 14.573(1)$, $b = 12.558(1)$, $c = 12.1438(8)$ Å, $\beta = 95.118(7)^\circ$, $V = 2213.6(3)$ Å³, $M_r = 436.46$, $Z = 4$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{вир}} = 1.310$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.088$ мм⁻¹, $F(000) = 912$. Параметри елементарної комірки і інтенсивності 22952 відзеркалень (6443 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.046$) вимірені на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK α випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$).

Структура розшифрована прямим методом за допомогою комплексу програм SHELXTL [95]. При уточненні структури накладалися обмеження на довжини зв'язків Csp^3-Csp^3 (1.54 Å) у розупорядкованій ізопропільній групі.

Положення атомів Гідрогену виявлені із різниці синтезу електронної густини і уточнені по моделі «наїзника» з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ ($n = 1.5$ для метильних груп та $n = 1.2$ для інших атомів Гідрогену). Структура уточнена за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.175$ по 6340 відзеркаленнях ($R_1 = 0.059$ по 3124 відзеркаленнях з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.902$). Остаточні координати атомів приведені у табл. 2.14, довжина зв'язків і валентні кути – в табл. 2.15 та 2.16, відповідно.

Таблиця 2.14

Координати ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) атомів в структурі молекули 10.5

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
O(1)	3693(1)	10025(1)	5774(1)	72(1)
O(2)	987(1)	9040(1)	3861(1)	86(1)
O(3)	4185(1)	6618(1)	4427(1)	65(1)
N(1)	2238(1)	9506(1)	5076(1)	58(1)
N(2)	3289(1)	7585(1)	5491(1)	54(1)
N(3)	3881(1)	7827(1)	7310(1)	55(1)
N(4)	4738(1)	7500(1)	7143(1)	55(1)
C(1)	3146(1)	9847(1)	4995(2)	60(1)
C(2)	3260(1)	9927(2)	3798(2)	63(1)
C(3)	4016(2)	10202(2)	3266(2)	77(1)
C(4)	3918(2)	10192(2)	2119(2)	87(1)
C(5)	3109(2)	9908(2)	1543(2)	87(1)
C(6)	2346(2)	9610(2)	2084(2)	82(1)
C(7)	2439(1)	9637(2)	3223(2)	66(1)
C(8)	1768(1)	9351(2)	4025(2)	64(1)
C(9)	1887(1)	9199(2)	6081(1)	58(1)
C(10)	1070(1)	9636(2)	6364(2)	70(1)

Продовж. табл. 2.14

1	2	3	4	5
C(11)	728(1)	9370(2)	7348(2)	82(1)
C(12)	1205(1)	8684(2)	8067(2)	81(1)
C(13)	2019(1)	8240(2)	7800(2)	68(1)
C(14)	2365(1)	8469(1)	6788(1)	55(1)
C(15)	3211(1)	7933(1)	6497(1)	50(1)
C(16)	4103(1)	7110(1)	5294(1)	52(1)
C(17)	4873(1)	7198(1)	6151(1)	51(1)
C(18)	5833(1)	6984(1)	5931(1)	57(1)
C(19)	6439(1)	6520(2)	6727(2)	79(1)
C(20)	7356(2)	6444(2)	6576(2)	98(1)
C(21)	7709(2)	6849(2)	5642(2)	87(1)
C(22)	7091(1)	7288(2)	4838(2)	79(1)
C(23)	6168(1)	7346(2)	4971(1)	65(1)
C(24)	8728(2)	6826(3)	5527(3)	135(1)
C(25A)	8936(3)	6968(7)	4314(3)	146(3)
C(26A)	9284(4)	7346(8)	6301(7)	152(3)
C(25B)	9110(4)	5847(4)	4960(6)	134(2)
C(26B)	9159(7)	7943(4)	5484(14)	217(6)

Таблиця 2.15

Довжини зв'язків (Å) у структурі молекули 10.5

Зв'язок	Довжина	Зв'язок	Довжина
1	2	3	4
O(1)-C(1)	1.202(2)	O(2)-C(8)	1.203(2)
O(3)-C(16)	1.236(2)	N(1)-C(1)	1.403(2)
N(1)-C(8)	1.406(2)	N(1)-C(9)	1.419(2)
N(2)-C(15)	1.312(2)	N(2)-C(16)	1.367(2)

Продовж. табл. 2.15

1	2	3	4
N(3)-C(15)	1.332(2)	N(3)-N(4)	1.347(2)
N(4)-C(17)	1.295(2)	C(1)-C(2)	1.482(3)
C(2)-C(3)	1.371(3)	C(2)-C(7)	1.379(3)
C(3)-C(4)	1.388(3)	C(4)-C(5)	1.364(3)
C(5)-C(6)	1.392(3)	C(6)-C(7)	1.379(3)
C(7)-C(8)	1.484(3)	C(9)-C(10)	1.383(2)
C(9)-C(14)	1.398(2)	C(10)-C(11)	1.375(3)
C(11)-C(12)	1.371(3)	C(12)-C(13)	1.376(3)
C(13)-C(14)	1.399(2)	C(14)-C(15)	1.476(2)
C(16)-C(17)	1.465(2)	C(17)-C(18)	1.473(2)
C(18)-C(19)	1.379(3)	C(18)-C(23)	1.381(2)
C(19)-C(20)	1.368(3)	C(20)-C(21)	1.384(3)
C(21)-C(22)	1.382(3)	C(21)-C(24)	1.503(3)
C(22)-C(23)	1.371(3)	C(24)-C(26A)	1.353(7)
C(24)-C(25B)	1.539(1)	C(24)-C(26B)	1.539(1)
C(24)-C(25A)	1.541(1)	–	–

Таблиця 2.16

Валентні кути (град.) у структурі молекули 10.5

Зв'язок	Валентний кут	Зв'язок	Валентний кут
1	2	3	4
C(1)-N(1)-C(8)	111.4(2)	C(1)-N(1)-C(9)	123.9(1)
C(8)-N(1)-C(9)	124.1(2)	C(15)-N(2)-C(16)	117.2(1)
C(15)-N(3)-N(4)	123.1(1)	C(17)-N(4)-N(3)	116.6(1)
O(1)-C(1)-N(1)	124.5(2)	O(1)-C(1)-C(2)	129.4(2)
N(1)-C(1)-C(2)	106.1(2)	C(3)-C(2)-C(7)	121.8(2)
C(3)-C(2)-C(1)	130.1(2)	C(7)-C(2)-C(1)	108.1(2)

Продовж. табл. 2.16

1	2	3	4
C(2)-C(3)-C(4)	117.1(2)	C(5)-C(4)-C(3)	121.6(2)
C(4)-C(5)-C(6)	121.3(2)	C(7)-C(6)-C(5)	117.1(2)
C(2)-C(7)-C(6)	121.1(2)	C(2)-C(7)-C(8)	108.9(2)
C(6)-C(7)-C(8)	129.9(2)	O(2)-C(8)-N(1)	124.8(2)
O(2)-C(8)-C(7)	129.7(2)	N(1)-C(8)-C(7)	105.5(2)
C(10)-C(9)-C(14)	120.1(2)	C(10)-C(9)-N(1)	119.4(2)
C(14)-C(9)-N(1)	120.6(2)	C(11)-C(10)-C(9)	120.4(2)
C(12)-C(11)-C(10)	120.3(2)	C(11)-C(12)-C(13)	120.2(2)
C(12)-C(13)-C(14)	120.7(2)	C(9)-C(14)-C(13)	118.4(2)
C(9)-C(14)-C(15)	122.2(1)	C(13)-C(14)-C(15)	119.4(2)
N(2)-C(15)-N(3)	122.6(1)	N(2)-C(15)-C(14)	121.2(1)
N(3)-C(15)-C(14)	116.2(1)	O(3)-C(16)-N(2)	121.3(1)
O(3)-C(16)-C(17)	121.1(2)	N(2)-C(16)-C(17)	117.6(1)
N(4)-C(17)-C(16)	120.9(1)	N(4)-C(17)-C(18)	116.5(1)
C(16)-C(17)-C(18)	122.5(1)	C(19)-C(18)-C(23)	118.6(2)
C(19)-C(18)-C(17)	120.6(2)	C(23)-C(18)-C(17)	120.4(2)
C(20)-C(19)-C(18)	120.5(2)	C(19)-C(20)-C(21)	121.6(2)
C(22)-C(21)-C(20)	117.3(2)	C(22)-C(21)-C(24)	122.0(3)
C(20)-C(21)-C(24)	120.7(2)	C(23)-C(22)-C(21)	121.5(2)
C(22)-C(23)-C(18)	120.4(2)	C(26A)-C(24)-C(21)	117.5(4)
C(21)-C(24)-C(25B)	117.2(3)	C(21)-C(24)-C(26B)	113.2(4)
C(25B)-C(24)-C(26B))	123.2(6)	C(26A)-C(24)-C(25A)	116.8(5)
C(21)-C(24)-C(25A)	111.5(3)	—	—

Загальний метод синтезу 2-[2-(6-R-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-3a,4,7,7a-тетрагідро-1H-4,7-метаноізоіндол-1,3-діонів (11.1-11.6).
 До суспензії 0,0035 М відповідного 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4.1, 4.3-4.6, 4.10) у 15 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,60 г (0,0035 М) ангідриду біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової

кислоти, суміш кип'ять протягом 6 год, охолоджують, розчинник видаляють у вакуумі. Залишок кристалізують з пропанолу-2. Сушать.

Синтезовані сполуки 11.1-11.6 – білі кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах, нерозчинні у воді.

Кристалічна структура молекули 2-[2-(6-(4-етоксифеніл)-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-3а,4,7,7а-тетрагідро-1Н-4,7-метаноізоіндол-1,3-діону (11.6). Кристали 11.6 моноклінні, $C_{26}H_{22}N_4O_4$, при $20^\circ C$ $a = 18.427(1)$, $b = 6.5506(4)$, $c = 18.814(1)$ Å, $\beta = 97.455(7)^\circ$, $V = 2251.8(3)$ Å³, $M_r = 454.48$, $Z = 4$, просторова група $P2_1/n$, $d_{вир} = 1.341$ г/см³, $\mu(MoK_\alpha) = 0.093$ мм⁻¹, $F(000) = 952$. Параметри елементарної комірки і інтенсивності 19105 відзеркалень (6500 незалежних, $R_{int} = 0.051$) вимірені на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $_{\alpha}$ випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{max} = 60^\circ$).

Структура розшифрована прямим методом за допомогою комплексу програм SHELXTL [95]. Положення атомів Гідрогену виявлені із різниці синтезу електронної густини і уточнені по моделі «наїзника» з $U_{iso} = nU_{екв}$ неводневого атома, який зв'язаний з даним атомом Гідрогену ($n = 1.5$ для метильних груп і $n = 1.2$ для решти атомів Гідрогену). Атом Гідрогену, що бере участь в утворенні водневого зв'язку, уточнений в ізотропному наближенні. Структура уточнена за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.144$ по 6500 відзеркаленням ($R_1 = 0.057$ по 3121 відзеркаленням з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.907$). Остаточні координати атомів приведені у табл. 2.17, довжина зв'язків і валентні кути – в табл. 2.18 та 2.19 відповідно.

Таблиця 2.17

**Координати ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)
атомов в структурі молекули 11.6**

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
O(1)	4942(1)	3999(2)	9167(1)	70(1)
O(2)	3386(1)	8308(2)	7824(1)	78(1)
O(3)	4349(1)	2808(2)	6396(1)	63(1)
O(4)	3280(1)	3568(2)	2995(1)	76(1)
N(1)	4286(1)	6435(2)	8478(1)	43(1)
N(2)	4718(1)	5512(2)	7095(1)	44(1)
N(3)	4355(1)	8015(2)	5907(1)	44(1)
N(4)	4594(1)	8723(2)	6572(1)	46(1)
C(1)	5080(1)	8478(2)	7819(1)	43(1)
C(2)	5628(1)	9946(3)	7830(1)	61(1)
C(3)	5957(1)	10732(3)	8468(1)	71(1)
C(4)	5750(1)	10078(3)	9105(1)	64(1)
C(5)	5204(1)	8664(3)	9109(1)	54(1)
C(6)	4867(1)	7880(2)	8471(1)	43(1)
C(7)	4380(1)	4535(3)	8815(1)	51(1)
C(8)	3668(1)	3409(3)	8680(1)	65(1)
C(9)	3296(1)	3055(4)	9372(1)	93(1)
C(10)	3341(1)	5035(5)	9772(1)	93(1)
C(11)	2887(1)	6310(5)	9404(2)	91(1)
C(12)	2533(1)	5211(4)	8749(1)	82(1)
C(13)	3134(1)	4902(3)	8248(1)	61(1)
C(14)	3578(1)	6754(3)	8143(1)	53(1)
C(15)	2492(1)	3050(5)	9040(2)	110(1)
C(16)	4777(1)	7506(2)	7135(1)	40(1)

Продовж. табл. 2.17

1	2	3	4	5
C(17)	4450(1)	4663(2)	6448(1)	42(1)
C(18)	4292(1)	6042(2)	5824(1)	38(1)
C(19)	4046(1)	5344(2)	5089(1)	41(1)
C(20)	3767(1)	3409(3)	4919(1)	64(1)
C(21)	3523(1)	2878(3)	4223(1)	75(1)
C(22)	3543(1)	4224(3)	3669(1)	54(1)
C(23)	3844(1)	6130(3)	3823(1)	58(1)
C(24)	4084(1)	6665(3)	4520(1)	54(1)
C(25)	3313(1)	4911(3)	2406(1)	66(1)
C(26)	2945(2)	3955(4)	1739(1)	87(1)

Таблиця 2.18

Довжини зв'язків (Å) у структурі молекули 11.6

З'язок	Довжина	З'язок	Довжина
1	2	3	4
O(1)-C(7)	1.206(2)	O(2)-C(14)	1.211(2)
O(3)-C(17)	1.232(2)	O(4)-C(22)	1.366(2)
O(4)-C(25)	1.423(2)	N(1)-C(14)	1.390(2)
N(1)-C(7)	1.397(2)	N(1)-C(6)	1.430(2)
N(2)-C(16)	1.312(2)	N(2)-C(17)	1.369(2)
N(3)-C(18)	1.305(2)	N(3)-N(4)	1.354(2)
N(4)-C(16)	1.333(2)	C(1)-C(6)	1.391(2)
C(1)-C(2)	1.392(2)	C(1)-C(16)	1.480(2)
C(2)-C(3)	1.373(3)	C(3)-C(4)	1.374(3)
C(4)-C(5)	1.367(3)	C(5)-C(6)	1.377(2)
C(7)-C(8)	1.498(3)	C(8)-C(13)	1.542(3)
C(8)-C(9)	1.567(3)	C(9)-C(10)	1.496(4)
C(9)-C(15)	1.533(3)	C(10)-C(11)	1.314(4)

Продовж. табл. 2.18

1	2	3	4
C(9)-C(15)	1.533(3)	C(10)-C(11)	1.314(4)
C(11)-C(12)	1.501(3)	C(12)-C(15)	1.523(4)
C(12)-C(13)	1.558(3)	C(13)-C(14)	1.492(3)
C(17)-C(18)	1.480(2)	C(18)-C(19)	1.472(2)
C(19)-C(24)	1.386(2)	C(19)-C(20)	1.390(2)
C(20)-C(21)	1.373(3)	C(21)-C(22)	1.370(3)
C(22)-C(23)	1.381(2)	C(23)-C(24)	1.374(3)
C(25)-C(26)	1.485(3)	–	–

Таблиця 2.19

Валентні кути (град.) у структурі молекули 11.6

Зв'язок	Валентний кут	Зв'язок	Валентний кут
1	2	3	4
C(22)-O(4)-C(25)	118.9(2)	C(14)-N(1)-C(7)	113.2(1)
C(14)-N(1)-C(6)	123.8(1)	C(7)-N(1)-C(6)	123.1(2)
C(16)-N(2)-C(17)	118.2(1)	C(18)-N(3)-N(4)	117.5(1)
C(16)-N(4)-N(3)	123.2(1)	C(6)-C(1)-C(2)	117.9(2)
C(6)-C(1)-C(16)	121.8(2)	C(2)-C(1)-C(16)	120.1(2)
C(3)-C(2)-C(1)	120.7(2)	C(2)-C(3)-C(4)	120.2(2)
C(5)-C(4)-C(3)	120.3(1)	C(4)-C(5)-C(6)	119.8(2)
C(5)-C(6)-C(1)	121.1(2)	C(5)-C(6)-N(1)	119.4(2)
C(1)-C(6)-N(1)	119.5(2)	O(1)-C(7)-N(1)	123.7(2)
O(1)-C(7)-C(8)	128.3(2)	N(1)-C(7)-C(8)	107.9(2)
C(7)-C(8)-C(13)	105.2(2)	C(7)-C(8)-C(9)	113.6(2)
C(13)-C(8)-C(9)	102.3(2)	C(10)-C(9)-C(15)	101.2(2)
C(10)-C(9)-C(8)	106.8(2)	C(15)-C(9)-C(8)	99.5(2)
C(11)-C(10)-C(9)	107.3(2)	C(10)-C(11)-C(12)	107.9(3)

Продовж. табл. 2.19

1	2	3	4
C(11)-C(12)-C(15)	100.8(2)	C(11)-C(12)-C(13)	106.9(2)
C(15)-C(12)-C(13)	99.7(2)	C(14)-C(13)-C(8)	105.2(2)
C(14)-C(13)-C(12)	114.9(2)	C(8)-C(13)-C(12)	102.7(2)
O(2)-C(14)-N(1)	123.3(2)	O(2)-C(14)-C(13)	128.2(2)
N(1)-C(14)-C(13)	108.5(2)	C(12)-C(15)-C(9)	93.1(2)
N(2)-C(16)-N(4)	122.7(2)	N(2)-C(16)-C(1)	119.8(1)
N(4)-C(16)-C(1)	117.5(1)	(3)-C(17)-N(2)	120.3(2)
O(3)-C(17)-C(18)	121.8(2)	N(2)-C(17)-C(18)	117.9(1)
N(3)-C(18)-C(19)	115.5(1)	N(3)-C(18)-C(17)	120.3(2)
C(19)-C(18)-C(17)	124.1(1)	C(24)-C(19)-C(20)	116.5(2)
C(24)-C(19)-C(18)	9.5(1)	11C(20)-C(19)-C(18)	124.0(2)
C(21)-C(20)-C(19)	121.1(2)	C(22)-C(21)-C(20)	121.7(2)
O(4)-C(22)-C(21)	117.5(2)	O(4)-C(22)-C(23)	124.3(2)
C(21)-C(22)-C(23)	118.2(2)	C(24)-C(23)-C(22)	120.1(2)
C(23)-C(24)-C(19)	122.4(2)	O(4)-C(25)-C(26)	109.7(2)

Метод синтезу 2(*E*)-3-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)акрилової кислоти (12.1). До суспензії 0,70 г 0,0035 М 3-(2-амінофеніл)-6-метил-1,2,4-триазин-5(2*H*)-ону (4.1) у 15 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,60 г (0,0035 М) ангідриду 7-оксобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти, суміш кип'яють протягом 6 год, охолоджують, розчинник видаляють у вакуумі. Залишок кристалізують з метанолу. Сушать.

Сполука 12.1 – світло-коричнева кристалічна речовина, розчинні в розчинах натрію гідроксиду, ДМФА, діоксані, спиртах, нерозчинні у воді. Вихід: 34,5%; $T_{пл}$ 216-219; LC-MS, $m/z = 283 [M+1]$, $283 [M+2]$; Емпірична формула: $C_{14}H_{10}N_4O_3$: Вирахувано, %: С, 59,57; Н, 3,54; N, 19,85; Знайдено, %: С, 59,53; Н, 3,52; N, 19,79.

Методи синтезу 2-арил-11,14b-дигідро-3H-ізоіндоло[2,1-a][1,2,4]-триазино[2,3-c]хіназолін-3,10(14H)-діонів (13.1-13.3).

Метод А. До суспензії 0,0026 М 3-(2-амінофеніл)-6-арил-1,2,4-триазин-5(2H)-ону (4.4-4.6) у 25 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,42 г (0,0028 М) ангідриду *цис*-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти, суміш кип'ячать протягом 6 год, охолоджують, розчинник видаляють у вакуумі. Залишок двократно кристалізують з метанолу. Сушать.

Метод Б. 0,005 М 2-{2-[6-(4-етилфеніл)-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл]феніл}-3а,4,7,7а-тетрагідро-1H-ізоіндол-1,3-(2H)-діону (13.2а) в 25 мл льодяної оцтової кислоти кип'ячать протягом 6 год, охолоджують, розчинник видаляють у вакуумі. Залишок двократно кристалізують з метанолу. Сушать.

Сполука 13.2 одержана за методами А та Б мала подібні фізико-хімічні властивості і не давала депресії температури плавлення.

Синтезовані сполуки 13.1-13.3 – білі кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах, нерозчинні у воді.

2-(4-Метилфеніл)-11,14b-дигідро-3H-ізоіндоло[2,1-a][1,2,4]триазино-[2,3-c]хіназолін-3,10(14H)-діон (13.1), Вихід: 60,1%; $T_{\text{пл.}}$ 258-260°C; LC-MS, $m/z = 395$ [M+1], 396 [M+2]; Емпірична формула: $C_{24}H_{18}N_4O_2$: Вирахувано, %: С, 73,08; Н, 4,60; N, 14,20; Знайдено, %: С, 73,05; Н, 4,56; N, 14,19.

2-(4-Етилфеніл)-11,14b-дигідро-3H-ізоіндоло[2,1-a][1,2,4]триазино-[2,3-c]хіназолін-3,10(14H)-діон (13.2), Вихід: 77,3%; $T_{\text{пл.}}$ 249-252; LC-MS, $m/z = 409$ [M+1], 410 [M+2]; Емпірична формула: $C_{25}H_{20}N_4O_2$: Вирахувано, %: С, 73,51; Н, 4,94; N, 13,72; Знайдено, %: С, 73,55; Н, 4,97; N, 13,73.

2-(4-Ізопропілфеніл)-11,14b-дигідро-3H-ізоіндоло[2,1-a][1,2,4]триазино-[2,3-c]хіназолін-3,10(14H)-діон (13.3), Вихід: 59,7%; $T_{\text{пл.}}$ 223-225°C; LC-MS, $m/z = 423$ [M+1], 424 [M+2]; Емпірична формула: $C_{26}H_{22}N_4O_2$: Вирахувано, %: С, 73,92; Н, 5,25; N, 13,26; Знайдено, %: С, 73,96; Н, 5,27; N, 13,27.

Метод синтезу 2-{2-[6-(4-етилфеніл)-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл]феніл}-3а,4,7,7а-тетрагідро-1H-ізоіндол-1,3-(2H)-діону (13.2а). До

суспензії 2,9 г (0,01 М) 3-(2-амінофеніл)-6-(4-етилфеніл)-1,2,4-триазин-5(2*H*)-ону (4.5) у 25 мл льодяної оцтової кислоти додають 1,52 г (0,01 М) ангідриду *цис*-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти, суміш нагрівають при температурі 80-90°C протягом 1 год, охолоджують, розчинник видаляють у вакуумі. Залишок двократно кристалізують з метанолу. Сушать.

Синтезована сполука (13.1a) – біла кристалічна речовина, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах, нерозчинна у воді.

2-(2-(6-(4-етилфеніл)-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл)-3*a*,4,7,7*a*-тетрагідро-1*H*-ізоіндол-1,3(2*H*)-діон (13.2a). Вихід: 65,7%, $T_{пл}$. 226-228°C; 1H ЯМР (400 MHz, $dms\text{-}d_6 + ccl_4$) δ 14.26/14.15 (с, 1H, NH), 8.14 (д, $J = 7.4$ Hz, 2H, triazine 6-Ph H-2,6), 7.89 (д, 1H, isoindole 2-Ph H-3), 7.74 (т, 1H, isoindole 2 Ph H-5), 7.65 (д, 1H, isoindole 2-Ph H-6), 7.32 (т, 1H, isoindole 2-Ph H-4), 7.26 (д, $J = 7.4$ Hz, 2H, triazine-6 Ph), 5.97/5.87 (с, 2H, isoindole 5, 6), 3.27/3.15 (м, 2H, isoindole 3*a*, 7*a*), 2.70 (дд, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.43 – 2.14 (м, 4H, isoindole 4,4',7,7'), 1.29 (т, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3); LC-MS $m/z = 397.0 [M+1]$; Емпірична формула: $C_{25}H_{22}N_4O_3$; Вирахувано, %: C, 70,41; H, 5,20; N, 13,14; Знайдено, %: C, 70,43; H, 5,24; N, 13,18

За матеріалами розділу опубліковано ряд робіт [70, 71, 82, 87-89, 97-100].

ВИСНОВКИ

1. Показано, що взаємодія естерів 2-R-[2-[хіназолін-4(3*H*)-іліденгідразоно]оцтових кислот та 3-R-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів з гідразин гідратом є зручним варіантом одержання відповідних 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів.

2. Вперше розроблено зручний препаративний метод синтезу (3-R-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, який ґрунтується на [5+1]-гетероциклізації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-

триазин-5-онів із хлорангідрідами, ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот та несиметричними ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот.

3. Показано, що реакція взаємодії 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із ангідридами фталевої та біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислот перебігає за «класичним» ацилуванням з утворенням (2-[2-(6-*R*-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1*H*- та [2-(6-*R*-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1*H*-3*a*,4,7,7*a*-тетрагідро-4,7-метано-ізоіндол-1,3-діонів.

4. Вперше з'ясовані закономірності [5+1]-гетероциклізації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із конформаційно жорстким ангідридом 7-оксобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти і встановлено, що ключовим моментом у реакції утворення 2(*E*)-3-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)акрилової кислоти є ряд тандемних процесів: ацилування, елімінація фрагмента фурану (реакція *ретро*-Дільса-Альдера) та гетероциклізація.

5. Встановлено, що 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-они вступають в реакцію із ангідридом циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти з утворенням основного продукту, а саме оригінальної гетероциклічної системи – 2-арил-11,14*b*-дигідро-3*H*-ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-3,10(14*H*)-діону. Обговорено можливі напрямки перебігу реакції і за допомогою хромато-мас-спектрометрії встановлена будова інших продуктів реакції.

РОЗДІЛ 3

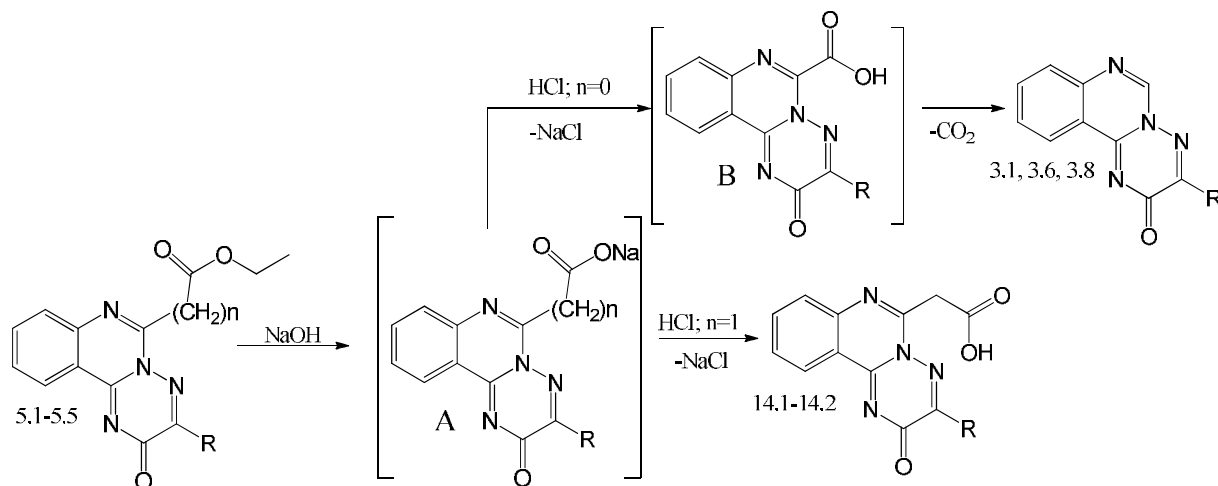
ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ (3-*R*-2-ОКСО-2*H*-[1,2,4]ТРИАЗИНО-
[2,3-*c*]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ)АЛКІЛКАРБОНОВИХ КИСЛОТ3.1 Синтез та фізико-хімічні властивості натрієвих солей (3-*R*-2-оксо-
2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонієвих кислот

Підходи до модифікації структури з метою підвищення толерантності, покращення результативності, активації або зміни спектра активності, які застосовуються на стадії створення лікарських засобів, включають зміни структури «структури-лідера», що приводять до кращої відповідності між молекулою і її мішенню в організмі. Для цього використовуються різноманітні препаративні методи [101-105]. Важливим етапом у розробці лікарської форми є також покращення її фармако-технологічних властивостей з урахуванням аспектів максимально ефективного та зручного клінічного застосування (шляхи введення). Наприклад, з таким фактором, як «розчинність», тісно пов'язана і фармакологічна доступність лікарських засобів [101].

Виходячи з цього, було поставлено за мету синтезувати ряд натрій (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино-[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбоксилатів з різною довжиною алкілкарбоксільного фрагмента. Тим більше, що комбінація таких фармакофорів як гетероцикл, так і алкілкарбоксільна група присутня у відомих агентів з анагетичною активністю (індометацин, кеторолак тощо). Зазначене надасть змогу більш ґрунтовно прослідкувати зв'язок «будова – анагетична активність» і відібрати найбільш активну сполуку для подальших фармакологічних досліджень.

На першому етапі дослідження було проведено лужний гідроліз етил (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбоксилатів (5.1-5.3) та етил (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)ацетатів (5.3. 5.4) з метою синтезу відповідних кислот (рис. 3.1). Необхідно відмітити, що не в

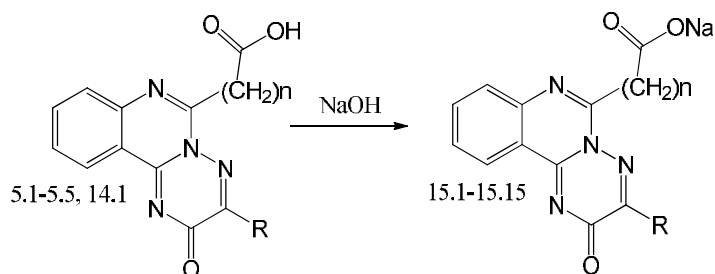
усіх випадках при підкисленні хлористоводневою кислотою натрієвих солей (інтермедіат А) вдалося виділити відповідні кислоти. Так, кислоти (інтермедіат В) за зазначених умов декарбоксілюються з утворенням 3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (3.1, 3.6, 3.8, рис. 3.1).



R=CH₃, 4-(CH₃)₂CHC₆H₄, 3,4-(CH₃)₂C₆H₄, 4-(CH₃)₃CC₆H₄; n=0,1

Рис. 3.1. Особливості лужного гідролізу етил 2-[(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбоксилатів

Синтез солей (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот (15.1-15.16) проведено шляхом взаємодії кислот 5.6-5.8, 5.11, 5.13, 5.14, 5.16-5.21, 5.24, 5.25, 5.28 та 14.1 з еквімолекулярною кількістю натрію гідроксиду у спирто-водному середовищі (рис. 3.2). Натрієві солі з кількісним виходом утворювались після відгону розчинника під вакуумом.



R=CH₃, CH₂C₆H₅, C₆H₅, 4-CH₃OC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-(CH₃)₂CHC₆H₄, 3,4-(CH₃)₂C₆H₄, 4-(CH₃)₃CC₆H₄, thienyl-2; n=1, 2, 3

Рис. 3.2. Схема синтезу натрій (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбоксилатів

Таблиця 3.1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	n	T _{пл.} , °C	Вихід, %	Емпірична формула
15.1	CH ₃	1	>300	97,4	C ₁₃ H ₉ N ₄ O ₃ Na
15.2	CH ₃	2	>300	95,4	C ₁₄ H ₁₁ N ₄ O ₃ Na
15.3	CH ₂ C ₆ H ₅	2	>300	92,5	C ₂₀ H ₁₅ N ₄ O ₃ Na
15.4	C ₆ H ₅	2	>300	96,2	C ₁₉ H ₁₃ N ₄ O ₃ Na
15.5	4-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₄	2	250-252	77,4	C ₂₂ H ₁₉ N ₄ O ₃ Na
15.6	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	2	236-240	76,6	C ₂₁ H ₁₇ N ₄ O ₃ Na
15.7	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2	252-254	90,6	C ₂₀ H ₁₅ N ₄ O ₄ Na
15.8	4-FC ₆ H ₄	2	240-242	88,7	C ₁₉ H ₁₂ N ₄ O ₃ NaF
15.9	тіофен-2-іл	2	>300	95,3	C ₁₇ H ₁₁ N ₄ O ₃ NaS
15.10	CH ₃	3	96-98	75,9	C ₁₅ H ₁₃ N ₄ O ₃ Na
15.11	CH ₂ C ₆ H ₅	3	184-186	86,8	C ₂₁ H ₁₇ N ₄ O ₃ Na
15.12	C ₆ H ₅	3	188-190	86,8	C ₂₀ H ₁₅ N ₄ O ₃ Na
15.13	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3	>300	78,1	C ₂₁ H ₁₇ N ₄ O ₃ Na
15.14	3,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	3	260-262	85,7	C ₂₂ H ₁₉ N ₄ O ₃ Na
15.15	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	3	254-258	63,4	C ₂₁ H ₁₇ N ₄ O ₄ Na
15.16	тіофен-2-іл	3	>300	72,2	C ₁₈ H ₁₃ N ₄ O ₃ NaS

Таблиця 3.2

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука*	Вирахувано, %			Знайдено, %		
	C	H	N	C	H	N
1	2	3	4	5	6	7
15.1	53,43	3,10	19,17	53,47	3,13	19,19
15.2	54,91	3,62	18,29	54,93	3,65	18,30
15.3	62,83	3,95	14,65	62,84	3,97	14,68

Продовж. табл. 3.2

1	2	3	4	5	6	7
15.4	61,96	3,56	15,21	61,99	3,56	15,24
15.5	64,38	4,67	13,65	64,39	4,67	13,67
15.6	63,63	4,32	14,13	63,64	4,36	14,14
15.7	60,30	3,80	14,06	60,34	3,83	14,10
15.8	59,07	3,13	14,50	59,09	3,15	14,52
15.9	54,54	2,96	14,97	54,57	2,98	14,98
15.10	56,25	4,09	17,49	56,27	4,12	17,49
15.11	63,63	4,32	14,13	63,66	4,36	14,17
15.12	62,83	3,95	14,65	62,84	3,97	14,68
15.13	63,63	4,32	14,13	63,68	4,35	14,14
15.14	64,38	4,67	13,65	64,40	4,70	13,67
15.15	61,16	4,16	13,59	61,17	4,18	13,62
15.16	55,67	3,37	14,43	55,69	3,38	14,46

Примітка. * – для сполуки 15.9 вираховано: S, 8,57%; знайдено: S, 8,59%; для сполуки 15.16 вираховано: S, 8,26%; знайдено: S, 8,29%

Індивідуальність та будова синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом (табл. 2.6) та ІЧ-спектрами (дод. А, табл. А.1). Будова сполук 3.1, 3.6, 3.8, 14.1 та 14.2 додатково підтверджена даними ^1H ЯМР-спектрів (дод. А, табл. А.2).

