

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

На правах рукопису

АНТИПЕНКО ОЛЕКСІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 547.79'856.057.03/.04-026.8

ТЕТРАЗОЛО[1,5-*c*]ХІНАЗОЛІН-(6*H*)-5-ОНИ(ТІОНИ):  
СИНТЕЗ, ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ  
ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

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 – 2016

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 ОСНОВНІ СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ ТЕТРАЗОЛО[ <i>c</i> ]- ХІНАЗОЛІНІВ ТА ЇХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ, ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	14
1.1 Методи синтезу 2-(1 <i>H</i> -тетразоло-5-іл)анілінів.....	14
1.2 Методи синтезу тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназоліну та їх похідних.	17
1.3 Біологічні властивості тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолінів та їх аналогів.....	22
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ, МОДИФІКАЦІЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕТРАЗОЛО[1,5- <i>c</i> ]ХІНАЗОЛІН-5(6 <i>H</i> )-ТІОНІВ	28
2.1 Синтез, гідролітичне розщеплення та спектральні характеристики 7- <i>R</i> -8- <i>R</i> <sub>1</sub> -9- <i>R</i> <sub>2</sub> -10- <i>R</i> <sub>3</sub> -тетразоло[1,5- <i>c</i> ]- хіназолінів.....	28
2.2 Синтез та спектральні характеристики 7- <i>R</i> -8- <i>R</i> <sub>1</sub> -9- <i>R</i> <sub>2</sub> - тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5(6 <i>H</i> )-тіонів.....	36
2.3 Синтез та спектральні характеристики 5-алкіл-(хлоро- алкіл-, фенетил-)тіо- та 5-[2-(діалкіламіно-(гетерил-)-етил]- тіо-тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолінів.....	39
2.4 Алкілування калій тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5-тіолатів галогеноспиртами, галогеналкілфенолами та $\alpha$ -галогенацетофенонами.....	44
2.5 Синтез та спектральні характеристики (тетразоло[1,5- <i>c</i> ]- хіназолін-5-ілтіо)карбонових кислот та естерів.....	48
2.6 Синтез та спектральні характеристики <i>N</i> -арил-(бензил-, гетерил-)-2-[(тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідів....	53
2.7 Експериментальна частина.....	60
ВИСНОВКИ.....	66

РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ, МОДИФІКАЦІЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕТРАЗОЛО[1,5- <i>c</i> ]- ХІНАЗОЛІН-5(6 <i>H</i> )-ОНІВ.....	67
3.1 Особливості поведінки заміщених 2-(1 <i>H</i> -тетразоло-5- іл)анілінів в реакція з синтетичними еквівалентами фосгену.....	67
3.2 Алкілування тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5(6 <i>H</i> )-ону галогеновмісними похідними.....	74
3.3 Алкілування тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5(6 <i>H</i> )-онів хлороцтовою кислотою та її естерами.....	77
3.4 Синтез та спектральні характеристики <i>N</i> -арил-(бензил)- 2-[(5-оксотетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-6(5 <i>H</i> )-іл]ацетамідів.....	80
3.5 Експериментальна частина.....	84
ВИСНОВКИ.....	87
РОЗДІЛ 4 БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК....	89
4.1 Дослідження цитотоксичності синтезованих сполук інгібуванням біоломінесценції бактерій <i>P. leiognathi Sh1</i> .....	90
4.1.1 Інгібування біоломінесценції <i>S</i> -похідними тетразоло- [1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5-тіону.....	90
4.1.2 Інгібування біоломінесценції <i>N</i> -арил-(бензил-, гетерил-)-2-[(тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідами	93
4.2 Протимікробна та протигрибкова активності синтезованих сполук.....	95
4.2.1 Протимікробна та протигрибкова активності <i>S</i> -похідних тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5-тіону.....	95
4.2.2 Протимікробна та протигрибкова активності <i>N</i> -арил- (бензил-, гетерил-)-2-[(тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5-іл)тіо]- ацетамідами.....	98
4.3 Спрямований пошук протипухлинних засобів на основі <i>in silico</i> та <i>in vitro</i> методології.....	100
4.3.1 Дослідження <i>in vitro</i> <i>S</i> -похідних тетразоло[1,5- <i>c</i> ]- хіназолін-5-тіону на 60 лініях раку людини.....	100

4.3.2 Дослідження <i>in vitro</i> <i>N</i> -арил-(бензил-, гетерил-)-2- [(тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідів на 60 лініях раку людини.....	102
4.3.3 Дослідження <i>in vitro</i> 6- <i>N</i> - <i>R</i> -тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін- 5(6 <i>H</i> )-онів на 60 лініях раку людини.....	104
4.3.4 Молекулярний докінг <i>in silico</i> та дослідження <i>in vitro</i> клітинних механізмів реалізації протипухлинного ефекту синтезованих сполук.....	105
4.3.5 Пошук кількісних співвідношень «структура- активність» (QSAR-аналіз) протипухлинної дії .....	110
4.4 Дослідження <i>in silico</i> та <i>in vivo</i> гіпоглікемічної активності 1-(2-(1 <i>H</i> -тетразоло-5-іл)- <i>R</i> <sub>1</sub> -феніл)-3- <i>R</i> <sub>2</sub> -феніл(етил)сечовин та <i>R</i> <sub>1</sub> -тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5(6 <i>H</i> )-онів.....	115
4.5 Актопротекторна активність синтезованих сполук.....	121
4.5.1 Дослідження впливу <i>S</i> -похідних тетразоло- [1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5-тіону на тривалість плавання.....	121
4.5.2 Дослідження впливу 6- <i>N</i> - <i>R</i> -тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін- 5(6 <i>H</i> )-онів на тривалість плавання.....	127
4.5.3 Дослідження натрію 2-(тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5-іл- тіо)ацетату на фізичну витривалість щурів в умовах тривалої гіпокінезії.....	130
4.6 Дослідження антигіпоксичної дії натрію 2-(тетразоло[1,5- <i>c</i> ]- хіназолін-5-ілтіо)ацетату.....	134
4.7 Дослідження гострої токсичності «сполук-лідерів» – натрій 2-(тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5-ілтіо)ацетату та тетразоло[1,5- <i>c</i> ]- хіназолін-5(6 <i>H</i> )-ону.....	137
4.8 Експериментальна частина.....	143
ВИСНОВКИ.....	156
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	161
ДОДАТКИ.....	184

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

$^{13}\text{C}$ ЯМР	– вуглецевий ядерний магнітний резонанс;
$^1\text{H}$ ЯМР	– протонний ядерний магнітний резонанс;
CDI	– <i>N,N'</i> -карбонілдіімідазол;
EC <sub>50</sub>	– 50 % інгібуюча концентрація;
EGFR	– epidermal growth factor receptor (рецептор епідермального фактора росту);
GA-MLRA	– genetic algorithm of multiple linear regression analysis (генетичний алгоритм багатofакторного регресійного аналізу);
LogD	– границя гарантованого виявлення;
pH	– водневий показник;
pKa	– від'ємний десятичний логарифм константи дисоціації;
QSAR	– quantitative structure-activity relationship (пошук кількісних співвідношень структура-властивість);
VEGFR	– vascular endothelial growth factor receptor (фактор росту ендотелію судин);
АТФ	– аденозинтрифосфат;
в/о	– внутрішньоочеревинне введення;
ГГЗП	– гострої гіпоксії замкненого простору;
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу;
ДМСО	– диметилсульфоксид;
ДМФА	– диметилформамід;
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота;
ЕУ	– електронний удар;
ІЧ	– інфрачервоний;
КССВ	– константа спін-спінової взаємодії;
м.ч.	– мільйонна частка;
м/з	– маса/заряд;
УФ	– ультрафіолетовий.

## ВСТУП

### **Актуальність теми**

Проаналізувавши останні тенденції до синтезу потенційних біологічно активних речовин треба зазначити, що серед лідерів постають гетероциклічні сполуки. Особливу увагу треба звернути на заміщені тетразоли та хіназоліни, які проявляють різноманітну біологічну активність. Крім того, синтез та дослідження їх конденсованих гетероциклічних похідних безсумнівно представляє інтерес. Так, вже доведено, що заміщені тетразола[1,5-*c*]-хіназоліни виявляють фунгіцидну, пестицидну, протиалергійну, проти-ульцерогенну, бактерицидну, бронходилаторну, антигіпертензивну, проти-запальну, анальгетичну, антианафілактичну та фібронолітичну активності. У зв'язку з тим, що введення атому Сульфуру та Оксигену у 5 положення тетразола[1,5-*c*]хіназолінового скелету приведе до синтезу досі неописаних *S*- та *N*-заміщених, які потенційно будуть мати біологічну активність, дослідження саме вказаних похідних є привабливим та перспективним.

Таким чином, синтез ефективних, малотоксичних біологічно активних сполук серед нових тетразола[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-онів(тіонів) є актуальним завданням для сучасної фармацевтичної хімії та медицини в цілому.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету за темою «Пошук хіміотерапевтичних засобів серед 5-заміщених тетразола[1,5-*c*]хіназолінів та 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (№ держ. реєстрації 0112U005644). Дисертантом особисто синтезовано тетразола[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-они(тіони), їх функціональні похідні, досліджено фізико-хімічні та біологічні властивості.

### **Особистий внесок здобувача**

Визначення мети та задач дослідження, формулювання загальних висновків проведено спільно з науковим керівником. Дисертантом особисто

одержані 168 сполук (158 вперше), проаналізовані та узагальнені результати фізико-хімічних та біологічних досліджень. У ході роботи над дисертацією автором особисто 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 тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-оні(тіонів) та їх функціональних похідних і 1-(2-(1*H*-тетразол-5-іл)-R<sub>1</sub>-феніл)-3-R<sub>2</sub>-феніл-(етил)сечовин. Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, разом з якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей.

#### **Мета і задачі дослідження**

Дисертаційна робота присвячена пошуку біологічно активних речовин серед тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів(тіонів) та їх функціональних похідних, встановленню фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук, кореляції залежності «будова-дія» та рекомендації найбільш активних речовин для доклінічних випробувань.

Для досягнення мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- ❖ провести ресинтез та синтезувати ряд нових заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів та дослідити їх гідролітичне розчеплення (нуклеофільну деградацію піримідинового циклу);
- ❖ розробити методи синтезу заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів(тіонів) на основі реакції [5+1]-циклоконденсації 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів з різноманітними електрофільними реагентами;
- ❖ вивчити реакцію *S*- та *N*-алкілювання тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів(тіонів) різноманітними галогеновмісними сполуками;
- ❖ провести проектування та здійснити синтез 2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)- та 2-(5-оксотетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-іл)оцтових кислот та їх амідів як перспективних пропухлинних агентів;

- ❖ дослідити особливості поведінки заміщених 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів в реакції з синтетичними еквівалентами фосгену;
- ❖ встановити будову та вивчити фізико-хімічні властивості (елементний аналіз, ІЧ-, УФ-, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-, хроматомас-, мас-спектри) синтезованих сполук;
- ❖ дослідити *in vitro* інгібування біоломінесценції, антибактеріальну, протигрибкову, протипухлинну активності та *in vivo* гіпоглікемічну, актопротекторну, антигіпоксичну дію синтезованих сполук та гостру токсичність «сполук-лідерів»
- ❖ на основі проведеного первинного фармакологічного скринінгу на гіпоглікемічну активність вибрати ряд «сполук-лідерів» для їх дослідження на експериментальних моделях дексаметазонового індукованого діабету (оральна толерантність до глюкози, інсуліновий та адреналіновий тести);
- ❖ на основі одержаних результатів *in vitro* протипухлинної активності та *in silico* методології встановити кількісну залежність «структура-активність» (QSAR-аналіз) серед синтезованих сполук та вивчити їх інгібування щодо протеїнкінази СК2 як одного із можливих механізмів дії;
- ❖ ґрунтуючись на одержаних результатах фармакологічного скринінгу та аналізу «структура-активність» виділити високоактивні сполуки для їх подальшої оптимізації, поглиблених досліджень та спрямованого синтезу нових біологічно активних молекул.

*Об'єкт дослідження.* Дослідження реакцій гідролітичного розщеплення тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів, [5+1]-циклоконденсації 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів, алкілування тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-онів(тіонів), фізико-хімічні та біологічні властивості.

*Предмет дослідження.* Заміщені тетразоло[1,5-*c*]хіназоліни, 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)аніліни, тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-они(тіони) та їх функціональні похідні, як вихідні речовини для пошуку потенційних біологічно активних сполук.



## Методи дослідження

Експериментальні методи органічної хімії: синтез, фізико-хімічний аналіз із використанням ІЧ-, УФ-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу. Фармакологічний скринінг *in vitro* та *in vivo*, методи математичної статистики, QSAR-аналіз, *in silico* молекулярний докінг, методи варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стюдента, бібліосемантичний метод та аналіз «будова-біологічна дія».

## Наукова новизна одержаних результатів

Розроблена ефективна поетапна стратегія цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин, що об'єднує підходи препаративної органічної хімії з методологією *in silico*, *in vitro* та *in vivo* фармакологічних досліджень, у межах якої синтезовано ряд заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів, 2-(1*H*-тетразол-5-іл)анілінів, тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-(6*H*)-онів(тіонів), їх функціональних похідних та 1-(2-(1*H*-тетразол-5-іл)- $\text{R}_1$ -феніл)-3- $\text{R}_2$ -феніл-(етил)сечовин. Обговорено та доведено можливості й умови їх синтетичної модифікації, досліджено фізико-хімічні, спектральні та біологічні властивості. На основі результатів біологічних досліджень встановлена кореляція «будова-дія», доведена перспективність пошуку ефективних протипухлинних, протимікробних, актопротекторних, гіпоглікемічних засобів серед синтезованого ряду сполук та рекомендовано 3 «сполуки-лідери» для подальших фармакологічних досліджень.

Опрацьовані методи синтезу, досліджене гідролітичне розчеплення заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів і показано, що у результаті утворюються відповідні 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)аніліни. Встановлено, що зазначені реакції реалізуються поетапно через відповідні інтермедіати – заміщені *N*-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)феніл)формаміди, які в деяких випадках вдалося виділити.

Вперше на основі реакцій [5+1]-циклоконденсації заміщених 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів з сірковуглецем та його «синтетичним

еквівалентом» – калію ксантогенатом були синтезовані калій тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-тіолати та відповідні тіони, для яких досліджені реакції алкілування галогеналканами, галогеноспиртами, галогенофенацилами, галогенокарбовоними кислотами та їх естерами.

Вперше алкілуванням калій тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіолатів відповідними *N*-*R*-2-хлороацетамідами було одержано ряд *N*-*R*-2-[тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідів і показана можливість їх синтезу через генерований *in situ* імідазолід 2-[тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)тіо]оцтової кислоти.

Досліджено взаємодію 2-(1*H*-тетраоло-5-іл)анілінів з етил(феніл)ізоціанатами і доведено, що за кімнатної температури у середовищі оцтової кислоти утворюються 1-(2-(1*H*-тетраоло-5-іл)-*R*<sub>1</sub>-феніл)-3-*R*<sub>2</sub>-феніл(етил)сечовини, а у випадку підвищення температури – тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-они. Для останніх розроблено ряд альтернативних методів синтезу, а саме взаємодія 2-(1*H*-тетраоло-5-іл)анілінів з *N,N'*-карбонілдіімідазолом, етил хлороформіатом.

Вперше встановлені закономірності алкілування тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-онів галогеновмісними сполуками і показані можливості та обмеження даного підходу щодо синтезу відповідних 2-[(5-оксотетраоло[1,5-*c*]хіназолін-6(5*H*)-іл]оцтових кислот, їх естерів та амідів.

В процесі виконання роботи синтезовано 168 сполук (158 вперше) для яких досліджені спектральні властивості (УФ-, ІЧ-, <sup>1</sup>Н та <sup>13</sup>С ЯМР-, хроматомас-, мас-спектри) та встановлена регіоселективність перебігу *S*- та *N*-алкілування.

Створена комбінаторна бібліотека раніше неописаних біологічно активних речовин із здатністю інгібування *in vitro* біолоюмінесценцію та антибактеріальною, протипухлинною, гіпоглікемічною, актопротекторною й антигіпоксичною активністю та низькими токсикометричними параметрами.

Вперше створені QSAR-моделі інгібування росту ракових клітин для тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-онів(тіонів), які згідно результатів молекулярного докінгу щодо ферменту СК2 послужили основою вивчення одного із механізмів протипухлинної дії.

Наукова новизна роботи підтверджена патентом України на корисну модель № 79229.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Одержані автором результати мають теоретичне значення в галузях медичної, синтетичної та структурної органічної хімії. Значну цінність має розроблена автором методологія формування комбінаторної бібліотеки тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів(тіонів) та 1-(2-(1*H*-тетразол-5-іл)-R<sub>1</sub>-феніл)-3-R<sub>2</sub>-феніл(етил)сечовин.

Одержані автором результати спектральних досліджень з успіхом можуть бути використані при розробці підходів щодо ідентифікації та кількісного визначення сполук подібних до тих, що синтезовані.

Проведені дослідження біологічної дії тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів(тіонів) та їх функціональних похідних (етанонів, етанолів, естерів, амідів) та 1-(2-(1*H*-тетразол-5-іл)-R<sub>1</sub>-феніл)-3-R<sub>2</sub>-феніл(етил)сечовин на *in silico*, *in vitro* та *in vivo* моделях дозволили виявити «сполуки-лідери» з високою протипухлинною, актопротекторною та гіпоглікемічною активністю.

Прикладне значення мають результати протипухлинних скринінгових досліджень та побудованої QSAR-моделі, адже вони можуть стати основою подальших робіт по створенню протиракових агентів на основі зазначеного класу сполук.

Фрагменти роботи впроваджено у науково-дослідний та навчальний процес кафедри технології органічних сполук та фармацевтичних препаратів ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України, кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського

національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», кафедри фармацевтичної хімії ДВНЗ «Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України» (дод. В.1-В.6).

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на Конференції молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України (Одеса, 2009), Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2010» (Запоріжжя, 2010), Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2011» (Запоріжжя, 2011), IV Міжнародній конференції з питань навколишнього середовища, промислової та прикладної мікробіології (Торремолінос, Іспанія, 2011), Всеукраїнському конкурсі студентських наукових робіт з природничих, технічних і гуманітарних наук 2010/2011 з напрямку «Фармацевтичні науки» (Запоріжжя, 2011), 7-ій конференції, присвяченій протеїніназам та пошуку нових ліків (Бостон, США, 2012), Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Медицина та фармація ХХІ століття – крок у майбутнє» (Запоріжжя, 2012), Всеукраїнському конкурсі студентських наукових робіт з природничих, технічних і гуманітарних наук 2011/2012 з напрямку «Фармацевтичні науки» (Тернопіль, 2012), Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів», присвяченій 90-річчю від дня народження д. фарм.н., професора Дмитра Павловича Сало (Харків, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2013» (Запоріжжя, 2013), I Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Сучасна фармація і медицина: досвід, шляхи вдосконалення і розвитку» (Луганськ,

2011), VI Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2014» (Харків, 2014), VI заочній Міжнародній науково-практичній конференції «Теорія та практика актуальних досліджень» (Краснодар, Російська Федерація, 2014), науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Медицина XXI століття» (Харків, 2014), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації - 2015» (Запоріжжя, 2015), 69-ій науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної медицини і фармації - 2015» (Мінськ, Білорусь, 2015), VII Міжнародній конференції «Хімія азотовмісних гетероциклів ХАГ-2015» (Харків, 2015).

Апробацію роботи проведено 22.04.2016 р. на міжкафедральному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр аналітичної хімії, біологічної хімії, органічної і біоорганічної хімії, технології ліків, токсикологічної та неорганічної хімії, фармацевтичної хімії, фармакогнозії, фармакології та ботаніки, управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, фізичної та колоїдної хімії Запорізького державного медичного університету.

### **Публікації**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 26 наукових робіт, із них 7 статей, 1 патент України на корисну модель та 18 тез доповідей на з'їздах, симпозіумах, науково-практичних конференціях.

## РОЗДІЛ 1

ОСНОВНІ СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ ТЕТРАЗОЛО[*c*]ХІНАЗОЛІНІВ  
ТА ЇХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ, ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Останнім десятиріччям серед основних напрямлень фармацевтичної хімії, щодо пошуку нових ефективних та малотоксичних ліків, є дослідження різноманітних гетероциклічних сполук. Так, тетразолний структурний фрагмент привертає увагу хоча б через те, що він не знайдений у природі, але майже всі синтетичні сполуки, що містять його у структурі, проявляють різноманітну біологічну дію [1-4]. Вже синтезовано велику кількість заміщених тетразолу та проведено безліч досліджень їх як фізико-хімічних, так і біологічних властивостей [1-83], проте аналіз літературних джерел показав, що конденсовані похідні тетразолу досліджені досить спорадично, через що синтез тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів представляє безсумнівний інтерес як для фармацевтичної хімії, так для медицини в цілому. Двома основними методами отримання тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів є циклізація похідних 4-гідразинохіназоліну з нітритною кислотою та реакції [5+1]-циклоконденсації 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)аніліну.

1.1 Методи синтезу 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів

Основні методи синтезу 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів (1.2) зводяться до взаємодії заміщених бензонітрилів (1.1) з натрію азидом за різних умов. Так, Kiyoto Koguro зі співавторами [41] провели дослідження реакційної здатності заміщених бензонітрилів (1.1) по відношенню до натрію азиду у толуолі у присутності триетиламіну гідрохлориду. Автори дослідили не тільки вплив інтервалу температур (30-115°C) на вихід цільових продуктів, а й різноманітні інші умови: співвідношення вихідних реагентів (1:1, 1:1,3, 1:1,5, 1:3), різноманіття каталізаторів (гідрохлориди моно-, ди-, триалкіламінів та

галогеніди тетраалкіламонію), природу розчинника, наявність кислот та тривалість реакції (до 30 год). Показано, що 5-заміщені тетразоли (1.2) утворюються з наближеними до кількісних виходів (90-98 %), при взаємодії вихідних сполук у співвідношенні 1 до 3 еквівалентів, наявності ди- або триетиламіну гідрохлориду у середовищі толуолу, нітробензолу або ксилолу за температури 95-99,6°C та максимальній тривалості реакції (рис. 1.1).

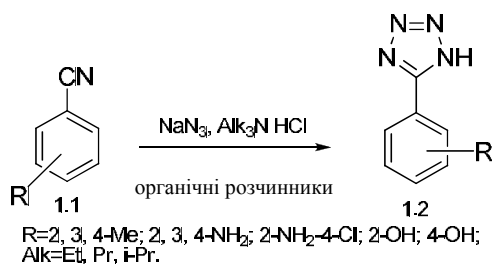


Рис. 1.1. Синтез та особливості формування 5-заміщених тетразолів

Подібна реакція обговорена у роботі Leiming Lang зі співавторами [42]. Однією із відмінностей даної реакції є застосування в якості каталізаторів наносфер цинку сульфату. Крім того, авторами, як і в попередній роботі, проведена порівняльна оцінка впливу каталізатору (цинку хлорид, бромід, ацетат, оксид, сульфід, вольфрамат, та наносфери цинку сульфату), природи розчинника та тривалості реакції на виходи кінцевих продуктів. Показано, що 5-заміщені тетразоли (1.2) з наближеними до кількісних виходів (93-99 %) утворюються при взаємодії заміщених бензонітрилів (1.1) з натрію азидом у ДМФА при наявності наносфер цинку сульфату при температурі 120°C та тривалості реакції до 48 год (рис. 1.2).

Gang Qi зі співавторами [43] у синтезі 5-заміщених тетразолів (1.2) у якості каталізаторів використовував різноманітні кристалічні форми заліза(III) оксиду ( $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), змішаний оксид заліза(II, III) (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) та заліза(III) гідроксид (рис. 1.2). Показано, що більш високі виходи (71-95 %) цільових продуктів (1.2) утворюються при взаємодії заміщених бензонітрилів (1.1) з натрію азидом у ДМФА при застосуванні в якості каталізатору  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Цими ж авторами, у пізнішій публікації [44] обговорена можливість використання у зазначеній реакції наносфери Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/ZnS.

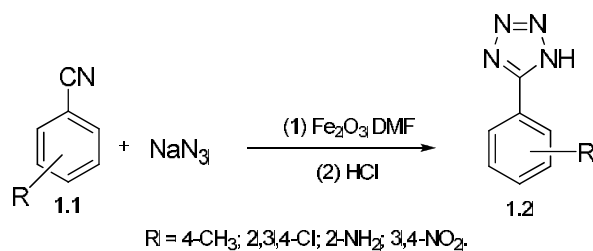


Рис. 1.2. Каталітичний синтез (кристалічні форми заліза(III) оксиду ( $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 5-заміщених тетразолів

Автори порівнюють їх ефективність з іншими каталізаторами (цинку сульфід, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, заліза сульфід,  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, цинку хлорид, заліза(III) хлорид гексагідрат), та стверджують, що зазначений каталізатор також є ефективним при синтезі 5-заміщених тетразолів (1.4), так як приводять до значних виходів (73,3-93 %). Цікаво, що у реакції взаємодії заміщених бензонітрилів (1.1) з натрію азидом у ДМФА можливе застосування в якості каталізаторів алюмінію, його оксидів, гідроксидів та солей (алюміній, алюмінію фосфат, алюмінію хлорид, алюмінію сульфат, алюмінію гідроксид та алюмінію оксид). Так, Man Ai зі співавторами [45] показали, що з найбільшим виходом (75-98 %) 5-заміщені тетразоли (1.2) утворюються при використанні мезопористого алюмінію фосфату (рис. 1.2).

Проводячи спрямований пошук нейротропних засобів, які б були неселективними антагоністами іонотропного рецептору глутамату, Jon Valgeirsson [46] провів синтез 5-хлор-2-(1*H*-тетразол-5-ил)аніліну (1.4) за зазначеною далі методикою (рис. 1.3). Реакція полягала у взаємодії 2-аміно-4-хлорбензонітрилу (1.3) з натрію азидом при наявності триетиламіну гідрохлориду у середовищі ксилолу і приводила до цільового продукту з виходом 58 %.

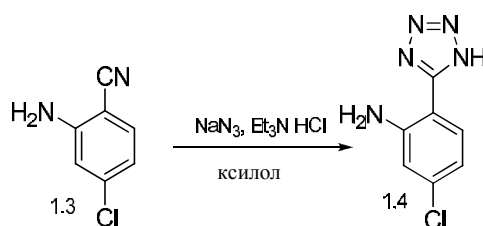


Рис. 1.3. Метод синтезу 5-хлор-2-(1*H*-тетразол-5-іл)аніліну



Досить оригінальний метод синтезу запропонував Saha B. зі співавторами [47]. Метод заснований на взаємодії 1-ізоціанато-2-нітробензолу (1.5) з азидом натрію у хлороформі та дозволяє одержати 1-(2-нітрофеніл)-1*H*-тетразол-5-тіол (1.6) Сполуку 1.6 в подальшому десульфують та відновлюють до цільового продукту (1.8, вихід 75 %) (рис. 1.4).

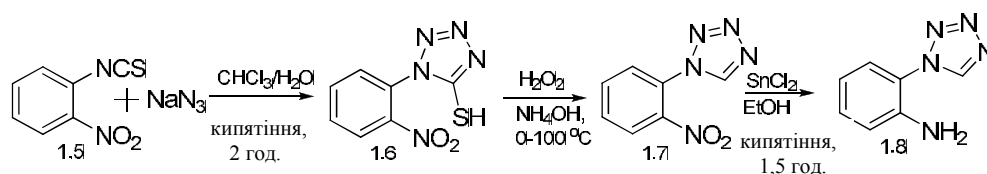


Рис. 1.4. Синтез 2-(1*H*-тетразол-1-ил)аніліну

## 1.2 Методи синтезу тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну та їх похідних

Найпоширенішими методами отримання тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів (1.11) є циклізація похідних 4-гідразинохіназоліну (1.9) з нітритною кислотою [48-56] або діазотування 4-галогенохіназолінів (1.10) з натрію азидом [49, 54, 57-61] (рис. 1.5).

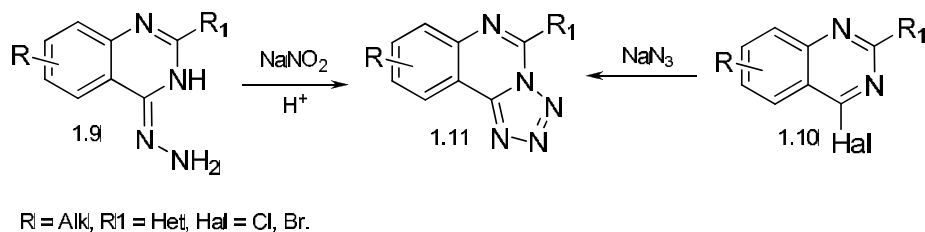


Рис. 1.5. Схема синтезу похідних тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну

Так, 5-метилтетразоло[1,5-*c*]хіназолін Hand E. S. та Baker D. C. отримували із 4-гідразино-2-метилхіназоліну, до якого при кімнатній температурі додавали водний розчин хлороводневої кислоти (2,9 М) з наступним додаванням по краплинах водного розчину натрію нітриту у еквімолярній кількості [48].

Нітרוзуванням 2-заміщених 4-гідразинохіназоліну Stankovsky отримав 5-діетиламіно-(морфоліно-, піперідино-, дифеніламіно-, 4-фенілпіперазіно-)тетразоло[1,5-*c*]хіназоліни. Таутомерні перетворення, а саме стабільність

тетразольного кільця синтезованих сполук автори довели ІЧ-спектроскопією [55].

Golomolzin B. V. [54] синтезував 5-фенілтетразоло[1,5-с]хіназоліни та його 7- та 9-метильні похідні. Окиснення 9-метил-5-фенілтетразоло[1,5-с]-хіназоліну (1.12) призвело до виділення ковалентно-гідратованої форми відповідної карбонової кислоти (1.13), що не відбувалося при окисненні 5-фенілтетразоло[1,5-с]хіназоліну (рис. 1.6). Автори висунули гіпотезу, що це відбувається через вплив  $\pi$ -електронної хмари фенільного радикалу через хіназоліновий цикл на електронно-акцепторний тетразол, що в деякій мірі компенсує  $\delta^+$  заряд на С-5 атому вуглецю та перешкоджає нуклеофільній атаці цього положення. Тобто гідратація по зв'язку N(4)–C(5) піримідинового кільця має місце лише для заміщених тетразоло[1,5-с]хіназоліну по бензольному кільцю.

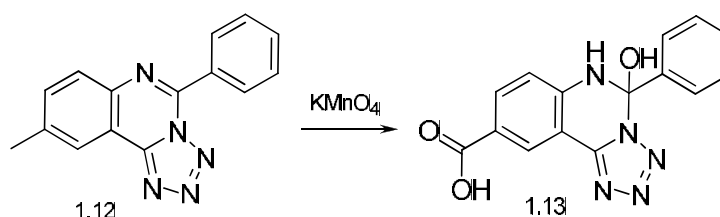


Рис. 1.6. Окиснення 9-метил-5-фенілтетразоло[1,5-с]хіназоліну

Верещагіною [53] було більш докладно досліджено механізм ковалентної гідратації та розкриття піримідинового кільця з формуванням 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів (1.2) (рис. 1.7). Останній пояснюється значними електрофільними властивостями Карбону у положенні 5 електронно-дефіцитної тетразолохіназолінової системи. На першому етапі реакції відбувається протонування N-1 піримідинового циклу, яке в подальшому і сприяє реакції нуклеофільного розщеплення. Результатом атаки нуклеофіла (молекула води) положення 5 є гідратоване похідне, що зазнає розрив по зв'язку N(4)–C(5) з утворенням відповідного формільного похідного 1.15. Наступна додаткова нуклеофільна атака супроводжується

відщепленням мурашиної кислоти та утворенням сполук 1.2. Нуклеофільне розщеплення має місце і за кислотного каталізу при нагріванні (рис. 1.7).

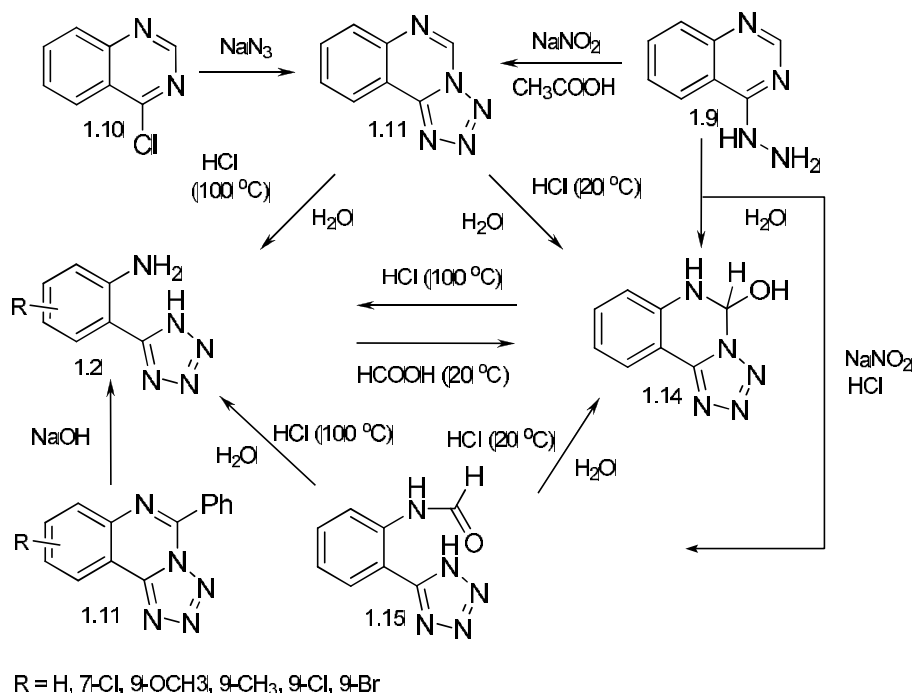


Рис. 1.7. Схема перетворень тетраоло[1,5-с]хіназоліну

При кип'ятінні під дією лугів також відбувалося нуклеофільне розщеплення піримідинового циклу, з виділенням 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів 1.2 [54]. У подальшому останні сполуки (1.2) циклізували з ангідридами кислот [49], альдегідами [62-64], кетонами [62, 63], чи фосгеном [65] до відповідних тетраоло[1,5-с]хіназолінів (1.11).

Синтез азо[с]хіназолінів паладій(II) каталітичною аеробною оксидацією 2-(1*H*-1,2,4-триазол-(1*H*-тетразол)-5-іл)анілінів (1.16, 1.17) було розроблено групою учених з Нідерландів (рис. 1.8). Так, Tjostil Vlaar зі співаторами [66] показали, що сполуки 1.16 з ізоціанідами в різних розчинниках (ацетонітрил, трет-бутанол, діоксан, метилтетрагідрофуран (MeTHF), толуол, ДМФА) утворюють утворювали 5-*R*<sup>2</sup>-аміно-тетразоло[1,5-с]хіназоліни (1.20). Тоді як вихідні сполуки 1.17, за вищезазначених умов, з ізоціанідами утворювали суміш двох ізомерних гетероциклів, а саме, заміщені 2-*R*-5-*R*<sup>2</sup>-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-с]- (1.18) та 3-*R*-5-*R*<sup>2</sup>-аміно-[1,2,4]триазоло[4,3-с]хіназоліни (1.19). В роботі обговорено роль розчинника

і показано, що утворенню структурних ізомерів сприяють полярні розчинники, тоді як у MeTHF та ацетонітрилі реакція перебігає практично селективно з утворенням [1,5-*c*]-ізомеру. Важливо, що будова ключових структур, окрім класичних методів, доведена з використанням рентгеноструктурного аналізу.

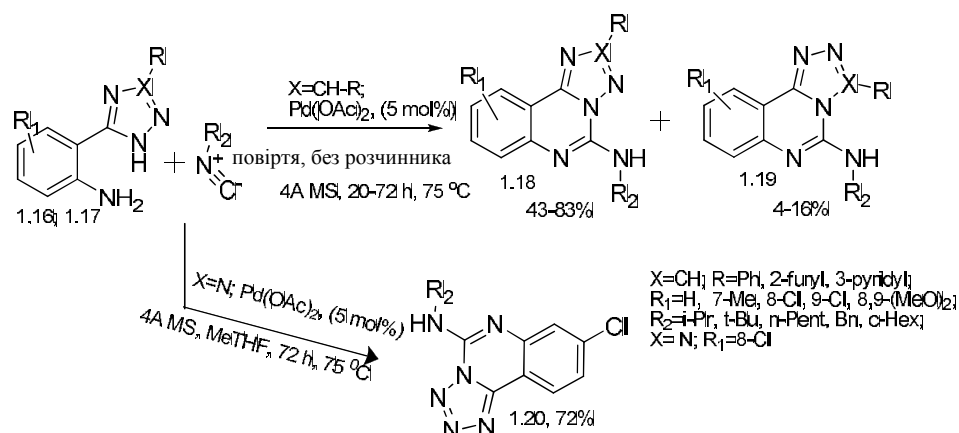


Рис. 1.8. Синтез азоло[*c*]хіназолінів паладій(II)- каталітичною аеробною оксидацією

Saha B. зі співавторами [67] обговорена можливість застосування 1-(2-амінофеніл)азолів (1.21) у *Pictet-Spengler* реакції з альдегідами та кетонами. Показано, що вихідні сполуки у середовищі толуолу при наявності толуолсульфокислоти при нагрівання протягом 12-17 год формують *C-N*-зв'язок і утворюють відповідні 4-*R*-феніл-тетразоло[1,5-*a*]хіноксаліни (1.22) (рис.1.9).

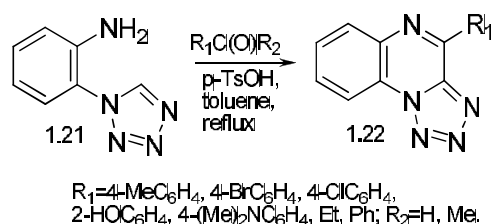


Рис. 1.9. *Pictet-Spengler* реакція 1-(2-амінофеніл)азолів

Автори стверджують [67], що протікання даної реакції можливе тільки при взаємодії вихідних сполук з ароматичними альдегідами, які містять електроноакцепторні групи.

У патенті USA 4.286.090 показано можливість використання заміщених 2-(1*H*-тетразол-5-іл)анілінів (1.23) у реакції діазотування [68]. При цьому отримані солі діазонію спонтанно формують нову гетероциклічну систему – тетраоло[1,5-*c*][1,2,3]бензотриазину (1.24). Сполуки 1.24 з реакційного середовища видаляють екстракцією хлороформом (вихід 43-89 %). В роботі також відмічено, що синтезовані сполуки є вибухонебезпечні і можуть застосовуватися як детонатори (рис. 1.10).

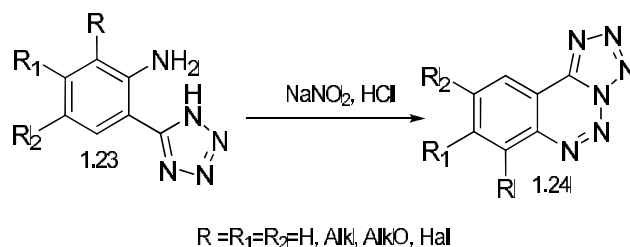


Рис. 1.10. Методи синтезу тетраоло[1,5-*c*][1,2,3]бензтриазинів

Досить оригінальна стратегія синтезу 2-фенілхіназолін-4-амінів (1.27) через відповідні 5-фенілтетразоло[1,5-*c*]хіназоліни (1.26) показана у роботі Feng-Cheng Jia зі співавторами (рис. 1.11) [69]. Автори, з метою пошуку антагоністів аденозін A<sub>3</sub>-рецепторів, досліджуючи реакцію взаємодії 2-бромобензонітрилу з натрій азидом, ароматичними альдегідами у ДМФА при Fe/Cu-каталізі, отримали досить несподіваний результат. По їх ствердженням, дана взаємодія представляє собою елегантний «доміно» процес.

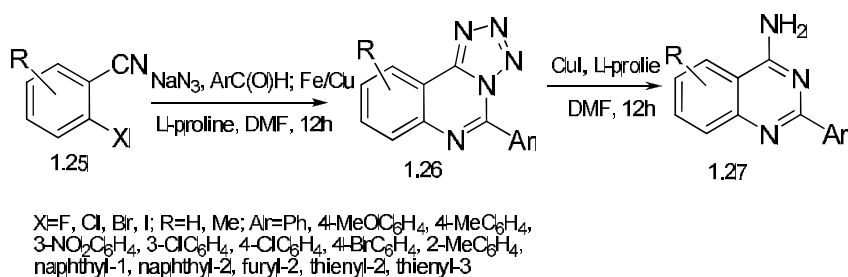


Рис. 1.11. «Доміно» синтез 2-фенілхіназолін-4-амінів через відповідні 5-фенілтетразоло[1,5-*c*]хіназоліни

Показано, що реакція реалізується поетапно через ферум-каталітичне [3+2]-циклоприєднання з утворенням 5-(2-бромфеніл)-1*H*-тетразолу,

купрум-каталітичну  $S_{NAg}$ -реакцію – 5-(2-азидофеніл)-1*H*-тетразолу, [5+1]-циклоприєднання – 5-феніл-5,6-дигідротетразоло[1,5-*c*]хіназоліну, окиснення – 5-фенілтетразоло[1,5-*c*]хіназоліну, купрум-каталітичне дінитроген-елімінування з утворенням 4-(гідроксиаміно)-2-фенілхіназоліну та його відновлення до цільових сполук 1.26. Важливо, що зазначені проміжні продукти були використані для доведення перебігу процесу та контролю над експериментом. Виходи кінцевих продуктів є задовільними і складають 42-82 %.

Таким чином, згідно з даними літератури синтезовано та вивчено фізико-хімічні властивості досить невеликої кількості похідних тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну, що представляє безсумнівний інтерес для більш докладних подальших досліджень у цьому ряді сполук.

### 1.3 Біологічні властивості тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів та їх аналогів

Тетразольне кільце є дуже цікавою системою - його похідні мають різноманітні біологічні, фармацевтичні та клінічні застосування, незважаючи на факт відсутності в природі [70]. Багато високоефективних сполук, що містять тетразольне кільце у своєму складі, з'явилося у світі фармацевтичного ринку протягом відносно короткого періоду часу. Так, відомі наступні лікарські препарати та клінічно досліджені сполуки: гіпотензивний Лозартан, антимікробний Цефамандол, протигрибковий ТАК-456, протизапальний а, противірусний 5-СІТ-ЕР, антигістамінні Тазанопласт, Планлукаст, цитостатичний б, впливаючий на ЦНС лікарський препарат Коразол та інші (рис. 1.12) [3, 4, 71, 72]. Крім того, протипухлинна активність тетразола нещодавно була досліджена Bhaskar та El-Sayed [73, 74].

Група вчених на чолі з Абул-Енеїном отримала комплекси тетразолоплатини (с), які є структурними аналогами цисплатини (цис-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]) – протипухлинного засобу першого покоління (рис. 1.12). Деякі з комплексів продемонстрували більш високу ефективність у порівнянні з цисплатином [58]. Крім того, фібринолітична та бронхолітична

активності тетразолохіназолінів були задекларовані декількома патентами США [63, 64].

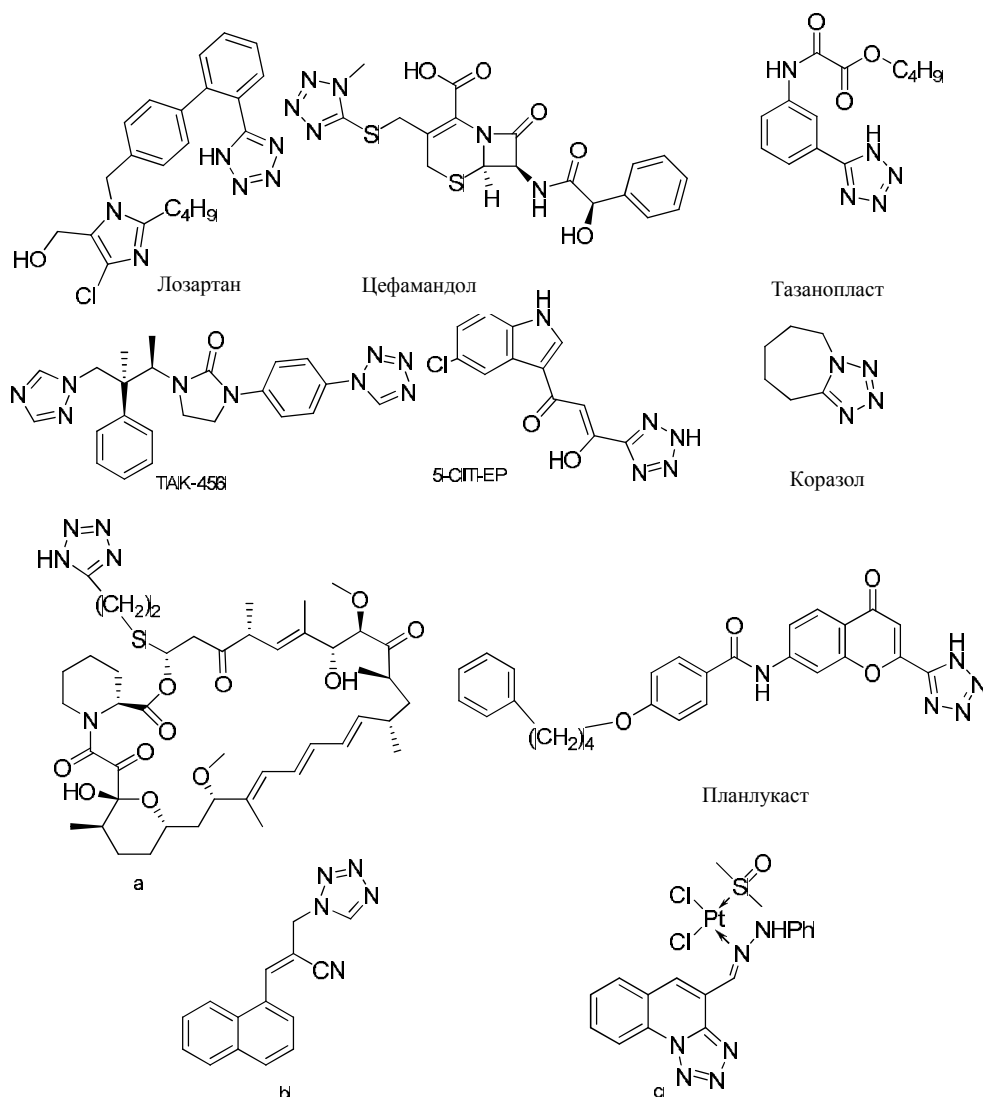


Рис. 1.12. Лікарські препарати та клінічно досліджені сполуки з тетразольним циклом у молекулі

Розробка методів селективного лікування раку є однією з найбільш активних областей створення ліків. Проте, доки що, офіційного схвалення отримали лише небагато лікарських засобів, котрі продемонстрували клінічну ефективність. Тим не менше, така цільова терапія зменшила летальність пацієнтів з раніше невиліковним раком, в тому числі з хронічною мієлоїдною лейкемією, дрібноклітинним раком легенів, раком підшлункової залози, нирковою карциномою, тощо. Синтез заміщених тетразолу, що є інгібіторами тиміділатсинтази та потенційними протипухлинними агентами,

обговорювався Bavetsias та ін. [75]. Похідні тетраоло[1,5-*b*]піридазина виявили високу цитостатичну активність на лініях KB та HeLa ракових клітин [76]. Крім того, 9-бромо-5-морфолінотетраоло[1,5-*c*]хіназолін продемонстрував протиракову активність проти лінії клітин лейкемії *L1210* та товстого кишкового *Caco-2* [77].

У тетраолохіназолінів також було знайдено різноманітні види біологічної дії, зокрема, фунгіцидну [66, 78-80], пестицидну [81], антиалергійну та протиульцерогенну [82], бактерицидну [79, 80], бронходилаторну [63-65, 79], антигіпертензивну [80], протизапальну, анальгетичну, антианафілактичну [79] та фібронолітичну [63].

Jantová S. та інші дослідили антибактеріальні властивості 9-хлор(бром)-5-морфолін-4-іл(піперідін-1-іл)тетраоло[1,5-*c*]хіназолінів проти *E. coli* ССМ 3988, *Pseudomonas aeruginosa* ССМ 3955, *Esherichia faecalis* та *Staphylococcus aureus* ССМ 3953 [83]. Показано, що 5-феніл-тетраоло[1,5-*c*]хіназолін виявився найактивнішим щодо *Staphylococcus aureus* та *Esherichia faecalis* у концентрації 250 мг/л.

Безсумнівно необхідно зазначити значні протипухлинні властивості похідних хіназоліну, бо їх було ідентифіковано як інгібітори кінази в середині 1990-х, і з тих пір вони стали важливим і широко досліджуваним структурним класом протиракових сполук [84]. Вперше властивість хіназолінів зв'язуватись з кіназою була експериментально продемонстрована в комплексі з CDK2 і р38 кіназами [85]. Дві речовини з цього структурного класу були одними з перших інгібіторів кінази, які отримали клінічне схвалення, а саме, Ерлотиніб (OSI-774; CP-358, Tarceva ®) і Гефітиніб (ZD1839; Iressa ®, рис. 1.13). Серед інших похідних хіназоліну можна назвати Цедіраніб (AZD2171, Recentin ®), який є інгібітором фактору росту ендотелію судин-1 [86] (рис. 1.13). Так, Гефітиніб був першим з інгібіторів епідермального фактору росту, котрий був впроваджений у клінічні випробування (рис. 1.13). У доклінічних дослідженнях, значення  $K_i$  було визначено для зв'язування з ЕФР у концентрації 2,1 нМ [87]. Інгібування



виявилось досить специфічним – тільки з циклін G-об'єднаною кіназою, демонструючи перехресну реактивність [88]. Інгибування аутофосфорилування ЕФР відбувалося в декількох лініях ракових клітин у тому числі 145 DU, A549, HT29 і KB.

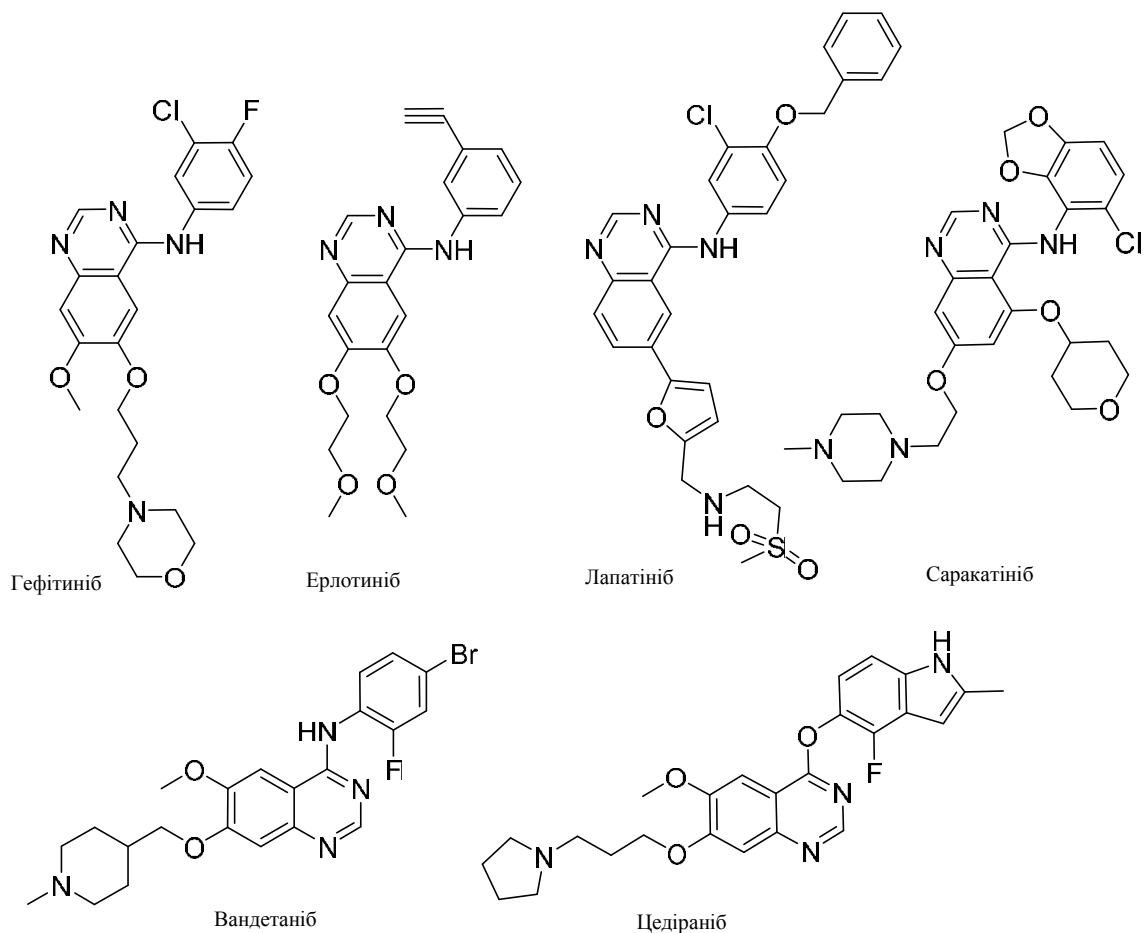


Рис. 1.13. Похідні хіназоліну – відомі інгібітори кінази

Ерлотиніб є також інгібітором ЕФР у концентрації  $IC_{50} = 2$  нМ (рис. 1.13). Спочатку вважали, що він є вибірконим інгібітором SRC, ABL-кіназ та рецептору інсуліно-подібного фактору росту [89]. Більш детальний аналіз показав, що лише деякі кінази (G, LOK та SLK) зв'язуються з Ерлотинібом у концентрації  $<100$  нМ [75]. Більш того, повідомляється про значний синергізм у протипухлинній дії при поєднанні Ерлотиніба з іншими хіміотерапевтичними засобами.

Лапатиніб (GW-0572016; Tykerb®) є подвійним інгібітором зі значення  $IC_{50}$  для обох рецепторів 10 нМ (рис. 1.13). EGFR гальмується в меншій мірі

( $IC_{50} = 367$  нм), і перехресна активність спостерігається з іншими кіназами [90]. Особливо слід відзначити, що комбінація Трастузумабу та Лапатінібу у лікуванні EGFR клітин раку молочної залози дає більше зниження життєздатності ракових клітин у порівнянні з застосуванням препаратів окремо [91]. Лапатініб також може бути корисним при лікуванні естроген позитивних пухлин.

Саракатініб (AZD0530) інгібує групу SRC-кіназ та ABL-кіназ, перебуваючи у клінічній розробці фірми Astra Zeneca для широкого спектру типів пухлин (рис. 1.13). Сполука демонструє протипухлинну дію *in vitro* при значенні  $IC_{50}$  2,5 нМ для SRC-кіназ. Саракатініб також інгібує ріст пухлини SRC трансформованих у NIH-3T3 фібробласти. Інгібування росту пухлини зі значенням  $> 95$  % спостерігається при дозах 6 мг/кг/добу [92]. Саракатініб в даний час оцінюється в ряді протоколів II фази клінічних випробувань лікування різних пухлин (голови і шиї, дрібноклітинного раку легень, молочної залози, простати, шлунка, яєчника, саркоми м'яких тканин, меланоми і підшлункової залози).

Вандетаніб (ZD6474; Zactima®) – це препарат для прийому *per os* один раз на добу, котрий інгібує фактор росту ендотелію судин, EGFR та ППТ (Rearranged During Transfection перегрупований при трансфекції, рис. 1.13) [93]. В дослідженнях *in vivo* Вандетаніб інгібує ферментативну активність ППТ зі значенням  $IC_{50}$  при концентрації 100 нМ. Він також блокує в природних умовах фосфорилування ППТ/ПРЦ3 (Papillary Thyroid Carcinoma - папілярного раку щитовидної залози) та ППТ/МЕНТ2 онкобелків (Multiple Endocrine Neoplasia, Type 2B - множинна ендокринна неоплазія, тип 2B). На теперішній час він перебуває на III стадії клінічних випробувань.

Цедіраніб є похідним хіназоліну для прийому *per os* (45 мг), котрий був розроблений компанією Astra Zeneca (рис. 1.13). Ця сполука є дуже сильним інгібітором VEGFR2 ( $IC_{50} < 1$  нм), VEGFR1 (5 нм) та VEGFR3 ( $\leq 3$  нм), тощо.

Таким чином, на підставі досить обмеженого ряду синтезованих похідних тетраоло[1,5-с]хіназоліну, повної відсутності їх

5-тіо(оксо)похідних, мало описаних досліджень фармакологічної дії, та потенційної наявності протипухлинної дії у планарного ароматичного біциклічного фармакофору з ДНК-інтеркаляційними властивостями, вказують на безсумнівну доцільність синтезу нових ефективних та малотоксичних біологічно активних сполук серед різноманітних похідних тетраоло[1,5-с]хіназолін-(6*H*)-5-онів(тіонів), дослідження їх фізико-хімічних та біологічних властивостей, встановлення закономірностей між хімічною будовою та фармакологічною дією для оптимізації синтезу нових потенційних лікарських засобів.

## РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ, МОДИФІКАЦІЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА  
СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТЕТРАЗОЛО[1,5-*c*]ХІНАЗОЛІН-  
5(6*H*)-ТІОНІВ

2.1 Синтез, гідролітичне розщеплення та спектральні характеристики  
7-*R*-8-*R*<sub>1</sub>-9-*R*<sub>2</sub>-10-*R*<sub>3</sub>-тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів

Для формування заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів (2) в якості вихідних речовин були використані 4-гідразинохіназоліни (1.1-1.10), які утилізували у реакції з натрію нітритом у середовищі оцтової кислоти при 0°C (рис. 2.1). Встановлено, що присутність електроноакцепторних замісників, а саме галогенів у положенні 8 або 10, призводить до спонтанного гідролітичного розщеплення піримідинового кільця тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну та формування *N*-(3(5)-галогено-2-(1*H*-тетразоло-5-іл)феніл)формамідів.

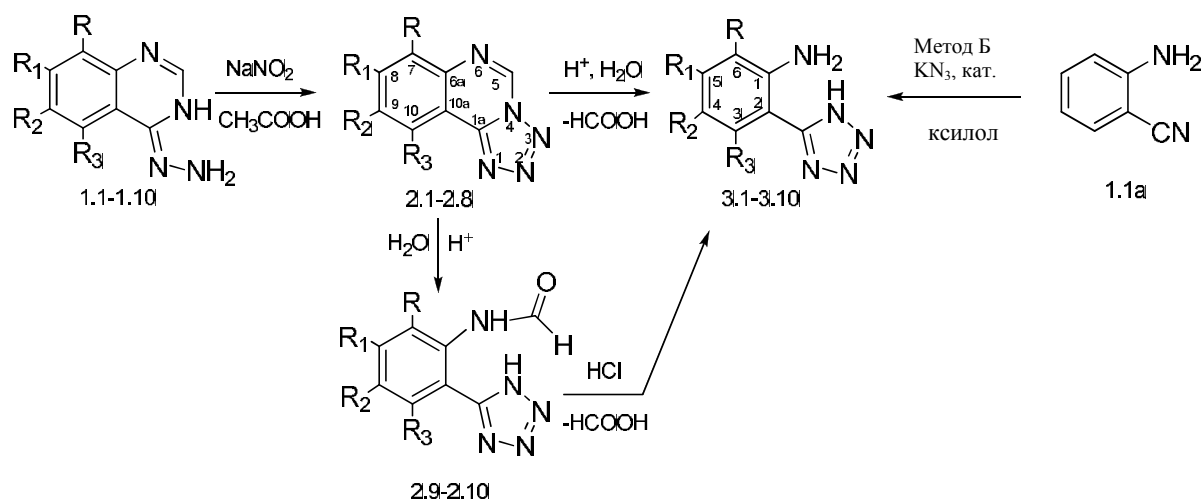


Рис. 2.1. Синтез та гідролітичне розщеплення 7-*R*-8-*R*<sub>1</sub>-9-*R*<sub>2</sub>-10-*R*<sub>3</sub>-тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів

Слід відзначити, що в разі наявності фтору, за даними <sup>1</sup>H ЯМР та хромато-мас спектрів, відповідні *N*-(3-фтор-2-(1*H*-тетразоло-5-іл)феніл)формамід (2.9) та *N*-(5-фтор-2-(1*H*-тетразоло-5-іл)феніл)формамід

(2.10) були виділені в якості основних продуктів. На відміну від цього, в спектрах 8-хлоро- (2.4), 8-бромо- (2.7) та 10-хлоротетразоло[1,5-*c*]хіназоліну (2.6), були присутні тільки сигнали домішок низької інтенсивності, які відповідають формамідним похідним.

Безпосередньо синтез 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів (3.1-3.10) проведений наступними методами: гідролітичним розщепленням тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів (2.1-2.8) та гідролізом *N*-(3(5)-флуоро-2-(1*H*-тетразоло-5-іл)феніл)формамідів (2.9, 2.10, рис. 2.1). Зазначені реакції досить легко реалізуються у водних розчинах хлористоводневої кислоти. При цьому утворюються сполуки 3.1-3.10 з виходами 41,4-92,1 % (табл. 2.1). Крім того, 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілін (3.1) отримували альтернативним методом, взаємодією *o*-амінобензонітрилу (1.1а) з натрію азидом при наявності діетиламіну гідрохлориду у ксилолі при 120°C протягом 24 год. При цьому отримували цільовий 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілін (3.1) з виходом 65 %. Як основний підхід до синтезу сполук 3.1-3.10 був обраний метод гідролітичного розщеплення, виходячи із доступності реагентів та їх собівартості.

Механізм цієї реакції, швидше за все, реалізується через протонування N<sup>1</sup> піримідинового кільця з утворенням проміжного продукту А, який вносить свій внесок в подальші перетворення [53, 54] (рис. 2.2).

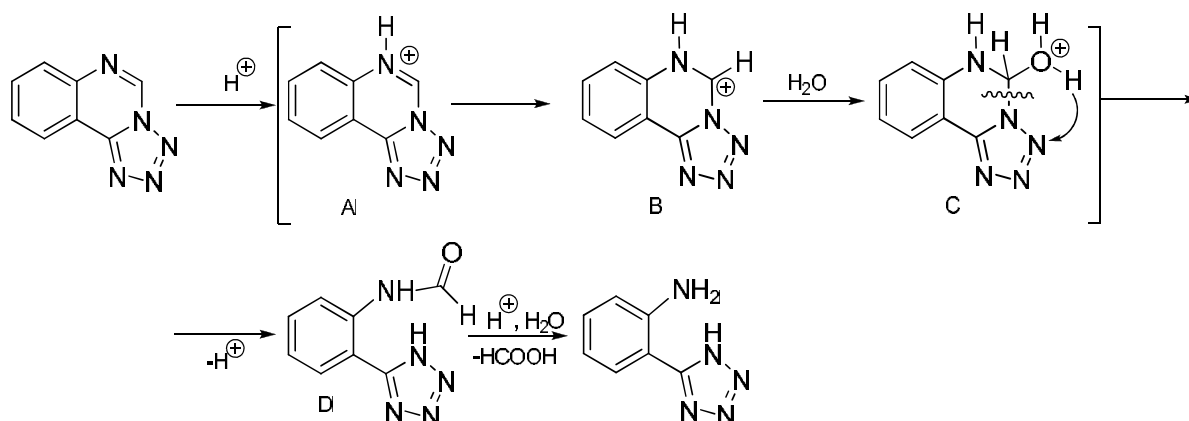


Рис. 2.2. Механізм гідролітичного розщеплення піримідинового кільця

Утворений карбокатион (інтермедіат В) піддається нуклеофільній атаці молекулою води в положенні 5 з утворенням проміжного продукту С, який в послідуєчому розщеплюється за зв'язками N(4)-C(5) і утворює стабільні формаміди (D). Електрофільні властивості атому Карбону в положенні 5 тетразоло[1,5-с]хіназоліну істотно впливають на хід цієї реакції.

Будову синтезованих сполук було доведено елементним аналізом (табл. 2.2), та спектральними методами (ІЧ-, УФ-,  $^1\text{H}$ , ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, (табл. 2.1, дод. А, табл. А.1-А.5). Так, хроматомас-спектрометричне дослідження підтвердило індивідуальність та чистоту синтезованих сполук, демонструючи відповідні протоновані молекулярні іони  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

### Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Т.пл., °С	Вихід, %	Емпірична формула*	m/z
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.1	-	-	-	-	185-187	76,6	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub>	172
2.2	CH <sub>3</sub>	-	-	-	165-168	61,2	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub>	186
2.3	-	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-	258-260	81,9	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	232
2.4	-	Cl	-	-	194-196	97,5	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> ClN <sub>5</sub>	223
2.5	-	-	Cl	-	203-205	71,0	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub>	206
2.6	-	-	-	Cl	181-183	84,3	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> ClN <sub>5</sub>	223
2.7	-	Br	-	-	214-216	77,5	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> BrN <sub>5</sub>	232
2.8	-	-	Br	-	208-210	75,3	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> BrN <sub>5</sub>	252
2.9	-	-	-	F	214-216	67,8	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> FN <sub>5</sub> O	208
2.10	-	F	-	-	189-191	56,5	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> FN <sub>5</sub> O	208
3.1	-	-	-	-	143-145	82,7	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub>	162

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.2	CH <sub>3</sub>	-	-	-	189-191	91,8	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub>	176
3.3	-	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-	218-220	81,3	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	222
3.4	-	-	-	F	181-183	86,1	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> FN <sub>5</sub>	180
3.5	-	F	-	-	177-179	83,6	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> FN <sub>5</sub>	180
3.6	-	-	-	Cl	219-221	91,7	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>5</sub>	196
3.7	-	-	Cl	-	201-203	90,7	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>5</sub>	196
3.8	-	Cl	-	-	201-203	33,5	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>5</sub>	196
3.9	-	-	Br	-	208-210	92,1	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>5</sub>	241
3.10	-	Br	-	-	206-208	41,4	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>5</sub>	241

Примітка. \* – фізико-хімічні властивості сполук 2.1, 3.1 відповідають літературним даним [70, 72]

Таблиця 2.2

## Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вирахувано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
1	2	3	4	5	6	7
2.1	56,14	2,94	40,92	56,19	2,88	40,98
2.2	58,37	3,81	37,82	58,41	3,78	37,80
2.3	51,95	3,92	30,29	51,86	3,99	30,22
2.4	46,73	1,96	34,06	46,79	1,91	34,13
2.5	46,73	1,96	34,06	46,76	1,94	34,09
2.6	46,73	1,96	34,06	46,79	1,87	34,12
2.7	38,43	1,61	28,01	38,48	1,52	28,09

1	2	3	4	5	6	7
2.8	38,43	1,61	28,01	38,51	1,52	27,93
2.9	46,38	2,92	33,81	46,45	2,84	33,88
2.10	46,38	2,92	33,81	46,34	2,97	33,78
3.1	52,17	4,38	43,45	52,13	4,42	43,41
3.2	54,85	5,18	39,98	54,89	5,14	39,99
3.3	48,86	5,01	31,66	48,92	4,94	31,76
3.4	46,93	3,38	39,09	46,86	3,44	39,02
3.5	46,93	3,38	39,09	46,96	3,34	39,11
3.6	42,98	3,09	35,80	42,91	3,16	35,89
3.7	42,98	3,09	35,80	42,95	3,17	35,84
3.8	42,98	3,09	35,80	42,92	3,14	35,73
3.9	35,02	2,52	29,17	35,06	2,49	29,19
3.10	35,02	2,52	29,17	35,09	2,45	29,23

В ІЧ-спектрах сполук 2.1-2.8 наявні коливання  $\nu_{\text{CH-зв'язків}}$  в області 3109-2900  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{CH}_3$ -зв'язків  $\nu_{\text{as}}$  при 2975-2950  $\text{cm}^{-1}$  та  $\nu_{\text{s}}$  при 2885-2860  $\text{cm}^{-1}$ , інтенсивні піки  $\nu_{\text{C=N-N=N-}}$  зв'язку при 1680-1614  $\text{cm}^{-1}$ , 1365-1344  $\text{cm}^{-1}$ , 1250-1429  $\text{cm}^{-1}$  та 1180-950  $\text{cm}^{-1}$ , які характеризують тетразольну систему. ІЧ-спектри 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів (3.1-3.10) суттєво відрізняються від сполук 2.1-2.8 появою характеристичних коливань зв'язків первинної аміногрупи ( $\nu_{\text{NH}_2}$  при 3366-3124  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{NH}}$  – 1618-1589  $\text{cm}^{-1}$ ). Крім того, як і в попередніх сполук у них наявні валентні і деформаційні коливання тетразольного циклу при 1680-1614  $\text{cm}^{-1}$ , 1365-1344  $\text{cm}^{-1}$ , 1250-1429  $\text{cm}^{-1}$  та 1180-950  $\text{cm}^{-1}$  (дод. А, табл. А.1).

$^1\text{H}$  ЯМР-спектри сполук 2.1-2.8 однозначно підтверджують утворення тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів. Так, у сполуках 2.1-2.8 характеристичний сигнал



H-5 резонує у слабкому полі при 9,79-10,91 м.ч. і доводить формування електронно-дефіцитної системи (рис. 2.3).

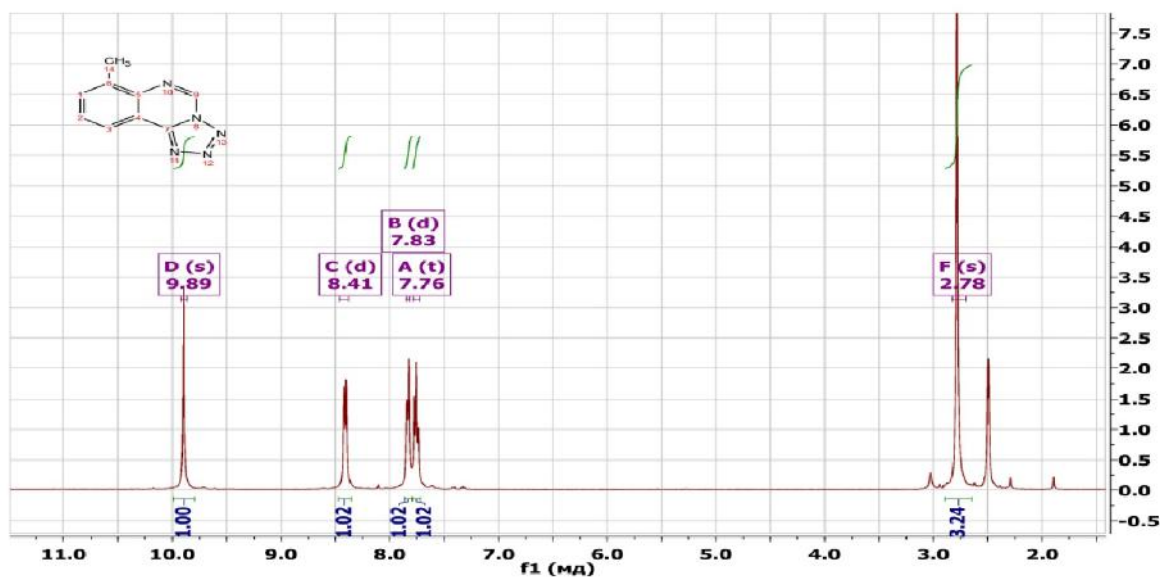


Рис. 2.3. Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра (400 МГц) сполуки 2.2 в ДМСО- $d_6$

Ароматичні протони для сполуки 2.1 були зареєстровані при наступних значеннях: Н-10 при 7,89-8,59 м.ч., Н-7 при 7,60-8,56 м.ч., Н-8 при 7,83-8,12 м.ч. та Н-9 при 7,42-8,05 м.ч. Тоді як для сполук 2.2-2.8 інтегральна картина та хімічні зсуви сигналів зазначених протонів визначаються відповідними замісниками (дод. А, таб. А.3). Для сполук 2.9 та 2.10 характерний сигнал Н-5 у  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах відсутній, замість того, уширений синглет NH-протона тетразольного циклу реєструвався у слабкому полі при 16,69-16,87 м.ч., а формамідний фрагмент реєструвався у вигляді однопротонних синглетів NH-групи при 10,45-11,02 м.ч. та C(O)H-групи при 8,41-8,58 м.ч. (рис. 2.4).

