



Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

КРАСОВСЬКА НАТАЛЯ ІГОРІВНА

УДК: 547.856'792.1'631.7'593.2.057.03/.04+615.276

КАРБОКСИЛВМІСНІ ([1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*c*]ХІНАЗОЛІНИ ТА  
ЇХ ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОХІДНІ: СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ  
ВЛАСТИВОСТІ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ

226 – фармація, промислова фармація

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
Н. І. Красовська

Науковий керівник  
Коваленко Сергій Іванович  
доктор фармацевтичних наук, професор

Запоріжжя – 2022

## АНОТАЦІЯ

Красовська Н.І. Карбоксилвмісні ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни та їх функціональні похідні: синтез, фізико-хімічні властивості та протизапальна активність. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2022.

Дисертаційна робота присвячена спрямованому пошуку нових біологічно активних речовин серед карбоксилвмісних хіназолінів, [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів та їх функціональних похідних з використанням методології *in silico*, *in vitro* та *in vivo*, розробці препаративних методик їх синтезу, вивченню фізико-хімічних властивостей та протизапальної активності, встановленню закономірностей «будова-дія», дослідженню впливу активних сполук на рівень біомаркерів запалення, окресленню напрямків подальшої структурної модифікації та рекомендації найбільш активної сполуки для подальших фармакологічних досліджень.

В першому розділі дослідження проведено узагальнення та критичний огляд літературних даних, в яких показані сучасні підходи до пошуку протизапальних агентів серед заміщених хіназолін-4-онів, 4-амінохіназолінів, конденсованих та спіро-конденсованих хіназолінів. Детально обговорені підходи до їх синтезу та показано, що похідні зазначеної гетероциклічної системи мають значний біологічний потенціал і є цікавими для пошуку та створення на їх основі нових високоефективних і малотоксичних протизапальних агентів з різностороннім механізмом дії (інгібітори ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЛОГ-15, NO, PGE<sub>2</sub>, IL-1b, IL-6, TNF-α). Встановлено, що реакційна здатність 2-(4(3*H*)-хіназолініліден)гідразидів алкіл-(арил-)дикарбонових кислот у формуванні невідомих карбоксилвмісних ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, їх споріднених гетеро-



циклів та функціональних похідних практично не вивчалась, а протизапальна активність не досліджувалася.

В дисертаційній роботі проведено дизайн досліджень, сформована віртуальна бібліотека біологічно активних речовин на основі 4-гідразінохіназоліну та його функціоналізованих і конденсованих похідних та проведений віртуальний скринінг на основі прогнозування «лікоподібних» параметрів, токсичності та молекулярного докінгу, який дозволив окреслити напрям подальших синтетичні та біологічні дослідження.

Удосконалені препаративні методики синтезу 2-(4(3*H*)-хіназолініліден)гідразидів дикарбонових кислот та їх естерів ацилюванням 4-гідразінохіназоліну ацилгалогенідами, імідазолідами моноестерів дикарбонових кислот або циклічними ангідридами дикарбонових кислот. Обговорені особливості їх синтезу в залежності від природи вихідних реагентів, тривалості реакції, температури та каталізаторів.

Досліджені особливості перебігу реакції гетероциклізації 2-(4(3*H*)-хіназолініліден)гідразидів дикарбонових кислот та їх естерів, як методів синтезу відповідних [1,2,4]триазоло-[1,5-*c*]хіназолінів, які б містили карбоксильні або етоксикарбонільні «фармакофорні» групи. Показано, що даний клас сполук може бути синтезований «*one-pot*» методами, безпосередньою взаємодією 4-гідразінохіназоліну з етил 2-хлоро-2-оксоацетату (етил 3-хлоро-3-оксопропіонату) за наявності органічної основи або з циклічними ангідридами у середовищі льодяної оцтової кислоти при тривалому кип'ятінні.

Вперше розроблені методи синтезу моноестерів (2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразіно-1-карбоніл)бензойних кислот шляхом ацилювання 4-гідразінохіназоліну активованими моноестерами арилдикарбонових кислот, як підхід для формування триазолохіназолінових систем з *o*-(*m*-, *n*-)карбоксифенільними групами. Проведено системне дослідження щодо розробки методів синтезу [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойних кислот та їх естерів за умов реакції гетероциклізації алкіл 2(3-, 4-)-(2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразин-1-карбоніл)бензоатів та окисної циклізації (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідра-



зиніліден)метил)бензойних кислот. Встановлено фактори, що обмежують перебіг гетероциклізації та окисної циклізації. Показано, що (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразид(гідразон) з *o*-карбоксіфенільною групою не утворює трициклічні системи, а за умов перегрупування Дімрота утворюють альтернативні продукти реакції за рахунок наближених нуклеофільних центрів.

Встановлено, що гідроліз етил ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензоатів не є препаративним методом для синтезу відповідних кислот, оскільки молекула зазнає додаткового гідролітичного розщеплення піримідинового циклу з утворенням (5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)бензойних кислот.

Проведена модифікація карбоксильної групи з метою посилення проти-запальної активності амінолізом естерів або активованих ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот. Встановлено, що найбільш ефективним та простим у виконанні є амінолізом *N*-ацилімідазолідів (карбонілдїмідазольний метод).

Синтезовані «білдинг-блоки» для створення синтетичної комбінаторної бібліотеки ароматичних та частково гідрованих 5-моно- та 2,5-дикарбоксивмісних [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, а саме 3-*R*-5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазолі, які одержані нуклеофільним розщепленням піримідинового циклу 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів в умовах кислотного гідролізу.

На основі 3-*R*-5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазолів з використанням «*one-pot/two-step*» та «*one-pot/three-step*» процесів, як стратегії побудови нових гетероциклів, синтезовані 5-заміщені 2-*R*-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни, (2-*R*-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)бензойні кислоти, 7-оксо-2-*R*-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*-(5*H*)-алканкарбонові кислоти, 2-*R*-ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-9(13*bH*)-они та (2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)алканкарбонові кислоти.

Всі синтезовані речовини очищено методом кристалізації. Будову синтезованих сполук підтверджена фізико-хімічними методами аналізу, а саме елементним аналізом, <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР-спектрометрією, а їх індивідуальність –



методом хромато-мас-спектрометрії. Проведений детальний аналіз  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів дозволив встановити ряд закономірностей їх будови, а саме гідразин-гідразонну та гідразид-гідразонну таутомерію для 2-(4(3*H*)-хіназолініліден)–гідразидів дикарбонових кислот, алкіл 2(3-, 4-)-(2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразин-1-карбоніл)бензоатів та азол-азольна таутомерія для (5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот. Виявлені закономірності розщеплення характеристичних протонів у  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах для нових класів синтезованих сполук.

В ході виконання дисертаційної роботи було синтезовано 92 сполуки, для яких проведено дослідження протизапальної активності на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету, кафедр фармакології, фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки ЗДМУ, фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології ЗДМУ.

Розроблена стратегія пошуку НПЗЗ серед карбоксивмісних хіназолінів, [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів та їх функціональних похідних дозволила виявити ряд закономірностей «структура-активність»:

- обов'язковим фактором у прояві високої протизапальної активності (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразидів моно-(ди-)карбонових кислот є наявність етоксикарбонільних або карбоксильних груп і, що важливо, подовження лінкерного фрагменту між гідразидною та карбоксильною групою на дві або три гомологічні одиниці приводить до зниження активності, а введення до бутіленового фрагменту метильної або циклопентильної груп – до посилення активності;
- заміна етоксикарбонільного або карбоксиалкільного фрагменту у відповідних (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразидів на етоксикарбонілфеніл- або карбоксифенільний фрагмент не приводить до значного посилення антиексудативної дії, а протизапальна активність у даному ряду зменшується від *n*-, через *o*- до *m*-ізомеру;



- перехід до планарних [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів приводить до значної втрати протизапальної активності практично у всіх випадках та не залежно від природи замісників у положеннях 2 та 5 гетероциклу;
- зміна планарності циклу, а саме перехід до дикарбоксимісних 5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, позитивно впливає на протизапальну активність, а посилення активності спостерігається при наявності у положенні 5 карбоксифенільної, у положенні 2 етоксикарбонільної та 4-етоксикарбонілфенільної груп;
- ацетилювання по ребру *a* 5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів піролідинонового циклу з карбоксильною або карбоксиетильною групами в ангулярному положенні 4а приводить до втрати протизапальної активності, незалежно від замісників у положенні 2;
- структурна модифікація карбоксильної групи у відповідних ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот шляхом введення залишків бензил-(арил-)амінів з «фармакофорними» групами (метокси-, галоген) приводить до посилення протизапальної активності;
- «малі молекули», а саме 3-*R*-2-(5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазолі)етоксикарбонільної або карбоксиетильної груп у положенні 3, їх заміна на карбокси- або етоксикарбонілфенільний фрагмент приводить до пониження активності.

Встановлено, що введення сполук **12.2**, **12.3** та **12.6-12.9** при ексудативному запаленні лапки щура, яке викликане введенням карагеніну, є досить ефективним та приводить до суттєвого гальмування запальних процесів, а саме активації синтезу eNOS, зниження вмісту нітротірозину на 30,88-67,37%, вмісту ЦОГ-2 на 24,87-79,80%, IL-1b – на 18,98-92,2%, С-реактивного білку на 45,49-76,69% та кількості нейтрофілів у плазмі на 18,81-59,34% у порівнянні контролем. Дві сполуки, а саме 4-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназолін-5-іл)- (**12.2**) та 2-гідрокси-5-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)- (**12.3**) -бензойні кислоти



проявляють протизапальну та антиоксидантну дію, яка конкурує з фармакологічним аналогом – диклофенак натрій.

Встановлено, що досліджувані сполуки не є інгібіторами ЦОГ-1, ЦОГ-2 та ЛОГ-15, за винятком є 4-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойної кислоти, і, вірогідно, мають інший механізм дії. Проте, дане ствердження потребує додаткової перевірки, а саме досліджень по інгібуванню ЦОГ-1 в експериментах *in vitro*.

Проведені дослідження на протизапальну активність дозволили виявити ряд перспективних сполук, які за силою протизапального ефекту конкурують з еталоном-порівняння «Диклофенак натрій» та потребують більш поглибленого вивчення на інших експериментальних моделях запалення, а аналіз взаємозв'язку «структура-активність» серед карбоксивмісних похідних хіназоліну, конденсованих та анельованих аналогів підтвердив важливу роль карбоксильної групи у прояві протизапальної активності та дозволив визначитися з напрямками подальшої структурної модифікації.

Результати досліджень дисертаційної роботи впроваджені та використовуються в науково-дослідному та навчальному процесі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків), кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедр фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії та загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», кафедри хімії Запорізького національного університету.

**Ключові слова:** дизайн, синтез, докінг, хіназоліни, споріднені гетероцикли, фізико-хімічні властивості, спектральні характеристики, протизапальна активність, взаємозв'язок «структура-активність».



## ABSTRACT

Krasovska N.I. Carboxyl-containing [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines and their functional derivatives: synthesis, physicochemical properties and anti-inflammatory activity. – The qualification paper as manuscript.

Thesis for the Degree of PhD in the field of knowledge 22 "Healthcare", specialty 226 "Pharmacy, industrial pharmacy" - Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2022.

The present paper devoted to the purposeful search of the biologically active compounds among carboxyl-containing quinazolines, [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines and their functional derivatives using *in silico*, *in vitro* and *in vivo* methods, elaboration of their preparation methods, studying of their physicochemical properties and anti-inflammatory activity, estimation of “structure-biological activity” correlation, studying of the obtained compounds effects on the level of inflammation biomarkers, evaluation of the promising directions of further structural modification of lead-compounds and recommendation of the most active compounds for advanced studies.

Systematized and critical review of literature data that describe the modern approaches for search of the anti-inflammatory agents among substituted quinazoline-4-ones, 4-aminoquinazolines, condensed and spiro-condensed quinazolines is presented in the first chapter of thesis. The approaches for the synthesis of the in-focus compounds were discussed in detail. It was shown that derivatives of aforementioned heterocyclic system have significant biological potential and are interesting in scope of elaboration of novel low toxic and effective anti-inflammatory drugs with various mechanisms of activity (inhibitors of COX-1, COX-2, LOX-15, NO, PGE2, IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$ ) on their basis.

It was found, that role of 2-(4(3*H*)-quinazolinylidene)hydrazides of alkyl-(aryl)-dicarboxylic acids as initial compounds for synthesis of carboxyl-containing [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines, related heterocycles and functional derivatives



was not studied and anti-inflammatory activity of listed above compounds was not estimated.

The preparative methods for 2-(4(3*H*)-quinazolinylidene)hydrazides of dicarboxylic acids and their esters via acylation of 4-hydrazinoquinazolines by acylhalides, imidazolides of monoesters of dicarboxylic acids or cyclic anhydrides of dicarboxylic acids were elaborated and improved. The features of their synthesis (duration, temperature regime and nature of catalysts) in dependence on the nature of initial compounds were discussed.

The features of heterocyclisation of 2-(4(3*H*)-quinazolinylidene)hydrazides of dicarboxylic acids and their esters as methods of preparation of corresponding [1,2,4]triazolo-[1,5-*c*]quinazolines that contain carboxylic and ethoxycarbonyl ‘pharmacophore’ groups were studied. It was shown that abovementioned class of compounds could be prepared by ‘one-pot’ condensation of 4-hydrazinoquinazoline with ethyl 2-chloro-2-oxoacetate (ethyl 3-chloro-3-oxopropanoate) in presence of organic base or cyclic anhydrides in glacial acetic acid under long-term reflux. For the first time synthetic procedure for (2-(quinazoline-4(3*H*)-yliden)hydrazino-1-carbonyl)benzoic acids monoesters via acylation of 4-hydrazinoquinazoline by activated forms of aryldicarboxylic acids was elaborated. Subsequently, (2-(quinazoline-4(3*H*)-yliden)hydrazino-1-carbonyl)benzoic acids monoesters can be used as initial compounds for formation of triazinoquinazoline systems with *o*-(*m*-, *p*-)-carboxyphenyl groups.

The peculiarities of alkyl 2(3-, 4-)-(2-(quinazolin-4(3*H*)-yliden)hydrazine-1-carbonyl)benzoates heterocyclisation and oxidative cyclization of (quinazolin-4(3*H*)-yliliden)hydrazinylidene)methyl)benzoic acids as approaches for synthesis of [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids and their esters were studied in detail. The factors that limit the processes of heterocyclization and oxidation were estimated as well. It was shown that quinazoline-4(3*H*)-yliden)hydrazide (hydrazone) with *o*-caboxyphenyl group does not form tricyclic system, but forms alternative reaction products due to the presence of close each to other nucleophilic centers.



It was shown that hydrolysis of ethyl ([1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoates can not be used as preparative method for synthesis of corresponding acids due to the possibility of additional hydrolytic cleavage of pyrimidine ring what resulted formation of (5-(2-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)benzoic acids.

The modification of carboxylic group aimed to the improving of anti-inflammatory activity was conducted by aminolysis of esters or activated ([1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)alkyl-(aryl-)carboxylic acids. It is estimated that aminolysis of N-acylimidazolides (carbonyldiimidazole method) is the most effective and easy to perform method for carboxylic group modification.

3-*R*-5-(2-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazoles that can be considered as “building-blocks” for synthesis of combinatorial library of aromatic and partly hydrogenated 5-mono- or 2,5-dicarboxylic [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines were obtained by nucleophilic cleavage of pyrimidine cycle of 2-*R*-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines in conditions of hydrolysis in acidic medium.

Abovementioned building blocks were used in «*one-pot/two-step*» and «*one-pot/three-step*» procedures for synthesis of 5-substituted 2-*R*-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines, (2-*R*-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-yl)benzoic acids, 7-oxo-2-*R*-6,7-dihydropyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-4*a*(5*H*)-alkylcarboxylic acids, 2-*R*-isoindolo[2,1-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-9(13*bH*)-ones and (2-*R*-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-yl)alkylcarboxylic acids.

All synthesized compounds were purified by recrystallisation. The structure of obtained compounds was proven by complex of physicochemical methods that includes <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR-spectrometry, their individuality was proven by LC-MS method. The conducted <sup>1</sup>H NMR study allowed to estimate some regularities of synthesized compounds structure, namely the existence of hydrazine-hydrazone and hydrazide-hydrazone tautomerism for 2-(4(3*H*)-quinazolinylidene)hydrazides of dicarboxylic acids, alkyl 2(3-, 4-)-(2-(quinazolin-4(3*H*)-yliden)hydrazin-1-carbonyl)benzoates andazole tautomerism for (5-(2-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-



triazol-3-yl))alkyl-(aryl-)carboxylic acids. The features of characteristic signals splitting in  $^1\text{H}$  NMR spectra of novel compounds were evaluated.

Within the framework of present study 92 compounds were synthesized. For obtained compounds study of their anti-inflammatory activity was conducted at the Training Medical and Laboratory Center of ZSMU, department of pharmacology, pharmacognosy and pharmaceutical botany of ZSMU and department of pharmacology and medical formulation with the course of physiology of ZSMU.

The elaborated strategy for search of the novel anti-inflammatory agents among carboxyl-containing quinazolines, [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines and their derivatives allowed to estimate «structure-biological activity» correlations:

- it was found that presence of carboxyl and ethoxy carbonyl fragment is essential for manifestation of high anti-inflammatory activity of corresponding (quinazolin-4(3*H*)-yliden)hydrazides of mono-(di-)carboxylic acids. The prolongation of linker-group between hydrazide and carboxylic fragment per two or three homological units results decreasing of activity. At the same time introduction of methyl and cyclopropyl fragment to butylene moiety results the increasing of anti-inflammatory activity;

- the substitution of ethoxycarbonyl or carboxyalkyl fragment in molecule of corresponding (quinazoline-4(3*H*)-yliden)hydrazides by ethoxycarbonylphenyl or carboxyphenyl moiety does not lead to the increasing of activity. The anti-inflammatory activity in this group of compounds changes in the series *para*- > *ortho*- > *meta*-;

- the conversion to planar [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines results the loss of the anti-inflammatory activity independently the nature of substituents in positions 2 and 5 of heterocyclic system;

- the synthesis of non-planar dicarboxyl-containing 5,6-dihydro[1,2,4]-triazolo[1,5-*c*]quinazolines is reasonable approach for synthesis of new anti-inflammatory agents. The increasing of activity was observed in case of introduction of carboxyphenyl group to the position 5 and ethoxycarbonyl or 4-ethoxycarbonylphenyl fragment to the position 2;



- annellation of pyrrolidine cycle with carboxy-group or carboxyethyl moiety at the angular (position 4a) carbon atom to a-side of 5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines results the loss of biological activity independently on the nature of substituents in position 2;
- the modification of carboxylic group in the molecules of corresponding ([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl)alkyl-(aryl-)carboxylic acids *via* introduction of moieties of benzyl-(aryl-)amines with «pharmacophore» groups (methoxy-groups, halogens) leads to the improvement of anti-inflammatory activity;
- the «small molecules», namely 3-R-2-(5-(2-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazoles reveal significant anti-exudative activity. The presence of ethoxycarbonyl or carboxyethyl groups in position 3 is essential for presence of biological activity. The substitution of abovementioned fragments by carboxyphenyl or ethoxy-carbonylphenyl moieties leads to the decreasing of activity.

