

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

На правах рукопису

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

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.....	7
РОЗДІЛ 1 [2-(АЗОЛІЛ)ФЕНІЛ]АМІНИ: МЕТОДИ СИНТЕЗУ, РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	15
1.1 Методи синтезу [2-(азоліл)феніл]амінів.....	15
1.1.1 Методи синтезу [2-(азоліл)феніл]амінів із нітрозаміщених похідних бензолу.....	15
1.1.2 Методи синтезу [2-(азоліл)феніл]амінів із заміщених бензонітрилів.....	19
1.1.3 Методи каталітичного <i>N</i> -арилування азолів ароматичними галогензаміщеними.....	23
1.1.4 Методи синтезу [2-(азоліл)феніл]амінів гідролітичним розщепленням піримідинового циклу у гетероциклічних сполуках.....	26
1.1.5 Інші методи синтезу [2-(азоліл)феніл]амінів.....	29
1.2 (Азоліл-1)аніліни в реакціях гетероциклізації.....	32
1.3 Біологічні властивості (азоліл)анілінів та продуктів їх хімічної модифікації.....	45
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ФУНКЦІО- НАЛІЗАЦІЯ [2-(3-АРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)ФЕНІЛ]АМІНІВ.....	49
2.1 Синтез та гідролітичне розщеплення 2-арил-[1,2,4]триазоло- [1,5- <i>c</i>]хіназолінів.....	49
2.2 Дослідження таутомерної рівноваги в ряді 3,5-диарил-1,2,4- триазолів за допомогою квантово-хімічних та фізико-хімічних методів.....	63
2.3 [2-(3-Арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміни в реакціях з арил- ізоціанатами та арилсульфохлоридами.....	77

	3
2.4 Експериментальна частина.....	82
ВИСНОВКИ.....	89
РОЗДІЛ 3 [2-(3-АРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)ФЕНІЛ]АМІНИ В РЕАКЦІЯХ З МОНО- ТА ДИКАРБОНІЛЬНИМИ СПОЛУКАМИ	91
3.1 Синтез та особливості поведінки 5-трихлорометил-2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів в реакціях з нуклеофілами.....	91
3.2 Реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з альдегідами аліфатичного та ароматичного ряду.....	98
3.3 Реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з кетонами аліфатичного та ароматичного ряду.	107
3.4 Синтез та фізико-хімічні властивості 2'-арил-6' <i>H</i> -спіро-(циклоалкіл-, гетероцикліл-)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів.....	113
3.5 Синтез та фізико-хімічні властивості 2'-арил-6' <i>H</i> -спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів]-2(1 <i>H</i>)-онів та їх <i>N</i> -заміщених.....	119
3.6 Реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з оксо- та 4- <i>R</i> -2,4-диоксокарбоновими кислотами та їх естерами.....	125
3.7 Експериментальна частина.....	136
ВИСНОВКИ.....	149
РОЗДІЛ 4 БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК.....	150
4.1 Дослідження гіпоглікемічної активності синтезованих сполук	150
4.1.1 Первинна оцінка гіпоглікемічної дії синтезованих сполук.....	151
4.1.2 Оцінка активності «сполук-лідерів» на експериментальних моделях глікемії.....	156

	4
4.2 Дослідження протисудомної активності синтезованих сполук.....	159
4.2.1 Первинна оцінка протисудомної дії синтезованих сполук.....	160
4.2.2 Оцінка активності «сполук-лідерів» на експериментальній моделі хронічного судомного синдрому (коразоловий кіндлінг).....	164
4.3 Гостра токсичність синтезованих сполук.....	168
4.4 Протимікробна активність синтезованих сполук.....	170
4.5 Протигрибкова активність синтезованих сполук.....	176
4.6 Протипухлинний <i>in vitro</i> скринінг синтезованих сполук на 60 лініях ракових клітин.....	181
ВИСНОВКИ.....	186
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	188
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	191
ДОДАТКИ.....	222

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

А	– оптична густина;
АОА	– антиоксидантна активність;
АДНФГ	– альдегіддинітрофенілгідрозони;
ВРО	– вільно-радикальне окиснення
ГАМК	– γ -аміномасляна кислота;
ГР	– глутатіонредуктаза;
ДМФА	– диметилформахід;
ДМСО	– диметилсульфоксид;
ЕПС	– електронний парамагнітний спектр;
ЕУ	– електронний удар;
ІЧ	– інфрачервоний;
КДНФГ	– кетондинітрофенілгідрозони;
ЛД ₅₀	– середня летальна доза;
ЛЗ	– лікарські засоби;
МБцК	– мінімальна бактерицидна концентрація;
МК	– мінімальна інгібуюча концентрація;
МФцК	– мінімальна фунгіцидна концентрація;
НАДФН	– нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений;
ОМБ	– окисна модифікація білка;
ОТТГ	– оральний тест толерантності до глюкози;
ТЕА	– триетиламін;
ТМС	– тетраметилсілан;
УФ	– ультрафіолетовий;
ХСС	– хронічний судомний синдром;
¹ Н ЯМР	– протонний ядерний магнітний резонанс;
¹³ С ЯМР	– вуглецевий ядерний магнітний резонанс;
СДІ	– N,N-карбонілдіімідазол;
DBU	– 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен;

EC ₅₀	– 50% ефективна концентрація;
IC ₅₀	– 50% інгібуюча концентрація;
logP	– коефіцієнт розподілу (ліпофільності);
NMDA	– N-метил-D-аспартат;
VEGFR-1	– васкулярний епідермальний фактор росту 1;
VEGFR-2	– васкулярний епідермальний фактор росту 2;
PPAR	– активатор проліферації пероксисомального рецептора;
MeTHF	– метилтетрагідрофуран;
HbA1c	– глікогемоглобін.

ВСТУП

Актуальність теми

Описані в літературі способи побудови [1,2,4]триазоло[с]хіназолінів включають в себе ряд підходів, а саме аелювання 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 -кето- та 4-*R*- α -, γ -дикетокрбоніві 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 тетразоло[1,5-

c]хіназолінів та 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів» (№ державної реєстрації 0112U005644). Дисертантом особисто синтезовано [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]аміни, їх функціональні та анельовані 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 анельованих 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-*c*]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-*R*₁-5,6-дигідро-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]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-*c*]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-)-оксокарбонівими 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 , ^{13}C 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-c]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-c]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-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-, 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*_{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;

- 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 діоксокарбоновими 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-карбонових 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 цукрознижуючих 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]се-човин, *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 (В.1-В.7).

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-с]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 научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «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 фармакоterapiї 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.

РОЗДІЛ 1

[2-(АЗОЛІЛ)ФЕНІЛ]АМІНИ: МЕТОДИ СИНТЕЗУ, РЕАКЦІЙНА
ЗДАТНІСТЬ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Даний огляд є спробою узагальнення та критичного розгляду методів синтезу [2-(азоліл)феніл]амінів, їх функціоналізації, а саме використанню в якості прекурсорів для формування різноманітних конденсованих гетеросистем на основі реакцій гетероциклізації та біологічним властивостям зазначених сполук.

1.1 Методи синтезу [2-(азоліл)феніл]амінів

1.1.1 Методи синтезу [2-(азоліл)феніл]амінів із *o*-нітрозамішених похідних бензолу. Перше повідомлення щодо синтезу [2-(азоліл)феніл]амінів описане в 1942 році. Так, В.В.Е.Сасс [1] показано, що 2-нітробензальдегід (1.1) з (2,2-диметоксиетил)аміном у етанолі утворює (2,2-диметоксиетил)[1-(2-нітрофеніл)метилен]амін (1.2), який після кислотного гідролізу формує альдегід 1.3. Останній у концентрованій сульфатній кислоті за наявності фосфору(V) оксиду формує нітропохідне (1.4), яке після відновлення *Ni-Renau* утворює [2-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]амін (1.5) з виходом 97% (рис. 1.1).

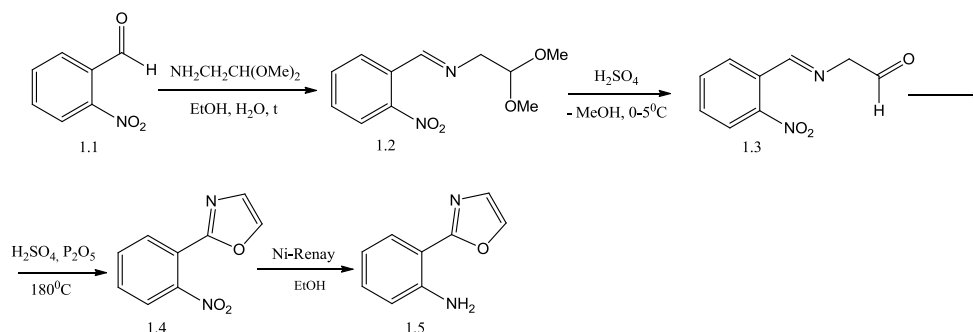


Рис. 1.1. Метод синтезу [2-(1,3-оксазол-2-іл)феніл]аміну

Gyorgy Domany зі співавторами [2] розробили метод синтезу 2,3-дизаміщених імідазо[1,2-с]хіназолінів (1.8) та їх гідрованих аналогів (1.9) виходячи з 2-(2-амінофеніл)-4-R-5-R₁-1H-імідазолів (1.7), які одержували відновленням нітроаналогів (1.6) натрію борогідридом (рис. 1.2). Сполуки (1.6) в свою чергу синтезували з 2-нітробензальдегіду (1.1) та дикарбонільних сполук. Незважаючи на різномайття хімічних перетворень у роботі не для всіх сполук є достатня доказова база.

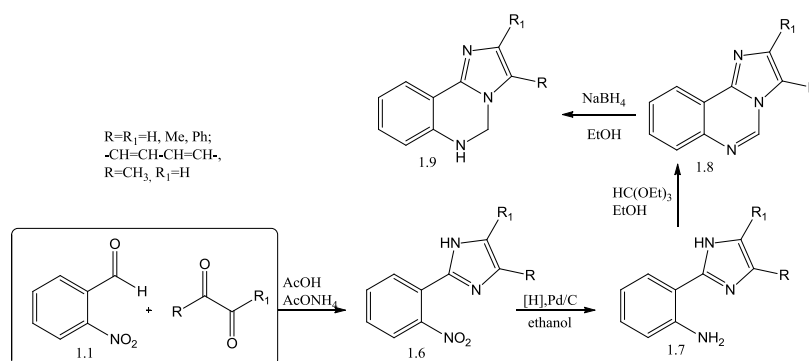


Рис. 1.2. Метод синтезу 2,3-дизаміщених імідазо[1,2-с]хіназолінів та його гідрованих аналогів з 2-(2-амінофеніл)-4-R-5-R¹-1H-імідазолів

Цими ж авторами [2] розроблений метод синтезу бензімідазо[1,2-с]хіназоліну (1.12) та його гідрованого аналогу (1.13) з [2-(1H-бензімідазол-2-іл)-феніл]аміну (1.11), який сформовано шляхом відновлення відповідного нітроаналогу (1.10) (рис. 1.3).

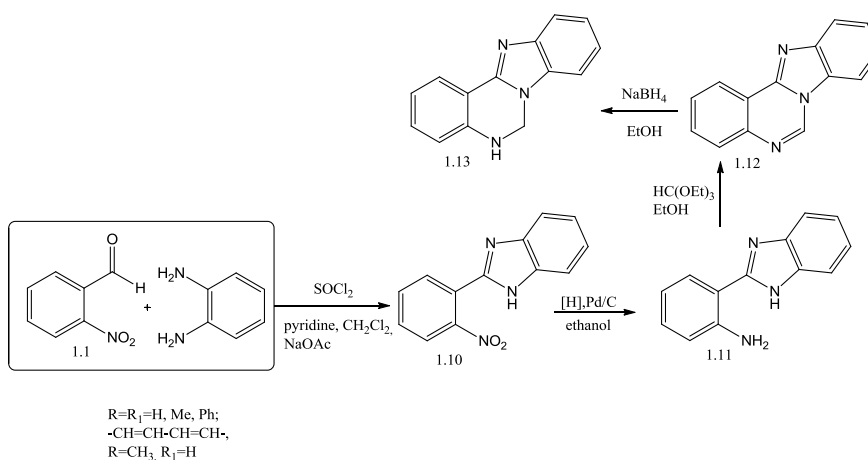


Рис. 1.3. Метод синтезу бензімідазо[1,2-с]хіназоліну та його гідрованого аналогу з [2-(1H-бензімідазол-2-іл)феніл]аміну

Для синтезу сполуки 1.10 використано поетапний підхід щодо формування імідазольної системи, а саме взаємодія 1.1 з *o*-фенілендіаміном у дихлорометані. Реакція перебігає через гемінальний 1-(дихлорометил)-2-нітробензол, а проміжна 2-(2-нітрофеніл)-2,3-дигідро-1*H*-бензімідазольна система окиснюється сіркою(IV) оксидом. Проведений комплекс фізико-хімічних методів дозволив однозначно довести будову сполук.

Jason D. Speake зі співавторами [3] циклоконденсацією гідразінопохідних із 3-(диметиламіно)-1-(2-нітрофеніл)алк-2-ен-1-ону (1.15a) або *N*-[1-(диметиламіно)алкіліден]-2-нітробензаміду (1.15b), які були синтезовані взаємодією метил 2-нітробензоату (1.14a) або 2-нітробензиламіду (1.14b) з ацетальми та кетальми, формували 1,3-дизаміщені 5-(2-нітрофеніл)-1*H*-піразоли (1.16) та 1,5-дизаміщені 3-(2-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-триазоли (1.17). Останні були перетворені у відповідні гетериланіліни (1.18 та 1.19) відновлення над паладієвим каталізатором з кількісними виходами (рис. 1.4).

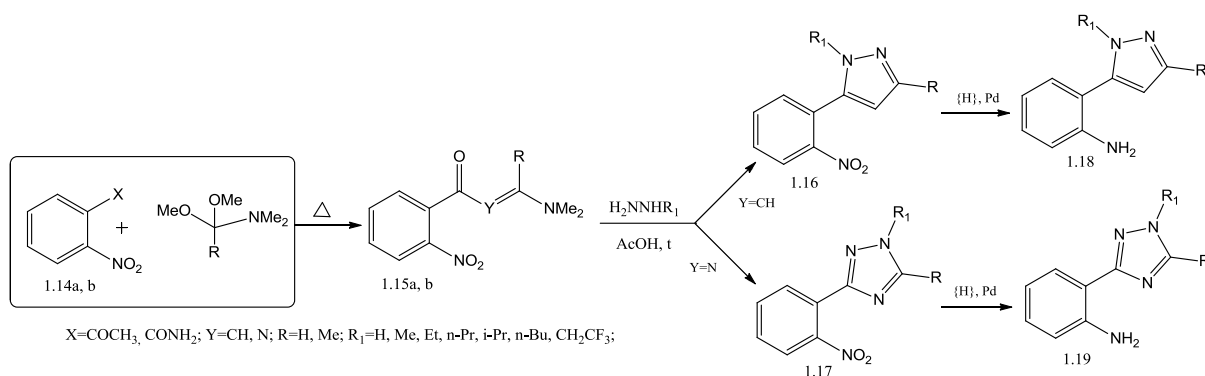


Рис. 1.4. Підходи до методів синтезу дизаміщених 2-(1*H*-піразол-5-іл)- та 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)анілінів

Monika Janjic зі співавторами [4] взаємодією 2-нітроацетофенону (1.20) з диметиламіном отримали відповідний (2*E*)-3-(диметиламіно)-1-(2-нітрофеніл)проп-2-ен-1-он (1.21), який при обробці алкіл- або арилгідразинами формував 1-заміщені 5-(2-нітрофеніл)-1*H*-піразоли (1.22) з виходом 53-97%. Останні (1.22) були відновлені до відповідних [2-(1-*R*-1*H*-піразол-5-іл)феніл]амінів (1.23) каталітичною гідрогенізацією в присутності Pd/C з виходом 62-100% (рис. 1.5). Для встановлення будови сполук було використано

комплекс фізико-хімічних методів (ІЧ-, ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопією, мас-, хроматомас-спектрометрію), а також рентгеноструктурний аналіз.

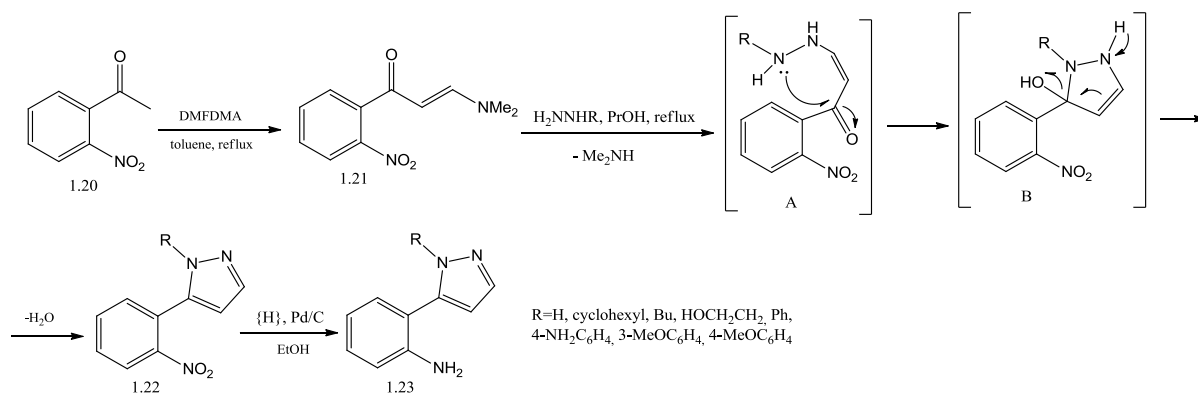


Рис. 1.5. Підходи до формування [2-(1-*R*-1*H*-піразол-5-іл)феніл]амінів

М. А. Abramov та інші [5] показали, що 4-(2-нітрофеніл)-1,2,3-гіадіа-золи (1.24), одержані реакцією Харда-Морі з семикарбазону та 2-нітро-ацетофенону (1.20), легко відновлюються гідрозин гідратом при наявності каталізатору Pd/C до 4-(2-амінофеніл)-1,2,3-гіадіазолів (1.25) з виходом 78% (рис. 1.6). Проте, метод за Хард-Морі є мало препаративний для сполук (1.25), оскільки потребує низької температури реакції (-78°C) і протікає у атмосфері вуглецю(IV) оксиду.

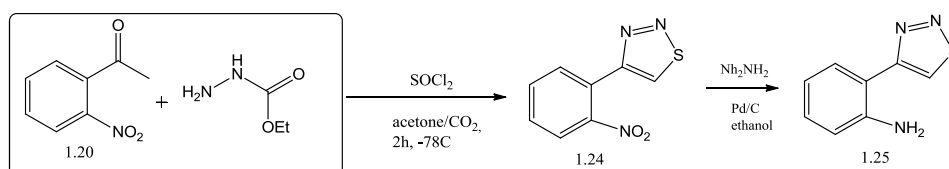


Рис. 1.6. Синтез 4-(2-нітрофеніл)-1,2,3-гіадіазолів реакцією Харда-Морі і їх селективне відновлення

Giuliana Viagi зі співаторами [6] показав, що 1-азидо-2-нітробензоли (1.26) та карбонільні сполуки з метиленактивною групою можуть бути використані для синтезу 4-*R*-5-*R*₁-1-(2-нітрофеніл)-1*H*-1,2,3-триазолів (1.27) (рис. 1.7). Останні гідрогенізацією над паладієвим каталізатором за кімнатної температури протягом доби відновлювали до [2-(5-*R*₁-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)-феніл]амінів (1.28). Авторами досліджена їх дезоксициклізація у кумені при

наявності триетилфосфіна у 2-*R*-3-метил-1*H*,9*H*-[1,2,3]триазоло[1,2-*a*][1,2,3]-бензтриазолі (1.29). Утворення останніх є сумнівним і, окрім не досить інформативних спектрів, потребує проведення рентгеноструктурного аналізу.

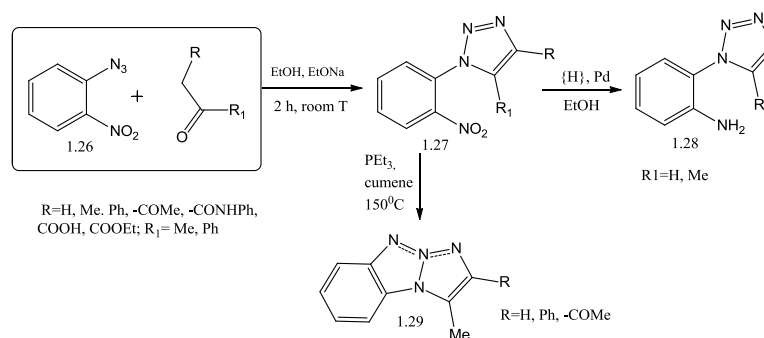


Рис. 1.7. Методи синтезу [2-(5-*R*₁-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)феніл]амінів із застосуванням 1-азидо-2-нітробензолів та карбонільних сполук

Saha B. зі співавторами [7] розробили підхід, який з успіхом використаний для формування [2-(1*H*-тетразол-1-іл)феніл]аміну (1.33). Метод заснований на взаємодії 1-ізоціанато-2-нітробензолу (1.30) з натрію азидом у хлороформі та дозволяє одержати 1-(2-нітрофеніл)-1*H*-тетразол-5-тіол (1.31). Сполуку 1.31 в подальшому десульфують та відновлюють до цільового продукту (1.33, вихід 75%) (рис. 1.8).

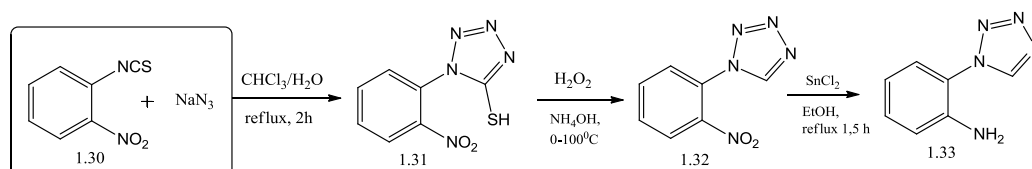


Рис. 1.8. Синтез [2-(1*H*-тетразол-1-іл)феніл]аміну

1.1.2 Методи синтезу [2-(азоліл)феніл]амінів із заміщених бензонітрilів. Кіюто Когуро зі співавторами [8] дослідили реакційну здатність бензонітрilів (1.34) по відношенню до натрію азиду у толуолі за присутності триетиламіну гідрохлориду (рис. 1.9). Встановлено, не тільки вплив інтервалу температур (30-115°C) на вихід цільових продуктів, а й співвідношення вихідних реагентів (1:1; 1:1,3; 1:1,5; 1:3), основність каталізаторів (моно-, ди-, триалкіламіни гідрогалогеніди та тетраалкіламонію

галогеніди), природа розчинника, наявність кислот та тривалість реакції (до 30 год). Показано, що тетразоли (1.35) з наближеними до кількісних виходів (90-98%), утворюються при взаємодії вихідних сполук у співвідношенні 1 до 3 еквівалентів, наявності ди- або триетиламіну гідрохлориду у толуолі, нітробензолі або кселені, температурі 95-99,6°C та тривалості реакції 30 год.

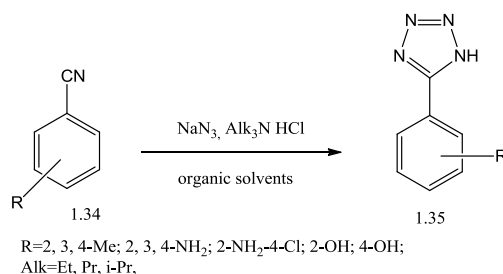


Рис. 1.9. Синтез та особливості формування 5-заміщених тетразолів

Подібна реакція обговорена у роботі Leiming Lang зі співавторами [9]. Однією із відмінностей даної реакції є застосування в якості каталізаторів наносфер цинку сульфату. Крім того, авторами проведена порівняльна оцінка впливу інших каталізаторів (цинка хлорид, цинка бромід, цинка ацетат, цинка оксид, цинка сульфід, цинку вольфрамат), розчинника та тривалості реакції на виходи кінцевих продуктів. Показано, що тетразоли (1.35) з наближеними до кількісних виходами (93-99%) утворюються при взаємодії бензонітрилів (1.34) з натрію азидом у ДМФА при наявності наносфер цинку сульфату за температури 120°C та тривалості реакції до 48 год.

Gang Qi зі співавторами [10] у синтезі тетразолів (1.35) в якості каталізаторів використовували різноманітні кристалічні форми заліза(III) оксиду (α -Fe₂O₃, γ -Fe₂O₃), змішаного заліза(II, III) оксиду (Fe₃O₄) та заліза(III) гідроксиду. Показано, що високі виходи (71-95%) цільових продуктів (1.35) при взаємодії заміщених бензонітрилів (1.34) з натрію азидом у ДМФА характерні при застосуванні в якості каталізатору γ -Fe₂O₃. Ними ж у більш пізній публікації [11] обговорено використання у зазначеній реакції наносфер Fe₃O₄/ZnS. Автори порівнюють його ефективність з іншими каталізаторами (цинка сульфід, Fe₃O₄, заліза сульфід, α -Fe₂O₃, цинка хлорид, заліза(III)

хлорид гексагідрат) та стверджують, що даний каталізатор є ефективним при синтезі тетразолів (1.35), так як приводить до виходів 73,3-93%. Цікаво, що у реакції бензонітрилів (1.34) з натрію азидом у ДМФА можливе застосування в якості каталізаторів алюмінію, його оксидів, гідроксидів та солей. Так, Man Ai зі співавторами [12] показали, що з високим виходом (75-98%) тетразоли (1.35) утворюються при використанні мезопористого алюмінію фосфату.

Jon Valgeirsson [13] розробив синтез [5-хлоро-2-(1*H*-тетразол-5-іл)-феніл]аміну (1.37) взаємодією 2-аміно-4-хлоробензонітрилу (1.36) з натрію азидом за наявності триетиламіну гідрохлориду у толуолі з виходом 58% (рис. 1.10).

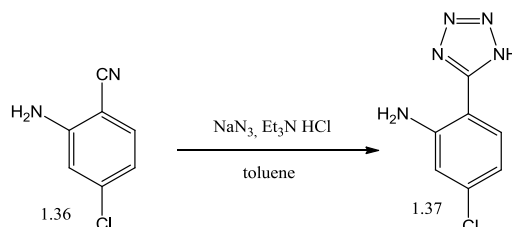


Рис. 1.10. Метод синтезу [5-хлоро-2-(1*H*-тетразол-5-іл)феніл]аміну

Цим ж автором [13] розроблено «two-step» синтез 3-(2-аміно-4-хлорофеніл)-1,2,4-оксадіол-5(4*H*)-ону (1.39) взаємодією бензонітрилу (1.36) з гідрохлоридом гідроксиламіну за присутності натрій гідрокарбонату. Проміжний 2-аміно-4-хлоро-*N'*-гідроксибензенкарбоксимідату (1.38) піддають гетероциклізації дією діетилкарбонату за наявності етилату натрію у етанолі протягом 18 год (вихід 80%, рис. 1.11).

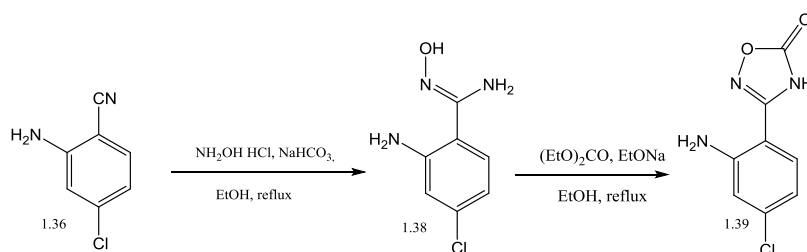


Рис. 1.11. Синтез 3-(2-аміно-4-хлорофеніл)-1,2,4-оксадіол-5(4*H*)-ону

В дослідженні Ewa Wolinska [14] описано взаємодію хіральних 2-аміно-2-*R*-етанолів з 2-амінобензонітрилом (1.34) за присутності цинку хлориду

(рис. 1.12). Показано, що реакції перебігає стереоселективно з утворенням енантіочистих [2-(4-R-4,5-дигідро-1,3-оксазол-2-іл)феніл]амінів (1.40). Проведена спроба модифікації відомих методів [15, 16] шляхом додавання надлишку (20 моль %) цинку хлориду в якості каталізатора, що привело до збільшення виходів до 87-99% (рис. 1.12).

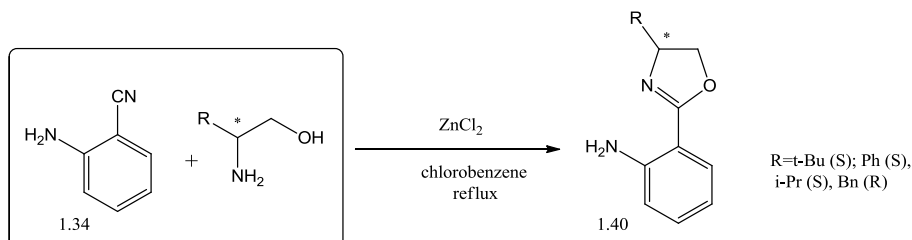


Рис. 1.12. Синтез [2-(4-R-4,5-дигідро-1,3-оксазол-2-іл)феніл]амінів

Метод синтезу [2-(4,5-дигідро-1,3-оксазол-2-іл)феніл]амінів (1.41) описаний в роботі Наіхіа Ге та інших [17]. Обговорена взаємодія бензонітрилів (1.34) з 2-аміноетанолом з наявною каталізатора S/Co(NO₃)₂ без розчинника або мікрохвильовому випромінюванні 800 W (рис. 1.13). Показано, що при мікрохвильовому синтезі виходи продуктів реакції збільшуються на 6-20% і досягають кількісних. В роботі детально обговорена роль каталізатора та наведений механізм перебігу реакції.

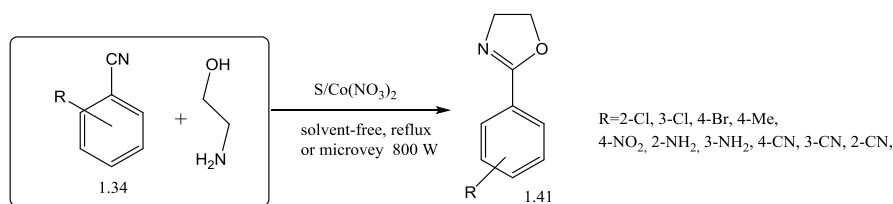


Рис. 1.13. Синтез [2-(4,5-дигідро-1,3-оксазол-2-іл)феніл]амінів

В роботі Xiangnan Li [18] обговорені тандемні синтези [2-(4,5-дигідро-1,3-тіазол-(1,3-оксазол-)-2-іл)феніл]амінів (1.42, 1.43). Показано, що бензонітрили (1.34) із 2-меркаптоетиламонію хлоридом або 2-аміноетанолом з використанням різноманітних мідних каталізаторів та основ формують сполуки 1.42 та 1.43 (рис. 1.14). В якості каталізаторів використані солі міді (міді бензоат, міді індол-3-ацетат, міді нікотінат, міді метакрилат, міді ацетат,

міді оксалат, міді тіфлат, міді хлорид, міді бромід та йодид), а основ – натрію ацетат, калію карбонат, DBU, цезію карбонат. Важливо, що найбільші виходи (за 80%) цільових сполук утворюються при використанні міді метакрілату та натрію ацетату.

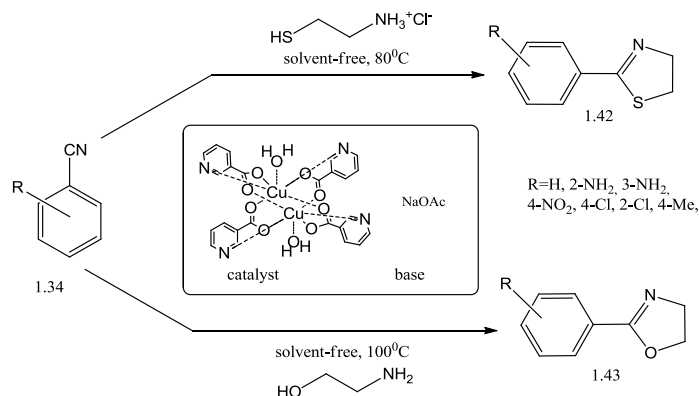


Рис. 1.14. Синтез [2-(4,5-дигідро-1,3-тіазол-(1,3-оксазол-)-2-іл)феніл]-амінів

Приклад формування гетероциклу за участю бензонітрилу (1.34) та етан-1,2-діаміну за присутності фосфору(V) сульфіді показано у роботі Edward E. Kornshin [19] (рис. 1.15). Так, синтезовано 2-(2-амінофеніл)-4,5-дигідро-1*H*-імідазол (1.44) у кселені з виходом 93%.

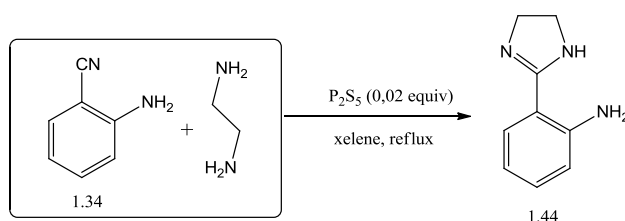


Рис. 1.15. Метод формування 2-(2-амінофеніл)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу

1.1.3 Методи каталітичного *N*-арилювання азолів ароматичними галогензаміщеними. Купрум-діамін каталітичне *N*-арилювання піролу та піразолу представлено у роботі Jon C. Antilla [20]. Показано, що 2-бromoанілін (1.45) при взаємодії з даними гетероциклами у толуолі за наявності міді йодиду, калію фосфату та ліганду для формування *C-N*-зв'язку ((1*S*,2*S*)-*N,N'*-диметилциклогексан-1,2-діамін) утворюють [2-(1*H*-пірол-1-іл)- та (1*H*-піразол-1-іл)феніл]аміни (1.46, 1.47) (рис. 1.16).

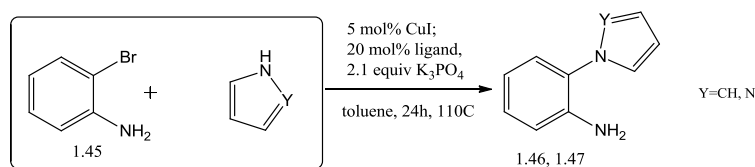


Рис. 1.16. Купрум-діамін каталітичне *N*-арилування піролу та піразолу

Авторами [20] за подібних умов досліджено *N*-арилування 1*H*-індазолу. Вказано, що реакції перебігає з утворенням двох продуктів, а саме [2-(1*H*-індазол-1-іл)феніл]аміну (1.48) та його *N*-2-регіоізомеру [2-(2*H*-індазол-2-іл)феніл]аміну (1.49). Важливо, що на співвідношення ізомерів суттєво впливає будова вихідної сполуки. Так, у випадку використання 2-бromoаніліну (1.45a) їх співвідношення складає 1,4 до 1, а 2-йодоаніліну (1.45b) – 20 до 1 (рис. 1.17). Продукти реакції розділяли хроматографічно, а будову сполук доводили 1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопією та мас-спектрометрією.

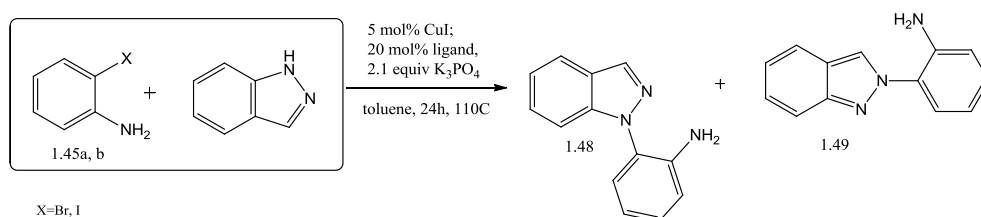


Рис. 1.17. Купрум-діамін каталітичне *N*-арилування 1*H*-індазолу

Робота опублікована Shijie Du [21] присвячена синтезу 1-метил-*N*-[2-(1*H*-гетерил-(гетероцикліл-1)феніл]-3-(дифлуорометил)-1*H*-піразол-4-карбоксамідів (1.53). Для синтезу проміжних 1.53 застосовували купрум-каталітичне *N*-арилування цілого ряду гетероциклічних сполук 2-хлоронітробензолом (1.50) (рис. 1.18). Умови проведення реакції мають відмінність від попередніх, а саме, у якості ліганду для формування C-N-зв'язку використовувався гексаметилтетрамін, каталізатор міді(I) йодид та основу – цезію(I) карбонат. Утворені нітропохідні (1.51) відновлювали гідразин гідратом над каталізатором Pd/C до 2-[(гетарил-1)анілінів (1.52).

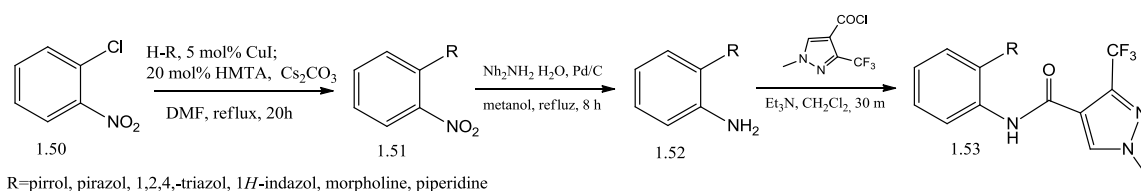


Рис. 1.18. Синтез 2-[(гетарил-1)феніл]амінів та продуктів їх модифікації

Метод синтезу біс-(азоліл)анілінів обговорено у роботі Sarath Wanniarachchi [22], які були утилізовано у реакціях комплексоутворення з родія(I) карбонілом. Показано, що відповідні [4-R-2-(1*H*-піразол-1-іл)феніл]-аміни (1.56) та 1-(2-бромо-5-R-феніл)-1*H*-піразоли (1.57) утворюються при взаємодії 4-R-2-броманілінів (1.54) та 1-бромо-2-флуоро-4-R-бензолів (1.55) з піразолами за наявності каталізаторів у середовищі ДМФА (рис. 1.19). Сполуки 1.56 та 1.57 в подальшому конденсують у *N*-[5-R-2-(1*H*-піразоліл-1-іл)феніл]-4-R₁-2-(1*H*-піразоліл-1-іл)аніліни (1.58) каталітичним арилюванням (каталізатор міді йодид). Зазначена сполука і є відіграє роль *N*, *N'*-біс-ліганда.

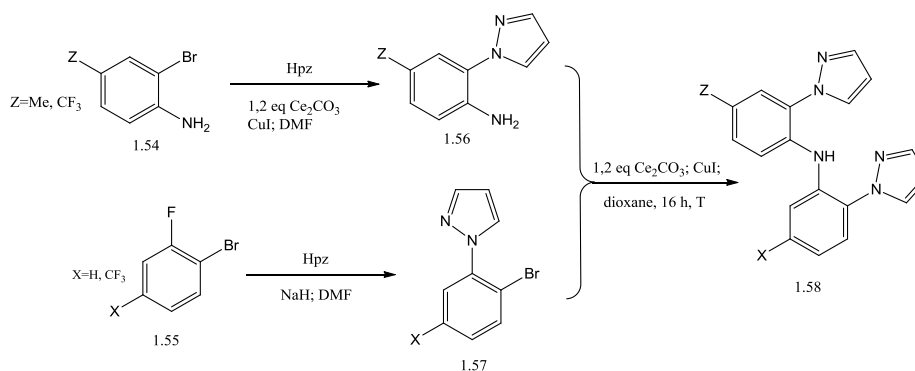


Рис. 1.19. Методи синтезу біс-(азоліл)анілінів

Ряд робіт [23, 24] присвячено синтезу [4-R-2-(1*H*-піразол-1-іл)феніл]-амінів (1.56), які використані як прекурсори для формування флуоресцентних боратних комплексів (1.60, рис. 1.20). Для їх одержання використано купрум-каталітичне *N*-арилування 4-R-2-броманілінів (1.54). У роботі описано будову проміжних продуктів та їх боратних комплексів. Для цього використана ІЧ-, ¹H-, ¹³C ЯМР та ЕПС-спектроскопія. Авторами також досліджено флуоресцентні властивості сполук.

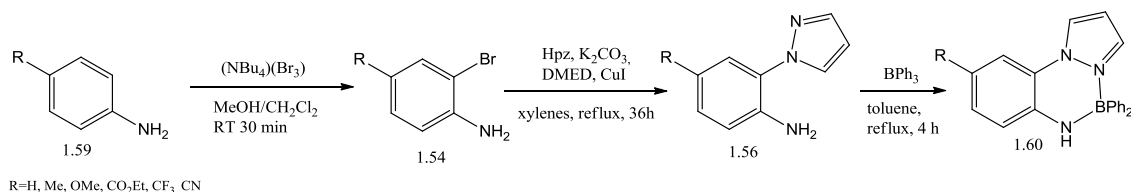


Рис. 1.20. Підходи до синтезу [4-R-2-(1*H*-піразол-1-іл)феніл]амінів та їх боратних комплексів

Вдалиий приклад купрум каталітичного *N*-арилування 1*H*-піразолу йодо-(бромо)бензолами (1.61) був описаний у роботі Ya-Shuai Liu [25]. Так, синтезовані 1-арил-1*H*-піразоли (1.62) і показано можливість застосування у якості ліганду для формування С-*N*-зв'язку – 3-(дифенілфосфіно)пропанової кислоти (рис. 1.21). При цьому вихід продуктів складає 61-98%.

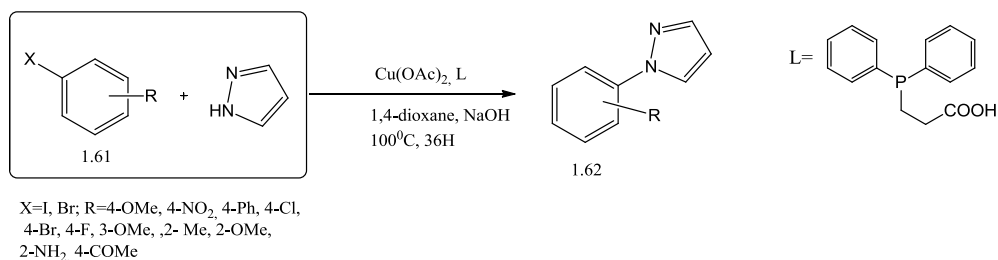


Рис. 1.21. Синтез 1-арил-1*H*-піразолів

1.1.4 Методи синтезу [2-(азоліл)феніл]амінів гідролітичними розщепленням піримідинового циклу у гетероциклічних сполуках. Перше повідомлення, де описано гідролітичне розщеплення піримідинового циклу у 2-алкіл-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (1.63), опубліковано в 1977 р. [26]. Показано, що кип'ятіння сполук 1.63 у водному розчині калію гідроксиду приводить до 3-(2-амінофеніл)-5-алкіл-1*H*-[1,2,4]триазолів (1.64). Крім того, є ряд повідомлень, які стосуються гідролітичного розщеплення піримідинового циклу у мезоіонних [1,2,4]триазоло[1,5-с]- та 2-тіо-[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінах [27, 28]. На сьогодні встановлено [29, 30], що гідролітичне розщеплення піримідинового циклу у 2-заміщених [1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінах (1.63) відбувається під дією різноманітних нуклеофілів. Проте, з кількісними виходами (90-99,9%) 3-(2-амінофеніл)-5-*R*-

1*H*-[1,2,4]триазоли (1.64) утворюються при взаємодії вихідних сполук з мінеральними кислотами у водно-спиртових розчинах (рис. 1.22).

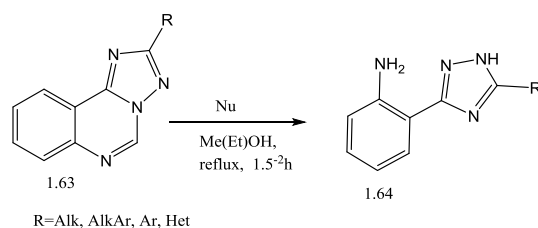


Рис. 1.22. Гідролітичне розщеплення піримідинового циклу у 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінах

Antypenko O. M. зі співавторами [31] досліджуючи методи формування заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів (1.66) втановив, що 4-гідразинохіназоліни (1.65) при взаємодії з водним розчином натрію нітриту в оцтовій кислоті не у всіх випадках формують сполуки 1.66 (рис. 1.23). Так, за наявності акцепторних замісників (флуор, хлор та бром) у положеннях 8 та 10 сполук 1.66 спостерігається спонтанне гідролітичне розщеплення піримідинового циклу з утворенням *N*-(3(5)-*R*-2-(1*H*-тетразол-5-іл)феніл)формамідів (1.67). Автори у подальшому дослідили поведінку сполук 1.66 та 1.67 до мінеральних кислот і показали, що у всіх випадках утворюються відповідні 2-(1*H*-тетразол-5-іл)феніламіни (1.68).

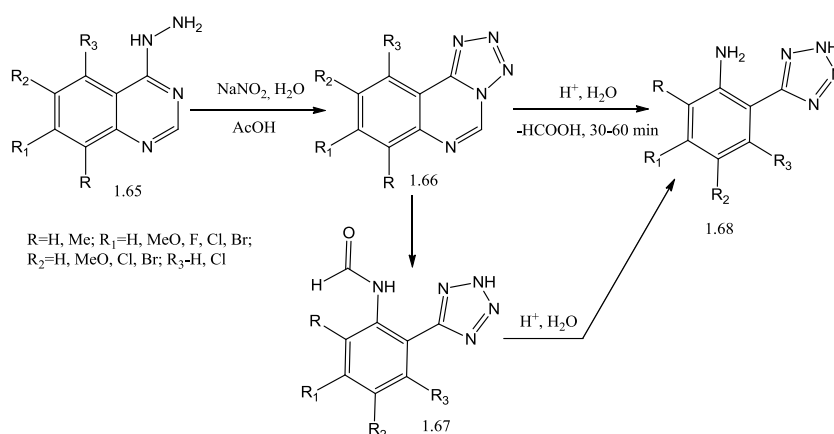


Рис. 1.23. Синтез та гідролітичне розщеплення заміщених тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів

Нові потенційні інгібітори васкулярних ендотеліальних рецепторів типу 1 та 2 були синтезовані *four-step* методом Kiselyov A. S. [32] серед похідних [2-(1-(R-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)(гетерил-4-ілметил)амінів (1.71) (рис. 1.24). Показано, що взаємодія 4-хлорохіназоліну (1.65) з арилгідразинами в анізолі може розглядатись як нуклеофільне заміщення з наступною нуклеофільною деградацією піримідинового циклу та утворенням [2-(1-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]амінів (1.70). Останні ацилювали хлорангідридами гетерилкарбонових кислот, утворені ацильні похідні тіонували та відновлювали над каталізатором Ra-Ni. При цьому утворювалися цільові продукт из задовільними виходами (51-69%).

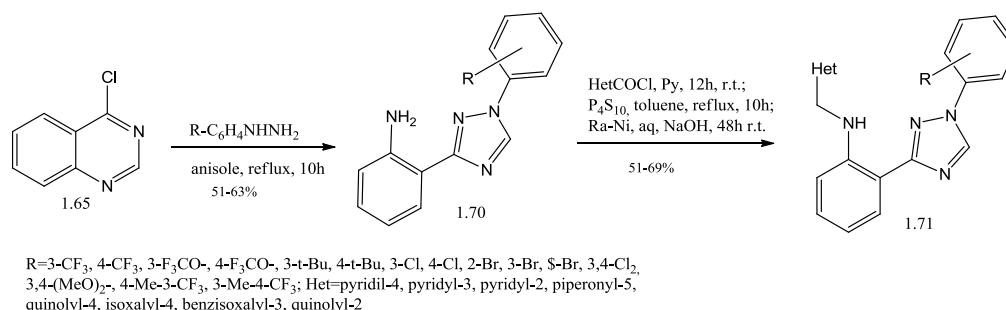


Рис. 1.24. *Four-step* синтез [2-(1-(R-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]- (гетерил-4-ілметил)амінів

Pedro Molina [33] спостерігали гідролітичне розщеплення піримідинового циклу серед мезоінних [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (рис. 1.25).

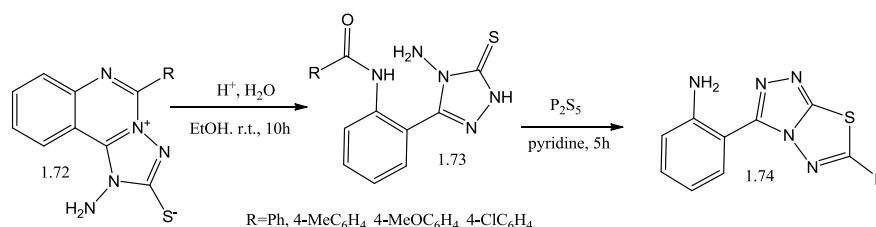


Рис. 1.25. Гідролітичне розщеплення мезоінних [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінових систем

Показано, що гідроксид 1-аміно-5-арил-2-меркапто-1*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінію-4 (1.72) під дією хлоридної кислоти розщеплюється до

4-аміно-3-[2-ароїламіно)феніл]-4,5-дигідро-5-тіоксо-1*H*-1,2,4-триазолів (1.73), які в подальшому з фосфором пентасульфидом формують відповідні 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазоли (1.74). Зазначені перетворення не викликають сумнівів, оскільки для ключових структур 1.74 проведено рентгеноструктурний аналіз.

1.1.5 Інші методи синтезу [2-(азоліл)феніл]амінів. David A. Hunt у своїй роботі [34] дослідив поведінку 1-*R*-6-*R*₁-2*H*-3,1-бензоксазин-2,4(1*H*)-діонів (1.75) по відношенню до 2-аміноетанолу та показав, що продукти нуклеофільної деградації циклу – 5-*R*₁-*N*-(2-гідроксиетил)-2-(*R*-аміно)-бензаміди (1.76) циклізуються у органічному розчиннику за наявності каталізаторів у відповідні *N*-заміщені 4-*R*₁-2-(4,5-дигідрооксазол-2-іл)аніліни (1.77, рис. 1.26). Показано, що нуклеофільна деградація сполук 1.75 з послідуною циклізацією в *N*-заміщені 4-*R*¹-2-(4,5-дигідрооксазол-2-іл)-аніліни (1.77) можлива *in situ* при додаванні 2-хлороетиламіну в середовищі триетиламіну та ДМФА. Реакції перебігають без особливостей із задовільними виходами цільових сполук (54,5-81,3%). В роботі будова сполук досліджена методами ІЧ-, ¹H та ¹³C ЯМР-спектроскопії.

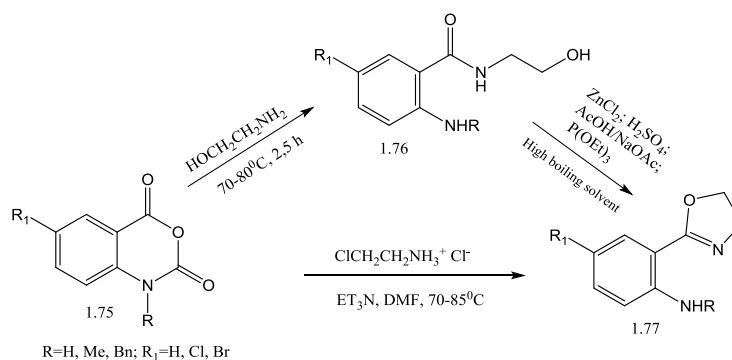


Рис. 1.26. Підходи до синтезу *N*-заміщених 4-*R*₁-2-(4,5-дигідрооксазол-2-іл)анілінів

Метод синтезу 2-(4,5-дигідрооксазол-2-іл)аніліну (1.77) описаний у роботі Fangyu Hu [35]. Для їх одержання використано 2*H*-3,1-бензоксазин-2,4(1*H*)-діон (1.75), який при взаємодії з (2-хлороетил)аммонію хлоридом у середовищі ДМФА за наявності ТЕА утворює продукт з виходом 86%

(рис. 1.27). Зазначена сполука 1.77 у подальшому досліджена в реакціях полімеризації за присутності скандію трифталату.

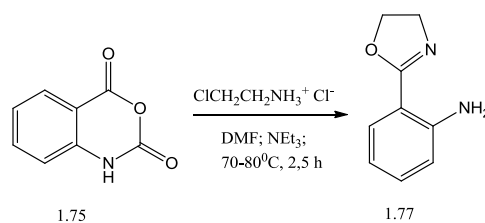


Рис. 1.27. Метод синтезу 2-(4,5-дигідрооксазол-2-іл)аніліну

Ming Shang зі співавторами [36] синтезували 2-(4,5-дигідрооксазол-2-іл)анілін (1.77) гідролізом *N*-[2-(4,5-дигідро-1,3-оксазол-2-іл)]феніл)-2-(арил-(гетарил-)аміно)безамідів (1.78). Важливо, що продукт 1.77 утворюються з кількісними виходами (93%) (рис. 1.28) і в подальшому був використаний для створення комбінаторної бібліотеки амідованих гетероциклів.

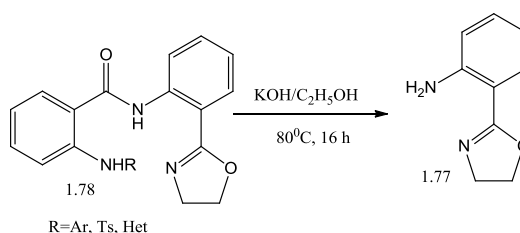


Рис. 1.28. Метод одержання 2-(4,5-дигідрооксазол-2-іл)анілінів

Оригінальний підхід до синтезу 2-(*R*-феніл)-1,3,4-оксадіазолів (1.81) показаний Morteza Rouhani [37], а саме їх формування з використанням заміщених бензойної кислоти (1.79) та Віттінг-реагенту – *N*-ізоціаноімінотрифенілфосфору (рис. 1.29).

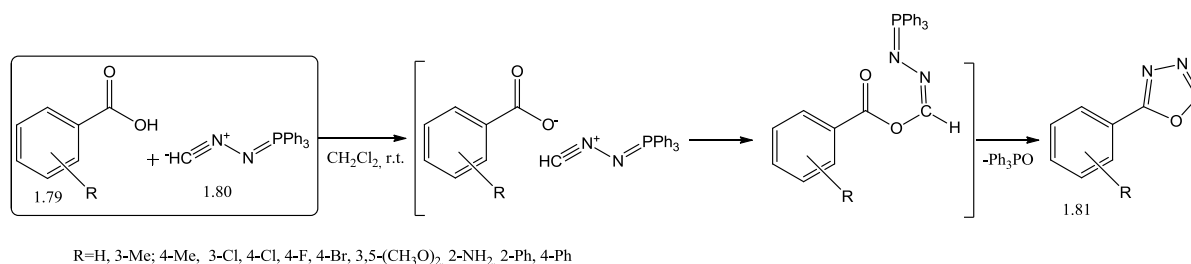


Рис. 1.29. Синтез 2-(*R*-феніл)-1,3,4-оксадіазолів з заміщених бензойної кислоти та Віттінг-реагенту

Встановлено, що реакція перебігає в дихлорометані за кімнатної температури протягом 12 год, а при мікрохвильовому синтезі (200 W) за тієї ж температури миттєво і з кількісними виходами (91-96%). У роботі обговорено механізм реакції, а будову гетероциклічних сполук доведено ^1H , ^{13}C ЯМР, ІЧ-спектрами.

В роботі Jason D. Speake [3] розроблено метод синтезу 1,2-дизаміщених 5-(2-нітрофеніл)-1*H*-піролів (1.84), який полягав у взаємодії 1-бромо-2-нітробензолу (1.82) з (1,5-дизаміщеними-1*H*-пірол-2-іл)-трибутилстанатами (1.83) у середовищі водного діетиламіну та за присутності паладієвих комплексів (рис. 1.30). Сполуки 1.84 відновлювали над паладієвим каталізатором до відповідним 1,2-дизаміщених 2-(1*H*-пірол-2-іл)анілінів (1.85).

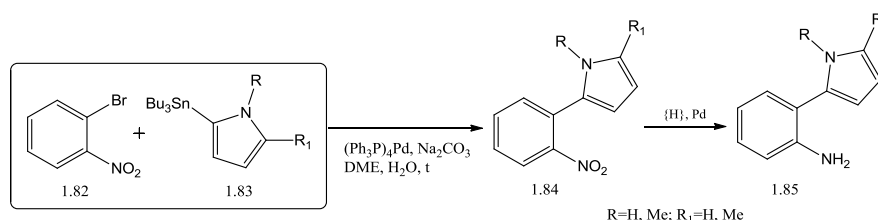


Рис. 1.30. Синтез 1,2-дизаміщених 2-(1*H*-пірол-2-іл)анілінів

Трьохкомпонентну конденсацію бензонітрилу (1.34) з натрію азидом та 2-флуоронітробензолом (1.86) розробив Saha B. [7]. Показано, що вихідні сполуки за наявності каталітичної кількості Cu/FeCl_3 та натрію гідрокарбонату у воді на протягом 7 год формують нітропохідні (1.87), які після відновлення утворюють 1-(2-амінофеніл)-5-феніл-1*H*-1,2,3-триазол (1.88) з виходом 82% (рис. 1.31).

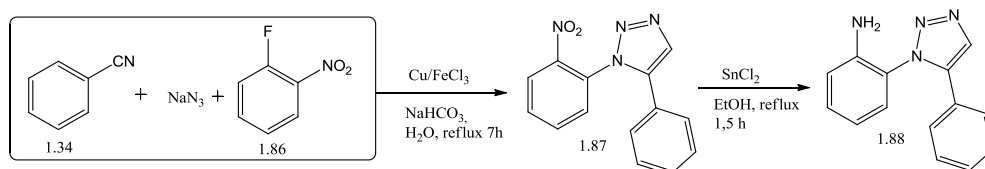


Рис. 1.31. Трьохкомпонентна конденсація у 1-(2-амінофеніл)-5-феніл-1*H*-1,2,3-триазолу

1.2 (Азоліл-1)аніліни в реакціях з нуклеофільними та електрофільними реагентами

У даному підрозділі наведено ряд основних реакцій, які вказують на реакційну здатність (азоліл-1)анілінів, як класичних бінуклеофілів, і показано різноманітність синтезованих гетеросистем на їх основі.

Системне дослідження присвячене формуванню імідазохіназолінам на основі 2-(2-амінофеніл)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу (1.44) описане Edward E. Kornshin [19]. Показано, що сполука 1.44 при взаємодії з ортоформіатом або ортоацетатом у тоці азоту формує 2,3-дигідроімідазо[1,2-*c*]хіназоліни (1.89). З утворенням (1.89) перебігає також реакція сполуки (1.44) із гідрохлоридами метил ацет(бенз)імідатів у толуолі за наявності калію *трет*-бутилату (рис. 1.32). Тоді як, взаємодія сполуки 1.44 з альдегідами у тетрагідрофурані або ацетонітрилі за присутності безводного магнію сульфату у тоці азоту приводить до 2,3,5,6-тетрагідроімідазо[1,2-*c*]хіназолінів (1.90). Крім того, у роботі показана можливість окиснення сполук 1.89 та 1.90 до імідазо[1,2-*c*]хіназолінів (1.91). Будова сполук не викликає сумнівів, так як була доведена сукупністю характеристичних сигналів у ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрах.

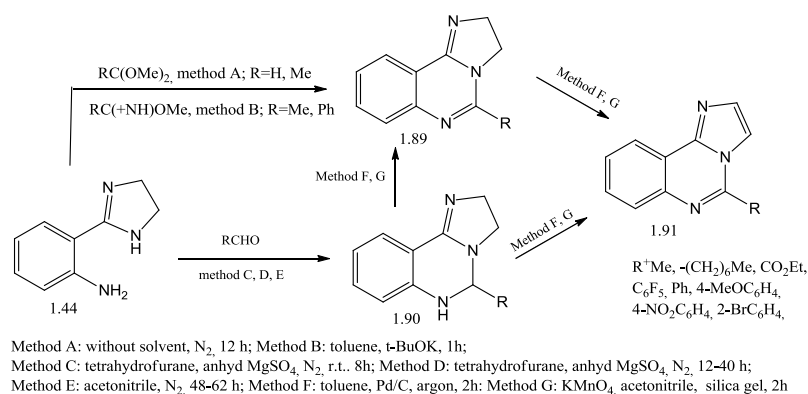


Рис. 1.32. Взаємодія 2-(2-амінофеніл)-4,5-дигідро-1*H*-імідазолу з карбонільними сполуками

Rajesh H. Bahekar та A. Raghu Ram Rao [38] провели дослідження реакційної здатності [2-*R*-4-*R*₁-6-(4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-іл)феніл]аміну (1.44) по відношенню до ангідридів карбонових кислот та карбодисульфідів у

середовищі калію алкоголяту (рис. 1.33). Показано, що при цьому утворюються 7-*R*-9-*R*₁-5-алкіл-2,3-дигідроімідазо[1,2-*c*]хіназоліни (1.89) та 7-*R*-9-*R*₁-2,6-дигідроімідазо[1,2-*c*]хіназолін-5(3*H*)-тіони (1.92). Сполуки (1.89) були одержані зустрічним синтезом, а саме дегідроциклізацією 8-*R*-2-*R*₂-6-*R*₁-4-(1-гідроксиетил)амінохіназолінів (1.94) у фосфору оксихлориді. Авторами досліджена оксидація тіонів (1.92) у середовищі калій етилату за наявності калію перманганату і показано, що відповідні 7-*R*-9-*R*₁-2,6-дигідроімідазо[1,2-*c*]хіназолін-5(3*H*)-они (1.93) утворюються з виходами 60-89%. Будова більшості сполук доведена ІЧ- та ЯМР-спектрами і не викликає сумнівів.

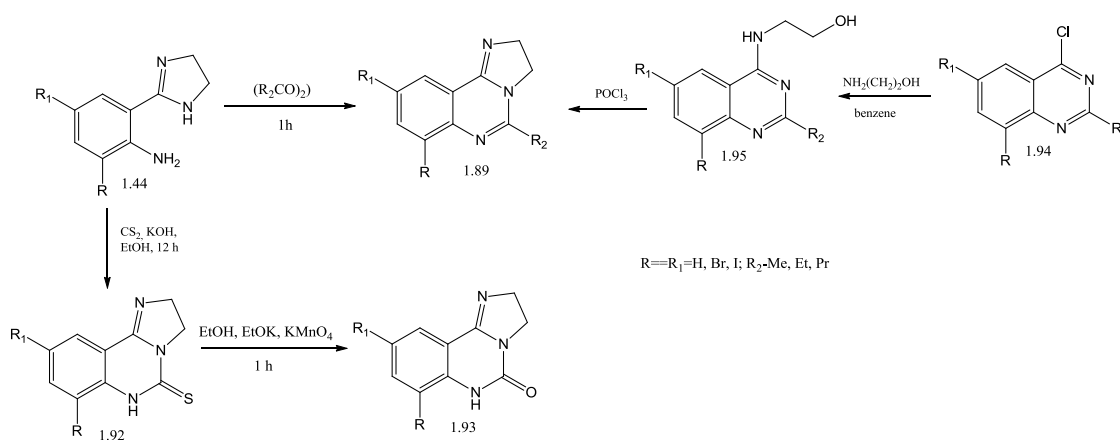


Рис. 1.33. Методи синтезу 7-*R*-9-*R*₁-5-алкіл-2,3-дигідроімідазо[1,2-*c*]хіназолінів та 7-*R*-9-*R*₁-2,6-дигідроімідазо[1,2-*c*]хіназолін-5(3*H*)-онів(тіонів)

Моніка Јанјіс [4] представила дослідження поведінки [2-(1-*R*-1*H*-піразол-5-іл)феніл]амінів (1.23) в реакціях циклоконденсації з ацетоном та циклопентаноном в метанолі за наявності каталізатору Pd/C (рис. 1.34).

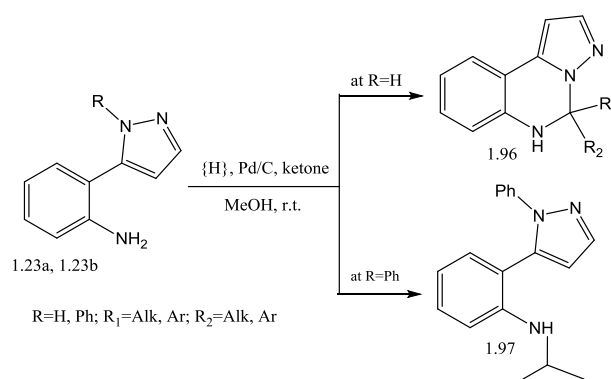


Рис. 1.34. Особливості поведінки [2-(1-*R*-1*H*-піразол-5-іл)феніл]амінів в реакціях [5+1]-циклоконденсації з ацетоном та циклопентаноном

Встановлено, що реакція реалізується у випадку незаміщених похідних піразолу (1.23а) з утворення 5,5-дизаміщених-5,6-дигідропіразоло[1,5-*c*]хіназолінів (1.96, вихід 83-94%), а у випадку *N*-заміщені піразолів (1.23b) з ацетоном – *N*-ізопропіл-2-(1-феніл-1*H*-піразол-5-іл)анілінів (1.97, вихід 58%).

У патенті США 2006/0084642 описаний «*for-step*» синтез 2- R_2 -5*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,4]бенздіазепін-6(7*H*)-онів (1.102) виходячи з похідних 2-амінобензойної кислоти (1.98, рис. 1.35) [39]. Синтез проводять «класично», формуванням 2-хлорометил-4(3*H*)-хіназолону (1.99) та 2-хлорометил-4-хлорхіназоліну (1.100). Останній при взаємодії з гідрозидами кислот утворює 2- R_2 -5-хлорометил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін (1.101). Кінцевий етап зводиться до гідролітичне розщеплення піримідинового циклу сполук 1.101 натрій гідроксидом і формування триазолобенздіазепіну (1.102).

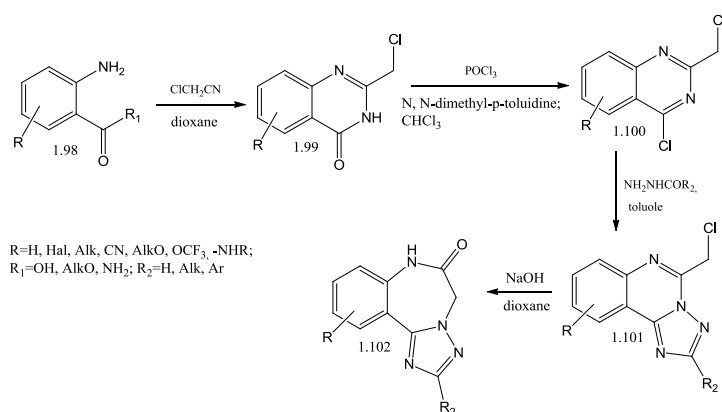


Рис. 1.35. Синтез імідазо[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,4]бенздіазепінів

В цьому ж патенті [39] описаний метод синтезу імідазо[1,5-*a*][1,2,4]-триазоло[1,5-*d*][1,4]бенздіазепінів та заміщених (1.106), який має певну відмінність від попереднього, і полягає у взаємодії 2-амінобензонітрилу (1.36) з метил хлорокарбонатом. Обробка проміжної сполуки 1.103 гідрозидами кислот у 1-метил-2-піролідоні приводить до 2- R -[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів (1.104), які гідролітичним розщепленням перетворювали у 3-(2-амінофеніл)-5- R -1*H*-[1,2,4]триазоли (1.64, рис. 1.36). Останні при взаємодії з хлороацетилхлоридом у суміші піридин-діоксан та температурі 10-15°C утворювали 2- R_2 -5*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,4]бенздіазепін-6(7*H*)-

они (1.102). Сполуки 1.102 активували фосфором хлороксидом, дифеніл хлоридофосфатом або сумішшю фосфору хлороксиду та 1,2,3-триазолу для одержання похідних 1.105, які без виділення, при взаємодії з літію діізопропіламідом, літію гексаметилдісілазидом або етил (Е)-(диметиламіно)-метиламіно)ацетатом утворювали сполуки 1.106 з виходом 33-87%.

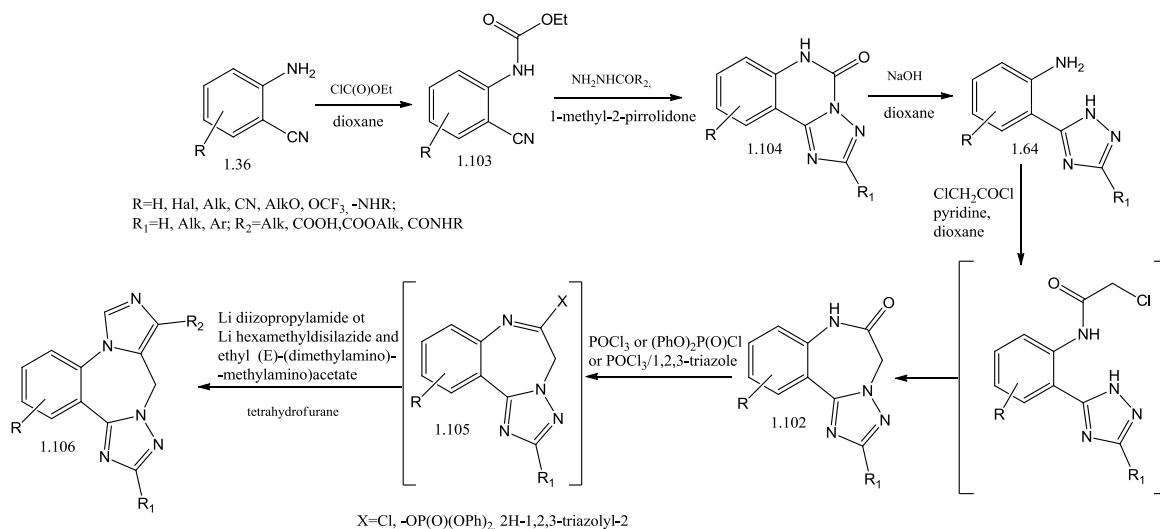


Рис. 1.36. Синтез імідазо[1,5-а][1,2,4]триазоло[1,5-д][1,4]бенздіазепів

Patrik Parik [40] досліджуючи поведінку 2-(2-амінофеніл)-1*H*-імідазолу (1.7) по відношенню ізоціанатів показав, що їх взаємодія в ацетонітрилі при кип'ятінні протягом 5 год приводить до утворення 1-алкіл-(арил)-3-[2-(1*H*-імідазоліл-2-іл)феніл]сечовин (1.107) з виходами 26-56% (рис. 1.37). Не зрозуміло, чому в роботі не розглядалась можливість перебігу побічної реакції [5+1]-гетероциклізації та утворення імідазо[1,2-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів. Тим більш, що виходи цільових сполук не значні, а зазначені імідазо[1,2-*c*]хіназолін-5(6*H*)-они можуть мати більш високу розчинність у ацетонітрилі.

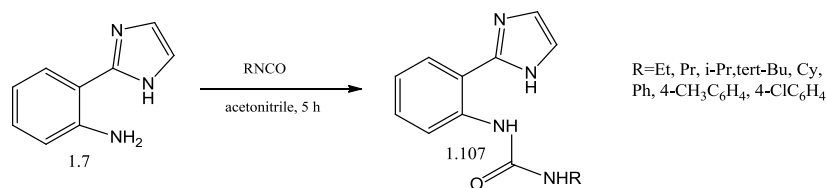


Рис. 1.37. Взаємодія 2-(2-амінофеніл)-1*H*-імідазолу з аліфатичними та ароматичними ізоціанатами

David St. C. Black зі співавторами [41] досліджував поведінку 3-*R*-5-*R*¹-1-(2-амінофеніл)піразолів (1.56) у реакції діазотування з можливістю *in situ* утилізації солей діазонію (1.108) в реакціях гетероциклізації. Показано, що солі діазонію при додаванні етил 2-метил-3-оксобутаноату утворюють суміші *E*-(*Z*)-ізомерів етил 2-{[2-(3-*R*-5-*R*₁-1*H*-піразол-1-іл)феніл]гідразоно}пропіонатів (1.109). Суміш була розділена хроматографічно на сілікагелі з використанням ілюєнту етилацетат/петролейний етер на індивідуальні ізомери. В подальшому гідразони (1.109) у середовищі поліфосфорної кислоти при нагрівання протягом 2 год були перетворені у етил 7-(3-*R*-5-*R*₁-1*H*-піразол-1-іл)-1*H*-індол-2-карбоксилати (1.110), які легко гідролізуються до відповідних карбонових кислот (1.111, рис. 1.38). Будова сполук доведена за допомогою ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопії, а ключових сполук з використанням мас-спектрометрії. В роботі обговорено, що 2-(3,5-дифеніл-1*H*-піразол-1-іл)бензодіазонію хлорид (1.108) за кімнатної температури протягом доби утворює 2-фенілпіразоло[1,5-*f*]фенантродин (1.112, рис. 1.38). Проте, перебіг зазначеної реакції викликає певні сумніви, так як будова сполуки 1.112 не досліджувалась фізико-хімічними методами.