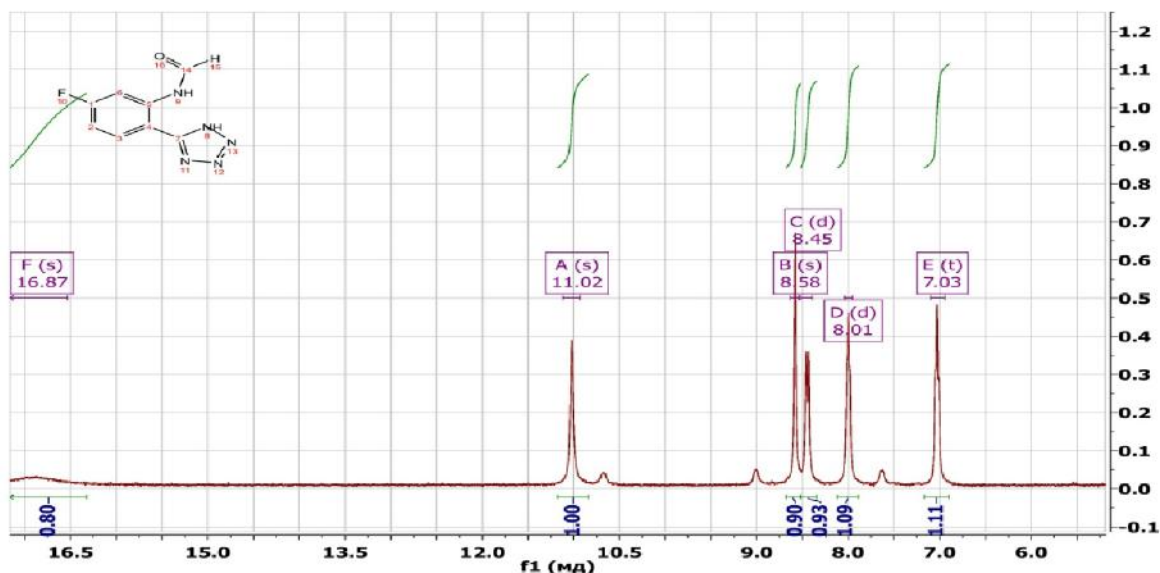


Рис. 2.4. Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра (400 МГц) сполуки 2.10 в ДМСО- $d_6$

Тоді як у сполук 3.1-3.10 чітко просліджується значний зсув ароматичних протонів в сильне магнітне поле у порівнянні з сигналами протонів тетразола[1,5-*c*]хіназолінів (2.1-2.8, дод. А, табл. А.2). Обмінні протони NH-групи тетразолу та  $\text{NH}_2$ -групи у сполуках 3.1 та 3.2 реєстрували у вигляді низькоінтенсивних уширених синглетів при 8,86-10,46 м.ч. (рис. 2.5). В інших сполуках зазначені обмінні протони не фіксувалися, що пов'язано з прототропною («азол-азольною») таутомерією останніх.

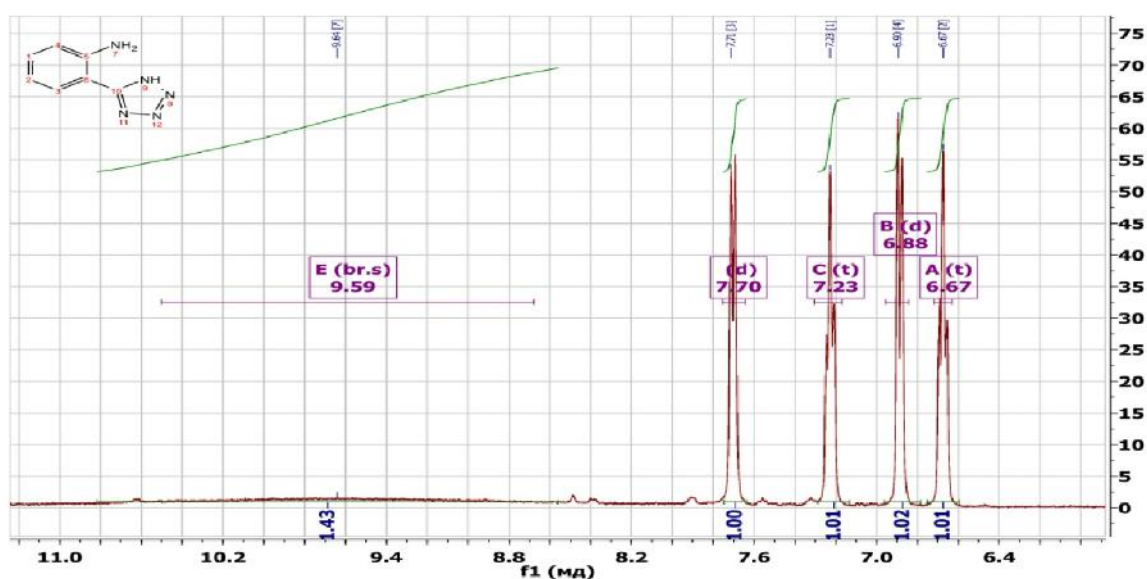


Рис. 2.5. Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра (400 МГц) сполуки 3.1 в ДМСО- $d_6$

В  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрах сполуки 2.1 спостерігались характеристичні сигнали С-6а, С-1а і С-5 тетразола[1,5-с]хіназолінового циклу при 148,8 м.ч., 143,0 м.ч. та 137,2 м.ч., відповідно (дод. А, табл. А.3). Тоді як сполуки 3.1, 3.3, 3.6, 3.8 та 3.10 характеризуються атомами Карбону анілінового фрагменту з особливостями хімічного зсуву С-1 та С-2 при 152,8-147,9 м.ч. та 107,3-94,4 м.ч., відповідно. Додатковим підтвердженням азол-азольної таутомерії є малоінтенсивний сигнал Карбону тетразольного циклу, який у сполуках 3.1 та 3.4 реєструвався при 155,2 м.ч. та 149,3 м.ч., відповідно. В спектрах інших сполук він відсутній, що пов'язано з його обміном з розчинником.

Важливо, що в  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрі сполуки 3.4 спостерігалось розщеплення сигналів Карбону за рахунок наявності флуору. Так, С-3 реєструвався при 160,8 м.ч. як дублет з константою спінової взаємодії 246,2 Гц (рис. 2.6). Крім того, сигнали С-1, С-2, С-4, С-5 також були зареєстровані як дублети з відповідними константами (дод. А, табл. А.3).

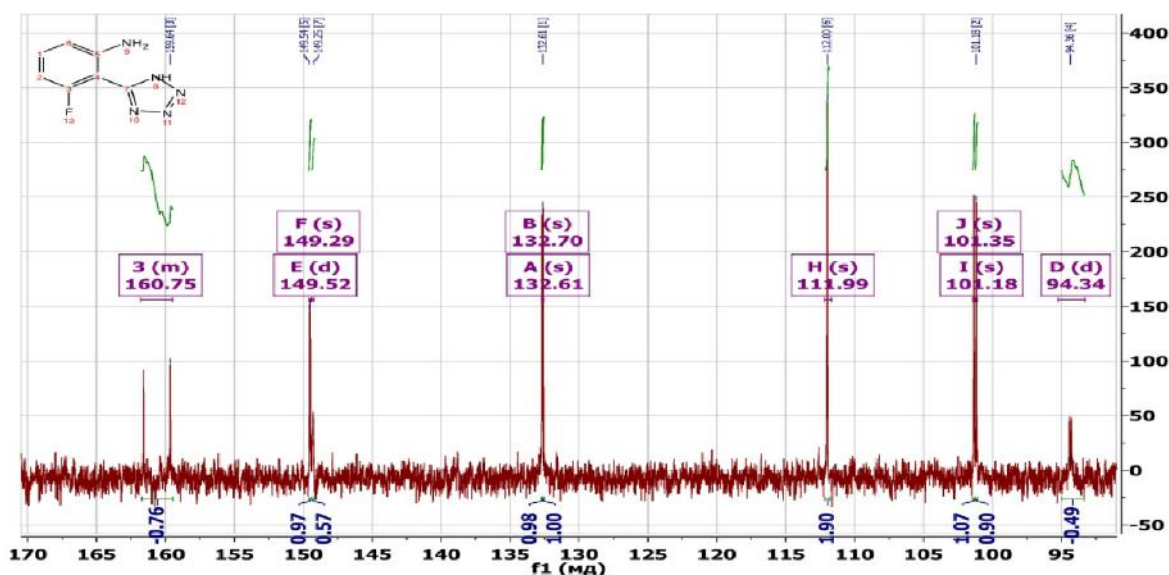


Рис. 2.6. Фрагмент  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектра (126 МГц) сполуки 3.4 в ДМСО- $d_6$

Мас-спектр (ЕУ) сполук 2.1 та 3.1 характеризуються низькоінтенсивними піками  $\text{M}^{+\bullet}$  –  $m/z$  171 (35,6 %, 2.1) та  $m/z$  161 (5,1 %, 3.1). Фрагментація  $\text{M}^{+\bullet}$  була пов'язана з розривом зв'язків  $\text{N}_1\text{-N}_2$  та  $\text{N}_3\text{-N}_4$

тетразолу і утворенням фрагментарних іонів  $[M-N_2]^{*+}$  –  $m/z$  142 (100 %, 2.1) та  $m/z$  133 (13,9 %, 3.1).

## 2.2 Синтез та спектральні характеристики 7-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-тетразоло-[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-тіонів

Результати досліджень показали, що взаємодія вихідних сполук (3.1, 3.2, 3.5, 3.7, 3.9) з сірковуглецем у етиловому спирті в присутності калію гідроксиду (метод А) або взаємодія зазначених сполук з калію етилксантогенатом у пропано-2-олі (метод Б, рис. 2.7) приводить до утворення індивідуальних сполук, а саме калієвих солей 4.1-4.5 з високими виходами. Необхідно відзначити, синтез сполук 4.1-4.5 за методом Б має ряд переваг, по-перше, це безпека (відсутність високотоксичних та летючих реагентів), по-друге, високі виходи і чистота кінцевих продуктів реакції. Для доказу будови відповідні калієві солі 4.1-4.5 після розчинення у воді і підкислення кислотою хлористоводневою до рН 3-4, були перетворені у відповідні тіони 4.1a-4.5a.

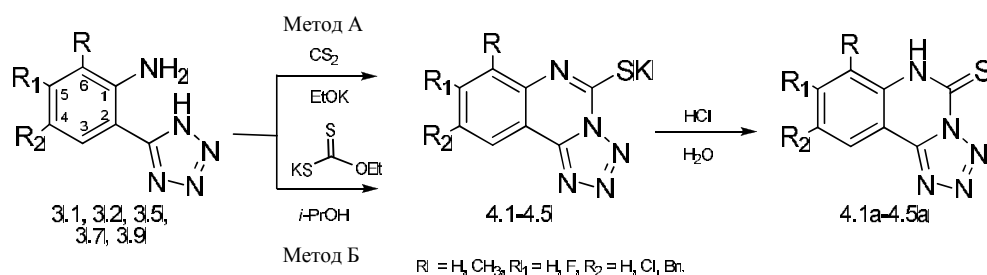


Рис. 2.7. Методи синтезу калій 7-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіолатів та відповідних тіонів

Будову та індивідуальність синтезованих сполук було доведено елементним аналізом та спектральними методами (ІЧ-, УФ-, <sup>1</sup>H-, ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія) (табл. 2.3, 2.4, дод. А, табл. А.1-А.5). Хроматомас-спектрометричне дослідження підтвердило індивідуальність та чистоту синтезованих сполук, демонструючи відповідні протоновані молекулярні іони  $[M+H]^+$  (табл. 2.3).

**Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук**

Сполука	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Т.пл., °C	Вихід, %	Емпірична формула	м/з
4.1	-	-	-	298-300	65,6	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> N <sub>5</sub> SK	-
4.1a	-	-	-	248-250	94,5	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> S	204
4.2	CH <sub>3</sub>	-	-	308-310	69,9	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> N <sub>5</sub> SK	-
4.2a	CH <sub>3</sub>	-	-	224-226	92,5	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> S	-
4.3	-	F	-	<300	57,9	C <sub>8</sub> H <sub>3</sub> FKN <sub>5</sub> S	-
4.3a	-	F	-	221-223	98,2	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> FN <sub>5</sub> S	222
4.4	-	-	Cl	<300	74,5	C <sub>8</sub> H <sub>3</sub> N <sub>5</sub> ClSK	-
4.4a	-	-	Cl	218-220	96,3	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> ClN <sub>5</sub> S	238
4.5	-	-	Br	<300	82,0	C <sub>8</sub> H <sub>3</sub> N <sub>5</sub> BrSK	-
4.5a	-	-	Br	217-219	95,2	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> BrN <sub>5</sub> S	283

Таблиця 2.4

**Дані елементного аналізу синтезованих сполук**

Сполука	Вирахувано, %				Знайдено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9
4.1	39,82	1,67	29,02	13,29	39,88	1,62	29,07	13,22
4.1a	47,28	2,48	34,46	15,78	47,25	2,53	34,45	15,75
4.2	42,33	2,37	27,43	12,56	42,36	2,34	27,46	12,53
4.2a	49,76	3,25	32,24	14,76	49,81	3,21	32,29	14,72
4.3	37,06	1,17	27,01	12,37	37,10	1,13	27,06	12,33
4.3a	43,44	1,82	31,66	14,49	43,38	1,78	31,71	14,55
4.4	34,84	1,10	25,40	11,63	34,87	1,05	25,43	11,58

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4.4a	40,43	1,70	29,47	13,49	40,47	1,64	29,52	13,43
4.5	30,01	0,94	21,87	10,01	30,07	0,91	21,91	9,91
4.5a	34,06	1,43	24,82	11,36	34,03	1,48	24,74	11,43

У  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах сполук 4.1a-4.5a були зареєстровані наступні протони: NH-групи при 13,10-14,39 м.ч, Н-10 при 8,43-8,19 м.ч., Н-8 при 7,62-7,90 м.ч., Н-7 при 7,44-7,73 м.ч. та Н-9 при 7,36-7,59 м.ч. (рис. 2.8).

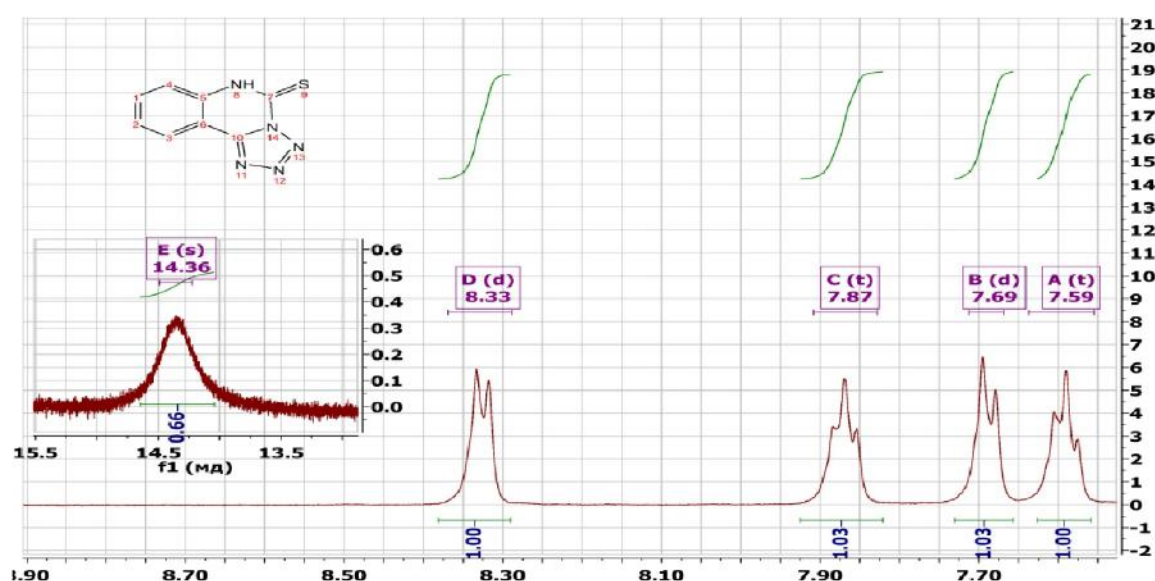


Рис. 2.8. Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра (400 МГц) сполуки 4.1a в ДМСО-*d*6

При введенні електроноакцепторних груп до молекули, а саме галогенів, спостерігається класичний зсув сигналів протонів в слабке поле. Найбільший зсув зафіксовано для 9-бромтетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)тіона (4.5a), так протон NH-групи спостерігається при 14,38 м.ч, у вигляді широкого синглету, Н-10 при 8,43 м.ч. у вигляді синглету, Н-8 при 7,90 м.ч. у вигляді дуплета, а Н-7 при 7,65 м.ч. у вигляді дуплета. Електродонори, навпаки, зсувають сигнали в дещо сильніше поле, так спектр 7-метилтетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)тіону (4.2a) має наступну картину: NH-група реєструється як синглет при 13,10 м.ч., Н-10 та Н-8 у вигляді дуплетів при 8,19 м.ч. та 7,62 м.ч., відповідно, а Н-9 при 7,69 м.ч. у вигляді триплету (дод. А, табл. А.3).

Мас-спектр (ЕУ) сполуки 4.1а характеризується низькоінтенсивним  $M^{+\bullet}$  з  $m/z$  203 (3,2 %). Фрагментація  $M^{+\bullet}$  була пов'язана з розривом зв'язків  $N_1-N_2$  та  $N_3-N_4$  тетразола і елімінуванням  $[M-N_2]^{+\bullet}$  -  $m/z$  175 (13,7 %).

### 2.3 Синтез та спектральні характеристики 5-алкіл-(хлороалкіл-, фенетил-)-тіо- та 5-[2-(діалкіламіно-(гетерил-)етил)тіо- тетразоло[1,5-с]-хіназолінів

Безсумнівно, довжина та положення гідрофобної групи, зокрема алкільного ланцюга у біологічно активній молекулі, грає критичну роль у прояві біологічної активності. Так, для телеоцидинів збільшення довжини алкільного фрагменту у С-2 положенні бензолактамного кільця приводило до підвищення протипухлинної дії [94, 95], для 1-алкіл-3-метил-1*H*-нафто[2,3-*d*]-тріазол-4,9-діонів – протимікробної активності проти *Staphylococcus aureus* [96], а введення атому галогену у бічний алкільний ланцюг цинамової кислоти викликало значне збільшення затримки росту *Escherichia coli* [97]. Крім того, відомо, що сполуки, які характеризуються наявністю планарного ароматичного хромофору, звичайно з три- або тетрациклічною конденсованою гетероциклічною системою та одним або двома діалкіламіноалкільними замісниками, є протипухлинними речовинами з ДНК-інтеркаляційними властивостями [98-103]. Враховуючи вищезазначене, даний етап роботи було присвячено структурній модифікації тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6*H*)тіонів шляхом введення відповідних алкільних, хлороалкільних, фенетильних, діалкіламіно-(гетерил-)етильних замісників.

Алкілування вихідної речовини 4.1 алкіл(фенетил)галогенідами перебігало з утворенням 5-метилтіотетразоло[1,5-с]хіназоліну (5.1) за кімнатної температури у середовищі пропано-2-олу та 5-фенетилтіозаміщеного (5.2) при нетривалому нагріванні (30-60 хв) у зазначеному розчиннику (рис. 2.9). 5-(3-Хлоропропілтіо)тетразоло[1,5-с]хіназолін (5.3)

було синтезовано алкілюванням вихідної речовини 4.1 несиметричним дігалогеналканом (1-бromo-3-хлоропропаном), а 5-[2-(діалкіламіно-(гетерил-)етил]тіотетразоло[1,5-с]хіназоліни (6.1-6.5) було отримано взаємодією калієвої солі 4.1 з гідрохлоридами 2-хлороетиламінів (1-(2-хлороетил)гетерилів) у присутності триетиламіну (рис. 2.9, табл. 2.5).

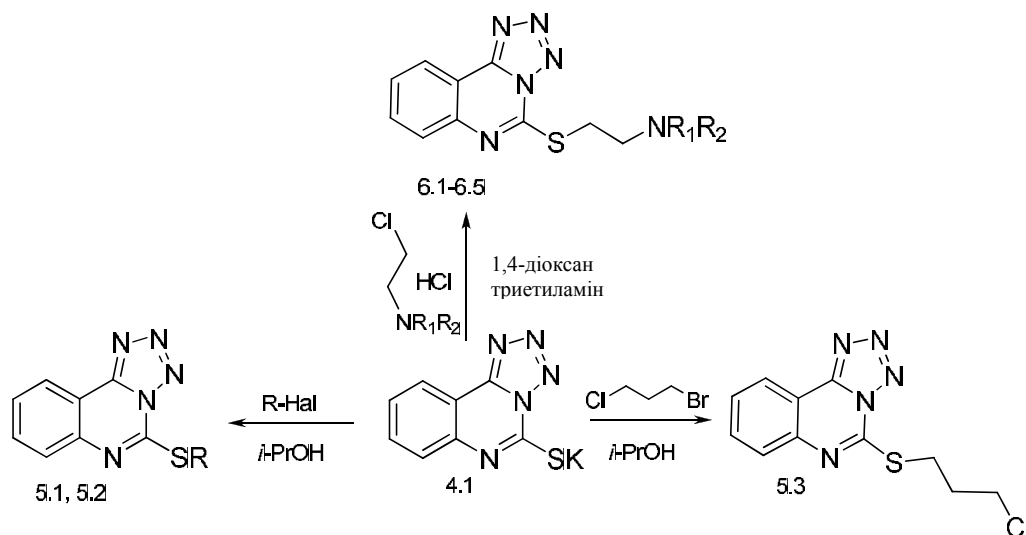


Рис. 2.9. Синтез 5-алкілтіотетразоло[1,5-с]хіназолінів та *N,N*-діалкіл-2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтио)алкіламінів

Будову та індивідуальність синтезованих сполук й регіоселективність перебігу алкілювання калієвої солі тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіону було доведено елементним аналізом, та спектральними методами (ІЧ-, УФ-,  $^1\text{H}$ , ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, (табл. 2.5, 2.6, дод. А, табл. А.1-А.5).

Таблиця 2.5

### Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R (R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> )	Т.пл., °C	Вихід, %	Емпірична формула	<i>m/z</i>
1	2	3	4	5	6
5.1	CH <sub>3</sub>	158-160	80,55	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> S	-
5.2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	118-120	70,65	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> S	308



1	2	3	4	5	6
5.3	-	76-78	58,09	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>5</sub> S	280
6.1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	100-102	58,39	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> S	275
6.2	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	176-178	59,52	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> S	303
6.3	( <i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	178-180	63,55	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> S	331
6.4	пірролідил-1	92-94	58,26	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> S	301
6.5	піперідил-1	80-81	64,41	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> S	315

Примітка. \* – фізико-хімічні властивості сполуки 5.1 відповідають літературним даним [48]

Таблиця 2.6

## Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вирахувано, %				Знайдено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
5.1	49,76	3,25	32,24	14,76	49,79	3,23	32,21	14,79
5.2	62,52	4,26	22,78	10,43	62,54	4,28	22,74	10,40
5.3	47,23	3,60	25,03	11,46	47,20	3,63	25,06	11,44
6.1	52,54	5,14	30,63	11,69	52,55	5,10	30,65	11,70
6.2	55,61	6,00	27,79	10,60	55,64	6,04	27,75	10,56
6.3	58,16	6,71	25,43	9,70	58,20	6,68	25,44	9,71
6.4	55,98	5,37	27,98	10,67	55,96	5,40	27,95	10,69
6.5	57,30	5,77	26,73	10,20	57,27	5,79	26,71	10,24

Хроматомас-спектрометричне дослідження підтвердило індивідуальність та чистоту синтезованих сполук, демонструючи відповідні протоновані молекулярні іони [M+H]<sup>+</sup> (табл. 2.6).

УФ-спектри синтезованих сполук (5.1, 5.2, 6.1-6.5) у метанолі характеризуються максимумами поглинання, обумовленими π→π\*

переходами бензольного кільця у хіназоліні (високоінтенсивною короткохвильовою смугою при 213-227 нм та середньохвильовою смугою при 247-250 нм) та  $n \rightarrow \pi^*$  переходами конденсованого тетразольного та піримідинового кілець (двома малоінтенсивними довгохвильовими смугами при 291-322 нм). Максимуми поглинання  $n \rightarrow \pi^*$  переходів синтезованих сполук (5.1, 5.2, 6.1-6.5) у порівнянні з смугами поглинання незаміщеного тетразола[1,5-*c*]хіназоліну (2.1) (368 нм), зазнають гіпсохромного зсуву до середньохвильової частини спектру (дод. А, табл. А.2).

В ІЧ-спектрах сполук 5.1-5.3 були присутні характеристичні смуги валентних симетричних та деформаційних асиметричних коливань  $\text{CH}_2$  - груп в області  $2945\text{-}2848\text{ cm}^{-1}$  та  $1472\text{-}1488\text{ cm}^{-1}$  відповідно (дод. А, табл. А.1). Для алкіламіноалкілів (6.1-6.5) C-N зв'язки проявлялись піками валентних коливань при  $1400\text{-}1007\text{ cm}^{-1}$  та валентних і деформаційних коливань N-H зв'язків при  $3068\text{-}3045\text{ cm}^{-1}$  та  $1620\text{-}1618\text{ cm}^{-1}$  відповідно.

Відомо, що тетразолахіназоліни здатні до тетразола-азидного таутомерного перетворення завдяки електронно-донорному впливу конденсованого хіназолінового кільця на тетразольне (рис. 2.10).

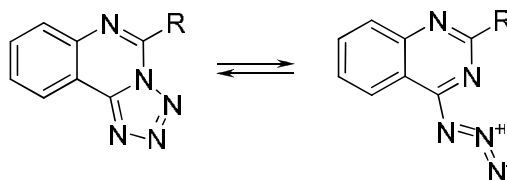


Рис. 2.10. Схема тетразола-азидного таутомерного перетворення тетразола[1,5-*c*]хіназолінів

ІЧ-спектральний аналіз синтезованих сполук 5.2, 6.1-6.5 у твердій формі і у розчині хлороформу показав відсутність піку валентних коливань азидної групи при  $2100\text{ cm}^{-1}$ , що свідчить про перевагу тетразольної форми молекул (рис. 2.11).

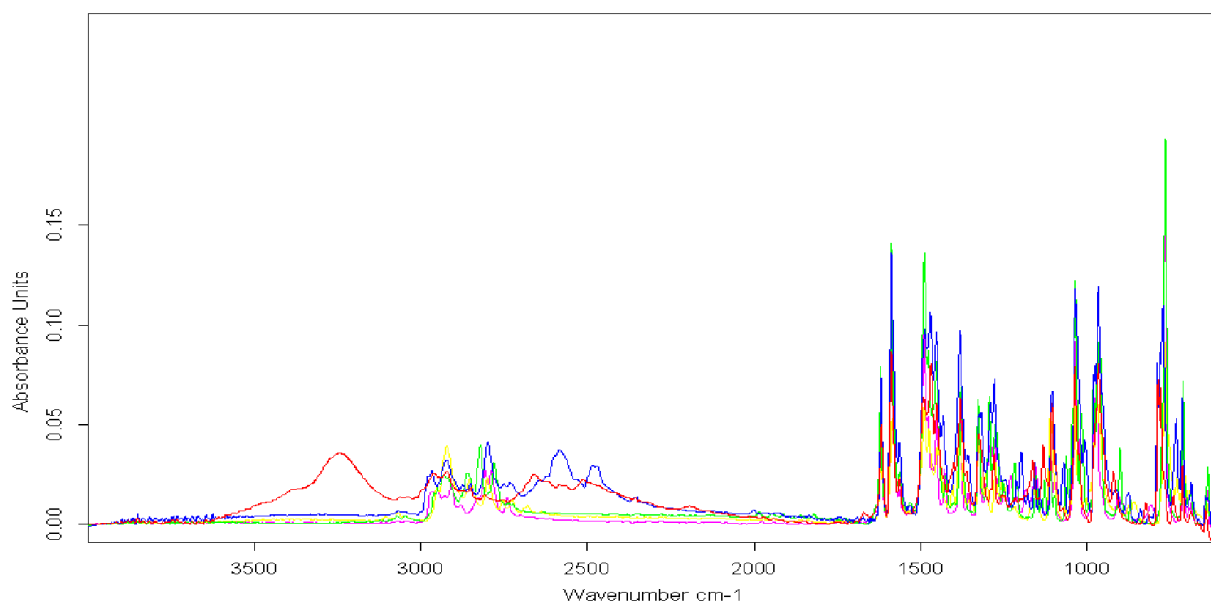


Рис. 2.11. ІЧ-спектри хлороформного розчину 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]-хіназолінів (5.2, 6.1-6.5)

При додаванні ж трифтороцтової кислоти до розчину хлороформу спостерігалася наявність малоінтенсивної смуги коливань азидного таутомера при  $2145\text{ cm}^{-1}$  та його обертону при  $2198\text{ cm}^{-1}$  (рис. 2.12).

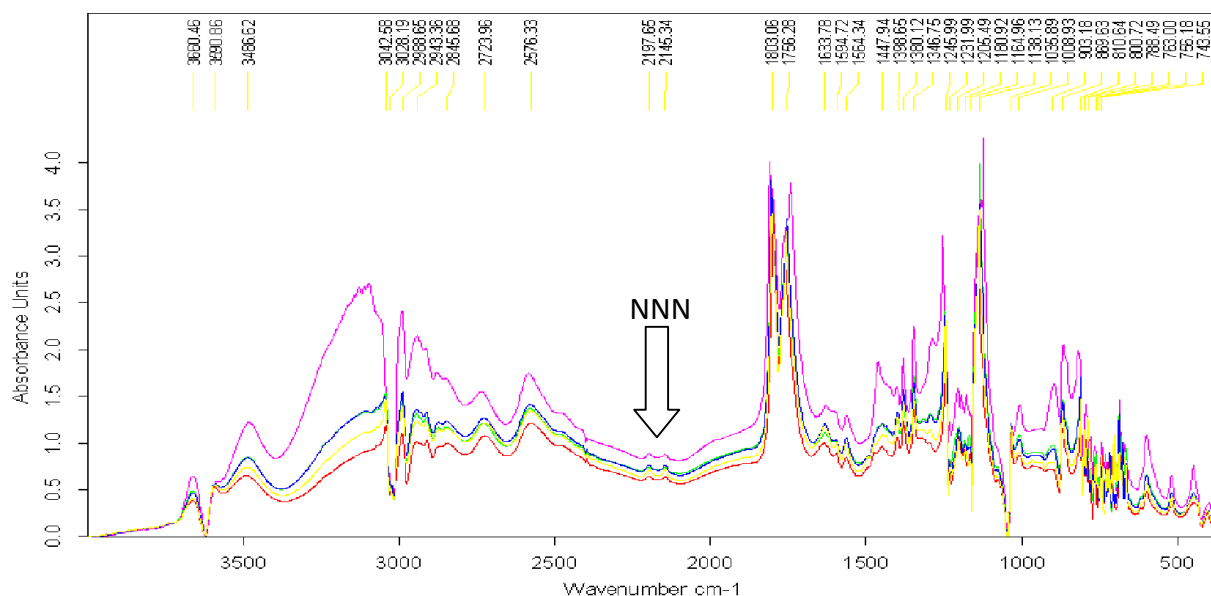


Рис. 2.12. ІЧ-спектри хлороформного розчину похідних 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліни (5.2, 6.1-6.5) з додаванням трифтороцтової кислоти

$^1\text{H}$  ЯМР-спектри синтезованих сполук 5.1-5.3 та 6.1-6.5 фіксувались у відповідності з запропонованими структурами: однопротонним дуплетом

H-10 при 8,50-8,52 м.ч., H-7 та H-9 у вигляді двопротонного мультиплету при 8,02-7,91 м.ч. та H-8 як однопротонний триплет при 7,80-7,82 м.ч (дод. А, табл. А.4). Тим більш, що наведені нами дані та дані літератури для сполуки 5.1 співставимі (8,65 м.ч. (д, H-10), 8,09 (д, H-7), 7,95 (т, H-9), 7,80 (т, H-8), 3,20 (с, CH<sub>3</sub>) [48]. Для сполуки 5.2 сигнал H-7 з'являється як однопротонний дуплет при 8,06 м.ч. та протон H-9 як дуплет при 8,00 м.ч. Сигнал SCH<sub>3</sub> проявляється у сильній ділянці спектру при 2,86 м.ч., резонуючи трипротонним синглетом для 5.1 (рис. 2.13). SCH<sub>2</sub>-група у сполуках 5.2 та 5.3 реєструється як двопротонний триплет при 3,72 м.ч. та 3,62 м.ч., відповідно. Сигнали алкільних замісників синтезованих сполук 6.1-6.5 також спостерігаються у сильному полі з відповідною мультиплетністю (2,89-0,86 м.ч.).

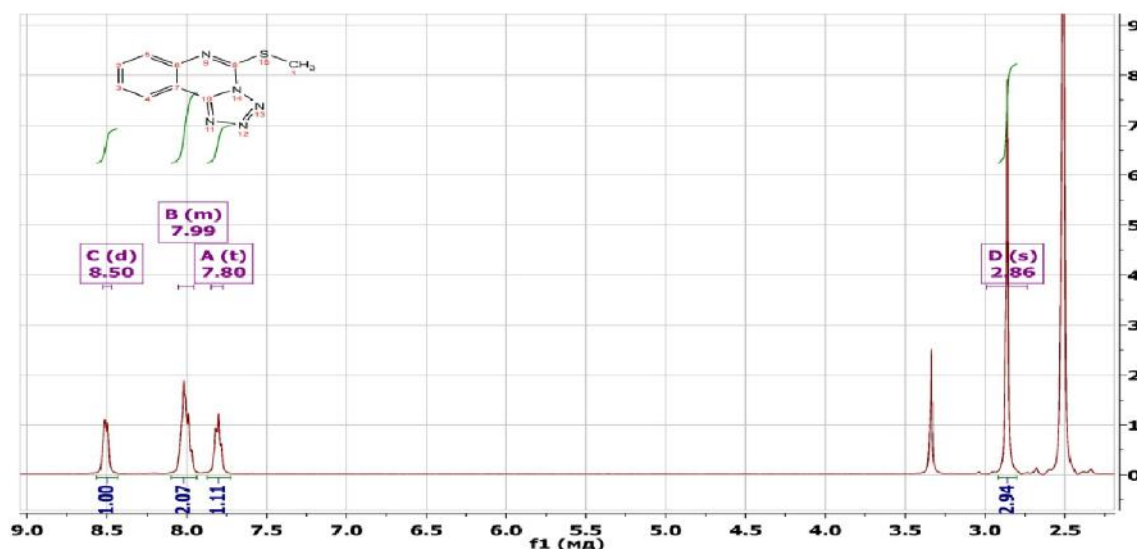


Рис. 2.13. Фрагмент <sup>1</sup>H ЯМР-спектра (400 МГц) сполуки 5.1 в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

2.4 Алкілування калій тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіолатів галогеноспиртами, галогеналкільфенолами та α-галогенацетофенонами

Відомо, що α,β-ненасичені кетони мають різноманітну біологічну дію, а саме: гіпотензивну, атеросклерозну, кардіоваскулярну, антипротозойну, протизапальну, антидіабетичну, антиоксидантну, протипухлинну, протигрибкову та протитуберкульозну активності [104-113]. А тієнілгалокетони є необоротними інгібіторами GSK-3β рецепторів,

гіперактивність останніх пов'язують з наступними хворобами: діабет II типу, хронічні запальні захворювання та хвороба Альцгеймера [114]. А при проведенні досліджень залежності «структура-протигрибкова активність» серед серії алифатичних спиртів, використовуючи *Saccharomyces cerevisiae*, було доведено, що біологічна дія залежала від наявності не тільки довгого гідрофобного алкільного ланцюга, але й гідрофільної гідроксильної групи [115]. Ці літературні відомості підштовхнули до введення відповідного функціонального фрагменту у молекулу синтезованих сполук.

Встановлено, що алкілуванням сполуки 4.1 відповідними галогенопохідними (2-хлороетанолом, 2-(хлорометил)-5-нітрофенолом,  $\alpha$ -хлороацетофенонами) у пропано-2-олі при нагріванні протікає з утворенням сполук 7.1, 7.2 та 8.1-8.3 з задовільними виходами (рис. 2.14, табл. 2.3).

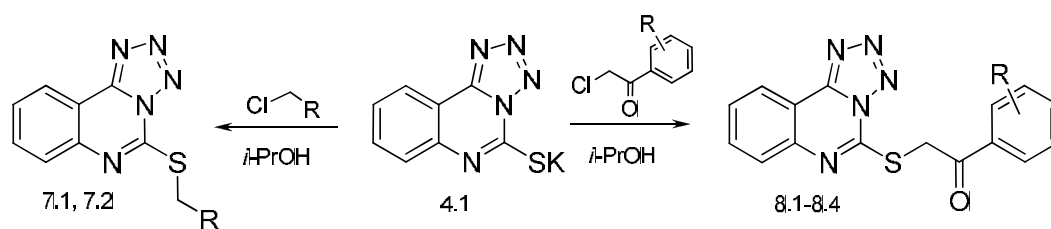


Рис. 2.14. Алкілуванням сполуки 4.1 2-хлороетанолом, 2-(хлорометил)-5-нітрофенолом,  $\alpha$ -хлороацетофенонами

Будову та індивідуальність синтезованих сполук було доведено елементним аналізом та спектральними методами (ІЧ-, УФ-,  $^1\text{H}$ , ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія) (табл. 2.7, 2.8, дод. А, табл. А.1-А.5).

У хроматомас-спектрах синтезовані сполуки (7.2, 8.1, 8.2, 8.4) мають відповідні високоінтенсивні піки  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (табл. 2.7), що підтверджує будову та індивідуальність отриманих речовин.

**Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук**

Сполука	R	Т.пл., °С	Вихід, %	Емпірична формула	м/з
7.1	CH <sub>2</sub> OH	210-212	70,38	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> OS	-
7.2	-CH <sub>2</sub> (2-OH-4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	204-206	81,13	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	355
8.1	H	158-160	50,53	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> OS	322
8.2	4-CH <sub>3</sub>	154-158	74,54	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> OS	336
8.3	4-OCH <sub>3</sub>	155-157	71,15	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	-
8.4	2,5-OCH <sub>3</sub>	180-186	77,46	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	382

Таблиця 2.8

**Дані елементного аналізу синтезованих сполук**

Сполука	Вирахувано, %				Знайдено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
7.1	48,57	3,67	28,32	12,97	48,60	3,65	28,35	13,99
7.2	50,84	2,84	23,72	9,05	50,87	2,81	23,75	9,08
8.1	59,80	3,45	21,79	9,98	59,84	3,41	21,77	9,95
8.2	60,88	3,91	20,88	9,56	60,85	3,94	20,85	9,54
8.3	56,68	3,96	18,36	8,41	56,70	3,94	18,38	8,44
8.4	56,68	3,96	18,36	8,41	56,70	3,94	18,38	8,44

Синтезовані сполуки (7.1, 7.2, 8.1-8.3) показали відповідні характеристичні максимуми поглинання  $\pi \rightarrow \pi^*$  та  $n \rightarrow \pi^*$  переходів в УФ-спектрах, що співпадає з попередньо отриманими результатами УФ-спектрів ароматичної тетразоло[1,5-*c*]хіназолінової системи (222-224 нм, 247-249 нм, 291-295 нм, 321-322 нм). Проте, для сполуки 7.1 вони зазнають незначного батохромного зсуву (227 нм, 250 нм, 310 нм, 339 нм (дод. А, табл. А.1).

## ІЧ-спектри 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)етанонів (8.1-8.4)

характеризуються смугою валентних коливань карбонільної групи високої інтенсивності в області  $1695-1665\text{ см}^{-1}$  (дод. А, табл. А.2). Помірне поглинання в області  $1319-1106\text{ см}^{-1}$  було викликано валентним коливанням зв'язку С-С-С, та С-С(=О)-С й С-С-С. Інтенсивний пік ОН-групи сполук 7.1, 7.2 спостерігався при  $3271-3077\text{ см}^{-1}$ . У разі наявності міжмолекулярного зв'язку, сумарне поглинання знаходилося у регіоні  $3077-3031\text{ см}^{-1}$  у вигляді широкого піку. Значна смуга поглинання  $\nu_{\text{C-O}}$  фіксувалася при  $1162-1055\text{ см}^{-1}$ . Плоскості деформаційні коливання О-Н зв'язку знаходилися в області  $1477-1364\text{ см}^{-1}$  та внеплоскостні – при  $779-656\text{ см}^{-1}$ . Усі інші наявні піки характеризували конденсовані ароматичні кільця:  $\nu_{\text{CH}}$  ( $3108-3016\text{ см}^{-1}$ ),  $\delta_{\text{CH}}$  ( $902-649\text{ см}^{-1}$ ),  $\nu_{\text{CS}}$  ( $713-604\text{ см}^{-1}$ ),  $\nu_{\text{CS}}$  та  $\nu_{\text{CN}}$  ( $1593-710\text{ см}^{-1}$ ).

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах сполук 7.1-7.2, 8.1-8.4 сигналами протонів гетероциклу проявляються наступним чином: Н-10 у вигляді однопротонного дуплету при 8,34-8,52 м.ч., Н-7 та Н-9 у вигляді двопротонного мультиплету при 8,07-7,74 м.ч. та Н-8 у вигляді однопротонного триплету при 7,97-7,60 м.ч. (дод. А, табл. А.3). Характерний двопротонний синглет  $\text{SCH}_2$ -групи для сполук 8.1-8.4 резонував при 5,22-5,06 м.ч., а для сполуки 7.1 – при 3,35 м.ч. у вигляді мультиплету, сполуки 7.2 – при 4,74 м.ч., як двухпротонний синглет. Протон ОН-групи для 7.2. проявлявся у вигляді уширеного синглету при 11,68 м.ч., а 7.1 він не реєструвався за рахунок обміну з розчинником.

В  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрі сполуки 8.3 специфічними є сигнали Карбону карбонільної групи при 191,50 м.ч., С-5 – при 149,32 м.ч. та  $\text{SCH}_2$ -групи – при 38,80 м.ч. (рис. 2.15), які однозначно підтверджують будову сполуки та S-регіоселективність перебігу реакції.

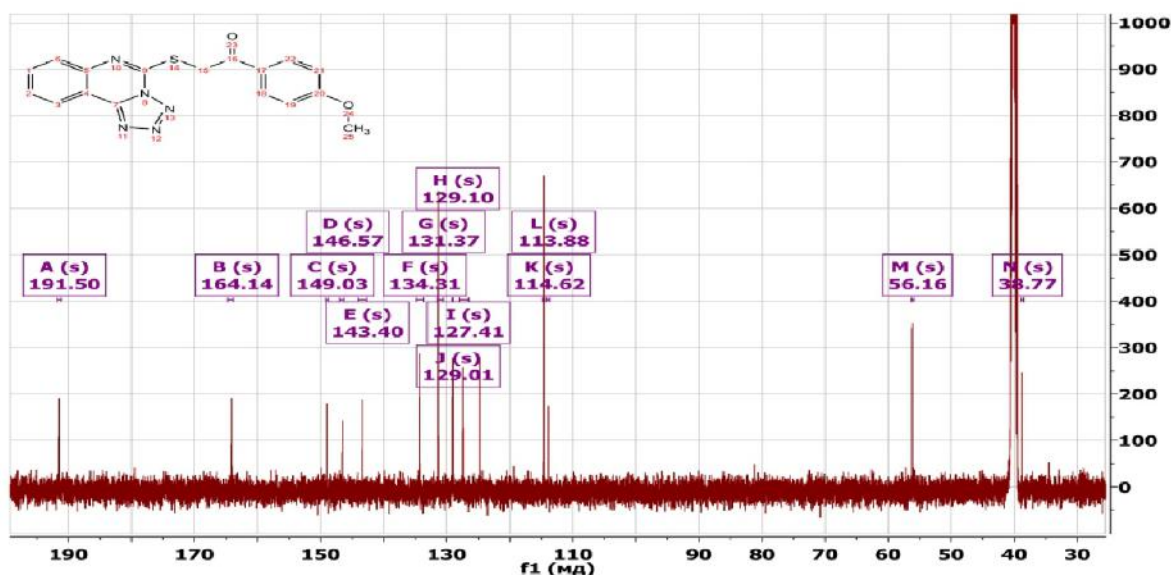


Рис. 2.15. Фрагмент  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектра (125 МГц) сполуки 8.3 в ДМСО-*d*6

Мас-спектр (ЕУ) сполуки 8.1 характеризується малоінтенсивними  $\text{M}^{+\bullet}$   $m/z$  321 (15,6 %). Фрагментація  $\text{M}^{+\bullet}$  була пов'язана з розривом зв'язків  $\text{N}_1\text{-N}_2$  та  $\text{N}_3\text{-N}_4$  тетразола та елімінуванням  $\text{N}_2$  [ $\text{M-N}_2$ ] $^{+\bullet} = m/z$  293 (6,72 %) та утворенням фрагментарних іонів [ $\text{M-COPh}$ ] $^{+\bullet}$ ,  $m/z$  216 (16,9 %) та [ $\text{M-CH}_2\text{COPh}$ ] $^{+\bullet}$ ,  $m/z$  105 (80,1 %).

## 2.5 Синтез та спектральні характеристики (тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтію)карбонових кислот та естерів

Синдром набутого імунодефіциту – це усі симптоми та інфекції, що спостерігаються в результаті специфічного ушкодження імунної системи, викликаной вірусом імунодефіциту людини [116, 117]. Для життєвого циклу СНІДу необхідні зворотна транскриптаза, протеаза та інтеграза, які є потенціальними мішенями для розробки ліків проти СНІДу. Grobler та інші вважають, що для найкращої антиретровірусної дії шляхом інгібування інтегрази, у сполуках необхідна наявність кетонної, енольної або карбоксильної групи [118, 119]. 4-Хінолон-3-карбонова кислота [120], дикетотетразол [121], дигідрохінолін-3-карбонові кислоти [122] є доведеними



інгібіторами інтегрази ВІЧ-1. Як правило, похідні кислот є менш токсичними ніж відповідні естери, але при проведення випробувань противірусної активності проти рекомбінантної ВІЧ-1 інтегрази не було знайдено значних відмінностей між сполуками з кислотним залишком та відповідними естерами [123]. Тобто синтез *S*-заміщених карбонових кислот тетразола[1,5-*c*]хіназолін-5-тіону та їх естерів може привести до створення потенційних біологічно активних сполук.

Алкілування калієвої солі тетразола[1,5-*c*]хіназолін-5-тіону (4.1) галогенокарбоновими кислотами легко проходило у водному лужному розчині, а наступна нейтралізація розведеною хлороводною кислотою призводила до утворення 2(3)-(тетразола[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)карбонових кислот (9.1-9.3, рис. 2.16). Тоді як естери 2-(тетразола[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)карбонових кислот (10.1-10.8) були отримані кип'ятінням калієвої солі 4.1 з відповідними естерами галогенокарбонових кислот в ізопропанолі (рис. 2.16).

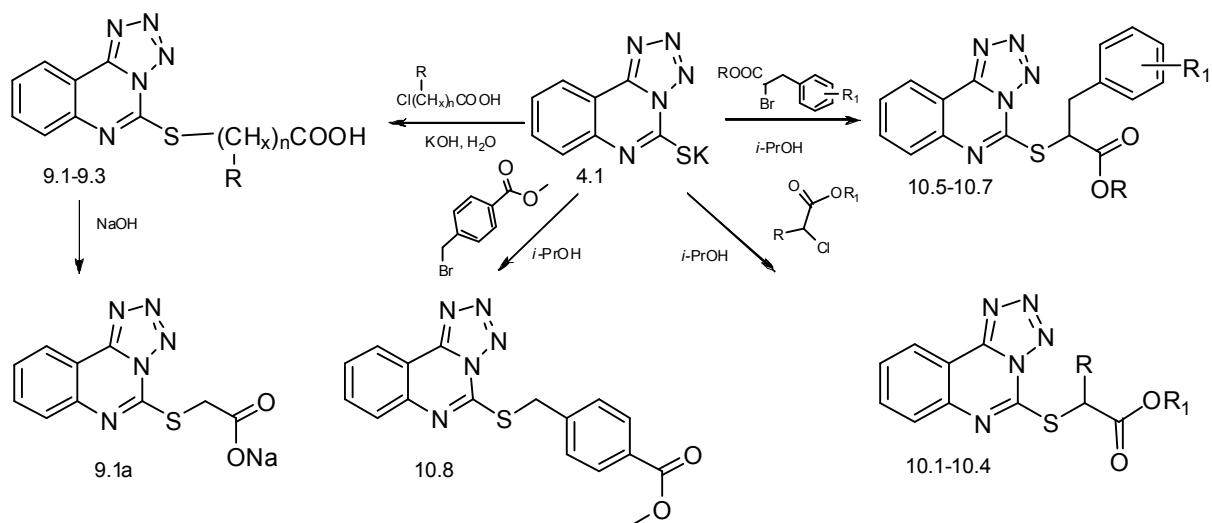


Рис. 2.16. Схема синтезу (тетразола[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)карбонових кислот та естерів

Будову та індивідуальність синтезованих сполук було доведено елементним аналізом та спектральними методами (ІЧ-, УФ-,  $^1\text{H}$ -, ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія) (табл. 2.9, 2.10, дод. А, табл. А.1-А.5).

## Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	R <sub>1</sub>	n	x	T <sub>пл.</sub> , °C	Вихід, %	Емпірична формула	м/з
9.1	-	-	1	2	156-158	76,66	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	262
9.1a	-	-	1	2	275-277	93,02	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> N <sub>5</sub> NaO <sub>2</sub> S	-
9.2	-	-	2	2	170-172	82,02	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> S	303
9.3	<i>i</i> -Pr	-	1	1	169-172	71,70	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> OS	-
10.1	H	CH <sub>3</sub>	-	-	109-111	52,67	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	276
10.2	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	-	136-138	86,41	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	290
10.3	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-	-	56-57	76,31	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	318
10.4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	-	78-79	43,32	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	318
10.5	CH <sub>3</sub>	4-Cl	-	-	136-138	85,50	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	400
10.6	CH <sub>3</sub>	2,4-Cl	-	-	164-166	92,21	C <sub>18</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	436
10.7	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-CH <sub>3</sub>	-	-	136-138	66,72	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	394
10.8	-	-	-	-	138-140	71,75	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	352

Таблиця 2.10

## Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вирахувано, %				Знайдено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9
9.1	45,97	2,70	26,81	12,27	46,00	2,73	26,84	12,23
9.1a	42,40	2,14	24,73	11,32	42,46	2,08	24,78	11,25
9.2	55,61	6,00	27,79	10,60	47,95	3,34	25,41	11,62
9.3	51,47	4,32	23,09	10,57	51,50	4,29	23,12	10,56
10.1	47,99	3,30	25,44	11,65	48,01	3,34	25,43	11,61
10.2	49,82	3,83	24,21	11,08	49,84	3,82	24,25	11,12

1	2	3	4	5	6	7	8	9
10.3	52,98	4,76	22,07	10,10	52,95	4,73	22,06	10,09
10.4	52,98	4,76	22,07	10,10	52,95	4,79	22,04	10,12
10.5	54,07	3,53	17,51	8,02	54,04	3,56	17,53	8,00
10.6	48,23	2,47	15,62	7,15	48,21	2,45	15,65	7,12
10.7	61,05	4,87	17,80	8,15	61,02	4,85	17,83	8,14
10.8	58,11	3,73	19,93	9,12	58,15	3,70	19,96	9,10

Хроматомас-спектрометричне дослідження підтвердило індивідуальність та чистоту синтезованих сполук (9.1-6.3, 10.1-10.8), демонструючи відповідні протоновані молекулярні іони  $[M+H]^+$  (табл. 2.9).

Синтезовані сполуки (9.1, 10.1-10.8) мають характеристичні максимуми поглинання в УФ-спектрах (245-249 нм, 289-293 нм), що відповідає  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходами бензольного кільця у хіназоліні (дод. А, табл. А.2). Крім того, у спектрі спостерігається малоінтенсивний максимум при 321-323 нм, який обумовлений  $n \rightarrow \pi^*$  переходами конденсованого тетразольного та піримідинового кілець.

ІЧ-спектри отриманих кислот (9.1-9.3) та естерів (10.1-10.8) показали частоти певної молекулярної вібрації в межах окремих зв'язків та функціональних груп (дод. А, табл. А.1). Характерний пік  $\nu_{C=O}$  для кислот 9.1-9.3 проявлявся при  $1737-1704 \text{ cm}^{-1}$  і при  $1735-1722 \text{ cm}^{-1}$  для естерів 10.1-10.8. Валентне коливання ОН-групи сполук 9.1-9.3 відповідає широкому піку при  $3567-2519 \text{ cm}^{-1}$ , який характеризує їх як димери. Коливання  $\nu_{C=O}$  присутнє у діапазоні  $1326-1202 \text{ cm}^{-1}$  з середньою інтенсивністю для кислот 9.1-9.3, а для естерів 10.1-10.8 з'являється у вигляді декількох піків (з одним інтенсивним та широким) при  $1300-1015 \text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР-спектри містили сигнали протонів тетразоло[1,5-с]-хіназолінового циклу та відповідних замісників (дод. А, табл. А.3). Так, гетероцикл характеризувався сигналами Н-10 (однопротонний дуплет) при

8,55-8,47 м.ч., Н-7 та Н-9 (двопротонний мультиплет) при 8,03-7,92 м.ч. та Н-8 (однопротонний триплет) при 7,86-7,73 м.ч. Винятками були сполуки 7.4 та 7.6, у спектрах яких Н-7 та Н-9 проявлялися у вигляді дуплетів при 8,04-8,01 м.ч. та при 7,96-7,92 м.ч. відповідно. Сигнал протону СООН-групи кислот 9.2-9.3 проявлявся у вигляді уширеного однопротонного синглету при 13,54-12,25 м.ч. Характеристична SCH-група у сполук 10.4-10.7 резонувала як однопротонний триплет при 5,17-5,03 м.ч., а SCH<sub>2</sub>-група для сполук 9.1, 10.1-10.3, 10.8 фіксувалась як двопротонний синглет при 4,85-4,26 м.ч. Сигнали протонів аліфатичних замісників спостерігались у сильному діапазоні спектру з відповідною мультиплетністю при 2,88-0,88 м.ч.

В <sup>13</sup>C ЯМР-спектрах сполук 10.2, 10.4, 10.6 специфічні сигнали Карбону карбоксильної групи реєструвались при 167,84-170,55 м.ч., С-5 – при 142,96-143,36 м.ч. та SCH<sub>2</sub>-групи – при 32,88-53,53 м.ч. Зазначене підтверджують будову сполук та S-регіоселективність протікання реакції алкілювання (рис. 2.17).

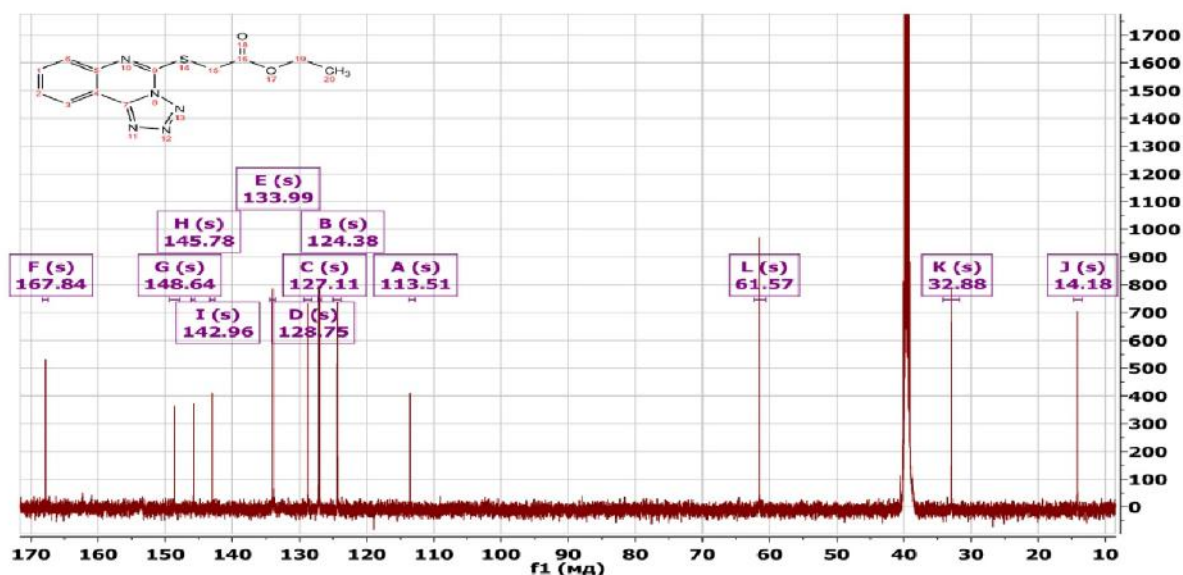


Рис. 2.17. Фрагмент <sup>13</sup>C ЯМР-спектра (125 МГц) сполуки 10.2 в ДМСО-*d*<sub>6</sub>

## 2.6 Синтез та спектральні характеристики *N*-арил-(бензил-, гетерил-)-2-[(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідів

Серед всіх модифікацій хімічної структури, шляхом введень різних функціональних груп в основний скелет, наступним був обраний синтез ацетамідів, так як доведено, що *N*-циклогексил-2-[5-(4-піридил)-4-(*n*-толіл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілсульфанил]ацетамід дигідрат продемонстрував гарну антибактеріальну (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumonia*), протигрибкову (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium marneffe* та *Trichophyton Mentagrophytes*) та антиоксидантну активності [124]. Більш того, 4-феніл-1-нафтилфенілацетамід показав протигрибкову активність (*Aspergillus*, *Candida species*) [67], деякі 2-морфолин-*N*-(4,6-діарилпіримідин-2-іл)ацетаміди мали виражені антибактеріальну ( $\beta$ -*Haemolytic streptococcus* and *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas*) та протигрибкову (*Aspergillus flavus*, *Microsporium gypsuem*, *Mucor*, *Rhizopus*) дію [125]; та бензімідазоліл-1,3,4-оксадіазол-2-ілтіо-*N*-феніл(бензотіазоліл)ацетаміди мають антибактеріальні (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Proteus vulgaris*, *Shigella flexneri*) та протитуберкульозні (*Mycobacterium tuberculosis*) властивості [126]. Таким чином, метою дослідження було розкрити потенціал нових *N*-арил-(бензил-, гетерил-)-2-[(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідів як антибактеріальних, протигрибкових та протипухлинних агентів.

(Тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)ацетаміди (11.1-11.2, 12.1-12.40) були отримані алкілуванням калій тетразола[1,5-*c*]хіназолін-5-тіолату (4.1) відповідними галогенацетамідами у розчині пропан-2-ол:вода (2:1) (метод А. рис. 2.18). Альтернативним шляхом синтезу був аміноліз активованої оцтової кислоти 9.1 з *N,N'*-карбонілдіімідазолом (метод Б). Реакція протікала у безводному діоксані при нагрівання з високими виходами (рис. 2.18).

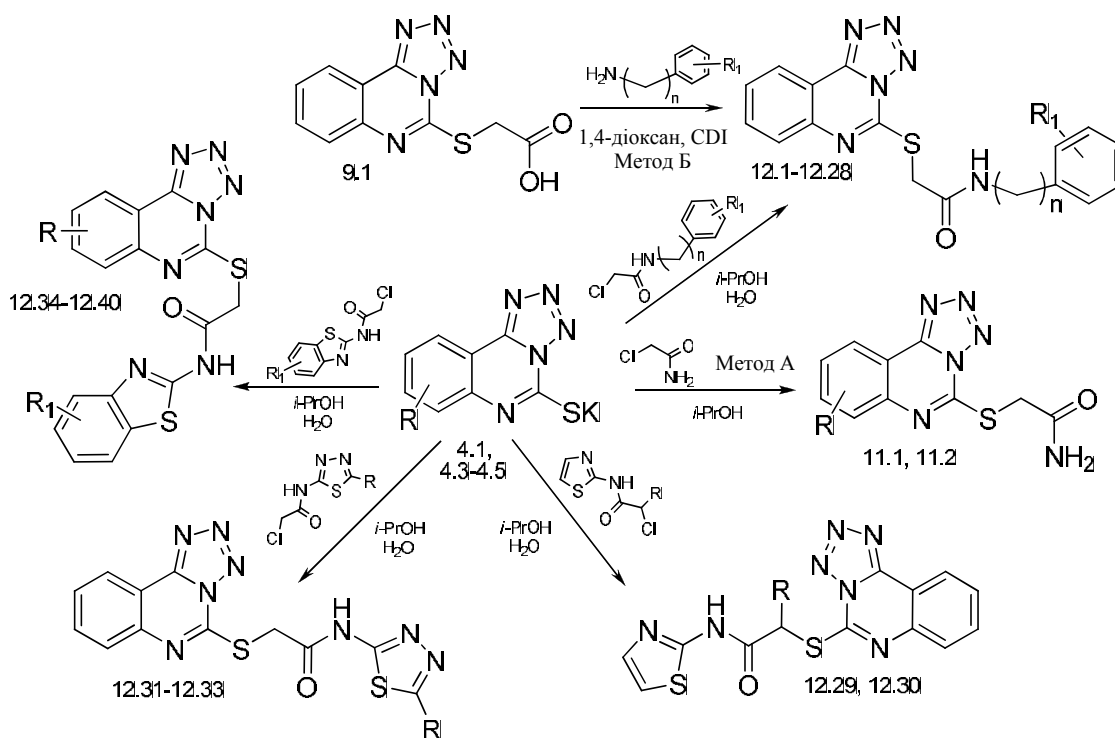


Рис. 2.18. Схема синтезу (тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетамідів

Будову, індивідуальність синтезованих сполук та *S*-регіоселективність перебігу алкілювання доведено елементним аналізом (табл. 2.11) та спектральними методами (ІЧ-, <sup>1</sup>Н ЯМР-спектрометрія, хромато-мас-спектрометрія) (табл. 2.11, 2.12, дод. А, табл. А.1-А.5).

Таблиця 2.11

### Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	R <sub>1</sub>	n	Т.пл., °С	Вихід, %	Емпірична формула	м/з
1	2	3	4	5	6	7	8
11.1	9-Cl	-	-	219-221	86,8	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>6</sub> OS	295
11.2	9-Br	-	-	208-210	85,0	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> BrN <sub>6</sub> OS	340
12.1	-	2-OCH <sub>3</sub>	0	170-172	85,3	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	367
12.2	-	3-OCH <sub>3</sub>	0	168-170	99,2	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	367
12.3	-	4-OCH <sub>3</sub>	0	176-178	98,4	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	367
12.4	-	2-F	0	196-198	82,6	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>6</sub> OS	355

1	2	3	4	5	6	7	8
12.5	-	3-F	0	212-214	83,5	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>6</sub> OS	355
12.6	-	4-F	0	182-184	77,3	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>6</sub> OS	355
12.7	-	2-Cl	0	180-182	76,5	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>6</sub> OS	371
12.8	-	3-Cl	0	182-184	75,8	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>6</sub> OS	371
12.9	-	4-Cl	0	202-206	67,3	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>6</sub> OS	371
12.10	-	2-Br	0	156-160	22,1	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>6</sub> OS	417
12.11	-	3-Br	0	192-194	72,0	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>6</sub> OS	417
12.12	-	4-Br	0	204-206	83,2	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>6</sub> OS	417
12.13	-	3-CF <sub>3</sub>	0	206-208	71,2	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> OS	405
12.14	-	4-CF <sub>3</sub>	0	178-180	95,5	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> OS	405
12.15	-	2-OCH <sub>3</sub>	1	186-188	83,6	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	381
12.16	-	3-OCH <sub>3</sub>	1	174-176	52,1	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	-
12.17	-	4-OCH <sub>3</sub>	1	202-204	76,9	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S	381
12.18	-	2-F	1	184-186	74,5	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>6</sub> OS	369
12.19	-	3-F	1	192-196	76,8	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>6</sub> OS	369
12.20	-	4-F	1	192-194	82,4	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>6</sub> OS	369
12.21	-	2-Cl	1	190-192	77,2	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>6</sub> OS	385
12.22	-	3-Cl	1	200-202	99,1	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>6</sub> OS	385
12.23	-	4-Cl	1	182-184	99,0	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>6</sub> OS	385
12.24	-	2-Br	1	190-192	84,3	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>6</sub> OS	429
12.25	-	3-Br	1	194-196	73,5	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>6</sub> OS	429
12.26	-	4-Br	1	168-170	66,4	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>6</sub> OS	429
12.27	-	2-CF <sub>3</sub>	1	180-182	80,6	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> OS	419
12.28	-	4-CF <sub>3</sub>	1	192-194	66,7	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> OS	419
12.29	H	-	-	232-234	97,3	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>7</sub> OS <sub>2</sub>	-
12.30	CH <sub>3</sub>	-	-	184-202	51,2	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>7</sub> OS <sub>2</sub>	358
12.31	H	-	-	242-244	92,5	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> N <sub>8</sub> OS <sub>2</sub>	-

1	2	3	4	5	6	7	8
12.32	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-	-	220-222	78,8	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>8</sub> OS <sub>2</sub>	387
12.33	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-	-	200-202	79,2	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>8</sub> OS <sub>2</sub>	401
12.34	-	6-CH <sub>3</sub>	-	216-218	51,8	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>7</sub> OS <sub>2</sub>	408
12.35	-	6-OCH <sub>3</sub>	-	236-238	98,3	C <sub>18</sub> H <sub>13</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	424
12.36	-	6-Cl	-	236-238	89,5	C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>7</sub> OS <sub>2</sub>	-
12.37	8-F	6-Cl	-	213-215	86,6	C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>F</sub> N <sub>7</sub> OS <sub>2</sub>	446
12.38	9-Cl	6-Cl	-	236-238	74,7	C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>7</sub> OS <sub>2</sub>	463
12.39	9-Br	6-OCH <sub>3</sub>	-	231-232	71,6	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	503
12.40	9-Br	6-Cl	-	232-234	77,4	C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> BrClN <sub>7</sub> OS <sub>2</sub>	507

У хромато-мас-спектрах синтезовані сполуки (11.1-11.2, 12.1-12.40) мають відповідні високоінтенсивні піки  $[M+H]^+$ , які підтверджують будову та індивідуальність отриманих речовин (табл. 2.11).

Таблиця 2.12

## Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вирахувано, %				Знайдено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9
11.1	40,75	2,39	28,52	10,88	40,79	2,33	28,57	10,83
11.2	35,41	2,08	24,78	9,45	35,46	2,02	24,81	9,43
12.1	55,73	3,85	22,94	8,75	55,71	3,89	22,90	8,79
12.2	55,73	3,85	22,94	8,75	55,79	3,81	22,97	8,75
12.3	55,73	3,85	22,94	8,75	55,71	3,89	22,90	8,79
12.4	54,23	3,13	23,72	9,05	54,26	3,12	23,79	9,01
12.5	54,23	3,13	23,72	9,05	54,19	3,17	23,69	9,09
12.6	54,23	3,13	23,72	9,05	54,27	3,10	23,75	9,02



1	2	3	4	5	6	7	8	9
12.7	51,82	2,99	22,66	8,65	51,80	3,04	22,64	8,67
12.8	51,82	2,99	22,66	8,65	51,78	2,94	22,67	8,64
12.9	51,82	2,99	22,66	8,65	51,80	3,01	22,65	8,69
12.10	46,28	2,67	20,24	7,72	46,24	2,69	20,28	7,70
12.11	46,28	2,67	20,24	7,72	46,23	2,66	20,25	7,71
12.12	46,28	2,67	20,24	7,72	46,21	2,65	20,27	7,76
12.13	50,49	2,74	20,78	7,93	50,46	2,78	20,74	7,97
12.14	50,49	2,74	20,78	7,93	50,53	2,71	20,79	7,91
12.15	56,83	4,24;	22,09	8,43	56,88	4,20	22,13	8,41
12.16	56,83	4,24	22,09	8,43	56,79	4,27	22,03	8,48
12.17	56,83	4,24	22,09	8,43	56,87	4,28	22,04	8,39
12.18	55,43	3,56	22,81	8,70	55,46	3,52	22,85	8,68
12.19	55,43	3,56	22,81	8,70	55,47	3,52	22,86	8,67
12.20	55,43	3,56	22,81	8,70	55,41	3,59	22,86	8,66
12.21	53,06	3,40	21,84	8,33	53,02	3,45	21,87	8,30
12.22	53,06	3,40	21,84	8,33	53,02	3,45	21,80	8,37
12.23	53,06	3,40	21,84	8,33	53,03	3,47	21,81	8,37
12.24	47,56	3,05	19,58	7,47	47,52	3,08	19,56	7,49
12.25	47,56	3,05	19,58	7,47	47,59	3,08	19,54	7,44
12.26	47,56	3,05	19,58	7,47	47,54	3,09	19,54	7,44
12.27	51,67	3,13	20,09	7,66	51,65	3,16	20,07	7,63
12.28	51,67	3,13	20,09	7,66	51,69	3,11	20,13	7,67
12.29	45,47	2,64	28,55	18,68	45,44	2,68	28,51	18,71
12.30	47,05	3,10	27,43	17,94	47,09	3,06	27,46	17,91
12.31	41,85	2,34	32,54	18,62	41,81	2,37	32,53	18,67
12.32	46,62	3,65	29,00	16,59	46,66	3,61	29,05	16,52
12.33	47,99	4,03	27,98	16,01	47,93	4,09	27,93	16,06

1	2	3	4	5	6	7	8	9
12.34	53,06	3,22	24,06	15,74	53,04	3,26	24,04	15,78
12.35	51,05	3,09	23,15	15,14	51,09	3,03	23,11	15,18
12.36	47,72	2,36	22,91	14,99	47,68	2,34	22,96	14,95
12.37	45,79	2,03	21,99	14,38	45,84	2,01	22,04	14,36
12.38	44,16	1,96	21,21	13,87	44,19	1,94	21,25	13,85
12.39	43,03	2,41	19,52	12,77	43,07	2,38	19,56	12,74
12.40	40,29	1,79	19,35	12,65	40,32	1,73	19,39	12,61

В ІЧ-спектрах (тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетамідів були присутні характеристичні смуги валентних симетричних та деформаційних асиметричних коливань  $\text{CH}_2$ -груп в області  $2952\text{-}2847\text{ см}^{-1}$  та  $1469\text{-}1491\text{ см}^{-1}$  відповідно (дод. А, табл. А.1). Амідни мають інтенсивну смугу коливань для  $\text{C}=\text{O}$  групи, котра з'являється в діапазоні  $1636\text{-}1684\text{ см}^{-1}$ , вона частково перекриває коливання  $\text{NH}$ -групи, яке спостерігається при  $1619\text{-}1636\text{ см}^{-1}$ , і з'являється як дублет. Валентна полоса поглинання  $\text{NH}$ -зв'язку спостерігається в діапазоні  $3353\text{-}3258\text{ см}^{-1}$ . Крім того, амідни дають відносно сильний вигин смуги при  $1555\text{-}1556\text{ см}^{-1}$ , що пов'язано з поєднанням коливань  $\text{CN}$  та  $\text{NH}$  груп. Помірне поглинання в області  $1319\text{-}1106\text{ см}^{-1}$  було обумовлено валентним коливанням зв'язку  $\text{C-C-C}$ ,  $\text{C-C(=O)-C}$  та  $\text{C-C-C}$ . Усі інші зафіксовані піки характеризували конденсовані ароматичні кільця:  $\nu_{\text{CH}}$  ( $3108\text{-}3016\text{ см}^{-1}$ ),  $\nu_{\text{CH}}$  ( $902\text{-}649\text{ см}^{-1}$ ),  $\nu_{\text{CS}}$  ( $713\text{-}604\text{ см}^{-1}$ ) та  $\nu_{\text{CS}}$  й  $\nu_{\text{CN}}$  ( $1593\text{-}710\text{ см}^{-1}$ ).

