

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

Коваленко Сергій Іванович

УДК 547.856.1:615.012.1.07

**СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ І БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛОНУ-4
ТА 4-АМІНОХІНАЗОЛІНУ**

15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Львів 2000

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор, **МАЗУР ІВАН АНТОНОВИЧ**, Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри фармацевтичної хімії

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, професор, **ВЛАДЗІМІРСЬКА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА**, Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, професор кафедри фармацевтичної, органічної хімії та біоорганічної хімії

доктор фармацевтичних наук, професор, **БЕЗУГЛИЙ ПЕТРО ОВКСЕНТІЙОВИЧ**, Національна фармацевтична академія МОЗ України (м. Харків), завідувач кафедри фармацевтичної хімії

доктор фармацевтичних наук **ДАНИЛЕНКО ГЕОРГІЙ ІВАНОВИЧ**, Інститут органічної хімії НАН України, провідний науковий співпрацівник лабораторії хімії біологічно активних сполук (м. Київ).

Провідна установа:

Державний науково-дослідний центр лікарських засобів МОЗ України, лабораторія хімічної технології лікарських засобів (м.Харків)

Захист відбудеться 06.10.2000 року о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 у Львівському державному медичному університеті ім. Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових стрільців, 6).

Автореферат розісланий 05.09.2000 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02
доцент

Г.Д.Гасюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пошук нових високоефективних та малотоксичних лікарських препаратів з широким спектром біологічної дії є важливою проблемою сучасної медицини та фармації.

Інтерес до хімії хіназоліну обумовлений високою біологічною активністю природних сполук цього ряду та їх синтетичних аналогів. За останнє двадцятиріччя в літературі з'явилась значна кількість публікацій (зокрема, І.А. Мазур, Р.С. Синяк 1981-1999, Ю.В. Кожевников 1981-1992, Н.И. Чернобровин 1984-1992, Г.П. Жихарева 1980-1984 та інші) про різнобічну біологічну (протизапальна, анальгетична, снодійна, гіпотензивна, ранозагоююча, адреноблокуюча, кардіопротекторна, антигіпоксична та інші) активність похідних вищезазначеної гетероциклічної системи.

Результати досліджень, проведені останнім часом, свідчать, що більш широкий спектр біологічної активності притаманний речовинам, які впливають на процеси вільно-радикального окислення в тканинах.

Антиоксидантна активність серед похідних хіназолону-4 не вивчена, а для заміщених 4-амінохіназоліну є лише поодинокі дані. Відсутність у науковій літературі систематичних досліджень з цього питання і була основною причиною для цілеспрямованого синтезу похідних хіназоліну та пошуку серед них сполук з антиоксидантною дією та іншими видами активності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету за Програмою “Синтез новых функциональных замещенных пяти-, шестичленных моно- и аннелированных азгетероциклических систем и их биологическая активность” (№ державної реєстрації 01.89-0012523, шифр ВН 10.06.0000.89 та № 0196 U 13916, шифр ІН 15.00.05.96).

Згідно програми проведено синтез нових похідних хіназолону-4 та 4-амінохіназоліну, вивчена їх реакційна здатність, фізико-хімічні та біологічні властивості. Вищезазначена тематика включена до розділів звіту з наукової роботи ЗДМУ.

Мета і задачі дослідження. Метою дисертаційної роботи є синтез нових високоефективних та малотоксичних сполук антиоксидантної, протиішемічної, протизапальної, ранозагоюючої, анальгетичної, нейротропної, антиадренергічної, спазмолітичної дії в ряду похідних хіназолону-4 та 4-амінохіназоліну.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- провести квантово-механічні розрахунки (порядок зв'язків, дипольний момент, електронна заселеність атомів, загальна енергія) та вивчити спектральні характеристики у різних розчинниках заміщених хіназолону-4 та 4-R-амінохіназоліну для прогнозування направленості хімічних реакцій;
- вивчити умови протікання реакцій хіназолону-4 та його заміщених по положеннях 2,6,8 з галогеналканами, галогенспиртами, а-галогенкетонами, а(b)-галогенкарбоновими кислотами та їх ефірами і встановити фактори, які впливають на цей процес;
- вивчити реакцію 3-(b-R-b-оксиетил)-6-R²-хіназолін-(3H)-4-онів з бромоводневою кислотою;
- вивчити взаємодію 3-(b-брометил)-6-R²-хіназолін-(3H)-4-онів з нуклеофільними реагентами;
- вивчити амідуванням ефірів 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових, 4-хіназоліламіноарилкарбонових кислот аміаком, аліфатичними та аліциклічними амінами;

встановити фактори, від яких залежить їх реакційна здатність;

- розробити методи синтезу гідразидів та іліденгідразидів 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових, 4-хіназоліламіноарилкарбонових кислот;

- для одержання біологічно активних сполук із заданими фізико-хімічними та технологічними характеристиками і для встановлення кореляції взаємозв'язку “будова-дія” одержати ряд невідомих та провести ресинтез відомих солей 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових, 4-хіна-золіламіноарил(сульфо)карбонових кислот;

- вивчити фізико-хімічні властивості (УФ-, ІЧ-, ПМР- та мас-спектри, кислотно-основні константи) синтезованих сполук і встановити на основі даних фармакологічного скринінгу одержаних сполук закономірності “будова-дія”;

- розробити лабораторну методику синтезу, проект тимчасової фармакопейної статті (ТФС) на “Нітрокол” (моноетаноламонієва сіль 6-нітро-(3H)-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислоти).

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблені методи синтезу, встановлена будова, вивчені фізико-хімічні властивості нових похідних хіназолону-4 та 4-амінохіназоліну. Вперше синтезовані 2-R¹-6-R²-8-R³-3-алкіл(бензил-, b-R-b-оксіалкіл-, ацилалкіл-)хіназолін-(3H)-4-они, 2-R¹-6-R²-8-R³-3-[b-бром-(R-аміно-, гідразино-, меркапто-)етил]хіназолін-(3H)-4-они, 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонові та 4-хіназоліламіно-арилкарбонові кислоти та їх похідні, ефіри, аміді, гідразиди та іліденгід-разида; галогеніди 1-фенацил-4(4-сульфамідофеніл) амінохіназолінію. Одержано ряд невідомих та проведено ресинтез відомих водорозчинних солей 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових та 4-хіназоліламіноарил(сульфо)карбонових кислот для пошуку та розширення банку даних щодо антиоксидантної активності.

На основі розрахунків квантово-механічних показників та експериментальних даних обговорено питання лактим-лактамної таутомерії хіназолону-4 та його заміщених.

Вивчені умови алкілування заміщених хіназолону-4 галогеналканами, галогенспиртами, а-галогенкетонами та а(b)-галогенкарбоновими кислотами та їх ефірами. Обговорена схема механізму циклічного алкілування натрієвих солей хіназолонів-4.

Встановлена неоднозначність протікання реакції 3-(b-R-b-оксіетил)-6-R²-хіназолін-(3H)-4-онів з бромоводневою кислотою.

Вивчена реакційна здатність ефірів 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових, 4-хіназоліламіноарилкарбонових кислот по відношенню до нуклеофільних реагентів.

Проведено науково-обґрунтований, цілеспрямований синтез 346 сполук, із них 256 вперше, проведено ресинтез 90 сполук (25 сполук (7 - описані у дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук) використані як вихідні для синтезу нових похідних, 65 (29 описані у дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук) - для вивчення нових видів біологічної активності та проведення кореляції взаємозв'язку “будова-дія”) і встановлено, що 62% речовин проявляють високу біологічну активність, яка перевищує еталони порівняння. Вперше виявлені серед похідних хіназоліну невідомі види біологічної активності (антиоксидантна, протишемічна), які свідчать про новизну та пріоритет досліджень.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені препаративні методи синтезу 2-R¹-6-R²-8-R³-3-(b-R-b-оксіалкіл-, ацилалкіл-)хіназолін-(3H)-4-онів, 2-R¹-6-R²-8-R³-3-[b-бром (R-аміно-, гідразино-, меркапто-) етил]-хіназолін-(3H)-4-онів, 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбо-нових кислот та їх похідних (ефіри, аміді,

гідразида та іліденгідразида; галогенідів 1-фенацил-4-(4-сульфамідофеніл)амінохіназолінію; водорозчинних солей, ефірів, амідів, гідразидів та іліденгідразидів 4-хіназоліламіноарил-карбонових кислот, які представляють цінність як біологічно активні речовини.

Серед синтезованих сполук виявлено речовини, які проявляють високу антиоксидантну, протиішемічну, протизапальну, ранозагоюючу, нейро-тропну та інші види активності. Встановлено закономірності взаємозв'язку "будова-активність" може бути застосована для цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин з певним фармакологічним ефектом серед похідних хіназоліну.

Встановлено, що натрієва та моноетаноламонієва солі 6-нітро-(3Н)-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислоти проявляють високу антиоксидантну і протиішемічну дію і можуть після завершення доклінічних та клінічних досліджень використовуватись для лікування ішемічних пошкоджень головного мозку та серця.

Наукова новизна роботи підтверджена 4 авторськими свідоцтвами СРСР та 2 позитивним рішеннями на видачу патентів Російської Федерації.

Розроблена лабораторна методика синтезу, проект ТФС на препарат "Нітрокол", який знаходиться на стадії завершення доклінічного дослідження, як антиоксидантний і протиішемічний засіб.

Методи одержання похідних хіназоліну використовуються у науковій роботі кафедр фармацевтичної і органічної хімії Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького, Національної фармацевтичної академії МОЗ України, кафедри біологічної хімії та імунології з кур-сом хімії Запорізького державного університету, відділі синтезу допоміжних речовин Державного наукового центру лікарських засобів.

Особистий внесок здобувача. У ході роботи над дисертацією особисто автором визначена мета дослідження, шляхи її реалізації, планування та виконання експериментальної частини роботи, проведена статистична обробка та узагальнення одержаних результатів, формування основних положень та висновків, які захищаються. Розроблені та визначені науково-методичні підходи щодо синтезу, встановлення будови та біологічних досліджень похідних хіназолону-4 та 4-амінохіназоліну.

Співавторами наукових праць є науковий консультант, а також науковці разом з якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

Апробація результатів дисертації. Основні фрагменти результатів дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на республіканській науково-практичній конференції "Реализация научных достижений в практической фармации" (Харків, 1991), науково-практичній конференції "Резервы совершенствования лекарственного обеспечения населения РСФСР" (Владимир, 1991), IV науковому з'їзді спеціалістів з клінічної лабораторної діагностики республіки Беларусь (Гродно, 1992), науково-практичній конференції "Лекарственные средства Украины: синтез, научные исследования, производство, реализация" (Харків, 1992), Всеукраїнському симпозиумі "Биохимия стресса и пути повышения эффективности лечения заболеваний стрессовой природы" (Запоріжжя, 1993), науково-практичній конференції (Полтава, 1993), XIV з'їзді Українського фізіологічного товариства ім. І.П.Павлова (Київ, 1994), I Конгресі світової федерації українських фармацевтичних товариств (Львів, 1994), міжрегіональній науково-практичній конференції "Актуальні питання фармацевтичної науки та практики" (Запоріжжя, 1995), I Національному з'їзді фармакологів України (Полтава, 1995), науково-практичній конференції "Современные аспекты создания, исследования и апробации лекарственных средств" (Харьков, 1995), науково-практичній конференції "Досягнення сучасної фармації - в медичну

практику” (Харків, 1996), 58-й науково-практичній конференції (Запоріжжя, 1998), міжкафедральному засіданні фармацевтичного факультету Запорізького державного медичного університету (Запоріжжя, 1999). V національному з’їзді фармацевтів України “Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті” (Харків, 1999).