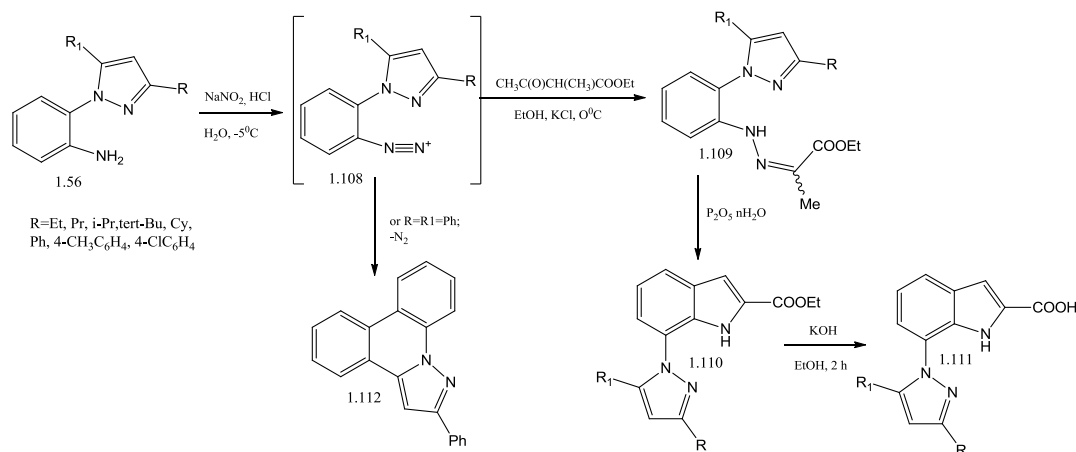


Рис. 1.38. Поведінка 3-*R*-5-*R*₁-1-(2-амінофеніл)піразолів у реакції діазотування та *in situ* утилізації солей діазонію в реакціях гетероциклізації

Синтез азоло[*c*]хіназолінів паладій(II) каталітичною аеробною оксидацією [2-(1*H*-1,2,4-триазол-(1*H*-тетразол)-5-іл)феніл]амінів (1.64, 1.68) розроблено групою вчених з Нідерландів [42] (рис. 1.39). Показано, що

сполуки 1.64 з ізоціанідами в різних розчинниках утворюють суміш двох ізомерних гетероциклів, а саме 2- R -5- R_2 -аміно[1,2,4]триазоло[1,5- c]- (1.113) та 3- R -5- R_2 -аміно-[1,2,4]триазоло[4,3- c]- (1.114) -хіназолінів. В роботі обговорено роль розчинника і встановлено, що утворенню структурних ізомерів сприяють полярні розчинники, тоді як у MeTHF та ацетонітрилі реакція перебігає селективно з утворенням [1,5- c]-ізомерів. Тоді як, сполуки 1.68 за зазначених умов з ізоціанідами утворювали 5- R^2 -аміно-тетразоло[1,5- c]хіназоліни (1.115). Важливо, що будова ключових структур доведена з використанням рентгеноструктурного аналізу.

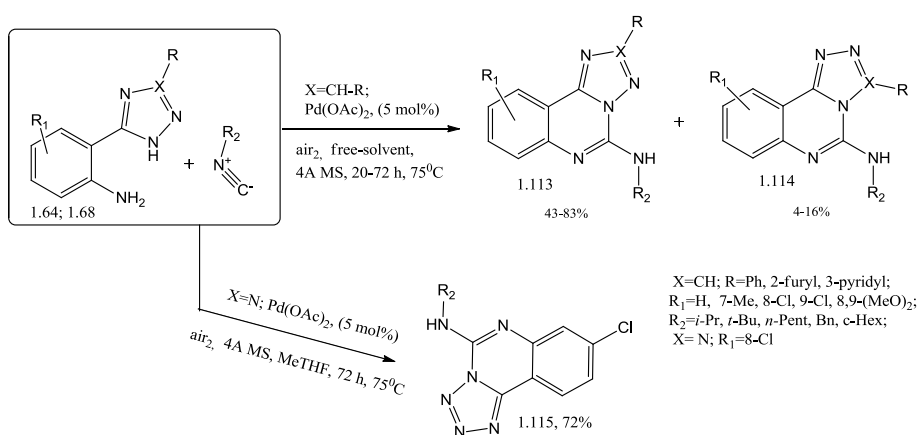


Рис. 1.39. Синтез азоло[c]хіназолінів паладій(II) каталітичною аеробною оксидацією

Ефективний купрум-каталічний *one-pot* синтез N -заміщених гетероциклів з використанням лігандів для формування $C-N$ -зв'язку обговорено у роботі Partasarathi Subramanian та Krishna P. Kaliappan [43] (рис. 1.40). Показано, що 2-(1 H -імідазол-1-іл)- (1.116а), 2-(1 H -бензімідазол-1-іл)- (1.116б) або 2-(1 H -1,2,4-триазол-1-іл)- (1.116с) аніліни з 2-бромопіридинами (1.117) у ДМФА за наявності міді(II) ацетату, калію фосфату та лігандів (фенантролін моногідрат або тетрабутиламонію йодид) формують 9-феніл-9 H -імідазо[1,2- a]- (1.118а), 5-феніл-5 H -бензімідазо[1,2- a]- (1.118б) або 4-феніл-4 H -[1,2,4]триазоло[1,5- a]- (1.118с) -бензімідазоли (вихід 18-87%). В роботі детально обговорена роль ліганду, каталізатору та основи у механізмі

реакції. Важливо, що будова сполук доведена ІЧ-, ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрами, в окремих випадках рентгеноструктурним аналізом.

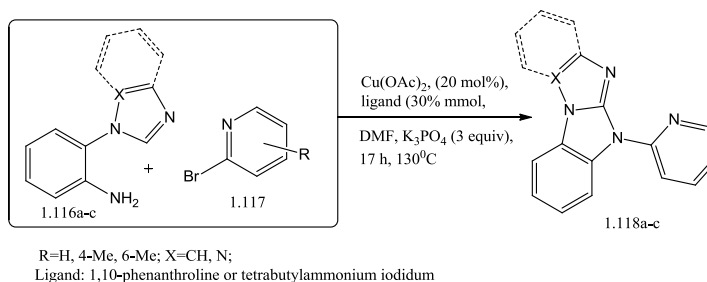


Рис. 1.40. Купрум-каталічний *one-pot* синтез *N*-заміщених гетероциклів на основі (азоліл)анілінів

Взаємодія 2-*R*-4-хлоро-6-(3-гетерил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів (1.119) з етилкарбаматом приводить до 9-хлоро-7-*R*-2-феніл-[1,2,4]триазоло-[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-онів (1.120, рис. 1.41) [44, 45]. Сполуки 1.120 також були синтезовані шляхом двостадійного синтезу з анілінів 1.119 та трихлорометилкарбонхлориду за присутності триетиламіну [45].

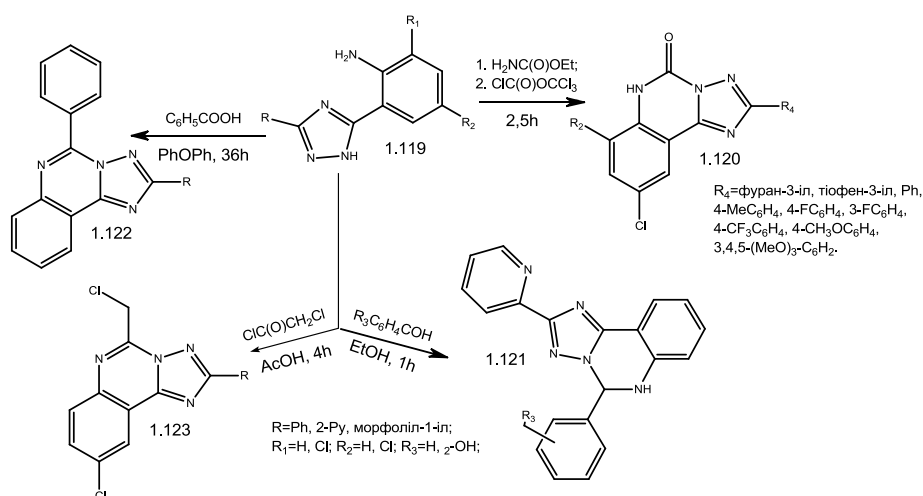


Рис. 1.41. 2-*R*-4-хлоро-6-(3-гетарил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)анілін в реакціях з деякими електрофільними реагентами

Відповідні 5-*R*-(2-піридил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни (1.121) синтезовані [5+1]-циклоконденсацією сполук 1.119 з альдегідами в етанолі [46, 47]. Конденсація вихідних сполук (1.119) з бензойною кислотою в дифеніловому естері за 190-200°C приводить до 5-феніл-2-*R*-[1,2,4]триа-

золо[1,5-*c*]хіназолінів (1.122) [45]. Gatta F. [48] отримав 9-хлоро-5-(хлорометил)-2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни (1.123) циклізацією сполук 1.119 з хлорангідридом хлорооцтової кислоти в оцтовій кислоті за наявності натрію ацетату (рис. 1.41).

Взаємодія 2-[1*H*-[1,2,4]триазоло-3-іл]аніліну (1.64) з 1-*R*-піперидин-4-онами приводить до спіропохідних 1.124, а їх *N*-метилування мурашиною кислотою за присутності натрію борогідриду – до 1-*R*-6'-*R*₁-спіропіперидин-4,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (1.125, рис. 1.42). Показано, що реакція приводить до утворення [1,5-*c*]-ізомерів, і пояснюється специфічним хімічним зсувом протону положення 2' триазолу (8.04 м.ч.) [49]. Це пояснення не є досить аргументованим, так як зазначений протон у різних структурних ізомерах має майже подібне електронне оточення.

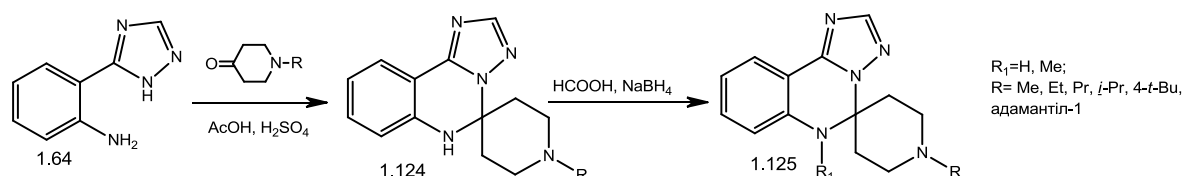


Рис. 1.42. Синтез 1-*R*-6'-*R*₁-спіропіперидин-4,5''-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів

Carmen Valo [50] розробив синтез 5-заміщених 1,2,4-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (1.126, 1.127) взаємодією 2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (1.64) з ціанамідами або триетилортоформіатом (рис. 1.43). В роботі досліджена взаємодія сполук 1.127 з оцтовим ангідридом, і показана можливість утворення *N*-ацильних похідних (1.128).

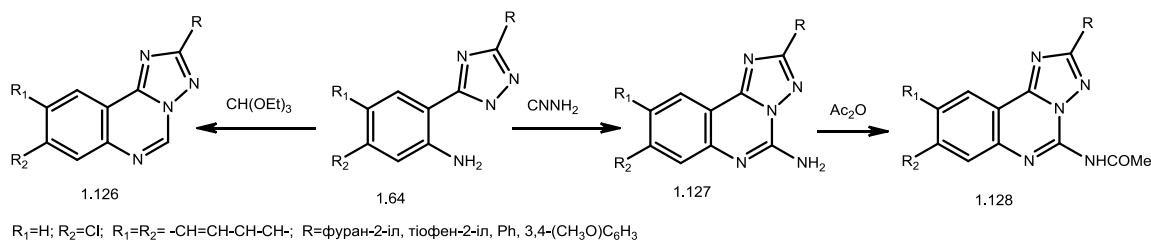


Рис. 1.43. Синтез та модифікація 5-заміщених 2-*R*-8-*R*₁-9-*R*₂-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів

Відповідні амінопохідні (1.129) були отримані [5+1]-циклоконденсацією {2-[3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}амінів (1.64) з ціаноамідами за присутності сульфатної кислоти, з ціанид хлоридом – в метанолі або хлоридній кислоті (рис. 1.44) [51].

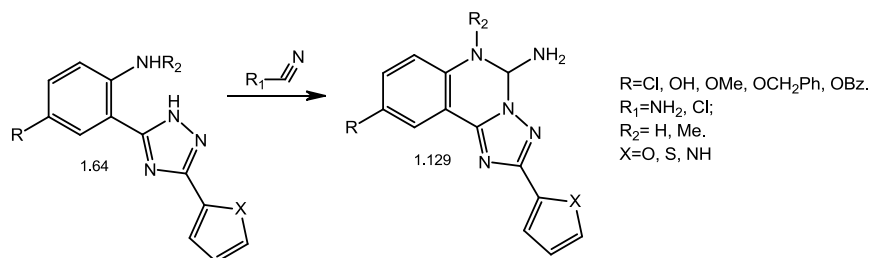


Рис. 1.44. [5+1]-Циклоконденсація {2-[3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл]-феніл}амінів з ціаноамідами та ціанхлоридом

Saha B. [7] обговорена можливість застосування 1-(2-амінофеніл)азолів (1.33, 1.85) у *Pictet-Spengler* реакції з альдегідами та кетонами. Показано, що вихідні сполуки в толуолі за наявності толуолсульфо кислоти формують C-N зв'язок і утворюють тетразола[1,5-a]- (1.130) та [1,2,3]триазоло[1,5-a]- (1.131) хіноксаліни (рис. 1.45). Перебіг даної реакції можливий тільки при взаємодії вихідних сполук з ароматичними альдегідами, які містять акцепторні групи.

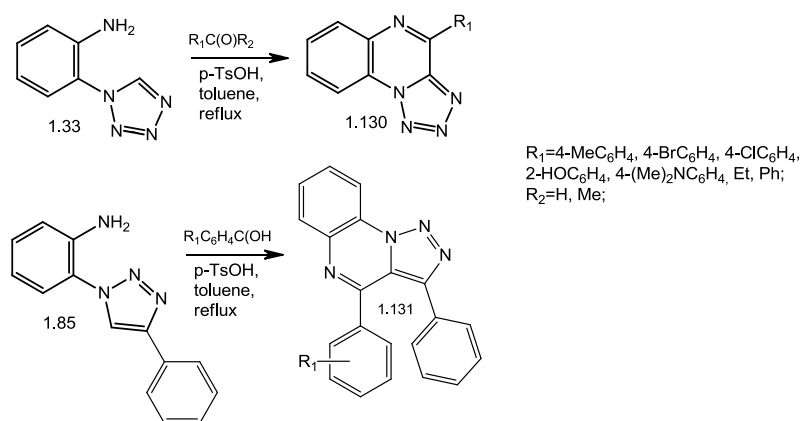


Рис. 1.45. *Pictet-Spengler* реакція 1-(2-амінофеніл)азолів

Волошина зі співавторами [52] дослідили взаємодію [2-(3-R-1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)феніл]амінів (1.64) з ангідридами дикарбонових кислот і показали, що при цьому утворюються (2-алкіл-(арил)-[1,2,4]триазоло[1,5-c]-хіназолін-5-іл)алкілкарбонові кислоти (1.133). В роботі обговорена роль

розчинника і встановлено, що сполуки (1.133) утворюються у середовищі киплячого діоксану, ДМФА або льодяної оцтової кислоти. Авторами виділені проміжні ацильні похідні (1.132) і визначено, що за зазначених умов та термолізі вони циклізуються до сполук 1.133 (рис. 1.46). В роботі детально обговорені ІЧ-, ^1H ЯМР-, хромато-мас- та мас-спектри синтезованих сполук.

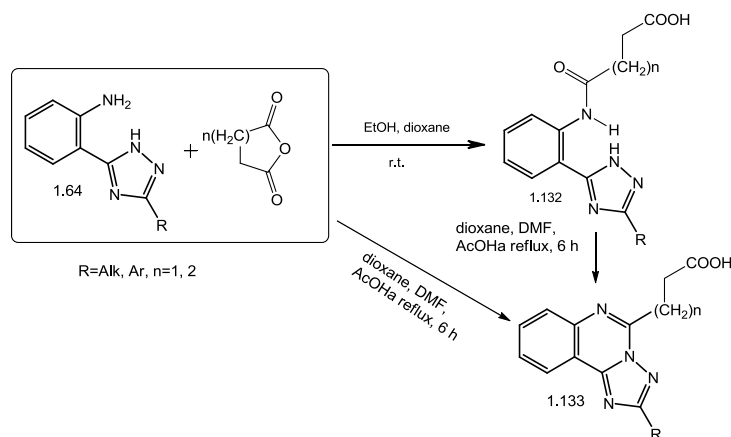


Рис. 1.46. Підходи до синтезу (2-алкіл-(арил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназолін-5-іл)алкілкарбонових кислот

Групою українських вчених [53-55] досліджена поведінка 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (1.64) в реакціях гетероциклізації з синтетичними еквівалентами фосгену (рис. 1.47).

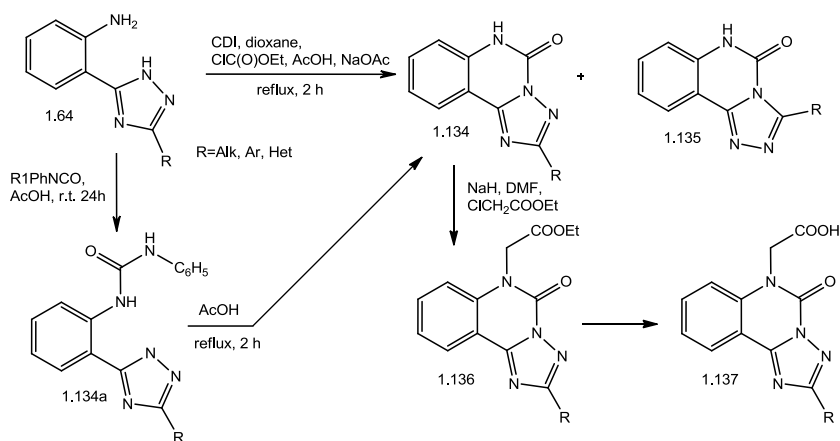


Рис. 1.47. 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміни у реакціях гетероциклізації з синтетичними еквівалентами фосгену

Відмічено, що реакції має певні особливості, а саме взаємодія сполуки 1.64 із СДІ в діоксані та ДМФА приводить до суміші ізомерних 2-R-6H-

[1,2,4]триазоло[1,5-с]- (1.134) та 3-*R*-6*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-с]- (1.135) – хіназолін-5-онів. Тоді як, сполука 1.64 із хлороетилкарбонатом в оцтовій кислоті за наявності натрію ацетату або з арилізотіанатами в оцтовій кислоті утворює тільки сполуки 1.134. Крім того, авторами проведена структурна модифікація сполук 1.134, а для доказу остаточної їх будови проведено рентгеноструктурне дослідження.

Взаємодія 2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (1.64) з карбондисульфідом у калій етилаті або з калій(натрій) ксантогенатом у спиртах приводить до калій 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-тіолатів (1.138) [56, 57]. Показано [57], що взаємодія вихідної сполуки (1.64) з фенілізотіанатом в пропанолі-2 та оцтовій кислоті приводить до суміші продуктів: вихідний амін, відповідна тіосечовина та тіон в співвідношенні 2:7:1 (рис. 1.48). Тоді як, підвищення температури кипіння призводить до утворення відповідних тіонів (1.139) та амінів 1.141 (співвідношення 2:1). Крім того, у зазначених роботах проведена модифікація тіолатів (1.138) до відповідних [(2-*R*-[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)тіо]оцтової кислоти (1.142) та її амідів (1.143).

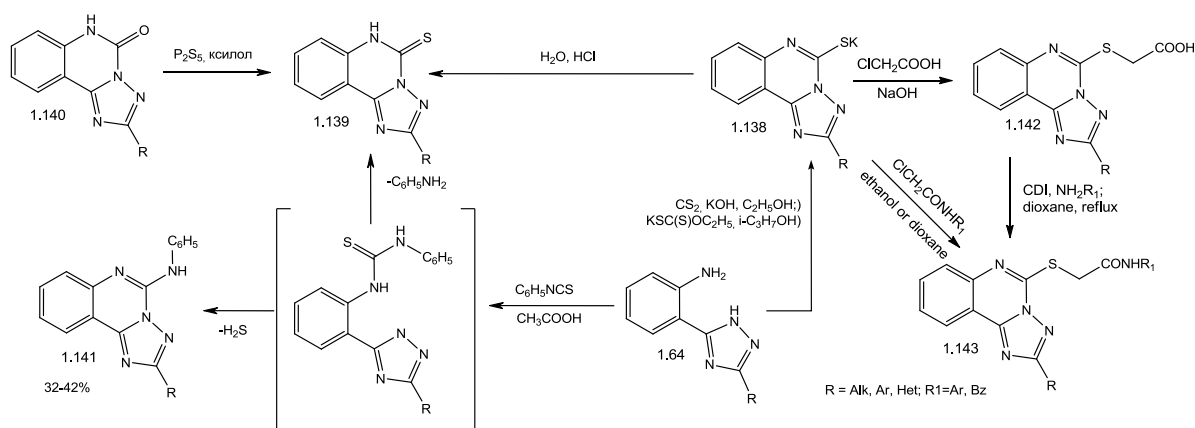


Рис. 1.48. Особливості синтез та модифікація 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-тіонів

У патенті USA 4,286,090 показано можливість утилізації заміщених [2-(1*H*-тетразол-5-іл)феніл]амінів (1.68) у реакції діазотування [58]. При цьому утворенні солі діазонію спонтанно формують нову гетероциклічну систему – тетразоло[1,5-с][1,2,3]бензотриазину (1.144). Сполуки 1.144 з

реакційного середовища видаляють екстракцією хлороформом (вихід 43-89%). В роботі також відмічено, що синтезовані сполуки є вибухонебезпечні і можуть застосовуватися як детонатори (рис. 1.49).

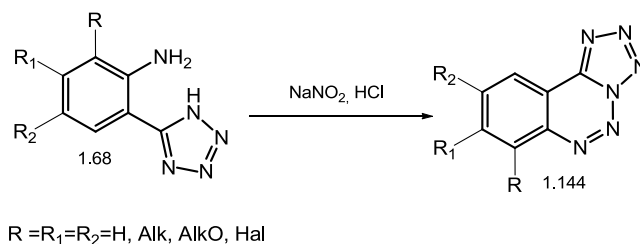


Рис. 1.49. Методи синтезу тетразоло[1,5-с][1,2,3]бензтриазинів

Ряд робіт О. А. Antipenko зі співавторами [59-61] присвячено гетероциклізації [2-(1*H*-тетразол-5-іл)феніл]аміну (1.68). Показано, що вихідна сполука при взаємодії із карбондисульфідом у калій етилаті або калій (натрій) ксантогенату у спиртах проходить до калій тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіолату (1.145). Калій тіолат (1.145) утилізований у реакціях з галогенвмісними сполуками, галогенкарбонowymi кислотами, їх естерами та амідами (рис. 1.50). В роботах авторів значна увага приділені фізико-хімічним та біологічним методам дослідження.

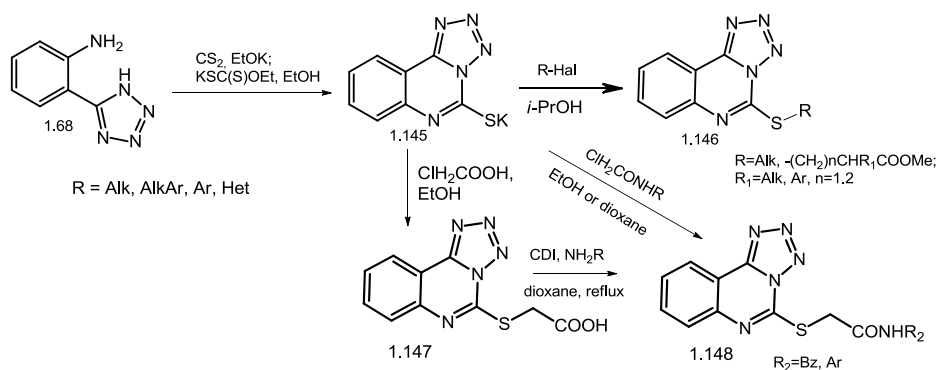


Рис. 1.50. Синтез та модифікація калій тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-тіолатів

Цими ж авторами [62] проведено дослідження реакційної здатності сполук 1.68 щодо алкіл-(арил-)ізоціанатів (рис. 1.51). Показано, що при витримуванні вихідних речовин в оцтовій кислоті при 20°C утворюються *N*-алкіл-(арил)-*N'*-[2-(1*H*-тетразоло-5-іл)феніл]сечовини (1.149), тоді як при

кип'ятінні зазначених субстратів формуються тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-они (1.50). Утворені продукти реакцій не викликають сумнівів, так як досліджені комплексом фізико-хімічних методів.

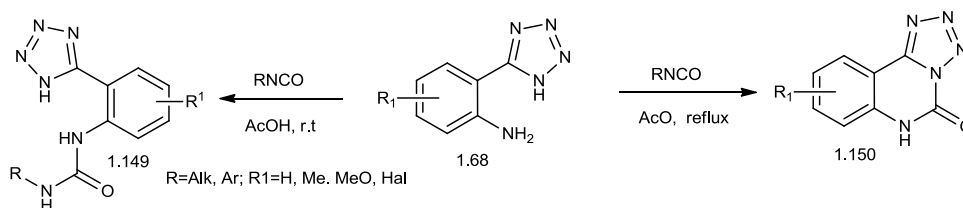


Рис. 1.51. Особливості взаємодії [2-(1*H*-тетразол-5-іл)феніл]амінів з алкіл-(арил)-ізоціанатами

Оригінальна стратегія синтезу 2-фенілхіназолін-4-амінів (1.153) через 5-фенілтетразоло[1,5-*c*]хіназоліни (1.152) показана у роботі Feng-Cheng Jia (рис. 1.52) [63]. Показано, що взаємодія 2-бромобензонітрилу (1.149) з натрій азидом та ароматичними альдегідами у ДМФА при Fe/Cu-каталізі приводить до несподіваного результату. Так, за ствердженням автора взаємодія представляє собою елегантний «доміно» процес. Тобто, реакція реалізується поетапно через ферум-каталітичне [3+2]-циклоприєднання з утворенням 5-(2-бромофеніл)-1*H*-тетразолу, купрум-каталітичну S_{NAr} -реакцію – 5-(2-азидофеніл)-1*H*-тетразолу, [5+1]-циклоприєднання – 5-феніл-5,6-дигідротетразоло[1,5-*c*]хіназоліну, окислення – 5-феніл-тетразоло[1,5-*c*]хіназоліну, купрум-каталітичне дінитрогенелімінування з утворенням 4-(гідроксіаміно)-2-фенілхіназоліну та його відновлення до цільових сполук 1.153. Важливо, що проміжні продукти використані для доведення протікання процесу та контролю над експериментом. Виходи кінцевих продуктів складають 42-82%.

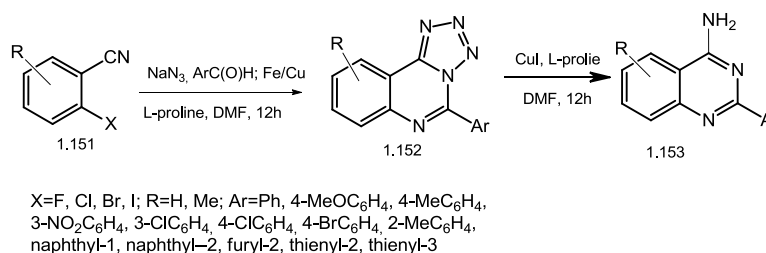


Рис. 1.52. Елегантний доміно процес синтезу 2-фенілхіназолін-4-амінів через відповідні 5-фенілтетразоло[1,5-*c*]хіназоліни

1.3 Біологічні властивості (азоліл)анілінів та продуктів їх хімічної модифікації

Аналіз матеріалу, викладеного у попередніх підрозділах, показує, що безпосередньо (азоліл)аніліни, а також їх продукти гетероциклізацій, містять «фармакофорні» фрагменти, зокрема різнопланові гетероциклічні системи та інші функціональні групи (аміно-, тіо-, карбоксильну групи). Певно, що зазначений факт спонукав дослідників до спрямованого пошуку біологічних речовин у даних рядах.

Слід зазначити, що (азоліл)аніліни рядом авторів були використані як ліганди в реакціях комплексоутворення для формування флуоресцентних сполук [22-24, 41, 63].

Вивчення біологічних властивостей (азоліл)анілінів та продуктів їх гетероциклізацій проводилося спорадично та за різними напрямками. Так, Gyorgy Domany [2] показав, що імідазол[1,2-с]хіназоліни (1.9) у концентрації 30μM проявляють АОА в мікосомах та гомогенаті головного мозку щурів на моделях НАДФН- та Fe²⁺-залежного ініціювання ВРО. Автори вказують, що синтезовані сполуки пригнічують процеси ліпідпероксидації на 14,3-100% і, що важливо, на їх активність суттєво впливають показники ліпофільності сполук. Так, 2,3-дифеніл-5,6-дигідроімідазо[1,2-с]хіназолін пригнічує процеси ліпідпероксидації на 100% і має найвищий показник ліофільності – logP 4.50.

Грунтовним дослідженням, що присвячено пошуку агоністів α₁-адренергічних рецепторів серед похідних 2-(1*H*-піразол-5-іл)- (1.18) та 2-(1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)- (1.19) анілінів, слід вважати роботу Speake [3]. В результаті досліджень встановлено, що зазначені сполуки виявили високу селективність щодо α_{1A}-рецепторів і не значну – щодо α_{1B}- та α_{1D}-рецепторів. Також у роботі показано, що *N*-(4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-ілметил)-2-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)анілін є агоністом всіх типів α₁-адренергічних рецепторів і є перспективною сполукою в плані пошуку кардіопротекторних засобів.

Робота Jon Valgeirsson [13] присвячена пошуку неселективних антагоністів кайнатних рецепторів методами *in vitro*. Показано, що [5-хлоро-2-(1*H*-тетразол-5-іл)феніл]амін (1.37) має значну IC_{50} (2,0 μ M) і заслуговує певної уваги як нейропротектор.

Змістовне дослідження на протигрибкову активність з використанням молекулярного докінгу проведене Shuijie Du [21] і встановлено, що 1-метил-*N*-[2-(1*H*-гетерил-(гетероцикліл-1)феніл]-3-(дифлуорометил)-1*H*-піразол-4-карбоксаміди (1.53) інгібують ріст *Colletotrichum orbiculare*, *Rhizoctonia solani*, *Phytophthora infestans*, *Pythium aphanidermatum*, *Fusarium moniliforme*, *Botryosphaeria berengeriana* та *Botrytis cinerea* на 17,24-94,12%. Найбільшу ефективність по відношенню зазначених грибів виявили сполуки, які мають у складі молекули 1-індазоліл- та 5-бромо-1-індазолільні фрагменти (EC_{50} 5.50-96.21 μ г/мл⁻¹), за деякими показниками перевищуючи препарат-порівняння «Боскалід» (2-хлоро-*N*-(4'-хлородифеніл-2-іл)нікотинамід). В роботі проведено аналіз зв'язку «структура – активність».

Дослідження на наявність інгібуючих властивостей щодо рецепторів VEGFR-1 та VEGFR-2 у [2-(1-арил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)феніл](гетерил-4-ілметил)амінів (1.71) показали, що сполуки з 3-флуоро(бромо-, *трет*-бутил-)фенільними замісниками та піридин-4-ільним фрагментом мають IC_{50} на рівні 0.046-0.13 μ M [32]. Автори провели докінг зазначених сполук та лікарського засобу «Ваталаніб» щодо зазначених рецептів і стверджують, що «сполуки-лідери» є перспективними протипухлинними засобами.

Дослідження щодо пошуку нових перспективних бронходилаторів серед 7-*R*-9-*R*₁-5-алкіл-2,3-дигідроімідазо[1,2-*c*]хіназолінів (1.89) та 7-*R*-9-*R*₁-2,6-дигідроімідазо[1,2-*c*]хіназолін-5(3*H*)-тіонів (1.92) проведено Rajesh H. Bahekar та Ranhu Ram Rao [38]. Показано, що зазначені сполуки в досліджах *in vitro* мають IC_{50} 1.1-1.6 $\times 10^3$ нг/мл. В роботі приділено увагу SAR-аналізу і вказано, що найвища активність характерна для похідних 1.89 з пропільним, етильним та метильним замісником. Проведені дослідження *in vivo* на щурах показали, що найактивніша сполука, 9-йодо-5-(1-пропіл)-2,3-дигідроімідазо-

[1,2-*c*]хіназолін знімає спазм бронхів на 87,1% і дещо поступаються препарату порівняння «Еуфіліну» (92,8%).

Цілий ряд заміщених 2- R_2 -5*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,4]бенздіазепін-6(7*H*)-онів (1.102) та імідазо[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*d*][1,4]бенздіазепів (1.106) як перспективних субстанцій з нейропротекторною дією описано у патенті США [39]. Вказано, що вони можуть знайти застосування для лікування когнітивних дисфункцій, шизофренії при хворобі Альцгеймера.

Синтезовані 1-алкіл-(арил)-3-[2-(1*H*-імідазоліл-2-іл)феніл]сечовини (1.107) вивчались на протитуберкульозну активність на штаммах *Mycobacterium tuberculosis* 331/88, *M. kansasii* 235/80, *M. kansasii* 6509/96 та *M. avium* 330/88 [40]. Встановлено, що МІК сечовин становить 250-1000 $\mu\text{M}/\text{л}$, і тільки 4-(1-ацетил-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-іл)феніл[3-(трифлуорометил)феніл]-карбамат заслуговує уваги як протитуберкульозний засіб (МІС = 2-8 $\mu\text{M}/\text{л}$).

В ряді публікацій [54, 57] обговорені результати дослідження антибактеріальної активності [2-(3- R -1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів (1.64) по відношенню до *St. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853 та *C. albicans* ATCC 885-653. Показано, що сполуки 1.64 проявляють помірну активність, їх МІК та МБК щодо штамів *Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus* знаходиться в межах 50-100 $\mu\text{кг}/\text{мл}$ та 100-200 $\mu\text{кг}/\text{мл}$, відповідно. Проте, зазначені похідні з 2-(3-)тієнільними замісниками у положенні 3 діють на *Staphylococcus aureus* у МІК 25 $\mu\text{кг}/\text{мл}$. Цікаво, що зазначені сполуки сприяли росту зернових культур [55].

Більш цікавими біологічними об'єктами виявились структурно модифіковані 2-[(1*H*-тетразол-5-іл)феніл]аміни (1.68) [62]. Так, 1-(2-(1*H*-тетразол-5-іл)- R_1 -феніл)-3- R_2 -феніл(етил)сечовини та R_1 -тетразоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-они суттєво знижували рівень глюкози у крові експериментальних щурів. Дослідження проведені на щурах з дексамезановим цукровим діабетом на моделях толерантності до глюкози, короткому інсуліновому та адреналіновому тесті, дозволили виявити ряд «сполук-лідерів», які перевищують за активністю метформін та гліклазид.

Серед 5-R-тіо-тетразоло[1,5-*c*]хіназолінів (1.146, 1.147), виявлені актопротектори [65]. Встановлено, що зазначений клас сполук збільшує тривалість плавання щурів при нормо-(гіпо-, гіпер-)термії, збільшує тривалість бігу на третбані тощо.

Вивчення впливу синтезованих сполук на цитотоксичність щодо люмінесцентних бактерій *P. leiognathi* Sh1 дозволило авторам планувати подальші дослідження по пошуку потенційних протипухлинних засобів [57, 59, 60]. Показано, що тетразол-([1,2,4]триазол)аніліни та анельовані похідні одержані на їх основі, проявляють протипухлинну активність щодо 60 клітинних ліній раку людини. Встановлений один із можливих механізмів їх протипухлинної дії, а саме інгібування синтезу протеїн кіназ СК2 [61].

Похідні (1,2,4-триазол)анілінів та 1,2,4-триазоло[1,5-*c*]хіназолів досліджені на моделях гострого порушення мозкового кровообігу у щурів за допомогою антиортостатичної гіпокінезії як антигіпоксанти [66].

Чисельна комбінаторна бібліотека заміщених 1,4-діаміно-2-(тіазол-2-іл)бензолів запропонована в якості реагентів для фарбування кератинових волокон [67]. Подібні, (ізоксалін-3-іл)ацилбензоли запропоновані в якості ефективних гербіцидних засобів [68].

Таким чином, проведений аналіз літературних даних показує, що синтез [2-(3-арил-1,2,4-триазол)феніл]амінів та їх реакційна здатність є не системним та малодослідженим, фізико-хімічні властивості та зокрема таутомерія, не вивчалась. Тим більш, що ряд сформованих на їх основі гетероциклічних систем виявляють біологічну активність і є цікавими для пошуку та створення на їх основі нових високоефективних і малотоксичних лікарських засобів.

Враховуючи вищенаведене, синтез [2-(3-арил-1,2,4-триазол)феніл]-амінів та дослідження перебігу та напрямку реакцій із електрофільними реагентами, а також встановлення будови, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей продуктів цих реакцій є виправданим та актуальним.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ
[2-(3-АРИЛ-1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ)ФЕНІЛ]АМІНІВ

Синтетичні можливості модифікації 4-гідразинохіназолінів дозволяють розглядати їх як ефективні прекурсори для побудови нових гетероциклічних систем. Так, використання зазначеного реагенту у реакціях [4+2]-циклоконденсації дозволяє отримувати ряд [1,2,4]триазоло[*c*]-, [1,2,4]триазино[*c*]-хіназолінів, а наявність у даних гетероциклів біоформних фрагментів та можливість їх структурної модифікації надає перспективи для пошуку біологічно активних речовин [69-78]. Тим більш продукти їх модифікації, а саме [2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]аміни та 6-*R*-3-(2-амінофеніл)-4*H*-[1,2,4]триазин-5-они, є цікавими об'єктами в плані їх утилізації у реакціях [5+1]-циклоконденсації як класичних біфунклеофілів [49, 52-57, 72, 73, 76-83]. Проте, методи синтезу та реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів з електрофільними реагентами носять спорадичний характер, а синтезовані сполуки практично не вивчені у плані фізико-хімічних та біологічних властивостей.

З урахуванням того, що методи синтезу відповідних [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів маловивчені, даний етап роботи присвячений розробці ефективних методів синтезу 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, вивченню їх гідролітичного розчеплення, дослідженню таутомерної рівноваги серед 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з використанням квантово-хімічних та спектральних методів аналізу.

2.1 Синтез та гідролітичне розчеплення 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]-хіназолінів

Анелювання триазольного кільця до хіназолінового циклу проводили за відомими методами [70-73, 84-88]: гетероциклізацією (3*H*-хіназолін-4-ілі-

ден)гідрозидів арилкарбонових кислот (1.1-1.18) у льодяній оцтовій кислоті (метод А) або окиснювальною гетероциклізацією 4-ариліденгідрозинохіназолінів (2.1-2.5) з використанням бром у льодяній оцтовій кислоті (метод Б) (рис. 2.1). В усіх випадках гідрозиди 1.1-1.18 досить легко перетворюються в цільові речовини 4.1-4.18 (табл. 2.1-2.2). Винятком є гідрозиди 1.2 та 1.5 з *o*-флуоро- та *o*-трифлуорометильним замісниками у фенільному субституенту, які потребують більш жорстких умов гетероциклізації, а саме кип'ятіння у фосфору трихлорооксиді протягом 6 год. Зазначене може бути пов'язане із дезекрануючим впливом замісників (флуор- та трифлуорометил-) фенільної субституенти і, як наслідок, пониженням електрофільності атому Карбону ацильного залишку.

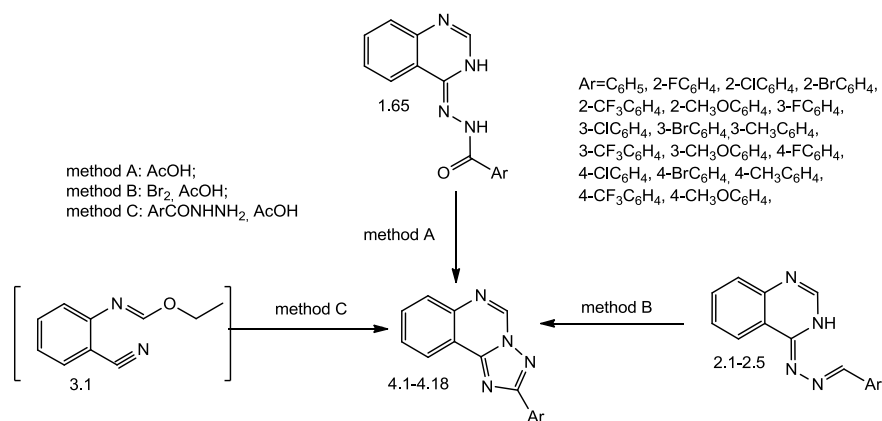


Рис 2.1. Основні підходи до синтезу 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]-хіназолінів

Важливо, що у всіх випадках проміжні [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]хіназоліни піддаються ANRORC-перегрупуванню з утворенням 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (4.1-4.18). Зазначене підтверджується проведеними раніше дослідженнями [69, 84-89], зустрічним синтезом сполук 4.1, 4.6, 4.8 та 4.15, а саме гетероциклізацією етил *N*-(2-ціанофеніл)формімідату (3.1) з гідрозидами ароматиних кислот (метод С, рис. 2.1), який перебігає з одночасним формуванням як піримідинового, так і триазольного циклу [70, 72]. Так, сполуки 4.1, 4.6, 4.8 та 4.15, одержані за методом С, виявились ідентичними до сполук, одержаних за методами А та Б.

Таблиця 2.1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Ar	Т.п., °C	Вихід, %			Емпірична формула**	APCI: <i>m/z</i>
			A	Б	С		
1	2	3	4	5	6	7	8
4.1	Ph	202-204	88,7	42,9	68,9	C ₁₅ H ₁₀ N ₄	247 [M+1]
4.2	2-FC ₆ H ₄	184-186*	73,0	–	–	C ₁₅ H ₉ FN ₄	265 [M+1]
4.3	2-ClC ₆ H ₄	168-170	84,4	73,2	–	C ₁₅ H ₉ ClN ₄	281 [M+1], 283 [M+3]
4.4	2-BrC ₆ H ₄	162-164	89,6	–	–	C ₁₅ H ₉ BrN ₄	327 [M+2], 328 [M+3]
4.5	2-CF ₃ C ₆ H ₄	158-160*	67,8	–	–	C ₁₆ H ₉ F ₃ N ₄	315 [M+1]
4.6	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	142-144	93,5	67,3	53,2	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O	277 [M+1]
4.7	3-FC ₆ H ₄	208-209	92,0	–	–	C ₁₆ H ₉ F ₃ N ₄	315 [M+1]
4.8	3-ClC ₆ H ₄	224-226	89,3	–	63,6	C ₁₅ H ₉ ClN ₄	281 [M+1], 283 [M+3]
4.9	3-BrC ₆ H ₄	231-232	95,6	–	–	C ₁₅ H ₉ BrN ₄	–
4.10	3-CH ₃ C ₆ H ₄	224-226	92,3	–	–	C ₁₆ H ₁₂ N ₄	261 [M+1], 262 [M+2]
4.11	3-CF ₃ C ₆ H ₄	220-224	86,4	–	–	C ₁₆ H ₉ F ₃ N ₄	315 [M+1]
4.12	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	199-201	94,6	–	–	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O	276 [M], 278 [M+2]

Продовж. табл. 2.1

1	2	3	4	5	6	7	8
4.13	4-FC ₆ H ₄	268-269	78,6	–	–	C ₁₅ H ₉ FN ₄	265 [M+1], 266 [M+2]
4.14	4-ClC ₆ H ₄	>300	92,3	70,5	–	C ₁₅ H ₉ ClN ₄	281 [M+1], 283 [M+3]
4.15	4-BrC ₆ H ₄	296-298	92,3	81,2	53,6	C ₁₅ H ₉ BrN ₄	325 [M], 327 [M+2]
4.16	4-CH ₃ C ₆ H ₄	276-278	93,2	–	–	C ₁₆ H ₁₂ N ₄	261 [M+1]
4.17	4-CF ₃ C ₆ H ₄	230-232	83,2	–	–	C ₁₆ H ₉ F ₃ N ₄	315 [M+1]
4.18	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	194-196	83,3	–	–	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O	277 [M+1]

Примітки: * – реакція гетероциклізації проведена у фосфору хлорооксиді;

** – фізико-хімічні властивості сполук 4.1-4.4, 4.6, 4.8, 4.10, 4.13-4.18 відповідають літературним даним [70, 72].

Таблиця 2.2

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	C	H	N	C	H	N
1	2	3	4	5	6	7
4.1	73,16	4,09	22,75	73,15	4,07	22,73
4.2	68,18	3,43	21,20	68,18	3,40	21,18
4.3	64,18	3,23	19,96	64,16	3,21	19,98
4.4	55,41	2,79	17,23	55,39	2,76	17,21
4.5	61,15	2,89	17,83	61,13	2,87	17,80
4.6	69,55	4,38	20,28	69,53	4,36	20,25
4.7	61,15	2,89	17,83	61,12	2,86	17,77
4.8	64,18	3,23	19,96	64,21	3,26	19,97
4.9	55,41	2,79	17,23	55,43	2,82	17,25
4.10	73,83	4,65	21,52	73,81	4,63	21,52
4.11	61,15	2,89	17,83	61,18	2,92	17,86
4.12	69,55	4,38	20,28	69,55	4,40	20,28
4.13	68,18	3,43	21,20	68,15	3,40	21,18

Продовж. табл. 2.2

1	2	3	4	5	6	7
4.14	64,18	3,23	19,96	64,19	3,24	19,98
4.15	55,41	2,79	17,23	55,43	2,81	17,25
4.16	73,83	4,65	21,52	73,86	4,68	21,55
4.17	61,15	2,89	17,83	61,16	2,88	17,85
4.18	69,55	4,38	20,28	69,58	4,39	20,31

Останній метод синтезу *s*-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів виявився менш ефективний за попередні, призводив до більш низьких виходів кінцевих продуктів і, що небажано, до додаткової їх очистки.

В подальшому сполуки 4.1-4.18 утилізовані в реакціях гідролітичного розщеплення. Відомо [26, 72], що легкість перебігу даної реакції визначає основність реагентів. Високоосновні нуклеофіли (гідроксиди або алкоксиди лужних металів, гідразин гідрат) із зазначеними субстратами у воді або спирто-водному середовищі реагують на протязі за 1 год з високими виходами. Крім того, у реакціях гідролітичного розщеплення нуклеофілом може виступати вода. У даному випадку реакція перебігає за 30-60 хв і потребує кислотного каталізу [29, 30, 72, 73]. Проте, розщеплення піримідинового циклу 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів та вплив (електронний ефект та положення) замісників в арильному фрагменті на перебіг зазначених реакцій є малодослідженими.

Встановлено [90, 91], що гідролітичне розщеплення сполук 4.1-4.18 у спирто-водному середовищі при додаванні хлоридної кислоти, кип'ятінні впродовж 30-60 хв приводить до утворення [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (5.1-5.18) з виходами 89,6-99,2% (рис. 2.2, табл. 2.3-2.4). Запропоновані умови є оптимальними для синтезу цільових сполук, оскільки результатом реакції у спирто-водному середовищі при додаванні гідразин гідрату, гідроксиду або мелилату натрію є не тільки сполуки 5.1-5.18, але й продукти більш глибокої деструкції молекули. Важливо, що подовження тривалості реакції не приводить до збільшення виходів цільових продуктів. Відмічено, що за запропонованих умов синтезу не спостерігається суттєвого впливу *o*-, *m*-, *n*-заміщеного арильного замісника положення 2 триазолохіназолінового циклу на тривалість реакції та виходи кінцевих продуктів.

Визначальним для гідролітичного розщеплення піримідинового циклу є протонування N¹-атому, яке приводить до суттєвого посилення позитивного заряду на С⁵-атомі [82, 90]. Утворений аддукт досить легко приєднує нуклеофіл (молекулу води), внаслідок чого відбувається розрив зв'язку N(4)–

C(5), а наступна нуклеофільна атака водою приводить до елімінації формиатної кислоти і утворення сполук 4.1-4.18.

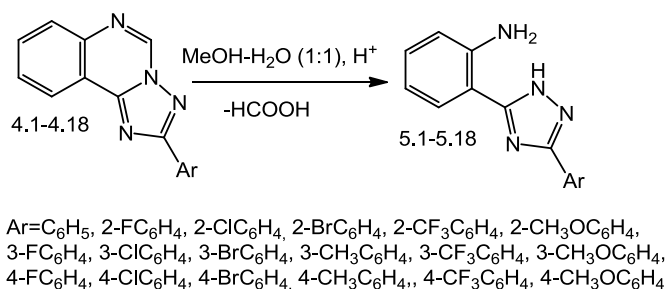


Рис. 2.2. Гідролітичне розщеплення піримідинового циклу в 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінах

Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена хроматомас-спектрометрично, будова – елементним аналізом, ІЧ-, ¹H та ¹³C ЯМР-, мас-спектрами (дод. А, табл. А.1-А.4). У хроматомас-спектрах сполук 4.1-4.18 реєструються піки іонів [M] та [M+1], які відповідають розрахунковій масі та однозначно доводять перебіг реакції гетероциклізації. Тоді як сполуки 5.1-5.18 у хроматомас-спектрах характеризуються іонами [M+1] та [M+2], що підтверджує перебіг реакції гідролітичного розщеплення і вказує на їх більш високі основні властивості у порівнянні зі сполуками 4.1-4.18.

¹H-ЯМР-спектри сполук 4.1-4.18 характеризує сигнал синглетного Н-5 s-триазоло[1,5-с]хіназолінового циклу, який резонує при 9.85-9.25 м.ч. [69, 72]. Важливо, що хімічний зсув даного протону пов'язаний з донорно-акцепторними властивостями та положенням замісника у фенільній субституенті положення 2. Протони хіназолінового циклу реєструються при 8.56-7.71 м.ч. як АВСД-система у вигляді послідовно розташованих дублетів Н-10 та Н-7 і триплетів Н-8 та Н-9. Крім того, для сполук 4.1-4.18 характерна відповідна інтегральна картина та хімічні зсуви сигналів протонів заміщених фенільних замісників положення 2 [92].

Таблиця 2.3

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Ar	Т.п., °C	Вихід, %	Емпірична формула*	APCI: <i>m/z</i>
1	2	3	4	5	6
5.1	Ph	188-190	99,2	C ₁₄ H ₁₂ N ₄	237 [M+1], 238 [M+2];
5.2	2-FC ₆ H ₄	195-197	89,6	C ₁₄ H ₁₁ FN ₄	255 [M+1], 256 [M+2];
5.3	2-ClC ₆ H ₄	156-158	92,8	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄	271 [M+1], 273 [M+3], 274 [M+4]
5.4	2-BrC ₆ H ₄	143-145	92,9	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₄	316 [M+1], 317 [M+2]
5.5	2-CF ₃ C ₆ H ₄	201-203	90,7	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₄	305 [M+1], 306 [M+2]
5.6	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	135-136	90,6	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	267 [M+1], 268 [M+2]
5.7	3-FC ₆ H ₄	215-217	93,8	C ₁₄ H ₁₁ FN ₄	255 [M+1], 256 [M+2]
5.8	3-ClC ₆ H ₄	196-197	95,5	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄	271 [M+1], 273 [M+3], 274 [M+4]
5.9	3-BrC ₆ H ₄	196-197	96,6	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₄	316 [M+1], 317 [M+2]
5.10	3-CH ₃ C ₆ H ₄	260-262	98,6	C ₁₅ H ₁₄ N ₄	251 [M+1], 252 [M+2]
5.11	3-CF ₃ C ₆ H ₄	237-239	94,2	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₄	305 [M+1], 306 [M+2]
5.12	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	177-179	95,5	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	267 [M+1], 268 [M+2]
5.13	4-FC ₆ H ₄	209-211	93,4	C ₁₄ H ₁₁ FN ₄	255 [M+1], 256 [M+2]
5.14	4-ClC ₆ H ₄	289-291	97,3	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄	271 [M+1], 273 [M+3], 274 [M+4]

Продовж. табл. 2.3

1	2	3	4	5	6
5.15	4-BrC ₆ H ₄	216-218	98,4	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₄	316 [M+1], 317 [M+2]
5.16	4-CH ₃ C ₆ H ₄	166-168	97,6	C ₁₅ H ₁₄ N ₄	251 [M+1], 252 [M+2]
5.17	4-CF ₃ C ₆ H ₄	252-253	94,1	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₄	305 [M+1], 306 [M+2]
5.18	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	206-207	91,3	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O	267 [M+1], 268 [M+2]

Примітка. * – фізико-хімічні властивості сполук 5.1, 5.4, 5.6, 5.8, 5.10, 5.13, 5.14, 5.16-5.18 відповідають літературним даним [72]

Таблиця 2.4

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
1	2	3	4	5	6	7
5.1	71,17	5,12	23,71	71,16	5,13	23,73
5.2	66,13	4,36	22,03	66,16	4,38	22,07
5.3	62,11	4,10	20,70	61,13	4,13	20,73
5.4	53,35	3,52	17,78	53,33	3,51	17,75
5.5	59,21	3,64	18,41	59,20	3,61	18,38
5.6	67,65	5,30	21,04	67,66	5,33	21,06
5.7	66,13	4,36	22,03	66,12	4,35	22,01
5.8	62,11	4,10	20,70	62,10	4,10	20,67
5.9	53,35	3,52	17,78	53,37	3,56	17,81
5.10	71,98	5,64	22,38	72,01	5,68	22,41
5.11	59,21	3,64	18,41	59,24	3,68	18,45
5.12	67,65	5,30	21,04	67,67	5,34	21,09
5.13	66,13	4,36	22,03	66,10	4,32	22,01
5.14	62,11	4,10	20,70	62,16	4,15	20,73

Продовж. табл. 2.4

1	2	3	4	5	6	7
5.15	53,35	3,52	17,78	53,33	3,51	17,76
5.16	71,98	5,64	22,38	71,96	5,62	22,35
5.17	59,21	3,64	18,41	59,20	3,62	18,39
5.18	67,65	5,30	21,04	67,62	5,28	21,01

Тоді як в ^1H ЯМР-спектрах сполук 5.1-5.18 сигнали ароматичних протонів анілінового фрагменту молекули реєструються у більш сильному полі з відповідною мультиплетністю та хімічним зсувом: дублет Н3 в області 8.03-7.62 м.ч., триплет Н4 – 6.88-6.58 м.ч., триплет Н5 – 7.57-7.08 м.ч., дублет Н6 – 7.16-6.74 м.ч. Хімічний зсув та мультиплетність протонів арильного замісника положення 3 триазольного циклу залежить від положення функціональної групи і реєструється в області 8.41-7.02 м.ч. Цікавим аспектом ^1H ЯМР-спектрів є резонування сигналу протонів NH_2 -групи. Так, резонування зазначених протонів 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 їх відсутність (5.4, 5.5, 5.11, 5.12, 5.13, 5.15, 5.18) за рахунок обміну з розчинником може бути пояснене азол-азольною (прототропною) таутомерією сполук 5.1-5.18. Зазначене 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 триазолу.

Для додаткового підтвердження структури синтезованих сполук були досліджені ^{13}C ЯМР-спектри. Відношення сигналів яких проведено з використанням DEPT-експерименту. Важливо, що атоми C_3 та C_5 триазолового циклу у сполук 5.1-5.18 реєструються як уширені синглети при 162.81-158.10 м.ч. та 158.86-150.79 м.ч., що підтверджує таутомерні переходи у розчинах DMSO-d_6 . Крім того, значний слабопольний хімічний зсув атому C_1 анілінового фрагменту (147.50-141.31 м.ч) за рахунок донорного ефекту аміногрупи вказує на гідролітичне розчеплення піримідинового циклу.

Картина мас-спектрів (ЕУ) 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (4.1, 4.4, 4.6, 4.7, 4.11, 4.13, 4.15, 4.16, 4.18) вказує на ароматичність даної трициклічної системи: $[\text{M}]^{+\bullet}$ для більшості сполук має максимальну інтенсивність. Для $\text{M}^{+\bullet}$ зазначених сполук характерний основний напрямок фрагментації за зв'язками $\text{C}(10\text{b})\text{--N}(1)$ та $\text{N}(3)\text{--N}(4)$ з відщепленням амідинового фрагменту ($[\text{RC}(\text{N})\text{N}]^+$) та утворенням фрагментарного іону, маса якого відповідає розрахунковій масі хіназоліну (m/z 129), тобто у даному випадку відбувається деструкція триазольного циклу. Подальша картина розкладу типова для

хіназоліній-катиону [69]. Ряд синтезованих сполук мають особливості фрагментації під електронним ударом: сполука 4.6 попередньо викидує з $[M]^{+\bullet}$ радикали CH_3 (m/z 262), $-OCH_3$ (m/z 245) та HCN (m/z 248), що вірогідно обумовлено «*o*-ефектом» замісника, який змінює розподіл електронної густини у триазолохіназоліновому циклі [93, 94]. Мас-спектри сполук 4.4 та 4.15 мають два рівноінтенсивні піки молекулярних іонів (m/z 324 (100-86,2%), m/z 326 (93,5-87,9%), що підтверджує наявність атомів бромів.

Мас-спектри (ЕУ) сполук (5.1, 5.4, 5.6, 5.14, 5.17 та 5.18) також характеризуються високоінтенсивним $[M]^{+\bullet}$, напрямки фрагментації якого залежать від донорно-акцепторних властивостей арильного замісника положення 3. Так, у випадку сполуки 5.1 фрагментація $[M]^{+\bullet}$ відбувається за двома паралельними напрямками, перший пов'язаний з розривом зв'язків $N(2)-C(3)$ та $C(5)-N(1)$ та утворенням фрагментарного іону $[M-N_2]^{+\bullet}$ (m/z 207 а.о., 7,0%), другий – з розривом зв'язків $C(5)-N(1)$ та $C(3)-N(4)$ та утворенням іонів $[M-o-NH_2C_6H_4CN]^{+\bullet}$ та $[M-o-NH_2C_6H_4CNH]^{+\bullet}$ з m/z 119 а.о. (9,7%) та m/z 118 а.о. (21,7%). Утворення зазначених іонів, вірогідно, вказує на існуванням 1,2,4-триазолів у газовій фазі у вигляді декількох таутомерних форм. Уведення замісників до фенільної субституенти (сполуки 5.4, 5.6, 5.14, 5.17 та 5.18) приводить до певної зміни картини мас-спектру, а саме до появи додаткових напрямків фрагментації $[M]^{+\bullet}$ [93, 94].

ІЧ-спектр сполуки 4.1-4.18 характеризується валентними коливаннями CH -зв'язків в області 3091-2849 cm^{-1} , які проявляються як плечі на основній аліфатичній смузі (ν_{CH}). Поглинання в області 1627-1500 cm^{-1} та 774 cm^{-1} відповідає коливанням CH -зв'язків ароматичного кільця [95, 96]. Тоді як ІЧ-спектри сполук 5.1-5.18 суттєво відрізняються від попередніх, мають характеристичні коливань зв'язків первинної аміногрупи (ν_{NH_2} при 3366-3124 cm^{-1} , δ_{NH} – 1618-1589 cm^{-1}), валентні і деформаційні коливання триазольного циклу при 1250-1429 cm^{-1} та 1180-950 cm^{-1} [95, 96].

2.2 Дослідження таутомерної рівноваги в ряді 3,5-диарил-1,2,4-триазолів за допомогою квантово-хімічних та фізико-хімічних методів

Таутомерна рівновага 1,2,4-триазолу та його С-заміщених похідних інтенсивно досліджена експериментально та теоретично. Стосовно найпростішого випадку (не заміщений 1,2,4-триазол) Майкл Х. Палмер базуючись на фотоелектронних спектрах та значній різниці в розрахованих вільних енергіях Гібса двох можливих таутомерних форм (1*H*, 4*H*) дійшов висновку, що 1*H*-ізомер є переважаючим [97] і, що важливо, даний факт узгоджується з іншими літературними джерелами [98-103]. Рухаючись до складніших систем з одним або декількома замісниками у 3 та 5 положеннях можливим є існування трьох таутомерних форм 1*H*, 2*H*, 4*H* (рис. 2.3).

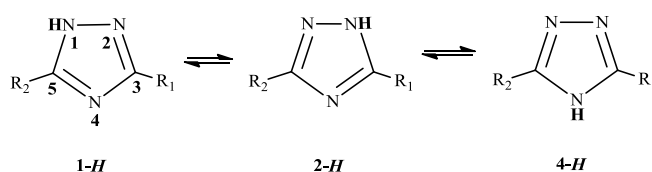


Рис. 2.3. Приклади існування таутомерів 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолів

Слід відмітити, що серед опрацьованих літературних джерел 4*H*-таутомер є або ж найменш вірогідним або експериментально незафіксованим для всіх нижче розглянутих похідних 1,2,4-триазолу. Існування 1*H*-, 2*H*-форм окремо або присутність їх суміші залежить від орієнтації та електронного ефекту замісників. Встановлено, що для 3-метокси-1,2,4-триазолу [99], 3-метил-тіо-1,2,4-триазолу [100] найбільш вірогідною формою існування є 2*H*-форма. У випадку 3-аміно-1,2,4-триазолу на основі теоретичних досліджень в газовій фазі передбачено існування суміші 1*H*-, 2*H*-форм [98]. Однак, розрахунки з урахуванням розчинника показали зсув таутомерної рівноваги в бік 2*H*-форми, що узгоджується зі спостереженнями в твердій фазі [101]. Розрахунки енергетичних параметрів похідних 3-метил-1,2,4-триазолу дали підстави очікувати 1*H*- та 2*H*-форму у відносно рівних

концентраціях [103]. Отже, з усього вищесказаного можна зробити висновок про те, що електродонорні замісники стабілізують ту таутомерну форму, у якій рухливий протон зв'язаний з найближчим до замісника атомом нітрогену. У випадку слабкої донорної сили замісника (3-метил-1,2,4-триазол) найбільш вірогідним є існування суміші 1*H*- та 2*H*-таутомерів.

Аналіз літератури щодо арилзаміщених 1,2,4-триазолів дозволив встановити наступне: (1) електродонорні замісники в *p*-положенні стабілізують форму, в якій пірольний нітроген локалізується в найближчому положенні до замісника; (2) електроноакцепторні замісники у *p*-положенні стабілізують форму, в якій пірольний нітроген локалізується у дальньому положенні до замісника; (3) замісники, що знаходяться в *o*-положенні та здатні утворювати водневий зв'язок, стабілізують форму, в якій пірольний нітроген локалізується в найближчому положенні до замісника [101].

Проте, в доступних джерелах відсутні дані стосовно таутомерних властивостей диарилзаміщених похідних 1,2,4-триазолу. Отже, у даному підрозділі проведено аналіз взаємного впливу замісників різної природи на таутомерну рівновагу у ряду [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів за допомогою квантово-хімічних та фізико-хімічних методів [102].

[2-(3-Арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміни (5) можуть існувати в трьох таутомерних формах (t_1 , t_2 , t_3). Окрім цього за рахунок обертання обох арильних кілець відносно триазолової системи можливим є знаходження кожного таутомеру в одній із чотирьох можливих конформацій (a-d, рис 2.4).

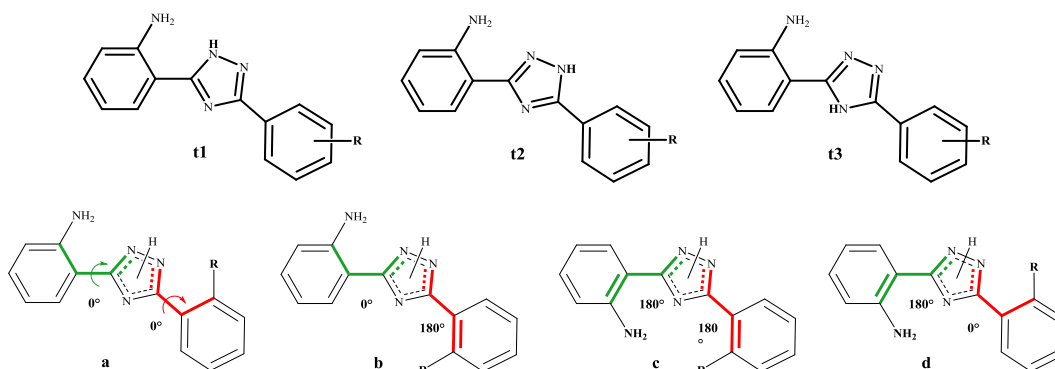


Рис. 2.4. Можливі таутомерні та конформаційні форми [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів

За результатами розрахунку величин ΔG всіх вищезгаданих конформерів були визначені найбільш енергетично вигідні форми в межах кожного таутомеру (табл. 2.5). Із табл. 2.5 видно, що сполука 5.1 існує переважно у вигляді $2H$ -таутомеру (t_{1c}). Цей факт можна пояснити більшим ступенем супряження неподіленої пари електронів аміногрупи з триазольним кільцем в t_1 , що можна проілюструвати наступними граничними структурами (рис. 2.5). Введення об'ємних замісників ($-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$) в o -положення призводить до виходу із площини триазольного фрагменту відповідного арильного кільця, при цьому у випадку донорної CH_3 -групи спостерігається співіснування двох таутомерних форм (57.8:42.1), тоді як CF_3 -група стабілізує $1H$ -таутомер (t_{2a}) за рахунок водневого зв'язку $\text{N}(2)\text{-H}\cdots\text{F}$. При уведенні інших замісників в o -положення (табл. 2.5) зберігається планарна структура всієї молекули та спостерігається утворення аналогічних водневих зв'язків $\text{N}(2)\text{-H}\cdots\text{X}$. Характерно, що зі збільшенням здатності замісника до утворення водневого зв'язку зростає заселеність $1H$ -таутомерної форми (t_{2a}), яка сягає 99,7% у сполучі 5.6. Отже, вклад замісників за здатністю до утворення водневого зв'язку та електронним ефектом у заселеність $1H$ -таутомерної форми (t_{2a}) розташований наступним чином: $\text{CF}_3 < \text{CH}_3 < \text{Br} < \text{Cl} < \text{F} < \text{OCH}_3$.

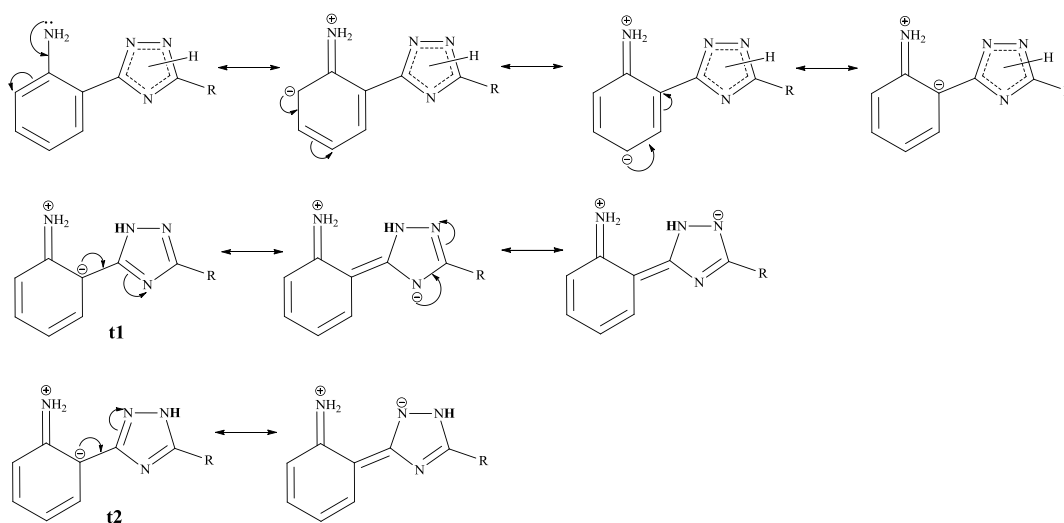


Рис. 2.5. Особливості розподілу електронної густини в молекулі [2-(3-феніл-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]аміну (5.1)

Таблиця 2.5

**Величини відносних енергій (ΔE_{rel} , ккал/моль) та заселеності (P, %) таутомерних форм
[2-(3-феніл-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів**

Таутомерні форми конформерів*	ΔE_{rel}	P	Таутомерні форми конформерів	ΔE_{rel}	P
1	2	3	4	5	6
R=H (сполука 5.1)			R= <i>o</i> -F (5.2)		
t _{1c}	0.0	87.4	t _{1d}	1.3	9.4
t _{2c}	1.1	12.5	t _{2a}	0.0	90.3
t _{3a}	4.1	0.1	t _{3b}	3.4	0.3
R= <i>o</i> -CH ₃			R= <i>m</i> -F (5.7)		
t _{1d}	0.0	57.8	t _{1c}	0.0	88.9
t _{2b}	0.2	42.1	t _{2b}	1.2	11.1
t _{3a}	3.5	0.1	t _{3a}	4.4	0.05
R= <i>m</i> -CH ₃ (5.10)			R= <i>p</i> -F (5.13)		
t _{1c}	0.0	73.6	t _{1c}	0.0	54.4
t _{2b}	0.6	26.3	t _{2a}	1.0	36.1
t _{3a}	3.9	0.1	t _{3a}	4.3	9.5

Продовж. табл. 2.5

1	2	3	4	5	6
R= <i>p</i> -CH ₃ (5.16)			R= <i>o</i> -Cl (5.3)		
t _{1c}	0.0	71.7	t _{1c}	0.6	26.2
t _{2a}	0.6	28.2	t _{2a}	0.0	73.4
t _{3a}	3.9	0.1	t _{3b}	3.2	0.3
R= <i>o</i> -CF ₃ (5.5)			R= <i>m</i> -Cl (5.8)		
t _{1c}	0.0	69.5	t _{1c}	0.0	89.7
t _{2a}	0.5	30.3	t _{2b}	1.3	10.2
t _{3b}	6.2	0.2	t _{3a}	4.5	0.04
R= <i>m</i> -CF ₃ (5.11)			R= <i>p</i> -Cl (5.14)		
t _{1c}	0.0	93.2	t _{1c}	0.0	56.3
t _{2b}	1.6	6.8	t _{2a}	1.2	34.4
t _{3a}	4.8	0.03	t _{3a}	4.5	9.2
R= <i>p</i> -CF ₃ (5.17)			R= <i>o</i> -Br (5.4)		
t _{1c}	0.0	59.6	t _{1c}	0.3	38.7
t _{2a}	1.6	31.4	t _{2a}	0.0	61.0
t _{3a}	4.7	9.0	t _{3b}	3.2	0.3

Продовж. табл. 2.5

1	2	3	4	5	6
R= <i>o</i> -OCH ₃ (5.6)			R= <i>m</i> -Br (5.9)		
t _{1d}	4.8	0.02	t _{1c}	0.0	90.5
t _{2a}	0.0	99.7	t _{2b}	1.3	9.4
t _{3b}	3.5	0.3	t _{3a}	4.6	0.04
R= <i>m</i> -OCH ₃ (5.12)			R= <i>p</i> -Br (5.15)		
t _{1c}	0.0	78.2	t _{1c}	0.0	56.5
t _{2b}	0.8	21.7	t _{2a}	1.2	34.1
t _{3a}	4.1	0.1	t _{3a}	4.4	9.4
R= <i>p</i> -OCH ₃ (5.18)					
t _{1c}	0.0	66.8			
t _{2a}	0.4	33.1			
t _{3a}	3.9	0.1			

Примітка. * – в табл. наведені дані тільки для таутомерні форми конформерів з оптимальними величинами відносних енергій (ΔE_{rel} , ккал/моль)

Уведення донорних замісників (CH_3 - та CH_3O -груп) в *m*-положення (сполуки 5.10, 5.12) дещо підвищує заселеність *1H*-таутомеру (t_2b) у порівнянні зі сполукою 5.1, тоді як в ряді електроноакцепторних замісників ($-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CF}_3$) заселеність вказаного таутомеру у сполук 5.7-5.9, 5.11 поступово знижується від 11,1% до 6,8 % (табл. 2.5). Отже, існуванню основного *2H*-таутомеру (t_1c) від 98,2% до 73,6% сприяють електронні властивості замісників, і за даним вкладом вони розташовані наступним чином: $\text{CH}_3 < \text{OCH}_3 < \text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{CF}_3$.

Всі замісники в *n*-положенні підвищують заселеність *1H*-таутомеру (t_2a) від 28,2% до 36,1%, що можна пояснити зокрема граничними структурами для фенільного замісника з CH_3O -групою, які свідчать про можливість більшого ступеня супряження неподіленої пари електронів замісника з триазольним фрагментом у випадку t_2a (рис. 2.6). Проте, і в даному випадку сполуки 5.13-5.18 існують переважно у вигляді *2H*-таутомеру (t_1c), а їх існування визначає високий позитивний мезомерний або позитивний індуктивний ефекти (табл. 2.5). За вкладом замісників в існування *2H*-таутомеру (t_1c) вони розташовані наступним чином: $\text{F} < \text{Br} < \text{CF}_3 < \text{OCH}_3 < \text{CH}_3 < \text{Cl}$.