В ^1H ЯМР-спектрах сполук 3.1, 3.6, 3.8, 14.1 та 14.2 спостерігаються сигнали ароматичних протонів та протонів замісника у положенні 3, які мають характерне розщеплення, подібні зсуви і константи спінової взаємодії до раніше описаних 3-*R*-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (дод. А, табл. А.2) [46, 47]. Крім того, сполуки 14.1 та 14.2 характеризуються сигналами протонів залишку етанової кислоти, які реєструються при 4.31-4.28 м.ч. (CH_2 -група) та 12.31-12.25 м.ч. (COOH -група).

ІЧ-спектри солей 15.1-15.16, на відміну від кислот 5.6-5.8, 5.11, 5.13, 5.14, 5.16-5.21, 5.24, 5.25, 5.28 та 14.1, мають смуги коливань ν_{CO} -групи положення 2 при $1667\text{-}1623\text{ см}^{-1}$ та ν_{COO} -групи – при $1626\text{-}1565\text{ см}^{-1}$. Важливо відзначити, що смуги коливань зазначених функціональних груп у солей 15.1-15.16 зазнають значного батохромного зсуву (на $70\text{-}80\text{ см}^{-1}$), що підтверджує утворення іонного зв'язку (дод. А, табл. А.1) [76].

3.2 Синтез та фізико-хімічні властивості амідів (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот

Раніше було встановлено, що *S*-заміщені [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів, кислоти та аміди, синтезовані на їх основі, виявляють протипухлинну активність. Тим більше, аналіз взаємозв'язку «будова – дія» показав, що протипухлинну дію зазначених сполук обумовлює гетероциклічна система та замісник у положенні 3, а визначальним у прояві активності є тіоетилкарбоксамідний фрагмент положення 6 [106-108, 117, 118]. Дотримуючись спрямованої стратегії пошуку протипухлинних засобів, цікавою є оптимізація молекули шляхом функціоналізації замісника положення 3, зокрема заміна метильної групи на бензильний, фенільний, 4-метоксифенільний та гетерильний замісники, а також положення 6, шляхом введення алкілкарбоксільних, алкілкарбоксамідних груп (рис. 3.3).

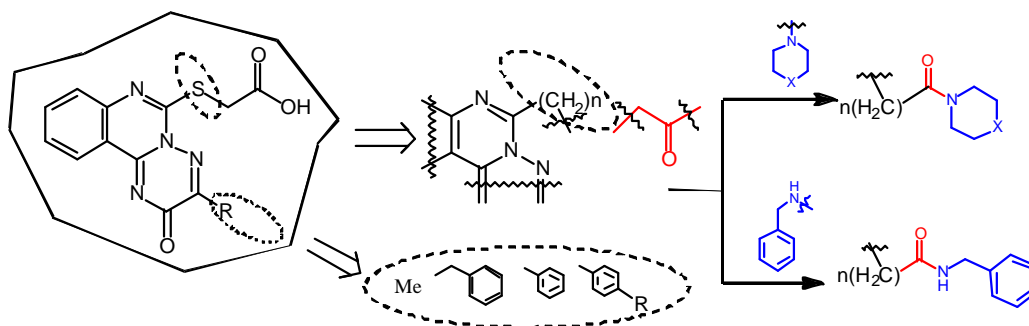


Рис. 3.3. Напрямки пошуку протипухлинних засобів

Синтез запланованих амідів 16.1-16.10 проведено за відомим методом [83, 106-108], а саме амінолізом активованих кислот 5.6, 5.8, 5.18 та 5.20, де в якості активуючого компонента було обрано *N,N'*-карбонілдіімідазол (CDI). Проведені есперименти показали, що відповідні імідазоліди кислот 5.6, 5.8, 5.18 та 5.20 утворюються досить легко і з високими виходами. Імідазоліди кислот мають високу реакційну здатність по відношенню до відповідних амінів і для їх перетворення у відповідні аміді 16.1-16.10 необхідно дві умови: безводний діоксан або ДМФА та нагрівання протягом 2-3 год (рис. 3.4).

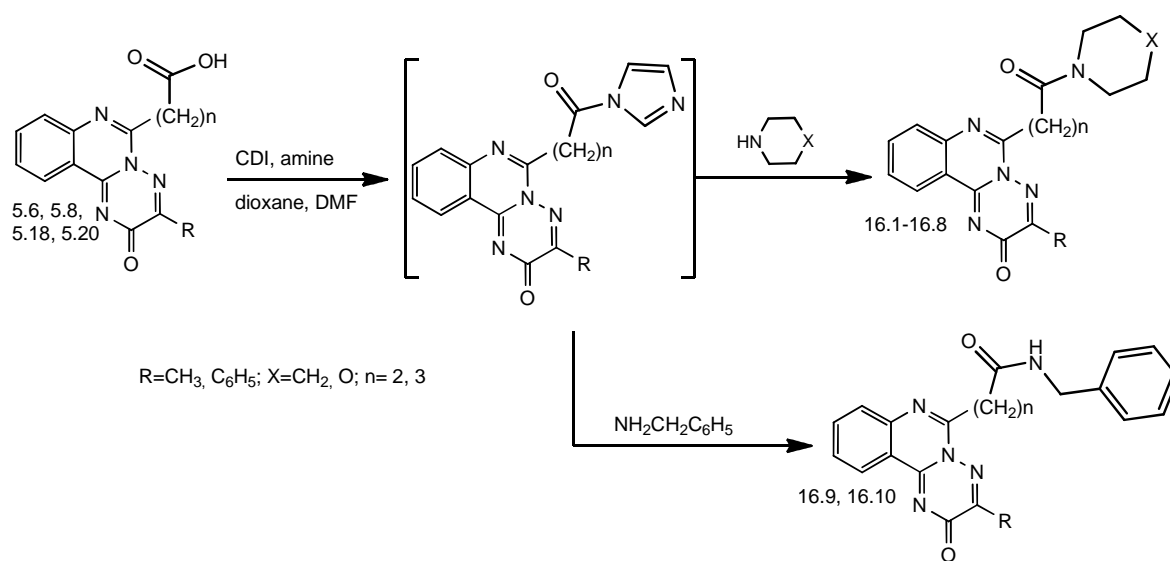


Рис. 3.4. Синтез амідів (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот

Індивідуальність та будова синтезованих сполук підтверджені елементним аналізом (табл. 3.4), хромато-мас- (табл. 3.3), ¹H ЯМР-спектрами (дод. А, табл. А.2).

В хромато-мас-спектрах (APCI) амідів 16.1-16.10 реєструються позитивні іони [M+1] та [M+3], які підтвержують очікувану молекулярну масу.

Таблиця 3.3

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	X	n	T _{пл.} , °C	Вихід, %	Емпірична формула	APCI: [M] ⁺ , m/z*
16.1	CH ₃	CH ₂	2	172-176	63,9	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₂	–
16.2	CH ₃	O	2	198-202	45,5	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₃	–
16.3	C ₆ H ₅	CH ₂	2	136-140	66,7	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₂	414 [M+1], 416 [M+3],
16.4	C ₆ H ₅	O	2	186-188	70,0	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₃	416 [M+1], 418 [M+3],
16.5	CH ₃	CH ₂	3	202-204	52,5	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂	366 [M+1], 367 [M+2]
16.6	CH ₃	O	3	180-182	56,5	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃	368 [M+1], 369 [M+3],
16.7	C ₆ H ₅	CH ₂	3	138-140	77,9	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂	428 [M+1], 430 [M+3]
16.8	C ₆ H ₅	O	3	152-154	73,3	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₃	430 [M+1], 432 [M+3]
16.9	CH ₃	–	2	156-162	90,9	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ O ₂	–
16.10	CH ₃	–	3	138-140	70,8	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₂	388 [M+1], 390 [M+3]

Примітка. * – сполуки нерозчинні у хроматографічній системі

Таблиця 3.4

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вирахувано, %			Знайдено, %		
	C	H	N	C	H	N
16.1	64,94	6,02	19,93	64,94	6,04	19,96
16.2	61,18	5,42	19,82	61,21	5,43	19,84
16.3	69,72	5,61	16,94	69,74	5,61	16,97
16.4	66,49	5,09	16,86	66,51	5,09	16,88
16.5	65,73	6,34	19,16	65,74	6,36	19,18
16.6	62,11	5,76	19,06	62,12	5,77	19,09
16.7	70,24	5,89	16,38	70,25	5,89	16,40
16.8	67,12	5,40	16,31	67,12	5,43	16,33
16.9	67,55	5,13	18,76	67,58	5,16	18,77
16.10	68,20	5,46	18,08	68,23	5,47	18,09

В ^1H ЯМР-спектрах сполук 16.1-16.10 спостерігається набір сигналів протонів ABCD-системи триазино[2,3-*c*]хіназолінового циклу у вигляді двох дублетних сигналів протонів Н-11 (8.57-8.38 м.ч.) і Н-8 (7.90-7.79 м.ч.) та двох триплетних сигналів протонів Н-9 (8.03-7.98 м.ч.) і Н-10 (7.78-7.70 м.ч.). Характеристичними для сполук 16.1-16.4 є протони $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}$ -груп, які резонують у вигляді триплетів ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ -) при 2.97-2.90 та мультиплетів ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ -) при 3.48-3.34 м.ч., при цьому на останні у більшості випадків накладаються аліфатичні протони амідного фрагмента (рис. 3.5).

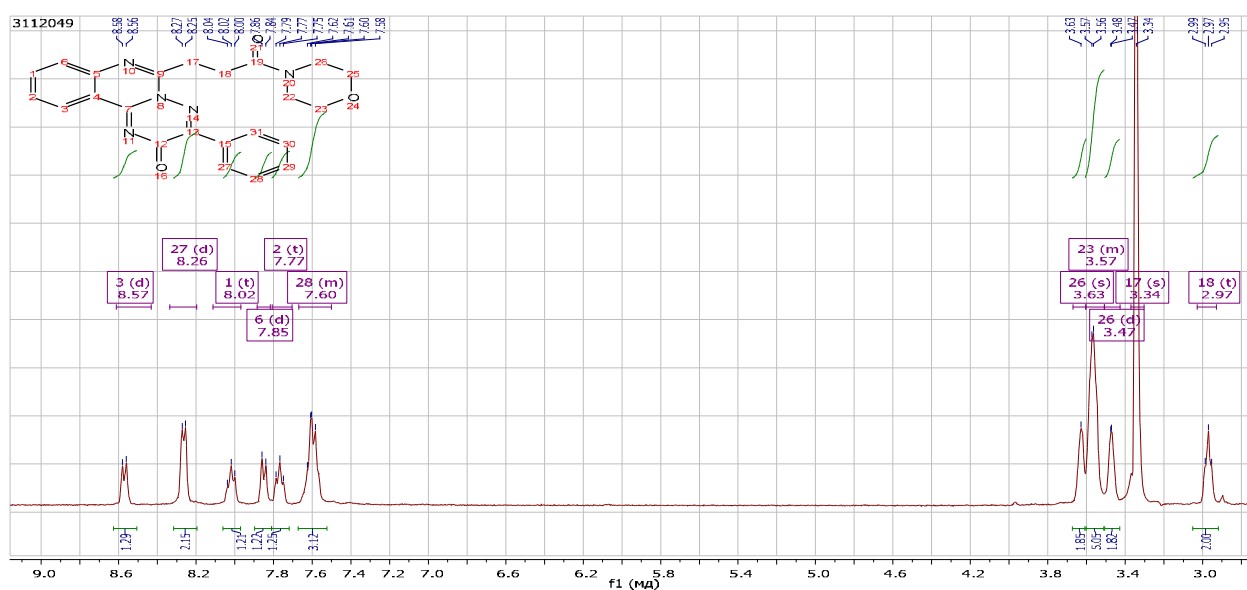


Рис. 3.5. ^1H ЯМР-спектр сполуки 16.4 в DMSO-d_6

Аліфатичний фрагмент бутамідів (16.5-16.8, 16.10) резонує у вигляді мультиплету ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ -) при 3.51-3.25 м.ч., триплету ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ -) при 2.60-2.54 м.ч. та мультиплету ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ -) при 2.26-2.04 м.ч. (рис. 3.6). Додатковим підтвердженням будови сполуки 16.10 є також двопротонний дублет $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ -групи при 4.25 м.ч.

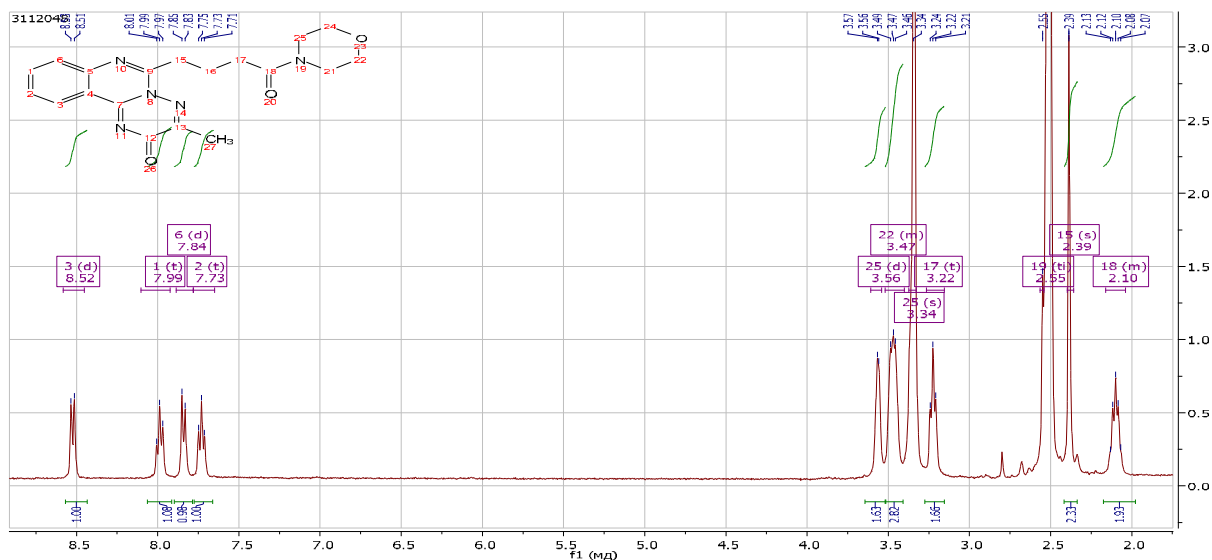


Рис. 3.6. ^1H ЯМР-спектр сполуки 16.6 в DMSO-d_6

Протони CH_3 -групи положення 3 в ^1H ЯМР-спектрах сполук 16.1, 16.2, 16.5, 16.6, 16.10 резонують як трипротонні синглети при 2.41-2.39 м.ч.. Ароматичні протони фенільного замісника положення 3 у сполук 16.3, 16.4, 16.7, 16.8 резонують як двопротонні дублети (Н-2 та Н-6) при 8.29-8.25 м.ч. та мультиплети (Н-3, Н-4, Н-5) при 7.67-7.50 м.ч. Що стосується, ароматичних протонів $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ -групи у сполуці 16.10, то для них характерним є мультиплет при 6.30 м.ч.

3.3 Експериментальна частина

Лужний гідроліз етил (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-6-іл)карбоксилатів (5.1-5.3). До 0,01 М відповідних естерів (5.1-5.3) додають 10 мл 10% розчину натрію гідроксиду і нагрівають на водяній бані до повного розчинення. Реакційну суміш охолоджують, додають хлористоводневу кислоту до рН 3-4, утворений осад відфільтровують. При цьому утворюються відповідні 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-они (14.1-14.3).

Синтезовані сполуки 14.1-14.3 – жовті кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, малорозчинні у діоксані та спиртах, нерозчинні у воді.

3-Метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (3.1). Вихід: 62,9%; $T_{\text{пл.}}$ 242-244°C; АРСІ, $m/z = 213$ [M+1]; Емпірична формула: $C_{11}H_8N_4O$; Вирахувано: С, 62,26, Н, 3,80, N, 26,40; Знайдено: С, 62,28, Н, 3,89, N, 26,51.

3-(4-(Ізопропілфеніл)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (3.6). Вихід: 65,3%, $T_{\text{пл.}}$ 224-226°C; АРСІ, $m/z = 317$ [M+1]; Емпірична формула: $C_{19}H_{16}N_4O$; Вирахувано: С, 72,13, Н, 5,1, N, 17,71; Знайдено: С, 72,20, Н, 5,13, N, 17,81.

3-(4-(3,4-Диметилфеніл)-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (3.8). Вихід, 52,4%, $T_{\text{пл.}}$ 283-285°C; АРСІ, $m/z = 303$ [M+1]; Емпірична формула: $C_{18}H_{14}N_4O$; Вирахувано, С, 71,51, Н, 4,67, N, 18,53; Знайдено: С, 71,50, Н, 4,64, N, 18,50.

*Метод синтезу 3-(3-*R*-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)-оцтових кислот (14.1, 14.2).* До 0,01 М відповідного етил 3-(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)ацетату (5.4, 5.5) додають 10 мл 10% розчину натрію гідроксиду і нагрівають на водяній бані до повного розчинення. Реакційну суміш охолоджують, додають хлористоводневу кислоту до рН 3-4, утворений осад відфільтровують.

Синтезовані сполуки (14.1, 14.2) – білі кристалічні речовини, розчинні у ДМФА, діоксані, малорозчинні у спиртах, нерозчинні у воді.

(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)оцтова кислота (14.1). Вихід: 84,8%; $T_{\text{пл.}}$ 183-185°C; АРСІ, $m/z = 271$ [M+1]; Емпірична формула: $C_{13}H_{10}N_4O_3$; Вирахувано: С, 57,78, Н, 3,73, N, 20,73; Знайдено: С, 57,81, Н, 3,75, N, 20,75.

(3-(4-(Ізопропілфеніл)-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)-оцтова кислота (14.2). Вихід: 85,4%, $T_{\text{пл.}}$ 193-195°C; АРСІ, $m/z = 375$ [M+1]; Емпірична формула: $C_{21}H_{18}N_4O_3$; Вирахувано: С, 67,37, Н, 4,05, N, 14,96; Знайдено: С, 67,32, Н, 4,07, N, 14,98.

*Метод синтезу натрій 3-(3-*R*-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)ацетату (15.1).* До 0,01 М відповідної (3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)оцтової кислоти (14.1) додають 11 мл 0,01 М

розчину натрію гідроксиду. Реакційну суміш доводять до кипіння, додають активоване вугілля і кип'ятять 5 хв. Фільтрують, розчинник видаляють під вакуумом. Осад розтирають з метанолом, фільтрують. Сушать.

Синтезована сполука (15.1) – біла гігроскопічна кристалічна речовина, розчинна у воді, ДМФА, спиртах, малорозчинна у діоксані, нерозчинна в ацетоні.

Загальний метод синтезу натрій 3-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропаноатів (15.2-15.9, табл. 3.1). До 0,01 М відповідної 3-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)пропанової кислоти (5.6-5.8, 5.11, 5.13, 5.14, 5.16, 5.17) додають 11 мл 0,01 М розчину натрію гідроксиду. Реакційну суміш доводять до кипіння, додають активоване вугілля і кип'ятять 5 хв. Фільтрують, розчинник видаляють під вакуумом. Осад розтирають з метанолом, фільтрують. Сушать.

Синтезовані сполуки (15.2-15.9) – білі гігроскопічні кристалічні речовини, розчинні у воді, ДМФА, спиртах, малорозчинні у діоксані, нерозчинні в ацетоні.

Загальний метод синтезу натрій 3-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутаноатів (15.10-15.16, табл. 3.1). До 0,01 М відповідної 3-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти (5.18-5.21, 5.24, 5.25, 5.28) додають 11 мл 0,01 М розчину натрію гідроксиду. Реакційну суміш доводять до кипіння, додають активоване вугілля і кип'ятять 5 хв. Фільтрують, розчинник видаляють під вакуумом. Осад розтирають з метанолом, фільтрують. Сушать.

Синтезовані сполуки (15.10-15.16) – білі гігроскопічні кристалічні речовини, розчинні у воді, ДМФА, спиртах, малорозчинні у діоксані, нерозчинні в ацетоні.

Загальний метод синтезу N-R-3(4)-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)проп-(бут-)амідів (16.1-16.10, табл. 3.3). До розчину 0,01 М 3(4)-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)проп-(бут-)анових кислот (5.6, 5.8, 5.18 та 5.20) в 10 мл безводного діоксану або ДМФА

додають 1,95 г (0,011 М) *N,N*-карбонілдіімідазолу (CDI) та нагрівають на водяній бані при 60-80°C протягом 60 хв, захищаючи від вологи повітря за допомогою хлоркальцієвої трубки. Після цього до реакційної суміші при перемішуванні додають 0,01 М відповідного аміну (бензиламін, піперідин, морфолін) та кип'ятять протягом 2-3 год. Суміш вливають у воду, доводять оцтовою кислотою до рН 6-7. Утворений осад відфільтровують, сушать.

Синтезовані сполуки (16.1-16.10) – білі кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, діоксані та спиртах, практично нерозчинні у воді. Для аналізу очищені кристалізацією із пропанолу-2.

ВИСНОВКИ

1. Вперше проведена структурна модифікація (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, а саме синтез їх натрієвих солей з метою покращення фармако-технологічних характеристик та посилення біологічної дії.

2. Вперше синтезовано ряд *N*-циклоалкіл-(алкарил)-(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбамідів шляхом взаємодії амінів з попередньо активованими *N,N'*-карбонілдіімідазолом відповідних карбонових кислот як перспективних протипухлинних сполук.

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

Дослідження церебропротекторної, актопротекторної, антигіпоксичної та аналгетичної активності проводилось на кафедрі фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (зав. кафедри фармакології, д. мед. н., проф. Степанюк Г. І.) та науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М. І. Пирогова, сертифікованій МОЗ Україні (свідоцтво № 002/10 від 11.01.2010 р.); протимікробної та протигрибкової активності проводилось у бактеріологічній лабораторії Запорізької обласної клінічної лікарні (зав. лабораторії Ачкасова О. М.); протипухлинної активності проводилось у Національному інституті раку США (Бетезда, Меріленд) в рамках міжнародної програми DTP (Development Therapeutic Program).

4.1 Дослідження аналгетичної активності синтезованих сполук

Незважаючи на досить потужний арсенал існуючих знеболюючих препаратів, представлених головним чином опіоїдними аналгетиками та НПЗЗ [119-121], існує досить велика кількість проблемних моментів у корекції больового синдрому пацієнтів [122-125]. До таких невирішених проблем можна віднести виникнення залежності при використанні наркотичних знеболювальних засобів та гепатотоксичну, нефротоксичну та ульцерогену дію у лікарських препаратів, що належать до класу НПЗЗ. Це обумовлює актуальність досліджень, спрямованих на пошук нових високоефективних знеболюючих препаратів.

Метою даного дослідження є вивчення аналгетичної активності у перспективного класу сполук (підрозд. 3.1), зокрема, натрієвих солей 3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот.

Дослідження аналгетичної активності проведено на 147 нелінійних щурах обох статей масою 160-230 г, отриманих із віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Кожна доза досліджуваних речовин вивчалася на групі із 7 тварин. Величину знеболюючого ефекту досліджуваних сполук та референс-препаратів у кожної тварини оцінювали за динамікою (у %) порогу больової чутливості (ПБЧ) відносно початкового показника [126]. Тестування проводилося через 60 хв після введення речовин в організм. Дію досліджуваних сполук вивчали при одноразовому в/о введенні в організм в дозах 10 мг/кг, 16.10 – в дозах 5-20 мг/кг, 16.12 – 10-20 мг/кг. Препарати порівняння вводили аналогічно: диклофенак натрію (Фармак, Київ) в дозах 2-10 мг/кг, анальгін (Здоров'я, Харків) – 250 та 500 мг/кг. ПБЧ визначали за величиною електричного струму (у вольтах, за допомогою ЕСЛ-1), який викликав попискування тварин. Подразнення (5 імпульс/с, тривалість імпульсу – 5 мс) здійснювали електродом на слизову оболонку прямої кишки, за другий електрод слугувала підлога плексигласової клітки, на яку поміщали щура [126]. Цифрові данні обробляли методом варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Ст'юдента. Вірогідними вважали зміни показників при $p < 0,05$. ED_{50} – дозу, яка підвищувала ПБЧ на 50%, розраховували графічним методом за Литчфілдом-Уілкоксоном.

Результати досліджень показали, що одноразове в/о введення сполук у дозах 10 мг/кг, подібно до еталонних анальгетиків, в тій чи іншій мірі, викликало підвищення ПБЧ (табл. 4.1) [9-11]. Необхідно відмітити, що натрій 3-(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)ацетат (15.1) – малоактивна сполука (ПБЧ 6,1%) і, що цікаво, подовження вуглеводневого радикала на одну гомологічну одиницю (-CH₂-) у більшості випадків не призводить до посилення аналгетичної активності. Так, натрій 3-(3-бензил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)пропаноат (15.3) – також малоактивна сполука (ПБЧ 6,3%), а модифікація структури шляхом зміни замісника у 3 положенні на 3,4-диметилфенільний (15.6) або 2-тієнільний

(15.9) фрагмент не призводить до суттєвого посилення активності (ПБЧ 10,1% та 13,0% відповідно). Важливо, що у випадку введення у положення 3 4-метоксифенільного замісника (15.7) спостерігається значне підвищення ПБЧ до 41,0%, проте збільшення дози до 20 мг/кг не привело до достовірного збільшення активності (ПБЧ 42,3%).

Таблиця 4.1

**Аналгетична активність синтезованих сполук,
диклофенаку натрію та анальгін, $M \pm m$, $n=7$**

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Збільшення ПБЧ (у %) через 60 хв після введення сполуки	ЕД ₅₀ , мг/кг
15.1	10,0	6,1±2,2	–
15.3	10,0	6,3±4,7	–
15.5	10,0	10,1±4,7	–
15.7	10,0	41,0±4,4*	–
	20,0	42,3±9,1*	–
15.9	10,0	13,0±5,0	–
15.10	5,0	39,4±7,4*	–
	10,0	71,3±18,9*	6,5±0,52
	20,0	119,9±27,2*	
15.11	10,0	31,1±6,5*	–
15.12	10,0	49,2±15,7*	10,5±0,96
	20,0	69,6±12,1*	
15.13	10,0	26,6± 11,6	–
15.14	10,0	14,9±5,6	–
15.15	10,0	10,9±4,3	–
Диклофенак натрію	2,0	27,9±7,9*	3,5±0,32
	5,0	70,7±16,3*	
	10,0	59,9±18,0*	
Анальгін	250,0	37,0±13,5*	290,0±21,4
	500,0	109,0±17,7*	

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно початкового показника

Подальша структурна модифікація сполук (15.3-15.9) шляхом подовження вуглеводневого радикала ще на одну гомологічну одиницю ($-\text{CH}_2-$) привела для деяких сполук (15.10-15.12, 15.14) до значного посилення активності [127-129]. Так, найбільш активними аналгетиками серед натрій 4-(3-бензил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)-бутаноатів (15.3) виявились сполуки з метильним (15.10, ПБЧ 71,3%), бензильним (15.11, ПБЧ 31,1%) та фенільним (15.12, ПБЧ 49,2%) замісниками у положенні 3. Модифікація сполуки 15.12 шляхом введення метильних (15.13, ПБЧ 26,6%), диметильних (15.14, ПБЧ 14,9%) та метоксильних (15.15, ПБЧ 10,9%) замісників у фенільну субституенту положення 3 не приводить до підвищення ПБЧ.

Отже, на моделі ноцицептивного ефекту найбільш активним виявились сполуки 15.10 та 15.12, і, що важливо, при дослідженні дозозалежності ПБЧ залишався достатньо високим (табл. 4.1). Важливо, що за показником ED_{50} сполуки 15.10 та 15.12 перевищували анальгін відповідно у 44,6 та 27,6 рази, а ED_{50} сполуки 15.10 дещо поступалось диклофенаку натрію (в 1,85 рази).

4.2 Дослідження актопротекторної активності синтезованих сполук

Актопротектори – група синтетичних препаратів метаболічного невиснажувального типу дії, які запобігають втомлюваності, стимулюють фізичну працездатність і коефіцієнт корисної дії фізичної роботи без збільшення споживання кисню і теплопродукції [130-132]. Важливо, що актопротектори додатково проявляють антигіпоксичну (підвищують опір тканин до гіпоксії), антиішемічну, ноотропну (покрощують пам'ять), антиоксидантну (зменшують утворення гідроперекисів ліпідів, дієнових кон'югатів та ін.), репаративну, непряму анаболічну (підвищують синтез протеїнів, вміст глікогену у м'язах, печінці та міокарді), імуностимулюючу дію [130-140]. Проте, арнесал лікарських засобів даної групи обмежений, не дивлячись на те, що пошуку актопротекторів науковці приділяють значну

увагу. Так, в медичній практиці на сьогодні застосовується єдиний препарат-актопротектор, похідне 2-меркаптобензімідазолу, – «Бемітил» [137]. Безперечна схожість даного класу сполук із хімічною структурою пуринових основ нуклеїнових кислот і є вирішальною у прояві механізму дії. Так, «Бемітил» активує геном клітини, посилює синтез РНК та білків-ферментів енергетичного обміну, глюконеогенезу, що приводить до підвищення в клітині енергопродукції, утилізації шлаків, забезпечення антиоксидантного захисту клітин і посилення процесів відновлення та адаптації [104, 137]. Проте, зазначений препарат має і ряд побічних ефектів, зокрема викликає неприємні відчуття у печінці, тошноту, гіпертермію обличчя, риніт тощо. Довготривале застосування приводить до посилення психоемоційної дії, що, на думку деяких авторів, пов'язано із кумулятивною дією препарату [104, 137]. Отже, пошук актопротекторів серед нових класів синтетичних сполук є актуальною проблемою фармації та медицини [141-156].

4.2.1 Дослідження актопротекторної дії синтезованих сполук за допомогою плавального тесту (нормотермія). Метою дослідження є виявлення наявності та величини актопротекторної дії в ряду натрій (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбоксилатів, визначення найбільш активних сполук для подальшого поглибленого дослідження.

Експерименти проведено на 135 білих нелінійних щурах обох статей масою 160-220 г, отриманих із віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Скринінг актопротекторної активності сполук здійснено за допомогою плавального тесту при нормотермії (24-26°C). Визначали показник тривалості (у хв) плавання щурів у воді з додатковим навантаження (10% від маси тіла), до появи ознак повної втоми (10-ти секундне опускання на дно) [126, 141, 146, 157]. На етапі скринінгу сполуки вводили тваринам в/о одноразово за 40-50 хв до початку експерименту у дозах 10 мг/кг. Препарат порівняння «Бемітил» застосовували подібним чином в терапевтично ефективній дозі (50 мг/кг), запозиченої з літератури [137]. Дія кожної сполуки вивчалась на групі з 6

щурів. Величину актопротекторного ефекту оцінювали за динамікою (у %) середньої тривалості плавального тесту відносно контролю. Для найактивніших за результатами скринінгу сполук додатково вивчали дозозалежну дію в умовах плавальної проби та розраховували ED_{50} , яку визначали графічним методом Литчфілда-Уїлкоксона. Обробка цифрових даних здійснювалась з використанням методу варіаційної статистики з визначенням t -критерію Ст'юдента. Вірогідними вважали зміни показників при $p < 0,05$.

Результати досліджень показали, що одноразове в/о введення сполук у дозах 10 мг/кг викликало підвищення середньої тривалості плавального тесту відносно контролю (табл. 4.2). Так, 2-[2-(6-метил-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1*H*-ізоіндол-1,3(2*H*)-діон (10.1) збільшує середню тривалість плавального тесту на 31,9%. Заміна метильної групи (10.1) у положенні 6 триазинового циклу на фенільну (10.2) призводить до пониження активності, тобто зменшення тривалості плавання на 13% у порівнянні зі сполукою 10.1. Тоді як, модифікація фенільної субституенти шляхом введення в *para*-положення етильної (10.4) та ізопропільної (10.5) групи призводить до значного підвищення актопротекторної активності (середня тривалість плавання 95,2 та 117,0% відповідно), що може бути пояснене більш вираженою ліпофільністю зазначених сполук.