Слід зазначити, що в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетамідів (11.1-11.2) азіотропна амідна група фіксувалась в вигляді двох однопротонних сиглетів при  $7,66\text{-}7,65$  м.ч. та  $7,22$  м.ч. Протони  $\text{SCH}_2$ -групи для зазначених сполук проявлялись «класично» у вигляді двопротонних синглетів при  $4,20$  м.ч. (рис. 2.19). Сигнали ароматичних протонів у  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах сполук 11.1, 11.2, 12-1-12.40 фіксувались у відповідності із

запропонованою структурою: однопротонним дуплетом Н-10 при 8,57-8,51 м.ч., двопротонним мультиплетом Н-7 та Н-9 при 8,03-7,94 м.ч. та однопротонним триплетом Н-8 при 7,83-7,78 м.ч. [127] (дод. А, табл. А.3). Проте, для більшості сполук сигнали протонів хіназолінового кільця частково перекриваються з сигналами протонів фенільного радикалу.

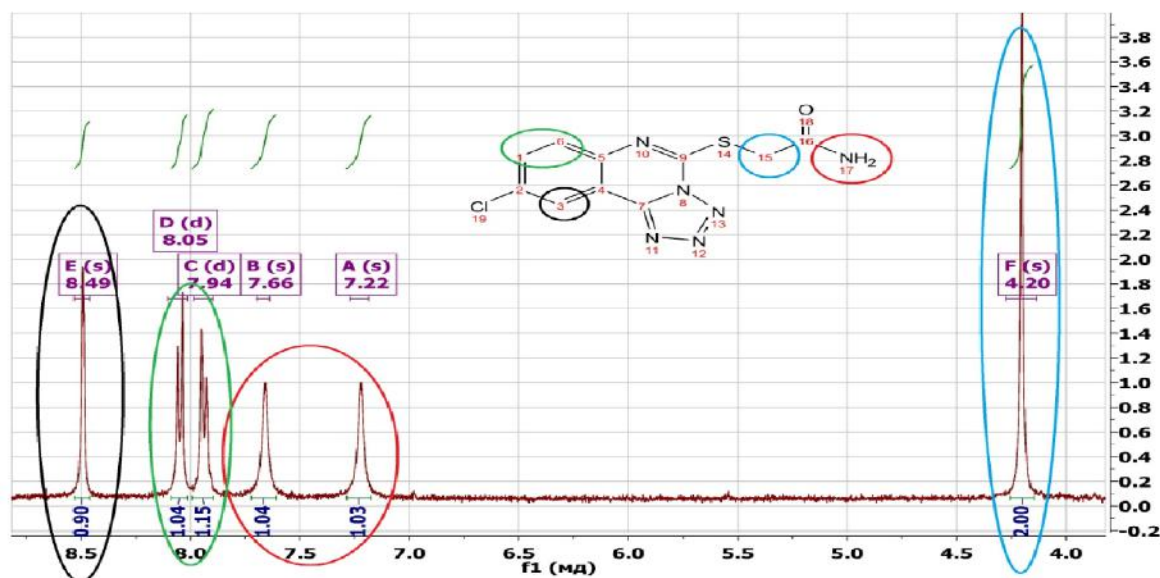


Рис. 2.19. Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра (400 МГц) сполуки 11.1 в ДМСО- $d_6$

Для ариламідів (12.1-12.14) протон NH-групи фіксується як синглет при 10,72-9,56 м.ч., для гетериламідів (12.29-12.40) – має подібну мультиплетність при 13.21-12.57 м.ч., а для 12.15-12.21, 12.23-2.28 він реєструється як нерозщеплений триплет при 8,82-8,75 м.ч. Цікаво, що для сполуки 12.22 протон NH-групи спостерігається у вигляді триплета при 8,81 м.ч. (рис. 2.20). Для сполук 12.15-12.28 сигнали протонів  $\text{NHCH}_2$ -фрагменту проявилися як двопротонні дублети при 4,43-4,32 м.ч., протони  $\text{SCH}_2$ -групи для сполук 12.1-12.40 фіксуються в вигляді двопротонних синглетів при 4,51-4,26 м.ч. Сигнали алкільних замісників синтезованих сполук спостерігаються у сильному полі при 3,82-3,74 м.ч. та мають «класичну» мультиплетність.

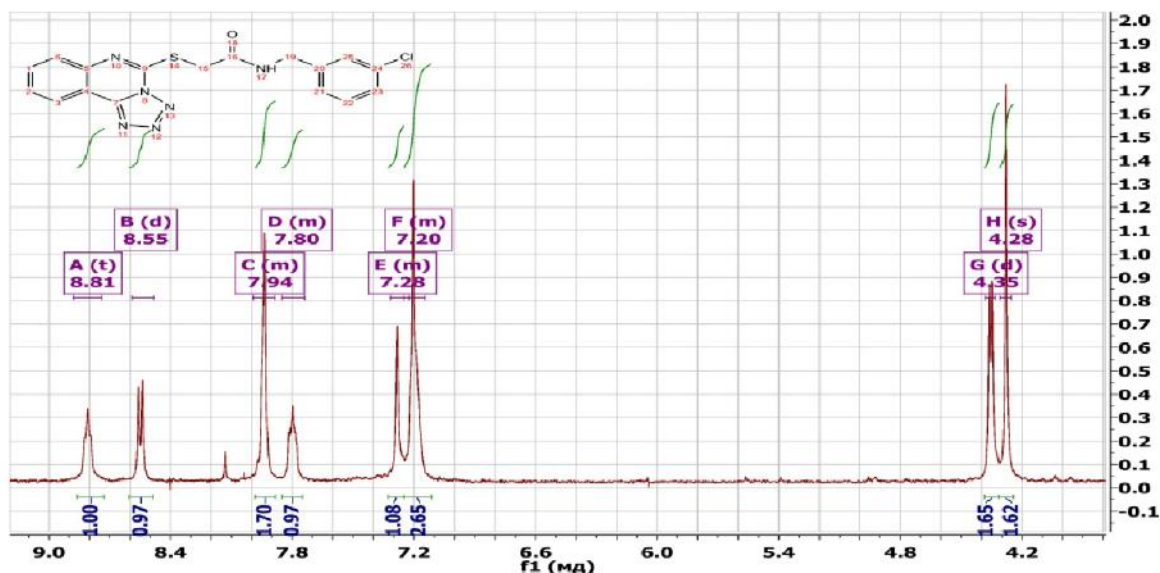


Рис. 2.20. Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра (400 МГц) сполуки 12.22 в ДМСО- $d_6$

В  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрі сполуки 12.15 характеристичні  $sp^3$ -гібридизовані атоми Карбону реєструвались при 34.79 м.ч. ( $-\text{SCH}_2-$ ), 38.32 м.ч. ( $-\text{NCH}_2-$ ) та 55.79 м.ч. ( $-\text{OCH}_3$ ), що однозначно вказує на  $S$ -регіоселективність протікання реакції алкілювання.

В мас-спектрах  $\text{M}^{+\bullet}$  спостерігався з відповідною інтенсивністю, так для сполуки 12.14 -  $m/z$  404 (1,5 %), 12.15 -  $m/z$  381 (10,0 %), 12.32 -  $m/z$  186 (1,9 %). Фрагментація  $\text{M}^{+\bullet}$  була пов'язана з розривом зв'язків  $\text{N}_1-\text{N}_2$  та  $\text{N}_3-\text{N}_4$  тетразола та утворенням фрагментарних ( $\Phi$ ) іонів  $[\text{M}-\text{N}_2]^{+\bullet}$  для сполук 12.14 -  $m/z$  376 (13,0 %), 12.15 -  $m/z$  352 (1,1 %), 12.32 -  $m/z$  358 (2,0 %). Для  $\Phi^{+\bullet}$  спостерігається  $\alpha$ -розрив ацетамідного фрагмента з утворенням іонів з  $m/z$  188 (66,9 %, 12.14), -  $m/z$  162 (22,8 %, 12.15), -  $m/z$  170 (60,0 %, 12.32).

## 2.7 Експериментальна частина

Температуру плавлення сполук визначали капілярним способом на приладі Stuart Scientific SMP-30. Визначення елементного складу сполук проводили за допомогою елементного аналізатору «ELEMENTAR vario EL cube». Кількісно визначали компоненти на детекторі по теплопровідності.

Процентний вираз елементного складу розраховували за величиною відповідних сигналів детектора та калібрувальними кривими. Відсоток помилки складає  $\pm 0,3$  %.

ІЧ-спектри реєстрували на спектрофотометрі Bruker Alpha в області  $7500-400 \text{ см}^{-1}$  з використанням приставки ATR (пряме введення речовини).  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри – на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Picospin-45» та «Mercury 400», розчинник ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри – на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1260 Series, оснащеному діодно-матричним та мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску. Режим іонізації – одночасне сканування позитивних та негативних іонів у діапазоні мас 80-1000 *м/з*. Мас-спектри – на приладі Varian 1200L, іонізація здійснюється електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Температура іонного джерела  $200^\circ\text{C}$ , нагрівання відбувається від  $25^\circ\text{C}$  до  $500^\circ\text{C}$  зі швидкістю  $300^\circ\text{C/хв}$ .

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

*4-Гідразинохіназоліни (1.1-1.10)* синтезовані згідно відомої методики [128, 129]. Інші вихідні сполуки і розчинники були отримані із комерційно доступних джерел і використовувалися без додаткового очищення.

*Загальні методи синтезу заміщених тетраоло[1,5-с]хіназолінів (2.1-2.8).* 0,031 Моль заміщених 4-гідразинохіназолінів (1.1-1.10) розчиняють в суміші 240 мл крижаної оцтової кислоти:вода (1:1). Розчин охолоджують до  $5^\circ\text{C}$ . Додають розчин 2,15 г нітриту натрію в мінімальній кількості води по краплях. Суміш перемішують протягом 1 год. Осад відфільтровують і промивають водою та сушать.

Синтезовані сполуки (2.1-2.8) – жовті (2.1, 2.2, 2.4-2.8) та блідно-рожева (2.3) дрібнокристалічні речовини, нерозчинні у воді, ДМФА, діоксані,

хлороформі, спиртах. Для аналізу сполуки 2.1-2.8 очищені перекристалізацією з суміші вода:пропан-2-ол (2:1).

*Загальний метод синтезу 2-(1H-тетразоло-5-іл)анілінів (3.1-3.10).*

*Метод А.* 0,018 Моль відповідних тетразоло[1,5-с]хіназолінів (3.1-3.10) розчиняють в 10 мл концентрованої хлористоводневої кислоти та додають 100 мл води. Суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 год, охолоджують. Для нейтралізації надлишку соляної кислоти додають гідроксид натрію до рН = 7. Осад відфільтровують і промивають водою.

*Метод Б.* Суспензію 3,0 г (0,025 моль) *о*-амінобензонітрила, 8,34 г (0,076 моль) діетиламіну гідрохлориду та 6,17 г (0,076 моль) натрію азиду у ксилолі нагрівають зі зворотним холодильником протягом 24 год при 120°C та постійному перемішуванні. Суміш охолоджують, екстрагують водою підкисленою хлористоводневою кислотою (рН=2-3). Отриманий екстракт нейтралізують 10 % NaOH до рН=6-7. Утворений осад фільтрують, сушать.

Синтезовані сполуки (3.1-3.10) блідно-рожеві дрібнокристалічні речовини, нерозчинні у воді, ДМФА, діоксані, хлороформі, спиртах. Для аналізу сполуки 3.1-3.10 очищені перекристалізацією з суміші вода:пропан-2-ол (2:1).

*Загальний метод синтезу калієвих солей 5-тіо-7-*R*-8-*R*<sub>1</sub>-9-*R*<sub>2</sub>-тетразоло[1,5-с]хіназоліну (4.1-4.5).*

*Метод А.* До розчину 0,01 моль натрію(калію) металічного у 5 мл етанолу додають 0.76 г (0,01 моль) сірковуглеця та 0,01 моль заміщених 2-(1H-тетразол-5-іл)анілінів (2.1, 2.2, 2.5, 2.8, 2.10). Суміш кип'ять протягом 3 год, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають пропан-2-олом. Сушать.

*Метод Б.* До розчину 0,0062 моль заміщених 2-(1H-тетразол-5-іл)анілінів (2.1, 2.2, 2.5, 2.8, 2.10) у 5 мл пропанол-2-олу додають 1,0 г (0,0062 моль) калій етилксантогенату. Суміш кип'ять протягом 3 год, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають пропан-2-олом. Сушать.

Синтезовані сполуки – (4.1-4.5) світло-рожеві дрібнокристалічні речовини, розчинні в воді, мало розчинні у ДМФА, діоксані, спиртах, не розчинні в хлороформі та діетиловому ефірі. Для аналізу сполуки 4.1-4.5 були розчинені у воді та переведені в тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)тіони (4.1a-4.5a) під дією розведеної соляної кислоти до рН 3-4. Осад відфільтровують і промивають водою. Сушать.

*Загальний метод синтезу 5-алкілтіотетразоло[1,5-с]хіназолінів (5.1-5.3, табл. 2.3).* До суспензії 0,95 г (0,004 моль) калій тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіолату (4.1) у 15 мл пропан-2-олу додають 0,0044 моль відповідного галогеналкану. Суміш залишають при кімнатній температурі на добу (сполука 5.1) або кип'яють протягом 30-60 хв, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою. Сушать.

Синтезовані сполуки – білі (5.1, 5.2) та світло-рожева (5.3) дрібнокристалічні речовини, нерозчинні в воді, мало розчинні у ДМФА, діоксані, спиртах, не розчинні в хлороформі та діетиловому ефірі. Для аналізу сполуки 5.1-5.3 очищені перекристалізацією з суміші вода:пропан-2-ол (2:1).

*Загальний метод синтезу 5-[(2-(N,N-діалкіламіно-(гетерил-)етил)тіо]- (тетразоло[1,5-с]хіназоліни (6.1-6.5, табл. 2.3).* До розчину триетиламіну 0,83 мл (0,006 моль) у 20 мл діоксану додають 0,006 моль відповідних гідрохлоридів 2-хлоро-N,N-діалкілетиламінів або 1-(2-хлоро-етил)пірролідину та 1-(2-хлороетил)піперідину та 1,2 г (0,006 моль) калій тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіолату (4.1). Суміш кип'яють протягом 3 год, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою. Сушать.

Синтезовані сполуки – білі (6.1, 6.2, 6.3, 6.4) та світло-коричнева (6.5) кристалічні сполуки, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах, хлороформі та діетиловому етері та нерозчинні у воді. Для аналізу сполуки 6.1-6.5 очищені перекристалізацією з суміші вода:пропан-2-ол (2:1).

*Метод синтезу 5-(2-гідроксиетил)- (7.1), 5-(4-нітро-2-гідроксибензил)- (7.2) тіотетразоло[1,5-с]хіназолінів.* До суспензії 0,95 г (0,004 моль) калій

тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіолату у 10 мл пропан-2-олу додають розчин 0,004 моль відповідного галогенопохідного (2-хлороетанол, 4-нітро-2-гідроксибензилхлориду) в 5 мл пропан-2-олу. Суміш кип'ятять протягом 3 год, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать.

*Загальний метод синтезу 1-арил-2-тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)етанонони (8.1-8.4).* До суспензії 0,95 г (0,004 моль) калій тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіолату (4.1) у 10 мл пропан-2-олу додають розчин 0,004 моль відповідного  $\alpha$ -хлороацетофенону в 5 мл пропан-2-олу. Суміш кип'ятять протягом 3 год, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать.

Синтезовані сполуки – білі (7.1, 8.1) та коричнево-жовта (7.2), світло-коричневі (8.2-8.4) кристалічні сполуки, розчинні в ДМФА, діоксані, ізопропанолі та нерозчинні у воді. Для аналізу сполуки 7.1-7.2 та 8.2-8.4 очищені перекристалізацією з суміші вода:пропан-2-ол (2:1).

*Загальний метод синтезу (тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)карбонових кислот (9.1-9.3).* До розчину 1,0 г (0,004 моль) калій тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіолату (4.1) у 10 мл води додається розчин 0,004 моль галогенокарбонової кислоти у 5 мл водного розчину 0,23 г (0,004 моль) калію гідроксиду. Суміш залишають протягом 4 год при кімнатній температурі. Нерозчинні сполуки відфільтровують. До фільтрату додають 10 % водний розчин хлористоводневої кислоти до отримання рН 3-4. Осад відфільтровують і промивають водою. Сушать. Натрієву сіль (9.1a) було отримано взаємодією сполуки 9.1 з еквівалентним водним розчином натрію гідроксиду. Осад відфільтровують і промивають водою. Сушать. Кристалізують з суміші вода:пропан-2-ол (2:1).

Синтезовані сполуки – білі (9.1, 9.3) та світло-коричнева (9.2) кристалічні сполуки, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах та нерозчинні у воді. Для аналізу сполуки 9.1-9.3 очищені переосадженням.

*Загальний метод синтезу естерів (тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)карбонових кислот (10.1-10.8).* До розчину 1,0 г (0,004 моль) калієвої



солі тетраоло[1,5-с]хіназолін-5-тіону у 10 мл пропанолу-2-вода (2:1) додають 0,004 моля відповідних естерів галогенокарбонових кислот. Суміш залишають протягом 4 год при кімнатній температурі. Фільтрують, до фільтрату додають 10 % водний розчин хлористоводневої кислоти до рН 3-4. Осад відфільтровують і промивають водою, сушать. Для аналізу очищають перекристалізацією з суміші вода:пропан-2-ол (2:1).

Синтезовані сполуки – біла (10.5), світло-коричневі (10.1-10.4, 10.7), коричнева (10.6) та зелено-жовта (10.8) кристалічні сполуки, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах та нерозчинні у воді.

*Загальний метод синтезу N-арил-(бензил-, гетерил-)-2-[(тетразоло- [1,5-с]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідів (11.1-11.2, 12.1-12.40).*

*Метод А.* До розчину відповідного галогенацетаміду (0,005 моль) у 10 мл пропан-2-олу додають розчин 0,005 моля калій тетраоло-[1,5-с]хіназолін-5-тіолату в 10 мл води. Суміш кип'ячать протягом 2 год, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою. Сушать.

*Метод Б.* До 10 мл безводного 1,4-діоксану додають 0,71 г (0,0044 моль) *N,N'*-карбонілдіімідазолу та 1,15 г (0,0044 моль) 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-іл-тіо)оцтової кислоти і нагрівають на водяній бані при температурі 60-80°C протягом 1 год з хлоркальцевою трубкою. До отриманої суміші додають 0,0044 моля відповідних арил-, бензил-, гетериламінів і кип'ячать зі зворотним холодильником протягом 1-3 год. Суміш виливають у воду, нейтралізують до рН 6-7 за допомогою 10 % розчину кислоти хлористоводневої. Осад фільтрують, сушать і кристалізують з суміші вода:пропан-2-ол (2:1).

Синтезовані сполуки – білі (11.1-11.2, 12.1, 12.3, 12.6, 12.8, 12.10, 12.11, 12.15, 12.18, 12.20, 12.21, 12.26-12.40), світло-коричневі (12.2, 12.7, 12.9, 12.13, 12.14, 12.16, 12.17, 12.22-12.25), коричневі (12.4, 12.5, 12.12, 12.19) дрібнокристалічні речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах та нерозчинні у воді. Для аналізу сполуки 12.1-12.40 очищені перекристалізацією з суміші вода:пропан-2-ол (2:1).

За матеріалами розділу опубліковані роботи [128-130].

## ВИСНОВКИ

1. Опрацьовані методи синтезу, досліджене гідролітичне розчеплення заміщених тетраоло[1,5-*c*]хіназолінів і показано, що результатом зазначеної реакції є відповідні 2-(1*H*-тетраоло-5-іл)аніліни. Встановлено, що зазначена реакції реалізуються поетапно, через відповідні інтермедіати – заміщені *N*-(2-(1*H*-тетраоло-5-іл)феніл)формаміди, які в деяких випадках вдалося виділити. Обговорено механізм нуклеофільної деградації.

2. Альтернативно отримано 2-(1*H*-тетраоло-5-іл)анілін виходячи із взаємодії *o*-амінобензонітрилу з гідрохлоридом діетиламіну та азидом натрію у ксилолі.

3. Циклізацією заміщених 2-(1*H*-тетраоло-5-іл)анілінів з сірковуглецем у етиловому спирті в присутності калію гідроксиду або взаємодією з калію етилксантогенатом у пропано-2-олі було вперше синтезовано заміщені калій тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіолати та відповідні тіони.

4. Вперше проведено алкілуванням калій тетраоло[1,5-*c*]хіназол-5-тіолатів відповідними галогенопохідними з метою отримання ряду *S*-похідних.

5. Розроблено методи синтезу 2-(тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)-ацетамідів алкілуванням калій тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіолатів хлороацетамідами та запропоновано альтернативний шлях їх синтезу амінолізом імідазоліду (тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)оцтової кислоти.

6. Будову та індивідуальність усіх синтезованих сполук було доведено елементним аналізом та спектральними методами (ІЧ-, УФ-, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопія, хроматомас- та масс- спектрометрія).

РОЗДІЛ 3  
СИНТЕЗ, МОДИФІКАЦІЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ  
ТА СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
ТЕТРАЗОЛО[1,5-*c*]ХІНАЗОЛІН-5(6*H*)-ОНІВ

3.1 Особливості поведінки заміщених 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів в реакція з синтетичними еквівалентами фосгену

Оральні препарати, що застосовуються для лікування цукрового діабету 2 типу розділені на шість великих груп: бігуаніди, сульфонілсечовини, меглітініди, тiazолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази IV і інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази. Кожна група має недоліки з побічними ефектами. Зокрема, неможливість повного контролю рівня глікогемоглобіна. Більшість використовуваних в даний час препаратів, за винятком інсуліну, може знизити рівень HbA1c всього на 1 %. Цього недостатньо для пацієнтів, які мають довгостроковий діабет і чий рівень HbA1c значно перевищує норму. Рішення цієї проблеми, можна знайти в створенні комбінаторних ліків або ліків з абсолютно новим механізмом дії, здатних забезпечити тривалу гіпоглікемічну дію.

У роботі Momose і співавторам була виявлена гіпоглікемічна та гіполіпідемічна активності в ряду 5-(4-алкоксифенілалкіл)-1*H*-тетразолів, з найбільш активною сполукою А [131] (рис. 3.1). Антидіабетичний ефект цих речовин вірогідно пов'язаний з їх потужною агоністичною активністю на рецептор, що активується пероксисомним проліфератором. Також Pattana та інші отримали похідні 2,4-тіазолідиндіонів (В), що містять тетразолне кільце як цукрознижуючі речовини [132]. Більшість сполук показала добру активність, в порівнянні з Глібенкламідом. Navarrete-Vázquez G. та інші синтезували тетразол, котрий є ізостеричним аналогом клофібрату, сполука С [133]. Крім того, синтез, докінгові та *in vivo* дослідження гіпоглікемічної

активності довели наявність цієї дії серед тетразоловмісних *N*-глікозидів (D) (рис. 3.1) [134, 135].

З врахуванням того, що синтетичні еквіваленти фосгену (алкіл-(арил)-ізоціанати) є вихідними сполуками у синтезі мочевин, наступним етапом досліджень була стратегія пошуку БАР, котрі поєднували у собі два різних структурних фрагмента протидіабетичних препаратів (сечовини та бігуаніди, Е, рис. 3.1). Ця стратегія вирішувалась через дослідження особливостей взаємодії 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів з алкіл-(арил)-ізоціанатами, *N,N'*-карбонілдіімідазолом та етилхлорформіатом.

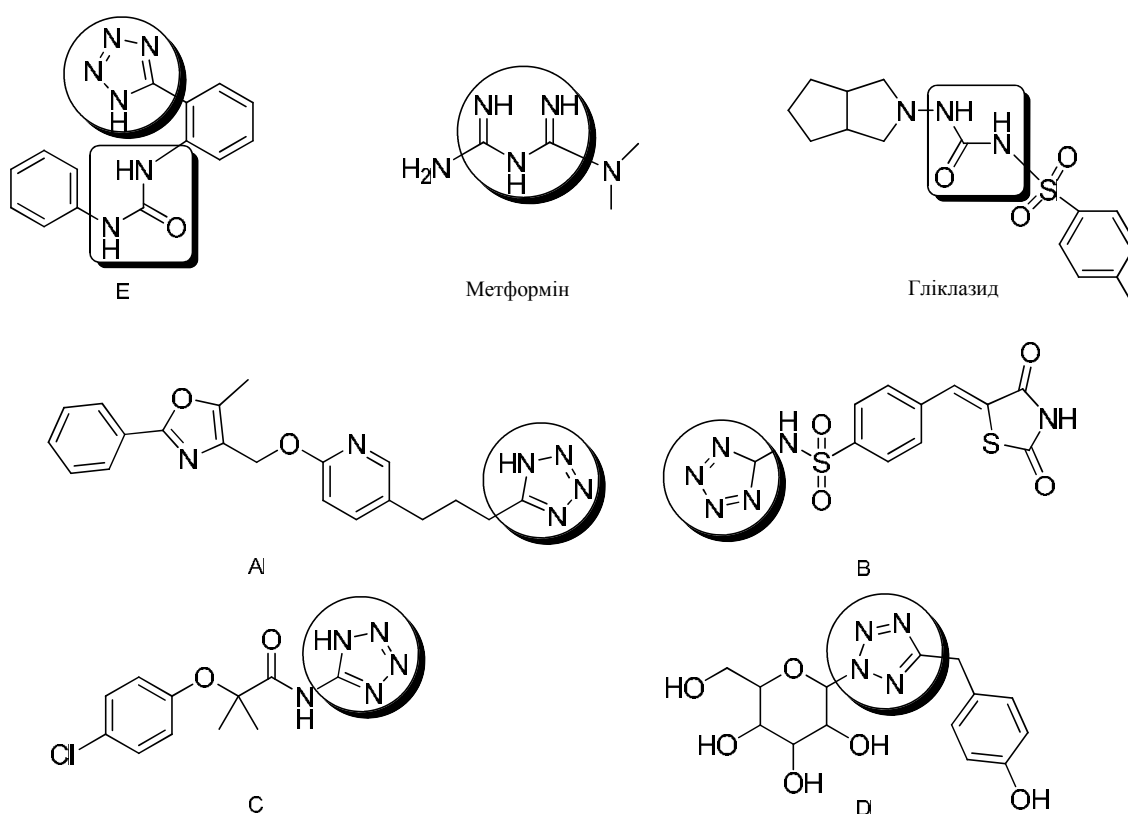


Рис. 3.1. Структури тетразоловмісних протидіабетичних сполук

Заміщені 2-(1*H*-тетразол-5-іл)аніліни (3.1, 3.2, 3.5, 3.7, 3.9) були використані в якості вихідних сполук. Взаємодію останніх з  $R_2$ -фенілізоціанатами здійснювалася в різних умовах: при нагріванні зі зворотним холодильником в оцтовій кислоті або при кімнатній температурі в середовищі оцтової кислоті або в діоксані (рис. 3.2). У першому випадку спостерігалася циклізація з утворенням тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів

(13.1-13.5). У той час, як 1-(2-(1*H*-тетразол-5-іл)- $R_1$ -феніл)-3- $R_2$ -феніл-(етил)-сечовини (14.6-14.31) були синтезовані виходячи з другого підходу. Встановлено, що вихід та чистота цільових продуктів вища при проведенні реакції у середовищі оцтової кислоти.

Взаємодія 2-(1*H*-тетразол-5-іл)анілінів (3.1, 3.2, 3.5, 3.7, 3.9) з етилізоціанатом проводилася при кімнатній температурі у крижаній оцтовій кислоті при перемішуванні, і в результаті отримували 1-(2-(1*H*-тетразол-5-іл)феніл)-3-етилсечовини (14.1-14.5).

Для синтезу тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів (13.1-13.5) були використані декілька підходів. Так,  $R_1$ -2-(1*H*-тетразоло-5-іл)аніліни (3.1-3.5) циклізували з *N,N'*-карбонілдіімідазолом у безводному діоксані, взаємодія  $R_1$ -2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів з  $R_2$ -фенілізоціанатами або етилхлорформіатом при нагріванні з зворотним холодильником в оцтовій кислоті призводить до циклізації з утворенням тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів (13.1-13.5, рис. 3.2).

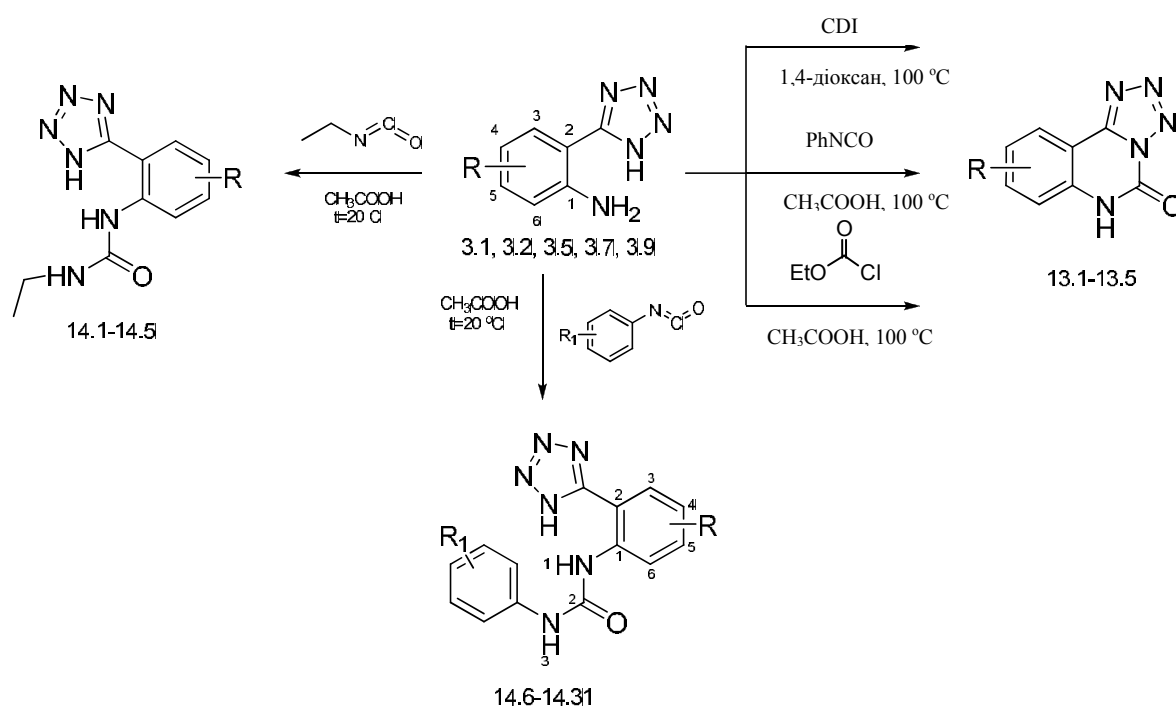


Рис. 3.2. Схема синтезу 7- $R$ -8- $R_1$ -9- $R_2$ -тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів та 1-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)- $R$ -феніл)-3- $R_1$ -феніл(етил)сечовин

Будову та індивідуальність синтезованих сполук було доведено елементним аналізом та спектральними методами (ІЧ-, УФ-,  $^1\text{H}$ , ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія) (табл. 3.1, 3.2, дод. А, табл. А.1-А.5).

Таблиця 3.1

**Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук**

Сполука	R	R <sub>1</sub>	Т.пл., °C	Вихід, %	Емпірична формула	m/z
1	2	3	4	5	6	7
13.1	-	-	295-297	96,5	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> O	187
13.2	7-CH <sub>3</sub>	-	265-267	21,8	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> O	-
13.3	8-F	-	254-256	50,5	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> FN <sub>5</sub> O	-
13.4	9-Cl	-	270-272	74,7	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> ClN <sub>5</sub> O	-
13.5	9-Br	-	272-274	80,3	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> BrN <sub>5</sub> O	-
14.1	H	-	174-176	33,1	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O	233
14.2	6-CH <sub>3</sub>	-	186-188	61,7	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O	247
14.3	5-F	-	190-192	54,4	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>6</sub> O	-
14.4	4-Cl	-	210-212	53,6	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>6</sub> O	238
14.5	4-Br	-	205-207	61,8	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>6</sub> O	284
14.6	H	H	176-178	70,5	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O	281
14.7	H	3-CH <sub>3</sub>	158-160	39,0	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O	295
14.8	H	4-CH <sub>3</sub>	160-164	79,7	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O	295
14.9	H	2-CF <sub>3</sub>	265-267	70,4	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	349
14.10	H	3-CF <sub>3</sub>	200-202	74,3	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	349
14.11	H	4-CF <sub>3</sub>	244-246	65,1	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	-
14.12	H	3-CN	224-226	68,3	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>7</sub> O	306
14.13	H	3-OCH <sub>3</sub>	175-177	67,4	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	311
14.14	H	4-OCH <sub>3</sub>	170-172	59,0	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	311

1	2	3	4	5	6	7
14.15	H	3-F	262-264	80,4	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>6</sub> O	299
14.16	H	4-F	166-170	62,2	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>6</sub> O	299
14.17	H	2,4-F	268-270	66,5	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O	317
14.18	H	2-Cl	253-255	90,2	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>6</sub> O	315
14.19	H	3-Cl	166-168	56,4	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>6</sub> O	315
14.20	6-CH <sub>3</sub>	2-CF <sub>3</sub>	255-257	98,2	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	363
14.21	6-CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	248-250	83,4	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	363
14.22	6-CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub>	244-246	98,2	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	363
14.23	5-F	2-CF <sub>3</sub>	248-250	83,4	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O	367
14.24	5-F	3-CF <sub>3</sub>	236-238	51,8	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O	367
14.25	5-F	4-CF <sub>3</sub>	254-256	71,8	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O	367
14.26	4-Cl	2-CF <sub>3</sub>	272-274	96,6	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	383
14.27	4-Cl	3-CF <sub>3</sub>	234-238	53,5	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	383
14.28	4-Cl	4-CF <sub>3</sub>	255-257	77,4	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	383
14.29	4-Br	2-CF <sub>3</sub>	270-272	97,7	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	-
14.30	4-Br	3-CF <sub>3</sub>	269-271	61,3	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	427
14.31	4-Br	4-CF <sub>3</sub>	256-258	69,5	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O	427

Хроматомас-спектрометричне дослідження підтвердило індивідуальність та чистоту синтезованих сполук, демонструючи відповідні протоновані молекулярні іони  $[M+H]^+$  (табл. 3.1).

Таблиця 3.2

## Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вирахувано, %			Знайдено, %		
	C	H	N	C	H	N
1	2	3	4	5	6	7
13.1	51,34	2,69	37,42	51,38	2,63	37,46

1	2	3	4	5	6	7
13.2	53,73	3,51	34,81	53,79	3,37	34,89
13.3	46,84	1,97	34,14	46,89	1,87	34,01
13.4	43,36	1,82	31,60	43,43	1,77	31,63
13.5	36,12	1,52	26,32	36,26	1,39	26,46
14.1	51,72	5,21	36,19	51,79	5,12	36,25
14.2	53,65	5,73	34,13	53,53	5,80	34,03
14.3	48,00	4,43	33,58	48,09	4,31	33,69
14.4	45,04	4,16	31,51	45,16	4,02	31,55
14.5	38,60	3,56	27,01	38,73	3,42	27,17
14.6	59,99	4,32	29,98	59,94	4,36	29,93
14.7	61,21	4,79	28,55	61,27	4,74	28,59
14.8	61,21	4,79	28,55	61,25	4,74	28,57
14.9	51,73	3,18	24,13	51,76	3,15	24,16
14.10	51,73	3,18	24,13	51,84	3,11	24,23
14.11	51,73	3,18	24,13	51,79	3,04	24,21
14.12	59,01	3,63	32,12	59,05	3,61	32,15
14.13	58,06	4,55	27,08	58,17	4,41	27,27
14.14	58,06	4,55	27,08	58,17	4,48	27,19
14.15	56,37	3,72	28,18	56,46	3,59	28,16
14.16	56,37	3,72	28,18	56,33	3,76	28,14
14.17	53,17	3,19	26,57	53,14	3,22	26,54
14.18	53,43	3,52	26,70	53,49	3,43	26,71
14.19	53,43	3,52	26,70	53,46	3,49	26,72
14.20	53,04	3,62	23,20	53,01	3,67	23,16
14.21	53,04	3,62	23,20	53,14	3,54	23,29
14.22	53,04	3,62	23,20	53,01	3,66	23,15
14.23	49,19	2,75	22,94	49,24	2,63	22,82



1	2	3	4	5	6	7
14.24	49,19	2,75	22,94	49,22	2,71	22,96
14.25	49,19	2,75	22,94	49,31	2,67	22,91
14.26	47,07	2,63	21,96	47,09	2,59	21,93
14.27	47,07	2,63	21,96	47,21	2,54	21,88
14.28	47,07	2,63	21,96	47,19	2,59	21,89
14.29	42,17	2,36	19,67	42,14	2,39	19,63
14.30	42,17	2,36	19,67	42,19	2,29	19,69
14.31	42,17	2,36	19,67	42,21	2,32	19,72

Діамідний фрагмент сечовин в ІЧ-спектрах характеризується деформаційними коливаннями групи NH і CN («Амід II») при 1690-1649  $\text{см}^{-1}$ . Група слабких смуг в області 1746-1587  $\text{см}^{-1}$  була зареєстрована для всіх сполук за рахунок ароматичного фрагмента, і визначається кількістю і положенням заступників в бензольному кільці. Деформаційні коливання ароматичного СН-зв'язку були зареєстровані в діапазоні 3086-3047  $\text{см}^{-1}$ . Також спостерігалися позаплощинні деформаційні коливання при 999-659  $\text{см}^{-1}$ , та площинні - при 1236-951  $\text{см}^{-1}$ .

Сигнали ароматичних протонів, заміщених тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-онів (13.1-13.5), в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах реєструвались з відповідними хімічними зсувами та їх мультиплетність залежали від наявності та положення замісника, а протони NH-групи зареєстровані в межах 10,11-12,80 м.ч. у вигляді уширеного однорпротонного синглету.

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах протони  $\text{N}^1\text{H}$  та  $\text{N}^3\text{H}$  сечовин 14.6-14.31 реєструвались з практично подібним хімічним зсувом, як два однопротонних синглету при 10,27-8,92 м.ч. та 10,17-8,20 м.ч., відповідно (рис. 3.3). Тоді як у відповідних етилсечовин (14.1-14.5) протон  $\text{N}^3\text{H}$  екранований у сильне поле за рахунок донорних властивостей етильної групи, є обмінним (14.3-14.5) або реєструються при 7.18-6.49 м.ч. (14.1, 14.2). NH-група тетразола була зареєстрована в слабкому полі у вигляді широкого синглету при 16,85-16,18

м.ч., тоді як у сполук 14.7-11.9, 14.11, 14.24 та 14.25 цей сигнал не спостерігався (за рахунок обміну з розчинником). Сигнал етильного замісників сполук 14.1-14.5 спостерігаються у сильному полі з відповідним мультиплетністю та хімічним зсувом (мультиплет  $\text{NCH}_2$  при 3,20-3,02 м.ч. та триплет  $\text{CH}_3$ -групи при 1,12-1,04 м.ч.). Сигнали ароматичних протонів сечовин (14.1-14.31) реєструвались з відповідними хімічними зсувами та мультиплетністю.

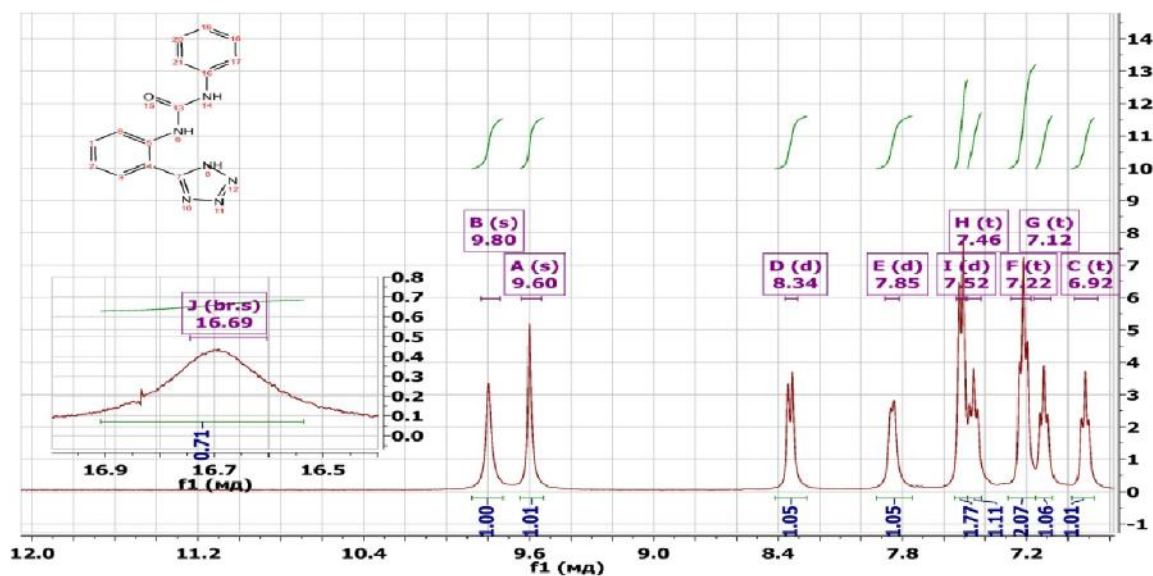


Рис. 3.3. Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра (400 МГц) сполуки 14.6 в  $\text{DMSO}-d_6$

3.2 Алкілювання тетраоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-ону галогеновмісними сполуками

Алкілювання тетраоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-ону (13.1) галогенопохідними мало певні особливості. Встановлено, що зазначена реакція не протікає в натрію етилаті або має задовільні виходи при її проведенні у ДМФА при наявності калію карбонату (рис. 3.4). Проте, алкілювання досить легко проходить в ДМФА при наявності еквімолярної кількості натрію гідриду з максимальними виходами. Тому саме такий метод синтезу був прийнятий за основний.

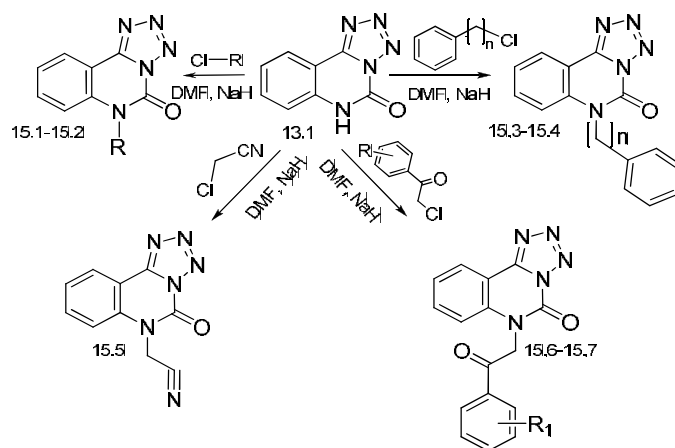


Рис. 3.4. Алкілювання тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-ону галогеновмісними сполуками

Будову та індивідуальність синтезованих сполук було доведено елементним аналізом та спектральними методами (ІЧ-, УФ-,  $^1\text{H}$ , ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія) (табл. 3.3, 3.4, дод. А, табл. А.1-А.5).

Таблиця 3.3

### Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	n	Т.пл., °C	Вихід, %	Емпірична формула	м/з
15.1	CH <sub>3</sub>	-	224-226	57,0	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> O	202
15.2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-	214-216	36,8	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O	-
15.3	-	1	203-205	78,1	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O	278
15.4	-	2	207-209	63,0	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O	292
15.5	-	-	233-235	88,4	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> N <sub>6</sub> O	227
15.6	H	-	199-201	95,6	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	306
15.7	4-CH <sub>3</sub>	-	220-222	64,5	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	320

Хроматомас-спектрометричне дослідження підтвердило індивідуальність та чистоту синтезованих сполук, демонструючи відповідні протоновані молекулярні іони  $[M+H]^+$  (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

## Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вирахувано, %			Знайдено, %		
	C	H	N	C	H	N
15.1	53,73	3,51	34,81	53,71	3,55	34,78
15.2	55,81	4,22	32,54	55,84	4,20	32,56
15.3	64,97	4,00	25,26	64,94	4,04	25,22
15.4	65,97	4,50	24,04	65,95	4,53	24,01
15.5	53,10	2,67	37,15	53,14	2,65	37,18
15.6	62,95	3,63	22,94	62,99	3,60	22,97
15.7	63,94	4,10	21,93	63,90	4,16	21,88

Сигнал  $NCH_2$ -групи сполук 15.2-15.7 у  $^1H$  ЯМР-спектрі може бути використаний в якості підтвердження успішного *N*-алкілювання. Так, для сполук 15.3, 15.5-15.7 він був зареєстрований як двупротонний синглет при 6,04-5, 54 м.ч., для сполуки 15.4 – як двупротонний триплет при 4,55 м.ч. (рис. 3.3), для сполуки 15.2 – двухпротонний квадруплет. Протон  $NCH_3$ -групи сполук 15.1 проявлявся у вигляді синглету при 3.80 м.ч. Ароматичні протони хіназолінового циклу Н-10 при 8,39-8,46 м.ч., Н-9 при 7,73-7,95 м.ч., Н-7 при 7,41-7,85 м.ч. та Н-8 при 7,41-7,61 м.ч.

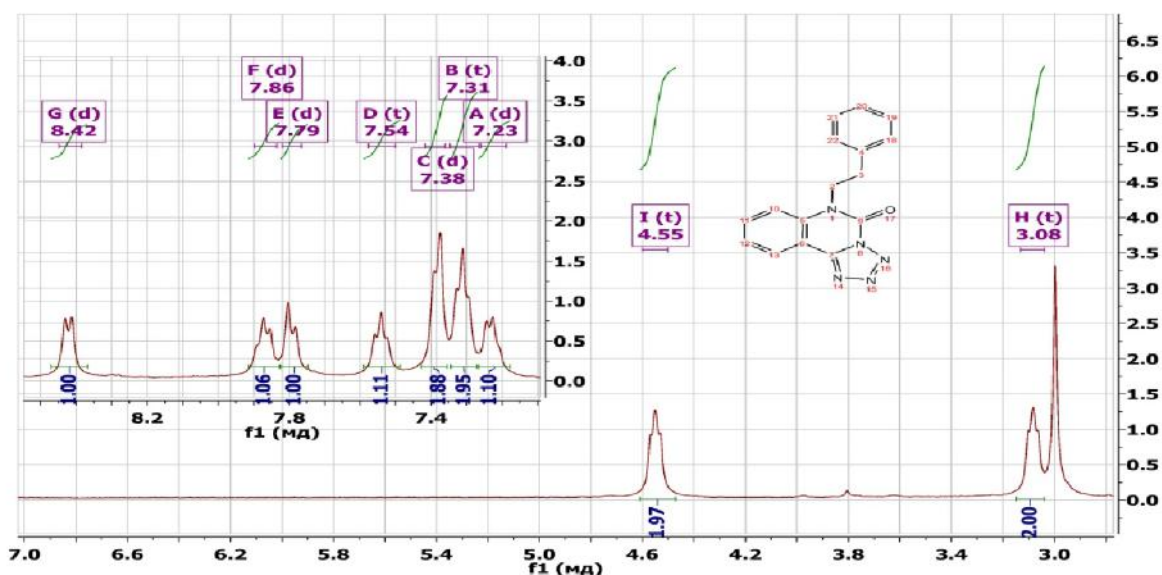


Рис. 3.5. Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра (400 МГц) сполуки 15.4 в ДМСО- $d_6$

У мас-спектрах сполук зареєстровано характерний  $\text{M}^+$  з різною інтенсивністю в залежності від природи замісника (13.1 -  $m/z$  187 (48,8 %), 15.1 -  $m/z$  201 (100 %) та 15.6 -  $m/z$  305 (26,6 %). Основний етап фрагментації  $\text{M}^+$  іона пов'язаний з розривом зв'язків  $\text{N}_1\text{-N}_2$  і  $\text{N}_3\text{-N}_4$  тетразольного фрагмента: 13.1 -  $m/z$  159 (24,7 %), 15.1 -  $m/z$  173 (50,2 %) та 15.6 -  $m/z$  277 (43,7 %).

### 3.3 Алкілування тетразола[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів хлороцтовою кислотою та її естерами

Наступна функціоналізація тетразола[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-ону (13.1) шляхом алкілування хлороцтовою кислотою не призвела до бажаного продукту. Альтернативно, було вирішено провести лужний гідроліз 2-(5-оксотетразоло[1,5-*c*]хіназолін-6(5*H*)-іл)оцтових естерів (16.1-16.3), які були синтезовані алкілуванням сполуки 13.1 відповідними естерами хлороцтової кислоти (рис. 3.6). Встановлено, що в даному випадку спостерігалось розщеплення пірмідинового циклу (гідролітичне розщеплення) і продуктом реакції є 2-((2-(1*H*-тетразол-5-іл)феніл)аміно)оцтова кислота (17.1), структура якої була доведена спектральними даними.

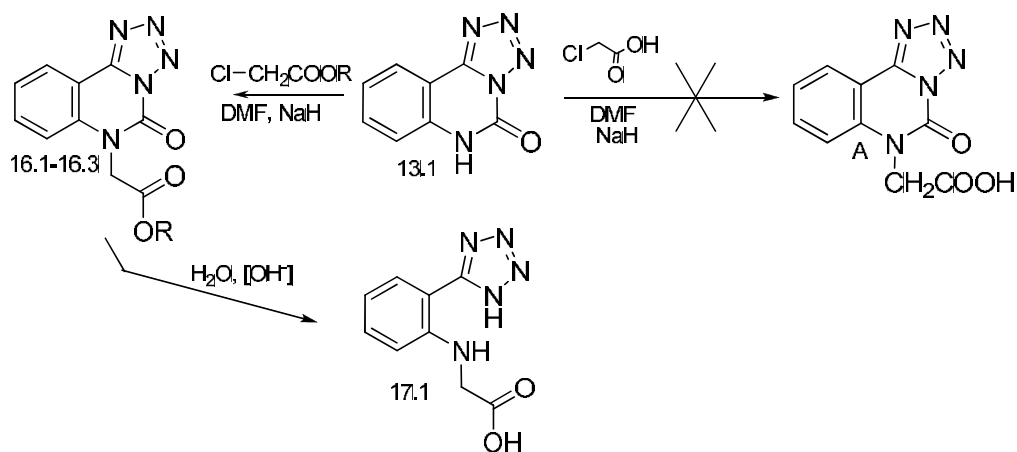


Рис. 3.6. Схема синтезу 2-(5-оксотетразоло[1,5-с]хіназолін-6(5H)іл)оцтової кислоти та її естерів

Будову та індивідуальність синтезованих сполук й регіоселективність перебігу алкілування калієвої солі тетразо[1,5-с]хіназолін-5-тіону було доведено елементним аналізом, та спектральними методами (ІЧ-, УФ-,  $^1\text{H}$ , ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, (табл. 3.5, 3.6, дод. А, табл. А.1-А.5).

Таблиця 3.5

### Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	Т.пл., °C	Вихід, %	Емпірична формула	м/з
16.1	CH <sub>3</sub>	194-196	14,5	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	-
16.2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	172-174	54,4	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	275
16.3	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	108-110	72,5	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	-
17.1	-	260-270	75,8	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	220

Хроматомас-спектрометричне дослідження підтвердило індивідуальність та чистоту синтезованих сполук, демонструючи відповідні протоновані молекулярні іони  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (табл. 3.5).

## Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вирахувано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
16.1	50,97	3,50	27,02	50,95	3,54	27,01
16.2	52,75	4,06	25,63	52,71	4,09	25,60
16.3	54,35	4,56	24,38	54,37	4,54	24,41
17.1	49,31	4,14	31,95	49,34	4,11	31,99

Коливання  $\nu_{C=O}$  в естерах 16.1-16.3 в ІЧ-спектрах спостерігалися при 1746-1730  $\text{cm}^{-1}$ . Широка смуга коливань С-О-С з'явилася при 1250-1188  $\text{cm}^{-1}$ . Коливання  $\nu_{OH}$  сполуки 17.1 були знайдені при 3546-3191  $\text{cm}^{-1}$  та  $\delta_{OH}$  - при 938-845  $\text{cm}^{-1}$ .

У  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрі сполуки 17.1 спостерігався діамагнітний зсув ароматичних протонів, завдяки відсутні електродефіцитної системи тетраоло[1,5-с]хіназоліну (рис. 3.5). Так, сигнал Н-3 сигнал був зареєстрований при 7,80 м.ч. як дублет, Н-4 – при 7,30 м.ч. як триплет, Н-5 – при 6,72 м.ч. як триплет, та Н-6 – при 6,66 м.ч. як дублет. Крім того, на користь утворення сполук 17.1 вказують протони  $\text{NHCH}_2\text{COOH}$  залишку, які резонували у вигляді широкого синглету при 8,22-7,93 м.ч. ( $\text{NHCH}_2$ ) та синглету при 4,01 м.ч. ( $\text{NHCH}_2$ ).

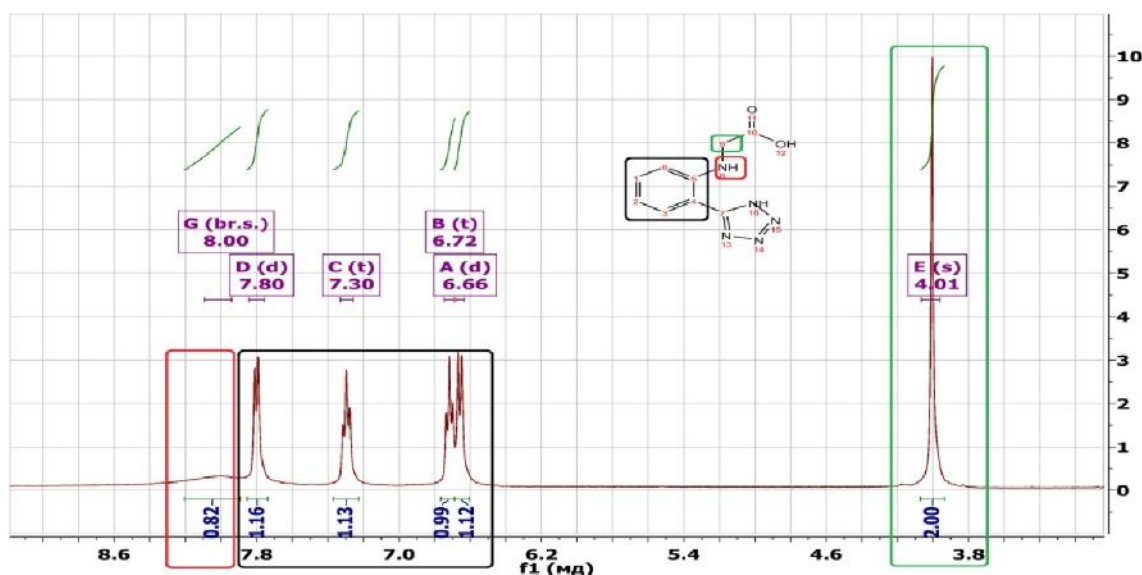


Рис. 3.5. Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра (400 МГц) сполуки 17.1 в ДМСО- $d_6$

У  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах естерів 16.1-16.3 протони  $\text{NCH}_2$ -групи були зафіксовані у слабкому полі у вигляді двопротонного синглету при 5,20-5,22 м.ч. Естерне угруповання фіксувалося при 4,19-4,27 м.ч., що відповідає  $\text{OCH}_2$ - групі сполук 16.2-16.3, та при 3,80 м.ч. групи  $\text{OCH}_3$  сполуки 16.1. Інші алкільні протони естерів реєструвались при 0,93-1,38 м.ч.

### 3.4 Синтез та спектральні характеристики *N*-арил-(бензил)-2-[(5-оксотетразоло[1,5-*c*]хіназолін-6(5*H*)-іл]ацетамідів

Цікавим аспектом є *N*-алкілювання тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-ону вторинними галогенацетамидами (рис. 3.6). Продуктом реакції слугувала утворена бізаміщена сполука (18.2-18.5). Імовірно  $\text{NH}$  протон ацетаміду виступає у якості конкурентного кислотного центру, внаслідок чого, алкілювання відбувається як по  $\text{NH}$  групі хіназоліну, так і по  $\text{NH}$  групі ацетаміду, що утворюється. Це підтверджується хроматомас-спектрами синтезованих сполук з інтенсивністю піків молекулярних іонів з масою подвійного залишку ацетаміду. Тільки при використанні 2-хлор-*N*-(2-



метоксибензил)ацетаміда та були виділені продукти моноалкілування, а саме *N*-(2-метоксибензил)-2-(5-оксотетразоло[1,5-*c*]хіназолін-6(5*H*)-іл)ацетамід (18.1).

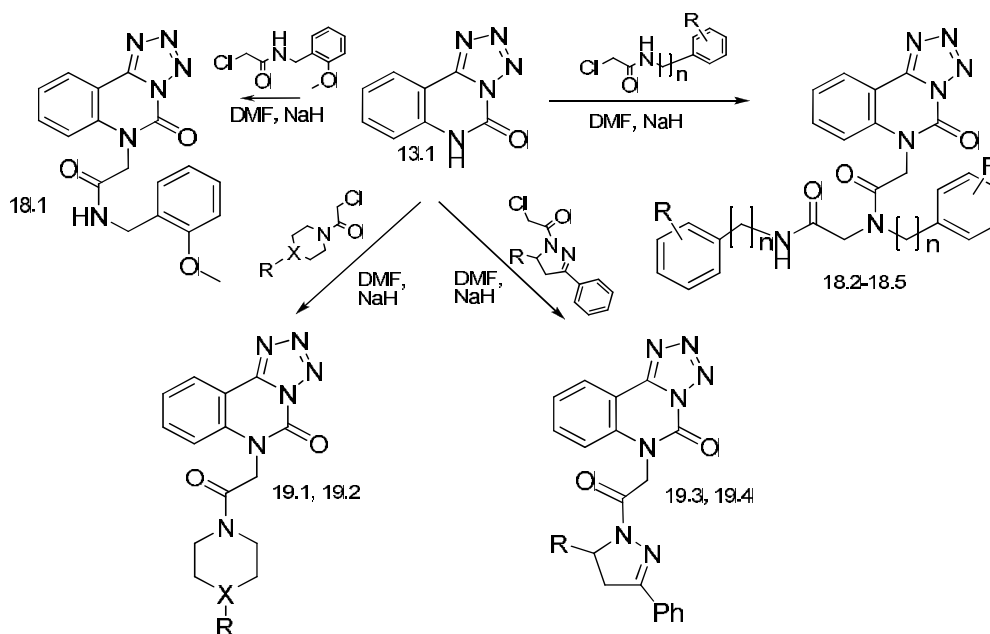


Рис. 3.6. Алкілування тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-она вторинними і третинними галогенацетамідами

Будову та індивідуальність синтезованих сполук й регіоселективність перебігу алкілування калієвої солі тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіону було доведено елементним аналізом, та спектральними методами (ІЧ-, УФ-,  $^1\text{H}$ , ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, (табл. 3.7, 3.8, дод. А, табл. А.1-А.5).

Таблиця 3.7

### Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	R	n	X	Т.пл., °C	Вихід, %	Емпірична формула	м/з
1	2	3	4	5	6	7	8
18.1	-	-	-	242-244	23,7	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3$	-
18.2	2-OCH <sub>3</sub>	0	-	184-186	72,2	$\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_3$	513
18.3	4-CF <sub>3</sub>	0	-	249-251	51,2	$\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_3$	590

1	2	3	4	5	6	7	8
18.4	4-F	1	-	152-154	54,4	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	518
18.5	4-CF <sub>3</sub>	1	-	166-168	31,1	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> F <sub>6</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub>	590
19.1	-	-	O	217-219	73,3	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	315
19.2	2-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	N	247-249	96,8	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	408
19.3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	-	248-250	87,2	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>	450
19.4	тіофен-2-іл	-	-	264-265	91,5	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S	456

Хроматомас-спектрометричне дослідження підтвердило індивідуальність та чистоту синтезованих сполук, демонструючи відповідні протоновані молекулярні іони [M+H]<sup>+</sup> (табл. 3.7).

Таблиця 3.8

## Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вирахувано, %			Знайдено, %		
	C	H	N	C	H	N
18.1	59,34	4,43	23,07	59,37	4,38	23,12
18.2	60,81	4,51	19,09	60,85	4,47	19,12
18.3	52,98	2,91	16,63	52,93	2,95	16,60
18.4	60,35	4,09	18,95	60,39	4,05	18,98
18.5	54,46	3,43	15,88	54,41	3,40	15,85
19.1	53,50	4,49	26,74	53,53	4,45	26,77
19.2	58,96	4,45	24,07	58,98	4,42	24,09
19.3	66,81	4,26	21,81	66,85	4,22	21,85
19.4	60,65	3,76	21,53	60,62	3,79	21,51

Як видно з <sup>1</sup>H ЯМР-спектру (рис. 3.6) структура сполуки 18.1 чітко співпадає з запропонованою формулою. Так, сигнал NH протона фіксується у вигляді нерозщепленого триpletу при 8,46 м.ч., всі 8 ароматичних протонів

спостерігаються в діапазоні 8,42-6,83 м.ч. з відповідною мультиплетністю. Сильно дезекранована  $\text{NCH}_2$  група фіксувалась при 5,01 м.ч. як двопротонний синглет, а  $\text{NHCH}_2$  у вигляді двопротонного дуплета при 4,28 м.ч. (рис. 3.7).

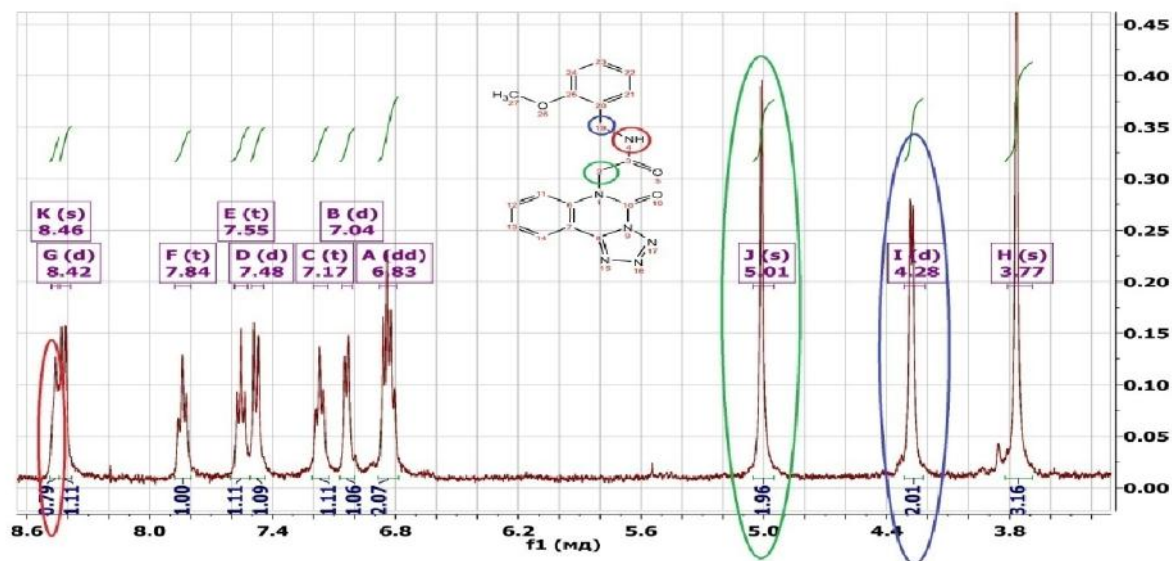


Рис. 3.7. Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра (400 МГц) сполуки 18.1 в ДМСО- $d_6$

В той час як для сполук 18.2-18.5 утворювалися бізаміщені сполуки. Так, спектр 2-метоксибензил-заміщеного представлений на рисунку 3.8. Сигнал  $\text{NH}$  протона фіксується при 10,42 м.ч., 10 ароматичних протонів у межах 8,26-6,60 м.ч. Найбільш дезекранований Н-10, класично спостерігається у вигляді дуплета при 8,26 м.ч. Дві  $\text{CH}_2$  групи резонували при 5,66 м.ч. та 4,46 м.ч. (рис. 3.8).

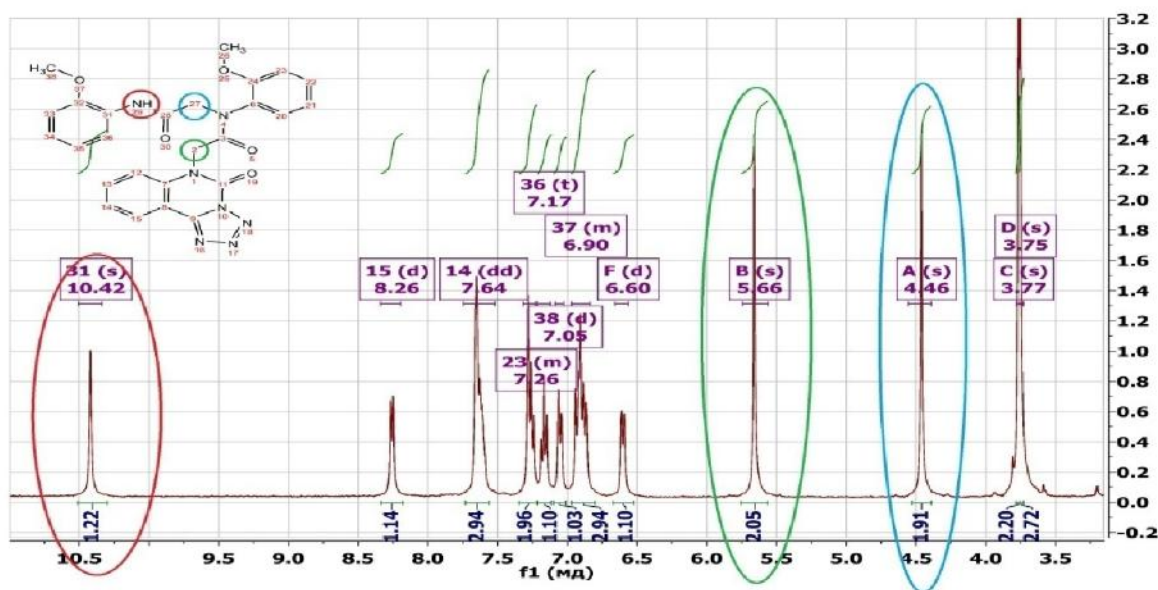


Рис. 3.8. Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра (400 МГц) сполуки 18.2 в ДМСО- $d_6$

Для амідів (18.1-18.5, 19.1-19.4) сигнал  $\text{NCH}_2$ -групи також зсувається в слабке поле та спостерігається при 5,82-5,38 м.ч. як двупротонний синглет. Тільки для сполуки 19.3 сигнал  $\text{NCH}_2$ -групи був перекритий піразольним Н-5 та реєструвався в якості мультиплета при 5,76-5,51 м.ч. Сигнал протона амідної групи сполук 18.2 та 18.3 реєструвався як синглетний при 10,42-10,95 м.ч., в той час як сполук 18.4 та 18.5 – як нерозщеплений триплет при 8,86-8,99 м.ч. Всі сигнали алкільних залишків реєструвалися в сильному полі.

ІЧ-спектри амідів (18.1-18.5) мали два сигнали коливань групи N-H: валентні інтенсивні при  $3324\text{-}3296\text{ см}^{-1}$  та середні при  $3330\text{-}3070\text{ см}^{-1}$ ; та деформаційні при  $1550\text{-}1520\text{ см}^{-1}$ . Валентні коливання карбонільної групи знаходились у ділянці  $1683\text{-}1621\text{ см}^{-1}$  для амідів 18.1-18.5, та зазнавали батхромного зсуву до  $1669\text{-}1618\text{ см}^{-1}$  у випадку амідів 19.1-19.4.

У мас-спектрах синтезованих сполук присутній характерний  $\text{M}^{+\bullet}$ : 18.2 -  $m/z$  513 (33,0 %), 18.4 -  $m/z$  517 (3,2 %), 19.1 -  $m/z$  314 (1,4 %) та 19.2 -  $m/z$  407 (3,3 %). Фрагментація  $\text{M}^{+\bullet}$  пов'язана з розривом зв'язків  $\text{N}_1\text{-N}_2$  і  $\text{N}_3\text{-N}_4$  тетразольного фрагмента (19.1 -  $m/z$  286 (7,9 %), 19.2 -  $m/z$  379 (4,1 %)). Тоді як для сполук 18.2 та 18.4 фрагментація  $\text{M}^{+\bullet}$  пов'язана з паралельними процесами: розривом тетразольного кільця та  $\alpha$ -розривом ацетамідного фрагмента з утворенням для сполук 18.2  $m/z$  335 (51,9 %) та 18.4 -  $m/z$  337 (26,6 %).

### 3.5 Експериментальна частина

*Загальний метод синтезу 7-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-тетразоло[1,5-c]хіназолін-5(6H)-онів (13.1-13.5)*

*Метод А.* До розчину 1,00 г (0,0062 моль) 2-(1H-тетразоло-5-іл)анілінів 3.1, 3.2, 3.5, 3.7, 3.9) у 5 мл діоксану додають 1,01 г (0,0062 моль) *N,N'*-карбонілдіімідазолу. Суміш кип'ятять протягом 3 год, охолоджують. Діоксан відганяють під вакуумом, додають воду, утворений осад, відфільтровують промивають водою, сушать.

*Метод Б.* До розчину 1,00 г (0,0062 моль) 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів 3.1, 3.2, 3.5, 3.7, 3.9) у 10 мл оцтової кислоти додають 0,74 г (0,0062 моль) фенілізоціанату. Суміш кип'ячать протягом 3 год, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать.

*Метод С.* До розчину 1,00 г (0,0062 моль) 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів 3.1, 3.2, 3.5, 3.7, 3.9) у 10 мл оцтової кислоти додають 1,01 г (0,0062 моль) етил хлороформіату. Суміш кип'ячать протягом 3 год, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою, сушать.

Синтезовані сполуки – світло-рожеві (13.1-13.5) дрібнокристалічні речовини, нерозчинні в воді, мало розчинні у ДМФА, діоксані, спиртах, не розчинні в хлороформі та діетиловому ефірі. Для аналізу сполуки 13.1-13.5 очищені перекристалізацією з суміші вода:пропан-2-ол (2:1).

*Загальний метод синтезу 1-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)- $R_1$ -феніл)-3- $R_2$ -феніл(етил)сечовин (14.1-14.31).* До розчину 0,0062 моль 2-(1*H*-тетразол-5-іл)анілінів (3.1, 3.2, 3.5, 3.7, 3.9) у 20 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,0062 моля арилізоціанатів. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 год. Після охолодження осад відфільтровують, промивають водою, сушать і кристалізують з метанолу.