It was estimated that administration of compounds **12.2**, **12.3** and **12.6-12.9** in the carrageenan-induced exudative inflammation is effective and leads to the significant slowdown of inflammation processes including activation of eNOS synthesis, decreasing of nitrotyrosine level by 30,88-67,37%, content of COX-2 by 24,87-79,80%, IL-1b – by 18,98-92,2%, C-reactive protein by 45,49-76,69% and quantity of neutrophiles in plasma by 18,81-59,34% in comparison with control. Two compounds, namely 4-(2-(ethoxycarbonyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo-[1,5-c]quinazoline-5-yl)- (**12.2**) and 2-hydroxy-5-(2-(ethoxycarbonyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-5-yl)- (**12.3**) -benzoic acids reveal anti-inflammatory activity that comparable with activity of reference compound Sodium Diclofenac.

It was estimated that studied compounds except 4-(2-(ethoxycarbonyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-5-yl)benzoic acids are not COX-1, COX-2 or LOX-15 inhibitors and have alternative mechanism of action. This assertion requires the additional studies of COX-1 inhibiting activity *in vitro*.

The conducted studies for anti-inflammatory activity allowed to detect the series of the promising compounds that by the level of pharmacological effect



competes with reference drug Sodium Diclophenac and require the advanced studies on other experimental models. The analysis of “structure-biological activity” correlations that was conducted for carboxyl-containing quinazolines and their condensed derivatives proved the essential role of carboxylic group for manifestation of anti-inflammatory activity and allowed to determine the promising directions of structural modification.

The results of the qualification study were implemented and used in research and teaching work of the department of pharmaceutical chemistry of National pharmaceutical university (Kharkiv), department of pharmaceutical chemistry of I. Horbachevsky Ternopil national medical university, departments of pharmaceutical, organic and bioorganic chemistry and general, bioinorganic, physical and colloid chemistry of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, department of technology of biologically active compounds, pharmacy and biotechnology of National university “Lviv Polytechnic”, department of chemistry of Zaporizhzhia national university.

**Key words:** design, synthesis, docking, quinazoline, related heterocycles, physicochemical properties, spectral characteristics, anti-inflammatory activity,” structure-biological activity” correlation.

#### *Список публікацій здобувача*

1. Stavytskyi V., Voskoboinik O., Antypenko O., Krasovska N., Shabelnyk K., Konovalova I., Shishkyna S., Kholodniak S., Kovalenko S.. (2020). Tandem heterocyclization of 2-(azolyl-(azinyl-))anilines as an efficient method for preparation of substituted pyrrolo[1,2-*a*]azolo-(azino-)[*c*]quinazolines. *J. Heterocyclic Chem.*, 57(3):1249-1260. <https://doi.org/10.1002/jhet.3862>. (*Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконала частково хімічну експериментальну частину, приймала участь в узагальненні результатів та підготовці статті до друку*).

2. Krasovska N., Stavytskyi V., Nosulenko I., Karpenko O., Voskoboinik O., Kovalenko S. (2021). Quinazolin-containing hydrazides of dicarboxylic acids and



products of their structural modification – novel class of anti-inflammatory agents. *Acta Chimica Slovenica*, 68: 395-403. <https://doi.org/10.17344/acsi.2020.6440>. (Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконала хімічну та приймала участь у біологічній експериментальній частині, брала участь в узагальненні результатів фізико-хімічних та біологічних досліджень та підготовці статті до друку).

3. Krasovska N.I., Stavytskyi V.V., Kholodniak S.V., Antypenko O.M., Voskoboinik O.Yu., Kovalenko S.I. (2021). Pyrrolo[1,2-*a*]azolo-(azino-)[*c*]–quinazolines and their derivatives as 15-LOX inhibitors: Design, in vitro studies and QSAR-analysis. *Journal of Research in Pharmacy (J. Res. Pharm.)*, 25(5): 1-9. <https://doi.org/10.29228/jrp.2021.00>. (Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою, виконувала частину біологічного експериментального дослідження, приймала участь в узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

4. Krasovska N. I., Stavytskyi V. V., Nosulenko I. S., Voskoboinik O. Yu., Kovalenko S. I. (2022). Carboxyl-containing quinazolines and related heterocycles as carriers of anti-inflammatory activity. *Zaporozhye medical journal*, 24(1), 91-101. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.1.241286>. (Дисертантка брала участь у проведенні літературного пошуку за темою, у виконанні біологічної експериментальної частини, в узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

5. Krasovska N.I. (2022). Approaches to synthesis of ([1,2,4]triazolo[1,5-*c*]–quinazolin-2-yl)benzoic acids as potential anti-inflammators. *Farmatsevtichnyi zhurnal (Фармацевтический журнал)*, 3: 44-54. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.05>.

6. Пат. на корисну модель 142661 Україна, МПК (2020.01), С07D 253/00. 4а-*R*-5,6-Дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(тетразоло-)-[1,5-*c*]хіназолін-7-(4а*H*)-они // Ставицький В. В., Красовська Н.І., Антипенко О. М., Шабельник К. П., Холодняк С.В., Воскобойник О.Ю, Коваленко С.І. (UA). заявка №u 2019 10920; Заявл. 05.11.2019; Опубл. 25.06.2020, Бюл. № 12. (Дисертантка брала



*участь у проведенні літературного пошуку за темою, у виконанні хімічної експериментальної частини, в узагальненні результатів та підготовці патенту).*

7. Ставицький В.В., Красовська Н.І., Воскобойнік О.Ю., Мартиненко Ю.В., Коваленко С.І. Фрагмент-орієнтований дизайн у спрямованому пошуку протизапальних агентів серед заміщених азоло-(азино-)[с]хіназолінів та їх конденсованих аналогів. Мат. науково-практ. 89 конф. з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (19-20.09.2019): у 2 т. / редкол.: А. А. Котвіцька та ін. – Харків: НФаУ, **2019**. – Т. 1. – С.69. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).*

8. Stavytskyi V., Krasovska N., Voskoboinik O., Kovalenko S. Purposeful search of novel anti-inflammatory agents among substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]azolo-(azino-)[c]quinazolines. 10th International Pharmaceutical Conference «Science and Practice 2019» (15.11.2019), Kaunas, Lithuania, **2019**, С. 105. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).*

9. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С., Коваленко С.І. Підходи до синтезу, модифікація та протизапальна активність етил 2-([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)-карбонових кислот. Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ-2020» (10.04.2020), м. Дніпро. – Дніпро: «Середняк Т.К.», **2020**. – С. 180-181. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).*

10. Krasovska N., Stavytskyi V., Nosulenko I., Berest G., Voskoboinik O., Kovalenko S. Search for compounds with 15-LOX-inhibitive activity among carboxycontaining azolo-(azino-)-[c]quinazolines. International E-conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations!» (23.10.2020). Lithuania, Kaunas, **2020**. - С. 53. ISBN 978-9955-15-669-7. *(Особистий внесок –*



*брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).*

11. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Шабельник К.П., Антипенко О.М., Носуленко І.С., Берест Г.Г., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. Заміщені піроло[1,2-*a*]азоло-(азино-)[*c*]хіназоліни – перспективний клас протизапальних агентів. Мат. науково-практичн. конф. з міжнародною участю «Актуальні питання фармакології та медичної біохімії, присвяченої 100-річчю з дня народження проф. О.О. Столярчука» (15-16.10.2020), Вінниця, **2020**. - С. 29-32. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).*

12. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Коваленко С.І., Девіняк О.Т. Фармакофорні моделі для віртуального скринінгу потенційних протизапальних засобів серед похідних піроло[1,2-*a*]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолінів. Abstract the 6th International scientific and practical conference «Priority directions of science and technology development» (February 20-22, 2021) SPC «Sci-conf.com.ua», Kyiv, Ukraine. **2021**. P. 158-161. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).*

13. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С., Берест Г.Г.. Протизапальна активність моно- та дикарбоксилвмісних хіназолінів та споріднених гетероциклічних сполук. Матеріали XXVIII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка «Topical issues of new medicines development» (18-19 березня 2021 р., Харків). – Харків: НФаУ, **2021**. - С. 347-349. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).*

14. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. Особливості формування карбоксилвмісних хіназолінів та [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів на основі арилдикарбонових кислот. Мат. V Всеукраїнської наукової конференції «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної



хімії та матеріалів ТАСХ-2021» (10.04.2021, Дніпро). – Дніпро, **2021**. С. 153-155. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).*

15. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. 2- та 5-карбоксіалкілвімісні[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни – потенційний клас протизапальних агентів. Мат. міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (16 квітня 2021 р.). – Х. : НФаУ, **2021**. - С. 122. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).*

16. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С. 2-(5-)карбоксіалкіл[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни – потенційні антифлогістики. Мат. Всеукраїнської наукової конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (15-16.04.2021, Запоріжжя). – Запоріжжя, **2021**. - С. 34. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).*

17. Холодняк С.В., Красовська Н.І., Ставицький В.В., Коваленко С.І. Особливості взаємодії 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з кетокарбоновими кислотами та біологічні властивості синтезованих сполук. Мат. науково-практ. конф. з міжнародною участю «Current Trends in Pharmaceutical Chemistry and Standardization of Medicines» (25.26.05.2020). – Тернопіль: ТНМУ, **2021**. – С. 30-31. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).*

18. Красовська Н.І., Неліпа А.В. Синтез (2-R-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)арилкарбонових кислот як потенційних протизапальних агентів. Мат. Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (04.02.2022, Запоріжжя). – Запоріжжя, ЗДМУ, **2022**. – С. 79-80. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).*



## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 ХІНАЗОЛІНИ ТА ЇХ КОНДЕНСОВАНІ АНАЛОГИ, ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ АГЕНТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)...	33
1.1 Заміщені хіназолін-4-они, як потенційні протизапальні агенти..	35
1.2 Заміщені 4-амінохіназоліни, як потенційні протизапальні агенти...	50
1.3 Конденсовані та спіроконденсовані хіназоліни, як потенційні протизапальні агенти.....	57
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	67
2.1. Експериментальна хімічна частина.....	67
2.2 Експериментальна біологічна частина.....	72
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА МЕТОДІВ СИНТЕЗУ ТА МОДИФІКАЦІЯ 5-МОНО- ТА 2,5-ДИКАРБОКСИВМІСНИХ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]- ХІНАЗОЛІНІВ, ЇХ ГІДРОВАНИХ ТА АНЕЛЬОВАНИХ АНАЛОГІВ...	76
3.1 Дизайн дослідження.....	76
3.2. Підходи до синтезу 2-алкіл-(алкарил-, карбоксиалкіл-)- [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів.....	78
3.3 Підходи до синтезу 2-арил-(карбоксифеніл-)[1,2,4]триазоло- [1,5-с]хіназолінів.....	83
3.4 Синтез та спектральні характеристики бензил- та ариламів ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)алкіл(арил-)карбонових кислот..	90
3.5 Нуклеофільне розщеплення (деградація) піримідинового ци- клу 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів.....	93
3.6 5+1-гетероциклізація як препаративний підхід до синтезу моно- та дикарбоксивмісних триазоло[1,5-с]хіназолінів.....	97
3.7 Висновки.....	103



РОЗДІЛ 4 БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КАРБОКСИВМІСНИХ ХІНАЗОЛІНІВ, КОНДЕНСОВАНИХ АНАЛОГІВ ТА СПОРІДНЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ.....	105
4.1 <i>In silico</i> дослідження синтезованих сполук.....	105
4.1.1 ADME-аналіз синтезованих сполук.....	106
4.1.2 Визначення спорідненості до ключових ферментів та токсико- метричних параметрів синтезованих сполук.....	111
4.2 Протизапальна активність синтезованих сполук та SAR-аналіз (взаємозв'язок «структура-активність»).....	113
4.3 Дослідження впливу синтезованих сполук на рівень біохіміч- них маркерів запалення при експериментальній «карагеніновій» моделі.....	117
4.4 Дослідження ймовірного механізму дії «сполук-лідерів» з вико- ристанням візуалізації молекулярного докінгу.....	120
4.5 Дослідження ЛОГ-інгібуючої активності синтезованих сполук	127
4.6 Висновки.....	129
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	134
ДОДАТКИ.....	160



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
АФК	– активні форми кисню
БАР	– біологічно активні речовини;
ГЕБ	– гематоенцефалічний бар'єр
ДГФР	– дигідрофолатредуктаза
ДМСО	– диметилсульфоксид
ДМФА	– диметилформамід
ДФПГ	– 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил
КССВ	– константа спін-спінової взаємодії
ЛД <sub>50</sub>	– середньотоксична доза
ЛОГ	– ліпооксигеназа
+М	– позитивний мезомерний ефект
МЛС	– множинна лікарська стійкість
мас-	– мас-спектрометрія
ТЕА	– триетиламін
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
РСА	– рентгеноструктурний аналіз
ТГФ	– тетрагідрофуран
ЦНС	– центральна нервова система
ЦОГ-1	– циклооксигеназа I типу
ЦОГ-2	– циклооксигеназа II типу
<sup>1</sup> H ЯМР	– протонний ядерний магнітний резонанс
<sup>13</sup> C ЯМР	– вуглецевий ядерний магнітний резонанс
AP-1	– білок-активатор 1
DIPEA	– <i>N,N</i> -діізопропілетиламін;
«drug-like»	– подібність до ліків
CDI	– <i>N,N'</i> -карбонілдіімідазол
CDK2	– циклінзалежна кіназа 2



ED <sub>50</sub>	– середньоефективна доза
eNOS	– ендотеліальна синтаза оксиду азота
5-HT <sub>3</sub>	– рецептор 5-гідрокситриптаміна
IC <sub>50</sub>	– концентрація напівмаксимального інгібування
IL-1 $\beta$	– інтерлейкін, який кодується геном IL1 $\beta$
IL-6	– інтерлейкін, який кодується геном IL-6
log P	– ліпофільність
log S	– розчинність у воді
LPS	– ліпополісахариди
MAPK	– мітоген-активована протеїнкіназа
p38 MAPK	– мітоген-активуюча протеїнкіназа p 38
NDGA	– нордигідрогваяретова кислота
NMDA	– іонотропний рецептор глутамату
NF- $\kappa$ B	– універсальний ядерний фактор транскрипції
NO	– оксид азоту
PAR <sub>2</sub>	– активований протеазою рецептор 2
PARP-1	– полі[АДФ-рибозо]полімераза 1 типу
PGE <sub>2</sub>	– простагландин E <sub>2</sub>
SAR	– взаємозв'язок «структура-активність»
SYK	– нерцепторна тирозинкіназа
SwissADME	– веб-інструмент для оцінки фармакокінетики, подібності та сумісності малих молекул з ліками
TLR	– однопрохідні трансмембранні рецептори
TNF- $\alpha$	– фактор некрозу пухлини

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Лікарські засоби, які поєднують у своїй структурі ароматичний або гетероциклічний фрагменти з «фармакофорною» карбоксильною групою, широко представлені на фармацевтичному ринку, і що важливо, саме зазначена комбінація структурних елементів присутня у молекулах нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Дана група лікарських засобів широко застосовується у медичній практиці для лікування пацієнтів, які страждають від болю та запальних станів, таких як хронічний біль, остеоартрит, ревматоїдний артрит, післяопераційні стани, менструальні болі, і навіть як анальгетики та антипіретики. Більшість популярних НПЗЗ відносять до похідних саліцилової кислоти, оцтової або пропіонової кислот, єнолієвої кислоти, антранілової кислоти тощо. Незважаючи на певні відмінності хімічної будови, зазначені групи препаратів мають загальний механізм реалізації всіх фармакологічних ефектів. Даний механізм дії полягає у здатності НПЗЗ пригнічувати синтез простагландинів (PG) шляхом інгібування активності ферментів циклооксигеназ (ЦОГ). Виділені комплекси ЦОГ із деякими НПЗЗ та проведені рентгеноструктурні дослідження дозволили пояснити ключову роль «фармакофорної» карбоксильної групи у формуванні фермент-лігандних взаємодій та вплив її наявності на активність та селективність. При цьому встановлено, що комплекси ЦОГ-1 та ЦОГ-2 з НПЗЗ мають подібні стикування карбоксильної групи з амінокислотними залишками у кармані ензимів. Карбоксильна група диклофенаку з ЦОГ-1 утворює водневі зв'язки з гідроксиметильною групою SER530 (2,53 Å) та фенольним гідроксилом Tyr385 (2,68 Å), а з ЦОГ-2 – подібні водневі зв'язки з гідроксиметильною групою SER530 (2,65 Å) та фенольним гідроксилом Tyr385 (2,73 Å). Отже, більшість традиційних НПЗЗ, у структурі яких наявна карбоксильна група, мають подібні взаємодії з ензимами, що і пояснює відсутність селективно-інгібуючої дії. Тим більше, що, незважаючи на високу терапевтичну ефективність, інгібування їх синтезу приводить до широкого спектру побічних ефектів



НПЗЗ, включаючи гастро-, гепато- та нефро-токсичність, серцево-судинні ризики, гіпертензію та інші розлади.

Зазначене, безперечно ставить під сумнів давню репутацію цих «чудо-ліквів» у зв'язку з їх побічною дією та неконтрольованим використанням у медицині. Оскільки в багатьох випадках без застосування НПЗЗ неможливо обійтися, контрольоване їх використання, створення та відносна їх безпека є запорукою часу, що може запобігти ризику органної недостатності. Отже, і на сьогодні актуальним є спрямований пошук НПЗЗ шляхом раціонального поєднання «фармакофорів», пошуку нових хімічних структур, розробка нових комбінаторних препаратів у формі проліквів НПЗЗ, які спрямовані на зменшення токсичних ефектів, покращення їх ефективності та біодоступності.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету за темами: «Спрямований пошук біологічно активних речовин серед анельованих похідних хіназоліну та птеридину» (проблема «Фармація», № реєстрації 0117U006961; 2017-2021 рр), «Дизайн і синтез конденсованих піримідинів та створення на їх основі потенційних лікарських засобів з протизапальною, нейро- та метаболітотропною дією» (державне фінансування, № реєстрації 0122U000584; 2022-2024 рр).