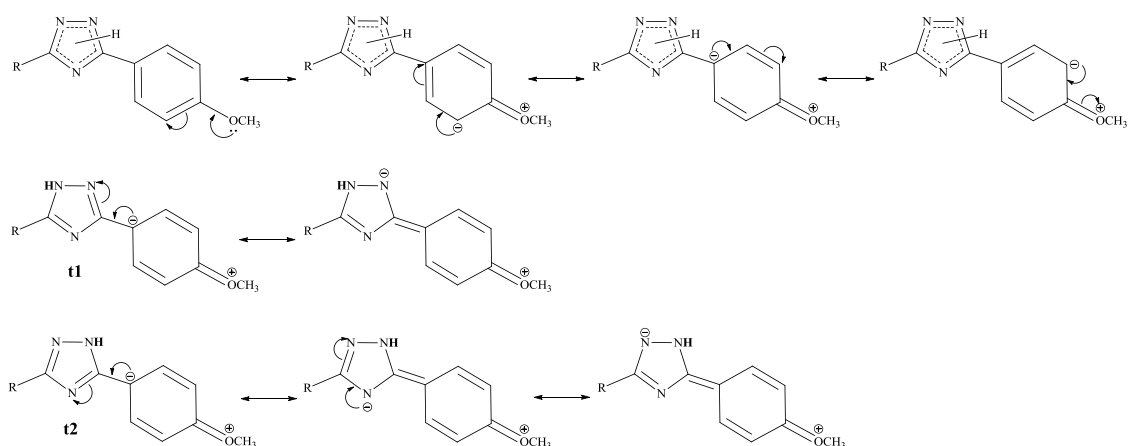


Рис. 2.6. Особливості розподілу електронної густини в молекулі [2-(3-(4-метоксифеніл)-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]аміну (5.6)

Не менш цікавим аспектом подальшого дослідження азол-азольної таутомерії є вивчення поведінки сполук 5.1-5.14 у нейтральних, основних та кислих середовищах (табл. 2.6) за допомогою УФ-спектрофотометрії, що підтвердить характер прототропної рівноваги у деяких розчинниках і надасть змогу в подальшому визначитись з середовищем проведення реакцій [5+1]-циклоконденсації та можливістю селективного утворення триазино[с]-хіназолінового циклу.

Як показали результати досліджень? УФ-спектр сполуки 5.1 в метанолі характеризується чотирьма смугами поглинання (табл. 2.6). Перша смуга характеризується максимумом при 212 нм, друга – при 233 нм, третя – при 244-270 нм (плече), а четверта – при 319 нм. Для пояснення природи максимумів поглинання в зазначеній сполуці слід звернути увагу на походження смуг поглинання як азолів, так і бензену та аніліну. π -Електронна система бензену в УФ-спектрі характеризується трьома смугами поглинання, які за класифікацією [104] позначаються відповідно як $1B$, $1L_a$ та $1L_b$ -смуги. Вони проявляються при 183 нм, 204 нм та 256 нм. $\pi \rightarrow \pi^*$ -Перехід, що зумовлює смугу при 183 нм належить до дозволеного переходу, тоді як смуги при 204 та 256 нм зумовлені забороненими переходами. Уведення до бензену ауксохромних груп ($-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$) призводить до батохромного зсуву смуг поглинання, і, що важливо, їх інтенсивність в більшості випадків підвищується і залежить від електронного ефекту замісника. Тобто, додаткова пара електронів функціональної групи здатна взаємодіяти з π -електронною системою бензену. Так, в УФ-спектрі водних розчинів аніліну, згідно до даних [105], спостерігають лише дві смуги з максимумами відповідно при 230 нм (ϵ 8600) та 280 нм (ϵ 1430). Тоді як, смуги поглинання в азолів з одним або декількома атомами Нітрогену мають подібність до циклопентадієну та характеризуються смугами поглинання в короткохвильовій ділянці спектру [106-109]. Згідно даних літератури 1,2,4-триазол у водних розчинах має смугу середньої інтенсивності з максимумом при 187 нм [107, 108]. Характерною особливістю цього спектру є відсутність смуг поглинання, зумов-

лених переходом з орбіти неподілених електронів гетероатомів на π -орбіту кільця. Тому на підставі вищенаведених даних літератури першу смугу з максимумом при 212 нм слід віднести до 1L_a -смуги фенільного замісника 2 положення, яка зазнає незначного батохромного зсуву за рахунок електронних переходів, які обумовлені мезомерними ефектами у триазольному фрагменті. Максимум поглинання при 233 нм (1L_a -смуга) у сполуці 5.1 зумовлений $\pi \rightarrow \pi^*$ -електронний переходом в *o*-амінофенільному заміснику («смуга бензольного поглинання» характерна для аніліну). Певне зміщення максимумів вищезазначених смуг поглинання та виникнення плеча при 244-270 нм може бути пояснена накладання 1L_b -смуг *o*-амінофенільного замісника та фенільного замісника 2 положення. Отже, довгохвильовий низькоінтенсивний максимум (λ_4) при 319 нм обумовлений *p*- π -кон'югацією у молекулі досліджуваної сполуки в цілому з включенням *p*-електронів атому Нітрогену 1,2,4-триазолу. Таким чином, зазначена структура переважно існує у метанолі у вигляді таутомерної форми t_1 .

Електронні спектри поглинання сполук 5.2-5.18 подібні до попередньої структури, але мають певну особливість (табл. 2.6). Так, у випадку [2-(3-(2-*R*-феніл)-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів (5.2, 5.3, 5.5, 5.6) уведення в *o*-положення функціональних груп ($-F$, $-Cl$, $-OCH_3$), які місять неподілені пари електронів за зовнішньому електронному рівні (мезомерний ефект), приводить до зникнення λ_2 -смуги та незначного гіпсохромного зсуву λ_3 - та λ_4 -смуг поглинання. Зазначене приводить до утворення водневого зв'язку між замісником та *NH*-фрагментом триазольного циклу і, вірогідно, утворення псевдотриціклічної системи. Даний факт приводить до існування молекули у вигляді таутомерної форми t_2 (табл. 2.6). У випадку введення CF_3 -групи (індуктивний ефект) до фенільного замісника УФ-спектр сполуки 5.5 подібний до 5.1, тобто утворення водневого зв'язку мало вірогідно, а у молекулі існують обидва таутомери t_1 та t_2 у співвідношенні 69,5 до 30,3% (табл. 2.5). Тоді як в УФ-спектрах сполук 5.7, 5.8, 5.11-5.13, 5.17 та 5.18 із функціональними групами ($-F$, $-Cl$, $-CF_3$, $-OCH_3$) у *m*- та *n*-положенні

фенільного замісника спостерігається батохромний зсув λ_3 -, λ_4 -смуг поглинання. Зазначене можна пояснити існуванням у метанолі двох таутомерних форм t_1 та t_2 , з перевагою таутомеру t_1 (табл. 2.6). Важливо, що це узгоджується із розрахунковими даними (табл. 2.5).

Таблиця 2.6

УФ-спектри [2-(3-арил-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів у метанолі

Сполука	R	УФ-спектри, нм			
		$\lambda_{1 \text{ макс}}$ (А)	$\lambda_{2 \text{ макс}}$ (А)	$\lambda_{3 \text{ макс}}$ (А)	$\lambda_{4 \text{ макс}}$ (А)
5.1	H	212 (0.99)	233 (0.83)	244-270*	319 (0.17)
5.2	<i>o</i> -F	210 (1.16)	226 (1.37)	250-270*	323 (0.19)
5.3	<i>o</i> -Cl	214 (1.60)	–	250-269*	326 (0.19)
5.5	<i>o</i> -CF ₃	–	224 (1.36)	250-269*	327 (0.19)
5.6	<i>o</i> -OCH ₃	214 (1.79)	–	246-270*	305 (0.38)
5.7	<i>m</i> -F	208 (1.37)	225-230*	257-265*	328 (0.19)
5.8	<i>m</i> -Cl	215 (1.58)	225-230*	258-265*	330 (0.15)
5.11	<i>m</i> -CF ₃	208 (1.82)	227 (1.57)	257-266*	331 (0.21)
5.12	<i>m</i> -OCH ₃	219 (1.34)	250-267*	293 (0.13)	320 (0.11)
5.13	<i>p</i> -F	208 (1.14)	228 (1.32)	260-267*	326-329*
5.17	<i>p</i> -CF ₃	206 (1.1)	230 (1.10)	260-266*	325-331*
5.18	<i>p</i> -OCH ₃	213 (1.81)	232 (1.19)	256 (1.19)	322 (0.28)

Примітка. * – смуги поглинання проявляються у вигляді плеча

Що стосується УФ-спектрів поглинання сполук 5.1-5.7, 5.8, 5.11-5.13, 5.17 та 5.18 у 1 М розчині хлоридної кислоти, то звертає на себе увагу зникнення λ_2 - та λ_4 -смуг поглинання (табл. 2.7). Це можна пояснити протонуванням аміно-групи та сусіднього з пірольним піримідинового атому Нітрогену триазольного циклу і однозначно зникненням $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів, як

в аніліновому фрагменті, так і *p*- π -переходів у молекулі триазолу [110]. Зазначене стабілізує кватернізовану таутомерну форму t_1 .

Таблиця 2.7

**УФ-спектри [2-(3-арил-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів
у 1 М розчині хлоридної кислоти**

Сполука	R	УФ-спектри. нм			
		$\lambda_{1 \text{ макс}}$ (А)	$\lambda_{2 \text{ макс}}$ (А)	$\lambda_{3 \text{ макс}}$ (А)	$\lambda_{4 \text{ макс}}$ (А)
5.1	H	207 (0.77)	–	270 (0.56)	–
5.2	<i>o</i> -F	207 (1.16)	–	255 (0.83)	–
5.3	<i>o</i> -Cl	207 (1.50)	–	251 (0.71)	–
5.5	<i>o</i> -CF ₃	206 (1.22)	–	244 (0.73)	–
5.6	<i>o</i> -OCH ₃	207 (1.37)	–	263 (0.74)	309 (0.31)
5.7	<i>m</i> -F	207 (0.98)	–	257 (0.76)	–
5.8	<i>m</i> -Cl	207 (1.50)	–	258 (0.69)	–
5.11	<i>m</i> -CF ₃	207 (1.44)	–	255 (0.80)	–
5.12	<i>m</i> -OCH ₃	207 (0.86)	–	262 (0.46)	–
5.13	<i>p</i> -F	207 (1.20)	–	259-260*	–
5.18	<i>p</i> -OCH ₃	206 (0.95)	216-225*	285 (0.94)	–

Примітка. * – смуги поглинання проявляються у вигляді плеча

Подібна картина спостерігається для УФ-спектрів сполук 5.1-5.3, 5.5, 5.7, 5.8, 5.11, 5.12 в 1М розчині натрію гідроксиду, а саме зникнення λ_1 -смуги та гіпсохромний зсув λ_4 -смуги поглинання (табл. 2.8). Даний факт, можна пояснити взаємодією молекули з натрію гідроксидом за пірольним атомом Нітрогену триазольного циклу, що приводить до надлишкової електронної густини у циклі і, як наслідок, незалежних $\pi \rightarrow \pi^*$ - електронних переходів в аніліновому фрагменті та фенільному заміснику. Довгохвильовий максимум

(λ_4) при 298-307 нм, обумовлений *p*- π -кон'югацією у молекулі, у більшості випадків проявляється як плече. Отже, зазначені структури у розчинах натрію гідроксиду існують переважно у вигляді таутомерної форми t_1 .

Таблиця 2.8

**УФ-спектри [2-(3-арил-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів
у 1 М розчині натрію гідроксиду**

Сполука	R	УФ-спектри. нм			
		$\lambda_{1 \text{ макс}}$ (А)	$\lambda_{2 \text{ макс}}$ (А)	$\lambda_{3 \text{ макс}}$ (А)	$\lambda_{4 \text{ макс}}$ (А)
5.1	H	–	222 (0.97)	268 (0.43)	302-306*
5.2	<i>o</i> -F	–	223 (1.18)	250-269*	306 (0.21)
5.3	<i>o</i> -Cl	–	222 (1.20)	–	303 (0.18)
5.5	<i>o</i> -CF ₃	–	223 (1.12)	250-267*	306 (0.17)
5.7	<i>m</i> -F	–	223 (1.18)	260-265*	295-307*
5.8	<i>m</i> -Cl	–	222 (1.16)	260-265*	295-307*
5.11	<i>m</i> -CF ₃	–	222 (1.24)	–	–
5.12	<i>m</i> -OCH ₃	–	223 (1.27)	265 (0.35)	298 (0.27)

Примітка. * – смуги поглинання проявляються у вигляді плеча

Ефективним методом дослідження таутомерних властивостей сполук 5.1-5.18 є порівняння теоретично розрахованих спектрів всіх можливих таутомерних форм з експериментальними спектрами (рис. 2.7-2.9). Для дослідження відібрані сполуки 5.6, 5.12, 5.18, які вже при квантово-хімічних розрахунках показали суттєвий вплив положення замісника на кількісний вміст того чи іншого таутомеру.

Порівняння експериментальних (розчинник метанол) та розрахованих спектрів свідчить, що знаходження CH₃O-групи в *o*-положенні фенільної субституенти триазольного циклу стабілізує (за рахунок водневого зв'язку) існування сполуки 5.6 переважно у 2*H*-формі (рис. 2.7).

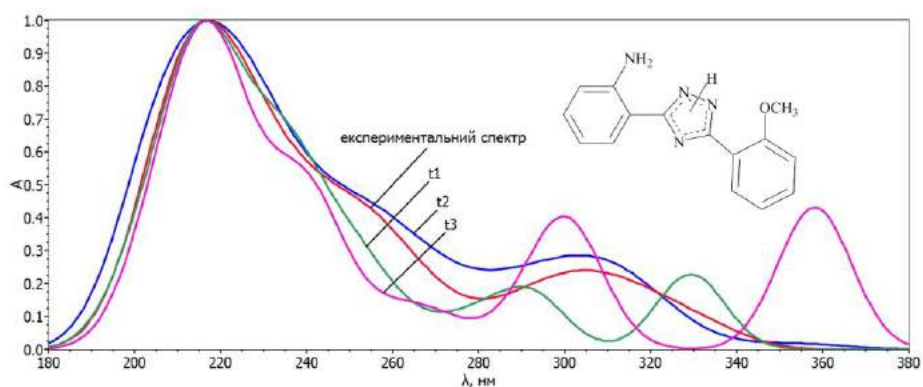


Рис. 2.7. Розрахунковий та експериментальний УФ-спектр таутомерів (t_1 , t_2 , t_3) для сполуки 5.6

Переміщення зазначеного замісника в *m*- (сполука 5.12) та *n*- (5.18) положення приводить до існування сполук в 1*H*-формі (рис. 2.8, 2.9).

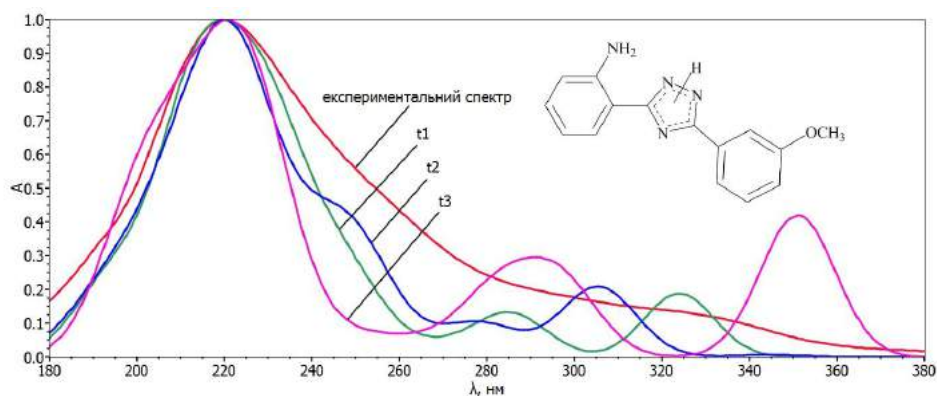


Рис. 2.8. Розрахунковий та експериментальний УФ-спектр таутомерів (t_1 , t_2 , t_3) для сполуки 5.12

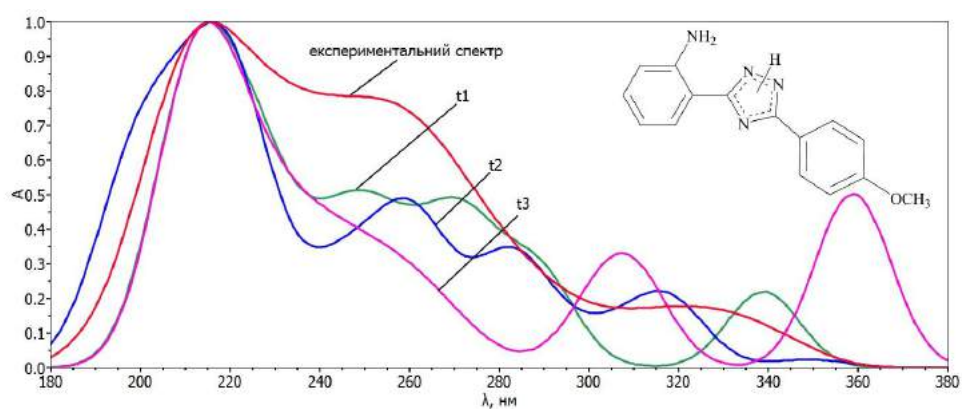


Рис. 2.9. Розрахунковий та експериментальний УФ-спектр таутомерів (t_1 , t_2 , t_3) сполуки 5.18

Крім того, для детального дослідження азол-азольної таутомерії та вкладу кожної із таутомерних форм ($1H$ (t_1), $2H$ (t_2) та $4H$ (t_3)) в кристалічну решітку проведено рентгеноструктурне дослідження нейтральної молекули (сполука 5.17). Монокристал для рентгенівських досліджень вирощено кристалізацією сполуки 5.17 зі спирту метилового. Сполука кристалізується у вигляді безбарвних ромбічних кристалів у просторовій групі $Pbca$ ($d_{\text{calc}} = 1.495 \text{ g/cm}^3$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.122 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 1248$). Всі неводневі атоми у молекулі 5.17, за винятком атомів флуору, лежать в площині в межах $0,02 \text{ \AA}$ (рис. 2.10).

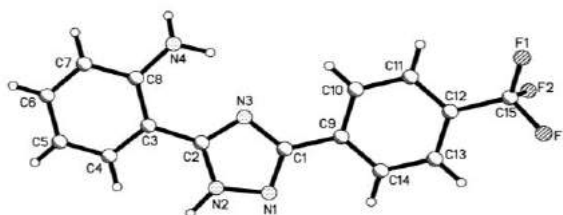


Рис. 2.10. Молекулярна структура та нумерація атомів сполуки 5.17 за даними рентгеноструктурного дослідження

Планарна конформація стабілізується за $N4-H4N_b \dots N3$ внутрішньо-молекулярним водневим зв'язком ($H \dots N$ 2.05 \AA $N-H \dots N$ 126°) та аттрактивними взаємодіями $H14 \dots N1$ та $H10 \dots N3$ ($H \dots N$ $2,59 \text{ \AA}$ і $2,60 \text{ \AA}$, відповідно), які згідно даних про суми Ван-дер-Ваальсових радіусів ($2,67 \text{ \AA}$) не можуть вважатися водневими зв'язками (валентні кути 99° і 101° , відповідно) [111, 112]. В кристалі молекула 5.17 упакована у вигляді гофрованих ланцюгів уздовж кристалографічного напрямку $[0 \ 1 \ 0]$ за рахунок формування взаємодій $N2-H \dots N4'$ ($0.5-x, y-0.5, z$) $H \dots N$ 2.01 \AA $N-H \dots N$ 161° . Участь $N4$ атому у цьому водневому зв'язку приводить до пірамідальної конформації аміно-групи (сума валентних кутів від центру віддзеркалювання $N4$ атому – 335°). Сусідні ланцюги утворюються за рахунок напруженого зв'язку $N4-H4N_a \dots N1'$ ($-x, 0.5+y, 0.5-z$), який є міжмолекулярним водневим зв'язком ($H \dots N$ 2.43 \AA $N-H \dots N$ 135°). Все зазначене вказує на те, що сполука 5.17 у кристалічній формі існує у вигляді

1*H*-таутомера (t_1) і, що важливо, узгоджується з розрахунковими даними (табл. 2.5).

Отже, на підставі квантово-хімічних розрахунків та даних УФ-спектрів встановлено, що для [2-(3-арил-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів характерна азол-азольна таутомерія з переважним існування t_1 (1*H*)- та t_2 (2*H*)-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 існують у вигляді 1*H*-таутомера (t_1).

2.3 [2-(3-Арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміни в реакціях з арил-ізоціанатами та арилсульфохлоридами

Проведений *PASS*-прогноз та дослідження на гіпоглікемічну активність [2-(3-арил-1*H*-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів (5.1-5.18) дозволив виявити серед них ряд перспективних сполук з високою цукрознижуючою дією [90]. Враховуючи зазначене, була проведена спроба поєднання в одній молекулі різних «фармакофорних» фрагментів через «лінкерні» групи шляхом синтезу відповідних *N*-феніл-*N'*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]сечовин та *N*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]бензенсульфамідів (рис. 2.11). Тим більш, що в літературі є повідомлення про гіпоглікемічну активність сполук, які являють собою похідні 1,2,4-триазолу. Так, в роботі А. К. Mohammed Iqbal зі співавторами обговорена гіпоглікемічна активність нових тіазолідонів, які через лінкерну феноксіетилентіольну групу сполучені з триазольним гетероциклом [113]. 4-Метил-3-(*R*-феніл-, 1-метил-1*H*-індол-4(5)-іл)-5-(*R*-феніл)-4*H*-1,2,4-триазоли – інгібітори 11 β -гидроксистероїд дегідрогенази 1, як перспективні цукрознижуючі засоби описані у роботі Susan D. Aster [114]. Фармацевтичною компанією «ELI LILLY and COMPANY» запатентовано ряд похідних 2- R_1 -4- R_2 -5-алкарил-(алкгетерил-, арокси-, гетерилокси-, арилтіо-, гетерилтіо-, ариламино-, гетериламіно-)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-онів

(тіонів), які проявляють активність щодо ядерних гормональних рецепторів та можуть застосовуватися для лікування цукрового діабету, кардіоваскулярної хвороби, ожиріння, синдрому X та гастроїтестинальних захворювань тощо [115, 116].

Вихідні аміни 5.1, 5.8, 5.14 та 5.16 були утилізовані в реакціях взаємодії з електрофільними реагентами, а саме арилізоціанатами та арилсульфонілхлоридами (рис. 2.11). Реакція амінів 5 з арилізоціанатами перебігає за ароматичною аміногрупою в середовищі льодяної оцтової кислоти за кімнатної температури з утворенням *N*-арил-*N'*-[2-(3-(феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл)сечовин (6.1-6.4). Підвищення температури реакційного середовища (понад 90°C) приводить до циклізації сполук 6.1-6.4 у відповідні 2-арил-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-они (8.1-8.4) [53, 72]. Важливо, що у даному випадку вибірковому формуванню [1.5-*c*]-систем за зазначених умов сприяє +*M*-ефект, який проявляє сусідній атом Нітрогену [117].

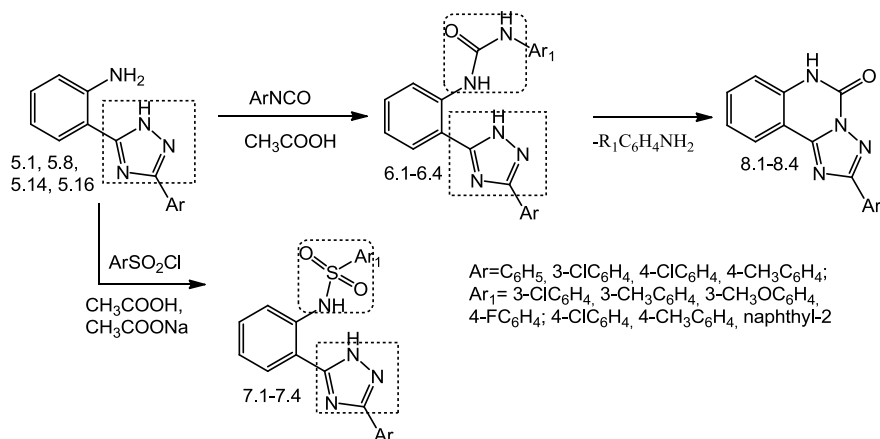


Рис. 2.11. Взаємодія [2-(3-арил-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]амінів із арилізоціанатами та арилсульфонілхлоридами

Реакцію амінів 5.1, 5.8, 5.14 та 5.16 з арилсульфонілхлоридами проводили в оцтовій кислоті за присутності натрію ацетату за подібних температурних умов (рис. 2.11). Необхідно відмітити, що підвищення температури реакції не приводить до циклізації утворених *N*-[2-(3-(*R*-феніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]арилсульфамідів (7.1-7.4) і суттєво не впливає на виходи кінцевих продуктів.

Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена хроматомас-спектрометрично, будова – елементним аналізом (табл. 2.9, 2.10), ІЧ- та ^1H -ЯМР-та мас-спектрами. У хроматомас-спектрах синтезованих сполук реєструються високоінтенсивні піки квазімолекулярних іонів $[\text{M}+1]$, які відповідають розрахунковій масі та однозначно доводять протікання реакції.

ІЧ-спектри сечовин 6.1-6.4 характеризуються широкою смугою коливань асоційованої ν_{NHas} при $3291\text{-}3118\text{ cm}^{-1}$ та ν_{NHs} при $3067\text{-}3045\text{ cm}^{-1}$, смугою ν_{CO} -груп (смуга «Амід I») при $1667\text{-}1621\text{ cm}^{-1}$ та смугою змішаних валентно-деформаційних коливань звязків N–H та C–N («Амід II») при $1618\text{-}1561\text{ cm}^{-1}$ (дод. А, табл. А.1). Тоді як у відповідних сульфаніламідів 7.1-7.1 відсутні смуги коливань, обумовлені νNH -групами, що може бути пояснене їх існуванням у кристалі в імідольній формі (амід-імідольна таутомерія) [95, 96]. Валентні коливання сульфо-групи проявляються у ділянці $1450\text{-}1380\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{SO}_{2\text{as}}$) та $1190\text{-}1170\text{ cm}^{-1}$ ($\nu\text{SO}_{2\text{s}}$).

^1H ЯМР-спектри сечовин 6.1-6.4 характеризуються групою синглетів у слабкому полі, які відносяться до протонів NH-групи триазольного циклу ($14.67\text{-}14.57$ м.ч.) та протонів $-\text{NHCONH}$ -групи ($10.58\text{-}10.52$ та $9.69\text{-}9.41$ м.ч.). Ароматичні протони у спектрах сполук 6.1-6.4 проявляються дещо складнішими сигналами, які зосереджені в «ароматичній» ділянці на досить короткому відрізку (дод. А, табл. А.2). Тим не менш, інтегральна інтенсивність, мультиплетність та хімічні зсуви кожного з сигналів дозволили ідентифікувати без особливих проблем всі протони, що входять до їх складу.

В сполуках 7.1-7.4 синглетні протони NH-групи триазольного циклу та $-\text{NHSO}_2$ -групи реєструються в ^1H ЯМР-спектрі як подвоєні та уширені синглети при $14.86\text{-}14.79/14.68\text{-}14.55$ та $12.36\text{-}12.18/11.75\text{-}11.58$ м.ч. відповідно (дод. А, табл. А.2). Даний факт вказує саме на наявність у сполук 7.1-7.4 амід-імідольної таутомерії.

Таблиця 2.9

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Ar	Ar ₁	Т.п., °С	Вихід, %	Емпірична формула*	АРСІ: m/z
6.1	C ₆ H ₅	3-ClC ₆ H ₄	211-213	63,3	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₅ O	390 [M+1]
6.2	3-ClC ₆ H ₄	3-CH ₃ C ₆ H ₄	207-209	73,6	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₅ O	404 [M+1]
6.3	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	270-271	76,8	C ₂₁ H ₁₅ ClFN ₅ O	–
6.4	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	207-209	65,3	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₂	400 [M+1]
7.1	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	164-166	92,6	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ S	410 [M+1]
7.2	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	208-210	92,1	C ₂₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	–
7.3	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	195-197	92,3	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	–
7.4	C ₆ H ₅	нафтил-2-	180-182	93,9	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	–
8.1	C ₆ H ₅	–	297-299	59,0	C ₁₅ H ₁₀ N ₄ O	263 [M+1]
8.2	3-ClC ₆ H ₄	–	270-272	95,5	C ₁₅ H ₉ ClN ₄ O	297 [M+1]
8.3	3-CH ₃ C ₆ H ₄	–	221-223	85,5	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O	277 [M+1]
8.4	4-ClC ₆ H ₄	–	338-340	99,0	C ₁₅ H ₉ ClN ₄ O	297 [M+1]

Таблиця 2.10

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %*			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
6.1	64,70	4,14	17,96	64,74	4,18	17,99
6.2	65,43	4,49	17,34	65,45	4,51	17,37
6.3	61,85	3,71	17,17	61,88	3,73	17,21
6.4	69,16	5,30	17,53	69,19	5,35	17,57
7.1	58,46	3,86	13,64	58,46	3,89	13,68
7.2	53,94	3,17	12,58	53,93	3,15	12,56
7.3	64,60	4,65	14,35	64,63	4,69	14,37
7.4	67,59	4,25	13,14	67,53	4,21	13,12
8.1	68,69	3,84	21,36	68,63	3,81	21,34
8.2	60,72	3,06	18,88	60,69	3,02	18,84
8.3	69,55	4,38	20,28	69,52	4,35	20,24
8.4	60,72	3,06	18,88	60,70	3,04	18,86

Примітка. * сполука 7.1 – розраховано S 7,83%, знайдено S 7,80%; сполука 7.2 – розраховано S 7,20%, знайдено S 7,18%; сполука 7.3 – розраховано S 8,21%, знайдено S 8,25%; сполука 7.4 – розраховано S 7,32%, знайдено S 7,31%

Цікаво, що зазначений таутомерний процес у молекулах сполук 7.1-7.4 приводить до зміни інтегральної інтенсивності та хімічних зсувів ароматичних протонів *N*-арилсульфамідного залишку. Так, протони положень 2, 6 *p*-заміщених *N*-арилсульфамідах (7.1-7.3) та 1,3 *N*-нафтилсульфаміду (7.4) резонують як окремі нерозчеплені дублети з хімічними зсувами поміж собою 0.14-0.17 м.ч. Тоді як інші ароматичні протони сполук 7.1-7.4 мають класичні хімічні зсуви та мультиплетність.

¹H ЯМР-спектри сполук 8.1-8.4 характеризуються слабопольним синглетним сигналом *NH*-протону амідного зв'язку при 12.41-12.21 м.ч., мультиплетністю та хімічним зсувом протонів триазолохіназолінового циклу: д. Н-10 при 8.22-8.08 м.ч., т. Н-9 при 7.82-7.70 м.ч. та д. Н-7, Н-8, які резонують спільно у вигляді мультиплету при 7.57-7.32 м.ч. [53, 72]. Сполуки 8.1-8.4 характеризуються сигналами протонів функціонального замісника положення 2 [92, 95].

Додатково будову сечовин 6.1-6.4 та їх гетероциклізацію у триазоло-[1,5-*c*]хіназоліни (8.1-8.4) підтверджують дані мас-спектрів. Так, у спектрі сполуки 8.1, 8.2 на ряду з $[M]^{+}$ містять іони $[M+1]^{+}$. Найбільш характерний напрямком фрагментації зазначених сполук розпочинається з послідовного ілімінування часток H^{+} та CO із M^{+} . Послідує розпад іону $[M-CO]^{+}$ пов'язаний з розривом зв'язків $C(10b)-N(1)$ та $N(3)-N(4)$ та відщепленням амідинового фрагменту.

2.4 Експериментальна частина

Температуру плавлення сполук визначали капілярним способом на приладі ПТП (М). Визначення елементного складу сполук проводили на елементному аналізаторі «ELEMENTAR vario EL cube». Кількісно визначали компоненти на детекторі за теплопровідністю (TCD). Процентний вираз елементного складу розраховували за величиною відповідних сигналів детектора та калібрувальними кривими. Відсоток помилки складає $\pm 0,3\%$. УФ-спектри знімалися на двопроменевому спектрофотометрі SPECORD 200

в області 200-400 нм в метанолі. ІЧ-спектри – на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500-400 cm^{-1} з використанням приставки ATR (пряме введення речовини). ^1H ЯМР-спектри – на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Mercury 400», розчинник DMSO-d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри знімалися на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеному діодно-матричним та мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Режим іонізації – одночасне сканування позитивних та негативних іонів у діапазоні мас 80-1000 m/z . Мас-спектри зареєстровано на приладі Varian 1200L, іонізація здійснюється електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Температура іонного джерела 200°C, нагрівання відбувається від 25°C до 500°C зі швидкістю 300°C/хв.

Квантово-хімічні розрахунки проводили за допомогою програми Gaussian 09. Для оптимізації геометрії всіх досліджуваних сполук та розрахунку частот використовували метод функціоналу густини PBE1PBE, та базисний набір 6-311G (d, p). Величини відносних вільних енергій Гібса (ΔG_{rel}) приведено в ккал/моль, заселеності (P) у відсотках. Вплив розчинника (метанол) враховувався за допомогою РСМ моделі вбудованої в програму Gaussian 09. Розрахунок УФ-спектрів здійснювали за допомогою того ж функціоналу густини, що й оптимізацію геометрії та фізично-адаптованого для розрахунків електричних властивостей базисного набору STO^{##}-3G. Візуалізацію УФ-спектрів проводили за допомогою програми Gabedit.

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). Чистота всіх синтезованих сполук контролювалася за допомогою хроматомас-спектрів (хімічна іонізація) та ^1H ЯМР-спектрів.

(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразиди арилкарбонових кислот (1.1-1.18), *N*-(*R*-бензиліден)-*N'*-(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразиди (2.1-2.5) та етил *N*-(2-ціанофеніл)формімідат (3.1) синтезовані за відомими методиками та константами, які відповідають даним літератури [69, 70]. Інші вихідні сполуки і розчинники були отримані із комерційно доступних джерел і використовувалися без додаткового очищення.

2-Арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (4.1-4.18)

Метод А. До 10 мМ (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразиду арилкарбонової кислоти (1.1-1.17) додають 20 мл льодяної оцтової кислоти (у випадку синтезу сполук 4.2 та 4.5 реакцію проводять у 10 мл трихлорооксиду фосфору) і кип'ятять протягом 6 год, перші 3 год відганяючи воду з використанням насадки Діна-Старка. Розчинник відганяють під вакуумом, залишок розтирають з водою або водно-спиртовою сумішшю. Утворені осадки 4.1-4.18 відфільтровують та сушать.

Метод Б. До розчину 2 мМ *N*-(*R*-бензиліден)-*N'*-(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразину (2.1-2.4) в 20 мл льодяної оцтової кислоти за кімнатної температури і при перемішуванні додають 0,5 г (6 мМ) натрію ацетату. Після цього по краплям додають розчин 0,32 г бром (2 мМ) в 10 мл льодяної оцтової кислоти. Продовжують перемішувати 1 год, потім суміш виливають на подрібнений лід (100 г). Утворені осадки 4.1, 4.3, 4.14, 4.15 відфільтровують та сушать.

Метод С. 1,18 г (10 мМ) *o*-амінобензонітрилу (3.1) в 5 мл тріетилортоформіату нагрівають 3 год, із реакційної маси під вакуумом видаляють реагенти до об'єму 1 мл, додають 10 мМ відповідного гідразиду арилкарбонової кислоти та 5 мл льодяної оцтової кислоти, кип'ятять протягом 4 год. Розчинник видаляють під вакуумом, додають спирт метиловий, змучують, утворені осадки сполук 4.1, 4.6, 4.8, 4.15 відфільтровують, сушать.

Сполуки 4.1-4.18, одержані за методами А, Б та С, мали подібні фізико-хімічні властивості та не давали депресії температури плавлення.

Синтезовані сполуки 4.1-4.18 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА. Для аналізу очищені кристалізацією із діоксану або суміші діоксан-вода (1:1).

[2-(3-Арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміни (5.1-5.18). До 10 мМ 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (4.1-4.18) у 10 мл водно-спиртової суміші (1:1) додають 1-2 мл мінеральної кислоти (концентрована хлоридна та сульфатна кислоти) і кип'яють протягом 30-60 хв. Реакційну суміш вливають у воду, додають 5% розчин натрію ацетату до рН 5-6. Утворені осаді 5.1-5.18 відфільтровують та сушать. Кристалізують із метанолу.

Синтезовані сполуки 5.1-5.18 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА. Для аналізу очищені кристалізацією із метанолу або етанолу.

Рентгеноструктурне дослідження (2-{3-[4-(трифлуорометил)феніл]-1H-1,2,4-триазол-5-іл}феніл)аміну (5.17). Безбарвні ромбічні кристали 5.17 ($C_{15}H_{11}N_4F_3$) при 293 К $a = 7.745(2)$, $b = 11.435(2)$, $c = 30.528(7)$ Å, $V = 2704(1)$ Å³, $M_r = 304.28$, $Z = 8$, просторова група Pbc_a, $d_{calc} = 1.495$ g/cm³, $\mu(MoK_{\alpha}) = 0.122$ мм⁻¹, $F(000) = 1248$. Інтенсивність 16607 віддзеркалень (2380 незалежних, $R_{int} = 0.194$) зареєстровані на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{max} = 50^\circ$). Структура розшифрована прямим методом за комплексом програм SHELXTL [112]. Положення атомів Гідрогену виявлені із різницевого синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «наїзника» із $U_{iso} = 1.2U_{eq}$. Атоми Гідрогену в аміно- та NH-групі триазольного циклу уточнені в ізотропних наближеннях. Структура уточнена по F^2 повної матриці найменших квадратів (МНК) в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.191$ по 2354 віддзеркалень ($R_1 = 0.068$, 927 віддзеркалень з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.869$). Остаточні координати атомів наведені в табл. 2.11, довжини зв'язків і валентні кути – у табл. 2.12, 2.13 відповідно. Атомні координати та кристалографічні параметри сполуки 5.17 (№ CCDC 1029407) задепоновано в Кембріджському банку кристалографічних даних

(Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, CB2 1EZ, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc. cam.ac.uk) Ці дані можуть бути отримані на сайті [www.ccdc.cam.ac.uk/ data_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Таблиця 2.11

Координати ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) атомів в структурі молекули 5.17

АТОМ	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
F(1)	0.0918(7)	0.7806(3)	0.02685(10)	0.1464(19)
F(2)	-0.0514(6)	0.6293(4)	0.01342(11)	0.1267(15)
F(3)	0.2127(6)	0.6270(4)	0.00538(11)	0.1314(15)
N(1)	0.2658(6)	0.4241(3)	0.22042(11)	0.0578(12)
N(2)	0.2601(6)	0.4258(3)	0.26499(12)	0.0540(11)
N(2)	0.1340(5)	0.5873(3)	0.24459(11)	0.0519(10)
N(4)	0.0227(6)	0.7435(3)	0.30635(14)	0.0574(11)
C1	0.1872(6)	0.5234(4)	0.20958(14)	0.0491(12)
C2	0.1833(6)	0.5256(4)	0.27940(14)	0.0482(12)
C3	0.1578(6)	0.5557(3)	0.32528(14)	0.0483(12)
C4	0.2117(6)	0.4803(4)	0.35810(15)	0.0601(13)
C5	0.1913(7)	0.5051(4)	0.40156(16)	0.0682(15)
C6	0.1172(7)	0.6108(4)	0.41317(15)	0.0684(15)
C7	0.0610(6)	0.6869(4)	0.38179(14)	0.0618(14)
C8	0.0784(6)	0.6610(4)	0.33728(14)	0.0516(12)
C9	0.1595(6)	0.5575(3)	0.16393(13)	0.0495(12)
C10	0.0820(6)	0.6638(4)	0.15451(14)	0.0569(13)
C11	0.0602(6)	0.6987(4)	0.11144(16)	0.0606(13)
C12	0.1131(7)	0.6284(4)	0.07759(15)	0.0570(13)
C13	0.1890(7)	0.5219(4)	0.08685(14)	0.0647(15)
C14	0.2118(6)	0.4871(4)	0.12976(15)	0.0596(14)
C15	0.0921(10)	0.6688(6)	0.03168(18)	0.0817(18)

Довжини зв'язків (Å) у структурі молекули 5.17

Зв'язок	Довжина зв'язку	Зв'язок	Довжина зв'язку
1	2	3	4
F(1)-C(15)	1.287(6)	C(3)-C(8)	1.401(5)
F(2)-C(15)	1.323(6)	C(4)-C(5)	1.366(6)
F(3)-C(15)	1.321(6)	C(5)-C(6)	1.384(6)
N(1)-C(1)	1.330(5)	C(6)-C(7)	1.366(6)
N(1)-N(2)	1.361(5)	C(7)-C(8)	1.397(6)
N(2)-C(2)	1.360(5)	C(9)-C(14)	1.379(5)
N(3)-C(2)	1.332(5)	C(9)-C(10)	1.386(5)
N(3)-C(1)	1.358(5)	C(10)-C(11)	1.384(6)
N(4)-C(8)	1.403(5)	C(11)-C(12)	1.372(6)
C(1)-C(9)	1.463(6)	C(12)-C(13)	1.381(6)
C(2)-C(3)	1.456(6)	C(12)-C(15)	1.485(7)
C(3)-C(4)	1.386(6)	C(13)-C(14)	1.381(6)

Таблиця 2.13

Валентні кути (град.) у структурі молекули 5.17

Зв'язок	Валентні кути(°)	Зв'язок	Валентні кути(°)
C(1)-N(1)-N(2)	102.8(4)	C(3)-C(8)-N(4)	122.5(4)
C(2)-N(2)-N(1)	110.4(4)	C(14)-C(9)-C(10)	118.9(4)
C(2)-N(3)-C(1)	104.8(3)	C(14)-C(9)-C(1)	121.5(4)
N(1)-C(1)-N(3)	113.7(4)	C(10)-C(9)-C(1)	119.7(4)
N(1)-C(1)-C(9)	122.1(4)	C(11)-C(10)-C(9)	120.2(4)
N(3)-C(1)-C(9)	124.2(4)	C(12)-C(11)-C(10)	120.6(4)
N(3)-C(2)-N(2)	108.2(4)	C(11)-C(12)-C(13)	119.3(4)
N(3)-C(2)-C(3)	127.1(4)	C(11)-C(12)-C(15)	119.7(5)

Продовж. табл. 2.13

1	2	3	4
N(2)-C(2)-C(3)	124.7(4)	C(13)-C(12)-C(15)	121.0(5)
C(4)-C(3)-C(8)	118.5(4)	C(14)-C(13)-C(12)	120.2(4)
C(4)-C(3)-C(2)	120.5(4)	C(9)-C(14)-C(13)	120.8(4)
C(8)-C(3)-C(2)	121.0(4)	F(1)-C(15)-F(3)	107.0(5)
C(5)-C(4)-C(3)	122.6(5)	F(1)-C(15)-F(2)	106.8(6)
C(4)-C(5)-C(6)	118.5(4)	F(3)-C(15)-F(2)	102.4(5)
C(7)-C(6)-C(5)	120.6(4)	F(1)-C(15)-C(12)	114.7(5)
C(6)-C(7)-C(8)	121.1(5)	F(3)-C(15)-C(12)	112.6(6)
C(7)-C(8)-C(3)	118.6(4)	F(2)-C(15)-C(12)	112.5(5)
C(7)-C(8)-N(4)	118.8(4)	–	–

N-Арил-N'-[2-(3-(R-феніл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]сечовини (6.1-6.4). До суспензії 0,01 М відповідного [2-(3-арил-1H-[1,2,4]триазол-5-іл)-феніл]аміну (5.1, 5.8, 5.14, 5.16) в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,01 М відповідного арилізоціанату. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури на магнітній мішалці протягом 4 год і залишають на 24 год. Осад відфільтрують, промивають метанолом та сушать.

Синтезовані сполуки 6.1-6.4 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, малорозчинні у спиртах, розчинні діоксані, ДМФА, розчинах гідроксидів лужних металів. Для аналізу очищені кристалізацією із пропанола-2.

N-[2-(3-(R-феніл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]арилсульфаміди (7.1-7.4). До суспензії 0,01 М відповідного [2-(3-арил-1H-[1,2,4]триазол-5-іл)-феніл]аміну (5.1, 5.14) в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,88 г (0,01 М) натрію ацетату та 0,01 М відповідного арилсульфонілхлориду. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі на магнітній мішалці протягом 4 год або кип'ятять 60 хвилин. Осад відфільтрують, промивають метанолом та сушать.

Синтезовані сполуки 7.1-7.4 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, малорозчинні у спиртах, розчинні діоксані, ДМФА, розчинах гідроксидів лужних металів. Для аналізу очищені кристалізацією із пропанола-2.

2-Арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-они (8.1-8.4). До суспензії 0,01 М відповідного [2-(3-арил-1H-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]аміну (5.1, 5.8, 5.14, 5.16) в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,01 М відповідного арилізоціанату, кип'ятять протягом 1 год. Розчин охолоджують, вливають у воду, осад відфільтрують, промивають метанолом та сушать.

Синтезовані сполуки 8.1-8.4 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, малорозчинні у спиртах, розчинні діоксані, ДМФА, розчинах гідроксидів лужних металів. Для аналізу очищені кристалізацією із діоксану.

За матеріалами розділу опубліковані роботи [89-91, 118-120].

ВИСНОВКИ

1. Розроблені методи синтезу, досліджене гідролітичне розчеплення 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів з метою синтезу [2-(3-арил-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів як ефективних 1,5-бінуклеофілів для реакцій [5+1]-циклоконденсацій.

2. За допомогою квантово-хімічних розрахунків та спектральних методів встановлено, що для [2-(3-арил-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів 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 1H-таутомера (t_1).

3. Розроблена стратегія пошуку цукрознижувальних засобів серед 2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів поєднанням в одній молекулі різних антидіабетичних «фармакофорних» фрагментів шляхом синтезу

N-феніл-*N'*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]сечовин та *N*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]бензенсульфамідів з використанням *in silico* докінгових досліджень та фармакологічного скринінгу. Запропоновані оптимальні умови синтезу і встановлено, що *N*-арилкарбаміди 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амінів за температури понад 90°C у льодяній оцтовій кислоті утворюють 2-арил-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолін-5(6*H*)-они.

4. Індивідуальність та будова синтезованих сполук підтверджена УФ-, ІЧ-, ¹H, ¹³C-ЯМР-, хроматомас-, мас-спектрами, елементним та рентгено-структурним аналізом. Показано, що для *N*-[2-(3-(*R*-феніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]арилсульфамідів в ДМСО-*d*₆ характерна амідо-імідольная таутомерія і, що важливо, зазначений таутомерний процес призводить до зміни інтегральної інтенсивності та хімічних зсувів ароматичних протонів *N*-арилсульфамідного залишку.

РОЗДІЛ 3

[2-(3-АРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ)ФЕНІЛ]АМІНИ В РЕАКЦІЯХ З
МОНО- ТА ДИКАРБОНІЛЬНИМИ СПОЛУКАМИ

Реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-R-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів є предметом дослідження хіміків-синтетиків та медичних хіміків, які розробляють та впроваджують нові підходи щодо синтезу 2 та 5 заміщених [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінових систем – перспективного класу біологічно активних речовин [42-57, 72, 73]. Проте, наведені дані у літературному огляді вказують на те, що приклади їх використання у реакціях [5+1]-циклоконденсації обмежені. Отже, метою наведеного етапу дослідження є опрацювання методик синтезу нових похідних 2-арил-5-R, 5-R₁-5,6-дигідро-, 2'-арил-6'*H*-спіро[(циклоалкіл-, гетероцикліл-, гетарил-)]-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів та 4а-R-2-арил-5,6-дигідропіроло[1,2-*a*]-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4а*H*)-онів, синтетичними прекурсорами яких є [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміни, для вивчення впливу «біофорного» *s*-триазоло[*c*]хіназолінового фрагменту у конденсованих гетеросистемах на біологічну активність та кореляцію «структура-активність».

3.1 Синтез та особливості поведінки 5-трихлорометил-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів у реакціях з нуклеофільними реагентами

Особливостям поведінки сполук, що вміщують трихлорометильний замісник у ароматичних гетероциклах, присвячено значна кількість публікацій [123-130]. Автори вказують на особливості їх взаємодії із *N*-, *O*-нуклеофілами за *S*_{NAr}- та *tele-S*_N-механізмами з формуванням відповідних *N*-, *O*-заміщених гетероциклічних систем. Для розширення синтетичних можливостей вказаних реакцій цікавим було вивчити [5+1]-циклоконденсації

[2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з хлоралгідратом (2,2,2-трихлороетан-1,1-діолом) з метою синтезу 5-трихлорометил-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, які містять зазначений фрагмент у гідрованому циклі, для подальшого дослідження їх поведінки у реакціях з нуклеофільними реагентами.

Реакцію [5+1]-циклоконденсації анілінів (5.1, 5.6, 5.10-5.12, 5.18) з 2,2,2-трихлороетан-1,1-діолом здійснювали шляхом кип'ятіння еквівалентної кількості вихідних речовин у пропанолі-2 за присутності кислотного каталізатору або у льодяній оцтовій кислоті. Важливо, що в реакцію з анілінами 5 вступає 2,2,2-трихлороетаналь, який через стадію нуклеофільного приєднання (A_N) утворює нестійкі гідроксаміни (A). Останні (A) можуть реагувати за двома напрямками (рис. 3.1).

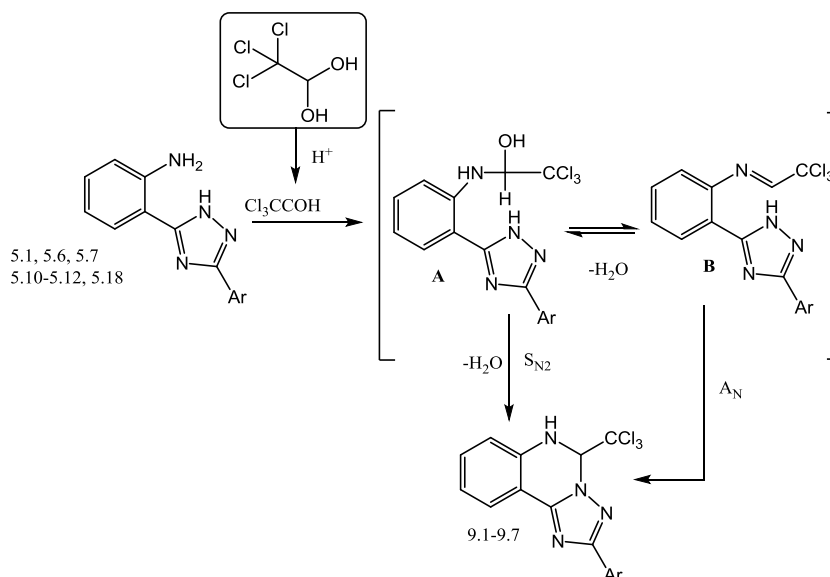


Рис. 3.1. Синтез та можливий механізм утворення 2-арил-5-трихлорометил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів

Перший протікає «класично» з елімінацією молекули води та утворенням азометину (B), який зазнає нуклеофільної атаки N_1 -атомом триазолу (A_N -механізм) за рахунок сприяння +*M*-ефекту, який проявляє сусідній атом Нітрогену [117]. При цьому формуються індивідуальні 5-трихлорометил-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни (9.1-9.7). Другий напрямок реалізується за S_{N2} -механізмом і представляє собою нуклеофільну атаку N_1 -

атома триазолу за атомом Карбону інтермедіату А, елімінацію молекули води і утворення хроматографічно чистих сполук 9.1-9.7. Незалежно від механізму реакції у обох випадках утворюється рацемічна суміш енантіомерних сполук, що доведено методом поляриметрії.

Індивідуальність та будова синтезованих сполук підтверджена хроматомас-, ІЧ-, ^1H - , ^{13}C -ЯМР-, мас-спектрами, елементним та рентгено-структурним аналізом (табл. 3.1, дод. А, табл. А.1-А.4). У хроматомас-спектрах сполук 9.1-9.7 реєструються піки іонів $[\text{M}+1]$ та $[\text{M}+3]$, які відповідають розрахунковій масі та однозначно доводять перебіг реакції.

ІЧ-спектри утворених 9.1-9.7 мають характеристичні валентні коливання зв'язків вторинної $\nu_{\text{NHR}2}$ -групи у вигляді однієї смуги в ділянці 3442-3416 cm^{-1} та деформаційні коливання $\gamma_{\text{NHR}2}$ -групи при 1606-1587 cm^{-1} відповідно (дод. А, табл. А.1). Крім того, сполуки 9.1, 9.2, 9.4-9.7 характеризуються смугами валентних коливань ν_{CH} та $\nu_{\text{CH}2}$ -зв'язку при 3015-2932, 2933-2829 cm^{-1} . Важливо, що наявність інтенсивних валентних коливань при 1400-1100 cm^{-1} та 700-600 cm^{-1} вказує на присутність галогенів (хлор, флуор) у зазначених структурах [95, 96].

На користь утворення сполук 9.1-9.7 вказує набір характеристичних сигналів в ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрах [92]. Так, в ^1H ЯМР-спектрах названих сполук присутні сигнали протонів Н-6 та Н-5, які резонують у вигляді уширених синглета або дублета 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 (дод. А, табл. А.2). Протони гетероциклічного фрагменту реєструються як послідовно розташовані дублети Н-10 (7.96-7.78 м.ч.) та Н-7 (7.06-7.04 м.ч.), триплети Н-8 (7.33-7.27 м.ч.) та Н-9 (6.88-6.86 м.ч.). Тоді як ароматичні протони положення 2 сполук 9.1-9.7 мають хімічні зсуви та мультиплетність, яка визначається функціональною групою у фенільній субституенті [92].

Таблиця 3.1

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук*

Сполука	Ar	Т.п., °С	Вихід, %	Емпірична формула	[M], m/z*
9.1	C ₆ H ₅	166-168	93,4	C ₁₆ H ₁₁ Cl ₃ N ₄	366 [M+1], 368 [M+3], 371 [M+6]
9.2	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	201-202	56,9	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₃ N ₄ O	–
9.3	3-FC ₆ H ₄	144-146	99,9	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₃ FN ₄	385 [M+3], 387 [M+5], 389 [M+7]
9.4	3-CH ₃ C ₆ H ₄	175-176	53,9	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₃ N ₄	–
9.5	3-CF ₃ C ₆ H ₄	96-98	99,9	C ₁₇ H ₁₀ Cl ₃ F ₃ N ₄	435 [M+2], 437 [M+4], 439 [M+6]
9.6	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	72-74	72,6	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₃ N ₄ O	–
9.7	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	168-170	70,9	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₃ N ₄ O	–
10.1	C ₆ H ₅	240-242	39,0-75,8	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₄	329 [M+1], 331 [M+3]

Примітка. * – сполуки 9.2, 9.4, 9.6 та 9.7 у системі хлороформ-ацетонітрил не розчинилися

Таблиця 3.2

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	C	H	N	C	H	N
9.1	52,56	3,03	15,32	52,58	3,06	15,35
9.2	51,60	3,31	14,16	51,63	3,30	14,15
9.3	50,09	2,63	14,60	50,05	2,60	14,58
9.4	53,78	3,45	14,76	53,75	3,40	14,75
9.5	47,09	2,32	12,92	47,05	2,28	12,95
9.6	51,60	3,31	14,16	51,62	3,34	14,17
9.7	51,60	3,31	14,16	51,60	3,29	14,13
10.1	58,38	3,06	17,02	58,38	3,09	17,05

^{13}C ЯМР-спектри сполук 9.1, 9.2 та 9.6 також підтверджують утворення запропонованих структур появою характерних слабопольних піків sp^2 -гібризованих атомів Карбону при 163.6-157.7 м.ч. (C-2), 150.8-150.7 м.ч. (C-6a), 145.2-141.1 м.ч. (C-10b), sp^3 -гібризованих атомів Карбону при 117.6-102.6 м.ч. (CCl_3) та 79.25-77.95 м.ч. (C-5) (дод. А, табл. А.3).

Для підтвердження або спростування даного факту будову сполуки 9.1 додатково підтверджено рентгеноструктурним аналізом (рис. 3.2). Сполука 9.1 кристалізується у нецентросиметричній просторовій групі, на що вказує наявність у кристалі тільки одного енантіомера. Конфігурація хірального центру біля атому C-8 визначена однозначно за параметром Флэка (-0.04(8)). Дигідропіримідиновий цикл знаходиться у конформації, проміжною поміж твіст-ванною і софою, (параметри складчастості [111]: $S = 0.41$, $\Theta = 53.1^\circ$, $\Psi = 28.3^\circ$). Відхилення атомів N(3) та C(8) від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складають 0.20 Å та 0.49 Å відповідно. Атом N(2) має пірамідальну конфігурацію з не високим ступенем пірамідальності (сума валентних кутів, що центруються на ньому, складає 357°). Трихлорометильний замісник займає аксіальне положення і розгорнутий таким чином, що зв'язок C(16)-Cl(2) антиперипланарна зв'язку N(3)-C(8) (торсійний кути C(1)-N(3)-C(8)-C(16) – $100.6(3)^\circ$, N(3)-C(8)-C(16)-Cl(2) – $179.6(2)^\circ$). При цьому виникають укорочені внутрішньомолекулярні контакти Cl(3)...N(4) 3.18 Å (сума вандерваальсових радіусів 3.40 Å и H(2N)...Cl(2) 2.77 Å (3.06 Å) [111, 112].

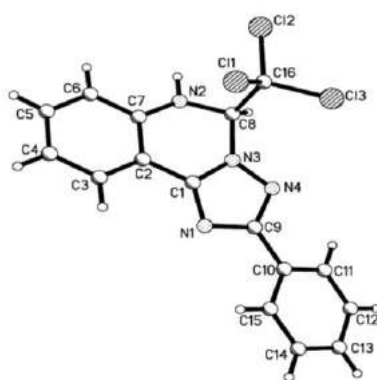


Рис. 3.2. Молекулярна структура 9.1 за даними рентгенівської дифракції з нумерацією атомів

Фенільний замісник дещо некопланарний площині триазольного циклу (торсійний кут N(4)–C(9)–C(10)–C(11) – 15.6(5)°) не дивлячись на наявність аттрактивних взаємодій H(11)...N(4) та H(15)...N(1) (відстань H...N 2.62 Å для двох зазначених), які некоректно розглядати як водневі зв'язки внаслідок значного гострого кута C–H...N (99° та 100°, відповідно). В кристалі поміж молекулами 9.1 виявлені міжмолекулярні водневі зв'язки N–H(2N)...C(3)' (π) (1-х, -0.5+у, 0.5-з) H...C 2.78 Å N–H...C 135° та C(6)–H...N(1)' (1-х, -0.5+у, 0.5-з) H...N 2.64 Å C–H...N 143°.

В подальшому сполука 9.1 була утилізована в реакціях взаємодії з м'якими та жорсткими нуклеофілами. Встановлено, що результатом даних реакцій у випадку м'яких нуклеофілів (2,2-диметоксиетил)амін, морфолін, піперидин, триетиламін) є один і той же продукт, а саме 2-феніл-5-(дихлорометил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (10.1, рис. 3.3). Вірогідно лімітуючою стадією реакції є утворення стабільного карбаніону, який в свою чергу за рахунок переноса у системі протона формує ароматичну систему. Запропонований E_{1CB} -механізм реакції (елімінування по карбаніонному механізму) представлений на рис. 3.3.

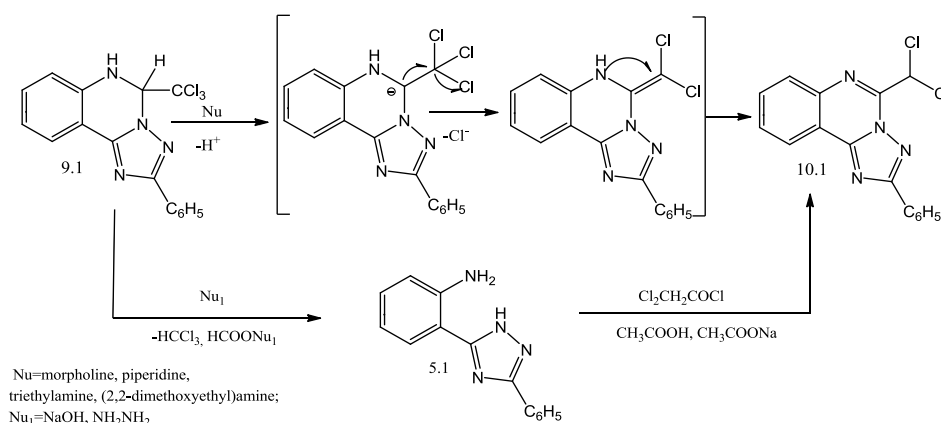


Рис. 3.3. 5-Трихлорометил-2-феніл-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло- [1,5-с]-хіназолін у реакціях з деякими нуклеофілами

Тоді як взаємодія сполуки 9.1 із жорсткими нуклеофілами (натрію гідроксид, гідразин гідрат) приводить до нуклеофільної деградації піримідинового циклу з утворенням [2-(3-феніл-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміну

(5.1). Важливо, що будову сполуки 10.1 доведено зустрічним синтезом, а саме взаємодією аніліну 5.1 з хлорангідридом 2,2-дихлороетанової кислоти за присутності натрій ацетату та фізико-хімічними методами аналізу (ІЧ-, ^1H - , ^{13}C -ЯМР-спектрами та елементним аналізом).

ІЧ-спектр сполуки 10.1 підтверджує утворення ароматичної структури відповідно (дод. А, табл. А.2). Так, на відміну від сполук 9.1 у сполуці 10.1 відсутні валентні коливання вторинної аміно-групи. Проте з'являються смуги валентних коливань $=\text{CH}$ -зв'язків при $3072\text{-}2815\text{ см}^{-1}$, валентні коливання C-C -зв'язків при $1600\text{-}1460\text{ см}^{-1}$. Важливо, що наявність високоінтенсивних смуг коливань поміж 790 та 690 см^{-1} вказує як на наявність хлору у молекулі, так і на відсутність замісників у ароматичного фрагмента [95, 96].

Тоді як, в ^1H ЯМР-спектрах сполука 10.1 характеризується значним парамагнітним зсувом сигналів протонів Н-7 (8.60 м.ч.), Н-10 (8.17 м.ч.), Н-9 (7.98 м.ч.) та Н-8 (7.89 м.ч.) і, що досить важливо, зникненням у спектрі сигналу протону NH -групи 5 положення (дод. А, табл. А.2). Проте, у спектрі з'являється характеристичний синглетний протон CHCl_2 -групи при 7.80 м.ч. ^{13}C ЯМР-спектр сполуки 10.1 характеризують слабопольні сигнали sp^2 -гібризовані атоми Карбону при 163.41 м.ч. (С-5), 152.01 м.ч. (С-2), 143.48 м.ч. (С-6а), 143.43 м.ч. (С-7), а також характерний для даних структур сигнал sp^3 -гібризованого атома Карбону CHCl_2 -групи при 65.37 м.ч. (дод. А, табл. А.3).

3.2 Реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-феніл]амінів з альдегідами аліфатичного та ароматичного ряду

Для розширення асортименту реакцій [5+1]-циклоконденсації в синтезі триазоло[с]хіназолінових систем як 1,5-бінуклеофіли використано [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміни (5.1, 5.6, 5.20-5.12, 5.18). Останні при взаємодії із альдегідами у середовищі оцтової кислоти протягом 3-6 год утворюють суміш продуктів, а саме 5-R-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло-

[1,5-*c*]хіназоліни (11) та їх ароматичні аналоги (12) у співвідношенні 2:1. Подальше збільшення тривалості реакції понад 8 год приводить, у більшості випадків, до кількісного окиснення відповідних дигідропохідних до 2-арил-5-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (12.1-12.14, рис. 3.4).

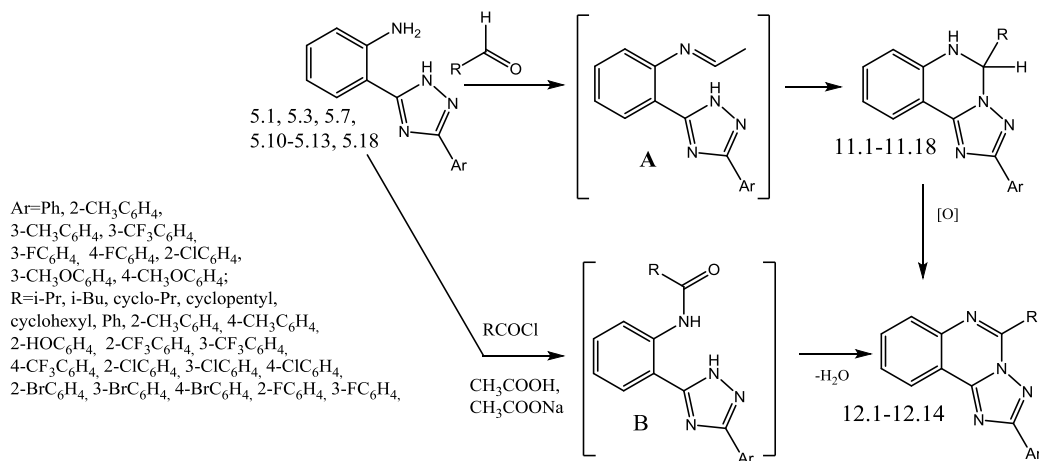


Рис. 3.4. [5+1]-Циклоконденсації [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-феніл]амінів з альдегідами аліфатичного та ароматичного ряду

Основними факторами, які сприяють окисненню сполук 11, є значна тривалість реакції та високий температурний режим. Тоді як реалізації зазначеної реакції в спиртах за присутності кислотного каталізатору при нагрівання протягом 2-4 год або кімнатній температурі протягом 24 год в атмосфері азоту або вуглецю(IV) оксиду приводить до кількісного утворення сполук (11.1-11.18). Необхідно відмітити, що зазначена реакція реалізується і в інших розчинниках (спирти, діоксан), які інертні по відношенню до реагенту та субстрату. Важливо, що реакція проходить не стереоселективно з утворення суміші *R(S)*-енантіомерів (11.1-11.18).

Для однозначного доведення утворення сполук 12 було проведено зустрічний синтез, який полягав у окисненні сполук 11.1, 11.2, 11.4, 11.8 та 11.10 бромом або калію 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 за присутності натрій ацетату в

льодяній оцтовій кислоті. Реакція реалізується поетапно, з утворенням N-ацильних похідних (B), які в подальшому зазнають гетероциклізації.

Індивідуальність та будова синтезованих сполук підтверджена хроматомас-, ^1H - , ^{13}C -ЯМР-, мас-спектрами, елементним аналізом (табл. 3.3-3.6) . У хроматомас-спектрах синтезованих сполук 11.1-11.18 та 12.1-12.14 реєструються іони $[\text{M}+1]$, які відповідають розрахунковій масі та однозначно доводять протікання реакції.

На користь утворення сполук 11.1-11.18 в ^1H ЯМР-спектрах вказують наявні сигнали синглетних протонів Н-6 при 7.65-6.90 м.ч., які в більшості випадків резонують спільно з ароматичними протонами замісників положення 5 (дод. А, табл. А.2). Сигнали Н-5 у сполук 11.1-11.5 з аліфатичними замісниками резонують як уширений триплет або мультиплет при 5.79-5.60 м.ч. У сполук 11.6-11.18 з ароматичними замісниками протон Н-5 резонує як синглет при 7.16-6.93 м.ч. Додатково для доведення наявності протону у положенні 6 було проведено дослідження ^1H ЯМР-спектрів сполуки 11.6 та 11.10 у дейтерованому хлороформі (CDCl_3). Показано, що Н-6 реєструється як синглет при 5.48 та 4.76 м.ч. відповідно. Сигнали протонів гетероциклічного фрагменту реєструються як послідовно розташовані дублети Н-10 (7.99-7.72 м.ч.) та Н-7 (6.92-6.76 м.ч.), триплети Н-8 (7.83-7.16 м.ч.) та Н-9 (6.98-6.72 м.ч.). Сигнали протонів аліфатичних замісників положення 5 та ароматичних замісників положення 2 та 5 мають «класичні» хімічні зсуви та мультиплетність [92].

^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. Дане ствердження наглядно ілюструється зсувом дублетного Н-10 в інтервалі 8.58-8.49 м.ч. (дод. А, табл. А.2).

Таблиця 3.3

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Ar	R	R ₁	Т.п., °С	Вихід, %	Формула	[M], m/z*
1	2	3	4	5	6	7	8
11.1	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	<i>ізо</i> -C ₃ H ₇	H	184-185	40,9	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O	321 [M+1], 322 [M+2]
11.2	3-FC ₆ H ₄	<i>ізо</i> -C ₄ H ₉	H	129-131	40,9	C ₁₉ H ₁₉ FN ₄	323 [M+1], 324 [M+2]
11.3	C ₆ H ₅	<i>цикло</i> -C ₃ H ₅	H	157-159	41,6	C ₁₈ H ₁₆ N ₄	289 [M+1], 290 [M+2]
11.4	C ₆ H ₅	<i>цикло</i> -C ₆ H ₁₁	H	196-198	61,8	C ₂₁ H ₂₂ N ₄	331 [M+1]
11.5	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	<i>цикло</i> -C ₆ H ₁₁	H	176-177	71,3	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O	361 [M+1]
11.6	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	175-177	98,7	C ₂₁ H ₁₆ N ₄	325 [M+1]
11.7	C ₆ H ₅	2-НОС ₆ H ₄	H	170-172	98,2	C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O	341 [M+1]
11.8	C ₆ H ₅	2-CF ₃ C ₆ H ₄	H	190-191	96,9	C ₂₂ H ₁₅ F ₃ N ₄	393 [M+1]
11.9	C ₆ H ₅	3-CF ₃ C ₆ H ₄	H	168-170	86,7	C ₂₂ H ₁₅ F ₃ N ₄	393 [M+1]
11.10	C ₆ H ₅	4-CF ₃ C ₆ H ₄	H	166-168	55,1	C ₂₂ H ₁₅ F ₃ N ₄	393 [M+1]
11.11	C ₆ H ₅	2-ClC ₆ H ₄	H	204-206	92,7	C ₂₁ H ₁₅ ClN ₄	359 [M+1], 361 [M+3]
11.12	C ₆ H ₅	3-ClC ₆ H ₄	H	150-152	94,9	C ₂₁ H ₁₅ ClN ₄	359 [M+1], 361 [M+3]
11.13	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	H	172-174	84,3	C ₂₁ H ₁₅ ClN ₄	359 [M+1], 361 [M+3]

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8
11.14	C_6H_5	2-Br C_6H_4	H	209-210	93,0	$C_{21}H_{15}BrN_4$	404 [M+1]
11.15	C_6H_5	3-Br C_6H_4	H	174-176	84,6	$C_{21}H_{15}BrN_4$	404 [M+1]
11.16	2-Cl C_6H_4	2-F C_6H_4	H	128-130	93,3	$C_{21}H_{14}ClFN_4$	377 [M+1], 379 [M+3]
11.17	2-Cl C_6H_4	2-CH ₃ C_6H_4	H	197-199	93,9	$C_{22}H_{17}ClN_4$	373 [M+1], 375 [M+3]
11.18	3-F C_6H_4	2-CH ₃ C_6H_4	H	225-227	62,1	$C_{22}H_{17}FN_4$	–

Примітка. * – сполуки 11.21, 11.29 у системі хлороформ-ацетонітрил не розчинилися

Таблиця 3.4

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
1	2	3	4	5	6	7
11.1	71,23	6,29	17,49	71,26	6,31	17,52
11.2	70,79	5,94	17,38	70,76	5,91	17,33
11.3	74,98	5,59	19,43	75,01	5,62	19,45
11.4	76,33	6,71	16,96	76,35	6,74	17,01
11.5	73,31	6,71	15,54	73,34	6,74	15,57
11.6	77,76	4,97	17,27	77,73	4,94	17,24
11.7	74,10	4,74	16,46	74,07	4,70	16,42
11.8	67,34	3,85	14,28	67,36	3,90	14,31
11.9	67,34	3,85	14,28	67,33	3,87	14,26
11.10	67,34	3,85	14,28	67,34	3,85	14,28
11.11	70,29	4,21	15,61	70,33	4,24	15,63
11.12	70,29	4,21	15,61	70,26	4,19	15,59
11.13	70,29	4,21	15,61	70,31	4,23	15,60

Продовж. табл. 3.4

1	2	3	4	5	6	7
11.14	62,54	3,75	13,89	62,56	3,78	13,90
11.15	62,54	3,75	13,89	62,52	3,73	13,87
11.16	66,94	3,74	14,87	66,92	3,70	14,84
11.17	70,87	4,60	15,03	70,91	4,63	15,05
11.18	74,14	4,81	15,72	74,16	4,84	15,73

Таблиця 3.5

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Ar	R	Т.п., °С	Вихід, %			Формула	[M], m/z*
				А	Б	С		
12.1	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	<i>ізо</i> -C ₃ H ₇	150-152	48,7	86,8	–	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	319 [M+1]
12.2	3-FC ₆ H ₄	<i>ізо</i> -C ₄ H ₉	129-131	60,3	91,8	–	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄	321 [M+1], 323 [M+3]
12.3	4-FC ₆ H ₄	<i>цикло</i> -C ₅ H ₉	196-198	39,5	–	–	C ₂₀ H ₁₇ FN ₄	333 [M+1], 335 [M+3]
12.4	3-CF ₃ C ₆ H ₄	<i>цикло</i> -C ₅ H ₉	138-140	49,9	–	–	C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₄	–
12.5	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	<i>цикло</i> -C ₅ H ₉	149-151	70,1	–	–	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O	345 [M+1], 347 [M+3]
12.6	C ₆ H ₅	<i>цикло</i> -C ₆ H ₁₁	196-198	61,8	85,4	–	C ₂₁ H ₂₀ N ₄	329 [M+1], 331 [M+3]
12.7	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	<i>цикло</i> -C ₆ H ₁₁	176-177	43,0	–	–	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O	359 [M+1], 361 [M+3]
12.8	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	183-185	94,6	–	67,8	C ₂₂ H ₁₆ N ₄	337 [M+1], 339 [M+3]
12.9	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	217-219	41,8	–	78,3	C ₂₁ H ₁₃ BrN ₄	–
12.10	3-CF ₃ C ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	148-150	39,7	–	–	C ₂₂ H ₁₂ F ₄ N ₄	409 [M+1], 411 [M+3]
12.11	3-CH ₃ C ₆ H ₄	3-CF ₃ C ₆ H ₄	141-143	41,6	–	–	C ₂₃ H ₁₅ F ₃ N ₄	405 [M+1], 406 [M+2]
12.12	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	217-219	37,9	–	61,6	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄ O	387 [M+1], 389 [M+3]
12.13	C ₆ H ₅	2-CF ₃ C ₆ H ₄	192-194	–	43,8	–	C ₂₂ H ₁₃ F ₃ N ₄	–
12.14	C ₆ H ₅	4-CF ₃ C ₆ H ₄	205-207	–	57,3	–	C ₂₂ H ₁₃ F ₃ N ₄	391[M+1], 393 [M+3]

Примітка. * – сполуки 12.4, 12.9, 12.13 у системі хлороформ-ацетонітрил не розчинилися

Таблиця 3.6

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
12.1	71,68	5,70	17,69	71,69	5,75	17,67
12.2	71,23	5,35	17,49	71,20	5,31	17,46
12.3	72,27	5,16	16,86	72,31	5,19	16,88
12.4	65,96	4,48	14,65	66,01	4,53	14,68
12.5	73,23	5,85	16,27	73,20	5,83	16,24
12.6	76,80	6,14	17,06	76,78	6,12	17,04
12.7	73,72	6,19	15,63	73,74	6,21	15,65
12.8	78,55	4,79	16,66	78,56	4,81	16,67
12.9	62,86	3,27	13,96	62,88	3,31	14,01
12.10	64,71	2,96	13,72	64,72	2,99	13,75
12.11	68,31	3,74	13,85	68,29	3,72	13,81
12.12	68,31	3,91	14,48	68,34	3,93	14,51
12.13	67,69	3,36	14,35	67,71	3,39	14,36
12.14	67,69	3,36	14,35	67,68	3,35	14,35

В ^{13}C ЯМР-спектрах сполук 11.10, 12.13, 12.14 значно відрізняється хімічний зсув Карбону положення 5 (дод. А, табл. А.3). Так, у сполуки 11.10 він реєструється при 67.11 м.ч., а у сполук 12.13 та 12.14 – при 147.26 та 148.15 м.ч. відповідно, що свідчить про різну гібридизацію Карбону. Зазначене однозначно підтверджує будову як гідрованих [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінових систем, так і їх ароматичних аналогів.

