

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

ХОЛОДНЯК СЕРГІЙ ВАЛЕРІЙОВИЧ



УДК 547.792:03/.04.057-026.8

[2-(3-АРИЛ-1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ)ФЕНІЛ]АМІНИ: СИНТЕЗ, ХІМІЧНА
МОДИФІКАЦІЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Запоріжжя – 2016

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник доктор фармацевтичних наук, професор **Коваленко Сергій Іванович**, Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри органічної і біоорганічної хімії.

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, професор **Безуглий Петро Овксентійович**, Національний фармацевтичний університет, професор кафедри фармацевтичної хімії;

доктор фармацевтичних наук, професор **Лесик Роман Богданович**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, в. о. завідувача кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії.

Захист відбудеться «6» жовтня 2016 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «31» серпня 2016 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



С. О. Васюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Описані в літературі способи побудови [1,2,4]триазоло[с]хіназолінів включають в себе ряд підходів, а саме анелювання триазолового циклу до хіназолінового фрагменту ([4+2]-циклоконденсації), формування піримідинового циклу на триазольному фрагменті ([5+1]-циклоконденсації), одночасне формування як піримідинового, так і триазольного циклу («доміно-реакції»). Проте, незважаючи на велику кількість досліджень, пошук нових реагентів і селективних способів побудови триазоло[с]хіназолінів не втратив своєї актуальності. Маловивченою є реакція [5+1]-циклоконденсації, а набір [2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів, як 1,5-бінуклеофілів, так і електрофільних реагентів (хлоралгідрат, альдегіди, кетони, циклоалканони, гетероциклонони, α -, β -, γ -кетота 4-*R*- α -, γ -дикетокарбонові кислоти та їх естери, ізатини тощо), не можна вважати вичерпаним. Тим більше, що отримані за останні десятиріччя дані щодо біологічної активності та зв'язку «будова-дія» на досліджених об'єктах із ряду хіназолінів, 1,2,4-триазолів та їх конденсованих похідних, поза всяким сумнівом, є вагомою підставою для розробки нових методів їх побудови з використанням маловідомих реагентів.

Отже, враховуючи наведене і практичну значимість [1,2,4]триазоло[с]-хіназолінів, розробка методів їх синтезу з використанням оригінальних бінуклеофілів, а саме [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів, встановлення напрямків перебігу реакції [5+1]-циклоконденсації з різноманітними електрофілами, а також дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук є актуальною задачею сучасної органічної, медичної та фармацевтичної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету за темою «Спрямований пошук хіміотерапевтичних засобів серед 5-заміщених тетраоло[1,5-с]хіназолінів та 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів» (№ державної реєстрації 0112U005644). Дисертантом особисто синтезовано [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]аміни, їх функціональні та анелювані похідні, досліджено фізико-хімічні та біологічні властивості.

Мета і задачі дослідження. Дисертаційна робота присвячена розробці методів синтезу та пошуку біологічно активних речовин серед [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів, їх функціональних та анелюваних похідних, вивченню фізико-хімічних та біологічних властивостей, встановленню зв'язку «будова-дія» поміж синтезованих речовин та рекомендації найбільш активних сполук для подальших фармакологічних досліджень.

Для досягнення мети вирішувались наступні задачі:

- синтезувати нові та провести ресинтез відомих 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, дослідити їх гідролітичне розщеплення та оцінити вплив (електронний ефект та положення) замісників в арильному фрагменті на перебіг зазначених реакцій;

- встановити за допомогою спектральних методів та квантово-хімічних розрахунків динамічну рівновагу серед таутомерів [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)-феніл]амінів та спрогнозувати напрямок перебігу реакцій [5+1]-циклоконденсації з різноманітними моно- та дикарбонільними сполуками;

- одержати серії нових похідних 2-арил-5-R-5-R₁-5,6-дигідро-[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінів на основі [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з хлоралгідратом, альдегідами та кетонами аліфатичного та ароматичного ряду;

- опрацювати методи синтезу нових 2-арил-6'H-спіро[(циклоалкіл-, гетероцикліл-, гетарил-)]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1,2,4-триазол)феніл]амінів з циклічними кетонами, гетероциклононами, ізатином та його N-заміщеними;

- дослідити реакції взаємодії [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з α-(β-, γ-)-оксокарбоневими та 4-арил-2,4-діоксобутановими кислотами та визначити напрямок перебігу реакцій та фактори, які впливають на процеси гетероциклізації;

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

- розробити стратегію пошуку цукрознижувальних засобів серед [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів шляхом поєднання в одній молекулі різноманітних антидіабетичних «фармакофорних» фрагментів;

- дослідити *in vitro* антибактеріальну, протипухлинну активність та методами *in vivo* гіпоглікемічну та протисудомну активність синтезованих сполук. На основі одержаних результатів провести кореляційний аналіз «структура-біологічна дія» та виділити «сполуки-лідери» для їх подальшої оптимізації, поглиблених досліджень та спрямованого синтезу нових біологічно активних молекул.

Об'єкт дослідження. Дослідження реакцій гідролітичного розщеплення у синтезі [2-(3-арил-1,2,4-триазол)феніл]амінів, нуклеофільного заміщення та [5+1]-циклоконденсації у синтезі 2-арил-5-R, 5-R₁-5,6-дигідро- та 2-арил-6'H-спіро[(циклоалкіл-1,5'-, гетарил-3,5'(4,5'))]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів та їх анельованих похідних.

Предмет дослідження. [2-(3-Арил-1H-1,2,4-триазол)феніл]аміни, їх функціональні та анельовані похідні як потенційні біологічно активні сполуки.

Методи дослідження. Експериментальні методи органічної хімії: синтез, фізико-хімічний аналіз з використанням УФ-, ІЧ-спектрофотометрії, ЯМР-, хроматомас- та мас-спектрометрії, елементного та рентгеноструктурного аналізу; фармакологічний скринінг *in vitro* та скринінг *in vivo*, SAR-аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблені методи синтезу, досліджене гідролітичне розщеплення 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів і на основі реакцій нуклеофільного приєднання та циклоконденсації [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з електрофілами вперше синтезовані неописані N-феніл-N'-[2-(3-феніл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]сечовини, N-[2-(3-феніл-1H-

1,2,4-триазол-5-іл)феніл]бензенсульфаміди, 2-арил-5-*R*-, 2-арил-5-*R*,5-*R*₁-5,6-дигідро- та 2-арил-6'*H*-спіро[(циклоалкіл-, гетероцикліл-, гетарил-)]-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназоліни, 2-арил-4а-*R*-5,6-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4а*H*)-они, (2-*R*-7-оксо-4а,5,6,7-тетрагідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4а-іл)карбонові кислоти та їх естери, для яких вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості.

У роботі вперше:

- за допомогою квантово-хімічних розрахунків та спектральних методів (УФ-спектрофотометрія, рентгеноструктурний аналіз) обґрунтована динамічна рівновага серед таутомерів [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів та спрогнозована направленість перебігу реакцій [5+1]-циклоконденсації з різноманітними моно- та дикарбонільними сполуками;

- розроблена стратегія пошуку цукрознижувальних засобів серед 2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів шляхом поєднання в одній молекулі різноманітних антидіабетичних «фармакофорних» фрагментів;

- одержана серія нових похідних 5-*R*- та 5-*R*-5-*R*₁-5,6-дигідро-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з хлоралгідратом, альдегідами та кетонами аліфатичного та ароматичного ряду і встановлено, що відповідні 5-монозаміщені зазнають спонтанної оксидації, утворюючи при цьому важкодоступні 5-(алкіл-, циклоалкіл-, арил-)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни;

- встановлено, що реакція 2-феніл-5-трихлорометил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліну з м'якими *N*-нуклеофілами реалізується за *E*₁*CB*-механізмом з утворенням 5-дихлорометил-2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліну, а з жорсткими *N*- та *O*-нуклеофілами – через механізм нуклеофільної деградації піримідинового циклу з утворенням [2-(3-феніл-1,2,4-триазол-5-іл)-феніл]аміну;

- синтезовані нові 2-арил-6'*H*-спіро[(циклоалкіл-, гетероцикліл-, гетарил-1(3,4),5')-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни [5+1]-циклоконденсацією [2-(3-арил-1,2,4-триазол)феніл]амінів з циклоалканонами, 1-*R*-піперидин-3(4)-онами, дигідротіофен-3(2*H*)-оном, дигідро-2*H*-піран-4(3*H*)-оном, дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-оном, ізатином та його *N*-заміщеними;

- встановлено, що взаємодія [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з оксо- та діоксокарбонowymi кислотами, в залежності від розташування електрофільних центрів, приводить до утворення 5-метил-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-карбонowych кислот та їх естерів, етил 2-(2-арил-5-метил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)ацетатів та 2-арил-4а-*R*-5,6-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4а*H*)-онів.

У процесі виконання роботи синтезовано 138 сполук (126 вперше), серед яких ідентифіковані речовини з антибактеріальною, протипухлинною, гіпоглікемічною, протисудомною активностями і задовільними токсикометричними параметрами. Запропоновано раціональні підходи щодо дизайну потенційних цукрознижувачих та противосудомних агентів. Наукова новизна роботи підтверджена 2 патентами України на корисну модель (№№ 94667, 103314).

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені препаративні методи синтезу та створена комбінаторна бібліотека нових [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів, *N*-феніл-*N'*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]сечовин, *N*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]бензенсульфамідів, 2-арил-5-*R*-5,6-дигідро-, 2-арил-5-*R*,*R*₁-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, 2-арил-6'*H*-спіро[(циклоалкіл-, гетероцикліл-, гетарил-)]-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, 2-арил-4а-*R*-5,6-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4а*H*)-онів, (2-*R*-7-оксо-4а,5,6,7-тетрагідропіроло[1,2-*a*]-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4а-іл)-карбонових кислот та їх естерів з антибактеріальною, протипухлинною, гіпоглікемічною та протисудомною активностями. Виявлені «сполуки-лідери», які рекомендовано для подальших поглиблених фармакологічних досліджень. Встановлені кореляції «структура-дія» та сформульовано ряд критеріїв для спрямованого пошуку БАР.

Фрагменти роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри органічної хімії Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара; кафедри фармацевтичної хімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»; кафедри технології органічних сполук та фармацевтичних препаратів ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет»; кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»; кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету; кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри хімії Запорізького національного університету.

Особистий внесок здобувача. Визначення мети та задач дослідження, формулювання загальних висновків проведено спільно з науковим керівником.

Автором особисто проведено аналіз літературних джерел за темою дисертації; розроблено та визначено науково-методичні підходи щодо синтезу, встановлення будови та біологічних досліджень серед 2-арил[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів, їх функціональних та анельованих похідних, виконано експериментальну частину, проведено статистичну обробку та узагальнення одержаних результатів.