Дисертантом особисто синтезовані 2-(4(3*H*)-хіназолініліден)гідразиди дикарбонових кислот та їх естери, *N'*-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)бензогідразиди, естери 2(3-, 4-)-(2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразино-1-карбоніл)бензоатів, (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиніліден)метил)бензойні кислоти, 2-*R*-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназоліни, [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойні кислоти та їх естери, (5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)алкіл-(арил-)карбонові кислоти та їх естери, амідн ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот, 5-карбоксіалкіл-2-*R*-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло-[1,5-*c*]хіназоліни, (2-*R*-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)бензойні кислоти, 7-оксо-2-*R*-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*(5*H*)-алканкарбонові кислоти, 2-*R*-ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]триазоло-



[1,5-*c*]хіназолін-9(13*bH*)-они, 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)алкан-карбонові кислоти, досліджені та обговорені їх фізико-хімічні та біологічні властивості.

**Мета і задачі дослідження.** Метою даного дослідження є спрямований пошук нових протизапальних агентів серед карбоксивмісних хіназолінів та споріднених гетероциклів з використанням методології *in silico*, *in vitro* та *in vivo*, встановлення закономірностей «будова-дія», дослідження впливу активних сполук на біомаркери запалення, розробка напрямків подальшої структурної модифікації та рекомендації найбільш активних сполук для подальших фармакологічних досліджень.

Для досягнення мети вирішувались наступні задачі:

- на основі узагальнення даних літератури окреслити дизайн дослідження, створити віртуальну комбінаторну бібліотеку потенційних протизапальних агентів серед маловідомих карбоксивмісних хіназолінів та споріднених гетероциклів на основі 4-гідразінохіназоліну, провести аналіз структур-кандидатів з використанням ADME-аналізу та молекулярного докінгу до ключових ензимів розвитку процесу запалення та пов'язаних з ними параметрів (токсичність) з використанням комп'ютерних сервісів;
- ресинтезувати відомі та синтезувати ряд нових хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразидів моно-(ди-)алканарбонових кислот, на основі яких сформувані 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни з етоксикарбонільними, карбоксильними, карбоксиалкільними групами з якими пов'язують протизапальну активність;
- розробити та реалізувати стратегію синтезу невідомих 2(3-, 4-)-[1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойних кислот та їх естерів окислювальною циклізацією (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиніліден)метил)бензойних кислот та гетероциклізацією моноестерів 2(3-, 4-)-(2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразіно-1-карбоніл)бензоатів. Встановити фактори, що обмежують перебіг даних реакцій;



- провести функціоналізацію карбоксильної групи у базових молекулах, а саме розробити методи синтезу амідів ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)-алкіл-(арил)-карбонових кислот з використанням різноманітних підходів, з метою посилення активності та покращення фармакокінетичних властивостей;
- ресинтезувати та синтезувати ряд нових «білдинг-блоків» серед 3-R-5-(2-амінофеніл)-1H-1,2,4-триазолів для створення синтетичної комбінаторної бібліотеки ароматичних та частково гідрованих 5-моно- та 2,5-дикарбоксимісних [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів;
- на основі реакції 5+1-гетероциклізації 3-R-5-(2-амінофеніл)-1H-1,2,4-триазолів з карбонільними сполуками, хлорангідридами та ангідридами кислот розробити препаративні методи синтезу (2-R-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-карбонових кислот, 4-(2-R-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойних кислот, 2-R-7-оксо-6,7-дигідропіроло-[1,2-а]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5H)-карбонових кислот та (2-R-[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)алканкарбонових кислот;
- встановити будову синтезованих сполук та вивчити особливості їх спектральних характеристик з використанням комплексу сучасних фізико-хімічних методів;
- провести *in vivo* скринінг на протизапальну активність та за його результатами виявити кореляційну залежність (SAR-аналіз) «будова-дія»;
- дослідити вплив активних сполук на рівень біомаркерів запалення, за допомогою візуалізації молекулярного докінгу запропонувати вірогідний механізм дії, окреслити основні напрямки подальшої структурної модифікації та рекомендувати найбільш активні сполуки для поглиблених фармакологічних досліджень.

*Об'єкт дослідження* – карбоксимісні хіназоліни та споріднені гетероциклічні системи як біологічно активні сполуки.

*Предмет дослідження* – прогнозування токсичності, лікоподібних параметрів, механізму; дизайн структури, способи синтезу, хімічні, фізико-хімічні



та біологічні властивості, залежність структура-активність, біоаналітичні дослідження сполук на основі карбоксивмісних хіназолінів та споріднених гетероциклічних систем.

**Методи дослідження.** Для одержання сполук були використані загальноприйняті методи органічного синтезу, для встановлення особливостей перебігу реакцій, визначення чистоти та структури синтезованих сполук були використані фізико-хімічні методи, зокрема елементний аналіз, хроматомас-спектрометрія,  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопія. Докінгові дослідження здійснювали з використанням програми AutoDock 4.2, структури біомішеней отримано з Protein Data Bank (PDB), конформери генерували у силовому полі MMFF94x методом стохастичного пошуку, розрахунок лікоподібних параметрів здійснювався з допомогою програм ADME. Для вивчення біологічної активності синтезованих сполук використовувалась методологія *in vitro* та *in vivo*, SAR-аналіз, статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми Statistica 10.0 і Microsoft Excel.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше з використанням методології *in silico*, *in vitro*, *in vivo* та класичних методів синтезу одержано 92 сполуки серед карбоксивмісних хіназолінів та споріднених гетероциклів, проведено узагальнення та систематизацію даних щодо фізико-хімічних властивостей та протизапальної активності, окреслені напрямки подальшої структурної модифікації та рекомендовано ряд активних сполук для подальших фармакологічних досліджень.

Проведено узагальнення та критичний огляд літературних даних, в яких показані сучасні підходи до пошуку протизапальних агентів серед заміщених хіназолін-4-онів, 4-амінохіназолінів, конденсованих та спіро-конденсованих хіназолінів. Детально обговорені підходи до їх синтезу та показано, що похідні зазначеної гетероциклічної системи мають значний біологічний потенціал і є цікавими для пошуку та створення на їх основі нових високоефективних і малотоксичних протизапальних агентів з різностороннім механізмом дії (інгібітори ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЛОГ-15, NO, PGE2, IL-1b, IL-6, TNF-a).



Проведено дизайн досліджень, сформована віртуальна бібліотека біологічно активних речовин на основі 4-гідразинохіназоліну та його функціоналізованих і конденсованих похідних та проведений віртуальний скринінг на основі прогнозування лікоподібних параметрів, токсичності та молекулярного докінгу, який дозволив окреслити подальші синтетичні та біологічні дослідження.

Удосконалені препаративні методики синтезу 2-(4(3*H*)-хіназолініліден)гідразидів дикарбонових кислот та їх естерів ацилюванням 4-гідразинохіназоліну ацилгалогенідами, імідазолідами моноестерів дикарбонових кислот або циклічними ангідридами дикарбонових кислот. Обговорені особливості їх синтезу в залежності від природи вихідних реагентів, тривалості реакції, температури та каталізаторів.

Досліджені особливості перебігу реакції гетероциклізації 2-(4(3*H*)-хіназолініліден)гідразидів дикарбонових кислот та їх естерів, як методів синтезу відповідних [1,2,4]триазоло-[1,5-*c*]хіназолінів, які б містили карбоксильні або етоксикарбонільні «фармакофорні» групи. Показано, що даний клас сполук може бути синтезований «*one-pot*» методами, безпосередньою 4-гідразинохіназоліну з ацетил-(пропіоніл-) хлоридами за наявності органічної основи або з циклічними ангідридами у середовищі льодяної оцтової кислоти при тривалому кип'ятінні.

Вперше розроблені методи синтезу моноестерів (2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразино-1-карбоніл)бензойних кислот шляхом ацилювання 4-гідразинохіназоліну активованими моноестерами арилдикарбонових кислот, як підхід для формування триазолохіназолінових систем з *o*-(*m*-, *n*-)-карбоксифенільними групами.

Проведено системне дослідження щодо розробки методів синтезу [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойних кислот та їх ефірів за умов реакції гетероциклізації алкіл 2(3-, 4-)-(2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразин-1-карбоніл)бензоатів та окисної циклізації (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиніліден)метил)бензойних кислот. Встановлено фактори, що обмежують перебіг



гетероциклізації та окисної циклізації та показано, що (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразид(гідразон) з *o*-карбоксіфенільною групою не утворює трициклічні системи, а за умов перегрупування Дімрота утворюють альтернативні продукти реакції за рахунок наближених нуклеофільних центрів.

Встановлено, що гідроліз етил ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензоатів не є препаративним методом для синтезу відповідних кислот, оскільки молекула зазнає додаткового гідролітичного розщеплення піримідинового циклу з утворенням (5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)бензойних кислот.

Проведена модифікація карбоксильної групи з метою посилення проти-запальної активності амінолізом естерів або активованих ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот. Встановлено, що найбільш ефективним та простим у виконанні є аміноліз *N*-ацилімідазолідів (карбонілді-імідазольний метод).

Синтезовані «білдинг-блоки» для створення синтетичної комбінаторної бібліотеки ароматичних та частково гідрованих 5-моно- та 2,5-дикарбоксивмісних [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, а саме 3-*R*-5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазолі, які одержані нуклеофільним розщепленням піримідинового циклу 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів в умовах кислотного гідролізу.

На основі 3-*R*-5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазолів з використанням «*one-pot/two-step*» та «*one-pot/three-step*» процесів, як стратегії побудови нових гетероциклів, синтезовані 5-заміщені 2-*R*-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни, (2-*R*-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)бензойні кислоти, 7-оксо-2-*R*-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*-(5*H*)-алканкарбонові кислоти, 2-*R*-ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-9(13*bH*)-они та (2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)алканкарбонові кислоти.

Проведений детальний аналіз <sup>1</sup>H ЯМР-спектрів дозволив встановити ряд особливостей їх будови, а саме гідразин-гідразонну, гідразид-гідразонну та азол-азольну таутомерію, виявити закономірності розщеплення характеристичних протонів у <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах для нових класів синтезованих сполук.



На основі системного опрацювання результатів *in silico*, *in vitro*, *in vivo* експериментів сформовано та запропоновано стратегію пошуку протизапальних агентів, ідентифіковані «структури-лідери» **2.9, 9.1, 10,3 та 12.2**, які за силою протизапального ефекту конкурують з еталоном-порівнянні «Діклофенак натрій». Виявлені закономірності «структура-активність» дозволили визначитися з напрямками подальшої структурної модифікації та рекомендувати активні сполуки для поглибленого вивчення на інших експериментальних моделях запалення.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентом України на корисну модель № 142661 від 25.06.2020, Бюл. № 12 «4a-R-5,6-Дигідро-[1,2-a][1,2,4]триазоло-(тетразоло-)-[1,5-c]хіназолін-7-(4aH)-они».

**Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.** Розроблені препаративні методи синтезу та виявлені закономірності зв'язку «будова–активність» можуть бути використані для подальшого спрямованого пошуку протизапальних агентів серед невідомих карбоксилвмісних хіназолінів, [1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолінів та їх функціональних похідних. Проведене системне дослідження фізико-хімічних властивостей та спектральних особливостей синтезованих сполук є важливим для теорії та практики сучасної медичної хімії.

Результати досліджень дисертаційної роботи впроваджені та використовуються в науково-дослідному та навчальному процесі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків), кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедр фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії та загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії Львівського національного медичного університету ім. ім. Данила Галицького, кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», кафедри хімії Запорізького національного університету.



**Особистий внесок здобувача.** При виконанні дисертаційної роботи автором разом із науковим керівником визначено стратегію та тактику проведення досліджень, визначено мету та основні завдання роботи. Дисертант самостійно проаналізував сучасну наукову літературу щодо синтезу та протизапальної активності у ряду заміщених хіназолінів та його конденсованих аналогів, що лягло в основу об'єктів дослідження. Дисертантом запропонований дизайн, здійснені *in silico* дослідження (прогнозування токсичності, розрахунок молекулярних дескрипторів, ADME-аналіз, візуалізація молекулярного докінгу); удосконалені, розроблені та апробовані всі препаративні методики синтезу, які наведені у дисертації. Ресинтезовані та синтезовані сполуки, які описані в експериментальній частині, а також інтерпретовані та узагальнені дані їх фізико-хімічних досліджень.

В ході виконання дисертаційної роботи спільно з Навчальним медико-лабораторним центром Запорізького державного медичного університету (д. фарм. н., доц. Щербина Р. О.), кафедрою фармакології, фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки ЗДМУ (зав. каф., д. б. н., проф. Тржецинський С. Д., к. фарм. н. Носуленко І.С.), кафедрою фармакології з медичною рецептурою (зав. каф., д. б. н., проф. Беленічев І.Ф.) реалізовано виконання та узагальнення результатів вивчення протизапальної активності. Спільно з ТОВ «Укроргсинтез» (м. Київ) реалізовано виконання та узагальнення результатів фізико-хімічних методів аналізу ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія). Дисертант брав участь у фармакологічних дослідженнях, а також систематизував і статистично обробляв отримані дані.

Співавторами наукових публікацій є науковий керівник та науковці, які брали участь у синтетичних, фізико-хімічних та фармакологічних дослідженнях. Персональний внесок дисертанта в опублікованих працях зі співавторами вказано у дисертації та авторефераті у списку фахових публікацій.

Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, виконані автором особисто.



**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (19-20.09.2019, Харків), 10th International Pharmaceutical Conference «Science and Practice 2019» (15.11.2019, Kaunas, Lithuania), IV Всеукраїнській науковій конференції «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ-2020» (10.04.2020, Дніпро), International E-conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations!» (23.10.2020, Lithuania, Kaunas), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фармакології та медичної біохімії, присвяченої 100-річчю з дня народження проф. О.О. Столярчука» (15-16.10.2020, Вінниця), 6th International scientific and practical conference «Priority directions of science and technology development» (20-22.02.2021, Kyiv, Ukraine), XXVIII Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка «Topical issues of new medicines development» (18-19.03.2021, Харків), V Всеукраїнській науковій конференції «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ-2021» (10.04.2021, Дніпро), міжнародній науково-практичній дистанційній конференції, присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (16.04.2021, Харків), Всеукраїнській науковій конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (15-16.04.2021, Запоріжжя), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Current Trends in Pharmaceutical Chemistry and Standardization of Medicines» (25.26.05.2020, Тернопіль), 13th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-13), (22-25.06.2021, Ankara, Turkey), Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (04.02.2022, Запоріжжя).



Апробацію дисертаційної роботи проведено на міжкафедральному засіданні кафедр I та II фармацевтичних факультетів та факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету МОЗ України «27» січня 2023 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових робіт, із них: 3 статті у фахових виданнях іноземних держав – членів Євросоюзу (індексуються базами даних Scopus (3 – Q3)), 2 статті у наукових фахових виданнях України, патент на корисну модель України та 12 тез доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 223 сторінці машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», двох розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел та 3 додатків (65 стор.). Обсяг основного тексту 159 сторінок, робота проілюстрована 20 таблицями (додаток А), 65 рисунками. Бібліографія включає 197 джерел літератури, в тому числі 160 іноземною мовою.

## РОЗДІЛ 1

### ХІНАЗОЛІНИ ТА ЇХ КОНДЕНСОВАНІ АНАЛОГИ, ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ АГЕНТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Хіназоліни та їх похідні є достатньо вивченими об'єктами органічної та медичної хімії, їх дослідження розпочато у 19-му сторіччі, і є актуальними по теперішній час. Фундаментальним аспектам хімії даного класу сполук присвячена значна кількість оглядових робіт [1-13]. Цікавість до хіназолінів пов'язана, по-перш, з високою біологічною активністю їх природних аналогів, серед яких відомий цілий ряд алкалоїдів [14-18]. Так, алкалоїди хіназолінового ряду було виділено із декількох сімейств рослин (акантових - *Acanthaceae*, рутових - *Rutaceae*, парнолистникових - *Zygophyllaceae* та інших), із бактерій, тваринних тканин, та деякі отримано із антранілової кислоти біогенетично. Першим із описаних алкалоїдів хіназоліну був вазіцин (пеганін), що його було знайдено в 1888 році в *Adhanoda vasica*, а згодом і в інших рослинах. Потім було виділено, охарактеризовано та синтезовано ряд інших похідних, таких як хризогін, фебрифугін та ізофебрифугін [17]. Їх вважають найбільш цікавими з поміж алкалоїдів хіназоліну, проте вони, нажаль, виявились токсичними для людини. Це дало поштовх як до інтенсивного пошуку нових природних алкалоїдів, так і до синтезу та скринінгу різноманітних похідних цієї гетероциклічної системи. Подібні дослідження дали результат, так ряд нових алкалоїдів з кондесованими хіназоліновим та хіноліновим циклами (люотонін), спірохіназоліни (лапатини А і В, аландитрипінон, алантрипінон, алантрилейнон, алантрифенон, фуміхіназоліни С і Н, хінадолін В, аніхіназолін А та спірохіназолін) було ізольовано із лікарської рослинної сировини. Крім того, ряд представників виділені із культури гіфоміцетів (*Penicillium lapatayae*, *Penicillium thymicola*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavipes*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus sp. FKI-1746*, *Aspergillus nidulans Ma-143*, *Acremonium sp.*, *Eurpenicillium spp.*, *Acremonium sp.*, *Eurpenicillium spp.*). Зазначені алкалоїди проявляють різноманітну активність, антихоліноестеразну, антималярійну, бронхолітичну, цитотоксичну тощо.



По-друге, хіназоліни та похідні є високоефективними біологічно активними речовинами з різносторонньою фармакологічною дією [5, 6, 8, 11, 12, 19-47]. Завдяки впровадженню та використанню інноваційних технологій, встановлено, що даний клас сполук має афінність до аденозинових, бензодіазепінових, NMDA, AMPA, KA, 5-HT<sub>3</sub>, тірозин кіназних, SYK-кіназних, PARP-1-рецепторів, являються інгібіторами фосфодіестерази 10A (PDE10A), дегідрофолатредуктази, глюкозидази, топоізомерази, тімідилат синтази тощо [6, 12, 19-47]. Так, для даного класу сполук характерна гіпоглікемічна, діуретична, протисудомна, протипухлинна, антивірусна, протитуберкульозна, протималарійна, антибактеріальна та інші види активності. Зазначене привело до впровадження у медичну практику цілого ряду протипухлинних лікарських засобів («Гефітиніб», «Ерлотиніб», «Вандетаніб», «Лапатиніб», «Дакомітиніб», «Афатиніб», «Триметрексат» та ін.) [27, 30, 31, 48]. Необхідно відмітити, що хіназоліни також застосовуються у медичній практиці як гіпотензивні («Празозин», «Доксазозин»), гіпоглікемічні («Лінагліптин»), діуретичні («Метолазон», «Квінетазон»), протизапальні («Проквізон»), протівірусні, антибактеріальні лікарські засоби [32-34].