Повнота опублікування основних положень дисертації. За матеріалами дисертації опубліковано 40 робіт, які в повній мірі відображують її зміст, із них 34 статті (23 у наукових фахових виданнях), в тому числі 9 одноосібних, 4 авторських свідоцтва СРСР, 2 патенти Російської федерації.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 389 сторінках машинописного тексту, складається з вступу, огляду літератури, чотирьох розділів експериментальних досліджень, висновків, списку літератури та 21 додатка (74 с.). Робота ілюстрована 78 таблицями (109 с.), 31 рисунком (23 с.) та 89 схемами. Бібліографія включає 449 назв джерел літератури, в тому числі 210 іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Синтез, перетворення та фізико-хімічні властивості 3-алкіл-(бензил)-, 3-(b-R-b-оксіетил)-, 3-(ацилалкіл)-хіназолін-(3Н)-4-онів та їх 2, 6, 8-заміщених

З метою пошуку сполук з потенційною біологічною активністю як об’єкти дослідження нами вибрані хіназолон-4 та його похідні, так як відомо, що вони проявляють снотворну, нейролептичну, протизапальну, анальгетичну, гіпотензивну та інші види біологічної дії.

Синтез хіназолону-4 та його похідних здійснено за відомим методом Німентоського. Крім цього, 6-нітрохіназолон-4 та 6,8-дибромхіназолон-4 синтезовано шляхом взаємодії хіназолону-4 з електрофільними реагентами.

Реакційна здатність хіназолінового ядра привертає увагу як в теоретичному, так і практичному плані, тому що у даній молекулі має місце зчленування двох ядер, одне з яких піримідинове, інше бензольне. Виходячи з цього можна чекати, що електронна заселеність на атомах 1, 3 хіназоліну практично рівнозначна.

Перехід до хіназолону-4 та його заміщених дає більш складну картину, з врахуванням того, що ці сполуки відносяться до циклічних амідів і теоретично можуть знаходитись у вигляді трьох таутомерних форм: 4-окси-хіназоліну (А), (3Н)-хіназолону-4 (Б) та (1Н)-хіназолону-4 (В).

Таким чином, алкілування хіназолону-4 та його заміщених можливе по трьох реакційних центрах. Окрім цього відомо, що у залежності від умов проведення реакції (розчинник, реагенти, час, температура) можливе утворення N³-алкіл-, O-алкілпохідних, але не відоме алкілування по N¹-атому хіназолону-4 та його заміщених.

З метою прогнозування реакції алкілування хіназолону-4 та його заміщених нами були проведені квантово-механічні розрахунки таутомерних форм за методом Паризера-Парра-Полла (ППП). Використання цього методу дало можливість розрахувати всі таутомерні форми в єдиному підході.

Наведені розрахунки статичних молекул хіназолону-4 та його заміщених показують, що загальні енергії та дипольні моменти для таутомерів заміщених хіназолону-4 розміщені у слідуючій послідовності: 4-окси-хіназолін (структура А) > (3Н)-хіназолон-4 (Б) > (1Н)-хіназолон-4 (В). Це дає підставу вважати заміщені 4-оксихіназолін (А) та (3Н)-хіназолон-4 (Б) найбільш стабільними структурами і підтверджує наявність

лактам-лактимної таутомерії (табл.1).

Таблиця 1

Квантово-механічні характеристики таутомерних форм заміщених хіназолону-4 по методу Паризера-Парра-Полла (ППП)

Сполуки енергія	Таутомерні форми Дипольний момент	Електронна заселеність на атомах		Загальна
		N ¹	N ³	
Хіназолон-4	A	-0,277	-0,287	-185,321 2,136
	B	-0,254	0,206	-177,093 4,223
	B	0,176	-0,242	-176,871 7,769
2-Метилхіназолон-4	A	-0,331	-0,332	-183,481 1,810
	B	-0,327	0,194	-176,088 4,45
	B	0,162	0,346	-175,972 8,350
6-Нітрохіназолон-4	A	-0,276	-0,279	-263,808 3,400
	B	-0,259	0,209	-256,364 7,890
	B	0,172	-0,277	-256,180 9,92

Будова заміщених хіназолону-4, окрім квантово-механічних розрахунків, підтверджувалась ІЧ- та УФ-спектрами (табл. 2, 3).

ІЧ-спектр хіназолону-4 характеризується значно вираженою карбо-нільною смугою 1700-1660 см⁻¹ та nNасоц. 3480-3300 см⁻¹ (вигин). Замісники в положеннях 2 (метильна група), 6, 8 (нітро-група) та 6, 8 (бром) приводять до зниження частоти валентних коливань nCO-групи на 10-60 см⁻¹ і мають характерні смуги поглинань нітрогрупи у межах 1500 см⁻¹ (nNO_{2as.}) та 1380 см⁻¹ (nNO_{2s.}), nBr у межах 600-580 см⁻¹.

ІЧ-спектри показують, що хіназолон-4 та його заміщені існують у вигляді лактамів (Б), а їх натрієві солі - лактимів (А). Натрієві солі дають більш високу частоту валентних коливань nCO-групи хіназолонового ядра (1750-1720 см⁻¹) у порівнянні з нейтральними молекулами. Окрім цього, вони мають властивість розчинятись у вуглеводнях (бензол, толуол), що свідчить про наявність поляризованого ковалентного зв'язку поміж металом і киснем, або цей зв'язок має характер тісної іонної пари (мезомерний аніон).

УФ-спектри хіназолону-4 характеризуються наявністю чотирьох максимумів при 226, 262, 300, 313 нм. Введення донорного замісника (метильна група) у положення 2 не викликає значної зміни максимумів поглинань, але послаблює р-р* електронну взаємодію, що приводить до пониження інтенсивності поглинання (гіпохромний ефект). Акцепторні замісники (нітрогрупа, бром) зміщують максимуми поглинань у ділянку довгих хвиль.

Вибір поміж структурами А і Б заміщених хіназолону-4 було проведено шляхом порівняння УФ-спектрів поглинання хіназолону-4 і 6-нітрохіназолону-4 у нейтральному та кислому середовищі зі спектрами модельних сполук: 3-метил-(3Н)-хіназолон-4 (структура Б), 4-метоксихіназолін (А), 3-метил-6-нітро-(3Н)-хіназолон-4 (Б), 4-метокси-6-нітрохіназолін (А) у нейтральних середовищах (табл. 2, 3).

Таблиця 2

УФ-спектри хіназолону-4 і його модельних сполук у різних розчинниках

Сполуки	Розчинники	УФ-спектри, нм			
		I _{1 макс} (Ige)	I _{2 макс} (Ige)	I _{3 макс} (Ige)	I _{4 макс} (Ige)
хіназолон-4	вода	226 (4,59)	262 (3,96)	300 (3,83)	313 (3,74)
	0,1 M NaOH	229 (4,35)	280 (4,08)	306 (3,92)	318 (3,78)

1 M NaOH	226 (4,21)	278 (3,88)	306 (3,74)	318 (3,64)
1 M C ₂ H ₅ ONa	224 (4,11)	284 (4,08)	308 (3,91)	317 (3,70)
0,05 M H ₂ SO ₄	226 (4,45)	272-274 (3,96)	291 (3,93)	302 (3,79)
0,5 M H ₂ SO ₄	228 (4,56)	272-274 (3,91)	292 (3,87)	302 (3,76)
2 M H ₂ SO ₄	232 (4,27)	274 (3,68)	292 (3,66)	302 (3,55)
4 M H ₂ SO ₄	234 (4,27)	276 (3,68)	292 (3,66)	302 (3,55)
ДМФА		302 (3,85)	314 (3,73)	
3-метилхіназолін-(3Н)-4-он	спирт	228 (4,55)	269 (4,05)	300 (3,67) 313 (3,60)
4-метоксихіназолін	спирт	226 (4,50)	262 (3,92)	297 (3,75) 308 (3,67)

Ідентичність кривих спектрів поглинання (3Н)-хіназолону-4 з спектрами поглинань 3-метил-(3Н)-хіназолону-4 у полярних розчинниках і відмінність від спектра поглинання 4-метоксихіназоліну свідчить про значну перевагу форми Б при даних умовах. Перехід від нейтрального до кислого середовища вказує на те, що рівновага зміщується в бік форми А (табл. 2).

УФ-спектри 6-нітро-(3Н)-хіназолону-4 у полярних розчинниках подібні до спектрів 3-метил-6-нітро-(3Н)-хіназолону-4 і відрізняються від таких 4-метокси-6-нітрохіназоліну, що вказує також на переважність форми Б для цієї сполуки у даних умовах (табл. 3).

Таблиця 3

УФ-спектри 6-нітрохіназолону-4 і його модельних сполук у різних розчинниках

Сполуки	Розчинники	УФ-спектри, нм			
		I _{1 макс} (Ige)	I _{2 макс} (Ige)	I _{3 макс} (Ige)	I _{4 макс} (Ige)
6-нітрохіназолон-4	спирт	216 (4,63)	314 (4,16)		
	0,1 M NaOH	220 (4,22)	252 (4,08)	322 (3,79)	354 (3,92)
	1 M NaOH	224 (4,14)	254 (3,99)	320-322 (3,70)	356 (3,86)
	1 M C ₂ H ₅ ONa	231 (3,96)	256 (4,08)	324 (3,58)	360 (3,88)
	0,05 M H ₂ SO ₄	224 (4,11)		306 (3,77)	
	0,5 M H ₂ SO ₄	226 (4,27)		296 (3,96)	
	2 M H ₂ SO ₄	228 (4,31)		296 (4,05)	
	4 M H ₂ SO ₄	228 (4,30)		296 (4,01)	
	ДМФА		312 (4,08)		
	3-метил-6-нітрохіназолін-(3Н)-4-он вода			332-336 (4,2)	384 (4,2)
4-метокси-6-нітрохіназолін	спирт	222 (4,25)	256 (4,13)	323 (3,75)	352 (3,92)

Під дією лугів та кислот зі збільшенням їх концентрації відбувається зменшення інтенсивності смуг поглинання для (3Н)-хіназолону-4 та 6-нітро-(3Н)-хіназолону-4 при досягненні максимальних значень рН середовища. Це підтверджує характер прототропної лактам-лактимної рівноваги, при якій спостерігається перехід молекулярної форми лактама в аніонну у лужному середовищі, або у катіонну - у сильноокислому (табл. 2, 3).

Той факт, що максимуми смуг поглинання аніонної та катіонної форм знаходяться практично в одній ділянці спектра і подібні до спектрів поглинання модельних сполук свідчить про те, що хіназолон-4 та його заміщені у нейтральному і слабокислому середовищі існують загалом у формі лактама (Б), у лужному - лактима (А), у сильноокислому утворюють

хіназолоній - катіон. Це пояснюється тим, що у аніонній та катіонній структурах є близькі по енергії $p-p^*$ електронні переходи. Таким чином, за результатами хімічної поведінки похідним хіназолону-4 у кристалічному стані необхідно приписати будову лактамів, тоді як у лужних і сильнокислотних середовищах - лактимну будову.