Отже, реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з альдегідами у залежності від умов проведення перебігають з утворенням 5-*R*-2-арил-5,6-дигідро- або 5-*R*-2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів [132]. Визначено оптимальні умови реакції та встановлені основні фактори, які сприяють окисненню 5-*R*-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів. Розроблено методи зустрічного синтезу 5-*R*-2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів: окисненням їх гідрованих аналогів або взаємодією [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів хлорангідами відповідних алкіл(арил)карбонових кислот.

3.3 Реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з кетонами аліфатичного та ароматичного ряду

У підрозділі 3.2 показана особливість взаємодії [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (5) з альдегідами, а саме процес спонтанного окиснення 5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів до відповідних ароматичних аналогів [132]. Ймовірно було б очікувати відмінності і в перебігу реакцій [5+1]-циклоконденсації між анілінами 5 та кетонами. Тим більш, що реакційна здатність кетонів, як електрофільних реагентів, є значно нижчою у порівнянні з альдегідами, а при формуванні 5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінового циклу можливі стеричні ускладнення [133]. Отже, фрагмент даного дослідження присвячено дослідженню особливостей перебігу [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з кетонами аліфатичного та ароматичного ряду, вивченню впливу розчинника та умов проведення реакцій на

структуру продуктів та доведенню будови синтезованих сполук фізико-хімічними методами.

Встановлено, що при взаємодії еквімолекулярних кількостей амінів 5 з кетонами аліфатичного та ароматичного ряду в пропанолі-2 при кислотному каталізі утворюються відповідні 2-арил-5- R -5- R_1 -5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5- c]хіназоліни (13.1-13.9) з задовільними виходами (рис. 3.5).

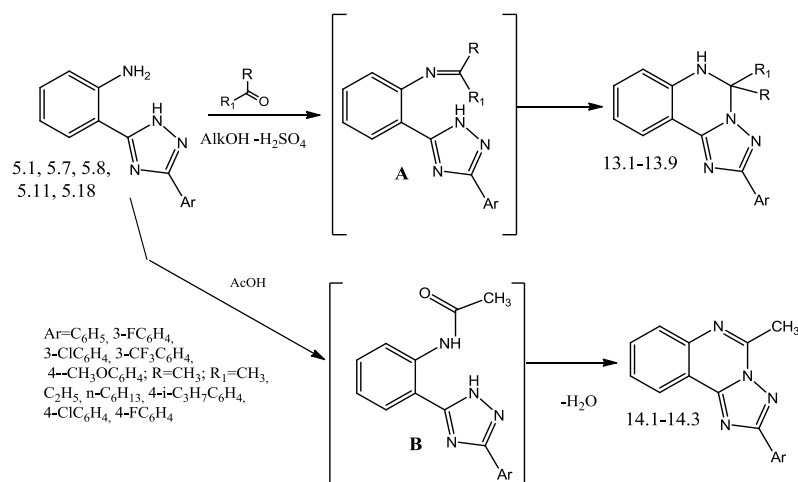


Рис. 3.5. Особливості взаємодії [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів з кетонами

Модифікації синтетичного протоколу шляхом варіювання розчинника (нижчі спирти або діоксан) та тривалості реакції (від 2 до 6 год) не привела до збільшення виходів і, як очікувалося, до окиснення продуктів 13. Зазначена взаємодія, як і у випадку реакції [5+1]-циклоконденсації анілінів 5 з альдегідами, представляє собою бінуклеофільне приєднання, яка реалізується через стадію утворення основ Шиффа (A) і перебігає не стереоселективно.

Важливо, що проведення реакції анілінів 5 з кетонами у льодяній оцтовій кислоті приводить до іншого результату. Так, згідно даних хромато-мас-спектрів формується суміш відповідних 2-арил-5- R -5- R_1 -5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5- c]хіназолінів (13, 5-19%) та 5-метил-2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5- c]хіназолінів (14, 61-79%). Сполуки 13 та 14 були розділені із суміші кристалізацією із пропанолу-2. Формування сполук 14.1-14.3 вірогідно відбувається як конкуруюче ацилювання анілінів 5 з наступною гетероциклізацією

інтермедіата В. Конкуруюче ацилювання є можливим у зв'язку з низькою реакційною здатністю кетонів та просторовою будовою їх молекули. Правдиво, кип'ятіння анілінів 5 у льодяній оцтовій протягом 6 год приводить до утворення сполук 14.1-14.3 з виходом 31-57%.

Індивідуальність та будова синтезованих сполук підтверджена хроматомас-, ^1H - , ^{13}C -ЯМР-спектрами та елементним аналізом (табл. 3.7-3.8).

У хроматомас-спектрах синтезованих сполук 13.1-13.9 та 14.1-14.3 реєструються високоінтенсивні піки іонів $[\text{M}+1]$, які відповідають розрахунковій масі та однозначно доводять перебіг реакції.

ІЧ-спектри сполук 13.1-13.9 відрізняються від вихідних анілінів 5 і мають валентні коливання зв'язків вторинної ν_{NHR_2} -групи у вигляді однієї смуги в ділянці $3265\text{-}3062\text{ см}^{-1}$, деформаційні коливаннями δ_{NH} -групи – $1625\text{-}1611\text{ см}^{-1}$ та скелетні коливання γ_{NHR_2} -групи – при $1606\text{-}1587\text{ см}^{-1}$ відповідно. Крім того, сполуки 13.1-13.9 характеризують інтенсивні смуги валентних коливань ν_{asCH_3} , ν_{sCH_3} -групи, ν_{asCH_2} , ν_{sCH_2} -зв'язків при $3023\text{-}2950$ та $2885\text{-}2860\text{ см}^{-1}$ та деформаційних коливань при $1470\text{-}1435$ та $1385\text{-}1370\text{ см}^{-1}$. Наявність інтенсивних валентних коливань при $1340\text{-}1100\text{ см}^{-1}$ та $700\text{-}600\text{ см}^{-1}$ вказує на присутність галогенів (хлор, флуору) у зазначених структурах [95, 96]. Тоді як у сполуках 14.1-14.3 коливання зв'язків вторинної NHR_2 -групи відсутні. Зазначені сполуки характеризують смуги валентних та деформаційних коливань CH_3 -групи при $3009\text{-}2860\text{ см}^{-1}$ та $1480\text{-}1412\text{ см}^{-1}$ відповідно.

На користь утворення сполук 13.1-13.9 в ^1H ЯМР-спектрах вказують сигнали синглетних протонів NH -групи, які у випадку сполук 13.1-13.4 з аліфатичними замісниками у положенні 5 триазолохіназолінового циклу резонують при 7.33-6.83 м.ч. (дод. А, табл. А.2). Тоді як 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 сильному полі у вигляді синглетного протону при 2.26-1.75 м.ч.

Таблиця 3.7

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Ar	R	R ₁	Т.п., °С	Вихід, %		Формула	[M], m/z*
					А	Б		
13.1	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	246-248	70,7	–	C ₁₇ H ₁₆ N ₄	277 [M+1]
13.2	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	137-139	89,7	–	C ₁₈ H ₁₈ N ₄	291 [M+1]
13.3	3-ClC ₆ H ₄	CH ₃	C ₂ H ₅	164-166	70,3	–	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄	325 [M+1], 327 [M+3]
13.4	C ₆ H ₅	CH ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	135-136	89,0	–	C ₂₂ H ₂₆ N ₄	347 [M+1]
13.5	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	234-235	63,0	–	C ₂₂ H ₁₈ N ₄	340 [M+2]
13.6	3-FC ₆ H ₄	CH ₃	4- <i>ізо</i> - C ₃ H ₇ C ₆ H ₄	157-158	78,0	–	C ₂₅ H ₂₃ FN ₄	399 [M+1]
13.7	C ₆ H ₅	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	182-183	88,2	–	C ₂₂ H ₁₇ ClN ₄	373 [M+1], 375 [M+3]
13.8	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	204-205	76,3	–	C ₂₃ H ₁₉ ClN ₄ O	403 [M+1], 405 [M+3]
13.9	3-CF ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	190-191	54,0	–	C ₂₃ H ₁₆ F ₄ N ₄	425 [M+1]
14.1	3-CF ₃ C ₆ H ₄	–		140-142	41,2	31,4	C ₁₇ H ₁₁ F ₃ N ₄	329 [M+1]
14.2	3-FC ₆ H ₄	–	–	165-167	56,9	42,6	C ₁₆ H ₁₁ FN ₄	279 [M+1]
14.3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	–	–	149-151	31,2	46,8	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O	291 [M+1]

Таблиця 3.8

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	C	H	N	C	H	N
13.1	73,89	5,84	20,27	73,92	5,86	20,30
13.2	74,46	6,25	19,30	74,43	6,23	19,28
13.3	66,56	5,28	17,25	66,58	5,31	17,27
13.4	76,27	7,56	16,17	76,24	7,53	16,14
13.5	78,08	5,36	16,56	78,11	5,38	16,58
13.6	75,35	5,82	14,06	75,32	5,79	14,03
13.7	70,87	4,60	15,03	70,91	4,63	15,07
13.8	68,57	4,75	13,91	68,53	4,72	13,89
13.9	65,09	3,80	13,20	65,11	3,84	13,23
14.1	62,20	3,38	17,07	62,18	3,34	17,03
14.2	69,06	3,98	20,13	69,03	3,94	20,13
14.3	70,33	4,86	19,30	70,29	3,84	19,28

Аліфатичний залишок положення 5 сполук 13.2-13.4 характеризуються стереотопним розщепленням сигналів протонів метиленового фрагменту при 2.32-2.16 та 1.99-1.83 м.ч. Інші протони зазначеного залишку мають класичний зсув та мультиплетність [92]. Сигнали протонів триазолохіназолінового циклу (13.1-13.9) реєструються як дублет Н-10 (7.86-7.70 м.д.), триплет Н-8 (7.24-7.15 м.д.), дублет Н-7 (6.97-6.78 м.д.) та триплет Н-9 (6.82-6.67 м.д.). У деяких випадках протони Н-7 та Н-9 резонують спільно у вигляді мультиплету (13.1) або з іншими ароматичними протонами (13.2, 13.4, 13.8). Протони фенільних замісників поження 2 та 5 сполук 13.1, 13.2, 13.5, 13.7 у спектрі розщеплюються на двухпротонні дублети (Н-2 та Н-6), дублет (Н-4) та мультиплет (Н-3 та Н-5). Уведення замісників до фенільного фрагменту приводить до зміни інтегральної картини розщеплення протонів і, як правило, вони мають «класичні» хімічні зсуви та мультиплетність [92]. Тоді як, ^1H ЯМР-спектри сполук 14.1-14.3 мають суттєву відмінність, а саме значний парамагнітний зсув сигналів Н-10, Н-9, Н-8 та Н-7 гетероциклу. Дане ствердження наглядно ілюструється зсувом дублетного Н-10 до 8.53-8.48 м.ч. (дод. А, табл. А.2) та вказує на ароматичність системи. Метильна група положення 5 сполук 14.1-14.3, у порівнянні з 13.1-13.9, дезекранована і реєструється при 3.07-2.51 м.ч.

В ^{13}C ЯМР-спектрах сполук 13.4, 13.7 характеристичні сигнали sp^3 -гібридизованих атомів Карбону положення 5 реєструється при 75.57 м.ч. та 61.64 м.ч. відповідно. Тоді як, в ^{13}C ЯМР-спектрах сполук 14.1-14.3 характеристичний С-5 реєструється при 161.63 м.ч. (дод. А, табл. А.3).

Отже, реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)-феніл]амінів з кетонами аліфатичного та ароматичного ряду у спиртах перебігають з утворенням 5- R -5- R_1 -2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5- c]хіназолінів з кількісними виходами. Тоді як реалізація реакції анілінів 5 з кетонами у льодяній оцтовій кислоті привело до утворення суміші 2-арил-5- R -5- R_1 -5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5- c]хіназолінів та 5-метил-2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5- c]хіназолінів. Формування останніх відбувається як конкуруюче ацилювання з наступною гетероциклізацією і є можливим у

зв'язку з низькою реакційною здатністю кетонів та їх просторовою будовою [159].

3.4 Синтез та фізико-хімічні властивості 2'-арил-6'*H*-спіро(циклоалкіл-, гетероцикліл-)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів

Розробка або оптимізація відомих методів синтезу спіропохідних хіназоліна та триазоло[*c*]хіназоліна є однією із важливих задач органічної, біоорганічної та медичної хімії. Практичний інтерес до цієї групи сполук обумовлений, по-перше, їх високою біологічною активністю [45, 134, 135], по-друге, оригінальними методами синтезу. Одним із підходів побудови спіропохідних є реакції [5+1]-циклоконденсації, основані на взаємодії 1,5-бінуклеофілів з монокарбонільними сполуками (циклоалканони, 1-*R*-піперидон-4 та інші). Так, в якості бінуклеофілів для синтезу 3'-*R*-1'-*R*-1'*H*-спіро[циклоалкан-1,2'-хіназолін]-4'(3'*H*)-онів автори використовували 2-нітробензамід [136], 2-амінобензамід та його заміщені [45, 137-140] або 1*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2,4-діон [138, 141], для синтезу 4'-метил-1',2'-дигідро-спіро[циклоалкан-1,2'-хіназолін]-3-оксидів – 2-аміноацетофенона оксими [135], для синтезу 3',4'-дигідро-1'*H*-спіро[циклогексан-1,2'-хіназоліна] – 2-(амінометил)анілін [142, 143]. Тоді як синтезу спіро[піперидин-4,5'(6'*H*)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінам присвячена одна публікація, в якій для формування відмічених систем використовували 2-(1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-анілін [45]. Отже, метою даного етапу дослідження є вивчення реакційної здатності [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів, як 1,5-бінуклеофілів, в реакції [5+1]-циклоконденсації, що розкриє один з синтетичних підходів щодо формування невідомих 2-арил-6'*H*-спіро[циклоалкіл- (гетероцикліл-, гетерил-)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів.

Реакцію вихідних анілінів (5.1, 5.7) з циклоалканонами (циклопентанон, циклогексанон) у пропанолі-2 за присутності неорганічної кислоти одержані продукти бінуклеофільного приєднання, а саме спіропохідні

15.1-15.3 (рис. 3.7). Також відмічено, що анілін 5.1 легко реагує з конформаційно жорстким біцикло[2.2.1]гептан-2-оном з утворенням сполуки 15.9, тоді як домогтися позитивних результатів реакції аміну 5.1 з камфорою та ментоном не вдалося (стеричні перешкоди).

Для вивчення впливу гетероатома у циклоалканоновом фрагменті на їх реакційну здатність проведена реакція аміну 5.1 з гетероцикланонами (1-метилпіперидон-4, 1-бензил-піперидон-3, дигідротіофен-3(2*H*)-он, дигідро-2*H*-піран-4(3*H*)-он, дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он). Показано, що реакція [5+1]-циклоконденсації аміну 5.1 із відповідними електрофілами протікає без особливостей з формуванням відповідних спіропохідних (15.4-15.8, рис. 3.6). Також встановлено, що наведені реакції реалізуються і в інших органічних розчинниках (метанол, етанол, пропанол-1, діоксан), які змішуються з водою та індиферентні до вихідних амінів. Зазначені реакції перебігають за кімнатної температури протягом 24 год або при кип'ятінні до 6 год.

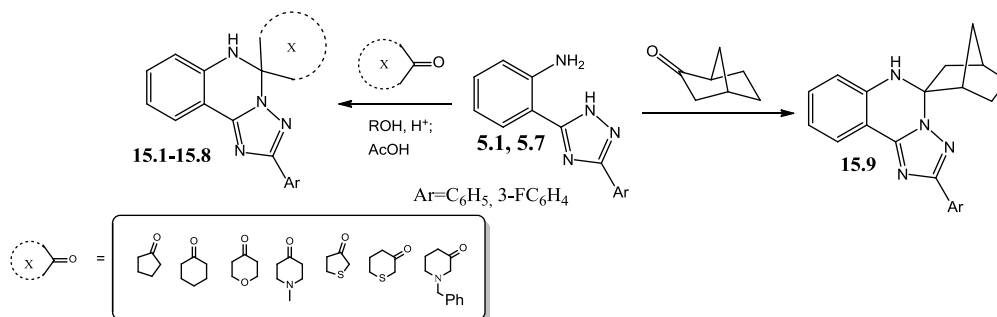


Рис. 3.6. Синтез 2'-арил-6'*H*-спіро(циклоалкіл-, гетероцикліл-)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів

Утворення сполук 15.1-15.9 підтверджено хроматомас-, ІЧ-, ^1H та ^{13}C ЯМР-, мас-спектрами, елементним (табл. 3.9, 3.10, дод. А, табл. А.1-А.4) та рентгеноструктурним аналізом. Так, у хроматомас-спектрах сполук 15.1-15.9 реєструються високоінтенсивні піки квазімолекулярного іону $[\text{M}+1]$ та $[\text{M}+2]$, які відповідають розрахунковій масі та однозначно доводять їх будову та індивідуальність.

Таблиця 3.9

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Ar	X	Т.п., °C	Вихід, %	Формула	[M], m/z*
15.1	C ₆ H ₅	циклопентил	180-181	92,7	C ₁₉ H ₁₈ N ₄	303 [M+1], 304 [M+2]
15.2	3-FC ₆ H ₄	циклопентил	140-142	52,1	C ₁₉ H ₁₇ FN ₄	321 [M+1], 322 [M+2]
15.3	C ₆ H ₅	циклогексил	141-143	98,6	C ₂₀ H ₂₀ N ₄	317 [M+1], 318 [M+2]
15.4	C ₆ H ₅	тетрагідропіран-4-іл	150-151	57,8	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O	319 [M+1], 320 [M+2]
15.5	4-CH ₃ C ₆ H ₅	1-метилпіперидин-4-іл	212-214	83,6	C ₂₀ H ₂₁ N ₅	–
15.6	C ₆ H ₅	дигідротіофен-3-іл	195-197	47,8	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ S	–
15.7	C ₆ H ₅	тетрагідротіопіран-3-іл	164-166	98,7	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ S	335 [M+1], 337 [M+3]
15.8	C ₆ H ₅	1-бензилпіперидин-3-іл	295-297	74,7	C ₂₆ H ₂₅ N ₅	–
15.9	C ₆ H ₅	–	237-239	67,1	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄	329 [M+1], 330 [M+2]

Примітка. * – сполуки 15.5, 15.6, 15.8 у системі хлороформ-ацетонітрил не розчинилися

Таблиця 3.10

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	C	H	N	C	H	N
15.1	75,47	6,00	18,53	75,43	5,98	18,49
15.2	71,23	5,35	17,49	71,24	5,39	17,52
15.3	75,92	6,37	17,71	75,94	6,39	17,75
15.4	71,68	5,70	17,60	71,69	5,73	17,61
15.5	72,48	6,39	21,13	72,48	6,41	21,12
15.6	67,47	5,03	17,49	67,45	5,01	17,46
15.7	68,23	5,42	16,75	68,26	5,45	16,76
15.8	76,63	6,18	17,19	76,67	6,21	17,21
15.9	69,13	5,80	15,36	69,11	5,77	15,33

ІЧ-спектри утворених 15.1-15.9 мають характеристичні валентні коливання зв'язків вторинної $\nu_{\text{NHR}2}$ -групи у вигляді однієї смуги в ділянці $3396\text{-}3200\text{ см}^{-1}$, δ_{NH} – $1618\text{-}1589\text{ см}^{-1}$) та низькоінтенсивні деформаційні коливання $\gamma_{\text{NHR}2}$ -групи при $1650\text{-}1550\text{ см}^{-1}$. Крім того, сполуки 15.1-15.9 характеризує смуга валентних коливань $\nu_{\text{-CH}_2}$ -зв'язку при $2940\text{-}2915$, $2870\text{-}2400\text{ см}^{-1}$ та неплоскі деформаційні коливання при $1480\text{-}1440\text{ см}^{-1}$.

В ^1H ЯМР спектрах сполук 15.1-15.9 сигнали ароматичних протонів гетероциклу утворюють характерну систему ABCD, яка реалізується дублетами (H-7, H-9) та триплетами (H-8, H-10) з відповідними хімічними зсувами.

Характеристичний сигнал протону *NH*-групи (6 положення) спостерігається у спектрі у вигляді синглету при $7.26\text{-}6.83$ м.ч., а його хімічний зсув визначається розміром та гетероатомом спіроцикла. Правдиво, що найбільш дезекранованим є протон *NH*-групи у сполуки 15.6 з тіофеновим циклом (дод. А, табл. А.2). Сигнали протонів спіроконденсованого фрагменту сполук 15.1-15.9 у більшості випадів резонують як мультиплети, кількість яких визначається розміром циклу. Так, циклопентановий фрагмент сполук 15.1, 15.2 має два мультиплети з інтегральною інтенсивністю по 4 протони при $2.56\text{-}2.34$ та $2.14\text{-}1.85$ м.ч. відповідно. Тоді як циклогексановий фрагмент сполуки 15.3 реєструється як три двопротонні дублети при 2.17 м.ч., 2.03 м.ч., 1.39 м.ч. та чотирьохпротонний мультиплет при $1.88\text{-}1.64$ м.ч. Сигнали протонів піранового та піперидинового циклу сполук 15.4, 15.5 резонують як чотирьохпротонні мультиплети, хімічний зсув яких визначається гетероатомом [92]. Тоді як протони наближені до Сульфуру $3,5'$ -тіопіранового циклу у сполуці 15.7 реєструються у спектрі як дублети при 3.33 , 3.01 , 2.78 та 2.68 м.ч. з КССВ 13.2 , 11.1 Гц, а віддалені від гетероатому як мультиплети при $2.46\text{-}2.23$ та $2.24\text{-}2.11$ м.ч. Цікаво, що заміна Сульфуру на Нітроген (сполука 15.8) не змінює інтегральну інтенсивність протонів, проте змінює їх мультиплетність, і вони реєструються як мультиплети при 2.79 (H-2 піперидин), 2.59 (H-6), 2.00 (H-4) та 1.89 (H-5) м.ч. Більш складна картина розчеплення протонів спостерігається у сполуці 15.9, в якій аксіальні

та екваторіальні протони утворюють ряд двопротонних дублетів та мультиплетів при 3.20, 2.23 (H-4), 2.82, 2.00 (H-1), 2.43, 1.91 (H-2), 1.66, 1.23 (H-5, 6) та 1.36, 1.11 (H-7) м.ч. Тоді як сигнали протонів арильної субституенти положення 2' досить легко інтерпретуються, а їх мультиплетність та хімічні зсуви визначаються замісниками які входять до цього фрагменту [92].

^{13}C ЯМР спектри сполук 15.1, 15.3 та 15.9 додатково підтверджують перебіг реакції [5+1]-циклоконденсації (дод. А, табл. А.3). Так, характерні сигнали sp^3 -гібридизованого атома Карбону положення 1,5' були замічені при 82.93, 74,28 та 81,38 м.ч. відповідно.

Характерною особливістю мас-спектра сполуки 15.3 є достатньо висока інтенсивність молекулярного іону $[\text{M}]^{+\bullet}$ (m/z 316, 72,9%), а також два характерні напрямки його розпаду. Іони $[\text{M} - \text{H}]^+$ (m/z 315, 60,5%), $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_6]^+$ (m/z 274, 28,0%), $[\text{M} - (\text{C}_4\text{H}_6 + \text{H})]^{+\bullet}$ (m/z 273, 100,0%), $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8]^+$ (m/z 260, 5,6%), $[\text{M} - (\text{C}_4\text{H}_8 + \text{H})]^{+\bullet}$ (m/z 259, 8,5%) є найбільш інтенсивні у спектрі і характеризують один із напрямків розпада $[\text{M}]^{+\bullet}$, який проходить по циклогексановому фрагменті молекули [93, 94]. Інший, альтернативний напрямок розпаду молекули, пов'язаний з розривом зв'язків N(1)–C(2) та N(3)–N(4) триазольного циклу і утворенням фрагментарного іона $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{CN}]^+$ (m/z 214, 7,1%), $[\text{M} - (\text{C}_6\text{H}_5\text{CN} + \text{H})]^{+\bullet}$ (m/z 213, 21,8%).

Структура сполуки 15.1 також додатково доведена методом РСА (рис. 3.7). Трициклічний фрагмент молекули плоский з точністю 0.03 Å. Спіросполучений із ним пентановий цикл розгорнутий ортогонально площині трициклу (кут між площиною атомів C(8), C(16), C(19) циклопентану та площиною трициклічного фрагменту складає 92°) і розупорядкований по двох конформаціях твіст (А та В) із заселеністю 65:35%, відповідно.

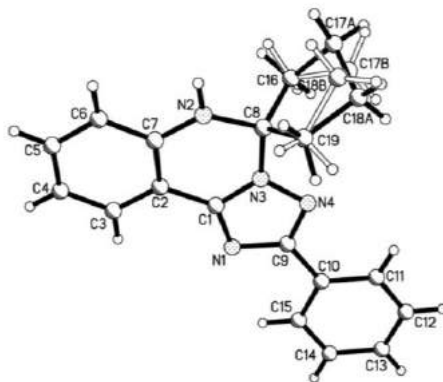


Рис. 3.7. Молекулярна структура 15.1 за даними рентгенівської дифракції з нумерацією атомів

Відхилення атомів C(17) та C(18) від площини інших атомів цикла складає 0.45 Å та -0.24 Å відповідно у конформері А і -0.20 Å та 0.62 Å відповідно у конформері В. Атом N(2) має планарну конфігурацію, сума валентних кутів, центрованих на ньому, складає 360°. Фенільний замісник компланарний площині трициклічного фрагмента (торсійний кут N(4)-C(9)-C(10)-C(11) -0.5(2)°), чому сприяють аттрактивні взаємодії H(11)...N(4) 2.59 Å та H(15)...N(1) 2.60 Å (сума вандерваальсових радіусів [15] 2.67 Å). В кристалі молекули 15.1 зв'язані міжмолекулярним водневим зв'язком N(2)-H...N(1)' (0.5+x, 0.5-y, 0.5+z) H...N 2.04 Å N-H...N 177°.

Таким чином, вперше розроблено препаративний метод синтезу нових 2'-арил-6'*H*-спіро(циклоалкіл-, гетероцикліл-)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів на основі реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1*H*-1,2-триазол-5-іл)-феніл]амінів та циклоалканонів та гетероциклононів [160].

3.5 Синтез та фізико-хімічні властивості 2'-арил-6'*H*-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів]-2(1*H*)-онів та їх *N*-заміщених

Наяність в молекулі ізатину декількох реакційних центрів надає можливості їх утилізації в реакціях фосфорилування, конденсації, димеризації, в якості партнерів у реакціях 1,3-диполярного приєднання по Хюсгену,

реакціях [5+1]-циклоприєднання тощо. Значний хімічний потенціал ізатинів, як електрофільних і нуклеофільних реагентів, зробили їх цінними прекурсорами та інтермедіатами в органічному синтезі для побудови різноманітних гетероциклічних систем з унікальними біологічними властивостями [144-146]. Останні дослідження у хімії похідних ізатину направлені на поєднання з іншими гетероциклами в анельовані або спіроконденсовані похідні виявились виправданими підходами у контексті «гібрид-фармакофорного підходу» [147-149]. Даний підхід дозволив виявити цілу групу ефективних протипухлинних, протисудомних, протимікробних, противірусних, антиВіл, протитуберкульозних лікарських засобів (ЛЗ) та кандидатів у ЛЗ [144-149]. Проте, поєднання індолінового та хіназолінового фрагментів для пошуку нових потенційних біологічно активних речовин практично не висвітлено [149-152]. Отже, даний етап роботи присвячений дослідженню реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з ізатинами та його *N*-заміщеними з метою пошуку нових протисудомних засобів в ряді оригінальних спіро[(індол-3,5'-[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінів.

Реакція [5+1]-циклоконденсації анілінів 5 з 1*H*-індол-2,3-діоном, як і в попередніх випадках, легко реалізуються в спиртах за присутності кислоти та льодяній оцтовій кислоті при кип'ятінні протягом 6 год з високими виходами та чистотою цільових сполук 16.1-16.3 (рис. 3.8). Детальний аналіз просторової будови раніше синтезованих спіропохідних (15.1-15.9) показав, що нормальному перебігу даної реакції також не повинні перешкоджати замісники положення 1 та 5 ізатинів, принаймі стерично. Правдиво, що подальша взаємодія анілінів 5 з 5-хлоро(бромо)-1*H*-індол-2,3-діонами та його *N*-бензил(феніл)-2-(2,3-діоксоіндолін-1-іл)ацетамідами проходить легко за подібних умов та з високими виходами цільових продуктів 16.4-16.12.

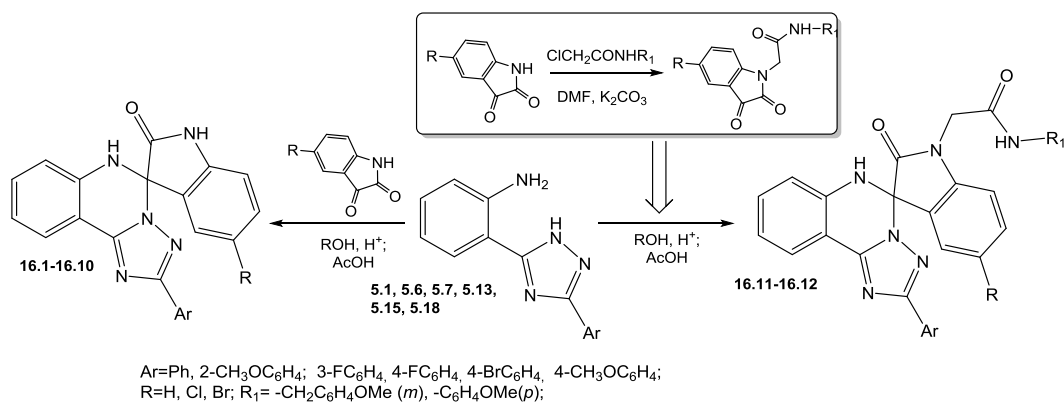


Рис. 3.8. Методи синтезу 2'-арил-6'H-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінів]-2(1H)-онів та їх N-заміщених

Утворення сполук 16.1-16.12 підтверджено хроматомас-спектрами, елементним аналізом (табл. 3.11, 3.12), ІЧ-, ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрами (дод. А, табл. А.1-А.3). В хроматомас-спектрах сполук 16.1-16.12 реєструються високоінтенсивні піки іону $[\text{M}]^+$ та $[\text{M}+1]$, які відповідають розрахунковій масі та однозначно доводять їх будову та індивідуальність.

ІЧ-спектри сполук 16.1-16.12 мають характеристичні коливання асоційованої форми зв'язків ν_{NH} -групи лактамів у ділянці $3178\text{-}3016\text{ cm}^{-1}$ та коливання зв'язків ν_{CO} -групи при $1748\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$. Крім того, у заміщених індолах (16.11 та 16.12) зазначені смуги валентних коливань мають більш широкий контур та більш виражену інтенсивність, що вказує на наявність первинної амідної групи (дод. А, табл. А.1).

^1H ЯМР спектри сполук 16.1-16.12, як і попередніх 15.1-15.9, утворюють ABCD-систему ароматичних протонів гетероциклу. Характеристичний синглетний протон NH-групи (6 положення) у сполук 16.1-16.12, у порівнянні з 15.1-15.9, дещо дезекранований за рахунок взаємодії по донорно-акцепторному механізму з Оксигеном індольного гетероцикла (водневий зв'язок) і реєструється у вигляді синглету при $7.77\text{-}7.70$ м.ч. Сигнали протонів амідної групи спіроіндольного замісника положення 5' (сполуки 16.1-16.10) резонують як синглет при $10.69\text{-}10.52$ м.ч. (дод. А, табл. А.2).

Таблиця 3.11

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Ar	R	R ₁	Т.п., °С	Вихід, %	Формула	[M], m/z*
16.1	C ₆ H ₅	H	H	242-244	98,3	C ₂₂ H ₁₅ N ₅ O	366 [M + 1]
16.2	4-FC ₆ H ₄	H	H	295-297	63,8	C ₂₂ H ₁₄ FN ₅ O	384 [M + 1]
16.3	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	H	237-239	62,7	C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₂	396 [M + 1]
16.4	C ₆ H ₅	Cl	H	>300	85,7	C ₂₂ H ₁₄ ClN ₅ O	400 [M + 1], 402 [M + 3]
16.5	4-FC ₆ H ₄	Cl	H	280-282	99,9	C ₂₂ H ₁₃ ClFN ₅ O	418 [M + 1], 420 [M + 3]
16.6	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	Cl	H	247-249	45,4	C ₂₃ H ₁₆ ClN ₅ O ₂	430 [M+1], 432 [M+3]
16.7	C ₆ H ₅	Br	H	291-293	88,7	C ₂₂ H ₁₄ BrN ₅ O	444 [M] ⁺
16.8	4-FC ₆ H ₄	Br	H	266-268	86,5	C ₂₂ H ₁₃ BrFN ₅ O	464 [M] ⁺
16.9	4-BrC ₆ H ₄	Br	H	219-221	81,2	C ₂₂ H ₁₃ Br ₂ N ₅ O	524 [M] ⁺
16.10	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	Br	H	263-265	71,6	C ₂₃ H ₁₆ BrN ₅ O ₂	474 [M] ⁺
16.11	3-FC ₆ H ₄	H	3-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂ -	152-154	98,11	C ₃₂ H ₂₅ FN ₆ O ₃	561 [M+1], 562 [M+2]
16.12	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	214-216	49,3	C ₃₂ H ₂₆ N ₆ O ₄	559 [M + 1], 560 [M + 2]

Таблиця 3.12

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	C	H	N	C	H	N
16.1	72,32	4,14	19,17	72,36	4,17	19,21
16.2	68,92	3,68	18,27	68,96	3,71	18,29
16.3	69,86	4,33	17,71	69,90	4,37	17,74
16.4	66,09	3,53	17,52	66,06	3,50	17,50
16.5	63,24	3,14	16,76	63,26	3,18	16,79
16.6	64,26	3,75	16,29	64,25	3,73	16,24
16.7	59,47	3,18	15,76	59,46	3,14	15,72
16.8	57,16	2,83	15,15	57,15	2,85	15,17
16.9	50,51	2,50	13,39	50,55	2,53	13,42
16.10	58,24	3,40	14,77	58,20	3,39	14,75
16.11	68,56	4,50	14,99	68,59	4,57	15,02
16.12	68,81	4,69	15,04	68,84	4,73	15,09

Тоді як у ^1H ЯМР-спектрах *N*-заміщених похідних (16.11, 16.12) зникає сигнал синглетного протону *NH*-амідного фрагменту, а з'являються уширений триплетний протон амідної $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHCO}$ -групи (сполука 16.1) при 8.55 м.ч. та синглетний протон амідної $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCO}$ -групи при 10.07 м.ч. Додатково зазначені сполуки характеризує поява сигналів магнітно нееквівалентних протонів $-\text{CH}_2\text{CO}$ -групи з відповідними КССВ (17.1-16.1 Гц), що може бути пояснено наявністю хірального центру у молекулі та утворенням суміші ізомерів. Ароматичні протони незаміщеного спіроіндольного фрагменту сполук 16.1-16.3 в ^1H ЯМР-спектрах проявляються у вигляді мультиплетів з інтегральною інтенсивністю по два протони (H-4, 6 та H-5, 7) при 7.45-7.30 м.ч., 6.91-6.76 м.ч. відповідно (дод. А, табл. А.2). У сполук 16.4-16.10 із залишками 5-хлоро(бромо)індолів у положенні 5' зазначені протони резонують як мультиплети з подібним хімічним зсувом і, частіше за все, з іншими ароматичними протонами [92].

В ^{13}C ЯМР-спектрах сполук 16.1, 16.10 найбільш дезекранованими є сигнали атомів С-2 (173.00 та 172.15 м.ч.), С-10b' (151.44 та 150.46 м.ч), С-6a' (142.53 та 142.21 м.ч.) триазолохіназолінового та С-2' (162.00 та 161.12 м.ч.) індольного циклів. Характеристичні сигнали sp^3 -гібризованого атома Карбону положення 3,5' резонують при 75.51-75.36 м.ч., що є однозначним підтвердженням формування спіросистем(дод. А, табл. А.3).

Мас-спектр сполуки 16.3 характеризується низькоінтенсивним молекулярним іоном $[\text{M}]^{+\bullet}$ (m/z 395; 2,3%), для якого на першому етапі характерний викид часток Н та СО та утворення фрагментарних іонів Φ_1 ($[\text{M} - \text{CO}]^+$ (m/z 368, 7,4%) та Φ_2 ($[\text{M} - (\text{CO} + \text{H})]^{+\bullet}$ (m/z 367, 19,9%)). Розпад Φ_2 у подальшому пов'язаний з альтернативними розривами зв'язків N(1)–C(2) та N(3)–N(4), C(10b)–N(1) та N(3)–N(4) триазольного цикла і утворенням іонів з m/z 234 (7,6%) та 221 (15,3%) а.о. Необхідно відмітити, що відмічений напрямок фрагментації суттєво відрізняється від фрагментації раніше описаних 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінових систем [70, 72, 84-86].

Таким чином, комплекс проведених фізико-хімічних методів підтвердив, що результатом взаємодії [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-феніл]амінів з ізатинами є відповідні 2'-арил-6'*H*-спіро[(індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни та їх *N*-заміщені. Отже, реакції взаємодії субстрата з реагентом реалізується за механізмом бінуклеофільного приєднання [160].

3.6 Реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]-амінів з оксо- та 4-*R*-2,4-диоксокарбоновими кислотами та їх естерами

Оксокарбонові кислоти та їх похідні, як моно- та ди- електрофіли, при взаємодії з різноманітними нуклеофільними реагентами надають можливості синтезу маловивчених у фармакологічному аспекті як функціональних похідних зазначених кислот, так і нових гетероциклічних систем [153-157]. Враховуючи зазначене, даний етап роботи присвячений дослідженню особливостей поведінки [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів в реакціях [5+1]-циклоконденсації з оксо- та диоксокарбоновими кислотами та їх естерами та пошуку БАР в ряду синтезованих сполук.

Вихідні аніліни 5 в даному випадку закономірно виявились активними 1,5-бінуклеофілами в реакціях [5+1]-циклоконденсації з 2-оксопропановою кислотою або етил 2-оксопропіонатом (рис. 3.9). Методика зазначеної циклоконденсації, як і в попередніх випадках, полягала у взаємодії еквімолекулярних кількостей реагентів у середовищі спиртів за наявності кислотного каталізатору або у льодяній оцтовій кислоті, що дозволило отримати 5-метил-2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-карбонові кислоти або естери (17.1-17.4).

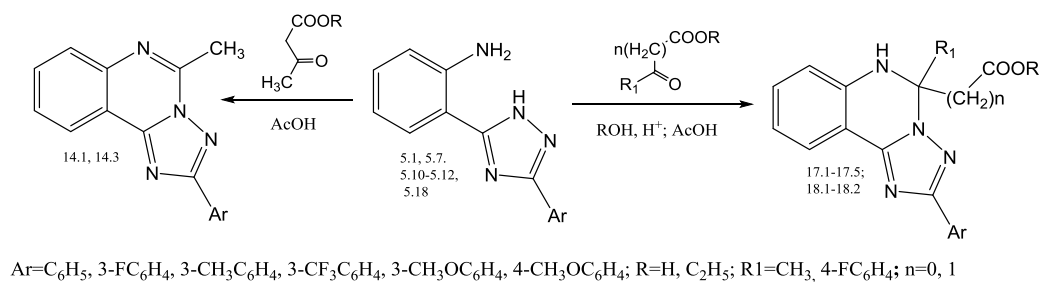
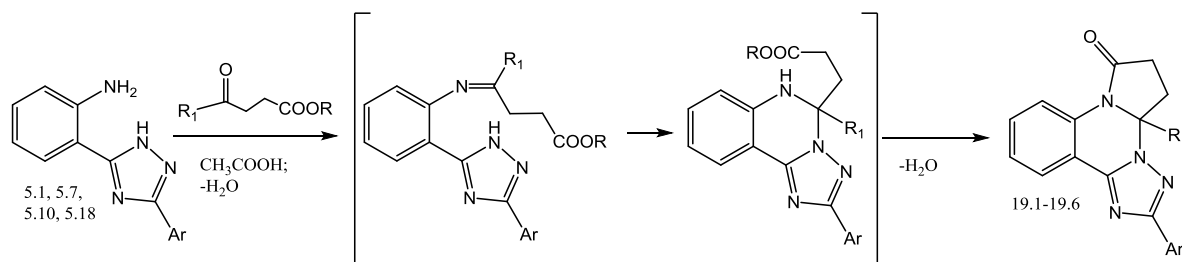


Рис. 3.9. Взаємодія [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]амінів з 2(3)-оксокарбонowymi кислотами

Аніліни 5 також реагують з етил 3-оксобутаноатом у спиртах за наявності каталітичної кількості сульфатної кислоти з утворенням етил 2-(2-(3-арил)-5-метил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)ацетатів (18.1, 18.2, рис. 3.10) з виходом 17-19%. Низький вихід цільових продуктів, вірогідно, пов'язаний з існуванням етил 3-оксобутаноату у енольній формі. Модифікації синтетичного протоколу шляхом варіювання розчинника (нижчі спирти або діоксан) не привела до збільшення виходів. Тоді як проведення реакції анілінів 5 з реагентом у льодяній оцтовій кислоті привела до утворення 5-метил-2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (14.1-14.3). Можливий механізм формування зазначених сполук, вірогідно, пов'язаний з конкуруючим ацилювання з наступною гетероциклізацією і визначається високою реакційною здатністю (нуклеофільністю) анілінів 5 (підрозд. 3.3).

Цікаво, що подовження вуглецевого ланцюга між карбоксильною та оксо-групою ще на одну гомологічну одиницю ($-\text{CH}_2-$) привело до неочікуваного результату в реакціях [5+1]-циклоконденсації. Встановлено, що аніліни (5.1, 5.7, 5.10, 5.18) з 4-оксопентановою, 4-оксо-4-фенілбутановою, 2-оксопентадіоновою, 4-оксогептадіоновою кислотами та їх естерами у середовищі спирту за наявності кислотного каталізатору або у льодяній оцтовій кислоті утворюють відповідні 4а-*R*-2-арил-5,6-дигідропіроло [1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4а*H*)-они (19.1-19.6, рис. 3.10). Тобто, зазначена реакція – тандемна реакція, яка включає в себе декілька стадій:

біснуклеофільне приєднання з формування дигідротриазоло[1,5-*c*]хіназолінового циклу та наступне його ацилування за *N*-6.



Ar=C₆H₅, 3-FC₆H₄, 3-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄; R=H, C₂H₅; R₁=CH₃, C₆H₅, COOH, (CH₂)₂COOH, (CH₂)₂COOC₂H₅

Рис. 3.10. Анелювання пірольного фрагменту до триазолохіназолінової системи

Взаємодія анілінів 5 з натрій метил 2-гідрокси-4-оксо-4-арил-бут-2-еноатами у спиртах за наявності каталітичної кількості сульфатної кислоти протягом 6 год реалізується з утворенням метил 5-(2-(4-R₁-феніл)-2-оксоетил)-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-карбоксилатів (20.1-20.4, рис. 3.11). Проте, проведення зазначеної гетероциклізації у льодяній оцтовій кислоті понад 6 год привело до несподіваного результату, а саме утворення 2-арил-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (4.1, 4.7, 4.12, 4.18). Цікаво, що останні також утворюються при кип'ятінні метил 5-(2-(4-R₁-феніл)-2-оксоетил)-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-карбоксилатів (20.1-20.4) у льодяній оцтовій кислоті за наявності натрію ацетату понад 6 год. Вирішальною стадією в утворенні сполук 4 є, по-перше, гідроліз та декарбоксилювання метилкарбоксилатної групи у положенні 5 сполук 20.1-20.4, по-друге, окиснення утвореного інтермедіату А, що спостерігалось раніше для монозаміщених 5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (11) [132]. Остання стадія даного процесу реалізується як гідролітичне розщеплення сильно поляризованого С–5–С-зв'язку у інтермедіаті В.

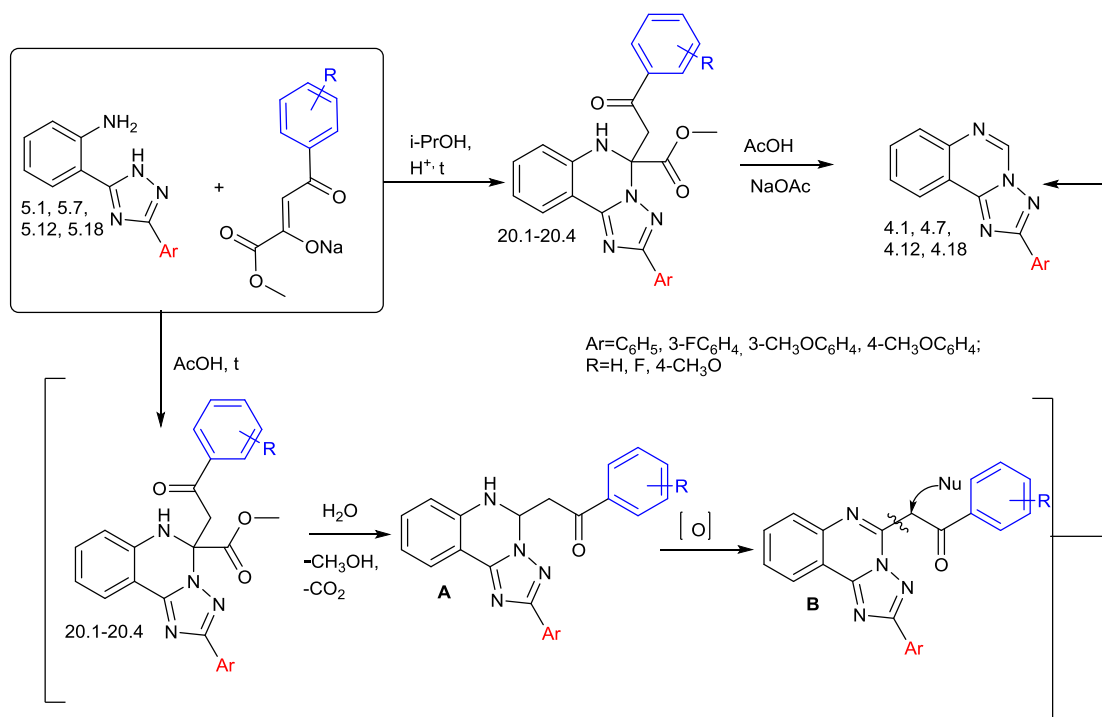


Рис. 3.11. Особливості взаємодії [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол)феніл]-амінів з натрій метил 2-гідрокси-4-оксо-4-фенілбут-2-єноатами

Утворення сполук 17.1-17.5, 18.1, 18.2, 19.1-19.6 та 20.1-20.4 підтверджено хроматомас-спектрами, елементним аналізом (табл. 3.13, 3.14), ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрами (дод. А, табл. А.2, А.3). В хроматомас-спектрах зазначених сполук реєструються високоінтенсивні піки іонів $[\text{M}+1]^+$ та $[\text{M}+2]$, які відповідають розрахунковій масі та однозначно доводять їх будову та індивідуальність.

В ^1H ЯМР спектрах сполук 17.1-17.4 характеристичний сигнал протону *NH*-групи (6 положення) реєструється у вигляді синглету (сполуки 17.1 та 17.4) або мультиплету спільно з ароматичними протонами (17.2 та 17.3) при 7.63-7.56 м.ч. (дод. А, табл. А.2). Тоді як у сполуці 17.5, яка у положенні 5 містить *p*-флуорофенільний замісник, зазначений протон сильно дезекранований і реєструється у вигляді синглету при 8.18 м.ч. Уширені синглетні протони $-\text{COOH}$ -групи сполук 17.1-17.3 проявляються в слабкому полі при 13.16-12.95 м.ч. Тоді як, сполуки 17.4 та 17.5 характеризуються сигналами $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ -групи, яка проявляється у сильному полі при 4.25-4.16 м.ч. (м, 2H,

– $\underline{C}H_2CH_3$) та 1.39-1.14 м.ч. (t, 3H, – $\underline{C}H_2CH_3$). Метильний замісник положення 5 у сполуках 17.1-17.5 резонує у вигляді синглетів при 2.13-2.11 м.ч.

1H ЯМР спектри сполук 18.1, 18.2 подібні до попередніх, характеризуються сигналом синглетного протону *NH*-групи (6 положення), який резонує у вигляді мультиплету спільно Н-8 гетероциклу при 7.39-7.29 м.ч., синглетні протони CH_3 -групи положення 5 реєструються при 1.99 та 1.93 м.ч., відповідно. C_2H_5O -група проявляється у вигляді мультиплету при 3.89-3.84 м.ч. та триплету при 1.00-0.98 м.ч. (КССВ=6.2 Гц). Суттєвою відмінністю спектру сполук 18.1, 18.2 від попередніх є наявність діастереотопних протонів – CH_2 -групи, які резонують як два однопротонні мультиплети при 2.98 та 2.86 м.ч. в наслідок наявності хірального центру.

Що стосується сполук 19.1-19.4, то для них в 1H ЯМР-спектрах характеристичними є сигнали протонів піролідінової системи. Так, у сполуці 19.1 з ангулярною CH_3 -групою вони розщеплюються у сильному полі у вигляді однопротонних мультиплетів Н-5 при 2.80-2.78 м.ч. та 2.55-2.49 м.ч. та двопротонного мультиплету Н-6 при 2.63-2.58 м.ч. Тоді як у сполуці 19.2 з ангулярною C_6H_5 -групою вони зазнають незначного дезекранування, проте мають подібну мультиплетність і проявляються при 3.56-3.42 м.ч. (м, 1H, Н-5), 2.98-2.80 м.ч. (м, 2H, Н-6,6) та 2.81-2.71 м.ч. (м, 1H, Н-5). Для сполук 19.3 та 19.4 з ангулярною – $COOH$ -групою сигнали протонів піролідінового циклу також реєструються у сильному полі як трьохпротонний мультиплет 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 у сполуках 19.5 та 19.6 із залишком пропанової кислоти у положенні 4a. Специфічного розщеплення у сполуках 19.5 та 19.6 за рахунок наявності хірального центру положення 4a зазнають не тільки протони піролідінового циклу (Н-5 та Н-6), а також протони залишку пропанової кислоти.

Таблиця 3.13

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Ar	R	R ₁	n	Т.п., °С	Вихід, %	Формула	[M], m/z*
1	2	3	4	5	6	7	8	9
17.1	3-CH ₃ C ₆ H ₄	H	CH ₃	0	252-254	46,2	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	321 [M+1], 322 [M+2]
17.2	3-CF ₃ C ₆ H ₄	H	CH ₃	0	234-236	40,6	C ₁₈ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₂	375 [M+1], 376 [M+2]
17.3	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	CH ₃	0	232-233	84,6	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₃	337 [M+1], 339 [M+2]
17.4	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	0	174-176	57,4	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	335 [M+1], 337 [M+2]
17.5	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	4-FC ₆ H ₄	0	160-162	52,1	C ₂₄ H ₁₉ FN ₄ O ₂	415 [M+1], 416 [M+2]
18.1	3-FC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	CH ₃	1	175-177	19,0	C ₂₀ H ₁₉ FN ₄ O ₂	367 [M+1], 369 [M+2]
18.2	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	CH ₃	1	185-187	17,5	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	379 [M+1], 380 [M+2]
19.1	C ₆ H ₅	–	CH ₃	–	155-157	64,6	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O	–
19.2	C ₆ H ₅	–	C ₆ H ₅	–	150-152	59,3	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O	379 [M+1], 381 [M+2]
19.3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	–	COOH	–	259-261	74,4	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₄	377 [M+1], 379 [M+2]
19.4	3-FC ₆ H ₄	–	COOH	–	153-155	85,8	C ₁₉ H ₁₃ FN ₄ O ₃	365 [M+1], 367 [M+2]
19.5	3-FC ₆ H ₄	–	(CH ₂) ₂ COOH	–	164-168	99,6	C ₂₁ H ₁₇ FN ₄ O ₃	–
19.6	3-CH ₃ C ₆ H ₄	–	(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	–	150-151	56,9	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃	417 [M+1], 418 [M+2]

Продовж. табл. 3.13

1	2	3	4	5	6	7	8	9
20.1	C ₆ H ₅	4-F	–	–	219-221	37,9	C ₂₅ H ₁₈ FN ₄ O ₃	443 [M+1], 445 [M+2]
20.2	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	–	–	198-200	80,3	C ₂₆ H ₂₁ N ₄ O ₄	455 [M+1], 456 [M+2]
20.3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	–	–	233-235	54,5	C ₂₆ H ₂₁ N ₄ O ₄	–
20.4	3-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ O	–	–	180-182	36,2	C ₂₆ H ₂₀ FN ₄ O ₄	–

Примітка. * – сполуки 19.1, 19.5, 20.3 та 20.4 у системі хлороформ-ацетонітрил не розчинилися

Таблиця 3.14

Дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Розраховано, %			Знайдено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
1	2	3	4	5	6	7
17.1	67,49	5,03	17,49	67,53	5,07	17,52
17.2	57,76	3,50	14,97	57,75	3,47	14,95
17.3	64,28	4,79	16,66	64,31	4,80	16,69
17.4	68,25	5,43	16,76	68,22	5,40	16,72
17.5	69,55	4,62	13,52	69,58	4,65	13,54
18.1	65,56	5,23	15,29	65,52	5,20	15,26
18.2	66,65	5,86	14,81	66,69	5,90	14,83
19.1	72,13	5,10	17,71	72,10	5,08	17,68
19.2	76,17	4,79	14,81	76,21	4,82	14,83
19.3	63,82	4,28	14,89	63,80	4,25	14,86
19.4	62,64	3,60	15,38	62,66	3,63	15,41
19.5	64,28	4,37	14,28	64,31	4,40	14,32
19.6	68,64	5,51	13,92	68,68	5,55	13,94

Продовж. табл. 3.14

1	2	3	4	5	6	7
20.1	68,02	4,11	12,69	68,00	4,09	12,65
20.2	68,86	4,67	12,36	68,89	4,68	12,41
20.3	68,86	4,67	12,36	68,89	4,69	12,38
20.4	66,24	4,28	11,88	66,27	4,31	11,91

^1H ЯМР-спектри сполук 20.1-20.4 є також інформативними і дають змогу однозначно встановити будову синтезованих сполук. Необхідно зазначити, що сильне магнітне поле сполук 20.1-20.4 у спектрах характеризується діастереотопними протонами фенацильного залишку, які проявляються у вигляді нееквівалентних однопротонних дублетів з відповідними КССВ або мультиплетів: 4.56-4.54 м.ч. (d, $J = 17.3$ Гц, 1H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ph}$) та 4.04-3.98 м.ч. (d, $J = 17.3$ Гц, 1H, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ph}$). В зазначеній області спектру також резонують трьохпротонні синглети естерної групи (3.69-3.68 м.ч.). Ароматичні протони гетероциклу у спектрі утворюють ABCD-систему, а ароматичні протони арильних замісників положення 2 та 5 у сполуках 17.1-17.5, 18.1, 18.2, 19.1-19.6 та 20.1-20.4 мають «класичну» мультиплетність та хімічні зсуви, які визначаються наявними функціональними групами [70-75, 92].

Встановлено, що ^{13}C ЯМР-спектри сполук 19.2, 19.3, 19.5 мають характеристичні сигнали sp^3 -гібридизованих атомів С-5 при 33.17-29.89 м.ч. та С-6 при 29.82-27.11 м.ч. піролідінового циклу, С-4а при 82.48-79.35 м.ч. Крім того, у слабкопольній частині спектру 19.2, 19.3, 19.5 знаходяться дезекрановані сигнали Карбону положення 7 при 174.29-169.36 м.ч. та COOH -групи (сполуки 19.3, 19.5) при 173.57 та 173.45 м.ч. відповідно.

ІЧ-спектри кислот 17.1-17.3, 19.3-19.5 характеризуються валентними коливаннями асоційованих OH -груп при 3425-3294 cm^{-1} , коливаннями ν_{CO} -групи при 1717-1692 cm^{-1} та $\gamma_{(\text{OH}\dots\text{O})}$ -фрагменту при 986-909 cm^{-1} . В спектрах естерів 17.4, 17.5, 18.1, 18.2, 19.6, 20.1-20.4 характеристичні коливання $\nu_{\text{C-O-C}}$ -зв'язку проявляються при 1200-1180 cm^{-1} . Тоді як в ІЧ-спектрах сполук 19.1-19.6 наявна широка смуга валентних коливань ν_{CO} -груп 1732-1714 cm^{-1} . Крім того, для зазначених сполук характерні смуги малоінтенсивних коливань $\nu_{\text{C=C}}$ -зв'язку ароматичного кільця при 1589-1468 cm^{-1} , неплоскі коливання $\gamma_{(\text{C-H})}$ при 850-666 cm^{-1} та інтенсивні смугами при 3064-2919 cm^{-1} , що відносяться до симетричних і асиметричних коливань ν_{CH_3} - та ν_{CH_2} -груп.

Проведене в подальшому мас-спектрометричне дослідження (ЕУ) сполуки 17.4 показало, що для спектру характерно утворення низькоінтенсивного нестабільного молекулярного іону $[M^{+}]$, з якого на першому етапі утворюється фрагментарний іон $\Phi_1 [M-COOC_2H_5]^+$ з m/z 261 (100%). Другий етап характеризується наступними іонами: $[\Phi_1+H]^+$ з m/z 262 (12,7%), $[\Phi_1-H]^+$ з m/z 260 (12,4%). В подальшому в розпаді визначальним є фрагментація Φ_1 за зв'язками C(10b)–N(1) та N(3)–N(4) триазольного цикла і утворенням іону з m/z 149 (5,1%), що є характерно для гідрованих аналогів (підрозд. 3.5).

Мас-спектр (ЕУ) сполуки 19.3, як і в попередньому випадку, має низьку інтенсивність молекулярного іону $[M^{+}]$. При цьому, $[M^{+}]$ під ЕУ утворює ряд специфічних високоінтенсивних іонів, які характерні для карбонових кислот, $\Phi_1 [M-CO_2]^+$, $\Phi_2 [M-COOH]^+$ з m/z 332 (28,1%) та 331 (100,0%) відповідно. Для останнього, в свою чергу, характерне елімінування CO (m/z 303; 10,6%) або альтернативна фрагментація за зв'язками N(1)–C(3) та N(3)–N(4) триазольного цикла і утворенням іону з m/z 199 (23,2%). Даний аспект однозначно підтверджує утворення нової дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолінової системи.

Таким чином, взаємодія 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з оксо- та диоксокарбонowymi кислотами та їх естерами, 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 кислоти 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.

3.7 Експериментальна частина

Поляриметричне дослідження 10% розчинів сполук 9.1-9.7 проводили на поляриметрі цифровому «ADP-440» використовуючи в якості розчинника діоксан.

2-Арил-5-(трихлорометил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (9.1-9.7). До розчину 10 мМ відповідного {2-[3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}аміну (5.1, 5.6, 5.10-5.12, 5.18) в 10 мл льодяної оцтової кислоти (або 10 мл пропанола-2 із 2 краплями сульфатної або хлоридної кислот) додають 1,65 г (10 мМ) 2,2,2-трихлороетан-1,1-діола (хлоралгідрата) і кип'ятять 6 год. Охолоджують, вливають в 10 мл 1% розчину натрію ацетату. Утворений осад відфільтровують та сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

Синтезовані сполуки (9.1-9.7) – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані, ДМФА.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки 9.1. Кристали 9.1 ромбічні, $\cdot\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{Cl}_3$, при 20°C $a = 6.1949(4)$, $b = 10.9669(5)$, $c = 23.453(2)$ Å, $V = 1593.4(2)$ Å³, $M_r = 365.64$, $Z = 4$, просторова група $P2_12_12_1$, $d_{\text{вир}} = 1.524$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.578$ мм⁻¹, $F(000) = 744$. Параметри елементарної комірки та інтенсивність 8685 віддзеркалень (4625 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.072$) вимірено на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$). Структура розшифрована прямим методом по комплексу програм SHELXTL [112]. Положення атомів Гідрогену виявлені із різничного синтезу електронної густини та уточнені за моделлю «наїзника» с $U_{\text{ізо}} = 1.2U_{\text{екв}}$ неводневого атому, що зв'язаний з даним водневим. Атом гідрогену аміногрупи уточнено в ізотропному наближенні. Структура уточнена за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.124$ по 4582 віддзеркалень ($R_1 = 0.060$ по 2645 віддзеркалень з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.940$). Атомні координати та кристалографічні параметри сполуки 9.1 (табл. 3.14-3.16) задепоновано

в Кембриджському банку кристалографічних даних (Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, CB2 1EZ, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk). Ці дані доступні до запису під шифром CCDC 1029407 і можуть бути отримані на сайті www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Таблиця 3.14

Координати ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) атомів у структурі 9.1

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
Cl(1)	7595(1)	3459(1)	3967(1)	65(1)
Cl(2)	5201(2)	1354(1)	3576(1)	65(1)
Cl(3)	3390(2)	2915(1)	4431(1)	68(1)
N(1)	4222(4)	6870(2)	3489(1)	39(1)
N(2)	5136(4)	3593(3)	2795(1)	45(1)
N(3)	3661(4)	4904(2)	3465(1)	39(1)
N(4)	1993(4)	5342(3)	3788(1)	41(1)
C(1)	4946(5)	5823(3)	3294(1)	36(1)
C(2)	6723(5)	5586(3)	2905(1)	35(1)
C(3)	8296(5)	6420(3)	2770(1)	41(1)
C(4)	9872(5)	6152(3)	2370(1)	48(1)
C(5)	9827(6)	5012(3)	2111(2)	51(1)
C(6)	8296(5)	4161(3)	2245(1)	44(1)
C(7)	6729(5)	4422(3)	2658(1)	38(1)
C(8)	3910(5)	3631(3)	3314(1)	40(1)
C(9)	2417(4)	6533(3)	3792(1)	37(1)
C(10)	1037(5)	7420(3)	4090(1)	40(1)
C(11)	-1026(5)	7102(4)	4263(1)	45(1)
C(12)	-2321(6)	7947(4)	4537(1)	53(1)

Продовж. табл. 3.16

1	2	3	4	5
C(13)	-1586(7)	9097(4)	4640(2)	62(1)
C(14)	472(6)	9434(3)	4465(2)	59(1)
C(15)	1774(6)	8597(3)	4186(1)	49(1)
C(16)	5007(5)	2881(3)	3807(2)	48(1)

Таблиця 3.15

Довжини зв'язків (Å) в структурі 9.1

Зв'язок	Довжина зв'язку	Зв'язок	Довжина зв'язку
Cl(1)-C(16)	1.764(3)	Cl(2)-C(16)	1.764(4)
Cl(3)-C(16)	1.774(3)	N(1)-C(1)	1.315(4)
N(1)-C(9)	1.375(4)	N(2)-C(7)	1.380(4)
N(2)-C(8)	1.435(4)	N(3)-C(1)	1.346(4)
N(3)-N(4)	1.368(3)	N(3)-C(8)	1.449(4)
N(4)-C(9)	1.332(4)	C(1)-C(2)	1.452(4)
C(2)-C(3)	1.373(4)	C(2)-C(7)	1.402(4)
C(3)-C(4)	1.386(4)	C(4)-C(5)	1.390(4)
C(5)-C(6)	1.367(4)	C(6)-C(7)	1.401(4)
C(8)-C(16)	1.573(5)	C(9)-C(10)	1.472(4)
C(10)-C(11)	1.385(4)	C(10)-C(15)	1.388(5)
C(11)-C(12)	1.384(5)	C(12)-C(13)	1.363(6)
C(13)-C(14)	1.389(5)	C(14)-C(15)	1.386(5)

Валентні кути (град.) у структурі 9.1

Зв'язок	Валентні кути(°)	Зв'язок	Валентні кути(°)
C(1)-N(1)-C(9)	102.8(3)	C(7)-N(2)-C(8)	123.9(3)
C(1)-N(3)-N(4)	110.4(2)	C(1)-N(3)-C(8)	125.9(3)
N(4)-N(3)-C(8)	123.6(3)	(9)-N(4)-N(3)	C101.5(2)
N(1)-C(1)-N(3)	110.4(3)	N(1)-C(1)-C(2)	129.3(3)
N(3)-C(1)-C(2)	120.1(3)	C(3)-C(2)-C(7)	120.6(3)
C(3)-C(2)-C(1)	124.3(3)	C(7)-C(2)-C(1)	115.1(3)
C(2)-C(3)-C(4)	121.0(3)	C(3)-C(4)-C(5)	118.2(3)
C(6)-C(5)-C(4)	121.8(3)	C(5)-C(6)-C(7)	120.0(3)
N(2)-C(7)-C(6)	121.5(3)	N(2)-C(7)-C(2)	120.1(3)
C(6)-C(7)-C(2)	118.3(3)	N(2)-C(8)-N(3)	106.9(3)
N(2)-C(8)-C(16)	112.3(3)	N(3)-C(8)-C(16)	111.8(3)
N(4)-C(9)-N(1)	114.9(3)	N(4)-C(9)-C(10)	122.5(3)
N(1)-C(9)-C(10)	122.7(3)	C(11)-C(10)-C(15)	119.3(3)
C(11)-C(10)-C(9)	120.5(3)	C(15)-C(10)-C(9)	120.1(3)
C(12)-C(11)-C(10)	120.1(4)	C(13)-C(12)-C(11)	120.6(4)
C(12)-C(13)-C(14)	120.0(4)	C(15)-C(14)-C(13)	119.8(4)
C(14)-C(15)-C(10)	120.1(3)	C(8)-C(16)-Cl(1)	111.1(2)
C(8)-C(16)-Cl(2)	107.4(2)	Cl(1)-C(16)-Cl(2)	110.1(2)
C(8)-C(16)-Cl(3)	110.6(2)	Cl(1)-C(16)-Cl(3)	109.3(2)
Cl(2)-C(16)-Cl(3)	108.2(2)	–	–

Реакції 2-феніл-5-(трихлорометил)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназоліна із жорсткими та м'якими нуклеофільними реагентами. До розчину 3,65 г (10 мМ) сполуки 9.1 в 10 мл пропанола-2 додають 11 мМ відповідного нуклеофілу ((2,2-диметоксіетил)амін, морфолін, піперидин, триетиламін, розчин натрію гідроксиду, гідразин гідрат) та кип'ятять 1-1,5 год. Охолоджують, утворений осад відфільтровують та сушать.

5-(Дихлорометил)-2-феніл-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін (10.1). В

10 мл льодяної оцтової кислоти при нагріванні (40-60°C) розчиняють 2,35 г (10 мМ) {2-[3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}аміну (**5.1**) та 0,90 г (11 мМ) натрій ацетату, охолоджують. Реакційну суміш у колбі поміщують у стакан із льодом (3-5°C) і по краплям додають 1,62 г (11 мМ) хлорангідриду 2,2-дихлороетанової кислоти при постійному перемішуванні. Після додавання реагенту колбу поміщують на нагрівник та кип'ятять протягом 6 год. Охолоджують, оцтову кислоту видаляють під вакуумом, залишок змучують із метанолом, утворений осад відфільтровують та сушать.

Синтезована сполука 10.1 – біла кристалічна речовина, нерозчинна у воді, розчинна у спиртах, діоксані та ДМФА. Для аналізу очищена кристалізацією із пропанову-2.

5-R¹-2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (11.1-11.18). До розчину 10 мМ відповідного {2-[3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}аміну (5.1, 5.6, 5.10-5.12, 5.18) в 10 мл пропанола-2 з 2 краплями сульфатної або хлоридної кислот (або в 10 мл льодяної оцтової кислоти) додають 10 мМ аліфатичного або ароматичного альдегіду і кип'ятять 2-3 год запобігаючи доступу повітря (атмосфера азоту або вуглецю(IV) оксиду) або залишають при кімнатній температурі протягом 24 годин. Охолоджують, вливають в 10 мл насиченого розчину натрію ацетату. Утворений осад відфільтровують та сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

Синтезовані сполуки 11.1-11.18 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані, ДМФА.

5-R¹-2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (12.1-13.14)

Метод А. До розчину 10 мМ відповідного {2-[3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}аміну (5.1, 5.6, 5.10-5.12, 5.18) в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають 10 мМ аліфатичного або ароматичного альдегіду і кип'ятять понад 8 год. Охолоджують, вливають в 10 мл насиченого розчину натрію ацетату. Утворений осад відфільтровують та сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

Метод Б. До розчину 10 мМ відповідного 5-R¹-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну (11.2, 11.4, 11.8, 11.10) в 10 мл водно-діоксанової суміші за температури 40°C по краплям додають 11 мМ бром у або калію перманганату. Охолоджують, вливають в 10 мл насиченого розчину натрію ацетату. Утворений осад відфільтровують та сушать. При необхідності кристалізують із пропанолу-1.

Метод В. В 10 мл льодяної оцтової кислоти при нагріванні (40-60°C) розчиняють 10 мМ {2-[3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}аміну (5.1) та 0,90 г (11 мМ) натрій ацетату, охолоджують. Реакційну суміш у колбі поміщують у стакан із льодом (3-5°C) і по краплям додають 11 мМ відповідного хлорангідриду алкіл(арил)карбонової кислоти при постійному перемішуванні. Після додавання реагенту, колбу поміщують на нагрівник та кип'ятять протягом 6 год. Охолоджують, оцтову кислоту видаляють під вакуумом, залишок змочують із метанолом, утворений осад відфільтровують та сушать.

Сполуки 12.1-12.14, одержані за методами А, Б, В, мали подібні фізико-хімічні властивості.

Синтезовані сполуки 12.1-12.14 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані, ДМФА. Для аналізу очищені кристалізацією із спирту.

2-Арил-5-R-5-R₁-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (13.1-13.9). До розчину 10 мМ відповідного {2-[3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}аміну (5.1, 5.7, 5.8, 5.11, 5.18) в 10 мл пропанола-2 з 2 краплями сульфатної або хлоридної кислот додають 10 мМ аліфатичного або ароматичного кетону і кип'ятять 2-3 год або залишають за кімнатної температури протягом 24 год. Охолоджують, вливають в 10 мл насиченого розчину натрію ацетату. Утворений осад відфільтровують та сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

Синтезовані сполуки 13.1-13.9 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані, ДМФА.

2-Арил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (14.1-14.3).

Метод А. До розчину 10 мМ відповідного {2-[3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}аміну (5.7, 5.8, 5.18) в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають 10 мМ ароматичного кетону і кип'ятять понад 6 год. Охолоджують, вливають в 10 мл насиченого розчину натрію ацетату. Утворений осад відфільтровують та сушать. Кристалізують із пропанолу-2.

Метод Б. 10 мМ відповідного {2-[3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}-аміну (5.7, 5.8, 5.18) в 10 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятять понад 6 год. Охолоджують, вливають в 10 мл насиченого розчину натрію ацетату. Утворений осад відфільтровують та сушать. Кристалізують із пропанолу-2. Сполуки 14.1-14.3, одержані за методами А, Б, мали подібні фізико-хімічні властивості.