Зміна ароматичності 1*H*-ізоіндол-1,3-діольного залишку (10.1-10.5), тобто його заміна на 3а,4,7,7а-тетрагідро-1*H*-4,7-метаноізоіндол-1,3-діольний (11.1, 11.5), у випадку сполуки 11.1 приводить до недостовірного підвищення актопротекторної активності (табл. 4.2). Тоді, як заміна метильної групи у положенні 6 (11.1) на 4-ізопропілфенільну (11.5) приводить практично до повної втрати активності.

Таблиця 4.2

**Вплив досліджуваних сполук та «Бемітилу» на тривалість
плавання щурів у воді при нормотермії (24-26°C), M±m**

Умови досліджу	Доза, мг/кг	n	Тривалість плавального тесту, хв	Динаміка відносно контролю, %
Інтактні щури (контроль)	–	21	6,04±0,39	–
10.1	10,0	6	8,45±0,74*	+39,9
10.2	10,0	6	7,06±0,53	+16,9
10.4	10,0	6	11,79±1,0*	+95,2
10.5	10,0	6	13,10±0,70*	+117,0
11.1	10,0	6	8,54±0,58*	+41,4
11.5	10,0	6	7,30±0,44*	+21,0
15.3	10,0	6	8,32±0,57*	+37,7
15.5	10,0	6	10,33±1,80*	+71,0
15.6	10,0	6	9,80±0,88*	+62,2
15.7	10,0	6	8,20±0,46*	+36,0
15.8	10,0	6	7,53±0,39*	+25,0
15.10	10,0	6	23,63±2,65*#	+291,0
15.11	10,0	6	8,57±0,49*	+41,9
15.12	10,0	6	16,40±1,50*	+171,0
15.13	10,0	6	8,96±1,15	+48,3
15.14	10,0	6	9,95±0,53*	+64,7
15.15	10,0	6	8,13±0,14*	+34,6
15.16	10,0	6	10,43±0,67*	+72,7
«Бемітил»	50,0	6	14,54±1,38*	+141,0

Примітки: * – $p \leq 0,05$ відносно контролю;

– $p \leq 0,05$ відносно «Бемітилу».

Більш виражену актопротекторну дію проявляють (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти та їх натрієві солі (15.3-15.16). Так, серед натрій (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)пропіонатів (15.3-15.8) найбільш активними виявились сполуки із 4-ізопропіл- (15.5) та 3,4-диметил- (15.6) фенільними замісниками в положенні 3 (тривалість плавального тесту відносно контролю вище на 71,0 та 62,2%) (табл. 4.2). Подовження вуглеводневого залишку положення 6 у відповідних натрій пропіонатів (16.3-16.8) на одну гомологічну одиницю (-CH₂-група, 15.10-15.16) в деяких випадках приводить до посилення актопротекторної дії. Так, натрій (3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутаноат (15.10) подовжує тривалість плавального тесту на 291% у порівнянні з контролем і достовірно перевищує за цим показником «Бемітил» на 150%. Заміна метильної групи (15.10) положення 3 на бензильну (15.11) приводить до суттєвого скорочення плавального тесту тварин (до 15 хв), а у випадку фенільної (15.12) групи тривалість плавального тесту скорочується на 7,23 хв (перевищує за актопротекторною активністю бемітил на 30%). Важливо, що подальша модифікація фенільного замісника (15.12) положення 3 шляхом введення метильної, метоксильної або диметильної груп (15.13-15.15) призводить до значної втрати актопротекторної дії. Заміна фенільного замісника (15.12) на тієнільний (15.16) також не призводить до покращення тривалості плавального тесту (табл. 4.2).

Таким чином, на тривалість плавального тесту щурів при нормотермії найбільше впливають сполуки 15.10 та 15.12 і, що важливо, за актопротекторною дією вони перевищують референс-препарат «Бемітил» на 30-150%. Це є цілком логічним, адже гетероциклічний фрагмент молекули зазначених сполук у положенні 6 містить залишок бутанової кислоти [158-160]. З даних літератури відомо [131, 132], що похідні γ -аміномаєляної кислоти активують іонні канали ГАМК-рецепторів, що є принципово важливим у покращенні енергетичних процесів мозку, підвищенні дихальної

активності тканин, покращенні утилізації глюкози мозком та його кровопостачання.

Подальше вивчення сполук 15.10, 15.12 та «Бемітилу» у різних дозах показало, що зменшення їх досліджуваної дози призводить практично у всіх випадках до скорочення тривалості плавального тесту у 2,3-4,4 рази. Тобто, найбільш ефективною дозою виявилась доза 10 мг/кг для сполук 15.10, 15.12 та 50 мг/кг – для «Бемітилу». Важливо, що за показником ED_{50} сполуки 15.10 та 15.12 перевищували «Бемітил» у 5,4 та 6,2 рази відповідно (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Вплив різних доз досліджуваних сполук та «Бемітилу» на тривалість плавання щурів у воді при нормотермії (24-26°C), $M \pm m$

Умови досліджу	Доза, мг/кг	n	Тривалість плавального тесту, хв	ED_{50} , мг/кг
Інтактні щури (контроль)	–	21	6,04±0,39	
15.10	10,0	6	23,63±2,65*	6,3
	7,5	6	9,97±0,37*	
	5,0	6	7,61±0,40*	
15.12	10,0	6	16,4±1,50*	5,5
	7,5	6	10,4±0,32*	
	5,0	6	8,85±0,42*	
«Бемітил»	50,0	6	14,54±1,38*	34,0
	37,5	6	9,74±0,44*	
	25,0	6	7,22±0,23*	
	10,0	6	8,54±0,58*	

Примітка. * – $p \leq 0,05$ відносно контролю

4.2.2 Дослідження актопротекторної дії синтезованих сполук за допомогою плавального тесту (гіпер- та гіпотермія). Відомо, що

актопротектори найчастіше використовуються для підсилення витривалості організму в екстримальних умовах [161-164]. Враховуючи результати попередніх досліджень, цілком логічним було оцінити ефективність сполук 15.10 та 15.12 за допомогою плавального тесту в умовах гіпер- та гіпотермії.

Експерименти проведені на 48 білих нелінійних щурах обох статей масою 160-210 г, отриманих із віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Кожна сполука досліджувалась при одноразовому (за 40 хв до тестування) в/о введенні групі тварин ($n = 6$). Ефективність сполук 15.10 (4,8 мг/кг), 15.12 (5,5 мг/кг) та «Бемітилу» (34,0 мг/кг) оцінювали за їх впливом на тривалість (хв) плавального тесту у воді 39-40 °С (гіпертермія) та 10-12°C (гіпотермія) у дозах, що відповідають їх ED_{50} за попередніми дослідженнями (підрозд. 4.2.1) [157-159, 163]. Контролем слугували інтактні щури, які отримували аналогічно еквівалентну кількість 0,9% розчину натрію хлориду. Величину актопротекторної дії кожної сполуки оцінювали за динамікою (у %) показника тривалості плавання тварин відносно контролю. Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з визначенням t -критерію Ст'юдента, зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати досліджень показали, що одноразове в/о введення досліджуваних сполук у ефективних дозах викликало підвищення середньої тривалості плавального тесту при гіпертермії (табл. 4.4).

Так, натрій (3-метил-(15.10)- та 3-феніл-(15.12)- 2-оксо-2*H*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутаноати збільшували тривалість тесту на 3,2 хв (76,9%) відносно контролю. Їх термопротекторна дія за умов даного експерименту вище на 17,3% за референс-препарат «Бемітил». Важливо, що підвищення середньої тривалості плавального тесту спостерігається також при одноразовому в/о введенні досліджуваних сполук за умов гіпотермії (табл. 4.5).

Таблиця 4.4

Вплив досліджуваних сполук та «Бемітилу» на тривалість плавання щурів у воді при гіпертермії (39-40°C, M±m, n=6)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Тривалість плавального тесту, хв
Інтактні щури (контроль)	–	4,16±0,32
15.10	4,8	7,36±0,28*
15.12	5,5	7,36±0,28*
«Бемітил»	34,0	6,64±0,53*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ відносно контролю

Таблиця 4.5

Вплив досліджуваних сполук та «Бемітилу» на тривалість плавання щурів у воді при гіпотермії (10-12°C, M±m, n=6)

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Тривалість, плавального тесту, хв
Інтактні щури (контроль)	–	3,40±0,06
15.10	4,8	5,01±0,29*
15.12	5,5	4,68±0,39*
«Бемітил»	34,0	4,54±0,16*

Примітка. * – $p \leq 0,05$ відносно контролю

Так, сполуки 15.10 та 15.12 збільшували тривалість тесту відносно контролю на 1,61 хв (47,2%) та 1,28 хв (37,6%) відповідно. «Бемітил» у зазначеному експерименті виявився менш ефективним, збільшення тривалості плавального тесту щурів під його дією склало 1,14 хв (33,5%). Отже, найбільш виражена фрігопротекторна дія відмічена під впливом сполуки 15.10 і за даним показником ця сполука перевищує «Бемітил» на 13,7%.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про наявність у натрій (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)-бутаноатів (15.10, 15.12) термо- та фрігопротекторної дії, що вказує на спроможність сполук підвищувати фізичну витривалість тварин за умов гіпер- та гіпотермії. Здатність досліджуваних сполук підвищувати витривалість організму в екстремальних умовах експерименту, ймовірно, пов'язана зі стимулюванням кровопостачання життєво важливих органів (серце та мозок). Тим більше, що в екстремальних умовах та при значних фізичних навантаженнях в найбільшій мірі порушується функціональний стан саме цих органів.

4.2.3 Вплив синтезованих сполук на динамічну та статичну витривалість. Натрій (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)-бутаноати (15.10, 15.12) як ефективні актопротектори за умов нормо-, гіпер- та гіпотермії у подальшому були досліджені на динамічну та статичну витривалість [157]. Дослідження проведено на 24 нелінійних щурах обох статей масою 170-220 г, отриманих із віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Експериментальні тварини були розбиті на 4 групи по 6 тварин у кожній. Актопротекторну дію сполук 15.10 (4,8 мг/кг), 15.12 (5,5 мг/кг) та «Бемітилу» (34,0 мг/кг) оцінювали після 5-денного профілактичного в/о введення у добових дозах, що дорівнювали їх ED_{50} за плавальним тестом. Інтактні щури (контрольна група) отримували аналогічно еквівалентну кількість 0,9% розчину натрію хлориду. На 5 добу експерименту, через 1-2 год після останнього введення речовин досліджували динамічну витривалість тварин у тредбані при швидкості руху стрічки 42 м/хв. Та куті нахилу доріжки 10°. Визначали тривалість (с) бігу тварин до повного стомлення, критерієм якого вважали неспроможність тварин до подальшого бігу та втрату здатності задніх кінцівок реагувати на стимуляцію електричними розрядами (35-40 В перемінного струму) на стартовій лінії бігової доріжки [157]. Наступного дня визначали статичну витривалість щурів за показником тривалості (с) їх утримування на

горизонтальному стрижні, що обертається зі швидкістю 15 об/хв. Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з визначенням t -критерію Ст'юдента, зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати досліджень показали, що курсове введення шурам досліджуваних сполук приводить до значного зростання фізичної витривалості, про що свідчить вірогідне збільшення тривалості їх бігу на тредбані (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Вплив досліджуваних сполук та «Бемітилу»
на тривалість бігу тварин на тредбані
та тривалість утримання на стрижні, що обертається ($M \pm m$, $n=6$)**

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Тривалість бігу на тредбані, с	Тривалість утримування на стрижні, що обертається, с
Інтактні шури (контроль)	–	287,4±12,0	82,2±10,2
15.10	4,8	671,4±39,0*#	194,4±27,6*
15.12	5,5	580,2±38,4*	171,0±17,4*
«Бемітил»	34,0	517,2±29,4*	141±20,4*

Примітки: * – $p \leq 0,05$ відносно контролю;

– $p \leq 0,05$ відносно «Бемітилу».

Так, під впливом сполук 15.10, 15.12 тривалість бігу зросла, у порівнянні з інтактними тваринами на 133 та 102% відповідно. Під дією «Бемітилу» зазначений показник збільшився всього на 80%. Отже, сполуки 15.10, 15.12 в даному експерименті перевищують за ефективністю еталонний актопротектор у 1,66 та 1,27 рази відповідно. За показником утримування на стрижні, що обертається, сполуки 15.10, 15.12 та «Бемітил» перевищують на 136,5, 108 та 72,3% інтактні тварини. За спроможністю підвищувати статичну

витривалість організму щурів сполуки 15.10, 15.12 перевищують еталонний актопротектор «Бемітил» у 1,88 та 1,49 рази.

Таким чином, результати проведеного дослідження показали, що досліджувані сполуки при курсовому 5-ти денному введенні, подібно до «Бемітилу», спроможні підвищувати як динамічну (біг у тредбані), так і статичну (утримання на стрижні, що обертається) витривалість організму. При цьому «сполукою-лідером» є 15.10, а саме натрій (3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутаноат, яка за зазначених умов експерименту вірогідно перевищувала «Бемітил» у 1,66 та 1,88 рази відповідно.

4.2.4 Вплив синтезованих сполук на фізичну витривалість організму піддослідних тварин за умов гіпоксії. Оскільки при значних фізичних навантаженнях в організмі розвивається гіпоксичний синдром, сполуки 15.10 та 15.12, які у попередніх дослідженнях достовірно підвищували тривалість плавального тесту при нормо-, гіпер- та гіпотермії, підвищували динамічну (біг у тредбані) і статичну (утримання на стрижні, що обертається) витривалість організму, в подальшому були відібрані для дослідження за умов гіпоксії.

Дослідження проведено на 90 нелінійних щурах обох статей масою 165-220 г, отриманих із віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Експериментальні дослідження продились на двох моделях гіпоксичних станів: циркуляторній та гострій гемічній гіпоксії, які мають різний механізм формування [157].

Циркуляторну гіпоксію моделювали шляхом однічної окклюдії правої сонної артерії. Тварини були розбиті на 5 груп по 6 тварин у кожній: I – інтактні тварини; II – тварини з ГПМК без лікування (контрольна група); III – тварини з ГПМК, яким протягом 15 діб у лікувальному режимі вводили сполуки 15.10 (4,8 мг/кг) та 15.12 (5,5 мг/кг); IV – тварини з ГПМК, яким протягом 15 діб у лікувальному режимі вводили «Бемітил» (34,0 мг/кг). Лігатури під сонні артерії підводили в умовах пропофолового (60 мг/кг в/о)

наркозу, оклюзію проводили після виходу тварин із наркозу (в стані легкої седації). Актопротекторну дію досліджуваних сполук оцінювали за тривалістю плавального тесту тварин у воді при нормотермії (24-26°C) з додатковим навантаженням (10% від ваги тіла). Реєстрували час (с) до появи повної втоми тварин (відмова від плавання і занурення під воду). Статичну витривалість щурів визначали за показником тривалості (с) утримування на горизонтальному стрижні, що обертається, зі швидкістю 15 об/хв. Дослідження проводили на 5 та 15 добу експерименту, через 5-6 год після введення сполук в організм.

Гостру гемічну гіпоксію моделювали шляхом одноразового підшкірного введення тваринам метгемоглобінутворювача (натрію нітриту) у дозі 20 мг/кг [126, 157]. Тварини були розділені на 4 групи по 6 тварин у кожній: I – інтактні тварини; II – тварини з гострою гемічною гіпоксією без корекції; III – тварини з гемічною гіпоксією, яким за 60 хв до тестування (тобто за 30 хв до введення натрію нітриту) вводили сполуки 15.10 (4,8 мг/кг) та 15.12 (5,5 мг/кг); IV – тварини з гемічною гіпоксією, яким за 60 хв до тестування (тобто за 30 хв до введення натрію нітриту) вводили «Бемітил» (34,0 мг/кг). Вплив сполук на фізичну витривалість тварин, як і в попередньому експерименті, оцінювали за тривалістю плавального тесту тварин у воді при нормотермії. Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з визначенням *t*-критерію Ст'юдента, зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати досліджень показали, що на фоні ГПМК (циркуляторна гіпоксія) має місце значне зниження фізичної витривалості тварин на 5 добу експерименту (табл. 4.7). Так, у зазначений термін тривалість плавання тварин (контрольна група) зменшилась на 26,6% відносно інтактних тварин (табл. 4.7). Важливо, що на 15 добу експерименту відмічається позитивна тенденція до відновлення фізичної активності тварин (тривалість плавання зменшилась всього на 18,8%). Введення тваринам з ГПМК досліджуваних сполук 15.10, 15.12 та «Бемітилу» позитивно впливає на тривалість плавання

як на на 5, так і 15 добу експерименту. В зазначені терміни найвищу активність проявляє сполука 15.10, яка за фізичною витривалістю перевищує інтактну групу тварин на 87,6 та 93,1%, так і референс-препарат «Бемітил» – на 41,6 та 12,8% відповідно (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Вплив досліджуваних сполук та «Бемітилу» на тривалість плавання щурів з ГПМК, ($M \pm m$, $n=6$)

Групи тварин	Доза, мг/кг	Тривалість плавального тесту, с	
		5 доба	15 доба
Інтактні щури	–	552,0±25,2	450,8±19,2
Щури з ГПМК (контроль)	–	379,8±31,8*	366,0±28,1*
Щури з ГПМК + 15.10	4,8	712,8±60,6*#	706,8±69,0*#
Щури з ГПМК + 15.12	5,5	567,6±38,4#	602,3±37,2*#
Щури з ГПМК + «Бемітил»	34,0	555,0±58,2#	660±86,4#

Примітки: * – $p \leq 0,05$ відносно інтакту;

– $p \leq 0,05$ відносно контролю.

Позитивний вплив 15.10, 15.12 та «Бемітилу» на фізичну витривалість щурів з циркуляторною гіпоксією головного мозку відмічено при їх оцінці на моделі статичної витривалості вже на 5 добу експерименту (табл. 4.8). Так, серед похідних натрій (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-6-іл)-бутаноатів найбільша ефективність відмічена у сполуки 15.10: під її дією час утримування на стрижні, що обертається, збільшився на 49,9% (відносно інтактних щурів). На фоні лікувальної дії «Бемітилу» цей показник збільшується на 56,0%. Отже, за здатністю підвищувати статичну витривалість щурів з ГПМК сполука 15.10 конкурує з еталонним актопротектором. Подібна залежність антигіпоксичної дії сполук 15.10, 15.12 та «Бемітилу» відмічена в умовах циркуляторної гіпоксії мозку і на 15 добу експерименту. При цьому

статична витривалість тварин на фоні лікувальної дії досліджуваних сполук, зокрема сполуки 15.10 та «Бемітилу», вірогідно збільшувалася (табл. 4.8). «Сполукою-лідером» серед досліджуваних речовин слід вважати 15.10.

Таблиця 4.8

Вплив досліджуваних сполук та «Бемітилу» на статичну витривалість щурів з ГПМК, ($M \pm m$, $n=6$)

Групи тварин	Доза, мг/кг	5 доба	15 доба
		Тривалість утримування на стрижні, с	Тривалість утримування на стрижні, с
Інтактні щури	–	172,2±7,8	164,4±12,2
Щури з ГПМК (контроль)	–	89,5±8,5*	95,4±10,4*
Щури з ГПМК + 15.10	4,8	134,2±7,8*#	148,8±6,0#
Щури з ГПМК + 15.12	5,5	125,3±8,8*#	141,2±13,4#
Щури з ГПМК + «Бемітил»	34,0	139,6±9,2*#	160,3±7,8#

Примітки: * – $p \leq 0,05$ відносно інтакту;

– $p \leq 0,05$ відносно контролю.

На моделі гемічної гіпоксії, як і циркуляторної гіпоксії, має місце значне зниження тривалості плавального тесту на 3,1 хв, у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 4.9). Введення експериментальним тваринам сполук 15.10 та 15.12 призводить до підвищення цього показника на 64 та 51% відповідно. Важливо, що сполука 15.10 за тривалістю плавального тесту перевищує референс-препарат «Бемітил» на 6,0%.

Результати досліджень показали, що натрій (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутаноати (15.10, 15.12) та «Бемітил» проявляють високу актопротекторну активність на моделях циркуляторної та

гемічної гіпоксії, про що свідчить значне підвищення динамічної та статичної витривалості щурів.

Таблиця 4.9

Вплив досліджуваних сполук та «Бемітилу» на тривалість плавального тесту щурів в умовах гемічної гіпоксії, ($M \pm m$, $n=6$)

Групи тварин	Доза, мг/кг	Тривалість плавального тесту, с	Динаміка, %
Інтактні щури	–	364,6±24,4	–
Щури з гіпоксією (контроль)	–	175,0±14,1*	-52,0
Щури з гіпоксією + 15.10	4,8	287,0±21,9*#	+64,0
Щури з гіпоксією + 15.12	5,5	264,2±24,0*#	+51,0
Щури з гіпоксією + «Бемітил»	34,0	276,5±25,4*#	+58,0

Примітки: * – $p \leq 0,05$ відносно інтакту;

– $p \leq 0,05$ відносно контролю.

Оскільки, в основі патогенезу фізичної втоми лежить гіпоксія, а тривала гіпоксія у більшості випадків призводить до ішемії головного мозку, цікавим було провести дослідження даного класу сполук на моделях гострого порушення мозкового кровотоку.

4.3 Дослідження церебропротекторної активності синтезованих сполук

Згідно з міжнародними епідеміологічними дослідженнями, у світі від інсульту щорічно помирає 4,7 млн. чоловік. Проблема ішемічних інсультів досить актуальна і в Україні, оскільки близько 175 тис. населення щороку страждає від них, а смертність при цьому у 2,5-3 рази вища, ніж у США та країнах Європи [165]. Враховуючи динамічний характер та потенційну зворотність церебральної ішемії доведено, що одним із найперспективніших

методів захисту головного мозку від ішемії та пов'язаної з нею гіпоксії є відновлення кровопостачання головного мозку за допомогою вазоактивних лікарських засобів в поєднанні з препаратами, які спроможні нормалізувати метаболічні процеси та реологічні властивості крові [166-172]. В теперішній час для корекції порушень мозкового кровообігу існує великий арсенал лікарських засобів із церебропротекторною дією. Зокрема, це церебральні вазоактивні препарати зі спазмолітичним ефектом (серміон, вінпоцетин, цинаризин), фібринолітики (актилізе, стрептоліаза), антикоагулянти (гепарин, фраксипарин), дезагреганти (кислота ацетилсаліцилова, клопідогрель, тиклопідин тощо), ноотропні засоби (пірацетам, аміналон), антигіпоксанти (гліцин, карнозин, емоксипін), антагоністи кальцію (німодипін), препарати з антиоксидантними властивостями (вітамін Е, мексидол) [104, 166-173]. Разом з цим, сучасні лікувальні засоби, які використовуються в терапії гострих порушень мозкового кровообігу, не завжди задовільняють вимоги лікарів через недостатню ефективність та наявність побічних ефектів (артеріальна гіпотензія, розлади з боку ЦНС та шлунково-кишкового тракту у вазоактивних препаратів та антагоністів кальцію; геморагії у фібринолітиків, антикоагулянтів та дезагрегантів), які обмежують їх застосування [104, 166, 167, 170].

Наведені дані вказують на те, що однією з пріоритетних задач сучасної медичної хімії є спрямований пошук високоактивних речовин із церебропротекторною дією, придатних для створення нових більш ефективних та безпечних лікарських засобів.

В цьому плані увагу привернули раніше невідомі похідні (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот, яким притаманна актопротекторна та антигіпоксична дія. Отже, метою дослідження є оцінка наявності та ступеня церебропротекторної дії у синтезованих сполук, виявлення найбільш ефективних та придатних для подальшого дослідження речовин.

Досліди проведено на 200 щурах обох статей, масою тіла 170-210 г, розбитих на 20 груп по 10 тварин у кожній. Тварин отримали із віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України». ГПМК моделювали шляхом перев'язки обох сонних артерій у ненаркотизованих тварин [174-179]. Лігатури під судини підводили в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг в/о). Оклюзію викликали через 10 хв після виходу щурів з наркозу. Досліджувані сполуки у дозах 10 мг/кг вводили щурам одноразово в/о, в профілактичному режимі за 60 хв до відтворення ГПМК. Спостереження велося протягом 3-х діб, відмічали кількість загиблих тварин через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 24, 36, 48, 60 та 72 год після моделювання патологічного стану. В якості препаратів порівняння слугували мексидол та пірацетам в дозах 100 мг/кг. Еталонні церебропротектори вводили аналогічним способом. Контрольні тварини отримували еквівалентну кількість 0,9% розчину NaCl. Величину церебропротекторного ефекту досліджуваних речовин оцінювали за динамікою (%) показника летальності щурів з ГПМК відносно контрольної групи тварин. Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом χ^2 .

В ході проведеного експерименту встановлено (табл. 4.10), що в контрольній групі щурів з ГПМК більше половини (60%) тварин загинула через 6 год після відтворення патологічного стану. Тому цей період експерименту можна вважати критичним. Одноразове введення щурам препаратів порівняння (мексидолу або пірацетаму) викликало захисну дію на тварин з ГПМК. Це проявлялось, перш за все, вірогідним зменшенням показника летальності щурів в критичний період експерименту відповідно в 6 та 2 рази. При цьому мексидол протягом перших 4-х год після відтворення ГПМК повністю запобігав летальності тварин (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Вплив досліджуваних речовин на летальність ненаркотизованих щурів з ГПМК, n=10

Умови досліджу	Летальність (у %) в різні строки після моделювання ГПМК (год)										
	1 год	2 год	3 год	4 год	6 год	12 год	24 год	36 год	48 год	60 год	72 год
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ГПМК без корекції (контроль)	20	20	30	40	60	70	70	80	80	80	80
Мексидол + ГПМК	0*	0*	0*	0*#	10*#	20*#	40*#	50*#	60*#	70	70
Пірацетам + ГПМК	10	10*	10*	20*	30*	40*	70	70	80	80	80
10.1 + ГПМК	10	10	20	40	50	60	60	70	70	90	100
10.2 + ГПМК	0*	10	10*	20*	50	50*	70	70	80	90	100
10.4 + ГПМК	30	30	30	40	50	80	80	80	90	90	90
10.5 + ГПМК	0*	10	10*	20*	30*°	50*°	60	80	90	90	100
11.1 + ГПМК	10	10	30	40	40*°	60	60	70	80	80	80
11.5 + ГПМК	0*	10	10*	20*	30*°	40*	40*	70	80	80	90
15.1 + ГПМК	10	20	20	30	50	50	70	80	80	90	100
15.3 + ГПМК	20	30	30	30	50	60	60	70	90	90	90
15.6 + ГПМК	20	20	20	40	50	60	60	80	80	80	90

Продовж. табл. 4.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
15.7 + ГПМК	0*	10	10*	20*	30*°	40*°	50*#	70	70	70	80
15.10 + ГПМК	0*	0*	0*	0*	10*#	20*#	40*#	50*#	60*#	70	70
15.11 + ГПМК	0*	10	20	20*°	30*°	40*°	80	80	80	80	80
15.12 + ГПМК	0*	0*	10*	10*	10*#	20*#	30*#	40*#	60*#	70	70
15.13 + ГПМК	10	10	20	30	50	60	70	80	80	80	80
15.14 + ГПМК	20	20	20	30	40*°	60	60	80	90	90	100
15.15 + ГПМК	30	30	30	40	50	60	60	70	70	80	80
15.16 + ГПМК	30	30	30	30	50	60	60	80	80	90	100

Примітки: * – $p \leq 0,05$ відносно контролю;

– $p \leq 0,05$ відносно пірацетаму;

° – $p \leq 0,05$ відносно мексидолу.

Статистично вірогідна захисна дія мексидолу за заданих умов експерименту спостерігалась протягом 48 год, а пірацетаму – лише 12 год. Ці дані вказують на те, що мексидол (100 мг/кг) є більш ефективним церебропротективним засобом, ніж пірацетам (100 мг/кг), в умовах гострої ішемії головного мозку. Перевага мексидолу над пірацетамом проявилась також і в тому, що мексидол ліпше за пірацетам подовжував тривалість життя щурів з ГПМК.

Так, на 36 год спостереження на тлі дії мексидолу залишались живими 50% тварин, а на фоні дії пірацетаму – лише 30%, проти 20% в контрольній групі.

Синтезовані ж сполуки проявляють різнобічну церебропротекторну дію по відношенню до тварин з ГПМК (табл. 4.10). Так, 2-[2-(6-метил-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1*H*-ізоіндол-1,3(2*H*)-діон (10.1) не покращує показники летальності щурів при ГПМК. Заміна метильної групи (10.1) положення 6 триазинового циклу на фенільну (10.2), 4-етилфенільну (10.4) також не приводить до посилення церебропротективного ефекту. Проте, введення 4-ізопропілфенільної групи (10.5) приводить до покращення трофіки ішемізованого мозку і, як наслідок, зменшення показника летальності на 30% у порівнянні з контролем. Заміна ізоіндольного залишку (10.1-10.5) на тетрагідро-1*H*-4,7-метаноізоіндольний (11.1, 11.2) приводить до незначного посилення церебропротективного ефекту. Важливо, що сполуки з метильною (11.1) та фенільною (11.2) групами у положенні 6 знижують показник летальності щурів з ГПМК на 20 та 30% відповідно. Церебропротекторний ефект зазначених сполук можна пояснити введенням циклоалкільного залишку з ненасиченим зв'язком.

Зміна конформації молекули шляхом циклізації, а саме синтез натрій 3-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)ацетату (15.1), не привела до суттєвого підвищення церебропротекторної дії. Так, на 6 год експерименту летальність тварин під дією 15.1 складала 50% (табл. 4.10). Проведена модифікація сполуки 15.1 шляхом подовження вуглеводного залишку на гомологічну одиницю не призвела до посилення церебро-

протекторного ефекту (табл. 4.10). Так, натрій 3-(3-бензил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)пропіонат (15.3) не змінює показник летальності щурів при ГПМК. Подальша оптимізації структури шляхом заміни замісника положення 3 з бензильного (15.3) на 3,4-диметилфенільний (15.6) також не покращує показник летальності щурів. Тоді як заміна 3,4-диметилфенільного замісника (15.6) на 4-метоксифенільний (15.7) приводить до незначного підвищення церебропротекторного ефекту і, як наслідок, до зниження показника летальності щурів на 20% відносно контролю (табл. 4.10).

Важливо, що подальше подовження вуглеводневого залишку положення 6 триазино[*c*]хіназолінового циклу на ще одну гомологічну одиницю -CH₂- (15.10-15.16) приводить до суттєвого посилення церебропротекторного ефекту. Так, натрій 4-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутаноат (15.10) знижує показник летальності щурів на 50% (табл. 4.10). Модифікація замісника положення 3 також приводить до зміни показника летальності тварин. Так, заміна метильної групи (15.10) на бензильну (15.11) приводить до зниження показника летальності на 20%, а на фенільну (15.12) зберігає показник летальності на рівні 50%. Введення в *пара*-положення метильної- (15.13), метокси- (15.15) груп до фенільної субституенти положення 3 призводить до втрати церебропротекторного ефекту. Проте, сполука 15.14 з 3,4-диметилфенільною групою в положенні 3 зменшує летальність щурів ГПМК на 20%. Цікаво, що заміна метильного (15.10) та *пара*-заміщеного фенільного (15.12-15.15) замісника на 2-тієнільний (15.16) не приводить до посилення церебропротекторного ефекту.

Результати досліджень показали, що найвищий церебропротекторний ефект характерний для натрій 4-(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутаноатів (15.10 та 15.12). Так, під впливом 15.10 та 15.12 показник летальності тварин з ГПМК в критичний період експерименту (6 год) знизився у 6 разів. При цьому сполука 15.10, як і мексидол, протягом

перших 4-х год спостереження на 100% запобігала виникненню летальності щурів з ГПМК. Статистично вірогідна захисна дія сполук 15.10 та 15.12 на ішемізований мозок, як і у мексидолу, тривала 48 год.

Отже, найбільшу захисну дію на ішемізований мозок при превентивному одноразовому введенні в організм викликають сполуки 15.10 та 15.12 (10 мг/кг в/о), які за величиною церебропротекторного ефекту (спроможністю знижувати показник летальності) в критичний період експерименту співставляються з мексидолом (100 мг/кг в/о), переважаючи при цьому пірацетам (100 мг/кг в/о) в аналогічних умовах експерименту [180-185]. Водночас, зазначені сполуки є більш активними церебропротекторами, ніж мексидол та пірацетам, оскільки проявляють свою захисну дію на ішемізований мозок в 10 раз менших дозах, ніж еталонні препарати. Висока церебропротекторна дія зазначених сполук, вірогідно, пов'язана з тим, що вони є похідними бутанової кислоти, а для подібних речовин (аміналон, γ -аміномасляна кислота тощо) характерна активація різних типів ГАМК-рецепторів, що є принципово важливим для нормального функціонування мозку.

4.4 Дослідження гострої токсичності сполуки 15.10

Вивчення гострої токсичності сполуки 15.10 проводили на інтактних дорослих двостатевих мишах вагою 18-24 г. Сполуку, розчинену у фізіологічному розчині, вводили в/о. Контрольній групі тварин вводили фізіологічний розчин у тій же кількості, що і основній групі. Спостереження за тваринами проводили 14 днів після одноразового введення речовин. В цей час спостерігали за поведінкою тварин, станом їх шкіри та слизових оболонок, нервовою збудливістю. Кількість живих і загиблих тварин рахувалась кожні 24 год. Середню летальну дозу визначали за методом Прозоровського [186, 187].

Аналіз результатів дослідження показав, що токсичність сполуки 15.10 знаходиться в межах 1500 ± 156 мг/кг. Тобто, за класифікацією Сидорова сполука 15.10 належить до практично нетоксичних сполук [188].