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

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на науково-практичній конференції «Иновационные процессы в лекарствоведении» (Российская Федерация, Ярославль, 2012), 73 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2013» (Запоріжжя, 2013), Українській науково-практичній конференції «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» присвяченій 100-річчю від дня народження д. х. н., проф. Петюніна П. О. (Харків, 2014), 3-й Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва,

2014), VI-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014), III Регіональній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених з Всеукраїнською участю «Актуальні питання та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» (Запоріжжя, 2014), 69-й науково-практичній конференції студентів та молодих учених з міжнародним участю «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Беларусь, Минск, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015» (Запоріжжя, 2015), XIII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії з міжнародною участю (Дніпропетровськ, 2015), XXXII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2015), XVII Conference of young scientists and student-chemists of southern region of Ukraine with international participation (Одеса, 2015), VII Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2015» (Харків, 2015).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Запорізького державного медичного університету 27 листопада 2015 року.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 20 наукових робіт, із них: 7 статей у виданнях, включених до наукометричних баз (6 статей у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у виданні іноземної держави), 2 патенти України на корисну модель та 11 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 279 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 152 сторінки) і складається зі вступу, огляду літератури, трьох експериментальних розділів, висновків, списку літературних джерел, який включає 254 посилання, з них 30 – кирилицею та 183 – латиницею та 3 додатків. Робота ілюстрована 74 рисунками та 42 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

[2-(Азоліл)феніл]аміни: методи синтезу, реакційна здатність та біологічні властивості (огляд літератури)

Літературний огляд є узагальненням та систематизацією методів синтезу 1,5-*NCCN* біноклеофілів, а саме [2-(азоліл)феніл]амінів, які знаходять застосування в реакціях [5+1]-циклоконденсації як прекурсори для формування різноманітних гетероциклів. В огляді розкриті особливості перебігу реакцій, фізико-хімічні та біологічні властивості [2-(азоліл)феніл]амінів та гетероциклічних систем, одержаних на їх основі. Показана перспективність синтезу та пошуку нових біологічно активних речовин серед похідних 5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів з метою створення потенційних лікарських засобів.

Синтез, фізико-хімічні властивості та функціоналізація [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів

Анелювання триазольного кільця до хіназолінового циклу проводили за відомими методами: гетероциклізацією (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідрозидів арил-карбонових кислот (1, метод А, рис. 1) або окиснювальною гетероциклізацією 4-ариліденгідразинохіназолінів (2, метод Б). У всіх випадках гідрозиди 1.1-1.18 досить легко перетворюються у цільові речовини 4.1.-4.18, за винятком гідрозидів 1.2 та 1.5 з *o*-флуоро- та *o*-трифлуорометильним замісниками у фенільному субституенті, які потребують більш жорстких умов гетероциклізації (POCl₃, 105°C, 6 год). При цьому утворюються 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни (4), що підтверджено зустрічним синтезом сполук 4.1, 4.6, 4.8 та 4.15, а саме гетероциклізацією етил *N*-(2-ціанофеніл)формімідату (3.1) з гідрозидами ароматичних кислот (метод С), яка перебігає з одночасним формуванням як піримідинового, так і триазольного циклу.

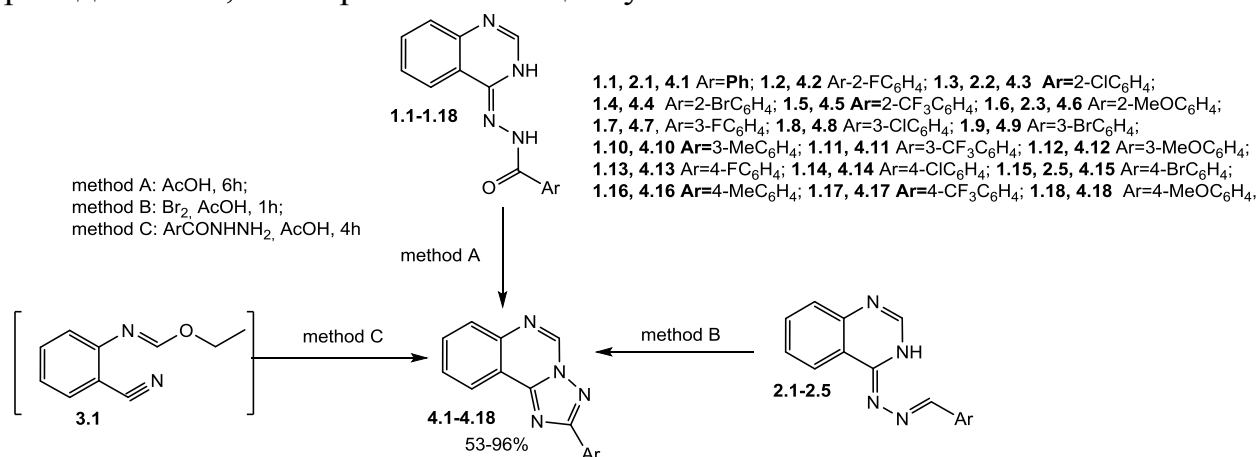


Рис. 1. Основні підходи до синтезу 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів

Гідролітичне розщеплення 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (4) у спирто-водному середовищі при додаванні хлоридної кислоти приводить до утворення [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (5) (рис. 2).

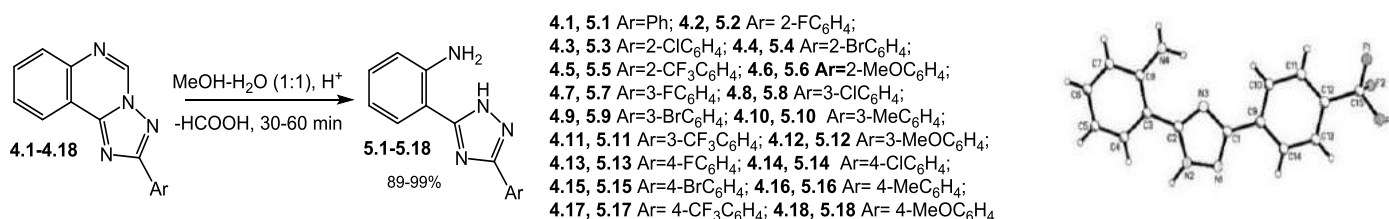


Рис. 2. Гідролітичне розщеплення піримідинового циклу в 2-арил-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолінах та молекулярна структура сполуки 5.17 за даними РСА з нумерацією атомів

Запропоновані експериментальні умови є оптимальними для синтезу цільових сполук, оскільки результатом реакції у спирто-водному середовищі при додаванні гідрозин гідрату, гідроксиду або натрій метилату є не тільки сполуки 5,

але й продукти більш глибокої деструкції молекули. Відмічено, що за запропонованих умов синтезу не спостерігається суттєвого впливу *o*-, *m*-, *p*-заміщеного арильного фрагмента положення 2 триазолохіназолінового циклу на тривалість реакції гідролітичного розщеплення та виходи кінцевих продуктів.

^1H -ЯМР-спектри сполук 4 мають характеристичний слабкопольний синглет Н-5 *s*-триазоло[1,5-*c*]хіназолінового циклу при 9.85-9.25 м.ч. Тоді як в ^1H ЯМР-спектрах сполук 5 характеристичним є сигнал NH_2 -групи, який проявляється у вигляді уширеного синглету при 6.75-6.26 м.ч. (5.1-5.3, 5.6-5.9, 5.12, 5.14, 5.16, 5.17) або відсутній (5.4, 5.5, 5.11, 5.12, 5.13, 5.15, 5.18) за рахунок обміну з розчинником. Зазначене пояснюється азол-азольною (прототропною) таутомерією, яку також підтверджує відсутність (5.3, 5.8, 5.12, 5.14-5.16, 5.18), подвоєння (5.1, 5.11, 5.17) або уширення (5.2, 5.4-5.7, 5.9, 5.11, 5.13, 5.16) сигналу синглетного NH -протону триазолового циклу.

Таутомерна рівновага 1,2,4-триазолу та його заміщених інтенсивно досліджується експериментально та теоретично. Проте, у доступних джерелах відсутні дані стосовно таутомерних властивостей 2-[3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (5), які можуть існувати в трьох таутомерних формах (t_1 , t_2 , t_3) та за рахунок обертання обох арильних кілець відносно триазолової системи в одній із чотирьох конформацій (a-d, рис. 3).

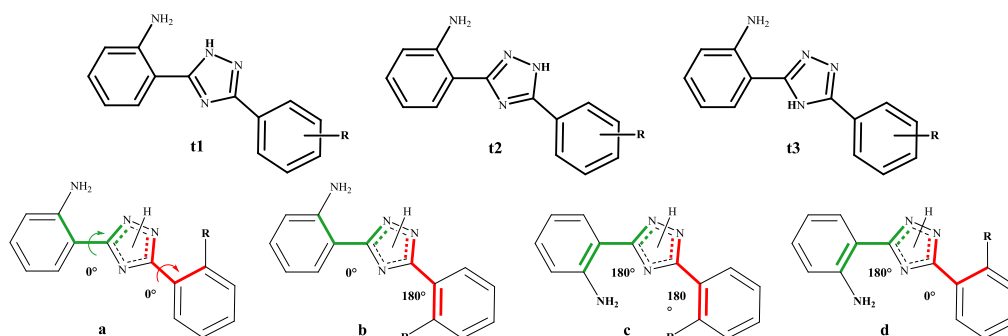


Рис. 3. Можливі таутомерні та конформаційні форми [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів

Проведений детальний аналіз взаємного впливу замісників різної природи на таутомерну рівновагу ряду [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (5) за допомогою квантово-хімічних (розрахунку величин ΔG конформерів, порівняння теоретично розрахованих спектрів можливих таутомерних форм з експериментальними спектрами) та фізико-хімічних методів (УФ-спектрів у різних розчинниках, РСА) показав, що зазначені сполуки переважно існують у вигляді $t_1(1H)$ - та $t_2(2H)$ -форм. Стабільність таутомерів у розчинниках визначає положення та електронний ефект функціональних груп у фенільному заміснику положення 3 триазольного циклу, тоді як у кристалічній решітці зазначені сполуки однозначно існують у вигляді $1H$ -таутомера (t_1).

Проведений *on line* PASS-прогноз та дослідження на гіпоглікемічну активність [2-(3-арил-1*H*-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів (5) дозволили виділити серед них потенційні сполуки з цукрознижуючою дією. Виходячи з цього проведена спроба поєднання в одній молекулі різних антидіабетичних «фарма-

кофорних» фрагментів через «лінкерні» групи (рис. 4). Так, аніліни 5 були утилізовані в реакціях взаємодії з арилізоціанатами та арилсульфонілхлоридами. Встановлено, що реакція анілінів 5 з арилізоціанатами за м'яких умов перебігає з утворенням *N*-арил-*N'*-[2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]сечовин (6), а за температури понад 90°C – 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів (8). Реакція амінів 5 з арилсульфонілхлоридами за зазначених умов приводить до утворення тільки *N*-[2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]арилсульфамідів (7).