Синтезовані сполуки 14.1-14.3 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані, ДМФА.

2'-Арил-6'Н-спіро(циклоалкіл-, гетероцикліл)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназоліни (15.1-15.9). До розчину 10 мМ [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазоло-5-іл)-феніл]аміну (5.1, 5.7) в 10 мл пропанолу-2 (або етанолу, пропанолу-1, діоксану) додають 2 краплі концентрованої сульфатної кислоти (або в 10 мл льодяної оцтової кислоти) та 10 мМ відповідного циклоалканону (циклопентанон, циклогексанон) або гетероцикланону (1-метил-піперидон-4, 1-бензил-дигідротіофен-3(2*H*)-он, дигідро-2*H*-піран-4(3*H*)-он, дигідро-2*H*-тіопіран-3(4*H*)-он). Реакціону суміш залишають за кімнатної температури на 24 год або кип'ятять до 6 год, охолоджують, вливають в 10% розчин натрій ацетату. Утворений осад фільтрують та сушать. При необхідності кристалізують з метанолу.

Синтезовані сполуки 15.1-15.9 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА.

Рентгеноструктурне дослідження сполуки 15.1. Кристали 15.1 моноклінні, $C_{19}H_{18}N_4$, при 20°C $a = 10.4412(7)$, $b = 14.6803(6)$, $c = 10.7776(5)$ Å, $\beta = 110.913(6)^\circ$, $V = 1543.2(1)$ Å³, $M_r = 302.37$, $Z = 4$, просторова група

P_{21}/n , $d_{\text{вир}} = 1.301 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.080 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 640$. Параметри елементарної комірки і інтенсивності 15494 віддзеркалень (4500 незалежних, $R_{\text{int}}=0.024$) вимірено на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$).

Структура розшифрована прямим методом по комплексу програм SHELXTL [112]. При уточненні структури накладались обмеження на довжини зв'язків у неупорядкованому фрагменті ($\text{Csp}^3\text{--Csp}^3$ 1.54 Å). Положення атомів Гідрогену виявлені із різностного синтезу електронної густини і уточнені за моделлю «наїзника» з $U_{\text{ізо}} = 1.2U_{\text{екв}}$ неводневого атому, який зв'язаний з даним водневим. Атом Гідрогену аміногрупи уточнений в ізотропному наближенні. Структура уточнена по F^2 повноматричному МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.150$ по 4410 віддзеркалень ($R_1 = 0.052$ по 3137 віддзеркалень з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.012$). Кінцеві координати атомів і кристалографічні дані молекули 15.1 (табл. 3.17-3.19) були представлені у Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, CB2 1EZ, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk). Ці дані доступні під шифром CCDC 1408959 і можуть бути отримані на сайті www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Таблиця 3.17

Координати ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{Å}^2 \times 10^3$) атомів у структурі 15.1

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
N(1)	4569(1)	1302(1)	1(1)	42(1)
N(2)	7573(2)	2657(1)	2815(1)	70(1)
N(3)	5863(1)	1560(1)	2056(1)	44(1)
N(4)	4955(1)	921(1)	2134(1)	49(1)
C(1)	5631(1)	1777(1)	788(1)	39(1)
C(2)	6471(1)	2449(1)	472(1)	41(1)

Продовж. табл. 3.17

1	2	3	4	5
C(3)	6338(2)	2677(1)	-817(2)	56(1)
C(4)	7172(2)	3332(1)	-1042(2)	65(1)
C(5)	8132(2)	3761(1)	26(2)	60(1)
C(6)	8281(2)	3548(1)	1314(2)	53(1)
C(7)	7450(1)	2878(1)	1555(1)	43(1)
C(8)	6896(1)	1941(1)	3255(1)	43(1)
C(9)	4197(1)	788(1)	868(1)	42(1)
C(10)	3025(1)	162(1)	446(1)	43(1)
C(11)	2669(2)	-327(1)	1372(2)	56(1)
C(12)	1557(2)	-905(1)	963(2)	64(1)
C(13)	786(2)	-1000(1)	-356(2)	61(1)
C(14)	1122(2)	-513(1)	-1281(2)	57(1)
C(15)	2244(2)	62(1)	-887(1)	50(1)
C(16)	7901(2)	1201(1)	4041(1)	59(1)
C(17A)	8179(3)	1331(2)	5528(2)	66(1)
C(18A)	6722(3)	1633(3)	5387(3)	82(1)
C(17B)	7504(8)	1159(3)	5285(5)	90(3)
C(18B)	7213(5)	2133(3)	5641(2)	77(2)
C(19)	6226(2)	2304(1)	4213(2)	63(1)

Таблиця 3.18

Довжини зв'язків (Å) в структурі 15.1

Зв'язок	Довжина зв'язку	Зв'язок	Довжина зв'язку
1	2	3	4
N(1)-C(1)	1.328(2)	N(1)-C(9)	1.361(2)
N(2)-C(7)	1.356(2)	N(2)-C(8)	1.439(2)
N(3)-C(1)	1.339(2)	N(3)-N(4)	1.357(2)

1	2	3	4
N(3)-C(8)	1.466(2)	N(4)-C(9)	1.325(2)
C(1)-C(2)	1.439(2)	C(2)-C(3)	1.387(2)
C(2)-C(7)	1.397(2)	C(3)-C(4)	1.376(2)
C(4)-C(5)	1.379(2)	C(5)-C(6)	1.377(2)
C(6)-C(7)	1.396(2)	C(8)-C(19)	1.535(2)
C(8)-C(16)	1.538(2)	1C(9)-C(10)	1.467(2)
C(10)-C(15)	1.384(2)	C(10)-C(11)	1.384(2)
C(11)-C(12)	1.378(2)	C(12)-C(13)	1.368(2)
C(13)-C(14)	1.370(2)	C(14)-C(15)	1.382(2)
C(16)-C(17A)	1.535(1)	C(16)-C(17B)	1.540(1)
C(17A)-C(18A)	1.538(1)	C(18A)-C(19)	1.541(1)
C(17B)-C(18B)	1.539(1)	C(18B)-C(19)	1.537(1)

Таблиця 3.19

Валентні кути (град.) у структурі 15.1

Зв'язок	Валентні кути(°)	Зв'язок	Валентні кути(°)
1	2	3	4
C(1)-N(1)-C(9)	103.3(1)	C(7)-N(2)-C(8)	128.5(1)
C(1)-N(3)-N(4)	110.6(1)	C(1)-N(3)-C(8)	128.1(1)
N(4)-N(3)-C(8)	121.3(1)	C(9)-N(4)-N(3)	102.3(1)
N(1)-C(1)-N(3)	109.4(1)	N(1)-C(1)-C(2)	130.5(1)
N(3)-C(1)-C(2)	120.1(1)	C(3)-C(2)-C(7)	120.7(1)
C(3)-C(2)-C(1)	123.4(1)	C(7)-C(2)-C(1)	115.9(1)
C(4)-C(3)-C(2)	120.1(2)	C(3)-C(4)-C(5)	119.3(2)
C(6)-C(5)-C(4)	121.6(2)	C(5)-C(6)-C(7)	119.6(1)
N(2)-C(7)-C(6)	120.7(1)	N(2)-C(7)-C(2)	120.6(1)
C(6)-C(7)-C(2)	118.7(1)	N(2)-C(8)-N(3)	106.4(1)
N(2)-C(8)-C(19)	111.3(1)	N(3)-C(8)-C(19)	110.9(1)

1	2	3	4
N(2)-C(8)-C(16)	112.3(1)	N(3)-C(8)-C(16)	111.0(1)
C(19)-C(8)-C(16)	105.1(1)	N(4)-C(9)-N(1)	114.4(1)
N(4)-C(9)-C(10)	122.5(1)	N(1)-C(9)-C(10)	123.1(1)
C(15)-C(10)-C(11)	118.9(1)	C(15)-C(10)-C(9)	120.4(1)
C(11)-C(10)-C(9)	120.7(1)	C(12)-C(11)-C(10)	120.1(1)
C(13)-C(12)-C(11)	120.7(2)	C(12)-C(13)-C(14)	119.6(1)
C(13)-C(14)-C(15)	120.3(1)	C(14)-C(15)-C(10)	120.3(1)
C(17A)-C(16)-C(8)	108.9(2)	C(8)-C(16)-C(17B)	99.5(3)
C(16)-C(17A)-C(18A)	97.0(2)	C(17A)-C(18A)-C(19)	107.2(2)
C(18B)-C(17B)-C(16)	108.5(3)	C(19)-C(18B)-C(17B)	91.4(3)
C(8)-C(19)-C(18B)	108.2(2)	C(8)-C(19)-C(18A)	103.3(2)

2'-Арил-6'Н-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів]-2(1H)-они (16.1-16.10) та їх N-заміщених (16.11, 16.12). До розчину 10 мМ відповідного [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазоло-5-іл)феніл]аміну (5.1, 5.6, 5.7, 5.13, 5.15 та 5.18) в 10 мл пропанолу-2 (або етанолу, пропанолу-1, діоксану) додають 2 краплі концентрованої сульфатної кислоти (або у 10 мл льодяної оцтової кислоти) та 10 мМ відповідного 5-R-1H-індол-2,3-діону або його N-заміщеного. Реакційну суміш кип'ятять 6 год, охолоджують, вливають у 10% розчин натрій ацетату. Утворений осад фільтрують і сушать.

Синтезовані сполуки 16.1-16.12 – жовті, помаранчеві або червоні кристалічні речовини, нерозчинні у воді, спиртах, малорозчинні у діоксані, розчинні у ДМФА. Для аналізу очищені кристалізацією із діоксану або суміші діоксан-вода (1:1).

2-Арил-5-R-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-карбонові кислоти та їх естери (17.1-17.5). До розчину 10 мМ відповідного [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазоло-5-іл)феніл]аміну (5.1, 5.10-5.12) в 10 мл пропанолу-2 додають 2 краплі концентрованої сульфатної кислоти (або у 10 мл льодяної

оцтової кислоти) та 10 мМ 2-оксопропанової кислоти або її етилового естеру. Реакційну суміш кип'ятять 6 год, охолоджують, вливають у 10% розчин натрій ацетату. Утворений осад фільтрують і сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

Синтезовані сполуки 17.1-17.5 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА. .

Етил 2-(2-арил-5-метил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)ацетати (18.1-18.2). До розчину 10 мМ відповідного [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазоло-5-іл)феніл]аміну (5.7, 5.18) в 10 мл пропанолу-2 додають 2 краплі концентрованої сульфатної кислоти та 1,30 г (10 мМ) етил 3-оксобутаноату. Реакційну суміш кип'ятять 6 год, охолоджують, вливають у 10% розчин натрій ацетату. Утворений осад фільтрують і сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

Синтезовані сполуки 18.1-18.2 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА.

2-Арил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (14.1, 14.3). До розчину 10 мМ відповідного [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазоло-5-іл)феніл]аміну (5.7, 5.18) в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають 1,30 г (10 мМ) етил 3-оксобутаноату. Реакційну суміш кип'ятять 6 год, охолоджують, вливають у 10% розчин натрій ацетату. Утворений осад фільтрують і сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

Синтезовані сполуки 14.1-14.3 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані, ДМФА.

2-Арил-4а- R_1 -5,6-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-7(4а*H*)-онів (19.1-19.6). До розчину 10 мМ відповідного [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазоло-5-іл)феніл]аміну (5.1, 5.7, 5.10, 5.18) в 10 мл пропанолу-2 додають 2 краплі концентрованої сульфатної кислоти (або у 10 мл льодяної оцтової кислоти) та 10 мМ 4- R_1 -4-оксобутанових кислот або їх естерів (4-оксопента-нова, 4-оксо-4-фенілбутанова, 2-оксопентадіонова кислоти, 4-оксогептадіона кислота та її діетиловий естер). Реакційну суміш кип'ятять 6 год,

охолоджують, вливають у 10% розчин натрій ацетату. Утворений осад фільтрують і сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

Синтезовані сполуки 19.1-19.6 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА.

Метил 5-(2-(4-R₁-феніл)-2-оксоетил)-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназолін-5-карбоксилати (20.1-20.4). До розчину 10 мМ відповідного [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазоло-5-іл)феніл]аміну (5.1, 5.7, 5.12, 5.18) в 10 мл пропанолу-2 додають 2 краплі концентрованої сульфатної кислоти (або у 10 мл льодяної оцтової кислоти) та 10 мМ натрій метил 2-гідрокси-4-оксо-4-арил-бут-2-еноатів (натрій метил 2-гідрокси-4-оксо-4-фенілбутаноат, натрій метил 2-гідрокси-4-оксо-(4-флуорофеніл)бутаноат, натрій метил 2-гідрокси-4-оксо-(4-метоксифеніл)бутаноат). Реакційну суміш кип'ятять 6 год, охолоджують, вливають у 10% розчин натрій ацетату. Утворений осад фільтрують і сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

Синтезовані сполуки 20.1-20.4 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА. .

2-Арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (4.1, 4.7, 4.12, 4.18). До розчину 10 мМ відповідного [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазоло-5-іл)феніл]аміну (5.7, 5.18) в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають 10 мМ натрій метил 2-гідрокси-4-оксо-4-арил-бут-2-еноатів. Реакційну суміш кип'ятять 6 год, охолоджують, вливають у 10% розчин натрій ацетату. Утворений осад фільтрують і сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

Сполуки 4.1-4.18, одержані за даним методом, мали подібні фізико-хімічні властивості до сполук описаних у розділі 2 та не давали депресії температури плавлення.

Синтезовані сполуки 4.1, 4.7, 4.12, 4.18 – білі кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА.

За матеріалами розділу опубліковані роботи [131, 132, 158-164].

ВИСНОВКИ

1. Одержана серія нових похідних 2-арил-5-R- та 2-арил-5-R₁-5-R₂-5,6-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 хлоралем, альдегідами та кетонами аліфатичного та ароматичного ряду і встановлено, що відповідні 5-монозаміщені зазнають спонтанної оксидації, утворюючи при цьому 5-(алкіл-, циклоалкіл-, арил-)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни.

2. Встановлено, що 2-феніл-5-трихлорометил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни 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.

3. 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.

4. Встановлено, що взаємодія 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з оксо- та диоксокарбонowymi кислотами та їх естерами 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 кислоти 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.

5. Індивідуальність та будова синтезованих сполук підтверджена ІЧ-, ¹H-, ¹³C-ЯМР-, хроматомас-, мас-спектрами, елементним та рентгеноструктурним аналізом.

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

Дослідження гіпоглікемічної активності та гострої токсичності проводились 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., доц. Камишний О. М.), вивчення протипухлинної активності проводилось у Національному інституті раку США (Бетезда, Меріленд) в рамках міжнародної програми DTP (Development Therapeutic Program).

4.1 Дослідження гіпоглікемічної дії синтезованих сполук

Цукровий діабет типу 2 (ЦД2) – серйозна медико-соціальна проблема яка обумовлена високою поширеністю, тенденцією до зростання числа хворих із хронічною течією, що визначає кумулятивний характер захворювання та високу інвалідизацію. Останніми роками істотно підвищилися вимоги до критеріїв компенсації ЦД2, а активну цукрознижувальну терапію рекомендується починати на ранніх стадіях захворювання у всіх хворих, в яких глікемія перевищує норму. Не зважаючи на наявність ефективних лікарських засобів, таких як похідні сульфонілсечовини, бігуанідів, тіазолідиндіонів (агоністів PPAR-рецепторів), інгібіторів α -глюкозидаз та дипептидилпептидази IV типу, агоністів глюкагоноподібного пептиду 1 та прандіальні регулятори глюкози у лікуванні ЦД2 залишається значна кількість не вирішених проблем [165,

166]. По-перше, це неможливість повністю контролювати рівень HbA1c наявними антидіабетичними препаратами. Більшість вживаних сьогодні препаратів, за винятком інсуліну, здатні знижувати рівень HbA1c всього на 1%. Цього часто недостатньо для пацієнтів, які давно хворі на діабет і у яких рівень HbA1c значно перевищує норму.

Зазначена проблема та встановлені механізми дії більшості антидіабетичних препаратів послужили передумовою для інтенсивного пошуку гіпоглікемічних та гіполіпідемічних засобів серед різних класів гетероциклічних сполук [167-176]. Адже вирішення цієї проблеми можливо тільки шляхом створення комбінованих препаратів, препаратів із принципово новим механізмом дії або препаратів, в яких через «лінкерні» групи поєднанні відомі антидіабетичні «фармакофорні» фрагменти, що здатні забезпечувати довготривалий гіпоглікемічний ефект і впливати не тільки на симптоми захворювання, а і на причини їх виникнення.

4.1.1 Первинна оцінка гіпоглікемічної дії синтезованих сполук. Дослідження гіпоглікемічної активності були виконані на 180 білих щурах лінії Вістар вагою 260-280 г, віком 3,5 міс., отриманих з розплідника ПП «Біомодельсервіс» (Україна, м. Київ). Експериментальні дослідження на тваринах проводили з дотриманням принципів біоетики [191]. Відібрані після карантину і попередньо індивідуально помічені тварини розподіляли на групи за методом випадкового вибору по 6 щурів-самців за умови відсутності зовнішніх ознак хвороб та гомогенністю груп за масою тіла ($\pm 15\%$). Перед оральним уведенням досліджуваних речовин щури голодували протягом ночі. Перед початком експерименту визначалася вага кожної лабораторної тварини. Внутрішньошлункове уведення речовин здійснювали за допомогою атравматичного зонду у вигляді водного розчину або 3-5% тонкодисперсної водної емульсії, стабілізованої твіном-80, в дозі 10 мг/кг ваги піддослідної тварини. Інтактній та контрольній групам тварин аналогічним способом вводили еквівалентні об'єми дистильованої води. Можливу гіпоглікемічну активність нової речовини оцінювали за змінами концентрації глюкози крові

тварин до та після її одноразового введення через 2, 4, 6, та 8 год та динаміці площі під кривою (координати: час та % зниження рівня глюкози).

Для відтворення первинної інсулінорезистентності використовували стероїдну модель шляхом підшкірного уведення щурам дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб [90]. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії та толерантності до вуглеводів, яку визначали за допомогою орального тесту толерантності до глюкози, а також за допомогою короткого інсулінового та адреналінового тесту [90, 193]. Визначення глюкози в крові проводили з використанням експрес-аналізатору «OneTouch Select». Як препарати порівняння використовували метформін та гліклазид.

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 ($\pm m$) [195]. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значущості $p < 0,05$.

Як видно із даних, наведених у табл. 4.1, за умов первинного фармакологічного скринінгу [2-(3-феніл-1*H*-[1,2,4]триазоло-5-іл)феніл]амін (5.1) знижує рівень глюкози на протязі всього експерименту. Знижують рівень глюкози також сполуки 5.2, 5.3 та 5.5, які у фенільному заміснику в *o*-положенні містять флуор, хлор та трифлуорометильний замісники відповідно (табл. 4.1). Тоді як, *o*-бром (5.4) та *o*-метокси (5.6) заміщені підвищують рівень глюкози на протязі всього експерименту. Переміщення замісників у фенільній субституенті з *o*- (сполуки 5.2-5.6) у *m*- (5.7-5.9, 5.11, 5.12) положення приводить до зміни направленості дії (табл. 4.1). Так, найбільш ефективно понижують рівень глюкози сполуки 5.8 та 5.9, які *m*-положенні містять хлор та бром відповідно. Тоді як сполуки з *m*-флуоро-

(5.7), *m*-трифлуорометильним (5.11) та *m*-метоксильним (5.12) замісниками навпаки підвищують рівень глюкози.

Таблиця 4.1

Результати дослідження гіпоглікемічної активності синтезованих сполук

Сполука	Ar	Площина під кривою ($\Sigma\%$ зниження рівня глюкози)
Інтактні тварини	–	32,6±11,5
5.1	C ₆ H ₅	339,38
5.2	2-FC ₆ H ₄	402,10
5.3	2-ClC ₆ H ₄	384,72
5.4	2-BrC ₆ H ₄	17,73
5.5	2-CF ₃ C ₆ H ₄	466,563
5.6	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	67,12
5.7	3-FC ₆ H ₄	54,34
5.8	3-ClC ₆ H ₄	353,32
5.9	3-BrC ₆ H ₄	441,83
5.11	3-CF ₃ C ₆ H ₄	76,49
5.12	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	40,09
5.13	4-FC ₆ H ₄	109,72
5.14	4-ClC ₆ H ₄	371,25
5.15	4-BrC ₆ H ₄	0,73
5.16	4-CH ₃ C ₆ H ₄	382,12
5.17	4-CF ₃ C ₆ H ₄	40,09
5.18	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	88,11

Подальша модифікація синтезованих сполук, а саме переміщення замісників у фенільній субституенті з *m*- (5.7-5.9, 5.11, 5.12) у *p*-положення (5.13-5.18), показала, що сполуки 5.16 та 5.14 з хлор та метильним замісником суттєво понижують рівень глюкози у експерименті, а сполуки 5.13 (*p*-F), 5.15 (*p*-Br) та 5.17 (*p*-CF₃) мають протилежну направленість дії.

Отже, проведений первинний фармакологічний скринінг показав, що найбільшу активність серед досліджених похідних проявляли сполуки 5.1-5.3, 5.5, 5.8, 5.9, 5.14 та 5.16. Цікаво, що найбільш активні сполуки є галогенпохідними (5.3, 5.5, 5.8, 5.9, 5.14) і більшість із них є *o*-заміщеними.

Вищезазначена стратегія пошуку гіпоглікемічних засобів у подальшому вирішувалась шляхом синтезу відповідних *N*-феніл-*N'*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]сечовин та *N*-[2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]бензенсульфамідів на основі найбільш активних 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (5.1, 5.14). Результати проведених досліджень показали (табл. 4.2), що в умовах фармакологічного скринінгу не всі сполуки знижують рівень глюкози на протязі експерименту. Так, серед *N*-арилкарбамідів (6.1-6.4) найбільше знижує рівень глюкози сполука 6.1, яка у положенні 3 триазольного циклу містить фенільний замісник, а у положенні 3 *N*-арилкарбамідного залишку хлор у *m*-положенні.

Таблиця 4.2

Результати дослідження гіпоглікемічної активності синтезованих сполук

Сполука	Ar	Ar ₁	Площина під кривою (Σ% зниження рівня глюкози)
Інтактні тварини	–	–	33,9±12,5
6.1	C ₆ H ₅	3-ClC ₆ H ₄	259,38
6.2	4-CH ₃ C ₆ H ₄	3-CH ₃ OC ₆ H ₄	26,96
6.3	3-ClC ₆ H ₄	3-CH ₃ C ₆ H ₄	30,49
6.4	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	65,48
7.1	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	106,7
7.2	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	148,99
7.3	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	180,57
7.4	C ₆ H ₅	нафтил-2-	27,11

Модифікація сполуки 6.1 шляхом додаткового уведення замісників до фенільної субституенти або заміна хлору на інші функціональні групи

(сполуки 6.2-6.4) призводить до підвищення рівня глюкози відносно контролю. Цікаво, що заміна *N*-арилкарбамідного фрагменту молекули (6.1-6.4) на *N*-арилсульфамідний (7.1-7.3) приводить до зниження рівня глюкози (табл. 4.2). Так, серед досліджених сполук найбільшу активність проявляє сполука 7.3, вона спроможна знижувати рівень глюкози на 180,6%. Видалення хлору з положення 4 у *N*-арилсульфамідному залишку (сполука 7.2) не значно впливає на активність (характерна подібна динаміка в зміні вмісту глюкози). Тоді як заміна хлору на метил у *N*-арилсульфамідному залишку (7.1) призводить до значної втрати активності. Заміна *N*-*R*-фенілсульфамідного залишку (7.1-7.3) на *N*-(2-нафтил)сульфамідний (7.4) негативно впливає на динаміку зміни глюкози синтезованою сполукою.

Для більш детального вивчення зв'язку «будова-дія» на гіпоглікемічну активність дослідженні сполуки 9.1, 13.4, 15.3, 16.1 та 19.3, які відносяться до 2-арил-5-*R*,5-*R*₁-5,6-дигідро- та 2-арил-6'*H*-спіропохідних [1,2,4]триазоло-[1,5-*c*]хіназолінів та *R*-5,6-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-7(4а*H*)-онів. Результати первинного тесту на гіпоглікемічну активність (табл. 4.3) показали, що вищезазначений клас похідних не представляє інтересу в пошуці гіпоглікемічних засобів.

Таблиця 4.3

Результати дослідження гіпоглікемічної активності синтезованих сполук

Сполука	Ar	Площина під кривою ($\Sigma\%$ зниження рівня глюкози)
Інтактні тварини		38,60±9,30
9.1	C ₆ H ₅	169,19
13.4	C ₆ H ₅	118,09
15.3	C ₆ H ₅	23,69
16.1	C ₆ H ₅	81,95
19.3	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	55,16

Цікаво, що найвища активність серед зазначених сполук характерна для сполуки 9.1. Проте, в ході експерименту встановлено, що сполука 9.1 при значній активності має побічні ефекти (у тварин спостерігалось випадіння шерсті). Інші похідні, в експерименті практично не знижували вміст глюкози і, безперечно, у подальшому не досліджувались на експериментальних моделях глікемії.

Проведений первинний фармакологічний скринінг дозволив відібрати ряд активних сполук 5.1, 5.8, 5.14, 5.16, 6.1 та 7.3 для подальших досліджень на експериментальних моделях глікемії.

4.1.2 Оцінка активності «сполук-лідерів» на експериментальних моделях глікемії. Дослідження гіпоглікемічної активності були виконані на 126 білих щурах лінії Вістар вагою 260-280 г, віком 3,5 міс., отриманих з розплідника ПП «Біомодельсервіс» (Україна, м. Київ). Експериментальні дослідження на тваринах проводили з дотриманням принципів біоетики [191]. Відібрані після карантину і попередньо індивідуально помічені тварини розподіляли на групи за методом випадкового вибору по 6 щурів-самців за умови відсутності зовнішніх ознак хвороб та гомогенністю груп за масою тіла ($\pm 15\%$). Перед оральним уведенням досліджуваних речовин щури голодували протягом ночі. Перед початком експерименту визначалася вага кожної лабораторної тварини. Внутрішньошлункове уведення речовин здійснювали за допомогою атравматичного зонду у вигляді водного розчину або 3-5% тонкодисперсної водної емульсії, стабілізованої твіном-80, в дозі 10 мг/кг ваги піддослідної тварини. Інтактній та контрольній групам тварин аналогічним способом вводили еквівалентні об'єми дистильованої води. Для відтворення первинної інсулінорезистентності використовували стероїдну модель шляхом підшкірного введення щурам дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб [90, 193]. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали за показниками базальної глікемії та толерантності до вуглеводів, яку визначали за допомогою ОТТГ, а також за допомогою короткого інсулінового та адреналінового тесту [193].

Визначення глюкози в крові проводили з використанням експрес-аналізатору «OneTouch Select». Можливу гіпоглікемічну активність нової речовини оцінювали за змінами концентрації глюкози крові тварин до та після її одноразового уведення через 2, 4, 6, та 8 год. Як препарати порівняння використовували метформін та гліклазид.

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 ($\pm m$) [195]. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значущості $p < 0,05$.

Оцінка специфічної фармакологічної активності речовин показала (дод. Б, табл. Б.1), що сполуки 5.1, 5.8, 5.14 проявляють гіпоглікемічну активність на рівні референс-препаратів «Метформіну» (доза 200 мг/кг) та «Гліклазиду» (доза 50 мг/кг). Тоді як сполука 5.16 в зазначеному тесті виявилась не ефективною. Сполука 6.1 в даному тесті також конкурує або проявляє гіпоглікемічну активність на рівні референс-препаратів «Метформіну» (доза 200 мг/кг) та «Гліклазиду» (доза 50 мг/кг). Так, сполука 6.1 в зазначеному тесті на 30-у хв експерименту перевищує референт-препарати в 1.14-1.15 рази. Важливо, що на 60-у та 90-у хв в ОТТГ її активність залишилась на рівні еталонних препаратів. Тоді як сполука 7.3 в зазначеному тесті даним видом активності не володіє. Важливо, що в ОТТГ сполука 5.8 виявилась більш ефективною і перевищує препарати порівняння «Метформін» та «Гліклазид» на протязі тривалого часу (60 та 120 хвилини експерименту).

Подальше дослідження сполук 5.1, 5.8, 5.14, 5.16, 6.1 та 7.3 на щурах з інсулінорезистентною моделлю на короткому інсуліновому тесті (табл. 4.4) підтвердило попередні дослідження, і показало, що деякі із них (сполуки 5.8, 5.14) проявляють гіпоглікемічну активність, яка конкурує з референс-препаратами. Так, [2-(3-хлоро-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]амін (5.8)

перевищує активність «Метформіну» та «Гліклазиду» в даному експерименті на 10,5-15,6%.

Таблиця 4.4

**Оцінка специфічної фармакологічної активності речовин
(короткий інсуліновий тест)**

Сполука	Початковий рівень глюкози, ммоль/л	Рівень глюкози через 30 хв, ммоль/л	Зниження рівня глюкози, %
Контроль	5,70±0,20	4,30±0,10	-24,60±1,10 [#]
Інтакт	5,70±0,10	2,30±0,10	-60,40±0,90*
5.1	5,40±0,20	4,00±0,10	-25,70±3,60 [#]
5.8	5,00±0,50	3,60±0,80	-45,40±1,30* [#]
5.14	5,40±0,40	3,20±0,10	-40,40±3,70* [#]
5.16	5,00±0,30	3,30±0,20	-27,30±2,80 [#]
Інтакт	5,70±0,12	2,27±0,14	-60,27±1,86*
Контроль	4,62±0,12	4,32±0,19	-6,66±1,68
6.1	5,06±0,07	3,51±0,09	-30,43±2,59
7.3	4,25±0,13	3,91±0,18	-7,99±2,18
Контроль	5,70±0,21	4,30±0,13	-24,60±1,10*
Метформін 200	5,60±0,20	3,60±0,12	-34,60±3,70*
Метформін 50	5,21±0,23	3,71±0,21	-29,80±3,00*
Гліклазид 50	5,42±0,20	3,50±0,20	-34,90±2,80*

Примітки: * – відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) порівняно з контролем;

– відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) порівняно з інтактною групою.

Цікаво, що серед всіх досліджуваних сполук з інсулінорезистентною моделлю на адреналіновому тесті найбільш активною виявилась тільки сполука 5.8. Сполука 5.8 проявляє високу гіпоглікемічну активність, яка перевищує активність препаратів-порівняння «Метформіну» та «Гліклазиду»

на 19,5-48,4% (дод. Б, табл. Б.2). Інші досліджувані сполуки виявились менш ефективні і не заслуговують уваги для подальшого їх дослідження на інших гіпоглікемічних моделях.

Отже, проведена структурна модифікація в ряді синтезованих сполук дозволила виявити «сполуку-лідер» 5.8 з високою гіпоглікемічною дією і показала, що 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміни є цікавими вихідними сполуками для пошуку цукрознижуючих агентів. Тим більш, що висока їх реакційна здатність надає можливість їх утилізації з необмеженою кількістю електрофілів і може привести до створення гіпоглікемічного засобу.

4.2 Дослідження протисудомної активності синтезованих сполук

Останні роки дослідження в області біоорганічної, біологічної та медичної хімії сприяли прогресу у розумінні більшості молекулярних механізмів дії протисудомних засобів. Так, на сьогодні синтезовані та з успіхом застосовуються у медичній практиці препарати, які активують ГАМК-ергічну передачу (вальпроат натрію, вігабатрин, фенобарбітал та інше), впливають на синтез та вивільнення збуджувальних амінокислот і чутливість до них рецепторів постсинаптичних мембран (ламотриджин та ін.), відновлюють властивості нейрональних мембран у епілептичному осередку в результаті збереження потенціалу спокою, блокують натрієві канали, пригнічують автоматизм нейронів у синаптичному осередку, знижують енергетичний обмін нейронів (дифеніл, карбамазепін та інше) [177-180]. Виходячи з цього, для ефективного лікування хворого надзвичайно важливою умовою є відповідність механізму дії протисудомних засобів особливостям патогенезу епілепсії в кожному окремому випадку. Необхідність безперервної фармакокорекції зазначених станів та наявність значних побічних ефектів у існуючих протисудомних препаратах спонукає дослідників постійно розширювати їх арсенал [179, 180].

Останнім часом виявлено, що гетероциклічні системи сполучені C_{α} - C_{α} -зв'язками з іншими циклічними фрагментами (спіро-похідні) мають аффіність до аденозинових, ГАМК-, м-холіно- та H_1 -гістамінових, глутамінових рецепторів і, як наслідок, проявляють протисудомну активність [181-186]. Звертаючи увагу на наявність подібних структурних фрагментів у вперше синтезованих 2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів та спіропохідних із зазначеним гетероциклом метою роботи був їх первинний скринінг на протисудомну активність на моделі коразолових судом та подальше дослідження «сполук-лідерів» на експериментальній моделі хронічного судомного синдрому [160, 187].

4.2.1 Первинна оцінка протисудомної дії синтезованих сполук. Для первинної оцінки протисудомної дії синтезованих сполук використано 120 білих безпородних щурів вагою 150-160 г, які отримані з розплідника ДУ «Інститут фармакології і токсикології АМН України» (Київ). Тривалість карантину тварин складала 14 днів. Протягом даного періоду тварин щодобово спостерігали (поведінка і загальний стан), двічі на день тварин спостерігали у клітках (захворюваність та смертність). Клітки з тваринами були розміщені в окремих кімнатах, світовий режим –12 год. Температура повітря підтримувалась в інтервалі 19-25° С, відносна вологість – 50-70%. Температура та вологість повітря реєструвались щоденно. Режим вентиляції – 15 об'ємів повітря приміщення за год. Тварини знаходились у стандартних клітках (400×320×160 мм), по 6 у кожній. Раціон харчування – фуражне зерно, хліб, коренеплоди (буряк, морква) [188-190]. Перед початком дослідження тварини, які відповідали критеріям включення в експеримент, були розподілені на групи методом рандомізації [188]. Тварини, що не відповідали критеріям, виключені з експерименту на протязі карантину. Маніпуляції проведені згідно вимог про використання тварин у біомедичних дослідках [191]. Судомний стан у тварин моделювали шляхом одноразового підшкірного уведення коразолу (пентилентетразол, виробник «Ніжфарм» (Російська Федерація) у дозі 80 мг/кг на 0,9% розчині натрію хлориду. Про

наявність судомної дії судили по характеру, тривалості латентного періоду судом у хв, а також за показником летальності. Інтенсивність судомного нападу оцінювали за допомогою 5-бальної шкали: 0 – відсутність судомної активності; 1 – гіперкінезія; 2 – тремор; 3 – клонічні судоми передніх кінцівок з підйомом на задні кінцівки; 4 – виражені тоніко-клонічні судоми, завалювання тварини на бік, наявність фази тонічної екстензії; 5 – повторні клоніко-тонічні судоми, втрата пози та загибель тварини [192-194].

Досліджувані сполуки вводили тваринам одноразово, внутрішньо-шлунково за допомогою металічного зонда у дозі 10 мг/кг у вигляді водної суспензії (стабілізатор твін-80) за 1 год до уведення конвульсанта. В якості референт-препарата використовували ламотриджин – блокатор NMDA-підтипу глутамінових рецепторів. Ламотриджин вводили аналогічно до способу уведення досліджуваних сполук. Тварини контрольної групи одержували аналогічний об'єм води з твіном-80 внутрішньошлунково. Кожну експериментальну групу формували з 6 тварин.

Результати дослідження оброблені за допомогою статистичного пакета програм «SPSS 16», «Microsoft Excel 2003», «STATISTICA® for Windows 7.0» (StatSoft Inc.). Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Kolmogorov-Smirnov (D) та Lilliefors, Shapiro-Wilk (W). У випадку розподілення, відмінного від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували Mann-Whitney U. Для двох не пов'язаних вибірок та для більшого числа вибірок – критерій Kruskal-Wallis H з подальшим порівнянням за Games-Howell. Порівняння груп за якісною ознакою проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць зв'язаності. Дані представлені у вигляді арифметичної та стандартної похибки репрезентативності середнього значення. Взаємозв'язок між досліджуваними змінними проводили, використовуючи процедуру бінарного регресійного аналізу. Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали відмінності при рівні значущості не менше 0,05 [195].

В результаті проведених досліджень встановлено (табл. 4.5), що уведення коразолу призводило до розвитку епілептоподібних судом з вираженою тоніко-клонічною фазою і послідуючою 100% летальністю тварин. Так, у контрольній групі латентний період судом склав у середньому 6,22 хв, а тривалість тоніко-клонічних нападів – 7,87 хв. Судомний синдром, що розвивався у тварин цієї групи, мав виражені тоніко-клонічні напади, які періодично повторювались, була присутня чітко виражена фаза тонічної екстензії (опістотонус). Уведення досліджуваних сполук приводило до достовірного збільшення латентного періоду судом, зниження тривалості клоніко-тонічної фази, активності судом у балах та зменшенню летальності. Тоді як, уведення тваринам 2-феніл-6*H*-спіро[циклопентан-5,1'-[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназоліну] (15.1) приводить до збільшення латентного періоду судом на 34,88 хв та зменшення тривалості клоніко-тонічних судом на 3.65 хв (дод. Б, табл. Б.3). Важливо, що розширення спіроциклу до циклогексанового (сполука 15.3), його заміна на тетрагідропірановий (15.4) або 1-метилпіперидиновий (15.5) цикли призводить до суттєвої втрати протисудомної активності, яка виражається у зменшенні латентного періоду, збільшенні тривалості клоніко-тонічної фази та летальності експериментальних тварин у порівнянні зі сполукою 15.1. Крім того, при уведенні сполук 15.1 та 15.5 у тварин спостерігались деякі прояви судомного стану, а саме: тремтіння, стрибки, тонічні скорочення передніх кінцівок.

Заміна вищезазначених спіросполучених циклічних фрагментів положення 5 [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну на біцикло[2.2.1]гептановий (15.9) приводила до позитивних змін, а саме збільшення латентного періоду у 4,9 рази, суттєвого зменшення тривалості клоніко-тонічної фази у 2,8 рази та летальності на 70% у порівнянні з контролем.

Більш перспективними сполуками з протисудомною дією є похідні 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну спіросполучені з індольним циклом (16.1-16.12). Достовірно, 2'-феніл-6*H*-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназолін]-2(1*H*)-он (16.1) зменшував летальність тварин до 90% і, що

важливо, скорочував тривалість клонічно-тонічної фази у 3,4 рази у порівнянні з контролем (дод. Б, табл. Б.3). Найбільш вдалою хімічною модифікацією сполуки 16.1, виявилась модифікація, яка передбачала одночасну заміну фенільного замісника 2 положення на 4-флуорофенільний та додаткове введення бромового до 5 положення індольного циклу (16.8). Так, сполука 16.8 збільшувала латентний період у 7,7 разів, зменшувала тривалість клонічно-тонічної фази у 2,9 рази та летальність на 60% у порівнянні з контролем. Заміна 4-флуорофенільного (16.8) на 4-бромфенільний (16.9) замісник не приводить до втрати протисудомної активності, але у тварин зберігаються незначна судомна активність (тремор, судомні кінцівки). Вдалою також виявилась модифікація сполуки 16.1 за атомом азоту індольного циклу шляхом уведення 3-метоксибензилацетамідного залишку (16.11). Сполука 16.11 на тлі позитивної дії на судоми поступається сполуці 16.1 за впливом на тривалість клонічно-тонічної фази та латентністю. Подальша модифікація молекули сполуки 16.1 шляхом уведення галогенів (хлору або бромового) до положення 5 індольного фрагменту, заміщених арильних замісників до 2 положення триазоло[1,5-с]хіназолінового циклу не привела до посилення активності і сполуки 16.4-16.6, 16.7 та 16.10 помірно пригнічують судоми, при цьому поступаючись препарату-порівняння «Ламотриджину».

Необхідно також відмітити, що сполуки іншого класу, а саме 2-феніл-5-трихлорометил- (9.1) та 2-феніл-5-метил-5-циклогексил-(13.4)- 5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни, суттєво поступаються за своєю активністю препарату-порівняння «Ламотриджину».

Отже, серед досліджених сполук найбільш виражено впливали на картину судом сполуки 16.1 та 16.8, а саме 2'-арил-5-*R*-6'*H*-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів]-2(1*H*)-они, які за силою ефекту перевищують ефект ламотриджину. Зазначені сполуки в подальшому були досліджені на моделі коразолового кіндлінгу.

4.2.2 Оцінка активності «сполук-лідерів» на експериментальній моделі хронічного судомного синдрому (коразоловий кіндлінг). В якості експериментальної моделі ХСС використаний коразоловий кіндлінг [196, 197]. ХСС формували 6-разовим внутрішньо-очеревинним уведенням коразола (виробник «Ніжфарм» (Російська Федерація) у дозі 40 мг/кг на 0,9% розчині натрію хлориду з інтервалом 48 год. ХСС – адекватна та найбільш часто використовувана модель, яка подібна до клінічного стану хворих епілепсією. Препарати порівняння вводили профілактично 1 раз на добу внутрішньошлунково за 60 хв до уведення коразолу у дозах: сполуки 16.1 та 16.8 – 10 мг/кг, ламотриджин – 50 мг/кг, карбамазепін – 125 мг/кг. Кожну експериментальну групу формували з 10 тварин.

По закінченню дослідження тварин виводили із експерименту шляхом цервікальної дислокації під тіопенталовим наркозом (доза 40 мг/кг) [193]. Тканини головного мозку гомогенізували на холоді в ізотонічному розчині (0,15 М KCl) за температури +4°C з використанням скляного гомогенізатора, у співвідношенні тканина-ізотонічний розчин 1:20. Мітохондріальну та цитозольну фракції розділяли методом диференціального центрифугування на рефрижераторній центрифугі «Sigma 3-30k» (Германія) за температури +4°C у 10-кратному об'ємі середовища, яке вміщує 250 ммоль сахарози, 20 ммоль трис-HCl-буфера, 1,0 ммоль EDTA (pH 7,4). Попередньо проводили центрифугування протягом 7 хв при 1000 g, а супернатант додатково центрифугували – 20 хв при 17000g [198].

Біохімічні дослідження проводили у цитозольній фракції гомогенату головного мозку тварин. Вміст тіольних груп (SH-груп) у біоорганічних сполуках визначали спектрофотометрично за реакцією з 5,5-дитіо-біс-7-нітробензойною кислотою [198, 199]. Активність ГР визначали за методикою в тесті з окисненим глутатіоном [199]. Відновлений та окиснений глутатіон визначали флюориметрично за реакцією з фталевим ангідридом [200]. Показники ОМБ визначали за методом В. Halliwell, який заснований на

взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) [198]. Утворені АДНФГ та КДНФГ визначали спектрофотометрично за довжинах хвиль 274 нм та 363 нм відповідно. Стабільні метаболіти NO визначали за рівнем нітратів у реакції Грісса, активність NOS – флюорометрично, за різницею швидкості окиснення НАДФН у двох паралельних взірцях, який як вміщував, так і не вміщував інгібітор NOS – N-нітро-L- аргінін [198].

Результати дослідження оброблені за допомогою статистичного пакета програм «SPSS 16», «Microsoft Excel 2003», «STATISTICA® for Windows 7.0» (StatSoft Inc.). Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Kolmogorov-Smirnov (D) та Lilliefors, Shapiro-Wilk (W). У випадку розподілення відмінного від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували Mann-Whitney U. Для двох не пов'язаних вибірок та для більшого числа вибірок – критерій Kruskal-Wallis H з подальшим порівнянням за Games-Howell. Порівняння груп за якісною ознакою проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць зв'язаності. Дані представлені у виді арифметичної та стандартної похибки репрезентивності середнього значення. Взаємозв'язок між досліджуваними змінними проводили, використовуючи процедуру бінарного регресійного аналізу. Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали відмінності при рівні значущості не менше 0,05 [195].

Моделювання коразолового кіндлінгу приводить до значного збільшення активності NO-синтази і продукції стабільних метаболітів NO на тлі дефіциту тіольних сполук – сумарних відновлених тіолів та відновленого глутатіону у корі головного мозку (табл. 4.5). Крім того, у корі головного мозку суттєво знижується активність ГР і, як наслідок, підвищується вміст глутатіону окисненого. Такі зміни у системі NO/відновлені тіоли приводить до зниження біодоступності NO і його перетворення у пероксинітрит (ONOO^-) та інші цитотоксичні деривати (NO^+ , NO^- , N_2O_3). Зазначене приводить до активації оксидативного стресу, про що свідчить підвищення

вмісту маркерів окисної модифікації білка (АДНФГ та КДНФГ) у цитозольній фракції гомогенату головного мозку.

Таблиця 4.5

Вплив досліджуваних сполук на маркери оксидативного стресу у головному мозку експериментальних тварин з ХСС

Група тварин	Продукти ОМБ, у.о./г білка		Метаболіти оксиду азоту, мкмоль/г	NO- синтаза, нмоль/хв/ мг білка
	АДНФГ, у.о/г	КДНФГ, у.о./г		
Інтактні тварини	0,37±0,02	0,17±0,02	4,84±0,83	2,41±0,37
ХСС (контроль)	0,61±0,05	0,35±0,02	17,40±1,20	6,12±0,51
ХСС+16.1	0,41±0,02	0,25±0,03*	11,70±0,72*	4,43±0,41*
ХСС+16.8	0,38±0,03*	0,19±0,02*	8,67±0,63*	2,43±0,21*
ХСС+ламотриджин	0,47±0,03*	0,25±0,015*	15,80±1,50*	4,71±0,35*
ХСС+карбамазепін	0,57±0,07	0,31±0,04	16,40±1,10	5,92±0,73

Примітка. * – достовірність по відношенню до тварин контрольної групи (p<0,05)

Профілактичне 11-добове призначення тваринам паралельно моделюванню ХСС сполук 16.1 і, особливо, 16.8, приводить до зниження активності NO-синтази та продукції стабільних метаболітів NO у цитозолі головного мозку (табл. 4.5). Важливо, що більш виражено на показники системи оксиду азоту впливає сполука 16.8, яка за ефективністю достовірно перевищує референс-препарати «Ламотриджин» та «Карбамазепін». Зниження активності NO-синтази під дією синтезованих сполук і ламотриджина приводить до гальмування реакцій оксидативного стресу, що проявляється у пониженні продуктів окисної модифікації білка у цитозольній фракції головного мозку експериментальних тварин. За ступенем зниження маркерів ОМБ сполуки 16.1, 16.8 та лікарські засоби

можна розташувати у наступній послідовності: 16.1-16.8 – ламотриджин-карбамазепін.

Висока активність досліджуваних сполук, особливо 16.8 та ламотриджину, по гальмуванню реакцій оксидативного стресу за умов ХСС пов'язана не тільки з пригніченням активності NO-синтази (табл. 4.5), але й підвищенням активності тіол-дисульфідної системи (табл. 4.6). Так, профілактичне уведення зазначених сполук забезпечило збереження відновлених еквівалентів тіол-дисульфідної системи на тлі підвищення активності ГР у порівнянні з контрольною групою тварин. Інтермедіати тіол-дисульфідної системи (загальні тіоли, глутатіон) суттєво обмежують цитотоксичність NO і його дериватів і, тим самим, збільшують шанси нейрону вижити в екстремальних умовах. Карбамазепін не впливає на показники тіол-дисульфідної системи головного мозку щурів після ХСС.

Таблиця 4.6

Вплив досліджуваних сполук на показники тіол-дисульфідної системи головного мозку експериментальних тварин з ХСС

Групи тварин	SH-групи, мкмоль/г тканини	ГР, мкмоль/хв/ мг білка	Глутатіон відновлений, мкмоль/г тканини	Глутатіон окиснений, мкмоль/г тканини
Інтактні тварини	57,30±2,80	14,50±0,82	4,73±0,23	0,033±0,008
ХСС (контроль)	38,40±1,62	8,20±0,64	2,12±0,11	0,056±0,002
ХСС+16.1	43,20±2,11*	11,70±0,51*	3,11±0,22*	0,032±0,005*
ХСС+16.8	52,10±3,17*	16,20±0,73*	3,82±0,31*	0,034±0,001*
ХСС+ламотриджин	48,60±2,18*	13,50±0,68*	3,14±0,22*	0,035±0,005*
ХСС+карбамазепін	40,70±4,11	7,30±0,64	2,00±0,33	0,057±0,002

Примітка. * – достовірність по відношенню до тварин контрольної групи (p<0,05)

Нейропротективна дія сполук 16.1 та 16.8 при ХСС може бути пояснена антиоксидантним механізмом дії. Так показано, що антиоксидантна дія сполук 16.1 та 16.8 реалізується шляхом підвищення активності глутатіон-залежних ферментів і підвищенням вмісту відновлених тіолів. Зазначений ефект запобігає пошкодженню нейронів продуктами оксидативного стресу в умовах ХСС, а також нормалізує біодоступність NO.

Отже, вперше виявлена висока противосудомна активність серед спіропохідних 2'-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів і встановлено, що на моделі коразолового кіндлінгу досліджувані сполуки 16.1 та 16.8 переважають за дією найбільш застосовуваний в епілептології лікарський засіб карбамазепін. Крім того, сполука 16.8 перевищує, а 16.1 має співставиму активність з антиконвульсантом останнього покоління ламотриджином.

4.3 Гостра токсичність синтезованих сполук

Вивчення гострої токсичності синтезованих сполук проводили на щурах-самцях лінії Вістар вагою 180-240 г. Сполуки, у вигляді 3-5% водної суспензії, стабілізованої твіном-80, вводили внутрішньоочеревинно. Контрольній групі тварин вводили водний розчин твін-80 у тій же кількості, що і основній групі. Спостереження за тваринами проводили протягом 14 днів після одноразового уведення речовин. На протязі цього часу спостерігали за поведінкою тварин, станом їх шкіри та слизових оболонок, нервовою збудливістю. Кількість живих і загиблих тварин рахувалась кожні 24 год. Середню летальну дозу (ЛД₅₀) визначали за методом Прозоровського [201, 202].

Аналіз результатів дослідження, наведених у табл. 4.7, показав, що токсичність синтезованих сполук знаходиться в межах 684-934 мг/кг. Встановлено, що величина гострої токсичності в ряді [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (5.1-5.16) залежить від положення функціональної групи у фенільному заміснику положення 2. Так, значення гострої токсичності

[2-(3-феніл-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміну (5.1) складає 885 мг/кг (малотоксичні). Уведення Флуору (5.2), Хлору (5.3) або трифлуорометильної групи (5.5) до фенільного замісника положення 3 в *o*-положення призводить до незначного збільшення токсичності сполук (ЛД₅₀ 560-694 мг/кг) у порівнянні зі сполукою 5.1. Переміщення Хлору (5.8) або уведення Брому (5.9) до *m*-положення зазначеного замісника приводить до зменшення токсичності (ЛД₅₀ 710-934 мг/кг). Дана закономірність спостерігається і для сполук 5.14 та 5.16, які в *n*-положенні фенільного замісника містять Хлор (5.14) або метильну групу (5.16) (ЛД₅₀ 784-756 мг/кг). Модифікація сполуки 5.1 шляхом уведення за аміногрупою залишків арилкарбамідів (6.1) або арилсульфінів (7.2, 7.3) практично не позначається на гострій токсичності (ЛД₅₀ 548-896 мг/кг).

Не токсичними сполуками являються 2'-арил-5-*R*-6'*H*-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів]-2(1*H*)-они (16.1, 16.8), їх ЛД₅₀ становить 684 та 732 мг/кг відповідно.

Таблиця 4.7

Гостра токсичність синтезованих сполук

Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг
5.1	885,0±33,9	5.16	756,0±19,3
5.2	680,0±23,8	6.1	896,0±25,9
5.3	694,0±31,3	7.2	548,0±14,3
5.5	560,0±23,4	7.3	728,0±11,9
5.8	934,0±34,6	16.1	684,0±19,6
5.9	710,0±31,3	16.8	732,0±23,7
5.14	784,0±21,3	–	–

Таким чином, синтезовані сполуки згідно класифікації Сидорова [203] відносяться до малотоксичних речовин.

4.4 Протимікробна активність синтезованих сполук

В останні десятиліття спостерігається значне зростання захворювань, викликаних патогенною мікрофлорою. Це пов'язано з багатьма чинниками, зокрема, з широким застосуванням в медичній практиці антибіотиків широкого спектру дії, імунодепресантів і інших груп лікарських засобів. У зв'язку з високою тенденцією до зростання захворювань, викликаних патогенними бактеріями та грибами, розвитком стійкості збудників до наявних ЛЗ, виявленням видів бактерій і грибів, що раніше вважались непатогенними, зросла потреба в нових ефективних хіміотерапевтичних засобах. Цікавою групою гетероциклічних сполук, серед яких ведеться активний пошук сполук впливаючих на біогенез бактерій та грибів, є похідні хіназоліну, триазолу та їх конденсованих аналогів [204-219]. Важливо, що похідні хіназоліну застосовуються у медичній практиці як протипухлинні (афлатиніб, лінгаліпін, вандетаніб та інше), протигрибкові (албаконазол) та протимікробні лікарські засоби (ніфурхіназол), а похідні триазолу – як ефективні протигрибкові (ітраконазол, воріконазол, терконазол, флюконазол), протипухлинні (анастрол) та противірусні засоби (рібаверін) [220]. Притримуючись подальшої стратегії спрямованого пошуку хіміотерапевтичних засобів було поставлено за мету дослідити на протимікробну та протигрибкову активність як безпосередньо похідні хіназоліну та триазолу, так і поєднані в одній молекулі зазначені гетероцикли, що вирогідно приведе до посилення їх активності.

Чутливість мікроорганізмів до синтезованих сполук оцінювали відповідно до відомих методик [221]. Дослідження проводили на бульйоні Мюлер-Хінтона шляхом двократних серійних розведень препарату в об'ємі 1 мл, після чого додавали до кожної пробірку по 0,1 мл мікробної завісі (10^6 м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну концентрацію – за відсутністю росту на агарі після

висіву з прозорих пробірок. Як розчинник сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовано еталонні тест-культури бактерій: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Усі тест-штами отримано з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України». В якості контролю протимікробної активності сполук відносно до досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату – фурацилін. Додатково проведено контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятої методики [221].

Проведений мікробіологічний скринінг показав, що синтезовані 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (4.1-4.18) проявляють помірну антибактеріальну активність (МІК 100-200 мкг/мл) щодо *E. coli* (табл. 4.8). Проте, звертає на себе увагу їх більш виражена протимікробна активність щодо штамів *St. aureus* та *P. aeruginosa* (МІК 50-200 мкг/мл). Важливо, що сполука 4.6, а саме 2-(2-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін, інгібує *St. aureus* на рівні еталону-порівняння «Фурацилін» (МІК 6,25 мкг/мл).

Таблиця 4.8

Протимікробна активність синтезованих сполук

Сполука	Штами, які використовувалися під час досліджень*					
	<i>E. coli</i>		<i>St. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	МІК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл
1	2	3	4	5	6	7
4.1	100	200	50	200	–	–
4.2	200	200	50	200	50	50
4.3	100	200	100	200	50	100
4.4	100	200	50	200	100	200

Продовж. табл. 4.8

1	2	3	4	5	6	7
4.5	100	200	200	200	50	100
4.6	100	200	6,25	100	50	100
4.8	100	200	50	100	100	200
4.9	100	200	200	200	50	100
4.12	100	200	50	100	50	100
4.13	200	200	100	200	50	200
4.14	100	200	100	200	50	100
4.15	100	100	100	>200	50	100
4.16	100	100	100	200	50	100
4.17	100	100	50	>200	50	100
4.18	100	200	200	200	50	100
5.1	100	200	6,25	50	100	200
5.2	50	100	3,125	6,25	100	200
5.3	100	200	6,25	25	50	100
5.4	100	200	6,25	25	50	100
5.5	100	200	3,125	6,25	100	200
5.6	100	200	6,25	12,5	50	100
5.7	200	200	3,125	6,25	25	50
5.8	50	100	12,5	200	100	200
5.9	200	200	100	100	50	100
5.12	100	200	>200	–	50	100
5.13	100	200	50	>200	100	200
5.15	100	200	100	200	50	100
5.16	100	200	6,25	12,5	100	200
5.18	100	200	25	50	50	200
9.3	100	200	100	200	50	100
9.5	100	200	25	50	50	100
10.1	100	200	100	200	50	100
11.8	100	200	100	200	50	50

Продовж. табл. 4.8

1	2	3	4	5	6	7
11.9	200	200	200	200	50	100
11.10	100	100	6,25	12,5	100	100
11.12	200	200	50	100	50	100
12.4	100	200	100	200	50	100
12.9	100	200	100	200	50	100
12.12	100	100	50	100	50	100
13.1	100	100	25	100	100	100
13.2	100	200	100	200	50	100
14.1	100	200	50	100	50	100
14.2	100	200	100	200	50	100
15.2	100	100	12.5	50	50	100
15.3	100	100	50	100	50	100
15.5	100	200	12.5	25	50	100
15.7	>200	>200	200	200	50	100
15.9	100	200	50	100	50	100
16.1	100	200	50	100	100	200
16.3	100	200	100	200	50	100
16.4	100	200	100	200	50	100
16.5	100	200	100	100	50	100
16.7	100	200	100	200	50	100
17.4	100	200	100	200	50	100
19.4	100	200	100	200	50	100
19.5	100	200	100	200	50	100
20.2	100	100	25	50	50	100
20.4	100	100	100	200	50	100
Фурацилін	1,5	–	6,25	–	6,25	–

Примітка. * – для сполук 4.7, 4.10, 4.11, 5.10, 5.11, 5.14, 5.17, 9.1, 9.2, 9.4-9.7, 11.1-11.8, 11.13-11.18, 12.1-12.3, 12.5-12.8, 12.11, 12.13, 2.14, 13.3-13.9,

14.3, 15.1, 15.4, 15.6, 15.8, 16.2, 16.6, 16.8-16.12, 17.1-17.3, 17.5, 18.1, 18.2, 19.1-19.3, 20.1, 20.3 щодо досліджуваних штамів МПК > 100 мкг/мл

Подальша зміна конформації молекули 2-арил[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназолінів (4.1-4.18), а саме гідролітичне розщеплення піримідинового циклу, з метою посилення протимікробної активності привела до очікуваного результату. Встановлено, що синтезовані [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-феніл]аміни (5.1-5.18) проявляють антибактеріальну активність щодо *St. aureus* (МПК 3,125-200 мкг/мл, табл. 4.8). Необхідно відмітити, що [2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амін (5.1) проявляє активність (МПК 6,25 мкг/мл) на рівні препарату «Фурацилін» (МПК 6,25 мкг/мл). Уведення до *o*-положення фенільної субституенти Хлору (5.3), Брому (5.4) та метоксигрупи (5.6) не приводить до посилення активності, їх МПК залишається на рівні сполуки 5.1. Тоді як введення до зазначеного положення Флуору (5.2) та трифлуорометильної (5.5) групи приводить до суттєвого підвищення протимікробної активності щодо *St. aureus* (МПК 3,125 мкг/мл). Переміщення замісника з *o*- у *m*-положення фенільної субституенти у більшості випадків призводить до втрати активності. Тільки сполуки 5.7 (МПК 3,125 мкг/мл) та 5.8 (МПК 12,5 мкг/мл) відповідно з Флуором та Хлором у *m*-положенні проявляють високу активність. Серед [2-(3-(4-*R*-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (5.13-5.18) високу протимікробну активність щодо *St. aureus* проявляє сполука 5.16 (МПК 6,25 мкг/мл). Тобто, переміщення замісника у *n*-положення фенільної субституенти у більшості випадків призводить до втрати активності. Таким чином, антибактеріальна активність сполук 5.1-5.18 визначається як триазольним фрагментом, так і природою та положенням замісника у фенільній субституенті.

Подальша модифікація молекули, а саме створення 2-арил-5-трихлорометил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (9.1-9.7), не привела до посилення антибактеріальної активності. Серед зазначених похідних тільки сполуки 9.3 та 9.5 з 3-флуоро- та 3-трифлуорометилфенільними замісниками

у положенні 2 інгібують ріст *St. aureus* та *P. aeruginosa* в концентраціях 25-200 мкг/мл. Що стосується 2-арил-5-алкіл-(арил-)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (9.1-9.7), то вони практично не активні сполуки (МІК 50-200 мкг/мл). Тільки сполука 11.10, яка у положенні 5 містить 4-трифлуорометилфенільний замісник, виявилась ефективною щодо штаму *St. aureus* (МІК 6.25; МБЦК 12.5 мкг/мл). 5,5-Дизаміщені 2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (13.1-13.9) також не проявляють значної антибактеріальної дії (МІК 25-200 мкг/мл). Ароматизація системи (сполуки 12.1-12.4) також не приводить до значних позитивних результатів (табл. 4.8). Так, 2-арил-5-алкіл-(арил-)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (12.1-12.14) – малоефективні антибактеріальні засоби (МІК 25-200 мкг/мл).

Одержання нового класу сполук 15.1-15.9, а саме 2'-арил-6'*H*-спіро-(циклоалкіл-, гетероцикліл-)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів з досить оригінальними спірофрагментами, привело до не значного посилення протимікробної активності (МІК 12,5-200 мкг/мл). Важливо, що вона більш виражена у сполук 15.2 та 15.5, які у якості спірокомпоненти містять залишки циклопентильного та *N*-метилпіперидинового циклів відповідно. Тоді як очікуване посилення активності при спірозчленуванні триазолохіназолінового та індольного циклів (сполуки 16.1-16.12) себе не оправдало. Так, зазначені сполуки інгібують ріст досліджуваних штамів при МІК 50-200 мкг/мл (табл. 4.8).

Уведення до положення 5 2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів залишків алкілкарбонових кислот або їх естерів (сполуки 17.1-17.6, 18.1. 18.2, 20.1-20.4) не привело до посилення протимікробної активності. Подальше анелювання піролідінового фрагменту до триазолохіназолінової системи (сполуки 19.1-19.6) також не оправдало сподівання щодо високої антибактеріальної активності.

Таким чином, одним із перспективних класів антибактеріальних сполук є [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]аміни (5.1-5.17), для яких характерна висока антибактеріальні дія щодо штамів *St. aureus* (МІК 3,125-12,5 мкг/мл).

4.5 Протигрибкова активність синтезованих сполук

Зростання та інтенсифікація життєдіяльності людини в екологічній системі планети сприяє еволюції мікроорганізмів спеціалізованих на експлуатації біоресурсів людського організму. На сьогодні відома велика кількість паразитично-патогенних та умовно-патогенних грибків (*Candida*, *Aspergillus*, *Geotrichum*, *Mucor*, *Scopulariopsis*, *Absidia*, *Trichothecium* та інші), які здатні вражати клітини людини, призводячи до різних видів мікозів. Мікози в залежності від патогенезу класифікують на основні види: кератомікози, дерматофітії, кандідомікози та глибокі мікози (мікози стопи та інші). Проблема мікозів є гострою проблемою для людства, так як вони знижують якість життя (вважають багато органів, викликають алергічні реакції тощо). Сприяють розвитку мікозів значна кількість факторів, такі як зниження імунітету, підвищене потовиділення, застосування глюкокортико-стероїдів, підвищення цукру у крові, сонячна радіація, стреси тощо). Лікування мікозів складне, тривале і потребує комплексних заходів, а саме різноманітного зовнішнього впливу, патогенетичної (протигрибкові засоби) та симптоматичної терапії (імунокорекція, вітамінізація, протиалергічна терапія тощо). Із етіотропних засобів у медичній практиці знайшли застосування наступні групи лікарських препаратів: полієнові антибіотики (ністатин, леворин, натаміцин, амфотерицин В, мікогептин), похідні імідазолу (міконазол, кетоконазол, ізоконазол, клотримазол, еконазол, біфоназол, оксиконазол, бутконазол), похідні триазолу (флуконазол, ітраконазол, вориконазол), аліламіни (похідні N-метилнафталіну: тербинафін, нафтифін), ехінокандини (каспофунгін, мікафунгін, анідулафунгін) та препарати інших груп (грізеофульвін, аморолфін, циклопірокс, флуцитозин) [179]. Проте, при уважнішому розгляді стає ясно, що лише мала частина протигрибкових засобів відповідає сучасним вимогам доказової медицини. Крім того, поява нових високопатогенних грибів, складнощі в здійсненні контролю, а також загальна схильність населення до слабкої і

неповноцінної імунної відповіді диктують необхідність пошуку та використання нових ефективних сучасних лікарських засобів, здатних впливати як на причину, так і на патогенез грибкових захворювань. Отже, пошук нових ефективних протигрибкових засобів є нагальною проблемою медичної та фармацевтичної хімії, тим більш що більшість синтезованих сполук містять у складі молекули фрагмент триазолу. Таким чином, метою дослідження є пошук біологічно активних сполук з високою протигрибковою активністю на основі принципів хімічної оптимізації молекул триазолу та триазоло[с]хіназоліну для деталізація бази даних кореляції «структура-активність».

Чутливість грибів до синтезованих сполук оцінювали відповідно до відомих методик [221]. Дослідження проводили на бульйоні Мюлер-Хінтона шляхом двократних серійних розведень препарату в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожен пробірку по 0,1 мл мікробної завісі (10^6 м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну фунгіцидну концентрацію – за відсутністю росту на агарі після висіву з прозорих пробірок. Як розчинник сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовано еталонну тест-культуру *Candida albicans* ATCC 885-653. Тест-штам отримано з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України». В якості контролю протимікробної активності сполук відносно до досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату – кетоконазол. Додатково проведено контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик [221].

Сполуки 4.1-4.18 проявляють антифугіцидну дію щодо *C. albicans* (МІК 25-100 мкг/мл), наближаючись у деяких випадках до активності референс-препарату «Кетоконазол» (МІК 25 мкг/мл). Серед зазначених сполук певної

уваги заслуговує сполука 4.6, а саме 2-(2-метоксифеніл)-[1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназолін, яка має подібну інгібуючу та фунгіцидну концентрацію з препаратом порівняння (МІК 25 мкг/мл, МФЦК 50 мкг/мл) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Протигрибкова активність синтезованих сполук

Сполука	Штами, що використовувалися під час досліджень	
	<i>C. albicans</i>	
	МІК, мкг/мл	МФЦК, мкг/мл
1	2	3
4.1	50	100
4.2	50	100
4.4	50	100
4.6	25	50
4.8	50	100
4.11	50	100
4.12	50	50
5.1	50	100
5.2	12,5	12,5
5.3	50	100
5.4	50	50
5.6	50	50
5.7	50	50
5.8	50	100
5.9	50	100
5.11	50	100
5.13	50	100
5.14	50	100
5.16	50	100
5.18	50	100
9.1	50	50

Продовж. табл. 4.9

1	2	3
9.3	50	50
9.5	50	50
10.1	50	100
11.3	50	100
11.9	50	100
11.10	50	50
11.12	50	100
11.15	50	100
12.1	50	100
12.2	50	50
12.4	50	100
12.9	50	50
13.1	50	50
13.4	50	50
14.1	50	100
14.2	50	100
15.1	50	50
15.2	50	50
15.3	50	50
15.4	50	100
15.5	50	50
15.7	50	100
15.9	50	50
16.1	50	50
16.2	50	100
16.3	50	50
16.4	50	100
16.5	50	50
16.7	50	100

Продовж. табл. 4.9

1	2	3
16.8	50	100
16.10	50	50
16.11	50	100
16.12	50	100
19.3	50	50
20.2	50	100
Кетоконазол	25	50

Примітка. * – для сполук 4.3, 4.5, 4.7, 4.9, 4.10, 4.11, 5.10, 5.12, 5.15, 5.17, 9.2, 9.4, 9.6, 9.7, 11, 1. 11.2, 11.4-11.8, 11.11, 11.13, 11.14, 11.16-11.19, 12.3, 12.5-12.8, 12.10-12.14, 13.2, 13.3, 13.5-13.9, 14.3, 15.6, 15.8, 17.1-17.5, 18.1, 18.2, 19.1, 19.2, 19.4-19.6, 20.1, 20.3, 20.4 МІК>50 мкг/мл

Структурна модифікація молекули, а саме перехід до [2-(3-арил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів (5.1-5.18), показала також наявність проти-грибкової дії в даному ряді (МІК 12,5-50 мкг/мл). Певної уваги, як проти-грибковий засіб, заслуговує [2-(3-(2-флюорофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)-феніл]амін (5.2), який інгібує ріст та має значну фунгіцидну дію щодо досліджуваного штаму (МІК 12,5 мкг/мл, МФцК 12,5 мкг/мл), перевищуючи при цьому активність препарату «Кетоконазол» (МІК 25 мкг/мл, МФцК 50 мкг/мл). Подальша структурна модифікація молекули 2-(3-арил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміну, а саме створення на його 5-моно- та 5-дизаміщених 2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (9.1-9.7, 11.1-11.18, 13.1-13.9, 17.1-17.5, 18.1, 18.2, 20.1-20.4) не привела до посилення протигрибкової активності. Тобто, зазначені класи сполук інгібують ріст *C. albicans* при МІК 50 мкг/мл. Ароматизація гідрованих [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (сполуки 12.1-12.14, 14.1-14.3) також не привела до посилення активності.

Важливо, що 2'-арил-6'*H*-спіро(циклоалкіл-, гетероцикліл-, гетарил-)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни (15.1-15.9, 16.12) з досить оригінальними спірофрагментами (пірановий, тіопірановий, піперидиновий, індольний) не посилили протигрибкову дію, а їх МІК знаходиться у межах 50 мкг/мл. Тільки для ряду сполук (15.1-15.3, 15.5, 15.9, 16.1, 16.3, 16.5, 16.10) фунгіцидна дія (МФцК 50 мкг/мл) наближається до Кетоконазолу. Очікуване посилення активності при анелювання піролідинового фрагменту до триазолохіназолінової системи (сполуки 19.1-19.6) також не оправдало сподівання щодо високої антифунгіцидної активності. Так, зазначені сполуки інгібують ріст досліджуваного штамів при МІК>100 мкг/мл. І тільки сполука 19.3, а саме (2-(4-метоксифеніл)-7-оксо-4а,5,6,7-тетрагідропіроло[1,2-*a*]-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4а-іл)карбонова кислота, має МІК та МФцК на рівні 50 мкг/мл.

Проведені дослідження показали, що основі принципи хімічної оптимізації молекул триазолу та триазоло[*c*]хіназоліну, які були застосовані в спрямованому пошуку антифунгіцидних засобів, не оправдали себе.

Виходячи з цього, до перспективного протигрибкового агенту можна віднести [2-(3-(2-флюорофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амін (5.2), який інгібуює ріст та має значну фунгіцидну щодо досліджуваного штаму (МІК 12,5 мкг/мл, МФцК 12,5 мкг/мл), перевищуючи активність препарату «Кетоконазол» (МІК 25 мкг/мл, МФцК 50 мкг/мл) і, як наслідок, потребує подальшого вивчення щодо інших штамів грибів.

4.6 Протипухлинний *in vitro* скринінг синтезованих сполук на 60 лініях ракових клітин

Гетероциклічні сполуки інтенсивно вивчаються медичними та фармацевтичними хіміками для поповнення арсеналу протипухлинних препаратів з метою підвищення їх фармакологічної активності [222]. Одним із оригінальних класів протипухлинних засобів є похідні хіназоліну, серед

яких виявлено цілий ряд препаратів, а саме «Ерлотиніб» (Tarceva ®), «Гефітиніб» (Iressa ®), «Цедіраніб» (Recentin ®). Зазначені препарати за механізмом дії відносяться до інгібіторів CDK2 і p38 кіназ, епідермального фактору росту, факторів росту ендотелію судин-1 і широко використовуються у медичній практиці [223-233]. Незважаючи на це, дослідження протипухлинної активності серед інших заміщених та анельованих похідних хіназоліну інтенсивно проводяться. Одними із цікавих об'єктів для їх створення є азоло- та азиноанельовані хіназоліни [234-237]. Тим більш, що проведені дослідження підтвердили її наявність у 5-заміщених 2-гетерил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, *N*-арил-(бензил-, гетерил-)-[2-(тетразоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)тіо]амідів, *S*-заміщених 2-тіо-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, *N*-(арил-, бензил-, азоліл-)-2-[(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамідів тощо [71, 73-78].

Отже, метою даного етапу дослідження є пошук біологічно активних сполук з високою цитотоксичною дією серед похідних триазолу та триазоло-[с]хіназоліну для деталізація бази даних кореляції «структура-активність» та подальшого спрямованого пошуку протипухлинних агентів.

В результаті віртуального прескринінгу NCI 138 синтезованих сполук для I фази досліджень відібрано 10 перспективних речовин. В подальшому на його основі проведено протипухлинний *in vitro* скринінг [238-242], який полягав у тестуванні сполук на 60 лініях людських ракових клітин у концентрації 10,00 μМ. Лінії охоплюють основні онкологічні захворювання людини, в тому числі: лейкемію (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), недрібноклітинний рак легень (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), рак товстої кишки (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), рак ЦНС (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланому (LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-5, SK-MEL-28, UACC-62, UACC-257), рак яєчників (IGROV-1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), рак нирок (786/0, A498,

ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, UO-31), рак простати (PC-3, DU-145) та рак молочної залози (MCF-7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468). Експеримент проводився шляхом оцінки кількості клітин методом флуоресцентного забарвлення (барвник – сульфородамін Б, еталони – 5-фторурацил та адриаміцин) та представлений як результат відсотку росту клітин кожної лінії та середнього значення для всіх ліній.