4.5 Протипухлинний *in vitro* скринінг синтезованих сполук

Проведені раніше дослідження на протипухлинну активність дозволи одержати ряд аргументованих доказів щодо її наявності у відповідних 3-*R-2H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів та їх функціональних заміщених. Враховуючи раніше проведений нами направлений синтез (розд. 2 та 3) цікаво було дослідити вплив оптимізованих структур на протипухлинну активність.

Протипухлинний *in vitro* скринінг (I фаза досліджень) проведено на 24 перспективних сполуках, який полягав у їх тестуванні на 60 лініях людських ракових клітин у концентрації 10,00 μ M. Лінії охоплюють основні онкологічні захворювання людини, в тому числі: лейкемію (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), недрібноклітинний рак легень (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), рак товстої кишки (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), рак ЦНС (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланому (LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-5, SK-MEL-28, UACC-62, UACC-257), рак яєчників (IGROV-1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), рак нирок (786/0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, UO-31), рак простати (PC-3, DU-145) та рак молочної залози (MCF-7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468). Експеримент проводився шляхом оцінки кількості клітин методом флуоресцентного забарвлення (барвник – сульфородамін Б, еталони – 5-фторурацил та адриаміцин) [189-193] та представлений як результат відсотку росту клітин кожної лінії та середнього значення для всіх ліній.

Результати досліджень показали, що синтезовані сполуки (3.1-3.3, 3.9, 3.12, 4.1, 4.2, 4.12, 5.6-5.8, 5.14, 5.18-5.20, 5.25, 10.1-10.3, 10.6, 11.1-11.3, 11.6) практично не впливають на ріст ракових клітин (4.12, 5.6-5.8, 5.14, 5.18-5.20, 5.25, 10.1-10.3, 10.6, 11.1-11.3, 11.6) або проявляють незначну протипухлинну активність (3.1-3.3, 3.9, 3.12, 4.2, табл. 4.18). Зазначені сполуки інгібують ріст ракових клітин (середній приріст ліній (СПЛ), %) від 92,99 до 109,27%.

Важливо, що встановити коректну залежність «структура-протипухлинна активність» серед синтезованих сполук не вдалося. Проте, необхідно відмітити ряд ключових моментів, які характерні у прояві протипухлинної активності синтезованими сполуками. Так, протипухлинна активність характерна для 3-*R-2H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (3.1-3.12) визначається як самим гетероциклом, так і замісником у положенні 3. Наприклад, сполука 3.1 із метильним замісником у положенні 3 інгібує ріст клітинних ліній недрібноклітинного раку легень (лінії EKVX, HOP-92), епітеліального раку товстої кишки (SNB-75), меланоми (MALME-3M), раку яєчників (IGROV1), нирок (UO-31) та молочної залози (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, T-47D) на 16-31%. Заміна метильної групи (сполука 3.1) на бензильну (3.2) не приводить до суттєвого посилення дії (СПЛ 95,04%), проте сполука 3.2 проявляє вибірккову дію щодо недрібноклітинного раку легень (лінії EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H23, NCI-H522) та інгібує ріст клітин до 90% (лінія NCI-H522).

Подальша модифікація молекули шляхом введення в положення 3 фенільної групи (сполука 3.3) приводить до незначного посилення активності (СПЛ 93,73%), але розширення (35 клітинних ліній) спектру дії. Так, сполука 3.3 як і 3.1 інгібує не тільки ріст клітин раку молочної залози (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, T-47D) на 11-55%, а й ріст клітин недрібноклітинного раку легень (лінії A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H522) на 2-35%. Крім того, сполука 3.3 проявляє антипроліферативний ефект на клітинну лінію HS 578T раку молочної залози. Заміна фенільної (3.3) на 4-метокси-

фенільну (3.9) групу зберігає спектр протипухлинної дії (37 клітинних ліній), проте не приводить до її посилення (СПЛ 94,80%, табл. 4.18).

Сполука 3.9 найбільш виражено (понад 25%) інігібує ріст клітинних ліній недібноклітинного раку легень (EKVX, HOP-92), раку яєчників (IGROV1, OVCAR-8), нирок (RXF 393) та молочної залози (MCF7).

Цікаво, що введення до триазинохіназолінової системи у положення 3 тієнільного замісника (3.12) приводить до незначного розширення спектру дії (40 клітинних ліній), але її протипухлинна активність (СПЛ 92,99%) знаходиться на рівні сполуки 3.3. Зазначена сполука найбільш виражено (>25%) інігібує ріст клітинних ліній недібноклітинного раку легень (HOP-92), раку яєчників (IGROV1, SK-OV-3), нирок (ACHN, UO-31) та молочної залози (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, BT-549, T-47D).

Зміна конформації молекули 3-R-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (3.1-3.12), зокрема методом нуклеофільної деградації циклу, призводить до зниження протипухлинної дії (СПЛ 96,27-103,34%) у ряду 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів (4.1-4.12). Не спостерігається посилення дії і у випадку синтезу відповідних 2-[2-(6-R-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1*H*-ізоіндол-1,3(2*H*)-діонів (10.1-10.3, 10.6; СПЛ 106,66-107,42%). Заміна ізоіндольного фрагмента (10.1-10.3, 10.6) у положенні 3 триазинового циклу на 4,7-метаноізоіндольний (11.1-11.3, 11.6) також не призводить до посилення протипухлинної дії (СПЛ 106,49-109,27%) і, що важливо, сполуки 10.1-10.3, 10.6, 11.1-11.3 та 11.6 стимулюють ріст ракових клітин [89].

Подібна картина, а саме незначна протипухлинна дія (СПЛ 104,35-109,24%) характерна і для відповідних (3-R-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот (5.6-5.8, 5.18-5.20, 5.25). Необхідно відмітити, що незалежно від замісника у положенні 3 (метил-, бензил-, феніл-, 4-метоксифеніл-) та довжини алкілкарбоксільної групи ($n=2,3$) положення 6 зазначені сполуки у більшості випадків стимулюють ріст ракових клітин.

Цитотоксична активність синтезованих сполук у концентрації 10.00 мМ на 60 лініях ракових клітин*

Сполука	Середній приріст, %	Діапазон приросту, %	Ріст (у %) клітинних ліній раку **
1	2	3	4
3.1	99,23	69,07-170,33	98.59 (CCRF-CEM/L), 91.09 (K-562/L), 86.45 (RPMI-8226/L), 88.20 (SR/L), 79.35 (EKVX/nscLC), 98.28 (HOP-62/nscLC), 69.37 (HOP-92/nscLC), 96.97 (NCI-H226/nscLC), 95.00 (NCI-H23/nscLC), 91.01 (NCI-H522/nscLC), 98.53 (COLO 205/ColC), 93.24 (KM12/ColC), 93.81 (SF-539/ColC), 97.54 (SNB-19/ColC), 79.32 (SNB-75/ColC), 98.66 (U251/ColC), 96.88 (LOX IMVI/M), 86.22 (MALME-3M/M), 99.06 (M14/M), 99.30 (SK-MEL-2/M), 89.53 (SK-MEL-5/M), 89.87 (UACC-62/M), 69.07 (IGROV1/OV), 89.49 (OVCAR-3/OV), 98.64 (OVCAR-4/OV), 97.19 (SK-OV-3/OV), 99.13 (ACHN/RC), 86.06 (CAKI-1/RC), 98.67 (SN12C/RC), 83.34 (UO-31/RC), 82.66 (MCF7/BC), 84.59 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 95.09 (T-47D /BC)
3.2	95,04	10,25-116,54	89.68 (CCRF-CEM/L), 98.54 (HL-60(TB)/L), 92.65 (K-562/L), 77.40 (RPMI-8226/L), 63.57 (SR/L), 80.80 (EKVX/nscLC), 78.42 (HOP-62/nscLC), 82.89 (HOP-92/nscLC), 91.29 (NCI-H226/nscLC), 87.22 (NCI-H23/nscLC), 10.25 (NCI-H522/nscLC), 98.34 (HCC-2998/ColC), 99.62 (KM12/ColC), 98.85 (SF-268/CNSC), 99.35 (SF-295/CNSC), 96.29 (SF-539/CNSC), 71.38 (SNB-75/CNSC), 90.52 (LOX IMVI/M), 93.03 (M14/M), 94.61 (SK-MEL-2/M), 99.19 (SK-MEL-28/M), 93.65 (SK-MEL-5/M), 88.02 (UACC-62/M), 96.71 (OVCAR-3/OV), 95.27 (OVCAR-8/OV), 98.90 (NCI/ADR-RES/OV), 89.85 (SK-OV-3/OV), 88.48 (ACHN/RC), 90.57 (CAKI-1/RC), 98.12 (RXF 393/RC), 96.97 (SN12C/RC), 67.21 (UO-31/RC), 92.32 (MCF7/BC), 91.96 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 92.82 (HS 578T/BC), 89.63 (T-47D/BC)

1	2	3	4
3.3	93.73	9.11-118.99	87.65 (CCRF-CEM/L), 94.97 (HL-60(TB)/L), 94.62 (K-562/L), 89.52 (MOLT-4/L), 86.33 (RPMI-8226/L), 78.67 (SR/L), 65.53 (A549/ATCC/nscLC), 76.76 (EKVX/nscLC), 96.91 (HOP-62/nscLC), 54.69 (HOP-92/nscLC), 94.25 (NCI-H226/nscLC), 98.84 (NCI-H23/nscLC), 98.30 (NCI-H522/nscLC), 90.80 (HCT-116/ColC), 90.15 (KM12/ColC), 93.74 (SF-268/CNSC), 86.42 (SF-295/CNSC), 95.67 (SF-539/CNSC), 96.24 (SNB-19/CNSC), 89.88 (SNB-75/CNSC), 96.56 (LOX IMVIM), 97.46 (MALME-3M/M), 97.65 (SK-MEL-2/M), 93.21 (UACC-62/M), 77.97 (IGROV1/OV), 90.12 (OVCAR-3/OV), 91.68 (SK-OV-3/OV), 96.23 (ACHN/OV), 98.06 (CAKI-1/OV), 55.18 (RXF 393/OV), 79.98 (UO-31/OV), 96.23 (ACHN/RC), 98.06 (CAKI-1/RC), 55.18 (RXF 393/RC), 79.98 (UO-31/RC), -9.11 (HS 578T/BC), 45.56 (MCF7/BC), 85.41 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 89.49 (T-47D/BC)
3.9	94.80	43.38-138.34	88.89 (CCRF-CEM/L), 93.94 (K-562/L), 83.63 (RPMI-8226/L), 81.65 (SR/L), 87.08 (A549/ATCC/nscLC), 74.46 (EKVX/nscLC), 91.08 (HOP-62/nscLC), 65.83 (HOP-92/nscLC), 95.24 (NCI-H226/nscLC), 88.70 (NCI-H23/nscLC), 93.31 (NCI-H522/nscLC), 98.91 (COLO 205/ColC), 98.13 (HCT-116/ColC), 91.37 (HCT-15/ColC), 92.88 (SF-539/ColC), 98.92 (SNB-19/ColC), 79.88 (SNB-75/ColC), 98.15 (U251/ColC), 96.64 (LOX IMVIM), 91.92 (MALME-3M/M), 95.42 (SK-MEL-2/M), 94.67 (UACC-62/M), 73.23 (IGROV1/OV), 88.28 (OVCAR-3/OV), 95.17 (OVCAR-4/OV), 61.46 (OVCAR-8/OV), 96.05 (SK-OV-3/OV), 97.68 (786-0/RC), 93.90 (ACHN/RC), 99.40 (CAKI-1/RC), 43.38 (RXF 393/RC), 94.52 (SN12C/RC), 81.74 (UO-31/RC), 70.09 (MCF7/BC), 85.61 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 98.82 (BT-549/BC), 77.97 (T-47D /BC)
3.12	92.99	41.66-134.16	93.62 (CCRF-CEM/L), 99.66 (HL-60(TB)/L), 96.62 (K-562/L), 98.25 (MOLT-4/L), 76.53 (SR/L), 85.27 (EKVX/nscLC), 75.15 (HOP-92/nscLC), 89.18 (NCI-H226/nscLC), 86.25 (NCI-H23/nscLC), 78.46 (NCI-H322M/nscLC), 96.20 (NCI-H522/nscLC), 79.46 (COLO 205/ColC), 93.60 (HCT-15/ColC), 96.12 (HT29/ColC), 96.98 (KM12/ColC), 99.79 (SW-620/ColC), 91.77 (SF-295/CNSC), 94.06 (SF-539/CNSC), 99.65 (SNB-19/CNSC), 78.42

1	2	3	4
			(SNB-75/CNSC), 93.52 (U251/CNSC), 91.67 (LOX IMVI/M), 84.21 (MALME-3M/M), 97.80 (MDA-MB-435/M), 96.14 (SK-MEL-2/M), 87.51 (SK-MEL-5/M), 78.35 (UACC-62/M), 41.66 (IGROV1/OV), 86.53 (OVCAR-3/OV), 91.95 (OVCAR-5/OV), 94.03 (OVCAR-8/OV), 71.52 (SK-OV-3/OV), 75.98 (ACHN/RC), 86.41 (CAKI-1/RC), 79.87 (SN12C/RC), 78.66 (TK-10/RC), 51.90 (UO-31/RC), 69.09 (MCF7/BC), 74.74 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 88.81 (BT-549/BC), 76.76 (T-47D /BC)
4.1	100.06	67.17-163.21	97.26 (CCRF-CEM/L), 97.90 (HL-60(TB)/L), 67.17 (RPMI-8226/L), 96.24 (SR/L), 96.64 (A549/ATCC/nscLC), 99.88 (EKVX/nscLC), 95.55 (HOP-62/nscLC), 94.57 (HOP-92/nscLC), 99.29 (NCI-H226/nscLC), 93.15 (NCI-H23/nscLC), 91.09 (NCI-H522/nscLC), 97.09 (COLO 205/ColC), 99.72 (HCT-116/ColC), 98.64 (SF-295/CNSC), 98.51 (SF-539/CNSC), 91.95 (SNB-19/CNSC), 75.12 (SNB-75/CNSC), 98.70 (U251/CNSC), 86.20 (LOX IMVI/M), 80.20 (MALME-3M/M), 96.43 (M14/M), 97.40 (SK-MEL-2/M), 79.50 (UACC-257/M), 68.35 (IGROV1/OV), 97.88 (OVCAR-5/OV), 95.63 (OVCAR-8/OV), 98.08 (SK-OV-3/OV), 94.80 (ACHN/RC), 90.84 (RXF 393/RC), 86.03 (UO-31/RC), 90.07 (PC-3/PC), 85.67 (MDA-MB-231/ATCC/BC)
4.2	96.27	68.13-115.45	88.22 (CCRF-CEM/L), 84.05 (HL-60(TB)/L), 91.89 (K-562/L), 93.86 (MOLT-4/L), 69.88 (RPMI-8226/L), 74.82 (SR/L), 93.20 (A549/ATCC/nscLC), 87.81 (EKVX/nscLC), 78.81 (HOP-62/nscLC), 77.85 (HOP-92/nscLC), 96.50 (NCI-H226/nscLC), 83.12 (NCI-H23/nscLC), 93.70 (NCI-H322M/nscLC), 92.52 (NCI-H522/nscLC), 98.53 (SW-620/ColC), 98.51 (SF-268/CNSC), 92.40 (SF-539/CNSC), 76.15 (SNB-75/CNSC), 99.39 (U251/CNSC), 91.36 (LOX IMVI/M), 96.30 (M14/M), 99.62 (SK-MEL-5/M), 95.66 (UACC-257/M), 97.64 (UACC-62/M), 95.06 (OVCAR-5/OV), 95.04 (OVCAR-8/OV), 95.72 (NCI/ADR-RES/OV), 92.17 (SK-OV-3/OV), 91.62 (ACHN/RC), 91.19 (RXF 393/RC), 94.02 (SN12C/RC), 95.37 (TK-10/RC), 68.13 (UO-31/RC), 92.85 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 87.49 (BT-549/BC), 90.15 (T-47D/BC)

1	2	3	4
4.12	103.34	63.19-146.15	97.23 (CCRF-CEM/L), 90.75 (RPMI-8226/L), 97.33 (EKVX/nscLC), 84.60 (HOP-92/nscLC), 94.12 (NCI-H226/nscLC), 90.17 (NCI-H23/nscLC), 96.50 (KM12/ColC), 99.62 (SF-268/CNSC), 87.58 (SNB-75/CNSC), 96.59 (U251/CNSC), 96.17 (LOX IMVI/M), 92.05 (UACC-62/M), 79.87 (IGROV1/OV), 96.50 (786-0/RC), 93.61 (ACHN/RC), 63.19 (CAKI-1/RC), 76.57 (UO-31/RC), 87.91 (PC-3/PC), 97.61 (DU-145/PC), 78.57 (MCF7/BC), 94.23 (T-47D/BC), 99.37 (MDA-MB-468/BC)
5.6	106.48	72.77-181.51	72.77 (HL-60(TB)/L), 92.95 (SR/L), 99.16 (A549/ATCC/nscLC), 96.98 (EKVX/nscLC), 86.07 (HCC-2998/ColC), 91.90 (SNB-75/CNSC), 94.78 (U251/CNSC), 98.66 (LOX IMVI/M), 99.88 (SK-MEL-5/M), 95.16 (OVCAR-4/OV), 93.84 (SK-OV-3/OV), 91.84 (UO-31/RC), 96.90 (PC-3/PC), 96.84 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 99.17 (MDA-MB-468/BC)
5.7	104.90	78.38-142.21	93.47 (CCRF-CEM/L), 95.90 (MOLT-4/L), 88.83 (A549/ATCC/nscLC), 87.72 (NCI-H522/nscLC), 89.79 (HCC-2998/ColC), 99.62 (HCT-15/ColC), 98.68 (HT29/ColC), 94.87 (SF-539/CNSC), 98.60 (SNB-75/CNSC), 94.49 (U251/CNSC), 99.29 (LOX IMVI/M), 95.77 (SK-MEL-5/M), 89.74 (UACC-257/M), 95.84 (OVCAR-8/OV), 96.56 (ACHN/RC), 78.38 (UO-31/RC), 82.81 (PC-3/PC)
5.8	107.83	77.52-134.26	95.93 (CCRF-CEM/L), 97.25 (K-562/L), 93.64 (SR/L), 84.68 (A549/ATCC/nscLC), 91.14 (SNB-75/CNSC), 97.29 (LOX IMVI/M), 96.43 (UACC-257/M), 99.33 (CAKI-1/RC), 94.13 (RXF 393/RC), 77.52 (UO-31/RC), 91.04 (PC-3/PC)
5.14	104.35	62.97-138.90	62.97 (CCRF-CEM/L), 98.45 (HL-60(TB)/L), 94.74 (K-562/L), 96.63 (SR/L), 96.96 (EKVX/nscLC), 89.31 (NCI-H522/nscLC), 94.01 (HCC-2998/ColC), 98.84 (HT29/ColC), 91.07 (SF-295/CNSC), 87.93 (SF-539/CNSC), 73.04 (SNB-75/CNSC), 98.54 (LOX IMVI/M), 93.66 (SK-OV-3/OV), 83.95 (CAKI-1/RC), 77.11 (UO-31/RC), 80.17 (PC-3/PC)
5.18	107.25	76.70-141.44	92.27 (CCRF-CEM/L), 86.20 (HL-60(TB)/L), 92.51 (K-562/L), 89.45 (MOLT-4/L), 86.77 (SF-295/CNSC), 76.70 (SNB-75/CNSC), 99.39 (U251/CNSC), 98.94 (M14/M), 96.52 (SK-MEL-5/M), 96.97 (OVCAR-8/OV), 97.15 (CAKI-1/RC), 99.50 (RXF 393/RC), 92.99 (UO-31/RC), 83.39 (PC-3/PC)

1	2	3	4
5.19	107.25	81.12-158.48	89.14 (CCRF-CEM/L), 86.59 (HL-60(TB)/L), 96.42 (K-562/L), 91.92 (MOLT-4/L), 93.26 (SR/L), 92.71 (NCI-H522/nscLC), 81.12 (SF-295/CNSC), 84.62 (SNB-75/CNSC), 97.18 (U251/CNSC), 95.64 (LOX IMVI/M), 95.81 (UACC-257/M), 98.31 (OVCAR-8/OV), 88.77 (CAKI-1/RC), 87.51 (UO-31/RC), 90.74 (PC-3/PC)
5.20	105.04	69.59-126.26	94.16 (CCRF-CEM/L), 83.80 (HL-60(TB)/L), 70.41 (K-562/L), 85.13 (MOLT-4/L), 85.95 (SR/L), 99.15 (NCI-H23/nscLC), 69.59 (NCI-H522/nscLC), 94.11 (HT29/ColC), 96.59 (SF-295/CNSC), 93.50 (SNB-75/CNSC), 93.75 (U251/CNSC), 84.81 (LOX IMVI/M), 96.17 (SK-MEL-5/M), 96.10 (OVCAR-8/OV), 94.54 (CAKI-1/RC), 93.62 (UO-31/RC), 86.79 (PC-3/PC), 99.88 (BT-549/BC)
5.25	109.24	84.58-136.08	88.60 (CCRF-CEM/L), 95.10 (MOLT-4/L), 93.60 (SR/L), 84.58 (SNB-75/CNSC), 99.60 (U251/CNSC), 99.90 (SK-MEL-5/M), 90.64 (CAKI-1/RC), 85.76 (UO-31/RC), 85.19 (PC-3/PC)
10.1	107.10	79.77-127.14	99.31 (CCRF-CEM/L), 89.07 (HOP-92/nscLC), 96.92 (NCI-H226/nscLC), 97.69 (NCI-H522/nscLC), 97.53 (SW-620/ColC), 91.46 (SF-295/CNSC), 95.66 (SNB-19/CNSC), 97.70 (SNB-75/CNSC), 98.56 (MDA-MB-435/M), 99.87 (UACC-62/M), 86.97 (CAKI-1/RC), 79.77 (UO-31/RC), 95.15 (PC-3/PC), 96.10 (MCF7/BC)
10.2	107.42	88.02-128.12	95.86 (CCRF-CEM/L), 98.47 (SR/L), 99.74 (HOP-92/nscLC), 89.53 (NCI-H522/nscLC), 99.77 (HT29/ColC), 98.10 (SF-295/CNSC), 95.80 (A498/RC), 88.02 (UO-31/RC), 94.25 (PC-3/PC), 91.83 (MCF7/BC), 88.19 (MDA-MB-231/ATCC/BC)
10.3	107.10	78.99-134.40	96.51 (NCI-H522/nscLC), 97.52 (SNB-19/CNSC), 91.43 (SNB-75/CNSC), 99.35 (IGROV1/OV), 91.44 (CAKI-1/RC), 78.99 (UO-31/RC), 99.69 (MCF7/BC), 94.78 (HS 578T/BC), 93.38 (T-47D/BC)
10.6	106.66	78.42-126.55	98.85 (EKVX/nscLC), 96.97 (NCI-H522/nscLC), 94.07 (SF-295/CNSC), 96.27 (SF-539/CNSC), 91.04 (SNB-75/CNSC), 99.02 (MDA-MB-435/M), 98.10 (UACC-257/M), 93.57 (A498/RC), 97.13 (CAKI-1/RC), 78.42 (UO-31/RC), 99.05 (MCF7/BC)

1	2	3	4
11.1	108.18	88.67-126.96	96.34 (CCRF-CEM/L), 99.67 (NCI-H226/nscLC), 98.01 (NCI-H522/nscLC), 99.37 (SF-295/CNSC), 94.47 (LOX IMVI/M), 97.06 (UACC-62/M), 94.74 (CAKI-1/RC), 88.67 (UO-31/RC), 98.63 (PC-3/PC), 96.05 (MCF7/BC)
11.2	109.27	84.57-139.12	90.51 (CCRF-CEM/L), 95.93 (NCI-H226/nscLC), 99.78 (NCI-H522/nscLC), 91.66 (SF-295/CNSC), 84.57 (SNB-75/CNSC), 99.35 (SK-MEL-5/M), 94.88 (UO-31/RC), 94.51 (PC-3/PC)
11.3	106.49	84.18-140.93	89.75 (CCRF-CEM/L), 95.21 (A549/ATCC/nscLC), 92.26 (HOP-92/nscLC), 93.33 (NCI-H522/nscLC), 90.21 (SF-295/CNSC), 95.08 (U251/CNSC), 99.39 (MDA-MB-435/M), 99.80 (OVCAR-8/OV), 84.18 (A498/RC), 99.85 (CAKI-1/RC), 99.76 (UO-31/RC), 88.48 (PC-3/PC), 96.77 (MCF7/BC)
11.6	106.49	84.18-140.93	89.75 (CCRF-CEM/L), 95.21 (A549/ATCC/nscLC), 92.26 (HOP-92/nscLC), 93.33 (NCI-H522/nscLC), 86.64 (HCC-2998/ColC), 90.21 (SF-295/CNSC), 99.39 (MDA-MB-435/M), 99.80 (OVCAR-8/OV), 84.18 (A498/RC), 99.85 (CAKI-1/RC), 99.76 (UO-31/RC), 88.48 (PC-3/PC), 96.77 (MCF7/BC)

Примітки: * – в таблиці наведені дані щодо чутливих клітинних ліній;

** – L – лейкемія, nscLC – недрібноклітинний рак легень, ColC – епітеліальний рак товстої кишки, CNSC – рак ЦНС, M – меланома, OV – рак яєчників, RC – рак нирок, PC – рак простати, BC – рак молочної залози.

Отже, проведені дослідження на протипухлинну активність та обговорений SAR-аналіз показав, що введення до 6 положення 3-R-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів алкілкарбоксільних з різною довжиною алкільного радикала (n=2, 3) або зміна конформації молекули призводить до втрати цитотоксичної дії не залежно від замісника у положенні 3. Тобто, зазначений шлях оптимізації молекули з метою пошуку протипухлинних засобів слід вважати нераціональним.

4.6 Протимікробна та протигрибкова активності синтезованих сполук

Вивчення протимікробної та протигрибкової активності проводилось у бактеріологічній лабораторії Запорізької обласної клінічної лікарні диско-дифузійним методом [194, 195] на середовищі Мюллера-Хінтона на наступних штаммах мікроорганізмів: грампозитивні коки (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus aeruginosa*, *E. faecalis* ATCC 29212), грамнегативні палички (*Pseudomonas aeruginosa* ПСС27853, *Escherichia coli* ATCC 25922), факультативно-анаеробні грамнегативні палички (*Klebsiella pneumoniae*) та гриби (*Candida albicans* ATCC 885653). При визначенні чутливості використовують стандартний інокулюм, що відповідає 0,5 за стандартом МакФарланда, тобто містить приблизно $1,5 \times 10^8$ КУО/см³. Стандартний інокулюм наносять піпеткою на поверхню чашки Петрі з поживним середовищем в об'ємі 1-2 см³, рівномірно розподіляють по поверхні похитуванням, надлишок інокулюма видаляють піпеткою. На поверхню агара наносять стандартні стерилізовані паперові диски (6 мм діаметром), які було імпрегновано розчином синтезованих сполук у ДМСО (100 мкг/диск). Тривалість інкубації чашок з бактеріями – 24 год за температури 35°C, з грибами – 48-72 год за 28-30°C. Діаметр зон затримки росту виміряють з точністю до 1 мм. Диск тільки з ДМСО не викликав інгібування росту зазначених мікроорганізмів. Для порівняної активності вказаних сполук було використано відомі лікарські засоби: флуконазол,

клотримазол, ітраконазол, ністатин, гентаміцин, амікацин, цефтриаксон, ампіцилін, цефтазидід.

Синтезовані сполуки 4.1-4.12, 5.6-5.28, 10.1-10.6, 11.1-11.6 у досліджуваних концентраціях не виявляли протимікробної та протигрибкової дії (діаметр затримки росту – 6 мм). Проте, сполука 10.2 пригнічувала ріст грибів *C. albicans* (зона затримки росту 12 мм), але її активність не перевищувала еталони порівняння. Одержані результати повністю узгоджуються з тим, що зазначені сполуки не проявляли цитотоксичної дії щодо клітинних ліній раку людини.

За матеріалами розділу опубліковано ряд робіт [89, 115, 127-129, 158-160, 180-185].

ВИСНОВКИ

1. Вперше створена комбінаторна бібліотека біологічно активних сполук з аналгетичною, актопротекторною, антигіпоксичною, церебропротекторною, антибактеріальною та протипухлинною дією, а також встановлена певна кореляційна залежність «структура-біологічна дія» серед продуктів хімічної модифікації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів.

2. Встановлено, що натрій (3-R-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбоксилати на моделі периферичного ноцицептивного ефекту за показником ED_{50} перевищували анальгін і конкурували з диклофенаком натрію.

3. Встановлено, що натрій (3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутаноат (15.10) підвищує фізичну витривалість за умов нормо-, гіпер- та гіпотермії, підвищує динамічну та статичну витривалість на моделях циркуляторної та гемічної гіпоксії, запобігає летальності піддослідних тварин з ГПМК і, як наслідок, проявляє високу актопротекторну, антигіпоксичну та церебропротекторну активність.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вперше досліджені умови, закономірності перебігу та препаративні обмеження реакцій [5+1]-гетероциклізації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із хлорангідрідами, ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот, несиметричними ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот, ангідридами фталевої, біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-, 7-оксобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3- та циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонових кислот, розроблені методи синтезу нових гетероциклічних систем на їх основі та створено комбінаторну бібліотеку з аналгетичною, антигіпоксичною, актопротекторною, церебропротекторною та протипухлинною дією для пошуку серед них кандидатів у лікарські засоби.

1. Показано, що взаємодія естерів 2-R-[2-[хіназолін-4(3*H*)-іліденгідразоно]оцтових кислот та 3-R-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів із гідразин гідратом є зручним варіантом одержання відповідних 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів.

2. Вперше розроблено зручний препаративний метод синтезу (3-R-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, який ґрунтується на реакції [5+1]-гетероциклізації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із хлорангідрідами, ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот та несиметричними ангідридами аліфатичних дикарбонових кислот.

3. Показано, що взаємодія 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із ангідридами фталевої та біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислот перебігає за «класичним» ацилуванням з утворенням 2-[2-(6-R-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1*H*- та [2-(6-R-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл]-1*H*-3*a*,4,7,7*a*-тетрагідро-4,7-метано-ізоіндол-1,3-діонів.

4. Вперше з'ясовані закономірності [5+1]-гетероциклізації 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів із конформаційно жорстким ангідридом 7-оксобіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти і встановлено, що ключовим моментом у реакції утворення 2(*E*)-3-(3-метил-2-оксо-2*H*-

[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)акрилової кислоти є ряд тандемних процесів: ацилювання, елімінація фрагмента фурану (реакція *ретро*-Дільса-Альдера) та гетероциклізація.

5. Встановлено, що 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-они вступають в реакцію із ангідридом циклогекс-4-ен-1,2-дикарбонової кислоти з утворенням основного продукту, а саме, оригінальної гетероциклічної системи – 2-арил-11,14*b*-дигідро-3*H*-ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-3,10-(14*H*)-діону. Обговорено можливі напрямки перебігу реакції і за допомогою хромато-мас-спектрометрії встановлена будова інших продуктів реакції.

6. Вперше проведена структурна модифікація (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, а саме синтез їх натрієвих солей та амідів з метою покращення фармако-технологічних характеристик та направлено пошуку протипухлинних засобів.

7. Вперше створена комбінаторна бібліотека біологічно активних сполук із анагетичною, актопротекторною, антигіпоксичною, церебропротекторною, антибактеріальною та протипухлинною дією, а також встановлена певна кореляційна залежність «структура – біологічна дія» серед продуктів хімічної модифікації 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онів.

8. Встановлено, що натрій (3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино-[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутаноат є практично нетоксичною сполукою (LD_{50} 1500±156 мг/кг), яка підвищує фізичну витривалість за умов нормо-, гіпер- та гіпотермії, динамічну та статичну витривалість на моделях циркуляторної та гемічної гіпоксії, запобігає летальності піддослідних тварин з ГПМК і, як наслідок, проявляє високу актопротекторну, антигіпоксичну та церебропротекторну активність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Fischer O. Zur Kenntniss der Orthodiamine / O. Fischer // Chemische Berichte. – 1894. – Vol. 27. – P. 2776-2779.
2. Fischer O. Ueber Orthoamidoparaditolyamin / O. Fischer, O. Jonas // Chemische Berichte. – 1894. – Vol. 27. – P. 2780.
3. Meyer R. Condensation aromatischer Diamine mit Dicarbonsäuren und deren Anhydriden / R. Meyer, J. Maier // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1903. – Vol. 327. – P. 17-18.
4. Meyer R. Zur Theorie der Ringschließung / R. Meyer, H. Lüders // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1918. – Vol. 415. – P. 31, 32, 37.
5. Chatterjee B. Attempts to find New Anti-malarials. Part IV. β -Benzimidazolylethylamine and β -5 (or 6)-Ethoxybenzimidazolylethylamine / B. Chatterjee // Journal of the Chemical Society. – 1929. – P. 2965-2968.
6. Lieb H. Kondensationen von aromatischen *o*-Diaminen mit Phtalsäureanhydrid / H. Lieb // Monatshefte fuer Chemie. 1918. – Vol. 39. – P. 873-895.
7. Lettre H. Synthesen von Benzimidazolyl-äthylaminen und -alaninen / H. Lettre, W. Fritseh, J. Porath // Chemische Berichte. – 1951. – Vol. 84. – P. 719-729.
8. Hein D. W. The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles / D.W. Hein, R. J. Alheim, J. J. Leavitt // Journal of the American Chemical Society. – 1957. – Vol. 79. – P. 427-429.
9. Weinberger L. Syntheses of Dimethoxybenzimidazoles, Dihydroxybenzimidazoles and Imidazo-*p*-benzoquinones / L. Weinberger, A. Day // Journal of Organic Chemistry. – 1959. – Vol. 24. – P. 1451-1455.
10. Yang C.-P. Reaction of Phthaloylasparic Anhydride with *o*-Phenylenediamine in Solution and Spectral Analysis of the Reaction Products / C.-P. Yang // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1982. – Vol. 19. – P. 775-779.