Незважаючи на значну кількість «класичних» методів синтезу хіназолінів [1, 2], в останні роки були узагальнені та розкриті численні синтетичні підходи до його формування з використанням різноманітних технологій. Так, останній огляд [49] присвячено обговоренню методів синтезу даного гетероциклу з використанням гетерогенного каталізу, мікрохвильового випромінювання, реакцій на основі іонних рідин і синтетичних смол, каталітичні реакції з використанням перехідних металів (рутений, цинк, родій, кобальт, нікель, мідь, паладій тощо). Проте, значні наукові досягнення у хімії і біології хіназолінів та його похідних, впевнене насичення фармацевтичного ринку протипухлинними засобами, залишає зазначений клас сполук перспективним у плані пошуку протизапальних лікарських засобів [50]. Тим більш, що у більшості вищезазначених оглядах розкритий протипухлинний, протимікробний, протигрибковий, нейропротективний потенціал даного класу сполук. Отже, у



даному розділі нами проведена спроба узагальнення літературних даних останніх 10 років щодо розробки методів синтезу хіназолінів та їх конденсованих аналогів, як потенційних біологічно активних сполук з протизапальною активністю.

### 1.1 Заміщені хіназолін-4-они, як потенційні протизапальні агенти

Як уже відмічалось, хіназолони-4 є достатньо вивченими об'єктами у медичній хімії. По-перше, вони мають прості методики синтезу, по-друге, використовуються як вихідні сполуки для синтезу інших функціональних похідних хіназоліну, по-третє, проявляють широкий спектр фармакологічної дії, в тому числі протизапальну. Так, синтезу перспективних антиінфламаторних агентів присвячена робота Narendra Babu A. з співавторами, в якій завідомо використаний «фармакофорний» фрагмент – 4-амінобензойна кислота (рис. 1.1) [51]. Підхід до синтезу сполук **1.3** був «класичний», а саме формування 2-метилбензоксазин-4-ону (**1.2**), його взаємодія з аміно-компонентою, а 4-(2-метил-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)бензогідразид (**1.5**) формували через хлорангідрид (**1.4**). Цільові *N'*-ариліден-4-(2-метил-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)бензогідрази (**1.6**) були синтезовані з гідразидів **1.5** та заміщених бензальдегідів у середовищі спирту (схема 1.1) з виходом 55-75%.

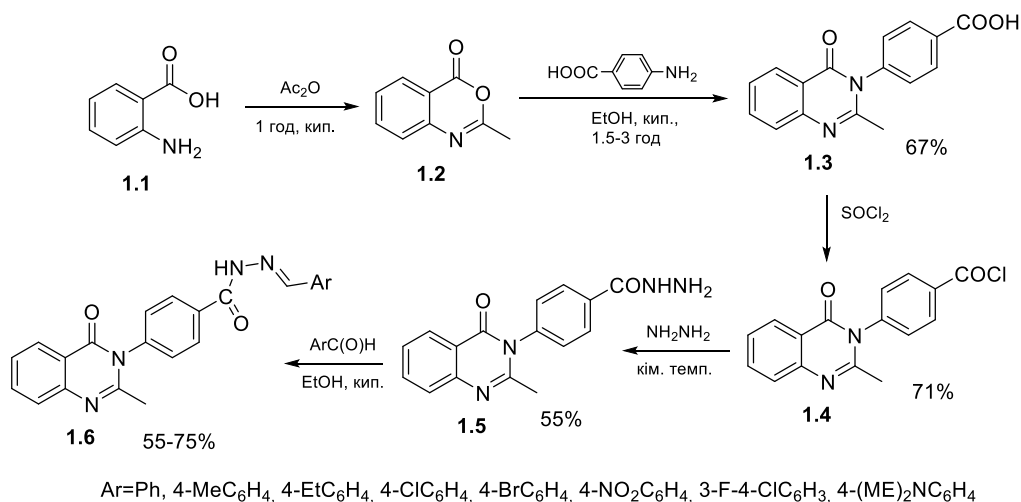


Рисунок 1.1 - Підходи до синтезу *N'*-ариліден-4-(2-метил-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)бензогідразидів



Структуру синтезованих сполук визначено методами ІЧ, ЯМР  $^1\text{H}$ , мас-спектрів та елементного аналізу. Синтезовані сполуки показали помірну протизапальну активність (33-67 %) на експериментальній моделі «карагенінового» набряку лапи щурів.

Zayed зі співавторами описали синтез та протизапальну активність ряду йодовмісних хіназолонів-4 з «фармакофорними» фрагментами, а саме сульфаніламидами у положенні 3 (**1.7**, рис. 1.2) [52]. В якості вихідної сполуки використана 3,5-дйодантранілова кислота, яка реакцією з оцтовим ангідридом була перетворена на бензоксазинове похідне (**1.2**), останнє вводилось у реакцію з відповідними сульфаніламідними препаратами. Дослідження протизапальної дії синтезованих сполук дозволили ідентифікувати *N*-((4-(6,8-дйод-2-метил-4-оксохіназолін-3(4*H*)-іл)феніл)сульфоніл)ацетамід (**1.7**) як сполуку, що за рівнем названого фармакологічного ефекту наближається до препарату порівняння «Ібупрофен».

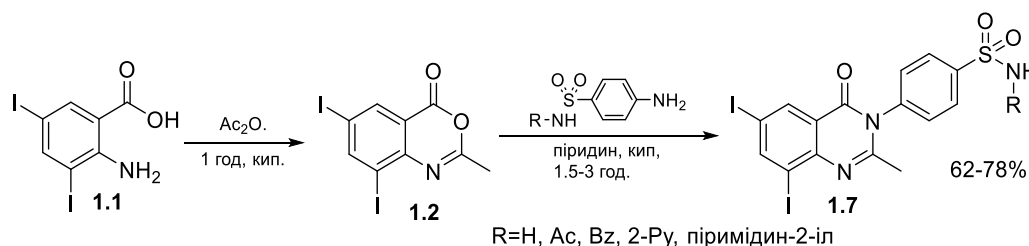


Рисунок 1.2 - Йодовмісні хіназолони-4, з фрагментами сульфаніламідів, перспективні протизапальні агенти

Дослідження Kandapal [53] зі співавторами присвячено встановленню антиінфламаторної активності ряду 3-((4-ариліден)аміно)-2-фенілхіназолін-4(3*H*)-онів (**1.8**, рис. 1.3). Цільові сполуки були одержані реакцією 2-феніл-4*a*,8*a*-дигідро-4*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-4-ону (**1.2**) з ариліденгідразинами, які одержані реакцією ароматичних альдегідів з гідрaziном. Результати біологічних досліджень показали, що синтезовані сполуки у дозі 200 мкг/ кг виявилися ефективними на «карагенановій» моделі запалення у щурів на 4 год експерименту, конкуруючи або наближаючись по ефективності до референс-препарату «Індометацину».

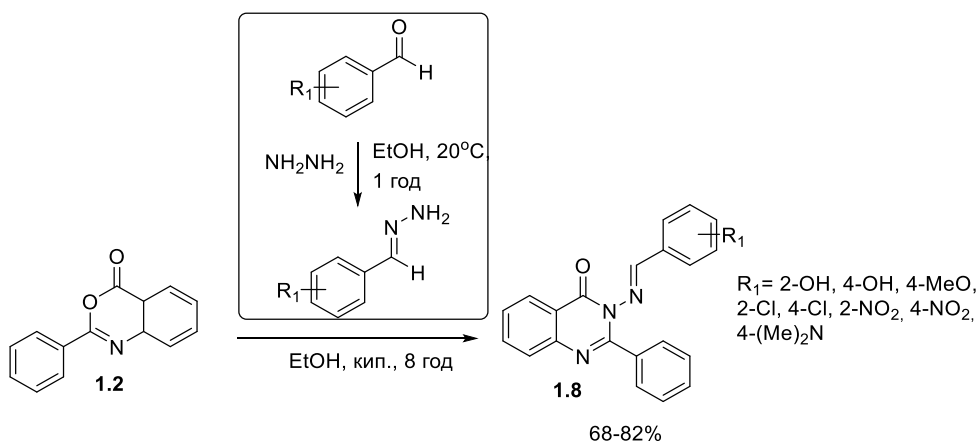


Рисунок 1.3 - Синтез 3-((4-ариліден)аміно)-2-фенілхіназолін-4(3H)-онів, перспективних протизапальних агентів

Ghodge зі співавторами [54] здійснили синтез ряду 2,3-дизаміщених хіназолін-4-онів (**1.10**) та дослідили їх протизапальну дію. Так, для синтезу цільових сполук **1.10** авторами використано «one-pot/two-step» процес, який включав взаємодію ізатового ангідриду (**1.9**) з анілінами з подальшою конденсацією з ароматичними альдегідами (рис. 1.4). Синтезовані сполуки були досліджені на наявність протизапальної дії. Варто відмітити, що автори не обмежилися однією з моделей встановлення протизапальної дії, а використали такі підходи як «карагеніновий» набряк лапи щура, так і модель гранулеми, що обумовлена імплантацією ватної кульки. Результати проведених досліджень дозволили виявити найбільш активну речовину, а саме 3-(4-бромофеніл)-2-(2-нітрофеніл)-2,3-дигідрохіназолін-4-(1H)-он, що виявив виражену достовірну протизапальну дію на обох моделях. Проте, за силою ефекту не перевищував дію натрій диклофенаку.

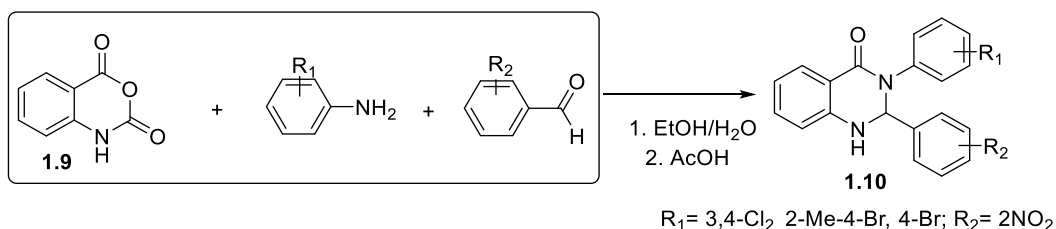


Рисунок 1.4 - Синтез 2,3-дизаміщених хіназолін-4-онів, потенційних протизапальних агентів



El-Hashash зі співавторами [55] описали синтез та протизапальну активність ряду заміщених дибромопохідних хіназоліну (**1.12-1.16**) (рис. 1.5). В якості вихідної сполуки авторами використано *N*-(1-(6,8-дибромо-4-оксо-4*H*-бензо[*d*][1,3]оксазін-2-іл)-2-фенілвініл)бензамід (**1.11**), який синтезований шляхом ацилювання *N*-[ $\alpha$ -бензоїламіноциннамоїл]-3,5-дибромантранілової кислоти оцтовим ангідридом. Відповідний бензоксазон (**1.11**) у реакціях з різноманітними *N*-нуклеофілами (гідразин гідрат, формамід, амонію ацетат, гідроксиламін) перетворюють на цільові сполуки (**1.12-1.15**) з виходом 71-76%. Ряд сполук (**1.12** та **1.14**) піддавали подальшій функціоналізації (реакції ацилювання та конденсації). Проведені скринінгові дослідження підтвердили перспективність пошуку протизапальних агентів серед даного класу речовин. Відмічено, що сполука **1.13** має вищу ефективність, ніж індометацин.

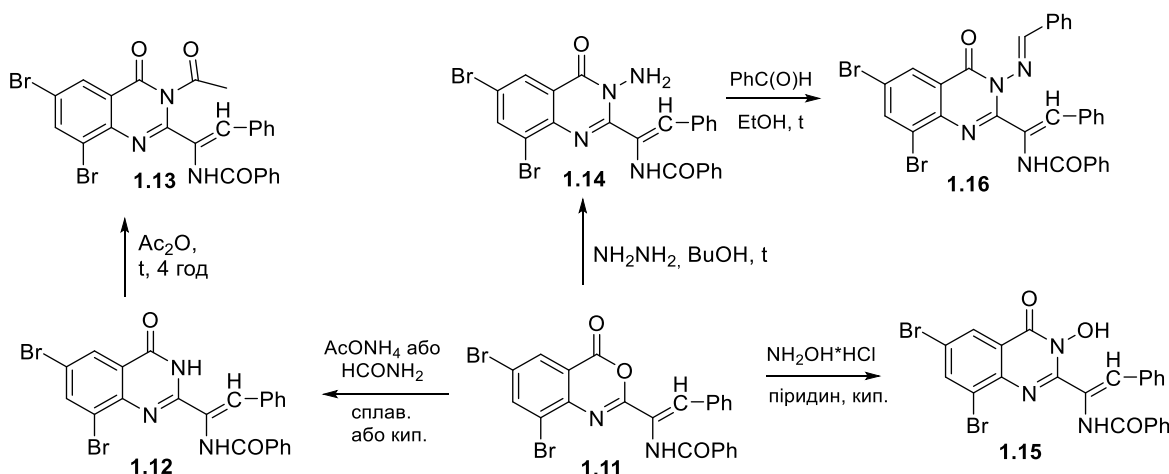


Рисунок 1.5 - Синтез заміщених дибромопохідних хіназолону-4, перспективних протизапальних засобів

Krishnarth зі співавторами [56] здійснили синтез ряду заміщених похідних хіназолону-4, що містять метокси-групи у бензеновому фрагменті. Зазначений підхід є раціональним оскільки відмічені функціональні групи є загальновідомими фармакофорами. Для синтезу сполук **1.19** використано оригінальний підхід, який базується на реакції 3,4,5-триметоксиантранілової кислоти (**1.17**) з реагентом Вільсмеєра з подальшою взаємодією проміжного хлорангідриду (**1.18**) з заміщеними анілінами (рис. 1.6). За результатами біологічних



досліджень виявлено дві сполуки, а саме 3-(2,4-динітрофеніл)-6,7,8-триметоксихіназолін-4(3*H*)-он та 3-(*o*-толіл)-6,7,8-триметоксихіназолін-4(3*H*)-он, які за рівнем протизапальної дії перевищували препарат порівняння.

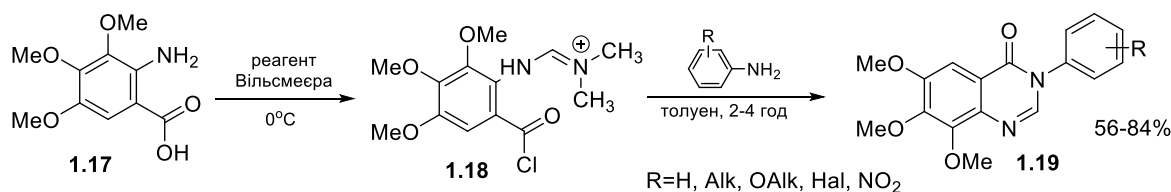


Рисунок 1.6 - Синтез 3-заміщених 6,7,8-триметоксихіназолін-4(3*H*)-онів, потенційних антиінфламаторних агентів

Serya зі співавторами [57] опублікували результати досліджень, що були спрямовані на пошук протизапальних агентів серед заміщених похідних хіназолону-4. Синтез сполук (**1.22**) був реалізований на основі взаємодії антраніламідів (**1.20**) з хлорацетилхлоридом з подальшою взаємодією проміжного продукту реакції (**1.21**) з амінами в присутності калію карбонату. (рис. 1.7). Досліджувані сполуки показали високу протизапальну активність у порівнянні з індометацином із помітним зниження рівня TNF- $\alpha$  (фактор некрозу пухлини), при цьому не проявляючи гастротоксичності.

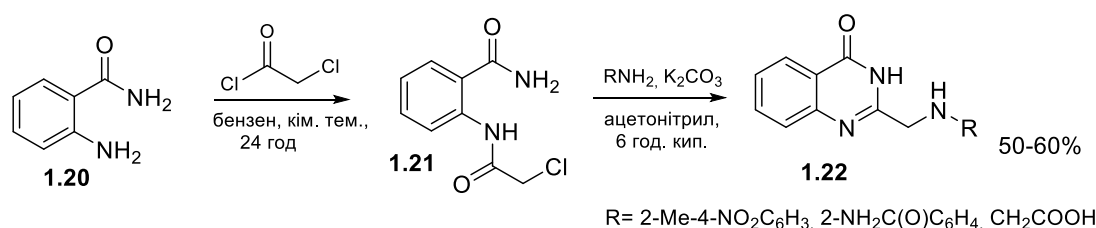


Рисунок 1.7 - Синтез 2-*R*-амінометилхіназолін-4-онів з антиінфламаторною дією

Серія нових фторованих *S*-заміщених 2-меркаптохіназолін-4(3*H*)-онів (**1.24-1.30**) синтезована за загальновідомими підходами з використання в якості вихідної сполуки 3-(4-флуорофеніл)-2-меркаптохіназолін-4(3*H*)-ону (**1.23**, рис. 1.8) [58]. Авторами попередньо проведено молекулярний докінг для всіх сполук до сайту зв'язування ЦОГ-2. Встановлено, що сполуки **1.29** та **1.30** з триазольним, тіадіазольним та оксадіазольним циклом, мають найвищу



спорідненість до ензиму та продемонстрували найвищу інгібуючу дію щодо баранячого ЦОГ-2 *in vitro*.