Виходячи з наведеного вище і враховуючи те, що алкілування заміщених хіназолону-4 проходить у лужних реагентах, з галогенвуглеводневими агентами взаємодіє лактимна форма.

Вважають, що лактими, які мають мезомерний аніон, з алкілюючими агентами реагують двояко: реакції з переносом або без переносу реакційного центру. Для доведення цього передбачення нами була вивчена реакція взаємодії хіназолону-4 та його заміщених з галогеналканами (бензилами). Реакцію проводили нагріванням вихідних сполук у етанолі при наявності натрію етилату (схема 1).

Крім цього, вищенаведена реакція легко проходить у середовищі ДМФА при наявності еквімолекулярної кількості натрію гідрокарбонату, що приводить до утворення сполук, які не відрізняються фізико-хімічними властивостями від сполук, отриманих першим методом.

Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена методом тонкошарової хроматографії у різних системах розчинників.

Також необхідно відмітити, що температура плавлення у 3-метил-2- R^1 -6- R^2 -8- R^3 -хіназолін-(3Н)-4-онів (II) значно вище, ніж у відповідних 2- R^1 -6- R^2 -8- R^3 -4-метоксихіназолінів, отриманих відомими методами.

Таким чином, в результаті реакції алкілування утворюються 3-алкіл-(бензил)-2- R^1 -6- R^2 -8- R^3 -хіназолін-(3Н)-4-они (II).

Виходячи з цього можна зробити висновок, що натрієві солі хіназолонів-4 у лактимній формі з алкілюючим агентом утворюють циклічну перехідну форму (Д), яка формується за рахунок зближення атому галогену і сполученого з ним атому вуглецю до атомів натрію та азоту лактиму на відстань ковалентного зв'язку (схема 1) і реакція завершується переносом реакційного центру.

Схема 1

Реалізація і формування цього становища залежить від ряду факторів (будова хіназолонів-4 та алкілюючих агентів, часу, розчиннику, температури і т.п.) і потребує одночасної досяжності атомів азоту та натрію для алкілюючого агента.

Синтез 3-(b-R-b-оксіетил)-2- R^1 -6- R^2 -8- R^3 -хіназолін-(3Н)-4-онів (III) проводили шляхом алкілування заміщених хіназолонів-4 галогенспиртами в етанолі при наявності еквімолекулярної кількості натрію етилату або у ДМФА у присутності еквівалентної кількості натрію гідрокарбонату (схема 2).

Схема 2

Враховуючи те, що галогенспирти мало доступні реагенти, нами розроблено синтез 3-(b-R-b-оксіетил(феніл))-2- R^1 -6- R^2 -8- R^3 -хіназолін-(3Н)-4-онів (III) шляхом селективного відновлення відповідних 3-ацилалкіл-2- R^1 -6- R^2 -8- R^3 -хіназолін-(3Н)-4-онів (IV, схема 2).

У мас-спектрі 3-(b-оксі-b-(п-бромфеніл)етилхіназолін-(3Н)-4-он фіксується пік M^+ з m/z 344/346 з врахуванням інтенсивностей 1:1 (наявність ізотопів $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$). Присутність спиртового гідроксилу підтверджується фіксацією іона $(M-H_2O)^+$ - m/z 326/328, а її розположення у заміснику при N^3 -атомі, появою іона з m/z 185/187 а.о.м.

Замісник при N^3 -атомі характеризується іонами з m/z 198/200 $[\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}-\text{п}]^+ \ll [\text{CH}_2-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}-\text{п}]^+$, m/z 183/185 $[\text{COC}_6\text{H}_4-\text{Br}-\text{п}]^+$, m/z 155/157

(C₆H₄Br-p)⁺. Наявність піків іонів з m/z 160, 147, 146, 132, 130, 119, 103, 102, 91, 77, 76 вказує на молекулу хіназолону.

Синтез 3-ацилалкіл-2-R¹-6-R²-8-R³-хіназолін-(3H)-4-онів (IV) проводили двома методами. Перший метод полягає у взаємодії хіназолону-4 та його заміщених (I) з а-галогенкетонами у середовищі етанолу при наявності етилату натрію (схема 3). Слід відмітити, що тривалість реакції не залежить від будови галогенкетонів, так як вони високореакційні сполуки, а в більшості - від констант іонізації хіназолонів-4 (I).

Схема 3

Окрім цього, нами запропоновано синтез вищенаведених сполук у середовищі ДМФА у присутності еквівалентної кількості натрію гідрокарбонату; утворені при цьому продукти реакції ідентичні тим, що одержані за вищенаведеним методом.

Другий - зводиться до окислення відповідних 3-(b-R-b-оксіетил)-2-R¹-6-R²-8-R³-хіназолін-(3H)-4-онів (III) у кислому середовищі (схема 3). Сполуки, отримані за першим і другим методом, мають ідентичні фізико-хімічні властивості.

ПМР-спектр 3-(п-бромфенацил)-хіназолін-(3H)-4-ону характеризується синглетом сигналу протонів метиленової групи у межах 5,4 м.д., синглету протону у положенні 2 хіназолінового циклу - 8,9 м.д. і складним мультиплетом протонів ароматичних ядер - 7,07-8,9 м.д.

У мас-спектрі 3-(п-бромфенацил)-хіназолін-(3H)-4-ону наявні піки молекулярних іонів з m/z 344/342. Співвідношення інтенсивностей ізотопних піків показує присутність одного атому бромоводню. Фенацильний залишок характеризується інтенсивним піком з m/z 185/183 (СОС₆H₄Br⁺). Відщеплення від останнього СО-групи приводить до піку m/z 157/155 а.о.м, що характерно для С₆H₄Br-групи. Доказом того, що реакція алкілування проходить по N³-атому є наявність у спектрі іона з m/z 159 а.о.м. Відщеплення від останнього НСО та СН₂О-групи пояснюється тільки тим, що СО-група хіназолінового ядра і NCH₂-група розташовані поруч.

Таким чином, наведені теоретичні передбачення підтверджені нами експериментальними даними і тому можна стверджувати, що взаємодія хіназолонів-4 (I) з галогенвуглеводневими реагентами у середовищі лужного агента проходить з утворенням відповідних 3-R-заміщених 2-R¹-6-R²-8-R³-хіназолін-(3H)-4-онів.

Найбільш важливі хімічні реакції спиртів пов'язані з перетворенням гідроксильної групи. Цей вид реакцій не вивчений серед 3-(b-R-b-оксіетил)-2-R¹-6-R²-8-R³-хіназолін-(3H)-4-онів. Тому нами поставлено за мету вивчити реакцію гідробромовання відповідних 3-(b-R-b-оксіетил)-2-R¹-6-R²-8-R³-хіназолін-(3H)-4-онів (III).

Реакцію проводили шляхом кип'ятіння 3-(b-оксіетил)-2-R¹-6-R²-8-R³-хіназолін-(3H)-4-онів (III) у 47% бромоводневій кислоті (ρ=1,385 г/см³) (схема 4).

Схема 4

Для підтвердження будови синтезованих 3-(b-брометил)-2-R¹-6-R²-8-R³-хіназолін-(3H)-4-онів (V), нами було проведено зустрічний синтез, який зводився до взаємодії заміщених хіназолону-4 (I) з 1,2-диброметаном в присутності етилату натрію (схема 5). Серед продуктів реакції можна було б очікувати утворення 3-(b-брометил)-2-R¹-6-R²-8-R³-хіназолін-(3H)-4-онів (V), N,N¹-біс-(2-R¹-6-R²-8-R³-хіназолін-(3H)-4-он-3-іл)-етанів (VI) або їх суміші.

Схема 5

Як показали подальші дослідження, при співвідношеннях реагуючих сполук (1:0,5:1, 1:1:1, 1:2:1) і зміні умов проведення реакції утворюються переважно біс-похідні, що пов'язано з рівнозначними електрофільними властивостями бромоводню в 1,2-диброметані та вираженою нуклеофільністю N³-атому хіназолону. І тільки у випадку використання шестикратного

надлишку диброметану в результаті реакції утворюються 3-(b-брометил)-хіназолін-(3H)-4-он і 3-(b-брометил)-6-нітрохіназолін-(3H)-4-он (схема 5).

Спроба заміни OH-групи на бром у 3-(b-R-b-оксіетил)-2-R¹-6-R²-8-R³-хіназолін-(3H)-4-онів (вторинні спирти) не привела до бажаного результату. Реакція проходить по S_{N1}-типу, через стадію утворення карбонієвого іону, що характерно для вторинних спиртів. У даному випадку стеричні перешкоди запобігають атаці Br-аніону по C_b-атому після відщеплення води. Тому, у наступній стадії дуже швидко відривається протон, тобто реакція закінчується елімінуванням по E₁-типу з утворенням відповідних хіназоло-нів-4 (схема 6).

Схема 6

Будова утворених сполук підтверджена хімічними перетвореннями, тобто взаємодією продуктів реакції з 2-хлорпропанолом-1 та галогеналканами.

З точки зору хімічних перетворень та розширення банку даних про біологічну активність у ряду 3-заміщених хіназолін-(3H)-4-онів значну цінність представляє реакція взаємодії відповідних 3-(b-брометил)-6-R¹-хіназолін-(3H)-4-онів (V) з нуклеофільними реагентами.

Для синтезу 3-(b-аміноетил)-6-R¹-хіназолін-(3H)-4-онів (VII) було використано спрощений метод, розроблений Демпіном (схема 7).

Реакцію 3-(b-брометил)-6-R¹-хіназолін-(3H)-4-онів (V) з алкіл-(гетерил)-амінами проводили у діоксані при температурі кипіння реакційної маси (схема 7). Для одержання основ вищенаведених сполук реакційну суміш охолоджували і нейтралізували насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату.

Найбільш легко протікає реакція взаємодії 3-(b-брометил)-6-R¹-хіназолін-(3H)-4-онів (V) з п'ятикратною кількістю гідразину гідрату в етанолі (схема 7). Утворені продукти досить легко вступають у реакцію конденсації з бензальдегідом, що однозначно підтверджує будову відповідних 3-(b-гідразино-етил)-6-R¹-хіназолін-(3H)-4-онів (VIII).

Схема 7

Синтез 3-(b-меркаптоетил)-6-R¹-хіназолін-(3H)-4-онів (IX) проведено шляхом взаємодії вихідних речовин з тіосечовиною у середовищі спирту або діоксану. Кінцеві продукти реакції виділяли з реакційної суміші шляхом доведення рН останньої до нейтрального середовища (схема 7).

Розширюючи банк даних про біологічну активність серед похідних хіназоліну-4, нами поставлена мета синтезувати ряд невідомих 2-стирил-хіназолін-(3H)-4-онів (X), дослідити їх на нові види фармакологічної дії (антиоксидантна та інші) і в подальшому на їх основі більш детально вивчити механізм алкілування хіназолонів-4 а(b)-галогенкарбоновими кислотами.

Синтез 2-стирилхіназолін-(3H)-4-онів (X) проводили взаємодією 2-метил-хіназолону-4 з ароматичними, гетероциклічними альдегідами та ізатином у середовищі концентрованої оцтової кислоти при наявності безводного натрію ацетату (схема 8). Реакція також успішно протікає у середовищі оцтового ангідриду або у етанолі в присутності піперидину.

Схема 8

Індивідуальність всіх синтезованих сполук підтверджена методом тонкошарової хроматографії у різних системах розчинників, а будова - елементарним аналізом та спектрально (УФ-, ІЧ-, ПМР- та мас-спектрами).