11. Pat. 4859684 USA, C07D 487/00. (1*H*-imidazol-1-ylmethyl)substituted benzimidazole derivatives and use thereof in treating androgen dependent disorders / A. Raeymaekers, E. Freyen, G. Sanz; Janssen Pharmaceutica N. V. – Заявл. 27.07.87 ; опубл. 22.08.89.
12. Acylation of *o*-Phenylenediamine with 4-Cyclohexene-1,2-dicarboxylic Anhydride / M. S. Salakhov, V. S. Umaeva, Ya. S. Salakhova [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 1999. – Vol. 35. – Nb. 3. – P. 397-401.
13. Synthesis, Glycine/NMDA and AMPA Binding Activity of Some New 2,5,6-Trioxopyrazino[1,2,3-*de*]quinoxalines and of Their Restricted Analogs 2,5-Dioxo- and 4,5-Dioxoimidazo[1,5,4-*de*]quinoxalines / F. Varano, D. Catarzi, V. Colotta [et al.] // Archiv der Pharmazie. – 1999. – Vol. 332; – Nb. 6 – P. 201-207.
14. Synthesis of new trifluoromethyl substituted 11*H*-isoindolo[2,1-*a*]benzimidazol-11-one derivatives / P. Lingaiah-Boddupally, T. Yakaiah, P. Rao [et al.] // Heterocycles. – 2005. – Vol. 65. – Nb. 10. – P. 2329-2337.
15. Pat. US2010/0216844 A1 USA, A61K 31/4439. Carboxamide compounds and their use as calpain inhibitors / A. Kling, H. Mack, K. Junios et al.; Abbott Laboratories. – Заявл. 19.12.10 ; опубл. 26.08.10.
16. Host-Directed Inhibitors of Myxoviruses: Synthesis and in Vitro Biochemical Evaluation / A. Sun, J. Maina Ndungu, S. Krumm [et al.] // Medicinal Chemistry letters. – 2011. – 2011. – Vol. 2. – Nb. 11. – P. 798-803.
17. 4-Benzimidazolyl-3-Phenylbutanoic Acids As Novel Pif-Pocket-Targeting Allosteric Inhibitors of Protein Kinase PKC ζ / W. Fröhner, L. Lopez-Garcia, S. Neimanis [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry – 2011. – Vol. 54. – Nb. 19. – P. 6714-6723.
18. Pat. US 2012/0046307 A1 USA, A61K 31/517. Allosteric protein kinase modulators / M. Engel, W. Fröhner, A. Stroba et al. ; Universitaet des Saarlandes. – Заявл. 16.10.09 ; опубл. 23.12.12.
19. Khalil A. M. Synthesis and study of some new 1,3-isoindoledione derivatives as potential antibacterial agents / A. M. Khalil, M. A. Berghot, M. A.

Gouda // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45. – Nb. 4 – P. 1552-1559.

20. Мерзлікін С. І. Розробка і стандартизація оригінального антидіабетичного засобу на основі (\pm)-*цис*-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонової кислоти: дис. ... доктора фарм. наук: 15.00.03 / Мерзлікін Сергій Іванович. – Х., 2004. – 293 с.

21. Pat. 4518780 USA, C07D 401/04. Process for the preparation of 2-(5,5-disubstituted-4-oxo-2-imidazolin-2-yl)nicotinic acids and quinoline-3-carboxylic acids / J. Barton, D. Long, K. Lotts; American Cyanamid Company. – Заявл. 05.05.83 ; опубл. 21.05.85.

22. Pat. 4776876 USA, C07D 401/04. Imidazolinyl derivatives having herbicidal activity / Nordhoff E., Franke W. Arndt F.; Schering Aktiengesellschaft. – Заявл. 24.09.86 ; опубл. 11.10.88.

23. Pat. 5322948 USA, C07D 213/69. Process for preparing pyridinecarboxylic acid derivatives / V. Elango, D. Larkin, J. Fritch et al.; Hoechst Celanese Corporation. – Заявл. 02.01.92 ; опубл. 21.06.94.

24. Pat. 6339158 B1 USA, C07D 453/02. Process for the preparation of chiral nicotinic, quinolinic or benzoic acid imidazolinone herbicides / P. J. Wepplo, T. W. Drabb; American Cyanamid Company. – Заявл. 03.05.00 ; опубл. 15.01.02.

25. Pat. 4911747 USA, A01N 43/90. Herbicidal 3-thio-5*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindole-3-(2*H*)-5-diones / M. Los; American Cyanamid Co. – Заявл. 09.07.84 ; опубл. 27.03.90.

26. Pat. 6903085 B1 USA, A61K 31/33. Substituted piperidine compounds useful as modulators of chemokine receptor activity / S. Thom, A. Baxter, N. Kindor et al.; AstraZeneca. – Заявл. 18.08.00 ; опубл. 07.06.05.

27. The Introduction of OH and COOH Groups into 4*H*-Imidazoles: Water-Soluble Functional Dyes and Quinomethides / M. Matschke, R. Beckert, L. Kubicova [et al.] // Synthesis. – 2008. – Nb. 18. – P. 2957-2962.

28. Reaction of *N*³-phenylbenzamidrazone with *cis*-1,2-cyclohexanedicarboxylic anhydride / M. Ziegler-Borowska, M. Ucherek,

J. Kutkowska [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2010. – Vol. 51. – Nb. 22. – P. 2951-2955.

29. Experimental and theoretical study on the reaction of *N*³-phenyl-(pyridin-2-yl)carbohydrazonamide with itaconic anhydride / B. Modzelewska-Banachiewicz, R. Paprocka, L. Mazur [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2012. – Vol. 1022. – P. 211-219.

30. Reactions of *N*³-Substituted Amidrazones with *cis*-1,2-Cyclohexanedicarboxylic Anhydride and Biological Activities of the Products / B. Modzelewska-Banachiewicz, M. Ucherek, M. Zimecki [et al.] // Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany). – 2012. – Vol. 345. – Nb. 6. – P. 486-494.

31. Krezel I. Reactions of imidazolidin-2-one hydrazone hydriodide and 1-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-2-methylhydrazine hydriodide with acyl reagents. IX. 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*][1,3]diazacycloalkane / I. Krezel // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. – 1998. – Vol. 55. – Nb. 1. – P. 63-69.

32. Карпенко О. В. Гетероциклізації на основі 4-гідразинохіназоліну та ангідридів дикарбонових кислот / О. В. Карпенко, С. І. Коваленко // Вісник Національного університету «Львівська політехніка»: «Хімія, технологія речовин та їх застосування». – 2006. – № 553. – С.77-85.

33. Pat. WO 2008/063287 (A2) Intern., C07D 513/04. Novel imidazothiazoles and imidazoxazoles / D. W. Borhani, D. J. Calderwood, K. E. Frank et al.; Abbott Laboratories. – Заявл. 06.10.06 ; опубл. 29.05.08.

34. El-Hawash Soad A. M. Synthesis of Some New Quinoxalines and 1,2,4-Triazolo[4,3-*a*]quinoxalines for Evaluation of *in vitro* Antitumor and Antimicrobial Activities / A. M. Soad El-Hawash, N. S. Habib, M. A. Kassem // Archiv der Pharmazie. – 2006. – Vol. 339. – Nb. 10. – P. 564-571.

35. Schipper E. Studies in Imidazoles. I. Imidazo(*b*)quinoxalines^{1,2} / E. Schipper, A. Day // Journal of the American Chemical Society. – 1951. – Vol. 73. – P. 5672-5675.

36. Bukowski L. 3-(2-Imidazo[4,5-*b*]pyridine)propionic acid and some of its derivatives with suspected tuberculostatic activity / L. Bukowski, M. Janowiec // *Pharmazie*. – 1989. – Vol. 44. – Nb. 4. – P. 267-269.
37. Tautomer-Specific Anti-(N-3-Substituted)-Adenine Antibodies: New Tools in Molecular Dosimetry and Epidemiology / K.-H. Gluesenkamp, K. Krueger, G. Eberle [et al.] // *Angewandte Chemie, International Edition*. – 1993. – Vol. 32. – Nb. 11. – P. 1640-1643.
38. Chernyshev V. M. Rearrangement of 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)guanidine: an efficient synthesis and structure of 3-(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)propanoic acid and derivatives / V. M. Chernyshev, A. V. Chernysheva, Z. A. Starikova // *Heterocycles*. – 2010. – Vol. 81. – Nb. 10. – P. 2291-2311.
39. Usifoh C. O. 3-Propynyl-2-substituted carboxylic acid derivatives of quinazolinone / C. O. Usifoh // *Scientia Pharmaceutica*. – 2000. – Vol. 68. – Nb. 3. – P. 275-279.
40. Shemchuk L. A. Reaction of Anthranilic Acid Amides with Cyclic Anhydrides / L. A. Shemchuk, V. P. Chernykh, O. S. Krys'kiv // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – Vol. 42. – Nb. 3. – P. 382-387.
41. Shemchuk L. A. Reaction of Anthranilic Acid 2-*N*-Phenylhydrazide with Cyclic Anhydrides / L. A. Shemchuk, V. P. Chernykh, O. S. Krys'kiv // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – Vol. 44. – Nb. 7. – P. 1006-1008.
42. Sachs F. Ueber Ringschlüsse in der Peristellung der Naphtalinreihe / F. Sachs // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1909. – Vol. 365. – P. 135-166.
43. Tetraazaperopyrenes: A New class of Multifunctional Chromophores / T. Riehm, G. D. Paoli, A. E. Konradsson [et al.] // *Chemistry – A European Journal*. – 2007. – Vol. 13. – Nb. 26. – P. 7317-7329.
44. Woolley D. Relationship of chemical structure to antibacterial activity among analogues of dimethyldiaminobenzene / D. Woolley, A. Pringle // *Journal of Biological Chemistry* – 1952. – Vol. 194. – P. 729-746.

45. Методи синтезу триазинохіназолінів / Воскобойнік О. Ю., Коваленко С. І., Карпенко О. В. [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2012. – Т. 10, вип. 1 (37). – С. 3-18.

46. [5+1]-Heterocyclisation in synthesis of *as*-triazino[2,3-*c*]quinazoline systems / O. Yu. Voskoboynik, O. V. Karpenko, T.Yu. Sergeieva [et al.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – Т. 11, вип. 1 (41). – С. 37-44.

47. A new one-step synthesis of [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines / Oleksandr V. Karpenko, Serhiy I. Kovalenko, Oleksiy O. Chekotylo [et al.] // HETEROCYCLES. – 2007. – Vol. 71, Issue 3. – P. 619-626.

48. Karpenko A. V. Synthesis of spiro-fused (C5)-pyrazolino-(C6)-triazinones, a new heterocyclic system. / A. V. Karpenko, S. I. Kovalenko, O. V. Shishkin // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65, № 31. – P. 5964-5972.

49. Коваленко С. І. Естери α -(β -, γ -)-кетокарбонових кислот в реакціях з 2-*R*-4-гідразинохіназолінами / Коваленко С. І., Воскобойнік О. Ю., Карпенко О. В. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – Т. 5. – Вип. 4 (20). – С. 54-62.

50. Коваленко С. І. Естери 4-(гет)арил-2,4-діоксобутанових кислот у реакціях з 4-гідразоно-1*H*-хіназолін-2-оном / Коваленко С. І., Воскобойнік О. Ю., Карпенко О. В. // Вопросы химии и химической технологии. – 2008. – № 2. – С. 22-24.

51. Воскобойнік О. Ю. Особливості термолізу естерів {[2*R*-(3*H*)-хіназолін-4-іліден]гідразоно}- α -(β -, γ -)-карбонових кислот / Воскобойнік О. Ю., Коваленко С. І. // Вісник Національного університету «Львівська політехніка» : «Хімія, технологія речовин та їх застосування». – 2008. – № 622. – С. 18-21.

52. [(2-*R*-3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразоно]- α -(β -, γ -)карбонові кислоти та їх естери в реакції амінолізу / Коваленко С. І., Воскобойнік О. Ю., Карпенко О. В. [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, вип. 1 (21). – С. 25-32.

53. Novel Method for the Synthesis of [1,2,4]Triazino[4,3-*c*]quinazoline System / Sergey I. Kovalenko, Alexander V. Karpenko, Oksana V. Krivoshey [et al.] // *Synthetic Communications*. – 2007. – Vol. 37. – P. 3719-3727.

54. Патент України на корисну модель №40484, МПК (2009), C07D 253/00. (3-Оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти // Коваленко С. І., Кривошей О. В., Карпенко О. В. (UA). – Заявл. 17.11.08 ; опубл. 10.04.09. – Бюл. № 7.

55. Kovalenko S. I. Substituted (3H-quinazoline-4-yliden)hydrazines in reaction with maleic acid anhydride / Kovalenko S. I., Krivoshey O. V. // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2008. – Т. 6, вип. 4 (24). – С. 49-54.

56. Кривошей О. В. Синтез, фізико-хімічні властивості та протиракова активність амідів (3-оксо-3,4-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтової кислоти / Кривошей О. В., Коваленко С. І. // *Медична хімія*. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 109-117.

57. Synthesis of 2-(3,4-dihydro-3-oxo-2H-[1,2,4]triazino[4,3-*c*]quinazolin-4-yl)acetic acid derivatives as potential antioxidants in nitrosative stress model / S. I. Kovalenko, I. F. Belenichev, V. V. Galitsa [et al.] // *Pharmacia*. – 2010. – Vol. 58, № 2. – P. 145-157.

58. Aly A. A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Annelated Quina-zoline Derivatives / A. A. Aly // *J. Chinese Chemical Society*. – 2007. – Vol. 54. – P. 437-446.

59. Trepanier D. L. 1,2,4-Triazino[4,3-*c*]- and [2,3-*c*]quinazolines. II / D. L. Trepanier, S. Sunder // *J. Heterocycl. Chem.* – 1975. – Vol. 12, № 2. – P. 321–326.

60. Pat. 3919216 USA, C 07 D 253/08. 6-(Alkyl)-3,4,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazino-quinazolines / D. L. Trepanier, S. Sunder ; The Dow Chemical Company ; заявл. 04.11.74 ; опубл. 11.11.75 // *Chem. Abstr.* – 1975. – Vol. 84. – 121903.

61. Pat. 3919219 USA, C 07 D 253/08. 6-Pyridyl-tetrahydro-1,2,4-triazino-quinazolines / D. L. Trepanier, S. Sunder ; The Dow Chemical Company ; заявл. 04.11.74 ; опубл. 11.11.75 // *Chem. Abstr.* – 1975. – Vol. 84. – 121906.

62. Pat. 3919220 USA, C 07 D 253/08. 6-(Phenyl and substituted phenyl)-tetrahydro-1,2,4-triazinoquinazolines / D. L. Trepanier, S. Sunder ; The Dow Chemical Company ; заявл. 04.11.74 ; опубл. 11.11.75 // Chem. Abstr. – 1975. – Vol. 84. – 121907.

63. Pat. 3922274 USA, C 07 D 253/08. Dihydro-1,2,4-triazinoquinazolines / D. L. Trepanier, S. Sunder ; The Dow Chemical Company ; заявл. 04.11.74; опубл. 11.11.75 // Chem. Abstr. – 1975. – Vol. 84. – 59592.

64. 1,2,4-Triazine chemistry. Part 1: Orientation of cyclization reactions of functionalized 1,2,4-triazine derivatives / R. M. Abdel-Rahman, M. S. T. Makki, A. T. El-Sayed [et al.] // Eur. J. Chem. – 2010. – Vol. 1 (3). – P. 236-245.

65. Trepanier D. L. 1,2,4-Triazino[4,3-*c*]- and [2,3-*c*]quinazolines / D. L. Trepanier, S. Sunder, W. H. Braun // J. Heterocycl. Chem. – 1974. – Vol. 11, № 5. – P. 747–750.

66. Новые подходы к синтезу 3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолин-2,6(7*H*)-дионов / Воскобойник А. Ю., Берест Г. Г., Коваленко С. И. [и др.] // Вопросы химии и химической технологии. – 2010. – № 4. – С. 16-20.

67. An Efficient Synthesis of 3-*R*-6-thio-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones and its Derivatives, Antimicrobial and Antifungal Activity/ G. G. Berest, A. Yu. Voskoboynic, S. I. Kovalenko [et al.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2010. – Т. 8, вип. 3 (31). – С. 42-52.

68. Synthesis and biological activity of novel *N*-cycloalkyl-(cycloalkylaryl)-2-[(3-*R*-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-6-yl)-thio]acetamides / G. G. Berest, A. Yu. Voskoboynic, S. I. Kovalenko [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 46, Issue 12. – P. 6066-6074.

69. Патент України на винахід № 90982 МПК С07D 487/04 (2006.01). 3-*R*-6-*R*¹-тіо-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хиназолін-2-они та їх

заміщені // С. І. Коваленко, Г. І. Степанюк, Г. Г. Берест [та ін.]. – Заявл. 18.09.09 ; Опубл. 10.06.10. – Бюл. № 11.

70. Патент України на винахід № 87413 МПК (2009) C07D 253/00. Заміщені 3-(2'-амінофеніл)-1,2,4-тріазин-5(4H)-они // С. І. Коваленко, О. Ю. Воскобойник, О. В. Карпенко [та ін.]. – № а 2008 05071 ; заявл. 18.04.08 ; опубл. 10.07.09, Бюл. № 13.

71. Synthesis of 6-R-3-(2-aminophenyl)-4H-[1,2,4]thiazin-5-ones: resources and limitations / Voskoboynik A. Yu., Berest G. G., Skorina D. Yu. [et al.] // Chemistry & Chemical Technology. – Lviv Polytechnic National University. – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 129-132.

72. Hydrazinolysis of 3-R-[1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones. Synthetic and Theoretical Aspects / T. Yu. Sergeieva, O. Yu. Voskoboynik, S. I. Okovytyu [et al.] // J. Phys. Chem. A. – 2014. – № 118. – P. 1895-1905 (dx.doi.org/10.1021/jp4052616).

73. Хауссер К. Х. ЯМР в медицине и биологии: структура молекул, томография, спектроскопия in vivo / К. Хауссер, Х. Кальбитцер ; пер. с нем. под ред. С. М. Рябченко. – К. : Наук. думка, 1993. – 259 с.

74. Эрнст Р. ЯМР в одном и двух измерениях / Эрнст Р., Боденхаузен Дж., Вокаун А. ; [пер. с англ.] – М. : Мир, 1990. – 713 с.

75. Burgi H. B. Structure correlation. Vol.2 / H. B. Burgi, J. D. Dunitz // VCH. Weinheim. –1994. – P. 741-784.

76. Казицына Н. А. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Н. Казицына, Л. Куплетская. – М. : Высш. школа, 1971. – 264 с.

77. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / Наканиси К. – М. : Мир, 1965. – 216 с.

78. Миронович Л. М. 1,2,4-Триазины / Л. Миронович, В. Промоненков / Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Органическая химия. – 1990. – Т. 22. – С. 3-267.

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

80. Терентьев П. Б. Масс-спектрометрия биологически активных азотистых оснований / П. Терентьев, А. Станкявичюс. – Вильнюс : Мокслас, 1987. – 206 с.

81. Воскобойнік О. Ю. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості [{2-R-(3H)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]карбонових кислот: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / О. Ю. Воскобойнік. – Львів, 2008. – 23 с.

82. Interaction of 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazin-5-ones with acylating reagents – an efficient method for preparation of 6-substituted 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones / Alexey Yu. Voskoboynik, Dmitriy Yu. Scorina, Tetiana Yu. Sergeieva [et al.] // J. Het. Chem. – 2014. (DOI 10.1002/jhet.2120).

83. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии / Вейганд-Хильгетаг. – М. : Химия, 1968. – 698 с.

84. Карпенко О. В. Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразинохіназоліну та їх біологічна активність: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук : спец. 02.00.03 «Органічна хімія» / О. В. Карпенко. – Львів, 2007. – 24 с.

85. Синяк Р. С. Синтез, превращения, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных хиначолона : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. фарм. наук : спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Р. С. Синяк. – Х., 1989. – 40 с.

86. Зефирюв Ю. В. Уменьшенные внутримолекулярные контакты и специфические взаимодействия в молекулярных кристаллах / Ю. В. Зефирюв // Кристаллография. – 1997. – Т. 42, № 5. – С. 936-958.

87. Пат. 97586 Україна, C07D 253/06. (3-R-8-R1-9-R2-10-R3-11-R4-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти / Коваленко С. І., Степанюк Г. І., Скорина Д. Ю. [та ін.]. – № а 2010 13450 ; заявл. 12.11.10 ; опубл. 27.02.12, Бюл. № 4.

88. Features of interaction between 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazin-5(2*H*)-ones and cyclic anhydrides of non-symmetric dicarboxylic / Voskoboynik O. Yu., Skorina D. Yu., Shishkina S. V. [et al.] // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2015. – Т. 13, вип. 1 (49). – Р. 25-31.

89. Скорина Д. Ю. Синтез и противораковая активность *N*-замещенных фталиламидов с триазиновым фрагментом / Скорина Д. Ю., Воскобойник А. Ю., Коваленко С. И. // Фармация Казахстана. – 2015. – № 6 (169). – С. 36-41.

90. Shishkin O. V. Conformational flexibility of 1,4-dihydroazine carbonyl derivatives Monatshefte für Chemie / Shishkin O. V. // Monatshefte für Chemie. – 1996. – Vol. 127, Is. 8-9. – P. 883-886.

91. Shishkin O. V. Electronic structure and conformational flexibility of 1,2-dihydropyridine, 1,2- and 1,6-dihydropyrimidines, and their ylide derivatives / Shishkin O. V. // Russian Chemical Bulletin. – 1996. – Vol. 45, Is. 8. – P. 1833-1835

92. Shishkin O. V. Conformational flexibility of six-membered 1,4-dihydrocycles / Shishkin O. V. // Journal of Molecular Structure. – 1997. – Vol. 412, Is. 1–2. – P. 115-120.

93. Zefirov N. S. Stereochemical studies. XXXIV. Quantitative description of ring puckering via torsional angles. The case of six-membered rings / Zefirov N. S., Palyulin V. A., Dashevskaya E. E. // J. Phys. Org. Chem. – 1990. – Vol. 3. – P. 147-154.

94. Burgi H.-B. Structure correlation / Burgi H.-B., Dunitz J.D. – Vol. 2. VCH. – Weinheim, 1994. – P. 741-784.

95. Sheldrick G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Cryst. Sect. A. – 2008. – Т. 64. – P. 112-122.

96. Sambasivarao Kotha. Recent developments in the retro-Diels–Alder reaction / Sambasivarao Kotha, Shaibal Banerjee // RSC Adv. – 2013. – Vol. 3. – P. 7642-7666. DOI: 10.1039/c3ra22762f www.rsc.org/advances.

97. Скорина Д. Ю. Використання циклічних ангідридів дикарбонових кислот у синтезі нових похідних [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінів / Д. Ю. Скорина // Актуальні питання фармацевтичної науки і практики. – 2012. – № 2, додаток. – С. 221-222.

98. Воскобойнік О. Ю. Похідні дикарбонових кислот в реакціях із 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онами / О. Ю. Воскобойнік, Д. Ю. Скорина, С. І. Коваленко // V Всеукраїнська наук. конф. «Домбровські хімічні читання – 2012» (Ніжин, 26-28 верес. 2012 р.). – Ніжин, 2012. – С. 21-22.

99. Воскобойнік О. Ю. 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-[1,2,4]триазин-5-они в реакціях із ацилюючими агентами // О. Ю. Воскобойнік, Д. Ю. Скорина, С. І. Коваленко // Хімія природних сполук: Матеріали III Всеукраїнської наук.-практ. конф. (Тернопіль, 30-31 жовт. 2012 р.) – Т., 2012. – С. 154-155.

100. Скорина Д. Ю. Синтез нових похідних [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліну на основі реакції анелювання піримідинового циклу до триазинової системи / Д. Ю. Скорина, О. Ю. Воскобойнік // Актуальні питання фармацевтичної науки і практики. – 2013. – № 2, додаток. – С. 238.

101. Иванов В. Медицинская химия / Иванов В., Орлов В., Липсон В. – Х. : «Фолио», 2005. – 461 с.

102. Яхонтов Л. Н. Синтетические лекарственные средства / Яхонтов Л. Н., Глушков Р. Г. ; под ред. Натрадзе А. Г. – М. : Медицина, 1983. – 272 с.

103. Вартанян Р. С. Синтез основных лекарственных средств. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – 845 с.

104. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М. : Новая волна, 2008. – 1206 с.

105. Солдатенков А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / Солдатенков А. Т., Колядина Н. М., Шендрик И. В. – М. : Химия, 2001. – 192 с.

106. Synthesis of new 6- $\{[\omega$ -(dialkylamino(heterocycl)alkyl]thio $\}$ -3-R-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones and evaluation of their anticancer and antimicrobial activities / G. G. Berest, O. Yu. Voskoboynik, S. I. Kovalenko [et al.] // *Scientia Pharmaceutica*. – 2012. – Vol. 80, Issue 1. – P. 37-65.

107. N-R-2-[(3-R-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-6-yl)thio]acetamides with thiazole and thiadiazole fragments in a molecules. Synthesis, physico-chemical properties, cytotoxicity research by bioluminescence inhibition, anticancer activity / Sergey I. Kovalenko, Inna S. Nosulenko, Alexey Yu. Voskoboynik [et al.] // *Sci. Pharm.* – 2012. – Vol. 80. – P. 837-865.

108. Novel N-aryl(alkaryl)-2-[(3-R-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-6-yl)thio]-acetamides: synthesis, cytotoxicity, anticancer activity, compare analysis and docking. / S. I. Kovalenko, I. S. Nosulenko, A. Yu. Voskoboynik [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2013. – V. 22, Issue 6. – P. 2610-2632.

109. 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-one S-derivatives – new perspective chemotherapeutical agents / S. I. Kovalenko, G. G. Berest, O. Yu. Voskoboynik [et al.] // *IV International Conference on Environmental, Industrial and Applied Microbiology (BioMicroWorld2011, 14-16 September 2011)*. – Torremolinos (Spain), 2011. – P. 702.

110. Дослідження протипухлинних властивостей у ряді заміщених хіназоліну / Коваленко С. І., Антипенко Л. М., Білий А. К. [та ін.] // *Матеріали 4-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (29-30 верес. 2011 р.)*. – Т., 2011. – С. 10-11.

111. 3-R-6-тіо(оксо)-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они та їх S-заміщені – перспективні протипухлинні засоби / Воскобойнік О. Ю., Берест Г. Г., Носуленко І. С., Коваленко С. І. // *Мат. док. XI науково-*

практический семинар «Научные основы создания лекарственных средств» (21-25 мая 2011). – Гурзуф, 2011. – С. 33-35.

112. Дизайн комбинаторных библиотек потенциально биологически активных веществ на основе 2-азагетериланилинов / Коваленко С. И., Воскобойник А. Ю., Антипенко Л. Н. [и др.] // Инновационные процессы в лекарствоведении. – Ярославль, 2012. – С. 167-168.

113. Nosulenko I. S. Combinatorial library of 2-((2-oxo-3-aryl-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)thio)acetamides with heterocyclyl fragment: design and synthesis. / Nosulenko I. S., Berest G. G., Palchikov V. A. // XX Междунар. научно-практ. конфер. молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы создания новых лекарственных средств», посвящ. 90-летию со дня рожд. д.фарм.н., проф. Д. П. Сало (Харьков, 25-26 апреля 2013). – Х., 2013. – С. 20.

114. Носуленко І. С. Заміщені 2-(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл)тіо)ацетонітрили: Синтез, фізико-хімічні властивості та можливі напрямки подальшої модифікації / Носуленко І. С. // Тези доповідей 73 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2013». – Запоріжжя, 2013. – С. 224.

115. Похідні 2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот та їх 6-ілтіоаналоги як перспективні біологічно активні речовини / Скорина Д. Ю., Воскобойник О. Ю., Коваленко С. І. [и др.] // Мат. 5-ї Міжнародної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». – Т., 2013. – С. 23.

116. Носуленко І. С. Спрямований пошук хіміотерапевтичних агентів серед *N*-гетерил-2-((3-*R*₁-8-*R*₂-9-*R*₃-10-*R*₄-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]-хіназолін-6-іл)тіо)ацетамідів / Носуленко І. С., Сафронюк С. Л., Воскобойник О. Ю. // Мат. XVIII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених (28 квітня 2014 р.). – Т., 2014. – С. 212.

117. Methodology for prediction of anticancer action of 2-oxo-2H-[1,2,4]-triazino[2,3-*c*]-quinazolin-6-yl)thiones via QSAR and docking studies / Nosulenko I. S., Voskoboynik O. Y., Antypenko O. M. [et al.] // Запорізький медичний журнал. – 2015. – № 1 (88). – С. 99-104.

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

119. Яковлева Л. В. Аналіз фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів в Україні / Л. В. Яковлева, Г. Л. Литвиненко // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14, №3. – С. 20-24.

120. <http://www.drlz.kiev.ua>

121. Лекарственная терапия воспалительного процесса: Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / [Я. А. Сигидин Г. Я. Шварц, А. П. Арзамасцев, С. С. Либерман]. – М. : Медицина, 1988. – 240 с.

122. Базисная и клиническая фармакология / [ред. Бертрам Г. Катцунг]. – Шестое изд. – СПб. : Невский Диалект, 1998. – Т. 2. – 665 с.

123. Ф. П. Тринус. Нестероидные противовоспалительные препараты / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов. – К. : Здоров'я, 1975. – 239 с.

124. Насонова В. А. Основные пути совершенствования противовоспалительной терапии / В. А. Насонова // Тер. арх. – 1985. – № 1. – С. 133-135.

125. Шварц Г. Я. Успехи в изучении механизмов действия и создании новых нестероидных противовоспалительных препаратов / Г. Я. Шварц // Химико-фармацевтический журнал. – 1980. – № 9. – С. 22-42.

126. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 568 с.

127. Скринінг аналгетичної активності в ряду похідних (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот / Г. І. Степанюк, Н. Г. Черноіван, С. І. Коваленко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 1 (20). – С. 52-55.

128. Скорина Д. Ю. 3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонові кислоти – перспективні анальгетики / Д. Ю. Скорина, О. Ю. Воскобойнік // Актуальні питання фармацевтичної науки і практики: наук.-практ. журнал. – 2011. – Випуск XXIV, № 2, додаток. – С. 177-178.

129. О. Ю. Воскобойнік. Спрямований пошук аналгетичних засобів серед 2-(8-*R*₁-9-*R*₂-10-*R*₃-3-*R*₄-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот та їх похідних / О. Ю. Воскобойнік, Д. Ю. Скорина, С. І. Коваленко // Українська науково-практична конференція «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій», присвячена 100-річчю від дня народження д. х. н., проф. Петюніна П. О., 24-25 квіт. 2014 р. – Х., 2014. – С. 25.

130. Оковитый С. В. Антигипоксанты / С. В. Оковитый, А. В. Смирнов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 3. – С. 76-80.

131. Бобков Ю. Г. Актопротекторы – новая группа лекарственных препаратов с полифункциональным механизмом действия / Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Лозинский М. О. // Физиологически активные вещества. – 1993. – № 25. – С. 3-4.

132. Антигипоксанты в современной клинической практике / С. В. Оковитый, Д. С. Суханов, В. А. Заплутанов, А. Р. Смагина // Клиническая медицина. – 2012. – № 9. – С. 63-68.

133. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть 1) / С. В. Оковитый // ФАРМиндекс-Практик. – 2004. – Вып. 6. – С. 30-39.

134. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть 2) / С. В. Оковитый // ФАРМиндекс-Практик. – 2005. – Вып. 7. – С. 48-63.
135. Bakibaev A. A. Antihypoxic properties of organic compounds / A. A. Bakibaev, V. K. Gorshkova, A. S. Saratkov // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1997. – Vol. 31, № 2. – P. 53-67.
136. Антигипоксическая активность антиоксидантов при анафилаксии / М. А. Демидова, Н. А. Шатохина, С. Я. Шнеур, А. А. Ковтун // Фармация (Россия). – 2006. – № 5. – С. 35-37.
137. Бемитил (bemitylum) – антигипоксанти, актопротектор: фармакологические эффекты и клиническое применение в медицине: Информ. бюл. / Э. С. Питкевич, М. О. Лозинский, А. Н. Лычиков [и др.]. – К., 2001. – 44 с.
138. Фармакологическая коррекция утомления / Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, В. Ф. Катков [и др.]. – М. : Медицина, 1984. – 208 с.
139. Фармакологическая коррекция физической работоспособности / Под ред. Самойлова Н. Н. – М. : Зеркало, 2002. – 120 с.
140. Ю. Г. Бобков. Фармакологическая коррекция умственной и физической работоспособности / Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов // Вк.: Фармакологическая регуляция процессов утомления. – М., 1982. – С. 7-23.
141. Лонська О. П. Експериментальне дослідження актопротекторної активності нових похідних адамантану : автореф. дис., к. мед. н. – Одеса, 2008. – 19 с.
142. Скринінг актопротекторної активності серед похідних хіназоліну / Г. І. Степанюк, О. І. Альчук, О. К. Шевчук [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – № 1. – С. 85-88.
143. Синтез и фармакологические свойства нового производного 3-гидроксипиридина / В. В. Яснецов, С. Я. Скачилова, Л. Н. Сернов [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2012. – № 4. – С. 3-6.