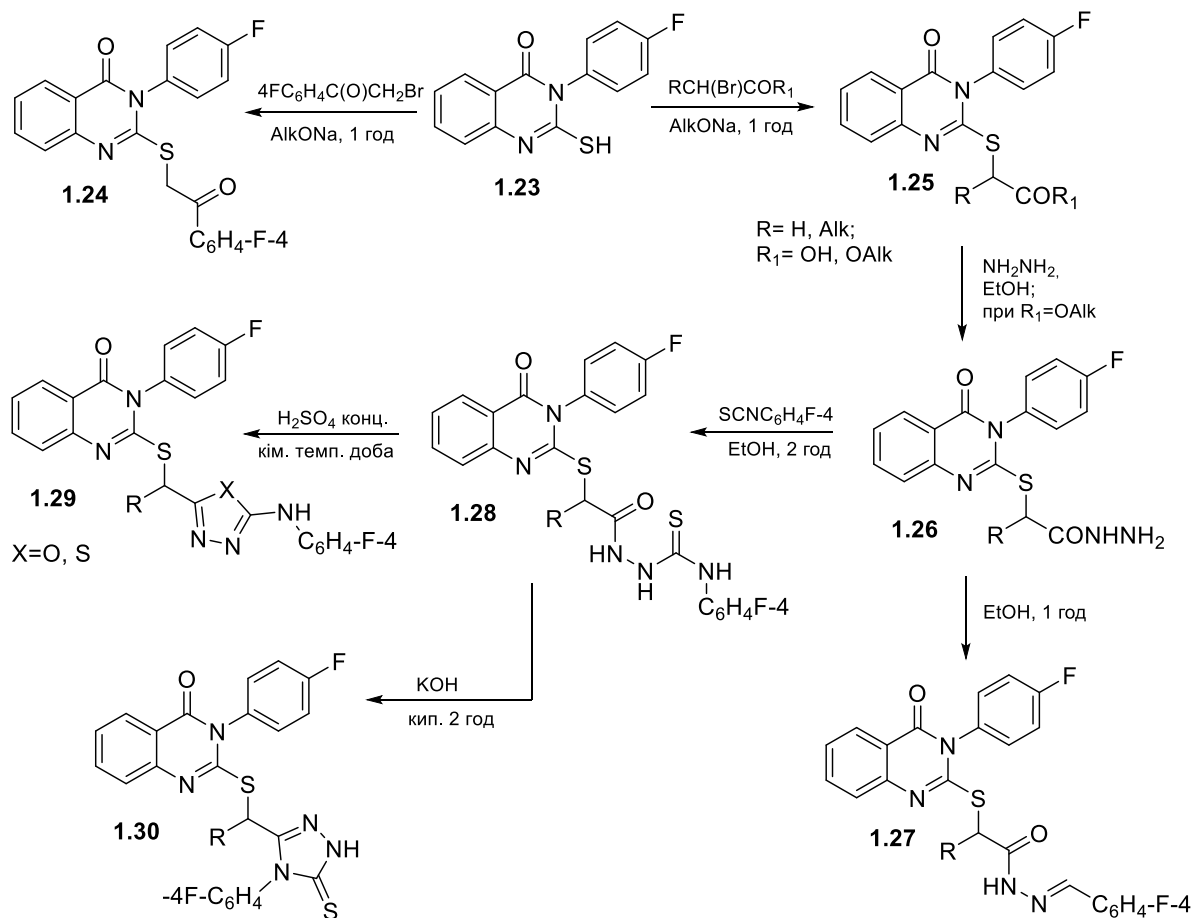


Рисунок 1.8 - Синтез фторованих S-заміщених 3-(4-флуорофеніл)-2-меркаптохіназолін-4(3H)-онів, перспективних антиінфламаторних агентів

Mohamed M.S. зі співавторами розробили стратегію пошуку протизапальних та анагетичних агентів з використанням молекулярного докінгу та структурної модифікації моно- та дибром- заміщених 2-феніл-4(3H)-хіназолінонів [59]. Зазначена модифікація заснована на можливості халконів (1.33) за рахунок приєднання нуклеofilів утворювати різнопланові функціоналізовані похідні (1.34-1.38, рис. 1.9). Більшість досліджених похідних хіназолінону показали високу протизапальну та анагетичну активність із кращим профілем безпеки щодо шлунково-кишкового тракту у експериментальних щурів. Так, сполуки 1.36 проявили протизапальний ефект, який вище індометацину на 25-



40%. Крім того встановлено, що монобромпохідні мають вищу протизапальну активність, ніж дибромпохідні.

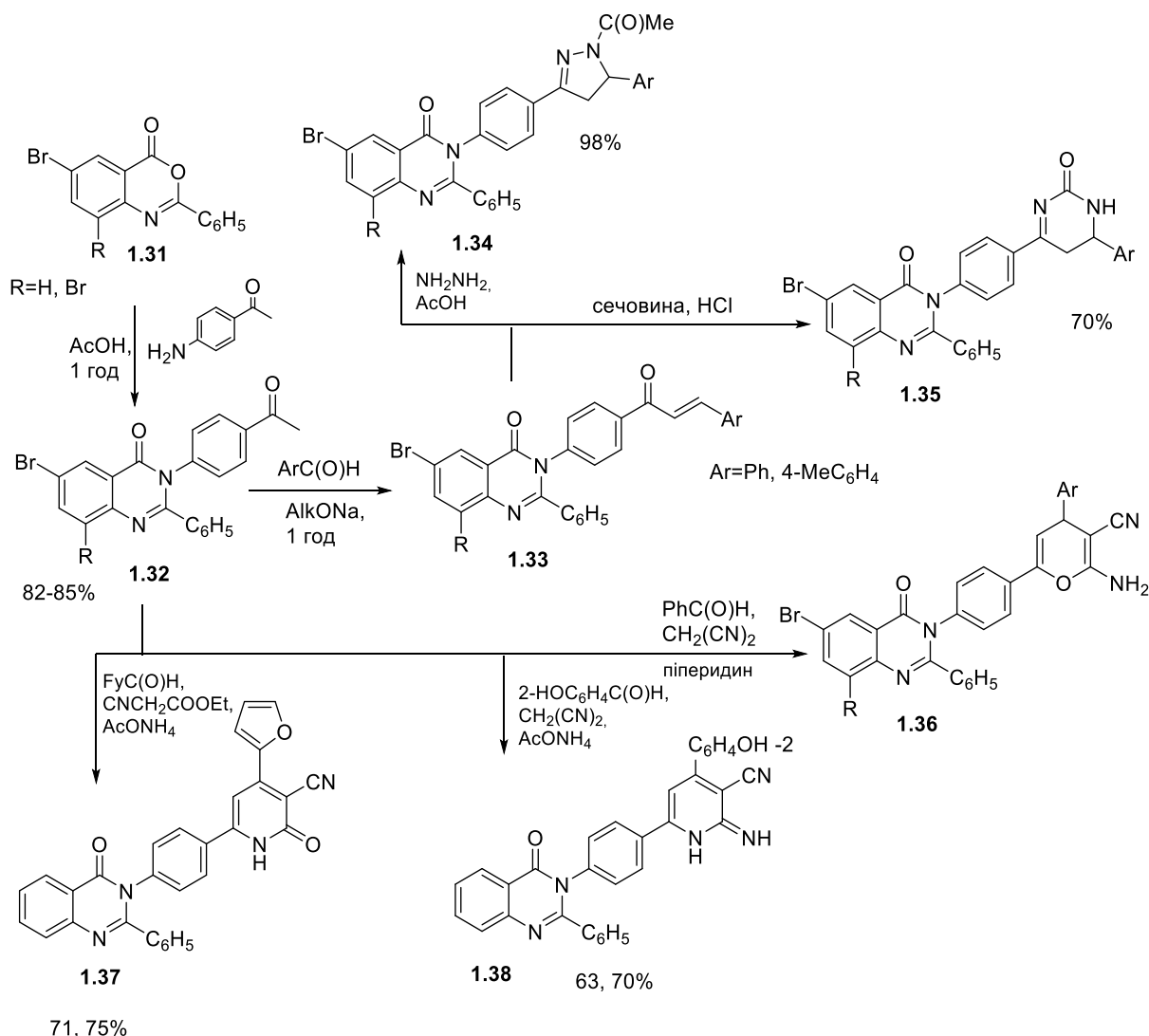


Рисунок 1.9 - Стратегія пошуку протизапальних та анальгетичних агентів серед моно- та дибром- заміщених 2-феніл-4(3H)хіназоліонів

В повідомленні Biswajit Dash з співавторами [60] обговорено синтез та біологічна активність 3-R-7-хлоро-2-фенілхіназолін-4(3H)-онів(тіонів). Запропоновані похідні були синтезовані, як показано на рис. 1.10, через відповідний 7-хлоро-2-феніл-4H-бензо[d][1,3]оксазин-4-он (**1.40**). Останній при взаємодії з нуклеофілами (гідразин гідрат, арилгідразини, семикарбазид та тіосемикарбазид) утворює 3-R-7-хлоро-2-фенілхіназолін-4(3H)-они (**1.41**), тіонування яких приводить до відповідних тіонів **1.42**. Показано, що синтезовані сполуки проявляють помірну знеболювальну та значну протизапальну дію, набли-



жаючись за ефектом до стандартного препарату «Натрій диклофенак». Обговорено, що висока протизапальна активність визначається наявністю аміно-, карбамідної та тіокарбамідної груп у 3-му положенні 2-феніл-4-оксохіназоліну. Заміна оксо- на тіоксо-групу у положенні 4 приводить до її суттєвого пониження. Важливо, що відмічені сполуки є малотоксичними, їх ЛД<sub>50</sub> знаходиться у межах 500-1000 мг/кг.

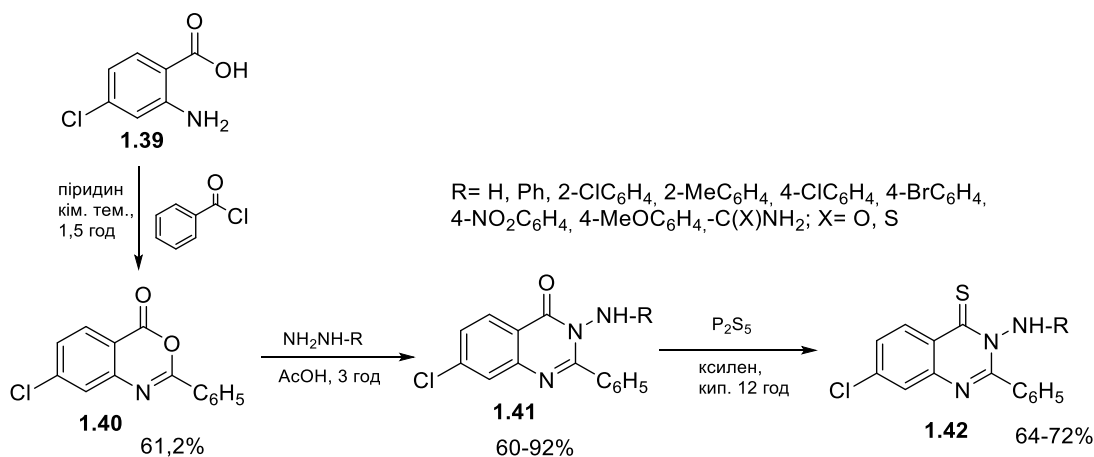


Рисунок 1.10 - Синтез біологічно активних 3-R-7-хлоро-2-фенілхіназолін-4(3H)-онів(тіонів)

Подібний підхід для синтезу заміщених 3-(2-амінофеніл)-2-метилхіназолін-4(3H)-онів (1.44) з 2-метил-4H-3,1-бензоксазин-4-онів (1.43) та о-фенілендіаміну застосували Rajput C.S. та Singhal S. (рис. 1.11) [61]. З сполук 1.44, як вихідних, сформований ряд 3-[2'-(R-бензиліденаміно)феніл]-2-метилхіназолін-4(3H)-онів (1.45), з яких у подальшому за рахунок наявності азаметинового зв'язку були сформовані структури з азетидиновим (1.46) та 1,3-тіазолідиновим (1.47) циклами. Структуру синтезованих сполук однозначно доведено на основі даних ЯМР <sup>1</sup>H та мас-спектрів. Однак, всі синтезовані сполуки показали помірну протизапальну та анальгетичну активність, поступаючись при цьому фенілбутазону. За ствердженням авторів, похідні азетидину та тіазолідинону виявилися активнішими за відповідні основи Шиффа.

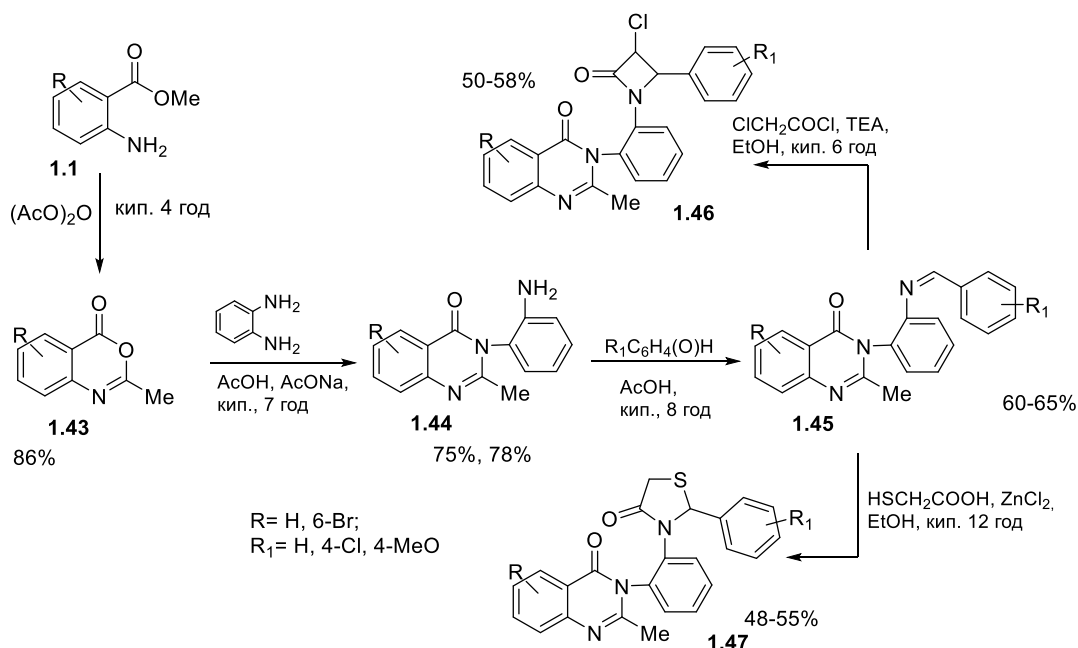


Рисунок 1.11 - Підходи до синтезу структур із азетидиновим та 1,3-тіазолідиновим циклами на основі 3-[2'-(*R*-бензиліденаміно)феніл]-2-метилхіназолін-4(3*H*)-онів

Спрямованому пошуку протизапальних та аналгетичних агентів серед 2-меркапто-(гідразино-)-3-етил-3*H*-хіназолін-4-онів (**1.48**, **1.50**) присвячена робота індійських вчених [62]. Автори розробили оригінальний синтез відповідного тіону (**1.48**) через метилантранілат та метил етилкарбамодітіолат (рис. 1.12).

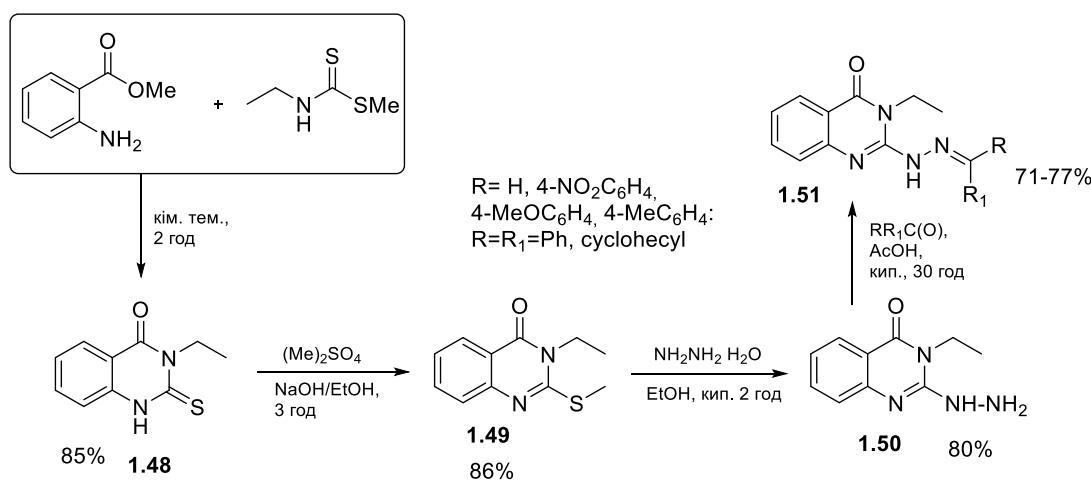


Рисунок 1.12 - Синтез 2-*R*, *R*<sup>1</sup>-іліденгідразоно-3-етилхіназолін-4(3*H*)-онів перспективних аналгетичних та протизапальних агентів



Наступне алкілювання тіону (**1.48**) приводить до відповідного S-метильного похідного (**1.49**), яке гідразінолізом перетворене у 3-етил-2-гідразінохіназолін-4(3*H*)-он (**1.50**). Останній при взаємодії з карбонільними сполуками (альдегіди та кетони) утворює гідразони **1.51**, які виявилися багатообіцяючими анальгетичними та протизапальними агентами. Так, серед них 3-етил-2-(циклогексиліденгідразіно)-хіназолін-4(3*H*)-он проявляв високу знеболюючу (63,89 %) та протизапальну активність (60,00 %), у порівнянні з еталонним стандартом - натрій диклофенаком (62,04 та 65,11%, відповідно).

Abuelizz, H. A. з співавторами дослідили на протизапальну активність 2-меркапто-(гідразіно-)-3*H*-хіназолін-4-онів з бутильним (підвищення ліпофільності) замісником у положенні 3 [63]. Підходи до синтезу сполук **1.53** та **1.54** наведені на рис. 1.13. Результати біологічних досліджень показали, що для них характерна значна протизапальна активність. Для сполук **1.54** з 2-метил- та 3-метоксибензильними замісниками та найвищою протизапальною активністю ( $\geq 80\%$ ) додатково проведено тестування на щурах з артритом. Встановлено, що зазначені сполуки суттєво знижують рівень ІЛ-1 $\beta$ , ЦОГ-2 і простагландину E2 у щурів із повним ад'ювантом Фрейнда, у порівнянні з контролем. Досліджено та обговорено, що 3-бутил-2-((2-метилбензил)тіо)хіназолін-4(3*H*)-он є неселективним інгібітором ЦОГ-1 і ЦОГ 2, а 3-бутил-2-((3-метоксибензил)тіо)хіназолін-4(3*H*)-он – селективний щодо ЦОГ-2. Автори рекомендують зазначені «малі» молекули використовувати як шаблони для подальшого пошуку потенційних антиінфламаторних агентів.