Середні значення основних параметрів протипухлинної активності сполук, а саме середнього приросту (%) та діапазону приросту (%) для 60 ліній ракових клітин наведено у табл. 4.10.

Таблиця 4.10

Середні значення основних параметрів протипухлинної активності синтезованих сполук у концентрації 10.00 μ M щодо 60 ліній ракових клітин

Сполука (№ NCI)	Середній приріст, %	Діапазон приросту, %
1.3 (743172/1)	99,41	12,34-270,61
1.4 (748078/1)	89,40	0,00-127,72
1.18 (748079/1)	96,26	34,30-151,07
2.3 (747531/1)	80,63	11,11-133,38
4.16(752585/1)	104,63	73,65-137,04
4.18 (748080/1)	93,08	57,30-141,64
5.1 (752586/1)	98,99	66,24-124,67
5.14 (748067/1)	73,55	46,74-109,30
5.16 (757570/1)	91,15	54,67-122,06
5.18 (757571/1)	89,98	48,91-125,30

Із наведених даних видно, що всі відібрані та досліджені сполуки проявляють помірну протипухлинну активність. Проте серед них певної уваги заслуговують сполуки 1.4, 2.3, 5.14 та 5.18, які інгібують ріст ракових клітин у межах 0,00 до 99,9% і відносяться до наступних структур: (3H-

хіназолін-4-іліден)гідрозид 2-бромобензойної кислоти (1.4), *N*-(2-хлоробензиліден)-*N'*-(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідрозид (2.3), 2-(4-хлорофеніл)- (5.14) та 2-(4-метоксифеніл)- (5.18) -[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни.

Аналіз результатів щодо кожної клітинної лінії захворювань показав (дод. Б, табл. Б.4-Б.11), що синтезовані сполуки проявляють цитостатичну дію до клітинних ліній недрібноклітинного раку легень. Необхідно відмітити, що (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідрозиди арилкарбонових кислот (1.3, 1.4, 1.18) пригнічують ріст клітинної лінії HOP-92 до 66,48-82,36% у концентрації 10.00 μ M (дод. Б, табл. Б.4). Тоді як, *N*-(2-хлоробензиліден)-*N'*-(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідрозид (2.3) виявився більш ефективним по відношенню до клітинних ліній EKVX, NCI-H226, NCI-H322M та NCI-H522, пригнічуючи ріст у інтервалі 54.10-68.42%. Структурна модифікація шляхом формування 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (сполуки 4.16, 4.18) призводить до звуження спектру дії та зниження протипухлинної активності. Зміна конформації молекули, а саме перехід до 2-(3-арил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів, приводить до розширення спектру та підвищення цитотоксичної дії тільки у 4-хлоро-(5.14), 4-метил-(5.16) та 4-метокси-(5.18) фенілзаміщених. Проте, як і слідувало очікувати, найбільше інгібує ріст клітинних ліній EKVX, HOP-62, NCI-H522 та NCI-H322M сполука 5.14 (дод. Б, табл. Б.4).

Що стосується цитотоксичної дії досліджуваних сполук до епітеліального раку товстої кишки, то ефективно інгібує ріст клітинної лінії HCT-15 (на 60,85%) тільки *N*-(2-хлоробензиліден)-*N'*-(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідрозид (2.3). Важливо, що зазначена сполука та сполуки 1.3, 1.4, 1.18, 4.16, 4.18, 5.1, 5.14, 5.16 та 5.18 проявляють незначну цитотоксичну дію щодо інших клітинних ліній епітеліального раку товстої кишки (дод. Б, табл. Б.5). Необхідно також відмітити високу чутливість клітинних ліній раку молочної залози до сполуки 2.3 (дод. Б, табл. Б.6). Зазначена сполука пригнічує їх ріст на 23-89%. Серед інших сполук, які проявляють значну цитотоксичну дію, необхідно звернути увагу на сполуку 1.3 (інгібує клітинні лінії MCF7 та T-47D), 1.4 (MCF7, MDA-MB-468 та T-47D) та 5.14 (MCF7, MDA-MB-23, MDA-

MB-468 та T-47D). Тобто, в даному випадку спостерігається певна селективність у прояву цитотоксичної дії і, що важливо, цьому сприяє наявність галогену (хлор, бром) у структурі молекули [77, 78, 224]. Цікаво, що сполука 2.3 і в наступному дослідженні щодо раку яєчників показала високу цитотоксичну дію (дод. Б, табл. Б.7). Встановлено, що вона має широкий спектр та ефективно інгібує на 19-64% клітинні лінії IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, SK-OV-3 та PC-3. Інші досліджувані сполуки виявилися практично не активними.

Досліджені сполуки показали помірний рівень інгібування клітинних ліній лейкемії (дод. Б, табл. Б.8). У даному випадку прослідковується певна селективність сполук щодо клітинної лінії RPMI-8226 (інгібування 21,7-66,6%). Найвищий ж рівень інгібування показала сполука 5.14 до клітинних ліній CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 та SR. Отже, і в даному випадку ключовим у прояві дії є наявність Хлору у структурі молекули.

Серед досліджуваних сполук, виявилися також ефективні цитотоксичні щодо раку нирок (дод. Б, табл. Б.9). Цікаво, що вони всі вибірково пригнічують ріст клітинної лінії UO-31 на 16.9-67.6%. Тоді як, додаткове уведення галогену (2.3, 5.14) приводить до розширення спектру дії і зазначені сполуки пригнічують ріст ліній A498, ACHN та SAKI-1 на 42.5-54.3%. Цитотоксична дія досліджуваних сполук щодо клітинних ліній меланоми практично не прослідковується (дод. Б, табл. Б.10). Тільки сполуки 2.3 та 5.14 пригнічують ріст клітинних ліній LOX IMVI, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-5, UACC-257 та UACC-62 на 17,9-53,9% і, що важливо, ключовим у прояві цитотоксичної дії є наявність атомів галогену у молекулі.

Зазначені сполуки виявились малоефективними цитотоксичними щодо раку ЦНС (дод. Б, табл. Б.11). Необхідно відмітити, що (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідрази́ди арилкарбонових кислот (1.3, 1.4 та 1.18) мають вузький спектр і практично не проявляють цитотоксичної дії. Тоді як, *N*-(2-бромобензиліден)-*N'*-(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразид (2.3) виявив помірну цитотоксичну

дію (0,29-27,8%) щодо клітинних ліній SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251, що вірогідно пов'язано з наявністю бром у молекулі. 2-Арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (14.16, 4.18) без зазначеного замісника не проявляють цитотоксичної дії. Проте, [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміни (5.1, 5.14, 5.16 та 5.18) у порівнянні з вищенаведеними сполуками проявляють більш виражену та вибірккову дію. Так, вони інгібують ріст клітинних ліній раку SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75 та U251 на 0,2-53,3%. Необхідно відмітити, що як і в попередніх випадках прослідковується характерна залежність «будова-дія», висока цитотоксична дія сполуки 5.14 з 4-хлорофенільним замісником у положенні 3 1,2,4-триазольного циклу.

Проведений SAR-аналіз показав, що протипухлинна активність синтезованих сполук визначається як гетероциклічним фрагментом молекули (хіназолін, [1,2,4]триазоло[с]хіназолін, [1,2,4]триазол), так і замісниками, які входять до цих гетероциклів. Одним із правдивих та оптимальних напрямків підвищення протипухлинної активності є функціоналізація бензенових фрагментів молекули шляхом введення галогенів. Даний аспект був використаний у випадку 4-анілінохіназолінів, відомих інгібіторів кіназ, з метою посилення дії та розширення її спектру [60, 79-88].

За матеріалами розділу опубліковані роботи [187, 253, 254].

ВИСНОВКИ

1. Розроблена стратегія пошуку цукрознижувальних засобів серед 2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів поєднанням в одній молекулі різних антидіабетичних «фармакофорних» фрагментів і виявлено ряд сполук (5.8, 5.14, 6.1), які в дозі 10 мг/кг при оцінці специфічної фармакологічної активності, а саме оральному тесті толерантності до глюкози, короткому інсуліновому та адреналіновому тесті перевищують або конкурують з препаратами-порівняння «Метформін» (доза 50 та 500 мг/кг) та «Гліклазид» (доза 50 мг/кг) на 19,5-48,4%.

2. Вперше виявлено, що спіропохідні з 2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназоліновим фрагментом проявляють високу протисудомну активність і показано, що сполуки 16.1 та 16.8 у дозі 10 мг/кг на моделі коразолових судом ефективно збільшують латентний період судом у 5,3-7,7 рази, зменшують тривалість клоніко-тонічної фази у 2,9-3,3 рази та летальність 60-90% експериментальних тварин.

3. На моделі коразолового кіндлінга «сполуки-лідери» 16.1 та 16.8 переважають за дією найбільш застосовуваний в епілептології лікарський засіб карбамазепін, а сполука 16.8 перевищує за дією антиконвульсант останнього покоління ламотриджин.

4. Показано, що для [2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів характерна висока протимікробна та протигрибкова активність (МІК 3,125-12,5 мкг/мл щодо *St. aureus* та МФК 12,5-50 мкг/мл щодо *C. albicans*), яка перевищує активність референс-препаратів – «Фурацилін» та «Кетоконазол».

5. Ідентифікована помірна протипухлинна активність серед (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразидів арилкарбонових кислот, 4-ариліденгідразинохіназолінів, 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів та [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів, обговорена деяка закономірність «будова-дія» і показано, що оптимальним напрямком підвищення активності є функціоналізація бензенових фрагментів молекули шляхом уведення галогенів.

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-*R*-[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 циклоалканами, 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 диоксокарбонowymi 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-карбонових кислоти 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 проведенні дослідження на гіпогліємічну 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-с]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-с]хіназолінів як перспективних протиепілептичних агентів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. By W. E. Cass 2-Phenyloxazole and ortho-Substituted Derivatives / By W. E. // J. Chem. Soc. – 1942. – Vol. 62. – P. 785-787.
2. Imidazo[1,2-c]quinazolines with lipid heroxidation inhibitory effect / Gyorgy Domany, Tibor Gizur, Aniko Gere [at al.] // Eur. J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 33. – P. 181-187.
3. 2-(Anilinomethyl)imidazolines as α_1 adrenergic receptor agonist: α_{1a} subtype selective 2'-heteroaryl compounds / Jason D. Speake, Frank Navas, Michael J. Bishop [at al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – Vol. 13. – P. 1183-1186.
4. A simple synthesis of 5-(2-aminophenyl)-1*H*-pyrazoles / Monika Janjic, Rok Prebil, Uros Groselj [at al.] // Helvetica chimica acta. – 2011. – Vol. 94. – P. 1703-1717.
5. Nucleophilic intramolecular cycliation reactions of alkynechalcogenolates / M. A. Abramov, W. Dehaen, B. D'hooge [at al.] // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56. – P. 2933-3940.
6. Synthesis of new 1,2,3-triazolo[1,2-a]benzotriazole derivatives or substituted 2,3-benzo-1,3a,6,6a-tetraazapentalenes. II / Giuliana Biagi, Irene Giorgi, Oreste Livi [at al.] // J. Heterocyclic Chem. – 1997. – Vol. 34. – P. 845-851.
7. Application of the Pictet-Spengler reaction of aryl amine substrates linked to deactivated aromatic heterosystems / B. Saha, S. Sharma, D. Sawant, B. Kundu // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – P. 8676-8684.
8. Novel synthesis of 5-substituted tetrazoles from nitriles / Kiyoto Koguro, Toshikazu Oga, Sunao Mitsui, Ryozo Orita // Synthesis. – 1997. – P. 910-914.
9. Mesoporous ZnS nanospheres: a high activity heterogeneous catalyst for synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazoles from nitriles and sodium azide / Leiming Lang, Baojum Li, Wei Liu [at al.] // Chem. Commun. – 2010. – Vol. 46. – P. 448-450.

10. Gang Qi. γ -Fe₂O₃: a magnetic separable catalyst for synthesis of 5-substituted 1*H*-tetrazoles from nitriles and sodium azide / Gang Qi, Yong Dai // Chinese Chemical Letters. – 2010. – Vol. 21. – P. 1029-1032.

11. Gang Qi. Fe₃O₄/ZnS hollow nanospheres: a highly efficient magnetic heterogeneous catalyst for synthesis of 5-Substituted 1*H*-tetrazoles from nitriles and sodium azide / Gang Qi, Lui Wei, Bei Zhining // Chin J. Chem. – 2011. – Vol. 29. – P. 131-134.

12. Mesoporous AlPO₄: a highly efficient heterogeneous catalyst for synthesis of 5-substituted 1*H*-tetraoles from nitriles and sodium azide via [3+2]-cycloaddition / Man Ai, Leiming Lang, Baojun Li, Zheng Xu // Chem. Lett. – 2012. – Vol. 41. – P. 814-816.

13. Bioisosteric modifications of 2-arylethoxybenzoic acids: selective noncompetitive antagonists for the homomeric kainate receptors subtype GluR5 / Jon Valgeirsson, Elsebet O. Nielsen, Dan Peters [et al.] // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47. – P. 6948-6957.

14. Ewa Wolinska. Chiral oxazoline ligands containing a 1,2,4-triazine ring and their application in the Cu-catalyzed asymmetric Henry reaction / Ewa Wolinska // Tetrahedron. – 2013, Vol. 69. – P. 7269-7278.

15. Tamotsu Fujisawa. Enantioselective Diels-Alder reaction using chiral Lewis acid prepared from grignard reagent and a chiral 2-(2-*p*-toluenesulfonylamino)phenyl-4-phenyloxazoline / Tamotsu Fujisawa, Tsuyoshi Ichiyanagi, Makoto Shimizu // Tetrahedron Letters. – 1995. – Vol. 36. – P. 5031-5034.

16. Tsuyoshi Ichiyanagi. Asymmetric cyclopropanation of olefins with diazoacetate using chiral copper catalysts / Tsuyoshi Ichiyanagi, Makoto Shimizu, Tamotsu Fujisawa // Tetrahedron. – 1997. – Vol. 53. – P. 9599-9610.

17. S-Co(II) cascade catalysis: cyclocondensation of aromatic nitriles with alkamine / Haixia Ge, Ping Liu, Xiangnan Li [et al.] // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69. – P. 6591-6597.

18. Solvent-free tandem synthesis of 2-thiazolines and 2-oxazolines catalyzed by a copper catalyst / Xiangnam Li, Baoyue Zhou, Jin Zhang [at al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – P. 1626-1632; Doi: 10.102/cjoc.201101786.

19. Edward E. Korshin. An expedient synthesis of 5-substituted imidazo[1,2-*c*]quinazolines / Edward E. Korshin, Leila A. Sabirova, Yacov A. Levin // *Synthesis.* – 2012. – Vol. 44. – P. 3512-3522; Doi:10.1055/s-0032-1316802.

20. Copper-diamine – catalyzed *N*-arylation of pyrroles, pyrazoles, indazoles, imidazoles and triazoles / Jon C. Antilla, Jeremy M. Baskin, Timothy E. Barder, Wstephen L. Buchwald // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69. – P. 5578-5587; Doi: 10.1021/jo049658b.

21. Synthesis, antifungal activity and structure-activity relationships of novel 3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid amides / Shijie Du, Zaimin Tian, Dongyan Yang [at al.] // *Molecules.* – 2015. – Vol. 20. – P. 8395-8408; Doi: 10.3390/molecules20058395.

22. Preparation, properties and reactivity of carbonylrhodium(I) complexes of di(2-pyrazolylaryl)amido-pincer ligands / Sarath Wanniarachchi, Brendan J. Liddle, Sergey V. Lindeman, James R. Gardinier // *J. of Organometallic Chemistry.* – 2011. – Vol. 696. – P. 3623-3636; Doi: 10.1016/j.jorganchem.2011.08.013.

23. Borazans: tunable fluorophores based on 2-(pyrazolyl)aniline chelates of diphenylboron / Brendan J. Liddle, Rosalice M. Silva, Tyler J. Mortin [at al.] // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – P. 5637-5646; Doi: 10.1021/jo0705420.

24. Tyler J. Morin. Molecular motion and performance enhancement of borazan fluorescent dyes / Tyler J. Morin, Sergey V. Lindeman, James R. Gardinier // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2009. – P. 104-110; Doi: 10.1002/ejic.200800806.

25. 3-(Diphenylphosphino)propanoic acid: an efficient ligand for the Cu-catalyzed *N*-arylation of imidazoles and 1-*H*-pyrazole with aryl halides / Ya-Shuai Liu, Yan Liu, Xiano-Wei Ma [at al.] // *Chinese Chemical Letters.* – 2014. – P. 1-4; Doi: org/10/1016/j.cclet.2014.01.042.

26. Pat. USA 4020083. C07D 249/08. 5-(2-aminophenyl)-S-triazoles / Sandoz, Inc. (E. Hanover, NJ) ; заявл. 08.07.75, опубл. 27.04.77.

27. Ring-opening reactions of mesoionic [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines. Preparation of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles by a translocative rearrangement / Molina P., Arques A., Alias M. A. [et al.] // Liebigs Ann. Chem. – 1989. – Vol. 9. – P. 1055-1059.

28. Synthesis of New 2-Thio-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline Derivatives and Its antimicrobial Activity / Antipenko L. N., Karpenko A. V., Kovalenko S. I. [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 2009. – Vol. 57. – № 6. – P. 580-585.

29. Коваленко С. І. Синтез та нуклеофільне розщеплення 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів / Коваленко С. І., Волошина В. О., Карпенко О. В. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2010. – Т. 8, вип. 2 (30). – С. 48-56.

30. Дослідження рістстимулюючої активності 2-гетерил[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів та продуктів їх нуклеофільної деградації / А. К. Білий, С. І. Коваленко, О. Б. Приходько, Т. І. Емець // Запорізький медичний журнал. – 2013, № 2 (77). – С. 83-86.

31. Antypenko O. M. Synthesis and hydrolytic cleavage of tetrazolo[1,5-*c*]quinazolines / O. M. Antypenko, S. I. Kovalenko, O. V. Karpenko // Synthetic Communications. – 2016. – <http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2016.1156131>.

32. 1*H*-1,2,4,-triazol-3-yl-anilines: novel potent inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 / A. S. Kiselyov, Evgueni Piatnitski, Daniel Milligan, Xiaohu Ouyang // Chem. Biol. Drug. Des. – 2007. – Vol. 69. – P. 331-337.

33. Ring-opening reactions of mesoionsc [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines. – Preparation of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles by a translocative rearrangement / Pedro Molina, Antonio Argues, Maria Asuncion Alias [et al.] // Liebings Ann. Chem. – 1989. – P. 1055-1059.

34. David. A. Hunt. An improved method for the preparation of 2-(2'-aminoalkyl)oxazolines from substituted isatoic anhydrides and 2-chloroethylamine

hydrochloride / David. A. // *New Journal for Organic Synthesis*. – 2015. – Vol. 39, № 1. – P. 93-96; DOI: 10.1080/00304940709458587.

35. Living Cationic ring-opening polymerization of 2-oxaolines initiated by rare-earth metal triflates / Fangyu Hu, Shoulei Xie, Liming Jiang, Zhiquan Shen // *RSC Advances*. – 2014. – P. 1-21; doi: 10.1039/C4RA11404C.

36. Cu(II)-mediated C-H amidation and amination of arenes: exceptional compatibility with heterocycles / Ming Shang, Shang-Zheng Sun, Hui-Xiong Dai, Jin-Quan Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 136. – P. 3354-3357; dx.doi.org/10.1021/ja412880r.

37. Morteza Rouhani. Novel, fast and efficient one-pot sonochemical synthesis of 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles / Morteza Rouhani, Ali Ramazani, Sang Woo Joo // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2013. – P. 1-24; dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.

38. Rajesh H. Bahekar. Synthesis, evaluation and structure-activity relationships of 5-alkyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*c*]quinazoline, 2,3-dihydroimidazo[1,2-*c*]quinazolin-5(6*H*)-thiones and their oxo-analogues as new potential bronchodilators / Rajesh H. Bahekar, A. Raghu Ram Rao // *Arzneim. Forsch.* – 2001. – Vol. 51 (1). – P. 284-292.

39. Pat US 2006/0084642 A1. Substituted imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*d*][1,4]benzodiazepine derivatives / Henner Knust, Andrey William Thomas ; Hoffmann-La Roche INC ; заявл. 17.10.05 ; опубли. 20.04.06.

40. Reactivity of hydroxy and amino derivatives of 2-phenyl-1*H*-imidazoline and 2-phenyl-1*H*-imidazole toward isocyanates: synthesis of appropriate carbamates and ureas / Patrik Parik, Josef Jansa, Sylva Holesova [et al.] // *Tetrahedron*. – 2013. – Vol. 69. – P. 7269-7278.

41. David St. C. Black. Synthesis of 7-substituted indoles as potential ligand precursors / David St. C. Black, Glen B. Deacon, Gavin L. Edwards // *Aust. J. Chem.* – 1991. – Vol. 44. – P. 1771-1781.

42. Synthesis of diverse azolo[*c*]quinazolines by palladium(II)-catalyzed aerobic oxidative insertion of isocyanides / Tjostil Vlaar, Lisa Bensch, Jasper

Kraakman [et al.] // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – P. 1-6; doi:10.1002/adsc.201301129.

43. Parthasarathi Subramanian. A unified strategy towards N-aryl heterocycles by a one-pot copper-catalyzed oxidative C-H amination of azoles / Parthasarathi Subramanian, Krishna P. Kaliappan // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – P. 5986-5997. doi:10.1002/ejoc.201402868.

44. Patent USA 4713383. A61K 31/505, C07D 487/04. Triazoloquinazoline compounds, and their methods of preparation, pharmaceutical compositions, and uses / Fransis J. E., Gelotte O. W.; Ciba-Geigy Corporation ; заявл. 26.03.86 ; опубл. 15.12.87.

45. Synthesis and benzodiazepine binding activity of a series of novel [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-5(6*H*)-ones / Francis J. E., Cash W. D., Barbaz B.S. [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1991. – Vol. 34, № 1. – P. 281-290.

46. New Zn complexes based on 1,2,4-triazoles: Synthesis, structure and luminescence / Gusev A. N., Shul'gin V. F., Konnic O. V. [et al.] // *Inorganica Chimica Acta.* – 2011. – Vol. 376, № 1. – P. 509-514.

47. The reaction of silver(I) nitrate with 5-phenyl-2-(2'-pyridyl)-7,8-Benzo-6,5-dihydro-1,3,6-triazaindolizine / Gusev A. N., Shul'gin V. F., Kiskin M. A., Eremenko I. L. // *Russian Journal of Coordination Chemistry.* – 2011. – Vol. 37, № 8. – P. 589-593.

48. Gatta F. Synthesis of [1,2,4]triazoloquinazoline and [1,2,4]-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives / Gatta F., Del Giudice M. R., Borioni A. // *J. Heterocyclic Chem.* – 1993. – Vol. 30, № 1. – P. 11-16.

49. Synthesis and evaluation as NOP-ligands of some spiro[piperidine-4,2'(1'*H*)-quinazolin]-4'(3'*H*)-ones and spiro[piperidine-4,5'(6'*H*)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines] / Mustazza C., Borioni A., Sestili I. [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 2006. – Vol. 54, № 5. – P. 611-622.

50. Synthesis and evaluation of adenosine antagonist activity of a series of [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines / Balo C., López C., Brea J. S. [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 2007. – Vol. 55, № 3. – P. 372-375.

51. An efficient synthesis of the novel triazoloquinazoline adenosine antagonist, CGS 15943 / Gelotte K. O., Mason D. N., Meckler H. [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 1990. – Vol. 27, № 6. – P. 1549-1552.

52. Гетероциклізації на основі [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів та ангідридів алкілдикарбонових кислот / В. О. Волошина, М. О. Литвиненко, І. Д. Сапегин [та ін.] // *Медична хімія.* – 2010. – Т.12, № 3 (44). – С. 98-107.

53. Гетероциклізації на основі 2-(5-*R*-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламінів. Повідомлення 2. / С. І. Коваленко, В. О. Волошина, Літвіненко М. О. [та ін.] // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2010. – Т. 8, вип. 4 (32). – С. 62-67.

54. Протимікробна та протигрибкова активність 2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}амінів та продуктів їх гетероциклізації / А. К. Білий, С. І. Коваленко, Л. М. Антипенко [та ін.] // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2013. – № 2 (12). – С. 80-82.

55. Спрямований пошук регуляторів росту та гербіцидів в ряду {2-(3-*R*)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}амінів та їх конденсованих аналогів / А. К. Білий, С. І. Коваленко, С. В. Холодняк [та ін.] // 9th International Conference in Applied Biotechnology «Phytohormones, humic substances and other biologically active compounds for agriculture, human health and environmental protection (Radostim)», 07-10 Oktober 2013. – Л., 2013. – С.13-15.

56. Гетероциклізації на основі 2-(5-*R*-[1,2,4]триазол-3-іл)феніламінів. Повідомлення 1. / С. І. Коваленко, В. О. Волошина, А. К. Білий [та ін.] // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2010. – Т. 8, вип. 1 (29). – С. 30-36.

57. 2-Heteroaryl-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline-5(6*H*)-thiones and their *S*-substituted derivatives: synthesis, spectral data and biological activity / A. K. Bilyi, L. M. Antypenko, V. V. Ivchuk [et al.] // *ChemPlusChem.* – 2015. – Vol. 80. – P. 980-989; DOI: 10.1002 / cplu.201500051R1.

58. Patent USA 4,286,090, C07D 487/04. Novel tetrazolo[4,5-c][1,2,3]-benzotriazines / Thomas C. Britton, Eugene R. Wagner; The Dow Chemical Company ; заявл. 15.02.80; опубл. 25.08.81.

59. Design and evaluation of novel antimicrobial and anticancer agents among tetrazolo[1,5-c]quinazolin-5-thione S-derivatives / L. M. Antypenko, S. I. Kovalenko, O. M. Antypenko [et al.] // *Scientia Pharmaceutica*. – 2013. – Vol. 81. – P. 15-42.

60. Novel anticancer and antimicrobial agents among N-aryl-(benzyl-, heteryl-)-2-[(tetrazolo[1,5-c]quinazolin-5-ylthio)acetamides / O. M. Antypenko, L. M. Antypenko, S. I. Kovalenko [et al.] // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2015. (DOI: 10.1016 / j.arabjc.2014.09.009).

61. Похідні тетразоло[1,5-с]хіназолінів як нові інгібітори протеїнкінази CK2 / С. А. Старосила, М. В. Протопопов, О. Ю. Воскобойнік [та ін.] // *Ukrainica Bioorganica Acta*. – 2014. – № 1. – P. 12-17.

62. Antypenko O. Search compounds with hypoglycemic activity in the series of 1-(2-(1H-tetrazol-5-yl)-R-phenyl)-3-R-phenyl(ethyl)ureas and R-tetrazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-ones / Antypenko O., Kovalenko S., Shernova G // *Sci Pharm*; in press. doi:10.3797/ scipharm.1507-14

63. Expedient synthesis of 2-phenylquinazolin-4-amines via a Fe/Cu relay-catalyzed strategy / Feng-Cheng Jia, Zhi-Wen Zhou, Cheng Xu [et al.] // *Organic Letters*. – 2015; doi:10.1021/acs.orglett.5b02020.

64. Synthesis, characterization and catalytic studies of aluminium complexes containing sulfamido-oxazolate or pyrazolate / Chi-Tien Chen, Chien-Hung Liao, Kuo-Fu Peng [et al.] // *J. Organometallic Chemistry*. – 2014. – Vol. 753. – P. 9-19; doi:org/10.1016/ j.jorganchem.2013.12.022.

65. Патент України на корисну модель № 79229 МПК. А16К 31/00. 5-R-тіо-тетразоло[1,5-с]хіназоліни, що підвищують фізичну витривалість організму // Г. І. Степанюк, О. Ю. Тозюк, С. І. Коваленко [та ін.]. – Заявл. 26.11.12 ; опубл.10.04.13. – Бюл. № 7.

66. Скрининг новых производных 1,2,4-триазола и 1,2,4-триазоло[1,5-с]хиназолина на основании оценки антигипоксической активности в условиях моделирования нарушений мозгового кровообращения с помощью антиортостатической гипокинезии. / В. А. Волошина, И. Д. Сапегин, С. И. Коваленко [та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 72-74.

67. Patent US 2003/0115683 A1, A61K 7/13, C07D 277/08. Novel 1,4-diamino-2-(thiazol-2-yl)benzene derivatives and dyes containing said compounds / Laurent Chassot, Hans Juergen Braun; Striker Striker & Stenby ; заявл. 10.08.01 ; опубл. 26.07.03.

68. Patent US 6,469,176 B1, C07D 261/04. Method and novel intermediate products for producing isoxazolin-3-yl-acylbenzenes / Wolfgang von Deyn, Joachim Gebhardt, Michael Rack; BASF Aktiengesellschaft ; заявл. 12.11.99 ; опубл. 22.10.02.

69. Нестерова Н. О. Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних 4-гідразинохіназоліну: Автореф. дис. ... кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Нестерова Наталія Олександрівна. – К., 2005. – 24 с.

70. Карпенко О. В. Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразинохіназоліну та їх біологічна активність: Автореф. дис. ... кандидата хім. наук: 02.00.03 / Карпенко Олександр Володимирович. – Л., 2007. – 18 с.

71. Антипенко Л. М. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 2-тіо-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліну: Автореф. дис. ... кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Антипенко Людмила Миколаївна. – Запоріжжя, 2010. – 26 с.

72. Волошина В. О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості заміщених 1,2,4-триазолу та його конденсованих похідних: Автореф. дис. ... кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Волошина Вікторія Олександрівна. – Запоріжжя, 2011. – 24 с.

73. Білий А. К. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-заміщених 2-гетерил[1,2,4]тріазоло[с]хіназолінів: Автореф. дис. ... кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Білий Андрій Костянтинівич. – Запоріжжя, 2014. – 25 с.

74. Воскобойнік О. Ю. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості [2-*R*-(3*H*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]карбонових кислот: Автореф. дис. ... кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Воскобойнік Олексій Юрійович. – Л., 2008. – 24 с.

75. Кривошей О. В. Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних (6-*R*-3-оксо-3,4-дигідро-2*H*-[1,2,4]тріазино[4,3-*c*]хіназолін-4-іл)оцтових кислот: Автореф. дис. ... кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Кривошей Оксана Вікторівна. – Л., 2009. – 18 с.

76. Скорина Д. Ю. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот та їх похідних: Автореф. дис. ... кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Скорина Дмитро Юрійович. – Запоріжжя, 2015. – 26 с.

77. Берест Г. Г. 3-*R*-6-тіо-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они: синтез, функціоналізація, фізико-хімічні та біологічні властивості: Автореф. дис. ... кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Берест Галина Григорівна. – Л., 2012. – 25 с.

78. Носуленко І. С. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-[(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)тіо]оцтових кислот та їх похідних: Автореф. дис. ... кандидата фарм. наук: 15.00.02 / Носуленко Інна Степанівна. – Л., 2015. – 27 с.

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

80. Synthesis and biological activity of novel *N*-cycloalkyl-(cycloalkylaryl)-2-[(3-*R*-2-охо-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]quinazoline-6-yl)thio]acetamides / G. G.

Berest, A. Yu. Voskoboynik, S. I. Kovalenko [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46, Iss. 12. – P. 6066-6074.

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

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

83. Interaction of 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazin-5-ones with acylating reagents – an efficient method for preparation of 6-substituted 3-R-2H-[1,2,4]-triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones / A. Yu. Voskoboynik, D. Yu. Scorina, T. Yu. Sergeieva [et al.] // *J. Het. Chem.* in press. (DOI 10.1002/jhet.2120).

84. Карпенко О. В. Синтез 2-R-триазоло[1,5-с]хіназолінів. Повідомлення 1. / О. В. Карпенко, С. І. Коваленко // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2005. – Т. 3, вип. 2 (10). – С. 47-54.

85. Карпенко О. В. Синтез 2-R-триазоло[1,5-с]хіназолінів. Повідомлення 2. / О. В. Карпенко, С. І. Коваленко // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2005. – Т. 3, вип. 4 (12). – С. 61-69.

86. Карпенко О. В. Синтез 2-R-триазоло[1,5-с]хіназолінів. Повідомлення 3 / Карпенко О. В., Коваленко С. І. // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2006. – Т. 4, вип. 2 (14). – С. 65-70.

87. An Efficient and Convenient Synthesis of 2-Thio-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline and its Derivatives / A. V. Karpenko, S. I. Kovalenko, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin. // *Monatshefte fur Chemie - Chemical Monthly.* - 2006. - Vol. 137, № 12. – P. 1543-1549.

88. Карпенко О. В. Термогравіметричні дослідження 4-(N-ацил)гідратриазинохіназолінів та гетероциклізації на їх основі / Карпенко О. В., Коваленко С. І. // *Вопросы химии и химической технологии.* – 2006. – № 5. – С. 12-16.

89. 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 [et al.] // *Scientia Pharmaceutica*. – 2013. – V. 81, Iss. 2. – P. 359-391.

90. 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 [et al.] // *News of pharmacy*. – 2015, № 3 (83). – P. 9-17.

91. Патент України на корисну модель № 94667 МПК (2009) C07D 253/00. Заміщені [2-(3-R-1H-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]аміни, що проявляють гіпоглікемічну активність / Холодняк С. В., Жернова Г. О., Шабельник К. П. [та ін.]. – № u 2014 06073 ; заявл. 02.06.14 ; опубл. 25.11.14, Бюл. № 22.

92. Breitmaier E. Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry: A Practical Guide / Eberhard Breitmaier. – [3rd Revised Edition]. – Wiley, 2002. – 272 p.

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

94. Терентьев П. Б. Масс-спектрометрия биологически активных азотистых оснований / Терентьев П. Б., Станкявичюс А. П. – Вильнюс : «Мокслас», 1987. – С. 202-206.

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

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

97. Michael H. Palmer. Gas-phase tautomerism in the triazoles and tetrazoles: a study by photoelectron spectroscopy and ab initio molecular orbital calculations / Michael H. Palmer, Isobel Simpson, J. Ross Wheeler // *Z. Naturforsch.* – 1981. – Vol. 36 a. – P. 1246-1252.

98. A theoretical study, using ab initio methods, of tautomerism in 3-amino-1,2,4-triazole in the gas phase and in aqueous solution / O. G. Parchment, I. H. Hillier, D. V. S. Green [et al] // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1992. – Vol. 2. – P. 1681-1684.

99. Wojciech P. Ozimin'ski. DFT studies on tautomerism of C5-substituted 1,2,4-triazoles / Wojciech P. Ozimin'ski, Jan Cz. Dobrowolski, Aleksander P. Mazureka // *J. Molecular Structure (Theochem)*. – 2004. – Vol. 680. – P. 107–115.

100. Seiju Kubota. 1,2,4-Triazoles. III. Tautomerism of 3-phenyl-1,2,4-triazolin-5-one, 3-phenyl-1,2,4-triazolin-5-thione and their N-methyl derivatives / Seiju Kubota, Masayuki Uda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1973. – Vol. 21 (6). – P. 1342-1350.

101. Seiju Kubota. 1,2,4-Triazoles. IV. Tautomerism of 3,5-disubstituted 1,2,4-triazoles / Seiju Kubota, Masayuki Uda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1975. – Vol. 23 (5). – P. 965-966.

102. Novel physically adapted STO^{##}-3G basis sets. Efficiency for prediction of second-order electric and magnetic properties of aromatic hydrocarbons / E. Voronkov, V. Rossikhin, S. Okovytyy [et al.] // *International Journal of Quantum Chemistry*. – 2012. – Vol. 112. – P. 2444-2449.

103. Grazyna Karpin'ska. On tautomerism of 1,2,4-triazol-3-ones / Grazyna Karpin'ska, Jan Cz. Dobrowolski // *Computational and Theoretical Chemistry*. – 2015. – Vol. 1052. – P. 58-67.

104. Klevens M. B. Spectral resemblances of cata-condensed hydrocarbons / M. B. Klevens, F. R. Plat // *F. Chem. Phys.* – 1949. – Vol. 15, № 5. – P. 47-481.

105. Дайер Д. Р. Приложение абсорбционной спектроскопии органических соединений / Дайер Д. Р. – М. : Мир, 1970. – 164 с.

106. Штерн Э. Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии / Э. Штерн, К. Тиммонс. – М. : Мир, 1974. – 295 с.

107. Сильверстейн Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений / Р. Сильверстейн, Г. Басслер, Т. Моррил. – Пер. с англ. Н. А. Донской, Б. Н. Тарасевича. – М. : Мир, 1977. – 590 с.

108. Silverstein R. M. Spectrometric identification of organic compounds / Silverstein R. M. – UR : Wiley, 1998. – 968 p.
109. Robinson F. W. Practical handbook of spectroscopy / Robinson F. W. – UR : CRC Press, 1991. – 764 p.
110. Effect of Pd(II) and Ni(II) coordination compounds with 4-amino-3-mercapto-5-methyl-1,2,4-triazole on the mitochondrial dehydrogenases activity / Orysyk S. I., Repich G. G., Andrushchenko O. O. [et al.] // J. Ukr. Biochem. – 2015. – Vol. 87, № 1. – P. 64-74.
111. Zefirov Yu. V. Kristallografiya (Russian) / Zefirov Yu. V. – 1997. – Vol. 42. – P. 936-958.
112. Sheldrick G. M. Acta Crystallogr., Sect. A. / Sheldrick G. M. – 2008. – Vol. 112. doi:10.1107/S0108767307043930.
113. Synthesis, hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel thiazolidinedione derivatives containing thiazole/triazole/oxadiazole ring. / A. K. Mohammed Iqbal, Aschraf Y. Khan, Mallikarjun B. Kalashetti [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 53. – P. 308-315.
114. Bis-aryl triazoles as selective inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 / Susan D. Aster, Donald W. Graham, Divya Kharbanda [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2008. – Vol. 18. – P. 2799-2804.
115. Pat. WO 96/13264, C07D 263/30, A61K 31/42. Oral hypoglycemic agents / Dominianni Samuel Janes, Fitch Lona Louise, Schmiegel Klaus Rurt; ELI LILLY AND COMPANY ; заявл. 01.11. 94 ; опубл. 09.05. 96.
116. Pat. WO 02/38553 A2, C07D 249/12, A61K 31/4196. Peroxisome proliferation activated receptor alpha agonists / Mantlo Nathan Draun, Collado Cano Ivan, Dominianni Samuel Janes [et al.]; ELI LILLY AND COMPANY ; заявл. 09.11.01 ; опубл. 16.05.02.
117. Д. Джоуль. Химия гетероциклических соединений / Д. Джоуль, К. Миллс. – 2-е перераб. изд. – М. : Мир, 2004. – 728 с.

118. 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 [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 9-16.

119. 2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)аніліни – эффективные лиганды в реакциях комплексообразования / К. П. Шабельник, С. В. Холодняк, С. И. Коваленко [та ін.] // Третья Всероссийская научная конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», 21-25 апр. 2014 г. – М., 2014. – С. 329.

120. Таутомерні властивості 2-(5-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аніліну / Байцуренко В. М., Біліченко М. О., Сергеева Т. Ю., Холодняк С. В. // XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії з міжнародною участю, 19-21 трав. 2015 р. – Д., 2015. – С. 181.

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

122. 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 учёных с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации», 8-10 апр. 2015 г. – Минск, 2015. – С. 956.

123. Kelarev V. I. Synthesis and properties of symm-triazines. 3. Reactions of 2-alkyl-4,6-bitrichloromethyl-symm-triazines containing higher alkyl groups

with ammonia and aliphatic amines / Kelarev V. I., Ammar Dibi, Lunin A. F. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1985. – Vol. 21, № 11. – P. 1284-1289.

124. Chloromethyl-, dichloromethyl-, and trichloromethyl- 1,2,4-triazines and their 4-oxides: method for the synthesis and tele-substitution reactions with C-nucleophiles / D. N. Kozhevnikov, N. N. Kataeva, V. L. Rusinov, O. N. Chupakhin // *Russian Chemical Bulletin*. – 2004. – Vol. 53, № 6. – P. 1295-1300.

125. Sym-triazine derivatives. 9. Reaction of sym-triazines and ethoxycarbonyl groups containing trichloromethyl with phenylhydrazine / Alekseeva N. V., Turchin K. F., Anisimova O. S. [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1990. – Vol. 26, № 12. – P. 1375-1383.

126. Nucleophylic tele-substitution reactions in 3-trichloromethyl-1,2,4-triazines / Kozhevnikov D. N., Kozhevnikov V. N., Rusinov V. L., Chupakhin O. N. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1999. – Vol. 35, № 11. – P. 1377-1378.

127. Voronkova V. A. Synthesis of trichloromethylpyrimidines and trichloromethylpyrimido-[4,5-*d*]pyrimidines from alkyl 2-(diamino-methylidene)-3-oxobutyrate and trichloroacetonitrile / V. A. Voronkova, A. V. Komkov, V. A. Dorokhov // *Russian Chemical Bulletin*. – 2009. – Vol. 58, № 2. – P. 351-355.

128. Menezes F. G. Recent synthetic applications of trichloro(bromo)methyl containing organic compounds / F. G. Menezes, H. Gallardo, C. Zucco // *Quimica Nova*. – 2010. – Vol. 33, № 10. – P. 2233-2256; Doi.org/sci-hub.io/10.1590/S0100-40422010001000037.

129. 2-(4,5-Dihydroimidazol-2-yl)benzimidazoles as highly selective imidazoline I₂/adrenergic α_2 -receptor ligands / Francieszek Sączewski, Piotr Tabin, Robin J. Tyacke [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 14, № 19. – P. 6679-6685.

130. Kalinin D. V. Synthesis of novel trichloromethyl substituted azolo[1,3,5]triazines / D. V. Kalinin, S. A. Kalinina, A.V. Dolzhenko // *Heterocycles*. – 2012. – Vol. 85, № 10. – P. 2515-2522. Doi: 10.3987/COM-12-12542.

131. 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.

132. 5,6-Dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines. Message 1. Features of interactions between [2-(3-aryl-1H-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]amines, aliphatic and aromatic aldehydes / S. V. Kholodnyak, K. P. Schabelnyk, O. Yu. Voskoboynik, [et al.] // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2015. – Vol. 13, Iss. 4 (52). – P. 50-56.

133. Michael B. Smith. Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure 6th Edition / Michael B. Smith, Jerry March March's. – Wiley, 2007. – 2384 p.

134. A novel class of substituted spiro[quinazoline-2,1'-cyclohexane] derivatives as effective PPAR-1 inhibitors: molecular modeling, synthesis, cytotoxic and enzyme assay evaluation / Amin K. M., Anwar M. M., Syam Y. M. [et al.] // Acta. Pol. Pharm. Drug. Res. – 2013. – Vol. 70 (4). – P. 687-708.

135. Pat. US 005326765 A. A61K 31/505, C07D 403/04. 2,2,4-Trialkyl-1,2-dihydroquinazoline-3-oxides / Combs, D. W.; Falotico, R., Bandurco V. (US); Ortho Pharmaceutical Corporation ; Filed 06.11.91 ; Posted 05.06.94.

136. Bunce R. A. New conditions for synthesis of (6)-2-monosubstituted and (6)-2,2-disubstituted 2,3-dihydro-4(1H)-quinazolinones from 2-nitro- and 2-aminobenzamide / Bunce, R. A., Nammalwar B. // J. Heterocyclic Chem. – 2011. – Vol. 48. – P. 991-997.

137. Lessel J. 1,2-Dihydro-4-chinazolinone aus anthranilamiden und oxoverbindungen – untersuchungen zum reaktionsverlauf der ringschluffreaktion / Lessel J. // Arch. Pharml. (Weinheim). – 1994. – Vol. 327. – P. 571-579.

138. Karimi-Jaberi Z. Rapid synthesis of 2-substituted-2,3-dihydro-4(1H)-quinazolinones using boric acid or sodium dihydrogen phosphate under solvent-

free conditions / Karimi-Jaberi Z., Zarei L. // S. Afr. J. Chem. – 2012. – Vol. 65. – P. 36-38.

139. Definitive structural assignment of condensation products from anthranilamides and 3-amino-2-carbamoylthiophene with keones. Formation of tetrahydroquinazolines and their thiophene isosters / Klemm L. H., Weakley T. J. R., Gilbertson R. D., Song Y. H. // J. Heterocyclic. Chem. – 1998. – Vol. 35. – P. 1269.

140. Miklós F. «Dry» and «wet» green synthesis of 2,2-disubstituted quinazolinones / Miklós, F., Fülöp, F. // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – P. 959-965.

141. Karimi-Jaberi Z. Tris(hydrogensulfato)boron catalysed rapid synthesis of 2-substituted-2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-ones under solvent-free conditions / Karimi-Jaberi Z., Zarei L. // J. Chem. Res. – 2012. – P. 194-196.

142. Lessel J. 3,1-Benzoxazine und tetrahydrochinazoline aus o-aminobenzylalkohol und o-aminobenzylamin – semi-empirische MO-berechnungen zum cyclisierungsverhalten / Lessel J. // Arch. Pharm. (Weinheim). – 1994. – Vol. 327. – P. 329-336.

143. 1,3-Unsubstituierte 1,2,3,4-tetrahydrochinazoline aus 1,3-diaminen / Kempter G., Ehrlichmann W., Plesse M., Lehm H. U. // J. Prakt. Chemie. – 1982. – Vol. 334 (5). – P. 832-840.

144. <http://www.drugbank.ca>

145. Sharma V. Biological Importance of the Indole Nucleus in Recent Years: A Comprehensive Review / Sharma V., Kumar P., Pathaka D. // J. Heterocyclic Chem. – 2010. – Vol. 47. – P. 491-502.

146. Biological activities of isatin and its derivatives / S. N. Pandeya, S. Smitha, M. Jyoti, S. K. Sridhar // Acta Pharm. – 2005. – Vol. 55. – P. 27-46.

147. Cytotoxic and Anticancer Activities of Isatin and Its Derivatives: A Comprehensive Review from 2000-2008 / Vine K. L., Matesic L., Locke J. M. [et al.] // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents). – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 397-414.

148. Recent advance in anticancer activity of indole derivatives / Patel H., Darji N., Pillai J., Patel B. // *Int. J. Drug Res. Tech.* – 2012. – Vol. 2. – P. 225.

149. Singh G. S. Isatines as privileged molecules in design and synthesis of spirofused cyclic frameworks / Singh G. S., Desta Z. Y. // *Chemical Reviews.* – 2012. – Vol. 112, № 11. – P. 6104-6155.

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

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

152. Ugale V. G. Quinazolines: New horizons in anticonvulsant therapy / V. G. Ugale, S. B. Bari // *European Journal of Medical Chemistry.* – 2014. – Vol. 80. – P. 447-501.

153. Utility of 2,4-dioxoesters in the synthesis of new heterocycles / Kamal M. Dawood, Hassan Abdel-Gawad, Hanan A. Mohamed, Bakr F. Abdel-Wahab // *HETEROCYCLES.* – 2010. – Vol. 81, № 1. – P. 1-55; Doi: 10.3987/REV-09-659.

154. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные «строительные блоки» для органического синтеза / Перевалов С. Г., Бургарт Я. В., Салоутин В. И., Чупахин О. Н. // *Успехи химии.* – 2001. – Т. 70, № 1. – С. 1039-1058.

155. Салоутин В. И. Фторсодержащие 2,4-диоксокислоты в синтезе гетероциклических соединений. / Салоутин В. И., Бургарт Я. В., Чупахин О. Н. // *Успехи химии.* – 1999. – Т. 68, № 3. – С. 227-239.

156. Толмачева И. А. Нуклеофильные превращения гетероциклических производных 4-гетерил-2,4-диоксобутановых кислот / Толмачева И. А., Машевская И. В., Масливец А. Н. // *ЖОрХ.* – 2002. – Т. 38, № 2. – С. 303-307.

157. Машевская И. В. Региоселективное взаимодействие гетероилпировиноградных кислот с 2,3-диаминопиридином / Машевская

И. В., Толмачева И. А., Масливец А. Н. // ХГС. – 2000. – № 9 (399). – С. 1277-1278.

158. Спрямований пошук протисудомних агентів серед спіропохідних з 2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліновим фрагментом / С. В. Холодняк, Н. В. Бухтіярова, К. П. Шабельник [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2016. – № 1 (47). – С. 39-47.

159. 5,6-Dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. Message 2. [5+1]-cyclocondensation of [2-(3-aryl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines with aliphatic and aromatic ketones // S. V. Kholodnyak, K. P. Schabelnyk, O. Yu. Voskoboynik [et al.] // Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. – 2016. – Vol. 14, Iss. 1 (53). – P. 24-29.

160. Патент України на корисну модель № 103314 (UA), МПК 2015.01, А61К 31/00. Заміщені 2'-алкіл-(циклоалкіл-, аралкіл-, арил-, гетарил-)-6'Н-спіро[індол-3,5'-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін]-2(1Н)-они, що проявляють протисудомну дію // Холодняк С. В., Шабельник К. П., Коваленко С. І. [та ін.]. – № u 2015 05938 ; заявл. 16.06.15 ; опубл. 10.12.15. – Бюл. № 23.

161. Холодняк С. В. Методи синтезу та протисудомна активність 2-арил-6'Н-спіро[(циклоалкіл-1,5'-, гетерил-3, 5'(4,5'))-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів] / Холодняк С. В., Шабельник К. П. // Мат. Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015», 14-15 трав. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 166.

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

163. Пошук ефективних протисудомних засобів в ряду нових 2-арил-6'Н-спіро[(циклоалкіл-1,5'-, гетерил-3, 5'(4,5'))-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів] / Холодняк С. В., Беленічев І. Ф., Коваленко С. І., Берест Г. Г. //

Тез. доп. XXXII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів», 21 трав. 2015 р. – Х., 2015. – С. 125.

164. 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 Conference of young scientists and student-chemists of southern region of Ukraine with international participation, 28-30.04. 2015. – О., 2015. – С. 44.

165. Старкова Н. Т. Клиническая эндокринология. Руководство / Н. Т. Старкова. – 3-е изд., переработанное и дополненное. – Санкт-Петербург : Питер, 2002. – 576 с.

166. Михайлов В. В. Основы патологической физиологии : руководство для врачей / Михайлов В. В., Сагалович Б. М. – М. : Медицина, 2001. – С. 117-124.

167. Synthesis of 2-{2-[(α/β -naphthalen-1-ylsulfonyl)amino]-1,3-thiazol-4-yl}acetamides with 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition and in combo antidiabetic activities / G. Navarrete-Vázquez, M. Guadalupe Morales-Vilchis, S. Estrada-Soto [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 74 (3). – P. 179-186.

168. New synthesis of 3-(β -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles, nanomolar inhibitors of glycogen phosphorylase / Sándor Kun, Éva Bokor, Gergely Varga [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 76. – P. 567-579.

169. Thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one derivatives analogous to rosiglitazone as potential antihyperglycemic and antidyslipidemic agents / Saman Raza, Swayam P. Srivastava, Daya S. Srivastava [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 63. – P. 611-620.

170. Липсон В. В. 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа – мишень для разработки пероральных антидиабетических средств (обзор) / Липсон

В. В., Широбокова М. Г., Петрова О. Н. // Хим.-фармац. журн. – 2013. – Т. 47, № 2. – С. 12-18.

171. Discovery, synthesis and in combo studies of a tetrazole analogue of clofibric acid as a potent hypoglycemic agent / Gabriel Navarrete-Vázquez, Alfredo Alaniz-Palacios, Sergio Hidalgo-Figueroa [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2013. – Vol. 23, Iss. 11. – P. 3244-3247.

172. Synthesis, crystal structure and antidiabetic activity of substituted (E)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)phenylprop-2-en-1-one / V. S. Patil, K. P. Nandre, S. Ghosh [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 59. – P. 304-309.

173. Ramalingam Murugan. Synthesis and in vivo antidiabetic activity of novel dispiropyrrolidines through [3+2] cycloaddition reactions with thiazolidinedione and rhodanine derivatives / Ramalingam Murugan, S. Anbazhagan, S. Sriman Narayanan // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 44, Iss. 8. – P. 3272-3279.

174. Novel phthalazinone and benzoxazinone containing thiazolidinediones as antidiabetic and hypolipidemic agents / Gurram R Madhavan, Ranjan Chakrabarti, Sunil K. B. Kumar [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2001. – Vol. 36, Iss. 7. – P. 627-637.

175. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic, and DNA cleavage studies / Ramya V. Shingalapur, Kallappa M. Hosamani, Rangappa S. Keri, Mallinath H. Hugar // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45, Iss. 5. – P. 1753-1759.

176. Discovery and biological evaluation of novel α -glucosidase inhibitors with in vivo antidiabetic effect / Hwangseo Park, Kyo Yeol Hwang, Young Hoon Kim [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2008. – Vol. 18, Iss. 13. – P. 3711-3715.

177. Нейропротекция и нейропластичность / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Е. А. Нагорная [и др.]. – К. : Логос, 2015. – 512 с.

178. Беленічев І. Ф. Раціональне застосування антиконвульсантів для лікування больового синдрому в мовах еквівалентів епілепсії / Беленічев І. Ф., Опришко В. І., Носівець Д. С. // Інформаційний лист № 328-2014: Протокол № 5 від 29.10.2014. – К., 2015. – 4 с.

179. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 15-е изд. перераб., испр. и доп. / М. Д. Машковский. – М. : РИА Новая волна, 2008. – 1206 с.

180. Löscher W. New horizons in the development of antiepileptic drugs / Löscher W., Schmidt D. // *Epilepsy Res.* – 2002. – Vol. 50, № 1-2. – P. 3-16.

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

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

183. Vinod G. Ugale. Quinazolines: new horizons in anticonvulsant therapy / Vinod G. Ugale, Sanjay B. Bari // *European Journal of Medical Chemistry.* – 2014. – Vol. 80. – P. 447-501. doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.072

184. Vikas Sharma. Biological importance of the indole nucleus in recent years: a comprehensive review / Vikas Sharma, Pradep Kumar, Devender Pathak // *J. Heterocyclic Chem.* – 2010. – Vol. 47. – P. 491-502. doi 10.1002/jhet

185. Biological activities of isatin and its derivatives / Surendra Nath Pandeya, Sivakumar Smitha, Mayank Jyoti, Seshaiyan Krishnan Sridhar // *Acta Pharm.* – 2005. – Vol. 55. – P. 27-46.

186. Isatins as privileged molecules in design and synthesis of spiro-fused cyclic frameworks / Girija S. Singh, Zelalem Y. Desta // *Chemical Reviews.* – 2012. – Vol. 112. – P. 6104-6155. dx.doi.org/10.1021/cr300135y

187. Холодняк С. В. Стратегія пошуку сполук з нейротропною дією серед [2-(3-арил-1Н-1,2,4-тріазол)феніл]амінів та їх конденсованих аналогів / Холодняк С. В. // Тези доповідей 73 Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю,

присвяченої Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2013». – Запоріжжя, 2013. – С. 242.

188. Приказ МОЗ України № 944 от 14.12.2009 «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів».

189. 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.

190. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария [и др.]. – К., 1983. – 383 с.

191. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.

192. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Хабриев Р. У. – М., 2005. – 832 с.

193. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств / Стефанов А. В. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.

194. Головенко М. А. Доклінічне вивчення специфічної активності потенціальних протисудомних препаратів : методичні рекомендації. // Головенко М. А., Громов Л. О. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2003. – 46 с.

195. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. – К. : Морион, 2001. – 408 с.

196. Messenheimer J. A. Sprouting fibres gain access to circuitry transsynaptically altered by kindling / J. A. Messenheimer, E. W. Herris, O. Steward // Exp. Neurol. – 2009. – Vol. 64, № 4. – P. 469-481.

197. Кругликов Р. И. Судорожная активность / Р. И. Кругликов, М. С. Мыслободский, В. Л. Эзрохи. – М. : Наука, 1970. – 147 с.

198. Доклиническое изучение специфической активности нейропротективных препаратов : методические рекомендации ГЭЦ МЗ Украины (протокол № 7 от 31.07.2014) / Беленичев И. Ф., Чекман И. С., Громов Л. А. [и др.]. – К., 2014. – 60 с.

199. Лабораторные исследования в клинике / Под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 365 с.

200. Roger L. Lundblad. Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Fourth Edition / Roger L. Lundblad, Fiona Macdonald. – CRC Press, 2010. – 1098 p.

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

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

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

204. Preet M. S. Bedi. Synthesis and biological activity of novel antibacterial quinazolines / Preet M. S. Bedi, V. Kumar, Mohinder P. Mahajan // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 14, Iss. 20. – P. 5211-5213.

205. Synthesis and biological properties of 4-(3*H*)-quinazolone derivatives / Anjani K. Tiwari, Vinay Kumar Singh, Aruna Bajpai [et al.] // Eur. J. of MedChem. – 2007. – Vol. 42 (9). – P. 1234-1238.

206. Antimicrobial activity of some substituted triazoloquinazolines / Jantova S., Ovadekova R., Letasiova S. [et al.] // Folia Microbiol. – 2005. – Vol. 50, № 2. – P. 90-94.

207. Mono and bis-6-arylbenzimidazo[1,2-*c*]quinazolines: A new class of antimicrobial agents / R. Rohini, K. Shanker, P. M. Reddy [et al.] // Eur. J. MedChem. – 2009. – Vol. 44 (8). – P. 3330-3339.

208. Sulfur and selenium derivatives of quinazoline and pyrido[2,3-*d*]-pyrimidine: Synthesis and study of their potential cytotoxic activity in vitro / E. Moreno, D. Plano, I. Lamberto [et al.] // *Eur. J. MedChem.* – 2012. – Vol. 47. – P. 283-298.

209. An Efficient Synthesis of 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino-[2,3-*c*]-quinazoline-2-ones and its derivatives, antimicrobial and antifungal activity / G. G. Berest, A. Yu. Voskoboynic, S. I. Kovalenko [et al.] // *J. Org. Pharm. Chem.* – 2010. – Vol. 8 (3). – P. 42-52.

210. Пошук сполук з протимікробною та протигрибковою активністю серед похідних 4-тіо(гідразино)хіназоліну та їх конденсованих аналогів / С. І. Коваленко, Ю. М. Максимов, І. Ф. Беленічев [та ін.] // *Запорожский медицинский журнал.* – 2006. – № 1. – С. 153-158.

211. Design, synthesis and evaluation of triazole functionalized ring-fused 2-pyridones as antisacterial agents. / Ch. Bengtsson, A. E. G. Lindgren, H. Uvell, Fr. Almqvist // *Eur. J. MedChem.* – 2012. – Vol. 54. – P. 637-646.

212. Access to a new class of biologically active quinoline based 1,2,4-triazoles / Rahul V. Patel, Se Won Park // *Eur. J. MedChem.* – 2014. – Vol. 71 (7). – P. 24-30.

213. Regioselective synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of *S*-glycosides and *S,N*-diglycosides of 1,2-dihydro-5-(1*H*-indol-2-yl)-1,2,4-thiazole-3-thione / El Sayed H. El Ashry, El Sayed H. El Tamany, Mohy El Din Abd El Fattah [et al.] // *Eur. J. MedChem.* – 2013. – Vol. 66. – P. 106-113.

214. Nuray Ulusoy Güzeldemirci. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety / Nuray Ulusoy Güzeldemirci, Ömer Küçükbasmaçlı // *Eur. J. MedChem.* – 2010. – Vol. 45 (1). – P. 63-68.

215. Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents. / G. V. Suresh Kumar, Y. Rajendraprasad, B. P. Mallikarjuna [et al.] // *Eur. J. MedChem.* – 2010. – Vol. 45 (5). – P. 2063-2074.

216. Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives / Kr. Sztanke, T. Tuzimski, J. Rzymowska [et al.] // *Eur. J. MedChem.* – 2009. – Vol. 43 (2). – P. 404-419.

217. Pat. US 2011/0257235 A1, A61K 31?4196, C07D 403/06. Triazolium and imidazolium salts and uses thereof / I.E. Crandial, W. A. Szarek, J. Z. Vlahakis; заявл. 04.09.2009; опубл. 04.03.2011.

218. Anti-Plasmodium activity of imidazolium and triazolium salts / J. Z. Vlahakis, C. Lazar, I. E. Crandall [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18. – P. 6184–6196.

219. Giovanni Marzaro. Quinazoline derivatives as potential anticancer agents: a patent review (2007-2010) / Giovanni Marzaro, Adriano Guiotto, Adriana Chilin // *Expert Opin. Ther. Patents.* – 2012. – Vol. 22 (3). – P. 223-252.

220. <http://www.drugbank.ca/>

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

222. Chemotherapy and heterocyclic compounds / M. Kidwai, R. Venkataramanan, R. Mohan, P. Sapra // *Curr. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 9. – P. 1209-1228.

223. Novel irreversible epidermal growth factor receptor inhibitors by chemical modulation of the cysteine-trap portion. / C. Carmi, A. Cavazzoni, S. Vezzosi [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, № 5. – P. 2038-2050.

224. Synthesis and biological evaluation of 4-anilinoquinolines as potent inhibitors of epidermal growth factor receptor / V. G. Pawar, M. L. Sos, H. B. Rode [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, № 7. – P. 2892-2901.

225. Melchiorre, Multitarget-directed drug design strategy: A novel molecule designed to block epidermal growth factor receptor (EGFR) and to exert proapoptotic effects / A. Antonello, A. Tarozzi, F. Morroni [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, № 23. – P. 6642-6645.

226. Tyrosine kinase inhibitors. 19. 6-Alkynamides of 4-anilinoquinazolines and 4-anilinopyrido[3,4-d]pyrimidines as irreversible inhibitors of the erbB family of tyrosine kinase receptors / S. R. Klutchko, Zhou Hairong, R. T. Winters [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, № 4. – P. 1475–1485.

227. Synthesis and biological evaluation of [4-(2-phenylethanesulfonylmethyl)phenyl]-quinazolin-4-yl-amines as orally active anti-cancer agents / V. M. Sharma, K. V. A. Seshu, V. C. Sekhar [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 67-71.

228. Design of EGFR kinase inhibitors: A ligand-based approach and its confirmation with structure-based studies / A. Vema, S. K. Panigrahi, G. Rambabu [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – P. 4643-4653.

229. Tyrosine kinase inhibitors. 18. 6-Substituted 4-anilinoquinazolines and 4-anilinopyrido[3,4-d]pyrimidines as soluble, irreversible inhibitors of the epidermal growth factor receptor / J. B. Smaill, H. D. Hollis Showalter, H. Zhou [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44, № 3. – P. 429-440.

230. Denny W. A. The 4-anilinoquinazoline class of inhibitors of the *erbB* family of receptors tyrosine kinases / Denny W. A. // *IL Farmaco.* – 2001. – Vol. 56. – P. 51-56.

231. 6-Substituted-4-(3-bromophenylamino)quinazolines as putative irreversible inhibitors of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and human epidermal growth factor receptor (HER-2) tyrosine kinases with enhanced antitumor activity / T. Hwei-Ru, N. Mamuya, B. D. Johnson [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44, № 17. – P. 2719-2734.

232. Rewcastle G. W. Synthesis of 4-(phenylamino)pyrimidine derivatives as ATP-competitive protein kinase inhibitors with potential for cancer chemotherapy / G. W. Rewcastle, W. A. Denny, H. D. H. Showalter // *Curr. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 4. – P. 679-706.

233. Tyrosine kinase inhibitors. 17. Irreversible inhibitors of the epidermal growth factor receptor: 4-(phenylamino)quinazoline- and 4-(phenylamino)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine-6-acrylamides bearing additional solubilizing functions / J. B.

Smaill, G. W. Rewcastle, J. A. Loo [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, № 7. – P. 1380-1397.

234. Inhibitors of Src tyrosine kinase: the preparation and structure–activity relationship of 4-anilino-3-cyanoquinolines and 4-anilinoquinazolines / Y. D. Wang, K. Miller, D. H. Boschelli [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 10. – P. 2477-2480.

235. Cytotoxicity and detection of damage to DNA by 3-(5-nitro-2-thienyl)-9-chloro-5-mopholin-4-yl-[1,2,4]triazolo[4,3-c]quinazoline on human cancer cell line HeLa / R. Ovadekova, S. Jantova, V. Theiszova, J. Labuda // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* – 2005. – Vol. 149, № 2. – P. 455-459.

236. Expeditious synthesis and cytotoxic activity of new cyanoindolo[3,2-*c*]quinolines and benzimidazolo[1,2-*c*]quinazolines / C. Lamazzi, S. Leonce, B. Pfeiffer [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 10. – P. 2183-2185.

237. Synthesis and cytotoxic activity of novel quinazolino- β -carboline-5-ones derivatives // R. Baruah, K. Dasu, B. Vaitilingam [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12. – P. 1991-1994.

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

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

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

241. Boyd M. R. The NCI In Vitro Anticancer Drug Discovery Screen; Concept, Implementation and Operation, Teicher B. A. (Ed.) / Boyd M. R. // *Cancer Drug Discovery and Development.* – 1997. – Vol. 2. – P. 23-43.

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

243. 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.

244. 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.

245. 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.

246. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy / A. E. Wakeling, S. P. Guy, J. R. Woodburn [et al.] // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62 (20). – P. 5749-5754.

247. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity / M. W. Karaman, S. Herrgard, D. K. Treiber [et al.] // *Nat Biotechnol.* – 2008. – Vol. 26 (1). – P. 127-132.

248. 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.

249. 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.

250. 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.

251. Hennequin L. F. N-(5-chloro-1,3-benzodioxol-4-yl)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-(tetrahydro-2H-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 // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49 (22). – P. 6465-6488.

252. 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.

253. Направлена модифікація 2-алкіл(циклоалкіл-, алкаріл-, арил-, гетарил-)-1,2,4-триазоло[1,5-с]хіназолінів з метою пошуку ефективних хіміотерапевтичних засобів / Холодняк С. В., Шабельник К. П., Коваленко С. І. [та ін.] // Українська науково-практична конференція «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» присвяченої 100-річчю від дня народження д. х. н., проф. Петюніна П. О., 24-25 квіт. 2014 р. – Х., 2014. – С. 78.

254. Спрямований пошук анксиолітиків серед заміщених [1,2,4]триазоло[с]хіназоліну / Холодняк С. В., Шабельник К. П., Білий А. К. [та ін.] // VI-а науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології», 16-17 жовт. 2014 р. – Х., 2014. – С. 127.