144. Пат. 2394816 С1 Российская Федерация, МПК С 07 О 213/65, А 61 К 31/44, А61 Р 39/06. Нейротропное средство, обладающее антиоксидантной, противогипоксической, нейропротекторной, антиамнестической и противоукачивающей активностью и способностью улучшать когнитивные функции / Яснецов В. В., Скачилова С. Я., Воронина Т. А., Яснецов В. В.; заявитель и патентообладатель Яснецов В. В., Скачилова С. Я., Воронина Т. А., Яснецов В. В.; № 2008146322/04; заявл. 25.11.08 ; опубл. 20.07.10.

145. R. G. Glushkov. New potential antihypoxants based on 2-ethyl-3-(N,N-dimethylcarbamoyloxy)-6-methylpyridine / R. G. Glushkov, S. D. Yuzhakov, M. V. Alekseev // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2011. – Vol. 45, № 3. – P. 131-136.

146. Немятих О. Д. Пошук засобів профілактики гіпоксії замкнутого простору : автореф. дис. на здобуття ступеня к. фарм. н.: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О. Д. Немятих; Нац. фарм. ун-т. – Х., 2004. – 20 с.

147. Лук'янчук В. Д. Нові шляхи цілеспрямованого пошуку засобів фармакологічної корекції екстремальних киснедефіцитних станів / В. Д. Лук'янчук // *Інтегративна Антропологія*. – 2007. – № 1 (9). – С. 25-29.

148. Пат. 69625 А Україна, МПК⁷ С 07 С 229/58, С 07 С 55/28, С 07 С 233/88, А 61 К 31/03, А 61 К 31/196, А 61 Р 29/00, А 61 Р 7/10, А 61 Р 4'-броманлід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти, який виявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність / Ісаєв С. Г., Яременко В. Д., Павлій О. І. [та ін.]; № 2003109472 ; заявл. 21.10.03 ; опубл. 15.09.04, Бюл. № 9.

149. Ткаченко Є. В. Порівняльна оцінка протигіпоксичної дії похідних тіазолідину / Є. В. Ткаченко, Р. Б. Лесик, В. Д. Лук'янчук // *Фармац. журн.* – 2004. – № 5. – С. 88-93.

150. Comparative efficiency of succinate-containing antihypoxants in traumatic toxicosis / I. V. Zarubina, I. A. Yunusov, V. V. Marysheva, P. D. Shabanov // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2010. – Vol. 150, № 2. – P. 212-214.

151. Zarubina I. V. Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothiolsuccinate-containing antihypoxants / I. V. Zarubina, M. V. Lukk, P. D. Shabanov // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2012. – Vol. 153, № 3. – P. 336-339.

152. Марышева В. В. Разработка и изучение биологической активности новых антигипоксантов в рядах конденсированных индолы : автореф. дис. на соиск. учен. степ. д. б. н. спец. 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / В. В. Марышева; Ин-т токсикологии ФМБА России. – СПб, 2006. – 51 с.

153. Pat. 6,403,792 B1 США, МПК С 07 D 403/08, С 07 D 413/00, С 07 D 401/08, С 07 D 209/10. Sulfonyl isatin compounds and methods of blocking apoptosis therewith / D. Lee, S. Allen Long; SmithKline Beecham Corporation. – заявл. 11.02.99 ; опубл. 11.06.02.

154. Цубанова Н. А. Дослідження можливої антигіпоксичної дії деяких спіроциклічних оксііндольних похідних 2-аміно-3-ціано-4-пірану / Н. А. Цубанова // *Клінічна фармація*. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 62-64.

155. Pat. WO 2007/047496 A2. Acylated spiroperidine derivatives as melanocortin-4 receptor modulators / Bakshi R. K., Dellureficio J. P., Dobbelaar P. H. [et al.]; Merck&CO, INC. (US) ; Filed 18.10.06 ; Posted 26.04.07.

156. Pat. WO 2013/107743 A1. Spiroindoline derivatives as gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists / Panknin O., Baurle S., Ring S. [et al.]; Bayer Intellectual property GMBH (DE) ; Filed 15.01.13 ; Posted 16.01.12.

157. Головенко М. Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук : методичні рекомендації ДФЦ МОЗУ. – К. : Авіцена, 2002. – 18 с.

158. Скринінг актопротекторної активності серед похідних хіназоліну та його конденсованих аналогів / Г. І. Степанюк, А. В. Саєнко, О. К. Шевчук [та ін.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2010. – № 4 (17). – С. 60-63.

159. Скринінг актопротекторної дії в ряду похідних (3-*R*-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот / Г. І. Степанюк, О. В. Почелова, Н. Г. Черноіван [та ін.] // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2012. – № 19. – С. 132-134.

160. Пат. на корисну модель 81634 Україна, МПК (2013.01) А61К 31/00. Солі (3-*R*-8-*R*1-9-*R*2-10-*R*3-11-*R*4-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, що підвищують фізичну витривалість організму / Степанюк Г. І., Почелова О. В., Черноіван Н. І. [та ін.]. – № u 2012 14626 ; заявл. 20.12.12 ; опубл. 10.07.13, Бюл. № 13.

161. Антигипоксическая активность антиоксидантов при анафилаксии / М. А. Демидова, Н. А. Шатохина, С. Я. Шнеур, А. А. Ковтун // *Фармация (Россия)*. – 2006. – № 5. – С. 35-37.

162. Новиков В. Е. Аминотиоловые антигипоксантаы при травматическом отеке головного мозга / В. Е. Новиков, Н. С. Понамарева, П. Д. Шабанов // *Обзоры по клинической фармакологии и терапии*. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 3-56.

163. Скринінгове дослідження поліконденсованих тіазолотіопіранів як потенційних антигіпоксантів з термопротекторними властивостями / В. Д. Лук'янчук, С. Я. Резняк, Д. В. Атаманюк, Р. Б. Лесик // *Ліки*. – 2006. – № 3-4. – С. 56-61.

164. Нурманбетова Ф. Н. Молекулярные механизмы действия метаболических активаторов мозга при его травматическом и токсическом повреждении : автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук / Ф. Н. Нурманбетова; Ин-т токсикол. М-ва здравоохран. Рос. Федерации. – Санкт-Петербург, 2006. – 48 с.

165. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с.

166. Мищенко Т. С. Мозговой инсульт: стандарты лечения и бесконечный поиск новых возможностей / Т. С. Мищенко, А. А. Козелкин, В. А. Яворская // *Здоров'я України*. – 2006. – № 23/1 (додатковий). – С. 12-13.

167. Суслина З. А. Ишемический инсульт: принципы лечения в острейшем периоде / З. А. Суслина // Нервные болезни. – 2004. – № 1. – С. 14-18.
168. Черний В. И. Острая церебральная недостаточность / В. И. Черний, Г. А. Городник. – К. : Здоров'я, «Нікомед», 2001. – 320 с.
169. Шеремета Р. О. Церебропротекторні властивості амінокислотних похідних 1,4 – нафтохінону (експериментальне дослідження) : автореф. дис. здобуття наук. ступеня к. мед.н. : спеціальність : 14.03.05 – «Фармакологія» / Р. О. Шеремета. – ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України». – К., 2008. – 19 с.
170. Яворская В. А. Повторный инсульт – не приговор / В. А. Яворская, С. П. Московко, М. А. Трещинская // Здоров'я України. – 2007. – № 9 (166). – С. 18-20.
171. Варакин Ю. Профилактика инсультов / Ю. Варакин // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 2 (9). – С. 98-103.
172. Davenport R. Neurological emergencies: acute stroke / R. Davenport, M. Dennis // J. Neurol. Neurosurgery Psychiatry. – 2000. – Vol. 68, № 3. – P. 277-288.
173. Lewandovski G. Treatment of acute ischemic stroke / Lewandovski G., Barsan W. // Ann. Emerg. Med. – 2001. – Vol. 37 (2). – P. 202-216.
174. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. – М. : Высшая школа, 1991. – 527 с.
175. Ганнушкина И. В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга / Ганнушкина И. В., Шафранова В. П., Рясина Т. В. – М. : Медицина. – 1977. – 240 с.
176. Иванова И. А. Сравнительное изучение некоторых препаратов на разных моделях гипоксии мозга / Иванова И. А., Бобков Ю. Г. // Бюл. экспер. биол. – 1984. – № 11. – С. 576-570.

177. Изменение поведенческих и электрофизиологических показателей у крыс при нарушении мозгового кровообращения / Буров И. В., Косой М., Ганьшина Т. С. [и др.] // Бюл. exper. биол. и мед. – 1987. – № 8. – С. 144-146.

178. Иринханов Б. Б. Влияние односторонней окклюзии сонной артерии на мозговой кровоток крыс в условиях гипоксии / Иринханов Б. Б., Алиев Ш. А. // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. – 1989. – Т. 75, № 11. – С. 1585-1588.

179. Лукьянова Л. Д. Молекулярные механизмы и принципы коррекции / Л. Д. Лукьянова // Перфторорганические соединения в биологии и медицине. – Пушино, 2001. – С. 56-70.

180. Оцінка церебропротекторної дії похідних (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]-триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот на моделі гострого порушення мозкового кровообігу в щурів / Г. І. Степанюк, Н. О. Семененко, С. І. Коваленко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 6 (25). – С. 22-26.

181. Вплив похідних 4-оксо(аміно-)хіназоліну (сполук DSK-38 та DSK-39) на церебральну гемодинаміку за умов експериментального постреперфузійного ішемічного враження головного мозку / Н. О. Семененко, Г. І. Степанюк, Н. Г. Черноіван [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 3 (28). – С. 21-25.

182. Пат. на корисну модель 84257 Україна, А61К 31/215 (2006.01). Застосування натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти як церебропротекторного засобу / Семененко Н. О., Степанюк Г. І., Семененко А. І. [та ін.] – № у 2013 06088 ; заявл. 17.05.13 ; опубл. 10.10.13, Бюл. № 19.

183. Пошук речовин з церебропротекторним ефектом серед похідних (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот / Н. О. Семененко, Г. І. Степанюк, Д. Ю. Скорина, С. І. Коваленко // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція,

доказова медицина : зб. матеріалів VI Всеукраїнської наук.-практ. конференції з міжнар. участю з клінічної фармакології, присвяченої 90-річчю проф. О. О. Столярчука, 10-11 лист. 2010 р. – Вінниця, 2010. – С. 355-356.

184. Характеристика церебропротекторної дії похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот на моделі гострого порушення мозкового кровотоку в щурів / Г. І. Степанюк, Н. О. Семененко, Д. Ю. Скорина, С. І. Коваленко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5. – С. 307-308.

185. Поглиблене фармакологічне вивчення впливу сполуки DSK-38 за умов експериментального гострого порушення мозкового кровообігу / Н. О. Семененко, А. І. Семененко, О. В. Марчук [та ін.] // 74 Всеукраїнська наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014», 15-16 трав. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 192.

186. Прозоровский В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / Прозоровский В. Б., Прозоровский М. Н., Демченко В. М. // Фармакол. и токсикол. – 1987. – Т. 41, № 4. – С. 497-502.

187. Прозоровский В. Б. Расчет стандартной ошибки отношения эффективности доз / Прозоровский В. Б., Фруммин Г. Н. // Фармакол. и токсикол. – 1991. – Т. 54, № 1. – С. 69-70.

188. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парантеральных способах введения // Токсикология новых промышленных веществ. – 1973. – Вып. 13. – С. 47-51.

189. <<http://dtp.nci.nih.gov>>.

190. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines / A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan [et al.] // J. Nat. Cancer Inst. – 1991. – Vol. 83 (11). – P. 757-766.

191. Boyd M. R. The NCI In Vitro Anticancer Drug Discovery Screen; Concept, Implementation and Operation / [Teicher B. A. (Ed.)]. – Cancer Drug

Discovery and Development – Totowa, New Jersey : Humana Press, 1997. – Vol. 2. – P. 23-43.

192. Boyd M. R. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen / M. R. Boyd, K. D. Paull // Drug Dev. Res. – 1995. – Vol. 34. – P. 91-109.

193. Shoemaker R. H. Application of high-throughput, molecular-targeted screening to anticancer drug discovery / R. H. Shoemaker, D. A. Scudiero, G. Melillo // Curr. Top. Med. Chem. – 2002. – Vol. 2 (3). – P. 229-246.

194. Ведымина Е. А. Многотомное руководство по микробиологии и эпидемиологии инфекционных болезней / Ведымина Е. А., Фурер Н. Ф. – М. : Медицина, 1964. – Т. 4. – 322 с.

195. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard - 9th Edition. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI M2-A9.

Додаток А

Таблиця А.1

ІЧ-спектри синтезованих сполук

Сполука	ІЧ-спектри, (ν , cm^{-1})
1	2
4.1	3423, 3320, 3000-2900, 1620, 1543, 1504, 1477, 1453, 1426, 1392, 1347, 1316, 1258, 1163, 1115, 1072, 1031, 998, 971, 835, 794, 776, 763, 741, 699, 619, 588, 550, 541, 528, 475, 465
4.2	3464, 3290, 2830, 1603, 1561, 1527, 1500, 1469, 1444, 1422, 1382, 1326, 1266, 1161, 1136, 1089, 1035, 1013, 939, 891, 855, 813, 770, 744, 694, 623, 584, 550, 530, 480, 455;
4.3	3411, 3358, 3292, 2917, 1646, 1621, 1539, 1508, 1478, 1428, 1376, 1346, 1313, 1265, 1206, 1159, 1137, 1068, 1032, 854, 836, 771, 739, 688, 621, 543, 464
4.6	3066; 3049; 2916; 1867; 1659; 1626; 1606; 1588; 1504; 1462; 1427; 1356; 1318; 1271; 1257; 1218; 1191; 1161; 1131; 1101; 1024; 1010; 979; 940; 911; 888; 808; 798; 781; 697; 687; 652; 619
4.12	3397, 3262, 3063, 2951, 1669, 1614, 1585, 1522, 1447, 1416, 1373, 1343, 1287, 1270, 1221, 1160, 1120, 1044, 989, 934, 856, 832, 780, 739, 713, 701, 687, 639, 608, 582, 539, 506, 470
5.6	3106; 3003; 2922; 2859; 2779; 2677; 2601; 1702; 1660; 1625; 1592; 1568; 1510; 1464; 1421; 1408; 1359; 1335; 1286; 1273; 1259; 1222; 1204; 1181; 1155; 1129; 1104; 1081; 1036; 1018; 1005; 984; 967; 944; 873; 846; 777; 705; 689; 677; 668; 622
5.7	2910; 2710; 2619; 2550; 1713; 1634; 1606; 1592; 1568; 1494; 1475; 1454; 1441; 1425; 1349; 1334; 1295; 1268; 1247; 1227; 1178; 1158; 1102; 1076; 1029; 1003; 975; 917; 890; 873; 893; 829; 773; 748; 735; 697; 670; 657; 627; 605
5.8	3011; 2916; 2848; 1733; 1663; 1639; 1630; 1615; 1602; 1573; 1544; 1498; 1474; 1448; 1420; 1343; 1331; 1317; 1293; 1247; 1179; 1163; 1100; 1015; 982; 945; 920; 874; 816; 802; 780; 755; 707; 690; 644; 631
5.9	2973; 2917; 2848; 2668; 1745; 1626; 1603; 1570; 1546; 1494; 1469; 1389; 1362; 1341; 1308; 1284; 1264; 1239; 1214; 1180; 1162; 1142; 1110; 1015; 969; 944; 869; 835; 788; 777; 713; 699; 690; 678; 637; 623
5.10	962, 2917, 2849, 1730, 1666, 1621, 1603, 1574, 1540, 1491, 1469, 1411, 1344, 1331, 1294, 1250, 1176, 1165, 1109, 1052, 1013, 967, 942, 920, 883, 847, 780, 689, 679, 637, 623
5.11	2961, 2926, 2876, 1726, 1641, 1621, 1604, 1577, 1541, 1493, 1469, 1410, 1344, 1289, 1250, 1228, 1210, 1192, 1163, 1142, 1097, 1061, 1014, 974, 944, 923, 874, 844, 829, 773, 735, 690, 676, 636, 624

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
5.13	3020; 2916; 2848; 2752; 2651; 2565; 1700; 1662; 1630; 1604; 1573; 1574; 1506; 1494; 1468; 1439; 1415; 1396; 1369; 1355; 1335; 1245; 1214; 1178; 1160; 1125; 1106; 1058; 1021; 995; 948; 911; 896; 857; 841; 829; 783; 745; 708; 686; 667; 625
5.14	2914; 2839; 1725; 1655; 1627; 1599; 1570; 1537; 1489; 1470; 1438; 1410; 1347; 1312; 1256; 1168; 1143; 1113; 1041; 1019; 975; 943; 904; 884; 842; 815; 788; 776; 723; 705; 690; 678; 636; 621
5.15	2970, 2924, 2870, 2654, 1749, 1622, 1602, 1569, 1536, 1486, 1474, 1416, 1366, 1342, 1329, 1314, 1268, 1244, 1209, 1188, 1174, 1163, 1124, 1111, 1058, 1042, 974, 947, 924, 873, 851, 817, 776, 725, 710, 690, 634, 621, 606
5.16	3067, 3054, 2979, 2929, 2765, 2672, 2599, 1703, 1665, 1631, 1604, 1573, 1553, 1513, 1496, 1470, 1438, 1401, 1372, 1349, 1337, 1294, 1259, 1236, 1225, 1188, 1164, 1157, 1137, 1106, 1014, 975, 943, 880, 852, 847, 781, 770, 707, 688, 660, 635, 621
5.17	2915, 1731, 1633, 1617, 1600, 1570, 1531, 1519, 1485, 1464, 1407, 1344, 1296, 1249, 1224, 1178, 1165, 1110, 1095, 1045, 993, 968, 928, 887, 852, 795, 772, 750, 736, 725, 691, 668, 626
5.18	3052; 2985; 2916; 2846; 2602; 1698; 1657; 1631; 1608; 1593; 1572; 1505; 1467; 1435; 1409; 1379; 1362; 1339; 1291; 1277; 1247; 1226; 1206; 1132; 1106; 1088; 1059; 1021; 1003; 969; 931; 889; 797; 784; 740; 725; 691; 657; 624
5.19	3061; 3026; 2971; 2907; 2671; 2575; 1700; 1663; 1627; 1607; 1590; 1508; 1467; 1414; 1377; 1351; 1332; 1317; 1288; 1249; 1224; 1184; 1164; 1150; 1124; 1098; 1071; 1025; 976; 922; 779; 754; 721; 700; 639; 614
5.20	3039; 2943; 2884; 2728; 2653; 2578; 1721; 1616; 1602; 1572; 1545; 1498; 1483; 1470; 1441; 1409; 1346; 1312; 1282; 1251; 1180; 1151; 1139; 1107; 1076; 1046; 1017; 999; 977; 946; 895; 844; 815; 778; 757; 693; 672; 649; 627; 615
5.21	3067; 3039; 2977; 2914; 2731; 2659; 2582; 1719; 1639; 1619; 1604; 1573; 1545; 1492; 1470; 1426; 1409; 1348; 1328; 1311; 1252; 1182; 1165; 1140; 1058; 1039; 1021; 947; 899; 838; 783; 772; 713; 692; 677; 660; 624
5.22	3236, 2962, 2919, 2873, 2858, 1722, 1646, 1627, 1607, 1574, 1544, 1514, 1490, 1470, 1442, 1416, 1401, 1362, 1344, 1327, 1285, 1253, 1225, 1187, 1171, 1134, 1050, 1034, 1014, 987, 967, 946, 918, 885, 850, 801, 773, 726, 706, 687, 666, 650, 637, 622

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
5.23	3235, 3042, 2960, 2918, 2949, 1704, 1662, 1625, 1606, 1573, 1545, 1514, 1495, 1468, 1445, 1415, 1382, 1344, 1325, 1299, 1276, 1241, 1202, 1190, 1175, 1135, 1109, 1094, 1058, 1013, 975, 943, 918, 885, 844, 798, 773, 746, 734, 700, 689, 676, 637, 620
5.24	3152; 3062; 2947; 2911; 1724; 1649; 1624; 1606; 1573; 1544; 1505; 1490; 1469; 1445; 1400; 1372; 1342; 1326; 1288; 1233; 1221; 1201; 1160; 1127; 1107; 1023; 996; 959; 899; 877; 861; 839; 772; 711; 688; 626
5.25	3171; 1741; 1642; 1624; 1603; 1571; 1537; 1514; 1488; 1471; 1455; 1417; 1400; 1372; 1347; 1332; 1305; 1290; 1268; 1218; 1175; 1111; 1098; 1061; 1026; 948; 906; 847; 814; 772; 750; 726; 689; 633; 622
5.26	2975, 2957, 2921, 2900, 2856, 1729, 1696, 1666, 1621, 1603, 1574, 1542, 1497, 1471, 1438, 1417, 1379, 1347, 1329, 1309, 1290, 1245, 1203, 1179, 1164, 1137, 1124, 1110, 1043, 943, 919, 884, 850, 830, 817, 773, 746, 725, 703, 689, 670, 638, 616
5.27	2919, 2851, 2722, 2656, 2580, 1718, 1634, 1619, 1600, 1572, 1546, 1505, 1489, 1469, 1428, 1406, 1347, 1328, 1309, 1295, 1281, 1241, 1182, 1155, 1141, 1100, 1057, 1043, 1021, 973, 949, 899, 886, 850, 826, 788, 776, 717, 693, 663, 634, 621
5.28	3081, 2976, 2904, 1731, 1643, 1622, 1605, 1572, 1541, 1524, 1487, 1469, 1411, 1380, 1353, 1326, 1293, 1254, 1183, 1148, 1111, 1058, 994, 907, 876, 850, 772, 732, 714, 690, 665, 682
10.1	3068, 3023, 2919, 2855, 1782, 1714, 1662, 1653, 1646, 1618, 1593, 1538, 1517, 1500, 1470, 1444, 1409, 1385, 1372, 1337, 1307, 1250, 1197, 1173, 1131, 1097, 1077, 1045, 1030, 1016, 973, 953, 889, 823, 798, 778, 759, 741, 718, 692, 667, 643, 620
10.2	3042, 2976, 2892, 1781, 1742, 1706, 1681, 1642, 1603, 1583, 1535, 1501, 1463, 1442, 1362, 1338, 1326, 1285, 1222, 1176, 1148, 1129, 1096, 1063, 1043, 1014, 979, 948, 927, 881, 869, 852, 814, 796, 771, 751, 733, 721, 709, 688, 623
10.3	3056, 3029, 2977, 2899, 1782, 1742, 1709, 1617, 1603, 1586, 1531, 1499, 1466, 1440, 1407, 1375, 1330, 1304, 1294, 1284, 1239, 1224, 1183, 1146, 1129, 1099, 1067, 1043, 1027, 1014, 981, 950, 885, 852, 830, 796, 769, 754, 723, 712, 678, 646, 627, 620
10.4	2959, 2924, 2852, 2775, 2723, 1784, 1745, 1712, 1645, 1605, 1574, 1556, 1537, 1496, 1468, 1439, 1414, 1372, 1336, 1279, 1250, 1222, 1185, 1174, 1137, 1072, 1042, 1027, 1009, 945, 913, 888, 868, 840, 799, 772, 754, 721, 705, 673, 618

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
10.5	3166, 3056, 2984, 2958, 2903, 1783, 1741, 1715, 1619, 1600, 1583, 1563, 1531, 1498, 1467, 1440, 1416, 1373, 1298, 1285, 1250, 1225, 1190, 1179, 1146, 1100, 1086, 1064, 1046, 1027, 1013, 952, 884, 843, 805, 793, 768, 751, 717, 709, 689, 645, 626, 605
10.6	3173, 3064, 2979, 2913, 1783, 1741, 1713, 1620, 1599, 1584, 1568, 1530, 1512, 1466, 1441, 1416, 1373, 1329, 1302, 1285, 1242, 1225, 1176, 1144, 1114, 1098, 1067, 1045, 1023, 1004, 948, 920, 884, 838, 795, 769, 751, 710, 682, 644, 627, 614
11.1	3005, 2967, 2934, 2865, 2687, 1772, 1707, 1626, 1606, 1578, 1543, 1499, 1480, 1446, 1374, 1336, 1323, 1289, 1199, 1172, 1126, 1090, 1053, 963, 910, 877, 841, 793, 774, 756, 737, 724, 712, 698, 651, 619, 606
11.2	3156, 3058, 2992, 2908, 1770, 1707, 1614, 1603, 1583, 1569, 1532, 1497, 1462, 1444, 1376, 1347, 1333, 1292, 1244, 1182, 1121, 1091, 1056, 1041, 1018, 949, 919, 876, 843, 815, 797, 774, 758, 737, 729, 715, 691, 652, 621
11.3	3170, 3063, 2998, 2968, 2918, 2872, 2850, 1704, 1658, 1619, 1603, 1580, 1529, 1516, 1502, 1466, 1443, 1407, 1378, 1364, 1332, 1306, 1293, 1249, 1184, 1120, 1089, 1052, 1033, 1015, 964, 943, 927, 908, 875, 840, 821, 797, 770, 733, 712, 681, 651, 607
11.5	3057, 2982, 2958, 2919, 2872, 1709, 1619, 1600, 1584, 1563, 1530, 1502, 1468, 1443, 1415, 1374, 1339, 1290, 1250, 1201, 1189, 1169, 1123, 1099, 1056, 1013, 951, 878, 842, 795, 771, 741, 728, 712, 673, 648, 619
11.6	3170, 3054, 2980, 2915, 2870, 1771, 1704, 1600, 1581, 1526, 1511, 1481, 1466, 1445, 1416, 1383, 1362, 1355, 1295, 1250, 1178, 1117, 1092, 1046, 1023, 1006, 981, 966, 945, 915, 874, 837, 801, 769, 731, 711, 691, 654, 641, 607
16.1	3370, 2918, 2851, 1661, 1622, 1605, 1573, 1542, 1502, 1493, 1470, 1449, 1400, 1371, 1339, 1290, 1251, 1219, 1164, 1133, 1110, 1044, 1021, 994, 961, 896, 873, 832, 806, 771, 711, 687, 618
16.2	3228, 2953, 2918, 1667, 1566, 1538, 1483, 1429, 1408, 1376, 1324, 1260, 1192, 1166, 1137, 1087, 1050, 1024, 974, 879, 802, 772, 754, 700, 664, 629
16.3	3245, 3023, 2921, 2851, 1658, 1650, 1626, 1581, 1565, 1556, 1537, 1503, 1469, 1453, 1402, 1376, 1342, 1287, 1258, 1213, 1175, 1124, 1088, 1073, 1027, 974, 938, 879, 842, 772, 698, 671, 628, 611
16.4	2923, 1661, 1565, 1557, 1531, 1496, 1443, 1427, 1378, 1326, 1293, 1259, 1178, 1159, 1129, 1072, 1048, 1015, 951, 918, 876, 824, 779, 753, 693, 637, 627

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
16.5	2955, 2916, 2848, 1649, 1607, 1567, 1528, 1495, 1455, 1434, 1415, 1373, 1319, 1294, 1256, 1232, 1172, 1160, 1131, 1053, 1025, 1013, 969, 953, 915, 870, 843, 812, 778, 753, 729, 702, 667, 648, 626
16.6	3370, 2918, 2851, 1659, 1622, 1605, 1573, 1539, 1505, 1493, 1470, 1447, 1400, 1373, 1343, 1290, 1251, 1219, 1161, 1130, 1110, 1044, 1021, 994, 961, 896, 873, 832, 806, 771, 711, 689
16.7	3339, 2928, 2836, 1658, 1622, 1600, 1567, 1537, 1490, 1469, 1403, 1376, 1341, 1303, 1245, 1172, 1137, 1109, 1017, 944, 877, 840, 801, 769, 723, 688, 668, 637, 623
16.8	3236, 3215, 3028, 2966, 2897, 2823, 1623, 1566, 1554, 1530, 1494, 1471, 1433, 1403, 1379, 1318, 1293, 1251, 1223, 1158, 1113, 1097, 1048, 1014, 948, 914, 878, 842, 817, 802, 779, 763, 717, 689, 640, 624
16.10	3233, 2923, 2852, 1659, 1565, 1530, 1503, 1443, 1405, 1373, 1319, 1286, 1252, 1159, 1135, 1087, 1049, 1026, 974, 928, 876, 805, 770, 756, 702, 668, 648, 626
16.11	3345, 3058, 3027, 2928, 1659, 1626, 1584, 1566, 1504, 1469, 1453, 1404, 1373, 1331, 1296, 1255, 1212, 1151, 1123, 1089, 1072, 1028, 973, 932, 891, 844, 773, 759, 698, 666, 627, 608
16.12	3396, 2930, 2311, 1659, 1624, 1606, 1570, 1554, 1536, 1506, 1488, 1469, 1443, 1407, 1379, 1346, 1331, 1289, 1250, 1183, 1160, 1137, 1076, 1048, 1019, 968, 945, 884, 852, 815, 776, 757, 693, 668, 636, 617
16.13	3472, 3377, 3069, 3025, 2962, 2917, 2896, 2852, 1665, 1624, 1608, 1577, 1552, 1518, 1504, 1471, 1407, 1374, 1345, 1329, 1308, 1249, 1186, 1163, 1146, 1110, 1017, 991, 969, 944, 904, 893, 837, 771, 706, 690, 640, 624
16.14	3469, 3384, 3232, 2921, 2854, 1767, 1658, 1625, 1606, 1547, 1504, 1493, 1471, 1442, 1402, 1384, 1347, 1331, 1302, 1246, 1223, 1155, 1130, 1112, 1094, 1040, 1022, 962, 921, 903, 884, 869, 843, 797, 776, 712, 690, 656, 621
16.15	3309, 2935, 2838, 1661, 1623, 1602, 1569, 1543, 1495, 1470, 1407, 1379, 1346, 1331, 1305, 1246, 1174, 1137, 1118, 1030, 944, 886, 841, 813, 769, 723, 706, 690, 637, 623

¹H ЯМР-спектри синтезованих сполук

Сполука	¹ H ЯМР-спектр, δ (ppm)
1	2
4.1	8.44 (уш.с., 2H, -NH ₂), 7.71 (д, 1H, J=8.0, 1H, H-6), 7.25 (т, J=8.3, 1H, H-4), 6.80 (д, J=8.1, 1H, H-3), 6.60 (т, J=7.9, 1H, H-5), 2,19 (с, 3H, CH ₃)
4.2	9,12 (уш.с., 2H, -NH ₂), 7,60 (д, J=8.2, 1H, H-6), 7,30 (м, 5H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6' Ph), 7,22 (т, J=6.6, 1H, H-4), 6,80 (д, J=8.0, 1H, H-3), 6,59 (т, J=7.8, 1H, H-5), 3,93 (д, J=6.2, 1H, CH ₂)
4.3	9.5 (уш.с., 2H, -NH ₂), 8.14 (д, J=4.1, 2H, H-2', H-6' Ph), 7.50 (м, 3H, H-3', H-4', H-5' Ph), 7.72 (д, J=7.8, 1H, H-6 Ph), 7.26 (т, J=7.4, 1H, H-4 Ph), 6.84 (д, J=8.5, 1H, H-3 Ph), 6.64 (т, J=7.4, 1H, H-5 Ph)
4.4	9.17 (уш.с., 2H, -NH ₂), 8.06 (д, 2H, J=8.2, H-2', H-6' Ph), 7.69 (д, 1H, J=8.4, H-6), 7.28 (д, J=8.2, 2H, H-3', H-5'), 7.26 (т, J=7.4, 1H, H-4), 6.83 (д, J=8.2, 1H, H-3), 6.63 (т, J=7.4, 1H, H-5), 2.36 (с, 3H, CH ₃)
4.5	9.24 (уш.с, 2H, -NH ₂), 8.10 (д, J=7.7 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.71 (д, J=8.0 Hz, 1H, H-6), 7.34 (д, J = 7.7 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.27 (т, J = 7.9 Hz, 1H, H-4), 6.84 (д, J = 8.0 Hz, 1H, H-3), 6.64 (т, J = 7.9 Hz, 1H, H-5), 2.68 (q, J = 7.3 Hz, 2H, -CH ₂ CH ₃), 1.23 (т, J = 7.3 Hz, 1H, H-4, -CH ₂ CH ₃)
4.6	9.28 (уш.с, 1H, 2H, -NH ₂), 8.09 (д, J = 7.5 Hz, 2H, 2H, H-2', H-6'), 7.72 (д, J = 7.8 Hz, 1H, H-6), 7.37 (д, J = 7.5 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.27 (т, J = 7.8 Hz, 1H, H-4), 6.84 (д, J = 8.2 Hz, 1H, H-3), 6.64 (т, J = 7.4 Hz, 1H, H-5), 2.96 (quin, J = 6.3 Hz, 2H, -CH(CH ₃) ₂), 1.25 (д, J = 6.3 Hz, 3H, -CH(CH ₃) ₂)
4.7	8.12 (д, J = 8.4 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.71 (д, J=7.7, 1H, H-6), 7.45 (д, J = 8.4 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.21 (т, J = 7.5 Hz, 1H, H-4), 6.82 (д, J = 8.3 Hz, 1H, H-3), 6.60 (т, J = 7.6 Hz, 1H, H-5), 1.38 (с, 9H, C(CH ₃) ₃)
4.8	9.19 (уш.с., 2H, -NH ₂), 8.01-7.93 (м, 2H, 3 Ph H-2, 6), 7.72 (д, 1H, J=7.4, H-3), 7.26-7.19 (м, 2H, H-5, 3 Ph H-5), 6.87 (д, J=7.4, 1H, H-6), 6.69 (т, J=7.5, 1H, H-4), 2.19 (с, 3H, 3'-CH ₃), 2.26 (с, 3H, 4'-CH ₃)
4.9	9.20 (уш.с., 2H, -NH ₂), 8.18 (д, J=8.8, 2H, H-2', H-6' Ph), 7.70 (д, J=8.2, 1H, H-6 Ph), 7.25 (т, J=8.0, 1H, H-4 Ph), 7.06 (д, J=8.9, 2H, H-3', H-5' Ph), 6.83 (д, J=8.4, 1H, H-3 Ph), 6.63 (т, J=7.8, 1H, H-5 Ph), 3.82 (с, 3H, OCH ₃)