Синтез, перетворення та фізико-хімічні властивості 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових кислот

Синтез ефірів 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових кислот (XI) проведено шляхом взаємодії хіназолону-4 та його заміщених (I) з ефірами а(b)-галогенкарбонових

кислот у середовищі безводного етанолу в присутності еквімолекулярної кількості етилату натрію (схема 9).

Схема 9

Таким чином, можна зробити висновок, що натрієві солі хіназолонів-4 (I) взаємодіють з ефірами а(б)-галогенкарбонових кислот подібно до їх взаємодії з галогеналканами, галогенспиртами та галогенкетонами, тобто через циклічну перехідну форму (Д). Для реалізації цього механізму реакції необхідним є розташування цих молекул в одній площині, що енергетично більш вигідно.

Необхідно відмітити, що алкілування заміщених хіназолонів-4 в деяких випадках потребує подовження часу та створення більш жорстких умов реакції (висококиплячі розчинники).

Для вивчення цього питання, в подальшому нами за допомогою комп'ютерної програми "CS Chem Draw Drawing" для лактимних форм хіназолону-4 та його 2-метил- та 2-стирилзаміщених було змодульовано розташування у просторі.

Звертаючись до отриманих результатів слід відмітити, що використання у синтезі ефірів з подовженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом приводить до зменшення виходів кінцевих продуктів і потребує збільшення часу проведення реакції від 1 до 8 годин. Таким чином, стає зрозумілим чому реакційна здатність етилових ефірів зменшується у низці кислот: хлороцтова > а-хлорпропіонова > а-бромбутанова > а-бромізовалеріанова (табл. 4). Ця залежність пояснюється тим, що об'ємні радикали у а-положенні ефірів створюють просторові перешкоди для утворення перехідного комплексу Д.

Введення до хіназолонового ядра електродонорних замісників (метильна, стирильна групи) у положення 2 приводить до зменшення величини кислотності хіназолонів-4 і також створення більш відчутних стеричних перешкод в утворенні перехідної циклічної форми (Д). Тому алкілування цих сполук ефірами а-хлорпропіонової, а-бромбутанової і а-бромізовалеріанової кислот також не мало місця.

Таблиця 4

Залежність виходів кінцевих продуктів і тривалості алкілування натрієвого похідного хіназолону-4 від будови ефірів: $RHCX(CH_2)_nCOOR^1$

R	R ¹	X	n	Вихід продукта реакції, %	Тривалість реакції, годин
H	C ₂ H ₅	Cl	0	68	1,0
CH ₃	C ₂ H ₅	Cl	0	56	1,5
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	0	38	3,5
C ₃ H _{7-i}	C ₂ H ₅	Br	0	11	8,0
H	C ₂ H ₅	Cl	1	41	1,5

Для підтвердження будови, ефіри були отримані також шляхом етерифікації відповідних 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(б)-карбонових кислот (XII) (схема 9). Необхідно відмітити, що тривалість реакції етерифікації та виходи кінцевих продуктів залежать від констант іонізації відповідних кислот.

ПМР-спектр етилового ефіру (3H)-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислоти характеризується наявністю синглетів сигналів протонів метильної та метиленової груп етильного залишку (0,83-1,06 м.д.), синглету сигналів метиленової групи залишку кислоти (4,6 м.д.), протону у положенні 2 (8,86 м.д.) та складного мультиплету протонів хіназолонового ядра (7,33-7,93 м.д.).

Таким чином, алкілування хіназолону-4 та його похідних ефірами а(б)-галогенкарбонових кислот відбувається тільки у випадку просторової доступності атакуючої молекули до атому

азоту і металу.

Синтез 2- R^2 -6- R^3 -8- R^4 -(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових кислот (XII) проведено двома шляхами з використанням простих та доступних речовин: перший зводиться до кип'ятіння хіназолону-4 та його заміщених (I) з а(b)-галогенкарбоновими кислотами у водному середовищі при наявності двократної кількості натрію гідроксиду. Другий передбачає взаємодію вихідних речовин у середовищі абсолютного спирту та присутності двох еквівалентів натрію етилату (схема 10).

Схема 10

Слід відмітити, що реакція прямого алкілювання хіназолону-4 та його заміщених (I) а(b)-галогенкарбоновими кислотами не в усіх випадках приводить до бажаного результату. Так, за допомогою перших двох методів було отримано (3H)-хіназолон-4-іл-3-, 2-метил-(3H)-хіназолон-4-іл-3-, 6-нітро-(3H)-хіназолон-4-іл-3-, 8-нітро-(3H)-хіназолон-4-іл-3-оцтові, (3H)-хіназолон-4-іл-3-, 6-нітро-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а-пропанові та (3H)-хіназолон-4-іл-3-в-пропанову кислоти. Алкілювання хіназолону-4, його дибром і нітрозаміщених а-бромбутановою та а-ізовалеріановою кислотами не мало місця, 2-метил-(3H)-хіназолон-4 не реагує з а-бромпропіоною, а 2-стирил-(3H)-хіназолон-4 - з хлороцтовою кислотами.

Негативний результат реакцій у вищенаведених випадках можна пояснити стеричними перешкодами, які створюють об'ємні замісники у положенні 2 хіназолонного ядра та у а-положенні галогенкарбонової кислоти, що запобігає утворенню перехідної форми (Д). З врахуванням цього, лімітуючою стадією реакції буде нуклеофільна атака атому вуглецю в а-положенні гідроксид-аніоном. Це припущення підтверджено експериментально, так у результаті реакції нами виділені відповідні хіназолони-4 та а-оксикарбонові кислоти.

У зв'язку з цим, кислоти були також синтезовані шляхом лужного або кислотного гідролізу відповідних ефірів (схема 10).

Для підтвердження будови синтезованих кислот проведено їх термічний розклад (схема 11).

Схема 11

Використання кислот, як вихідних сполук для синтезу солей, спонукало нас до визначення їх константи іонізації (pKa) (табл. 5).

Таблиця 5

Константи іонізації 2- R^2 -6- R^3 -8- R^4 -(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових кислот

R^1	R^2	R^3	R^4	n	pKa
H	H	H	H	0	2,59±0,02
CH ₃	H	H	H	0	2,92±0,03
C ₂ H ₅	H	H	H	0	2,72±0,01
H	H	H	H	1	2,90±0,05
H	CH ₃	H	H	0	3,67±0,02
H	CH=CH-C ₆ H ₅	H	H	0	10,83±0,13
H	H	NO ₂	H	0	4,48±0,01
CH ₃	H	NO ₂	H	0	5,20±0,13
C ₂ H ₅	H	NO ₂	H	0	5,19±0,02
H	H	H	NO ₂	0	4,25±0,03

H H Br Br O 5,25±0,02

Із результатів таблиці видно, що значення рКа кислот загалом залежить від характеру замісників у 2-, 6- і 8-положеннях та від довжини вуглеводневого ланцюга. Найбільш виражені кислі властивості має (3H)-хіназолон-4-іл-3-оцтова кислота, подовження або розгалуження зв'язку в положенні 3 приводить до пониження кислотності. Введення замісників до анельованого бензольного кільця приводить до зменшення рКа відповідних кислот.

Метильний та стирильний замісники в піримідиновому циклі також впливають на силу кислотності, тобто знижує її в порівнянні з (3H)-хіназолон-4-іл-3-оцтовою кислотою на декілька порядків.

Біологічна дія більшості відомих лікарських препаратів, солей алкіл-(арил-, гетерил-)карбонових кислот обумовлена або залежить не тільки від основної (фармакофорної) частини молекули, але й від наявності того чи іншого катіону.

Синтез неорганічних солей 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а-карбонових кислот (XIII) проведено шляхом взаємодії відповідних кислот з лугами (натрію та калію гідроксид) у водному або спиртовому середовищі (схема 12).

Органічні солі кислот синтезовано нагріванням кислот в етанолі або ДМФА з відповідними органічними основами (схема 12). Як основи для синтезу було використано аліфатичні аміноспирти (диметиламіноетанол, моноетаноламін), азотовміщуючі гетероциклічні сполуки (піперидин, морфолін).

Схема 12

ІЧ-спектри солей (3.30-3.65) характеризуються смугами поглинань νCO хіназолонового ядра в межах 1740-1680 см⁻¹, νCOO--груп - в межах 1590-1560 см⁻¹, а також смугами поглинань амонійних солей - в межах 2700-2250 см⁻¹.

ПМР-спектр моноетаноламонієвої солі 6-нітро-(3H)-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислоти характеризується наявністю синглету сигналів метиленової групи залишку кислоти (4,4 м.д.), протону у положенні 2 (7,86 м.д.), складного мультиплету протонів хіназолонового ядра (8,9-8,4 м.д.). Протони N-CH₂-, CH₂-O - реєструються у вигляді мультиплету при 4,5-3,4 м.д.

Аміди (3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових кислот (XIV) і їх заміщені по положеннях 2,6,8 недостатньо вивчені як у хімічному, так і в біологічному відношеннях.

Проведені дослідження показали, що на реакцію амінолізу ефірів впливає як природа аміну так і умови проведення реакції. Так, реакція з 25% розчинами аміаку та метиламіну легко проходить у м'яких умовах на протязі 24 годин (схема 13). Винятком є ефіри 6-нітро-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а-пропіонової (бутанової) кислот та 6,8-дибром-(3H)-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислоти, для яких реакція амінолізу подовжується до 36-48 годин. Пониження реакційної здатності цих ефірів можна пояснити значно меншою їх електрофільністю, що підтверджується величинами рКа відповідних кислот.

Використання для синтезу амінів з більш високою молекулярною масою і значно нижчими нуклеофільними властивостями (бутиламін, моноетаноламін, бензиламін, піперидин, морфолін, піперазин) потребує проведення реакції амінолізу у більш жорстких умовах (схема 13).

Схема 13

Окрім амідування, нами також була вивчена взаємодія ефірів 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових кислот (XI) з гідразину гідратом, яка

проводилась у середовищі етилового спирту, при нагріванні протягом 30-45 хвилин (схема 14). Крім того, гідразіноліз відносно легко проходить при кімнатній температурі на протязі 24 годин.

Необхідно відмітити, що у випадку взаємодії ефірів 6-нітро-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а-пропіонової (бутанової) кислот та 6,8-дибром-(3H)-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислоти з гідразину гідратом реакція подовжується до 36-48 годин, що пов'язано з менш вираженими електрофільними властивостями останніх.

При цьому утворюються відповідні гідразиди 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових кислот (XV).

При взаємодії ефірів з гідразину гідратом, взятих у стехіометричних співвідношеннях, переважно утворюються гідразиди N,N¹-біс-(2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а-карбонових кислот (XVI). Будова вищенаведених сполук підтверджена зустрічним синтезом (взаємодія ефірів з гідразидами відповідних кислот при тих же умовах (схема 14).

Схема 14

Гідразиди 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а-карбонових кислот (XV) у подальшому використовували як вихідні речовини для синтезу іліденгідразидів (XVII, схема 15). Синтез останніх проводили шляхом конденсації вихідних гідразидів (XV) з альдегідами ароматичного, гетероциклічного ряду, кетонами або ізатином у середовищі органічного розчинника (етанол, діоксан) при наявності каталізатора або без нього.