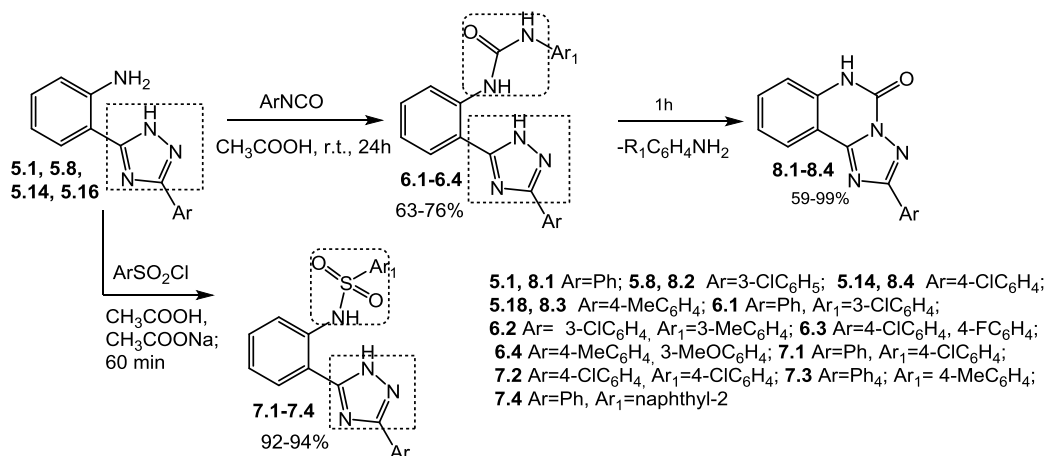


Рис. 4. Взаємодія [2-(3-арил-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів із арилізоціанатами та арилсульфонілхлоридами

¹H ЯМР-спектри сечовин 6 характеризуються групою синглетів у слабкому полі, які відносяться до протонів *NH*-групи триазольного циклу (14.67-14.57 м.ч.) та протонів *-NHCONH*-групи (10.58-10.52 та 9.69-9.41 м.ч.).

В сполуках 7 синглетні протони *NH*-групи триазольного циклу та *-NHSO₂*-групи реєструються в ¹H ЯМР-спектрі як подвоєні та уширені синглети при 14.86-14.79/14.68-14.55 та 12.36-12.18/11.75-11.58 м.ч. відповідно. Даний факт вказує саме на наявність у сполук 7.1-7.4 амід-імідольної таутомерії. Цікаво, що зазначений таутомерний процес у молекулах сполук 7 призводить до зміни інтегральної інтенсивності та хімічних зсувів ароматичних протонів *N*-арилсульфамідного залишку. ¹H ЯМР-спектри сполук 8 мають слабкопольний синглетний сигнал *NH*-протону амідного фрагменту при 12.41-12.21 м.ч. та класичну мультиплетність і хімічні зсуви протонів триазолохіназолінового циклу.

[2-(3-Арил-1,2,4-триазол)феніл]аміни в реакціях з моно- та дикарбонільними сполуками

Взаємодія [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (5) з хлоралгідратом (2,2,2-трихлороетан-1,1-діолом) приводить до утворення рацемічної суміші енантіомерних 5-трихлорометил-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (9, рис. 5). Реакція перебігає через стадію нуклеофільного приєднання (*A_N*) з утворенням нестійких гідроксамінів (А). Останні (А) можуть реагувати за двома напрямками. Перший – елімінація молекули води та утворенням азометину (В), який зазнає нуклеофільної атаки *N'*-атомом триазолу (*A_N*-механізм) за рахунок

сприяння +M-ефекту, який проявляє сусідній атом Нітрогену. Другий – реалізується за S_{N2} -механізмом, представляє собою нуклеофільну атаку N^1 -атому триазолу за атомом Карбону інтермедіату А із елімінацію молекули води.

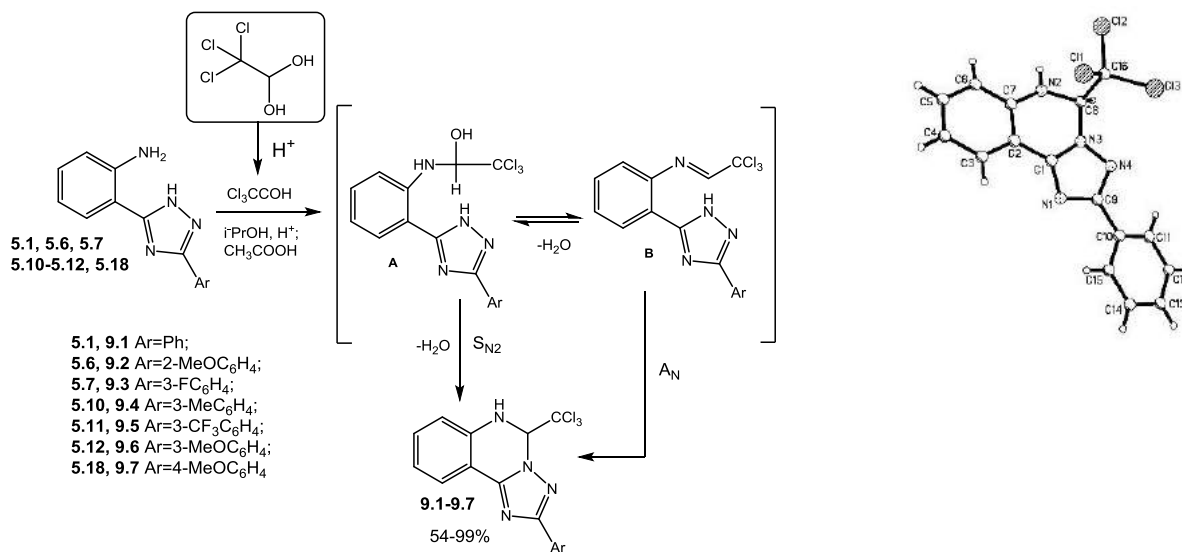


Рис. 5. Можливий механізм утворення 2-арил-5-трихлорометил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів та молекулярна структура 9.1 за даними РСА з нумерацією атомів

В ^1H ЯМР-спектрах сполук 9 присутні сигнали протонів Н-6 та Н-5, які резонують у вигляді уширених синглетів або дублетів при 8.41-8.26 м.ч. ($J=3.3-4.0$ Гц) та 6.96-6.69 м.ч. ($J=3.7-4.1$ Гц) відповідно.

^{13}C ЯМР-спектри 9.1, 9.2 та 9.6 також підтверджують утворення запропонованих структур появою характерних слабкопольних піків sp^2 -гібридних атомів Карбону при 163.6-157.7 м.ч. (С-2), 150.8-150.7 м.ч. (С-6а), 145.2-141.1 м.ч. (С-10b), sp^3 -гібридних атомів Карбону при 117.6-102.6 м.ч. (CCl₃) та 79.25-77.95 м.ч. (С-5). Цікава інформація щодо будови сполуки 9.1 одержана за даними РСА (рис. 5), а саме її кристалізація у нецентросиметричній просторовій групі, на що вказує наявність в окремих кристалах тільки одного енантіомера.

Взаємодія сполук, що вміщують трихлорометильний замісник при ароматичних гетероциклах із N -, O -нуклеофілами, перебігає за S_{NAr} - та $tele-S_{\text{N}}$ -механізмами з формуванням відповідних N -, O -заміщених гетероциклічних систем. Для розширення синтетичних можливостей вказаних реакцій цікаво було вивчити взаємодію сполуки 9.1, яка містить зазначений фрагмент у гідрованому циклі, з нуклеофільними реагентами. Встановлено, що результатом даних реакцій у випадку м'яких нуклеофілів є один і той же продукт, а саме 2-феніл-5-(дихлорометил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (10.1, рис. 6). Вірогідно, лімітуючою стадією реакції є утворення стабільного карбаніону, який, у свою чергу, за рахунок переносу в системі протону формує ароматичну систему (E_{ICB} -механізм). Тоді як, взаємодія 9.1 із жорсткими нуклеофілами призводить до нуклеофільної деградації піримідинового циклу з утворенням сполуки 5.1. Будову сполуки 10.1 доведено зустрічним синтезом, взаємодією 5.1 з дихлороацетилхлоридом.

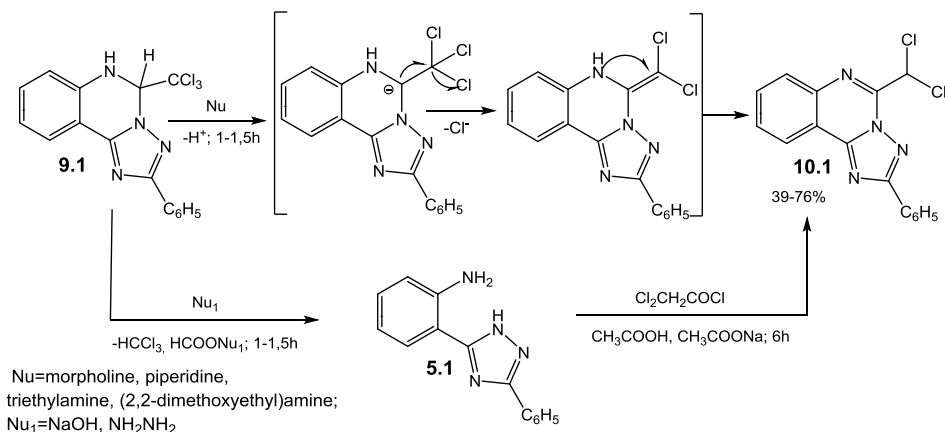


Рис. 6. 5-Трихлорометил-2-феніл-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназолін у реакціях з деякими нуклеофілами

¹H ЯМР-спектр сполуки 10.1, у порівнянні із 9.1, характеризується значним парамагнітним зсувом протонів гетероциклу і, що досить важливо, характеристичним сигналом синглетного протону *CHCl*₂-групи при 7.80 м.ч.

¹³C ЯМР-спектр сполуки 10.1 має слабопольні сигнали *sp*²-гібридних атомів Карбону при 163.4 м.ч. (C-5), 152.0 м.ч. (C-2), 143.5 м.ч. (C-6a), 143.4 м.ч. (C-7) та сигнал *sp*³-гібридного атому Карбону *CHCl*₂-групи при 65.4 м.ч., що підтверджує утворення ароматичної системи.