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.2

1	2
4.10	9.22 (уш.с, 1H, -NH ₂), 8.19 (д, J = 8.5 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.70 (д, J = 7.8 Hz, 1H, H-6), 7.27 (т, J = 7.8 Hz, 1H, H-4), 7.04 (д, J = 8.5 Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.83 (д, J = 7.9 Hz, 1H, H-3), 6.64 (т, J = 7.7 Hz, 1H, H-5), 4.11 (кв, J = 6.7 Hz, 2H, -OCH ₂ CH ₃), 1.37 (т, J = 6.7 Hz, 3H, -OCH ₂ CH ₃)
4.11	9.21 (уш.с., 2H, -NH ₂), 8.30 (т, 2H, J=8.7, H-2', H-6' Ph), 7.72 (д, 1H, J=7.4, H-3), 7.35 (т, J=8.7, 2H, H-3', H-5'), 7.25 (т, J=7.3, 1H, H-5), 6.87 (д, J=7.4, 1H, H-6), 6.69 (т, J=7.5, 1H, H-4)
4.12	9,26 (уш.с., 2H, -NH ₂), 8,21 (д, J=3,4, 1H, H-3 th.), 7.78 (д, J=4.9, 1H, H-5 th.), 7,67 (д, J=7.8, 1H, H-3 Ph), 7,31 (т, J=4.2, 1H, H-4 th.), 7,25 (т, J=7.8, 1H, H-5 Ph), 6,82 (д, J=8.1, 1H, H-6 Ph), 6,62 (т, J=7.8, 1H, H-4 Ph)
5.1	8.61 (д, J = 7.9 Hz, 1H, H-11), 8.04 (т, J = 7.9 Hz, 1H, H-9), 7.91 (д, J = 8.0 Hz, 1H, H-8), 7.84 (т, J = 7.2 Hz, 1H, H-10), 4.54 (дд, J = 13.8, 6.8 Hz, 2H, OCH ₂ CH ₃), 2.51 (с, 3H, CH ₃), 1.46 (т, J = 7.0 Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃)
5.2	8.65 (д, J = 7.8 Hz, 1H, H-11), 8.13 (д, J = 8.0 Hz, 2H, H-2', H-6'), 8.06 (т, J = 7.6 Hz, 1H, H-9), 7.94 (д, J = 7.9 Hz, 1H, H-8), 7.86 (т, J = 7.0 Hz, 1H, H-10), 7.39 (д, J = 8.1 Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.58 (дд, J = 13.8, 6.8 Hz, 2H, OCH ₂ CH ₃), 3.08-2.96 (м, 1H, CH(CH ₃) ₂), 1.48 (т, J = 7.0 Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃), 1.31 (д, J = 6.7 Hz, 6H, CH(CH ₃) ₂)
5.3	8.65 (д, J = 7.9 Hz, 1H, H-11), 8.06 (т, J = 7.9 Hz, 1H, H-9), 7.96 (м, 3H, H-2', H-6', H-8), 7.86 (т, J = 7.9 Hz, 1H, H-10), 7.27 (д, J = 7.7 Hz, 1H, H-3'), 4.58 (дд, J = 13.9, 7.0 Hz, 2H, OCH ₂ CH ₃), 2.36 (с, 6H, (CH ₃) ₂), 1.48 (т, J = 6.9 Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃)
5.4	8.60 (д, J = 7.9 Hz, 1H, H-11), 7.98 (т, J = 7.9 Hz, 1H, H-9), 7.84 (д, J = 8.0 Hz, 1H, H-8), 7.75 (т, J = 7.5 Hz, 1H, H-10), 4.31-4.04 (м, 4H, CH ₂ , OCH ₂ CH ₃), 2.39 (с, 3H, CH ₃), 1.28 (т, J = 7.0 Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃)
5.5	8.64 (д, J = 7.8 Hz, 1H, H-11), 8.21 (д, J = 7.6 Hz, 2H, H-2', H-6'), 8.01 (т, J = 8.0 Hz, 1H, H-9), 7.88 (д, J = 8.0 Hz, 1H, H-8), 7.78 (т, J = 8.0, 1H, H-10), 7.52 (д, J = 6.7 Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.30 (с, 2H, CH ₂), 4.19 (дд, J = 12.6, 5.6 Hz, 2H, OCH ₂ CH ₃), 1.39 (с, 9H, C(CH ₃) ₃), 1.22 (т, J = 6.0 Hz, 3H, OCH ₂ CH ₃)
5.6	12.28 (с, 1H, COOH), 8.46 (д, 1H, J=8.1, H-11), 7.95 (т, 1H, J=8.1, H-10), 7.76 (д, 1H, J=8.1, H-8), 7.69 (т, 1H, J=8.1, H-9), 3.38 (т, 2H, J=6.8, CH ₂ CH ₂ COOH), 2.83 (т, 2H, J=6.8, CH ₂ CH ₂ COOH), 2.37 (с, 3H, CH ₃)

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.2

1	2
5.7	12.25 (с, 1H, COOH), 8.48 (д, 1H, $J=8.1$, H-11), 7.95 (т, 1H, $J=8.1$, H-10), 7.69 (т, 1H, $J=8.1$, H-9), 7.77 (д, 1H, $J=8.1$, H-8), 7.38 (д, 2H, $J=7.5$, H-2', 6'), 7.31 (т, 2H, $J=7.6$, H-3', 5'), 7.23 (т, 1H, $J=7.6$, H-4'), 4.10 (с, 2H, $\underline{CH_2}$), 3.31 (т, 2H, $J=7.0$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$), 2.76 (т, 2H, $J=7.0$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$)
5.8	12.30 (с, 1H, COOH), 8.53 (д, 1H, $J=8.1$, H-11), 8.25 (д, 2H, $J=7.7$, H-2', 6'), 7.98 (т, 1H, $J=8.1$, H-10), 7.81 (д, 1H, $J=8.1$, H-8), 7.73 (т, 1H, $J=8.1$, H-9), 7.60-7.53 (м, 3H, H-3', 4', 5'), 3.51 (т, 2H, $J=6.8$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$), 2.88 (т, 2H, $J=6.8$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$)
5.9	12.24 (с, 1H, COOH), 8.53 (д, 1H, $J=8.1$, H-11), 8.19 (д, 2H, $J=7.7$, H-2', 6'), 7.97 (т, 1H, $J=8.1$, H-10), 7.81 (д, 1H, $J=8.1$, H-8), 7.73 (т, 1H, $J=8.1$, H-9), 7.35 (д, 3H, $J=7.7$, H-3', 5'), 3.50 (т, 2H, $J=6.8$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$), 2.87 (т, 2H, $J=6.8$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$), 2.38 (с, 3H, CH_3)
5.10	12.11 (с, 1H, COOH), 8.59 (д, 1H, $J=7.9$, H-11), 8.24 (д, 2H, $J=7.6$, H-2', 6'), 7.95 (т, 1H, $J=7.4$, H-9), 7.82 (д, 1H, $J=8.0$, H-8), 7.71 (т, 1H, $J=7.3$, H-10), 7.34 (д, 2H, $J=7.6$, H-3', 5'), 3.55 (т, 2H, $J=6.2$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$), 2.90 (т, 2H, $J=6.2$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$), 2.73 (кв, 2H, $J=7.1$, 4'- $\underline{CH_2}CH_3$), 1.30 (т, 3H, $J=7.4$, 4'- $\underline{CH_2}CH_3$)
5.11	12.10 (с, 1H, COOH), 8.60 (д, 1H, $J=7.8$, H-11), 8.25 (д, 2H, $J=7.9$, H-2', 6'), 7.95 (т, 1H, $J=7.1$, H-9), 7.83 (д, 1H, $J=7.9$, H-8), 7.71 (т, 1H, $J=7.3$, H-10), 7.38 (д, 2H, $J=7.9$, H-3', 5'), 3.56 (т, 2H, $J=6.2$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$), 3.12 – 2.97 (м, 1H, 4'- $\underline{CH}(CH_3)CH_3$), 2.90 (т, 2H, $J=6.3$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$), 1.32 (д, 6H, $J=6.7$, 4'- $\underline{CH}(CH_3)CH_3$)
5.12	12.09 (с, 1H, COOH), 8.61 (д, 1H, $J=7.6$, H-11), 8.25 (д, 2H, $J=7.8$, H-2', 6'), 7.95 (т, 1H, $J=7.8$, H-9), 7.83 (д, 1H, $J=7.8$, H-8), 7.71 (т, 1H, $J=7.8$, H-10), 7.54 (д, 2H, $J=7.8$, H-3', 5'), 3.56 (т, 2H, $J=5.9$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$), 2.90 (т, 2H, $J=5.9$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$), 1.40 (с, 9H, 4'- $\underline{C}(CH_3)_3$)
5.13	12.34 (с, 1H, COOH), 8.51 (д, 1H, $J=8.1$, H-11), 8.03 (с, 1H, H-2'), 8.01 (д, 1H, $J=8.3$, H-6'), 7.97 (т, 1H, $J=8.1$, H-10), 7.81 (д, 1H, $J=8.1$, H-8), 7.73 (т, 1H, $J=8.1$, H-9), 7.27 (д, 1H, $J=8.3$, H-5'), 3.49 (т, 2H, $J=6.8$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$), 2.87 (т, 2H, $J=6.8$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$), 2.28 (с, 3H, 4'- $\underline{CH_3}$); 2.24 (с, 3H, 3'- $\underline{CH_3}$)
5.14	12.22 (с, 1H, COOH), 8.52 (д, 1H, $J=8.1$, H-11), 8.33 (д, 2H, $J=9.0$, H-2', 6'), 7.97 (т, 1H, $J=8.1$, H-10), 7.81 (д, 1H, $J=8.1$, H-8), 7.72 (т, 1H, $J=8.1$, H-9), 7.09 (д, 2H, $J=8.9$, H-3', 5'), 3.83 (с, 3H, $\underline{OCH_3}$), 3.51 (т, 2H, $J=6.8$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$), 2.87 (т, 2H, $J=6.8$, $\underline{CH_2}CH_2COOH$)

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.2

1	2
5.15	12.09 (с, 1H, COOH), 8.60 (д, 1H, $J = 8.0$, H-11), 8.37 (д, 2H, $J = 8.2$, H-2', 6'), 7.96 (т, 1H, $J = 7.5$, H-9), 7.83 (д, 1H, $J = 8.1$, H-8), 7.72 (т, 1H, $J = 7.5$, H-10), 7.02 (д, 2H, $J = 8.1$, H-3', 5'), 4.14 (кв, 2H, $J = 6.6$, 4'-OCH ₂ CH ₃), 3.57 (т, 2H, $J = 6.4$, CH ₂ CH ₂ COOH), 2.90 (т, 2H, $J = 6.5$, CH ₂ CH ₂ COOH), 1.45 (т, 3H, $J = 6.7$, 4'-OCH ₂ CH ₃)
5.16	12.09 (с, 1H, COOH), 8.62 (д, 1H, $J = 7.5$, H-11), 8.44 (т, 2H, $J = 5.6$, H-2', 6'), 7.97 (т, 1H, $J = 7.7$, H-9), 7.84 (д, 1H, $J = 7.8$, H-8), 7.73 (т, 1H, $J = 7.1$, H-10), 7.29 (т, 2H, $J = 8.0$, H-3', 5'), 3.57 (т, 2H, $J = 5.6$, CH ₂ CH ₂ COOH), 2.91 (т, 2H, $J = 5.7$, CH ₂ CH ₂ COOH)
5.17	12.26 (с, 1H, COOH), 8.53 (д, 1H, $J = 8.2$, H-11), 8.39 (д, 1H, $J = 3.9$, H-3'), 7.97 (м, 2H, H-9, 5'), 7.84 (д, 1H, $J = 8.2$, H-8), 7.74 (т, 1H, $J = 8.1$, H-10), 7.30 (т, 1H, $J = 3.9$, H-4'), 3.52 (т, 2H, $J = 6.9$, CH ₂ CH ₂ COOH), 2.89 (т, 2H, $J = 7.0$, CH ₂ CH ₂ COOH)
5.18	12.08 (с, 1H, COOH), 8.44 (д, 1H, $J=8.1$, H-11), 7.93 (т, 1H, $J=8.1$, H-10), 7.78 (д, 1H, $J=8.1$, H-8), 7.68 (т, 1H, $J=8.1$, H-9), 3.16 (т, 2H, $J=7.0$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 2.42 (т, 2H, $J=6.9$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 2.35 (с, 3H, CH ₃), 2.05 (q, 2H, $J=7.0$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH)
5.19	12.07 (с, 1H, COOH), 8.46 (д, 1H, $J=8.1$, H-11), 7.92 (т, 1H, $J=7.7$, H-10), 7.78 (д, 1H, $J=8.1$, H-8), 7.68 (т, 1H, $J=8.1$, H-9), 7.37 (д, 2H, $J=7.5$, H-2', 6'), 7.31 (т, 2H, $J=7.5$, H-3', 5'), 7.24 (т, 1H, $J=7.2$, H-4'), 4.09 (с, CH ₂), 3.04 (т, 2H, $J=7.0$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 2.30 (т, 2H, $J=7.0$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 1.93 (q, 2H, $J=7.0$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH),
5.20	12.10 (с, 1H, COOH), 8.54 (д, 1H, $J=8.1$, H-11), 8.27 (д, 2H, $J=7.2$, H-2', 6'), 7.98 (т, 1H, $J=8.1$, H-10), 7.86 (д, 1H, $J=8.1$, H-8), 7.74 (т, 1H, $J=8.1$, H-9), 7.60-7.53 (м, 3H, H-3', 4', 5'), 3.30 (т, 2H, $J=7.1$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 2.46 (т, 2H, $J=7.0$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 2.11 (q, 2H, $J=7.0$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH)
5.21	12.10 (с, 1H, COOH), 8.51 (д, 1H, $J=8.1$, H-11), 8.19 (д, 2H, $J=8.0$, H-2', 6'), 7.96 (т, 1H, $J=8.1$, H-10), 7.84 (д, 1H, $J=8.1$, H-8), 7.72 (т, 1H, $J=8.1$, H-9), 7.33 (д, 2H, $J=8.0$, H-3', 5'), 3.28 (т, 2H, $J=7.1$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 2.45 (т, 2H, $J=7.0$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 2.36 (с, 3H, CH ₃), 2.11 (q, 2H, $J=7.1$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH)
5.22	11.93 (с, 1H, COOH), 8.58 (д, 1H, $J = 7.8$, H-11), 8.24 (д, 2H, $J = 7.5$, H-2', 6'), 7.95 (т, 1H, $J = 7.3$, H-9), 7.84 (д, 1H, $J = 7.9$, H-8), 7.71 (т, 1H, $J = 7.3$, H-10), 7.34 (д, 2H, $J = 7.5$, H-3', 5'), 3.35 (т, 2H, $J = 6.6$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 2.73 (кв, 2H, $J = 6.9$, 4'-CH ₂ CH ₃), 2.47 (т, 2H, $J = 6.7$, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 2.26 – 2.06 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 1.30 (т, 3H, $J = 7.3$, 4'-CH ₂ CH ₃)

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.2

1	2
5.24	12.12 (с, 1H, COOH), 8.47 (д, 1H, $J=8.1$, H-11), 8.01-7.93 (м, 3H, H-2', 6', 10), 7.82 (д, 1H, $J=8.1$, H-8), 7.70 (т, 1H, $J=8.1$, H-9), 7.20 (д, 1H, $J=7.9$, H-5'), 3.24 (т, 2H, $J=7.0$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}}$), 2.46 (т, 2H, $J=6.9$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2.24 (с, 3H, 4'-CH ₃), 2.17 (с, 3H, 3'-CH ₃), 2.10 (q, 2H, $J=7.0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$)
5.25	11.97 (с, 1H, COOH), 8.50 (д, 1H, $J=8.1$, H-11), 8.33 (д, 2H, $J=8.9$, H-2', 6'), 7.96 (т, 1H, $J=7.7$, H-10), 7.84 (д, 1H, $J=8.1$, H-8), 7.71 (т, 1H, $J=7.7$, H-9), 7.07 (д, 2H, $J=8.9$, H-3', 5'), 3.83 (с, 3H, OCH ₃), 3.29 (т, 2H, $J=7.2$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}}$), 2.46 (т, 2H, $J=7.0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2.11 (q, 2H, $J_2=14.4$, $J_3=7.2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$)
5.26	11.93 (с, 1H, COOH), 8.59 (д, 1H, $J=7.9$, H-11), 8.37 (д, 2H, $J=8.2$, H-2', 6'), 7.96 (т, 1H, $J=7.3$, H-9), 7.84 (д, 1H, $J=7.9$, H-8), 7.71 (т, 1H, $J=7.3$, H-10), 7.02 (д, 2H, $J=7.8$, H-3', 5'), 4.14 (кв, 2H, $J=5.8$, 4'-OCH ₂ CH ₃), 3.37 (т, 2H, $J=6.7$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2.46 (т, 2H, $J=6.3$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}}$), 2.27 – 2.09 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 1.45 (т, 3H, $J=6.6$, 4'-OCH ₂ CH ₃)
5.27	11.94 (с, 1H, COOH), 8.60 (д, 1H, $J=7.9$, H-11), 8.43 (т, 2H, $J=7.7$, H-2', 6'), 7.97 (т, 1H, $J=7.5$, H-9), 7.85 (д, 1H, $J=8.0$, H-8), 7.72 (т, 1H, $J=7.4$, H-10), 7.30 (т, 2H, $J=8.4$, H-3', 5'), 3.36 (т, 2H, $J=7.0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2.47 (т, 2H, $J=7.0$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}}$), 2.25 – 2.09 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$)
5.28	12.11 (с, 1H, COOH), 8.54 (д, 1H, $J=8.1$, H-11), 8.41 (д, 1H, $J=3.3$, H-3'), 8.00-7.96 (м, 2H, H-9, 5'), 7.86 (д, 1H, $J=8.1$, H-8), 7.59-7.71 (м, 2H, H-10, 4'), 3.29 (т, 2H, $J=7.1$, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}}$), 2.47 (т, 2H, $J=7.0$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 1.71 (кв, 2H, $J=7.1$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$)
6.1	12.36 (с, 1H, COOH), 8.57 (д, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 8.01 (т, $J=7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.84 (д, $J=8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.77 (т, $J=7.6$ Hz, 1H, H-10), 3.70 (дд, $J=16.1$, 6.8 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), 3.30 – 3.10 (м, $J=19.8$, 6.6 Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), 2.21 (с, 1H, CH ₃), 1.30 (д, $J=6.7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})\text{COOH}$)
6.2	12.36 (с, 1H, COOH), 8.57 (д, $J=8.0$ Hz, 1H, H-8), 8.28 (д, $J=7.1$ Hz, 2H, 3-Ph H-2, 6), 8.01 (т, $J=7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.84 (д, $J=8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.77 (т, $J=7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.68 – 7.45 (м, 3H, 3-Ph H-3,4,5), 3.70 (дд, $J=16.1$, 6.8 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), 3.30 – 3.10 (м, $J=19.8$, 6.6 Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), 1.30 (д, $J=6.7$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})\text{COOH}$)

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.2

1	2
6.3	δ 12.11 (с, 1H, COOH), 8.60 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 8.23 (д, $J = 7.2$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 7.97 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 7.82 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 7.72 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 7.33 (д, $J = 7.5$ Hz, 2H, 3-Ph H-3,5), 3.73 (дд, $J = 17.4$, 8.3 Hz, 1H $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), 3.40 – 3.17 (м, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), 2.45 (с, 3H, CH ₃), 1.36 (д, $J = 6.0$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$)
6.4	12.11 (с, 1H, COOH), 8.60 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 8.24 (д, $J = 6.9$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 7.97 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7.83 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.36 (д, $J = 7.7$ Hz, 2H, 3-Ph H-3,5), 3.73 (дд, $J = 17.6$, 8.3 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), 3.34 – 3.18 (м, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), 2.75 (дд, $J = 13.7$, 6.4 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 1.36 (д, $J = 5.7$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), 1.31 (т, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$)
6.5	12.32 (с, 1H, COOH), 8.57 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 8.22 (д, $J = 7.4$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8.01 (т, 1H, $J = 8.0$, H-9), 7.84 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H, H-8), 7.77 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.45 (д, $J = 7.3$ Hz, 1H, 3-Ph H-3, 5), 3.69 (дд, $J = 16.0$, 6.8 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), 3.31 – 3.14 (м, 2H, $-\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), 3.00 (дт, $J = 12.9$, 6.6 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 1.42-1.13 (м, 9H, $-\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$, $-\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$)
6.6	12.10 (с, 1H, COOH), 8.60 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 8.37 (д, $J = 7.7$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 7.96 (т, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-9), 7.82 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 7.72 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.02 (д, $J = 7.8$ Hz, 2H, 3-Ph H-3, 5), 4.14 (м, 2H, $-\underline{\text{OCH}_2\text{CH}_3}$), 3.74 (дд, $J = 16.7$, 7.5 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), 3.35–3.18 (м, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$), 1.45 (т, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\underline{\text{OCH}_2\text{CH}_3}$), 1.36 (д, $J = 5.7$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{COOH}$)
7.1	13.90 (с, 1H, NH), 7.79 (д, 1H, H-3), 7.73 (т, 1H, H-5), 7.63 (т, 1H, H-4), 7.42 (д, 1H, H-6), 3.35-2.83 (м, 2H, $-\underline{\text{COCH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{CO}-$), 2.39 (м, 1H $-\underline{\text{COCH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{CO}-$), 2.24 (с, 1H, CH ₃), 1.32 (д, 3H, $-\underline{\text{COCH}_2\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{CO}-$)
8.1	12.59 (с, 1H, COOH), 8.57 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 8.21 (д, $J = 7.1$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 8.03 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7.83 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.78 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.71 – 7.05 (м, 8H, 3-Ph H-3,4,5, 6-Ph H-2, 3, 4, 5, 6), 4.43 (дд, $J = 9.5$, 4.7 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{Ph})\text{COOH}$), 4.07 (дд, $J = 17.6$, 9.4 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{Ph})\text{COOH}$), 3.53 (дд, $J = 17.6$, 4.7 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{Ph})\text{COOH}$)
9.1	13.88 (с, 1H, NH), 8.21 (д, $J = 7.1$ Hz, 2H, 3-Ph H-2,6), 7.79 (д, 1H, H-3), 7.73 (т, 1H, H-5), 7.71-7.05 (м, 10H, H-4, H-6, 3-Ph H-3,4,5, 6-Ph H-2, 3, 4, 5, 6), 4.02 (дд, $J = 17.6$, 9.4 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{Ph})$), 3.44 (дд, $J = 17.6$, 4.7 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}(\text{Ph})$)

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.2

1	2
10.1	14.02 (с, 1H, \underline{NH}), 7.98-7.85 (м, 4H, H-4, 5, 6, 7), 7.85-7.73 (м, 2H, H-3, 5 [3-Ph]), 7.73-7.56 (м, 2H, H-4, 6 [3-Ph]), 2.09 (с, 3H, \underline{CH}_3)
10.2	14.48 (с, 1H, \underline{NH}), 8.04 (д, 2H, $J = 7.2$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.99-7.88 (м, 5H, H-4, 5, 6, 7; H-3 [3-Ph]), 7.84 (т, 1H, $J = 7.6$, H-5 [3-Ph]), 7.78-7.62 (м, 2H, H-4, 6 [3-Ph]), 7.55 – 7.40 (м, 3H, H-3', 4', 5' [6-Ph])
10.3	14.26 (с, 1H, \underline{NH}), 8.03 (д, 2H, $J = 7.7$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.94-7.83 (м, 5H, H-4, 5, 6, 7; H-3 [3-Ph]), 7.78 (т, 1H, $J = 7.5$, H-5 [3-Ph]), 7.67 (т, 1H, $J = 7.5$, H-4 [3-Ph]), 7.57 (д, 1H, $J = 7.8$, H-6 [3-Ph]), 7.18 (д, 2H, $J = 7.9$, H-3', 5' [6-Ph]), 2.38 (с, 3H, \underline{CH}_3)
10.4	14.35 (с, 1H, \underline{NH}), 8.05 (д, 2H, $J = 7.2$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.98-7.85 (м, 5H, H-4, 5, 6, 7; H-3 [3-Ph]), 7.80 (т, 1H, $J = 7.2$, H-5 [3-Ph]), 7.70 (т, 1H, $J = 7.3$, H-4 [3-Ph]), 7.62 (д, 1H, $J = 7.7$, H-6 [3-Ph]), 7.25 (д, 2H, $J = 7.8$, H-3', 5' [6-Ph]), 2.68 (кв, 2H, $J = 7.3$, 4'- $\underline{CH}_2\text{CH}_3$), 1.25 (т, 3H, $J = 7.4$, 4'- $\underline{CH}_2\text{CH}_3$)
10.5	14.43 (с, 1H, \underline{NH}), 7.99 (д, 2H, $J = 7.9$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.97-7.87 (м, 5H, H-4, 5, 6, 7; H-3 [3-Ph]), 7.84 (т, 1H, $J = 7.4$, H-5 [3-Ph]), 7.78-7.64 (м, 2H, H-4, 6 [3-Ph]), 7.33 (д, 2H, $J = 8.1$, H-3', 5' [6-Ph]), 3.00-2.85 (м, 1H, - $\underline{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 1.22 (д, 6H, $J = 6.9$, - $\underline{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$)
10.6	14.19 (с, 1H, \underline{NH}), 8.14 (д, 2H, $J = 8.1$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.97-7.81 (м, 5H, H-4, 5, 6, 7; H-3 [3-Ph]), 7.77 (т, 1H, $J = 6.8$, H-5 [3-Ph]), 7.66 (т, 1H, $J = 7.2$, H-4 [3-Ph]), 7.56 (д, 1H, $J = 7.5$, H-6 [3-Ph]), 6.86 (д, 2H, $J = 8.2$, H-3', 5' [6-Ph]), 4.06 (кв, 2H, $J = 6.6$, - $\underline{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.39 (т, 3H, $J = 6.8$, - $\underline{OCH}_2\text{CH}_3$)
11.1	13.93 (с, 1H, \underline{NH}), 7.85-7.47 (м, 3H, H-3, 4, 5 [3-Ph]), 7.20 (д, 1H, $J = 7.3$, H-6 [3-Ph]), 6.25 (с, 2H, H-5, 6), 3.41 (с, 2H, H-3a, 7a), 3.32 (с, 2H, H-4, 7), 2.20 (с, 3H, \underline{CH}_3), 1.60 (т, 2H, $J = 9.9$, H-8)
11.2	14.23 (с, 1H, \underline{NH}), 8.37- 8.16 (м, 2H, H-2', 6' [6-Ph]), 7.84 (д, 1H, $J = 6.4$, H-3 [3-Ph]), 7.75-7.53 (м, 2H, H-4, 5 [3-Ph]), 7.50-7.36 (м, 3H, H-3', 4', 5' [6-Ph]), 7.21 (д, 1H, $J = 7.2$, H-6 [3-Ph]), 6.25 (с, 2H, H-5, 6), 3.46 (с, 2H, H-3a, 7a), 3.38 (с, 2H, H-4, 7), 1.69 (т, 2H, H-8)
11.3	14.14 (с, 1H, \underline{NH}), 8.13 (д, 2H, $J = 7.6$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.80 (д, 1H, $J = 6.1$, H-3 [3-Ph]), 7.71-7.48 (м, 2H, H-4, 5 [3-Ph]), 7.23 (д, 2H, $J = 7.7$, H-3', 5' [6-Ph]), 7.18 (д, 1H, $J = 6.2$, H-6 [3-Ph]), 6.22 (с, 2H, H-5, 6), 3.43 (с, 2H, H-3a, 7a), 3.34 (с, 2H, H-4, 7), 2.40 (с, 3H, 4'- \underline{CH}_3), 1.65 (т, 2H, H-8)

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.2

1	2
11.4	14.17 (с, 1H, \underline{NH}), 8.14 (д, 2H, $J = 7.9$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.81 (д, 1H, $J = 7.1$, H-3 [3-Ph]), 7.67 (т, 1H, $J = 7.3$, H-5 [3-Ph]), 7.59 (т, 1H, $J = 7.0$, H-4 [3-Ph]), 7.26 (д, 2H, $J = 8.2$, H-3', 5' [6-Ph]), 7.19 (д, 1H, $J = 7.5$, H-6 [3-Ph]), 6.23 (с, 2H, H-5, 6), 3.43 (с, 2H, H-3a, 7a), 3.34 (с, 2H, H-4, 7), 2.69 (кв, 2H, $J = 7.6$, 4'- $\underline{CH_2CH_3}$), 1.65 (т, 2H, H-8), 1.26 (т, 3H, $J = 7.6$, 4'- $\underline{CH_2CH_3}$)
11.5	14.29 (с, 1H, \underline{NH}), 8.10 (д, 2H, $J = 7.1$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.86 (д, 1H, $J = 6.5$, H-3 [3-Ph]), 7.76-7.54 (м, 2H, H-4, 5 [3-Ph]), 7.38 (д, 2H, $J = 8.0$, H-3', 5' [6-Ph]), 7.23 (д, 1H, $J = 7.6$, H-6 [3-Ph]), 6.26 (с, 2H, H-5, 6), 3.45 (с, 2H, H-3a, 7a), 3.32 (с, 2H, H-4, 7), 3.02-2.89 (м, 1H, 4'- $\underline{CH(CH_3)CH_3}$), 1.58 (т, 2H, $J = 8.6$, H-8), 1.25 (д, 6H, $J = 6.9$, 4'- $\underline{CH(CH_3)CH_3}$)
11.6	14.12 (с, 1H, \underline{NH}), 8.25 (д, 2H, $J = 7.8$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.80 (д, 1H, $J = 6.8$, H-3 [3-Ph]), 7.72 – 7.51 (м, 2H, H-4, 5 [3-Ph]), 7.18 (д, 1H, $J = 7.3$, H-6 [3-Ph]), 6.92 (д, 2H, $J = 8.1$, H-3', 5' [6-Ph]), 6.23 (с, 2H, H-5, 6), 4.09 (кв, 2H, $J = 6.7$, 4'- $\underline{OCH_2CH_3}$), 3.43 (с, 2H, H-3a, 7a), 3.35 (с, 2H, H-4, 7), 1.66 (/т, 2H, H-8), 1.42 (т, 3H, $J = 6.7$, 4'- $\underline{OCH_2CH_3}$)
12.1	12.30 (с, 1H, COOH), 8.59 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 8.26 (д, $J = 15.6$ Hz, 1H, $\underline{CH=CH-COOH}$), 7.98 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 7.88 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.75 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 7.16 (д, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\underline{CH=CH-COOH}$), 2.47 (с, 3H, $\underline{CH_3}$);
13.1	8.30 (д, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-5), 8.04 (д, $J = 7.1$ Hz, 2H, 2 Ph H-2,6), 8.01 (д, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-7), 7.40 (т, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-6), 7.29 (д, $J = 7.2$ Hz, 1H, 2 Ph H-3,5), 6.54 (с, 1H, H-14уш), 5.91 (с, 2H, H-12, 13), 3.92-3.75 (м, 1H, H-14), 3.45-3.24 (м, 1H, H-11), 3.13-2.87 (м, 2H, H-11, 14), 2.43 (с, 3H, $\underline{CH_3}$)
13.2	8.29 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5), 8.05 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, 2 Ph H-2,6), 7.99 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 7.40 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 7.31 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, 2 Ph H-3,5), 6.56 (с, 1H, H-14уш), 5.91 (с, 2H, H-12, 13), 4.02-3.70 (м, 1H, H-14), 3.37 (м, 1H, H-11), 3.07 (м, 2H, H-11, 14), 2.81-2.66 (кв, 2H, $\underline{CH_2CH_3}$), 1.37-1.19 (м, 3H, $\underline{CH_2CH_3}$)
13.3	8.29 (д, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5), 8.05 (д, $J = 7.5$ Hz, 2H, 2 Ph H-2,6), 7.99 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-7), 7.39 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 7.34 (д, $J = 7.7$ Hz, 2H, 2 Ph H-3,5), 6.55 (с, 1H, H-14уш), 5.91 (с, 2H, H-12,13), 3.86 (м, 1H, H-14), 3.53-3.31 (м, 1H, H-11), 3.15-3.00 (м, 2H, H-11, 14), 2.41-2.18 (м, 1H, $\underline{CH(CH_3)_2}$), 1.31 (д, $J = 6.0$ Hz, 6H, $\underline{CH(CH_3)_2}$)