Синтезовані сполуки – білі (14.1, 14.2, 14.4, 14.7-14.23, 14.26, 14.28, 14.29, 14.31) та світло-рожеві (14.3, 14.5, 14.6, 14.24, 14.25, 14.27, 14.30) дрібнокристалічні речовини, нерозчинні в воді, мало розчинні у ДМФА, діоксані, спиртах, не розчинні в хлороформі та діетиловому ефірі. Для аналізу сполуки 14.1-14.31 очищені перекристалізацією з метанолу.

*Загальний метод синтезу 6-алкіл-(бензил-, фенетил-)-5-оксо-5,6-дигідро-тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-онів (15.1-15.5).* До розчину 0,9 г (0,0048 моль) тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6*H*)-ону в ДМФА додають 0,19 г (0,0048 моль) 60 % масляної суспензії натрію гідриду. Після закінчення виділення Гідрогену додають (0,0048 моль) відповідної галогеновмісної сполуку. Суміш кип'ячать протягом 2 год, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою. Сушать.

*Загальний метод синтезу 6-(2-оксо-2-фенілетил)-5-оксо-5,6-дигідротетразоло[1,5-с]хіназолін-5-онів (15.6, 15.7).* До розчину 0,9 г (0,0048 моль) тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-ону в ДМФА додають 0,19 г (0,0048 моль) 60 % масляної суспензії натрію гідриду. Після закінчення виділення Гідрогену додають (0,0048 моль) відповідного  $\alpha$ -хлороацетофенону. Суміш кип'ятять протягом 2 год, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою. Сушать.

Синтезовані сполуки – світло-рожеві (15.1, 15.3-15.5) коричневі (15.2) білі (15.7) речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах та нерозчинні у воді. Для аналізу сполуки 15.1-15.7 очищені перекристалізацією з суміші вода:пропан-2-ол (2:1).

*Загальний метод синтезу естерів 2-(5-оксо-5,6-дигідротетразоло[1,5-с]хіназолін-6-іл)карбонових кислот (16.1-16.3).* До розчину 0,9 г (0,0048 моль) тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-ону (13.1) в ДМФА додають 0,19 г (0,0048 моль) 60 % масляної суспензії натрію гідриду. Після закінчення виділення Гідрогену додають 0,0048 моль відповідного естеру галогенокарбонної кислоти. Суміш кип'ятять протягом 2 год, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою. Сушать.

Синтезовані сполуки – світло-рожеві (16.2, 16.3), коричневі (16.1) речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах та нерозчинні у воді. Для аналізу очищені перекристалізацією з суміші вода:пропан-2-ол (2:1).

*Метод синтезу [2-(1H-тетразоло-5-іл)-феніламіно]оцтової кислоти (17.1).* 0,9 г (0,0033 моль) етил 2-(5-оксо-5,6-дигідро-тетразоло[1,5-с]хіназолін-6-іл)ацетату розчиняють в 20 мл води на додають 10 мл 20 % водного розчину NaOH. Суміш кип'ятять протягом 2 год, охолоджують, підкислюють хлористоводневою кислотою до рН=6-7. Осад відфільтровують, промивають водою. Сушать.

Синтезована сполука – білі (17.1) речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах та нерозчинні у воді. Для аналізу очищені переосадженням.

Загальний метод синтезу *N*-арил-(бензил-, гетерил-)-2-(5-оксо-5,6-дигідро-тетразоло[1,5-с]хіназолін-6-іл)ацетаміди (18.1-18.5, 19.1-19.4). До розчину 0,9 г (0,0048 моль) тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6*H*)-ону (13.1) в ДМФА додають 0,19 г (0,0048 моль) 60 % масляної суспензії натрію гідриду. Після закінчення виділення Гідрогену додають 0,0048 моля відповідного галогенацетаміду. Суміш кип'ятять протягом 2 год, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою. Сушать.

Синтезовані сполуки – світло-рожева (18.2), коричневі (19.1) та білі (18.1, 18.3-18.5 та 19.2-19.4) речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, спиртах та нерозчинні у воді. Для аналізу очищені перекристалізацією з суміші вода:пропан-2-ол (2:1).

За матеріалами розділу опубліковані роботи [136, 137].

## ВИСНОВКИ

1. Вперше було синтезовано ряд 1-(2-(1*H*-тетразол-5-іл)- $R_1$ -феніл)-3- $R_2$ -феніл(етил)сечовин (14.6-14.31) циклізацією  $R_1$ -2-(1*H*-тетразол-5-іл)феніламінів з фенілізоціанатами при кімнатній температурі в середовищі оцтовій кислоті або в діоксані, та  $R_1$ -тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6*H*)-онів (13.1-13.5) - при нагріванні зі зворотним холодильником в оцтовій кислоті.

2. Альтернативним шляхом - взаємодією етилізоціанатів з  $R_1$ -2-(1*H*-тетразол-5-іл)анілінами (3.1-3.5) при кімнатній температурі у крижаній оцтовій кислоті при перемішуванні, отримували 1-(2-(1*H*-тетразол-5-іл)феніл)-3-етилсечовини (14.6-14.31).

3. Тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6*H*)-они (13.1-13.5) додатково були синтезовані із  $R_1$ -2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів (3.1-3.5) циклізацією з *N,N'*-карбонілдіімідазолом у безводному діоксані або з етилхлорформіатом при нагріванні з зворотним холодильником в оцтовій кислоті

4. Вперше синтезований ряд нових 6-*N*- $R$ -тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6*H*)-онів, функціоналізацію яких проводили *N*-алкілюванням відповідними

похідними. Оптимальнішим варіантом було обрано кип'ятіння у ДМФА з еквімолярною кількістю гідриду натрію. Цікавим аспектом є бізаміщених сполук у разі використання вторинних амідів.

5. Будову та індивідуальність усіх синтезованих сполук було доведено елементним аналізом та спектральними методами (ІЧ-, УФ-,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ , ЯМР-спектроскопія, хроматомас та мас-спектрометрія).



## РОЗДІЛ 4

## БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

Дослідження інгібування біоломінесценції бактерій *P. leiognathi Sh1 in vitro* проводилось на кафедрі фармації Кримського державного медичного університету ім. Георгієвського, м. Сімферополь (д.б.н. А. М. Кацев); вивчення антибактеріальної та протигрибкової активностей *in vitro* проводилось на базі бактеріологічної лабораторії Запорізької обласної клінічної лікарні; дослідження протипухлинної активності *in vitro* проводилось у Національному інституті раку США (Бетезда, Меріленд) в рамках міжнародної програми DTP (Development Therapeutic Program); проведення *in silico* молекулярного докінгу до рецептору епідермального фактору росту та пошук кількісних співвідношень структура-активність протипухлинної дії проводилось на кафедрі органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету та у Міждисциплінарному центрі нанотоксичності на базі Державного університету Джексона м. Джексона, штат Міссісіпі, США (д.х.н. Бахтійора Р.); проведення *in silico* молекулярного докінгу та дослідження *in vivo* клітинних механізмів реалізації протипухлинного ефекту (інгібітори протеїнкінази СК2) проводилося в Інституті молекулярної біології та генетики НАН України (зав. відділом біомедичної хімії, д.х.н., проф. Ярмолюк С. М.); дослідження гіпоглікемічної активності *in vivo* на кафедрі фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д.б.н., доц. Тржецинський С. Д.); вивчення актопротекторної, ангигіпоксичної активностей та гострої токсичності *in vivo* проводилось на кафедрі фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (зав. каф., д.мед.н., проф. Степанюк Г. І.) та кафедри

фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д.б.н., доц. Тржецинський С. Д.).

#### 4.1 Дослідження цитотоксичності синтезованих сполук інгібуванням біоломінесценції бактерій *P. leiognathi Sh1*

Серед існуючих методів дослідження токсичності, методи біоекспериментів на клітинах посідають особливе місце. Одним із таких методів є дослідження на морських бактеріях *P. leiognathi Sh1*, які поєднують у собі переваги біоекспериментів та інструментальних методів. Зміна інтенсивності біоломінесценції є кількісним показником життєдіяльності бактеріальних клітин і дає можливість оцінити інтегральний ефект синтезованих сполук на живі організми [128]. Тим більш, що даний метод надасть можливість вибору напрямку подальших досліджень як для високо цитотоксичних сполук, так і сполук з невисокою цитотоксичністю.

4.1.1 Інгібування біоломінесценції *S*-похідними тетразоло-[1,5-*c*]хіназолін-5-тіону. Фармакологічні дослідження розпочалися з оцінки цитотоксичності вперше синтезованих 22 похідних *S*-похідних тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіону (5.1-5.3, 6.1-6.5, 7.2, 8.1-8.4, 9.1, 10.1-10.8), які оцінювали за інтенсивністю вимірювання інгібування біоломінесценції бактерій *P. leiognathi* при гострій та хронічній біоцидній дії (табл. 4.1).

Випробування гострої біоцидної дії показало, що сполука 5.2 була токсична для бактерій у всіх концентраціях. Сполуки, 5.1, 5.3, 6.1, 6.3, 10.4, 10.3 та 10.5-10.7 мали помірний негативний вплив на бактерії, але 6.2, 6.4, 7.2, 8.3, 10.2 та 10.8 інгібували біоломінесценцію до 2,4 % зі збільшенням їх концентрації. Найбільш сильний негативний вплив продемонстрував 5-(2-(піперидин-1-іл)етілтіо)тетразоло[1,5-*c*]хіназолін (6.5), 1-феніл-заміщені етанони (8.1-8.4) та 2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл-тіо)оцтова кислота (9.1).

**Результати інтенсивності біоломінесценції S-похідних  
тетразоло[1,5-c]хіназолін-5-тіонів, %**

Сполука	Контроль	Гостра біоцидна дія, мг/мл			Хронічна біоцидна дія, мг/мл		
		0,025	0,1	0,25	0,025	0,1	0,25
1	2	3	4	5	6	7	8
5.1	100,0	63,0	30,3	27,7	174,4	177,9	150,0
5.2	100,0	96,0	86,0	100,0	3,0	8,0	10,0
5.3	100,0	37,9	22,1	18,9	94,4	236,0	337,1
6.1	100,0	65,9	59,0	10,4	66,7	27,8	11,1
6.2	100,0	41,4	15,9	3,2	122,2	20,8	3,7
6.3	100,0	98,9	25,6	15,3	271,4	0,0	85,7
6.4	100,0	46,8	6,9	5,2	77,8	88,9	100,0
6.5	100,0	34,8	0,0	0,0	171,4	0,0	0,0
7.2	100,0	9,6	3,2	3,2	66,0	29,3	2,4
8.1	100,0	4,6	0,0	0,0	35,5	0,0	0,0
8.2	100,0	3,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8.3	100,0	3,5	6,9	6,9	0,0	0,0	0,0
8.4	100,0	1,7	0,0	0,0	142,9	0,0	0,0
9.1	100,0	1,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10.1	100,0	90,2	26,0	8,7	55,6	244,4	22,2
10.2	100,0	47,4	7,9	3,2	303,4	337,1	337,1
10.3	100,0	92,5	34,7	23,1	100,0	25,0	20,0
10.4	100,0	97,1	52,0	27,7	22,6	56,6	34,0
10.5	100,0	106,9	46,2	34,7	62,0	24,0	22,0
10.6	100,0	67,9	69,5	47,4	215,7	209,0	327,0
10.7	100,0	77,6	64,7	43,1	100,0	100,0	100,0
10.8	100,0	49,4	8,5	3,4	207,1	214,3	521,4

1	2	3	4	5	6	7	8
Тетрациклін	100,0	80,7	9,1	0	0	0	0
ДМСО (контроль)	100,0	141,7	119,6	110,4	74,5	127,7	127,7

Відповідно до випробувань хронічної токсичності введення метильного залишку (5.1), хлоретильного (5.3), етилацетатного (10.2), метил-2-(2,4-дихлорфеніл)ацетатного (10.6) та метил-4-метилбензоату (10.8) призводить до стимуляції росту та біолюмінесценції бактерій (табл. 4.1). Проте 5-(2-(пірролідин-1-іл)етілтіо)тетразоло[1,5-с]хіназолін (6.4) та етил 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-іл-тіо)-3-(м-толіл)пропаноат (10.7) практично не впливали на біолюмінесценцію.

Варто відзначити, що речовини 5.1, 6.2, 6.3, 6.5, 8.4 та 10.1 показали стимулювання активності в меншій концентрації для 0,025 та 0,1 мг/мл. Сполуки 5.2, 6.1, 10.3 та 10.5 проявили помірне інгібування. Найвища токсичність (інгібування біолюмінесценції та ріст клітин відповідно до 0 %) показали 4-нітро-2-((тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)метил)фенол (7.2), 1-феніл- (8.1), 1-(4-метилфеніл)- (8.2), 1-(4-етоксифеніл)- (8.3) та 1-(2,5-диметоксифеніл)-2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5 ілтіо)етанони (8.4).

Таким чином, SAR показало, що введення естерної групи аліфатичних карбонових кислот призводить до ініціювання біолюмінесценції бактерій при хронічному тесті. Але заміна алкільної групи карбоксильною або естером ароматичної кислоти, 4-нітро-2-метилфенолом та етанонами у 5-му положенні 5-тіо(тетразоло[1,5-с]хіназоліна призводить до підвищення цитотоксичної активності проти *P. leiognathi Sh1*. Слід зазначити, що високі рівні інгібування росту вказують на потенційну протипухлинну активність.

4.1.2 Дослідження *in vitro* *N*-арил-(бензил-, гетерил-)-2-[(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідами. Наступними також були перевірені 32 арил-(бензил-, гетерил-)-2-[(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-

іл)тіо]ацетаміда (12.1-12.29, 12.31, 12.35-12.36) на цитотоксичність. Так, результати досліджень показали, що люмінесцентні бактерії були чутливими до синтезованих сполук в обох тестах (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Результати інтенсивності біоломінесценції (%) *N*-арил-(бензил-, гетерил-)-2-[(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідів (12.1-12.29, 12.31, 12.35, 12.36)**

Сполука	Контроль	Гостра біоцидна дія, мг/мл			Хронічна біоцидна дія, мг/мл		
		0,025	0,1	0,25	0,025	0,1	0,25
1	2	3	4	5	6	7	8
12.1	100,0	62,3	39,0	42,9	23,1	53,8	92,3
12.2	100,0	87,0	52,2	17,4	159,2	36,7	26,9
12.3	100,0	49,1	5,8	0,0	40,0	52,0	18,0
12.4	100,0	39,58	4,17	0,0	362,8	395,3	0,0
12.5	100,0	52,2	8,7	0,0	122,4	139,6	134,7
12.6	100,0	32,2	6,2	2,5	12,0	80,0	180,0
12.7	100,0	58,0	32,4	0,0	185,7	392,9	642,9
12.8	100,0	85,7	47,9	15,1	27,9	62,8	139,5
12.9	100,0	60,0	5,3	1,8	114,8	32,8	0,0
12.10	100,0	25,7	7,4	3,7	287,4	86,2	0,0
12.11	100,0	90,8	32,8	15,1	45,3	94,2	191,9
12.12	100,0	76,3	27,7	13,9	22,6	11,3	5,7
12.13	100,0	99,2	34,6	11,5	39,5	75,0	136,4
12.14	100,0	79,3	45,9	27,3	36,0	36,0	28,0
12.15	100,0	124,0	21,1	3,7	32,0	20,0	48,0
12.16	100,0	78,9	58,4	44,2	151,7	236,0	188,8
12.17	100,0	74,0	18,2	77,9	323,1	769,2	669,2

1	2	3	4	5	6	7	8
12.18	100,0	73,8	92,3	55,4	21,8	36,8	20,5
12.19	100,0	82,9	95,3	7,1	232,8	98,4	85,2
12.20	100,0	80,6	80,6	80,6	80,0	76,0	240,0
12.21	100,0	139,1	130,4	87,0	0,0	46,5	24,5
12.22	100,0	98,0	91,5	22,9	187,5	625,0	750,0
12.23	100,0	111,5	86,0	89,2	89,2	122,2	75,8
12.24	100,0	98,0	35,9	22,9	112,5	187,5	62,5
12.25	100,0	107,9	80,6	83,1	28,0	84,0	332,0
12.26	100,0	93,75	52,08	20,83	51,2	465,1	465,1
12.27	100,0	90,9	75,3	45,5	61,5	769,2	384,6
12.28	100,0	3,7	22,1	11,0	0,0	287,4	287,4
12.29	100,0	3,2	54,1	54,1	79,5	122,2	14,7
12.31	100,0	66,2	67,5	62,3	84,6	46,2	107,7
12.35	100,0	64,6	41,5	23,1	40,9	5,5	5,5
12.36	100,0	63,5	56,5	8,8	111,5	29,5	23,0
Тетрациклін	100,0	80,7	9,1	0,0	0	0	0
ДМСО (контроль)	100,0	141,7	119,6	110,4	74,5	127,7	127,7

Серед *N*-феніл-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл-тіо)ацетамідів сполуки 12.3, 12.4, 12.6, 12.10, 12.15 мали найвищий рівень інгібування (до 50 %) при концентрації 0,025 мг/мл в гострому тесті. Цікаво, що тільки *N*-бензил ацетаміди, а саме 12.15, 12.21, 12.23, 12.25 в концентрації 0,025 мг/мл навпаки збільшували біоломінесценцію. У той час як введення гетерильних замісників викликало помірне інгібування.

Відповідно до випробувань на хронічну токсичність *N*-бензилзаміщені сполуки 12.4, 12.7, 12.10, 12.17, 12.19, 12.22 та 12.27 проявили промоцію біоломінесценції. Так, відсоток біоломінесценції сполуки 12.22 в

концентрації 0,025 мг/мл становив 750 % у порівнянні з 127,7 % для контролю. Слід зазначити, що сполуки 12.1, 12.6, 12.8, 12.11, 12.13, 12.21 та 12.28 в хронічному тесті продемонстрували пригнічення інтенсивності біоломінесценції саме в найменшій концентрації (0,025 мг/мл).

Таким чином, загалом було досліджено 54 сполуки, будову та індивідуальність котрих було доведено на той момент. Проте надалі через складні політико-економічні відносини з півостровом Крим, дослідження решти сполук на інгібування біоломінесценції не проводилося.

#### 4.2 Протимікробна та протигрибкова активності синтезованих сполук

4.2.1 Протимікробна та протигрибкова активності *S*-похідних тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіону. На підставі наявності антибактеріальних властивостей у 9-хлор(бром)-5-морфолін-4-іл(піперідін-1-іл)тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів проти *Pseudomonas aeruginosa* ССМ 3955, *Bacillus subtilis* АТСС 6663 та *Staphylococcus aureus* ССМ 3953 [83], та у 9-бром-5-морфоліно-тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну протиракової активності проти лінії клітин лейкемії *L1210* та товстого кишкового *Caco-2* [77], було досліджено зазначену біологічну дію ряду синтезованих 5-*S*-похідних вказаної конденсованої гетероциклічної системи.

Серед протестованих 26 сполук *S*-похідних тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіону (4.1, 5.1-5.3, 6.1-6.5, 7.1-7.2, 8.1-8.4, 9.1-9.3, 10.1-10.8), найбільша кількість виявилась протигрибковими речовинами (5.3, 6.1-6.3 та 8.4). Так, найкращі результати продемонстрували 1-(4-метоксифеніл)-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)етанон (8.4) та 5-(3-хлорпропілтіо)тетразоло[1,5-*c*]хіназолін (5.3), що затримували ріст *Candida albicans* на 22 мм та діяли на рівні ністатину (табл.4.3).

**Діаметр зон пригнічення росту грампозитивних, грамнегативних  
мікроорганізмів та грибів, мм**

Сполука	Конц., мкг/диск	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>C. albicans</i>
5.3	100	6*	6	6	6	6	6	22
6.1	100	15	14	6	15	6	6	15
6.2	100	15	12	6	16	6	6	16
6.3	100	6	11	6	18	6	6	10
7.2	100	6	7	6	6	6	6	6
8.4	100	21	30	6	6	16	11	22
Флюконазол	10	-#	-	-	-	-	-	35
Клотрикомазол	10	-	-	-	-	-	-	30
Ітраконазол	10	-	-	-	-	-	-	20
Ністатин	100	-	-	-	-	-	-	21
Гентаміцин	10	19	22	7	9	28	-	-
Амікацин	30	21	22	-	-	27	-	-
Цефтриаксон	30	33	33	-	-	25	25	-
Цефтазидим	30	29	21	-	-	25	-	-
Цефметазол	30	28	24	-	-	-	-	-
Ампіцилін	10	26	22	16	17	-	-	-

Примітки: \* – 6 мм – діаметр паперового диску;

# – сполука не досліджувалась.



Ріст грампозитивних коків *Staphylococcus aureus* та *E. faecalis*, що викликають переважно інфекції шкіри, сечових шляхів та бактеріємії, затримували *S*-заміщені алкіламіноалкіли (6.1-6.3).

При цьому цікаво, що з подовженням та розгалуженням алкільного ланцюга амінів з *N,N*-диметил (6.1) до *N,N*-ізопропил (6.3) активність проти *Staphylococcus aureus* падала (з 14 мм до 11 мм), та проти *Enterococcus faecalis* зростала (з 15 мм до 18 мм, табл. 4.3) та навіть перевищила зони інгібування гентаміцину (9 мм) та ампіциліну (17 мм). *S*-Заміщений 4-метоксифенілетанон (8.4) затримував ріст *Staphylococcus aureus* на 30 мм, також перевищуючи дію гентаміцину, ампіциліну, амікацину та цефтазидиму, хоч і у більшій концентрації. Але, на жаль, ці сполуки (6.1-6.3, 8.4) виявились неактивними по відношенню до *Enterococcus aeruginosa*.

Відомо, що грамнегативні палички *Pseudomonas aeruginosa* є збудниками госпітальних інфекцій (пневмонії, інфекції сечових шляхів, бактеріємії, ранової інфекції та сепсису). Серед усіх сполук тільки 1-(4-метоксифеніл)-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)етанон (8.4) продемонстрував протимікробні властивості, затримуючи ріст зазначеного мікроорганізму на 16 мм, не досягаючи рівня антибіотиків порівняння.

Щодо впливу на *Escherichia coli*, то сполуки 6.1, 6.2 та 8.4 також показали значні зони інгібування росту – 15 мм, 15 мм та 21 мм відповідно (табл. 4.3). Остання сполука інгібувала ріст мікроорганізму, як і амікацин (21 мм), та трохи краще, ніж гентаміцин (19 мм) у концентрації 30 та 100 мкг.

Синтезовані сполуки також було досліджено на факультативно-анаеробні грамнегативні палички – *Klebsiella pneumoniae*, що викликають пневмонію, цистит, пієлонефрит, септичний артрит, сепсис та бактеріємію. Тільки 1-(4-метоксифеніл)-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)етанон (8.4) негативно впливав на ріст і цього мікроорганізму (11 мм, табл. 4.3).

Таким чином можна прослідити деяку закономірність в прояві біологічної дії (рис. 4.1).



**Діаметр зон пригнічення росту грампозитивних, грамнегативних  
мікроорганізмів та грибів, мм**

Сполука	Конц., мкг/диск	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>C. albicans</i>
12.5	100	6	6	6	6	6	8	6
12.10	100	6	6	6	6	6	7	6
12.34	100	6	6	6	6	6	7	6
12.36	100	6	6	6	6	6	8	6
Ампіцилін	10	26	22	16	17	-#	-	-
Цефтазид	30	29	21	-	-	25	-	-
Амікацин	30	21	22	-	-	27	-	-
Гентаміцин	10	19	22	7	9	28	-	-
Цефтриаксон	30	33	33	-	-	25	25	-
Ністатин	100	-	-	-	-	-	-	21

Примітки: \* – 6 мм – діаметр паперового диску;

# – сполука не досліджувалась.

Так, введення ацетамідного залишку у п'яте положення тетразоло-[1,5-с]хіназоліну мало негативний вплив на антимікробні властивості (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*), а також на протигрибкові властивості (*Candida albicans*) у порівнянні з етиламінодіалкілами та хлорпропільним залишками [129].

Крім того, на протимікробні властивості було досліджено усі інші функціональні класи сполук: 13.1-13.5, 15.1 15.7, 16.1-16.3, 17.1, 18.1-18.5,

19.1-19.4, проте вони виявились недієвими проти досліджуваних штамів мікроорганізмів.

Таким чином, 87 сполук було протестовано на протимікробні властивості, проте їх помірна дія не перевищувала сполуки порівняння.

4.3 Спрямований пошук протипухлинних засобів на основі *in silico* та *in vitro* методології

4.3.1 Дослідження *in vitro* *S*-похідних тетразоло[1,5-*c*]-хіназолін-5-тіону на 60 лініях раку людини. На першому етапі проводився віртуальний відбір серед усіх синтезованих сполук для проведення досліджень *in vitro* у Національному інституті раку США, згідно внутрішніх вимог. Перші відібрані 11 сполук (5.1, 5.2, 8.1-8.4, 9.1-9.3, 10.2) були досліджені на 60 ліній раку (кишковика, нирок, простати, яєчників, грудної залози, дрібноклітинного раку легень, ЦНС, меланоми та лейкемії, (дод. Б, табл. Б.1). Відібрані сполуки в подальшому тестувались на клітинних лініях людських пухлин у концентрації  $1,00 \times 10^{-5}$  М [98]. Згідно з методикою NCI протираковий ефект оцінювали за цитостатичним впливом речовин на клітинні культури пухлин методом флуоресцентного зафарбовування [138].

Згідно з методикою протираковий ефект оцінювали за цитостатичним впливом сполуки, що тестували на клітинні культури пухлин [138]. Метод полягає у порівнянні оптичної густини клітинних культур з барвником сульфородаміном Б перед експозицією з розчином сполуки, що тестували в ДМСО та після неї. Відсоток росту клітинної культури розраховується за даними вимірів оптичної густини. Результати протипухлинної дії нижче 5 % у таблиці не було зафіксовано.

Протипухлинна активність сполук визначали відповідно до значення 100, що означає, відсутність пригнічення росту. Значення 30 відповідає інгібуванню росту на 70 %. Значення 0 відповідає відсутності росту за час проведення експерименту. Значення -30 відповідає 70 % летальності. Значення -100 означає, що всі клітини були мертві.

Проаналізувавши результати протипухлинної активності, було встановлено, що сполуки 8.2, 9.2, 9.3 та 10.2 виявили летальність у клітин лейкемії CCRF-CEM на 50,22 %, 55,92 %, 44,39 % та 67,55 % відповідно. А сполуки 2.2 та 3.3 також затримували ріст лінії клітин HL-60(TB) на 63,20 % та 58,75 % відповідно.

Крім того, помірні результати показали наступні сполуки. Так, 5-метилтіотетразоло[1,5-с]хіназолін (5.1) є ефективним проти раку ЦНС лінії клітин SNB-75 (36,19 %), раку нирок лінії клітин UO-31 (38,69 %), раку грудної залози лінії клітин BT-549 (18,36 %). Тоді, як 5-фенетилтіотетразоло[1,5-с]хіназолін 5.2 – проти MOLT-4 лейкемії (18,84 %), HOP-92 дрібноклітинного раку легень (18,19 %), UACC-62 меланоми (19,31 %), IGROV1 раку яєчників лінії (14,60 %), CAKI-1 та UO-31 раку нирок (14,80 % та 17,73 %), PC-3 раку простати (15,84 %), MCF7 та MDA-MB-468 раку грудної залози (14,16 % та 26,40 %).

1-(2,5-Диметоксифеніл)-2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)етанон (8.4) – проти MOLT-4 лейкемії (15,38 %), SNB-75 раку ЦНС (15,11 %), MCF7 раку грудної залози (14,13 %). А незаміщений, 1-феніл-2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)етанон (8.1) – проти HOP-62 дрібноклітинного раку легень (14,18 %), SNB-75, U251 раку ЦНС (29,23 % та 15,01 %), MCF7 раку грудної залози (14,13 %), MALME-3M меланоми (23,65 %).

1-(4-Метоксифеніл)-2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)етанон (8.3) – проти HOP-62, HOP-92, NCI-H460 дрібноклітинного раку легень (20,84 %, 24,90 % та 30,30 % відповідно), KM12 раку кишковика (18,15 %), SF-539, SNB-19, U251 та SNB-75 раку ЦНС (17,82 %, 24,46 %, 44,93 % та 19,43 % відповідно), MALME-3M меланоми (21,84 %), IGROV1, OVCAR-4, NCI/ADR-RES, SK-OV-3 раку яєчників (18,53 %, 20,44 %, 15,29 % та 23,37 % відповідно), UO-31 раку нирок (18,44 %), MCF7 раку грудної залози (26,27 %).

(Тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)оцтова кислота (9.1) – проти K-562 лейкемії (14,68 %), SNB-75 раку ЦНС (16,38 %), UO-31 раку нирок (29,98 %). (Тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)пропанова кислота (9.2) – проти RPMI-

8226 лейкемії (15,93 %), SNB-75 раку ЦНС (13,85 %), UO-31 раку нирок (24,04 %). Етиловий естер (тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)оцтової кислоти (10.2) – проти UO-31 раку нирок (14,74 %).

Підсумовуючи результати протипухлинних досліджень, найбільш чутливими до дії *S*-похідних тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіону виявились лінії клітин UO-31 раку нирок, MOLT-4 лейкемії, SNB-75 раку ЦНС та HOP-92 раку легень. Аналіз «будова-активність» виявив, що введення фенацильного залишку у молекулу, а саме 1-(4-метилфеніл)-етанону (8.2), 1-(2,5-диметоксифеніл)-етанону (8.4), 1-(4-метоксифеніл)-етанону (8.3) та карбоксильної групи (9.1-9.3) призвело до появи у сполук протиракової дії, а модифікація до естерної групи (10.2) – до найсильнішого летального впливу на клітини лінії лейкемії CCRF-CEM.

4.3.2 Дослідження *in vitro* *N*-арил-(бензил-, гетерил-)-2-[(тетразоло-[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідів на 60 лініях раку людини. Для проведення досліджень *in vitro* у Національному інституті раку США поміж синтезованих ацетамідів було відібрано 19 сполук (12.1-12.3, 12.5-12.9, 12.16-12.20, 12.23, 12.29, 12.31, 12.34-12.36).

У результаті досліджень, було встановлено, що саме *N*-гетерил-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіо)ацетаміди (12.34, 12.35) мають найсильнішу протипухлинну активність. У таблиці 4.5 сполуки розташовані в порядку зменшення діапазону приросту, та чітко прослідковуються, що сполуки з гетерильним фрагментом мають найбільш виражену активність. Результати для кожного тестування у порівнянні з контрольними клітинами представлені в додатку Б, табл. Б.1.

*N*-(Бензо[*d*]тіазол-2-іл)-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіо)ацетаміди (12.35, 12.36) показали найвищі властивості інгібування проти клітин меланоми. Введення метоксигрупи у положення С-6 бензо[*d*]тіазолу призвело до отримання найбільш активної сполуки, а саме *N*-(6-метилбензо[*d*]тіазол-2-іл)-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл-тіо)ацетаміду (12.35), який показав летальну протипухлинну активність (10 μM) щодо

клітинної лінії LOX IMVI меланоми. Заміна метоксигрупи на метильну (12.34) призвела до зниження протипухлинної активності, а введення хлору до бензо[*d*]тіазолу (12.36) призвело до втрати активності. Сполука 12.35, окрім негативного впливу на меланому продемонструвала значну протипухлинну активність проти лейкемії клітинної лінії SR (47,33 %), недрібноклітинного раку легені клітинної лінії NCI-H460 (38,23 %), раку товстої кишки клітинної лінії KM12 (31,50 %) та раку ЦНС клітинної лінії SF-295 (16,79 %).

Таблиця 4.5

**Цитотоксична активність *N*-арил-(бензил-, гетерил-)-2-[(тетразоло-  
[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідів**

Сполука	Середній приріст, %	Діапазон приросту, %
1	2	3
12.35	83,53	-29,66-120,96
12.34	93,51	31,40-124,47
12.19	97,98	38,33-119,50
12.36	91,30	56,13-113,40
12.6	100,50	60,11-129,44
12.29	95,51	70,31-114,09
12.31	96,97	72,69-122,59
12.18	99,07	75,07-128,82
12.8	98,10	76,42-115,07
12.16	99,68	78,07-113,52
12.1	100,14	78,28-128,35
12.20	96,52	78,61-115,94
12.23	99,58	79,68-125,33
12.7	101,41	80,85-120,07
12.9	97,62	81,33-121,49
12.5	101,12	82,16-124,56
12.3	102,53	83,30-115,54

1	2	3
12.17	102,65	83,68-130,77
12.2	101,75	85,58-127,13

Говорячи про феніл- і бензилзаміщені сполуки, *N*-(3-фторбензил)-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)ацетамід (12.19) показав високий відсоток інгібування росту (38,33 %) по відношенню до клітинної лінії LOX IMVI меланому. Фенілзаміщені сполуки мали лише помірну протиракову дію.

Таким чином, було доведено, що *N*-арил(бензил, гетерил)-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіо)ацетаміди (12.34-12.36) були селективними щодо клітинної лінії LOX IMVI меланому, в той час як 2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)-1-(*n*-толіл)етанон (8.2) та карбонові кислоти 9.1, 9.3 були селективними щодо клітинної лінії CCRF-CEM лейкемії [138]. Але, на жаль, жодна з сполук не була відібрана для подальшого дослідження дозозалежності.

4.3.3 Дослідження *in vitro* 6-*N*-*R*-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів на 60 лініях раку людини. Серед 6-*N*-*R*-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів, тільки чотири сполуки, а саме 15.7, 16.2, 18.3 та 18.4 були відібрані на первинне дослідження проти 60 клітинних ліній раку (дод. Б, табл. Б.1).

Найчутливішою клітинною лінією виявилася UO-31 раку нирок. Слід зазначити, що *N*-(4-фторбензил)-*N*-(2-((4-фторбензил)аміно)-2-оксоетіл)-2-(5-оксотетразоло[1,5-*c*]хіназолін-6(5*H*)-іл)ацетамід (18.4) мав найвищий відсоток затримки росту ракових клітин, а саме на 33,55 %. Крім того, ця сполука негативно впливала на клітинну лінію лейкемії RPMI-8226, затримуючи ріст ракових клітин на 34,36 %.

Враховуючи наявність протипухлинної дії у *S*- та *N*-заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів, логічним продовженням дослідження було вивчення молекулярного докінгу для прогнозування механізму дії сполук.



4.3.4 Молекулярний докінг *in silico* та дослідження *in vitro* клітинних механізмів реалізації протипухлинного ефекту синтезованих сполук. Казеїн кіназа 2 (СК2) – належить до родини серин-треонінових протеїнкіназ. СК2 є однією з перших відкритих кіназ, проте остаточно її функції досі не досліджено. На сьогоднішній день показано, що протеїнкіназа СК2 залучена до процесів реплікації ДНК, транскрипції генів, росту клітин та апоптозу [139, 140]. Серед більш ніж 300 субстратів є білки, що забезпечують функціонування нуклеїнових кислот, та які задіяні в процесі трансляції, транскрипції, сигнальної трансдукції, цитоскелету та ферменти метаболізму [141]. Надекспресія СК2 зумовлює розвиток ряду патологій, серед яких онкологічні захворювання [142, 143], хвороба Альцгеймера [144], гломерулонефрит [145], запальні процеси [146], деякі вірусні інфекції та діабет-асоційовані захворювання очей [147]. Тому ця кіназа є важливою фармакологічною мішенню, а її інгібітори можуть бути основою для розробки протиракових, противірусних та протизапальних препаратів. Тому основним завданням роботи став пошук нових інгібіторів протеїнкінази СК2 серед функціональних заміщених тетразоло[1,5-с]хіназоліну з використанням методів комп'ютерного моделювання та біохімічних тестів.

Враховуючи те, що дані інгібітори є перспективними для розробки на основі них більш активних та селективних інгібіторів, було ретельно вивчено комплекси АТФ-залежного сайту СК2 та сполук 12.36 та 12.35, та запропоновано для них способи зв'язування ліганду з рецептором.

Так, сполука 12.36 утворює зв'язки з ключовими амінокислотними залишками АТФ-залежного сайту СК2. 6-Хлоро-1,3-бензотіазольний замісник утворює гідрофобні зв'язки ( $\pi$ -алкіл,  $\pi$ - $\sigma$ ) з Leu45, Glu46, Val53. Тетразоло[1,5-с]хіназоліновий гетероцикл утворює гідрофобні зв'язки ( $\pi$ -алкіл,  $\pi$ - $\pi$ ) з Val66, Lys68, Phe113, Ile174, Ile95 та неklasичний водневий зв'язок з Asp175 (між  $\pi$ -хмарою тетразолу та амідною групою амінокислотного залишку) (рис. 4.2).

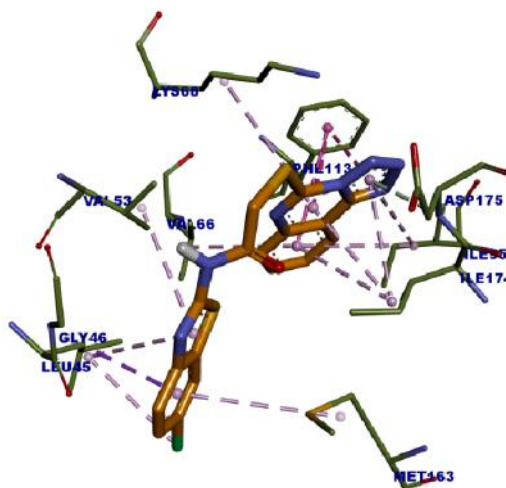


Рис. 4.2. Механізм зв'язування сполуки 12.36 з активним центром протеїнкінази СК2. Оливковими пунктирними лініями показано некласичні водневі зв'язки, фіолетовими – гідрофобні  $\pi$ - $\sigma$ -зв'язки, блідо-рожевими – гідрофобні  $\pi$ -алкіл зв'язки, рожевими – гідрофобні  $\pi$ - $\pi$ -зв'язки

Сполука 12.35 має подібний механізм зв'язування з АТФ-залежним сайтом СК2, як у сполуки 12.36 (рис. 4.3).

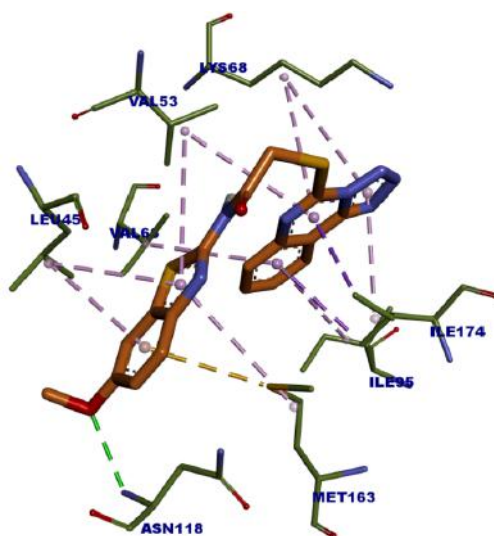


Рис. 4.3. Механізм зв'язування сполуки 12.35 з активним центром протеїнкінази СК2. Зеленими пунктирними лініями показано класичні водневі зв'язки, фіолетовими – гідрофобні  $\pi$ - $\sigma$ -зв'язки, блідо-рожевими – гідрофобні  $\pi$ -алкіл-зв'язки, жовтими –  $\pi$ -сульфур-зв'язки

Інгібітор зміщений в сторону хінж-ділянки, у якої є водневий зв'язок між киснем метокси-групи ліганду та аміногрупою Asn118. Зникають  $\pi$ - $\pi$ -зв'язки між тетраоло[1,5-*c*]хіназоліновим гетероциклом та Phe113, та

з'являються нові гідрофобні зв'язки з Lys68 та між  $\pi$ -хмарою 6-метокси-1,3-бензотіазолового замісника та сульфуром Met163. Дані зв'язки, зокрема водневий зв'язок з хінж-ділянкою, вплинули на поліпшення активності сполуки 12.35 (рис. 4.3).

Крім того, за допомогою пакета програми [148] було проведено докінг з епідермальним фактором росту з Гефітинібом (2ITY.pdb) [149]. Вибір саме цієї біологічної мішені зумовлений літературними даними щодо механізму дії похідних 4-R-анілінохіназолінів – відомих протипухлинних засобів [150, 151]. За допомогою програми Omega було створено ряд конформерів з оптимізованою геометрією, а програмою Fredreceptor було виділено активний центр білка для проведення зв'язування з ним молекули. Таким чином підготовлений ліганд та рецептор було підвергнуто FRED докінгу.

Згідно функції Consensus Score сполука 9.2 показала найвищу спорідненість до EGFR, але все ще нижче в порівнянні з відомими препаратами (Гефітиніб, Лапатиніб, дод. Б, табл. Б.2).

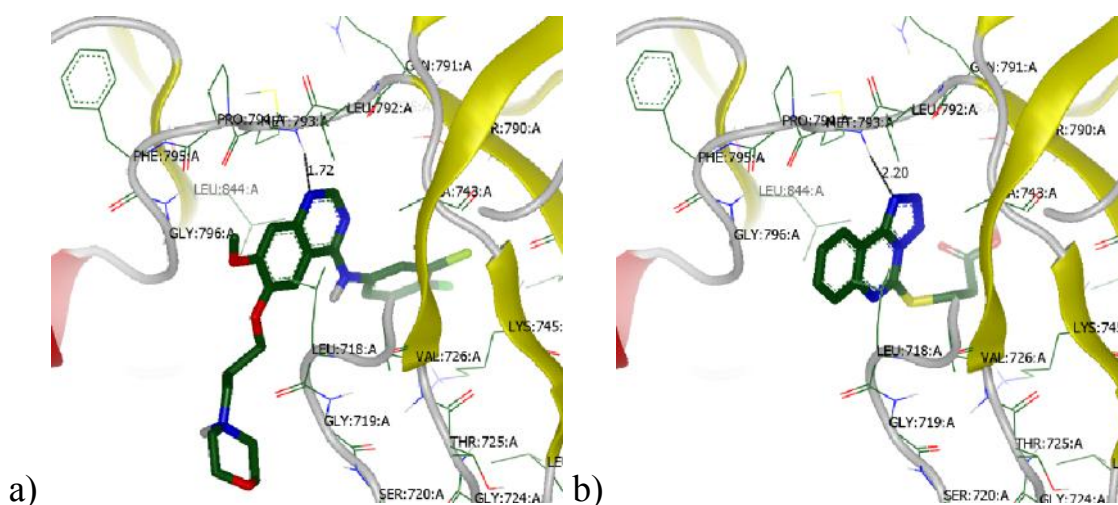


Рис. 4.4. а) Докінг Гефітиніба з сайтом зв'язування EGFR; б) Докінг сполуки 9.2 з сайтом зв'язування EGFR. Водневі зв'язки показані у вигляді чорних ліній

Молекулярний докінг з візуальним контролем показав, що сполука 9.2 має водневий зв'язок активним сайтом EGFR-кінази (зазначений чорною

лінією):  $N\cdots NH/ Met\ 793$  (2,20 Å), в той час як Гефітиніб має коротший зв'язок між тими ж атомами (1,72 Å) (рис. 4.4).

Скорингові функції, які були використані для розрахунку афінитету для амідів, присутні в додатку Б, табл. Б.3.

Відповідно до скорингових функцій *N*-(2-метоксифеніл)-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)ацетамід (12.1) та *N*-(2-фторбензіл)-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)ацетамід (12.18) показали найвищий афінитет до біологічної мішені, але нижчі у результаті порівнянні з Гефітинібом та Лапатинібом. Крім того, візуалізація даних виявила, що сполука 12.18 зв'язується з EGFR водневим зв'язком:  $C(O)\cdots MET:793$ : (2,36 Å) (рис. 4.5).

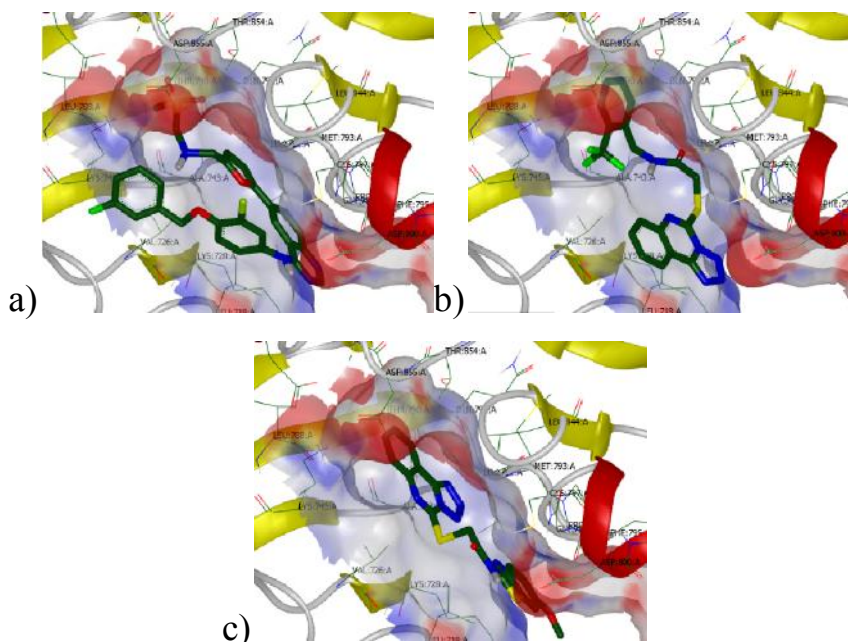


Рис. 4.5. а) Взаємодія Лапатинібу з сайтом зв'язування EGFR; б-с) Взаємодія сполук 12.18 та 12.35 з сайтом зв'язування EGFR, відповідно. Водневий зв'язок показаний у вигляді жовтої лінії

Орієнтуючись на результати молекулярного докінгу тільки три 2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)ацетаміди 12.29, 12.35 та 12.36 було відібрано для дослідження інгібування протеїнкінази СК2. Так, сполука 12.36 мала  $IC_{50} = 5,3$  мкМ, а сполука 12.35 –  $IC_{50} = 4,9$  мкМ (табл. 4.5).

**Результати інгібування протеїнкінази СК2  
N-гетерил-2-[(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідами**

Сполука	Залишкова активність у концентрації 33,3 мкМ, %	IC <sub>50</sub> , мкМ
12.29	82	-
12.35	3	4,9
12.36	5	5,30

Таким чином, наявність потенційної протипухлинної активності у віртуально відібраних сполук була підтверджена дослідями *in vitro* (СК2 протеїнкіназа) та *in silico* (молекулярний докінг). При цьому варто зазначити, що сполуки, які показали високі результати протиракової дії, виявились стимуляторами розвитку інших ліній ракових клітин. Це вказує на необхідність подальшої модифікації структури синтезованих сполук та продовження досліджень у цьому напрямі. Оптимізація цитотоксичної терапії дає можливість потенціювати ефективність хіміотерапії за рахунок: по-перше, створення нових хіміопрепаратів; по-друге, удосконалення методів транспорту препаратів до пухлини; по-третє, застосування багатокомпонентних режимів у високих дозах; по-четверте, використання модифікаторів хіміотерапії та, по-п'яте, призначення індивідуального лікування. Дослідження у цьому напрямку продовжуються, та отримані результати будуть використані для проведення подальшої модифікації «структури-лідера» з метою створення високоефективних та малотоксичних біологічно активних речовин.

4.3.5 Пошук кількісних співвідношень «структура-активність» (QSAR-аналіз) протипухлинної дії. За наявності результатів *in vitro* протипухлинної активності сполук, було вирішено провести QSAR-аналіз. Одержані дані по пригніченню росту онкоклітин у концентрації  $10^{-5}$  М були

використані для створення QSAR-моделі [128, 129, 137]. Так, були побудовані вісім QSAR-моделей (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Кількісні співвідношення структура-властивість,  
інгібування росту ракових клітин**

Лінії ракових клітин	Рівняння QSAR-моделі інгібування росту
L* RPMI-8226	$-5,013(\pm 4,644)*ATS6p-8,688(\pm 2,522)*$ $Mor26u-9,971(\pm 3,188)*F04[O-S]+111,543(\pm 13,841)$
L SR	$3,028(\pm 2,383)*RDF135m+16,510(\pm 4,27)*RDF155v+$ $12,271(\pm 9,32)*R5e+14,844(\pm 9,175)*F07[O-S]+80,392(\pm 11,157)$
nscLC NCI-H226	$0,772(\pm 0,464)*DISPv+3,079(\pm 2,820)*Mor11e+$ $23,486(\pm 6,815)*Mor31e+18,417(\pm 10,110)*R2m+64,138(\pm 14,442)$
ColC HCT-15	$-5,889(\pm 2,373)*nDB-3,276(\pm 0,723)*RDF115p+9,685(\pm 6,709)*$ $Mor23v-5,863(\pm 4,972)*B05[N-F]+119,821(\pm 5,485)$
ColC KM12	$-19,913(\pm 3,77)*RDF155v-0,215(\pm 0,120)*$ $Au+15,780(\pm 9,669)*F08[O-S]+117,593(\pm 7,196)$
OV OVCAR-3	$-1,610(\pm 0,890)*RDF115m+8,479(\pm 4,441)*C-039+4,706(\pm 3,582)*$ $Psychotic-80-10,450(\pm 3,671)*B08[C-S]+114,407(\pm 2,607)$
RC ACHN	$0,201(\pm 0,146)*RDF040u-12,543(\pm 2,805)*nArX-$ $11,069(\pm 5,000)*B09[N-N]+104,435(\pm 2,528)$
BC T-47D	$-4,432(\pm 1,184)*RDF105m-$ $4,007(\pm 2,940)*Mor05p+14,338(\pm 6,389)*$ $B08[N-N]+4,638(\pm 4,094)*F10[N-F]+99,238(\pm 8,891)$

Примітка. \* – L – лейкемія, nscLC – недрібноклітинний рак легень, ColC – рак товстої кишки, OV – рак яєчника, RC – рак нирок, BC – рак молочної залози

Програмне забезпечення QSARINS 2.2 було використано для побудови моделей та розрахунку кращої моделі множинної лінійної регресії, використовуючи дескриптори, отримані за допомогою Dragon 5.5 та MOPAC2012 (квантово-хімічні дескриптори) [152-156]. Через велику кількість дескрипторів - 1564, був використаний генетичний алгоритм для відбору змінних. Алгоритм GA обирає дескриптори для топ-10 моделей для кожної лінії. На основі квадрата коефіцієнта регресії ( $R^2$ ) та зваженого коефіцієнта перехресної кореляції ( $Q^2_{LOO}$ ) були обрані кращі з них. Для того, щоб уникнути перенасичення даними ми зосередилися на розробці простих (до 4-дескрипторів в рівнянні) моделей, з можливістю подальшого аналізу моделі на зовнішньому тестовому наборі (табл. 4.6). Крім того, множинна лінійна регресія була обрана для забезпечення прозорих та реалістичних моделей QSAR, як це було показано в попередніх публікаціях [157-163].

Таблиця 4.6

#### Статистичні характеристики розрахункових QSAR-моделей

Лінії ракових клітин	Навчальна вибірка					Тестова вибірка	
	$r^{2\#}$	RMSE tr	S	F	$Q^2_{LOO}$	$r^2$	RMSE ext
1	2	3	4	5	6	7	8
L* RPMI-8226	0,806	4,220	4,559	33,214	0,730	0,730	5,112
L SR	0,835	5,115	5,666	27,912	0,798	0,799	18,129
nscLC NCI-H226	0,805	2,931	3,234	23,768	0,730	0,731	19,234
CoIC HCT-15	0,863	2,946	3,250	36,358	0,820	0,821	10,886

1	2	3	4	5	6	7	8
ColC KM12	0,895	5,721	6,179	67,882	0,867	0,867	19,446
OV OVCAR-3	0,843	3,472	3,831	30,834	0,783	0,785	12,067
RC ACHN	0,816	3,521	3,803	35,506	0,754	0,754	7,958
BC T-47D	0,844	5,028	5,548	31,097	0,776	0,780	11,918

Примітки: \* – L – лейкемія, nscLC – недрібноклітинний рак легень, ColC – рак товстої кишки, OV – рак яєчника, RC – рак нирок, BC – рак молочної залози;  
# –  $r^2$  – квадрат коефіцієнта регресії, RMSE – середньквдратична помилка, F – коефіцієнт Фішера,  $Q^2_{LOO}$  – зважений коефіцієнт перехресної кореляції та S – стандартна помилка.

Всі 8 моделей мають різні дескриптори групи функції радіального розподілу. Це молекулярні дескриптори, закодовані за допомогою радіальних базисних функцій, зосереджених на різних міжатомних відстанях (від 0,5Å до 15,5Å). Крім того, у всіх рівняннях присутні дескриптори, котрі відповідають за наявність/відсутність N-F, N-N, C-S зв'язків на топологічній відстані, дескриптори, котрі відповідають за частоту O-S, N-F зв'язків на топологічній відстані. Графічне представлення експериментальних та розрахункових значень інгібування росту відсотка можна побачити на рисунку 4.6.



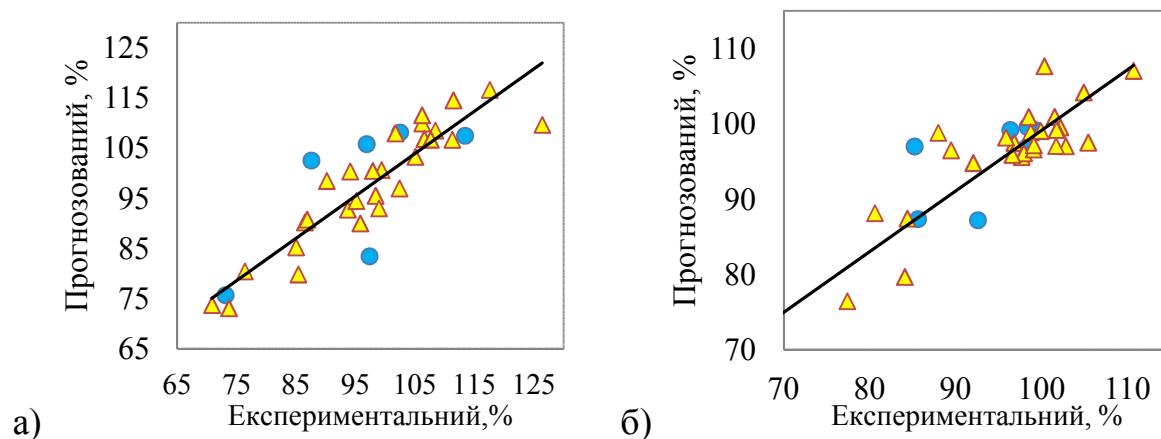


Рис. 4.6. Графік експериментальних та розрахункових значень відсотку інгібування раку молочної залози лінії T47D (а) та лейкозу лінії RPMI-8226 (б)  
Навчальна вибірка – трикутники, тестова вибірка – круги

Експериментальні результати для сполук 15.7, 16.2, 18.3 та 18.4 відповідали результатам, отриманим за допомогою QSAR-моделей (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Експериментальні дані речовин *in vitro* протираковинної активності в порівнянні з передбаченими за допомогою QSAR-моделей, %**

Лінії ракових клітин	15.7		16.2		18.3		18.4	
	Експеримент	Прогноз	Експеримент	Прогноз	Експеримент	Прогноз	Експеримент	Прогноз
1	2	3	4	5	6	7	8	9
L* RPMI-8226	100,3	107,7	97,9	96,1	110,7	107,1	65,6	66,9
L SR	105,6	104,1	104,3	102,3	116,5	103,8	94,2	100,0
nscLC NCI-H226	89,5	90,5	96,8	97,3	93,8	140,6	78,9	78,9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ColC HCT-15	104,5	104,9	100,9	100,8	108,6	108,0	97,5	98,2
ColC KM12	106,0	115,2	114,2	115,1	111,72	109,7	106,2	109,6
OV OVCAR-3	109,4	122,9	111,1	114,4	112,5	114,4	105,3	107,7
RC ACHN	109,7	109,2	110,2	109,4	106,8	105,2	77,2	78,9
BC T-47D	96,8	105,8	97,9	100,5	93,7	92,7	70,8	73,7

Примітка. \* – L - лейкемія, nscLC – недрібноклітинний рак легень,  
ColC – рак товстої кишки, OV– рак яєчника, RC – рак нирок,  
BC – рак молочної залози

Наприклад, зростання відсотку росту під дією сполуки 18.4 клітинної лінії RPMI-8226 було передбачено на рівні 66,93 % та в експерименті було отримано 65,64 %. Ще більш точний прогноз був для NCI-H226 - 78,87 % проти 78,93 % в експерименті (табл. 4.7).

Крім того, рівень промоції росту клітин також прогнозується на високому рівні. Наприклад, для сполуки 18.4 була виявлена добра кореляція даних між експериментальними та прогнозами. Так, для клітинних ліній KM12 та OVCAR-3 очікувався відсоток зростання в розмірі 109,6 та 107,7 %, в той час як *in vitro* тест показав 106,2 % та 105,3 % відповідно. Проте, для сполуки 18.3, для клітинної лінії NCI-H226 результати виявляють істотну різницю між передбаченими та експериментальними значеннями.

#### 4.4 Дослідження *in silico* та *in vivo* гіпоглікемічної активності 1-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)-R<sub>1</sub>-феніл)-3-R<sub>2</sub>-феніл(етил)сечовин та R<sub>1</sub>-тетразоло-[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів

Цукровий діабет є другим жахливим захворюванням після раку. Тому пошук сполук для його лікування є дуже важливим. У роботі Momose і співавторів була виявлена гіпоглікемічна та гіполіпідемічна активності в ряду 5-(4-алкоксифенілалкіл)-1*H*-тетразолів А (рис. 4.7). Також Pattana та інші отримали похідні 2,4-тіазолідиндіонів В, що містять тетразольне кільце з метою цукрознижуючих речовин [132]. Наваррете-Вазкуез Г. та інші синтезували тетразол, котрий є ізостеричним аналогом клофібрату, сполука С [133]. Крім того, синтез, докінгові та *in vivo* дослідження гіпоглікемічної активності серед тетразоловмісних *N*-глікозидів (D), були проведені Kumari та Gao (рис. 3.1) [134, 135].

Більш того, похідні хіназоліну теж мають антидіабетичну активність. Так, 2-втор-аміно-3*H*-хіназолін-4-они проявили ефект значного зниження рівня глюкози в крові в стрептозотоциной моделі щурів [164], як 1-тіоксо-1,2,7,8,9,10-гексагідро-3*H*-піримідо[1,6-*a*]хіназолін-3-он [165]. Також *N*-[7-хлор-2-(4-метоксифеніл)-4-оксохіназолін-3(4*H*)-іл]-4-нітробензолсульфо-намід виявив високий антидіабетичний потенціал [166]. Та похідні *N*-4-(R-феніл)-5-{{(2-фенілхіназолін-4-іл)-окси}-метил}-1,3,4-тіадіазол-2-аміну відповідно до докінгових досліджень також показали високу гіпоглікемічну активність [167].

Таким чином, поточною метою було дослідження сполук, які поєднують в собі два різних структурних фрагменти протидіабетичних препаратів (сульфонілсечовину та бігуаніди). Як підкреслюється у рисунку 3.1, структура Е має обидва фрагмента: сечовину та тетразол, аналогічні фрагменту бігуанідів. Таким чином, для досягнення мети, серія 1-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)-R<sub>1</sub>-феніл)-3-R<sub>2</sub>-феніл(етил)сечовин (Е, 14.1-14.31) та

ряд R<sub>1</sub>-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів (13.1-13.5) було досліджено на гіпоглікемічну дію.

Для виявлення можливої взаємодії були проведені молекулярні дослідження. Як мішені, було вирішено використовувати наступні білки: 11- $\beta$ -гідроксистероїддегідрогеназу 1-го типу (HSD11B1, PDB ID - 3QQP), рецептор, що активується  $\gamma$  пероксисомним проліфератором ( $\gamma$ -PPAR, PDB ID - 2XKW) та діпептидилпептидазу-4 (DPP4, PDB ID - 2RGU). Зазначені цілі були обрані в якості основних ферментів, котрі мають відповідальність за гіпоглікемічну активність. Піоглітазон, Лінагліптин і 4-(1*H*-імідазол-4-іл)піперидин-1-іл)(3,4-дигідрохінолін-1(2*H*)-іл)метанон були використані в якості порівняння [168-170]. Ці структури були отримані з PDB-файлів білків і повторно були підвернені процедурі докінгу, для того, щоб мати значення спорідненості, які можуть бути використані в якості порівняння (табл. 4.8). Слід зазначити, що сполука 14.11 продемонструвала кращу афінність, як до  $\gamma$ -PPAR, так і до DPP4 зі значенням -10,1 ккал/моль та -9,9 ккал/моль. У той час як речовина 14.29 підходить до HSD11B1 з найкращим значенням -9.9 ккал/моль.

Візуалізація взаємодії для сполуки 14.11 наведена на рисунку 4.8. З білком HSD11B1 відповідно до проведеного докінгу спостерігалися такі взаємодії: CF3-група має вуглець-фтор взаємодію між двома залишками амінокислот THR222 та THR124 та класичний водневий зв'язок між LEU217 та азотом тетразола (рис. 4.8, а).

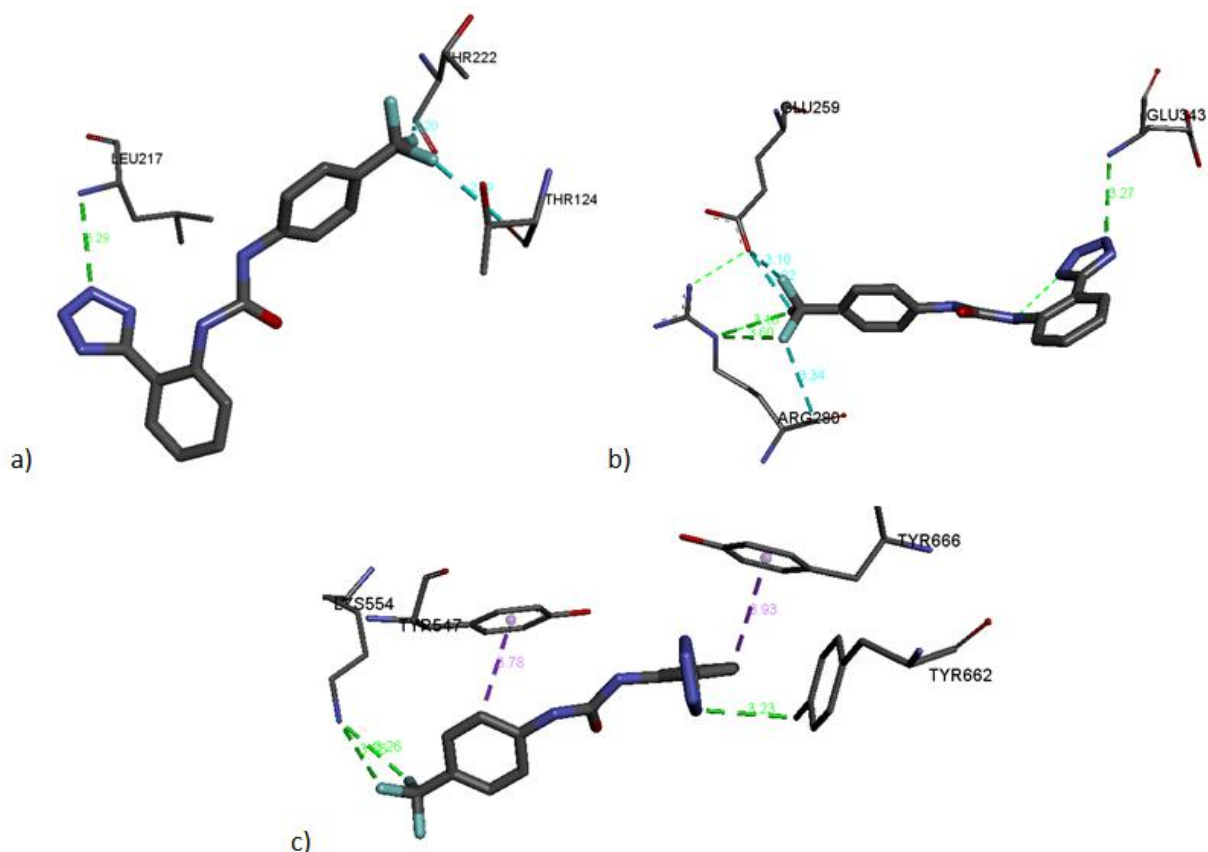


Рис. 4.8. Взаємодія між сполукою 14.11 з HSD11B11 (а), з  $\gamma$ -PPAR (б) і з DPP4 (с). Зелений – класичні водневі зв'язки, фіолетовий – гідрофобні  $\pi$ - $\sigma$ -взаємодії, світло-блакитний - вуглець-фтор взаємодії

З білком  $\gamma$ -PPAR:  $\text{CF}_3$  група сполуки 14.11 має як вуглець-фтор взаємодію, так і класичний водневий зв'язок між GLU259 і ARG280, та крім того класичний водневий зв'язок між GLU343 та азотом тетразола (рис. 4.8, б). Говорячи про DPP4: класичний водневий зв'язок між азотом тетразолу і TYR662, два класичні водневі зв'язки між  $\text{CF}_3$  і LYS554, та 2 гідрофобні  $\pi$ - $\sigma$ -взаємодії між TYR547 і другим атомом карбону в  $\text{CF}_3\text{Ph}$ , між TYR666 і шостим атомом карбону фенілу (рис. 4.8, с). Таким чином, можна відзначити, що класичний водневий зв'язку між азотом тетразола присутній у всіх білках.

Результати, отримані шляхом попереднього експериментального скринінгу 31 сполуки з ряду 1-(2-(1*H*-тетразол-5-іл)- $\text{R}_1$ -феніл)-3- $\text{R}_2$ -феніл-(етил)сечовин (14.1-14.31) та 5 сполук з  $\text{R}_1$ -тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-

онів (13.1-13.5) були інтерпретовані відповідно до площі під кривою (AUC, дод. Б, табл. Б.4). Більш високі значення AUC являють собою більш виражену гіпоглікемічну дію, в той час як негативне значення означає збільшення концентрації глюкози. Згідно динамічної площі під кривою більшість сполук показало свою здатність знижувати рівень глюкози в крові. Серед найбільш активних речовин виявилися 14.1, 14.2, 14.9, 14.10, 14.25 та 13.1, котрі містять етильний та CF<sub>3</sub> фрагменти. У той же час введення хлору- (14.27, 14.28), бром- (14.30 14.31), фтору- (13.3) та метилу- (14.21) навпаки призвело до збільшення глюкози в ході експерименту. Більш виражений вплив було зареєстровано на 4 та 6 год після введення, що може бути викликано часом поглинання в шлунково-кишковому тракті.

Ґрунтуючись на результатах попередніх скринінгових і докінгових досліджень, сполуки 14.1, 14.2, 14.4, 14.9-14.11, 14.21 та 13.1 було відібрано для досліджень на моделях дексаметазонового діабету.

Підшкірне введення дексаметазону (0,125 мг/кг) протягом 15 діб щурам призвело до помірної базальної гіперглікемії. Крім того, у таких щурів виникає толерантність до вуглеводнів та знижується чутливість периферичних тканин до дії інсуліну.

*Оральний тест на толерантність до глюкози.* Глюкозу (2 г/кг) вводили внутрішньошлунково за допомогою неінвазивного зонда. Зразки крові для аналізу глюкози відбирали перед введенням і через 15, 30, 60 і 120 хв (дод. Б, табл. Б.5).

Оцінка специфічної гіпоглікемічної дії (оральний тест на толерантність до глюкози) в умовах дексаметазонового діабету показала, що всі з'єднання виявляють зниження глюкози. Так, AUC сполук 14.1, 13.1 в два рази нижче, у порівнянні з референс-препаратами «Метформін» (50 та 200 мг/кг) та «Гліклазид» (50 мг/кг, дод. Б, табл. Б.5).

*Короткий інсуліновий тест.* Цей тест може оцінити чутливість як печінки, так і периферичних тканин до дії інсуліну, беручи до уваги інгібування продукції глюкози в печінці і збільшення утилізації глюкози

м'язами внаслідок ефекту гормону. Чутливість до інсуліну може бути визначена шляхом обчислення відсотка базального зниженню глюкози після 30 хв внутрішньоочеревної ін'єкції гормону тваринам (1 од/кг, табл. 4.8).

Таблиця 4.8

## Рівні глюкози після короткого інсулінового тесту, ммоль/л

Сполука	Початковий	30 хв	Зменшення,%
Інтакт	5,7±0,1	2,27±0,1	60,27±1,9*
Контроль	4,6±0,1	4,32±0,2	6,66±1,7 <sup>#</sup>
Метформін 200 мг/кг	5,6±0,2	3,62±0,1	34,6±3,7 <sup>#</sup>
Метформін 50 мг/кг	5,2±0,2	3,74±0,3	29,84±3,3 <sup>#</sup>
Гліклизид 50 мг/кг	5,4±0,2	3,51±0,3	34,93±2,8 <sup>#</sup>
13.1	4,9±0,2	3,02±0,2	38,02±1,9 <sup>#</sup>
14.1	4,7±0,1	4,45±0,1	4,99±1,0 <sup>#</sup>
14.2	4,7±0,1 <sup>#</sup>	2,92±0,1 <sup>#</sup>	37,91±2,1 <sup>#</sup>
14.4	5,8±0,3*	2,55±0,2	55,65±3,7*
14.9	5,2±0,1	4,27±0,2	18,05±3,6 <sup>#</sup>
14.10	5,0±0,1	4,18±0,1	15,39±2,5 <sup>#</sup>
14.11	4,9±0,1	4,45±0,2	8,28±0,3 <sup>#</sup>
14.21	5,1±0,1	2,63±0,1*	47,94±2,5 <sup>#</sup>

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою щурів;

# –  $p \leq 0,05$  порівняно з інтактною групою щурів.

Короткий інсуліновий тест показав, що сполуки 14.2, 14.4, 14.21 та 13.1 були найбільш активними, та сполуки 14.4 та 14.21 навіть перевищували активність препаратів.

*Адреналіновий тест.* Розчин адреналіну 0,18 % в дозі 0,5 мг/кг вводили щурам для визначення чутливості до кортикостероїдів. Концентрація

глюкози в крові вимірювалася перед введенням адреналіну та після 30 та 90 хв (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

## Рівні глюкози після адреналінового тесту, ммоль/л

Сполука	Початковий	30 хв	Збільшення, %	90 хв	Збільшення, %	AUC ммоль/л*хв
Інтакт	5,3±0,1	11,7±0,6	121,8±8,6	12,9±0,7	143,8±8,1	990,9±50,1
Контроль	4,3±0,2	9,6±0,5	123,9±15,2 <sup>#</sup>	11,7±0,3	171,6±10,3 <sup>#</sup>	1139,5±40,9
Метформін 200 мг/кг	6,7±0,2	9,6±0,2	42,2±2,8 <sup>*#</sup>	10,9±0,1	63,3±4,9 <sup>*#</sup>	891,0±32,1
Метформін 50 мг/кг	5,5±0,1	6,7±0,2	21,2±3,2 <sup>*#</sup>	10,6±0,2	92,2±4,9 <sup>*#</sup>	828,3±23,8
Гліклазид 50 мг/кг	6,0±0,1	7,7±0,2	28,4±5,9 <sup>*#</sup>	10,0±0,2	66,4±4,4 <sup>*#</sup>	795,0±13,9
13.1	5,4±0,2	8,7±0,4	59,9±5,6 <sup>*#</sup>	7,6±0,2	40,4±5,5 <sup>*#</sup>	506,0±38,3
14.1	5,7±0,1	7,7±0,2	35,8±3,6 <sup>*#</sup>	7,1±0,2	24,8±2,7 <sup>*#</sup>	647,0±13,5
14.2	5,1±0,2	13,8±0,5 <sup>*</sup>	170,0±10,3 <sup>#</sup>	15,0±0,6 <sup>*</sup>	193,1±11,0 <sup>*#</sup>	1146,0±39,1
14.4	6,4±0,4 <sup>*#</sup>	12,2±0,8	88,8±2,8 <sup>*#</sup>	13,8±0,6 <sup>*</sup>	115,7±4,2 <sup>*#</sup>	1058,5±56,9
14.9	4,4±0,1	8,4±0,4	92,7±10,2 <sup>#</sup>	7,6±0,2	73,2±3,9 <sup>*#</sup>	672,0±15,2
14.10	4,3±0,2	7,7±0,3	80,8±4,0 <sup>*#</sup>	6,7±0,2	56,9±3,8 <sup>*#</sup>	609,8±16,3
14.11	3,9±0,2	7,2±0,4	85,7±3,2 <sup>*#</sup>	5,5±0,4	43,5±5,6 <sup>*#</sup>	545,0±32,4
14.21	5,1±0,1	10,8±0,4	109,1±5,5 <sup>*</sup>	12,6±0,4 <sup>*</sup>	144,4±4,1 <sup>*</sup>	937,3±30,9

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою щурів;

# –  $p \leq 0,05$  порівняно з інтактною групою щурів.



Згідно адреналінового тесту сполуки 14.11 та 13.1 показали високу гіпоглікемічну активність, що перевищує активність ліків. Так, попередній відбір та дослідження на моделях дексаметазонового діабету довели високу гіпоглікемічну активність синтезованих сполук і молекулярний докінг показав можливий варіант взаємодії з рецептором.