Взаємодія анілінів 5 із альдегідами аліфатичного та ароматичного ряду в середовищі оцтової кислоти протягом 3-6 год приводить до утворення суміші продуктів, а саме 5-*R(S)*-(алкіл-, циклоалкіл-, арил-)-2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінів (11) та їх ароматичних аналогів (12) у співвідношенні 2:1 (рис. 7).

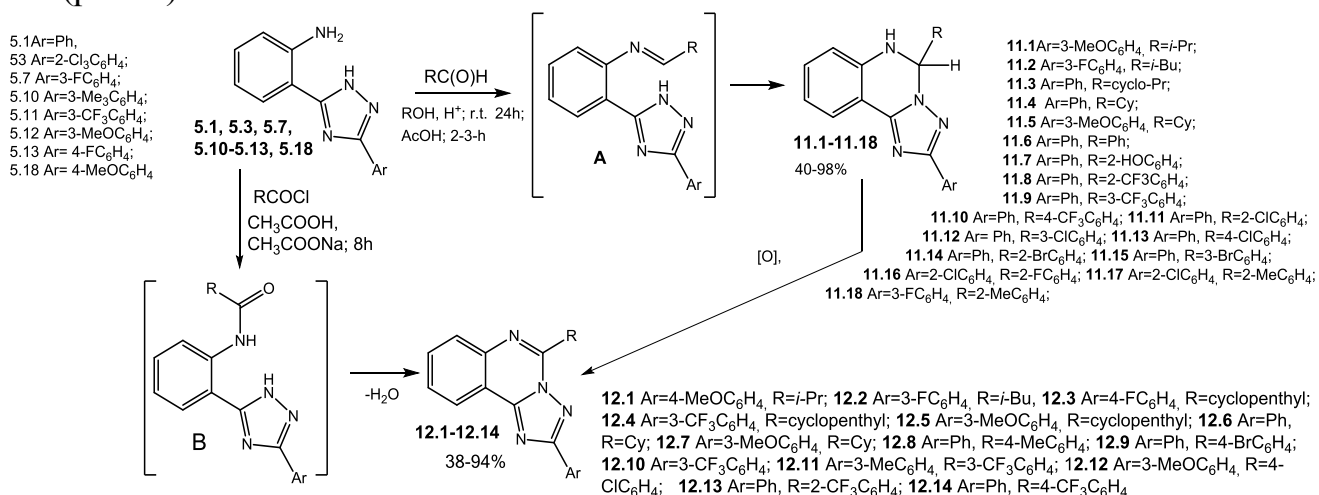


Рис. 7. [5+1]-Циклоконденсації [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з альдегідами аліфатичного та ароматичного ряду

Збільшення тривалості реакції приводить до кількісного окислення дигідропохідних (11) до 2-арил-5-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (12). Реалізація реакції у спиртах за присутності кислотного каталізатора при нагріванні протягом

2-4 год або кімнатній температурі протягом 24 год в атмосфері азоту або карбону (IV) оксиду приводить до сполук 11. Для однозначного доведення перебігу процесу окиснення проведено безпосередню взаємодію сполук 11.1, 11.2, 11.4, 11.8 та 11.10 з бромом або калій перманганатом. За іншим методом сполуки 12.8, 12.9 та 12.12 одержували взаємодією амінів 5.1 та 5.12 з хлорангідрідами відповідних алкіл(арил)карбонових кислот.

В ^1H ЯМР-спектрах сполук 11.1-11.8 наявні сигнали синглетних Н-6 при 7.65-6.90 м.ч., які у більшості випадків резонують спільно з ароматичними протонами замісників положення 5. Сигнали Н-5 у сполук 11.1-11.5 з аліфатичними замісниками резонують як уширені триплети або мультиплети при 5.79-5.60 м.ч., а у сполук 11.6-11.18 з ароматичними замісниками, зазначений протон резонує як синглет при 7.16-6.93 м.ч. Додатково для доведення будови сполук 11 було проведено дослідження ^1H ЯМР-спектрів у дейтерованому хлороформі (CDCl_3). Показано, що у сполук 11.6 та 11.10 сигнал обмінного Н-6 реєструється у сильному полі як синглет при 5.48 та 4.76 м.ч. відповідно.

^1H ЯМР-спектри сполук 12.1-12.14 мають суттєву відмінність, а саме значний парамагнітний зсув сигналів Н-10, Н-9, Н-8 та Н-7 гетероциклу, що наглядно ілюструється зсувом дублетного Н-10 до інтервалу 8.58-8.49 м.ч. ^{13}C ЯМР-спектр сполук 11.10, 12.13, 12.14 значно різняться хімічним зсувом сигналу Карбону положення 5. Так у сполуки 11.10 він реєструється при 67.1 м.ч., а у сполук 12.13 та 12.14 – при 147.3 та 148.2 м.ч. відповідно, що свідчить про їх ароматичність.

Взаємодією еквімолекулярних кількостей анілінів 5 з кетонами аліфатичного та ароматичного ряду у спиртах синтезовані 2-арил-5- R_1 -5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни (13) (рис. 8). Важливо, що взаємодія вихідних сполук у льодяній оцтовій кислоті приводить до формування суміші сполук 13 (5-19%) та 5-метил-2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (14, 15-79%).

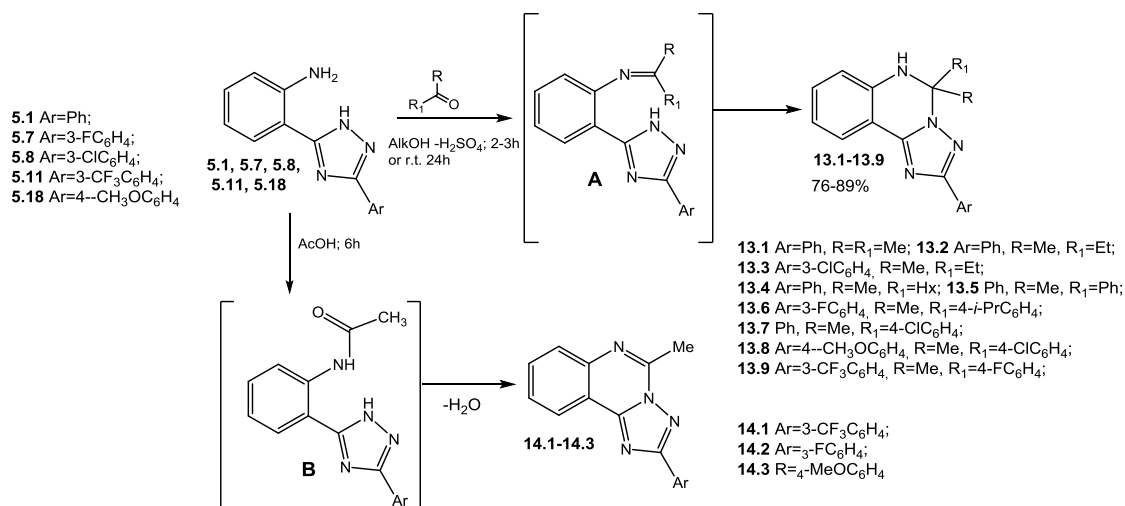


Рис. 8. Особливості взаємодії [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол)феніл]амінів з кетонами

Формування сполук 14 відбувається як конкуруюче ацилювання амінів 5 з наступною гетероциклізацією. Кип'ятіння анілінів 5 у льодяній оцтовій кислоті протягом 6 год дійсно приводить до сполук 14 з виходом 31-57%.

В ^1H ЯМР-спектрах сполук 13.1-13.9 наявні синглетні сигнали Н-6, які у випадку сполук 13.1-13.4 з аліфатичними замісниками у положенні 5 резонують при 7.33-6.83 м.ч., у сполук 13.5-13.9 з ароматичними замісниками зазначений протон дезекранований і реєструється у вигляді синглету при 7.93-7.75 м.ч. Метильна група положення 5 у сполук 13.1-13.9 проявляється у вигляді синглетного протону при 2.26-1.75 м.ч. Аліфатичний залишок положення 5 сполук 13.2-13.4 характеризуються стереотопним розщепленням сигналу протону метиленового фрагменту при 2.32-2.16 та 1.99-1.83 м.ч. Тоді як в ^1H ЯМР-спектрах сполук 14.1-14.3 характеристичним є дублет Н-10 при 8.53-8.48 м.ч. та сигнали синглетних протонів CH_3 -групи положення 5 при 3.07-2.51 м.ч.

В ^{13}C ЯМР-спектрах сполук 13.4, 13.7 найбільш дезекранованими є атоми С-2 (160.8 та 167.3 м.ч.), С-10в' (149.5 та 149.9 м.ч), С-6а' (143.3 та 143.0 м.ч.), а сигнали sp^3 -гібридизованого атому Карбону положення 5 реєструються при 75.6 м.ч. та 61.6 м.ч. В ^{13}C ЯМР-спектрах сполуки 14.3 сигнали атомів Карбону дезекрановані і реєструються С-2 при 163.2 м.ч., С-10в' при 151.4 м.ч., С-6а' при 148.1 м.ч., а характеристичний С-5 при 161.6 м.ч.

Останні дослідження в хімії похідних хіназоліну направлені на поєднання з іншими гетероциклами у спіроконденсовані похідні виявились виправданими підходами у контексті «гібрид-фармакофорного підходу». Проведені дослідження у даному напрямку дозволили синтезувати ряд оригінальних продуктів бінклеофільного приєднання, а саме спіропохідних 15.1-15.3 на основі взаємодії анілінів 5 з циклоалканами (рис. 9). Відмічено, що сполука 5.1 також реагує з конформаційно жорстким біцикло[2.2.1]гептан-2-оном з утворенням сполуки 15.9, тоді як домогтися позитивних результатів реакції 5.1 з камфорою та ментоном не вдалося. Для вивчення впливу гетероатома у циклоалкановому фрагменті на їх реакційну здатність проведена реакція анілінів 5 з гетероциклононами і показано, що при цьому формуються 2'-арил-6'H-спіро(гетероцикліл-)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (15.4-15.8).