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.2

1	2
14.1	8.94 (с, 1H, H-6), 8.53 (д, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-11), 8.02 (т, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-9), 7.90 (д, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.79 (т, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-10), 2.5 (с, 3H, CH ₃),
14.2	9.07 (с, 1H, H-6), 8.58 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-11), 8.18 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 8.05 (т, $J = 7.9$, 1H, H-10), 7.95 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.83 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 7.44 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 3.00 (квинт, $J = 6.7$ Hz, 1H, -CH(CH ₃) ₂), 1.27 (д, $J = 6.7$ Hz, 6H, -CH(CH ₃) ₂)
14.3	8.97 (с, 1H, H-6), 8.56 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-11), 8.19 (д, 1H, H-5'), 8.13 (д, 1H, H-6'), 8.05 (т, $J = 7.9$, 1H, H-10), 7.93 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.81 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 7.34 (с, 1H, H-2'), 2.26 (с, 3H, 4-CH ₃), 2.23 (с, 3H, 3-CH ₃)
15.1	12.31 (с, 1H, COOH), 8.64 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-11), 7.96 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-9), 7.86 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 4.31 (с, 2H, CH ₂), 2.41 (с, 3H, CH ₃)
15.2	12.25 (с, 1H, COOH), 8.62 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 8.19 (д, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.98 (т, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-9), 7.85 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 8.0$, 1H, H-10), 7.50 (д, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 4.28 (с, 2H, CH ₂), 1.39 (с, 9H, C(CH ₃) ₃)
17.1	8.53 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 7.99 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 7.80 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 3.52 (с, 1H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂), 3.48-3.40 (м, 3H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂), 2.92 (т, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂), 2.40 (с, 3H, CH ₃), 1.66 – 1.54 (м, 3H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂), 1.50-1.39 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂)
17.2	8.53 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 8.00 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 7.82 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 3.69-3.64 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ O), 3.62-3.55 (м, 4H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ O), 3.48 – 3.44 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ O), , 2.94 (т, 2H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ O), 2.41 (с, 3H, CH ₃)
17.3	8.56 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-11), 8.25 (д, $J = 6.9$ Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 7.98 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.90 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.78 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.62 (м, 3H, 3 Ph H-3, 4, 5), 3.54 (с, 1H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂), 3.45-3.38 (м, 3H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂), 2.90 (т, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂), 2.41 (с, 3H, CH ₃), 1.60-1.52 (м, 3H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂), 1.52-1.41 (м, 2H, CH ₂ CH ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂)

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.2

1	2
17.4	8.57 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-11), 8.26 (д, $J = 6.6$ Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 8.02 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7.85 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8), 7.77 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.67 – 7.50 (м, 3H, 3 Ph H-3, 4, 5), 3.63 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2})_2\text{O}$), 3.60-3.51 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2})_2\text{O}$), 3.47 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2})_2\text{O}$), 3.34 (м, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}}$), 2.97 (т, $J = 6.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$)
17.5	8.52 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-11), 8.03 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.82 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.76 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 3.51-3.25 (м, 6H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2}$), 2.54 (т, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2.40 (с, 3H, CH_3), 2.26-2.09 (м, 2H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.55 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.46 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.33 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2}$)
17.6	8.52 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-11), 7.99 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 7.84 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 7.73 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 3.56 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2})_2\text{O}$), 3.52-3.40 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.34 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2})_2\text{O}$), 3.22 (т, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}}$), 2.55 (т, 2H, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2.39 (с, 3H, CH_3), 2.16 – 2.04 (м, 2H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$)
17.7	8.56 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 8.29 (д, $J = 6.9$ Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 8.01 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 7.86 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 7.76 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.59 (м, 3H, 3 Ph H-3, 4, 5), 3.46-3.20 (м, 6H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2}$), 2.55 (т, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 2.23-2.03 (м, 2H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.53 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.44 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.31 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2}$)
17.8	8.55 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 8.28 (д, $J = 6.9$ Hz, 2H, 3 Ph H-2,6), 8.00 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 7.87 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 7.75 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 7.63 – 7.50 (м, 3H, 3 Ph H-3, 4, 5), 3.56-3.48 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2})_2\text{O}$), 3.49-3.40 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 3.37-3.32 (м, 7H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}}$), 2.56-2.53 (т, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$), 2.22-2.04 (м, 2H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$)
17.10	8.38 (д., 1H, H-11), 7.98 (т., 1H, H-9), 7.79 (д., 1H, H-8), 7.70 (т., 1H, H-10), 6.30 (м., 5H, Ph-2, 3, 4, 5, 6), 4.25 (д., 2H, $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$), 3.35 (м., 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHBn}}$), 2.60 (т., 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CONHBn}$), 2.40 (с., 3H, $\underline{\text{CH}_3}$), 2.15 (м., 2H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CONHBn}$)

Продовж. дод. А

Таблиця А.3

¹³С ЯМР-спектри синтезованих сполук

Сполука	¹³ С ЯМР-спектр, δ (ррм)
1	2
4.1	150.2, 133.4, 133.4, 128.7, 117.5, 117.5, 115.7, 115.7, 110.2, 17.6
4.2	150.4, 137.1, 133.5, 129.8, 129.8, 129.8, 129.8, 128.7, 128.7, 128.7, 128.6, 126.9, 117.5, 115.7, 109.9, 36,7
4.3	150.6, 133.6, 133.5, 130.4, 128.9, 128.9, 128.9), 128.8, 128.8, 128.6 , 128.6, 128.6, 117.5, 115.7, 109.7
4.4	149.92, 139.64, 132.96, 130.12, 128.60, 128.19, 116.95, 115.12, 109.16, 21.01
4.5	149.94, 145.83, 132.96, 130.37, 128.30, 128.16, 127.41, 116.96, 115.12, 109.12, 28.08, 15.41
4.6	150.37, 149.92, 133.00, 130.50, 128.35, 128.15, 125.96, 116.96, 115.11, 109.01, 33.37, 23.70
4.7	189.17, 163.88, 161.28, 144.25, 141.43, 139.38, 136.09, 128.27, 126.40, 120.38, 45.73, 42.16
4.9	160.61, 149.87, 132.89, 129.88, 128.16, 125.23, 116.93, 115.11, 113.47, 109.23, 55.22
4.10	159.89, 149.88, 132.90, 129.87, 128.15, 125.05, 116.92, 115.09, 113.85, 109.17, 63.13, 14.60
4.12	150.4, 135.7, 133.5, 131.2, 130.6, 130.6, 128.8, 128.8, 128.3, 117.5, 115.8, 109.9
5.1	159.49 (2-C), 159.22 (-COOEt), 155.44 (6-C), 151.33 (7a-C), 142.96 (11уш-C), 142.38 (3-C), 135.32 (9-C), 129.53 (11-C), 127.71 (10-C), 125.48 (8-C) , 119.84 (11a-C), 62.54 (-OCH ₂ CH ₃), 17.57 (2-CH ₃), 13.65 (-OCH ₂ CH ₃)
5.5	167.34 (-COOEt), 159.77 (2-C), 154.40 (7a-C), 151.67 (6-C), 147.76 (3-C), 143.20 (11уш-C), 135.21 (9-C), 128.63 (11-C), 127.29 (10-C), 125.33 (8-C), 119.56 (11a-C), 60.73 (-OCH ₂ CH ₃), 40.42 (-CH ₂ -), 17.65 (2-CH ₃), 13.87 (-OCH ₂ CH ₃)
5.6	18.34 (CH ₃), 28.26 (CH ₂ CH ₂ COOH), 30.27 (CH ₂ CH ₂ COOH), 119.93 (11a-C), 125.79 (8-C), 127.71 (11-C), 128.73 (10-C), 135.69 (9-C), 142.22 (3-C), 143.79 (11уш-C), 152.28 (6-C), 153.34 (7a-C), 154.97 (2-C), 173.67 (COOH)
5.8	28.21 (CH ₂ CH ₂ COOH), 30.25 (CH ₂ CH ₂ COOH), 119.64 (11a-C), 125.89 (8-C), 127.77 (11-C), 128.77 (10-C), 128.88 (4'-C), 129.76 (3'-C, 5'-C), 131.72 (2'-C, 6'-C), 132.56 (1'-C), 135.79 (9-C), 143.68 (3-C), 149.78 (11уш-C), 151.34 (6-C), 153.56 (7a-C), 159.80 (2-C), 173.92 (COOH)

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.3

1	2
5.18	18.35 (CH ₃), 21.61 (CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 32.33 (CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 33.29 (CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 119.96 (C-11a), 125.70 (C-8), 127.69 (C-11), 128.60 (C-10), 135.58 (C-9), 143.92 (C-3), 152.30 (C-11уш), 153.95 (C-6), 154.79 (C-7a), 160.74 (C-2), 174.66 (COOH)
5.20	21.67 (CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 32.47 (CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 33.30 (CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH), 119.83 (11a-C), 125.89 (8-C), 127.86 (11-C), 128.82 (10-C), 128.87 (3'-C, 5'-C), 129.78 (2'-C, 6'-C), 131.72 (4'-C), 132.47 (1'-C), 135.62 (9-C), 143.95 (3-C), 149.47 (11уш-C), 151.54 (6-C), 154.31 (7a-C), 159.96 (2-C), 174.77 (COOH)
6.2	159.46 (COOH), 158.23 (2-C), 158.02 (7a-C), 152.52 (6-C), 151.00 (11уш-C), 149.38, 143.24, 135.40, 132.12, 131.29, 129.35, 128.52, 128.38, 127.37, 125.47, 119.24, 99.55, 36.03, 35.81, 25.50, 17.18
10.1	166.86 (CO), 162.38 (5-C), 159.08 (6-C), 151.66, 134.88 (3-C), 132.10, 131.82, 130.50, 130.22, 130.10, 129.16, 128.86, 123.87, 17.53
10.2	166.49 (CO), 158.43 (5-C), 147.65 (6-C), 135.43, 133.15, 132.75, 131.98, 130.75, 130.68, 130.46, 129.23, 128.75, 128.38, 124.32
10.3	166.36 (CO), 158.32 (5-C), 151.28 (6-C), 147.73, 134.34 (3-C), , 131.29, 129.79, 128.28, 128.17, 124.12, 20.98
10.4	167.08 (CO), 161.42 (5-C), 146.50 (6-C), 141.98, 135.11(3-C), 132.44, 131.83, 130.60, 130.32, 129.08, 128.95, 127.71, 124.19, 28.70, 15.83
10.5	167.25 (CO), 161.92 (5-C), 158.63 (6-C), 151.32, 148.76, 135.41, 132.71, 131.98, 130.67, 129.47, 128.93, 126.81, 124.12, 40.32, 34.04, 24.09
10.6	167.23 (CO), 167.32 (5-C), 160.95 (6-C), 149.98, 142.56, 134.92, 131.88, 130.53, 129.43, 123.91, 113.95, 63.69, 14.98
11.3	175.88 (CO), 173.64 (5-C), 167.56 (3-C), 159.83 (6-C), 146.81, 139.61, 134.35 (5'-C, 6'-C), 131.56, 130.66, 129.93, 129.60, 129.03, 128.41, 128.32, 127.77, 51.87 (8'-C), 45.43, 44.62, 39.96, 39.75, 39.55, 39.34, 39.13, 21.10
11.4	175.88 (CO), 169.23 (5-C), 166.30 (3-C), 164.34 (6-C), 157.32, 147.30, 134.89 (5'-C, 6'-C), 129.03, 127.68, 45.94, 45.17 (8'-C), 40.49, 40.28, 40.07, 39.86, 39.65, 28.78, 15.83
11.6	175.88 (CO), 173.20 (5-C), 168.23 (3-C), 160.93 (6-C), 148.81, 143.12, 134.86 (5'-C, 6'-C), 130.60, 114.01, 63.41, 45.94, 45.13 (8'-C), 40.51, 40.30, 40.10, 39.89, 39.68, 15.02

Продовж. дод. А

Таблиця А.4

Мас- (ЕУ) спектри синтезованих сполук

Сполука	ЕІ-МС, m/z (I_{rel} , %) =
1	2
4.1	203 (15.4), 202 (100.0, M^+), 161 (12.0), 133 (27.9), 119 (23.1), 118 (64.8)
4.3	264 (5.1, M^+), 215 (5.2), 195 (9.0), 187 (7.0), 186 (6.3), 163 (5.5), 161 (28.5), 160 (12.8), 134 (5.1), 133 (29.9), 132 (7.1), 120 (7.6), 119 (51.0), 118 (100.0), 115 (6.0), 109 (7.2), 105 (9.1), 104 (11.1), 102 (5.1)
4.4	278 (3.2, M^+), 171 (17.7), 162 (7.2), 161 (51.5), 133 (36.2), 132 (10.5), 129 (7.3), 119 (41.4), 118 (100.0), 116 (16.2), 103 (10.6)
4.9	294 (5.5, M^+), 162 (5.8), 161 (56.2), 148 (14), 134 (14.3), 133 (96.5), 120 (7.9), 119 (71.0), 118 (100.0), 105 (18.0), 104 (13.4), 103 (24.7), 102 (13.6)
4.12	270 (7.6, $[M+2]^+$), 185 (7.6), 171 (18.2), 161 (35.3), 160 (5.5), 133 (14.3), 123 (6.3), 119 (41.2), 118 (100.0), 117 (5.8), 116 (13.7), 113 (5.0), 109 (17.9), 103 (8.9), 102 (6.8).
5.1	284 (9.4), 243 (39.1), 239 (11.1), 199 (16.1), 173 (5.3), 172 (52.0), 171 (59.9), 170 (61.8), 155 (5.6), 144 (10.3), 143 (100.0), 142 (29.3), 130 (6.9), 129 (8.0), 116 (13.6), 115 (5.5), 102 (20.8), 91 (8.2), 90 (93.0), 89 (9.0), 88 (8.7), 76 (6.3), 75 (7.0), 64 (10.8), 63 (15.2), 62 (5.0), 51 (14.6), 59 (9.0)
5.4	298 (6.9), 253 (12.0), 212 (12.6), 211 (25.2), 187 (5.1), 186 (82.4), 185 (100.0), 184 (73.3), 155 (6.2), 145 (13.1), 144 (6.8), 143 (42.8), 142 (63.1), 129 (9.0), 117 (24.3), 116 (33.2), 115 (19.2), 114 (8.3), 102 (30.7), 90 (18.4), 89 (22/2), 88 (10.8), 64 (9.6), 63 (14.4), 62 (8.5), 57 (5.3), 56 (97.3), 51 (11.8), 50 (11.0)
5.6	284 (M^+ , 1.3). 244 (5.2). 243 (20.7). 199 (19.0). 198 (100.0). 171 (10.6). 170 (5.1). 155 (18.3). 143 (11.4). 129 (7.2), 118 (6.4), 102 (12.1). 90 (8.7). 76 (6.6). 75 (9.6)
5.7	361 (5.3), 360 (M^+ , 22.0), 243 (4.7), 199 (23.0), 198 (100.0), 197 (11.5), 171 (20.5), 170 (6.6), 156 (7.6), 155 (51.6), 145 (6.3), 143 (19.3), 129 (17.0), 118 (12.9), 117 (19.7), 116 (24.2), 103 (6.0), 102 (25.9), 91 (18.5), 90 (25.1), 89 (17.7), 77 (10.8), 76 (6.1), 75 (6.1), 65 (7.5), 63 (6.5), 56 (6.3), 55 (14.4), 51 (8.9), 43 (5.8)
5.8	347 ($[M+1]^+$, 1.3), 243 (30.0), 199 (44.0), 198 (100.0), 197 (19.3), 171 (24.9), 170 (7.0), 156 (5.3), 155 (43.1), 149 (6.4), 143 (12.9), 129 (11.2), 118 (8.8), 103 (22.1), 102 (16.5), 90 (5.5), 76 (11.6), 75 (5.5), 41 (6.6)

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.4

1	2
5.9	361 ($[M+1]^+$, 2.4), 243 (31.6), 199 (42.9), 198 (100.0), 197 (14.9), 171 (25.4), 170 (7.3), 156 (6.0), 155 (48.5), 143 (16.5), 129 (14.2), 118 (13.4), 117 (18.6), 116 (20.5), 103 (5.6), 102 (21.0), 91 (5.0), 90 (16.1), 89 (11.8), 77 (6.4), 76 (5.0)
5.13	375 ($[M+1]^+$, 1.4), 243 (27.8), 199 (40.5), 198 (100.0), 197 (15.1), 171 (22.7), 170 (5.8), 155 (40.5), 143 (12.6), 131 (9.5), 130 (7.9), 129 (10.8), 118 (8.1), 117 (6.8), 116 (25.0), 103 (6.7), 102 (13.3), 89 (5.2)
5.14	376 (M^+ , 2.2), 243 (13.8), 198 (100.0), 197 (10.1), 185 (24.1), 171 (17.5), 170 (6.8), 156 (5.6), 155 (42.0), 149 (10.4), 145 (7.4), 144 (7.2), 143 (34.3), 134 (9.3), 133 (90.3), 131 (5.4), 130 (6.9), 129 (20.6), 118 (18.6), 117 (16.5), 116 (21.1), 115 (6.8), 111 (5.8), 104 (7.9), 103 (41.9), 102 (47.8), 91 (11.7), 90 (47.5), 89 (11.3), 87 (5.9), 83 (16.9), 81 (7.8), 77 (10.5), 76 (21.4), 75 (18.0), 74 (5.6), 73 (12.4), 71 (15.2), 70 (5.9), 69 (15.1), 67 (7.1), 65 (9.6), 64 (12.7), 63 (11.5), 60 (17.7), 57 (24.7), 56 (11.1), 55 (35.8), 54 (6.5), 51 (12.2), 50 (9.4), 45 (17.9), 43 (34.1), 42 (8.2), 41 (21.7)
5.17	352 (M^+ , 2.3), 244 (5.1), 243 (34.2), 199 (41.9), 198 (100.0), 197 (18.0), 171 (23.4), 170 (6.9), 156 (5.2), 155 (44.2), 145 (5.4), 143 (14.2), 129 (13.1), 118 (10.0), 117 (5.5), 103 (5.7), 102 (18.8), 97 (6.5), 90 (6.4), 85 (6.6), 83 (7.9), 76 (5.4), 71 (7.7), 69 (7.7), 57 (13.3), 56 (5.7), 55 (12.3), 45 (7.8), 43 (10.0), 41 (6.5).
5.18	299 (13.4), 298 (M^+ , 7.6), 258 (5.3), 257 (33.0), 213 (7.3), 212 (52.5), 199 (22.2), 198 (96.1), 186 (27.0), 185 (100.0), 171 (5.9), 170 (6.3), 169 (15.4), 156 (5.5), 155 (32.3), 145 (16.6), 144 (5.3), 143 (38.7), 142 (20.8), 129 (21.0), 118 (6.4), 117 (13.4), 116 (12.9), 115 (10.3), 105 (5.1), 103 (7.9), 102 (41.6), 90 (13.3), 89 (7.2), 85 (9.2), 83 (13.0), 77 (5.0), 76 (9.8), 75 (10.2), 60 (5.3), 56 (13.7), 55 (6.5), 45 (19.3), 43 (6.6), 42 (9.0), 41 (11.8)
5.19	375 (6.9), 374 (M^+ , 26.1), 257 (8.3), 213 (4.0), 212 (28.0), 199 (11.6), 198 (83.3), 186 (12.8), 185 (100.0), 169 (11.7), 155 (23.6), 145 (12.7), 143 (18.9), 142 (10.9), 129 (11.4), 118 (5.4), 117 (15.9), 116 (18.1), 115 (5.2), 102 (17.4), 91 (13.6), 90 (15.3), 89 (11.4), 77 (6.1), 65 (5.0), 56 (9.2), 55 (8.7), 51 (5.0), 45 (5.0), 41 (9.8)
5.20	257 (11.8), 212 (19.8), 199 (10.1), 198 (75.8), 186 (13.0), 185 (100.0), 169 (8.8), 155 (21.8), 145 (11.2), 143 (19.0), 142 (11.2), 129 (12.9), 117 (8.1), 116 (7.1), 115 (5.7), 103 (18.8), 102 (19.8), 90 (6.2), 89 (6.6), 77 (7.9), 76 (13.2), 75 (5.5), 57 (5.6), 56 (10.3), 55 (8.0), 45 (6.8), 43 (5.0), 41 (11.9)

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.4

1	2
5.21	257 (11.8), 212 (19.4), 199 (11.2), 198 (82.0), 186 (12.9), 185 (100.0), 169 (9.1), 155 (19.6), 149 (5.0), 145 (10.4), 143 (18.7), 142 (8.8), 129 (10.3), 118 (6.1), 117 (16.2), 116 (16.6), 103 (5.1), 102 (17.5), 90 (11.8), 89 (8.7), 77 (5.9), 56 (7.6), 55 (6.5), 41 (9.1)
5.25	391 (2.4), 390 (M ⁺ , 2.4), 257 (9.0), 212 (16.7), 199 (8.6), 198 (63.1), 186 (14.9), 185 (100.0), 169 (6.7), 159 (5.8), 155 (13.0), 145 (8.1), 143 (32.2), 142 (6.5), 134 (6.8), 133 (64.7), 129 (7.8), 119 (4.5), 118 (8.1), 117 (5.2), 116 (5.3), 103 (18.5), 102 (21.2), 90 (19.6), 76 (8.2), 45 (10.5), 43 (5.7)
5.28	367 (1.1), 366 (M ⁺ , 1.1), 257 (10.4), 212 (17.9), 199 (9.8), 198 (67.9), 186 (12.8), 185 (100.0), 169 (8.6), 155 (17.6), 145 (9.9), 143 (19.7), 142 (9.1), 129 (9.4), 117 (6.1), 109 (8.4), 102 (16.5), 69 (5.3), 56 (5.5), 41 (6.5)
10.1	291 (8.7), 275 (9.6), 274 (100.0), 247 (6.3), 205 (8.1), 117 (6.8), 91 (12.3), 89 (5.6), 56 (8.7)
10.2	291 (6.0), 275 (21.7), 274 (100.0), 250 (9.6), 249 (40.2), 247 (23.4), 222 (8.4), 205 (20.5), 118 (9.1), 76 (15.4), 105 (6.6), 91 (9.3), 76 (15.4)
10.5	437 (9.7), 436 (M ⁺ , 25.1), 291(8.9), 276 (9.4), 275 (95.6), 274 (100.0), 250 (10.3), 249 (66.7), 248 (20.7), 247 (97.1), 205 (6.6), 146 (11.1), 145 (10.7), 130 (18.8), 118 (7.9), 117 (17.3), 116 (46.8), 115 (62.9), 91 (28.8), 90 (11.0), 89 (13.1), 76 (5.3)
11.1	349 (9.4), 348 (M ⁺ , 38.6), 307 (5.0), 289 (13.1), 279 (5.7), 261 (6.2), 243 (8.1), 242 (52.8), 225 (7.4), 224 (23.6), 199 (23.9), 185 (5.9), 153 (14), 120 (5.9), 119 (11.6), 118 (11.4), 117 (14.6), 103 (7.4), 102 (16.9), 92 (31.8), 91 (100.0), 90 (37.1), 89 (14.5), 66 (8.9), 56 (6.8), 57 (5.5), 42 (5.4), 40 (5.2)
11.2	410 (M ⁺ , 6.3), 307 (2.6), 289 (14.2), 279 (20.7), 261 (7.2), 242 (16.4), 224 (18.4), 200 (5.6), 199 (46.2), 188 (10.5), 171 (9.4), 159 (6.5), 129 (5.3), 118 (6.7), 104 (8.8), 103 (15.8), 102 (8.2), 92 (10.7), 91 (29.1), 90 (14.0), 89 (21.8), 77 (9.3), 76 (7.1), 67 (8.1), 66 (100.0), 65 (33.2), 63 (12.7), 45 (10.2), 43 (9.4)
13.3	379 (14.9%), 277 (5.3%), 250 (19.8%), 249 (92.1%), 248 (100.0), 222 (6.6%), 221 (5.2%), 131 (15.2%), 130 (70.2%), 129 (47.8%), 128 (9.6%), 105 (17.5%), 104 (16.9%), 103 (92.3%), 102 (30.0%), 86 (10.0%), 79 (5.6%), 78 (5.5%), 77 (9.8%), 65 (7.3%), 64 (7.6%), 63 (5.5%), 62 (7.3%), 49 (16.8%), 43 (11.4%)

Додаток Б



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
 Національного фармацевтичного університету,
 д.біол.н., професор Загайко А.Л.
 16 січня 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Розробка препаративних методів синтезу 6-R-3-(2-амінофеніл)-2H-[1,2,4]-триазин-5-онів як вихідних сполук для подальшої хімічної модифікації
 (назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет
 Автори: Воскобойнік О.Ю., Берест Г.Г., Скорина Д.Ю., Карпенко О.В., Коваленко С.І.
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації: Synthesis of 6-R-3-(2-aminophenyl)-4H-[1,2,4]thiazin-5-ones: resources and limitations / A. Voskoboynik, G. Berest, D. Skorina, A. Karpenko, S. Kovalenko // Chemistry & Chemical Technology. – Lviv Polytechnic National University. – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 129-132.
 (назва, рік видання, вихідні дані тощо)
- Впроваджено: до використання у науковій та науково-дослідній роботі кафедри органічної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)
 (назва закладу)
- Термін впровадження: з 1 вересня 2013 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Розроблено новий метод синтезу 6-R-3-(2-амінофеніл)-2H-[1,2,4]-триазин-5-онів гідрозинолізом естерів 2-R-[(3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]-α-карбонових кислот, а також шляхом нуклеофільного розщеплення 3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів. Показано, що естери 2-R-[(3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]-α-карбонових кислот під дією гідразину гідрату утворюють (3H-хіназолін-4-іліден)гідразин або 6-R-3-(2-амінофеніл)-2H-[1,2,4]-триазин-5-они. Встановлено, що напрямок реакції залежить від геометричної ізомерії відповідних естерів. Зазначені методи синтезу знайшли застосування у науково-дослідній роботі кафедри органічної хімії та використовуються для цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин серед похідних азагетероциклів.		

- Зуваження, пропозиції: продовжувати роботу по розробці препаративних методів синтезу в даному ряді сполук

Відповідальний за впровадження:
 професор кафедри органічної хімії,
 д.хім.н., професор

 Л.А. Шемчук

Додаток В



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
національного фармацевтичного університету,
д.фарм.н., професор Коваленко С.М.
2014 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка препаративних методів синтезу похідних [1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназоліну з метою пошуку нових ефективних та малотоксичних біологічно активних речовин
(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Автори: Коваленко С.І., Степанюк Г.І., Скорина Д.Ю., Воскобойнік О.Ю., Шелест О.Г., Берест Г.Г., Носуленко І.С., Гриб В.В., Томашевський А.В.

(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)

3. **Джерело інформації:** Патент 97586 Україна, МПК (2012) C07D 253/06. (3-R-8-R¹-9-R²-10-R³-11-R⁴-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти / Коваленко С.І., Степанюк Г.І., Скорина Д.Ю., Воскобойнік О.Ю., Шелест О.Г., Берест Г.Г., Носуленко І.С., Гриб В.В., Томашевський А.В. – № а 201013450; заявл. 12.11.2010; опубл. 27.02.2012, Бюл. № 4, 2012 р.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у навчальній та науково-дослідній роботі кафедри фармацевтичної хімії НФаУ (Харків)

(назва закладу)

5. **Термін впровадження:** з 01.09.2013 р.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджують
Запропоновані препаративні методи синтезу невідомих (3-R-8-R ¹ -9-R ² -10-R ³ -11-R ⁴ -2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот на основі взаємодії відповідних заміщених 3-(2-амінофеніл)-6-R-2H-[1,2,4]тріазин-5-онів із ангідридами янтарної (сукцинатної) або глутарової кислот у висококиплячих розчинниках (діоксан, ДМФА, оптова кислота тощо) при кип'ятінні протягом 1-4 годин. Функціоналізація отриманих похідних [1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназоліну дозволяє розширити арсенал сполук із потенційною біологічною активністю та покращити результати фармакокорекції різноманітних патологічних станів. Фрагменти роботи впроваджені у навчальний процес, а одержані результати використовуються у науково-дослідній роботі кафедри з метою спрямованого пошуку сполук для створення на їх основі нових лікарських засобів.		

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати цілеспрямований пошук нетоксичних речовин серед функціонально заміщених гетероциклів із хіназоліновим скелетом.

Протокол засідання кафедри № 3 від «14» лютого 2013 р.

Зав. кафедри фармацевтичної хімії НФаУ,
д.фарм.н., професор

В.А. Георгіянтс

Додаток Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Львівського національного
 медичного університету
 ім. Данила Галицького,
 професор  Чоп'як В.В.
 "02" лютого 2014 р.




АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спрямований пошук біологічно активних речовин із актопротекторною активністю серед похідних хіназоліну та його конденсованих аналогів
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. Автори: Степанюк Г.І., Саєнко А.В., Шевчук О.К., Берест Г.Г., Коваленко С.І., Скорина Д.Ю.
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. Джерело інформації: Скринінг актопротекторної активності серед похідних хіназоліну та його конденсованих аналогів / Г.І. Степанюк, А.В. Саєнко, О.К. Шевчук, Г.Г. Берест, С.І. Коваленко, Д.Ю. Скорина // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 4. – С. 60-63
 (назва, рік видання, вихідні дані тощо)
4. Впроваджено: в навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедри фармакології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
 (назва закладу)
5. **Термін впровадження:** 01.01. 2013 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Синтезовано ряд нових похідних хіназоліну, для яких проведений скринінг актопротекторної дії в умовах гіпо- та гіпертермії. Встановлено, що деяким похідним триазинохіназоліну притаманна актопротекторна активність. Зазначені речовини представляють значний інтерес для подальших поглиблених досліджень. Заявлені результати застосовуються у навчальному процесі (лекційний курс) кафедри з тематики розробки та створення нових лікарських засобів, а також у науково-дослідній роботі з фармакологічного скринінгу новосинтезованих молекул потенційно біологічно активних речовин гетероциклічної будови.		
7. Зауваження, пропозиції: продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармакології
 ЛНМУ ім. Данила Галицького,
 д.мед.н., професор

 О.Р. Піняжко

Додаток Е



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин серед (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот та їх похідних
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Автори: Коваленко С.І., Степанюк Г.І., Скорина Д.Ю., Воскобойнік О.Ю., Шелест О.Г., Берест Г.Г., Носуленко І.С., Гриб В.В., Томашевський А.В.
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** Патент 97586 Україна, МПК (2012) C07D 253/06. (3-R-8-R¹-9-R²-10-R³-11-R⁴-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти / Коваленко С.І., Степанюк Г.І., Скорина Д.Ю., Воскобойнік О.Ю. та ін. – № а 201013450; заявл. 12.11.2010; опубл. 27.02.2012, Бюл. № 4, 2012 р.: Interaction of 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazin-5-ones with acylating reagents – an efficient method for preparation of 6-substituted 3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones / A.Yu. Voskoboynik, D. Yu. Scorina, T. Yu. Sergeieva, S.I. Kovalenko, S.I. Okovytyy, I. V. Omelchenko, O.V. Shishkin // J. Het. Chem. (DOI 10.1002/jhet.2120). (назва, рік видання, вихідні дані тощо)
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у навчальній та науково-дослідній роботі кафедри фармацевтичної, органічної та біорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
(назва закладу)
5. **Термін впровадження:** з 01.03.2014 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Розроблені методи добування раніше невідомих (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, а також вивчені їх будова, фізико-хімічні властивості. Нові похідні (3-R-8-R ¹ -9-R ² -10-R ³ -11-R ⁴ -2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, можуть бути використані як прекурсори для формування масивних комбінаторних бібліотек потенційних біологічно активних сполук. Результати роботи впроваджені у науковий процес кафедри фармацевтичної, органічної та біорганічної хімії та суттєво підвищують синтетичну доступність окремих класів гетероциклічних сполук.		

Професор кафедри фармацевтичної,
органічної та біорганічної хімії,
д.фарм.н., професор

Р.Б. Лесик

Додаток Ж



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спрямований пошук нових фізіологічно активних речовин із церебропротекторною дією серед (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот та їх похідних
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Автори: Степанюк Г.І., Семененко Н.О., Коваленко С.І., Скорина Д.Ю., Семененко С.І.
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** Оцінка церебропротекторної дії похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот на моделі гострого порушення мозкового кровообігу в щурів / Г.І. Степанюк, Н.О. Семененко, С.І. Коваленко, Д.Ю. Скорина, С.І. Семененко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 6. – С. 22-26.
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. **Впроваджено:** до використання у науково-дослідній роботі та навчальному процесі кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
(назва закладу)
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2014 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Виявлено високоактивні сполуки із церебропротекторною активністю серед нових (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот та їх похідних, які запропоновано для проведення подальших досліджень на предмет використання у фармакокорекції ішемічних станів головного мозку. Окремі положення роботи випробувані та впроваджені у навчальній роботі та науково-дослідному процесі кафедри та використовуються для планування випробувань біологічної активності похідних гетероциклічних сполук.		
7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати пошук та вивчення нових фізіологічно активних речовин із церебропротекторною дією серед (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот та їх похідних

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармакології
ВНМУ ім. М.І. Пирогова,
д. мед. н., професор

Г.І. Степанюк

Додаток 3



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин із анагетичною дією серед похідних [1,2,4]-триазино[2,3-с]хіназолінів
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова
Автори: Степанюк Г. І., Черноіван Н. Г., Коваленко С. І., Шелест О. Г., Скорина Д. Ю., Цимбалюк В. В., Гриб В. В., Глушак Р. В., Шевчук О. К.
 (установа-розробник, адреса П. І. П. авторів)
3. Джерело інформації: Скринінг анагетичної активності в ряду похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот / Г. І. Степанюк, Н. Г. Черноіван, С. І. Коваленко, О. Г. Шелест, Д. Ю. Скорина, В. В. Цимбалюк, В. В. Гриб, Р. В. Глушак, О. К. Шевчук // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 1. – С. 52-55.
 (назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. Рекомендовано впровадити: до використання в навчальній та науково-дослідній роботі кафедри фармацевтичної хімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»
 (назва закладу)
5. Термін впровадження: з 01.02.2014 р.
6. Ефективність впровадження: відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Серед досліджених похідних [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназоліну виявлені сполуки, які виявляють анагетичну активність, а деякі з них представляють значний інтерес для подальшої хімічної модифікації та створення на їх основі нових субстанцій лікарських речовин. Фрагменти представленого дослідження використовуються у навчальній та науково-дослідній роботі кафедри, а одержані результати можуть бути застосовані для подальшого цілеспрямованого пошуку нових біологічно активних речовин.		

7. Зауваження, пропозиції: продовжувати цілеспрямований пошук речовин із анагетичною активністю серед похідних [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінів

Відповідальний за впровадження:
 Доцент кафедри фармацевтичної хімії,
 к. фарм. н., доцент



Д. Коробко