Таким чином, загалом було досліджено 36 сполук на протиглікемічну активність. Отримані дані гіпоглікемічної активності навіщохнули на подальше дослідження біологічної активності сполук, а саме актопротекторної дії.

#### 4.5. Актопротекторна активність синтезованих сполук

4.5.1 Дослідження впливу *S*-похідних тетраоло[1,5-*c*]-хіназолін-5-тіону на тривалість плавання. Розумове і фізичне стомлення, як всяке біологічне явище, має різну природу. Раніше вважалось, що існує рефлекторне і метаболічне стомлення, а на теперішній час доведено, що існує єдина нейрометаболічна етіологія цього процесу [171, 172].

Актопротектори - препарати, що сприяють стійкості організму до фізичних навантажень без збільшення споживання кисню і теплопродукції, підвищуючи при цьому коефіцієнт корисної дії.

Відомі на ринку актопротектори відносять до метаболічних лікарських засобів невиснажливого типу дії, котрі можуть володіти також в більшій, чи меншій мірі антигіпоксичною активністю. Препарати відрізняються від антигіпоксантів тим, що первинно (безпосередньо) стимулюють синтез білків і підвищують працездатність [173, 174]. Проте не існує певних закономірностей між хімічною будовою та актопротекторною дією. Представлені хімічні сполуки мають різноманітну хімічну будову, та їх всіх об'єднує однакова фармакологічна активність. Хоча треба все ж зазначити, що більшість актопротекторів та антигіпоксантів у своїй будові містять той, чи інший гетероциклічний фрагмент.

Так, аналізуючи дані літератури, було знайдено декілька досліджень актопротекторної дії у заміщених хіназоліну. Зокрема у журналі «Chemical

and Pharmaceutical Bulletin» вченими Ногі М. та іншими була опублікована стаття, в котрій показана антигіпоксична властивість у ряду нових 4-феноксі-2-(1-піперазиніл)хіназолінів [175]. Ноотропну та протисудомну активності 4-алкокси-2-(1-піперазиніл)хіназолінів та їх похідних також вивчали вказані вчені та група Вакібаєв [176].

Вище наведене обумовлює раціональність досліджень актопротекторної активності серед похідних тетраоло[1,5-с]хіназоліну.

Було відібрано 15 представників (4.1, 6.2, 6.4, 7.2, 8.1, 8.2, 8.4, 9.1a, 10.2, 10.3, 10.5, 10.8, 12.3, 12.17, 13.1) з різних функціональних класів сполук для дослідження. Встановлено, що внутрішньоочеревинне введення щурам похідних тетраоло[1,5-с]хіназоліну (10 мг/кг) так само, як і бемітилу (50 мг/кг) супроводжувалося вірогідним підвищенням фізичної витривалості тварин у заданих умовах експерименту, що є ознакою наявності у них актопротекторної активності.

Найбільша за величиною актопротекторна дія при нормотермії спостерігалася на тлі сполук 4.1, 9.1a, 10.5 та 10.8, які за ефективністю вірогідно переважали еталонний актопротектор бемітил у заданих умовах експерименту відповідно в 1,5; 2; 1,6 та 1,7 рази (табл. 4.10).

*Таблиця 4.10*

**Вплив похідних тетраоло[1,5-с]хіназоліну та бемітилу на тривалість плавальної проби щурів при нормотермії, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість плавання, хв	Динаміка відносно контролю, %
1	2	3	4
9.1a	10,0	22,59±1,52 <sup>*#</sup>	+274,0
10.8	10,0	20,41±2,32 <sup>*#</sup>	+237,9
10.5	10,0	19,76±1,10 <sup>*#</sup>	+227,2
4.1	10,0	18,34±0,86 <sup>*#</sup>	+203,6

1	2	3	4
10.2	10,0	15,01±0,84*	+148,5
8.1	10,0	15,00±0,99*	+148,3
12.17	10,0	13,32±0,86*	+120,5
8.4	10,0	13,27±0,85*	+119,7
6.4	10,0	13,09±1,20*	+116,7
8.2	10,0	11,99±0,94*	+98,5
6.2	10,0	11,07±0,64*#	+83,3
10.3	10,0	10,89±1,48*	+80,3
7.2	10,0	10,82±1,09*#	+79,1
12.3	10,0	10,64±1,03*#	+76,2
13.1	10,0	8,33±0,95*	+37,9
Контроль (n=13)	-	6,04±0,39	-
Бемітил	50,0	14,54±1,39*	+140,7

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою щурів;

# –  $p \leq 0,05$  порівняно з бемітилом.

Найслабкішу актротекторну активність проявила сполука 13.1, у котрій в 5 положенні знаходиться оксо- група. Так, в умовах нормотермії динаміка відносно контролю складала 37,9 %, що є найменшим показником поміж протестованих сполук. В той час, як введення Сульфуру призвело до значного підвищення активності - тривалість плавання вірогідно зростала на 203,6 % для сполуки 4.1. Аналіз взаємозв'язку «будова-дія» показує, що актопротекторна активність синтезованих сполук визначається як базовою структурою молекули тетразол[1,5-с]хіназоліну, так і замісниками у 5 положенні. До посилення активності призвело введення залишку оцтової кислоти та її етилового естеру (10.2), метилового естеру 3-(4-хлорфеніл)пропіонової кислоти (10.5) та метилового естеру

4-метилбензойної кислоти (10.8). Покращення фармако-технологічних характеристик синтезованих сполук, а саме синтез натрієвої солі 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)оцтової кислоти (9.1a), призводить до найактивнішої сполуки. Модифікація молекули 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)оцтової кислоти шляхом синтезу 4-метоксианіліду, *N,N*-діетиламід у призвела до зниження активності синтезованих сполук. Ця тенденція характерна для відповідних заміщених бензильних похідних (7.2). Виходячи з вище сказаного треба зауважити про факт значної ролі Сульфуру в молекулі на виявлення активності, тому як і в молекулі бемітилу, присутній Сульфур зв'язаний з алкільним радикалом.

Середня тривалість плавання щурів контрольної групи у воді при  $t = 38-40^{\circ}\text{C}$  склала 5,33 хв. Нові похідні тетразоло[1,5-с]хіназоліну, як і бемітил, вірогідно підвищували фізичну витривалість тварин, що проявлялося збільшенням тривалості плавання відносно контролю. В найбільшій мірі це виражено для сполук 4.1, 9.1a, 10.5, 8.2, 8.1, 7.2, 8.4, 10.8 та 12.17. На тлі їх дії тривалість плавання вірогідно зростала на 496,2 %, 508,3 %, 539,2 %, 482,2 %, 605,8 %, 463,0 %, 433,4 %, 274,9 % та 353,7 % проти 195,5 % у бемітилу (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

**Вплив похідних тетразоло[1,5-с]хіназоліну та бемітилу на тривалість плавальної проби щурів в умовах гіпер- та гіпотермії, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість плавання у воді $t$ при $38-40^{\circ}\text{C}$ , хв	Динаміка відносно контролю, %	Тривалість плавання у воді $t$ при $10-12^{\circ}\text{C}$ , хв	Динаміка відносно контролю, %
1	2	3	4	5	6
8.1	10	$37,62 \pm 1,74^{* \#}$	+605,8	$5,06 \pm 0,43^{*}$	+62,7
10.5	10	$34,07 \pm 2,84^{* \#}$	+539,2	$4,33 \pm 0,22^{* \#}$	+39,2

1	2	3	4	5	6
9.1a	10	32,42±2,63 <sup>*#</sup>	+508,3	5,02±0,36 <sup>*</sup>	+61,4
4.1	10	31,78±2,78 <sup>*#</sup>	+496,2	4,31±0,27 <sup>*#</sup>	+38,6
8.2	10	31,03±1,47 <sup>*#</sup>	+482,2	4,09±0,32 <sup>*#</sup>	+31,5
7.2	10	30,01±3,58 <sup>*</sup>	+463,0	5,78±0,59 <sup>*</sup>	+85,9
8.4	10	28,43±1,04 <sup>*#</sup>	+433,4	5,59±0,29 <sup>*</sup>	+79,7
12.17	10	24,18±3,19 <sup>*#</sup>	+353,7	4,82±0,52 <sup>*</sup>	+54,9
10.8	10	19,98±2,46 <sup>*</sup>	+274,9	7,00±0,62 <sup>*</sup>	+125,1
6.2	10	10,94±0,88 <sup>*#</sup>	+105,3	5,68±0,57 <sup>*</sup>	+82,6
10.3	10	8,56±1,74 <sup>#</sup>	+60,6	5,00±0,63 <sup>*</sup>	+60,8
6.4	10	3,22±0,07 <sup>*#</sup>	-39,6	6,49±0,69 <sup>*</sup>	+108,7
12.3	10	7,33±0,38 <sup>*#</sup>	+37,5	5,32±0,51 <sup>*</sup>	+71,1
13.1	10	6,03±0,56 <sup>#</sup>	+13,1	5,28±0,44 <sup>*</sup>	+69,8
10.2	10	5,52±0,9 <sup>#</sup>	+3,6	6,26±0,43 <sup>*</sup>	+101,3
Контроль n=13	-	5,33±0,46	-	3,11±0,24	-
Бемітил	50	15,75±0,93 <sup>*</sup>	+195,5	5,85±0,58 <sup>*</sup>	+88,1

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою щурів;

# –  $p \leq 0,05$  порівняно з бемітилом.

При розгляді даних впливу похідних тетраоло[1,5-с]хіназоліну на тривалість плавальної проби щурів в умовах гіпертермії спостерігається деяка закономірність у порівнянні з нормотермією. Серед лідерів так само фігурують сполуки 8.1, 10.5, 9.1a та 4.1. Тоді, як сполука 13.1 знову відрізнялася своїми найменшими показниками. Цей факт може свідчити на користь достовірності результатів.

Актопротекторна дія досліджуваних речовин проявлялася також в умовах гіпотермії. У ході проведеного дослідження встановлено, що

речовини з лабораторними шифрами 10.2, 6.4 та 10.8 вірогідно підвищували тривалість плавання на 101,3 %, 108,7 % та 125,1 % відносно контролю, а ефективність бемітилу склала 88,1 %. Решта досліджуваних сполук також сприяла подовженню плавання, але їх ефект був нижчий, ніж у еталонного актопротектора.

Цікавим є те, що серед сполук, які активно проявили себе в умовах нормо- та гіпертермії тільки сполука 10.8 в умовах гіпотермії проявила високу активність. Тобто тільки сполука 10.8 в усіх трьох моделях експерименту, хоч у різній мірі, але перевищувала дію бемітилу у зазначених концентраціях.

Під час дослідження у похідних тетраоло[1,5-с]хіназоліну виявлено наявність побічної дії – судомні скорочення очеревинних м'язів, що проявлялося витягуванням задніх кінцівок тварин та прогинанням спини. Така дія спостерігалася при введенні сполук 10.2, 10.5, 8.2, 8.1, 8.4 та 12.17. На нашу думку, ці речовини, незважаючи на позитивну динаміку, доцільно виключити з подальшого дослідження.

Виходячи з вище викладеного, сполукою-лідером у даному ряду похідних тетраоло[1,5-с]хіназоліну є 9.1а. Для визначення її актопротекторної активності розраховано  $ED_{50}$  на підставі дії трьох доз (табл. 4.12).

Дослідження величини актопротекторної дії бемітилу проведено у діапазоні доз 25; 37,5 та 50 мг/кг внутрішньоочеревинно. У результаті введення препарату у вказаних дозах тривалість плавання щурів відносно контролю зросла відповідно на 35,9; 81,1 та 140,7 %.  $ED_{50}$  бемітилу становить 32 мг/кг.

Внутрішньоочеревинне введення щурам сполуки 9.1а у дозах 1,25; 2,5; 5 і 10 мг/кг супроводжувалось зростанням часу їх плавання відносно контролю відповідно на 40,1; 67,5; 95 і 274 %.  $ED_{50}$  даної сполуки в заданих умовах експерименту становить 1,7 мг/кг. Отже, за величиною актопротекторної активності за показником  $ED_{50}$  сполука 9.1а у 19 разів переважає бемітил.

**Вплив різних доз сполуки 9.1а та бемітилу  
на тривалість плавальної проби щурів при нормотермії, (M±m, n=6)**

Сполука	Доза, мг/кг	Час появи втоми, хв	Динаміка відносно контролю, %	ЕД <sub>50</sub> , мг/кг	Активність відносно бемітилу
Контроль	-	6,04±0,39	-	-	-
9.1а	10,0	22,59±1,50*	274,0	1,7	18,8
	5,0	11,78±0,36*	95,0		
	2,5	10,12±0,42*	67,5		
	1,25	8,46±0,38*	40,1		
Бемітил	50,0	14,54±1,38*	140,7	32	1,0
	37,5	10,94±0,32*	81,1		
	25,0	8,21±0,34*	35,9		

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

4.5.2 Дослідження впливу 6-*N-R*-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів на тривалість плавання. Зважаючи на виявлену раніше досить високу актопротекторну активність у 5-*R*-тіо-тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну [177, 178], було прийнято рішення про її дослідження в ряду *N-R*-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів для вивчення критичного ефекту заступників в 5-му або 6-му положенні, а також заміщення Сульфуру Оксисеном. Таким чином дослідити критичний вплив Сульфуру та розширити бібліотеку похідних тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну з вивченою актопротекторною дією.

Наступним на актопротекторну активність було протестовано перспективні у цьому напрямку ще сім 6-*N-R*-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-

5(6H)-онів (15.1, 15.3, 16.3, 19.2, 19.3, 18.3 та 18.5) на білих щурах лінії Вістар за тестом плавальної проби з додатковим навантаженням.

Встановлено, що внутрішньошлункове введення щурам похідних 6-*N-R*-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6H)-онів (50 мг/кг) так само, як і Мілдронату (50 мг/кг) супроводжувалося вірогідним підвищенням фізичної витривалості тварин у заданих умовах експерименту, що є ознакою наявності у них актопротекторної активності. Таким чином, тривалість плавання збільшилась для сполук 15.1, 19.2 та 18.5 у порівнянні з контролем на 55,50 %, 42,36 % і 22,92 % проти 22,20 % для «Мілдронату» (таблиця 4.13).

Таблиця 4.13

**Вплив 6-*N-R*-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6H)-онів та Мілдронату на тривалість плавальної проби щурів в умовах нормотермії,  $t - 24-26\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Сполука	Середній час плавання, с	Динаміка відносно контролю, %
15.1	224±20 <sup>*</sup>	+55,50
15.3	139±4 <sup>#</sup>	-3,47
16.3	143±4 <sup>#</sup>	-0,69
19.2	205±14 <sup>*</sup>	+42,36
19.3	120±9 <sup>*#</sup>	-16,67
18.3	177±7 <sup>*</sup>	+22,92
18.5	131±5 <sup>#</sup>	-9,03
Контроль	144±7	-
Мілдронат	176±9 <sup>a</sup>	+22,20

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою щурів;

# –  $p \leq 0,05$  порівняно з Мілдронатом.



Проте для сполук 19.3, 18.3, 15.3 та 16.3 фіксували незначне зниження тривалості плавання, а саме -16,67 %, -9,03 %, -3,47 % та -0,69 %. Порівнюючи дані раніше дослідженої актопротекторної активності 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну, слід зазначити, що у останніх зміна відносно контролю була істотно вищою.

Найбільш активні сполуки, а саме 15.1 та 19.2 були протестовані додатково в умовах гіпотермії. Так само, як і в умовах нормотермії динаміка відносно контролю зростає, а саме на 20,24 % для сполуки 15.1 та 3,57 % для сполуки 19.2 проти 7,14 % у Мілдронаті (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

**Вплив 6-*N-R*-тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6*H*)-онів та Мілдронату на тривалість плавальної проби щурів в умовах гіпотермії, при 10-12 °С, (M±m, n=6)**

Сполука	Середній час плавання, с	Динаміка відносно контролю, %
Контроль	84±4	-
Мілдронат	90±5	+7,14
15.1	101±3*	+20,24
19.2	87±4	+3,57

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

Таким чином, можна констатувати, що Сульфур в 5-му положенні є ключовим елементом у прояві актопротекторної активності (з урахуванням відомого актопротектора, який має S в структурі, а саме «бемітил»). Проте, активність 6-*N-R*-тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6*H*)-онів не зникає. Останнє доводить, що тетразоло[1,5-с]хіназолін сам по собі має актопротекторну активність. Так, введення найпростішого метильного радикала в положення 6, призвело до збільшення актопротекторних властивостей досліджуваного ряду.

Раніше проведені дослідження показали, що похідні хіноліну мають ерготропну дію [179-181], яка реалізується шляхом збільшення вироблення АТФ, за рахунок нормалізації реакцій в циклі Кребса. Таким чином, можна припустити, що подібний ерготропний механізм є ключовим в реалізації актопротекторної активності.

4.5.3 Дослідження *in vivo* натрію 2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтію)ацетату на фізичну витривалість щурів в умовах тривалої гіпокінезії. Згідно результатів дослідження, сполуку, яка продемонструвала найсильнішу актопротекторну дію, а саме 2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтію)ацетат, було вирішено дослідити більш детально, а саме в умовах тривалої гіпокінезії.

Хронічний іммобілізаційний стрес, як варіант гіпокінезії, моделювали шляхом поміщення щурів в тісні дерев'яні пенали на 16 год/добу протягом 18 днів. Всі дослідження проводили відповідно до вимог «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Тварини були розподілені на 4 групи по 6 особин в кожній: I - інтактні тварини; II - гіпокінетичні щури без фармакологічної корекції (контроль); III і IV - гіпокінетичні щури, що отримували щодня одноразово внутрішньо-очеревинно протягом 18 днів 9.1a (1,7 мг/кг) та бемітил (32 мг/кг), в дозах, рівних їх ЕД<sub>50</sub> по плавального тесту. Тваринам контрольної групи вводили аналогічно еквівалентну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду.

Динамічну витривалість тварин оцінювали за показниками плавального тесту в воді t-24-26°C з додатковим 10 % вантажем від маси щура, прикріпленим до кореня хвоста. Реєстрували тривалість (хв) плавання до появи ознак втоми, що виявляється відмовою від плавання та 10-ти секундним зануренням тваринного під воду. Статичну витривалість організму щурів оцінювали за часом (с) утримування на стрижні, що обертається зі швидкістю 15 об/хв. Дослідження проводили на 3, 13 та 18 добу експерименту, які характеризують відповідно фази тривоги,

резистентності та виснаження загального адаптаційного синдрому [182]. Цифрові дані обробляли за методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента, достовірними вважали зміни при  $p \leq 0,05$ . Отримані дані представлені в таблицях 1 і 2.

В ході дослідження встановлений негативний вплив гіпокінезії на фізичну витривалість щурів без корекції в порівнянні з інтактними тваринами. Це проявлялося достовірним зменшенням тривалості плавання та часу утримування контрольних щурів на обертовому стрижні протягом всього періоду спостереження з найбільш вираженим порушенням динамічної та статичної витривалості на 18 добу експерименту (табл. 4.15, 4.16).

Таблиця 4.15

**Вплив натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату та бемітилу на тривалість плавання щурів в умовах тривалої гіпокінезії, при нормотермії ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Умови експерименту	Кількість днів	Тривалість плавання, хв	Динаміка, %
1	2	3	4
Інтактні тварини	3	5,42±0,36	-
	13	6,61±0,31	-
	18	6,45±0,19	-
Гіпокінезія без корекції (контроль)	3	3,15±0,24*	-41,0 <sup>1</sup>
	13	4,49±0,25*	-32,1 <sup>1</sup>
	18	3,71±0,17*	-42,5 <sup>1</sup>
Гіпокінезія та сполука 9.1a	3	4,85±0,16 <sup>#</sup>	+54,0 <sup>k</sup>
	13	5,98±0,12 <sup>#o</sup>	+33,2 <sup>k</sup>
	18	5,12±0,25 <sup>*#</sup>	+38,0 <sup>k</sup>

1	2	3	4
Гіпокінезія та бемітил	3	5,27±0,21 <sup>#</sup>	+67,3 <sup>k</sup>
	13	5,32±0,24 <sup>*#</sup>	+18,5 <sup>k</sup>
	18	4,82±0,29 <sup>*#</sup>	+29,9 <sup>k</sup>

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з інтактною групою;

# –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою;

° –  $p \leq 0,05$  порівняно з бемітилом;

i – динаміка відносно інтактної групи;

k – динаміка відносно контрольної групи.

Щоденне введення в організм щурів натрію сполуки 9.1a в заданих умовах експерименту сприяло практично повному відновленню динамічної та статичної витривалості організму тварин в порівнянні з інтактною групою ( $p > 0,05$ ), за винятком тривалості плавання щурів у фазі виснаження (18 доба), де цей показник був нижче на 20,6 % ( $p \leq 0,05$ ), ніж у інтактних тварин.

Таблиця 4.16

**Вплив натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетату та бемітилу на статичну витривалість щурів в умовах тривалої гіпокінезії, ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Умови експерименту	Кількість діб	Тривалість утримання на стрижні, с	Динаміка, %
1	2	3	4
Інтактні тварини	3	154,83±5,3	-
	13	178,67±4,77	-
	18	186,00±4,95	-

1	2	3	4
Гіпокінезія без корекції (контроль)	3	99,00±3,18 <sup>*</sup>	-36,1
	13	106,67±3,89 <sup>*</sup>	-40,3
	18	89,33±1,77 <sup>*</sup>	-52,0
Гіпокінезія та сполука 9.1a	3	149,83±2,83 <sup>#</sup>	+51,3 <sup>k</sup>
	13	160,50±3,18 <sup>*#°</sup>	+50,5 <sup>k</sup>
	18	180,50±3,89 <sup>#</sup>	+102,1 <sup>k</sup>
Гіпокінезія та бемітил	3	144,50±2,47 <sup>#</sup>	+46,0 <sup>k</sup>
	13	151,50±2,48 <sup>*#</sup>	+42,0 <sup>k</sup>
	18	176,5±4,95 <sup>#</sup>	+97,6 <sup>k</sup>

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з інтактною групою;

# –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою;

° –  $p \leq 0,05$  порівняно з бемітилом;

i – динаміка відносно інтактної групи;

k – динаміка відносно контрольної групи.

Позитивна динаміка нормалізації обох показників фізичної витривалості щурів з хронічним іммобілізаційним стресом спостерігалася і на тлі дії бемітилу, проте тривалість плавального тесту на 13 та 18 добу дослідження була достовірно нижче величини аналогічного показника в інтактній групі.

Таким чином, отримані результати свідчать про наявність у натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетату, як і у бемітилу, актопротекторних властивостей, що проявилось статистично значущим підвищенням як динамічної, так і статичної, витривалості щурів з моделлю хронічного іммобілізаційного стресу. При цьому слід підкреслити, що досліджувані речовини більш ефективно впливають на статичну, ніж динамічну, витривалість щурів з хронічною гіпокінезією, про що свідчать більш високі

показники часу утримування тварин на обертовому стрижні, що було особливо помітно під кінець дослідження.

В ході проведеного експерименту також встановлена перевага натрію 2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтію)ацетату над Бемітілом в його впливі на фізичну витривалість тварин у фазі резистентності (13 доба): показники збільшення тривалості плавального тесту щодо контролю склали відповідно 33,2 та 18,5 %, а час утримування на обертовому стрижні - відповідно 50,5 та 42,0 % (табл. 4.17, 4.18).

Аналізуючи результати проведеного експерименту, можна припустити, що більш висока актопротекторна дія сполуки 9.1а, як і бемітилу, в фазі тривоги та виснаження (відповідно 3 та 18 доба експерименту) пов'язана з гальмуванням в організмі щурів катаболічних процесів, активація яких має місце в зазначені періоди загального адаптаційного синдрому [183, 184].

На підставі проведених досліджень можна зробити наступні висновки:

Тривала гіпокінезія призводить до зниження динамічної (плавальний тест) та статичної (утримування на обертовому стрижні) витривалості щурів. Курсове введення шурам з хронічним іммобілізаційним стресом натрію 2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтію)ацетату в дозі 1,7 мг/кг в/б, як і бемітилу (32 мг/кг в/б), сприяє підвищенню як динамічної, так і статичної витривалості тварин. Позитивна динаміка показників динамічної витривалості при застосуванні сполуки 9.1а в найбільшій мірі виражена в фазі тривоги та резистентності (3 та 13 доба експерименту), тоді як на тлі використання бемітилу переважно в фазу тривоги (3 добу хронічного іммобілізаційного стреса). При цьому за ефективністю в фазі резистентності (13 добу дослідження) сполука 9.1а переважає бемітил.

#### 4.6 Дослідження антигіпоксичної дії натрію 2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтію)ацетату

Актопротекторну «сполуку-лідер», а саме, натрію 2-(тетразоло[1,5-*c*]-

хіназолін-5-ілтію)ацетат (9.1a) було вирішено дослідити на антигіпоксичну дію, як один з можливих механізмів його дії.

Дослідження проводили на двох моделях гіпоксії: гострого порушення мозкового кровообігу та гострої гіпоксії замкненого простору. Подібний підхід обґрунтовано тим, що протигіпоксичні властивості хімічних речовин можуть бути виражені на одних моделях і відсутні на інших. Отримані дані представлені у таблицях 4.19 та 4.20.

Таблиця 4.17

**Вплив сполуки 9.1a та бемітилу на динаміку летальності щурів  
в умовах ГПМК (n=10)**

Умови досліджу	Летальність (%) через								
	1 год	2 год	4 год	8 год	12 год	24 год	48 год	72 год	96 год
ГПМК+9.1a	0	10	10*	30*	40*	50*	60	70	70
ГПМК+NaCl 0,9 % (контроль)	10	20	40	60	70	80	80	80	90
ГПМК+бемітил	0	0	10*	20*	30*	50*	60	60	70

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

# –  $p \leq 0,05$  відносно бемітилу.

У ході проведеного дослідження встановлено, що у контрольних щурів з ГПМК (двобічна оклюзія загальних сонних артерій) виявлено прогресуюче збільшення показника летальності. При цьому, більша половина з них (табл. 4.17) загинула через 8 год після моделювання патологічного стану, що можна вважати критичним періодом експерименту. У подальшому показник летальності зростав і через 96 год становив 90 %.

Превентивне одноразове введення щурам з ГПМК натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтію)ацетату (1,7 мг/кг в/ч), як та бемітилу (32 мг/кг в/ч) сприяло вірогідному зниженню показника летальності тварин у

критичний періоді експерименту відносно контролю. У даний проміжок дослідження у групах щурів, яким вводили роздільно сполуку 9.1a та бемітил загинуло відповідно 30 % та 20 % тварин. Захисна дія сполуки 9.1a, як і еталонного актопротектора, при моделюванні ГПМК тривала понад 96 год. При цьому протягом усього експерименту сполука 9.1a за спроможністю знижувати показник летальності щурів з ГПМК співставлялася з бемітилом. Результати першої серії експерименту свідчать про наявність у досліджуваній речовини, як і у референс-препарату, антигіпоксичного ефекту в заданих умовах експерименту.

Наявність антигіпоксичного ефекту у сполуки 9.1a в умовах ГГЗП знайшла підтвердження у 2 серії експерименту (табл. 4.18).

*Таблиця 4.18*

**Вплив сполуки 9.1a та бемітилу на перебіг  
ГГЗП у щурів (n=10)**

<b>Умови досліджу</b>	<b>Тривалість життя, хв</b>	<b>Динаміка відносно контролю, %</b>
ГГЗП+ NaCl 0,9 % (контроль)	30,53 ± 0,19	-
ГГЗП+9.1a	37,09 ± 0,31*#	+21,5
ГГЗП+бемітил	35,12 ± 0,25*	+15,0

Встановлено, що середня тривалість життя щурів в умовах ГГЗП у контрольній групі становила 30,53 хв. Одноразове в/ч введення сполуки 9.1a та препарату порівняння супроводжувалося вірогідним подовженням тривалості життя щурів відносно контролю відповідно на 21,5 % та 15,0 %. При цьому за величиною антигіпоксичного ефекту натрію 2-(тетразоло-[1,5-с]хіназолін-5-ілтїо)ацетат вірогідно переважав бемітил у 1,4 рази.

Характеризуючи результати проведених досліджень, можна зазначити, що натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтїо)ацетату (1,7 мг/кг), як і бемітилу (32 мг/кг), притаманна антигіпоксична дія. Це, перш за все,



проявлялося зменшенням показника летальності щурів з моделлю ГПМК у критичний період експерименту, а також збільшенням тривалості життя тварин в умовах ГГЗП. За величиною протигіпоксичного ефекту сполука 9.1a у першому випадку співставлялася з бемітилом, у другому – вірогідно переважала його. Вказана дія сполуки 9.1a, подібно до бемітилу, може бути одним з механізмів її актопротекторної активності, оскільки при значних фізичних навантаженнях в першу чергу страждають життєвоважливі органи – мозок та серце [185]. Достатньо виразна захисна дія на ішемізований мозок сполуки 9.1a в умовах ГПМК може бути ознакою наявності у неї, як і у бемітилу, церебропротекторного ефекту [186].

Одноразове превентивне в/ч введення щурам з ГПМК (двобічна оклюзія загальних сонних артерій) натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілітіо)ацетату (сполука 9.1a) у дозі 1,7 мг/кг, як і бемітилу (32 мг/кг), сприяє вірогідному зниженню показника летальності тварин у критичний період експерименту (8 год) відповідно у 2 та 3 рази порівняно з тваринами контрольної групи.

Профілактичне одноразове введення щурам сполуки 9.1a, як і бемітилу, в умовах ГГЗП сприяє вірогідному подовженню тривалості життя тварин відповідно на 21,5 % та 15,0 % відносно контролю.

#### 4.7 Дослідження гострої токсичності «сполук-лідерів» - натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілітіо)ацетату та тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-ону

Дослідження гострої токсичності сполук є невід'ємним етапом у пошуку майбутніх лікарських засобів. Тому сполуки 13.1 та 9.1a, які показали найкращі показники біологічної дії, а саме, гіпоглікемічну та актопротекторну активності, відповідно, та рекомендуються для подальших детальних досліджень, було перевірено на гостру токсичність.

При визначенні гострої токсичності сполуки обмежуючим показником є максимальна доза IV класу токсичності (малотоксичні речовини) з урахуванням шляху введення [187].

Після одноразового введення сполуки 13.1 (1500 мг/кг) за тваринами спостерігали 14 днів згідно загальноприйнятим методикам [188]. Дослідження було проведено на 6 нелінійних білих щурах.

Результати визначення гострої токсичності сполуки 13.1 показали, що представлений зразок можна віднести до класу малотоксичних (IV клас токсичності). Смерть щурів не зафіксована при внутрішньошлунковому введенні дози 1500 мг/кг. Реєстрація клінічних симптомів інтоксикації та показників загального стану (табл. 4.19) показала, що змін частоти та глибини дихання, а також рухової активності не спостерігалось, порівняно з нормою.

*Таблиця 4.19*

**Реєстрація клінічних симптомів інтоксикації та показників загального стану**

Клінічні спостереження	Експериментальна група	
	норма	Сполука 13.1
1	2	3
Зміна частоти, глибини дихання	без особливостей	без особливостей
Ціаноз	відсутній	відсутній
Зміни швидкості та природи рухів	без особливостей	без особливостей
Спонтанні скорочення м'язів	відсутні	відсутні
Офтальмологічні симптоми	відсутні	відсутні
Салівація	без особливостей	без особливостей

1	2	3
Пієлоерекція	відсутня	відсутня
Характер екскрементів	кал нормальної консистенції	кал нормальної консистенції
Діурез	без особливостей	без особливостей
Стан шкіри	без змін	без змін
Споживання води	без особливостей	без змін
Споживання корму	без особливостей	без змін

Судомної активності, підвищеної саливації та змін характеру екскрементів також не виявлено. Реєстрація динаміки ваги тіла не показала достовірних змін показника, характер споживання води та корму також суттєво не змінився. Дослідження стану шкіри та волосяного покриву не виявило видимих ознак погіршення.

Через 14 діб тварини піддавались евтаназії шляхом передозування тіопенталу натрію, з послідуочим патоморфологічним дослідженням. Стан внутрішніх органів порівнювали з щурами контрольної групи (норма). При макроскопічному дослідженні встановлено, що топографія внутрішніх органів не змінилась.

Оболонки та речовина головного мозку не зазнали патологічних змін. Величина та форма серця, а також колір та щільність м'язів не відрізнялись у щурів дослідної та контрольної групи. Легені мали блідо-рожеве забарвлення без осередків ураження та геморагій. Розмір шлунка не змінився порівняно з нормою, проте на слизовій оболонці візуалізувались дифузно розташовані невеличкі зони пошкодження, які становлять 5-12 % від загальної площі шлунку. Паренхіма печінки та її капсула були без особливостей. Величина та форма нирок також не відрізнялися у щурів контрольної та дослідної груп, капсула легко відділялася від органу. Поверхня нирок була гладенька, однорідна, коричнево-сірого кольору. На розтині чітко розрізнялися кіркова та мозкова речовина. Форма, розміри та щільність надниркових залоз і яєчок

у дослідній та контрольній групі не відрізнялись. Селезінка темно-вишневого кольору, мала гладку поверхню та щільну консистенцію як у щурів контрольної, так і дослідної груп. Підшлункова залоза блідо-рожева, дольчаста, нормального розміру та щільності. Щитовидна залоза також без особливостей, рожево-червонуватого кольору. Кишківник не виявив ознак розладу травлення, здуття та ураження.

Сполука 9.1a (натрію 2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-ілтіо)ацетат) була протестована на кафедрі фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (зав. каф., д.мед.н., проф. Степанюк Г. І.)

Дослідження було проведено на 8 нелінійних білих щурах, розподілених на 4 групи по 2 особини у кожній [187]. Досліджену речовину застосовували у дозах 501, 631, 794 та 1000 мг/кг (табл. 4.20). Після введення сполуки 9.1a у дозі 501 мг/кг було відзначено зниження рухової активності щурів і тахіпное. Однак, вказані порушення зникали без наслідків протягом перших 6 год після введення дослідженої речовини, летальності у даній групі виявлено не було (0/2). При подальшому спостереженні обидва щури ні поведінкою, ні загальним станом не відрізнялися від інтактних тварин.

*Таблиця 4.20*

**Параметри гострої токсичності сполуки 9.1a при  
внутрішньоочеревинному введенні щурам**

Доза, мг/кг	Ефект (кількість загиблих/кількість тварин у групі)	ЛД <sub>50</sub> та її довірчи інтервал, мг/кг
501	0/2	650 (367÷1004)
631	2/2	
794	1/2	
1000	2/2	

При введенні сполуки 9.1a у дозах 631-1000 мг/кг ознаки інтоксикації були більш виразними. Основними її проявами так само були порушення дихання (поверхнєве, прискорене), гіпо- або адинамія (тварини приймали

одну позу, не змінюючи її протягом тривалого часу). У групах щурів, яким вводили досліджувану речовину у дозі 631 мг/кг та 1000 мг/кг загинули усі тварини (2/2). Після одноразового в/ч введення сполуки 9.1a (794 мг/кг), попри наявні ознаки гострого отруєння, одна тварина вижила (1/2). Смерть щурів наступала протягом перших 24 год. Щур, який вижив, протягом усього 14-добового спостереження не відрізнявся від інтактних тварин, ознаки інтоксикації минули протягом першої доби. Отже, послідовність реакцій за результатами проведеного нами дослідження гострої токсичності сполуки 9.1a представляє: 0, 2, 1, 2 (з 2). Для інтерпретації отриманих результатів використано таблицю «4-х сусідніх доз» [187]. Встановлено, що ЛД<sub>50</sub> натрію 2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)ацетату для щурів при внутрішньо-очеревинному введенні складає 650 (367÷1004) мг/кг.

Результати дослідження гострої токсичності сполуки 9.1a при одноразовому в/ч введенні щурам свідчать, що речовина за класифікацією токсичності може бути віднесена до IV класу токсичності, що характеризує її як малотоксичну.

Таким чином, підсумовуючи результати усіх біологічних випробувань, можна представити наступну кореляційну залежність «будова-активність» для наступних класів сполук серед функціональних похідних тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-онів(тіонів) та 1-(2-(1*H*-тетразол-5-іл)-R<sub>1</sub>-феніл)-3-R<sub>2</sub>-феніл-(етил)сечовин (рис. 4.9).

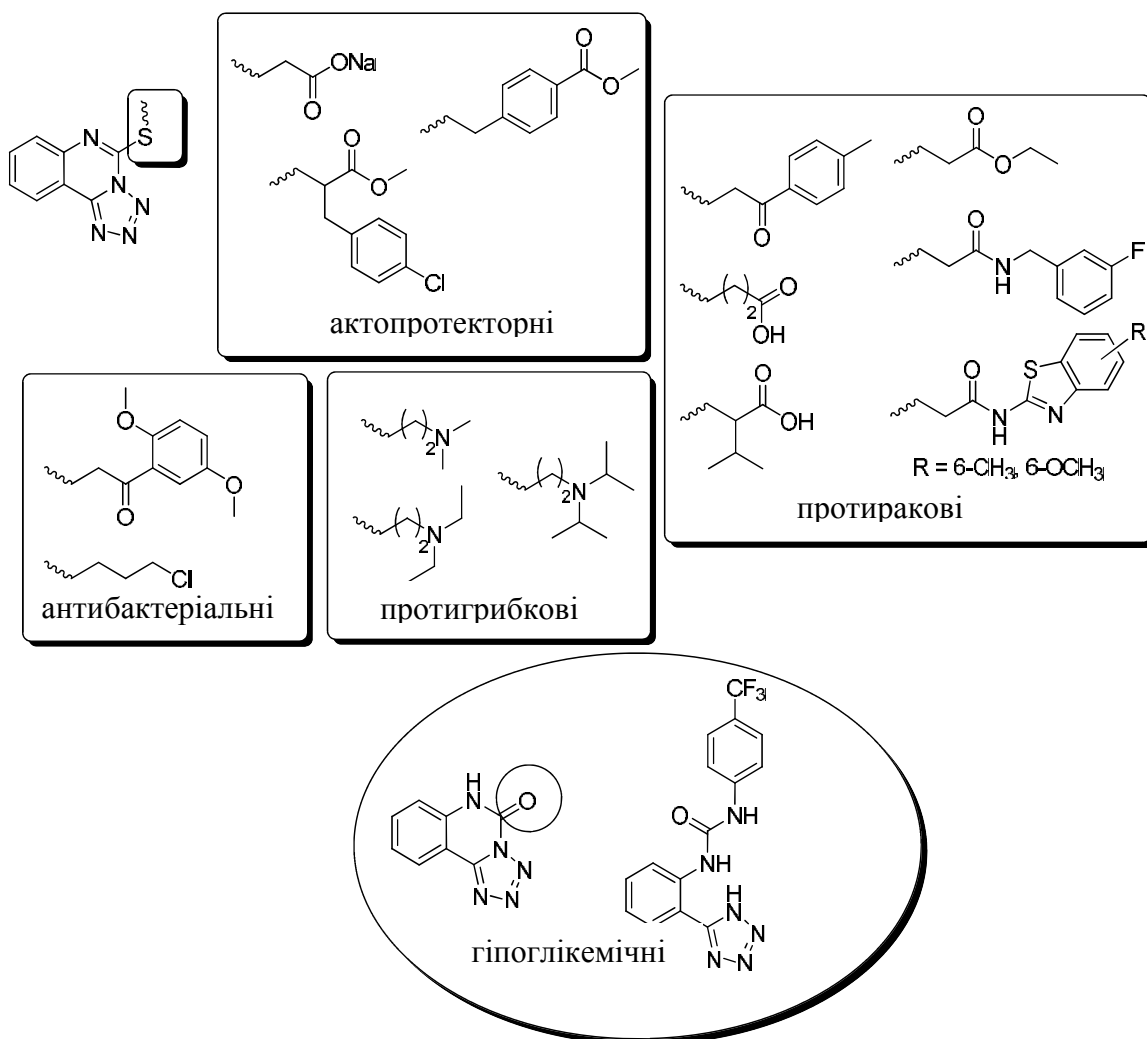


Рис. 4.9. Найбільш активні сполуки з фармакоформними групами, що виявлено у результаті кореляції «будова-активність»

Для подальших клінічних досліджень актопротекторної та гіпоглікемічної активності рекомендуються наступні сполуки (рис. 4.10).

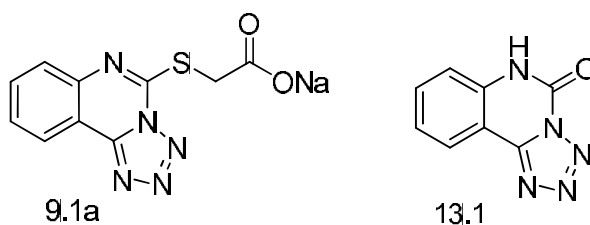


Рис. 4.10. Структури «сполук-лідерів» натрію 2-(тетразоло[1,5-с]-хіназолін-5-ілтіо)ацетат (9.1a) та тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-он (13.1), котрі рекомендуються до подальших клінічних досліджень

Отримані результати досліджень свідчать про те, що поставлену мету та задачі дослідницької роботи було досягнуто та реалізовано у повному обсязі.

#### 4.8 Експериментальна частина

*Інгібування біоломінесценції.* Токсичність синтезованих сполук оцінювалась на бактеріях *P. leiognathi Sh1* на кафедрі фармації в Медичній академії ім. С. І. Георгіївського федерального державного автономного освітнього закладу вищої освіти «Кримський федеральний університет ім. В. І. Вернадського». Бактерії вирощували протягом 18 год при температурі 28-30°C на поживному бульйоні (HiMedia Laboratories, Індія) з додаванням хлориду натрію до кінцевої концентрації 3 % або на рідкому поживному середовищі наступного складу (г/л): пептон – 5,0; дріжджовий екстракт – 5,0; NaCl – 30,0; K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O – 15,0; (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> – 0,5; MgSO<sub>4</sub> – 0,1; CaCO<sub>3</sub> – 0,2; гліцерин – 3,0; рН=7,0 [128, 129].

Визначення *гострої біоцидної дії* (інгібування біоломінесценції) проводили, змішуючи в кюветах люмінометра 0,9 мл 3 %-го розчину натрію хлориду, 5, 20 або 50 мкл тестованого розчину, 50 мкл буферного розчину з рН=7,0 та 50 мкл розведеної бактерійної суспензії. Реєстрували зміну інтенсивності біоломінесценції протягом 10 хв з використанням самописця ЛКВ (Bromma), порівняно з контролем, який замість тестованого розчину містив такий же об'єм 3 % розчину натрію хлориду.

Визначення *хронічної біоцидної дії* (інгібування біоломінесценції та росту бактерій) проводили у 24-лункових імунологічних планшетах. У лунку планшета поміщали 0,9 мл 3 %-го розчину NaCl, 5, 20 або 50 мкл тестованого розчину, 50 мкл рідкого поживного середовища з рН=7,0 та 50 мкл розведеної бактерійної суспензії. Планшет поміщали в термостат при 28-30°C та інкубували протягом 16 год. Через вказаний час проводили аналіз рівня біоломінесценції в кожній лунці, порівняно з контролем. В якості референс-

сполуки використовували тетрациклін, який проявляє біоцидну дію проти *P. leiognathi* Sh1.

*Протимікробна та протигрибкова активності.* Вивчення антимікробної та протигрибкової активності проводилось у бактеріологічній лабораторії Запорізької обласної клінічної лікарні диско-дифузійним методом [192] 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 pneumonia*) та гриби (*Candida albicans* ATCC 885653). При визначенні чутливості використовують стандартний інокулюм, що відповідає 0,5 за стандартом МакФарланда, тобто містить приблизно  $1,5 \cdot 10^8$  КУО/куб.см. Стандартний інокулюм наносять піпеткою на поверхню чашки Петрі з поживним середовищем в об'ємі 1-2 куб.см, 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 при температурі 35°C, з грибами - 48-72 год при 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: флюконазол, клотримазол, ітраконазол, ністатин, гентаміцин, амікацин, цефтриаксон, ампіцилін, цефтазидим.

*Противухлинна активність.* Досліджувані сполуки розчиняють у диметилсульфоксиді, та одержаний розчин з концентрацією у 400 разів більшою від максимально-необхідної для досліду зберігають замороженим. Потім 5 мкл розчину відповідної сполуки в 100 % диметилсульфоксиді розводять 565 мкл готового середовища з 0,1 % вмістом гентаміцину



сульфату. По 20 мкл одержаного розчину розподіляють у лунки, які містять 50 мкл суспензії ракових клітин. Паралельно проводять дослід з двома стандартними лікарськими препаратами – 5-фторурацилом та адриаміцином.

Після додавання речовин пластини інкубують 48 год за стандартних умов. Потім клітини, що злипаються, фіксують без виділення (*in situ*) обережним додаванням 50 мкл холодної 50 % цитратної кислоти та інкубують 60 хв за 4°C. Надосадова рідина відкидається, і пластинки промивають 5 разів проточною водою та сушать на повітрі. До кожної луночки додають по 100 мкл 0,4 % розчину сульфородаміну Б в 1 % оцтовій кислоті, пластинки витримують 10 хв за кімнатної температури.

Після забарвлення незв'язана фарба видаляється п'ятиразовим промиванням 1 % оцтовою кислотою, а пластинки в подальшому висушують на повітрі (кімнатна температура). Зв'язаний барвник розчиняють у 10 мМ *trizma base*, та за допомогою автоматичного зчитувача з пластинки визначається поглинання за довжини хвилі 515 нм. Для суспендованих клітин методика аналогічна, проте дослід закінчується фіксуванням клітин, які осіли на дні луночки шляхом обережного додавання 50 мкл 80 % розчину цитратної кислоти.

Проводять 7 вимірів поглинання. В результаті експерименту одержують 3 дозозалежні параметри. В залежності від результатів тесту розрахунки відсотку пригнічення росту (ВПР) проводяться за формулами:

$$\text{ВПР} = 100 * \frac{(A_i - A_z)}{(A - A_z)}, \text{ для концентрацій, при яких } A_i \geq A_z,$$

$$\text{ВПР} = 100 * \frac{(A_i - A_z)}{A_z}, \text{ для концентрацій, при яких } A_i \leq A_z,$$

де  $A$  – оптична густина середовища перед експозицією клітин;

$A_i$  – оптична густина середовища після 48-год експозиції клітин з сполукою, що тестували;

$A_z$  – оптична густина середовища після 48-год експозиції клітин без додавання сполуки, що тестували.

*Молекулярний докінг щодо СК2 протеїнкінази*

*Підготовка молекул лігандів та рецептора.* Так, рецептор-орієнтований гнучкий докінг проводився пакетом програм Autodock 4.2.6 [193]. Ліганди та макромолекула готувалися в програмних пакетах Vega ZZ (command line) [194] та MGL Tools 1.5.6 [193].

Програма Autodock працює з молекулами лігандів та рецептору у форматі PDBQT, що містить координати атомів та часткові заряди. Конвертація файлів лігандів із формату Mol2 в PDBQT здійснювалась програмою Vega із видаленням воднів у неполярних атомів та додаванням силового поля AUTODOCK. Переведення рецептора з формату PDB у PDBQT та формування карт для докінгу здійснювалось у програмах MGL Tools та AutoGrid.

*Гнучкий докінг.* Мішенню для докінгу була обрана каталітична субодиниця протеїнкінази СК2, що була кристалізована з інгібітором CX-494 (код кристалу PDB банку 3NSZ) [195]. З файлу PDB було видалено молекули води, іони та ліганд.

Встановлено наступні параметри докінгу: крок поступального руху дорівнював 2 Å, кут кватерніону – 50°, торсійний кут – 50°. Ступінь торсійної свободи і коефіцієнт складали відповідно 2 і 0,274. Толерантність кластеру – 2 Å. Зовнішня енергія решітки – 1000, максимальна початкова енергія – 0, максимальне число спроб – 10 000. Число структур у популяції – 300, максимальне число етапів оцінки енергії – 1 000 000, максимальне число генерацій – 27 000, кількість структур, які переходять до наступної генерації – 1, рівень генної мутації – 0,02, рівень кросоверу – 0,8, спосіб кросоверу – арифметичний.  $\alpha$ -Параметр розподілу Гауса дорівнював 0,  $\beta$ -параметр розподілу Гауса – 1. Кількість ітерацій генетичного алгоритму-пошуку Ламарка дорівнює 10 для кожного ліганд.

*Візуальний аналіз.* Візуальний аналіз взаємодії сполук із амінокислотними залишками АТФ-залежної кишені протеїнкінази СК2 проводили у програмі Discovery Studio Visualizer 4.0 [196].

*Тестування in vitro.* Для тестів *in vitro* використовували кіназний домен СК2 людини, експресований у клітинах комах Sf21 (UpstateMillipore). Інгібуючу активність досліджуваних сполук відносно протеїнкінази СК2 визначали за включенням радіоактивного фосфору в пептидний субстрат при його фосфорилуванні кіназою у присутності  $\gamma$ - $^{32}\text{P}$ -АТФ [197].

Загальний об'єм реакційної суміші становив 30 мкл. Спочатку до 3 мкл реакційного буферу (готується додаванням 200 мМ Tris-HCl (pH 7,5), 500 мМ KCl, 100 мМ MgCl<sub>2</sub>) додавали 0,5 мкл розчину пептидного субстрату (RRRDDDSDDD (New England Biolabs), 135  $\mu\text{M}$ ), 15,5 мкл води та 0,05 мкл розчину протеїнкінази (0,01 відносної протеїнкіназної активності). Потім вносили 1 мкл інгібітору, потрібної концентрації та через 3 хв запускали реакцію, додаванням до 20 мкл об'єму реакційної суміші ще 10 мкл розчину 150 мкМ АТФ, який також містив 1 мікрокурі  $\gamma$ - $^{32}\text{P}$ -АТФ. Кінцева концентрація АТФ у реакційній суміші становила 50 мкМ. Реакційну суміш інкубували 30 хв при 30 °С. Реакцію зупиняли додаванням 8 мкл 5 % фосфорної кислоти. Увесь об'єм проби переносили на фосфоцелюлозні фільтри «Whatman P81», які тричі по 5 хв промивали 0,75 % фосфорною кислотою. Фільтри висушували, їх радіоактивність вимірювали на сцинтиляційному лічильнику PerkinElmer Tri-carb 2800-TR. Пробу з 1 мкл ДМСО (кінцева концентрація становила 3,8 %) замість інгібітору використовували як негативний контроль. Ступінь інгібування протеїнкінази визначали за співвідношенням включення  $^{32}\text{P}$  за додавання інгібітору та за його відсутності.

Для сполук, які за концентрації їх у реакційній суміші 33 мкМ зменшували активність кінази більш ніж на 80 % від контролю, будували титрувальні криві залежності активності ферменту від концентрації інгібітору. За цими кривими визначали значення IC<sub>50</sub>.

*QSAR аналіз.* Структури молекул були підготовлені за допомогою пакету MarvinSketch 6.3.0 [152], а їх тривимірні моделі було оптимізовано за допомогою програми HyperChem 8.0.8 методами молекулярної механіки

(MM+) у поєднанні з алгоритмами напівемпіричних розрахунків (PM3) з максимальною кількістю циклів та по алгоритму Полака-Ріб'єра. Методи молекулярної механіки використовувались для одержання більш реалістичних геометричних значень для більшості органічних молекул враховуючи їх високу параметризованість. Наступним етапом була додаткова оптимізація структур за допомогою напівемпіричного PM3 методу моделювання. Одержані данні були використані для подальших розрахунків.

Дескриптори були розраховані за допомогою програмного забезпечення *Dragon* (>1600 дескрипторів). Визначення всіх використаних дескрипторів та протоколи їх розрахунків описано [198]. Оптимізовані структури були також використані для розрахунку додаткових квантово-хімічних параметрів (final heat of formation, total energy, electronic energy, core-core repulsion, ionization potential, HOMO, LUMO), які також були використані у якості дескрипторів. Для виконання зазначених розрахунків було використано програмний пакет MOPAC2012 [156]. В якості дескрипторів були також використані результати докінгових досліджень (скорингові значення) по інгібуванню протеїнкінази СК2, які були одержані за допомогою програмного комплексу Autodock4 (підрозділ 4.7.3). На нашу думку зазначений дескриптор є ключовим, адже описує вільну енергію зв'язування ліганду з біологічною мішенню.

Кореляційні коефіцієнти для всіх пар дескрипторних змінних, які були використані для побудови моделей, були досліджені з метою з'ясування дескрипторів з високим рівнем кореляції для виявлення надмірності у наборі даних. Дескриптори з постійними або близькими до стабільних змінними були виключені з подальшого розрахунку ( $r \geq 0,95$ ). Генеричний алгоритм та багатофакторний регресійний аналіз були використані для відбору дескрипторів та побудови кореляційних моделей, що пов'язують структурні характеристики та клітинний ріст ряду клітинних ліній раку. Комбінація GA-MLRA була використана для одержання найкращих дескрипторів з 1671 розрахованих (DRAGON, MOPAC2012, Autodock4) та побудови QSAR-

моделі за допомогою QSARINS 2.2.1 [157-160]. Розрахунки QSAR моделей були проведені окремо для кожної досліджуваної клітинної лінії раку. Відсоток росту клітинних ліній раку людини згідно протоколу NCI не був переведений у інші величини і був використаний у незмінному вигляді. В ряді випадків ріст приймався за -99,9 %, що означало відсутність дослідження на певній клітинній лінії. Прелімінарні розрахунки були зроблені для клітинних ліній, які згідно статистичним параметрам корелюють із розрахованими дескрипторами найбільш вірогідно. Після видалення константних та попарно корельованих дескрипторів здійснювали розподіл сполук на навчальну (80 %) та тестову вибірку. Побудова лінійних моделей здійснювалась методом покрокової регресії при послідовному впровадженні кожного з дескрипторів як стартового у моделі. Після цього проводився пошук викидів та визначення доміну застосовності шляхом побудови графіка із заченнями як абсциса та значеннями стандартної похибки як ординат [193]. Внутрішня перехресна валідація проводилась методами *leave-one-out* та *leave-many-out*. Оцінка кожного процесу валідації здійснювалась шляхом обчислення пояснювальної дисперсії  $Q^2$  та похибки валідації. Моделі, які виявились статистично значимими згідно з параметрами високого рівня ( $r^2 \geq 0.5$ ), були відібрані для подальшої обробки. Для зазначених ліній були надані наступні опції: кількість генерацій алгоритмів була встановлена до 7 дескрипторів, а покрокова генерацій була встановлена на значення 10000. Тридцять одне похідне тетразолу [1,5-с]хіназолін-5-тіону було включені до навчальної та тестової вибірки, яку було зроблено таким чином, щоб представити у рівному співвідношенні сполуки з високим та посереднім рівнем % інгібування росту клітин.

*Гіпоглікемічна активність.* Білі щури лінії Wistar, вагою 260-280 г, 3,5-місячного віку були використані для виконання експериментальних досліджень. Вони були отримані з розплідника «Biomodelservis». Тварин утримували на стандартному раціоні з природною зміною дня та ночі і вільному доступі до води та їжі. Всі експериментальні процедури

проводилися відповідно до «Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях». Після карантину, попередньо індивідуально промаркеровані тварини були випадковим чином розділені на групи по 6 щурів-самців, за умови, відсутності зовнішніх ознак захворювань та гомогенності груп по масі ( $\pm 15\%$ ).

*Первинний скринінг.* Щури голодували протягом ночі перед пероральним введенням випробовуваних речовин. Кожну тварину зважували до початку експерименту. Суспендовані та стабілізовані твіном 80 речовини в дозі 50 мг/кг вводили внутрішньоочеревинно. Інтактним та контрольним групам вводили еквівалентний об'єм води тим самим способом. Гіпоглікемічна дія синтезованих сполук оцінювалась шляхом зміни рівня глюкози до та після введення досліджуваних сполук. Вимірювання рівня глюкози для кожного з'єднання проводили після 2, 4, 6 та 8 год [199].

Зміна концентрації глюкози в крові після одноразового перорального прийому була використана для того, щоб оцінити гіпоглікемічну активність нових речовин. Визначення вмісту глюкози в крові проводили за допомогою глюкометра «One Touch Select». Для оцінки гіпоглікемічної активності динаміка площі під кривою була розрахована. Z координатами слугував час (2, 4, 6, 8 ч) а Y координатами був відсоток зниження рівня глюкози.

Резистентність до інсуліну була викликана шляхом щоденного внутрішньом'язового введення глюкокортикоїдів, а саме Дексаметазона в дозі 0,125 мг/кг протягом 13 днів [200, 201]. Стан гомеостазу глюкози оцінювали за допомогою значень базальної глікемії та толерантності до вуглеводів, які були визначені за допомогою перорального тесту на толерантність до глюкози, коротким інсуліновий та адреналіновим тестами [200, 201]. «Метформін» (50 і 200 мг/кг) і та «Гліклазід» (50 мг/кг) використовували в якості еталонних препаратів.

*Оральний тест на толерантність до глюкози.* Глюкозу (2 г/кг) вводили внутрішньошлунково за допомогою неінвазивного зонда. Зразки крові для аналізу глюкози відбирали перед введенням і через 15, 30, 60 та 120

хв (табл. 4.9).

*Короткий інсуліновий тест.* Інсулін вводили внутрішньоочередно тваринам (1 од/кг). Зразки крові для глюкози відбирали перед введенням та через 30 хв.

*Адреналіновий тест.* Розчин адреналіну 0,18 % в дозі 0,5 мг/кг вводили щурам для визначення чутливості до кортикостероїдів. Концентрації глюкози в крові вимірювалися перед введенням адреналіну та після 30 та 90 хв. Результати наведені у таблиці 4.10.

Для орального тесту на толерантність до глюкози динаміка площі під кривою була розрахована наступним чином:  $Z$  координатами слугував у хвилинах, у координатами слугував рівень глюкози.

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

*Молекулярний докінг.* Дослідження проводилося молекулярним докінгом, як підходом з пошуку молекул з спорідненістю до специфічної біологічної мішені.

*Підготовка ліганда.* Речовини були побудовані за допомогою MarvinSketch 6.3.0 та збережені у форматі mol. Потім, використовуючи програму HyperChem 8.0.8, вони були оптимізовані за допомогою молекулярно-механічного MM+ алгоритму у поєднанні з напівемпіричним PM3 методом молекулярного моделювання з максимальною кількістю циклів та Polak-Ribiere алгоритмом. Молекулярна механіка використовується для отримання більш реалістичних геометричних значень для більшості органічних молекул, завдяки тому, що вона налічує велику кількість параметрів. Наступним кроком була повторна оптимізація

ММ+-оптимізованих структур із застосуванням напівемпіричного РМЗ метода молекулярного моделювання та збереження молекул у PDB-файлах. Використовуючи AutoDockTools-1.5.6 PDB-файли були конвертовані у PDBQT, а параметр кількості зв'язків, котрий здатнен до обертання був типовий [153].

*Підготовка білка.* PDB файли були завантажені з банку даних білків. Discovery Studio 4.0 була використана для видалення молекул води і ліганда з файлу. Після чого, власне білки були збережені як PDB-файли. У AutoDockTools-1.5.6 були додані полярні атоми водню та білок був збережений як PDBQT. Сітка пошуку для догінку білку була встановлена наступним чином: center\_x = -23,247, center\_y = 41,137, center\_z = 5,939, size\_x = 12, size\_y = 14, size\_z = 10 для 3QQP; center\_x = 16,251, center\_y = 6,145, center\_z = 45,867, size\_x = 14, size\_y = 18, size\_z = 20 для 2XKW; center\_x = 51,123, center\_y = 48,163, center\_z = 37,781, size\_x = 16, size\_y = 12, size\_z = 12 для 2RGU. Vina була використана для проведення власне докінгу. [202]. Для візуалізації був використаний Discovery Studio 4.0.

*Актопротекторна активність S-похідних тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіону.* Дослідження, були проведені на 327 нелінійних білих щурах обох статей масою 180-230 г. Контрольні групи сформовано з 13 особин, решта тварин була розділена на групи по 6 особин у кожній. Актопротекторну активність оцінювали за тестом плавальної проби з додатковим навантаження (10 % від маси тіла щура) у воді при 24-26°C (умови нормотермії), 38-40°C (гіпертермія) та 10-12°C (гіпотермія). Реєстрували час плавання до появи ознак повної втоми, що проявлялося відмовою від подальшого плавання та опусканням тварин на дно [204]. Досліджувані сполуки вводили одноразово внутрішньоочеревинно у вигляді водної суспензії з додаванням твіну-80 за 30 хв до тестування у дозі 10 мг/кг, водорозчинні сполуки 4.2 та 9.1a розчиняли у ізотонічному розчині натрію хлориду. Ефективність досліджуваних речовин порівнювали з дією еталонного актопротектору бемітилу в аналогічних умовах експерименту,



який застосовували в оптимальній терапевтичній дозі 50 мг/кг [205]. Тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду і твіну-80.

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стюдента, вірогідними вважали зміни при  $p \leq 0,05$ . Актопротекторну активність досліджуваних речовин оцінювали за величиною  $ED_{50}$  (дозою, що збільшувала показник фізичної витривалості тварин на 50 %), яку розраховували графічним методом за Личфілдом-Уїлкоксоном [206].

*Актопротекторна активність 6-N-R-тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-онів.* Експериментальні дослідження були виконані на білих щурах лінії Вістар, вагою 160-200 г, віком 3,5 міс, отриманих з розплідника

ПП «Біомодельсервіс». Тривалість карантину складала 2 тижня. Протягом цього часу тварин двічі на день оглядали. Тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування при природній зміні дня і ночі та вільному доступу до води та корму. Температуру підтримували в інтервалі 19-25°C, відносну вологість - 50-70 %. Температура та вологість реєструвалася щодня. Режим вентиляції - 15 об'ємів повітря на год. Тварин утримували в стандартних клітках (400x320x160 мм) в групах по 6 тварин. Дієта - фуражне зерно, хліб, коренеплоди (буряк, морква). [206, 207]. Усі експериментальні процедури проводилися відповідно до «Положення про використання тварин у біомедичних дослідженнях» [208, 209].

Відібрані після карантину і попередньо індивідуально помічені фуксином тварини розподіляли на групи по 6 щурів-самців за умови відсутності зовнішніх ознак хвороб та гомогенністю груп за масою тіла ( $\pm 15$  %). Перед початком експерименту визначалася вага кожної лабораторної тварини. Виключали з експерименту тварин, котрі одразу тонули чи зависали на поверхні води.

Процедура експерименту включає в себе наступні етапи: перше плавання до повної втоми; набір експериментальних груп в залежності від

часу першого плавання шляхом парного відбору; друге плавання до виснаження, 5 хв після першого; внутрішньоочеревинне введення досліджуваних сполук в дозі 50 мг/кг; третє плавання, через 1 год після введення сполуки.

Плавальний тест був виконаний з додатковим навантаженням, котре було прикріплене біля основи хвоста (10 % від ваги тіла щура) в попередньо кип'яченій воді (для видалення бульбашок повітря). Температура складала 24-26°C при нормо термії та 10-12°C - при гіпотермії [210-212].

Час плавання фіксували за ознаками повного виснаження, котре було виявлено шляхом відмови від подальшого плавання, опусканням на дно та не спроможність виплисти протягом більше 10 с. Щури плавали окремо в квадратному посуді з прозорого скла (розміром 180x60x60 см, на висоті 40 см). Ця методика дозволила оцінити фізичну працездатність лабораторних щурів в змішаній фізичній активності, яка реалізується аеробно-анаеробною системою.

Внутрішньошлункове введення речовин здійснювали за допомогою атравматичного зонду у вигляді водної суспензії з додаванням твіну-80 за 60 хв до тестування у дозі 50 мг/кг. Контрольній групі тварин аналогічним способом вводили еквівалентні об'єми дистильованої води з додаванням твіну-80. Ефективність досліджуваних речовин порівнювали з контрольною групою та дією Мілдронату в аналогічних умовах експерименту, який застосовували в дозі 50 мг/кг. [213, 214]. Для цього розраховували динаміку відносно контролю (ДВК), за наступним рівнянням:

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

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням стандартного пакету аналізу програми статистичної обробки результатів, версії «Microsoft Office Excel 2003», «STATISTICA® for Windows 6.0»

(StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Для кожної досліджуваної величини визначали показники середнього арифметичного і стандартної помилки репрезентативності середнього арифметичного. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значущості  $p < 0,05$

*Антигіпоксична активність.* Дослідження проведено на 60 білих щурах-самцях масою 160-170 г, яких утримували на стандартному харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі за природної зміни дня і ночі. Усі експерименти проводили з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних або інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Дослідження проводили на двох моделях гіпоксії: циркуляторної та гострої гіпоксії замкненого простору. Подібний підхід обґрунтовано тим, що протигіпоксичні властивості хімічних речовин можуть бути виражені на одних моделях і відсутні на інших. В обох серіях досліджень щури були розділені на 3 групи по 10 особин у кожній: I – гіпоксія без корекції (контроль); II і III – щури з модельною патологією, яким вводили відповідно 9.1a у дозі 1,7 мг/кг та препарат порівняння бемітил (32 мг/кг). Досліджувані речовини вводили одноразово внутрішньочеревинно (в/ч) за 1 год до моделювання патологічного стану у дозах, що відповідали їх  $ED_{50}$  за плавальним тестом [177]. Сполуку 9.1a та бемітил розчиняли у ізотонічному розчині натрію хлориду, тварини контрольної групи отримували еквівалентну кількість розчинника. Гостре порушення мозкового кровообігу відтворювали шляхом білатеральної оклюзії загальних сонних артерій до їх біфуркації. Накладання лігатур проводили в умовах пропофолового наркозу (60 мг/кг в/ч). Оклюзію здійснювали при виході тварин з наркозу, коли вони перебували у стані поверхневої седації. ГГЗП моделювали шляхом розміщення щурів в ізольовані герметичні ємності об'ємом  $0,001 \text{ м}^3$ . Спостереження тривало до моменту загибелі тварин. Обробку цифрових даних проводили за методом варіаційної статистики з визначенням t-критерію Стьюдента, вірогідними вважали зміни показників при  $p \leq 0,05$ .

За матеріалами розділу опубліковані роботи [136, 189-191].

## ВИСНОВКИ

1. Створена комбінаторна бібліотека нових біологічно активних похідних тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ону(тіону) з наступними властивостями: інгібування біоломінесценції, антибактеріальна, протигрибкова, протипухлинна, гіпоглікемічна, актопротекторна та антигіпоксична.

2. Знайдено, що, більшість сполук, мала негативний вплив на біоломінесценцію бактерій *P. leiognathi Sh1* при гострих та хронічних випробуваннях, показуючи токсичність. Найвищу токсичність мали 4-нітро-2-((тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)метил)фенол (7.2), 1-феніл- (8.1), 1-(4-метилфеніл)- (8.2), 1-(4-етоксифеніл)- (8.3) та 1-(2,5-диметоксифеніл)-2-(тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5 ілтіо)етанони (8.4).

3. Виявлені «сполуки-лідери» з протимікробною активністю, шляхом введення *N,N*-діалкіламінного фрагмента (сполуки 6.1-6.3). В той час, як синтез амідів призвів до зниження протимікробної активності.

4. Доведено, що *N*-арил(бензил, гетерил)-2-(тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіо)ацетаміди (12.34-12.36) були селективними щодо клітинної лінії LOX IMVI меланоми, в той час як 2-(тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)-1-(*n*-толіл)етанон (8.2) та карбонові кислоти 9.2, 9.3 були селективними щодо клітинної лінії CCRF-CEM лейкемії. Для встановлення імовірного механізму дії, ацетаміди 12.29, 12.35, 12.36 були протестовані з протеїнкінази СК2. Так, найактивніша сполука 12.35 мала  $ED_{50} = 4,9$  мкМ.

5. За допомогою віртуального рецептор-орієнтованого скринінгу та біохімічного тестування знайдено нові інгібітори протеїнкінази СК2 серед похідних 2-(тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)ацетамідів. Найактивніша сполука *N*-(6-метоксибензо[*d*]тіазол-2-іл)-2-(тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)ацетамід (12.35), мала  $IC_{50} = 4,9$  мкМ. Ці інгібітори можуть слугувати основою для розробки більш активних та селективних інгібіторів протеїнкінази СК2.

6. Вперше були розроблені QSAR-моделі з високим рівнем прогнозування для клітинних ліній пухлин RPMI-8226, SR, NCI-H226, HCT-15, KM12, OVCAR-3, ACHN та T-47D на основі *in vitro* протипухлинних даних, з метою застосування у майбутньому для подальшого аналізу та пошуку потенційних протиракових агентів у межах вивченого класу сполук.

7. Структурна подібність, *in silico* дослідження та фармакологічний скринінг дозволили виявити новий клас сполук з гіпоглікемічною дією серед сполук 13 та 14. Сполуки 14.4, 14.21 та 13.1 показали високу активність на моделі дексаметазонового діабету, а в деяких випадках перевищували препарати Метформін (50 та 200 мг/кг) та Гліклазид (50 мг/кг).

8. Похідним тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну в дозах 10 мг/кг, як і бемітилу (50 мг/кг), притаманна актопротекторна активність, що проявляється збільшенням тривалості плавального тесту в умовах нормо-, гіпер- та гіпотермії. При цьому сполука-лідер 9.1a за величиною  $ED_{50}$  в даних умовах експерименту в 19 разів переважає бемітил.

9. За рівнем антигіпоксичної дії у заданих умовах експерименту натрію 2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (1,7 мг/кг) 9.1a зіставляється з бемітилом (32 мг/кг) при моделюванні гострого порушення мозкового кровообігу, достовірно переважаючи його при гострій гіпоксії замкнутого простору.

10. Результати дослідження гострої токсичності сполук-лідерів 9.1a та 13.1 характеризують їх як малотоксичні, та відносять до IV класу токсичності.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Розроблена ефективна поетапна стратегія цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин, що об'єднує підходи препаративної органічної хімії з методологією *in silico*, *in vitro* та *in vivo* фармакологічних досліджень, у межах якої синтезовано ряд заміщених тетразола[1,5-*c*]хіназолінів, калій 7-*R*-8-*R*<sub>1</sub>-9-*R*<sub>2</sub>-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-тіолатів та відповідних тіонів, 5-алкіл-(алкарилетіл)тіотетразоло[1,5-*c*]хіназолінів, *N,N*-діалкіл-2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)алкіламінів, (тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)-етанонів (етанолів), (тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)карбонових кислот та естерів, (тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)ацетамідів, заміщених тетразола[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів, 6-алкіл(фенетіл)-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів, 2-(5-оксотетразоло[1,5-*c*]хіназолін-6(5*H*)-іл)карбонових кислот та їх естерів, *N*-арил-(бензил)-2-[(5-оксотетразоло[1,5-*c*]хіназолін-6(5*H*)-іл)ацетамідів та 1-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)-*R*<sub>1</sub>-феніл)-3-*R*<sub>2</sub>-феніл(етил)сечовин. Обговорено та доведено можливості й умови їх синтетичної модифікації, досліджено фізико-хімічні, спектральні та біологічні властивості. На основі результатів біологічних досліджень встановлена кореляція «будова-дія» та доведена перспективність пошуку ефективних протипухлинних, протимікробних, актопротекторних та гіпоглікемічних засобів серед синтезованого ряду сполук, та рекомендовано 3 «сполуки-лідери» для подальших досліджень.