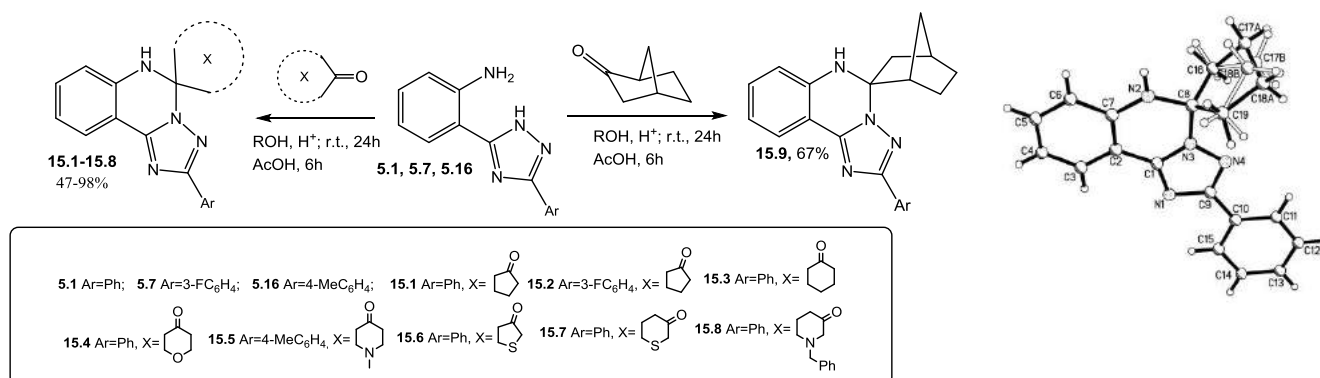


Рис. 9. Синтез 2'-арил-6'H-спіро(циклоалкіл-, гетероцикліл-)-[1,2,4]-триазоло[1,5-с] хіназолінів та молекулярна структура сполуки 15.1 за даними РСА з нумерацією атомів

В ^1H ЯМР спектрах сполук 15 сигнал Н-6 спостерігається у вигляді синглету при 7.26-6.83 м.ч., а його хімічний зсув визначається розміром та гетероатомом спіроциклу. ^{13}C ЯМР спектри сполук 15.1, 15.3 та 15.9 характеризуються

сигналами sp^3 -гібризованого атому Карбону положення 1,5' при 82.9, 74.3 та 81.4 м.ч. відповідно. Особливість будови сполуки 15.1 згідно даних РСА заключається в розміщенні спіроциклу. Показано, що фрагмент циклопентану у молекулі розгорнутий ортогонально площині трициклу (кут між площиною атомів С(8), С(16), С(19) циклопентану та площиною трициклічного фрагменту складає 92°) і розупорядкований по двох конформаціях твіст (А та В) із заселеністю 65% та 35% відповідно.

З метою детального вивчення реакційної здатності анілінів 5 була досліджена їх поведінка щодо ізатину та його похідних. При цьому синтезовані оригінальні 2'-арил-6'*H*-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів]-2(1*H*)-они (16.1-16.10) та їх *N*-заміщені (16.11, 16.12, рис. 10).

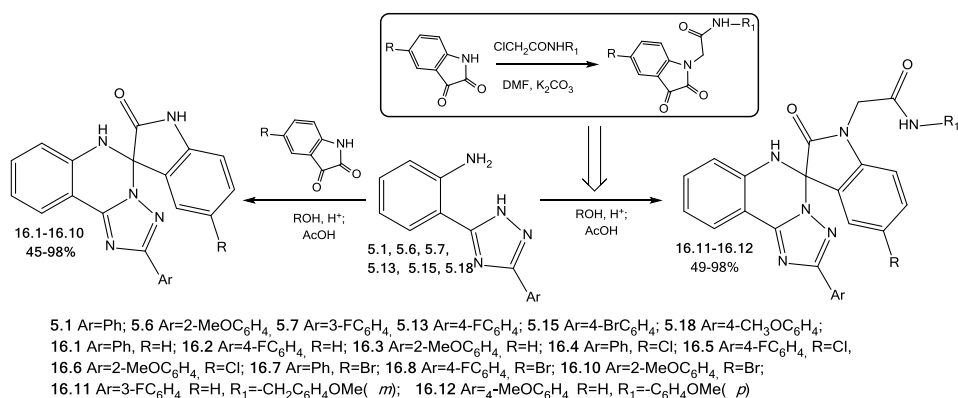


Рис. 10. Методи синтезу 2'-арил-6'*H*-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів]-2(1*H*)-онів та їх *N*-заміщених

¹H ЯМР спектри сполук 16, як і попередніх 15, характеризуються сигналом синглетного Н-6 при 7.77-7.70 м.ч. Проте, він дещо дезекранований за рахунок взаємодії за донорно-акцепторним механізмом з Оксигеном індольного гетероциклу (водневий зв'язок). Сигнали протонів *NH*-групи індолу (сполуки 16.1-16.10) резонують як синглет при 10.69-10.52 м.ч. В ¹³C ЯМР-спектрах сполук 16.1, 16.10 сигнали sp^3 -гібризованого атому Карбону положення 5' резонують при 75.5-75.4 м.ч., що є однозначним підтвердженням формування спіросистем.

Оксокарбонові кислоти та їх похідні, як моно- та ди- електрофіли, при взаємодії з різноманітними нуклеофільними реагентами надають можливість синтезу маловивчених у фармакологічному аспекті як функціональних похідних зазначених кислот, так і нових гетероциклічних систем. Враховуючи зазначене, даний етап роботи присвячений дослідженню поведінки анілінів 5 у реакціях [5+1]-циклоконденсації з оксо- та діоксокарбоновими кислотами та їх естерами.

Встановлено, що аніліни 5 виявились ефективними 1,5-бінуклеофілами в реакціях [5+1]-циклоконденсації з 2-оксопропановою кислотою та її естером (рис. 11). При цьому синтезовані 5-метил-2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-карбонові кислоти або їх естери (17). Аніліни 5 з етил 3-оксобутаноатом у спиртах при кислотному каталізі утворюють етил 2-(2-(3-арил)-5-метил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)ацетати (18) з низькими виходами (17-19%), що вірогідно пов'язано з існуванням етил 3-оксобутаноату у енольній формі. Модифікації синтетичного протоколу шляхом варіювання

розчинника (нижчі спирти або діоксан) не привела до збільшення виходів, а взаємодія вихідних сполук у льодяній оцтовій кислоті приводить до утворення 5-метил-2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (14). У даному випадку також спостерігається конкуруюче ацилювання анілінів з наступною гетероциклізацією.

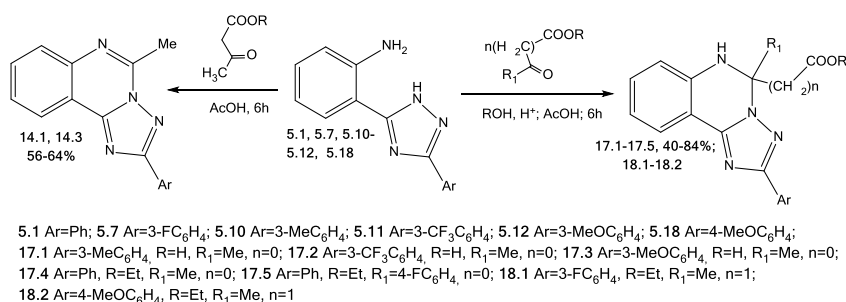


Рис. 11. Взаємодія [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів з 2(3)-оксокарбонowymi кислотами та їх естерами

В ¹H ЯМР спектрах сполук 17 сигнал Н-6 реєструється у вигляді синглету або мультиплету спільно з сигналами ароматичних протонів при 7.63-7.56 м.ч. У сполуці 17.5, яка у положенні 5 містить *n*-флуорофенільний замісник, зазначений протон дезекранований і реєструється як синглет при 8.18 м.ч. Уширені сигнали синглетних протонів –COOH-групи сполук 17.1-17.3 проявляються в слабкому полі при 13.16-12.95 м.ч. Сполуки 17.4 та 17.5 характеризуються сигналами протонів С₂Н₅О-групи при 4.25-4.16 м.ч. (м, 2Н, –CH₂CH₃) та 1.39-1.14 м.ч. (т, 3Н, –CH₂CH₃) та СН₃-групи положення 5 при 2.13-2.11 м.ч. (с, 3Н, –CH₃). В ¹H ЯМР спектрах сполук 18 сигнал Н-6 резонує у вигляді мультиплету спільно з сигналом Н-8 при 7.39-7.29 м.ч. Сигнал синглетного протону СН₃-групи положення 5 для сполук 18 проявляється при 1.99-1.93 м.ч. Суттєвою відмінністю спектра сполук 18 від попередніх є наявність діастереотопних протонів –CH₂COOR залишку, які резонують як два однопротонні мультиплети при 2.98 та 2.86 м.ч. внаслідок наявності хірального центру.

Подовження карбонового ланцюга між карбоксильною та оксо-групою ще на одну гомологічну одиницю (–CH₂–) у кетокарбонowych кислот привело до неочікуваного результату. Встановлено, що аніліни 5 з 4-*R*-4-оксобутановими кислотами та їх естерами утворюють 4а-*R*-2-арил-5,6-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4а*H*)-они (19, рис. 12). Тобто, зазначена реакція – тандемна та включає наступні стадії: біснуклеофільне приєднання з формуванням дигідротриазолохіназолінового циклу та наступне його ацилювання за N-6.

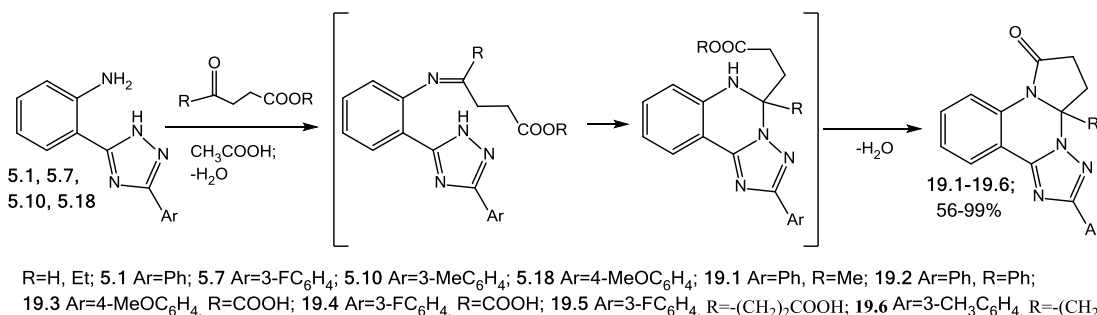


Рис. 12. Ацилювання піролідинового циклу до триазолохіназолінової системи

^1H ЯМР-спектри сполук 19 характеризуються сигналами протонів піролідинової системи, які у сполучі 19.1 з ангулярною CH_3 -групою розщеплюються у вигляді однопротонних мультиплетів Н-5 при 2.80-2.78 м.ч., 2.55-2.49 м.ч. та двопротонного мультиплету Н-6 при 2.63-2.58 м.ч. У сполучі 19.2 з ангулярною C_6H_5 -групою вони дезекрановані, проте мають подібну мультиплетність і проявляються при 3.56-3.42 м.ч. (м, 1Н, Н-5), 2.98-2.80 м.ч. (м, 2Н, Н-6,6) та 2.81-2.71 м.ч. (м, 1Н, Н-5). Для сполук 19.3 та 19.4 з ангулярною $-\text{COOH}$ -групою сигнали протонів піролідинового циклу рееструються як трьохпротонні мультиплети при 3.20-2.91 м.ч. (Н-5, Н-6, Н-6) та однопротонний мультиплет при 2.84-2.66 м.ч. (Н-5). Ще більш складна картина спектрів спостерігається в сполуках 19.5 та 19.6 із залишком пропанової кислоти у положенні 4а. Специфічного розщеплення за рахунок наявності хірального центру положення 4а зазнають не тільки протони піролідинового циклу (Н-5 та Н-6), а й протони у залишку пропанової кислоти.