Схема 15

Індивідуальність всіх синтезованих сполук підтверджена методом тонкошарової хроматографії, будова - елементним аналізом та спектрально (УФ-, ІЧ- та ПМР-спектри).

Синтез, фізико-хімічні властивості N-(4-хіназоліл)-аміноарил-(сульфо)карбонових кислот та їх похідних

Відомо, що реакція взаємодії 4-хлорхіназоліна (XVIII) з нуклеофільними реагентами (о-, м-, п-амінобензойна, п-аміносалцилова, п-амінометилбен-зойна, N-метил-(феніл-)антранілової кислоти) легко проходить у більшості розчинників: вода, спирти, ацетон, діоксан, ДМФА, водні розчини лугів.

Враховуючи вищезазначене, нами були розроблені оптимальні умови синтезу відомих N-(4-хіназоліл)аміноарилкарбонових кислот (XIX), де в якості розчинника бажано використовувати органічні неполярні розчинники (ацетон, діоксан, схема 16).

Схема 16

Необхідно відмітити, що у випадку взаємодії 4-хлорхіназоліну (XVIII) з N-метил- та N-фенілантраніловою кислотою в середовищі диметилформаміду, час проведення реакції подовжується, що можна пояснити просторовими перешкодами і менш вираженими нуклеофільними властивостями аміногрупи у випадку N-фенілантранілової кислоти.

Вищенаведені кислоти синтезували також гідролізом відповідних ефірів (XX, схема 16). Кінцеві продукти виділяли із реакційної маси шляхом її підкислення мінеральними кислотами до рН 3-4.

ІЧ-спектри N-(4-хіназоліл)аміноарилкарбонових кислот (XIX) характеризуються наявністю смуг валентних коливань основних функціональних груп. Інтенсивні смуги у ділянках 3380-2980 см⁻¹ підтверджують присутність вторинної аміно-групи (пNH). Ці смуги поглинання мають помірний контур і зміщені у ділянку низьких хвиль, що свідчить про наявність водневих зв'язків. Валентні коливання пCOOH представлені інтенсивними смугами

поглинань у ділянці 1720-1650 cm^{-1} .

Потенціометричне титрування синтезованих сполук у 60% водному діоксані показало, що всі вони достатньо сильні кислоти (табл. 6).

Таблиця 6

Константи іонізації (рKa) N-(4-хіназоліл)аміноарилкарбонових кислот, формул:

Положення COOH-групи	R	n	pKa
о-	H	0	3,60±0,01
м-	H	0	3,94±0,02
п-	H	0	3,62±0,03
п-	H	1	3,64±0,01
п-	OH	0	2,88±0,01

Величина їх кислотності (рKa) залежить від природи та розположення замісників у арильному залишку. Так, найбільш виражені кислотні властивості проявляє 2-[N-(хіназоліл-4)]амінобензойна кислота, у якої карбоксильна група знаходиться в о-положенні, і ці властивості зменшуються від п- до м- положення COOH-групи відповідно, що пов'язано з різним по силі негативним індуктивним та позитивним мезомерним ефектами, які проявляє замісник (карбоксильна група) в арильній субституенті.

Введення до молекули 4-[N-(хіназоліл-4)]амінобензойної кислоти метиленового мостика поміж аміногрупою (положення 4 хіназоліну) та фенільним радикалом практично не впливає на величину рKa цієї сполуки. рKa 4-[N-(хіназоліл-4)]амінобензойної і 4-[N-(хіназоліл-4)]-амінометилбензойної кислот дорівнює відповідно 3,62 та 3,64.

4-[N-(Хіназоліл-4)]аміносалицилова кислота має найбільш виражені кислотні властивості, що визначається утворенням водневих зв'язків поміж карбоксильною та гідроксильною групою і молекулою води, які стабілізують аніон за рахунок деполаризації його заряду (табл. 6).

Етилові ефіри N-(4-хіназоліл)аміноарилкарбонових кислот (XX) одержували шляхом етерифікації відповідних кислот в етиловому спирті, додаючи надлишок концентрованої сульфатної кислоти (схема 17), з врахуванням амфотерних властивостей вихідних кислот. Вихід кінцевих продуктів реакції залежить від розподілення електронної густини по ароматичній субстиненті, що узгоджується з літературними даними по заміщеним бензойної кислоти.

У зв'язку з тим, що вищенаведений синтез ефірів має ряд недоліків (низькі виходи кінцевих продуктів, тривалість у часі), для розширення синтетичного потенціалу, нами розроблені методи одержання ефірів через хлорангідриди відповідних кислот у середовищі інертного розчинника або без нього. Крім того, нами опрацьовано зустрічний синтез вищенаведених ефірів безпосередньою взаємодією 4-хлорхіназоліну з етиловими ефірами о-, м-, п-амінобензойних кислот в середовищі ДМФА або діоксану (схема 17).

Схема 17

На перебіг взаємодії складних ефірів ароматичних кислот з нуклеофільними реагентами, окрім умов проведення, впливає ряд факторів: замісники, які проявляють різноманітні по силі та направленості індуктивні та мезомерні ефекти на ароматичну субституенту; просторові труднощі, які накладуються на полярні ефекти замісників (в меншій мірі в о-положенні).

Результати хімічних перетворень показали, що на реакцію амінолізу ефірів

N-(4-хіназоліл)аміноарилкарбонових кислот (XX) впливає як природа нуклеофільного реагенту, так і умови проведення реакції. Так, реакція взаємодії ефірів з 25% водним розчином аміаку, яку проводили у м'яких умовах, не приводить до бажаного результату. Винятком є етиловий ефір N-(4-хіназоліл)аміносаліцилової кислоти. Пониження реакційної здатності в ряду ефірів можна пояснити, по-перше, їх незначною електрофільністю, а по-друге, стабілізуючим ефектом амінохіназолінового замісника (схема 18).

Схема 18

Враховуючи вищенаведене, синтез амідів N-(4-хіназоліл)-аміноарилкарбонових кислот (XXI) проводили в більш жорстких умовах шляхом кип'ятіння вихідних речовин з відповідними амінами у середовищі діоксану (схема 18).

Аміди (XXI) також отримані зустрічним синтезом: взаємодією 4-хлорхіназоліну (XVIII) з відповідними амідами о-, м-, п-амінобензойних кислот в середовищі ДМФА або діоксану при наявності натрію гідрокарбонату (схема 18). Наведений метод є більш ефективний ніж попередній.

Продовжуючи дослідження в цьому напрямку, нами були вивчені умови проведення реакції гідразінолізу етилових ефірів 4-хіназоліламіноарилкарбонових кислот (XX). В подальшому на основі отриманих гідразидів (XXII) синтезовані іліденгідразиди 4-хіназоліламіноарилкарбонових кислот (XXIII) для розширення банку даних про біологічну активність (схема 19).

Схема 19

Синтез N-(хіназоліл-4)амінобензолсульфо кислоти (XXIV) та її похідних (XXV) проведено за відомою методикою, шляхом взаємодії 4-хлорхіназоліну (XVIII) з сульфаніловою кислотою, стрептоцидом або уросульфаном у середовищі органічних розчинників (діоксан, ДМФА, схема 20).

Схема 20

Синтез амідів N-(хіназоліл-4)амінобензолсульфо кислоти (XXV) також проведено шляхом взаємодії хлорангідриду N-(4-хіназоліл)-амінобензолсульфо кислоти з амінами (схема 20).

Слід зазначити, що вищенаведені методи синтезу амідів є препаративними, але найбільш оптимальний - метод, що базується на взаємодії 4-хлорхіназоліну (XVIII) з сульфамідами.

Для підтвердження будови N-(4-хіназоліл)амінобензолсульфо кислоти (XXIV), її синтез також було проведено гідролізом відповідних амідів при нагріванні протягом однієї години в 10% розчині натрію гідроксиду.

Відомо, що 4-R-амінохіназоліни існують у вигляді декількох таутомерних форм: 4-R-амінохіназолін (структура А), 4-R-іміно-(1H)-хіназолін (Б) або 4-R-іміно-(3H)-хіназолін (В).

Метою нашого дослідження було вивчення направленості реакції 4-(4'-сульфамідофеніл)амінохіназоліну з а-галогенкетонами. По-перше, тому що вони мають чотири реакційні центри, по-друге - відомості з цього питання у літературі відсутні.

Реакція 4-(4'-сульфамідофеніл)амінохіназоліну (XXV) п-R-фенацил-бромідами, взятими в еквімолекулярних співвідношеннях, легко проходить у середовищі органічного розчинника (ДМФА-ацетон) при кип'ятінні протягом 60 хвилин (схема 21).

З метою прогнозування направленості алкілювання нами проведено квантово-механічні розрахунки сполуки 4-(4'-сульфамідофеніл)-амінохіназоліну та його таутомерних форм за

методом ППП (табл. 7).

Таблиця 7

*Електрона густина на атомах азоту та загальна енергія таутомерних форм
4-(4'-сульфамідофеніл)амінохіназоліну*

Таутомерні форм	Загальна енергія молекул					Електронна заселеність на атомах
	N ¹	N ³	N ⁴	N при SO ₂ NH ₂		
А	-0,2783	-0,2892	0,1325	0,0848	-1149,318 еВ	
Б	0,1626	-0,2575	-0,3012	0,0817	-1138,816 еВ	
В	-0,2605	0,2806	-0,3236	0,0832	-1147,616 еВ	

Одержані дані показали (табл.7), що найбільш енергетично вигідною та стабільною (загальна енергія молекули -1149,318 еВ) є молекула 4-(4'-сульфамідофеніл)-амінохіназоліну (А). Атом N¹ таутомера А має заряд -0,2783, а N³ - -0,2892. Враховуючи незначну різницю в зарядах і те, що найбільш стабілізованими четвертинними солями є солі по п-положенню, то можна передбачити, що електрофільне прееднання проходить по N¹-атому з утворенням відповідних бромідів 1-п-Р-фенацил-4-(4'-сульфамідофеніл) амінохіназолінів (XXVI, схема 21).

Схема 21

Наведені теоретичні припущення підтверджені експериментально. Лужний та кислотний гідроліз сполук (XXVI) приводить до утворення відповідних 1-п-Р-фенацилхіназолін-(1Н)-4-онів (XXVII, схема 21), які за своїми фізико-хімічними властивостями відрізняються від 3-п-Р-фенацилхіназолін-(3Н)-4-онів (IV) і відповідають даним літератури.

Виражені кислотні властивості солей N-(4-хіназоліл)-аміноарил (сульфо) карбонових кислот та амідів дали змогу отримати на їх основі низку відомих та невідомих водорозчинних солей, для розширення банку даних щодо антиоксидантної активності.

Синтез солей проводили шляхом взаємодії відповідних кислот та амідів з неорганічними основами (літія карбонат, натрія та калія гідроксид) у воді (схема 22).

Синтез солей з органічними основами (метиламін, моноетаноламін, діетаноламін, морфолін, піперидин, піперазин, діетиламін, монопропаноламін) проводили у спирті, діоксані, ДМФА при додаванні їх 10% надлишку до вихідних кислот (схема 22).

Схема 22

Індивідуальність всіх синтезованих сполук підтверджена методом тонкошарової хроматографії, будова - елементним аналізом та за спектрально (УФ-, ІЧ- та ПМР-спектри).