ІЧ-спектри синтезованих сполук

Сполука	ІЧ-спектри, (ν , см^{-1})
1	2
4.1	3056, 1623, 1602, 1518, 1473, 1438, 1360, 1316, 1277, 1253, 1124, 1105, 1024, 899, 782, 771, 721, 688, 637
4.2	3062, 1616, 1604, 1586, 1514, 1477, 1449, 1427, 1362, 1340, 1314, 1286, 1251, 1225, 1150, 1132, 1093, 1043, 1032, 960, 900, 876, 824, 776, 750, 723, 712, 657, 636
4.3	3091, 3058, 3004, 2927, 2859, 1620, 1601, 1557, 1530, 1505, 1470, 1436, 1416, 1386, 1360, 1312, 1281, 1249, 1185, 1130, 1096, 1063, 994, 957, 911, 897, 882, 865, 791, 781, 764, 733, 702, 687, 673, 653, 631
4.4	3062, 3045, 2973, 1627, 1601, 1564, 1525, 1504, 1474, 1460, 1448, 1421, 1359, 1334, 1316, 1273, 1247, 1171, 1140, 1107, 1055, 1028, 958, 936, 923, 900, 862, 772, 735, 706, 687, 648, 633
4.6	3059, 2939, 2841, 1621, 1604, 1580, 1525, 1507, 1480, 1455, 1421, 1390, 1361, 1312, 1280, 1268, 1240, 1187, 1158, 1137, 1094, 1052, 1040, 1017, 948, 901, 856, 800, 776, 746, 715, 660, 638
4.7	3063, 2917, 1626, 1601, 1557, 1516, 1477, 1465, 1447, 1427, 1363, 1334, 1304, 1292, 1252, 1214, 1185, 1152, 1107, 1097, 1071, 1047, 1010, 980, 964, 916, 901, 884, 869, 799, 784, 766, 742, 704, 679, 664, 633
4.8	3088, 3055, 1601, 1507, 1469, 1419, 1358, 1323, 1281, 1247, 1184, 1132, 1087, 1068, 1049, 1015, 966, 893, 773, 734, 703, 676, 631
4.9	3091, 3058, 3004, 2927, 2859, 1620, 1601, 1557, 1530, 1505, 1470, 1436, 1416, 1386, 1360, 1312, 1281, 1249, 1185, 1130, 1096, 1063, 994, 957, 911, 897, 882, 865, 791, 781, 764, 733, 702, 687, 673, 653, 631

Продовж. табл. А.1

1	2
4.10	3058, 3011, 2913, 2849, 1624, 1555, 1475, 1427, 1358, 1331, 1312, 1291, 1254, 1184, 1161, 1087, 1052, 1009, 918, 901, 851, 796, 782, 762, 735, 686, 670, 635
4.11	3065, 3030, 1623, 1607, 1555, 1514, 1474, 1454, 1423, 1358, 1310, 1285, 1169, 1104, 1087, 1063, 1014, 974, 919, 896, 871, 805, 784, 773, 744, 731, 704, 688, 654, 631
4.12	3061, 2987, 2917, 2849, 1624, 1601, 1556, 1512, 1469, 1453, 1427, 1387, 1360, 1330, 1314, 1290, 1245, 1186, 1147, 1115, 1104, 1078, 1036, 994, 977, 957, 908, 898, 854, 790, 780, 767, 739, 702, 680, 668, 631
4.13	3065, 1624, 1601, 1556, 1518, 1477, 1442, 1414, 1358, 1314, 1288, 1276, 1251, 1218, 1186, 1147, 1122, 1108, 1093, 1045, 1005, 960, 913, 898, 870, 841, 819, 783, 764, 747, 718, 708, 664, 648, 629
4.14	3065, 2971, 2909, 1695, 1624, 1597, 1572, 1556, 1513, 1474, 1436, 1406, 1384, 1359, 1337, 1314, 1271, 1252, 1186, 1165, 1122, 1109, 1085, 1044, 1008, 956, 911, 898, 839, 824, 783, 762, 743, 706, 696, 643
4.15	3059, 2917, 2848, 1616, 1603, 1586, 1556, 1513, 1505, 1473, 1427, 1360, 1330, 1313, 1284, 1250, 1225, 1184, 1151, 1130, 1104, 1093, 1063, 1043, 1031, 994, 957, 911, 899, 883, 866, 824, 779, 765, 750, 735, 711, 674, 655, 632, 611
4.16	1841, 1626, 1520, 1478, 1447, 1356, 1312, 1252, 1173, 1106, 1044, 1013, 958, 923, 899, 842, 822, 784, 760, 739, 708, 649
4.17	3066, 2914, 1727, 1623, 1606, 1557, 1536, 1516, 1477, 1455, 1415, 1359, 1316, 1252, 1166, 1103, 1063, 1045, 1010, 965, 908, 897, 871, 848, 813, 784, 773, 756, 745, 731, 717, 690, 677, 655, 642, 629
4.18	3052, 2933, 2831, 1826, 1608, 1516, 1477, 1450, 1435, 1358, 1301, 1244, 1155, 1103, 1028, 898, 827, 783, 762, 746, 708, 650
5.1	3497, 3143, 3084, 2914, 2849, 2690, 2595, 1971, 1614, 1583, 1555, 1504, 1466, 1453, 1389, 1360, 1311, 1255, 1182, 1137, 1088, 1060, 1037, 1013, 989, 899, 850, 833, 817, 783, 764, 749, 730, 708, 677, 619
5.2	3392, 3309, 3185, 3136, 3066, 3008, 2926, 2860, 2798, 1617, 1586, 1559, 1495, 1474, 1431, 1418, 1388, 1322, 1293, 1257, 1223, 1155, 1113, 1079, 1035, 999, 942, 821, 779, 745, 709, 682, 657
5.3	3468, 3298, 3150, 3070, 2920, 2809, 1615, 1555, 1492, 1455, 1417, 1376, 1319, 1245, 1155, 1130, 1095, 1056, 1035, 993, 945, 867, 820, 783, 737, 706, 673, 651

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
5.4	3802, 3734, 3432, 3312, 3061, 1619, 1599, 1575, 1563, 1536, 1518, 1489, 1457, 1422, 1368, 1320, 1274, 1172, 1157, 1105, 1064, 1041, 1024, 989, 958, 923, 849, 779, 768, 746, 730, 714, 655, 645
5.5	3303, 3179, 3069, 2995, 2917, 2850, 1767, 1731, 1673, 1616, 1554, 1537, 1514, 1488, 1471, 1444, 1380, 1312, 1268, 1171, 1112, 1056, 1033, 983, 967, 942, 901, 866, 834, 771, 758, 684, 669, 646, 617
5.6	3394, 3299, 3034, 2969, 2936, 2843, 1620, 1602, 1589, 1537, 1508, 1473, 1455, 1394, 1326, 1304, 1291, 1255, 1186, 1156, 1129, 1109, 1064, 1044, 1024, 988, 978, 935, 831, 799, 782, 758, 747, 738, 720, 681, 662
5.7	3470, 3324, 3133, 3063, 2998, 2925, 2843, 2808, 1620, 1600, 1556, 1519, 1495, 1472, 1461, 1410, 1398, 1379, 1331, 1294, 1264, 1215, 1153, 1131, 1091, 1072, 1037, 1009, 985, 938, 873, 836, 792, 767, 744, 688, 677, 664
5.8	3366, 3317, 3221, 3120, 3059, 3002, 2914, 2861, 2808, 1661, 1616, 1574, 1554, 1505, 1492, 1469, 1443, 1412, 1372, 1328, 1309, 1250, 1146, 1105, 1076, 1040, 1006, 981, 938, 862, 821, 796, 771, 739, 726, 678, 659, 615
5.9	3364, 3225, 3138, 3065, 2998, 2914, 2858, 2809, 1615, 1568, 1489, 1469, 1441, 1371, 1328, 1309, 1249, 1158, 1145, 1099, 1074, 1062, 1040, 980, 937, 906, 860, 822, 795, 774, 737, 724, 678, 654
5.10	3509, 3338, 3135, 3061, 3001, 2912, 2844, 2807, 1617, 1597, 1556, 1516, 1505, 1494, 1472, 1438, 1411, 1396, 1330, 1299, 1281, 1262, 1228, 1160, 1045, 1009, 957, 912, 898, 840, 825, 783, 763, 743, 707, 696, 643, 626
5.11	3509, 3338, 3135, 3061, 3001, 2927, 2849, 2808, 1621, 1557, 1505, 1482, 1470, 1411, 1331, 1273, 1175, 1156, 1111, 1069, 1037, 1006, 983, 910, 804, 767, 746, 710, 691, 672, 649
5.12	3454, 3314, 3127, 3057, 3001, 2912, 2844, 2807, 1617, 1597, 1556, 1516, 1505, 1494, 1472, 1438, 1411, 1396, 1330, 1299, 1281, 1262, 1228, 1160, 1132, 1096, 1045, 1004, 983, 940, 883, 875, 833, 785, 763, 742, 683, 664
5.13	3508, 3444, 3338, 3137, 3065, 3002, 2920, 2850, 2676, 2598, 1623, 1604, 1558, 1516, 1505, 1469, 1412, 1360, 1328, 1287, 1274, 1173, 1124, 1113, 1079, 1067, 1008, 983, 943, 910, 899, 872, 814, 805, 775, 746, 710, 691, 673, 653, 634
5.14	3064, 2919, 1622, 1597, 1573, 1556, 1514, 1474, 1436, 1406, 1385, 1360, 1337, 1314, 1272, 1252, 1186, 1166, 1123, 1109, 1085, 1045, 1009, 957, 912, 898, 840, 825, 783, 763, 743, 707, 696, 643, 626
5.15	3789, 3728, 3426, 3302, 3036, 1603, 1586, 1570, 1558, 1529, 1508, 1473, 1449, 1418, 1364, 1316, 1267, 1170, 1148, 1109, 1056, 1039, 1019, 984, 953, 921, 843, 776, 762, 740, 729, 709, 649, 639

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
5.16	3494, 3437, 3382, 3238, 3145, 3084, 3009, 2916, 2850, 2684, 2596, 1616, 1551, 1505, 1494, 1465, 1448, 1419, 1386, 1314, 1303, 1259, 1171, 1155, 1137, 1109, 1092, 1040, 1019, 982, 954, 933, 850, 830, 763, 744, 728, 706, 678, 616
5.17	3370, 3238, 3125, 3058, 2995, 2916, 2858, 2808, 1616, 1555, 1494, 1470, 1424, 1321, 1248, 1164, 1135, 1106, 1065, 1041, 1015, 980, 942, 851, 823, 775, 755, 731, 718, 704, 671
5.18	3493, 3439, 2909, 2838, 2661, 2587, 1947, 1713, 1614, 1584, 1554, 1503, 1464, 1453, 1388, 1311, 1289, 1251, 1172, 1126, 1091, 1034, 1011, 987, 851, 842, 818, 782, 749, 709, 678, 635, 617
6.1	3284, 3191, 3129, 3067, 2985, 2953, 2931, 2904, 2859, 2804, 1667, 1618, 1588, 1546, 1527, 1495, 1458, 1443, 1423, 1391, 1301, 1278, 1244, 1225, 1172, 1153, 1114, 1073, 1043, 1002, 982, 969, 935, 916, 869, 839, 803, 786, 773, 743, 719, 696, 686, 675, 647, 632
6.2	3283, 3120, 3062, 2985, 2933, 2845, 2804, 1660, 1618, 1591, 1548, 1493, 1448, 1410, 1374, 1307, 1295, 1270, 1238, 1169, 1151, 1116, 1075, 1044, 1007, 986, 943, 893, 869, 806, 793, 775, 743, 687, 677, 660, 644, 632
6.3	3283, 3045, 1659, 1621, 1592, 1549, 1510, 1493, 1475, 1455, 1437, 1407, 1384, 1360, 1326, 1299, 1272, 1216, 1174, 1164, 1149, 1111, 1086, 1066, 1045, 1009, 1000, 984, 956, 911, 898, 838, 783, 763, 744, 719, 706, 677, 656, 642, 627, 611
6.4	3291, 3118, 3045, 2987, 2932, 2904, 2858, 2804, 1679, 1649, 1620, 1594, 1549, 1532, 1492, 1454, 1414, 1386, 1313, 1294, 1255, 1236, 1202, 1173, 1150, 1112, 1081, 1045, 999, 941, 849, 823, 805, 776, 743, 684, 642, 614
7.1	2917, 2847, 1631, 1611, 1583, 1560, 1532, 1519, 1478, 1462, 1441, 1386, 1359, 1346, 1321, 1300, 1277, 1225, 1172, 1160, 1146, 1113, 1090, 1069, 1027, 1011, 987, 913, 862, 818, 792, 774, 758, 744, 723, 693, 678, 663, 622
7.3	1630, 1610, 1561, 1532, 1518, 1478, 1462, 1441, 1426, 1385, 1359, 1346, 1321, 1300, 1276, 1154, 1112, 1089, 1069, 1027, 986, 926, 862, 792, 773, 751, 736, 723, 693, 676, 661, 634, 616
7.4	2953, 2920, 2849, 1630, 1610, 1561, 1532, 1518, 1478, 1462, 1440, 1426, 1385, 1359, 1346, 1321, 1300, 1275, 1153, 1130, 1111, 1070, 1027, 985, 954, 926, 862, 792, 773, 747, 736, 722, 692, 676, 668, 654, 643, 634, 615

Продовж. Дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
8.1	3375, 3233, 3185, 3129, 3060, 3004, 2923, 2861, 2812, 1730, 1624, 1596, 1556, 1522, 1494, 1463, 1443, 1386, 1324, 1300, 1281, 1252, 1215, 1144, 1115, 1071, 1040, 1026, 1008, 981, 935, 922, 906, 849, 788, 773, 752, 719, 690, 623
8.2	3365, 3234, 3201, 3138, 3057, 2998, 2921, 2857, 2809, 1742, 1616, 1597, 1577, 1556, 1517, 1491, 1480, 1469, 1447, 1382, 1335, 1311, 1250, 1215, 1160, 1146, 1129, 1117, 1076, 1040, 980, 937, 905, 885, 865, 823, 787, 771, 750, 738, 691, 676, 658, 628
8.3	3235, 3203, 3138, 2929, 2855, 1728, 1626, 1599, 1563, 1514, 1478, 1447, 1431, 1408, 1386, 1344, 1323, 1307, 1275, 1252, 1218, 1157, 1113, 1092, 1038, 1009, 982, 895, 868, 854, 805, 780, 755, 738, 727, 695, 677
8.4	3230, 3167, 3067, 3003, 2920, 2850, 1730, 1626, 1597, 1556, 1517, 1477, 1439, 1409, 1385, 1362, 1344, 1317, 1286, 1273, 1255, 1216, 1172, 1113, 1087, 1047, 1007, 989, 950, 912, 900, 887, 870, 837, 824, 783, 764, 751, 743, 718, 707, 688, 645, 618
9.1	3414, 1625, 1596, 1553, 1520, 1503, 1475, 1463, 1443, 1414, 1346, 1315, 1280, 1258, 1239, 1175, 1160, 1124, 1112, 1086, 1073, 1022, 963, 947, 928, 861, 830, 814, 790, 750, 723, 693, 641, 619, 608
9.2	3196, 3015, 2965, 2934, 2836, 1618, 1603, 1586, 1547, 1513, 1475, 1462, 1436, 1342, 1310, 1268, 1244, 1174, 1164, 1153, 1134, 1117, 1099, 1052, 1041, 1023, 979, 965, 946, 855, 832, 813, 760, 746, 721, 694, 651, 615
9.3	3416, 1621, 1587, 1548, 1518, 1498, 1446, 1337, 1321, 1283, 1258, 1239, 1216, 1187, 1160, 1112, 1101, 1089, 1070, 1049, 1020, 987, 969, 947, 919, 885, 875, 838, 816, 796, 750, 741, 713, 697, 680, 642, 609
9.4	3411, 3067, 3023, 2936, 1622, 1594, 1552, 1532, 1501, 1474, 1455, 1413, 1338, 1313, 1277, 1257, 1237, 1178, 1157, 1120, 1109, 1086, 1036, 1019, 962, 945, 919, 866, 827, 815, 749, 740, 707, 690, 647, 636, 611
9.5	3442, 2932, 1624, 1597, 1553, 1536, 1515, 1502, 1479, 1452, 1434, 1414, 1348, 1315, 1282, 1258, 1240, 1188, 1166, 1155, 1124, 1114, 1089, 1066, 1021, 983, 960, 940, 917, 904, 829, 807, 757, 742, 723, 691, 668, 654, 638, 606
9.6	3256, 3236, 3213, 3111, 3040, 2962, 2933, 2829, 1624, 1606, 1590, 1517, 1482, 1463, 1438, 1427, 1409, 1349, 1317, 1284, 1273, 1236, 1193, 1154, 1112, 1078, 1026, 990, 953, 862, 848, 829, 808, 792, 771, 757, 741, 710, 688, 639, 613

Продовж. Дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
9.7	3402, 3060, 3001, 2958, 2934, 2885, 2834, 1611, 1594, 1553, 1503, 1474, 1456, 1423, 1339, 1305, 1289, 1279, 1252, 1181, 1170, 1156, 1123, 1109, 1084, 1034, 1018, 956, 945, 842, 813, 751, 707, 689, 648, 630, 613, 604
10.1	3072, 3010, 2958, 2920, 2852, 1624, 1608, 1556, 1521, 1476, 1443, 1397, 1348, 1319, 1298, 1279, 1265, 1215, 1176, 1134, 1113, 1072, 1024, 964, 928, 894, 874, 806, 791, 780, 745, 722, 690, 669, 660, 629
11.2	2958, 2871, 1626, 1591, 1556, 1517, 1480, 1469, 1450, 1425, 1414, 1383, 1350, 1307, 1264, 1220, 1210, 1155, 1114, 1099, 1069, 1027, 984, 951, 900, 874, 794, 779, 744, 679, 668, 656, 630;
11.3	3064, 2915, 2846, 1682, 1624, 1604, 1559, 1530, 1519, 1473, 1439, 1388, 1356, 1318, 1299, 1283, 1273, 1186, 1150, 1128, 1112, 1098, 1069, 1027, 977, 923, 890, 880, 842, 780, 740, 720, 703, 688, 668, 652, 3360, 3056, 3038, 2976, 2942, 2916, 2851, 2826, 1669, 1634, 1614, 1573, 1538, 1519, 1490, 1471, 1441, 1419, 1385, 1350, 1300, 1257, 1194, 1163, 1124, 1108, 1070, 1022, 987, 974, 924, 848, 785, 763, 748, 721, 693, 632
11.4	3064, 2915, 2846, 1682, 1624, 1604, 1559, 1530, 1519, 1473, 1439, 1388, 1356, 1318, 1299, 1283, 1273, 1186, 1150, 1128, 1112, 1098, 1069, 1027, 977, 923, 890, 880, 842, 780, 740, 720, 703, 688, 668, 652
11.6	3737, 3312, 3289, 3032, 1700, 1624, 1589, 1519, 1505, 1472, 1443, 1424, 1375, 1347, 1327, 1301, 1262, 1235, 1180, 1155, 1124, 1108, 1063, 1027, 954, 898, 826, 787, 764, 751, 723, 688, 636, 618
11.7	3402, 3062, 2915, 2848, 2707, 2608, 2578, 1682, 1668, 1620, 1604, 1588, 1503, 1473, 1454, 1443, 1366, 1348, 1315, 1277, 1257, 1232, 1196, 1174, 1155, 1129, 1111, 1100, 1069, 1038, 1027, 986, 953, 911, 864, 844, 817, 786, 766, 750, 720, 688, 670, 623
11.8	3265, 3232, 1621, 1590, 1541, 1506, 1483, 1456, 1445, 1373, 1348, 1306, 1283, 1266, 1235, 1157, 1108, 1073, 1056, 1034, 977, 944, 911, 869, 843, 824, 804, 787, 761, 747, 729, 719, 692, 658, 629, 611
11.9	3208, 3122, 3020, 1696, 1684, 1624, 1596, 1516, 1482, 1472, 1441, 1419, 1353, 1329, 1290, 1261, 1239, 1191, 1180, 1165, 1119, 1090, 1072, 1018, 977, 957, 936, 899, 865, 812, 787, 765, 738, 725, 694, 679, 668, 618
11.10	3269, 1697, 1621, 1592, 1545, 1506, 1477, 1442, 1419, 1350, 1323, 1270, 1241, 1166, 1130, 1124, 1107, 1065, 1018, 976, 915, 844, 831, 809, 792, 763, 752, 729, 718, 687, 669, 633, 625
11.11	3190, 3105, 3034, 2997, 2953, 2922, 2853, 1621, 1594, 1530, 1518, 1485, 1470, 1443, 1356, 1268, 1235, 1154, 1129, 1107, 1070, 1052, 1038, 1018, 919, 806, 785, 768, 742, 721, 707, 689, 644, 613

Продовж. Дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
11.12	3218, 3192, 3122, 3087, 3067, 2838, 2802, 1667, 1620, 1593, 1573, 1546, 1518, 1504, 1493, 1477, 1441, 1416, 1372, 1346, 1322, 1299, 1257, 1239, 1201, 1153, 1128, 1100, 1071, 1028, 999, 981, 944, 917, 883, 859, 784, 748, 720, 689, 628
11.13	3203, 3069, 3024, 2959, 2908, 1724, 1621, 1592, 1542, 1519, 1487, 1470, 1442, 1414, 1350, 1306, 1260, 1234, 1182, 1156, 1125, 1108, 1087, 1072, 1014, 908, 872, 843, 818, 786, 767, 741, 724, 689, 633, 619
11.14	3220, 3197, 3162, 1716, 1618, 1586, 1516, 1483, 1465, 1440, 1349, 1307, 1261, 1235, 1181, 1150, 1121, 1069, 1028, 980, 904, 825, 785, 743, 720, 688, 672, 632, 615
11.15	3218, 3063, 1666, 1623, 1595, 1549, 1519, 1494, 1480, 1442, 1371, 1347, 1321, 1298, 1283, 1261, 1238, 1199, 1175, 1145, 1125, 1111, 1070, 1027, 997, 983, 962, 922, 882, 854, 777, 746, 721, 692, 667, 652, 622
11.16	3375, 3045, 1621, 1590, 1546, 1505, 1487, 1456, 1436, 1416, 1371, 1341, 1298, 1266, 1228, 1178, 1158, 1109, 1079, 1055, 1032, 977, 947, 904, 863, 846, 805, 794, 776, 741, 694, 653, 623
11.17	3370, 1621, 1589, 1543, 1505, 1476, 1462, 1442, 1416, 1342, 1295, 1269, 1257, 1234, 1210, 1156, 1141, 1122, 1054, 1038, 979, 945, 907, 879, 836, 804, 777, 744, 724, 694, 652, 628
11.18	3169, 3016, 2955, 1711, 1620, 1589, 1516, 1482, 1452, 1366, 1341, 1310, 1290, 1267, 1222, 1162, 1107, 1072, 1045, 1018, 997, 983, 954, 917, 875, 811, 793, 759, 742, 680, 668, 645, 620
12.1	2966, 2917, 1695, 1624, 1609, 1581, 1559, 1529, 1498, 1480, 1454, 1437, 1425, 1388, 1360, 1328, 1304, 1286, 1248, 1169, 1132, 1093, 1072, 1024, 981, 961, 920, 900, 888, 833, 808, 784, 767, 749, 709, 679, 668, 653, 633, 621
12.2	2958, 2871, 1626, 1591, 1556, 1517, 1480, 1469, 1450, 1425, 1414, 1383, 1350, 1307, 1264, 1220, 1210, 1155, 1114, 1099, 1069, 1027, 984, 951, 900, 874, 794, 779, 744, 679, 668, 656, 630
12.3	2952, 2913, 2871, 1684, 1626, 1604, 1559, 1532, 1478, 1446, 1418, 1388, 1337, 1311, 1280, 1255, 1218, 1151, 1136, 1126, 1110, 1092, 1011, 958, 931, 911, 900, 852, 842, 817, 784, 767, 749, 722, 710, 678, 650, 633, 621
12.4	2949, 2871, 1717, 1627, 1559, 1532, 1515, 1498, 1474, 1456, 1430, 1416, 1388, 1358, 1339, 1322, 1307, 1270, 1167, 1116, 1090, 1069, 1002, 978, 913, 876, 810, 775, 746, 733, 695, 668, 652, 628

Продовж. Дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
12.5	2959, 2928, 2872, 1723, 1622, 1591, 1540, 1518, 1505, 1495, 1443, 1384, 1327, 1276, 1218, 1182, 1156, 1110, 1097, 1073, 1013, 987, 950, 929, 892, 857, 824, 775, 746, 723, 710, 688, 669, 654, 641, 627
12.9	1623, 1606, 1588, 1555, 1520, 1484, 1472, 1438, 1394, 1370, 1345, 1318, 1299, 1272, 1201, 1174, 1149, 1123, 1099, 1065, 1045, 1028, 1010, 951, 940, 884, 848, 820, 790, 777, 741, 719, 703, 682, 668, 660, 633, 617
12.10	1626, 1612, 1596, 1579, 1515, 1486, 1475, 1458, 1439, 1363, 1311, 1287, 1260, 1246, 1216, 1169, 1151, 1118, 1091, 1068, 1001, 978, 912, 899, 887, 808, 784, 771, 746, 732, 716, 691, 671, 652, 627
12.11	2919, 2849, 1621, 1613, 1514, 1502, 1479, 1445, 1433, 1417, 1375, 1327, 1314, 1291, 1281, 1269, 1234, 1169, 1122, 1096, 1078, 1044, 1019, 957, 924, 901, 873, 837, 826, 808, 775, 742, 716, 692, 677, 651, 620
12.12	2960, 2917, 2832, 1733, 1625, 1605, 1593, 1559, 1540, 1515, 1493, 1472, 1457, 1435, 1415, 1365, 1342, 1312, 1281, 1240, 1180, 1107, 1088, 1053, 1019, 996, 982, 948, 865, 854, 839, 830, 796, 779, 762, 742, 723, 703, 682, 667, 626, 616
13.1	3265, 2960, 2907, 2895, 2864, 2843, 2795, 2600, 2540, 1729, 1621, 1574, 1563, 1556, 1543, 1510, 1503, 1494, 1475, 1462, 1440, 1414, 1389, 1366, 1345, 1318, 1289, 1270, 1201, 1134, 1106, 1072, 1040, 1018, 987, 958, 930, 857, 806, 789, 776, 755, 739, 723, 713, 697, 688, 668, 643, 632, 616
13.2	3229, 3203, 3110, 3037, 2967, 2924, 1621, 1591, 1518, 1483, 1470, 1454, 1442, 1410, 1372, 1348, 1331, 1308, 1273, 1248, 1196, 1157, 1143, 1128, 1110, 1073, 1049, 1027, 1012, 994, 981, 936, 918, 846, 784, 767, 747, 721, 687, 668, 642, 617, 607
13.3	3062, 2917, 2849, 1625, 1605, 1558, 1509, 1474, 1442, 1429, 1403, 1382, 1363, 1332, 1308, 1286, 1253, 1155, 1135, 1108, 1086, 1071, 986, 975, 912, 900, 888, 861, 782, 763, 737, 702, 677, 660, 633
13.4	3234, 3211, 3109, 3041, 2953, 2922, 2853, 1623, 1592, 1524, 1484, 1470, 1444, 1412, 1374, 1347, 1334, 1279, 1267, 1204, 1176, 1156, 1135, 1121, 1108, 1071, 1027, 1011, 981, 938, 921, 852, 787, 764, 745, 724, 692, 669, 641, 608
13.7	3195, 3072, 3023, 2998, 2957, 1728, 1620, 1591, 1541, 1517, 1482, 1469, 1440, 1403, 1377, 1344, 1322, 1264, 1219, 1207, 1165, 1152, 1107, 1094, 1071, 1029, 1010, 983, 933, 920, 875, 853, 822, 811, 786, 738, 723, 690, 670, 642, 615

Продовж. дол. А

Продовж. табл. А.1

1	2
14.1	1629, 1561, 1531, 1514, 1468, 1415, 1388, 1353, 1324, 1306, 1268, 1162, 1118, 1091, 1068, 1007, 989, 978, 934, 913, 898, 880, 861, 817, 777, 746, 731, 698, 685, 666, 651
14.2	3062, 3009, 2917, 2848, 1675, 1631, 1591, 1560, 1530, 1512, 1480, 1452, 1412, 1386, 1357, 1327, 1306, 1275, 1262, 1221, 1210, 1163, 1113, 1093, 1068, 1027, 982, 958, 877, 858, 833, 794, 777, 743, 720, 677, 660, 637, 617
14.3	2989, 2955, 2935, 2835, 2376, 2354, 2344, 2280, 2057, 2000, 1908, 1737, 1665, 1630, 1607, 1585, 1555, 1529, 1476, 1452, 1442, 1420, 1389, 1351, 1316, 1301, 1252, 1170, 1106, 1028, 985, 971, 955, 861, 844, 836, 811, 799, 779, 750, 728, 711, 667, 657, 649, 633, 611
15.1	3200, 3105, 3034, 2955, 2870, 1728, 1621, 1593, 1519, 1485, 1469, 1441, 1409, 1349, 1330, 1278, 1265, 1200, 1177, 1152, 1125, 1106, 1069, 1035, 982, 956, 936, 913, 856, 782, 765, 743, 718, 683, 668, 631, 617
15.2	3234, 2954, 2917, 2849, 1630, 1592, 1561, 1530, 1514, 1480, 1452, 1413, 1387, 1366, 1330, 1308, 1264, 1210, 1165, 1154, 1114, 1095, 1068, 1035, 983, 963, 900, 877, 779, 743, 720, 678, 636, 616
15.3	3378, 3275, 3255, 3227, 2960, 2930, 2855, 1728, 1620, 1586, 1538, 1514, 1496, 1480, 1468, 1441, 1408, 1343, 1317, 1289, 1268, 1242, 1211, 1168, 1156, 1145, 1126, 1110, 1072, 1056, 1043, 1030, 1003, 984, 972, 943, 919, 908, 857, 785, 753, 729, 720, 698, 688, 668, 659, 632
15.4	3313, 2949, 2920, 2848, 1623, 1559, 1517, 1507, 1478, 1465, 1440, 1386, 1360, 1342, 1320, 1300, 1280, 1208, 1155, 1124, 1097, 1069, 1026, 1010, 994, 921, 858, 829, 774, 746, 723, 692, 675, 634, 619
15.5	3396, 3341, 3226, 3061, 3016, 1621, 1596, 1546, 1517, 1479, 1436, 1406, 1339, 1304, 1254, 1149, 1122, 1111, 1069, 1048, 1019, 998, 973, 927, 864, 786, 768, 751, 734, 719, 688, 673, 664, 613
15.6	2922, 1742, 1631, 1610, 1562, 1532, 1519, 1479, 1463, 1441, 1427, 1385, 1360, 1348, 1322, 1301, 1275, 1172, 1153, 1112, 1069, 1026, 987, 959, 928, 863, 792, 774, 737, 723, 693, 678, 662, 634, 616
15.7	3371, 2920, 2851, 1732, 1620, 1591, 1539, 1519, 1493, 1478, 1441, 1429, 1386, 1360, 1343, 1320, 1300, 1281, 1254, 1173, 1158, 1125, 1113, 1093, 1069, 1045, 1026, 972, 922, 898, 863, 789, 774, 745, 723, 692, 664, 643, 614
15.8	1739, 1621, 1591, 1517, 1506, 1472, 1441, 1407, 1390, 1342, 1260, 1193, 1153, 1107, 1063, 1027, 991, 973, 947, 927, 889, 866, 806, 787, 748, 724, 694, 666, 636, 622

Продовж. дол. А

Продовж. табл. А.1

1	2
15.9	2959, 2928, 2872, 1723, 1622, 1591, 1540, 1518, 1505, 1495, 1443, 1384, 1327, 1276, 1218, 1182, 1156, 1110, 1097, 1073, 1013, 987, 950, 929, 892, 857, 824, 775, 746, 723, 710, 688, 669, 654, 641, 627
16.1	3169, 3098, 3032, 2973, 2835, 2613, 1734, 1700, 1621, 1593, 1573, 1544, 1519, 1472, 1443, 1400, 1346, 1319, 1254, 1187, 1153, 1115, 1106, 1097, 1072, 1038, 961, 923, 878, 863, 850, 778, 744, 725, 708, 688, 650, 624
16.2	3164, 3098, 2950, 2914, 1731, 1621, 1600, 1544, 1511, 1462, 1444, 1415, 1360, 1315, 1289, 1260, 1223, 1197, 1186, 1148, 1134, 1107, 1090, 1012, 980, 964, 940, 913, 900, 844, 816, 784, 765, 748, 741, 722, 709, 684, 659, 624
16.3	3175, 3100, 3069, 3026, 2951, 2830, 1733, 1620, 1603, 1559, 1515, 1472, 1456, 1437, 1428, 1405, 1318, 1286, 1269, 1244, 1199, 1179, 1155, 1124, 1106, 1087, 1044, 1020, 979, 965, 945, 848, 743, 718, 683, 664, 623
16.4	3176, 3141, 3100, 3016, 2938, 2858, 1733, 1681, 1621, 1594, 1545, 1518, 1480, 1441, 1400, 1345, 1318, 1282, 1264, 1197, 1181, 1151, 1140, 1107, 1069, 1027, 1006, 977, 950, 937, 922, 892, 874, 847, 821, 801, 787, 769, 743, 721, 686, 638
16.5	3173, 3131, 3105, 3018, 2945, 1732, 1713, 1621, 1603, 1547, 1517, 1480, 1470, 1446, 1417, 1359, 1287, 1264, 1233, 1222, 1198, 1184, 1152, 1127, 1109, 1092, 1071, 1047, 1013, 980, 940, 914, 898, 874, 846, 819, 783, 764, 748, 720, 708, 630, 614
16.6	1726, 1713, 1681, 1650, 1613, 1545, 1536, 1512, 1477, 1462, 1454, 1442, 1400, 1290, 1275, 1251, 1181, 1147, 1109, 1067, 1048, 1021, 975, 897, 878, 819, 801, 753, 725, 689, 669, 660, 626, 613
16.7	3173, 3130, 3094, 2966, 2940, 2920, 2853, 1734, 1681, 1620, 1593, 1544, 1517, 1478, 1441, 1400, 1345, 1318, 1282, 1263, 1195, 1180, 1150, 1128, 1106, 1068, 1059, 1026, 1005, 974, 937, 921, 888, 874, 847, 820, 786, 768, 743, 722, 699, 687, 635
16.8	3174, 3101, 2950, 2857, 2787, 1732, 1616, 1545, 1516, 1479, 1470, 1446, 1417, 1360, 1338, 1314, 1290, 1264, 1233, 1222, 1197, 1184, 1152, 1126, 1108, 1092, 1061, 1012, 975, 941, 900, 874, 844, 820, 784, 764, 749, 711, 699, 683, 665, 636, 613

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.1

1	2
16.9	3174, 3093, 3075, 3046, 2991, 2917, 2836, 2718, 2678, 2533, 2351, 1748, 1705, 1680, 1612, 1586, 1516, 1469, 1445, 1426, 1399, 1318, 1292, 1271, 1237, 1208, 1178, 1124, 1109, 1068, 1053, 1011, 972, 927, 902, 890, 844, 807, 755, 717, 698, 681, 660, 636, 628
16.10	3178, 3101, 3024, 2950, 2903, 2833, 1735, 1684, 1654, 1616, 1602, 1577, 1547, 1514, 1473, 1436, 1420, 1388, 1337, 1310, 1285, 1266, 1243, 1182, 1150, 1132, 1090, 1056, 1023, 970, 935, 888, 870, 830, 818, 741, 713, 700, 678, 667, 635, 624, 608
16.11	3314, 3298, 3077, 3000, 2923, 2848, 1733, 1678, 1616, 1588, 1516, 1505, 1490, 1470, 1417, 1360, 1326, 1261, 1215, 1204, 1176, 1155, 1107, 1071, 1035, 1010, 963, 924, 874, 804, 790, 744, 696, 680, 665, 633, 622
16.12	2919, 2851, 1732, 1681, 1652, 1612, 1544, 1509, 1489, 1466, 1455, 1437, 1418, 1377, 1360, 1301, 1239, 1170, 1107, 1029, 1010, 965, 864, 829, 785, 752, 704, 683, 664, 638
17.1	3316, 2913, 1692, 1680, 1649, 1625, 1590, 1546, 1537, 1517, 1483, 1453, 1416, 1377, 1342, 1321, 1262, 1180, 1154, 1112, 1042, 1019, 1005, 936, 893, 858, 829, 782, 767, 740, 723, 700, 650;
17.2	3426, 3302, 1713, 1681, 1667, 1650, 1625, 1589, 1545, 1525, 1512, 1504, 1485, 1462, 1433, 1416, 1383, 1323, 1308, 1265, 1163, 1121, 1070, 1023, 977, 944, 929, 916, 859, 833, 812, 786, 775, 747, 728, 715, 696, 678, 649, 615
17.3	3356, 3294, 2957, 2919, 2850, 1717, 1653, 1624, 1583, 1542, 1520, 1481, 1466, 1457, 1436, 1414, 1378, 1351, 1290, 1228, 1180, 1157, 1125, 1101, 1045, 936, 921, 893, 846, 797, 785, 742, 725, 710, 688, 658, 616
17.4	2929, 1731, 1623, 1590, 1513, 1478, 1442, 1385, 1360, 1319, 1251, 1173, 1155, 1099, 1070, 1047, 1017, 929, 899, 860, 830, 787, 773, 747, 721, 693, 668, 634, 616
17.5	1734, 1634, 1603, 1550, 1539, 1506, 1474, 1441, 1428, 1386, 1361, 1339, 1321, 1299, 1281, 1234, 1161, 1136, 1098, 1069, 1048, 1014, 956, 936, 862, 836, 814, 772, 759, 738, 723, 692, 624
18.1	3129, 3056, 2917, 2849, 2565, 1727, 1620, 1590, 1547, 1531, 1517, 1488, 1473, 1454, 1432, 1372, 1310, 1265, 1211, 1177, 1163, 1133, 1113, 1034, 1008, 979, 959, 868, 794, 780, 744, 716, 699, 683, 664
19.1	1720, 1680, 1666, 1632, 1610, 1582, 1537, 1518, 1482, 1470, 1439, 1415, 1381, 1350, 1333, 1291, 1277, 1244, 1216, 1183, 1137, 1084, 1070, 1016, 999, 976, 955, 925, 899, 879, 828, 799, 789, 767, 757, 728, 695, 664, 616

Продовж. дол. А

Продовж. табл. А.1

1	2
19.2	1720, 1681, 1631, 1612, 1586, 1562, 1531, 1519, 1479, 1441, 1386, 1360, 1346, 1332, 1321, 1301, 1280, 1259, 1220, 1201, 1172, 1153, 1139, 1125, 1113, 1071, 1026, 987, 975, 927, 890, 865, 774, 762, 748, 723, 694, 677, 634, 615
19.3	2919, 2851, 1732, 1681, 1652, 1612, 1544, 1509, 1489, 1466, 1455, 1437, 1418, 1377, 1360, 1301, 1239, 1170, 1107, 1029, 1010, 965, 864, 829, 785, 752, 704, 683, 664, 638, 3104, 3050, 3001, 2975, 2916, 2840, 1730, 1714, 1681, 1650, 1607, 1581, 1537, 1493, 1470, 1455, 1443, 1415, 1338, 1299, 1252, 1212, 1192, 1172, 1157, 1127, 1115, 1058, 1024, 993, 954, 911, 859, 828, 807, 797, 784, 755, 724, 714, 690, 665, 632, 613
19.4	2954, 2930, 1730, 1711, 1643, 1613, 1583, 1537, 1516, 1487, 1477, 1455, 1443, 1409, 1347, 1333, 1306, 1264, 1232, 1208, 1178, 1144, 1108, 1088, 1023, 992, 917, 908, 870, 799, 775, 750, 723, 714, 685, 628, 609
19.5	3088, 3068, 3014, 3003, 2973, 2919, 1717, 1684, 1663, 1653, 1646, 1635, 1616, 1585, 1559, 1540, 1516, 1486, 1456, 1430, 1411, 1387, 1361, 1324, 1290, 1265, 1209, 1177, 1128, 1106, 1071, 1017, 998, 975, 946, 928, 900, 879, 817, 801, 749, 742, 719, 679, 659, 638, 628, 617, 608
19.6	3064, 2979, 2916, 1714, 1650, 1632, 1612, 1587, 1562, 1547, 1531, 1484, 1444, 1416, 1383, 1358, 1330, 1301, 1266, 1215, 1177, 1130, 1109, 1074, 1018, 986, 975, 957, 944, 911, 863, 842, 829, 805, 787, 775, 752, 740, 709, 695, 668, 639, 623, 614
20.2	3317, 3308, 3296, 3286, 3244, 3221, 1727, 1682, 1631, 1614, 1583, 1556, 1532, 1520, 1481, 1463, 1416, 1401, 1360, 1302, 1275, 1255, 1242, 1208, 1180, 1131, 1106, 1066, 1055, 1033, 998, 902, 878, 869, 857, 842, 807, 788, 752, 713, 678, 669, 638, 615
20.3	3347, 3330, 1733, 1681, 1614, 1595, 1547, 1511, 1461, 1437, 1424, 1361, 1332, 1303, 1286, 1275, 1249, 1206, 1170, 1129, 1106, 1053, 1026, 995, 888, 839, 752, 713, 701, 689, 637, 618
20.4	3062, 1730, 1673, 1626, 1602, 1589, 1515, 1476, 1465, 1448, 1364, 1334, 1306, 1291, 1255, 1216, 1172, 1152, 1100, 1070, 1050, 1027, 982, 961, 912, 902, 882, 870, 834, 798, 783, 766, 742, 704, 678, 665, 648, 634, 617

Продовж. дод. А

^1H ЯМР-спектри синтезованих сполук

Сполука	^1H ЯМР-спектр, δ (ppm)
1	2
4.1	9.68 (s, 1H, H-5), 8.52 (d, 1H, $J=8.0$, H-10), 8.27 (d, 2H, H-2', H-6'), 8.07 (d, 1H, $J=8.0$, H-7), 7.94 (t, 1H, $J=7.8$, H-8), 7.84 (t, 1H, $J=7.8$, H-9), 7.56 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')
4.2	9.70 (s, 1H, H-5), 8.52 (d, 1H, $J=8.1$, H-10), 8.30 (t, 1H, $J=7.8$, H-6'), 8.09 (d, 1H, $J=8.1$, H-7), 7.96 (t, 1H, $J=7.8$, H-8), 7.85 (t, 1H, $J=7.8$, H-9), 7.62 (m, 1H, H-4'), 7.44 (m, 2H, H-3', H-5')
4.3	9.72 (s, 1H, H-5), 8.54 (d, 1H, $J=8.0$, H-10), 8.11 (m, 2H, H-7, H-6'), 7.99 (t, 1H, $J=8.0$, H-8), 7.69 (t, 1H, H-9), 7.73-7.54 (m, 3H, H-3', H-4', H-5')
4.5	9.71 (s, 1H, H-5), 8.53 (d, 1H, $J=8.1$, H-10), 8.32 (t, 1H, $J=7.8$, H-6'), 8.11 (d, 1H, $J=8.1$, H-7), 7.99 (t, 1H, $J=7.8$, H-8), 7.87 (t, 1H, $J=7.8$, H-9), 7.64 (m, 1H, H-4'), 7.48 (m, 2H, H-3', H-5')
4.7	9.48 (s, 1H, H-5), 8.63-8.47 (m, 3H, H-10, H-2, 6 Ph), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 7.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 7.78 (m, 3H, H-9, H-3, 4 Ph)
4.8	9.65 (s, 1H, H-5), 8.52 (d, 1H, $J = 8.0$, H-10), 8.22 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.61 (m, 2H, H-4', H-5'), 8.08 (d, 1H, $J=8.0$, H-7), 7.96 (t, 1H, $J=7.8$, H-8), 7.85 (t, 1H, $J=7.8$, H-9)
4.9	9.48 (s, 1H, H-5), 8.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 8.45 (s, 1H, H-2 Ph), 8.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6 Ph), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 7.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3 Ph), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5 Ph).
4.10	9.59 (s, 1H, H-5), 8.50 (d, 1H, $J^3 = 7.9$, $J^4 = 1.6$, H-10), 8.10-8.02 (m, 3H, H-7, H-2', H-6'), 7.97-7.78 (m, 2H, H-8, H-9), 7.48-7.32 (m, 2H, H-4', H-5'), 2.42 (s, 3H, CH_3).
4.11	9.63 (s, 1H, H-5), 8.49-8.41 (m, 3H, H-10, H-2', H-6'), 8.05 (d, 1H, $J = 8.1$, H-7), 7.96-7.76 (m, 4H, H-8, H-9, H-3', H-5')

1	2
4.12	9.46 (s, 1H, H-5), 8.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 7.94-7.85 (m, 2H, H-8, H-6 Ph), 7.81 (m, 2H, H-2,5 Ph), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-H-9), 7.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-4), 3.86 (s, 3H, -OCH ₃)
4.13	9.62 (s, 1H, H-5), 8.52 (d, 1H, $J=7.6$, H-10), 8.31 (m, 2H, H-2', H-6'), 8.08 (d, 1H, $J=7.6$, H-7), 7.98-7.80 (m, 2H, H-8, H-9), 7.40 (m, 2H, H-3', H-5')
4.14	9.48 (s, 1H, H-5), 8.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-10), 8.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-7), 7.92 (t, 1H, H-8), 7.87 (t, 1H, H-9), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-3,5 Ph)
4.16	9.36 (s, 1H, H-5), 8.56 (d, 1H, $J=8.1$, H-10), 8.19 (d, 2H, $J=8.0$, H-2', H-6'), 8.05 (d, 1H, $J=8.1$, H-7), 7.88 (t, 1H, $J=8.0$, H-8), 7.76 (t, 1H, $J=7.9$, H-9), 7.28 (d, 2H, $J=8.0$, H-3', H-5'), 2.45 (s, 3H, CH ₃)
4.17	9.50 (s, 1H, H-5), 8.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 8.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, h-2,6 Ph), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 7.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-8), 7.83 (m, 3H, H-9, H-3,5 Ph)
4.18	9.56 (s, 1H, H-5), 8.48 (d, 1H, $J=8.0$, H-10), 8.20 (d, 2H, $J=8.3$, H-2', H-6'), 8.05 (d, 1H, $J=8.1$, H-7), 7.92 (t, 1H, $J=7.6$, H-8), 7.81 (t, 1H, $J=7.6$, H-9), 8.20 (d, 2H, $J=8.3$, H-3', H-5'), 3.84 (s, 3H, OCH ₃)
5.1	14.48/14.20 (bs, 1H, NH), 8.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2',6'), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-3), 7.49 (m, 3H, H-3'4'5'), 7.14 (t, $J = 7.5$, 1H, H-5), 6.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6), 6.72 (bs, 2H, NH ₂), 6.63 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4)
5.2	14.36 (bs, 1H, NH), 8.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6'), 7.87 (d, 1H, H-3), 7.50 (bs, 1H, H-4'), 7.35 (m, 2H, H-3', 5'), 7.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 6.75 (bs, 2H, NH ₂), 6.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-4)
5.3	7.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-6'), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-3), 7.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-3'), 7.33 – 7.22 (m, 2H, H-5, H-4'), 7.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 6.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-4), 6.26 (bs, 2H, NH ₂)
5.4	14.40 (bs, 1H, NH), 8.07 – 7.69 (m, 3H, H-3, H-3',6'), 7.60 – 7.27 (m, 2H, H-3', H-4'), 7.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-5), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 6.76 (s, 1H), 6.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-4)
5.5	14.49 (bs, 1H, NH), 7.84 (m, 4H, H-3, H-3'5'6'), 7.17 (t, 1H, H-4'), 6.74 (m, 3H, H-4,5,6)

1	2
5.6	13.54 (bs, 1H, NH), 8.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-6'), 8.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-3), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5), 7.05 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 6.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4), 6.29 (s, 2H, NH ₂), 3.98 (s, 3H, OCH ₃)
5.7	14.42 (bs, 1H, NH), 7.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-3), 7.83 (m, 2H, H-2', 6'), 7.54 (dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz, 1H, H-5'), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4'), 7.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-5), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 6.71 (bs, 2H, NH ₂), 6.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-4)
5.8	8.10 (s, 1H, H-2'), 8.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3), 7.57 – 7.43 (m, 2H, H-4', 5'), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6), 6.71 (bs, 2H, NH ₂), 6.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4)
5.9	14.15 (bs, 1H, NH), 8.24 (s, 1H, H-2'), 8.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6'), 7.75 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-3), 7.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-4'), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5'), 7.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-5), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-6), 6.59 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-4), 6.26 (s, 2H, NH ₂)
5.11	14.61/14.30 (bs, 1H, NH) 8.41 – 8.30 (m, 2H, H-2', 6'), 7.70 (m, 3H, H-3, H-4', 5'), 7.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-5), 6.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-6), 6.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4)
5.12	7.83 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-3), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6'), 7.59 (s, 1H, H-2'), 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5'), 7.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 6.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4), 3.83 (s, 3H, OCH ₃)
5.13	14.36 (bs, 1H, NH), 8.13 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2', 6'), 7.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-3), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-3', 5'), 7.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 6), 6.64 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-4)
5.14	8.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-2', 6'), 8.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-3), 7.85 (d, 2H, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-3', 5'), 7.57 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-5), 7.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-6), 6.84-6.63 (m, 3H, H-4, NH ₂)
5.15	7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-2', 6'), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-3', 5'), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-3), 7.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 6.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-4)
5.16	8.03 (m, 3H, H-3, H-2', 6'), 7.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-3', 5'), 7.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-5), 7.06 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6), 6.88 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, H-4), 6.22 (bs, 2H, NH ₂), 2.37 (s, 3H, CH ₃)

1	2
5.17	14.60/14.23 (bs, 1H, NH), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-2',6'), 7.74 (m, 3H, H-3, H-3',5'), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 6.73 (bs, 2H, NH ₂), 6.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4)
5.18	8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-2',6'), 8.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3), 7.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-H-5), 7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-3',5'), 6.96 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-4), 3.83 (s, 1H, OCH ₃)
6.1	14.57 (c, 1H, NH), 10.52 (c, 1H, -NHCO-), 9.69 (c, 1H, -CONH-), 8.23 (м, 4H, 3-Ph H-2,6, 5-Ph H-3, 5), 7.70 (c, 1H, N-3-ClPh, H-2), 7.53-7.43 (м, 3H, 3-Ph H-3,4,5), 7.43-7.31 (м, 2H, N-3-ClPh, H-4,6), 7.21 (т, $J = 8.1$ Hz, 1H, N-3-ClPh, H-5), 7.08 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, 5-Ph H-4), 6.91 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, 5-Ph H-6)
6.2	14.57 (c, 1H, NH), 10.56 (c, 1H, -NHCO-), 9.41 (c, 1H, -CONH-), 8.29 (c, 1H, 3-Ph H-2), 8.24 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5-Ph H-3), 8.15 (д, $J = 7.0$ Hz, 1H, 3-Ph H-6), 8.06 (т, 1H, 5-Ph H-5), 7.56-7.39 (м, 3H, 3-Ph H-4, 5, N-3-CH ₃ Ph H-5), 7.37 (c, 1H, N-3-CH ₃ Ph H-2), 7.30 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, N-3-CH ₃ Ph H-6), 7.16-6.96 (м, 2H, 5-Ph H-4, N-3-CH ₃ Ph H-4), 6.73 (д, $J = 7.1$ Hz, 1H, 5-Ph H-6), 2.32 (c, 3H, CH ₃)
6.3	14.67 (c, 1H, NH), 10.58 (c, 1H, NH -NHCO-), 9.52 (д, $J = 6.9$ Hz, 1H, -CONH-), 8.44 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5-Ph H-3), 8.24 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, 3-Ph H-2,6), 8.04 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5-Ph H-5), 7.78 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62-7.44 (м, 4H, 5-Ph H-3, 5, N-4-FPh H-2, 6), 7.38 (дд, $J = 15.1, 7.4$ Hz, 1H, 5-Ph H-4), 7.07 (дд, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 1H, 5-Ph H-6), 6.98 (т, $J = 8.6$ Hz, 1H, N-4-FPh H-3,5)
6.4	10.53 (c, 1H, , -NHCO-), 9.48 (c, 1H, -CONH-), 8.22 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, 5-Ph H-3), 8.17-8.00 (м, 3H, 3-Ph H-2,6, 5-Ph H-5), 7.47-7.20 (м, 3H, 3-Ph H-3, 5, 5-Ph H-4), 7.25 (c, 1H, N-3-CH ₃ OPh, H-2), 7.18-6.89 (м, 3H, 5-Ph H-6, N-3-CH ₃ OPh H-5,6), 6.47 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, N-3-CH ₃ OPh H-4), 3.77 (c, 3H, OCH ₃), 2.42 (c, 1H, CH ₃)
7.1	14.82/14.63 (ум.с., 1H, NH), 12.30/11.59 (ум.с., 1H, -NH ₂ SO ₂ -), 8.49/8.15 (д, 1H, $J = 7.6$ Hz, 5-Ph H-3), 8.32 (д, 2H, $J = 6.3$ Hz, 3-Ph H-2, 6), 8.10/7.94 (д, 2H, $J = 7.9$ Hz, N-4-ClPh H-2, 6), 7.84/7.71 (т, 1H, $J = 7.6$ Hz, 5-Ph H-5), 7.51 (м, 3H, 3-Ph H-3, 4, 5), 7.39 (д, 2H, $J = 8.0$ Hz, N-4-ClPh H-3, 5), 7.32 (т, 1H, $J = 7.8$ Hz, 5-Ph H-4), 7.14 (д, 1H, $J = 7.8$ Hz, 5-Ph H-6)

1	2
7.2	14.86/14.68 (уш.с., 1H, NH), 12.27/11.59 (уш.с., 1H, -NHSO ₂ -), 8.47/8.22 (д, 1H, $J = 7.6$ Hz, 5-Ph H-3), 8.29 (д, 2H, $J = 6.3$ Hz, 3-Ph H-2,6), 8.13/7.99 (д, 2H, $J = 7.9$ Hz, N-4-ClPh H-2,6), 7.85/7.73 (т, 1H, $J = 7.6$ Hz, 5-Ph H-5), 7.51 (д, 2H, $J = 6.4$ Hz, 3-Ph H-3, 5), 7.40 (д, 2H, $J = 8.0$ Hz, N-4-ClPh H-3, 5), 7.34 (т, 1H, $J = 7.7$ Hz, 5-Ph H-4), 7.12 (д, 1H, $J = 7.6$ Hz, 5-Ph H-6)
7.3	14.79/14.60 (уш.с., 1H, NH), 12.18/11.58 (уш.с., 1H, -NHSO ₂ -), 8.48 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5-Ph H-3), 8.31 (д, $J = 7.2$ Hz, 2H, 3-Ph, H-2, 6), 8.10/7.93 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, N-4-CH ₃ Ph H-2, 6), 7.84 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, 5-Ph H-5), 7.72 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, 5-Ph H-4), 7.61/7.51 (д, $J = 7.4$ Hz, 2H, N-4-CH ₃ Ph H-3, 5), 7.51 (м, 4H, 3-Ph H-3,4,5), 7.17 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, 5-Ph H-6), 2.31 (с, 3H, CH ₃)
7.4	14.80/14.55 (уш.с., 1H, NH), 12.36/11.75 (с, 1H, -NHSO ₂ -), 8.49/8.41 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, 5-Ph H-3), 8.32 (д, $J = 6.0$ Hz, 2H, 3-Ph H-2, 6), 8.09/7.93 (м, 2H, нафтил H-1, 3), 7.90-7.78 (м, 2H, нафтил H-6, 7), 7.72/7.65 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, 5-Ph H-5), 7.51 (м, 6H, 3-Ph H-3, 4, 5, нафтил H-4, 5, 8), 7.29 (м, 1H, 5-Ph H-4), 7.08 (м, 1H, 5-Ph H-6)
8.1	12.32 (с, 1H, NH), 8.22 (д, 2H, $J=8.1$, H-2', H-6'), 8.08 (д, 1H, $J=7.9$, H-10), 7.70 (т, 1H, $J=7.5$, H-9), 7.59 (м, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.41-7.38 (м, 2H, H-7, H-8)
8.2	12.37 (с, 1H, NH), 8.21-8.02 (м, 3H, H-10, H-2', H-6'), 7.69-7.35 (м, H-9, H-7, H-8, H-4', H-5')
8.3	8.20 (д, 1H, $J=7.9$, H-10), 8.06-7.96 (м, 2H, H-2', H-6'), 7.82 (м, 1H, H-9), 7.57 (т, 1H, $J=7.9$, H-8), 7.47-7.32 (м, 3H, H-7, H-4', H-5'), 2.41 (с, 3H, CH ₃)
8.4	12.31 (с, 1H, NH), 8.22-8.18 (м, 3H, H-10, H-2', H-6'), 7.70 (т, 1H, $J=7.9$, H-9), 7.59 (д, 2H, $J^3=8.2$, $J^4=2.1$, H-3', H-5'), 7.44-7.34 (м, 2H, H-7, H-8)
9.1	8.26 (д, $J = 3.3$, 1H, NH), 8.13 (д, $J = 7.1$, 2H, H-2,6 Ph), 7.82 (д, $J = 7.5$, 1H, H-10), 7.51-7.36 (м, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.27 (т, $J = 7.5$, 1H, H-8), 7.04 (д, $J = 8.1$, 1H, H-7), 6.86 (т, $J = 7.4$, 1H, H-9), 6.69 (д, $J = 3.7$, 1H, H-5)
9.2	8.37 (д, $J = 4.0$ Hz, 1H, NH), 7.82-7.69 (м, 2H, H-10, H-3 2-CH ₃ OPh), 7.43 (т, 1H, H-4 2-CH ₃ OPh), 7.31 (т, 1H, 7.6 Hz, 1H, H-8), 7.14 (д, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3 2CH ₃ OPh), 7.09-7.00 (м, 2H, H-5 2-CH ₃ OPh, H-7), 6.93 (дд, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 6.86 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 3.79 (с, 3H, CH ₃ O-)

1	2
9.3	8.30 (уш. с, 1H, NH), 7.96 (д, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.83 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-2,6 3-FPh), 7.48 (дд, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 1H, H-5 3-FPh), 7.29 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.16 (т, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-4 3-FPh), 7.05 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.87 (т, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-9), 6.70 (д, 1H, H-5)
9.4	8.39 (д, $J = 4.0$ Hz, 1H, NH), 7.96 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-2,6 3-CH ₃ Ph), 7.78 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 7.38-7.27 (м, 3H, H-4,5 3-CH ₃ Ph, H-8), 7.06 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, 7), 6.93 (д, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-5), 6.87 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 2.34 (с, 3H, -CH ₃)
9.5	8.44–8.35 (м, 2H, H-2,6 3-CF ₃ Ph), 8.32 (уш.с, 1H, NH), 7.86 (д, $J = 7.4$, 1H, H-10), 7.76-7.65 (м, 2H, H-4,5 3-CF ₃ Ph), 7.30 (т, $J = 7.6$, 1H, H-8), 7.06 (д, $J = 8.0$, 1H, H-7), 6.87 (т, $J = 7.1$, 1H, H-9), 6.72 (д, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-5)
9.6	8.41 (д, $J = 3.6$ Hz, 1H, NH), 7.80 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.67 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6 2-CH ₃ OPh), 7.59 (с, 1H, H-2 2-CH ₃ OPh), 7.41 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5 2-CH ₃ OPh), 7.33 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 7.10-7.00 (м, 2H, H-4 2-CH ₃ OPh, H-7), 6.96 (д, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-5), 6.88 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 3.81 (с, 3H, CH ₃ O-)
9.7	8.38 (д, $J = 4.0$ Hz, 1H, NH), 8.01 (д, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-2,6 4-CH ₃ OPh), 7.78 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 7.31 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.08-7.02 (м, 3H, H-3,5 4-CH ₃ OPh, H-7), 6.91 (д, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-5), 6.87 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 3.79 (с, 3H, CH ₃ O-)
10.1	8.60 (д, $J = 7.6$, 1H, H-7), 8.35 (д, $J = 7.0$, 2H, H-2,6 Ph), 8.17 (д, $J = 8.0$, 1H, H-10), 7.98 (т, $J = 7.6$, 1H, H-9), 7.89 (т, $J = 7.3$, 1H, H-8), 7.80 (с, 1H, -CHCl ₂), 7.54 (м, 3H, H-3,4,5 Ph)
11.1	7.99 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-10), 7.83 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 7.32-7.12 (м, 2H, H-5 PhOCH ₃ -3, H-6), 7.16 (м, 2H, H-2,6 PhOCH ₃ -3), 6.91 (д, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-4 PhOCH ₃ -3), 6.86 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.71 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 5.71 (м, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.88 (с, 3H, -OCH ₃), 2.40 (м, 1H, -CH(CH ₃) ₂), 1.03 (д, $J = 6.9$ Hz, 3H, -CH(CH ₃) ₂), 0.90 (д, $J = 6.8$ Hz, 3H, -CH(CH ₃) ₂)
11.2	7.92 (д, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.79 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.45 (м, 2H, H-2,6 PhF-3), 7.19 (м, 1H, H-5 PhF-3), 7.11 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 6.92 (с, 1H, H-6), 6.87 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-7), 6.78 (м, 1H, H-4 PhF-3), 5.79 (м, 1H, H-5), 2.02 (м, 1H, -CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.57 (д, $J = 6.0$ Hz, 1H, -CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.13 (д, $J = 5.3$ Hz, 6H, -CH ₂ CH(CH ₃) ₂)

1	2
11.3	8.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.53-7.49 (m, 1H, H-8), 7.49-7.36 (m, 3H, H-3, 5 Ph, H-6), 7.36-7.29 (m, 1H, H-4 Ph), 6.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 6.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 5.60 (m, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-5), 3.69-3.60 (m, 1H, H-2 cyclopropyl), 3.60-3.51 (m, 1H, H-3 cyclopropyl), 2.83-2.71 (m, 1H, H-1 cyclopropyl), 2.30-2.13 (m, 2H, H-2, 3 cyclopropyl)
11.4	8.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 7.48-7.36 (m, 4H, H-3, 4, 5 Ph, H-6), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 6.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-9), 6.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 5.66 (bs. t, 1H H-5), 2.38 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H, H-3,5 cyclohexyl), 2.22 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H, H-3,5 cyclohexyl), 1.98-1.75 (m, 4H, H-2,6 cyclohexyl), 1.70-1.75 (m, 1H, H-1 cyclohexyl), 1.24-1.11 (m, 3H, H-4 cyclohexyl)
11.5	7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 7.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-6 PhOCH ₃ -3), 7.60 (s, 1H, H-2 PhOCH ₃ -3), 7.32 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5 PhOCH ₃ -3), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 6.90 (m, 2H, H-6, H-9), 6.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 6.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 5.69 (m, 1H, H-5), 3.94 (s, 3H, -OCH ₃), 1.71-1.51 (m, 4H, H-3,5 cyclohexyl), 1.53-1.34 (m, 4H, H-2,6 cyclohexyl), 1.24 (m, 3H, H-1, 4 cyclohexyl)
11.6	8.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2,6 2-Ph), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.65 (t, 1H, H-4 2-Ph), 7.52 (t, 1H, H-4 5-Ph), 7.47-7.31 (m, 7H, H-3,5 2-Ph, H-2,3,5,6 5-Ph, H-6), 7.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-8), 6.93-6.75 (m, 3H, H-5,7,9)
11.6	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 8.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.53 (m, 2H, H-4 2-Ph, H-4 5-Ph), 7.45-7.40 (m, 6H, H-3,5 2-Ph, H-2,3,5,6 5-Ph), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 6.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 6.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 6.35 (s, 1H, H-5), 5.48 (s, 1H, H-6)
11.7	8.01 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.44-7.30 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.30-7.09 (m, 6H, H-3,4,5,6 2-HOPh, H-6, H-8), 7.02 (s, 1H, H-5), 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-7), 6.80 (t, 7.4 Hz 1H, H-9), 2.50 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, -OH)
11.8	8.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-3 2-CF ₃ Ph), 7.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.69-7.53 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.36 (m, 4H, H-4,5,6 2-CF ₃ Ph, H-6), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.11 (s, 1H, H-5), 6.94-6.79 (m, 2H, H-7,9)

1	2
11.9	8.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.84 (m, 1H, H-2 3-CF ₃ Ph, H-10), 7.65 (s, 1H, H-6), 7.57 (m, 3H, H-4,6 3-CF ₃ Ph, H-4 Ph), 7.46-7.32 (m, 2H, H-5 3-CF ₃ Ph, H-3,5 Ph), 7.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-8), 7.00 (s, 1H, H-5), 6.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 6.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9)
11.10	8.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-2,6 4-CF ₃ Ph), 7.62-7.53 (m, $J = 8.5$ Hz, 3H, H-3,5 4-CF ₃ Ph, H-6), 7.46-7.32 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 6.99 (s, 1H, H-5), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 6.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9)
11.10	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 8.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-2,6 PhCF ₃), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-3,5 PhCF ₃), 7.44-7.34 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.27 (m, 2H, H-8, CHCl ₃), 6.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 6.78-6.73 (m, 2H, H-7, H-5), 4.76 (s, 1H, H-6)
11.11	8.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3 2-ClPh), 7.45-7.31 (m, 5H, H-3,4,5 Ph, H-5 2-ClPh, H-6), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.25-7.16 (m, 3H, H-4,6 2-ClPh, H-5), 6.92-6.78 (m, 2H, H-7, 9)
11.12	8.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.54 (s, 1H, H-6), 7.47 (s, 1H, H-2 3-ClPh), 7.45-7.31 (m, 4H, H-3,5 Ph, H-4,5 3-ClPh), 7.31-7.17 (m, 3H, H-4 Ph, H-6 3-ClPh, H-8), 6.94-6.86 (m, 2H, H-5, 7), 6.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9)
11.13	8.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.48 (s, 1H, H-6), 7.46-7.26 (m, 7H, H-2,3,5,6 4-ClPh, H-3,4,5 Ph), 7.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 6.93-6.86 (m, 2H, H-5, 7), 6.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9)
11.14	8.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, P-2,6 Ph), 7.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-10), 7.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-3 2-BrPh), 7.47-7.16 (m, 5H, H-6, H-3,4,5 Ph, H-4,5,6 2-BrPh, H-5), 6.95-6.79 (m, 2H, H-7, 9)
11.16	7.89 (m, 1H, H-6 2-ClPh), 7.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-10), 7.51-7.31 (m, 5H, H-3,5 2-FPh, H-3,5 2-ClPh, H-6), 7.29-7.06 (m, 5H, H-4 2-ClPh, H-4,6 2-FPh, H-5, H-8), 6.94-6.76 (m, 2H, H-7, H-9)
11.17	7.89-7.82 (m, 1H, H-6 2-ClPh), 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.49-7.40 (m, 1H, H-3 2-ClPh), 7.40-7.14 (m, 8H, H-6, H-3,4,5,6 2-CH ₃ Ph, H-4,5 2ClPh, H-8), 7.05 (s, 1H, H-5), 6.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 6.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-9), 2.50 (s, 3H, -CH ₃)

1	2
11.18	7.83 (m, 2H, H-2,6 3-FPh), 7.71 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-10), 7.53 (m, 1H, H-6), 7.49-7.34 (m, 2H, H-4,5 3-FPh), 7.34-7.14 (m, 2H), 7.14-7.05 (t, 1H, H-8), 7.03 (s, 1H, H-5), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-7), 6.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 2.52 (s, 1H, -CH ₃)
12.1	8.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 8.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-2,6 PhOCH ₃ -4), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-7), 7.83 (t, 1H, H-9), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-3,5 PhOCH ₃ -4), 4.04 (dt, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H, (CH ₃) ₂ CH-), 3.89 (s, 1H, OCH ₃), 1.56 (s, 6H, (CH ₃) ₂ CH-)
12.2	8.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 8.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-7), 8.03-7.97 (m, 2H, H-2,6 PhF-3), 7.87 (m, 1H, H-9), 7.75 (m, 1H, H-8), 7.56 (m, 1H, H-5 PhF-3), 7.26 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4 PhF-3), 3.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, -CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 2.69-2.56 (m, 1H, -CH ₂ CH(CH ₃) ₂), 1.14 (s, $J = 5.3$ Hz, 6H, -CH ₂ CH(CH ₃) ₂)
12.3	8.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 8.40-8.31 (m, 2H, H-2,6 PhF-4), 7.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 7.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 7.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-8), 7.33-7.22 (m, 2H, H-3,5 PhF-4), 4.13 (dt, $J = 13.7, 6.7$ Hz, 1H, H-1 cyclopenthyl), 2.32 (dd, $J = 17.0, 9.4$ Hz, 2H, H-2,5 cyclopenthyl), 2.23-2.11 (m, 2H, H-2,5 cyclopenthyl), 2.02-1.88 (m, 2H, H-3,4 cyclopenthyl), 1.83 (dd, $J = 13.7, 12.0$ Hz, 2H, H-3,4 cyclopenthyl)
12.4	8.58 (m, 2H, H-2, 6 PhCF ₃ -3), 8.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-10), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 7.87 (t, 1H, H-9), 7.84-7.71 (m, 3H, H-8, H-4, 5 PhCF ₃ -3), 4.22 (qun, $J = 15.9, 7.8$ Hz, 1H, H-1 cyclopenthyl), 2.39-2.25 (m, 2H, H-2,5 cyclopenthyl), 2.25 – 2.12 (m, 2H, H-2,5 cyclopenthyl), 2.02-1.90 (m, 2H, H-3,4 cyclopenthyl), 1.90-1.79 (m, 2H, H-3,4 cyclopenthyl)
12.5	8.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6 PhOCH ₃ -3), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-7), 7.88-7.79 (m, 2H, H-2, 5 PhOCH ₃ -3), 7.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4 PhOCH ₃ -3), 4.22-4.08 (m, 1H, H-1 cyclopenthyl), 3.93 (s, 3H, OCH ₃), 2.31 (dt, $J = 11.9, 8.1$ Hz, 2H, H-2,5 cyclopenthyl), 2.19 (dt, $J = 20.2, 7.3$ Hz, 2H, H-2,5 cyclopenthyl), 2.01-1.90 (m, 2H, H-3,4 cyclopenthyl), 1.90-1.76 (m, 2H, H-3,4 cyclopenthyl)

1	2
12.6	8.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 8.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-7), 7.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 7.72 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-8), 7.53 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 3.77 (t, 1H, H-1 cyclohexyl), 2.22 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H, H-2, 6 cyclohexyl), 2.00 (d, 2H, H-2, 6 cyclohexyl), 1.93-1.78 (m, 4H, H-3, 5 cyclohexyl), 1.70-1.55 (m, 2H, H-4 cyclohexyl)
12.7	8.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 7.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6 PhOCH ₃ -3), 7.88-7.77 (m, 2H, H-9, H-2 PhOCH ₃ -3), 7.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5 PhOCH ₃ -3), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4 PhOCH ₃ -3), 3.94 (s, 3H, -OCH ₃), 3.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-1 cyclohexyl), 2.22 (dd, $J = 12.0$, 2H, H-2, 6 cyclohexyl), 1.99 (d, 2H, H-2, 6 cyclohexyl), 1.84-1.80 (m, 2H, H-3, 5 cyclohexyl), 1.71-1.51 (m, 2H, H-3, 5 cyclohexyl), 1.42 (m, 2H, H-4 cyclohexyl)
12.8	8.61-8.51 (m, 3H, H-2,6 PhCH ₃ -4, H-10), 8.33 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 8.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 7.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-9), 7.75 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-8), 7.52 (m, 3H, H-3, 4, 5 Ph), 7.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-3,5 PhCH ₃ -4), 2.50 (s, 1H, -CH ₃)
12.9	8.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 8.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 8.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2,6 PhBr-4), 8.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-7), 7.92 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7.85-7.77 (m, 3H, H-8, H-3,5 PhBr-4), 7.60-7.48 (m, 3H, H-3,4,5 Ph)
12.10	8.65-8.50 (m, 5H, H-2,6 PhF-3, H-2,6 PhCF ₃ -3, H-10), 8.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-7), 8.10 (m, 1H, H-9), 7.94 (dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 1H, H-5 PhCF ₃ -3), 7.88-7.73 (m, 2H, H-8, H-4 PhCF ₃ -3), 7.68 (dd, $J = 14.6, 7.2$ Hz, 1H, H-5, PhF-3), 7.44 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4 PhF-3)
12.11	8.99 (m, 2H, H-2 PhCF ₃ -3, H-10), 8.60 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-7), 8.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-4, 6 PhCF ₃ -3), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-6 PhCH ₃ -3), 8.03-7.78 (m, 3H, H-9, H-5 PhCF ₃ -3, H-5 PhCH ₃ -3), 7.35 (m, 2H, H-8, H-4 PhCH ₃ -3), 2.47 (s, 2H)
12.12	8.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-2,6 PhCl-4), 8.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 7.91-7.87 (m, 2H, H-9, H-6 PhOCH ₃ -3), 7.85-7.76 (m, 2H, H-8, H-2 PhOCH ₃ -3), 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-3,5 PhCl-4), 7.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5 PhOCH ₃ -3), 7.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4 PhOCH ₃ -3), 3.92 (s, 3H, -OCH ₃)

1	2
12.13	8.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 8.26 (н.р. d, 2H, H-2,6 Ph), 8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.94-7.83 (m, 2H, H-9, H-6 PhCF ₃ -2), 7.82-7.71 (m, 4H, H-8, H-3,4,5 PhCF ₃ -2), 7.48-7.36 (m, 3H, H-3,4,5 Ph)
12.14	8.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-2,6 PhCF ₃ -4), 8.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 8.38 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-2, 6 Ph), 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.93-7.82 (m, 3H, H-3,5 PhCF ₃ -4, H-9), 7.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.59-7.46 (m, 3H, H-3,4,5 Ph)
13.1	8.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.57-7.33 (m, 4H, H-3,4,5 Ph, NH), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 6.80 (m, 2H, H-7, 9), 1.77 (s, 6H, (-CH ₃) ₂)
13.2	8.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.48-7.38 (m, 2H, H-3,5 Ph), 7.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-4 Ph), 7.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-8), 6.83-6.75 (m, 2H, NH, H-7), 6.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 2.32-2.16 (m, 1H, -CH ₂ CH ₃), 1.99-1.83 (m, 1H, -CH ₂ CH ₃), 1.77 (s, 3H, -CH ₃), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH ₂ CH ₃)
13.3	8.06 (s, 1H, H-2 3-ClPh), 8.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6, 3-ClPh), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5 3-ClPh), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4, 3-ClPh), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 6.84 (s, 1H, NH), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 2.27 (m, 1H, -CH ₂ CH ₃), 1.85 (m, 4H, -CH ₂ CH ₃ , -CH ₃), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, -CH ₃)
13.4	8.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.46-7.38 (m, 2H, H-3,5 Ph), 7.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-4 Ph), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 6.83-6.68 (m, 3H, NH, H-7, H-9), 2.16 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H, -CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃), 1.83 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H, -CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃), 1.75 (s, 3H, -CH ₃), 1.44 (m, 2H, -CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃), 1.23 (m, 7H, -CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃), 0.83 (s, 3H, -(CH ₂) ₅ CH ₃)
13.5	8.42 (m, 2H, H-2, 6 Ph), 8.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.93 (s, 1H, NH), 7.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.44 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.16 (m, 3H, H-3, 4,5 Ph), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 2.26 (s, 3H, -CH ₃)

1	2
13.6	7.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-2, PhF-3), 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-6 PhF-3), 7.75 (s, 1H, NH), 7.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.47 (dd, $J = 13.9, 7.8$ Hz, 1H, H-5 PhF-3), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.18-7.10 (m, 3H, H-4 PhF-3, H-2,6 PhCH(CH ₃) ₂ -4), 7.10-7.03 (m, 2H, H-3,5 PhCH(CH ₃) ₂ -4), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 2.81 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H, -CH(CH ₃) ₂), 2.23 (s, 3H, CH ₃), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH(CH ₃) ₂)
13.7	8.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.80 (s, 1H, NH), 7.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.50-7.35 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.26-7.18 (m, 5H, H-8, H-2,3,5,6 4-ClPh), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-9), 2.22 (s, 3H, -CH ₃)
13.8	8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-2, 6 PhOCH ₃ -4), 7.77 (s, 1H, NH), 7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.26-7.18 (m, 5H, H-8, H-2,3,5,6 PhCl-4), 6.95 (m, 3H, H-7, H-3, 5 PhOCH ₃ -4), 6.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 3.86 (s, 3H, -OCH ₃), 2.22 (s, 3H, -CH ₃)
13.9	8.40 (m, 2H, H-2,6 PhCF ₃ -3), 7.84 (s, 1H, NH), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.72-7.63 (m, 2H, H-4, 5 PhCF ₃ -3), 7.25 (m, 2H, H-2,6 PhF-4), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 6.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-3,5 PhF-4), 6.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 6.67 (t, 1H, H-9), 2.25 (s, 3H, -CH ₃)
14.1	8.59 (m, 2H, H-2,6 PhCF ₃ -3), 8.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-7), 7.88 (t, 1H, H-9), 7.85-7.72 (m, 3H, H-8, H-4,5 PhCF ₃ -3), 3.07 (s, 3H, -CH ₃)
14.2	8.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 8.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-7), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-2 PhF-3), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-6 PhF-3), 7.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 7.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.57 (dd, $J = 14.0, 7.2$ Hz, 1H, H-4 PhF-3), 7.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5 PhF-3), 3.00 (s, 3H, -CH ₃)
14.3	8.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 8.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2,6 4-CH ₃ OPh), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 7.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 7.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-3,5 4-CH ₃ OPh), 3.89 (s, 3H, -OCH ₃), 2.51 (s, 3H, -CH ₃)
15.1	8.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.52-7.29 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 6.97 (s, 1H, NH quin.), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 2.54-2.36 (m, 4H, H-2,2, 5,5 cyclopentane), 2.13-1.85 (m, 4H, H-3,3, 4,4 cyclopentane)

1	2
15.2	7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.83-7.69 (m, 2H, H-2,6 3-FPh), 7.43 (dd, $J = 13.8, 7.7$ Hz, 1H, H-5 3-FPh), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4 3-FPh), 7.01 (s, 1H, NH quin.), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 2.56-2.34 (m, 4H, H-2,2, 5,5 cyclopentane), 2.14-1.85 (m, 4H, H-3,3, 4,4 cyclopentane)
15.3	8.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.47-7.38 (m, 2H, H-3,5 Ph), 7.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-4 Ph), 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 6.87-6.72 (m, 2H, NH quin., H-9), 2.17 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.88-1.64 (m, 3H), 1.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)
15.4	8.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.47-7.31 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-8), 7.09 (s, 1H, NH quin.), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 4.03-3.81 (m, 4H, O(CH ₂) ₂), 2.50-2.35 (m, 4H, C(CH ₂) ₂)
15.5	8.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.51-7.32 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-8), 7.16 (s, 1H, NH quin.), 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 6.83 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-9), 3.34-3.06 (m, 4H, H-2,6 piperidine), 2.69 (s, 3H, -CH ₃), 2.65-2.43 (m, 4H, H-3,5 piperidine)
15.6	8.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-10), 7.45-7.32 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.26 (s, 1H, NH quin.), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-8), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 6.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-9), 3.49 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, -CH ₂ -S-), 3.24-3.06 (m, 3H, -CH ₂ -S-, -CCH ₂),), 2.94-2.64 (m, 1H, -SCH ₂ -), 2.59-2.51 (m, 1H, -SCH ₂ -)
15.7	8.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.48-7.31 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-8), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 7.01 (s, 1H, NH quin.), 6.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-9), 3.33, 3.01 (d, $J = 13.2, 11.1$ Hz, 2H, -CH ₂ S-), 2.78, 2.68 (d, $J = 13.1, 11.1$ Hz, 2H, -SCH ₂ -), 2.46-2.23 (m, 2H, -CCH ₂ -), 2.24 – 2.11 (m, 2H, -SCH ₂ CH ₂)
15.8	8.08 (d, 2H, H-2,6), 7.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.45-7.13 (m, 8H, H-3,4,5 Ph, H-2,3,4,5,6 -CH ₂ Ph), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.87 (s, 1H, NH quin.), 6.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 3.59, 3.03 (s, 2H, -CH ₂), 2.79 (m, 2H, H-2 piperidine), 2.59 (m, 2H, H-6 piperidine), 2.00 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H, H-4 piperidine), 1.89 (m, 2H, H-5 piperidine)