1. Опрацьовані методи синтезу, досліджене гідролітичне розчеплення заміщених тетразола[1,5-*c*]хіназолінів і показано, що результатом зазначеної реакції є відповідні 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)аніліни. Встановлено, що зазначена реакція реалізуються поетапно, через відповідні інтермедіати – заміщені *N*-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)феніл)формаміди, які в деяких випадках вдалося виділити.

2. Вперше на основі реакцій [5+1]-циклоконденсації заміщених 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів з сірковуглецем та його «синтетичним еквівалентом» – калію ксантогенатом синтезовані калій тетразола[1,5-*c*]-

хіназолін-(6*H*)-5-тіолати та відповідні тіони, для яких досліджені реакції алкілювання галогеналканами, галогеноспиртами, галогенофенацилами, галогенокарбоновими кислотами та їх естерами.

3. Вперше алкілюванням калій тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-тіолатів відповідними *N*-*R*-2-хлороацетамідами одержано ряд *N*-*R*-2-[тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідів і показана можливість їх синтезу через генерований *in situ* імідазолід 2-[тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)тіо]оцтової кислоти.

4. Досліджено взаємодію 2-(1*H*-тетраоло-5-іл)анілінів з етил(феніл)ізоціанатами і показано, що за кімнатної температури у середовищі оцтової кислоти утворюються 1-(2-(1*H*-тетраоло-5-іл)-*R*<sub>1</sub>-феніл)-3-*R*<sub>2</sub>-феніл(етил)сечовини, а у випадку підвищення температури – тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-они. Для останніх розроблено ряд альтернативних методів синтезу, а саме взаємодія 2-(1*H*-тетраоло-5-іл)анілінів з *N,N'*-карбонілдіімідазолом чи етилхлороформіатом.

5. Вперше встановлені закономірності алкілювання тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-онів галогеновмісними сполуками і показані можливості та обмеження даного підходу щодо синтезу відповідних 2-[(5-оксо-тетраоло[1,5-*c*]хіназолін-6(5*H*)-іл]оцтових кислот, їх естерів та амідів.

6. В процесі виконання роботи синтезовано 168 сполук (158 вперше) для яких досліджені спектральні властивості (УФ-, ІЧ-, <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР-, хроматомас-, мас-спектри) та встановлена регіоселективність перебігу *S*- та *N*-алкілювання.

7. Створена комбінаторна бібліотека раніше неописаних біологічно активних речовин із здатністю *in vitro* інгібувати біоломінесценцію, антибактеріальною, протипухлинною, гіпоглікемічною, актопротекторною та антигіпоксичною активностями.

8. Проведені *in silico* дослідження (молекулярний докінг до 11-β-гідроксистероїддегідрогенази 1-го типу, γ-PPAR рецептора та діпептидилпептидази-4) та безпосередньо фармакологічний скринінг на

моделях дексаметазонового діабету дозволили виявити новий клас сполук з гіпоглікемічною дією серед 1-(2-(1*H*-тетразоло-5-іл)- $R_1$ -феніл)-3- $R_2$ -феніл-(етил)сечовин та  $R_1$ -тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів, які перевищують за ефективністю протидіабетичні засоби Метформін та Гліклазид.

9. Вперше створені QSAR-моделі інгібування росту клітинних ліній пухлин для тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-(6*H*)-5-онів(тіонів), які на ряду з молекулярним докінгом та біохімічним дослідженням інгібування протеїнкінази СК2 обґрунтували один із можливих механізмів протипухлинної дії.

10. Вперше встановлено, що похідним тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну притаманна актопротекторна активність, яка проявляється у збільшенні тривалості плавального тесту в умовах нормо-, гіпер- та гіпотермії. При цьому натрію 2-(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-ілтіо)ацетат (9.1а) за величиною  $ED_{50}$  у 19 разів перевищував дію антигіпоксанту Бемітилу.

11. Використовуючи одержані результати фармакологічного скринінгу проведено SAR- і QSAR-аналіз, та виявлені «сполуки-лідери» з низькими токсикометричними даними (IV клас токсичності), які запропоновані для подальших доклінічних досліджень.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ostrovskii V. A. Tetrazoles / Ostrovskii V. A., Koldobskii G. I., Trifonov R. E. – NY. : Elsevier Ltd. – 2008. – P. 259–423.
2. Moderhack D. Ring Transformations in Tetrazole Chemistry / D. Moderhack // J. Prakt. Chem. – 1998. – Vol. 340. – P. 687–709.
3. Medicinal Chemistry of Tetrazoles / S. Harkishan, S. C. Amrik, K. K. Vijay. under ed. G. P. Ellis and G. B. West. Elsevier/North-Holland Biomedical Press Progress in Medicinal Chemistry. – 1980. – P. 152-172.
4. Myznikov L. V. Drugs in the tetrazole series / L. V. Myznikov, A. Hrabalek, G. I. Koldobskii // Chem. Heterocycl. Comp. – 2007. – Vol. 43 (1). – P. 1–9.
5. Hanessian S. Exploring the unique reactivities of heterobicyclic tetrazoles daccess to functionally diverse and versatile heterocyclic scaffolds / S. Hanessian, B. Deschenes-Simard, D. Simard // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65. – P. 6656–6669.
6. Frija L. M. T. Photochemical Transformations of Tetrazole Derivatives: Applications in Organic Synthesis / L. M. T. Frija, A. Ismael, M. L. S. Cristiano // Molecules. – 2010. – Vol. 15. – P. 3757–3774.
7. A convenient synthesis of tetrazolo[1,5-*a*]-*a*-cycloalkanones / Y. Shi, J. A. Robl., L. J. Kennedy [et al.]. // Tetrahedron Lett. – 2007. – Vol. 48. – P. 555–558.
8. Petrifi A. Ring-Opening Reactions of Triazolo-and Tetrazolo-Pyridopyrimidines or Quinazolines with some Carbon Nucleophiles / A. Petrifi, M. Tiller, B. Stanovnik // Monatsh. Chem. – 1985. – Vol. 116. – P. 1309–1319.
9. Tungstates: Novel heterogeneous catalysts for the synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazoles / J. He, B. Li, F. Chen [et al.]. // J. Mol. Catal. – 2009. – Vol. 304. – P. 135–138.
10. Monajjemi M. Investigation of NQR Parameters on the Tetrazole-Azide Tautomeric Equilibria: A DFT Study / M. Monajjemi, B. Honarparvar, H. Monajjemi // J. Mex. Chem. Soc. – 2006. – Vol. 50 (4). – P. 143–148.

11. Sharma S. Synthesis of novel 3,5-disubstituted-dihydroisoxazoles from methyl undec-10-enoate and isoxazoles, triazole and tetrazolo-triazole from methyl undec-10-ynoate / S. Sharma, A. Rauf // *Chinese Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1145–1149.
12. Dighe S. N. A novel synthesis of 1-aryl tetrazoles promoted by employing the synergy of the combined use of DMSO and an ionic liquid as the solvent system at ambient temperature / S. N. Dighe, K. S. Jain, K. V. Srinivasan // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – P. 6139–6142.
13. Wagle S. Synthesis of some new 4-styryltetrazolo[1,5-*a*]quinoxaline and 1-substituted-4-styryl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinoxaline derivatives as potent anticonvulsants / S. Wagle, A. V. Adhikari, N. S. Kumari // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – P. 1135–1143.
14. Synthesis and Characterization of New Polynuclear Bis-5-oxy-1*H*-tetrazoles / Y. Mansoori, R. Sarvari, M. R. Zamanloo [et al.]. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45 (1). – P. 154–157.
15. Duschak V. G. An Insight on Targets and Patented Drugs for Chemotherapy of Chagas Disease / V. G. Duschak, A. S. Couto // *Recent. Pat. Anti-Canc.* – 2007. – Vol. 2. – P. 19–51.
16. Synthesis of unsymmetrical sulfides derived from tetrazole-5-thiols / A. Hrabálek, L. Pus, V. Baranek [et al.]. // *Chem. Heterocyc. Compd.* – 2002. – Vol. 38 (2).
17. Luis E. N. Q. Strategic Paradigm Shifts in the Antimicrobial Drug Discovery Process of the 21st Century / E. N. Q. Luis // *Infect. Disorders – Drug Targets.* – 2007. – Vol. 7. – P. 230–237.
18. CH acidity of five-membered nitrogen-containing heterocycles: DFT investigation / V. E. Matulis, Y. S. Halauko, O. A. Ivashkevich [et al.]. // *J. Mol. Struc-THEOCHEM.* – 2009. – Vol. 909. – P. 19–24.
19. First X-ray structural characterisation of host–guest interactions in tetra-tetrazole macrocycles / A. D. Bond, A. Fleming, J. Gaire [et al.]. // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65. – P. 7942–7947.

20. PET Tracers for Mapping Adenosine Receptors as Probes for Diagnosis of CNS Disorders / K. Ishiwata, Y. Kimura, E. F. de Vries [et al.]. // *Central Nervous System Agents in Med. Chem.* – 2007. – Vol. 7. – P. 57–77.

21. A facile synthesis, dynamic  $^1\text{H}$  NMR, and theoretical study of novel stable heterocyclic phosphorus ylides containing a tetrazole ring / M. A. Kazemian, M. Nassiri, A. Ebrahimi [et al.]. // *ARKIVO.* – 2008. – Vol. 16. – P. 173–183.

22. Lozinskii M. O. Chemistry of heterocyclic compounds at the institute of organic chemistry, national academy of sciences of ukraine (review) / M. O. Lozinskii, A. Y. Ivchenko // *Chem. Heterocyc. Compd.* – 2009. – Vol. 45 (4).

23. Karczmarzyk Z. Synthesis and structure of a novel mesomeric betaine 6,7-dimethyl-2*H*-pyrazolo[4,3-*e*]tetrazolo[4,5-*b*][1,2,4]triazine / Z. Karczmarzyk, M. Mojzych, A. Rykowski // *J. Mol. Struct.* – 2007. – Vol. 829. – P. 22–28.

24. Chelating ability of proctolin tetrazole analogue / E. Łodyga-Chruścińska, D. Sanna, G. Micera [et al.]. // *Acta Biochim. Pol.* – 2006. – Vol. 53. – P. 65–72.

25. Mechanism of Action of NB2001 and NB2030, Novel Antibacterial Agents Activated by  $\beta$ -Lactamases / G. W. Stone, Q. Zhang, R. Castillo [et al.]. // *Antimicrob. Agents Ch.* – 2004. – P. 477–483.

26. Addicott C. Ring opening and ring expansion of 8-cyano-tetrazolo[1,5-*a*]pyridine with secondary amines. Reactions of azides, tetrazoles and nitrenes with nucleophiles. Part 2 / C. Addicott, P. V. Bernhardt, P. Wentrup // *ARKIVOC.* – 2009. – P. 30–37.

27. Novel shv-derived extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, shv-57, that confers resistance to ceftazidime but not cefazolin / L. Ma, J. Alba, F. Y. Chang [et al.]. // *Antimicrob. Agents Ch.* – 2005. – P. 600–605.

28. Effects of Novel 6-Desfluoroquinolones and Classic Quinolones on Pentylentetrazole-Induced Seizures in mice / A. De Sarro, V. Cecchetti, V. Fravolini [et al.]. // *Antimicrob. Agents Ch.* – 1999. – P. 1729–1736.

29. Novel *Pseudomonas aeruginosa* Quorum-Sensing Inhibitors Identified in an Ultra-High-Throughput Screen / U. Muh, M. Schuster, R. Heim [et al.]. // *Antimicrob. Agents Ch.* – 2006. – P. 3674–3679.

30. Locke J. B. Novel Ribosomal Mutations in *Staphylococcus aureus* Strains Identified through Selection with the Oxazolidinones Linezolid and Torezolid (TR-700) / J. B. Locke, M. Hilgers, K. J. Shaw // *Antimicrob. Agents Ch.* – 2009. – P. 5265–5274.

31. Sherif E. S. M. Inhibition of copper corrosion in acidic chloride pickling solutions by 5-(3-aminophenyl)-tetrazole as a corrosion inhibitor / E. S. M. Sherif, R. M. Erasmus, J. D. Comins // *Corros. Sci.* – 2008. – Vol. 50. – P. 3439–3445.

32. Antonijevic M. M. Films formed on copper surface in chloride media in the presence of azoles / M. M. Antonijevic, S. M. Milic, M. B. Petrovic // *Corros. Sci.* – 2009. – Vol. 51. – P. 1228–1237.

33. Niculescu-Duvaz I. Antibody-directed enzyme prodrug therapy (ADEPT): a review / I. Niculescu-Duvaz, C. J. Springer // *Adv. Drug Deliver. Rev.* – 1997. – Vol. 26. – P. 151–172.

34. Synthesis of aryl phosphates based on pyrimidine and triazine scaffolds / C. Courme, N. Gresh, M. Vidal [et al.]. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 244–255.

35. Zeng L. Y. Iodine catalyzed one-pot multicomponent synthesis of a library of compounds containing tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine core / L. Y. Zeng, C. Cai // *J. Comb. Chem.* – 2010. – Vol. 12. – P. 35–40.

36. Dopamine  $\beta$ -monooxygenase: mechanism, substrates and inhibitors / A. Beliaev, H. Ferreira, D. A. Learmonth [et al.]. // *Curr. Enzyme Inhibition.* – 2009. – Vol. 5. – P. 27–43.

37. Antifungal properties of substituted 1-phenyl-5-mercaptotetrazoles and their oxidation product, 5-bis-(1-phenyltetrazolyl) disulfide / K. Nesmir, M. Pospiek, I. Nimec [et al.]. // *Folia Microbiol.* – 2000. – Vol. 45 (2). – P. 138–142.

38. Bekhit A. A. Synthesis, characterization and cytotoxicity evaluation of some new platinum (II) complexes of tetrazolo[1,5-*a*]quinolines / A. A. Bekhit, O. El-Sayed, A. K. Talal // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 39. – P. 499–505.

39. Dabbagh H. A Kinetics and mechanism of izomerization of *N*-alkoxycarbonyl-5-aroxytetrazoles / H. A Dabbagh, Y. Mansoori // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 37 (12). – P. 1771–1781.

40. Synthesis and antimicrobial activity of tetrazolo[1,5-*a*]quinoline-4-carbonitrile derivatives / A. H. Kategaonkar, V. B. Labade, P. V. Shinde [et al.]. // *Monatsh Chem.* – 2010. – Vol. 141. – P. 787–79.

41. Koguro, K. Novel Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles from Nitriles / K. Koguro, T. Oga, S. Mitsui [et al.]. // *Synthesis* – 1998. – Vol. 06. – P. 910-914.

42. Lang L. Mesoporous ZnS nanospheres: a high activity heterogeneous catalyst for synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazoles from nitriles and sodium azide / L. Lang, B. Li, W. Liu [et al.]. // *Chem. Commun.* – 2010. – Vol. 46 (3). – P. 448-450.

43. Qi G.  $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: A magnetic separable catalyst for synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazoles from nitriles and sodium azide / G. Qi, Y. Dai // *Chinese Chemical Letters.* – 2010. – Vol. 21 (9). – P. 1029-1032.

44. Qi G. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/ZnS Hollow Nanospheres: A Highly Efficient Magnetic Heterogeneous Catalyst for Synthesis of 5-Substituted 1*H*-Tetrazoles from Nitriles and Sodium Azide / G. Qi, W. Liu, Z. Bei // *Chinese Journal of Chemistry.* – 2011. – Vol. 29 (1). – P. 131-134.

45. Ai M. Mesoporous AlPO<sub>4</sub>: A Highly Efficient Heterogeneous Catalyst for Synthesis of 5-Substituted 1*H*-Tetrazoles from Nitriles and Sodium Azide via [3 + 2] Cycloaddition / M. Ai, L. Lang, B. Li [et al.]. // *Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 41 (8) – P. 814-816.

46. Bioisosteric Modifications of 2-Arylureidobenzoic Acids: Selective Noncompetitive Antagonists for the Homomeric Kainate Receptor Subtype GluR5 / J. Valgeirsson, E. Nielsen, D. Peters [et al.]. // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47 (27). – P. 6948-6957.

47. Application of the Pictet–Spengler reaction to aryl amine substrates linked to deactivated aromatic heterosystems / B. Saha, S. Sharma, D. Sawant // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol. 64 (37). – P. 8676-8684.
48. Hand E. S. A definitive synthesis of 2-[(5-methyl-*s*-triazolo[4,3-*c*]-quinazolin-3-yl)thio]-*N*-benzylacetanilide and other reactions of its precursors / E. S. Hand, D. C. Baker // *Can. J. Chem.* – 1984. – Vol. 62. – P. 2570–2577.
49. Y. Postovskii, B. V. Golomolzin // *Khim. Geterotsikl. Soedin.* – 1970. – Vol. 100.
50. Sidhu G. S. Synthesis of some new condensed quinazolines / G. S. Sidhu, G. Thyagarajan, N. Rao // *Naturwissenschaften*. – 1963. – Vol. 50. – P. 732.
51. I. Y. Postovskii, I. N. Goncharova // *Zh. Obshch. Khim.* – 1963. – Vol. 33. – P. 2334.
52. Postovskii I. Ya. Researches on benzodiazines vi. Synthesis of 2-*R*-4-hydrazinoquinazolines, 5-*R*-[8,4-*c*]-*s*-Triazolo- and 5-*R*-[1,5-*c*]Tetrazoloquinazolines / I. Ya. Postovskii, N. N. Vereshchagina, S. L. Mertsalov // *Khim. Geterotsikl.* – 1966. – Vol. 2. – P. 180–185.
53. Vereshchagina N. N. Studies in the benzodiazine series / N. N. Vereshchagina, I. Ya. Postovskii, S. L. Mertsalov // *Khim. Geterotsikl.* – 1967. – Vol. 3 (6). – P. 1096–1099.
54. Golomolzin B. V. Covalent hydration in the tetrazolo[1,5-*c*]quinazoline series (structure of the products of hydration of 5-methyl(phenyl)-9-bromotetrazolo[1,5-*c*]quinazolines) / B. V. Golomolzin, I. Ya. Postovskii // *Khim. Geterotsikl.* – 1970. – Vol. 6. – P. 855–858.
55. Stankovsky S. Collect / S. Stankovsky, M. Sokyrova. // *Czechoslov. Chem. Commun.* – 1984. – Vol. 49. – P. 1795.
56. Chaurasia M. Heterocycles / M. R. Chaurasia, S. K. Sharma – 1980. – Vol. 14. – P. 1761.
57. Shaban A. E. Synthesis and antimicrobial activity of some bis-quinazoline derivatives / A. E. Shaban, M. A. M. Taha, E. M. Sharshira // *Pharmazie*. – 1997. – Vol. 52 (3). – P. 189–194.

58. Tetrazolo[1,5-*a*]quinoline as a potential promising new scaffold for the synthesis of novel anti-inflammatory and antibacterial agents / A. A. Bekhit, O. A. El-Sayed, E. Aboulmagd [et al.]. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 39. – P. 249–255.

59. Synthesis and evaluation on anticonvulsant and antidepressant activities of 5-alkoxy-tetrazolo[1,5-*a*]quinazolines / H. J. Wang, C. X. Wei, X. Q. Deng [et al.]. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2009. – Vol. 342. – P. 671–675.

60. Dave C. G. Annellation of Triazole and Tetrazole Systems onto Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines: Synthesis of Tetrazolo[1,5-*c*]pyrrolo[3,2-*e*]pyrimidines and Triazolo[1,5-*c*]pyrrolo[3,2-*e*]pyrimidines as Potential Antibacterial Agents / C. G. Dave, R. D. Shah // *Molecules.* – 2002. – Vol. 7. – P. 554–565.

61. Sidorenko D. Y. Benzannulation of 5-methyl-7-phenyl-4,7-dihydro-tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidine with chalcones and their synthetic equivalents as a method for the synthesis of tetrazolo[5,1-*b*]quinazoline / D. Y. Sidorenko, V. D. Orlov // *Russ. Chem. Bulletin, International Edition.* – 2008. – Vol. 57 (9). – P. 2005–2010.

62. Ried W. Aboul-Fetouh S / W. Ried // *Chem.-Ztg.* – 1988. – Vol. 112. – P. 135.

63. Wagner E. R. U. S. Pat. 3,835,137 (1974). [CA 81, 152258 (1974)].

64. Wagner E. R. U. S. Pat. 3,835,138 (1974). [CA 81, 152259 (1974)].

65. Wagner E. R., U. S. Pat. 3,838,126 (1974). [CA 82,4298 (1975)].

66. Imperial Chemical Industries Ltd. Jpn. Kokai 78/37,69S (1978). [CA 89, 146922 (1979)].

67. Preclinical evaluation and molecular docking of 4-phenyl-1-Naphthyl phenyl acetamide (4P1NPA) from *Streptomyces* sp. DPTB16 as a potent antifungal compound / S. Saha, A. Priyadharshini, D. Dhanasekaran [et al.]. // *Comput. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 42 (5). – P. 542–547.

68. Britton T. C., Mich P., Wagner E. R. Patent US4.286.090, 1981.

69. Chen C. Synthesis, characterization and catalytic studies of aluminium complexes containing sulfonamido–oxazolate or –pyrazolate ligands / C. Chen, C. Liao, K. Peng, // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2014. – Vol. 753. – P. 9-19.

70. Tetrazoles as carboxylic acid isosteres: chemistry and biology / M. A. Malik, M. Y Wani, S. A. Al-Thabaiti [et al.]. // *J Incl Phenom Macro*. – 2013. – Vol. 78 (1-4). – P. 15-37.

71. Synthesis and biological evaluation of tetrazole containing compounds as possible anticancer agents / C. N. S. S. P. Kumar, D. K Parida, A. Santhoshi, [et al.]. // *Med Chem Commun*. – 2011. – Vol. 2. – P. 486-492.

72. Ostrovskii V. A. Medicinal chemistry of tetrazoles / V. A. Ostrovskii, R. E. Trifonov, E. A. Popova // *Russ Chem B*. – 2012. – Vol.61 (4). – P. 768-780.

73. Bhaskar V. H. Synthesis, characterization and evaluation of anticancer activity of some tetrazole derivatives / V. H. Bhaskar, P. B. Mohite // *J Optoelectron Biomed Mat*. – 2010. – Vol. 2 (4). – P. 249-259.

74. Anticancer activity of new (tetrazol-5-yl)methylindole derivatives and their acyclic c-nucleoside analogs / W. A. El-Sayed, S. M. El-Kosy, O. M. Ali [et al.]. // *Acta Pol Pharm*. – 2012. – Vol.69 (4). – P. 669-677.

75. Cyclopenta[g]quinazoline-based antifolates: the effect of the chirality at the 6-position on the inhibition of thymidylate synthase (TS) / V. Bavetsias, J. H. Marriott, C. Melin [et al.]. // *J. Med. Chem*. – 2000. – Vol. 43. – P. 1910.

76. B. Holdon, H. Laskowska, A. Sloderbach [et al.]. // *J. Pharmacol*. – 1997. – Vol. 49. – P. 471.

77. Induction of cytotoxicity and ssDNA breaks by 9-bromo-5-morpholino-tetrazolo[1,5-*c*]quinazoline in tumor cells cultured in vitro / S. Jantova, L. Cipak, D. Slamenova [et al.]. // *Toxicol. in Vitro*. – 2003. – Vol. 17. – P. 457–463.

78. Mohammed A. E. S. Synthesis and biological activities of condensed heterocyclic  $[n,m-a,b, \text{ or } c]$  quinazolines / A. E. S. Mohammed, A. M. T. Mamdouh, M. S. Essam // *Adv. Heterocycl. Chem*. – 1991. – Vol. 52. – P. 69–70.



79. Kottke K., Kuehmstedt H., Landmann H., Wehlan H. // Ger. Pat. (East)DD 203,545 (1983) [CA 100, 103388 (1984)].
80. Liu K. C. Hu M. K., Yao C. // Hsueh Tsa Chih. – 1988. – Vol. 40. – P. 117.
81. Bowie R., Cox J. M., Farrel G. M. [et al.]. // Ger. Pat. Offen. – 1976. – Vol. 2. – P. 539, 396. [CA 85, 5681 (1976)].
82. Bindar J. S. // U. S. Pat. – 1978. – 4,085,213. [CA 89, 197582 (1978)].
83. Jantova S. In vitro antibacterial activity of ten series of substituted quinazolines / S. Jantova, Š. Stankovský, K. Špirková // Biologia, Bratislava. – 2004. – Vol. 59. – P. 741–752.
84. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. Investigation of catalytic mechanism, structure-based searching and discovery of a potent inhibitor / W. H. Ward, P. N. Cook, A. M. Slater [et al.]. // Biochem Pharmacol. – 1994. – Vol. 48 (4). – P. 659–666.
85. Binding mode of the 4-anilinoquinazoline class of protein kinase inhibitor: X-ray crystallographic studies of 4-anilinoquinazolines bound to cyclin-dependent kinase 2 and p38 kinase / L. Shewchuk, A. Hassell, B. Wisely [et al.]. // J Med Chem. – 2000. – Vol. 43 (1). – P. 133–138.
86. Vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitor AZD2171 and fractionated radiotherapy in mouse models of lung cancer / C. Cao, J. M. Albert, L. Geng [et al.]. // Cancer Res. – 2006. – Vol. 66 (23). – P. 11409–11415.
87. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer herapy / A. E. Wakeling, S. P. Guy, J. R. Woodburn [et al.]. // Cancer Res. – 2002. – Vol. 62 (20). – P. 5749–5754.
88. A quantitative analysis of kinase nhibitor selectivity / M. W. Karaman, S. Herrgard, D. K. Treiber [et al.]. // Nat Biotechnol. – 2008. – Vol. 26 (1). – P. 127–132.
89. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase / J. D. Moyer, E. G. Barbacci, K. Iwata [et al.]. // Cancer Res. – 1997. – Vol. 57 (21). – P. 4838–4848.

90. Rusnak D. W. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo / D. W. Rusnak, K. Lackey, K. Affleck // *Mol Cancer Ther.* – 2001. – Vol. 1 (2). – P. 85–94.

91. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab treated breast cancer cells / G. E. Konecny, M. D. Pegram, N. Venkatesan [et al.]. // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66 (3). – P. 1630–1639.

92. *N*-(5-chloro-1,3-benzodioxol-4-yl)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)quinazolin-4-amine, a novel, highly selective, orally available, dual-specific c-Src/Abl kinase inhibitor / L. F. Hennequin, J. Allen, J. Breed [et al.]. // *J Med Chem.* – 2006. – Vol. 49 (22). – P. 6465–6488.

93. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases / F. Carlomagno, D. Vitagliano, T. Guida [et al.]. // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62 (24). – P. 7284–7290.

94. Modes of antifungal action of alkanols against *Saccharomyces cerevisiae* / I. Kubo, T. Fujita, A. Kubo [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – P. 1117–1122.

95. Endo Y. Role of the hydrophobic moiety of tumor promoters. Synthesis and activity of 2-alkylated benzolactams / Y. Endo, A. Yokoyama // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 10. – P. 63–66.

96. Synthesis and antibacterial activity study of a novel class of cationic anthraquinone analogs / J. Zhang, N. Redman, A. P. Litke [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19. – P. 498–503.

97. Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations / B. Narasimhan, D. Belsare, D. Pharande [et al.]. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 39. – P. 827–834.

98. Kennard O. Single-crystal x-ray-diffraction studies of oligonucleotides and oligonucleotide drug complexes / O. Kennard, W. N. Hunter // *Chem. Int. Ed. Engl.* – 1991. – Vol. 30. – P. 1254–1277.

99. Antiviral and cytotoxic activities of aminoaryloxo compounds and aryltriazene derivatives / M. Tonellia, I. Vazzana, B. Tasso [et al.]. // *Bioorgan. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17. – P. 4425–4440.

100. Radioiodinated *N*-(alkylaminoalkyl)-substituted 4-methoxy-, 4-hydroxy-, and 4-aminobenzamides: biological investigations for the improvement of melanoma-imaging Agents / A. Mohammed, C. Nicholl, U. Titsch [et al.]. // *Nucl. Med. Biol.* – 1997. – Vol. 24. – P. 373–380.

101. Synthesis of new alkylaminoalkyl thiosemicarbazones of 3-acetylidole and their effect on DNA synthesis and cell proliferation / T. Siatra-Papastaikoudi, A. Tsonitis, C. P. Raptoupoulou [et al.]. // *Eur. J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 30. – P. 107–114.

102. Effect of Modification of 6-[(Aminoalkyl)amino]-7*H*-benzo[*e*]-perimidin-7-ones on Their Cytotoxic Activity Toward Sensitive and Multidrug Resistant Tumor Cell Lines. Synthesis and Biological Evaluation / M. Dzieduszycka, S. Martelli, M. Arciemiuk [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10. – P. 1025–1035.

103. Synthesis and structure–activity relationships of *N*-substituted spiropiperidines as nociceptin receptor ligands: Part 2 / J. P. Caldwell, J. J. Matasi, X. Fernandez [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 1164–1167.

104. Structure–activity relationships of antileishmanial and antimalarial chalcones / L. Mei, W. Prapon, L. C. Simon [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003.

105. Chalcones as potent antiplatelet agents and calcium channel blockers / N. L. Chun, K. H. Hsin., H. K. Horng [et al.]. // *Drug. Dev. Res.* – 2001. – Vol. 53. – P. 9–14.

106. Synthesis and antihyperglycemic activity of chalcone based aryloxypropanolamines / M. Satyanarayana, T. Priti, K. T. Brajendra [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12. – P. 883–889.

107. Structure–activity relationship studies on chalcone derivatives: the potent inhibition of chemical mediators release / H. K. Horng, T. Lo-Ti, Y. Kun-Lung [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – P. 105–111.

108. Anticancer and antioxidant activity of synthetic chalcones and related compounds / J. Ruby, K. Sukumaran, K. Girija [et al.]. // *Cancer Lett.* – 1995. – Vol. 97. – P. 33–37.

109. In vitro antifungal evaluation and structure–activity relationships of a new series of chalcone derivatives and synthetic analogues, with inhibitory properties against polymers of the fungal cell wall / S. N. Lopez, M. V. Castelli, S. A. Zacchino [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 9. – P. 1999–2013.

110. Anti-Candida activity of synthetic hydroxychalcones / H. Tsuchiya, M. Sato, M. Akagiri [et al.]. // *Pharmazie.* – 1994. – Vol. 49. – P. 756–758.

111. Antifungal chalcones from *Maclura tinctoria* / H. N. El Sohly, A. S. Joshi, A. C. Nimrod [et al.]. // *Planta Med.* – 2001. – Vol. 67. – P. 87–89.

112. Chalcones and flavonoids as antituberculosis agents / Y. M. Lin, Y. Zhou, M. T. Flavin [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10. – P. 2795–2802.

113. Nowakowska Z. Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial evaluation of new (E)-chalcones / Z. Nowakowska, B. Kedzia, G. Schroeder // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43. – P. 707–713.

114. Thienylhalomethylketones: Irreversible glycogen synthase kinase 3 inhibitors as useful pharmacological tools / D. I. Perez, S. Conde, C. Pérez [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17. – P. 6914–6925.

115. Nihei K. Rational Design of Antimicrobial Agents: Antifungal Activity of Alk(en)yl Dihydroxybenzoates and Dihydroxyphenyl Alkanoates / K. Nihei, A. Nihei, I. Kubo // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 13. – P. 3993–3996.

116. QSAR models for 2-amino-6-arylsulfonylbenzotrioles and congeners HIV-1 reverse transcriptase inhibitors based on linear and nonlinear regression methods / R. J. Hu, J. P. Doucet, M. Delamar [et al.]. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – P. 2158–2171.

117. Docking-based 3D-QSAR study of HIV-1 integrase inhibitors / P. Gupta, N. Roy, P. Garg // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44 (11). – P. 4276–4287.

118. Pommier Y. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS / Y. Pommier, A. A. Johnson, C. Marchand // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2005. – Vol. 4. – P. 236–248.

119. A concise synthesis of HIV integrase inhibitors bearing the dipyrindone acidmotif / M. Y. Platts, C. G. Barber, J. Y. Chiva [et al.]. // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 512–514.

120. Sorbera L. A. GS-9137-Anti-HIV agent HIV integrase inhibitor / L. A. Sorbera, N. Serradell // *Drugs Future.* – 2006. – Vol. 31 (4). – P. 310–313.

121. Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: A platform for antiviral drug design / Y. Goldgur, R. Craigie, G. H. Cohen [et al.]. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1999. – Vol. 96. – P. 13040–13043.

122. Design and synthesis of novel dihydroquinoline-3-carboxylic acids as HIV-1 integrase inhibitors / M. Sechi, G. Rizzi, A. Bacchi [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17. – P. 2925–2935.

123. 6-Aryl-2,4-dioxo-5-hexenoic acids, novel integrase inhibitors active against HIV-1 multiplication in cell-based assays / R. Costi, R. D. Santo, M. Artico [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 1745–1749.

124. Orek C. *N*-cyclohexyl-2-[5-(4-pyridyl)-4-(*p*-tolyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl]-acetamide dihydrate: synthesis, experimental, theoretical characterization and biological activities / C. Orek, P. Koparir, M. Koparir // *Spectrochim. Acta A: Mol. Biomol. Spectr.* – 2012. – Vol. 97. – P. 923–934.

125. Kanagarajan V. Synthesis and in vitro microbiological evaluation of an array of biolabile 2-morpholino-*N*-(4,6-diarylpyrimidin-2-yl)acetamides / V. Kanagarajan, J. Thanusu, M. Gopalakrishnan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 1583–1589.

126. Synthesis of benzimidazolyl-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-*N*-phenyl (benzothiazolyl) acetamides as antibacterial, antifungal and antituberculosis agents / R. P. Patel, P. K. Patel, P. Kumari [et al.]. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 53. – P. 41–51.

127. Microwave-assisted cycloadditions of 2-alkynylbenzonnitriles with sodium azide: selective synthesis of tetrazolo[5,1-*a*]pyridines and 4,5-disubstituted-2*H*-1,2,3-triazoles / C. W. Tsai, S. C. Yang, Y. Liu [et al.]. // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65. – P. 8367–8372.

128. Design and evaluation of novel antimicrobial and anticancer agents among tetrazolo[1,5-*c*]quinazoline-5-thione S-Derivatives / L. M. Antypenko, S. I. Kovalenko, O. M. Antypenko, A. M. Katsev, O. M. Achkasova // *Scientia Pharmaceutica.* – 2013. – Vol. 81. – P. 15-42.

129. Potential of *N*-aryl(benzyl, heteryl)-2-(tetrazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-ylthio)acetamides as anticancer and antimicrobial agents / O. M. Antypenko, L. M. Antypenko, S. I. Kovalenko, A. M. Katsev, O. M. Achkasova // *Arabian Journal of Chemistry.* In press.

130. Synthesis and hydrolytic cleavage of tetrazolo[1,5-*c*]quinazolines O. M. Antypenko, S. I. Kovalenko, O. V. Karpenko // *Synthetic Communications* – 2016. – Vol. 46(6). – P. 551-555.

131. Novel 5-substituted-1*H*-tetrazole derivatives as potent glucose and lipid lowering agents / Y. Momose, T. Maekawa, H. Odaka [et al.]. // *Chem. Pharm. Bull.* – 2002. – Vol. 50 (1). – P. 100–111.

132. Studies on the synthesis of novel 2,4-thiazolidinedione derivatives with antidiabetic activity / S. R. Pattana, P. Kekareb, A. Patil [et al.]. // *Iran. J. Pharm. Sci.* – 2009. – Vol. 5 (4). – P. 225–230.

133. Discovery, synthesis and in combo studies of a tetrazole analogue of clofibrilic acid as a potent hypoglycemic agent / G. Navarrete-Vázquez, A. Alaniz-Palacios, S. Hidalgo-Figueroa [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 1. 23 (11). – P. 3244–3247.

134. Design, synthesis and in vivo hypoglycemic activity of tetrazole-bearing *N*-glycosides as SGLT2 inhibitors / Y. L. Gao, G. L. Zhao, W. Liu [et al.]. // *Ind. J. Chem.* – 2010. – Vol. 49. – P. 1499–1508.

135. Babita K. In-silico docking studies of selected *N*-glycoside bearing tetrazole ring in the treatment of hyperglycemia showing inhibitory activity on SGLT / K. Babita, C. Dipak // *Int. J. Pharmacogn.&Pharm. Sci.* – 2013. – Vol. 5. – P. 633–638.

136. Search for Compounds with Hypoglycemic Activity in the Series of 1-(2-(1*H*-Tetrazol-5-yl)-R1-Phenyl)-3-R2-phenyl(ethyl)ureas and R1-Tetrazolo-[1,5-*c*]quinazolin-5(6*H*)-ones. O. M. Antypenko, S. I. Kovalenko, G. O. Zhernova // *Scientia Pharmaceutica.* – 2016. – Vol. 84. – P. 233–254.

137. Synthesis of 6-*N*-R-tetrazolo[1,5-*c*]quinazolin-5(6*H*)-ones and their anticancer activity. O. M. Antypenko, S. I. Kovalenko, B. F. Rasulev, J. Leszczynski // *Acta Chimica Slovenica* – 2016. – Vol. 63. – P. 638-645.

138. Boyd M. R. The NCI in vitro anticancer drug discovery screen. Concept, implementation and operation, Humana Press 2 p. – 1997. – P. 23-43.

139. Ghavidel A. TATA Binding Protein-Associated CK2 Transduces DNA Damage Signals to the RNA Polymerase III Transcriptional Machinery / A. Ghavidel, M. Schultz // *Cell.* – 2001. – Vol. 106. – P. 575–584.

140. Protein Kinase CK2—A Key Suppressor of Apoptosis / K. Ahmada, G. Wang, G. Unger [et al.]. // *Adv Enzyme Regul.* – 2008. – Vol. 48. – P. 179–187.

141. Meggio F. One-thousand-and-one substrates of protein kinase CK2 / F. Meggio, L. A Pinna // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 3. – P. 349-68.

142. Protein kinase CK2 in health and disease: CK2: a key player in cancer biology / J. H. Trembley, G. Wang, G. Unger [et al.]. // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2009. – Vol. 66. – P. 1858-67.

143. Protein kinase CK2 signal in neoplasia / S. Tawfic, S. Yu, H. Wang [et al.]. // *Histol. Histopathol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 573–582.

144. Halliday G. M. Phosphorylation of apolipoprotein E at an atypical protein kinase CK2 PSD/E site in vitro / G. M Halliday, M. Raftery, R. Campbell [et al.]. // *Biochemistry*.–2005. – Vol. 44 (19). – P. 7346-7353.
145. Inhibition of protein kinase CK2 prevents the progression of glomerulonephritis / M. Yamada, S. Katsuma, T. Adachi [et al.]. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2005. – Vol. 102, №. 21. – P. 7736-7741.
146. Singh N. N. Protein kinase CK2, an important regulator of the inflammatory response / N. N. Singh, D. P. Ramji // *J. Mol. Med. (Berl)*. – 2008. – Vol. 86. – P. 887-897.
147. Involvement of protein kinase CK2 in angiogenesis and retinal neovascularization / A. V. Ljubimov, S. Caballero, A. M. Aoki [et al.]. // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2004. – Vol. 45. – P. 4583-4591.
148. FRED; Openeye Scientific Software, Santa Fe, New Mexico, USA, [www.eyesopen.com](http://www.eyesopen.com) (від 04.01.12)
149. Protein Data Bank, pdb., <http://www.pdb.org> (accessed 14.03.12).
150. 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. Voskoboy-nik [et al.]. // *J. Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22 (6). – P. 2610-2632.
151. Synthesis, characterization, screening and docking analysis of 4-anilinoquinazoline derivatives as tyrosine kinase inhibitors / L. Shuang, Z. Wei, J. Liyun [et al.]. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 61. – P. 84–94.
152. MarvinSketch version: 6.3.0, 2015; ChemAxon, <http://www.chemaxon.com>.
153. AutoDockTools version 1.5.6 Jun\_07\_13. Molecular Graphics Laboratory.
154. Talete srl, DRAGON for Windows (Software for Molecular Calculations). Version 5.5–2007 – <http://www.talete.mi.it/>
155. [www.dtp.nci.nih.gov](http://www.dtp.nci.nih.gov)



156. Stewart JJP. 2012. MOPAC2012. S. C. Chemistry, Editor. Available at: <http://openmopac.net/MOPAC2012.html>

157. QSARINS: A new software for the development, analysis, and validation of QSAR MLR models / P. Gramatica, N. Chirico, E. Papa [et al.]. // J Comp Chem Software news and updates. – 2013. – Vol. 34. – P. 2121-2132.

158. Gramatica P. QSARINS-Chem: Insubria datasets and new QSAR/QSPR models for environmental pollutants in QSARINS / P. Gramatica, S. Cassani, N. Chirico // J Comp Chem Software news and updates. – 2014. – Vol. 35. –P. 1036-1044.

159. Multiple linear regression analysis and optimal descriptors: predicting the cholesteryl ester transfer protein inhibition activity / B. F. Rasulev, A. A. Toropov, A. T. Hamme [et al.]. // QSAR & Comb Sci. – 2008. – Vol. 27 (5). – P. 595-606.

160. Molecular modelling and QSAR analysis of the estrogenic activity of terpenoids isolated from Ferula plants, SAR and QSAR in Environmental Research / B. F. Rasulev, A. I Saidkhodzhaev, S. S. Nazrullaev [et al.]. // SAR QSAR Environ Res. – 2007. – Vol. 18 (7-8). – P. 663-673.

161. Aconitum and Delphinium alkaloids of curare-like activity. QSAR analysis and molecular docking of alkaloids into AChBP / M. A. Turabekova, B. F. Rasulev, F. N. Dzhakhangirov [et al.]. // Eur J Med Chem. – 2010. – Vol. 45 (9). – P. 3885-3894.

162. QSAR modeling of acute toxicity on mammals caused by aromatic compounds: the case study using oral LD50 for rats / B. Rasulev, H. Kušić, D. Leszczynska [et al.]. // J Environ Monit. – 2010. – Vol. 12 (5). – P. 1037-1044.

163. Receptor-and ligand-based study of fullerene analogues: comprehensive computational approach including quantum-chemical, QSAR and molecular docking simulations / L. Ahmed, B. Rasulev, M. Turabekova [et al.]. // Org & Biomol Chem. – 2013. – Vol. 11 (35). – P. 5798-5808.

164. Synthesis and antihyperglycemic activity of suitably functionalized 3*H*-quinazolin-4-ones / V. J. Ram, Farhanullah, B. K. Tripathi [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem* – 2003. – Vol. 29.11 (11). – P. 2439-44.

165. Antidiabetic and antioxidant effects of newly synthesized pyrimido-[1,6-*a*]pyrimidine derivatives in neonatal streptozotocin-induced diabetic rats / M. A. Osama, M. H. Ahmed, R. R. Ahmed [et al.]. // *Med. Chem.* – 2012. – Vol. 2 (1). – P. 020-028.

166. Synthesis and characterization of quinazoline derivatives: search for hybrid molecule as diuretic and antihypertensive agents / U. R. Mujeeb, A. Rathore, G. Parveen [et al.]. // *J. Enzyme Inhib Med Chem.* – 2014. – Vol. 29 (5). – P. 733-43.

167. Srinivas S. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of novel quinazoline derivatives as GSK-3B inhibitors / S. Srinivas, V. Aparna // *WJPPS.* – 2013. – Vol. 2 (6). – P. 5842-5851.

168. Pyrrolidine-pyrazole ureas as potent and selective inhibitors of 11beta-hydroxysteroid-dehydrogenase type 1 / O. Venier, C. Pascal, A. Braun [et al.]. // *Bioorg.Med.Chem.Lett.* – 2011. – Vol. 21. – P. 2244-2251.

169. 8-(3-(*R*)-Aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a Highly Potent, Selective, Long-Acting, and Orally Bioavailable DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes / M. Eckhardt, E. Langkopf, M. Mark [et al.]. // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50. – P. 6450-6453.

170. Interaction study of pioglitazone with albumin by fluorescence spectroscopy and molecular docking / F. Faridbod, M. R. Ganjali, B. Larijani [et al.]. // *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* – 2011. – Vol. 78(1). – P. 96-101.

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

172. Виноградов В. М. Фармакологическая защита мозга от гипоксии / В. М. Виноградов, Б. И. Криворучко // Психофармакология и биол. наркология. – 2001. – № 1. – С. 27-37.

173. Смирнов А. В. Особенности актопротекторов как самостоятельного фармакологического класса / А. В. Смирнов // Антигипоксанта и актопротекторы: итоги и перспективы: мат. конф., – СПб. – 1994. – Вып.2. – С. 164.

174. Смирнов А. В. Фармакологическая защита организма при экстремальных состояниях / А. В. Смирнов, Б. И. Криворучко, Е. Б. Шустов / СПб., – 1993. – с. 118.

175. Novel 4-phenoxy-2-(1-piperaziny)quinazolines as potent anticonvulsive and antihypoxic agents / M. Hori, R. Iemura, H. Hara [et al.]. // Chem. Pharm. Bull. – 1990. – Vol. 38 (3). – P. 681–687.

176. Potential nootropic agents, 4-alkoxy-2-(1-piperaziny)quinazoline derivatives / M. Hori, R. Iemura, H. Hara [et al.]. // Chem. Pharm. Bull. – 1991. – Vol. 39 (2). – P. 367–371.

177. Тозюк Е. Ю. Сравнительная характеристика влияния натрия 2-(тетразоло[1,5-с]хиназолин-5-илтио)ацетата и бемитила на физическую выносливость крыс в условиях длительной гипокинезии / Е. Ю. Тозюк, Г. И. Степанюк, Н. Г. Черноиван // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2013. – № 4. – С. 46-49.

178. Скринінг актопротекторної активності в ряду нових похідних 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліну / Г. І. Степанюк, О. Ю. Тозюк, О. Ю. Воскобойнік [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 5 (30). – С. 59-61.

179. Антиоксидантная активность нового производного 4-гидразинохиназолина при экспериментальной гипоксии головного мозга Дунаев В. В., Беленичев И. Ф., Коваленко С. И., Мазур И. А., Синяк Р. С., Башкин И. Н., Тишкин В. С., Визир В. А. Украинский биохимический журнал. 1993; 65(3): 118-120.

180. Дослідження фармако-біохімічних механізмів антиоксидантної дії *N*-(4-хіназоліл)аміноарилкарбонових кислот та їх солей в умовах ініціювання вільно радикальних процесів *in vitro* та моделювання ішемії головного мозку /, І. Ф. Беленічев С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв [et al] // Ліки. – 2000. – Vol. 3 (4). – P. 65-69.

181. Коваленко С. И. Производные хиनाзолина – перспективные нейропротективные средства с антиоксидантным механизмом действия / С. И. Коваленко, И. Ф. Беленичев, Н. В. Бухтиярова // Запорожский медицинский журнал. – 2004 – Vol. 2 (1) – P. 9-15.

182. Виноградов В. М. Фармакологическая защита мозга от гипоксии / В. М. Виноградов, Б. И. Криворучко // Психофармакология и биол. наркологию. – 2001. – № 1. – С. 27-37.

182. Селье Г. Стресс без дистресса / общ. ред. Е. М. Крепса; пер. с англ. – М. : Прогресс, 1982. – 124 с.

183. Астенические расстройства в терапевтической практике: руководство по диагностике и лечению / под ред. А. В. Шаброва, С. Л. Соловьевой. – СПб, 2010. – С. 379.

184. Соотношение между липопероксидацией и окислительной модификацией белка в печени в динамике тридцатисуточной гипокинезии / Т. Г. Тимофеева, А. И. Синицкий, Т. А. Филимонова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 143-146.

185. Фармакология спорта / под ред. С. А. Олейник, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфулла. – К. : Олимпийская литература, 2010. – 638 с.

186. Шабанов П. Д. Антиастенический нейропротектор Метапрот / П. Д. Шабанов // Справочник поликлинического врача. – 2012. – № 10. – С 15-17.

187. Прозоровский В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко // Фармакология и токсикология. – 1978. – № 4. – С. 497-502.

188. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). – Київ, 2001. – 528 с.

189. Похідні тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів як нові інгібітори протеїнкінази CK2 С. А. Старосила, М. В. Протопопов, О. Ю. Воскобойнік, І. С. Носуленко, Л. М. Антипенко, О. М. Антипенко, І. М. Фесун, С. І. Коваленко, С. М. Ярмолюк *Ukrainica Bioorganica Acta* – 2014. – Vol. 1. – P. 11-17

190. Investigation of actoprotective activity in a range of 6-*N-R*-tetrazolo[1,5-*c*]quinazolin-5(6*H*)-ones / О. М. Antypenko, S. I. Kovalenko, S. D. Trzhetsinsky / *Zaporozhye Medical Journal* – 2016. – №. 1(94). – P. 81-84.

191. Антипенко О. М. Протимікробна та протигрибкова активність 2-(1*H*-тетразоло-5-іл)анілінів і продуктів їх структурної модифікації / О. М. Антипенко, І. М. Васильєва, С. І. Коваленко // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2016. – №. 2 (21). – С. 62-67.

192. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

193. Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility / G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom [et al.]. // *J. Computational Chemistry*. – 2009. – Vol. 16. – 2785-91.

194. «VEGA – An open platform to develop chemo-bio-informatics applications, using plug-in architecture and script» programming» / A. Pedretti, L. Villa, G. Vistoli [et al.]. // *J.C.A.M.D.* – 2004. – Vol. 18. – 167-173.

195. Structural basis of CX-4945 binding to human protein kinase CK2 / A. D. Ferguson, P. R. Sheth, A. D. Basso [et al.]. // *FEBS Letters*. – 2011. – Vol. 585. – P. 104–110.

196. <http://accelrys.com/>

197. Hastie C. J. Assay of protein kinases using radiolabeled ATP: a protocol / C. J. Hastie, H. J. McLauchlan [et al.]. // *Nature Protocols*. – 2006. – Vol. 1 № 2. – P. 968–971.

198. Todeschini R. Handbook of Molecular Descriptors / R. Todeschini, V. Consonni // Wiley-VCH 11, Weinheim, New York. – 2000. – P. 1-668.
199. Stefanov O. V. Preclin. studies of drugs (guidelines) / O. V. Stefanov // Kyiv. – 2001. – Vol. 528.
200. Glucocorticoid-induced insulin resistance: dexamethasone inhibits the activation of glucose transport in rat skeletal muscle by both insulin- and non-insulin-related stimuli / S. P. Weinstein, T. Paquin, A. Pritsker [et al.]. // Diabetes. – 1995. – Vol.44 (4). – P. 441–445.
201. The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with euglycaemic clamp / A. Akinmocun, P. Selby, K. Ramaiya [et al.]. // Diab. Med. – 1992. – Vol. 9. – P. 432–437.
202. Trott O. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading / O. Trott, A. J. Olson // J. Comput. Chem. – 2010. – Vol. 31. – P. 455–461.
203. Головенко М. Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук: Методичні рекомендації ДФЦ МОЗУ / М. Я. Головенко // К. : Авіцена. – 2002. – С. 18
204. Лонська О. П. Експериментальне дослідження актопротекторної активності нових похідних адамантану / О. П. Лонська // Автореф. дис., к. мед. н. – Одеса. – 2008. – с.19.
205. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький // Л. : Госмедиздат. – 1963. – С. 152.
206. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [та ін.] // К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
207. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В. – К., 1983. – 383 с.

208. Приказ МОЗ України № 944 от 14.12.2009 «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів».

209. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.

210. Бобков Ю. Г. Фармакологическая коррекция утомления / Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, В. Ф. Катков / М. : Медицина. – 1984. – С. 208.

211. Вплив похідних тетраоло[1,5-с]хіназоліну на фізичну витривалість щурів при різних температурних режимах / Г. І. Степанюк, О. Ю. Тозюк, Н. Г. Черноіван // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2012 – Vol. 7(4). – Р. 81-85.

212. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Миронов А. Н., Бунатян Н. Д., Васильев А. Н., Верстакова О. Л., Журавлева М. В., Лепяхин В. К., Коробов Н. В., Меркулов В. А., Орехов С. Н., Сакаева И. В., Утешев Д. Б., Яворский А. Н. – М. : Гриф и К., 2012. – 944 с

213. Влияние аммониевых солей *N*-(3-метил-7-ацетилметилксантинил)-8-*N*-замещенных пиперазиния на выносливость крыс к физическим нагрузкам / В. И. Корниенко, В. В Шикова., Б. А. Самура // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012 – № 6. – С. 385-391.

214. Исследование влияния аммониевых солей *N*-(3-метил-7- $\beta$ -метоксиэтилксантинил)-8-аминоацетата на физическую работоспособность крыс / Корниенко В. И. // Український біофармацевтичний журнал. – 2013 – № 1. – С.19-22.

## Додаток А

Таблиця А.1

## ІЧ-спектри синтезованих сполук

Сполука	ІЧ-спектри, ( $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ )
1	2
2.1	3067, 3034, 2974, 2905, 2694, 2104, 1681, 1613, 1586, 1545, 1521, 1470, 1445, 1409, 1383, 1368, 1314, 1279, 1264, 1255, 1211, 1183, 1160, 1131, 1097, 1046, 1025, 1014, 996, 977, 910, 891, 880, 863, 809, 777, 761, 714, 689, 666, 634, 623
2.2	3068, 1614, 1555, 1503, 1485, 1453, 1377, 1366, 1315, 1299, 1247, 1187, 1174, 1161, 1084, 1066, 1051, 975, 920, 903, 842, 814, 780, 728
2.3	3063, 2972, 2916, 2838, 1841, 1680, 1615, 1556, 1510, 1497, 1464, 1455, 1432, 1384, 1373, 1294, 1255, 1238, 1221, 1153, 1119, 1085, 1026, 971, 924, 872, 847, 810, 776, 727, 658, 606
2.4	3109, 3065, 3024, 2979, 2912, 2879, 2839, 2771, 2701, 2620, 1894, 1660, 1622, 1613, 1564, 1521, 1488, 1452, 1416, 1362, 1328, 1288, 1264, 1252, 1154, 1132, 1120, 1104, 1057, 987, 905, 886, 855, 827, 794, 749, 692, 668
2.5	3055, 2931, 2854, 1749, 1681, 1619, 1595, 1550, 1504, 1469, 1414, 1378, 1308, 1290, 1250, 1219, 1144, 1121, 1107, 1076, 1028, 976, 910, 896, 841, 827, 812, 782, 766, 714, 668, 642, 611
2.6	3087, 3014, 2930, 2849, 2747, 2663, 2585, 1660, 1604, 1576, 1532, 1458, 1433, 1404, 1380, 1320, 1286, 1238, 1199, 1165, 1128, 1101, 1053, 1015, 987, 900, 863, 777, 759, 716, 704, 668, 6182
2.7	3108, 3064, 3024, 2920, 2850, 2740, 2656, 2620, 1659, 1605, 1556, 1520, 1484, 1441, 1415, 1361, 1271, 1252, 1154, 1104, 1056, 987, 945, 886, 853, 832, 803, 750, 696, 684, 668
2.8	3083, 3064, 3030, 3000, 2917, 2849, 1682, 1621, 1594, 1540, 1510, 1473, 1415, 1383, 1358, 1305, 1287, 1271, 1256, 1238, 1219, 1177, 1149, 1115, 1105, 1066, 1027, 980, 924, 894, 846, 826, 804, 785, 720, 711, 664, 622
2.9	3159, 3114, 3081, 3031, 2918, 2848, 2755, 1660, 1624, 1596, 1575, 1537, 1475, 1427, 1406, 1356, 1297, 1249, 1228, 1188, 1161, 1138, 1107, 1086, 1061, 1021, 985, 900, 859, 789, 748, 718, 697
2.10	3114, 3084, 3054, 2919, 2850, 2747, 2691, 2625, 1651, 1613, 1597, 1545, 1510, 1479, 1445, 1417, 1368, 1290, 1254, 1204, 1143, 1101, 1059, 990, 974, 945, 886, 847, 815, 805, 753, 719, 698, 668, 623, 613



## Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
3.1	3445, 3349, 3130, 3071, 3036, 2999, 2915, 2851, 2774, 2645, 1632, 1614, 1602, 1573, 1542, 1492, 1460, 1395, 1367, 1330, 1315, 1264, 1158, 1099, 1059, 1037, 994, 934, 773, 750, 737, 719, 690, 667
3.2	3484, 3354, 3340, 3125, 3067, 2991, 2912, 2857, 2783, 2654, 1619, 1603, 1577, 1551, 1478, 1443, 1417, 1375, 1357, 1327, 1294, 1256, 1202, 1118, 1088, 1020, 946. 912, 900, 840, 799, 737, 699, 628
3.3	3409, 3321, 3196, 3084, 2997, 2965, 2916, 2887, 2834, 2732, 2615, 1615, 1515, 1464, 1455, 1441, 1403, 1355, 1306, 1263, 1225, 1210, 1172, 1122, 1099, 1073, 1033, 1013, 970, 857, 821, 812, 756, 740, 709, 675, 656, 640
3.4	3450, 3340, 3110, 3042, 2986, 2895, 2830, 2740, 1631, 1609, 1572, 1539, 1487, 1462, 1363, 1344, 1307, 1257, 1228, 1168, 1134, 1116, 1087, 1077, 1053, 991, 873, 781, 755, 715, 695
3.5	3495, 3452, 3351, 2918, 2849, 2712, 2609, 1607, 1580, 1556, 1498, 1464, 1412, 1368, 1338, 1294, 1267, 1251, 1175, 1151, 1126, 1092, 1065, 996, 973, 881, 849, 811, 755, 701, 692, 668, 608
3.6	3462, 3431, 3373, 3226, 2920, 2850, 2677, 2600, 1632, 1606, 1566, 1469, 1371, 1327, 1285, 1244, 1198, 1164, 1097, 1050, 1014, 996, 935, 900, 859, 776, 759, 729, 717, 705
3.7	3474, 3352, 3129, 3111, 3021, 2917, 2853, 2770, 1622, 1607, 15467, 1488, 1440, 1357, 1322, 1308.64, 1256, 1154, 1109, 1077.56, 1058, 1005, 966, 955, 945, 923, 914, 904, 872, 851, 810, 780, 770, 757, 748.52, 739, 712, 694, 677, 667, 649, 636, 625, 615, 604
3.8	3485, 3460, 3345, 3268, 3111, 3048, 3007, 2970, 2829, 2694, 2626, 2212, 1930, 1608, 1565, 1488, 1453, 1407, 1365, 1329, 1289, 1261, 1158, 1121, 1090, 1057, 991, 965, 909, 839, 813, 757, 718
3.9	3324, 3245, 3185, 3120, 3032, 2978, 2947, 2826, 1627, 1584, 1538, 1499, 1468, 1434, 1391, 1348, 1329, 1311, 1286, 1259, 1217, 1182, 1148, 1113, 1061, 985, 970, 945, 887, 860, 827, 775, 717, 650
3.10	3477, 3344, 3112, 3045, 3004, 2973, 2897, 2863, 2830, 2752, 2719, 2623, 1604, 1562, 1485, 1449, 1415, 1364, 1326, 1288, 1262, 1159, 1121, 1087, 1054, 990, 888, 840, 812, 793, 756, 717, 698
4.1a	1621, 1566, 1504, 1472, 1452, 1442, 1358, 1323, 1314, 1302, 1274, 1253, 1211, 1136, 1113, 1103, 1040, 1006, 985, 971, 925, 851, 767, 716, 671, 631, 607
4.1a	3246, 3218, 3139, 3103, 3075, 3032, 2996, 2948, 2877, 2818, 2778, 1629, 1595, 1557, 1535, 1519, 1477, 1459, 1384, 1363, 1316, 1290, 1273, 1228, 1210, 1162, 1152, 1122, 1112, 1054, 995, 986, 965, 954, 889, 863, 777, 751, 706, 690, 631, 609

## Продовж. дод. А

*Продовж. табл. А.1*

1	2
4.2	3485, 3457, 3353, 3340, 3224, 3193, 3163, 3132, 3059, 2991, 2917, 2857, 2785, 2724, 2621, 2562, 1739, 1621, 1603, 1550, 1478, 1443, 1416, 1377, 1354, 1326, 1293, 1254, 1202, 1166, 1116, 1102, 1086, 1020, 945, 896, 838, 800, 733, 698, 676, 626, 610
4.2a	3189, 3119, 3041, 2983, 2885, 2819, 2779, 1621, 1554, 1516, 1474, 1456, 1375, 1360, 1305, 1269, 1220, 1165, 1046, 994, 969, 856, 804, 780, 753, 716, 669, 626, 617
4.3	2916, 2848, 1626, 1583, 1560, 1458, 1428, 1419, 1349, 1318, 1287, 1257, 1212, 1165, 1104, 1045, 996, 977, 865, 853, 816, 765, 714, 663, 641, 615
4.3a	3142, 3085, 3058, 2995, 2947, 2888, 2798, 2747, 1634, 1623, 1570, 1559, 1531, 1497, 1474, 1438, 1375, 1359, 1328, 1309, 1282, 1270, 1227, 1215, 1169, 1144, 1118, 1102, 1087, 1049, 991, 964, 872, 837, 770, 755, 705, 693, 663, 640
4.4	3464, 3352, 3030, 2917, 2855, 2782, 2689, 2627, 1622, 1608, 1560, 1545, 1494, 1457, 1429, 1363, 1324, 1310, 1266, 1249, 1161, 1110, 1077, 1006, 960, 937, 915, 877, 869, 849, 809, 782, 745, 721, 683, 669, 650, 622
4.4a	3162, 3132, 3083, 3067, 3012, 2972, 2938, 2908, 2874, 2831, 2768, 1663, 1633, 1618, 1599, 1553, 1528, 1474, 1423, 1365, 1322, 1293, 1272, 1251, 1227, 1215, 1168, 1149, 1130, 1103, 1080, 1048, 1001, 970, 952, 872, 814, 758, 748, 674, 626, 618
4.5	1616, 1601, 1554, 1538, 1485, 1419, 1397, 1359, 1320, 1309, 1254, 1188, 1158, 1120, 1061, 1000, 949, 880, 867, 841, 815, 783, 758, 722, 701, 693, 678, 668, 629
4.5a	3168, 3127, 3087, 3014, 2976, 2872, 2758, 1630, 1587, 1551, 1518, 1470, 1422, 1368, 1352, 1324, 1290, 1271, 1243, 1227, 1212, 1163, 1152, 1123, 1104, 1071, 1052, 1004, 976, 882, 866, 824, 757, 734, 705, 661, 626
5.1	3383, 2973, 2917, 2849, 1725, 1616, 1586, 1516, 1486, 1472, 1446, 1379, 1311, 1275, 1251, 1208, 1156, 1135, 1101, 1035, 985, 964, 903, 875, 846, 761, 712, 686, 640, 630
5.2	3063, 3026, 2921, 2850, 1951, 1876, 1723, 1619, 1586, 1561, 1487, 1473, 1451, 1400, 1382, 1321, 1277, 1262, 1230, 1214, 1162, 1138, 1108, 1072, 1036, 981, 967, 912, 848, 828, 773, 759, 712, 695, 642
5.3	3096, 3066, 3041, 3016, 2945, 2913, 2848, 1615, 1585, 1557, 1488, 1472, 1445, 1378, 1351, 1322, 1310, 1263, 1210, 1162, 1136, 1100, 1076, 1033, 1022, 967, 951, 875, 861, 799, 772, 712, 695, 683, 641, 631, 604
6.1	2932, 2861, 2821, 2780, 1620, 1588, 1562, 1532, 1488, 1477, 1453, 1425, 1380, 1326, 1294, 1274, 1252, 1218, 1153, 1139, 1127, 1111, 1097, 1063, 1034, 1015, 980, 962, 900, 871, 765, 711, 687, 638, 605

## Продовж. дод. А

*Продовж. табл. А.1*

1	2
6.2	2968, 2923, 2874, 2850, 2799, 2733, 2585, 2484, 1619, 1587, 1563, 1487, 1471, 1453, 1433, 1382, 1357, 1318, 1289, 1278, 1212, 1198, 1178, 1158, 1142, 1105, 1070, 1035, 1007, 977, 966, 914, 876, 789, 780, 772, 732, 714, 687, 645
6.3	3242, 3062, 3041, 2960, 2921, 2850, 2807, 2661, 2569, 2513, 1669, 1618, 1588, 1563, 1491, 1469, 1452, 1400, 1381, 1361, 1324, 1279, 1255, 1215, 1162, 1131, 1106, 1073, 1036, 965, 921, 823, 786, 778, 741, 713, 689, 644
6.4	2963, 2950, 2929, 2908, 2880, 2807, 2787, 2741, 1620, 1588, 1563, 1489, 1478, 1452, 1428, 1382, 1357, 1325, 1289, 1276, 1248, 1229, 1212, 1184, 1155, 1110, 1097, 1035, 978, 970, 907, 895, 878, 808, 767, 710, 687, 639, 606
6.5	3104, 3068, 3045, 2951, 2922, 2854, 2800, 2753, 2724, 2680, 2639, 1619, 1586, 1563, 1489, 1474, 1451, 1442, 1403, 1382, 1352, 1326, 1303, 1276, 1257, 1242, 1156, 1110, 1065, 1038, 1023, 1007, 995, 981, 971, 907, 876, 856, 768, 730, 712, 689, 644, 632
7.1	3271, 3236, 3220, 3180, 3142, 3108, 3077, 3031, 2996, 2927, 2761, 1753, 1630, 1593, 1557, 1537, 1519, 1477, 1460, 1364, 1316, 1290, 1273, 1229, 1162, 1111, 1055, 987, 966, 955, 902, 865, 779, 753, 733, 707, 690, 656, 632, 610
7.2	3111, 2917, 2850, 1615, 1589, 1521, 1489, 1454, 1440, 1403, 1380, 1334, 1291, 1279, 1246, 1233, 1172, 1148, 1128, 1111, 1079, 1051, 1023, 972, 936, 908, 883, 843, 825, 780, 742, 713, 681, 669, 661, 639
8.1	3061, 3036, 3004, 2957, 2916, 2848, 1997, 1961, 1923, 1882, 1843, 1675, 1619, 1586, 1562, 1536, 1492, 1478, 1448, 1381, 1326, 1293, 1276, 1214, 1195, 1186, 1164, 1106, 1079, 1036, 993, 981, 969, 884, 787, 770, 755, 714, 688, 649, 629
8.2	3065, 2952, 2915, 2849, 1999, 1960, 1941, 1923, 1844, 1802, 1695, 1673, 1618, 1601, 1583, 1538, 1489, 1479, 1453, 1402, 1381, 1319, 1297, 1276, 1256, 1217, 1205, 1195, 1183, 1163, 1147, 1121, 1107, 1037, 996, 967, 897, 885, 848, 808, 785, 772, 740, 713, 687, 668, 643, 604
8.3	3059, 3007, 2968, 2915, 2838, 1665, 1616, 1600, 1576, 1489, 1479, 1453, 1419, 1382, 1328, 1312, 1302, 1277, 1254, 1200, 1176, 1108, 1033, 1008, 994, 967, 881, 829, 800, 788, 771, 715, 686, 606
8.4	3059, 3016, 2988, 2945, 2833, 1665, 1619, 1585, 1563, 1494, 1475, 1460, 1453, 1413, 1383, 1372, 1328, 1286, 1264, 1222, 1155, 1137, 1107, 1048, 1037, 1023, 980, 967, 913, 887, 869, 822, 771, 710, 689, 647, 632, 621
9.1	2997, 2913, 2711, 2593, 1705, 1619, 1591, 1560, 1521, 1493, 1476, 1455, 1423, 1379, 1328, 1303, 1278, 1251, 1221, 1175, 1142, 1111, 1040, 982, 971, 922, 911, 785, 779, 753, 713, 690, 673, 647, 632

## Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
9.2	2968, 2923, 2874, 2850, 2799, 2733, 2585, 2484, 1619, 1587, 1563, 1487, 1471, 1453, 1433, 1382, 1357, 1318, 1289, 1278, 1212, 1198, 1178, 1158, 1142, 1105, 1070, 1035, 1007, 977, 966, 914, 876, 789, 780, 772, 732, 714, 687, 645
9.3	2966, 2928, 2895, 2871, 2836, 2635, 2521, 1709, 1629, 1619, 1590, 1559, 1539, 1520, 1493, 1477, 1460, 1451, 1429, 1390, 1368, 1326, 1300, 1291, 1273, 1256, 1162, 1110, 1055, 1038, 981, 966, 923, 846, 770, 752, 723, 713, 690, 9555, 632, 609
10.1	3069, 3031, 2990, 2917, 2848, 2000, 1969, 1879, 1734, 1616, 1588, 1516, 1489, 1477, 1451, 1433, 1386, 1372, 1325, 1299, 1277, 1248, 1201, 1167, 1106, 1035, 1022, 992, 980, 966, 966, 888, 778, 712, 685, 644
10.2	3013, 2983, 2938, 2849, 2313, 1731, 1617, 1588, 1490, 1472, 1450, 1384, 1365, 1325, 1300, 1276, 1248, 1194, 1146, 1105, 1037, 1026, 977, 967, 901, 862, 845, 773, 713, 689, 646, 631, 604
10.3	3096, 3068, 3045, 2960, 2936, 2869, 2851, 2011, 1978, 1858, 1722, 1617, 1587, 1559, 1532, 1490, 1470, 1451, 1400, 1384, 1325, 1300, 1278, 1249, 1213, 1172, 1160, 1141, 1129, 1105, 1061, 1035, 961, 902, 893, 787, 738, 715, 700, 635
10.4	2977, 2933, 2878, 2849, 1734, 1617, 1589, 1562, 1491, 1472, 1450, 1382, 1369, 1341, 1325, 1274, 1207, 1153, 1102, 1035, 1024, 979, 968, 892, 880, 871, 809, 769, 713, 687, 674, 644, 604
10.5	3099, 3072, 3046, 3000, 2981, 2952, 2846, 1735, 1617, 1589, 1558, 1530, 1491, 1475, 1447, 1433, 1410, 1384, 1344, 1326, 1300, 1278, 1240, 1195, 1172, 1158, 1094, 1039, 1015, 996, 972, 918, 881, 864, 850, 836, 811, 786, 771, 713, 686, 667, 645, 631
10.6	3567, 3336, 3085, 2973, 2923, 2894, 1732, 1616, 1589, 1557, 1496, 1470, 1451, 1436, 1380, 1340, 1317, 1288, 1276, 1234, 1194, 1152, 1101, 1048, 1033, 986, 975, 963, 880, 859, 846, 819, 768, 736, 713, 703, 695, 668, 629
10.7	3346, 2974, 2918, 2849, 1722, 1619, 1589, 1489, 1472, 1448, 1370, 1326, 1310, 1296, 1275, 1251, 1224, 1173, 1149, 1092, 1034, 978, 966, 903, 878, 859, 770, 739, 712, 699, 674, 643, 606
10.8	3064, 2992, 2944, 2919, 2842, 1943, 1712, 1615, 1586, 1557, 1521, 1488, 1474, 1449, 1433, 1414, 1383, 1324, 1307, 1275, 1246, 1192, 1177, 1161, 1102, 1036, 1016, 982, 966, 885, 875, 852, 837, 807, 795, 769, 731, 731, 711, 642, 618
11.1	3408, 3277, 3173, 3065, 2986, 2918, 2849, 1651, 1611, 1574, 1470, 1414, 1377, 1304, 1286, 1271, 1220, 1140, 1110, 1076, 1036, 985, 973, 886, 854, 802, 775, 735, 717, 674, 641