Біологічна активність синтезованих сполук

Біологічні дослідження проводили на кафедрах фармакології (зав. кафедрою, професор Дунаєв В.В), нормальної фізіології (зав. кафедрою, професор Філімонов В.І.), мікробіології і вірусології (зав. кафедрою, професор Сєдов В.І.) Запорізького державного медичного університету та кафедрі очних хвороб (зав. кафедрою, доцент Максименко С.Ф.) Запорізького інституту удосконалення лікарів.

Дослідження 346 синтезованих похідних хіназолонів-4 та 4-амінохіназо-лінів показали наявність у них широкого спектру біологічної активності: при цьому встановлено, що синтезовані сполуки відносяться до класу помірно-токсичних, малотоксичних, нетоксичних

речовин, їх LD_{50} знаходиться в межах 109-3790 мг/кг. Серед них виявлені сполуки, що проявляють високу антиоксидантну активність - 163 із 300 досліджених, протиішемічну - 7 (8), протизапальну - 25 (31), ранозагоюючу - 13 (38), анальгетичну - 16 (31), нейротропну - 16 (38), антиадренергічну - 5 (32), протимікробну - 2 (346), та інші види біологічної (антиглаукомну, антиаритмічну, спазмолітичну) активності.

Аналіз результатів біологічних досліджень дозволив виявити деякі закономірності “будова-дія” у дослідженому ряді сполук:

- найбільш виражену антиоксидантну та протиішемічну активність серед похідних хіназолону-4 та 4-амінохіназоліну проявляють 6-нітро-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а-карбонові кислоти та їх похідні;
- виражена протизапальна і ранозагоююча активність найбільш характерна для 4-хіназоліламіноарил(сульфо)карбонових кислот та їх похідних;
- найбільш суттєво прискорюють процеси фібрилогенезу і проліферації фібропластів водорозчинні солі $2-R^2-6-R^3-8-R^4$ -(3H)-хіназолон-4-іл-3-а-карбонових кислот та 4-хіназоліламіноарил(сульфо)карбонових кислот, які є високоефективними антиоксидантами. Виявлена закономірність дозволяє зробити висновок, про те що антиоксидантна терапія при лікуванні різноманітних пошкоджень тканин є необхідною;
- серед похідних 4-хіназоліламіноарилкарбонових кислот найбільшу анальгетичну активність проявляє 4-[N-(хіназоліл-4'-)]-амінобензойна кислота та її похідні, переміщення карбоксильної групи у м-, о-положення приводить до пониження активності;
- значну цікавість для пошуку анальгетиків представляють водорозчинні солі 4-хіназоліламіноарил(сульфо)карбонових кислот, активність яких визначається вищезазначеними факторами та природою катіонної компоненти;
- 3-алкіл-(бензил)-, 3-(b-R-b-оксіетил)-, 3-(ацилалкіл)-хіназолін-(3H)-4-они проявляють помірну нейролептичну активність, яка залежить як від замісників у 3 положенні, так і від наявності замісників в анельованому бензольному кільці хіназолонів;
- необхідно відмітити, що нейролептична активність $2-R^1-6-R^2-8-R^3$ -(3H)-хіназолон-4-іл-3-карбонових кислот та їх похідних також залежить від наявності тих чи інших замісників в анельованому бензольному кільці хіназолонів;
- нейротропна активність 4-хіназоліламіноарилкарбонових кислот, як правило, залежить від розміщення замісника (карбоксильної групи) у фенільній субституенті. Так, знаходження даної групи в о-положенні приводить до аналептичної активності, переміщення даної групи у м- або п-положення зберігає аналептичну направленість дії, подовження зв'язку на метиленову групу поміж п-карбоксіфенільним радикалом та амінохіназоліном приводить до втрати вищенаведеної активності у сполуки і появи нейролептичної активності;
- N-(хіназоліл-4)амінобензолсульфокислота та її похідні проявляють аналептичну активність;
- солі 4-хіназоліламіноарил(сульфо)карбонових кислот проявляють високу нейролептичну активність, яка загалом визначається природою катіону;
- найбільш виражене пригнічення дії на рухову активність рогу матки та здухвинної кишки проявляли етилові ефіри $2-R^1-6-R^2-8-R^3$ -(3H)-хіназолон-4-іл-3-а-карбонових кислот та самі кислоти. Солі, амідні та гідразиди вищезазначених кислот практично не впливають на спонтанну рухову активність міометрію та кишки;
- найбільш перспективними речовинами з спазмолітичною активністю виявились похідні

2-метил-(3Н)-хіназолон-4-іл-3-оцтової, (3Н)-хіназолон-4-іл-3-а-ізовалеріанової та 6-нітро-(3Н)-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислот.

Сполуки: натрієва і моноетаноламонієва сіль 6-нітро-(3Н)-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислоти ("Нітрокол"), проявляючи високу біологічну активність, низьку токсичність, стійкість при зберіганні та доступність для синтезу, рекомендовані для доклінічних досліджень.

Для препарату "Нітрокол", який знаходиться на стадії завершення доклінічного дослідження як високоефективний антиоксидантний і протиіше-мічний засіб, розроблена нормативно-технічна документація (лабораторна методика синтезу, проект ТФС).

ВИСНОВКИ

1. Проведений цілеспрямований синтез похідних хіназолону-4 та 4-аміно-хіназоліну, для яких розроблені препаративні методи одержання, встановлена будова, вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості. При цьому синтезовані:
 - 2-R¹-6-R²-8-R³-3-алкіл(бензил-, b-R-b-оксиалкіл-, ацилалкіл-, фенацил-)-хіназолін-(3Н)-4-они;
 - 6-R²-3-[b-бром(аміно-, гідразино-, меркапто-)етил]хіназолін-(3Н)-4-они і їх похідні;
 - 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3Н)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонові та 4-хіназоліламіно-арилкарбонові кислоти їх солі, ефіри, аміді, гідразиди та іліденгідразиди;
 - N-(Хіназоліл-4)амінобензолсульфо кислота, її солі та аміді;
 - галогеніді 1-фенацил-4-(4-сульфамідофеніл)амінохіназолінію.
2. Для прогнозування направленості хімічних реакцій заміщених хіназолону-4 та N-(хіназоліл-4)амінобензолсульфаміда з галогеналканами та їх заміщеними були проведені квантово-механічні розрахунки (порядок зв'язків, дипольний момент, електронна заселеність атомів, загальна енергія) їх таутомерних форм.
3. Вивчення спектральних характеристик у різних розчинниках заміщених хіназолону-4 дозволило прогнозувати направленість їх реакцій з галогеналканами, галогенспиртами, а-галогенкетонами. Обговорено схему механізму цієї реакції.
4. Вперше вивчена взаємодія 2, 6, 8-заміщених хіназолону-4 з а(b)-гало-генкарбовими кислотами та їх ефірами, при цьому синтезовані 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3Н)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонові кислоти та їх ефіри. Встановлені фактори, які впливають на процес протікання реакції та виходу кінцевих продуктів.
5. Встановлено, що 3-(b-R-b-оксиетил)-6-R²-хіназолін-(3Н)-4-они з бромоводневою кислотою реагують неоднозначно: первинні спирти утворюють відповідні 3-(b-брометил)хіназолін-(3Н)-4-они; вторинні - відповідні хіназолони-4, тобто реакція нуклеофільного заміщення (S_{N1}-тип), в результаті якої утворюється карбонієвий іон, із-за стеричних перешкод завершується елімуванням по E₁-типу.
6. Взаємодією 4-хлорхіназоліну з нуклеофільними реагентами (аміно-арилкарбові, амінобензолсульфонові кислоти та їх похідні) синтезовані відповідні N-(хіназоліл-4)аміноарил(сульфо)карбові кислоти, їх ефіри та аміді. N-(Хіназоліл-4)-амінобензолсульфаміді одержані також з хлорангідриду N-(хіназоліл-4)-амінобензолсульфо кислоти та амінів.
7. Амінолізом ефірів 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3Н)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбових, 4-хіназоліламіноарилкарбових кислот аміаком, аліфатичними та аліциклічними амінами вперше одержано ряд амідів 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3Н)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбових, 4-хіназоліламіноарилкарбових кислот. Показано, що їх реакційна здатність залежить від електрофільних властивостей ефірів і на пряму пов'язана з константами іонізації відповідних кислот.
8. Розроблені методи синтезу гідразидів

- 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових, 4-хіназоліламіноарилкарбонових кислот і вивчена їх взаємодія з ароматичними, гетероциклічними альдегідами та кетонами, в результаті чого синтезовано ряд іліденгідрозидів вищенаведених кислот.
9. Для одержання біологічно активних сполук, з заданими фізико-хімічними та технологічними характеристиками і для кореляції взаємозв'язку “будова-дія” одержано ряд водорозчинних солей з фізіологічно активними катіонами на основі 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових, 4-хіназоліламіноарил(сульфо)карбонових кислот.
 10. В процесі виконання експерименту всього синтезовано 346 сполук, із них 256 вперше (проведено ресинтез 90 речовин), будова яких підтверджена за допомогою елементного аналізу, зустрічними синтезами та фізико-хімічними методами (УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії, потенціометрії), а їх чистоту і індивідуальність контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії.
 11. Фармакологічні дослідження 346 синтезованих похідних хіназолонів-4 та 4-амінохіназолінів показали наявність у них широкого спектру біологічної активності: при цьому встановлено, що синтезовані сполуки відносяться до класу відносно нешкідливих, помірнотоксичних, малотоксичних речовин, їх ЛД₅₀ знаходиться в межах 109-3790 мг/кг. Серед них виявлені сполуки, що проявляють високу антиоксидантну активність - 165 із 311, протиішемічну - 7 (8), протизапальну - 25 (31), ранозагоюючу - 13 (38), анальгетичну - 16 (31), нейротропну - 16 (38), антиадренергічну - 5 (32), протимікробну - 2 (346), та інші види біологічної (антиглаукомну, антиаритмічну, спазмолітичну) активності.
 12. Встановлена закономірність “будова-дія” у дослідженому ряді сполук; показано, що серед похідних хіназолону-4 та 4-амінохіназоліну най-більш виражену антиоксидантну та протиішемічну активність проявляють 6-нітро-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а-карбонові кислоти та їх похідні; виражена протизапальна і ранозагоююча активність найбільш характерна для 4-хіназоліламіноарил(сульфо)карбонових кислот та їх похідних, яка безпосередньо залежить від природи замісника у 4 положенні та розположення карбоксильної групи в арильній субституенті.
 13. Встановлено, що сполуки, які пригнічують перекисне окислення ліпідів та активізують антиоксидантні системи захисту організму, не тільки скорочують стадію запалення, але й прискорюють процеси фібріло-генезу і проліферації фібропластів (протизапальна та ранозагоююча активність).
 14. Сполуки: натрієва і моноетаноламонієва сіль 6-нітро-(3H)-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислоти, проявляючи високу біологічну активність, низьку токсичність, стійкість при зберіганні та доступність для синтезу, рекомендовані для доклінічних досліджень.
 15. Для препарату “Нітрокол”, який знаходиться на стадії завершення доклінічного дослідження як вискоєфективний антиоксидантний і протиішемічний засіб, розроблена нормативно-технічна документація (лабораторна методика синтеза, проект ТФС).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО В ПУБЛІКАЦІЯХ