^{13}C ЯМР-спектри сполук 19.2, 19.3, 19.5 мають характеристичні сигнали атомів С-5 при 33.2-29.9 м.ч., С-6 при 29.8-27.1 м.ч. піролідинового циклу, С-4а при 82.5-79.4 м.ч., С-7 при 174.3-169.4 м.ч. та COOH -групи (сполуки 19.3, 19.5) при 173.6 та 173.5 м.ч. відповідно.

Взаємодія анілінів 5 з натрій метил 2-гідрокси-4-оксо-4-арил-бут-2-єноатами за методом А реалізується з утворенням метил 5-(2-(4-*R*-феніл)-2-оксоетил)-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-карбоксилатів (20, рис. 13). Проведення зазначеної гетероциклізації за методом В приводить до утворення 2-*R*-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (4). Останні (4) також утворюються із сполук 20 за методом С.

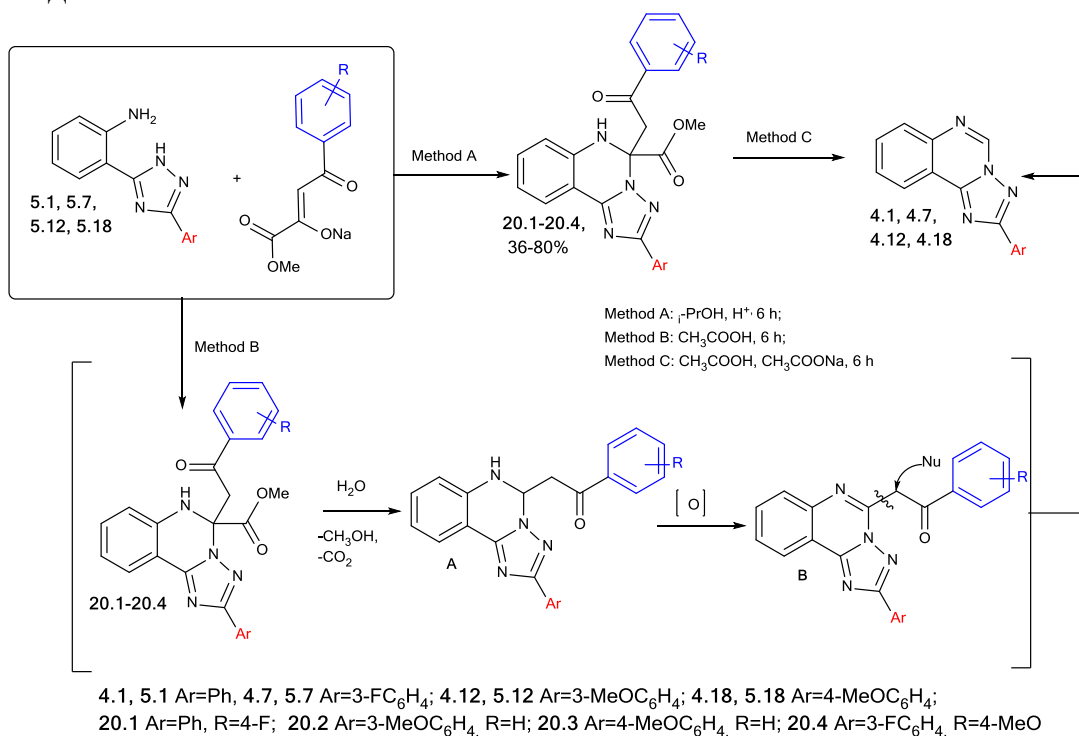


Рис. 13. Особливості взаємодії [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів з натрій метил 2-гідрокси-4-оксо-4-фенілбут-2-єноатами

Вірогідно, вирішальними стадіями реакції в утворенні сполук 4 є гідроліз та декарбоксілювання метилкарбоксилату в положенні 5, окиснення утвореного інтермедіату А та гідролітичне розщеплення сильно поляризованого С-5-С-зв'язку інтермедіату В.

¹Н ЯМР-спектри сполук 20.1-20.4 характеризуються сигналами діастереотопних протонів фенацильного залишку, які проявляються у вигляді нееквівалентних однопротонних дублетів або мультиплетів: 4.56-4.54 м.ч. (д, $J = 17.3$ Гц, 1Н, $-CH_2C(O)Ph$) та 4.04-3.98 м.ч. (д, $J = 17.3$ Гц, 1Н, $-CH_2C(O)Ph$). У зазначеній області спектра також резонують синглетні протони $-OCH_3$ -групи (3.69-3.68 м.ч.).

Біологічна активність синтезованих сполук

Дослідження гіпоглікемічної активності та гострої токсичності проводилось на кафедрі фармакології, фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д. б. н., доц. Тржецинський С. Д.), дослідження протисудомної активності проводилось на кафедрі фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д. б. н., проф. Беленічев І. Ф.); вивчення антимікробної та протигрибкової активності проводилось на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д. мед. н., проф. Камишний О. М.); вивчення протипухлинної активності проводилось у Національному інституті раку США (Бетезда, Меріленд) в рамках міжнародної програми DTP (Development Therapeutic Program).

Результати фармакологічного скринінгу синтезованих сполук наведено в (табл. 1).

Таблиця 1

Результати фармакологічного скринінгу синтезованих сполук

Біологічна активність	Кількість досліджених сполук	Кількість сполук-лідерів	Еталони порівняння
Гіпоглікемічна	31* (22,5%)	2	Метформін, Гліклазид
	6** (4%)		
Протисудомна	20* (14,5%)	2	Ламотриджин Карбамазепін
	2** (0,01%)		
Протимікробна	138 (100%)	2	Фурацилін
Протигрибкова	138 (100%)	1	Кетоконазол
Протипухлинна	10	–	Фторурацил
Гостра токсичність	13	–	–

Примітки: * – I етап – первинний скринінг;

** – II етап – дослідження на експериментальних моделях.

Проведений первинний фармакологічний скринінг (зниження рівня глюкози протягом 8 год) та токсикометричні дані (LD_{50}) дозволили відібрати ряд активних сполук 5.1, 5.8, 5.14, 5.16, 6.1 та 7.3 для подальших досліджень на оральному тесті толерантності до глюкози, короткому інсуліновому та адреналіновому тесті. При цьому виявлено, що «сполуки-лідери» (5.8, 6.1) у дозі 10 мг/кг перевищують або конкурують за гіпоглікемічною дією з препаратами-порівняння «Метформін» (доза 50 та 500 мг/кг) та «Гліклазид» (доза 50 мг/кг) на 19,5-48,4%.

Первинний скринінг на протисудомну активність на коразоловій моделі показав, що уведення різних класів синтезованих сполук приводить до достовірного збільшення латентного періоду судом, зниження тривалості клонікотонічної фази, активності судом у балах та зменшенню летальності. Проте, найбільш перспективними сполуками з протисудомною дією виявились 2'-арил-6'H-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін]-2(1H)-они (16). Достовірно сполука 16.1 зменшувала летальність тварин до 90% і, що важливо, скорочувала тривалість клонічно-тонічної фази в 3,4 рази в порівнянні з контролем. Найбільш вдалою хімічною модифікацією сполуки 16.1 виявилась модифікація, яка передбачала одночасну заміну фенільного замісника 2 положення на 4-флуорофенільний та додаткове уведення бромиду до 5 положення індольного циклу (16.8). Так, сполука 16.8 збільшувала латентний період у 7,7 разів, зменшувала тривалість клонікотонічної фази в 2,9 рази та летальність на 60% в порівнянні з контролем. Заміна 4-флуорофенільного (16.8) на 4-бромфенільний (16.15) замісник не приводила до втрати протисудомної активності, але у тварин зберігалась незначна судомна активність (тремор, судоми кінцівок).

Оцінка активності «сполук-лідерів» на експериментальній моделі ХСС показала, що профілактичне 11-добове призначення тваринам сполук 16.1 і 16.8, паралельно моделюванню ХСС, приводить до зниження активності NO-синтази та продукції стабільних метаболітів NO у цитозолі головного мозку, гальмуванню реакцій оксидативного стресу і проявляється у зниженні продуктів ОМБ у цитозольній фракції головного мозку експериментальних тварин. Висока активність сполук 16.1 і 16.8 за умов ХСС пов'язана не тільки з пригніченням активності NO-синтази, але й підвищенням активності тіол-дисульфідної системи. Зазначене забезпечує збереження відновлених еквівалентів тіол-дисульфідної системи на тлі підвищення активності глутатіонредуктази в порівнянні з контрольною групою тварин. Інтермедіати тіол-дисульфідної системи (загальні тіоли, глутатіон) суттєво обмежують цитотоксичність NO і його дериватів, тим самим збільшують шанси нейрону вижити в екстремальних умовах. За ступенем зниження маркерів ОМБ, підвищенням активності глутатіон-залежних ферментів і вмісту відновлених тіолів сполуки 16.1, 16.8 та лікарські засоби можна розташувати в наступній послідовності: 16.1 – 16.8 – ламотриджин – карбамазепін.

Скринінгові дослідження синтезованих речовин на протимікробну та протигрибкову активність проведено на еталонних тест-культурах бактерій та грибів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 та *Candida albicans* ATCC 885-653. Встановлено, що найбільшу активність серед досліджуваних сполук проявляють

[2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміни (5) по відношенню до *St. aureus* (МІК 3,1-12,5 мкг/мл) та *C. albicans* (МФЦК 12,5-50,0 мкг/мл), перевищуючи при цьому фурацилін та кетоконазол.

В результаті віртуального прескринінгу NCI 138 синтезованих сполук для І фази досліджень на протипухлинну активність відібрано 10 перспективних речовин, які в подальшому *in vitro* протестовані на 60 лініях людських ракових клітин у концентрації 10,00 μ М. При цьому ідентифікована помірна протипухлинна активність серед (3*H*-хіназолін-4-ілден)гідразидів арилкарбонових кислот (1), 4-ариліденгідразинохіназолінів (2), 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (4) та [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (5).

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить теоретичне обґрунтування та способи вирішення актуальної задачі сучасної фармації з пошуку нових біологічно активних сполук серед [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів, їх анельованих та функціональних похідних. Вперше розроблені препаративні методи синтезу, отримані нові типи сполук, для яких вивчена просторова будова, фізико-хімічні та біологічні властивості. Здійснено аналіз залежності біологічної дії синтезованих сполук від структури та ідентифіковано «сполуки-лідери» з високою цукрознижуючою, протисудомною активностями.