1	2
15.9	8.16 (m, 2H, H-2,6 Ph), 7.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.49-7.31 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.22 (dd, $J = 13.3, 6.6$ Hz, 1H, H-8), 6.94 (dd, $J = 17.0, 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.83 (m, 2H, NH quin., H-9), 3.20, 2.23 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-4 bicyclo[2.2.1]heptane), 2.82, 2.00 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, H-1 bicyclo[2.2.1]heptane), 2.43, 1.91 (m, 2H, H-2 bicyclo[2.2.1]heptane), 1.66, 1.23 (m, 4H, H-5,6 bicyclo[2.2.1]heptane), 1.36, 1.11 (m, 2H, H-7 bicyclo[2.2.1]heptane)
16.1	10.55 (s, 1H, NH indol), 8.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.74 (s, 1H, NH quin.), 7.45-7.30 (m, 5H, H-3,4,5 Ph, H-4,6 indol), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-9), 6.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-7), 6.91-6.76 (m, 2H, H-5,7 indol)
16.2	10.54 (s, 1H, NH indol), 8.08-7.97 (m, 2H, H-2,6 Ph), 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.71 (s, 1H, NH quin.), 7.43-7.32 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.15-7.02 (m, 2H, H-9, H-3,5 Ph), 6.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 6.88-6.77 (m, 2H, H-5,7 indol)
16.3	10.52 (s, 1H, NH indol), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.70 (s, 1H, NH quin.), 7.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-6 Ph), 7.45-7.28 (m, 3H, H-4,6 indol, H-4 Ph), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 7.03-6.90 (m, 3H, H-5,7 indol, H-7), 6.88-6.78 (m, 2H, H-3,5 Ph), 3.76 (s, 3H, -OCH ₃)
16.4	10.67 (s, 1H, NH indol), 8.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.75 (s, 1H, NH quin.), 7.45-7.29 (m, 5H, H-4,6 indol, H-3,4,5 Ph), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-7), 6.92-6.76 (m, 2H, H-9, H-7 indol)
16.5	10.69 (s, 1H, NH indol), 8.03 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-10), 7.77 (s, 1H, NH quin.), 7.38 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 7.10 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-7), 6.90-6.78 (m, 2H, H-9, H-7 indol)
16.6	10.66 (s, 1H, NH indol), 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.74 (s, 1H, NH quin.), 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-6 Ph), 7.45-7.28 (m, 3H, H-4,6 indol, H-4 Ph), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 7.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 7.03-6.90 (m, 3H, H-7 indol, H-7), 6.88-6.78 (m, 2H, H-3,5 Ph), 3.76 (s, 3H, -OCH ₃)

1	2
16.7	10.68 (s, 1H, NH indol), 8.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.75 (s, 1H, NH quin.), 7.60-7.45 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.43-7.29 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-7), 6.90-6.78 (m, 2H, H-7 indol, H-9)
16.8	10.68 (s, 1H, NH indol), 8.10-7.99 (m, 2H, H-2,6 Ph), 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.76 (s, 1H, NH quin.), 7.58-7.47 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.25 (m, 1H, H-8), 7.10 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-7), 6.90-6.77 (m, 2H, H-9, H-7 indol)
16.10	10.67 (s, 1H, NH indol), 7.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.75 (s, 1H, NH quin.), 7.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-6 Ph), 7.59-7.47 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-8), 7.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-9), 7.06-6.89 (m, 3H, H-7 indol, H-4 Ph, H-7), 6.89-6.79 (m, 2H, H-3,5 Ph), 3.78 (s, 3H, -OCH ₃)
16.11	8.55 (bst, 1H, -CONHCH ₂ -), 7.94-7.84 (m, 2H, NH quin., H-6 3-FPh), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.69 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-2 3-FPh), 7.58-7.44 (m, 2H, H-4,6 indol), 7.39 (dd, $J = 13.7, 6.2$ Hz, 1H, H-5 3-FPh), 7.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 7.19 (m, 2H, H-4 3-FPh, H-9), 7.15-7.04 (m, 2H, H-5,7 indol), 6.97-6.86 (m, 2H, H-5 3-CH ₃ OPh), 6.86-6.78 (m, 2H, H-2,6 3-CH ₃ OPh), 6.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4 3-CH ₃ OPh), 4.50 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, -CH ₂ CO-), 4.43-4.25 (m, 2H, -CH ₂ CO-, -NHCH ₂ -), 3.73 (s, 1H, CH ₃ O-)
16.12	10.07 (s, 1H, -NHCO-), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-2,6 2'-Ph), 7.88-7.76 (m, 2H, H-10, NH quin.), 7.66-7.41 (m, 4H, H-4,6 indol, H-2,6 Ph), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-9), 7.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-7), 6.97-6.74 (m, 6'H, H-5,7-indol, H-3,5 2'-Ph, H-3,5 Ph), 4.60 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, -CH ₂ -), 4.45 (t, $J = 16.3$ Hz, 1H, -CH ₂ -), 3.81 (s, 1H, -OCH ₃), 3.75 (s, 1H, -OCH ₃)
17.1	13.16 (s, 1H, -COOH), 8.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-2,6 3-CH ₃ Ph), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.63 (s, 1H, NH), 7.22 (m, 3H, H-3,5 3-CH ₃ Ph, H-8), 6.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-7), 6.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-9), 2.42 (s, 3H-CH ₃), 2.11 (s, 3H, -CH ₃)
17.2	12.95 (s, 1H, -COOH), 8.47-8.34 (m, 2H, H-2,6 3-CF ₃ Ph), 7.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.77-7.63 (m, 3H, H-4,5 3-CF ₃ Ph, NH), 7.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 6.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-7), 6.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-9), 2.13 (s, 3H, -CH ₃)

1	2
17.3	13.10 (s, 1H, -COOH), 7.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.74-7.65 (m, 2H, -NH, H-6 Ph), 7.63 (s, 1H, H-2 Ph), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5 Ph), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-8), 6.90 (m, 2H, H-7, H-4 Ph), 6.83 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-9), 3.88 (s, 1H, -OCH ₃), 2.11 (s, 3H, -CH ₃)
17.4	7.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.56 (s, 1H, NH), 7.45-7.39 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.25 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-8), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-7), 6.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-9), 4.23-4.16 (m, 2H, -CH ₂ CH ₃), 2.13 (s, 3H, -CH ₃), 1.39 (t, 3H, -CH ₂ CH ₃)
17.5	8.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2,6 Ph), 8.18 (s, 1H, NH), 8.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-10), 7.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.82-7.71 (m, 2H, H-3,4,5 Ph), 7.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, H-2,6 4-FPh), 7.38 (dd, $J = 16.1, 8.1$ Hz, 2H, H-3,5 4-FPh), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 6.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 4.25-4.16 (m, 2H, -CH ₂ CH ₃), 1.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, -CH ₂ CH ₃)
18.1	8.07 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-2 PhF-3), 8.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6 PhF-3), 8.01 (d, 1H, H-10), 7.51 (dd, 1H, H-5 PhF-3), 7.39-7.29 (m, 2H, NH, H-8), 7.18 (d, 1H, H-7), 7.11 (t, 1H, H-9), 6.79 (dd, $J = 12.7, 6.3$ Hz, 1H, H-4 PhF-3), 3.89 (m, 2H, -OCH ₂ CH ₃), 2.98, 2.86 (m, 2H, -CH ₂), 1.99 (s, 3H, -CH ₃), 1.00 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H, -OCH ₂ CH ₃)
18.2	8.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2,6 4-CH ₃ OPh), 8.01 (d, 1H, H-10), 7.39-7.29 (m, 2H, NH, H-8), 7.18 (d, 1H, H-7), 7.11 (t, 1H, H-9), 7.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-3,5 4-CH ₃ OPh), 3.84 (m, 2H, -OCH ₂ CH ₃), 2.93, 2.82 (m, 2H, -CH ₂), 1.93 (s, 3H, -CH ₃), 0.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H, -OCH ₂ CH ₃)
19.1	8.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 8.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-12), 8.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 7.44-7.41 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 2.80-2.78 (m, 1H, H-5), 2.63-2.58 (m, 2H, H-6,6), 2.55-2.49 (m, 1H, H-5), 1.78 (m, 3H, -CH ₃)
19.2	8.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 8.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-12), 8.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 7.55-7.41 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 7.32-7.23 (m, 3H, H-3,4,5 4a-Ph), 7.23-7.17 (m, 2H, H-2,6 4a-Ph), 3.56-3.42 (m, 1H, H-5), 2.98-2.80 (m, 2H, H-6,6), 2.81-2.71 (m, 1H, H-5)

1	2
19.3	8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-12), 8.12-8.02 (m, 3H, H-2,6 4-CH ₃ OPh, H-9), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-11), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-3,5 4-CH ₃ OPh), 3.85 (s, 3H, -OCH ₃), 3.20-2.91 (m, 3H, H-5, H-6, H-6), 2.84-2.66 (m, 1H, H-5)
19.4	8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-2 3-FPh), 8.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-6 3-FPh), 7.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-12), 7.85 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-9), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 7.50 (dd, $J = 14.2, 6.9$ Hz, 1H, H-4 3-FPh), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-11), 7.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5 3-FPh), 3.15-2.93 (m, 3H, H-5, H-6, H-6), 2.80-2.68 (m, 1H, H-5)
19.5	12.00 (s, 1H δ -COOH), 8.11-8.00 (m, 2H, H-2,6 3-FPh), 7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-12), 7.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-9), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 7.53-7.40 (m, 2H, H-4 3-FPh, H-11), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5 3-FPh), 3.08-2.83, 2.32-2.23 (m, 2H, H-6), 2.70-2.56 (m, 2H, -CH ₂ CH ₂ COOH), 2.34-2.25 (m, 2H, -CH ₂ CH ₂ COOH), 2.25-2.21, 2.17-2.06 (m, 2H, H-5)
19.6	8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-12), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-9), 7.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2,6 3-CH ₃ Ph), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 7.25 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-4,5 3-CH ₃ Ph), 4.06, 3.85 (dd, $J = 13.6, 6.4$ Hz, 2H, -CH ₂ CH ₃), 3.06-2.81 (m, 3H, H-6, -CH ₂ CH ₂ COOH), 2.66-2.57, 2.19-2.09 (m, 1H, H-5), 2.42 (s, 3H, 3-CH ₃ Ph), 2.33 (m, 2H, -CH ₂ CH ₂ COOH), 2.29-2.21 (m, 1H, H-6), 1.24, 1.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H, -CH ₂ CH ₃)
20.1	8.15 (dd, $J = 8.3, 5.5$ Hz, 2H, H-2,6 PhF-4), 7.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-10), 7.57 (s, 1H, NH), 7.38 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.28 (m, 3H, H-8, H-3,5 PhF-4), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 6.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 4.55 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, -CH ₂ C(O)Ph), 4.04 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, -CH ₂ C(O)Ph), 3.69 (s, 3H, -OCH ₃)
20.2	8.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.64 (t, 1H, H-4 Ph), 7.58 (s, 1H, H-2, 3-CH ₃ OPh), 7.55 (m, 3H, H-6 3-CH ₃ OPh, H-3,5 Ph), 7.42 (s, 1H, NH), 7.26 (m, 2H, H-8, H-5 3-CH ₃ OPh), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.87 (m, 2H, H-9, H-4 3-CH ₃ OPh), 4.56 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, -CH ₂ C(O)Ph), 4.00 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, -CH ₂ C(O)Ph), 3.76 (s, 3H, -OCH ₃), 3.69 (s, 3H, -OCH ₃)

Продовж. табл. А.2

1	2
20.3	8.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.88 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-2,6 4-CH ₃ OPh), 7.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-10), 7.70-7.59 (m, 1H, H-4 Ph), 7.55 (m, 2H, H-3,5 Ph), 7.47 (s, 1H, NH), 7.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-8), 7.02-6.92 (m, 1H, H-7), 6.92-6.80 (m, 3H, H-3,5 4-CH ₃ OPh, H-9), 4.62-4.46 (m, 1H, -CH ₂ C(O)Ph), 4.09-3.95 (m, 1H, -CH ₂ C(O)Ph), 3.95-3.54 (m, 6H, -OCH ₃ , -OCH ₃)
20.4	8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-2,6 PhOCH ₃ -4), 7.82 (m, 2H, H-2,6 PhF-3), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 7.52 (s, 1H, NH), 7.42 (td, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.26 (dd, $J = 14.1, 7.3$ Hz, 1H, H-5 PhF-3), 7.11 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-9), 7.07-6.95 (m, 3H, H-7, H-3,5 PhOCH ₃ -4), 6.87 (dd, $J = 12.5, 5.4$ Hz, 1H, H-4 PhF-3), 4.54 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, -CH ₂ C(O)Ph), 3.98 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, -CH ₂ C(O)Ph), 3.90 (s, 3H, -OCH ₃), 3.68 (s, 3H, -OCH ₃)

Таблиця А.3

¹³C ЯМР-спектри синтезованих сполук

Сполука	¹³ C ЯМР-спектр, δ (ppm)
1	2
5.1	160.73 (triazole C-3), 154.13 (triazole C-5), 147.44 (aniline C-1), 131.40 (phenyl C-1,3,4,5), 129.20 (aniline C-5), 127.47 (phenyl C-2,6), 126.44 (aniline C-3), 116.50 (aniline C-4), 115.28 (aniline C-6), 108.96 (aniline C-2);
5.2	162.81 (triazol C-3), 159.30 (d, $J = 253.2$ Hz, phenyl C-2), 154.66 (triazol C-5), 146.83 (aniline C-1), 131.12 (aniline C-5), 130.32 (phenyl C-4), 129.72 (d, $J = 2.6$ Hz, phenyl C-5), 127.18 (phenyl C-6), 124.59 (aniline C-3), 116.36 (d, $J = 21.2$ Hz, phenyl C3), 116.02 (aniline C-4), 115.16 (aniline C-6), 109.26 (aniline C-2)
5.3	161.74 (triazole C-3), 156.78 (triazole C-5), 147.02 (aniline C-1), 132.48 (phenyl C-2), 131.47 (aniline C-5), 130.64 (phenyl C-1, 3), 130.44 (phenyl C-6), 130.00 (phenyl C-4), 127.57 (phenyl C-5), 126.83 (aniline C-3), 116.55 (aniline C-4), 115.81 (aniline C-6), 109.90 (aniline C-2)

1	2
5.4	159.40 (triazole C-3), 154.54 (triazole C-5), 146.80 (aniline C-1), 133.54 (phenyl C-3), 131.54 (phenyl C-1), 131.27 (phenyl C-5), 131.01 (phenyl C-6), 130.33 (aniline C-5), 127.47 (phenyl C-4), 126.99 (aniline C-3), 121.00 (phenyl C-2), 116.01 (aniline C-4), 115.11 (aniline C-6), 107.95 (aniline C-2)
5.5	158.89 (triazole C-3), 154.83 (triazole C-5) 147.10 (aniline C-1), 132.27 (phenyl C-5), 132.06 (d, $J = 88.3$ Hz, phenyl C-2), 131.44 (aniline C-5), 130.81 (phenyl C-4), 130.30 (phenyl C-1), 129.26 (phenyl C-6), 126.67 (phenyl C-3), 126.54 (aniline C-3), 123.87 (q, $J = 276.9$ Hz, CF_3), 116.14 (aniline C-4), 115.07 (aniline C-6), 107.37 (aniline C-2)
5.6	160.58 (triazole C-3), 156.45 (phenyl C-2), 150.79 (triazole C-5), 146.33 (aniline C-1), 130.71 (aniline C-5), 129.14 (phenyl C-6), 128.91 (phenyl C-4), 127.93 (phenyl C-5), 120.30 (aniline C-3), 115.79 (phenyl C-1), 115.53 (aniline C-4), 115.03 (aniline C-6), 112.80 (aniline C-2), 110.97 (phenyl C-3), 55.05 (OCH_3)
5.7	162.88 (d, $J = 243.5$ Hz, phenyl C-3), 158.10 (triazole C-3), 154.18 (triazole C-5), 147.50 (aniline C-1), 133.00 (phenyl C-5), 131.34 (d, $J = 8.5$ Hz, phenyl C-1), 130.97 (aniline C-5), 127.65 (aniline C-3), 122.43 (d, $J = 2.4$ Hz, phenyl C-6), 116.60 (aniline C-4), 116.44 (d, $J = 21.2$ Hz, phenyl C-4), 115.60 (aniline C-6), 112.96 (d, $J = 23.2$ Hz, phenyl C-2), 109.28 (aniline C-2)
5.8	158.15 (triazole C-3), 157.65 (triazole C-5), 147.40 (aniline C-1), 134.01 (phenyl C-3), 132.99 (phenyl C-1), 131.12 (aniline C-5), 130.61 (phenyl C-5), 129.17 (phenyl C-2), 127.77 (phenyl C-4), 125.86 (aniline C-3), 124.88 (phenyl C-6), 116.46 (aniline C-4), 115.56 (aniline C-6), 110.02 (aniline C-2)
5.9	159.32 (triazole C-3), 155.84 (triazole C-5), 147.28 (aniline C-1), 134.12 (phenyl C-1), 131.58 (aniline C-5), 130.68 (phenyl C-5), 130.46 (phenyl C-2), 129.04 (phenyl C-4), 127.33 (aniline C-3), 125.12 (phenyl C-6), 122.50 (phenyl C-3), 116.53 (aniline C-4), 115.56 (aniline C-6), 108.54 (aniline C-2)
5.11	158.93 (triazole C-3), 155.64 (triazole C-5), 146.96 (aniline C-1), 132.10 (aniline C-5), 130.27 (phenyl C-1), 129.79 (d, $J = 33.5$ Hz, phenyl C-1), 129.33 (phenyl C-5,6), 126.86 (aniline C-3), 124.99 (phenyl C-4), 123.78 (q, $J = 272.6$ Hz) 122.06 (phenyl C-2), 116.06 (aniline C-4), 115.04 (aniline C-6), 107.83 (aniline C-2)

1	2
5.12	161.50 (triazzol C-3), 159.87 (phenyl C-3), 154.15 (triazole C-5), 147.09 (aniline C-1), 130.42 (aniline C-5), 130.05 (phenyl C-1, 5), 127.79 (aniline C-3), 118.81 (phenyl C-6), 116.50 (aniline C-4), 115.69 (phenyl C-4), 115.35 (aniline C-6), 111.58 (phenyl C-2), 108.57 (aniline C-2), , 55.43 (OCH ₃)
5.13	162.68 (d, $J = 253.4$ Hz, phenyl C-4), 159.35 (triazole C-3), 155.65 (triazole C-5), 146.72 (aniline C-1), 130.45 (phenyl C-1), 130.02 (aniline C-5), 128.09 (d, $J = 7.7$ Hz, phenyl C-2,6), 127.17 (aniline C-3), 116.11 (aniline C-4), 115.70 (d, $J = 22.3$ Hz, phenyl C-3,5), 115.26 (aniline C-6), 108.00 (aniline C-2); EI-MC, m/z (IЧ _{ел} , %) = 255(15,0), 254(M ⁺ , 100), 137(9,5), 136(19,6), 109(18,4), 105(8,0), 104(36,9), 95(10,1), 78(9,3), 77(13,2), 51(6,8)
5.14	161.94 (triazole C-3), 157.48 (triazole C-5), 146.98 (aniline C-1), 134.10 (phenyl C-4), 130.48 (aniline C-5), 128.81 (phenyl C-3,5), 126.41 (phenyl C-2,6), 125.65 (aniline C-3), 116.05 (aniline C-4), 115.09 (aniline C-6), 108.76 (aniline C-2)
5.15	162.65 (triazol C-3), 158.86 (triazol C-5), 146.74 (aniline C-1), 131.49 (phenyl C-3,5), 131.14 (phenyl C-2,6), 130.87 (aniline C-5), 129.88 (phenyl C-1), 124.77 (aniline C-3), 122.00 (phenyl C-4), 116.14 (aniline C-4), 115.23 (aniline C-6), 110.90 (aniline C-2)
5.16	157.36 (triazol C-3), 152.59 (triazol C-5), 142.28 (aniline C-1), 139.31 (phenyl C-4), 130.12 (aniline C-5, phenyl C-1), 129.32 (phenyl C-3,5), 127.57 (aniline C-3), 126.03 (phenyl C-2,6), 118.37 (aniline C-4), 113.39 (aniline-6), 110.64 (aniline C-2), 20.91 (CH ₃)
5.17	160.38 (triazole C-3), 155.44 (triazole C-5), 146.81 (aniline C-1), 137.89 (phenyl C-1), 130.33 (aniline C-5), 128.52 (d, $J = 18.5$ Hz, phenyl C-4), 127.62 (phenyl C-2,6), 126.74 (aniline C-3), 125.29 (phenyl C-2,6), 124.25 (q, $J = 209.5$ Hz, CF ₃), 116.08 (aniline C-4), 114.96 (aniline C-6) , 107.78 (aniline C-2);
5.18	161.05 (phenyl C-4), 158.56 (triazol C-3), 157.08 (triazol C-5), 141.31 (aniline C-1), 130.60 (aniline C-5), 128.26 (phenyl C-2,6), 121.24/120.53 (phenyl C-1), 119.67 (aniline C-3), 114.86 (aniline C-4), 114.73 (aniline C-6), 110.02 (aniline C-2), 55.74 (OCH ₃)
9.1	163.62 (C-2), 150.85 (C-6a), 142.48 (C-10b), 139.11, 132.38, 130.78, 129.86, 129.16, 128.62, 127.11, 123.52, 123.44 (C-10a), 117.64 (CCl ₃), 79.25 (C-5)

Продовж. табл. А.3

1	2
9.2	157.76 (C-2), 151.85 (C-2'), 150.63 (C-6a), 145.17 (C-10b), 139.87, 135.09, 132.18, 131.20, 130.93, 125.01, 120.74, 120.46, 114.00, 113.96, 112.04, 112.00 (CCl ₃), 78.84 (C-5), 56.47 (CH ₃ O-)
9.6	161.32 (C-2), 160.42 (C-4'), 150.75 (C-6a), 141.11 (C-10b), 132.34, 127.67, 123.84, 123.02, 118.92, 114.58, 114.22, 109.92, 102.61 (CCl ₃), 77.95 (C-5), 55.41 (CH ₃ O-)
10.1	163.41 (C-5), 152.01 (C-2), 143.48 (C-6a), 143.43 (C-7), 141.55, 133.05, 131.15, 130.26, 129.44, 129.24, 128.97, 127.43, 123.76, 117.56 (C-10a), 65.37 (CHCl ₂)
11.10	158.12 (C-2), 145.47 (C-6a), 137.48 (C-1, PhCF ₃), 136.21 (C-10b), 127.19, 126.01, 124.66, 123.76, 122.46, 121.79, 121.21, 120.32, 115.74, 110.17, 106.80 (C-10a), 67.11 (C-5)
12.13	159.60 (C-2), 147.26 (C-5), 137.95 (C-6a), 127.39 (C-10b), 127.08, 126.26, 125.95, 125.65, 125.33, 124.16, 124.14, 123.87, 123.71, 122.93, 122.39, 121.85, 120.22, 119.10, 112.93 (C-10a)
12.14	159.48 (C-2), 148.14 (C-5), 140.11 (C-6a), 137.95 (C-10b), 130.34, 127.47, 126.12, 125.87, 125.27, 124.14, 124.03, 124.00, 122.90, 120.57, 120.53, 120.50, 119.10, 112.77 (C-10a)
13.4	160.87, 149.50, 143.30, 131.90, 131.11, 129.24, 128.77, 125.95, 123.95, 117.65, 114.30, 109.29, 75.57, 40.83, 31.12, 28.51, 27.37, 22.90, 22.00, 13.92
13.7	167.30, 149.93, 143.01, 137.88, 134.60, 125.47, 124.90, 116.14, 108.24, 61.64, 14.07
14.3	163.24, 161.63, 151.36, 148.13, 142.72, 132.61, 129.35, 128.44, 128.13, 123.95, 122.69, 117.07, 114.88, 55.73, 20.23
15.1	160.77 (C-2'), 149.64 (C-6a'), 142.96 (C-10b'), 131.72, 131.11, 129.23, 128.77, 125.97, 124.04, 118.38, 114.98, 110.54 (C-10a'), 82.93 (C-1,5'), 38.95 (C-2,5), 23.57 (C-3,4)
15.3	160.59 (C-2'), 149.38 (C-6a'), 142.25 (10b'), 131.80, 131.16, 129.21, 128.77, 125.93, 123.97, 118.48, 115.60, 110.69 (10a'), 74.28 (C-1,5'), 35.35, 24.40, 20.96
15.9	159.41 (C-2'), 150.06 (C-6a'), 143.24 (C-10b'), 131.97, 130.00, 128.81, 126.05, 124.24, 118.77, 115.38, 111.57 (C-10a'), 81.38 (C-2,5'), 47.14, 42.25, 36.91, 36.59, 27.73, 23.35

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.3

1	2
16.1	173.00 (C-2), 162.00 (C-2'), 151.44 (C-10b'), 142.53 (C-6a'), 142.48 (C-7a), 142.44, 132.14, 131.85, 130.27, 129.66, 129.62, 128.83, 127.32, 126.14, 125.87, 124.08, 123.00, 118.68, 114.43, 110.91, 109.36 (C-10a'), 75.51 (C-3,5')
16.10	172.75 (C-2), 161.12 (C-2'), 150.46 (C-10b'), 142.21 (C-6a'), 134.49, 131.99, 130.95, 129.56, 128.70, 124.17, 120.42, 119.93, 118.91, 114.37, 112.99, 112.53, 109.52, 75.36 (C-3,5'), 55.79 (OCH ₃)
19.2	174.29 (C-7), 162.13, 149.61, 141.05, 133.29, 132.69, 132.01, 131.08, 130.86, 130.21, 129.53, 129.36, 128.53, 127.54, 126.94, 126.66, 124.89, 123.72, 117.55, 82.48 (C-4a), 33.17 (C-5), 29.82 (C-6)
19.3	173.45 (-COOH), 169.36 (C-7), 162.05, 160.35, 149.53, 132.53, 131.55, 127.86, 126.42, 124.64, 123.03, 121.38, 116.11, 114.48, 79.35 (C-4a), 55.17 (-OCH ₃), 30.07 (C-5), 27.11 (C-6)
19.5	173.57 (-COOH), 173.22 (C-7), 164.05, 161.63, 160.88, 149.05, 133.39, 133.30, 132.82, 131.91, 131.54, 131.45, 126.62, 124.90, 123.35, 122.63, 116.84, 116.68, 113.12, 112.89, 81.39 (C-4a), 33.97 (-CH ₂ CH ₂ COOH), 29.89 (C-5), 28.50 (C-6), 28.35 (-CH ₂ CH ₂ COOH)

Таблиця А.4

Мас- (ЕУ) спектри синтезованих сполук

Сполука	ЕІ-МС, m/z (I _{rel} , %) =
1	2
4.1	248 (1.2), 247 (14.8), 246 (M ⁺ , 100), 245 (41.6), 129 (6.4), 118 (18.6), 116 (8.7), 115 (6.0), 114 (7.2), 109 (5.6), 102 (9.3), 91 (7.6), 90 (6.1), 89 (12.1), 88 (15.1), 77 (13.7), 76 (5.5), 63 (7.9), 62 (12.5), 51 (7.5)
4.4	327 (4.4), 326 (93.5), 325 (M ⁺ , 32.1), 324 (100), 323 (17.8), 245 (29.1), 198 (11.1), 196 (13.0), 190 (8.4), 149 (5.2), 143 (5.8), 129 (17.6), 117 (12.4), 116 (14.1), 115 (14.6), 114 (14.3), 108 (9.1), 103 (5.0), 102 (32.8), 90 (23.8), 89 (24.9), 88 (38.0), 87 (8/9), 76 (14.6), 75 (17.5), 65 (5.0), 64 (6.9), 63 (13.8), 62 (25.2), 51 (8.5)

1	2
4.6	277 (3.6), 276 (M ⁺ , 13.8), 275 (17.0), 262 (16.1), 261 (9.2), 257 (5.6), 248 (20.7), 247 (100), 246 (16.2), 245 (34.5), 232 (19.1), 231 (11.8), 221 (5.9), 220 (5.0), 159 (6.5), 147 (9.1), 146 (6.0), 145 (57.8), 144 (9.3), 130 (8.3), 129 (27.1), 119 (8.8), 118 (41.6), 117 (5.2), 116 (8.0), 115 (8.8), 114 (6.3), 105 (6.3), 104 (11.2), 103 (12.0), 102 (27.8), 91 (15.0), 90 (14.9), 89 (14.8), 88 (23.1), 81 (6.2), 78 (7.8), 77 (23.8), 76 (11.8), 75 (10.7), 65 (6.0), 64 (9.1), 63 (12.7), 62 (13.4), 51 (8.5)
4.7	315 (15.9), 314 (M ⁺ , 100), 313 (41.7), 305 (5.4), 186 (10.3), 173 (5.0), 145 (5.5), 143 (6.7), 129 (7.8), 120 (7.4), 118 (4.6), 116 (8.2), 115 (11.1), 114 (9.4), 102 (12.9), 89 (6.6), 88 (19.2), 87 (6.2), 85 (8.7), 83 (11.3), 76 (5.0), 75 (6.4), 62 (12.3), 51 (4.0)
4.11	315 (15.9), 314 (M ⁺ , 100), 313 (41.7), 305 (5.4), 186 (10.3), 173 (5.0), 145 (5.5), 143 (6.7), 129 (7.8), 120 (7.4), 118 (4.6), 116 (8.2), 115 (11.1), 114 (9.4), 102 (12.9), 89 (6.6), 88 (19.2), 87 (6.2), 85 (8.7), 83 (11.3), 76 (5.0), 75 (6.4), 62 (12.3), 51 (4.0)
4.13	266 (1.1), 265 (15.2), 264 (M ⁺ , 100), 263 (42.3), 136 (18.9), 129 (7.3), 118 (6.0), 116 (7.1), 115 (9.5), 114 (8.2), 109 (8.9), 107 (6.7), 102 (8.3), 88 (17.6), 75 (6.8), 62 (12.6)
4.15	327 (14.3), 326 (87.9), 325 (M ⁺ , 38.0), 324 (86.2), 323 (27.5), 262 (4.9), 245 (4.6), 217 (3.7), 198 (8.9), 196 (9.3), 190 (7.4), 183 (3.8), 181 (4.5), 169 (11.3), 167 (12.1), 164 (3.1), 155 (3.3), 149 (4.2), 130 (4.3), 129 (42.0), 119 (3.5), 117 (9.1), 116 (14.1), 115 (14.3), 114 (15.3), 103 (9.1), 102 (89.4), 100 (4.0), 91 (5.2), 90 (34.1), 89 (25.4), 88 (100.0), 87 (33.9), 86 (14.0), 85 (4.2), 81 (3.2), 77 (6.1), 76 (29.4), 75 (34.2), 74 (10.4), 65 (3.5), 64 (6.3), 63 (17.5), 62 (35.3), 61 (5.1), 55 (3.9), 52 (5.9), 51 (16.7), 50 (17.3), 41 (3.3), 39 (9.6), 38 (3.4), 32 (6.1), 28 (10.0)
4.16	261 (15.6), 260 (M ⁺ , 100), 259 (28.2), 132 (11.1), 131 (12.8), 129 (7.4), 116 (15.3), 115 (5.7), 114 (5.5), 104 (5.4), 103 (7.4), 102 (12.6), 91 (13.6), 90 (8.9), 89 (12.1), 88 (15.0), 77 (8.1), 65 (8.7), 63 (6.6), 62 (10.7), 51 (5.4)
4.18	278 (1.7), 277 (17.4), 276 (M ⁺ , 100), 275 (7.7), 261 (14.5), 233 (26.8), 133 (9.2), 129 (7.1), 105 (8.3), 102 (9.8), 90 (6.9), 88 (8.7), 77 (10.0), 76 (5.6), 63 (5.7), 62 (7.1), 51 (5.6)

1	2
5.1	237(15,6), 236(M ⁺ , 100), 207(6,0), 119(9,7), 118(21,7), 105(7,0), 104(38,6), 103 (4,0), 91(17,4), 90(7,2), 78(9,0), 77(27,1),63(5,1), 51(9,1)
5.4	317(13,2), 316(97,7), 315(12,9), 314(M ⁺ , 100), 236(7,4), 198(8,3), 196(9,6), 133(7,2), 131(5,7), 129(8,8), 119(5,8), 118(14,1), 117(6,7), 106(5,5), 105(11,8), 104(92,1), 103(31,2), 102(17,4), 91(14,5), 90(21,8), 89(14,0), 88(7,3), 85(5,4), 79(7,1), 78(22,5), 77(38,3), 76(13,1), 75(8,0), 65(9,2), 64(7,9), 63(11,6), 62(6,1), 52(7,0), 51(15,5).
5.6	267(16,9), 266(M ⁺ , 100), 265(8,2), 252(8,1), 248(6,3), 237(6,7), 236(9,3), 223(10,0) 146(9,3), 133(6,6), 132(5,5), 119(24,3), 118(35,9), 105(19,6), 104(48,6), 103(5,8), 102(5,1), 92(5,8), 91(19,1), 90(9,2), 85(9,1), 83(11,8), 79(7,4), 78(16,1), 77(38,8), 76(6,6), 65(8,6), 64(6,1), 63(6,4), 51(15,5)
5.14	272(37,9), 271(14,1), 270(M ⁺ , 100), 154(9,6), 153(9,3), 152(21,8), 129(4,4), 127(5,3), 125(15,7), 119(7,2), 118(8,3), 111(11,2), 105(12,6), 104(63,4), 103(8,6), 102(7,5), 91(10), 90(19,1), 89(7,6), 85(8,3), 83(6,3), 79(6,6), 78(17,1), 77(26,6), 76(8,3), 75(10,7), 71(5,5), 69(9,4), 65(6,2), 63(9,8), 57(8,1), 55(6,2), 52(6,2), 51(10,8)
5.17	305(17,5), 304(M ⁺ , 100), 187(10,1), 186(10,7), 145(9,5), 119(8,3), 118(11,2), 105(9,0), 104(51,4), 78(13,4), 77(20,0), 65(5,2), 51(10,2)
5.18	267(18,5), 266(M ⁺ , 100), 223(7,0), 148(10,5), 133(30,5), 119(5,6), 118(5,2), 105(17,9), 104(40,5), 91(8,1),90(5,8), 78(12,6), 77(16,3), 76(5,7), 65(5,4), 63(5,1), 51(9,4)
8.1	263 (14.0), 262 (M ⁺ , 77,6), 237 (6.8), 236 (41.8), 207 (5.3), 206 (6.8), 179 (6.6), 159 (5.4), 149 (14.4), 131 (14.8), 129 (6.9), 119 (16.4), 118 (100.0), 105 (14.6), 104 (43.0), 103 (38.3), 102 (12.5), 92 (5.9), 91 (57.8), 90 (14.3), 89 (20.9), 85 (6.8), 84 (5.1), 83 (10.9), 78 (10.2), 77 (55.2), 76 (27.0), 75 (9.2), 73 (6.8), 71 (8.5), 69 (10.3), 64 (9.0), 63 (14.0), 62 (6.4), 60 (5.2), 57 (13.4), 55 (10.6), 52 (6.2), 51 (16.0), 50 (8.0), 43 (14.2), 41 (10.6)
8.2	299 (5.5), 298 (34.9), 297 (17.9), 296 (M ⁺ , 100.0), 281 (6.9), 280 (30.9), 272 (23.7), 271 (11.6), 270 (80.5), 240 (5.7), 205 (5.7), 154 (13.6), 153 (6.1), 152 (41.2), 149 (14.8), 137 (8.7), 136 (7.0), 125 (9.0), 118 (5.7), 117 (5.4), 111 (6.7), 104 (11.0), 102 (5.1)

Продовж. табл. А.4

1	2
8.4	276 (M ⁺ , 1.5), 251 (17.6), 250 (100.0), 221 (6.5), 132 (6.0), 104 (10.5)
9.1	369 (1,2), 367 (3,8), 365 (4,9, M ⁺), 330 (5,3), 329 (8,2), 296 (7,4), 295 (6,8), 294 (14,9), 293 (5,0), 237 (9,4), 236 (44,7), 172 (5,5), 171 (34,3), 145 (6,2), 144 (51,0), 143 (28,0), 119 (50,8), 118 (38,8), 117 (100,0), 116 (37,8), 115 (16,9), 114 (18,8), 103 (23,3), 102 (8,6), 90 (24,3), 89 (12,7), 88 (9,2), 87 (9,4), 86 (20,3), 85 (15,0), 84 (56,0), 83 (18,8), 82 (33,3), 77 (67,8), 76 (34,3), 75 (12,8), 52 (19,6), 51 (65,0), 50 (27,0)
15.3	316 (72.9. M ⁺), 315 (60.5), 274 (28.0), 273 (100.0), 260 (5.6), 259 (8.5), 258 (5.1), 248 (6.5), 214 (7.1), 213 (21.8), 184 (6.7), 155 (15.2), 154 (9.3), 149 (7.6), 129 (6.6), 127 (10.1), 123 (5.2), 119 (5.1), 118 (7.2), 103 (11.6), 94 (9.9), 90 (10.9), 77 (8.3), 57 (11.7), 56 (5.1), 55 (19.6), 54 (5.8)
16.1	395 (2.3. M ⁺), 368 (7.4), 367 (19.9), 323 (6.4), 321 (5.1), 266 (8.9), 262 (6.5), 261 (5.8), 260 (11.5), 236 (12.3), 234 (7.6), 221 (15.3), 220 (11.7), 219 (5.3), 205 (7.8), 118 (9.3), 111 (9.0), 91 (9.5), 90 (8.6), 86 (30.7), 84 (100.0), 83 (17.8), 82 (11.7), 81 (9.0), 78 (6.3), 77 (11.1), 76 (5.5), 57 (8.7), 55 (10.7), 51 (85.0), 50 (22.6)
17.4	334 (0.7, M ⁺), 262 (12.7), 261 (100.0), 260 (12,4), 259 (10.1), 149 (5.1), 118 (5.9), 117 (8.0), 104 (6.1), 103 (9.1), 102 (10.4), 97 (5.1), 90 (18.7), 88 (9.7), 86 (27.9), 85 (7.5), 84 (20.5), 77 (6.1), 71 (7.1), 69 (7.8), 63 (8.1), 57 (11.1), 55 (5.7), 51 (8.3)
19.3	376 (2.8, M ⁺), 332 (28.1), 331 (100.0), 330 (6.3), 303 (10.6), 302 (6.1), 199 (23.2), 155 (6.7), 142 (5.0), 103 (6.2), 102 (6.2), 90 (14.4), 89 (6.2), 88 (11.6), 86 (35.8), 84 (52.0), 77 (5.5), 63 (5.4), 57 (8.2), 55 (38.4)

Продовж. дод. А

Таблиця Б.1

Оцінка специфічної фармакологічної активності речовин (оральний тест толерантності до глюкози)

Сполука	Початковий рівень глюкози, ммоль/л	Рівень глюкози через 15 хв, ммоль/л	Підвищення рівня глюкози, %	Рівень глюкози через 30 хв, ммоль/л	Підвищення рівня глюкози, %	Рівень глюкози через 60 хв, ммоль/л	Підвищення рівня глюкози, %	Рівень глюкози через 120 хв, ммоль/л	Підвищення рівня глюкози, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Контроль	5,90±0,10	7,70±0,30	30,50±4,40	8,70±0,20	47,30±2,00	9,40±0,10	58,60±4,70	6,80±0,20	15,70±2,20
Інтакт	5,60±0,30	7,50±0,30	35,60±6,20	7,80±0,40	39,90±7,90	6,80±0,30	23,30±7,70*	5,50±0,20	-0,03±6,40*
5.1	5,30±0,10	7,10±0,10	34,80±1,80	8,00±0,10	52,60±2,30	7,10±0,20	34,9±3,30*	6,10±0,30	15,10±4,50
5.8	6,10±0,10	7,40±0,10	20,80±0,90	8,3±0,70	35,70±8,80	6,90±0,10	13,70±0,80*	6,70±0,20	5,30±2,20
5.14	5,50±0,10	7,00±0,30	27,70±3,70	7,5±0,50	36,10±6,50	7,70±0,30	39,30±3,60*	5,80±0,20	5,40±1,00*
5.16	5,60±0,50	8,10±0,40	46,40±8,40	8,7±0,60	55,90±4,60	9,30±0,70	66,40±5,30	7,70±0,50	38,60±5,70*
Інтакт	4,58±0,11	10,75±0,13	135,37±6,20	10,95 ± 0,16	139,51±5,00*	10,18±0,20	122,67±4,90*	7,34±0,18	60,41±3,90*
Контроль	3,44±0,23	6,50±0,61	90,25±17,40	7,62 ± 0,57	123,95±19,20	8,12 ± 0,40	138,08±11,40	7,40±0,38	116,29±6,20
6.1	4,08±0,24	5,32±0,51	29,41±6,22	5,25 ± 0,27	29,01±3,09	4,85±0,15	19,81 ± 3,94	4,38±0,16	8,09±2,88
7.3	4,21±0,19	6,62±0,29	57,68±6,52	7,45 ± 0,23	77,87 ± 7,09	7,366±0,33	74,84 ± 2,07	6,08±0,17	44,89±3,21
Контроль	5,90±0,11	7,70±0,31	30,50±4,41	8,70±0,23	47,30±2,00	9,40±0,11	58,61±4,70	6,80±0,23	15,69±2,19
Метформін 200	5,52±0,20	6,81±0,12	22,90±2,21	7,51±0,12	37,00±2,91*	7,10±0,23	29,60±1,71*	6,70±0,31	22,20±1,80*

Продовж. табл. Б.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Метформін 50	5,56±0,30	6,13±0,51	9,31±2,72	7,41±0,51	33,00±1,52*	7,61±0,61	36,51±4,22*	5,91±0,40	5,90±3,01*
Гліклазид 50	5,74±0,10	7,72±0,11	34,50±4,81	7,90±0,10	37,31±3,00*	7,32±0,32	27,80±3,02*	6,20±0,10	7,71±3,10*

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

– відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) порівняно з інтактною групою.

Таблиця Б.2

Оцінка специфічної фармакологічної активності речовин (адреналіновий тест)

Сполука	Початковий рівень глюкози, ммоль/л	Рівень глюкози через 30 хв, ммоль/л	Підвищення рівня глюкози, %	Рівень глюкози через 90 хв, ммоль/л	Підвищення рівня глюкози, %
1	2	3	4	5	6
Контроль	5,10±0,10	12,40±0,50	144,20±7,90 [#]	16,70±0,20	228,90±6,10 [#]
Інтакт	5,60±0,20	11,50±0,40	104,80±2,70*	13,70±0,60	144,30±5,70*
5.1	5,10±0,10	9,80±0,30	93,40±1,80* [#]	8,80±0,70	73,50±10,30* [#]
5.8	6,40±0,10	7,90±0,30	23,50±2,90* [#]	9,20±0,40	43,80±2,80* [#]
5.14	6,30±0,30	9,40±0,50	35,50±12,90* [#]	12,20±0,70	44,90±5,20* [#]

Продовж. табл. Б.2

1	2	3	4	5	6
5.16	7,10±0,40	13,80±2,40	94,50±24,40	17,50±3,30	147,30±33,80
Інтакт	5,25±0,13	11,68±0,63	121,81±8,24*	12,87±0,73	143,83±8,08*
Контроль	4,34±0,23	9,62±0,49	123,90±15,23	11,70±0,27	171,63±10,33
6.1	4,03±0,19	7,48±0,43	85,43±5,66	6,75±0,34	67,54±4,27
7.3	3,43±0,17	6,96±0,33	103,93±9,12	6,85±0,24	100,68±6,35
Контроль	5,10±0,11	12,40±0,52	144,20±7,90*	16,70±0,21	228,90±6,10*
Метформін 200	6,70±0,2	9,60±0,21	42,20±2,81*	10,89±0,11	63,30±4,91*
Метформін 50	5,51±0,11	6,71±0,20	21,21±3,10*	10,61±0,22	92,21±4,89*
Гліклазид 50	6,00±0,10	7,70±0,22	28,39±5,90*	10,01±0,19	66,42±4,40*

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

– відмінності достовірні ($p \leq 0,05$) порівняно з інтактною групою.

Таблиця Б.3

Протисудомна активність досліджуваних сполук

Експериментальні групи	Латентний період судом, хв	Тривалість клоніко-тонічних судом, хв	Летальність, %	Вираженність судом у балах
1	2	3	4	5
Контроль	6,22±0,62	7,88±0,77	100	7,30±0,55
9.1	19,80±3,80*	6,30±2,00	40*	5,00±0,12
13.4	24,50±7,70*	7,00±3,10	50*	5,71±0,42
15.1	41,10±3,20*	4,23±0,32*	30*	4,70±0,46*
15.3	22,70±5,50*	7,70±2,50	50*	5,71±0,42
15.4	14,10±1,20*	4,88±1,70	70*	5,00±0,32
15.5	16,30±3,50*	8,70±2,50	50*	5,71±0,42
15.9	30,50±5,30*	2,85±0,51*	30*	4,20±0,33*
16.1	33,10±2,10*	2,32±0,42*	10*	3,40±0,67*
16.2	21,50±1,20*	6,30±1,00	60*	5,33±0,45
16.3	23,20±1,20*	4,71±0,33	60*	5,77±0,12
16.4	18,70±1,20*	8,33±1,30	70*	5,22±0,67
16.5	19,30±1,10*	5,70±1,50	50*	5,22±0,22

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.3

1	2	3	4	5
16.6	57,30±6,30*	2,34±0,33*	30*	4,10±0,37*
16.7	17,70±1,60*	6,70±1,80	80*	6,12±0,54
16.8	48,30±5,80*	2,70±0,52*	40*	2,65±0,23*
16.9	45,80±1,10*	2,70±0,50*	40*	4,22±0,22*
16.10	12,30±1,30*	5,65±0,44*	50*	5,22±0,33
16.11	38,10±4,70*	4,11±0,55*	50*	5,40±0,51
16.12	19,70±1,00*	5,00±2,10	80*	5,88±0,51
19.1	15,10±1,70*	4,55±0,32	70*	5,40±0,77
Ламотриджин	31,20±1,70*	2,77±0,67*	20*	3,50±0,75*

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

Продовж. дол. Б

Таблиця Б.4

Цитотоксична дія синтезованих сполук щодо недрібноклітинного раку легень (nscLC) у концентрації 10.00 μM

Сполука (№ NCI)	Ріст клітинних ліній раку*, %
1	2
1.3 (743172/1)	90.67 (EKVX/nscLC), 98.84 (HOP-62/nscLC), 66.48 (HOP-92/nscLC), 80.85 (NCI-H226/nscLC), 95.11 (NCI-H23/nscLC), 97.14 (NCI-H322M/nscLC), 80.83 (NCI-H522/nscLC)
1.4 (748078/1)	94.83 (A549/ATCC/nscLC), 79.71 (EKVX/nscLC), 75.63 (HOP-62/nscLC), 74.08 (HOP-92/nscLC), 81.17 (NCI-H226/nscLC), 82.71 (NCI-H23/nscLC), 81.63 (NCI-H322M/nscLC), 96.39 (NCI-H460/nscLC), 78.43 (NCI-H522/nscLC)
1.18 (748079/1)	87.42 (EKVX/nscLC), 84.88 (HOP-62/nscLC), 82.36 (HOP-92/nscLC), 85.67 (NCI-H226/nscLC), 83.57 (NCI-H23/nscLC), 91.64 (NCI-H322M/nscLC), 95.69 (NCI-H460/nscLC), 80.43 (NCI-H522/nscLC)
2.3 (747531/1)	82.62 (A549/ATCC/nscLC), 64.62 (EKVX/nscLC), 82.32 (HOP-62/nscLC), 79.74 (HOP-92/nscLC), 57.47 (NCI-H226/nscLC), 84.09 (NCI-H23/nscLC), 54.10 (NCI-H322M/nscLC), 99.70 (NCI-H460/nscLC), 68.42 (NCI-H522/nscLC)
4.16 (752585/1)	86.67 (EKVX/nscLC), 93.72 (HOP-62/nscLC), 99.07 (NCI-H522/nscLC)
4.18 (748080/1)	96.60 (A549/ATCC/nscLC), 72.39 (EKVX/nscLC), 72.83 (HOP-62/nscLC), 83.69 (HOP-92/nscLC), 72.87 (NCI-H226/nscLC), 83.61 (NCI-H23/nscLC), 96.63 (NCI-H322M/nscLC), 94.89 (NCI-H522/nscLC)
5.1 (752586/1)	78.96 (A549/ATCC/nscLC), 95.72 (NCI-H23/nscLC), 88.46 (NCI-H522/nscLC)
5.14 (748067/1)	76.96 (A549/ATCC/nscLC), 59.16 (EKVX/nscLC), 62.58 (HOP-62/nscLC), 72.53 (HOP-92/nscLC), 74.04 (NCI-H226/nscLC), 77.53 (NCI-H23/nscLC), 56.31 (NCI-H322M/nscLC), 83.85 (NCI-H460/nscLC), 54.11 (NCI-H522/nscLC)
5.16 (757570/1)	80.41 (A549/ATCC/nscLC), 69.99 (EKVX/nscLC), 95.97 (HOP-62/nscLC), 89.82 (HOP-92/nscLC), 88.75 (NCI-H226/nscLC), 99.19 (NCI-H23/nscLC), 74.31 (NCI-H322M/nscLC), 85.03 (NCI-H522/nscLC)

Продовж. дол. Б

Продовж. табл. Б.4

1	2
5.18 (757571/1)	85.25 (A549/ATCC/nscLC), 76.33 (EKVX/nscLC), 93.56 (HOP-62/nscLC), 79.08 (HOP-92/nscLC), 87.60 (NCI-H226/nscLC), 90.64 (NCI-H23/nscLC), 77.15 (NCI-H322M/nscLC), 99.55 (NCI-H460/nscLC), 81.36 (NCI-H522/nscLC)

Примітка. * – в таблиці наведені дані інгібування клітинних ліній

Таблиця Б.5

Цитотоксична дія синтезованих сполук щодо епітеліального раку товстої кишки (CC) в концентрації 10.00 μM

Сполука (№ NCI)	Ріст клітинних ліній раку*, %
1	2
1.3 (743172/1)	91.10 (COLO 205/CC), 98.19 (HCT-116/CC), 92.63 (HCT-15/CC), 85.93 (KM12/CC)
1.4 (748078/1)	84.27 (HCT-116/CC), 98.85 (KM12/CC)
1.18 (748079/1)	96.19 (HCT-116/CC), 99.62 (HCT-15/CC), 96.23 (SW-620/CC)
2.3 (747531/1)	93.75 (COLO 205/CC), 81.86 (HCC-2998/CC), 92.42 (HCT-116/CC), 60.85 (HCT-15/CC), 86.23 (KM12/CC)
4.16 (752585/1)	98.61 (COLO 205/CC)
4.18 (748080/1)	97.06 (HCC-2998/CC), 92.27 (HCT-116/CC), 99.33 (HCT-15/CC), 98.68 (KM12/CC), 95.22 (SW-620/CC)
5.1 (752586/1)	99.26 (HCT-116/CC)

Продовж. табл. Б.5

1	2
5.14 (748067/1)	80.18 (HCC-2998/CC), 88.28 (HCT-116/CC), 84.15 (HCT-15/CC), 93.57 (HT29/CC), 96.23 (SW-620/CC)
5.16 (757570/1)	90.95 (KM12/CC)
5.18 (757571/1)	99.32 (HCC-2998/CC), 96.85 (HCT-15/CC), 84.44 (KM12/CC)

Примітка. * – в таблиці наведені дані інгібування клітинних ліній

Таблиця Б.6

Цитотоксична дія синтезованих сполук щодо раку молочної залози (BC) та товстої кишки (CC) в концентрації 10.00 μ M

Сполука (№ NCI)	Ріст клітинних ліній раку*, %
1	2
1.3 (743172/1)	97.96 (BT-549/BC), 12.34 (MCF7/BC), 86.62 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 52.14 (T-47D/BC)
1.4 (748078/1)	45.71 (MCF7/BC), 88.99 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 0.00 (MDA-MB-468/BC), 89.26 (NCI/ADR-RES/BC), 46.22 (T-47D/BC)
1.18 (748079/1)	88.03 (MCF7/BC), 82.81 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 94.04 (NCI/ADR-RES/BC), 82.13 (T-47D/BC)

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.6

1	2
2.3 (747531/1)	67.60 (BT-549/BC), 58.96 (MCF7/BC), 56.76 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 11.11 (MDA-MB-468/CC), 77.77 (NCI/ADR-RES/BC), 35.06 (T-47D/BC)
4.16 (752585/1)	89.77 (MCF7/BC), 94.12 (T-47D/BC)
4.18 (748080/1)	78.13 (MCF7/BC), 78.98 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 99.31 (BT-549/CC), 65.19 (T-47D/BC)
5.1 (752586/1)	83.98 (MCF7/BC), 77.63 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 95.22 (BT-549/CC), 80.90 (T-47D/BC)
5.14 (748067/1)	83.89 (HS 578T/BC), 64.02 (MCF7/BC), 66.29 (MDA-MB-231/ATCC/BC), 80.19 (MDA-MB-468/CC), 76.69 (NCI/ADR-RES/BC), 23.53 (T-47D/BC)
5.16 (757570/1)	82.09 (MCF7/BC), 91.63 (BT-549/BC), 95.16 (T-47D/BC)
5.18 (757571/1)	80.94 (MCF7/BC), 89.08 (BT-549/BC), 89.74 (MDA-MB-468/CC), 88.93 (T-47D/BC)

Примітка. * – в таблиці наведені дані інгібування клітинних ліній

Продовж. дод. Б

Цитотоксична дія синтезованих сполук щодо раку яєчників (OV) та раку простати (PC) в концентрації 10.00 μ M

Сполука (№ NCI)	Ріст клітинних ліній раку*, %
1.3 (743172/1)	90.06 (IGROV1/OV), 94.01 (OVCAR-3/OV), 91.64 (OVCAR-4/OV), 83.19 (SK-OV-3/OV)
1.4 (748078/1)	98.81 (OVCAR-3/OV), 97.86 (OVCAR-4/OV), 96.99 (OVCAR-5/OV), 91.66 (OVCAR-8/OV)
1.18 (748079/1)	34.30 (IGROV1/OV), 93.14 (OVCAR-8/OV), 98.44 (SK-OV-3/OV)
2.3 (747531/1)	56.05 (IGROV1/OV), 80.15 (OVCAR-3/OV), 33.96 (OVCAR-4/OV), 73.16 (OVCAR-5/OV), 64.85 (OVCAR-8/OV), 60.46 (SK-OV-3/OV), 81.39 (PC-3/PC)
4.16 (752585/1)	73.65 (IGROV1/OV), 98.96 (OVCAR-8/OV), 97.40 (SK-OV-3/OV), 79.39 (PC-3/PC)
4.18 (748080/1)	84.14 (IGROV1/OV), 93.91 (OVCAR-3/OV), 91.47 (OVCAR-5/OV), 93.00 (OVCAR-8/OV), 93.92 (NCI/ADR-RES/OV), 92.06 (SK-OV-3/OV)
5.1 (752586/1)	66.24 (IGROV1/OV), 96.87 (OVCAR-8/OV), 95.09 (SK-OV-3/OV), 75.33 (PC-3/PC)
5.14 (748067/1)	78.04 (OVCAR-4/OV), 83.72 (OVCAR-5/OV), 87.48 (OVCAR-8/OV), 50.55 (SK-OV-3/OV)
5.16 (757570/1)	54.67 (IGROV1/OV), 85.07 (OVCAR-4/OV), 95.89 (OVCAR-8/OV), 78.24 (PC-3/PC)
5.18 (757571/1)	58.00 (IGROV1/OV), 91.84 (OVCAR-3/OV), 92.28 (OVCAR-4/OV), 94.96 (NCI/ADR-RES/OV), 71.78 (PC-3/PC)

Примітка. * – в таблиці наведені дані інгібування клітинних ліній

Цитотоксична дія синтезованих сполук щодо лейкемії (L) в концентрації 10.00 μM

Сполука (№ NCI)	Ріст клітинних ліній раку*, %
1.3 (743172/1)	91.95 (CCRF-CEM/L), 73.04 (HL-60(TB)/L), 76.56 (K-562/L), 96.46 (MOLT-4/L), 79.24 (RPMI-8226/L), 88.74 (SR/L)
1.4 (748078/1)	89.60 (CCRF-CEM/L), 83.46 (HL-60(TB)/L), 78.63 (K-562/L), 87.44 (MOLT-4/L), 52.80 (RPMI-8226/L), 91.84 (SR/L)
1.18 (748079/1)	87.75 (CCRF-CEM/L), 93.50 (HL-60(TB)/L), 93.20 (K-562/L), 94.63 (MOLT-4/L), 51.53 (RPMI-8226/L), 89.00 (SR/L)
2.3 (747531/1)	64.24 (CCRF-CEM/L), 90.58 (HL-60(TB)/L), 85.70 (MOLT-4/L), 65.00 (RPMI-8226/L), 97.51 (SR/L)
4.16 (752585/1)	91.63 (CCRF-CEM/L), 97.53 (HL-60(TB)/L), 98.94 (MOLT-4/L), 94.70 (SR/L)
4.18 (748080/1)	86.06 (CCRF-CEM/L), 86.58 (HL-60(TB)/L), 95.70 (MOLT-4/L), 63.90 (RPMI-8226/L), 75.05 (SR/L)
5.1 (752586/1)	88.22 (CCRF-CEM/L), 93.58 (HL-60(TB)/L), 94.40 (K-562/L), 98.05 (MOLT-4/L), 83.49 (SR/L)
5.14 (748067/1)	59.53 (CCRF-CEM/L), 68.81 (HL-60(TB)/L), 55.48 (K-562/L), 59.55 (MOLT-4/L), 33.26 (RPMI-8226/L), 64.31 (SR/L)
5.16 (757570/1)	75.34 (CCRF-CEM/L), 89.86 (HL-60(TB)/L), 82.82 (K-562/L), 66.30 (MOLT-4/L), 92.56 (RPMI-8226/L), 79.48 (SR/L)
5.18 (757571/1)	78.79 (CCRF-CEM/L), 75.03 (HL-60(TB)/L), 84/74 (K-562/L), 74.80 (MOLT-4/L), 96.88 (RPMI-8226/L), 78.48 (SR/L)

Примітка. * – в таблиці наведені дані інгібування клітинних ліній

Таблиця Б.9

Цитотоксична дія синтезованих сполук щодо раку нирок (RC) в концентрації 10.00 μM

Сполука (№ NCI)	Ріст клітинних ліній раку*, %
1.3 (743172/1)	81.39 (CAKI-1/RC), 99.42 (SN12C/RC), 83.16 (UO-31/RC)
1.4 (748078/1)	91.95 (768-0/RC), 84.24 (ACHN/RC), 78.48 (CAKI-1/RC), 84.39 (RXF 393/BC), 97.89 (SN12C/RC), 68.89 (UO-31/RC)
1.18 (748079/1)	94.68 (768-0/RC), 90.43 (ACHN/RC), 97.40 (RXF 393/BC), 98.68 (SN12C/RC), 79.73 (UO-31/RC)
2.3 (747531/1)	90.73 (768-0/RC), 45.75 (A498/RC), 74.61 (ACHN/RC), 96.24 (RXF 393/RC), 84.63 (SN12C/RC), 61.21 (UO-31/RC)
4.16 (752585/1)	85.65 (CAKI-1/RC), 77.04 (UO-31/RC)
4.18 (748080/1)	84.09 (ACHN/RC), 86.40 (CAKI-1/RC), 93.48 (RXF 393/RC), 89.58 (SN12C/RC), 57.30 (UO-31/RC)
5.1 (752586/1)	97.44 (ACHN/RC), 84.09 (CAKI-1/RC), 66.84 (UO-31/RC)
5.14 (748067/1)	92.06 (768-0/RC), 90.53 (A498/RC), 57.54 (ACHN/RC), 52.74 (CAKI-1/RC), 90.15 (RXF 393/RC), 89.11 (SN12C/RC), 32.31 (UO-31/RC)
5.16 (757570/1)	77.33 (A498/RC), 91.93 (ACHN/RC), 65.60 (CAKI-1/RC), 96.78 (RXF 393/RC), 89.37 (SN12C/RC), 45.36 (UO-31/RC)
5.18 (757571/1)	83.98 (A498/RC), 90.74 (ACHN/RC), 66.31 (CAKI-1/RC), 96.84 (RXF 393/RC), 83.04 (SN12C/RC), 48.91 (UO-31/RC)

Примітка. * – в таблиці наведені дані інгібування клітинних ліній

Цитотоксична дія синтезованих сполук щодо меланоми (М) в концентрації 10.00 μM

Сполука (№ NCI)	Ріст клітинних ліній раку*, %
1.3 (743172/1)	90.39 (LOX IMVI/M), 91.70 (MALME-3M/M), 91.86 (SK-MEL-2/M), 83.32 (UACC-62/M)
1.4 (748078/1)	86.68 (LOX IMVI/M), 91.07 (M14/M), 59.42 (MALME-3M/M), 93.41 (SK-MEL-2/M), 93.72 (SK-MEL-5/M), 87.49 (UACC-257/M), 87.31 (UACC-62/M)
1.18 (748079/1)	96.44 (LOX IMVI/M), 90.83 (M14/M), 90.59 (SK-MEL-2/M), 92.57 (SK-MEL-5/M), 89.94 (UACC-257/M), 80.52 (UACC-62/M)
2.3 (747531/1)	73.67 (LOX IMVI/M), 79.98 (M14/M), 74.22 (SK-MEL-2/M), 88.38 (SK-MEL-5/M), 97.91 (UACC-257/M), 85.01 (UACC-62/M)
4.16 (752585/1)	97.57 (SK-MEL-2/M)
4.18 (748080/1)	87.28 (LOX IMVI/M), 79.37 (MALME-3M/M), 94.82 (M14/M), 97.61 (MDA-MB-435/M), 93.95 (SK-MEL-2/M), 89.47 (SK-MEL-5/M), 94.43 (UACC-257/M), 78.12 (UACC-62/M)
5.1 (752586/1)	97.16 (LOX IMVI/M), 99.45 (SK-MEL-2/M), 95.49 (SK-MEL-5/M), 91.93 (UACC-257/M), 98.33 (UACC-62/M)
5.14 (748067/1)	66.18 (LOX IMVI/M), 82.20 (M14/M), 95.52 (SK-MEL-2/M), 74.84 (SK-MEL-5/M), 64.48 (UACC-257/M), 46.04 (UACC-62/M)
5.16 (757570/1)	82.28 (LOX IMVI/M), 82.40 (M14/M), 84.88 (SK-MEL-5/M), 77.48 (UACC-62/M)
5.18 (757571/1)	81.24 (LOX IMVI/M), 82.13 (MALME-3M/M), 84.84 (SK-MEL-5/M), 66.70 (UACC-62/M)

Примітка. * – в таблиці наведені дані інгібування клітинних ліній

Таблиця Б.11

Цитотоксична дія синтезованих сполук щодо раку ЦНС (CNSC) в концентрації 10.00 μ M

Сполука (№ NCI)	Ріст клітинних ліній раку*, %
1.3 (743172/1)	98.92 (SF-539/CNSC), 96.20 (SNB-19/CNSC), 92.42 (SNB-75/CNSC), 94.17 (U251/CNSC)
1.4 (748078/1)	84.99 (SF-539/CNSC), 94.73 (SNB-75/CNSC), 98.98 (U251/CNSC)
1.18 (748079/1)	88.54 (SF-539/CNSC)
2.3 (747531/1)	99.79 (SF-295/CNSC), 89.43 (SF-539/CNSC), 87.31 (SNB-19/CNSC), 62.24 (SNB-75/CNSC), 74.63 (U251/CNSC)
4.16 (752585/1)	76.59 (SNB-75/CNSC), 98.33 (U251/CNSC)
4.18 (748080/1)	97.20 (SF-295/CNSC), 83.32 (SF-539/CNSC), 98.43 (U251/CNSC)
5.1 (752586/1)	98.94 (SF-295/CNSC), 95.69 (SNB-19/CNSC), 68.91 (SNB-75/CNSC), 88.23 (U251/CNSC)
5.14 (748067/1)	75.81 (SF-295/CNSC), 76.11 (SF-539/CNSC), 80.64 (SNB-19/CNSC), 46.74 (SNB-75/CNSC), 92.20 (U251/CNSC)
5.16 (757570/1)	95.87 (SF-268/CNSC), 94.57 (SF-539/CNSC), 99.83 (SNB-19/CNSC), 65.25 (SNB-75/CNSC), 95.18 (U251/CNSC)
5.18 (757571/1)	87.95 (SF-268/CNSC), 91.41 (SF-295/CNSC), 98.84 (SF-539/CNSC), 93.92 (SNB-19/CNSC), 67.42 (SNB-75/CNSC), 93.54 (U251/CNSC)

Примітка. * – в таблиці наведені дані інгібування клітинних ліній

Додаток В.1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація реакцій циклоконденсації та гідролітичного розщеплення в ряду похідних 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів як перспективних біологічно активних сполук
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет
Автори: С.В. Холодник, С.І. Коваленко
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** 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. – V.81, Issue 2. – P. 359–391; 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. Okovytyy*, S.V. Shishkina // Вісник фармації. – 2015, №4. – С. 56-62.
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри органічної хімії Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара
(назва закладу)
5. **Термін впровадження:** з 01.09.2015 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Оптимізовані реакції циклоконденсації та гідролітичного розщеплення в ряду похідних 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, які протікають з високими виходами. Одержані речовини представляють інтерес як перспективні хіміотерапевтичні та гіпоглікемічні сполуки. Дані методи 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.

Завідувач кафедри
органічної хімії
д.х.н., професор

С.І. Оковитий

Додаток В.2



«Затверджую»

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет імені
І. Я. Горбачевського МОЗ України

І. Кліш
серпень 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин із гіпоглікемічною дією серед *N*-заміщених [3-арил-1*H*-1,2,4-триазоло-5-іл)феніл]амінів
(назва пропозиції для впровадження)
- Установа, її адреса, виконавець:** Запорізький державний медичний університет
Автори: Холодняк С. В., Коваленко С. І.
(установа-розробник, адреса, П. І. Б. авторів)
- Джерела інформації:** Патент України № 94667 МПК (2009) С07D 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. (UA). – Заявл. 02.06.2014; Опубл. 25.11.2014. – Бюл. № 22: 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.
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- Впроваджено:** до використання в навчальній та науково-дослідній роботі кафедри фармацевтичної хімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»
(назва закладу)
- Термін впровадження:** з 01.09.2015 р.
- Ефективність впровадження:** відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Серед досліджених [2-(3-арил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів та їх <i>N</i> -заміщених виявлені сполуки, які виявляють гіпоглікемічну активність; деякі з речовин представляють значний інтерес для подальшої хімічної модифікації, а також створення на їх основі нових цукрознижувальних засобів. Фрагменти представлено 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 матеріалі з дисципліни «фармацевтична хімія».		

- Зауваження, пропозиції:** продовжувати цілеспрямований пошук речовин із гіпоглікемічною активністю серед [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів та їх *N*-заміщених.

Відповідальний за впровадження:
Декан фармацевтичного факультету,
к. фарм. н., доц.

Д. Коробко

Додаток В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор ДВНЗ «Український
 державний хіміко-технологічний університет»
 Д.т.н., проф.  Голєус В.І.
 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація реакцій циклоконденсації та гідролітичного розщеплення в ряду похідних 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів як перспективних біологічно активних сполук

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет

Автори: С.В. Холодняк, С.І. Коваленко

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

3. **Джерело інформації:** 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. – V.81, Issue 2. – P. 359–391; 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 // *Вісник фармації*. – 2015, №4. – С. 56-62.

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри технології органічних сполук та фармацевтичних препаратів ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет»

(назва закладу)

5. **Термін впровадження:** з 01.09.2015 р.

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

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Оптимізовані реакції циклоконденсації та гідролітичного розщеплення в ряду похідних 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів. Синтезовані 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів та [(3-арил-1,2,4-триазоло-5-іл)феніл]аміни представляють інтерес як перспективні хіміотерапевтичні та гіпоглікемічні сполуки. Дані методи 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 В.4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка препаративних методів синтезу [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол)феніл]амінів як вихідних сполук для подальшої хімічної модифікації
(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет

Автори: С.В.Холоднюк, С.І. Коваленко

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

3. Джерело інформації: 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 // Вісник фармації. – 2015, №4. – С. 56-62; Патент України №94667 МПК (2009) C07D 253/00. Заміщені [2-(3-R-1H-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]аміни, що проявляють гіпоглікемічну активність // Холоднюк С.В., Жернова Г.О., Шабельник К.П., Антипенко Л.М., Тржецинський С.Д., Коваленко С.І., Білий А.К. (UA). – Заявл. 02.06.2014; Опубл.25.11.2014.- Бюл. №22
(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

4. **Впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», у лекційний курс «Методи органічного синтезу» при вивченні теми «Гетероциклічні сполуки».

5. **Термін впровадження:** з 01 жовтня 2015 р.

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

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Розроблено новий метод синтезу [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол)феніл]амінів гідролітичним розщепленням піримідинового циклу 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-c]-хіназолінів. Обговорені оптимальні умови синтезу та вплив замісника у фенільній субституенті на даний процес.		

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по розробці препаративних методів синтезу в даному ряді сполук

Відповідальні за впровадження:

В.о. директора
Інституту хімії та хімічних технологій,
д.ф.н., проф.

В.Й. Скорохода

Завідувач кафедри технології
біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
д.х.н., проф.

В.П. Новіков

Додаток В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
Національного фармацевтичного університету
професор _____ А.Л. Загайко
« _____ » _____ 2015 року

Акт впровадження

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Пошук потенційних гіпоглікемічних агентів серед нових *N*-арилкарбамідів та *N*-арилсульфамідів [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів»
2. **Установа, її адреса, виконавець:** Запорізький державний медичний університет, 69035, Запоріжжя, пр.. Маяковського 26;
С.В. Холодняк, К.П. Шабельник, С.І. Коваленко

3. Джерела інформації:

- 1) 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. (UA). – и 2014 06073. - Заявл. 02.06.2014; Опубл.25.11.2014.- Бюл. №22.
- 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.
4. **Впроваджено:** кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет.
5. **Термін впровадження:** 11.09. 2015 р. – 11.09.2016 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Синтезовані раніше невідомі <i>N</i> -арилкарбаміди та <i>N</i> -арилсульфаміди [2-(3- <i>R</i> -1 <i>H</i> -[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів», вивчені їх будова, спектральні характеристики. Серед зазначених похідних виявлені сполуки з високою гіпоглікемічною дією і вони можуть бути використані як прекурсори для формування масивних комбінаторних бібліотек потенційних цукрознижуючих агентів. Результати роботи впроваджені у науковий процес кафедри фармацевтичної хімії та суттєво підвищують синтетичну доступність окремих класів гетероциклічних сполук.		

7. **Зауваження, пропозиції:** створити більш широко сфокусовану бібліотеку (понад 300 сполук) і провести синтез нових гіпоглікемічних агентів серед *N*-арилкарбамідів та *N*-арилсульфамідів [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]амінів використовуючи сучасні розрахункові методи (молекулярний докінг, QSAR-аналіз тощо).
«11» вересня 2015 року (протокол № 2)

Відповідальний за впровадження:
Зав. кафедри фармацевтичної хімії,
д. фарм. н., професор



В.А. Георгіянец

Додаток В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького,
професор Чоп'як В.В.
"26" 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Цілеспрямований пошук потенційних хіміотерапевтичних засобів серед похідних хіназоліну, триазолу та їх конденсованих аналогів
(назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет,
Автори: Холоднюк С.В., Шабельник К.П., Коваленко С.І.
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації:** 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. – V.81, Issue 2. – P. 359–391; Протимікробна та протигрибкова активність похідних хіназоліну, триазолу та їх конденсованих аналогів / С.В. Холоднюк, 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.
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- Рекомендовано впровадити:** до використання у навчальній та науково-дослідній роботі кафедри фармацевтичної, органічної та біорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
(назва закладу)
- Термін впровадження:** з 01.03.2015 р.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Синтезовані раніше невідомі (3 <i>H</i> -хіназолін-4-іліден)гідразиди арилкарбонових кислот, 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>c</i>]хіназоліни та 2-(3-арил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол)феніламіни, вивчені їх будова, спектральні характеристики. Серед зазначених похідних виявлені сполуки з високою антибактеріальною, анти фунгіцидною та протираковою активністю і вони можуть бути використані як прекурсорі для формування масивних комбінаторних бібліотек потенційних хіміотерапевтичних засобів. Результати роботи впроваджені у науковий процес кафедри фармацевтичної, органічної та біорганічної 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 біорганічної хімії,
д.фарм.н., професор



Р.Б. Лесик

Додаток В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Професор з наукової роботи
 Запорізького національного університету,
 д.істор.н., професор Васильчук Г.М.
 2015 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація реакцій циклоконденсації та гідролітичного розщеплення в ряду похідних 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів - перспективних біологічно активних сполук
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет
Автори: С.В. Холодник, С.І. Коваленко
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** 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. – V.81, Issue 2. – P. 359–391; 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. Okovytyy*, S.V. Shishkina // Вісник фармації. – 2015, №4. – С. 56-62.
 (назва, рік видання, вихідні дані тощо)
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та навчальній роботі кафедри хімії Запорізької національного університету
 (назва закладу)
5. **Термін впровадження:** з 01.10.2015 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Оптимізовані реакцій циклоконденсації та гідролітичного розщеплення в ряду похідних 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, які протікають з високими виходами. Одержані речовини представляють інтерес як перспективні хіміотерапевтичні та гіпоглікемічні сполуки. Дані методи 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:

В.о. завідувач кафедри хімії,
 д.б.н., професор



О.А. Бражко