## Продовж. дод. А

*Продовж. табл. А.1*

1	2
11.2	3398, 3329, 3293, 3171, 3131, 3065, 3012, 2945, 1652, 1631, 1613, 1583, 1575, 1551, 1518, 1487, 1471, 1416, 1379, 1353, 1304, 1288, 1271, 1242, 1224, 1143, 1121, 1111, 1071, 1053, 1038, 1008, 987, 973, 888, 853, 826, 803, 776, 757, 735, 721, 660, 639, 616
12.1	3343, 2918, 2848, 1676, 1619, 1587, 1536, 1488, 1455, 1435, 1390, 1327, 1291, 1277, 1248, 1214, 1173, 1144, 1124, 1109, 1051, 1037, 1020, 983, 969, 930, 898, 875, 783, 771, 741, 714, 677, 669, 648
12.2	3263, 3199, 3118, 3058, 3023, 2961, 2919, 2866, 2849, 2849, 2838, 1681, 1621, 1587, 1540, 1489, 1478, 1451, 1426, 1386, 1325, 1301, 1280, 1260, 1202, 1179, 1164, 1145, 1104, 1080, 1050, 1036, 973, 956, 897, 885, 872, 861, 807, 769, 750, 713, 687, 637, 616
12.3	3325, 3256, 3198, 3059, 3005, 2961, 2919, 2851, 1676, 1657, 1619, 1590, 1537, 1511, 1493, 1475, 1462, 1452, 1439, 1414, 1382, 1325, 1288, 1276, 1248, 1237, 1194, 1159, 1108, 1036, 1027, 984, 970, 872, 827, 808, 793, 770, 715, 688, 668, 646, 614, 614
12.4	3323, 3258, 2998, 2920, 2850, 1660, 1619, 1590, 1538, 1495, 1475, 1453, 1405, 1382, 1323, 1276, 1258, 1194, 1160, 1137, 1103, 1036, 980, 969, 942, 905, 872, 855, 836, 803, 766, 754, 715, 688, 668, 642, 616
12.5	3274, 2919, 2850, 1734, 1682, 1636, 1615, 1587, 1540, 1506, 1489, 1474, 1443, 1374, 1323, 1270, 1254, 1185, 1162, 1147, 1131, 1107, 1041, 1022, 1001, 985, 964, 919, 895, 867, 809, 770, 711, 684, 651, 638
12.6	3353, 3065, 2921, 2850, 1732, 1684, 1673, 1641, 1618, 1587, 1542, 1511, 1495, 1479, 1454, 1408, 1384, 1329, 1281, 1254, 1228, 1217, 1160, 1109, 1043, 976, 891, 882, 870, 832, 810, 786, 770, 715, 686, 668, 636, 616
12.7	3745, 3609, 3244, 3004, 2929, 2852, 2177, 2089, 1690, 1654, 1619, 1588, 1564, 1534, 1489, 1474, 1451, 1441, 1382, 1320, 1275, 1238, 1212, 1159, 1139, 1108, 1058, 1036, 983, 969, 938, 907, 874, 840, 769, 753, 737, 717, 688, 679, 668, 642, 615
12.8	3745, 3325, 3290, 3197, 3131, 3110, 3058, 2953, 2953, 2953, 2921, 2851, 1689, 1642, 1616, 1596, 1588, 1543, 1486, 1453, 1410, 1389, 1379, 1328, 1279, 1238, 1166, 1109, 1080, 1041, 996, 985, 974, 881, 787, 772, 713, 699, 684, 638, 604
12.9	3857, 3745, 3351, 3129, 3063, 2926, 2850, 1731, 1672, 1641, 1619, 1588, 1538, 1493, 1454, 1402, 1388, 1329, 1277, 1242, 1209, 1191, 1166, 1108, 1094, 1043, 1012, 976, 963, 891, 883, 865, 824, 787, 772, 733, 716, 687, 668, 646, 627, 616
12.10	3747, 3244, 3003, 2919, 2850, 1654, 1632, 1620, 1589, 1563, 1535, 1491, 1475, 1452, 1438, 1381, 1324, 1276, 1237, 1199, 1161, 1139, 1108, 1037, 983, 970, 877, 877, 839, 769, 753, 732, 717, 688, 668, 659, 643, 615

## Продовж. дод. А

*Продовж. табл. А.1*

1	2
12.11	3311, 3243, 3174, 3131, 3079, 2954, 2919, 2850, 1681, 1659, 1650, 1642, 1632, 1621, 1588, 1564, 1555, 1536, 1503, 1490, 1470, 1453, 1410, 1385, 1317, 1278, 1263, 1238, 1161, 1108, 1081, 1037, 994, 974, 959, 886, 873, 863, 789, 770, 712, 680, 666, 640, 617
12.12	3746, 3310, 3059, 2927, 2852, 2165, 2114, 1785, 1729, 1689, 1673, 1641, 1632, 1620, 1589, 1573, 1536, 1488, 1453, 1387, 1326, 1276, 1242, 1192, 1164, 1108, 1071, 1042, 1008, 973, 962, 882, 821, 786, 771, 728, 715, 687, 668, 636, 614
12.13	3248, 2997, 2926, 2850, 1657, 1619, 1589, 1537, 1489, 1451, 1381, 1316, 1273, 1238, 1176, 1161, 1106, 1056, 1037, 969, 904, 876, 854, 841, 761, 715, 665, 650, 604
12.14	3325, 3296, 3244, 3160, 3115, 3050, 2979, 2923, 2851, 1697, 1617, 1586, 1556, 1494, 1454, 1382, 1336, 1327, 1280, 1238, 1184, 1164, 1132, 1111, 1100, 1076, 1043, 1001, 985, 974, 905, 887, 800, 787, 775, 699, 652, 652, 639, 604
12.15	3266, 3086, 2998, 2924, 2839, 1646, 1617, 1606, 1586, 1567, 1559, 1521, 1489, 1473, 1466, 1456, 1436, 1395, 1381, 1368, 1324, 1301, 1275, 1245, 1224, 1169, 1160, 1140, 1115, 1106, 1061, 1049, 1035, 1025, 983, 967, 900, 885, 877, 815, 784, 765, 743, 716, 643, 629
12.16	3736, 3275, 3084, 3001, 2960, 2921, 2851, 1724, 1690, 1650, 1615, 1587, 1556, 1519, 1490, 1474, 1453, 1432, 1383, 1325, 1288, 1275, 1263, 1226, 1150, 1108, 1072, 1036, 995, 979, 966, 897, 877, 851, 770, 741, 715, 689, 669, 639
12.17	3281, 3063, 2989, 2919, 2841, 1744, 1713, 1644, 1614, 1587, 1550, 1513, 1495, 1472, 1463, 1442, 1398, 1378, 1363, 1324, 1306, 1273, 1247, 1220, 1185, 1167, 1137, 1106, 1066, 1029, 1007, 979, 969, 875, 843, 819, 785, 768, 716, 680, 641
12.18	3376, 3330, 3066, 2926, 2847, 1674, 1615, 1585, 1538, 1488, 1453, 1424, 1380, 1361, 1318, 1275, 1254, 1226, 1201, 1173, 1164, 1108, 1041, 1030, 986, 974, 947, 897, 886, 830, 787, 775, 760, 715, 697, 680, 633
12.19	3273, 3084, 2985, 2928, 2853, 1650, 1619, 1588, 1555, 1490, 1475, 1452, 1385, 1367, 1327, 1280, 1249, 1225, 1165, 1139, 1110, 1079, 1038, 1026, 983, 970, 930, 887, 875, 864, 767, 746, 713, 688, 645, 630
12.20	3276, 3077, 2979, 2925, 2851, 1653, 1619, 1606, 1589, 1549, 1507, 1493, 1474, 1449, 1416, 1382, 1358, 1324, 1278, 1216, 1175, 1158, 1142, 1109, 1097, 1058, 1038, 1018, 981, 971, 894, 877, 851, 832, 814, 767, 715, 690, 645
12.21	3367, 3324, 3063, 2920, 2849, 1675, 1615, 1585, 1540, 1493, 1472, 1452, 1442, 1418, 1379, 1359, 1316, 1277, 1255, 1208, 1186, 1170, 1159, 1144, 1132, 1108, 1071, 1039, 974, 897, 883, 804, 787, 773, 757, 714, 698, 679, 631

## Продовж. дод. А

*Продовж. табл. А.1*

1	2
12.22	3353, 3269, 3051, 3051, 2921, 2851, 2104, 1650, 1618, 1600, 1586, 1555, 1491, 1474, 1452, 1430, 1385, 1360, 1326, 1279, 1228, 1163, 1139, 1109, 1077, 1038, 998, 983, 969, 842, 765, 713, 693, 676, 632
12.23	3285, 3065, 2989, 2927, 2853, 1639, 1617, 1588, 1547, 1492, 1474, 1453, 1410, 1397, 1378, 1322, 1299, 1274, 1248, 1220, 1170, 1138, 1107, 1091, 1067, 1035, 1019, 979, 969, 890, 876, 833, 818, 807, 784, 766, 716, 688, 642
12.24	3327, 3274, 3220, 3049, 2921, 1732, 1674, 1651, 1615, 1585, 1540, 1504, 1491, 1469, 1451, 1438, 1416, 1379, 1320, 1277, 1254, 1210, 1187, 1169, 1144, 1107, 1071, 1040, 1023, 983, 972, 898, 881, 802, 787, 772, 756, 715, 697, 673, 631
12.25	3271, 3086, 3048, 2987, 2921, 2852, 1650, 1618, 1587, 1571, 1556, 1492, 1475, 1452, 1428, 1385, 1361, 1327, 1280, 1228, 1166, 1140, 1110, 1071, 1038, 1024, 998, 983, 970, 911, 911, 888, 877, 829, 829, 784, 766, 732, 714, 687, 667, 646, 632
12.26	3275, 3079, 2985, 2935, 1722, 1690, 1650, 1619, 1588, 1553, 1535, 1489, 1475, 1453, 1433, 1418, 1377, 1349, 1326, 1278, 1228, 1157, 1108, 1071, 1038, 1012, 983, 969, 892, 827, 792, 765, 737, 715, 688, 668, 647, 617
12.27	3272, 3082, 3003, 2922, 2851, 1731, 1653, 1621, 1589, 1556, 1493, 1477, 1454, 1434, 1384, 1313, 1274, 1230, 1212, 1195, 1172, 1163, 1118, 1096, 1072, 1058, 1037, 968, 900, 804, 785, 766, 731, 714, 688, 656, 630
12.28	3278, 3080, 2985, 2922, 2852, 1750, 1650, 1620, 1588, 1553, 1493, 1475, 1454, 1431, 1385, 1327, 1280, 1230, 1156, 1108, 1069, 1038, 1021, 983, 969, 833, 815, 768, 754, 729, 715, 689, 668, 649
12.29	3743, 3197, 3118, 3064, 3046, 2918, 2849, 2725, 1688, 1616, 1583, 1556, 1486, 1472, 1450, 1383, 1327, 1266, 1246, 1210, 1174, 1140, 1107, 1074, 1037, 971, 904, 879, 844, 820, 773, 724, 711, 682, 668, 637, 623
12.30	3086, 2924, 2850, 1746, 1691, 1602, 1576, 1531, 1504, 1481, 1452, 1426, 1371, 1330, 1313, 1288, 1270, 1256, 1241, 1179, 1161, 1137, 1108, 1100, 1086, 1068, 1034, 989, 976, 962, 928, 864, 812, 790, 772, 759, 726, 716, 702, 687, 677, 669, 638, 619
12.31	3177, 3094, 3043, 2918, 2849, 2732, 1705, 1615, 1576, 1492, 1473, 1450, 1380, 1338, 1277, 1266, 1252, 1229, 1175, 1140, 1104, 1052, 1040, 974, 907, 892, 880, 822, 775, 714, 687, 639, 606
12.32	3181, 3030, 2961, 2918, 2853, 2735, 1699, 1618, 1589, 1579, 1494, 1476, 1455, 1385, 1359, 1336, 1294, 1275, 1257, 1238, 1183, 1105, 1036, 1024, 980, 961, 889, 833, 797, 777, 711, 689, 637
12.33	3182, 2952, 2923, 2870, 2722, 1687, 1621, 1585, 1573, 1564, 1536, 1488, 1470, 1452, 1384, 1332, 1278, 1256, 1181, 1108, 1060, 1037, 978, 966, 887, 869, 832, 763, 730, 713, 697, 669, 632, 605

## Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
12.34	3275, 3079, 2985, 2935, 1722, 1690, 1650, 1619, 1588, 1553, 1535, 1489, 1475, 1453, 1433, 1418, 1377, 1349, 1326, 1278, 1228, 1157, 1108, 1071, 1038, 1012, 983, 969, 892, 827, 792, 765, 737, 715, 688, 668, 647, 617
12.35	3353, 3259, 3211, 3024, 2938, 2838, 1694, 1681, 1643, 1610, 1589, 1557, 1471, 1454, 1434, 1378, 1332, 1315, 1282, 1257, 1225, 1190, 1164, 1113, 1058, 1027, 983, 966, 900, 828, 799, 770, 714, 691, 665, 635
12.36	3744, 3257, 3174, 3120, 3079, 3063, 2994, 2924, 2849, 2175, 2116, 1693, 1619, 1587, 1548, 1491, 1476, 1446, 1434, 1376, 1330, 1308, 1256, 1220, 1156, 1110, 1097, 1054, 1035, 981, 965, 874, 803, 767, 752, 715, 685, 667, 634
12.37	3398, 3255, 3079, 3030, 2925, 2852, 1695, 1675, 1624, 1597, 1567, 1543, 1495, 1463, 1454, 1439, 1390, 1372, 1326, 1255, 1217, 1169, 1157, 1134, 1100, 1037, 982, 976, 963, 883, 860, 836, 808, 766, 748, 712, 690, 669, 642
12.38	3253, 3205, 3142, 3086, 3009, 2925, 2852, 1693, 1603, 1583, 1561, 1492, 1447, 1421, 1390, 1375, 1352, 1316, 1292, 1258, 1217, 1166, 1145, 1121, 1099, 1086, 1056, 1041, 991, 978, 933, 921, 896, 883, 870, 843, 802, 779, 764, 749, 722, 689, 676, 664, 633
12.39	3246, 3196, 3156, 3085, 3013, 2951, 2916, 2850, 1687, 1610, 1586, 1568, 1557, 1489, 1475, 1461, 1420, 1381, 1371, 1323, 1291, 1250, 1219, 1208, 1162, 1121, 1110, 1068, 1039, 986, 974, 912, 884, 856, 836, 809, 776, 749, 729, 721, 666, 657, 612
12.40	3251, 3207, 3143, 3084, 3033, 3010, 2926, 1692, 1603, 1583, 1557, 1491, 1466, 1446, 1435, 1418, 1389, 1376, 1315, 1291, 1257, 1217, 1165, 1120, 1108, 1099, 1070, 1040, 989, 976, 918, 896, 882, 869, 857, 842, 802, 779, 764, 749, 721, 689, 666, 655, 632
13.1	3147, 3114, 3085, 3047, 2974, 2916, 2849, 2755, 2709, 1746, 1714, 1660, 1625, 1587, 1547, 1515, 1483, 1463, 1442, 1430, 1415, 1388, 1342, 1304, 1256, 1202, 1167, 1157, 1114, 1088, 1025, 995, 969, 896, 880, 810, 783, 757, 742, 731, 709, 698, 675, 658, 623
13.2	3302, 3209, 3153, 3049, 2955, 2916, 2848, 1743, 1723, 1635, 1594, 1565, 1531, 1498, 1479, 1426, 1367, 1337, 1249, 1219, 1182, 1105, 1069, 1055, 1032, 999, 956, 910, 869, 843, 799, 779, 768, 745, 687, 629
13.3	3531, 3395, 3144, 3086, 2926, 1730, 1674, 1630, 1596, 1539, 1509, 1470, 1444, 1350, 1289, 1254, 1202, 1162, 1142, 1098, 1015, 967, 859, 816, 749, 697, 666, 643
13.4	3242, 3184, 2958, 2916, 2850, 1762, 1724, 1683, 1654, 1645, 1628, 1591, 1549, 1498, 1466, 1444, 1407, 1374, 1341, 1278, 1242, 1203, 1161, 1131, 1096, 1081, 1040, 1026, 969, 927, 905, 886, 830, 776, 762, 736, 696, 662



## Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
13.5	3190, 3100, 3068, 3030, 2955, 2917, 2849, 1715, 1697, 1651, 1624, 1588, 1547, 1502, 1463, 1435, 1407, 1371, 1340, 1277, 1238, 1201, 1130, 1101, 1070, 1023, 970, 902, 888, 828, 762, 735, 692, 662
14.1	3331, 3118, 3046, 2969, 2915, 2873, 2756, 2675, 2631, 2603, 2570, 1659, 1651, 1619, 1586, 1548, 1537, 1530, 1484, 1454, 1434, 1377, 1358, 1311, 1285, 1259, 1241, 1167, 1151, 1138, 1103, 1070, 1051, 1020, 988, 947, 912, 879, 859, 838, 811, 771, 746, 732, 716, 700, 684, 665, 614
14.2	3332, 2974, 2922, 2890, 2864, 2835, 2690, 2584, 2531, 2445, 2360, 1840, 1641, 1612, 1592, 1556, 1503, 1479, 1463, 1407, 1383, 1271, 1253, 1233, 1198, 1164, 1096, 1053, 993, 956, 858, 799, 753, 711, 658, 607
14.3	3124, 3069, 2989, 2928, 2780, 2705, 2633, 2597, 1678, 1603, 1554, 1504, 1480, 1442, 1392, 1370, 1304, 1291, 1267, 1242, 1168, 1143, 1113, 1085, 1060, 1023, 1012, 998, 979, 956, 872, 832, 802, 764, 692, 670, 630, 605
14.4	3125, 3074, 2953, 2910, 2835, 2787, 1677, 1620, 1591, 1536, 1486, 1417, 1375, 1313, 1262, 1156, 1128, 1112, 1099, 1078, 1059, 1016, 1008, 962, 883, 849, 826, 759, 689, 672, 613
14.5	3150, 3114, 3070, 2943, 2910, 2829, 2784, 1676, 1650, 1618, 1587, 1531, 1484, 1416, 1372, 1337, 1311, 1266, 1155, 1106, 1077, 1060, 1006, 959, 883, 826, 767, 740, 689, 668
14.6	3298, 3075, 2879, 2737, 1663, 1654, 1616, 1607, 1594, 1557, 1541, 1533, 1520, 1506, 1497, 1487, 1438, 1405, 1320, 1295, 1240, 1177, 1155, 1113, 1102, 1077, 1051, 1039, 1027, 996, 958, 919, 896, 883, 873, 847, 830, 821, 795, 777, 756, 740, 723, 703, 680, 659, 645, 634, 620
14.7	3283, 3118, 3064, 2917, 2762, 1754, 1688, 1680, 1666, 1658, 1649, 1613, 1592, 1546, 1502, 1482, 1450, 1424, 1379, 1297, 1236, 1155, 1116, 1068, 1051, 995, 958, 934, 901, 861, 772, 743, 704, 692, 668, 638, 614, 606
14.8	3311, 3052, 2781, 1660, 1618, 1588, 1538, 1514, 1486, 1446, 1403, 1307, 1292, 1238, 1208, 1154, 1112, 1073, 1048, 1017, 996, 951, 938, 919, 893, 859, 821, 791, 772, 744, 720, 702, 674, 659, 646, 636, 612
14.9	3320, 1650, 1613, 1592, 1543, 1504, 1494, 1453, 1405, 1319, 1290, 1269, 1256, 1227, 1171, 1116, 1086, 1060, 1032, 1015, 991, 962, 908, 771, 746, 736, 711, 680, 655, 634, 606
14.10	3284, 3116, 2959, 2890, 2852, 2816, 2732, 2615, 1664, 1613, 1554, 1529, 1489, 1453, 1442, 1389, 1372, 1333, 1306, 1254, 1242, 1182, 1170, 1157, 1134, 1111, 1078, 1042, 1000, 958, 937, 924, 886, 856, 805, 786, 775, 756, 739, 708, 694, 681, 658, 647, 626
14.11	3321, 3061, 2921, 2850, 1723, 1692, 1667, 1619, 1591, 1563, 1537, 1487, 1454, 1414, 1320, 1301, 1281, 1237, 1169, 1112, 1080, 1065, 1031, 1016, 991, 954, 857, 838, 822, 778, 754, 722, 705, 687, 674, 651, 625

## Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
14.12	3303, 3275, 3123, 2924, 2863, 2759, 2313, 2238, 1712, 1690, 1666, 1650, 1642, 1615, 1590, 1555, 1513, 1477, 1461, 1445, 1423, 1397, 1376, 1331, 1303, 1294, 1262, 1232, 1174, 1153, 1089, 1071, 1048, 1008, 996, 960, 950, 905, 888, 853, 810, 789, 773, 744, 703, 673, 657, 637
14.13	3353, 3286, 2959, 2927, 2853, 1724, 1712, 1690, 1650, 1604, 1550, 1511, 1496, 1461, 1449, 1436, 1417, 1403, 1325, 1295, 1283, 1264, 1245, 1223, 1203, 1182, 1152, 1108, 1069, 1047, 1030, 992, 922, 861, 842, 768, 757, 741, 707, 680, 625, 605
14.14	3284, 3265, 1672, 1615, 1599, 1539, 1511, 1487, 1443, 1412, 1300, 1274, 1228, 1171, 1108, 1060, 1027, 993, 946, 927, 824, 801, 761, 737, 707, 675, 649, 613
14.15	3331, 3300, 3156, 3102, 3055, 2988, 2947, 2872, 1727, 1668, 1609, 1564, 1513, 1485, 1442, 1372, 1339, 1305, 1282, 1264, 1238, 1141, 1119, 1108, 1073, 1034, 1015, 998, 973, 891, 858, 805, 776, 761, 740, 721, 703, 681, 654
14.16	3274, 2971, 2922, 1679, 1658, 1634, 1604, 1585, 1564, 1553, 1505, 1449, 1407, 1325, 1297, 1212, 1152, 1117, 1099, 1066, 1010, 990, 907, 844, 832, 799, 774, 754, 737, 702, 677, 648, 610
14.17	3284, 3117, 3063, 2973, 2923, 2851, 2761, 1744, 1693, 1650, 1619, 1591, 1549, 1504, 1486, 1447, 1429, 1303, 1253, 1231, 1202, 1169, 1153, 1141, 1099, 1061, 997, 962, 897, 849, 807, 788, 773, 741, 730, 696, 678, 668, 614
14.18	3333, 3299, 1865, 1642, 1618, 1585, 1539, 1502, 1470, 1440, 1416, 1294, 1214, 1175, 1130, 1112, 1099, 1052, 1032, 1020, 958, 877, 796, 776, 757, 747, 727, 710, 693, 671, 632, 612
14.19	3284, 2990, 2899, 2854, 2756, 1745, 1726, 1668, 1617, 1589, 1548, 1483, 1452, 1423, 1301, 1286, 1269, 1239, 1164, 1117, 1094, 1070, 997, 920, 873, 846, 802, 771, 742, 722, 710, 676, 635
14.20	3316, 1652, 1610, 1591, 1540, 1486, 1465, 1456, 1410, 1320, 1287, 1265, 1232, 1201, 1172, 1162, 1109, 1059, 1046, 1036, 991, 959, 906, 862, 795, 768, 760, 738, 712, 675, 649, 625
14.21	3369, 3236, 3022, 2974, 2892, 2829, 2749, 2639, 2569, 2491, 1660, 1613, 1568, 1555, 1530, 1494, 1480, 1468, 1432, 1331, 1314, 1298, 1264, 1250, 1185, 1170, 1126, 1105, 1073, 1062, 1037, 1000, 920, 891, 857, 785, 754, 725, 695, 677, 652
14.22	3402, 2928, 1913, 1738, 1694, 1666, 1650, 1603, 1550, 1519, 1502, 1480, 1462, 1444, 1412, 1322, 1232, 1165, 1153, 1111, 1067, 1015, 1000, 985, 949, 911, 843, 822, 785, 773, 748, 729, 720, 676, 624
14.23	3301, 3128, 3074, 2992, 2927, 2783, 1674, 1650, 1611, 1592, 1553, 1492, 1454, 1402, 1367, 1319, 1286, 1261, 1247, 1232, 1174, 1127, 1108, 1071, 1059, 1036, 993, 954, 882, 856, 824, 781, 763, 752, 714, 696, 658, 619, 608

## Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
14.24	3260, 1657, 1650, 1597, 1548, 1491, 1447, 1409, 1337, 1289, 1275, 1223, 1171, 1159, 1111, 1094, 1069, 1023, 990, 930, 897, 872, 820, 808, 797, 776, 755, 742, 694, 669, 634, 618
14.25	3320, 2920, 2851, 1741, 1694, 1650, 1600, 1538, 1447, 1412, 1321, 1284, 1242, 1225, 1163, 1110, 1067, 1016, 987, 948, 877, 863, 841, 822, 793, 773, 752, 699, 668, 656, 624, 614
14.26	3359, 3296, 1660, 1617, 1595, 1552, 1521, 1507, 1489, 1462, 1448, 1381, 1323, 1306, 1297, 1273, 1245, 1171, 1159, 1141, 1108, 1098, 1081, 1060, 1047, 1036, 1000, 955, 911, 889, 836, 806, 763, 744, 724, 708, 667, 651, 610
14.27	3253, 2990, 2926, 2871, 2800, 2780, 2734, 1665, 1606, 1589, 1556, 1532, 1484, 1445, 1393, 1337, 1300, 1287, 1269, 1256, 1241, 1225, 1172, 1158, 1114, 1103, 1071, 1016, 1000, 936, 906, 890, 857, 834, 799, 789, 750, 733, 707, 695, 668, 655
14.28	3118, 3083, 3060, 2924, 2852, 1706, 1679, 1663, 1617, 1605, 1591, 1541, 1510, 1493, 1463, 1450, 1415, 1390, 1321, 1305, 1283, 1267, 1246, 1230, 1219, 1172, 1141, 1122, 1111, 1066, 1042, 1017, 953, 890, 879, 842, 819, 800, 774, 760, 728, 715, 625
14.29	3355, 3295, 1762, 1663, 1615, 1586, 1551, 1523, 1506, 1458, 1377, 1323, 1306, 1297, 1275, 1242, 1172, 1159, 1141, 1104, 1087, 1059, 1046, 1036, 954, 910, 891, 832, 805, 764, 736, 717, 667, 648, 613
14.30	3289, 3009, 2984, 2924, 2867, 2798, 2731, 1664, 1606, 1583, 1556, 1527, 1484, 1446, 1391, 1337, 1301, 1286, 1269, 1241, 1172, 1156, 1112, 1073, 1012, 1001, 937, 890, 867, 831, 799, 786, 749, 723, 695, 667, 635
14.31	3295, 3260, 3188, 3131, 3073, 1724, 1678, 1604, 1584, 1554, 1516, 1487, 1410, 1379, 1327, 1301, 1281, 1267, 1235, 1186, 1165, 1113, 1067, 1017, 1010, 951, 898, 878, 853, 837, 805, 795, 758, 740, 710, 693, 623, 611
15.1	1726, 1650, 1620, 1588, 1555, 1518, 1489, 1454, 1423, 1398, 1340, 1315, 1299, 1259, 1235, 1173, 1130, 1108, 1087, 1042, 1013, 1001, 965, 877, 787, 761, 731, 710, 674, 633
15.2	2992, 2916, 2849, 1730, 1714, 1620, 1586, 1554, 1487, 1459, 1447, 1402, 1383, 1370, 1354, 1322, 1296, 1264, 1239, 1216, 1171, 1130, 1106, 1085, 1045, 1021, 970, 859, 781, 757, 732, 710, 671, 628, 608
15.3	2953, 2918, 2851, 1718, 1619, 1589, 1580, 1556, 1487, 1455, 1400, 1371, 1352, 1324, 1295, 1259, 1227, 1188, 1171, 1161, 1107, 1096, 1050, 1005, 974, 960, 853, 807, 785, 756, 732, 701, 672, 643, 619
15.4	2937, 2924, 1739, 1679, 1622, 1591, 1555, 1531, 1511, 1489, 1455, 1360, 1326, 1294, 1275, 1251, 1229, 1204, 1183, 1155, 1107, 1095, 1083, 1050, 1034, 1010, 997, 967, 917, 888, 870, 852, 828, 774, 750, 733, 704, 671, 656

## Продовж. дод. А

*Продовж. табл. А.1*

1	2
15.5	3117, 3075, 3006, 2917, 2849, 1729, 1620, 1588, 1556, 1485, 1463, 1422, 1400, 1359, 1350, 1317, 1297, 1263, 1239, 1200, 1173, 1107, 1094, 1057, 1024, 1010, 983, 959, 920, 855, 779, 756, 734, 712, 686, 673
15.6	2919, 2850, 1747, 1696, 1623, 1593, 1557, 1531, 1487, 1465, 1449, 1400, 1377, 1340, 1296, 1259, 1227, 1196, 1174, 1130, 1111, 1098, 1076, 1055, 1026, 997, 970, 835, 812, 750, 728, 708, 687, 670, 632
15.7	3045, 2997, 2957, 2916, 2847, 1732, 1684, 1621, 1604, 1589, 1557, 1530, 1488, 1470, 1432, 1354, 1318, 1295, 1264, 1233, 1202, 1185, 1124, 1106, 1091, 1057, 1035, 998, 972, 887, 879, 870, 861, 839, 829, 813, 782, 774, 753, 731, 704, 670, 654, 624
16.1	2953, 2918, 2851, 1718, 1619, 1589, 1580, 1556, 1487, 1455, 1400, 1371, 1351, 1324, 1295, 1259, 1227, 1188, 1171, 1161, 1107, 1096, 1050, 1005, 974, 960, 853, 807, 785, 756, 732, 701, 672, 643, 619
16.2	2984, 2918, 1730, 1621, 1588, 1558, 1488, 1467, 1444, 1428, 1377, 1354, 1297, 1268, 1223, 1202, 1107, 1093, 1057, 1032, 1018, 990, 958, 887, 854, 814, 772, 752, 726, 707, 683, 672, 647
16.3	3128, 3060, 3019, 2959, 2918, 2873, 2849, 1730, 1620, 1589, 1557, 1519, 1487, 1466, 1426, 1395, 1351, 1298, 1267, 1220, 1199, 1106, 1093, 1058, 1029, 1010, 991, 958, 934, 876, 841, 827, 749, 707, 671, 648
17.1	3546, 3356, 3191, 2890, 2582, 1908, 1616, 1575, 1564, 1517, 1480, 1436, 1408, 1307, 1281, 1257, 1166, 1095, 1052, 984, 938, 845, 746, 721, 703, 665
18.1	3319, 3105, 3073, 2918, 2850, 1740, 1725, 1659, 1619, 1573, 1557, 1490, 1462, 1431, 1356, 1339, 1298, 1287, 1259, 1241, 1201, 1172, 1164, 1116, 1091, 1066, 1049, 1028, 1009, 984, 956, 885, 871, 815, 778, 756, 744, 720, 708, 675, 652, 614
18.2	3324, 3004, 2953, 2919, 2850, 1771, 1710, 1683, 1600, 1539, 1486, 1453, 1417, 1379, 1360, 1321, 1290, 1264, 1253, 1237, 1199, 1179, 1159, 1080, 1037, 996, 970, 950, 907, 864, 841, 827, 815, 799, 784, 747, 723, 698, 682, 668, 644, 621
18.3	3304, 3213, 3166, 3141, 3081, 3014, 2921, 2851, 1777, 1716, 1704, 1609, 1550, 1491, 1441, 1416, 1386, 1358, 1328, 1285, 1258, 1230, 1181, 1162, 1113, 1067, 1044, 1017, 1005, 992, 968, 951, 868, 851, 834, 805, 785, 748, 738, 726, 690, 674, 660, 643, 624
18.4	3296, 1770, 1737, 1705, 1659, 1621, 1604, 1556, 1520, 1487, 1455, 1433, 1417, 1381, 1369, 1352, 1296, 1258, 1217, 1203, 1154, 1095, 1044, 1005, 995, 959, 917, 851, 829, 782, 770, 757, 744, 732, 711, 680, 659, 641, 617
18.5	3293, 2916, 1774, 1708, 1671, 1621, 1558, 1486, 1452, 1439, 1422, 1412, 1374, 1324, 1260, 1203, 1178, 1158, 1114, 1080, 1067, 1044, 1019, 953, 925, 817, 784, 762, 744, 735, 712, 679, 635, 613

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
19.1	2981, 2917, 2868, 2848, 1733, 1665, 1620, 1587, 1556, 1485, 1454, 1422, 1399, 1365, 1344, 1329, 1314, 1299, 1269, 1261, 1226, 1213, 1198, 1163, 1120, 1104, 1091, 1060, 1037, 1024, 1008, 987, 949, 908, 872, 842, 801, 780, 760, 730, 709, 669, 621
19.2	2995, 2963, 2917, 2849, 1727, 1656, 1618, 1589, 1557, 1504, 1485, 1463, 1447, 1435, 1397, 1377, 1359, 1341, 1329, 1294, 1279, 1262, 1235, 1213, 1199, 1166, 1149, 1106, 1091, 1057, 1039, 1025, 1009, 994, 960, 937, 927, 912, 803, 779, 755, 730, 670, 616
19.3	2932, 1734, 1675, 1622, 1592, 1558, 1487, 1455, 1445, 1398, 1385, 1356, 1302, 1261, 1195, 1173, 1161, 1143, 1106, 1092, 1060, 1042, 1023, 1012, 955, 884, 864, 788, 776, 752, 731, 694, 672, 659, 644, 618
19.4	2918, 2850, 1738, 1669, 1621, 1589, 1556, 1525, 1487, 1462, 1419, 1357, 1344, 1306, 1261, 1196, 1172, 1142, 1105, 1094, 1083, 1059, 1036, 1020, 1010, 996, 964, 954, 878, 863, 839, 787, 774, 753, 725, 699, 673, 643, 612

Таблиця А.2

**УФ-спектри синтезованих сполук**

Сполука	Максимуми поглинання, нм	Сполука	Максимуми поглинання, нм
2.12	213, 234, 368	8.1	224, 248, 291, 321
4.1	225, 322	8.2	222, 249, 294, 322
5.1	222, 248, 291, 322	9.1	222, 248, 290, 321
5.2	213, 249, 294, 323	10.1	222, 248, 289, 321
6.1	222, 249, 294, 322	10.2	222, 248, 291, 321
6.2	222, 248, 292, 321	10.3	221, 248, 289, 321
6.3	221, 247, 291, 321	10.4	222, 248, 289, 321
6.4	222, 248, 294, 322	10.5	223, 249, 293, 321
6.5	222, 249, 294, 322	10.6	223, 249, 291, 321
7.1	227, 250, 310, 339	10.7	217, 248, 291, 231
7.2	223, 247, 295, 322	10.8	221, 245, 289, 323

**<sup>1</sup>H ЯМР-спектри синтезованих сполук**

№ сполук	<sup>1</sup> H ЯМР-спектр, δ (ppm)
1	2
2.1	10,01 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H, H-5), 8,59 (т, $J = 6,6$ Гц, 1H, H-10), 8,17 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H, H-7), 8,05 (дд, $J = 13,4, 6,5$ Гц, 1H, H-9), 7,93 (дд, $J = 13,3, 6,6$ Гц, 1H, H-8)
2.2	9,89 (с, 1H, H-5), 8,41 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-10), 7,83 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, H-8), 7,76 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-9), 2,78 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
2.3	9,79 (с, 1H, H-5), 7,90 (с, 1H, H-10), 7,60 (с, 1H, H-7), 4,09 (с, 3H, 8-OCH <sub>3</sub> ), 4,04 (с, 3H, 9-OCH <sub>3</sub> )
2.4	10,93 (с, 1H, H-5), 8,57 (с, 1H, H-7), 7,97 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H, H-10), 7,27 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H, H-9)
2.5	9,96 (с, 1H, H-5), 8,58 (с, 1H, H-10), 8,17 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H, H-7), 8,01 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-8)
2.6	9,99 (с, 1H, H-5), 8,11 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H, H-7), 7,99 (м, 2H, H-8, 9)
2.7	10,91 (с, 1H, H-5), 8,56 (с, 1H, H-7), 7,89 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-10), 7,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-9)
2.8	9,98 (с, 1H, H-5), 8,73 (с, 1H, H-10), 8,12 (дд, $J = 18,6, 8,5$ Гц, 2H, H-7,8)
2.9	16,69 (пош.с, 1H, NHtetр), 10,45 (с, 1H, NH), 8,41 (с, 1H, C(O)H), 8,33 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H, H-6), 7,56 (дд, $J = 14,9, 8,1$ Гц, 1H, H-5), 7,09 (т, $J = 9,1$ Гц, 1H, H-4)
2.10	16,87 (пош.с 1H, NHtetр), 11,02 (с, 1H, NH), 8,58 (с, 1H, C(O)H), 8,45 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H, H-6), 8,00 (т, 1H, $J = 7,1$ Гц, H-3), 7,03 (т, 1H, $J = 7,2$ Гц, H-4)
3.1	10,46-8,86 (пош.с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 7,70 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-3), 7,23 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-5), 6,88 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, H-6), 6,67 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-4)
3.2	9,51 (пош.с, 1H, NH), 7,58 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H, H-5), 7,08 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H, H-3), 6,59 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-4), 2,20 (с, 1H, CH <sub>3</sub> )
3.3	7,28 (с, 1H, H-3), 6,51 (с, 1H, H-6), 3,76 (с, 3H, 5-OCH <sub>3</sub> ), 3,71 (с, 3H, 4-OCH <sub>3</sub> )
3.4	7,24 (дд, $J = 15,1, 7,9$ Гц, 1H, H-5), 6,72 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, H-6), 6,51 (дд, $J = 11,2, 8,1$ Гц, 1H, H-4)
3.5	7,76 (м, 1H, H-3), 6,59 (м, 1H, H-6), 6,37 (м, 1H, H-4)
3.6	7,20 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H, H-5), 6,75 (дд, $J = 12,3, 8,1$ Гц, 2H, H-4,6)
3.7	7,76 (с, 1H, H-3), 7,09 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-5), 6,85 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H, H-6)
3.8	7,72 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, H-3), 6,96 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H, H-6), 6,73 (дд, $J = 8,5, 1,9$ Гц, 1H, H-4)

1	2
3.9	7,89 (с, 1H, H-3), 7,20 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-5), 6,81 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H, H-6)
3.10	7,67 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-3), 7,12 (с, 1H, H-6), 6,84 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H, H-4)
4.1a	14,36 (с, 1H, NH), 8,33 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-10), 7,87 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-8), 7,69 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H, H-7), 7,59 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-9)
4.2a	13,10 (с, 1H, NH), 8,19 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-10), 7,62 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H, H-8), 7,43 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-9), 2,64 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ),
4.3a	14,36 (с, 1H, NH), 8,41 (с, 1H, H-10), 7,44 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H, H-7), 7,36 (с, 1H, H-9)
4.4a	14,39 (с, 1H, NH), 8,30 (с, 1H, H-10), 7,79 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, H-8), 7,73 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H, H-7)
4.5a	14,38 (с, 1H, NH), 8,43 (с, 1H, H-10), 7,90 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-8), 7,65 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H, H-7)
5.1	8,51 (д, $J = 7,20$ Гц, 1H, H-10), 8,12-7,91 (м, 2H, H-7,9), 7,80 (т, $J = 6,57$ Гц, 1H, H-8), 2,86 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
5.2	8,50 (д, $J = 7,71$ Гц, 1H, H-10), 8,06 (д, $J = 7,85$ Гц, 1H, H-7), 8,00 (т, $J = 7,56$ Гц, 1H, H-9), 7,81 (т, $J = 6,86$ Гц, 1H, H-8), 7,41 (д, $J = 6,47$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7,36 (т, $J = 6,59$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7,29-7,22 (м, 1H, Ph-4), 3,72 (т, $J = 6,42$ Гц, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,17 (т, $J = 6,52$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> Ph)
5.3	8,52 (д, $J = 7,81$ Гц, 1H, H-10), 8,02 (м, 2H, H-7,9), 7,82 (т, $J = 7,24$ Гц, 1H, H-8), 3,85 (т, $J = 6,21$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> Cl), 3,62 (т, $J = 6,84$ Гц, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 2,33 (т, $J = 6,30$ Гц, 2H, SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )
6.1	8,50 (д, $J = 7,74$ Гц, 1H, H-10), 7,99 (м, H-7,9), 7,80 (т, $J = 7,66$ Гц, 1H, H-8), 3,63 (т, $J = 6,46$ Гц, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 2,84-2,68 (м, 2H, CH <sub>2</sub> N), 2,28 (с, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
6.2	8,52 (д, $J = 7,76$ Гц, 1H, H-10), 8,00 (м, 2H, H-7,9), 7,80 (т, 1H, H-8), 3,60 (т, 2H, $J = 6,84$ Гц, SCH <sub>2</sub> ), 2,80 (м, 2H, CH <sub>2</sub> N), 2,65 (м, 4H, N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 1,05 (м, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
6.3	8,52 (д, $J = 7,85$ Гц, 1H, H-10), 7,99 (м, 2H, H-7,9), 7,81 (т, $J = 7,66$ Гц, 1H, H-8), 3,48 (м, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,15 (м, 2H, CH <sub>2</sub> N), 2,89 (м, 2H, 2xN(CH)), 1,65-0,86 (м, 12H, 4xCH <sub>3</sub> )
6.4	8,51 (д, $J = 7,58$ Гц, 1H, H-10), 8,01 (м, 2H, H-7,9), 7,81 (т, $J = 7,66$ Гц, 1H, H-8), 3,66 (т, $J = 6,43$ Гц, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 2,93 (т, $J = 6,02$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> N), 2,62 (с, 4H, Pyr-2,5), 1,74 (с, 4H, Pyr-3,4)
6.5	8,52 (д, $J = 8,16$ Гц, 1H, H-10), 8,01 (м, 2H, H-7,9), 7,81 (ддд, $J = 8,04$ , 1H, H-8), 3,66 (т, $J = 6,88$ Гц, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 2,81 (с, 2H, CH <sub>2</sub> N), 2,51 (м, 4H, Pip-2,6) 1,64-1,46 (м, 6H, Pip-3,4,5)
7.1	8,34 (д, $J = 7,89$ Гц, 1H, H-10), 7,88 (д, $J = 7,82$ Гц, 1H, H-7), 7,71 (т, $J = 8,28$ Гц, 1H, H-9), 7,60 (т, $J = 7,60$ Гц, 1H, H-8), 3,86 (м., 2H, CH <sub>2</sub> OH), 3,35 (м., 2H, -SCH <sub>2</sub> )

1	2
7.2	11,68 (пош.с, 1H, OH), 8,51 (д, $J = 7,82$ Гц, 1H, H-10), 8,65 (д, $J = 2,64$ Гц, 1H, Ph-6), 8,16 (д, $J = 8,15$ Гц, 1H, Ph-4), 8,06 (м, 2H, H-7,9), 7,82 (т, $J = 7,51$ Гц, 1H, H-8), 7,04 (д, $J = 8,98$ Гц, 1H, Ph-3), 4,74 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
8.1	8,51 (д, $J = 7,79$ Гц, 1H, H-10), 8,18 (м, 2H, H-7,9), 7,92 (т, $J = 7,67$ Гц, 1H, H-8), 7,78 (қд, $J = 7,67$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7,65 (т, $J = 6,76$ Гц, 3H, Ph-3,4,5), 5,22 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
8.2	8,51 (д, $J = 7,76$ Гц, 1H, H-10), 8,07 (м, H-7,9), 7,98-7,84 (м, 2H, Ph-2,6), 7,79 (т, $J = 7,46$ Гц, 1H, H-8), 7,44 (д, $J = 7,62$ Гц, 2H, Ph-3,5), 5,19 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 2,42 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
8.3	8,52 (д, $J = 7,97$ Гц, 1H, H-10), 8,16 (д, $J = 8,21$ Гц, 2H, H-7, Ph-2), 7,94 (т, $J = 7,49$ Гц, 1H, H-9), 7,80 (т, $J = 7,58$ Гц, 1H, H-8), 7,73 (д, $J = 8,15$ Гц, Ph-6), 7,16 (д, $J = 8,26$ Гц, 2H, Ph-3,5), 5,18 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,91 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )
8.4	8,52 (д, $J = 7,85$ Гц, 1H, H-10), 7,97 (т, $J = 7,66$ Гц, 1H, H-7), 7,81 (т, $J = 7,59$ Гц, 1H, H-9), 7,78 (т, $J = 8,13$ Гц, 1H, H-8), 7,28-7,19 (м, 3H, Ph-3,4,5), 5,06 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4,00 (с, 3H, 2-OCH <sub>3</sub> ), 3,76 (с, 3H, 5-OCH <sub>3</sub> )
9.1	13,54-12,90 (с, 1H, COOH), 8,47 (д, $J = 7,84$ Гц, 1H, H-10), 7,95 (қд, $J = 8,14$ Гц, 2H, H-7,9), 7,80 (т, $J = 7,26$ , 1H, H-8), 4,35 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
9.2	12,25-12,45 (с, 1H, COOH), 8,52 (д, $J = 7,85$ Гц, 1H, H-10), 8,00 (м, 2H, H-7,9), 7,78 (т, $J = 7,24$ Гц, 1H, H-8), 3,65 (т, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 2,88 (т, 2H, CH <sub>2</sub> )
9.3	13,54 (с, 1H, пош.с), 8,54 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H, H-10), 8,33 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-7), 7,69 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H, H-9), 7,58 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-8), 4,82 (д, $J = 5,4$ Гц, 2H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 1,23 – 1,08 (м, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
10.1	8,53 (д, $J = 7,78$ Гц, 1H, H-10), 8,07-7,92 (м, 2H, H-7,9), 7,84 (т, $J = 7,32$ Гц, 1H, H-8), 4,44 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,76 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )
10.2	8,55 (д, 1H, H-10), 7,95 (м, 2H, H-7,9), 7,82 (т, $J = 7,32$ Гц, 1H, H-8), 4,26 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4,20 (т, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 1,32 (қд, 2H, CH <sub>3</sub> )
10.3	8,52 (д, $J = 7,76$ Гц, 1H, H-10), 8,01 (д, $J = 7,86$ Гц, 1H, H-7), 7,92 (т, $J = 8,11$ Гц, 1H, H-9), 7,83 (т, $J = 7,46$ Гц, 1H, H-8), 4,42 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 4,16 (т, $J = 6,33$ Гц, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 1,65-1,53 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 1,30 (дд, $J = 14,66$ , 7,22 Гц, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0,82 (т, $J = 7,29$ Гц, 3H, CH <sub>3</sub> )
10.4	8,53 (д, $J = 7,76$ Гц, 1H, H-10), 8,14-7,92 (м, 2H, H-7,9), 7,84 (т, $J = 7,23$ Гц, 1H, H-8), 4,80 (т, $J = 6,61$ Гц, 1H, SCH), 4,23 (қ, $J = 6,92$ Гц, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,27-2,01 (м, 2H, CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,24 (т, $J = 6,95$ Гц, 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,10 (т, $J = 7,23$ Гц, 3H, CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
10.5	8,54 (д, $J = 7,84$ Гц, 1H, H-10), 8,03 (м, H-7,9), 7,85 (т, $J = 7,07$ Гц, 1H, H-8), 7,39 (қ, $J = 8,38$ Гц, 4H, Ph-2,3,5,6), 5,10 (т, $J = 7,19$ Гц, 1H, SCH), 3,72 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,55-3,28 (м, 2H, CH <sub>2</sub> Ph)



1	2
10.6	8,53 (д, $J = 7,74$ Гц, 1H, H-10), 8,04 (д, $J = 7,78$ Гц 1H, H-7), 7,96 (т, $J = 8,15$ Гц, 1H, H-9), 7,85 (т, $J = 7,31$ Гц, 1H, H-8), 7,62-7,48 (м, 2H, Ph-5,6), 7,33 (д, $J = 8,15$ Гц, 1H, Ph-3), 5,17 (т, $J = 7,42$ Гц, 1H, SCH), 3,74 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 3,66 (д, 7,86 Гц, 2H, SCHCH <sub>2</sub> )
10.7	8,53 (д, $J = 7,77$ Гц, 1H, H-10), 8,01 (м, 2H, H-7,9), 7,84 (т, $J = 7,12$ Гц, 1H, H-8), 7,18 (т, $J = 7,94$ Гц, 3H, Ph-4,5,6), 7,06 (м, 2H, Ph-2), 5,03 (т, $J = 7,12$ Гц, 1H, SCH), 4,15 (қд, $J = 8,85$ Гц, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 3,45-3,28 (м, 2H, CH <sub>2</sub> Ph), 2,27 (с, 3H, PhCH <sub>3</sub> ), 1,15 (т, $J = 6,71$ Гц, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
10.8	8,51 (д, $J = 7,87$ Гц, 1H, H-10), 8,12 (д, $J = 8,27$ Гц, 1H, H-7), 7,92 (д, $J = 8,39$ Гц, 2H, H-7,9), 7,83 (т, $J = 7,67$ Гц, 1H, H-8), 7,79 (д, $J = 8,17$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7,81 (д, $J = 7,92$ Гц, 2H), 4,85 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,84 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )
11.1	8,49 (с, 1H, H-10), 8,05 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H, H-8), 7,94 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H, H-7), 7,66, 7,22 (с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4,20 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
11.2	8,42 (с, 1H, H-10), 8,07 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H, H-8), 7,89 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H, H-7), 7,65, 7,22 (с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 4,20 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.1	9,56 (с, 1H, NH), 8,55 (д, $J = 7,81$ Гц, 1H, H-10), 8,05 (т, $J = 7,51$ Гц, 2H, H-7, Ph-6), 8,00 (т, $J = 7,67$ Гц, 1H, H-9), 7,82 (т, $J = 7,36$ Гц, 1H, H-8), 7,03 (т, $J = 7,51$ Гц, 1H, Ph-4), 6,97 (д, $J = 7,98$ Гц, 1H, Ph-3), 6,87 (т, $J = 7,35$ Гц, 1H, Ph-5), 4,51 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,81 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )
12.2	10,40 (с, 1H, NH), 8,53 (д, $J = 7,66$ Гц, 1H, H-10), 8,00-7,93 (м, 2H, H-7,9), 7,79 (т, $J = 7,08$ Гц, 1H, H-8), 7,33 (с, 1H, Ph-2), 7,16 (дд, $J = 18,72, 7,83$ Гц, 2H, Ph-5,6), 6,60 (д, $J = 6,67$ Гц, 1H, Ph-4), 4,46 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,75 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )
12.3	10,24 (с, 1H, NH), 8,54 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-10), 8,01-7,95 (м, 2H, H-7,9), 7,80 (т, $J = 6,7$ Гц, 1H, H-8), 7,52 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6,83 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H, Ph-3,5), 4,43 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,75 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )
12.4	10,19 (с, 1H, NH), 8,55 (д, $J = 7,61$ Гц, 1H, H-10), 8,00 (дд, $J = 12,21, 6,92$ Гц, 3H, H-7,9, Ph-6), 7,82 (т, $J = 7,06$ Гц, 1H, H-8), 7,22-7,07 (м, 3H, Ph-3,4,5), 4,53 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.5	10,65 (с, 1H, NH), 8,52 (д, $J = 7,21$ Гц, 1H, H-10), 8,01-7,92 (м, 2H, H-7,9), 7,78 (т, $J = 7,53$ Гц, 1H, H-8), 7,59 (д, $J = 11,20$ Гц, 1H, Ph-6), 7,40-7,23 (м, 2H, Ph-4,5), 6,79 (с, 1H, Ph-2), 4,47 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.6	10,44 (с, 1H, NH), 8,55 (д, $J = 7,65$ Гц, 1H, H-10), 8,02-7,94 (м, 2H, H-7,9), 7,80 (т, $J = 7,06$ Гц, 1H, H-8), 7,68-7,59 (м, 2H, Ph-2,6), 7,05 (т, $J = 8,00$ Гц, 2H, Ph-3,5), 4,45 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.7	9,87 (с, 1H, NH), 8,55 (д, $J = 6,37$ Гц, 1H, H-10), 8,04 (д, $J = 4,78$ Гц, 1H, H-7), 7,98 (д, $J = 5,37$ Гц, 1H, H-9), 7,89-7,76 (м, 2H, H-8, Ph-6), 7,43 (д, $J = 6,10$ Гц, 1H, Ph-3), 7,29 (д, $J = 5,03$ Гц, 1H, Ph-5), 7,16 (д, $J = 4,77$ Гц, 1H, Ph-4), 4,55 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )

1	2
12.8	10,58 (с, 1H, NH), 8,54 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-10), 7,97 (с, 2H, H-7,9), 7,80 (с, 2H, H-8, Ph-2), 7,50 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H, Ph-6), 7,30 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, Ph-5), 7,05 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, Ph-4), 4,47 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.9	10,55 (с, 1H, NH), 8,55 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-10), 7,98 (с, 2H, H-7,9), 7,83-7,77 (м, 1H, H-8), 7,66 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7,29 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H, Ph-3,5), 4,46 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.10	9,79 (с, 1H, NH), 8,56 (д, $J = 7,47$ Гц, 1H, H-10), 8,07 (д, $J = 7,78$ Гц, 1H, H-7), 8,00 (т, $J = 6,72$ Гц, 1H, H-9), 7,83 (т, $J = 7,17$ Гц, 1H, H-8), 7,75 (д, $J = 6,91$ Гц, 1H, Ph-6), 7,61 (д, $J = 7,60$ Гц, 1H, Ph-3), 7,35 (т, $J = 7,67$ Гц, 1H, Ph-5), 7,11 (д, $J = 5,98$ Гц, 1H, Ph-4), 4,53 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.11	10,57 (с, 1H, NH), 8,54 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-10), 7,96 (д, $J = 12,7$ Гц, 3H, H-7,9, Ph-2), 7,80 (с, 1H, H-8), 7,55 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H, Ph-4), 7,30–7,12 (м, 2H, Ph-5,6), 4,46 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.12	10,53 (с, 1H, NH), 8,53 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-10), 7,96 (с, 2H, H-7,9), 7,79 (с, 1H, H-8), 7,60 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7,44 (д, $J = 7,6$ Гц, Ph-3,5), 4,46 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.13	9,92 (с, 1H, NH), 8,57 (д, $J = 7,82$ Гц, 1H, H-10), 8,05-7,98 (м, 2H, H-7,9), 7,83 (т, $J = 7,10$ Гц, 1H, H-8), 7,70 (д, $J = 7,64$ Гц, 1H, Ph-6), 7,63 (т, $J = 7,53$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 7,79$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 7,14$ Гц, 1H), 4,51 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.14	10,72 (с, 1H, NH), 8,54 (д, $J = 7,34$ Гц, 1H, H-10), 8,07 (с, 1H, H-7), 7,96 (д, $J = 7,01$ Гц, 2H, H-9, Ph-2), 7,82 (дд, $J = 12,66, 7,91$ Гц, 2H, H-8, Ph-6), 7,51 (д, $J = 7,19$ Гц, 1H, Ph-3), 7,34 (д, $J = 7,05$ Гц, 1H, Ph-5), 4,49 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.15	8,56 (д, $J = 7,78$ Гц, 1H, H-10), 8,52 (нерозч.т., 1H, NH), 8,01-7,94 (м, 2H, H-7,9), 7,81 (т, $J = 3,94$ Гц, 1H, H-8), 7,20 (д, $J = 7,73$ Гц, 1H, Ph-6), 7,16 (д, $J = 7,73$ Гц, 1H, Ph-3), 6,88 (д, $J = 8,03$ Гц, 1H, Ph-4), 6,76 (т, $J = 7,30$ Гц, 1H, Ph-5), 4,33 (д, $J = 5,51$ Гц, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 4,30 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,82 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )
12.16	8,75 (нерозч.т., 1H, NH), 8,54 (д, $J = 7,55$ Гц, 1H, H-10), 7,98-7,91 (м, 2H, H-7,9), 7,81 (т, $J = 5,68$ Гц, 1H, H-8), 7,14 (т, $J = 7,42$ Гц, 1H, Ph-2), 6,87-6,79 (м, 2H, Ph-4,6), 6,73 (д, $J = 7,54$ Гц, 1H, Ph-5), 4,33 (д, $J = 5,15$ Гц, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 4,29 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,71 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )
12.17	8,66 (нерозч.т., 1H, NH), 8,55 (д, $J = 7,41$ Гц, 1H, H-10), 7,94 (д, $J = 7,09$ Гц, 1H, H-7), 7,90 (д, $J = 8,00$ Гц, 1H, H-9), 7,81 (т, $J = 7,89$ Гц, 1H, H-8), 7,18 (д, $J = 8,33$ Гц, 2H, Ph-2,6), 6,75 (д, $J = 8,42$ Гц, 2H, Ph-3,5), 4,28 (д, $J = 5,74$ Гц, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 4,25 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,74 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )

1	2
12.18	8,75 (нерозч.т., 1H, NH), 8,55 (д, $J = 7,84$ Гц, 1H, H-10), 7,98-7,93 (м, 2H, H-7,9), 7,81 (дд, $J = 7,73, 2,91$ Гц, 1H, H-8), 7,34 (т, $J = 7,42$ Гц, 1H, Ph-3), 7,23 (дд, $J = 12,65, 6,19$ Гц, 1H, Ph-4), 7,06 (д, $J = 9,38$ Гц, 1H, Ph-6), 7,00 (т, $J = 7,72$ Гц, 1H, Ph-5), 4,40 (д, $J = 5,47$ Гц, 2H, $\text{NHCH}_2$ ), 4,29 (с, 2H $\text{SCH}_2$ )
12.19	8,80 (нерозч.т., 1H, NH), 8,55 (д, $J = 7,73$ Гц, 1H, H-10), 7,98-7,92 (м, 2H, H-7,9), 7,84-7,77 (м, 1H, H-8), 7,27-7,20 (м, 1H, Ph-5), 7,08 (д, $J = 7,55$ Гц, 1H, Ph-4), 7,04 (д, $J = 9,66$ Гц, 1H, Ph-6), 6,92 (т, $J = 7,77$ Гц, 1H, Ph-2), 4,37 (д, $J = 5,46$ Гц, 2H, $\text{NHCH}_2$ ), 4,29 (с, 2H, $\text{SCH}_2$ )
12.20	8,75 (нерозч.т., 1H, NH), 8,55 (д, $J = 7,17$ Гц, 1H, H-10), 8,02-7,86 (м, 2H, H-7,9), 7,80 (т, 1H, H-8), 7,28 (с, 2H, Ph-2,6), 6,95 (т, $J = 7,95$ Гц, 2H, Ph-3,5), 4,33 (д, $J = 5,28$ Гц, 2H, $\text{NHCH}_2$ ), 4,26 (с, 2H, $\text{SCH}_2$ )
12.21	8,76 (нерозч.т., 1H, NH), 8,56 (д, $J = 7,85$ Гц, 1H, H-10), 8,02-7,95 (м, 2H, H-7,9), 7,81 (т, $J = 7,02$ Гц, 1H, H-8), 7,36 (д, $J = 7,66$ Гц, 1H, Ph-3), 7,33 (д, $J = 7,99$ Гц, 1H, Ph-6), 7,20 (т, $J = 7,29$ Гц, 1H, Ph-5), 7,12 (т, $J = 7,35$ Гц, 1H, Ph-4), 4,43 (д, $J = 5,65$ Гц, 2H, $\text{NHCH}_2$ ), 4,33 (с, 2H, $\text{SCH}_2$ )
12.22	8,81 (т, $J = 5,03$ Гц, 1H, NH), 8,55 (д, $J = 7,85$ Гц, 1H, H-10), 7,96-7,91 (м, 2H, H-7,9), 7,83-7,77 (м, 1H, H-8), 7,28 (с, 1H, Ph-2), 7,20 (д, $J = 5,79$ Гц, 3H, Ph-4,5,6), 4,36 (д, $J = 5,88$ Гц, 2H, $\text{NHCH}_2$ ), 4,28 (с, 2H, $\text{SCH}_2$ )
12.23	8,78 (нерозч.т., 1H, NH), 8,56 (д, $J = 7,53$ Гц, 1H, H-10), 7,95 (д, $J = 7,37$ Гц, 1H, H-7), 7,89 (д, $J = 8,00$ Гц, 1H, H-9), 7,81 (т, $J = 7,02$ Гц, 1H, H-8), 7,26 (д, $J = 7,64$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7,19 (д, $J = 8,04$ Гц, 2H, Ph-2,6), 4,33 (д, $J = 5,47$ Гц, 2H, $\text{NHCH}_2$ ), 4,26 (с, 2H, $\text{SCH}_2$ )
12.24	8,78 (нерозч.т., 1H, NH), 8,57 (д, $J = 7,04$ Гц, 1H, H-10), 8,05-7,94 (м, 2H, H-7,9), 7,82 (т, $J = 7,04$ Гц, 1H, H-8), 7,51 (д, $J = 7,16$ Гц, 1H, Ph-3), 7,35 (д, $J = 6,17$ Гц, 1H, Ph-6), 7,20-7,09 (м, 2H, Ph-4,5), 4,38 (д, $J = 5,64$ Гц, 2H, $\text{NHCH}_2$ ), 4,33 (с, 2H, $\text{SCH}_2$ )
12.25	8,80 (нерозч.т., 1H, NH), 8,55 (д, $J = 7,66$ Гц, 1H, H-10), 7,97-7,92 (м, 2H, H-7,9), 7,80 (т, $J = 5,87$ Гц, 1H, H-8), 7,43 (с, 1H, Ph-2), 7,33 (д, $J = 7,54$ Гц, 1H, Ph-4), 7,25 (д, $J = 7,33$ Гц, 1H, Ph-6), 7,15 (т, $J = 7,57$ Гц, 1H, Ph-5), 4,35 (д, $J = 5,48$ Гц, 2H, $\text{NHCH}_2$ ), 4,28 (с, 2H, $\text{SCH}_2$ )
12.26	8,78 (нерозч.т., 1H, NH), 8,55 (д, $J = 7,61$ Гц, 1H, H-10), 7,98 (д, $J = 7,54$ Гц, 1H, H-7), 7,88 (д, $J = 7,92$ Гц, 1H, H-9), 7,80 (т, $J = 7,23$ Гц, 1H, H-8), 7,33 (д, $J = 8,01$ Гц, 2H, Ph-3,5), 7,21 (д, $J = 7,69$ Гц, 2H, Ph-2,6), 4,32 (д, $J = 5,28$ Гц, 2H, $\text{NHCH}_2$ ), 4,26 (с, 2H, $\text{SCH}_2$ )
12.27	8,82 (нерозч.т., 1H, NH), 8,57 (д, $J = 7,72$ Гц, 1H, H-10), 8,04-7,96 (м, 2H, H-7,9), 7,82 (т, $J = 7,28$ Гц, 1H, H-8), 7,63 (д, $J = 6,71$ Гц, 1H, Ph-3), 7,54 (д, $J = 7,00$ Гц, 1H, Ph-6), 7,39 (дд, $J = 12,30, 6,02$ Гц, 2H, Ph-4,5), 4,55 (д, $J = 4,93$ Гц, 2H, $\text{NHCH}_2$ ), 4,34 (с, 2H, $\text{SCH}_2$ )
12.28	8,86 (нерозч.т., 1H, NH), 8,56 (д, $J = 7,98$ Гц, 1H, H-10), 7,96-7,89 (м, 2H, H-7,9), 7,81 (т, $J = 7,52$ Гц, 1H, H-8), 7,47 (кв, $J = 7,73, 7,50$ Гц, 4H, Ph-2,3,5,6), 4,43 (д, $J = 5,35$ Гц, 2H, $\text{NHCH}_2$ ), 4,29 (с, 2H, $\text{SCH}_2$ )

1	2
12.29	12,57 (с, 1H, NH), 8,54 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H, H-10), 7,94 (с, 2H, H-7,9), 7,79 (с, 1H, H-8), 7,45 (с, 1H, NCH), 7,10 (с, 1H, SCH), 4,55 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.30	12,62 (с, 1H, NH), 8,55 (д, $J = 3,8$ Гц, 1H, H-10), 7,94 (м, 3H, H-7,8,9), 7,42 (с, 1H, NCH), 7,18 (с, 1H, SCH), 5,12 (с, 1H, SCH), 1,65 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
12.31	13,06 (с, 1H, NH), 9,09 (с, 1H, NCH), 8,51 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-10), 7,94 (с, 1H, H-7), 7,89-7,80 (м, 2H, H-8,9), 4,81 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.32	12,94 (с, 1H, NH), 8,46 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-10), 7,92 (м, 2H, H-7,9), 7,78 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H, H-8), 4,52 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 2,96 (т, $J = 7,56$ Гц, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,78 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,02 (м, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
12.33	12,96 (с, 1H, NH), 8,51 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-10), 7,93 (м, 2H, H-7,9), 7,76 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H, H-8), 4,54 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,01 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2,92 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0,98 (м, 5H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
12.34	12,69 (с, 1H, NH), 8,53 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-10), 7,91 (дд, $J = 18,0$ , 7,7 Гц, 2H, H-7,9), 7,75 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H, H-8), 7,61 (д, $J = 6,6$ Гц, 2H, Ph-4,7), 7,19 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H, Ph-5), 4,57 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 2,45 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
12.35	12,99-12,57 (с, 1H, NH), 8,51 (д, $J = 7,76$ Гц, 1H, H-10), 7,95-7,88 (м, 2H, H-7,9), 7,77 (т, $J = 7,89$ Гц, 1H, H-8), 7,63 (д, $J = 8,69$ Гц, 1H, OCH <sub>3</sub> CCHCH), 7,38 (с, 1H, CHCOCH <sub>3</sub> ), 6,97 (д, $J = 8,65$ Гц, 1H, OCH <sub>3</sub> CCHCH), 4,56 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,80 (д, $J = 2,81$ Гц, 3H, OCH <sub>3</sub> )
12.36	12,92 (с, 1H, NH), 8,54 (д, $J = 7,15$ Гц, 1H, H-10), 7,98-7,88 (м, 3H, H-7,9, CHCl), 7,83-7,76 (м, 1H, H-8), 7,74 (д, $J = 8,45$ Гц, 1H, CHCHCl), 7,40 (д, $J = 8,10$ Гц, 1H, CHCHCl), 4,61 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.37	12,89 (с, 1H, NH), 8,61 (д, 1H $J = 7,35$ Гц, 1H, H-10), 7,91 (с, 1H, CHCl), 7,72 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, CHCHCl), 7,65 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H, CHCHCl), 7,60 (т, $J = 9,9$ Гц, 1H, H-9), 7,38 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H, H-7), 4,59 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.38	12,88 (с, 1H, NH), 8,49 (с, 1H, CHCl), 7,90 (м, 3H, H-10, CHCHCl, CHCHCl), 7,71 (м 1H, H-7), 7,39 (с, 1H, H-8), 4,59 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> )
12.39	12,69 (с, 1H, NH), 8,62 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H, H-10), 8,01 (дд, $J = 8,8$ , 2,0 Гц, 1H, CHCHCl), 7,86 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H, CHCHCl), 7,61 (с, 2H, CHCl, H-7), 7,19 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H, H-8), 4,57 (с, 2H, SCH <sub>2</sub> ), 3,03 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
12.40	13,21 – 12,52 (пош.с, 1H, NH), 8,63 (с, 1H, CHCl), 8,01 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H, H-10), 7,86 (м, 2H, CHCHCl, CHCHCl), 7,71 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H, H-7), 7,37 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H, H-8), 4,58 (с, 1H, SCH <sub>2</sub> )
13.1	12,68 (с, 1H, NH), 8,27 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-10), 7,71 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-9), 7,50 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H, H-7), 7,42 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-8)
13.2	10,11 (с, 1H, NH), 8,12 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H, H-10), 7,33 (м, 2H, H-8, 9), 2,36 (с, CH <sub>3</sub> )

1	2
13.3	12,79 (с, 1H, NH), 8,32 (дд, $J = 9,3, 5,6$ Гц, 1H, H-10), 7,20 (м, 2H, H-7,9)
13.4	12,78 (с, 1H, NH), 8,22 (с, 1H, H-10), 7,68 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-8), 7,49 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H, H-7)
13.5	12,80 (с, 1H, NH), 8,36 (с, 1H, H-10), 7,81 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, H-8), 7,44 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H, H-7)
14.1	16,68 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,65 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 8,40 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,81 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,39 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,18 (пош.с, 1H, N <sup>3</sup> H), 7,03 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 3,20-3,07 (м, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 1,12 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H, CH <sub>3</sub> )
14.2	16,28 (пош.с, 1H, NH tetr.), 8,14 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 7,53 (д, $J = 6,3$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,33 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,19 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 6,49 (пош.с, 1H, N <sup>3</sup> H), 3,02 (м, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 2,28 (с, 3H, PhCH <sub>3</sub> ), 1,04 (т, $J = 6,7$ Гц, 3H, CH <sub>3</sub> )
14.3	16,82 (пош.с, 1H, NH tetr.), 11,17 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 8,39 (д, $J = 11,9$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,97 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 6,95 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 3,17 (м, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 1,11 (т, 3H, CH <sub>3</sub> )
14.4	16,84 (пош.с, 1H, NH tetr.), 10,89 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 8,52 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 8,01 (с, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,44 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 3,16 (м, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 1,11 (т, 3H, CH <sub>3</sub> )
14.5	16,83 (пош.с, 1H, NH tetr.), 10,90 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 8,46 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 8,14 (с, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,57 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 3,15 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ), 1,10 (т, 3H, CH <sub>3</sub> )
14.6	16,69 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,80 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 9,60 (пош.с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,34 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,85 (д, $J = 6,5$ Гц, 1H, H-3, Ph-tetr.), 7,52 (д, $J = 7,7$ Гц, 2H, H-2,6 Ph), 7,46 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,22 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H, H-3,5 Ph), 7,12 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 6,92 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H, H-4 Ph)
14.7	9,77 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 9,51 (пош.с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,34 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,85 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,45 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,35 (с, 1H, H-2 Ph), 7,28 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-6 Ph), 7,10 (м, 2H, H-4 Ph-tetr., H-5 Ph), 6,73 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, H-4 Ph), 2,32 (с, 2H, CH <sub>3</sub> )
14.8	9,78 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 9,48 (пош.с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,34 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,85 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,44 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,38 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H, H-2,6 Ph), 7,11 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 7,02 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H, H-3,5 Ph), 2,28 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
14.9	9,71 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 8,83 (пош.с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,18 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,77 (дд, $J = 18,1, 7,1$ Гц, 2H, H-3,5 Ph-tetr.), 7,62 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H, H-6 Ph), 7,57 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 7,45 (пош.с, 1H, H-3 Ph), 7,28 (пош.с, 1H, H-5 Ph), 7,16 (пош.с, 1H, H-4 Ph)

1	2
14.10	16,85 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,99 (с, 2H, N <sup>1</sup> H, N <sup>3</sup> H), 8,38 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,98 (с, 1H, H-2 Ph), 7,88 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,74 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-6 Ph), 7,47 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,41 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-5 Ph), 7,20 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-4 Ph), 7,15 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.)
14.11	10,01 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 9,96 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,35 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,88 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,73 (м, 3H, H-5 Ph-tetr., H-2,6 Ph), 7,48 (м, 2H, H-3,5 Ph), 7,14 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.)
14.12	16,84 (пош.с, 1H, NH tetr.), 10,01 (с, 2H, N <sup>1</sup> H, N <sup>3</sup> H), 8,36 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 8,01 (с, 1H, H-2 Ph), 7,88 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,77 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H, H-6 Ph), 7,47 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,40 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-5 Ph), 7,27 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H, H-4 Ph), 7,15 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.)
14.13	16,73 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,79 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 9,60 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,34 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,85 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,46 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,23 (с, 1H, H-2 Ph), 7,11 (м, 2H, H-4 Ph-tetr., H-6 Ph), 7,03 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-5 Ph), 6,47 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-4 Ph), 3,76 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
14.14	16,78 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,78 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 9,41 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,35 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,84 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,84 (м, 3H, H-5 Ph-tetr., H-2,6 Ph), 7,10 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 6,78 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H, H-3,5 Ph), 3,75 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
14.15	16,74 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,88 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 9,83 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,34 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,87 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,48 (м, 2H, H-5 Ph-tetr., H-2 Ph), 7,21 (м, 2H, H-6 Ph, H-4 Ph-tetr.), 7,14 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-5 Ph), 6,64 (пош.с, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-4 Ph)
14.16	16,61 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,85 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 9,64 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,34 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,86 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,52 (м, 2H, H-2,6 Ph), 7,45 (т, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,12 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 6,97 (м, 2H, H-3,5 Ph)
14.17	16,65 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,62 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 9,33 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,22 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,96 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,79 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H, H-6 Ph), 7,46 (т, $J = 6,7$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,14, (т, $J = 7,1$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 6,98 (т, $J = 9,6$ Гц, 1H, H-5 Ph), 6,89 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H, H-3 Ph)
14.18	16,65 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,60 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 8,91 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,15 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,97 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,77 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-6 Ph), 7,47 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,35 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-3 Ph), 7,23 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-5 Ph), 7,17 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 7,01 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-4 Ph)

1	2
14.19	16,81 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,91 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 9,82 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,35 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,87 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,71 (с, 1H, H-2 Ph), 7,47 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,39 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H, H-6 Ph), 7,20 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-5 Ph), 7,14 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 6,91 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-4 Ph)
14.20	16,37 (пош.с, 1H, NH tetr.), 8,92 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 8,20 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 7,74 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,54 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,48 (м, 2H, H-3,5 Ph), 7,40 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H, H-6 Ph), 7,28 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H, H-4 Ph), 7,13 (т, $J = 6,2$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 2,35 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
14.21	16,53 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,50 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 8,62 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 7,86 (с, 1H, H-2 Ph), 7,64 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,54 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,39 (т, 1H, $J = 7,8$ Гц, H-4 Ph-tetr.), 7,35 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-6 Ph), 7,28 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-5 Ph), 7,13 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-4 Ph), 2,35 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
14.22	16,51 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,53 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 8,95 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,65 (с, 1H), 7,71 (м, 3H, H-3 Ph-tetr., H-2,6 Ph), 7,50 (м, 3H, H-5 Ph-tetr., H-3,5 Ph), 7,28 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 2,35 (с, 2H, CH <sub>3</sub> )
14.23	16,70 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,97 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 9,07 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,13 (д, $J = 11,9$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,84 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,66 (м, 3H, H-4 Ph-tetr., H-3,6 Ph), 7,32 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-5 Ph), 6,89 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H, H-4 Ph)
14.24	10,27 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 10,11 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,30 (д, $J = 11,1$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,94 (м, 2H, H-3 Ph-tetr., H-2 Ph), 7,76 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H, H-6 Ph), 7,41 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-4 Ph-tetr.), 7,21 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-5 Ph), 6,90 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H, H-4 Ph)
14.25	10,25 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 10,14 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,95 (с, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,92 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,71 (м, 2H, H-2,6 Ph), 7,6 (м, 1H, H-4 Ph-tetr.), 7,51 (м, 2H, H-3,5 Ph)
14.26	16,82 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,74 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 8,93 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,22 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,86 (с, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,72 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H, H-3 Ph), 7,62 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-6 Ph), 7,57 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-5 Ph), 7,42 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,28 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H, H-4 Ph)
14.27	16,89 (пош.с, 1H, NH tetr.), 10,05 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 10,02 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,42 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,96 (с, 2H, 17, H-3 Ph-tetr.), 7,73 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,42 (м, 2H, H-5,6 Ph), 7,19 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H, H-4 Ph)
14.28	16,83 (пош.с, 1H, NH tetr.), 10,08 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 9,98 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,38 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,96 (с, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,71 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H, H-2,6 Ph), 7,50 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H, H-3,5 Ph), 7,44 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.)