1. Розроблено метод синтезу [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів гідролітичним розчепленням 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів і встановлено, що для них характерна азол-азольна таутомерія з переважним існуванням $t_1(1H)$ - та $t_2(2H)$ -форм. Показано, що стабільність таутомерів у розчинниках визначає положення та електронний ефект функціональних груп у фенільному заміснику положення 3 триазольного циклу, тоді як у кристалічній решітці зазначені сполуки існують у вигляді 1*H*-таутомера (t_1).

2. Одержана серія нових похідних 2-арил-5-*R*- та 2-арил-5-*R*₁-5-*R*₂-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з хлоралгідратом, альдегідами та кетонами аліфатичного та ароматичного ряду, і встановлено, що відповідні 5-монозаміщені зазнають спонтанної оксидації утворюючи при цьому важкодоступні 5-(алкіл-, циклоалкіл-, арил-)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни.

3. Встановлено, що взаємодія 2-феніл-5-трихлорометил-5,6-дигідро-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназоліну із м'якими *N*-нуклеофілами реалізується за E_{1CB} -механізмом з утворенням 5-дихлорометил-2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліну, а з жорсткими *N*- та *O*-нуклеофілами – через механізм нуклеофільної деградації піримідинового циклу з утворенням [2-(3-феніл-1,2,4-триазол-5-іл)-феніл]аміну.

4. Вперше синтезовані нові 2-арил-6'*H*-спіро[(циклоалкіл-, гетероцикліл-, гетарил-1(3,4,5'))]-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни реакцією [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів з циклоалканонами, 1-*R*-піперидоном-3(4), дигідротіофен-3(2*H*)-оном, дигідро-2*H*-піран-4(3*H*)-оном, дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-оном, ізатином та його *N*-заміщеними.

5. Встановлено, що взаємодія 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з оксо- та діоксокарбонowymi кислотами та їх естерами, в залежності від розташування електрофільних центрів, приводить до утворення невідомих 5-метил-2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-карбонowych кислот та їх естерів, етил 2-(2-арил-5-метил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)ацетатів та 2-арил-4а-*R*-5,6-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4а*H*)-онів.

6. У процесі виконання роботи синтезовано 138 сполук (126 вперше), серед яких ідентифіковані речовини з високою антибактеріальною, антифунгіцидною, протипухлинною, антиглікемічною, протисудомною активностями та задовільними токсикометричними параметрами.

7. Вперше проведені дослідження на гіпоглікемічну активність дозволили виділити ряд [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів, їх функціональних та анельованих заміщених з високою цукрознижуючою активністю, що може розглядатись як новий напрямок пошуку біологічно активних сполук серед даної гетероциклічної системи. SAR-аналіз дозволив виявити подальші напрямки модифікації молекули, що є імовірним теоретичним обґрунтуванням подальшого пошуку потенційних антидіабетичних агентів.

8. Вперше виявлена висока противосудомна і нейропротекторна активність у 2-арил-5-*R*,5-*R*₁-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів і встановлено, що безпосередньо 5-*R*-2'-арил-6'*H*-спіро[(індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін)]-2(1*H*)-они на моделі коразолового кіндлінга перевищують або конкурують по дії з найбільш застосовуваними в епілептології лікарськими засобами (карбамазепін, ламотриджин), що є вагомим аргументом вивчення нових спіро[1,2,4]триазоло-[1,5-*c*]хіназолінів як перспективних протиепілептичних агентів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Протимікробна та протигрибкова активність похідних хіназоліну, триазолу та їх конденсованих аналогів / С. В. Холодняк, К. П. Шабельник, С. І. Коваленко, О. М. Камишний, Н. М. Поліщук // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2013. – № 3-4 (20-21). – С. 36-42. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження, приймав участь у обробці результатів та підготовці статті до друку).

2. Спрямований пошук гіпоглікемічних засобів серед *N*-арилкарбамідів та *N*-арилсульфамідів [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів / С. В. Холодняк, К. П. Шабельник, С. І. Коваленко, Г. О. Жернова, С. Д. Тржецинський // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 9-16. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження, обробив результати фізико-хімічних досліджень та приймав участь у підготовці статті до друку).

3. Hydrolytic cleavage of pyrimidine ring in 2-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines: physico-chemical properties and hypoglycemia activity of the synthesized compounds / S. V. Kholodnyak, K. P. Schabelnyk, G. O. Shernova, S. I. Kovalenko, S. D. Trshetsinskij, T. Yu. Sergeieva, S. I. Okovytyu, S. V. Shishkina //

Newsofpharmacy. – 2015. – № 3 (83). – Р. 9-17. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження, обробив результати фізико-хімічних досліджень та приймав участь у підготовці статті до друку).

4. 5,6-Dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines. Message 1. Features of interactions between [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]amines, aliphatic and aromatic aldehydes / S. V. Kholodnyak, K. P. Schabelnyk, O. Yu. Voskoboynik, G. G. Berest, S. I. Kovalenko // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2015. – Vol.13, Iss. 4 (52). – Р. 50-56. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження, обробив результати фізико-хімічних досліджень та приймав участь у підготовці статті до друку).

5. Спрямований пошук протисудомних агентів серед спіропохідних з 2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліновим фрагментом / С. В. Холодняк, Н. В. Бухтіярова, К. П. Шабельник, Г. Г. Берест, І. Ф. Беленічев, С. І. Коваленко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 1 (47). – С. 39-47. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження, обробив результати фізико-хімічних та біологічних досліджень, приймав участь у підготовці статті до друку).

6. 5,6-Dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines. Message 2. [5+1]-cyclocondensation of [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines with aliphatic and aromatic ketones // S. V. Kholodnyak, K. P. Schabelnyk, O. Yu. Voskoboynik, L. M. Antypenko, G. G. Berest, S. I. Kovalenko // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2016. – Vol.14, Iss. 1 (53). – Р. 24-29. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження, обробив результати фізико-хімічних досліджень та приймав участь у підготовці статті до друку).

7. Synthesis and anticancer activity of 2-alkyl(alkaryl-, aryl-, heteryl-)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines / S. I. Kovalenko, L. M. Antypenko, A. K. Bilyi, S. V. Kholodnyak, O. V. Karpenko, O. M. Antypenko, N. S. Mykhaylova, T. I. Los', O. S. Kolomoets' // Scientia Pharmaceutica. – 2013. – Vol. 81, Iss. 2. – Р. 359-391. (Дисертант виконав частину експериментальних досліджень, приймав участь у обробці результатів фізико-хімічних досліджень та підготовці статті до друку).

8. Патент України на корисну модель № 94667 МПК (2009) C07D 253/00. Заміщені [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]аміни, що проявляють гіпоглікемічну активність / Холодняк С. В., Жернова Г. О., Шабельник К. П., Антипенко Л. М., Тржецинський С. Д., Коваленко С. І., Білий А. К. – № u 2014 06073; заявл. 02.06.14; опубл. 25.11.14, Бюл. № 22. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження, обробив результати фізико-хімічних досліджень та приймав участь у підготовці патента).

9. Патент України на корисну модель № 103314, МПК 2015.01, A61K 31/00. Заміщені 2'-алкіл-(циклоалкіл-, аралкіл-, арил-, гетарил-)-6'*H*-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін]-2(1*H*)-они, що проявляють протисудомну дію / Холодняк С. В., Шабельник К. П., Коваленко С. І., Воскобойник О. Ю., Беленічев І. Ф., Сергеева Т. Ю., Оковитий С. І. – № u 2015 05938; заявл. 16.06.15; опубл. 10.12.15, Бюл. № 23. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження, обробив результати фізико-хімічних досліджень та приймав участь у підготовці патента).

10. Холодняк С. В. Стратегія пошуку сполук з нейротропною дією серед [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів та їх конденсованих аналогів / Холодняк С. В. // 73 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченої Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2013», 16-17 трав. 2013 р. – Запоріжжя, 2013. – С. 242.

11. Направлена модифікація 2-алкіл(циклоалкіл-, алкаріл-, арил-, гетарил)-1,2,4-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів з метою пошуку ефективних хіміотерапевтичних засобів / Холодняк С. В., Шабельник К. П., Коваленко С. І. Камишний О. М., Поліщук Н. М. // Українська науково-практична конференція «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій», присвячена 100-річчю з дня народження доктора хімічних наук, професора Петюніна П. О., 24-25 квіт. 2014 р. – Х., 2014. – С. 78. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження, обробив результати фізико-хімічних досліджень та приймав участь у підготовці тез до друку).

12. 2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)анилины – эффективные лиганды в реакциях комплексообразования / К. П. Шабельник, С. В. Холодняк, С. И. Коваленко, Т. Ю. Сергеева, С. И. Оковитый // Третья Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», 21-25 апр. 2014 г. – М., 2014. – С. 329. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження та приймав участь у підготовці тез до друку).

13. Спрямований пошук анксиолітиків серед заміщених [1,2,4]триазоло[*c*]хіназоліну / Холодняк С. В., Шабельник К. П., Білий А. К., Берест Г. Г., Сергеева Т. Ю., Коваленко С. І., Оковитий С. І. // IV Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології», 16-17 жовт. 2014 р. – Х., 2014. – С. 127. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження, обробив результати фізико-хімічних досліджень та приймав участь у підготовці тез до друку).

14. Холодняк С. В. *N*-Арил-*N'*-[2-(3-арил-1*H*-[1,2,4]триазол-5-ил)феніл]сечовини – перспективний клас біологічно активних сполук з гіпоглікемічною дією / Холодняк С. В. // III Регіональна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених з Всеукраїнською участю «Актуальні питання та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук», 29 листоп. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 223-224.

15. Antypenko A. N. Search of compounds with hypoglycemic activity in the series of 1-(2-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl)-3-*R*-phenylureas and 1-*R*-phenyl-3-(2-(3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl)ureas / Antypenko A. N., Holodnyak S. V. // 69-ая Научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации», 15-17 апр. 2015 г. – Минск, 2015. – С. 956. (Дисертант виконав власну частину експериментальних хімічних досліджень, обробив результати фізико-хімічних досліджень та приймав участь у підготовці тез до друку).

16. Холодняк С. В. Особливості протікання реакції 5-трихлоро-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів із *N*-нуклеофілами / Холодняк С. В. // VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2015», 20-22 квіт. 2015 р. – Х., 2015. – С. 246-247.