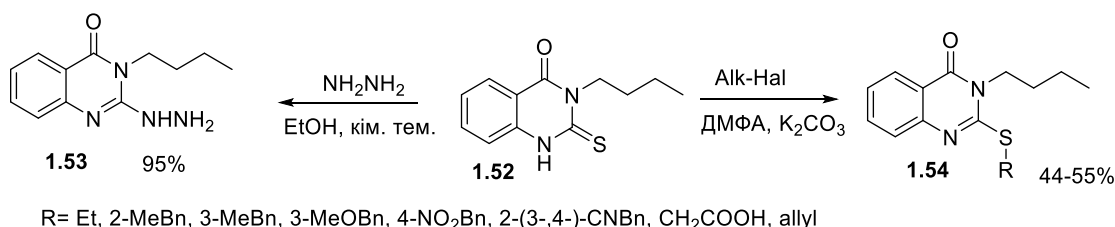


Рисунок 1.13 - Спрямований пошук протизапальних та анальгетичних агентів ряду 2-меркапто-4(3*H*)-хіназолінонів



Модифікації відповідних 3-аміно-2-фенілхіназолін-4-(3*H*)-онів (**1.56**) ацетамідними фрагментами, з метою пошуку ефективних протизапальних агентів, присвячена робота Alagarsamy V. та співавторів [64]. 2-Заміщені *N*-(4-оксо-2-фенілхіназолін-3(4*H*)-іл)ацетаміди (**1.58**) синтезовано реакцією 2-хлор-*N*-(4-оксо-2-фенілхіназолін-3(4*H*)-іл)ацетаміду (**1.57**) з різноманітними амінами (рис. 1.14). Зазначені сполуки показали помірну протизапальну активність. Проте, 2-(етиламіно)-*N*-(4-оксо-2-фенілхіназолін-3(4*H*)-іл)ацетамід показав протизапальну дію, яка є незначно сильнішою у порівнянні з еталонним препаратом «Диклофенак». Важливо, що досліджувані сполуки показали помірний ульцерогенний потенціал у порівнянні з аспірином.

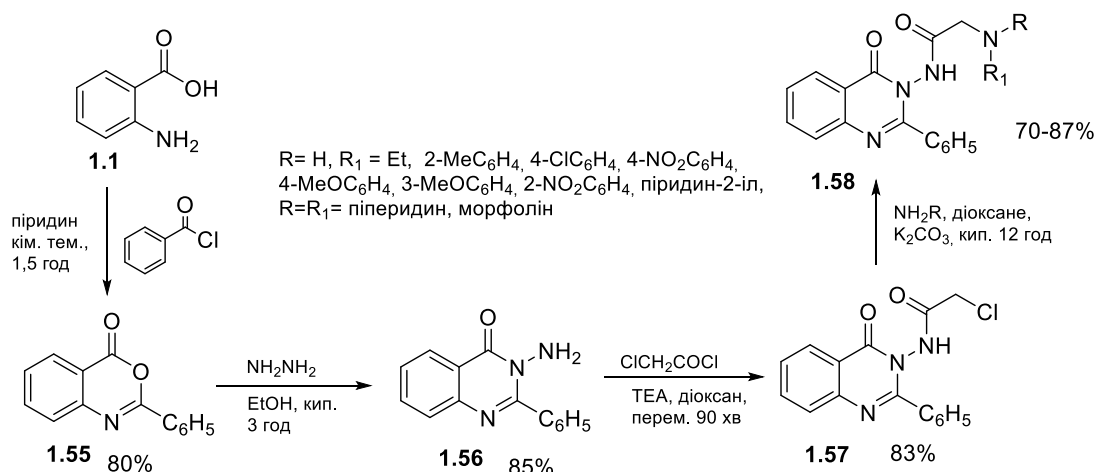


Рисунок 1.14 - Модифікації 3-аміно-2-фенілхіназолін-4-(3*H*)-онів ацетамідними фрагментами, з метою пошуку ефективних протизапальних агентів

Farag зі співавторами синтезували та вивчили протизапальну активність ряду нових похідних 3-(4-хлоро-(флуоро-)феніл)-6-йодо-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (**1.61-1.68**), що містять азометиновий, гідразонний фрагмент та ряд азолів (оксазол, імідазолідин, піразолідин) за положення 2 (рис. 1.15) [65]. Дизайн досліджень заснований на взаємодії 3-(4-хлоро-(флуоро-)феніл)-6-йодо-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбальдегідів (**1.60**) з амінопохідними або метиленактивними сполуками. Будова сполук не викликає сумнівів, так як доведена з використання ЯМР-спектрометрії. Показано, що синтезовані сполуки проявляють протизапальну активність у гострому та хронічному тесті (38-

73,5%) дещо поступаючись при цьому індометацину (78,3%). Встановлено, що для них також характерна помірна анальгетична активність.

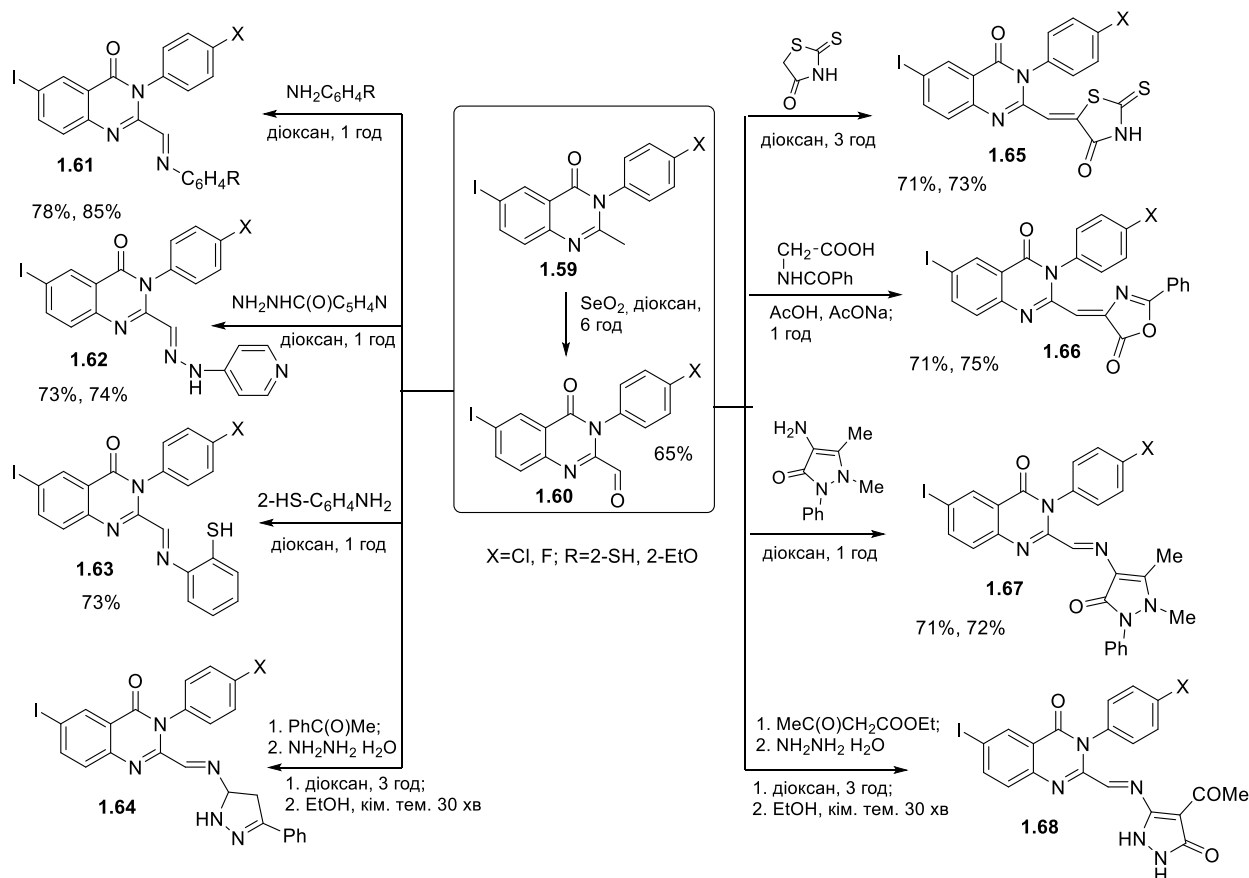


Рисунок 1.15 - Синтез хіназолін-вмісних основ Шиффа та гідразонів як перспективних протизапальних агентів

Науковою групою єгипетських вчених синтезовано серію заміщених 3-(2-метил-4-оксо-4*H*-хіназолін-3-іл)сечовин(тіосечовин) (**1.70**) та *N*-(2-метил-4-оксо-4*H*-хіназолін-3-іл)арилсульфонамідів (**1.73**), їх бромометил-похідних (**1.71**, **1.74**), нітроестерів (**1.72**, **1.75**) та оцінено їх щодо протизапальної активності методологією *in vivo* та *in vitro* (рис. 1.16) [66]. Крім того, нітроестери (**1.72**, **1.75**) досліджували на вивільнення *NO* у сироватці за допомогою методу діазотування Грісса, визначення індексу виразки та патогістологічне дослідження слизової оболонки шлунку. Про цьому встановлено, що сполуки показали помірну протизапальну дію порівняно з контрольним препаратом «Мелоксикам». У статті відмічається, що нітроестери (**1.72**, **1.75**), у порівнянні



з сполуками **1.70**, **1.73**, мають більш високу активність та переважну селективність щодо ЦОГ-2 і вивільнення NO. Автори стверджують, що похідні хіназолону з нітроестерною групою, які сприяють вивільненню NO, є ефективними та селективними інгібіторами ЦОГ-2 з меншою кількістю шлункових побічних ефектів і є перспективними протизапальними агентами.

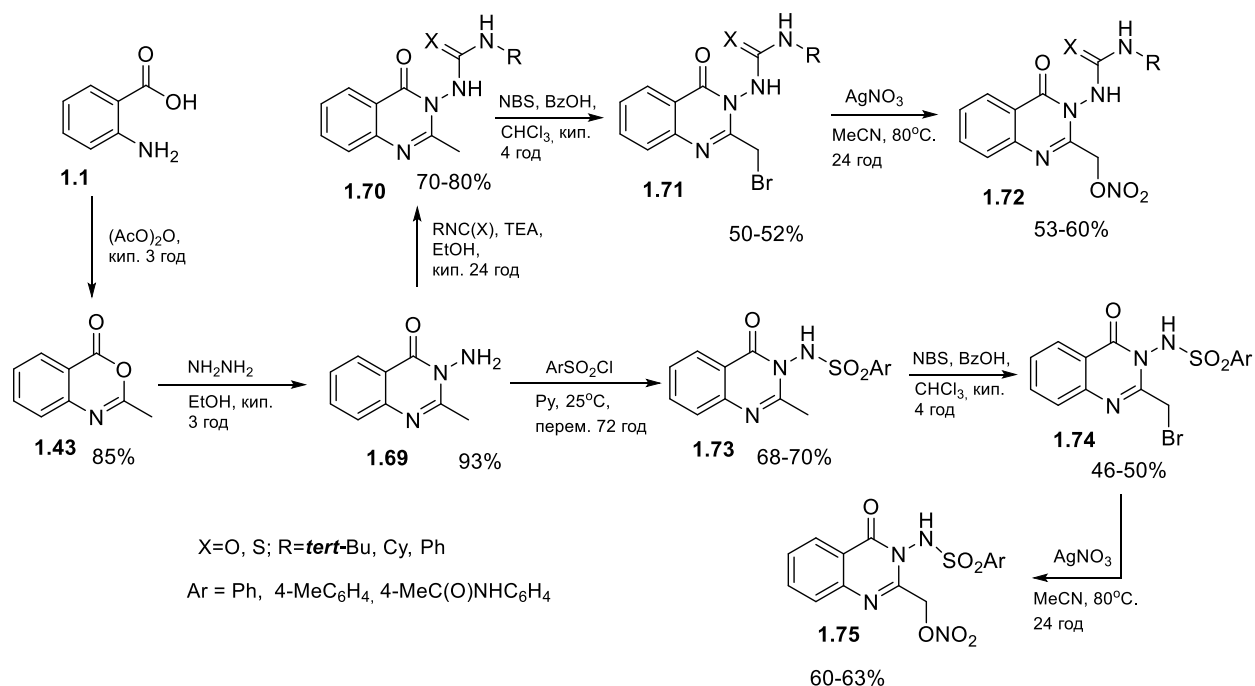


Рисунок 1.16 - Підходи до синтезу (3-(3-R-уреїдо-(тіоуреїдо-, арилсульфамідо-)4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)метилнітратів

Дослідження Rakesh зі співавторами було присвячене пошуку протизапальних агентів та антиоксидантів серед *N'*-ариліден-2-(4-охо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)пропіоніл-(бутаноіл-)гідразидів (**1.79**) [67]. Синтез останніх був здійснений з використанням загальноприйнятих методів та представлено на рис. 1.17. При цьому встановлено, що  $\text{IC}_{50}$  ряду сполук (4-гідрокси-(метокси-)похідні) при вивченні антиоксидантної активності перевищує як таку фармакологічних стандартів (аскорбінова та галова кислоти, бутилгідрокситолуол та бутилгідроксіанізол). Проведена оцінка протизапальної активності сполук (*in vitro* методологія) показали, що ряд із них (4-хлоро-(нітро-)похідні) проявляють активність вищу за ацетилсаліцилову кислоту. У роботі обговорений SAR-аналіз та кореляція між антиоксидантною і протизапальною активністю.

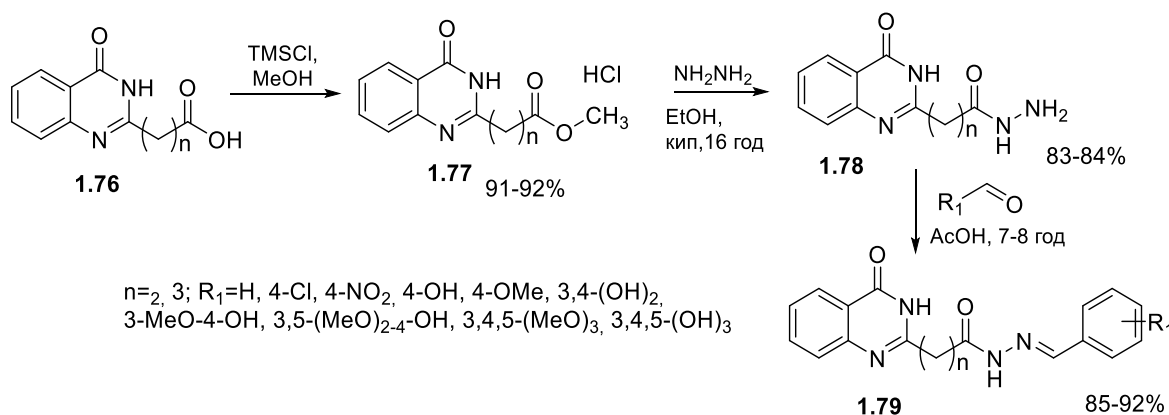


Рисунок 1.17 - Синтез *N'*-ариліден-2-(4-охо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)-пропіоніл-(бутаноіл)-гідразидів - перспективних протизапальних агентів

«Гібрид-фармакофорний» підхід у пошуку протизапальних агентів використаний групою під керівництвом Abbas S. E. [68]. Автори через «лінкерну» тіоалкіламідну групу поєднали в одній молекулі 5-ціано-6-оксо-4-арил-1,6-дигідропіримідиновий (**1.82**) та 2-((2,4-дихлорофенокс)метил)-3,4-дигідрохіназоліновий (**1.81**) фрагменти. Підходи до їх синтезу наведені на рис. 1.18. Утворені сполуки **1.83** в подальшому піддавали реакціям гідролізу та *N*-алкілування з утворенням похідних **1.84** та **1.86**, відповідно. Хлоровані похідні **1.85** утилізували в реакції з анілінами, при цьому утворюються **1.87**. Протизапальну активність синтезованих сполук оцінювали на моделі індукованого карагінном набряку лапи щура та розраховували індекси виразки для найбільш активних сполук. П'ять сполук виявились більш активними та менш ульцерогенними, ніж диклофенак, зокрема 2-[5-ціано-6-(4-гідроксифеніл)-4-феніамінопіримідин-2-ілсульфаніл]-*N*-[2-(2,4-дихлорофеноксиметил)-4-оксо-4*H*-хіназолін-3-іл]ацетамід ( $IC_{50} = 116,73$  ммоль/кг; індекс виразки = 11,38). Зазначена сполука виявилась більш селективним інгібітором ЦОГ-2, ніж ЦОГ-1.

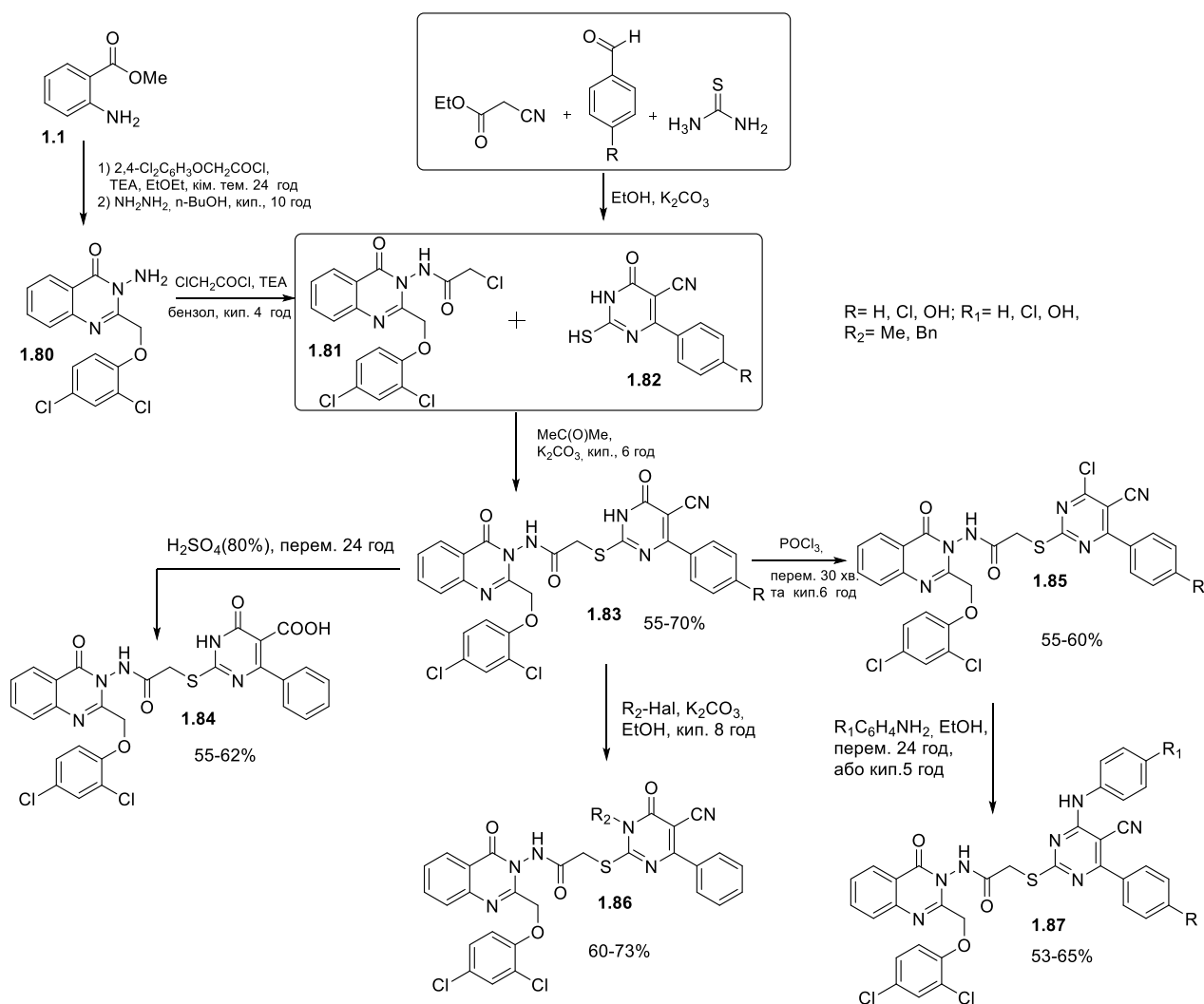


Рисунок 1.18 - «Гібрид-фармакофорний» підхід у пошуку протизапальних агентів

Подібний підхід, а саме поєднання 2-меркапто-4(3*H*)-хіназолонового циклу через «лікерні» фрагменти з азольними та азиновими циклами, розробили Abdel-Aziz A. A.-M. та співавтори (рис. 1.19) [69]. В якості вихідної сполуки був використаний 2-меркапто-3-(2-(піридин-2-іл)етил)хіназолін-4(3*H*)-он (**1.88**), який алкілували галогеналканами або етил 2-бромацетатом. Етил 2-((4-оксо-3-(2-(піридин-2-іл)етил)-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)тіо)ацетат (**1.90**) перетворений у гідразид **1.91**, з якого класичними методами формували заміщені семікарбазони (**1.95**) та тіосемікарбазиди (**1.92**). Останні при взаємодії з TEA або з конц. сульфаною кислотою формують сполуки **1.94** та **1.93** з триазольним та 1,3,4-тіадіазольним циклами. Для всіх сполук проведена методами *in vivo* оцінка протизапальної та анальгетичної активності, методом *in vitro* інгібу-



вання ЦОГ-1/ЦОГ-2. При цьому встановлено, що сполуки виявляли високу протизапальну дію із значеннями  $ED_{50}$  0,16-0,36 ммоль/кг та сильну анальгетичну дію із значеннями  $ED_{50}$  0,07-0,34 ммоль/кг, наближаючись за ефектом до диклофенаку ( $ED_{50} = 0,35$  та  $0,31$  ммоль/кг, відповідно). Важливо, що більшість із них проявили значну інгібуючу активність щодо ЦОГ-2 ( $IC_{50} = 0,70$ - $2,0$   $\mu$ M), дещо поступаючись целекоксибу ( $IC_{50} = 0,30$   $\mu$ M).