1	2
14.29	16,78 (пош.с, 1H, NH tetr.), 9,74 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 8,94 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,17 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 7,99 (с, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,71 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,62 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-6 Ph), 7,56 (м, 2H, H-3,5 Ph), 7,29 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-4 Ph)
14.30	16,88 (пош.с, 1H, NH tetr.), 10,05 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 10,03 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,37 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 8,10 (с, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,96 (с, 1H, H-2 Ph), 7,73 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H, H-5 Ph-tetr.), 7,56 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H, H-6 Ph), 7,40 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-5 Ph), 7,20 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-4 Ph)
14.31	16,73 (пош.с, 1H, NH tetr.), 10,09 (с, 1H, N <sup>1</sup> H), 10,00 (с, 1H, N <sup>3</sup> H), 8,33 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H, H-6 Ph-tetr.), 8,10 (с, 1H, H-3 Ph-tetr.), 7,68 (м, 3H, H-5 Ph-tetr., H-2,6 Ph), 7,57 (м, 2H, H-3,5 Ph)
15.1	8,39 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-10), 7,87 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-9), 7,71 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H, H-7), 7,54 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-8), 3,80 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
15.2	8,40 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-10), 7,86 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-9), 7,74 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, H-7), 7,53 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H, H-8), 4,43 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 1,41 (т, $J = 6,5$ Гц, 3H, CH <sub>3</sub> )
15.3	8,41 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-10), 7,73 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-9), 7,50 (дд, $J = 13,9, 7,6$ Гц, 2H, Bz-3,5), 7,41 (д, $J = 6,9$ Гц, 2H, H-7,8), 7,36 – 7,22 (м, 3H, Bz-2,4,6), 5,61 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> )
15.4	8,42 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H, H-10), 7,87 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-9), 7,79 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H, H-7), 7,54 (т, $J = 6,9$ Гц, 1H, H-8), 7,38 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7,31 (т, 2H, Ph-3,5), 7,23 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H, Ph-4), 4,55 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 3,08 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )
15.5	8,43 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-10), 7,95 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H, H-9), 7,85 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H, H-7), 7,61 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-8), 5,54 (с, 2H, CH <sub>2</sub> )
15.6	8,46 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-10), 8,20 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H, Ph-2,6), 7,78 (т, $J = 7,8, 7,8$ Гц, 1H, H-9), 7,72 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H, H-7), 7,59 (м, 4H, Ph-3,4,5, H-8), 6,04 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> )
15.7	8,46 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-10), 8,10 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H, Ph-2, 6), 7,80 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-9), 7,58 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H, H-7, 8), 7,43 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H, Ph-3, 5), 6,01 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 3,17 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
16.1	8,43 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-10), 7,85 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-9), 7,64 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, H-7), 7,57 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-8), 5,22 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 3,80 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
16.2	8,44 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H, H-10), 7,88 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-9), 7,67 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H, H-7), 7,59 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H, H-8), 5,22 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 4,27 (дд, $J = 13,1, 6,2$ Гц, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 1,32 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H, CH <sub>3</sub> )
16.3	8,44 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-10), 7,85 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H, 1H, H-9), 7,62 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H, H-7), 7,57 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-8), 5,20 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 4,19 (т, $J = 6,5$ Гц, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 1,38 (дд, $J = 14,7, 7,3$ Гц, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0,93 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )



1	2
17.1	8,22-7,93 (пош.с, 1H, NHtetр.), 7,80 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, Ph-3), 7,30 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, Ph-4), 6,72 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, Ph-5), 6,66 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H, Ph-6), 4,01 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> )
18.1	8,46 (пош.с, 1H, NH), 8,42 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-10), 7,84 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H, H-9), 7,55 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, Bz-4), 7,48 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H, H-7), 7,17 (т, $J = 7,1$ Гц, 1H, H-8), 7,04 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H, Bz-3), 6,83 (дд, $J = 14,6, 7,6$ Гц, 2H, Bz-5,6), 5,01 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 4,28 (д, $J = 5,4$ Гц, 2H, NHCH <sub>2</sub> ), 3,77 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
18.2	10,42 (с, 1H, NH), 8,26 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H, H-10), 7,64 (дд, $J = 13,1, 5,0$ Гц, 3H, H-7,8,9), 7,32 – 7,23 (м, 2H, Ph'-3, Ph-3), 7,17 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H, Ph'-4), 7,05 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, Ph'-6), 6,97 – 6,83 (м, 3H, Ph'-5, Ph-4,5), 6,60 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H, Ph-6), 5,66 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> CO), 4,46 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> CONH), 3,77 (с, 1H, Ph'-OCH <sub>3</sub> ), 3,75 (с, 1H, Ph-OCH <sub>3</sub> )
18.3	10,95 (с, 1H, NH), 8,29 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-10), 7,80 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-9), 7,73 (пош.с, 4H, Ph-2,3,5,6), 7,70–7,64 (м, 4H, Ph'-2,3,5,6), 7,59 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H, H-7), 7,49 (дд, $J = 15,5, 7,9$ Гц, 1H, H-8), 5,82 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> CO), 4,56 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> CONH)
18.4	8,86 (пош.с, 1H, NH), 8,19 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H, H-10), 7,62 (м, 3H, H-9,8,7), 7,35 (м, 4H, Ph-2,3,5,6), 7,09 (м, $J = 8,4$ Гц, 4H, Ph'-2,3,5,6), 5,43 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> C(O)N), 4,59 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> C(O)NH), 4,39 (с, 2H NCH <sub>2</sub> Ph), 4,35 (д, $J = 5,0$ Гц, 2H, NHCH <sub>2</sub> Ph')
18.5	8,99 (пош.с, 1H, NH), 8,20 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H, H-10), 7,63 (м, 7H, H-7,8,9, Ph-2,3,5,6), 7,52 (м, 4H, Ph'-2,3,5,6), 5,52 (м, 2H, NCH <sub>2</sub> C(O)N), 4,70 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> C(O)NH), 4,46 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H, NHCH <sub>2</sub> Ph'), 4,42 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> Ph)
19.1	8,43 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-10), 7,91 (т, $J = 7,5$ Гц, 1H, H-9), 7,63 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H, H-7), 7,59 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H, H-8), 5,38 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 3,75 (с, 2H, H-3 morph), 3,71 (с, $J = 3,1$ Гц, 2H, H-5 morph), 3,63 (с, 2H, H-2 morph), 3,48 (с, 2H, H-6 morph)
19.2	8,44 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H, H-10), 7,91 (т, $J = 7,9$ Гц, 1H, H-9), 7,65 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H, H-7), 7,60 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-8), 7,21 – 7,15 (м, 2H, Ph-5,6), 7,12 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H, Ph-4), 7,04 (дд, $J = 12,3, 5,9$ Гц, 1H, Ph-3), 5,43 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 3,87 (с, 2H, ppz-3), 3,67 (с, 2H, ppz-5), 3,21 (с, 2H, ppz-2), 3,05 (с, 2H, ppz-6)
19.3	8,41 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-10), 7,92-7,82 (м, 2H, H-9,7), 7,78 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H, H-8), 7,56-7,44 (м, 5H, 3-Ph(2-6)-5pyr.), 7,35-7,20 (м, 5H, 5-Ph(2-6)-5pyr.), 5,76 – 5,51 (м, 3H, NCH <sub>2</sub> , pyr,-5), 3,98 (дд, $J = 17,9, 11,8$ Гц, 1H, pyr,-4), 3,22 (дд, $J = 17,9, 4,4$ Гц, 1H, pyr,-4)
19.4	8,41 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H, H-10), 7,78 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H, H-9), 7,64 (с, 1H, H-7), 7,52 (с, 2H, Ph-2,6), 7,45 (с, 1H, H-8), 7,31 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H, thioph,-4, pyr,-5), 7,26 (с, 3H, Ph-3,4,5), 7,13 (с, 1H, thioph,-3), 5,63 (с, 2H, NCH <sub>2</sub> ), 5,53 (с, 1H, thioph, -2), 4,99 (м, 1H, pyr,-4), 3,22 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H, pyr,-4)

<sup>13</sup>C ЯМР-спектри синтезованих сполук

Сполука	<sup>13</sup> C ЯМР-спектр, δ (ppm)
1	2
2.1	148,78 (C-6a), 142,98 (C-1a), 137,17 (C-5), 134,13 (C-8), 130,61 (C-7), 129,20 (C-9), 124,61 (C-10), 115,79 (C-10a)
3.1	155,24, (C-tetr.), 147,92 (C-1), 132,35 (C-5), 128,52 (C-3), 116,84 (C-4), 116,06 (C-6), 105,04 (C-2)
3.3	152,76 (C-1), 143,60 (C-5), 140,30 (C-4), 111,38 (C-3), 99,90 (C-6), 95,37 (C-2), 56,47 (4-CH <sub>3</sub> ), 55,30 (5-CH <sub>3</sub> )
3.4	160,75 (d, <i>J</i> = 246,2 Гц, C-3), 149,52 (d, <i>J</i> = 5,4 Гц, C-1), 149,29 (tetr.), 132,65 (d, <i>J</i> = 11,6 Гц, C-5), 111,99 (C-6), 101,26 (d, <i>J</i> = 21,9 Гц, C-4), 94,42 (d, <i>J</i> = 16,83 Гц, C-2)
3.6	150,05 (C-1), 133,67 (C-3), 132,68 (C-5), 116,67 (C-4), 114,51 (C-6), 107,25 (C-2)
3.8	148,53 (d, <i>J</i> = 30,4 Гц, C-1), 136,38 (C-5), 129,88 (C-3), 115,47 (C-4), 115,21 (C-6), 103,20 (C-2)
3.10	149,15 (C-1), 130,40 (C-3), 125,64 (C-5), 118,65 (C-4,6), 104,51 (C-2)
6.5	148,97 (C-1a), 147,53 (C-6a), 143,62 (C-5), 134,26 (C-8), 128,81 (C-7), 127,56 (C-9), 124,69 (C-10), 113,86 (C-10a), 56,85 (N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 54,13 (CH <sub>2</sub> N), 28,65 (SCH <sub>2</sub> ), 25,87 (N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 24,31 (N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH)
8.3	191, 50 (CO), 164,15 (Ph-4), 149,32 (C-5), 146,44 (C-6a), 143,42 (C-11), 134,32 (C-8), 131,39 (Ph-2,6), 129,11 (Ph-1), 129,02 (C-7), 127,42 (C-9), 124,78 (C-10), 114,64 (C-10a), 114,38 (Ph-3,5), 56,19 (OCH <sub>3</sub> ), 38,80 (SCH <sub>2</sub> )
8.4	194, 59 (CO), 154,26 (Ph-5), 151,83 (Ph-2), 143,39 (C-1a), 134,17 (C-6a), 129,38 (C-5), 127,53 (Ph-1, C-8), 124,95 (C-7), 121,31 (C-9), 114,83 (C-10), 114,24 (Ph-4), 57,08 (C-10a), 56,09 (Ph-6), 43,57 (SCH <sub>2</sub> )
10.2	167,84 (CO), 148,64 (C-1a), 145,78 (C-6a), 142,96 (C-5), 133,99 (C-8), 128,75 (C-7), 127,11 (C-9), 124,38 (C-10), 113,51 (C-10a), 61,57 (OCH <sub>2</sub> ), 32,88 (SCH <sub>2</sub> ), 14,18 (CH <sub>3</sub> )
10.4	170,55 (CO), 149,07 (C-1a), 145,57 (C-6a), 143,36 (C-5), 134,35 (C-8), 129,18 (C-7), 127,51 (C-9), 124,74 (C-10), 114,01 (C-10a), 62,05 (OCH <sub>2</sub> ), 49,85 (SCH <sub>2</sub> ), 25,08 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 14,53 (OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 11,80 (CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
10.6	170,18 (CO), 149,07 (C-1a), 144,94 (Ph-4), 143,22 (C-5), 135,01 (Ph-2), 134,45 (Ph-6), 133,99 (Ph-1), 133,74 (C-8), 133,24 (C-7), 129,35 (C-9), 129,21 (Ph-3), 127,76 (Ph-5), 127,46 (C-10), 124,75 (C-10a), 53,53 (SCH <sub>2</sub> ), 47,82 (CH <sub>3</sub> )
12.15	166,59 (CO), 157,05 (C-1a), 149,02 (C-6a), 146,78 (Ph-2), 143,51 (Ph-1), 134,31 (C-5), 129,04 (H-8), 128,55 (H-7), 128,12 (H-9), 127,62 (Ph-4), 126,78 (H-10), 124,75 (Ph-5), 120,49 (C-10a), 113,92 (Ph-6), 110,90 (Ph-3), 55,79 (CH <sub>3</sub> ), 34,79 (SCH <sub>2</sub> )

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.4

1	2
16.2	167,38 (CO), 150,01 (C-5), 142,93 (C-6a), 137,83 (C-1a), 134,68 (C-8), 125,68 (C-9), 125,09 (C-10), 116,20 (C-7), 108,19 (s C-10a), 61,75 (OCH <sub>2</sub> ), 45,59 (NCH <sub>2</sub> ), 14,07 (CH <sub>3</sub> )
19.2	125,90 (C-9), 125,38 (Ph-5), 125,24 (C-8), 123,49 (C-7), 120,14 (C-10), 116,95 (Ph-6), 116,65 (Ph-4), 116,48 (Ph-3), 108,42 (C-10a), 50,97 (C-3 ppz), 50,49 (C-5 ppz), 46,02 (NCH <sub>2</sub> ), 44,97 (C-2, ppz), 42,31 (C6 ppz)

Таблиця А.5

## Мас- (ЕУ) спектри синтезованих сполук

Сполука	EI-MS, м/з (I <sub>rel</sub> , %)
1	2
2.1	171 (35,6, M <sup>+</sup> ), 142 (100), 102 (14,8), 75 (42,4), 49 (10,8)
3.1	161 (5,1, M <sup>+</sup> ), 133 (13,9), 103 (100)
4.1a	203 (3,2, M <sup>+</sup> ), 175 (13,7), 122 (33,5), 121 (12,4), 94 (14,4), 93 (14,9), 91 (17,8), 90 (39,8), 65 (12,7), 64 (67,5), 63 (100), 62 (62,3), 61 (25,4)
8.1	321 (15,6, M <sup>+</sup> ), 276 (23,7), 260 (11,9), 216 (16,9), 188 (10,2), 134 (15,0), 122 (30,7), 121 (11,7), 106 (38,2), 105 (80,1), 104 (87,5), 91 (73,6), 90 (35,7), 89 (121), 78 (17,3), 77 (100), 76 (12,0), 65 (26,9), 64 (18,8), 63 (20,4), 62 (13,7), 51 (15,6), 49 (20,8), 46 (16,7), 45 (14,6), 44 (40,1), 43 (14,1)
12.14	404 (1,5 M <sup>+</sup> ), 376 (13,0), 245 (10,4), 244 (65,9), 217 (25,7), 216 (77,3), 201 (10,6), 192 (10,1), 191 (41,6), 190 (22,9), 189 (49,0), 188 (66,9), 187 (65,5), 186 (10,4), 185 (17,1), 175 (19,5), 174 (33,6), 172 (13,8), 164 (11,0), 163 (22,0), 162 (92,2), 161 (100), 160 (53,5), 159 (19,4), 156 (24,2), 150 (13,8), 149 (53,9), 145 (39,8), 144 (33,2), 140 (20,0), 134 (25,9), 133 (20,3), 132 (29,9), 131 (82,4), 130 (16,3), 129 (34,2), 127 (32,7), 125 (13,9), 122 (66,2), 121 (14,8), 120 (15,8), 120 (15,8), 119 (16,0), 118 (45,5), 117 (25,7), 116 (39,2), 114 (16,0), 113 (12,7), 105 (13,0), 104 (16,4), 103 (18,9), 102 (38,5), 96 (12,4), 95 (26,5), 92 (11,2), 91 (36,8), 90 (73,0), 88 (18,4), 78 (10,7), 77 (18,9), 76 (25,6), 75 (36,9), 74 (10,8), 70 (12,8), 69 (29,8), 65 (26,2), 64 (54,6), 63 (68,6), 62 (19,7), 51 (14,8)
12.15	381 (10,0 M <sup>+</sup> ), 217 (39,6), 209 (10,4), 208 (14,1), 188 (13,3), 178 (35,0), 177 (32,1), 176 (32,2), 175 (35,0), 174 (27,5), 190 (22,9), 189 (49,0), 188 (66,9), 187 (65,5), 186 (10,4), 185 (17,1), 175 (19,5), 174 (33,6), 162 (22,8), 161 (18,3), 160 (12,6), 150 (11,2), 149 (71,0), 147 (13,9), 146 (62,8), 145 (14,8), 144 (40,7), 143 (34,2), 137 (22,3), 136 (100), 134 (20,5), 131 (22,4), 129 (17,4), 122 (77,9), 121 (82,9), 119 (55,0), 118 (60,5), 117 (28,2), 116 (33,2), 107 (17,0), 105 (10,3), 104 (11,9), 102 (16,5), 94 (19,5), 93 (86,9), 92 (82,1), 91 (39,7), 89 (25,6), 88 (15,3), 86 (23,4), 84 (32,9), 79 (14,5), 78 (31,9), 77 (34,1), 66 (13,6), 65 (72,4), 64 (21,7), 63 (27,5), 62 (13,6), 52 (14,6), 51 (26,5)

## Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.5

1	2
12.32	186 (1,9, M <sup>+</sup> ), 244 (46,3), 218 (19,0), 217 (79,7), 216 (44,5), 189 (11,7), 188 (34,7), 175 (16,6), 174 (23,5), 170 (60,0), 162 (11,0), 161 (12,4), 156 (15,5), 149 (56,3), 145 (23,4), 144 (60,9), 143 (43,8), 142 (11,8), 141 (18,0), 131 (12,7), 129 (13,9), 127 (14,9), 122 (44,6), 119 (17,3), 118 (40,9), 117 (30,6), 116 (36,3), 115 (22,3), 114 (13,6), 91 (23,2), 89 (23,8), 88 (30,8), 87 (100), 86 (58,0), 85 (24,3), 84 (40,8), 64 (12,8), 63 (14,1), 62 (10,8), 60 (27,4), 59 (68,7), 58 (42,7), 57 (45,1), 56 (17,0), 55 (28,8), 54 (10,3), 51 (32,1)
13.1	187 (48,8, M <sup>+</sup> ), 160 (15,9), 159 (24,7), 132 (12,7), 131 (100), 105 (10,8), 104 (54,0), 103 (23,2), 90 (11,0), 77 (20,4), 76 (36,4), 75 (15,5), 64 (10,8), 63 (16,5), 62 (10,9)
15.1	201 (100, M <sup>+</sup> ), 173 (50,2), 172 (42,7), 145 (15,8), 144 (88,2), 130 (30,1), 129 (32,4), 106 (11,5), 105 (21,2), 104 (55,5), 103 (38,1), 102 (84,3), 78 (29,4), 77 (90,7), 76 (71,8), 75 (45,1), 74 (45,1), 74 (17,0), 71 (15,3), 70 (10,6), 69 (20,0), 65 (10,3), 50 (26,6), 43 (44,2), 42 (23,1), 41 (28,7), 40 (30,9)
15.6	305 (26,6, M <sup>+</sup> ), 277 (43,7), 207 (13,4), 129 (33,2), 118 (21,2), 117 (20,4), 116 (23,3), 92 (18,4), 91 (64,8), 90 (100), 89 (51,2), 88 (11,9), 65 (29,4), 64 (25,7), 63 (48,0), 62 (28,5), 57 (23,8), 55 (11,7), 52 (17,6), 51 (54,9), 50 (16,2)
18.2	513 (33,0, M <sup>+</sup> ), 335 (51,9), 309 (10,9), 308 (32,7), 307 (26,3), 178 (17,9), 150 (34,0), 149 (100), 148 (17,2), 147 (15,5), 123 (10,1), 119 (19,9), 92 (12,9), 91 (18,9), 88 (10,2), 86 (39,6), 84 (41,2), 57 (18,1), 55 (10,7)
18.4	517 (3,2, M <sup>+</sup> ), 337 (26,6), 165 (20,5), 150 (30,8), 137 (11,8), 136 (19,7), 131 (18,0), 122 (21,4), 110 (47,0), 109 (100), 107 (17,5), 105 (11,5), 104 (14,2), 103 (30,6), 89 (10,9), 86 (14,9), 84 (20,4), 83 (47,0), 77 (16,9), 76 (13,3), 75 (19,6), 51 (17,8)
19.1	314 (1,4, M <sup>+</sup> ), 286 (17,9), 228 (49,8), 172 (26,0), 131 (15,1), 130 (26,6), 129 (57,4), 127 (19,1), 103 (43,9), 102 (49,0), 99 (18,9), 77 (19,2), 76 (18,5), 75 (16,4), 70 (100)
19.2	407 (3,3, M <sup>+</sup> ), 351 (10,7), 228 (26,5), 179 (31,3), 178 (100), 177 (31,5), 150 (65,7), 145 (10,1), 138 (49,1), 137 (49,1), 136 (10,1), 129 (52,9), 122 (12,1), 117 (10,4), 109 (20,7), 95 (13,4), 77 (34,0), 76 (14,2), 75 (19,9), 56 (51,0), 43 (10,9)

## Додаток Б

Таблиця Б.1

Цитотоксична активність у концентрації 10.00  $\mu\text{M}$  на 60 лініях ракових клітин

Сполука	Середній приріст, %	Діапазон приросту, %	Ріст в % клітинних ліній раку*
1	2	3	4
5.1	104,62	61,31-153,32	93,11 (MOLT-4/L), 88,13 (SR/L), 88,90 (HOP-62/nscLC), 94,93 (NCI-H226/nscLC), 88,30 (NCI-H322M/nscLC), 63,81 (SNB-75/CNSC), 93,48 (SK-MEL-5/M), 90,48 (UACC-62/M), 91,01 (IGROV1/OV), 91,02 (SN12C/RC), 61,31 (UO-31/RC), 90,60 (MCF7/BC), 81,64 (BT-549/BC), 92,87 (MDA-MB-468/BC).
5.2	97,82	73,60-135,56	92,02 (CCRF-CEM/L), 79,15 (HL-60(TB)/L), 81,16 (MOLT-4/L), 88,31 (SR/L), 91,35 (A549/ATCC/nscLC), 89,82 (EKVX/nscLC), 81,81 (HOP-92/nscLC), 90,71 (NCI-H322M/nscLC), 86,12 (NCI-H522/nscLC), 94,40 (SNB-19/CNSC), 87,92 (SNB-75/CNSC), 92,89 (SK-MEL-5/M), 80,69 (UACC-62/M), 85,40 (IGROV1/OV), 87,46 (OVCAR-4/OV), 94,35 (A498/RC), 85,20 (CAKI-1/RC), 93,84 (SN12C/RC), 82,27 (UO-31/RC), 84,16 (PC-3/PC), 86,74 (MCF7/BC), 91,94 (BT-549/BC), 73,60 (MDA-MB-468/BC).
8.1	97,50	63,82-126,60	92,90 (CCRF-CEM/L), 86,61 (K-562/L), 86,39 (MOLT-4/L), 86,13 (SR/L), 85,82 (HOP-62/nscLC), 90,95 (NCI-H460/nscLC), 90,38 (NCI-H522/nscLC), 94,86 (SF-295/CNSC), 92,26 (SF-539/CNSC), 70,77 (SNB-75/CNSC), 84,99 (U251/CNSC), 94,45 (LOX IMVI/M), 76,35 (MALME-3M/M), 93,55 (UACC-62/M), 91,28 (IGROV1/OV), 91,34 (OVCAR-4/OV), 89,90 (SK-OV-3/OV), 89,04 (SN12C/RC), 63,82 (UO-31/RC), 93,79 (PC-3/PC), 86,66 (MCF7/BC), 90,51 (MDA-MB-468/BC).
8.2	102,21	-49,78-142,48	-49,78 (CCRF-CEM/L), 36,80 (HL-60(TB)/L), 91,09 (SR/L), 88,80 (SNB-75/CNSC), 93,10 (U251/CNSC), 93,17 (MDA-MB-435/M), 93,60 (UACC-62/M), 91,92 (CAKI-1/RC), 94,20 (HS 578T/BC).

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.1

1	2	3	4
8.3	97,11	55,07-147,08	88,15 (CCRF-CEM/L), 79,16 (HOP-62/nscLC), 75,10 (HOP-92/nscLC), 92,90 (NCI-H226/nscLC), 89,14 (NCI-H322M/nscLC), 69,70 (NCI-H460/nscLC), 91,53 (HCT-116/ColC), 81,85 (KM12/ColC), 90,65 (SF-268/CNSC), 82,18 (SF-539/CNSC), 75,54 (SNB-19/CNSC), 55,07 (SNB-75/CNSC), 80,57 (U251/CNSC), 89,85 (LOX IMVI/M), 78,16 (MALME-3M/M), 89,28 (MDA-MB-435/M), 92,93 (SK-MEL-28/M), 90,07 (SK-MEL-5/M), 81,47 (IGROV1/OV), 79,56 (OVCAR-4/OV), 84,71 (NCI/ADR-RES/OV), 76,63 (SK-OV-3/OV), 87,85 (RXF 393/RC), 91,11 (SN12C/RC), 81,56 (UO-31/RC), 87,85 (PC-3/PC), 73,73 (MCF7/BC), 88,33 (HS 578T/BC), 86,67 (MDA-MB-468/BC).
8.4	104,70	78,32-128,65	91,76 (CCRF-CEM/L), 90,36 (HL-60(TB)/L), 84,62 (MOLT-4/L), 92,71 (SR/L), 89,45 (NCI-H322M/nscLC), 84,89 (SNB-75/CNSC), 88,62 (IGROV1/OV), 78,32 (UO-31/RC), 85,87 (MCF7/BC).
9.1	103,36	70,02-121,37	86,32 (K-562/L), 92,24 (NCI-H226/nscLC), 90,86 (NCI-H322M/nscLC), 83,62 (SNB-75/CNSC), 90,36 (MALME-3M/M), 92,27 (CAKI-1/RC), 70,02 (UO-31/RC), 95,61 (MCF7/BC).
9.2	99,30	-44,08-120,17	-44,08 (CCRF-CEM/L), 91,19 (MOLT-4/L), 84,07 (RPMI-8226/L), 92,60 (A549/ATCC/nscLC), 89,92 (EKVX/nscLC), 92,62 (HOP-62/nscLC), 86,15 (SNB-75/CNSC), 92,90 (LOX IMVI/M), 87,91 (CAKI-1/RC), 92,16 (SN12C/RC), 75,96 (UO-31/RC), 91,60 (MDA-MB-231/ATCC/BC).
9.3	105,40	-55,61-149,77	-55,61 (CCRF-CEM/L), 41,25 (HL-60(TB)/L), 46,20 (MOLT-4/L), 89,37 (SF-539/CNSC), 93,93 (SNB-75/CNSC).
10.2	101,47	-32,45-125,60	-32,45 (CCRF-CEM/L), 87,95 (RPMI-8226/L), 91,08 (A549/ATCC/nscLC), 94,52 (SF-539/CNSC), 92,20 (SNB-75/CNSC), 93,29 (LOX IMVI/M), 85,29 (UO-31/RC), 91,02 (MDA-MB-231/ATCC/BC).
12.1	100,14	78,28-128,35	88,59 (CCRF-CEM/L), 92,21 (HOP-62/nscLC), 91,76 (NCI-H226/nscLC), 93,28 (NCI-H322M/nscLC), 93,34 (HCT-15/CC), 91,19 (SF-295/CNSC), 93,01 (UACC-62/M), 94,47 (OVCAR-8/OC), 78,28 (UO-31/RC), 93,06 (PC-3/PC), 94,67 (MDA-MB-231/ATCC/BC).

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.1

1	2	3	4
12.2	101,7 5	85,58- 127,13	88,47 (CCRF-CEM/L), 94,61 (NCI-H322M/nscLC), 93,84 (SNB-19/CNSC), 87,63 (SNB-75/CNSC), 91,76 (UACC-62/M), 90,23 (A498/ATCC/RC), 85,58 (UO-31/RC), 93,39 (MCF7/BC).
12.3	102,5 3	83,30- 115,54	94,98 (CCRF-CEM/L), 93,79 (HL-60(TB)/L), 93,44 (NCI-H226/nscLC), 90,49 (NCI-H322M/nscLC), 93,66 (SNB-19/CNSC), 88,22 (SNB-75/CNSC), 93,78 (U251/CNSC), 91,32 (A498/ATCC/RC), 93,63 (SN12C/RC), 91,62 (UO-31/RC), 94,75 (MCF7/BC), 83,30 (BT-549/BC), 87,52 (T-47D/BC).
12.5	101,1 2	82,16- 124,56	93,39 (CCRF-CEM/L), 92,90 (HL-60(TB)/L), 93,84 (SR/L), 84,20 (HOP-62/nscLC), 93,41 (SF-295/CNSC), 92,63 (UACC-257/M), 94,40 (UACC-62/M), 90,56 (OVCAR-8/OC), 93,28 (CAKI-1/RC), 82,16 (UO-31/RC), 94,50 (PC-3/PC), 92,89 (MCF7/BC).
12.6	100,5 0	60,11- 129,44	86,19 (NCI-H226/nscLC), 84,70 (HCT-116/CC), 89,15 (HCT-15/CC), 94,07 (SF-539/CNSC), 60,11 (LOX IMVI/M), 91,44 (A498/ATCC/RC), 91,74 (ACHN/RC), 94,84 (CAKI-1/RC), 71,88 (MCF7/BC), 94,31 (BT-549/BC), 80,53 (MDA-MB-468/BC).
12.7	101,4 1	80,85- 120,07	89,96 (CCRF-CEM/L), 92,55 (A549/nscLC), 89,53 (HCT-15/CC), 94,61 (U251/CNSC), 93,61 (SK-MEL-5/M), 89,97 (RXF 393/RC), 92,03 (UO-31/RC), 95,00 (BT-549/BC), 84,95 (T-47D/BC), 80,85 (MDA-MB-468/BC).
12.8	98,10	76,42- 115,07	91,60 (CCRF-CEM/L), 79,26 (HOP-62/nscLC), 85,92 (NCI-H226/nscLC), 89,54 (NCI-H322M/nscLC), 92,35 (SF-539/CNSC), 93,24 (SNB-19/CNSC), 89,42 (SNB-75/CNSC), 93,70 (UACC-257/M), 86,60 (UACC-62/M), 89,35 (IGROV1/OC), 94,71 (OVCAR-4/OC), 80,06 (A498/ATCC/RC), 92,33 (ACHN/RC), 77,45 (CAKI-1/RC), 84,21 (SN12C/RC), 76,42 (UO-31/RC), 81,74 (MCF7/BC), 79,07 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 86,23 (MDA-MB-468/BC).
12.9	97,62	81,33- 121,49	85,03 (CCRF-CEM/L), 85,83 (HL-60(TB)/L), 90,99 (K-562/L), 91,87 (SR/L), 81,33 (HOP-62/nscLC), 88,99 (NCI-H226/nscLC), 89,18 (SNB-75/CNSC), 93,15 (U251/CNSC), 88,41 (LOX IMVI/M), 95,00 (SK-MEL-5/M), 90,93 (UACC-62/M), 91,39 (IGROV1/OC), 93,23 (OVCAR-4/OC), 90,79 (OVCAR-8/OC), 89,17 (MCF7/BC), 89,14 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 90,13 (T-47D/BC).

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.1

1	2	3	4
12.16	99,68	78,07-113,52	78,07 (CCRF-CEM/L), 88,15 (MOLT-4/L), 92,03 (RPMI-8226/L), 82,45 (SR/L), 79,68 (HOP-62/nscLC), 93,92 (SF-295/CNSC), 89,46 (SK-MEL-2/M), 76,81 (UO-31/RC), 92,39 (MCF7/BC).
12.17	102,65	83,68-130,77	83,68 (HL-60(TB)/L), 90,63 (SR/L), 90,44 (SNB-75/CNSC), 93,13 (SK-MEL-28/M), 92,72 (SN12C/RC), 86,82 (T-47D/BC).
12.18	99,07	75,07-128,82	91,73 (CCRF-CEM/L), 89,32 (HL-60(TB)/L), 82,41 (K-562/L), 84,98 (MOLT-4/L), 83,69 (SR/L), 79,85 (HOP-62/nscLC), 88,86 (HCT-116/CC), 92,90 (SNB-75/CNSC), 94,91 (LOX IMVI/M), 91,70 (SK-MEL-2/M), 87,57 (SK-OV-3/OC), 93,47 (ACHN/RC), 93,57 (CAKI-1/RC), 92,00 (TK-10/RC), 75,07 (UO-31/RC), 92,27 (PC-3/PC), 94,14 (MCF7/BC), 94,05 (T-47D/BC).
12.19	97,98	38,33-119,50	81,21 (CCRF-CEM/L), 90,07 (HL-60(TB)/L), 89,44 (RPMI-8226/L), 95,91 (SR/L), 87,47 (HCT-116/CC), 94,79 (HCT-15/CC), 91,33 (SNB-75/CNSC), 38,33 (LOX IMVI/M), 90,35 (UACC-257/M), 94,10 (UACC-62/M), 94,28 (OVCAR-4/OC), 95,67 (ACHN/RC), 92,65 (SN12C/RC), 94,35 (UO-31/RC), 86,47 (PC-3/PC), 85,30 (MCF7/BC), 95,77 (T-47D/BC), 89,42 (MDA-MB-468/BC).
12.20	96,52	78,61-115,94	92,60 (CCRF-CEM/L), 86,71 (HL-60(TB)/L), 91,33 (K-562/L), 85,20 (RPMI-8226/L), 92,38 (NCI-H226/nscLC), 91,48 (HCT-116/CC), 94,98 (HCT-15/CC), 90,11 (HT29/CC), 93,58 (SNB-75/CNSC), 90,85 (U251/CNSC), 82,96 (LOX IMVI/M), 95,29 (MALME-3M/M), 90,69 (M14/M), 92,94 (SK-MEL-5/M), 86,96 (UACC-257/M), 93,67 (IGROV1/OC), 89,72 (OVCAR-4/OC), 91,21 (OVCAR-8/OC), 91,13 (786-0/RC), 92,85 (A498/RC), 83,14 (RXF 393/RC), 95,23 (UO-31/RC), 81,22 (PC-3/PC), 93,22 (MCF7/BC), 94,97 (BT-549/BC), 78,61 (MDA-MB-468/BC).
12.23	99,58	79,68-125,33	79,68 (HL-60(TB)/L), 88,13 (K-562/L), 95,47 (HCT-116/CC), 95,95 (HCT-15/CC), 95,82 (SF-539/CNSC), 93,54 (U251/CNSC), 91,98 (OVCAR-4/OC), 85,17 (UO-31/RC), 90,05 (PC-3/PC), 95,74 (MCF7/BC), 93,93 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 94,99 (BT-549/BC), 86,44 (T-47D/BC), 87,50 (MDA-MB-468/BC).



Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.1

1	2	3	4
12.29	95,51	70,31-114,09	77,61 (CCRF-CEM/L), 95,56 (MOLT-4/L), 84,37 (RPMI-8226/L), 93,13 (SR/L), 79,63 (HOP-62/nscLC), 91,73 (NCI-H226/nscLC), 95,40 (HCT-116/CC), 93,05 (KM12/CC), 85,29 (SF-295/CNSC), 95,63 (SF-539/CNSC), 78,17 (SNB-75/CNSC), 91,85 (LOX IMVI/M), 95,90 (MALME-3M/M), 93,22 (UACC-257/M), 95,83 (UACC-62/M), 83,08 (IGROV1/OC), 91,03 (SK-OV-3/OC), 81,51 (CAKI-1/RC), 90,46 (SN12C/RC), 70,31 (UO-31/RC), 71,81 (MCF7/BC), 95,57 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 85,34 (T-47D/BC), 79,75 (MDA-MB-468/BC).
12.31	96,97	72,69-122,59	72,69 (CCRF-CEM/L), 86,01 (HL-60(TB)/L), 89,84 (K-562/L), 91,05 (MOLT-4/L), 92,57 (RPMI-8226/L), 83,80 (SR/L), 94,03 (A549/nscLC), 95,28 (NCI-H322M/nscLC), 95,08 (HCT-116/CC), 91,77 (HCT-15/CC), 92,29 (SF-539/CNSC), 91,25 (MDA-MB-435/M), 95,16 (UACC-257/M), 94,03 (UACC-62/M), 88,50 (OVCAR-8/OC), 92,78 (786-0/RC), 91,86 (ACHN/RC), 91,58 (CAKI-1/RC), 86,99 (RXF 393/RC), 75,37 (UO-31/RC), 90,52 (MCF7/BC), 94,56 (BT-549/BC), 76,33 (T-47D/BC), 89,16 (MDA-MB-468/BC).
12.34	93,51	31,40-124,47	87,80 (CCRF-CEM/L), 85,60 (RPMI-8226/L), 95,58 (SR/L), 89,56 (HOP-62/nscLC), 82,98 (NCI-H226/nscLC), 87,27 (NCI-H322M/nscLC), 92,58 (NCI-H460/nscLC), 94,26 (HCT-116/CC), 89,31 (HCT-15/CC), 89,01 (KM12/CC), 31,40 (LOX IMVI/M), 94,58 (M14/M), 87,93 (SK-MEL-2/M), 81,44 (SK-MEL-5/M), 83,78 (UACC-62/M), 89,86 (IGROV1/OC), 95,63, (OVCAR-3/OC), 87,67 (OVCAR-4/OC), 91,94 (OVCAR-5/OC), 92,20 (SK-OV-3/OC), 87,37 (ACHN/RC), 91,45 (CAKI-1/RC), 93,76 (SN12C/RC), 76,58 (UO-31/RC), 91,03 (PC-3/PC), 64,41 (MCF7/BC), 69,95 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 73,65 (T-47D/BC), 70,98 (MDA-MB-468/BC).

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.1

1	2	3	4
12.35	83,53	-29,66- 120,96	70,35 (CCRF-CEM/L), 86,96 (HL-60(TB)/L), 80,44 (K-562/L), 75,53 (MOLT-4/L), 77,38 (RPMI-8226/L), 47,33 (SR/L), 64,43 (A549/nscLC), 81,25 (HOP-62/nscLC), 92,06 (NCI-H23/nscLC), 86,46 (NCI-H322M/nscLC), 38,23 (NCI-H460/nscLC), 95,60 (HCC-2998/CC), 79,41 (HCT-15/CC), 31,50 (KM12/CC), 87,91 (SF-268/CNSC), 16,79 (SF-295/CNSC), 88,85 (SF-539/CNSC), 92,80 (SNB-19/CNSC), 68,01 (U251/CNSC), -29,66 (LOX IMVI/M), 84,06 (M14/M), 92,05 (MDA-MB-435/M), 77,13 (SK-MEL-2/M), 84,52 (UACC-257/M), 73,63 (UACC-62/M), 95,28 (OVCAR-5/OC), 81,75 (OVCAR-8/OC), 87,52 NCI/ADR-RES, 85,99 (SK-OV-3/OC), 85,75 (ACHN/RC), 65,32 (CAKI-1/RC), 87,33 (SN12C/RC), 71,80 (UO-31/RC), 82,16 (PC-3/PC), 95,48 (DU-145/PC), 72,20 (MCF7/BC), 71,08 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 82,45 (T-47D/BC).
12.36	91,30	56,13- 113,40	75,35 (CCRF-CEM/L), 80,67 (HL-60(TB)/L), 79,88 (K-562/L), 74,47 (MOLT-4/L), 80,58 (RPMI-8226/L), 73,40 (SR/L), 83,00 (A549/nscLC), 87,28 (HOP-62/nscLC), 93,32 (NCI-H23/nscLC), 94,75 (NCI-H322M/nscLC), 81,77 (NCI-H460/nscLC), 92,50 (HCT-15/CC), 56,13 (KM12/CC), 93,64 (SF-268/CNSC), 68,87 (SF-295/CNSC), 92,83 (SNB-19/CNSC), 89,68 (SNB-75/CNSC), 82,71 (U251/CNSC), 95,79 (LOX IMVI/M), 90,71 (MDA-MB-435/M), 84,20 (SK-MEL-2/M), 94,75 (UACC-257/M), 82,20 (UACC-62/M), 89,79 (IGROV1/OC), 90,74 (OVCAR-4/OC), 95,27 (OVCAR-5/OC), 92,61 (OVCAR-8/OC), 88,45 (SK-OV-3/OC), 89,77 (ACHN/RC), 82,09 (CAKI-1/RC), 83,77 (SN12C/RC), 73,58 (UO-31/RC), 93,30 (PC-3/PC), 69,78 (MCF7/BC), 78,78 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 3,07 (T-47D/BC), 89,31 (MDA-MB-468/BC).
15.7	103,29	81,02- 127,01	94,69 (HOP-62/nscLC), 87,49 (HOP-92/nscLC), 89,53 (NCI-H226/nscLC), 99,73 (NCI-H23/nscLC), 97,44 (NCI-H322M/nscLC), 97,56 (SF-539/CNSC), 93,50 (SNB-75/CNSC), 92,85 (U251/CNSC), 97,21 (LOX IMVI/M), 97,99 (SK-MEL-5/M), 92,55 (SK-OV-3/OV), 99,52 (SN12C/RC), 81,02 (UO-31/RC), 91,05 (PC-3/PC), 94,11 (MCF7/BC), 91,80 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 97,43 (HS 578T/BC), 98,86 (BT-549/BC), 96,83 (T-47D/BC).

## Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.1

1	2	3	4
16.2	101,85	85,49-118,12	97,93 (RPMI-8226/L), 92,84 (A549/ATCC/nscLC), 93,56 (HOP-62/nscLC), 88,43 (HOP-92/nscLC), 96,75 (NCI-H226/nscLC), 94,74 (NCI-H322M/nscLC), 98,04 (HCT-116/ColC), 96,07 (SNB-75/CNSC), 86,66 (U251/CNSC), 98,42 (M14/M), 95,12 (SK-MEL-5/M), 85,49 (UACC-257/M), 89,08 (OVCAR-8/OV), 97,26 (CAKI-1/RC), 99,65 (SN12C/RC), 89,59 (UO-31/RC), 98,76 (PC-3/PC), 96,76 (MCF7/BC), 99,85 (HS 578T/BC), 98,24 (BT-549/BC), 97,86 (T-47D/BC).
18.3	102,25	84,19-128,99	89,75 (A549/ATCC/nscLC), 97,40 (HOP-62/nscLC), 93,88 (HOP-92/nscLC), 93,84 (NCI-H226/nscLC), 90,72 (NCI-H23/nscLC), 86,55 (NCI-H522/nscLC), 99,58 (COLO 205/ColC), 93,31 (SF-539/CNSC), 98,98 (SNB-75/CNSC), 88,56 (U251/CNSC), 97,77 (SK-MEL-2/M), 95,35 (SK-MEL-5/M), 86,93 (UACC-257/M), 88,58 (OVCAR-5/OV), 84,93 (OVCAR-8/OV), 97,41 (SK-OV-3/OV), 97,74 (786-0/RC), 84,19 (UO-31/RC), 97,38 (PC-3/PC), 97,16 (HS 578T/BC), 97,66 (BT-549/BC), 93,67 (T-47D/BC).
18.4	95,34	65,64-115,96	85,49 (CCRF-CEM/L), 90,41 (HL-60(TB)/L), 88,03 (K-562/L), 88,98 (MOLT-4/L), 65,64 (RPMI-8226/L), 94,18 (SR/L), 93,21 (A549/ATCC/nscLC), 94,52 (HOP-62/nscLC), 84,56 (HOP-92/nscLC), 78,93 (NCI-H226/nscLC), 91,43 (NCI-H322M/nscLC), 90,50 (HCT-116/ColC), 97,47 (HCT-15/ColC), 92,86 (SF-295/CNSC), 97,98 (SNB-19/CNSC), 88,72 (SNB-75/CNSC), 90,50 (U251/CNSC), 98,39 (LOX IMVI/M), 95,76 (M14/M), 78,17 (SK-MEL-5/M), 94,08 (UACC-257/M), 98,92 (UACC-62/M), 98,00 (OVCAR-4/OV), 78,84 (OVCAR-8/OV), 82,75 (NCI/ADR-RES/OV), 95,22 (786-0/RC), 77,20 (ACHN/RC), 94,36 (CAKI-1/RC), 92,08 (RXF 393/RC), 66,45 (UO-31/RC), 81,19 (PC-3/PC), 96,59 (MCF7/BC), 91,55 (BT-549/BC), 70,81 (T-47D/BC), 99,64 (MDA-MB-468/BC).

Примітка. \* – 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; у таблиці наведені дані інгібування росту клітин понад 5 %

Таблиця Б.2

**Скорингові функції молекулярного докингу з'єднань з результатами протиракову активність  
(5.1, 5.2, 8.1-8.4, 9.1-9.3, 10.1) в порівнянні з Гефітинібом та Лапатинібом**

Сполука	Consensus Score	Shape-gauss	PLP	Chem-gauss2	Chem-gauss3	Chem-score	OEChem-score	Screen-score	CGO	CGT	Zapbind
Гефітиніб	149,00	-507,26	-56,55	-59,78	-69,13	-20,41	-35,31	-126,06	-367,45	-0,61	-25,60
Лапатиніб	175,00	-599,98	-61,50	-64,46	-71,10	-16,22	-42,82	-131,70	-329,62	-0,43	-29,62
9.2	651,00	-377,77	-43,14	-41,16	-60,63	-17,81	-27,11	-90,14	-272,08	-0,60	-17,84
8.1	656,00	-429,12	-42,17	-41,20	-61,46	-15,20	-26,30	-103,58	-282,51	-0,52	-21,15
9.3	775,00	-379,88	-33,19	-37,20	-54,66	-12,79	-22,82	-82,92	-298,63	-0,57	-22,85
8.2	780,00	-377,46	-32,03	-36,82	-44,99	-12,22	-21,23	-89,15	-331,98	-0,54	-23,66
8.3	781,00	-381,74	-31,89	-36,96	-41,17	-11,92	-20,44	-88,76	-346,31	-0,56	-23,73
10.1	804,00	-353,99	-28,91	-36,26	-54,69	-9,99	-19,25	-72,56	-291,77	-0,59	-23,48
8.4	814,00	-408,72	-36,84	-41,84	-47,94	-13,46	-24,48	-87,05	-291,86	-0,42	-21,50
5.2	843,00	-370,02	-37,31	-35,79	-43,00	-14,79	-23,13	-87,50	-254,17	-0,45	-24,97
5.1	900,00	-299,81	-28,92	-32,30	-51,36	-10,98	-18,41	-69,03	-222,46	-0,47	-16,88
9.1	903,00	-327,41	-27,35	-32,33	-43,18	-11,12	-19,81	-74,55	-259,17	-0,52	-16,88

Таблиця Б.3

**Скорингові функції молекулярного докингу з'єднань з результатами протиракову активність  
(5.1, 5.2, 8.1-8.4, 9.1-9.3, 10.1) в порівнянні з Гефітинібом та Лапатинібом**

Сполука	Consensus score	Shape gauss	PLP	Chem gauss2	ChemI gauss3	Chem score	OEchem score	Screen score	CGO	CGT	Zapbind
Гефітиніб	9,00	-507,26	-56,55	-59,78	-69,13	-20,41	-35,31	-126,06	-367,45	-0,61	-25,60
Лапатиніб	59,00	-599,98	-61,50	-64,46	-71,10	-16,22	-42,82	-131,70	-329,62	-0,43	-29,62
12.18	89,00	-451,92	-47,48	-49,47	-59,70	-13,36	-29,37	-101,90	-317,69	-0,54	-24,61
12.1	103,00	-453,86	-47,75	-46,66	-56,90	-19,36	-33,68	-107,47	-293,39	-0,53	-20,66
12.35	194,00	-451,24	-38,31	-43,75	-53,97	-14,71	-25,50	-100,40	-291,95	-0,42	-24,71
12.34	194,00	-418,91	-43,01	-40,97	-48,96	-14,98	-27,02	-99,32	-287,15	-0,52	-24,69

**Динамічна площа під кривою 1-(2-(1*H*-тетразол-5-іл)-*R*<sub>1</sub>-феніл)-3-*R*<sub>2</sub>-  
феніл(етил)сечовин (14.1-14.31) та  
*R*<sub>1</sub>-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів (13.1-13.5) та афінітет  
синтезованих сполук згідно докінгових досліджень, ккал/моль**

Сполука	AUC	Афінітет		
		HSD11B1	γ-PPAR	DPP4
1	2	3	4	5
Контроль	32,6±11,5	-	-	-
13.1	163,0±8,0	-6,7	-7,1	-6,8
13.2	90,2±3,4	-7,3	-7,5	-6,7
13.3	5,5±3,9	-6,9	7,3	-7,0
13.4	87,78±2,4	-6,8	-7,3	-6,9
13.5	48,6±4,1	-6,8	-7,2	-6,9
14.1	146,0±7,6	-8,0	-7,5	-8,0
14.2	151,0±8,3	-7,3	-7,4	-6,9
14.3	107,2±8,4	-7,3	-7,3	-7,4
14.4	160,3±8,3	-7,5	-6,9	-7,2
14.5	157,6±5,4	-7,4	-6,7	-7,0
14.6	35,0±3,7	-9,1	-7,9	-8,2
14.7	55,6±6,9	-7,2	-6,9	-7,3
14.8	125,5±7,3	-9,2	-8,1	-8,8
14.9	135,5±7,4	-9,2	-8,6	-8,6
14.10	174,0±5,6	-8,4	-8,2	-9,5
14.11	135,8±4,9	-9,2	-10,1	-9,9
14.12	33,8±4,2	-8,1	-7,0	-7,4
14.13	139,0±6,0	-7,6	-6,8	-7,9
14.14	82,2±3,0	-7,7	-6,9	-7,5
14.15	129,6±7,4	-7,8	-6,9	-8,2
14.16	95,9±9,5	-8,3	-6,5	-8,3
14.17	125,2±6,7	-8,7	-8,7	-9,3
14.18	135,6±3,9	-8,7	-8,4	-8,2
14.19	68,3±3,1	-8,3	-8,4	-8,5
14.20	88,0±4,6	-8,7	-8,6	-8,3
14.21	174,2±5,5	-8,9	-6,6	-7,6

Продовж. дод. Б

*Продовж. табл. Б.4*

1	2	3	4	5
14.22	91,6±2,8	-9,2	-6,8	-7,6
14.23	-8,44±4,8	-9,5	-8,5	-8,6
14.24	61,1±4,0	-9,7	-8,1	-8,7
14.25	201,2±10,5	-9,1	-8,2	-8,5
14.26	-5,5±4,2	-9,7	-8,6	-9,4
14.27	-111,8±6,7	-6,0	-7,1	-7,2
14.28	-175,8±16,7	-7,8	-7,7	-8,4
14.29	124,0±9,5	-9,9	-9,2	-8,5
14.30	-67,2±6,3	-7,3	-7,9	-8,8
14.31	-123,7±10,3	-9,0	-6,5	-7,4
3QQR референс	-	-9,4	-	-
Лінагліптін	-	-	-	-9,6
Піоглітазон	-	-	-7,8	-

## Рівні глюкози після орального тесту на толерантність до глюкози, ммоль/л

Сполука	Початковий	15 хв	Збільшення, %	30 хв	Збільшення, %	60 хв	Збільшення, %	120 хв	Збільшення, %	AUC ммоль/л*хв
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Інтакт	3,4±0,2	6,6±0,6	90,3±17,5 <sup>#</sup>	7,6±0,5	124,0±19,2	8,1±0,4	138,1±11,5	7,4±0,4	116,3±6,2 <sup>#</sup>	982,71±7,3
Контроль	4,6±0,1	10,8±0,1	135,4±6,2 <sup>*</sup>	11,0±0,2	139,5±5,0	10,2±0,2	122,7±4,9	7,3±0,2	60,4±3,9 <sup>*</sup>	1557,5±14,5
Метформін 200 мг/кг	5,5±0,2	6,8±0,1	22,9±2,2	7,5±0,2	37,1±3,0 <sup>*</sup>	7,2±0,3	29,6±1,8 <sup>*</sup>	6,8±0,4	22,3±1,9 <sup>*#</sup>	840,0±0±42,5
Метформін 50 мг/кг	5,5±0,3	6,1±0,5	9,4±2,7 <sup>*#</sup>	7,4±0,5	33,0±1,5 <sup>*</sup>	7,6±0,6	36,5±4,2 <sup>*</sup>	5,9±0,4	5,9±3,0 <sup>*</sup>	1062,0±46,4
Гліклазид 50 мг/кг	5,7±0,1	7,7±0,2	34,5±4,8	7,9±0,2	37,3±3,1 <sup>*</sup>	7,3±0,4	27,9±3,0 <sup>*</sup>	6,3±0,2	7,8±3,2	973,5±112,4
13.1	3,9±0,1	5,6±0,1	44,8±3,4 <sup>*#</sup>	6,3±0,2	61,0±3,2 <sup>*#</sup>	5,2±0,1	34,8±2,2 <sup>*#</sup>	4,4±0,1	14,3±2,8 <sup>*#</sup>	482,1±30,3
14.1	4,6±0,2	5,5±0,2	19,1±5,5 <sup>*#</sup>	6,8±0,2	48,1±4,9 <sup>*#</sup>	5,6±0,1	22,7±4,9 <sup>*#</sup>	4,8±0,2	3,8±2,5 <sup>*#</sup>	667,0±13,2
14.2	5,2±0,2 <sup>#</sup>	8,2±0,3 <sup>*#</sup>	56,3±2,6 <sup>*#</sup>	6,9±0,2 <sup>*#</sup>	31,6±3,8 <sup>*#</sup>	6,0±0,1 <sup>*#</sup>	15,2±1,5 <sup>*#</sup>	5,4±0,2 <sup>*</sup>	4,3±1,7 <sup>*#</sup>	748,5±16,9



Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
14.4	5,3±0,1 <sup>#</sup>	7,5±0,3 <sup>*#</sup>	42,1±4,9 <sup>*#</sup>	7,3±0,3 <sup>*#</sup>	36,2±3,5 <sup>*#</sup>	5,6±0,1 <sup>*#</sup>	6,8±2,1 <sup>*#</sup>	5,1±0,1 <sup>*</sup>	-3,2±1,0 <sup>*#</sup>	721,4±17,3
14.9	4,1±0,2	5,6±0,3	36,4±2,9 <sup>*#</sup>	7,3±0,4	78,6±6,2 <sup>*#</sup>	5,9±0,4	43,8±3,6 <sup>*#</sup>	4,7±0,2	13,7±3,7 <sup>*#</sup>	687,1±37,2
14.10	3,9±0,1	5,5±0,1	42,0±2,2 <sup>*#</sup>	6,3±0,1	62,7±5,6 <sup>*#</sup>	5,2±0,1	35,2±2,4 <sup>*#</sup>	4,2±0,1	9,3±2,2 <sup>*#</sup>	613,5±5,1
14.11	4,7±0,2	8,4±0,4	79,6±3,1 <sup>#</sup>	6,8±0,3	45,8±6,1 <sup>*#</sup>	5,7±0,2	20,8±3,5 <sup>*#</sup>	4,5±0,2	-2,4±1,7 <sup>#</sup>	700,6±23,8
14.21	5,1±0,2 <sup>#</sup>	9,3±0,3 <sup>*#</sup>	81,4±2,7 <sup>*#</sup>	9,6±0,6 <sup>*</sup>	88,9±15,3 <sup>*#</sup>	6,7±0,2 <sup>*#</sup>	30,2±3,5 <sup>*#</sup>	5,7±0,2 <sup>*#</sup>	12,5±3,7 <sup>*</sup>	864,5±21,9

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з контрольною групою щурів;

# –  $p \leq 0,05$  порівняно з інтактною групою щурів.

## Додаток В.1

  
 «ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Заступник директора з наукової роботи  
 Інституту органічної хімії НАН України,  
 д.хім.н., професор М.В. Вовк 2016 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Розробка методів синтезу заміщених 2-(1H-тетразоло-5-іл)анілінів, як перспективних 1,5-бінуклеофів, методом гідролітичного розщеплення тетразоло[1,5-с]хіназолінової системи-  
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет  
**Автори:** О.М. Антипенко, С.І. Коваленко  
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації:** Synthesis and hydrolytic cleavage of tetrazolo[1,5-c]quinazolines  
O. M. Antypenko, S. I. Kovalenko, O. V. Karpenko Synthetic Communications  
doi:10.1080/00397911.2016.1156131.  
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній роботі відділу механізмів органічних реакцій Інститут органічної хімії НАН України
- Термін впровадження:** із 01.04.2016 р.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Обговорено вплив електроноакцепторних замісників в реакції гідролітичного розщеплення в ряду похідних 7-R-8-R <sub>1</sub> -9-R <sub>2</sub> -10-R <sub>3</sub> -тетразоло[1,5-с]хіназолінів, які протікають з високими виходами, з формуванням заміщених (1H-тетразоло-5-іл)анілінів. Останні важливі як перспективні 1,5-бінуклеофіли. Дані методи застосовуються у науковій роботі відділу при обговоренні методології синтезу нових гетероциклічних сполук.		

- Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук.

## Відповідальний за впровадження:

Заст. зав. відділу  
канд. хім.наук, ст.н.с.



Васькевич Р.І.

## Додаток В.2

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи  
ДВНЗ «Тернопільський державний  
медичний університет імені  
Г. Я. Горбачевського МОЗ України

І. Кліщ

«01» квітня 2016 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** «Цілеспрямований пошук речовин з актопротекторною активністю в ряду 6-N-R-тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-онів»  
(назва пропозиції для впровадження)
- Установа, її адреса, виконавець:** Запорізький державний медичний університет  
Автори: Антипенко О. М., Коваленко С. І.  
(установа-розробник, адреса, П. І. Б. авторів)
- Джерела інформації:** Патент України на корисну модель № 79229 МПК (2013.01) А16К 31/00. 5-R-тіотетразоло[1,5-с]хіназоліни, що підвищують фізичну витривалість організму // Г. І. Степанюк, О. Ю. Тозюк, С. І. Коваленко, Н. І. Черноіван, Л. М. Антипенко, О. М. Антипенко (UA). – Заявл. 26.11.2012; Опубл.10.04.13. – Бюл. № 7; Investigation of actoprotective activity in a range of 6-N-R-tetrazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-ones. O. M. Antypenko, S. I. Kovalenko, S. D. Trzhetsinsky, Zaporozhye Medical Journal – 2016. – № 1. – P. 81-84.  
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- Впроваджено:** до використання в навчальній та науково-дослідній роботі кафедри фармацевтичної хімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені Г. Я. Горбачевського МОЗ України»  
(назва закладу)
- Термін впровадження:** з 20.04.2016 р.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Серед досліджених 6-N-R-тетразоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-онів було виявлено перспективні актопротерні сполуки. Було встановлено, що при внутрішньошлунковому введенні в дозі 50 мг/кг збільшується тривалість плавання білих щурів лінії Вістар в умовах нормотермії та гіпотермії. Фрагменти представленого дослідження використовуються у навчальній та науково-дослідній роботі кафедри, а одержані результати можуть бути застосовані як для подальшого пошуку нових біологічно активних сполук, так і в лекційному курсі з дисципліни «фармацевтична хімія».		

- Зауваження, пропозиції:** продовжувати цілеспрямований пошук речовин із актопротерною активністю серед заміщених 6-N-R-тетразоло[1,5-с]-хіназолін-5(6H)онів.

Відповідальний за впровадження:  
Декан фармацевтичного факультету,  
к. фарм. н., доцент



Д. Коробко

## Додаток В.3



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка препаративних методів тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіонів як потенційних хіміотерапевтичних засобів

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет

**Автори:** О.М. Антипенко, С.І. Коваленко

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

3. **Джерело інформації:** Design and evaluation of novel antimicrobial and anticancer agents among tetrazolo[1,5-c]quinazoline-5-thione S-Derivatives / L.M. Antypenko, S.I. Kovalenko, O.M. Antypenko, A.M. Katsev, O.M. Achkasova // Scientia Pharmaceutica. – 2013. – Vol. 81. – P. 15-42.

(назва, рік видання, вихідні данні тощо)

4. **Впроваджено:** до використання у науковій та науково-дослідній роботі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»

(назва закладу)

5. **Термін впровадження:** з 20.04.2016 р.

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

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
<p>Розроблено метод синтезу тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіонів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації 5-(2'-амінофеніл)-1H-тетразолу. Досліджено реакції алкілування тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіонів різноманітними галогеновмісними сполуками. Синтезовано раніше невідому калієву сіль тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіону. Вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості синтезованих сполук.</p> <p>Зокрема, на базі бактеріологічної лабораторії Запорізької обласної клінічної лікарні диско-дифузійним методом досліджена антибактеріальна активність, вивчення протипухлинної активності проводилося у Національному інституті раку США (Бетезда, Меріленд) в рамках міжнародної програми DTP (Development Therapeutic Program).</p> <p>Методи синтезу знайшли застосування у науково-дослідній роботі кафедри, а синтезовані речовини використовуються як вихідні речовини для формування нових гетероциклів та у навчальній роботі при обговоренні методології синтезу нових гетероциклічних сполук.</p>		

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по розробці препаративних методів синтезу в даному ряді сполук

## Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології  
біологічно активних сполук,  
фармації та біотехнології,  
д.х.н., професор

В.П. Новіков

## Додаток В.4



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

Национального фармацевтичного університету

доцент Т.В.Крутських

березня 2016 року

## Акт впровадження

- Назва пропозиції для впровадження:** «Пошук потенційних гіпоглікемічних агентів серед нових 1-(2-(1*H*-тетразол-5-іл)-*R*<sub>1</sub>-феніл)-3-феніл *R*<sub>2</sub>-(етил)сечовин і *R*<sub>1</sub>-тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів»
- Установа, її адреса, виконавець:** Запорізький державний медичний університет, 69035, Запоріжжя, пр.. Маяковського 26;  
О.М. Антипенко, С.І. Коваленко
- Джерела інформації:**  
1) Search of compounds with hypoglycemic activity in the series of 1-(2-(1*H*-tetrazol-5-yl)-*R*<sub>1</sub>-phenyl)-3-*R*<sub>2</sub>-phenyl(ethyl)ureas and *R*<sub>1</sub>-tetrazolo[1,5-*c*]quinazolin-5(6*H*)-ones. O.M. Antypenko, S.I. Kovalenko, G.O. Zhernova // Scientia Pharmaceutica. in press. doi:10.3797/scipharm.1507-14.
- Впроваджено:** кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет.
- Термін впровадження:** 20.04.2016 р.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Синтезовані раніше невідомі 1-(2-(1 <i>H</i> -тетразол-5-іл)- <i>R</i> <sub>1</sub> -феніл)-3- <i>R</i> <sub>2</sub> -феніл-(етил)сечовини та <i>R</i> <sub>1</sub> -тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5(6 <i>H</i> )-они, вивчена їх будова, спектральні характеристики. Серед зазначених похідних виявлені сполуки з високою гіпоглікемічною дією та вони можуть бути використані як прекурсори для формування масивних комбінаторних бібліотек потенційних цукрознижуючих агентів. Результати роботи впроваджені у науковий процес кафедри органічної та біоорганічної хімії та суттєво підвищують синтетичну доступність окремих класів гетероциклічних сполук.		

- Зауваження, пропозиції:** дослідити синтезовані сполуки на експериментальних моделях цукрового діабету типу 2 викликаних стрептозотоцином або аллоксаном. Створити більш широко сфокусовану бібліотеку.

« 29 » березня 2016 року

Протокол №11

Відповідальний за впровадження:  
Зав. кафедри фармацевтичної хімії,  
д. фарм. н., професор

В.А. Георгіянец

## Додаток В.5



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Цілеспрямований пошук потенційних хіміотерапевтичних засобів серед похідних *N*-арил-(бензил-, гетерил-)-2-[(тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)тіо]ацетамідів  
 (назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет,  
**Автори:** Антипенко О.М., Коваленко С.І.  
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації:** Potential of *N*-aryl(benzyl,heteryl)-2-(tetrazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-ylthio)acetamides as anticancer and antimicrobial agents. Arabian Journal of Chemistry, in press. doi:10.1016/j.arabjc.2014.09.009; Похідні тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів як нові інгібітори протеїнкінази СК2 С.А. Старосила, М.В. Протопопов, О.Ю. Воскобойнік, І.С. Носуленко, Л.М. Антипенко, О.М. Антипенко, І.М. Фесун, С.І. Коваленко, С.М. Ярмолюк *Ukrainica Bioorganica Acta* – 2014. – №. 1. – С. 11-17.  
 (назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- Рекомендовано впровадити:** до використання у навчальній та науково-дослідній роботі кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького  
 (назва закладу)
- Термін впровадження:** з 20.04.2016 р.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Синтезовані раніше невідомі <i>N</i> -арил-(бензил-, гетерил-)-2-[(тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5-іл)тіо]ацетаміди, вивчена їх будова, спектральні характеристики. Серед зазначених похідних виявлені сполуки з протираковою активністю. 19 Сполук було досліджено на 60 ліній раку (кишківника, нирок, простати, яєчників, грудної залози, дрібноклітинного раку легень, ЦНС, меланоми та лейкемії) в Національному інституті раку США (Бетезда, Меріленд) в рамках міжнародної програми DTP (Development Therapeutic Program). Виявлено, що саме <i>N</i> -(бензо[ <i>d</i> ]тіазол-2-іл)-2-(тетразоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолін-5-тіо)ацетаміди мають високі властивості інгібування раку клітини меланоми. Результати роботи впроваджені у науковий процес кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії та суттєво підвищують синтетичну доступність окремих класів гетероциклічних сполук.		

- Зауваження, пропозиції:** провести роботи із пошуку нових хіміотерапевтичних агентів серед похідних хіназоліну та його анельованих аналогів, використовуючи сучасні розрахункові методи (молекулярний докінг, QSAR-аналіз тощо).

В.о. завідувача кафедри фармацевтичної,  
 органічної і біоорганічної хімії,  
 д.фарм.н., професор

Р.Б. Лесик

## Додаток В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Перший проректор ДВНЗ «Український  
 державний хіміко-технологічний університет»  
 Д.т.н., проф. Г.І. Галеус В.І.  
 «31» березня 2016 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка методів синтезу 5-заміщених тетразоло[1,5-с]хіназолінів реакціями [5+1]-циклоконденсації 2-(1H-тетразоло-5-іл)анілінів  
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет  
 Автори: О.М. Антипенко, С.І. Коваленко  
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. Джерело інформації: Design and Evaluation of Novel Antimicrobial And Anticancer Agents Among Tetrazolo[1,5-c]Quinazolin-5-Thion S-Derivatives / L. M. Antypenko, O. M. Antypenko, S. I. Kovalenko, O. M. Achkasova // Scientia Pharmaceutica. – 2013. – Volume 81, Issue 1. – P. 15–42.  
 (назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. Рекомендовано впровадити: до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри хімії Запорізької національного університету  
 (назва закладу)
5. Термін впровадження: з 01.04.2016 р.
6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п.3
 

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджують
Розроблені методи синтезу тетразоло[1,5-с]хіназолін-(6Н)-5-тіонів та їх S-заміщених, які протікають з високими виходами. Останні представляють певний інтерес як перспективні хіміотерапевтичні засоби (антибактеріальні та протипухлинні). Реакції [5+1]-циклоконденсації оригінальних 1,5-бінуклеофілів застосовуються у науковій роботі кафедри та у навчальній роботі кафедри при обговоренні методології синтезу нових гетероциклічних сполук.		
7. Зауваження, пропозиції: продовжувати роботу по вивченню біологічної активності синтезованих сполук.

## Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри технології органічних сполук  
 та фармацевтичних препаратів,  
 д.х.н., професор



А.В. Харченко

## Додаток Д.1