17. Kholodnyak S. V. Ethyl 2-aryl-5-(2-oxo-2-(R-phenyl)ethyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline-5-carboxylates – perspective «scaffolds» for the direct synthesis of new heterocyclic systems / Kholodnyak S. V., Shabel'nyk K. P., Biliy A. K. // XVII Конференція молодих учених и студентів-хіміків южного регіону України с міжнародним участієм, 28-30 апр. 2015 г. – О., 2015. – С. 44. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження, обробив результати фізико-хімічних досліджень та приймав участь у підготовці тез до друку).

18. Холодняк С. В. Методи синтезу та протисудомна активність 2-арил-6'*H*-спіро[(циклоалкіл-1,5'-, гетерил-3, 5'(4,5'))-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів] / Холодняк С. В., Шабельник К. П. // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участію, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015», 14-15 трав 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 166. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження, обробив результати фізико-хімічних досліджень та приймав участь у підготці тез до друку).

19. Холодняк С. В. Тандемні реакції формування 2-арил-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінових систем / Холодняк С. В. // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії з міжнародною участію, 19-21 трав. 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 165.

20. Пошук ефективних протисудомних засобів в ряду нових 2-арил-6'*H*-спіро-[(циклоалкіл-1,5'-, гетерил-3, 5'(4,5'))-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів] / Холодняк С. В., Беленічев І. Ф., Коваленко С. І., Берест Г. Г. // Матеріали XXXII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участію «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», 21 трав. 2015 р. – Х., 2015. – С. 125. (Дисертант виконав експериментальні хімічні дослідження, обробив результати фізико-хімічних досліджень та приймав участь у підготовці тез до друку).

АНОТАЦІЯ

Холодняк С. В. [2-(3-Арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]аміни: синтез, хімічна модифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості синтезованих сполук. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2016.

Дисертаційна робота присвячена розробці препаративних методів синтезу 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів та продуктів їх гідролітичного розщеплення – [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів, на основі яких вперше синтезовані неописані *N*-феніл-*N'*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]-сечовини, *N*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]бензенсульфаміди, 2-арил-5-*R*-, 2-арил-5-*R*,5-*R*₁-5,6-дигідро- та 2-арил-6'*H*-спіро[(циклоалкіл-, гетероцик-

ліл-, гетарил-)]-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни, 2-арил-4а-*R*-5,6-дигідропірроло-[1,2-*a*][1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4а*H*)-они, (2-*R*-7-оксо-4а,5,6,7-тетрагідропірроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*] хіназолін-4а-іл) карбонові кислоти та їх естери.

За допомогою квантово-хімічних та спектральних методів обґрунтована динамічна рівновага серед таутомерів 2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів та спрогнозована направленість перебігу реакцій [5+1]-циклоконденсації з різноманітними електрофілами.

У процесі виконання роботи синтезовано 138 сполук (126 вперше), серед яких знайдені речовини з високою протимікробною, противірусною, протигрибковою, цукрознижувальною та протисудомною активністю, а також виявлені певні закономірності зв'язку між хімічною будовою та фармакологічною активністю.

Ключові слова: синтез, [2-(3-арил-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]аміни, таутомерія, 5-*R*(*R*₁)-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни, спектральні характеристики, фармакологічний скринінг.

АННОТАЦІЯ

Холодняк С. В. [2-(3-Арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]аміни: синтез, химическая модификация, физико-химические и биологические свойства синтезированных соединений. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2016.

Диссертация посвящена разработке препаративных методов синтеза 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолинов и продуктов их гидролитического расщепления – [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінов, на основе которых впервые синтезированы неизвестные *N*-феніл-*N'*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-феніл]мочевини, *N*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]бензенсульфамиды, 2-арил-5-*R*-, 2-арил-5-*R*,5-*R*₁-5,6-дигідро- и 2-арил-6'*H*-спиро[(циклоалкил-, гетероцикліл-, гетарил-)]-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолины, 2-арил-4а-*R*-5,6-дигідропірроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4а*H*)-они, (2-*R*-7-оксо-4а,5,6,7-тетрагідропірроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4а-іл)карбонові кислоти и их эфиры.

С помощью квантово-химических и спектральных методов обосновано динамическое равновесие среди таутомеров [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінов и спрогнозирована направленность протекания реакций [5+1]-циклоконденсации с различными электрофилами.

В процессе выполнения работы синтезировано 138 соединений (126 вперше), среди которых обнаружены вещества с высокой противомікробною, противогрибковою, сахароснижувальною и противосудорожною активностью, а также выявлены определенные закономерности между химическим строением и фармакологической активностью.

Ключевые слова: синтез, [2-(3-арил-[1,2,4]триазол-5-ил)фенил] амины, таутомерия, 5-R(R₁)-2-арил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-с] хиназолины, спектральные характеристики, фармакологический скрининг.

ANNOTATION

Kholodnyak S. V. [(3-Aryl-1*H*-1,2,4-triazol)phenyl]amines: synthesis, chemical modification, physico-chemical and biological properties of the synthesized compounds. – Manuscript.

Thesis for the Degree of PhD in Pharmacy, speciality 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2016.

The present work is devoted to the elaboration of preparative synthetic protocols for 2-R-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines and products of their hydrolytic cleavage – [2-(3-aryl-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]amines. The latter were used as starting compounds for the synthesis of previously unknown *N*-phenyl-*N'*-[2-(3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]ureas, *N*-[2-(3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]benzenesulfamides, 2-aryl-5-R-, 2-aryl-5-R, 5-R₁-5,6-dihydro- and 2-aryl-6'*H*-spiro[(cycloalkyl-, heterocyclil-, hetaryl-)]-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines, 2-aryl-4a-R-5,6-dihydropirrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline-7(4a*H*)-ones, (2-R-7-oxo-4a,5,6,7-tetrahydropirrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline-4a-yl)carboxylic acids and their esters.

The dynamic equilibrium among tautomers was substantiated using quantum-chemical calculations (ΔG values for conformers, comparison of calculated and experimental UV-spectra for tautomeric forms) and spectral (UV-spectra, X-ray structural study) methods. The obtained data allowed to predict the regioselectivity of [5+1]-cyclo-condensation processes with different electrophiles.

The strategy of purposeful search of hypoglycemic agents among products of 2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]amines modification was elaborated. This strategy is based on combination of different hypoglycemic pharmacophores and was realized *via* synthesis of *N*-phenyl-*N'*-[2-(3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]ureas and *N*-[2-(3-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]benzsulfamides.

The series of novel 2-aryl-5-R- and 2-aryl-5-R₁-5-R₂-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines *via* [5+1]-cyclocondensation of [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]amines with chloralhydrate, aldehydes and ketones (aliphatic and aromatic). It was established, that corresponding 5-monosubstituted 5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines undergoes spontaneous oxidation yielding available 5-(alkyl-, cycloalkyl-, aryl-)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines.

It was found, that interaction of 2-phenyl-5-trichloromethyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline with weak nucleophiles progresses under E_{ICB} -mechanism yielding 5-dichloromethyl-2-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline. In the same time, interaction of 2-phenyl-5-trichloromethyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline with strong *N*-, *O*-nucleophiles led to the degradation of pyrimidine ring and formation of [2-(3-phenyl-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines.

Novel 2-aryl-6'*H*-spiro[(cycloalkyl-, heterocyclil-, hetaryl-1(3,4),5')-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines were synthesized *via* [5+1]condensation of [2-(3-aryl-1*H*-

1,2,4-triazol)phenyl]amines with cyclic ketones, *N*-*R*-piperidin-3(4)-ones, dihydrothiophen-3(2*H*)-one, dihydro-2*H*-pyran-4(3*H*)-one, dihydro-2*H*-thiopyran-3(4*H*)-ones, isatine and in its derivatives.

It was established, that interaction of 2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amine with oxocarboxylic and dioxocarboxylic acids and their esters depending on a position of electrophilic centers led to the formation of 5-methyl-2-aryl-5,6-dihydro[1,2,4]-triazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-carboxylic acids and their esters, ethyl 2-(2-aryl-5-methyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-yl)acetates and 2-aryl-4a-*R*-5,6-dihydro-pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline-7(4a*H*)-ones.

In the performance of this work, 138 compounds (126 for the first time) were synthesized. The compounds with antibacterial, fungicidal, antitumor, hypoglycemic, anticonvulsive activity and low toxicity were found among obtained substances.

It was shown that, [2-(3-aryl-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]amines, their functional and annelated derivatives revealed antibacterial and antifungal activity. It was detected, that [2-(3-aryl-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]amines have MIC value in the range of 3,1-12,5 µg/ml against *St. aureus* and MFC value in the range of 12,5-50,0 µg/ml against *C. albicans* exceeding the activity of reference drugs Nitrofurantoin and Ketokonazole. Conducted SAR-analysis for [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]amines showed, that antimicrobial activity was conditioned, as by heterocyclic fragment, so by position of substituent in phenyl moiety.

Conducted study allowed to detect the agents with high hypoglycemic activity among series of [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]amines and their *N*-arylcaramates and *N*-arylsulfamides. This part of the work may be considered as novel approach for purposeful synthesis of bioactive compounds among discussed heterocyclic system where in antidiabetic pharmacophores joined by «linker» phenyl fragments. SAR-analysis allowed to define the directions to the further modification of molecules aimed to the creation of novel hypoglycemic drugs.

High anticonvulsant and neuroprotective activities of previously unknown 2-aryl-5-*R*,5-*R*₁-5,6-dihydro- and 2'-aryl-6'*H*-spiro[(cycloalkyl-, heterocyclil-, hetaryl-)]-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines were established. It was found, that anticonvulsant activity of 5-*R*-2'-aryl-6'*H*-spiro[(indole-3,5'-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline]-2(1*H*)-ones on corazole-induced kindling model exceeded or was comparable with activity of the most widely used drugs (carbamazepine, lamotrigine) that is a weighty argument for study of novel spiro[1,2,4]triazolo[2,3-*c*]quinazolines as prospective antiepileptic agents.

Keywords: synthesis, [2-(3-aryl-[1,2,4]triazole-5-yl)phenyl]amines, tautomerism, ureas, 5-*R*(*R*₁)-2-aryl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines, spectral characteristics, pharmacological screening.

Перелік умовних позначень

БАР	– біологічно активні речовини;
ГР	– глутатіонредуктаза;
ЕУ	– електронний удар;
ІЧ	– інфрачервоний;
ЛД ₅₀	– середня летальна доза;
М ⁺	– молекулярний іон;
МІК	– мінімальна інгібуюча концентрація;
МФцК	– мінімальна фунгіцидна концентрація;
ОМБ	– окисна модифікація білка;
РСА	– рентгеноструктурний аналіз;
УФ	– ультрафіолетовий;
Ф	– фрагментарний іон;
ХСС	– хронічний судомний синдром;
¹ Н ЯМР	– протонний ядерний магнітний резонанс;
¹³ С ЯМР	– вуглецевий ядерний магнітний резонанс.