1. Антиоксидантна і протимікробна активність іліденгідрозидів (3,4-дигідро-4-оксохіназоліл-3)-а-пропіонової кислоти / С.І. Коваленко, Р.С. Синяк, І.А. Мазур, І.Ф. Беленічев, П.М. Стеблюк // Фармац. журн.- 1992.- №5.- С. 38-40.
2. Антиоксидантна активність нового производного 4-гідроксихіназо-лина при експериментальній гіпоксії головного мозга / В.В. Дунаев, И.Ф. Беленічев, С.И. Коваленко, И.А. Мазур, Р.С. Синяк, И.Н. Башкин, В.С. Тишкин, В.А. Визир // Украинский

- биохимический журнал.- 1993.- Т.65, №3.- С.118-120.
3. Медикаментозна защита головного мозга при моделировании ишемии и реперфузии / В.Н. Клименко, И.Ф. Беленичев, И.Н. Башкин, С.И. Коваленко, Р.С. Синяк, В.А. Визир, А.Г. Петренко // Клинич. хирургия.- 1993.- №12.- С.50-52.
 4. Антиоксидантна активність похідних (3,4-дигідрохіназоліл-3-он-4)-кар-бонових кислот / І.А. Мазур, В.В. Дунаєв, Р.С. Синяк, С.І. Коваленко, І.Ф. Беленічев, В.І. Носаченко, Н.В. Соколова, Д.В. Іванова // Фармац. журн.- 1995.- №1.- С. 80-82.
 5. Синтез і властивості похідних (3,4-дигідрохіназолон-4-іл-3)-а-пропіоно-вої кислоти / І.А. Мазур, С.І. Коваленко, І.Ф. Беленічев, Р.С. Синяк, Н.С. Луценко, Г.Л. Літінська, Г.Г. Берест // Вісник фармації.- 1995.- №3-4.- С. 29-34.
 6. Комплексная оценка антиоксидантной активности ин витро производных (3,4-дигидрохиназолон-4-ил-3)-а,b-карбоновых кислот / И.Ф. Беленичев, С.И. Коваленко, И.А. Мазур, Р.С. Синяк, Д.А. Тараненко // Фармаком.- 1995.- №5-6.- С.40-43.
 7. Состояние гематоэнцефалического барьера при инсультах у больных с артериальной гипертензией в условиях фармакокоррекции / В.В. Дунаев, И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, А.Г. Петренко, С.И. Коваленко, В.Н. Клименко, М.М. Гуйтур, В.А. Визир // Врач. дело.-1995.- №5-6. -С. 124-126.
 8. Синтез і властивості (3,4-дигідрохіназолон-4-іл-3)-а,b-карбонових кислот та їх похідних / І.А. Мазур, Р.С. Синяк, С.І. Коваленко, І.Ф. Беленічев, В.В. Музилев, Г.В. Літінська, Д.В. Іванова // Український хімічний журнал.- 1995.- Т. 61, №7-8.- С. 58-61.
 9. Изучение влияния производных 4(3Н)-хиназолон на изолированную матку / В.Н. Фаворитов, С.И. Коваленко, В.В. Дунаев, И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, Р.С. Синяк, Г.Г. Берест // Фармаком.- 1995.- №11-12.- С.15-17.
 10. Антирадикальная и антиокислительная активность соединений производных 1,2,4-триазола и хиназолина при ишемии головного мозга / В.В. Дунаев, И.Ф. Беленичев, С.И. Коваленко, И.Н. Башкин, Н.А. Авраменко, И.А. Мазур, Е.Г. Кныш, В.С. Тишкин // Украинский биохимический журнал.- 1996.- Т.68, №1.- С.100-104.
 11. Синтез та біологічні властивості 4-(хіназоліл-4)-амінобензолсульфо-кислоти та її амонійних солей / Р.С. Синяк, С.І. Коваленко, І.А. Мазур, Г.В. Георгієвський, В.Р. Стець, П.М. Стеблюк // Фармаком.- 1996.- №4-5.- С. 40-44.
 12. Синтез і протимікробна активність іліденгідразидів 2-гідразинохіноліну та 4-гідразинохіназоліну // Р.С. Синяк, С.И. Коваленко, О.І. Панасенко, О.А. Бражко, Т.В. Панасенко, П.М. Стеблюк // Фармац. журн.- 1997.- №1.- С.76-79.
 13. Коваленко С.І. Синтез та фізико-хімічні та біологічні властивості іліден-гідразидів 6-нітро-3Н-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислоти // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.- Запоріжжя, 1997.- Випуск 1.- С. 37-41.
 14. Коваленко С.І. Синтез та фізико-хімічні та біологічні властивості іліден-гідразидів 6-R¹-3,4-дигідрохіназолон-4-іл-3-а-бутанових кислот // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.- Запоріжжя, 1997.- Випуск 1.- С. 41-44.
 15. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-алкіл(бензил)-8-нітро-4-(3Н)-хіназолонів / С.І. Коваленко, І.А. Мазур, Р.С. Синяк, І.Ф. Беленічев, О.О. Портна, П.М. Стеблюк, Г.Г. Берест // Фармац. журн.- 1997.- №6.- С. 58-61.
 16. Коваленко С.И. Изучение влияния производных хиназолина на продолжительность этаминал-натриевого сна // Вестник проблем биологии и медицины.- 1997.- №25.- С.57-62.
 17. Коваленко С.І. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 6-R²-3Н-хіназолон-4-іл-3-а-бутанових кислот та їх солей // Вісник Запорізького державного університету.- 1998.- №1.- -С.117-120.

18. Поиск веществ с антиоксидантной активностью среди производных 2-R¹-6-R²-(3H)-хиназолон-4-ил-3-а-карбоновых кислот / И.Ф. Беленичев, С.И. Коваленко, И.А. Мазур, Р.С. Синяк, А.Ф. Власенко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.- Запоріжжя, 1998.- Випуск 2.- Т.1.- С. 34-41.
19. Коваленко С.І. Синтез та фізико-хімічні властивості ефірів 2-R¹-6-R²-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а-карбонових кислот // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.- Запоріжжя, 1998.- Випуск 2.- Т.1.- С. 46-52.
20. Коваленко С.І. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність амідів 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а,b-карбонових кислот // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.- Запоріжжя, 1998.- Випуск 2.- Т.1.- С. 52-57.
21. Экспериментальное исследование воздействия новых производных хиназолонна на оболочки переднего отрезка глаз и изменения со стороны гидродинамики / Д.Б.Юпко, С.Ф.Максименко, С.И.Коваленко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.- Запоріжжя, 1998.- Випуск 2.- Т.2.- С. 78-81.
22. Коваленко С.І. Синтез, фізико-хімічні властивості, протимікробна активність гідразидів та іліденгідразидів (3,4-дигідрохіназолон-4-іл-3)-а-карбонових кислот // Фармац. журн.- 1998.- №3.- С.50-53.
23. Синтез и свойства (2-R¹-8-R²-3,4-дигидрохиназолон-4-ил-3)-а,b-карбо-новых кислот / С.И. Коваленко, И.А. Мазур, Р.С. Синяк, О.Р. Пряхин, Г.В. Георгиевський, Г.И. Ткаченко // Фармаком.- 1998.- №4.- С.47-49.
24. Коваленко С.І. Синтез, біологічна активність 4-хіназоліламіноарил-карбонових кислот та їх солей // Вісник наукових досліджень.- 1998.- №6-7.- С.61-64.
25. Коваленко С.І. Синтез, фізико-хімічні властивості та протимікробна активність гідразидів 2-R¹-6-R²-8-R³-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а,b-карбонових кислот // Фармац. журн.- 1999.- №1.- С.64-68.
26. Коваленко С.І. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 6-нітро-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а-карбонових кислот та їх похідних // Вісник наукових досліджень.- 1999.- №1.- 54-56.
27. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних N-(4-хіназоліл)аміноарилкарбонових кислот / С.І. Коваленко, І.А. Мазур, І.Ф. Беленічев, Р.С. Синяк, Н.В. Бухтіярова, Г.В. Георгієвський, Г.І. Ткаченко, А.В. Андрущенко // Вісник фармації.- 1999.- №1(20).- С.31-35.
28. Мазур І.А., Синяк Р.С., Коваленко С.І. Методи синтезу хіназолонів-4 (огляд) // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.- Запоріжжя, 1999.- Випуск 3.- С. 3-18.
29. Пошук сполук з протизапальною активністю серед похідних 4(3H)-хіназолону та 4-амінохіназоліну / С.І. Коваленко, І.А. Мазур, Р.С. Синяк, В.Р. Стець, О.В. Стець // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.- Запоріжжя, 1999.- Випуск 3.- С. 31-36.
30. Классификация, механизмы действия и перспективы создания антиоксидантных средств (обзор) / И.Ф. Беленичев, С.И. Коваленко, И.А. Мазур, В.А. Визир, В.А. Дмитряков, В.В. Дунаев, Н.В. Бухтиярова // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.- Запоріжжя, 1999.- Випуск 4.- С. 61-75.
31. Синтез, фізико-хімічні властивості та антиоксидантна активність похідних 6,8-дибром-(3H)-хіназолон-4-іл-3-оцтової кислоти / С.І. Коваленко, І.А. Мазур, І.Ф. Беленічев, Н.В. Бухтіярова, А.В. Гончаров // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.- Запоріжжя, 1999.- Випуск 5.- С. 261-267.
32. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність

- 3-(б-брометил)-хіназоліл-(3Н)-4-онів та їх похідних / С.І. Коваленко, Г.В. Ге-оргієвський, І.А. Мазур, Р.С. Синяк, Г.І. Ткаченко // Фізіологічно активні речовини.- 2000.- №1(29).- С.8-13.
33. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-ацилалкіл-2- R^1 -6- R^2 -8- R^3 -хіназолін-(3Н)-4-онів / С.І. Коваленко, І.А. Мазур, Р.С. Синяк, В.Р. Стець, В.О. Євдокімова // Фармац. журн.- 2000.- № 2.- С. 52-56.
34. Дослідження фармако-біохімічних механізмів антиоксидантної дії N-(4-хіназоліл)аміноарилкарбонових кислот та їх солей в умовах ініціювання вільно-радикальних процесів *in vitro* та моделювання ішімії головного мозку / І.Ф. Беленічев, С.І. Коваленко, В.В. Дунаєв, Н.В. Бухтіярова, В.В. Яцун // Ліки.- 2000.- №3- 4. - С. 65-69.
35. А.с.1767847 СССР, МКИ⁴ С 07 Д 239/94, А 61 К 31/505 Моноетаноламинная соль N-(хиназолил-4)сульфаниловой кислоты, обладающая анальгезирующим и ранозаживляющим действием / Р.С. Синяк, И.А. Мазур, С.И. Коваленко, В.Р. Стец, В.Е. Клименко, О.Р. Пряхин, Н.Г. Троценко (СССР).- №4845260/04; Заявлено 02.07. 90.- (Не подлежит публ.).
36. А.с.1790177 СССР, МКИ⁴ С 07 Д 239/94, А 61 К 31/505 Диэтаноламинная соль 4-(3-окси-4-карбокисфенил)аминохиназолина, оказывающая антиоксидантное действие / Р.С. Синяк, С.И. Коваленко, И.А. Мазур, В.С. Тишкин, И.Ф. Беленічев, И.Н. Башкин, В.Р. Стец (СССР).- №4868443; Заявлено 25.09.90.- (Не подлежит публ.).
37. А.с.1750173 СССР, МКИ⁴ С 07 Д 239/94, А 61 К 31/495 Моноэтаноламинная соль 4-(4-карбокисфенил)аминохиназолина, оказывающая антиоксидантное действие / Р.С. Синяк, С.И. Коваленко, И.А. Мазур, В.С. Тишкин, И.Ф. Беленічев, И.Н. Башкин, В.Р. Стец (СССР).- № 4874846/04; Заявлено 16.10.90.- (Не подлежит публ.).
38. А.с.1750172 СССР, МКИ⁴ С 07 Д 239/86, А 61 К 31/495. 4. (N-Ацетил) гидразинохиназолин, проявляющий антиоксидантную и церебропротекторную активность / Р.С. Синяк, С.И. Коваленко, И.А. Мазур, В.С. Тишкин, И.Ф. Беленічев, И.Н. Башкин (СССР).- № 4876129/04; Заявлено 22.10.90.- (Не подлежит публ.).
39. Патент на изобретение № 2145960 Российской федерации, С1 С 07 Д 239/88 // А 61 К 31/522, А 61 Р 9/10. Моноэтаноламмониевая соль 6-нитро-3Н-хиназолон-4-ил-3-уксусной кислоты, проявляющая антиоксидантную и противоишемическую активности / И.А. Мазур, С.И. Коваленко, Р.С. Синяк, И.Ф. Беленічев, В.В. Дунаєв, В.А. Визир, М.М. Гуйтур (UA).- № 97104830/04(004889); Заявлено 25.03.97; Опубл. 27.02.2000, Бюл. №6.
40. Патент на изобретение № 2146249 Росийской федерации, С1 С 07 Д 239/88, А 61 К 31/522, А 61 Р 9/10. Натриевая соль 6-нитро-3Н-хиназо-лон-4-ил-3-уксусной кислоты, проявляющая антиоксидантную и противоишемическую активности / И.А. Мазур, С.И. Коваленко, Р.С. Синяк, И.Ф. Беленічев, В.В. Дунаєв, В.А. Визир, М.М. Гуйтур (UA).- № 97104830/04(004889); Заявлено 25.03.97; Опубл. 10.03.2000, Бюл. №7.