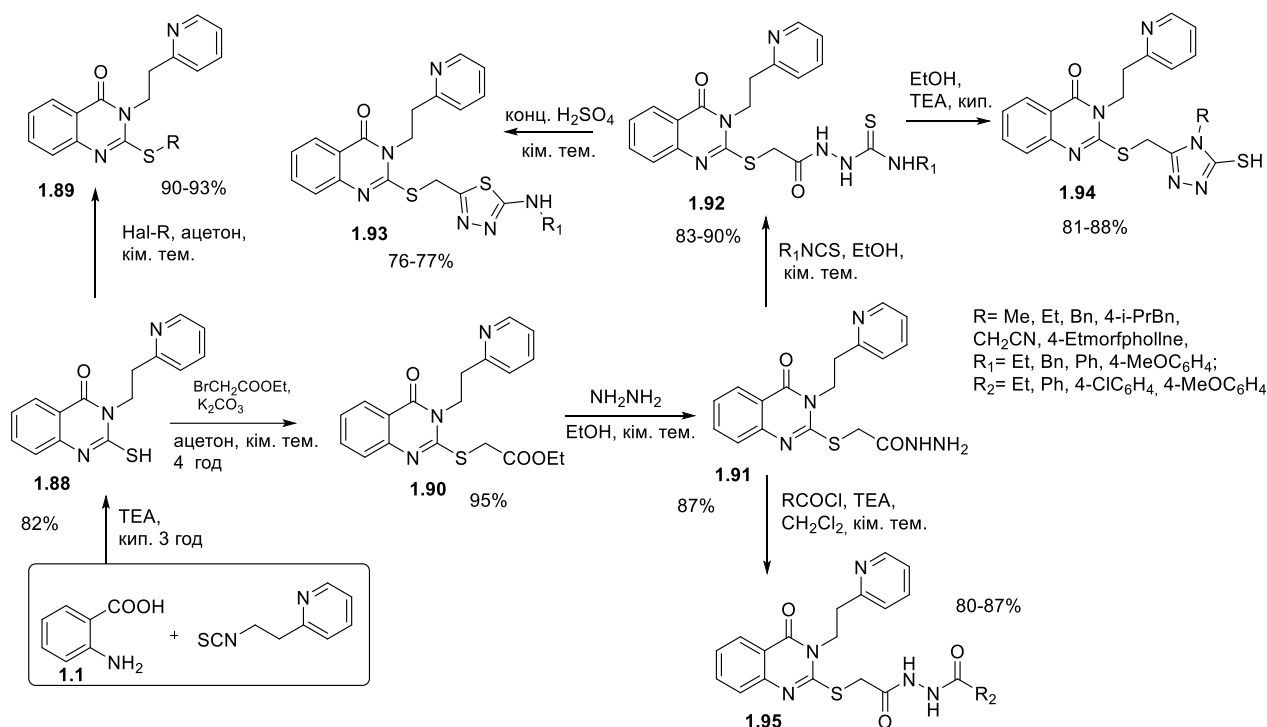


Рисунок 1.19 - Спрямований пошук протизапальних та анальгетичних агентів ряду 2-меркапто-4(3H)-хіназоліонів

## 1.2 Заміщені 4-амінохіназоліни, як потенційні протизапальні агенти

Цікавими протизапальними агентами також є заміщені 4-амінохіназоліну. Кількість публікацій за останні 10 років, присвячених даним похідним, є незначною, що пов'язано з певними аспектами їх синтезу (реакція хлорування тощо). Проте, вони розкривають нові досить цікаві напрямки пошуку протизапальних агентів на досягненнях сучасної молекулярної фармакології.



Синтезу та дослідженню протизапальної, анальгетичної активності в ряду 2-арил-4-(піперидин-1-іл)-(піперазин-1-іл)хіназолінів (**1.100**) присвячена робота Ahmed M. Alafeefy та співорів (рис. 1.20) [70]. Для їх синтезу використані стандартні методики, а саме формування бензоксазенового циклу (**1.97**) з заміщених антранілових кислот (**1.96**), формування хіназолінового циклу (**1.98**) з наступним його хлоруванням (**1.99**) та реакцію амінолізу (**1.100**). Додатковим та досить цікавим аспектом роботи є «гібрид-фармакофорний» підхід, а саме формування 1,2,3-тіадіазолідинових циклів (**1.101**, **1.102**) на 2-феніл-4-(піперидин-1-іл)хіназоліновому каркасі.

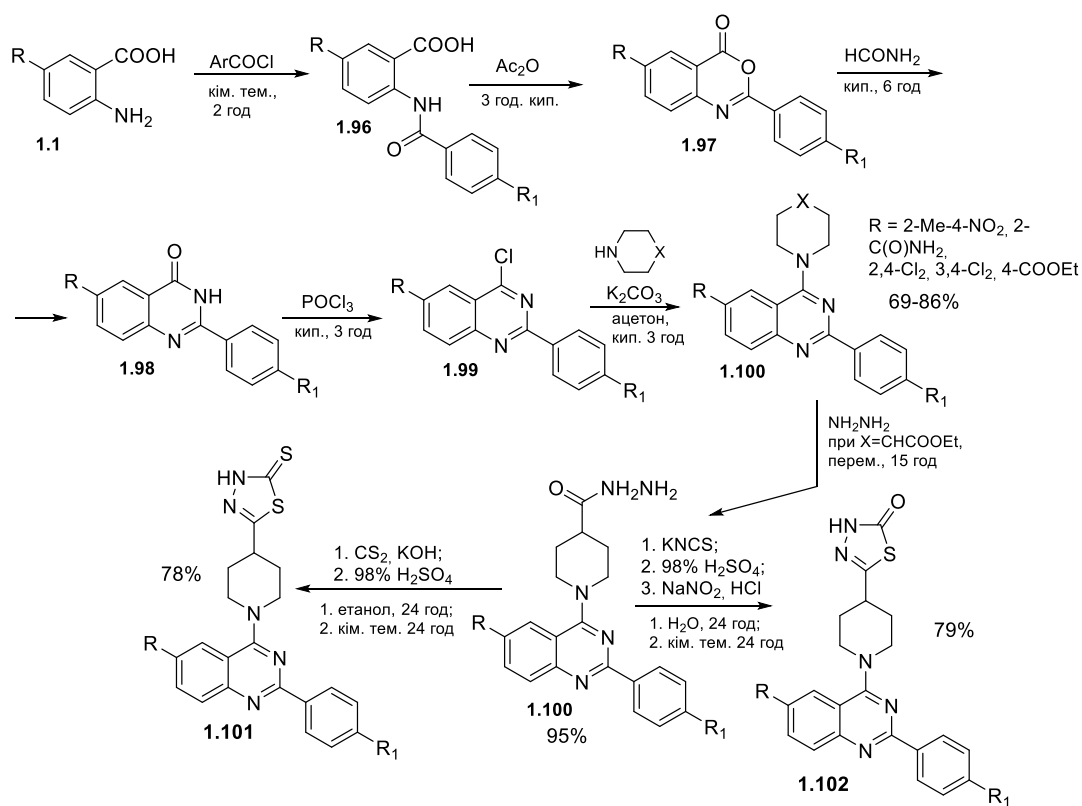


Рисунок 1.20 - Підхід до синтезу 2-арил-4-(піперидин-1-іл)-(піперазин-1-іл)-хіназолінів перспективних антиінфламаторних та анальгетичних агентів

Проведені дослідження на знеболюючу та протизапальну активність дозволили виявити 4 сполуки з анальгетичною дією, яка перевищує індометацин, і 13 сполук, які конкурують із зазначеним референс-препаратом за протизапальною дією. Важливо, що 7 сполук продемонстрували як анальгетичну, так протизапальну активність. Введення сполук, що були перевірені на гостру



токсичність не привело до виникнення токсичних симптомів або смертності через 24 години після введення.

Синтезу заміщених 4-аміно-6-нітрохіназолінів, як перспективних проти-запальних засобів проти гострому ураженні легень у щурів, присвячена робота Ну J. зі співавторами [71]. Загальна стратегія пошуку полягала у взаємодії 2-ціано-4-нітроаніліну (**1.103**) з *N,N*-диметилформахід диметилацеталем з одержанням формаїдину **1.104**, циклізація якого з відповідними амінами в оцтовій кислоті приводила до заміщених 4-аміно-6-нітрохіназолінів (**1.105**, рис. 1.21). Відновлення заміщених 4-аміно-6-нітрохіназолінів (**1.105**) у системи Fe/EtOH/АсОН забезпечило отримання відповідних сполук **1.107**. Крім того, авторами додатково проведено алкілювання по заміщеній аміно-групі хіназолінів алілбромідом або 1-хлор-3-метилбут-2-еном, з метою синтезу дизаміщених похідних **1.106**, для кращого розуміння взаємозв'язку «структура-активність».

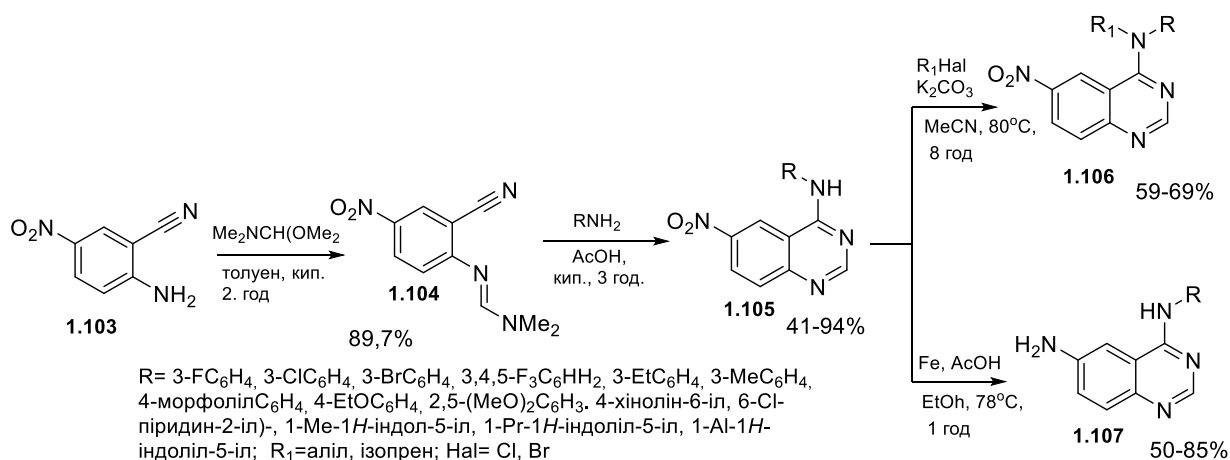


Рисунок 1.21 - Стратегія пошуку протизапальних агентів у ряду 4- заміщених аміно-6-нітрохіназолінів

Проведеним дослідженням на протизапальну дію встановлено, що більшість досліджуваних сполук виявляли значну протизапальну активність щодо індукованої LPS експресії TNF-а та IL-6 *in vitro*. Експеримент *in vivo* показав, що *N*<sup>4</sup>-(1-аліл-1*H*-індол-5-іл)хіназолін-4,6-діамін послаблює ліпосахарид-індуковану модель у щурів, шляхом зменшення синтезу цитокінів, концентрації запального білка, патологічних змін і інфільтрації макрофагів. Автори



стверджують, що хіназоліни можуть служити потенційними агентами для лікування гострого запалення легень.

Групою авторів [57] здійснено синтез ряду 6-нітро-4-R-амінохіназолінів (**1.109**) на основі взаємодії 2-аміно-5-нітробензонітрилу (**1.103**) з триетилортоформіатом з подальшою конденсацією з амінами (рис. 1.22). Інший напрям синтетичних робіт ґрунтувався на конденсації антраніламідів (**1.20**) з диетилкарбонатом, що приводить до утворення етил 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбоксилату (**1.110**). Тобто, авторами для більш детального розуміння взаємозв'язку «будова-дія» до молекули вводилися «фармакофорні фрагменти». Сполука (**1.110**) під дією фосфору хлорокису перетворена на етил 4-хлорохіназолін-2-карбоксилат (**1.111**), а реакція останнього з амінами дозволила одержати ряд цільових сполук **1.112**. Встановлено, що більшість синтезованих сполук проявляють протизапальну дію конкуруючи з індометацином за зниження рівня  $\alpha$ -TNF та відсутністю ульцерогенної дії. Так, сполуки **1.109** та **1.112** з 2,4-дихлоро-групою та 4-етилкарбоксільною групою у феніламіній субституєнті, проявили найвищу активність.

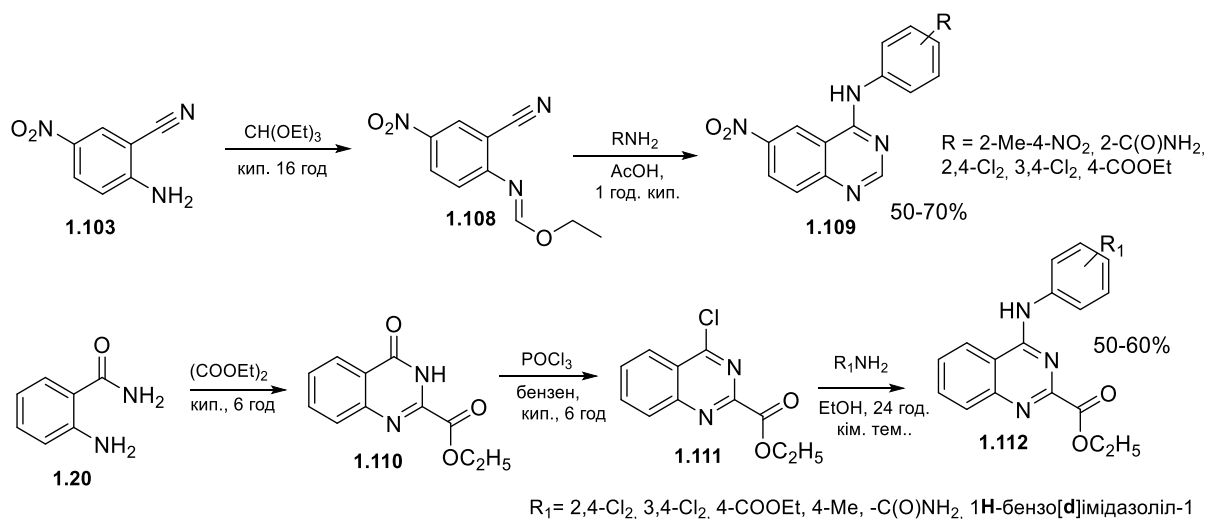


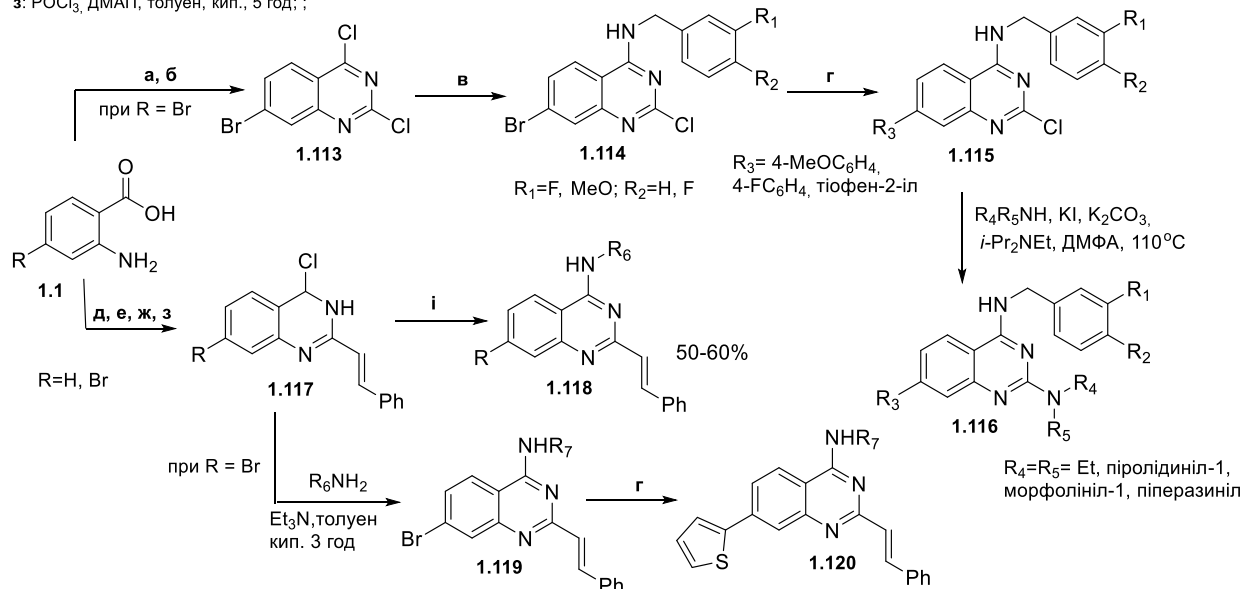
Рисунок 1.22 – Синтез 4-амінозаміщених 6-нітрохіназолінів та етил 4-(ариламіно)хіназолін-2-карбоксилатів як перспективних протизапальних агентів

Група чеських науковців [72] зацікавилася пошуком селективних інгібіторів ЦОГ-1 серед 4-амінохіназолінів, коли у центр їхньої уваги попало



дослідження присвячене відкриттю підвищення регуляції даного ензиму при різних видах раку та кардіопротекторної його ролі у контролі агрегації тромбоцитів. Автори з використанням «класичних» підходів одержали 2-хлоро-(**1.114**), 2-стирил-(**1.118**)-7-бромо-4-арил-(бензил-)амінохіназоліни та реакцією Сузукі замінили бром на арильний та тієнільний фрагменти (**1.115**, **1.120**, рис. 1.23). В публікації показано, що похідні хіназоліну мають високу здатність щодо інгібування ЦОГ-1 ( $IC_{50} = 0,064-3,14$  мкМ), при відсутності інгібування ЦОГ-2. При цьому виявлені сполуки, які за значення  $IC_{50}$  перевищують активність ібупрофену ( $IC_{50} = 2,19$  мкМ).