Коваленко С.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних хіназолону-4 та 4-амінохіназоліну - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозія.- Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького.- Львів, 2000.

Дисертацію присвячено розробці методів синтезу похідних хіназолону-4 та 4-амінохіназоліну, встановленню будови, вивченню розрахунків квантово-механічних показників, фізико-хімічних властивостей, з'ясуванню впливу структурних особливостей на

хімічні перетворення, встановленню зв'язку між умовами проведення реакції алкілування та її напрямком, вивченню антиоксидантної та інших видів біологічної активності синтезованих сполук.

Розроблені методи синтезу 2-R¹-6-R²-8-R³-3-алкіл(бензил-, b-R-b-оксіалкіл-, ацилалкіл-), -3-[b-бром-(R-аміно-, гіdraзино-, меркапто-)етил]хіназолін-(3H)-4-онів, 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-іл-3-а(b)-карбонових та 4-хіназоліл-аміноарилкарбонових кислот та їх похідних, галогенідів 1-фенацил-4-(4-сульф-амідофеніл)амінохіназолінію.

Будова синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, потенціо-метрично, методами УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та зустрічним синтезом.

Розроблено лабораторну методику синтезу, проект ТФС на препарат "Нітрокол" - антиоксидантний і протишемічний засіб.

Ключеві слова: синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості, похідні хіназолону-4 та 4-амінохіназоліну, алкілування, біологічна активність.

Коваленко С.И. Синтез, превращения, физико-химические и биологические свойства производных хиназолона-4 и 4-аминохиназолина - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия.- Львовский государственный медицинский университет им. Данила Галицкого.- Львов, 2000.

Диссертационная работа посвящена разработке методов синтеза производных хиназолона-4 та 4-аминохиназолина, установлению строения, изучению расчетов квантово-механических показателей, физико-химических свойств, выявлению влияния структурных особенностей на химические превращения, установлению связи между условиями проведения алкилирования замещенных хиназолона-4 и 4-аминохиназолина и ее направлением, изучению антиоксидантного действия и других видов биологической активности синтезированных соединений.

Разработаны препаративные методы синтеза 2-R¹-6-R²-8-R³-3-алкіл-(бензил-, b-R-b-оксіалкіл-, ацилалкіл-)хіназолин-(3H)-4-онов, 2-R¹-6-R²-8-R³-3-[b-бром-(R-аміно-, гіdraзино-, меркапто-)етил]хіназолин-(3H)-4-онов, 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-ил-3-а(b)-карбоновых и 4-хіназоліл-аміноарилкарбоновых кислот и их производных, галогенидов 1-фенацил-4-(4-сульфамидофеніл)амінохіназолинія.

Для прогнозирования направления химических реакций замещенных хиназолона-4 та N-(хіназоліл-4)амінобензолсульфаміда з галогеналканами та их замещенными проведены квантово-механические расчеты (порядок связей, дипольные моменты, электронная плотность атомов, общая энергия) их таутомерных форм.

Изучение спектральных характеристик в различных растворителях замещенных хиназолона-4 позволили спрогнозировать направление реакций с галогеналканами, галогенспиртами, а-галогенкетонами. Обсуждена схема механизма реакции.

Впервые изучено взаимодействие 2-, 6-, 8-замещенных хиназолона-4 з а(b)-галогенкарбоновыми кислотами та их эфирами, при этом синтезированы 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хіназолон-4-ил-3-а(b)-карбоновые кислоты и их эфиры. Установлены факторы, которые влияют на процесс течения реакций и выходы конечных продуктов.

Установлено, что 3-(b-R-b-оксиэтил)-6-R²-хіназолин-(3H)-4-оны с бромистоводородной кислотой реагируют неоднозначно: первичные спирты образуют соответствующие 3-(b-бромэтил)-хіназолин-(3H)-4-оны; вторичные - соответствующие хиназолон-4, то есть реакция нуклеофильного замещения (S_{N1}-тип), в результате которой образуется карбонильный ион, из-за стерических препятствий завершается элиминированием по E₁-типу.

Взаимодействием 4-хлорхиназолина с нуклеофильными реагентами

(аминоарилкарбоновые, аминобензолсульфоновые кислоты та их производные) синтезированы соответствующие N-(хиназолил-4)-аминоарил(сульфо)карбоновые кислоты, их эфиры и амиды. N-(Хиназолил-4)-аминобензол-сульфамиды синтезированы также с хлорангидрида N-(хиназолил-4)-амино-бензолсульфокислоты и аминов.

Аминолизом эфиров 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хиназолон-4-ил-3-а(b)-карбоно-вых, 4-хиназолиламиноарилкарбоновых кислот аммиаком, алифатическими и алициклическими аминами впервые синтезированы амиды 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хиназолон-4-ил-3-а(b)-карбоновых, 4-хиназолиламиноарилкарбоновых кислот.

Разработаны методы синтеза гидразидов 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хиназолон-4-ил-3-а(b)-карбоновых, 4-хиназолиламиноарилкарбоновых кислот и изучено их взаимодействие с ароматическими, гетероциклическими альдегидами и кетонами.

Для получения биологически активных соединений с заданными физико-хими-ческими и технологическими характеристиками и для корреляции взаимосвязи “строение-действие” синтезирован ряд солей с физиологически активными катионами на основе 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-хиназолон-4-ил-3-а(b)-карбоновых, 4-хиназолиламиноарил(сульфо)-карбоновых кислот.

Строение синтезированных веществ подтверждено с помощью элементного анализа, встречными синтезами и физико-химическими методами (УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопии та масс-спектрометрии, потенциометрии).

Фармакологические исследования синтезованных производных хиназолонов-4 та 4-аминохиназолонов показали наличие в них широкого спектра биологической активности: при этом установлено, что синтезированные соединения относятся к классу относительно безвредных, умереннотоксических, малотоксических веществ, их ЛД₅₀ находится в пределах 109-3790 мг/кг. Среди них найдены вещества, проявляющие високую антиоксидантную, противоишемическую, противовоспалительную, ранозаживляющую, анальгетическую, нейротропную, антиадренергическую, противомикробную активность и другие виды биологического (антиглаукомное, антиаритмическое, спазмолитическое) действия.

Установлена некоторая закономерность “строение-действие” в исследуемом ряду соединений; показано, что среди производных хиназолона-4 и 4-аминохиназолина наиболее выраженную антиоксидантную и протиишемическую активность проявляют 6-нитро-(3H)-хиназолон-4-ил-3-а-карбоновые кислоты и их производные; выраженная противовоспалительная и ранозаживляющая активность наиболее характерна для 4-хиназолиламино-арил(сульфо)карбоновых кислот и их производных, которая зависит от природы заместителя в 4 положении и расположения карбоксильной группы в арильном субституенте.

Установлено, что соединения, которые замедляют реакции перекисного окисления липидов и активизируют антиоксидантные системы защиты организма, не только уменьшают воспалительный процесс, а и ускоряют процессы фибрилогенеза и пролиферации фибропластов (противовоспалительная и ранозаживляющая активность).

Разработана лабораторная методика синтеза, проект временной фармакопейной статьи (ВФС) на препарат “Нитрокол” - антиоксидантное и противоишемическое средство.

Ключевые слова: синтез, превращение, физико-химические свойства, производные хиназолона-4 и 4-аминохиназолина, алкилирование, биологическая активность.

Kovalenko S.I. Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties of derivatives of quinazolone-4 and 4-aminoquinazoline derivatives. - Manuscript.

The dissertation for the scientific degree of doctor of pharmaceutical sciences in the specialty 15.00.02. - Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy.- Lviv State Medical University named Danyla Galytsky. Lviv, 2000.

The dissertation is dedicated to the elaboration of effective methods of synthesis of quinazolone-4 and 4-aminoquinazoline derivatives, determination of structure, investigation of calculations of quantum-mechanic indices, physico-chemical properties, revealing of influence of structure features on chemical transformation, determination of connection between the conditions of alkalation of quinazolone-4 and 4-aminoquinazoline derivatives and its direction, investigation of antioxydant activity and other kinds of biological activity of the synthesized compounds.

The preparative methods of synthesis of 2-R¹-6-R²-8-R³-3-alkyl(benzyl-, b-R-b-oxyalkyl, acylalkyl-)quinazoline-(3H)-4-ons, 2-R¹-6-R²-8-R³-3-[b-brome-(R-amino-, hydrazine-, mercapto-)ethyl]-quinazoline-(3H)-4-ons, 2-R²-6-R³-8-R⁴-(3H)-quinazolone-4-il-3-a(b)carbonic and 4-quinazolilaminoarylcarbonic acids and their derivatives, halogenides of 1-phenacyl-4-(4-sulfamidophenyl)-aminoquinazolinium were worked out.

The structure of the synthesized compounds was confirmed with the results of the element analysis, potentiometry, and by the methods of UV-, IR-, PMR-spectroscopy, mass-spectrophotometry and counter synthesis.

The laboratory method of synthesis, project of temporary pharmacopoeia article for the "Nitrokol" preparation, that is as an antioxydant and antiischaemic substance, were worked out.

Key words: synthesis, transformation, physico-chemical properties, quinazolone-4 and 4-aminoquinazoline derivatives, alkalation, biological activity.

Підписано до друку 25.07.2000. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×84 1/16. Умовн. друк. арк. 1,9.
Наклад - 100 прим. Замовлення №1301.
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
м.Запоріжжя, пр. Маяковського 24, тел. 34-97-82