метод а:  $NH_2C(O)NH_2$ , 200°С, 3 год; б:  $POCl_3$ ,  $Et_2NHC_6H_5$ , 120°С, 4 год; в:  $NH_2CH_2Ar$ ,  $AcONa$ , ТГФ, 65°С, 3 год; г:  $R_3B(OH)_2$ ,  $K_2CO_3$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ , толуен:діоксан:вода (10:5:8), 90°С, 24 год; д:  $As_2O_3$ , 120°С, 3 год; е:  $NH_4OH$ , кип., 3 год; ж:  $C_6H_5C(O)H$ ,  $AcOH$ , кип, 12 год; з:  $POCl_3$ , ДМАП, толуен, кип., 5 год; ;



$R_6 = 3,4-Me_2C_6H_3, 4-MeC_6H_4, 4\text{-}t\text{-}pr\text{em}BuC_6H_4, 2,4,6-Me_3C_6H_2, 4-MeOC_6H_4, 4-PrOC_6H_4, 4EtOOC_6H_4, 2,4,6-F_3C_6H_2, 3,5-(MeO)_2C_6H_3, 4-CF_3C_6H_4, 3,5-(CF_3)_2C_6H_3, 4-F_2C_6H_3, 4-NO_2C_6H_4, \text{піперазин}, \text{хінолін-8-іл}, \text{піридин-2-іл}, 5-Me\text{-піразол-3-іл}; R_7 = 4-MeC_6H_4; 3,4-F_2Bn$

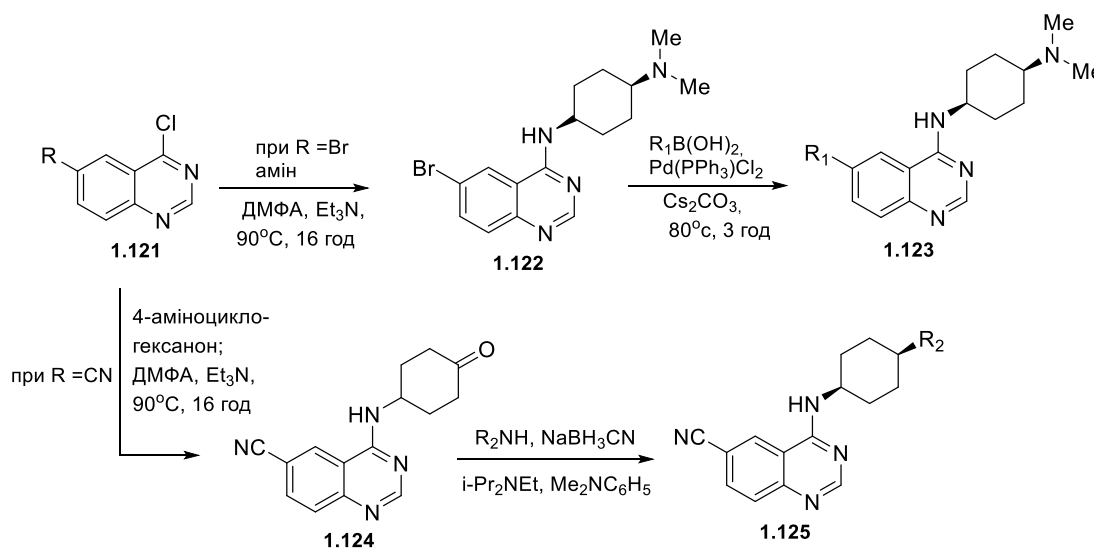
Рисунок 1.23 - Спрямований пошук селективних інгібіторів ЦОГ-1 серед 2-заміщених 4-арил-(бензил-)аміно-7-R-хіназолінів

Обговорено, що активні сполуки мали у положенні 4 хіназолінового циклу *n*-заміщений анілін або бензиламін, а у положенні 2 хлор або стирильний фрагмент. Наявність тіофенового циклу у положенні 7 також помітно підвищувало інгібуючу активність, а саме селективність до ЦОГ-1. У докінгових дослідженнях було показано, що активність 2,4-заміщених хіназолінів



залежить від утворення водневого зв'язку між вторинним аміном і ключовим залишком Tyr355 ензиму.

Привабливим та цікавим є пошук антиінфламаторних агентів серед заміщених 4-амінохіназолінів заснований на селективному інгібуванні кіназної активності білків TLR/IL-1R [73]. Автори, шляхом хімічної оптимізації сполук компаній «Merck» та «Schering-Plough», з використанням молекулярного докінгу, ідентифікували та синтезували нові речовини з відмінним фармакокінетичним профілем і селективністю до кінази. При цьому були використані досить прості підходи до синтезу, а саме взаємодія 6-R-4-хлорохіназоліну з 4-диметиламіноциклогексанамином та 4-аміноциклогексаноном (**1.122**, **1.124**, рис. 1.24). В подальшому *N*<sup>1</sup>-(6-бромохіназолін-4-іл)-*N*<sup>4</sup>,*N*<sup>4</sup>-диметилциклогексан-1,4-діамін (**1.122**) реакцією Сузукі був перетворений на різноманітні 6-заміщені похідні (**1.123**), а 6-ціано-4-((4-оксоциклогексил)аміно)хіназолін (**1.124**) відновним амінуванням у 6-ціано-4-(цикліл-1-іл)циклогексил)аміно)хіназоліні (**1.125**). Синтезовані сполуки з покращеними властивостями (ліпофільність) дозволили ідентифікувати інгібітори кінази (IRAK4) з високою ефективністю.



R= Br, CN; R<sub>1</sub>= MeO, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Pr, Cpr, F, Me; R<sub>2</sub>= NMe<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, Cpr, піролідин-1-іл, 4-метилпіперазин, 4-флуоропіперидин, 4-дифлуоропіперидин, морфолін, 4-метилсульфонілпіперазин, 4-циклопропілсульфонілпіперазин

Рисунок 1.24 - Спрямований пошук інгібіторів кінази (IRAK4) серед заміщених 4-циклогексиламінохіназолінів

Nam-Chul Cho зі співавторами [74] показали, що 2-арил-(бензил-)окси-4-амінохіназоліни є антагоністами PAR<sub>2</sub> та можуть забезпечити досить цікаву



стратегію пошуку та лікування запальних захворювань. Синтез цільових сполук (**1.129**) проведено послідовним нуклеофільним заміщенням атомів хлору у 2,4-дихлорохіназолінів (**1.127**) на R-фурфурилами́ни (**1.128**) та заміщені феноли або бензиловий спирт (рис. 1.25). Серед досліджених сполук найбільшу антагоністичну активність щодо PAR<sub>2</sub> виявив 2-(3-,дихлорофенокси)-6-флуоро-N-(R-фуран-2-ілметил)хіназолін-4-амін зі значенням IC<sub>50</sub> 2,8 мкМ. Сполука також проявила значні інгібуючі ефекти на LPS-активовані прозапальні медіатори, а саме NO, PGE<sub>2</sub>, IL-1b, IL-6 та TNF-a, шляхом регуляції різних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів за участю ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), білка-активатора 1 (AP-1) та MAPK. Крім того, введення відміченої сполуки знижувало смертність від сепсису у мишей. Всі ці дані вказують на перспективність розробки нових антагоністів PAR<sub>2</sub> з протизапальною активністю серед 4-амінохіназолінів за методологією *in vitro* та *in vivo*.

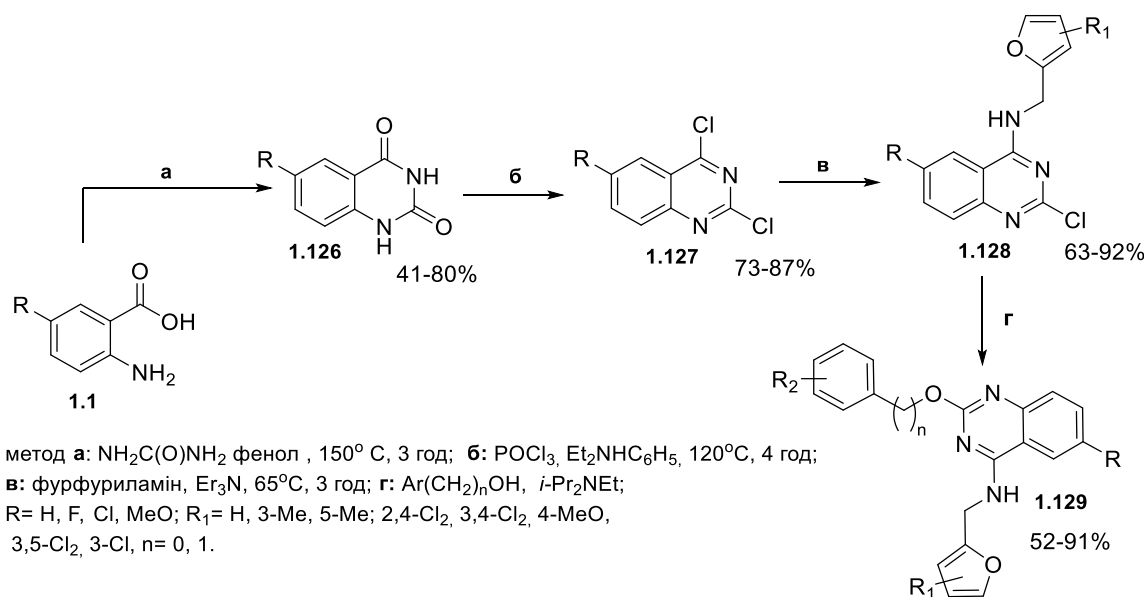


Рисунок 1.25 - Стратегія пошуку антагоністів PAR<sub>2</sub> серед 6-R-2-R<sub>2</sub>-феніл-(бензил-)окси-N-(R<sub>1</sub>-фуран-2-ілметил)хіназолін-4-амінів, як нового класу перспективних протизапальних агентів

Yanga S.-M. зі співавторами опублікована наукова робота [75] в якій показана широка структурна модифікацію на основі 6-бромо-2,4-дихлорохіназоліну (**1.113**) для пошуку протипухлинних та протизапальних агентів (рис. 1.26). Для перетворення **1.113** в інші структурні аналоги використано ряд



послідовних реакцій: нуклеофільне заміщення хлору на морфоліновий фрагмент у положенні 4 (**1.130**) та реакція Сузукі, а саме заміна бром у положенні 6 на 3,5-диметилізооксазолільний фрагмент (**1.131**) та хлору положення 2 на 1-R<sub>1</sub>-піразолільний фрагмент (**1.132**). Синтезовані сполуки досліджені на моделі *in vivo* з ксенотрансплантатом Kasumi-1 та колаген-індукованому (CIA) артриті у мишей. Проведені дослідження та SAR-аналіз показав, що більш ефективними є сполуки з *S*-конфігурацією фенілморфоліну та одночасною наявністю (2-гідроксил-2-метилпропіл)піразолу у положенні 2 хіназоліну. Виявлений (*S*)-1-(4-(6-(3,5-диметилізооксазол-4-іл)-4-(2-фенілморфоліно)хіназолін-2-іл)-1*H*-піразол-1-іл)-2-метилпропанол-2-ол (**1.132**), окрім високої ефективності *in vivo* з ксенотрансплантатом Kasumi-1 на мишах, показав значне покращення тяжкості колаген-індукованого (CIA) артрити у цих же тварин. Отже, ці результати вказують на потенційне використання сполук на основі хіназоліну для лікування запальних захворювань.

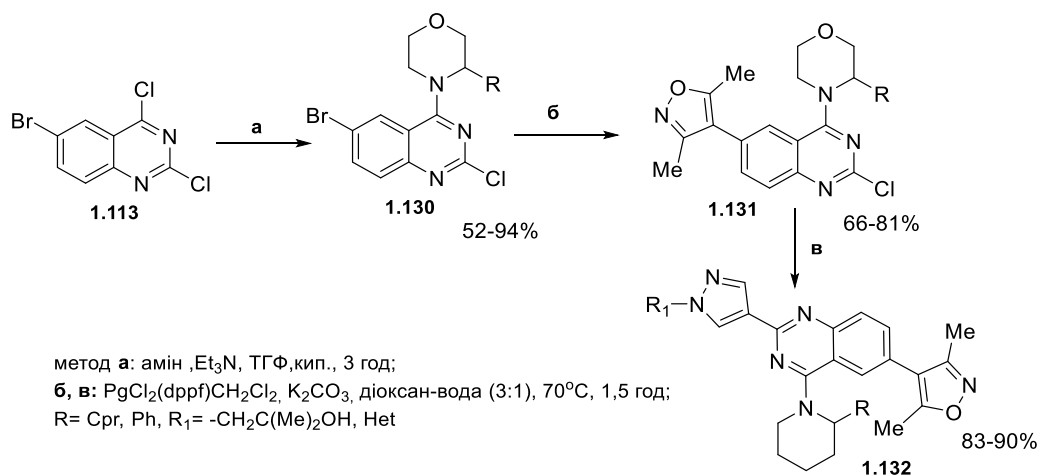


Рисунок 1.26 - Структурна модифікацію на основі 6-бromo-2,4-дихлорохіназоліну з метою пошуку протипухлинних та протизапальних агентів

### 1.3 Конденсовані та спіроконденсовані хіназоліни, як потенційні протизапальні агенти

Останнім часом у науковій літературі, все більше уваги приділяється пошуку протизапальних агентів серед конденсованих похідних хіназоліну. Так, у роботі Hussein [76] описаний синтез та протизапальна активність



анельованого піразолом хіназоліну, а саме 2,3-дигідро-2-(3',4'-дигідроксифеніл)піразоло[5,1-*b*]хіназолін-9(1*H*)-ону (**1.14**, рис. 1.27). Зазначена сполука була синтезована в дві стадії на основі метил антранілату. На першій стадії названа вище речовина вводилась у реакцію з кофейною кислотою та трихлоридом фосфору. Продукт *N*-ацилювання (**1.133**) підданий циклізації під дією гідразину, що дозволило одержати цільову сполуку **1.14**. Встановлено, що сполуки **1.133** та **1.134** виявляють виражену протизапальну та антипіретичну дію. Необхідно відмітити, що активність **1.134** перевищує фармакологічну дію проміжного продукту **1.133**, що свідчить про визначальний вплив піразолохіназолінової системи на прояв зазначених біологічних ефектів. Додатково авторами досліджено гостру токсичність сполуки **1.134**, яка становила 495 мг/кг.

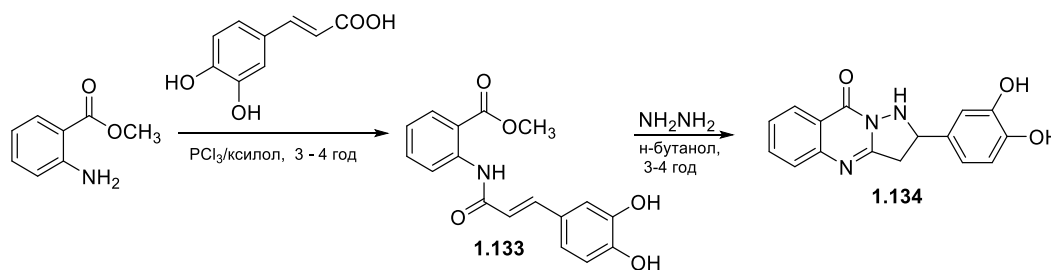
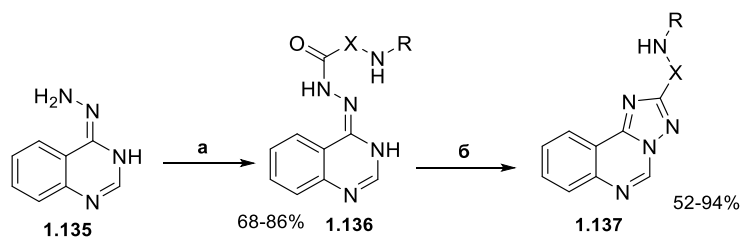


Рисунок 1.27 - Синтез метил 2,3-дигідро-2-(3',4'-дигідроксифеніл)піразоло[5,1-*b*]хіназолін-9(1*H*)-ону як перспективних протизапальних агентів

Спрямованому пошуку протизапальних агентів серед (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразидів *N*-захищених амінокислот та продуктів їх гетероциклізації присвячена робота українських науковців [77]. Для синтезу цільових сполук, як вихідну речовину автори використовували 4-гідразінохіназолін (**1.135**), який ацилювали захищеними амінокислотами в карбодіімідазольному методі, а утворені *N*-ацильовані похідні (**1.136**) піддавали реакції гетероциклізації (рис. 1.28). При цьому, в результаті перегрупуванні Дімрота, утворюються ацильовані *N*-{[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл}алкіл-(аралкіл-, -арил-)аміни (**1.137**) з задовільними виходами. Результати скринінгу біологічної активності синтезованих сполук на «формаліновій» моделі у шурів дозволили виявити агенти з рівнем протизапальної активності до 91.92%, що значно переважає препарат порівняння «Диклофенак натрію». Додатково авторами



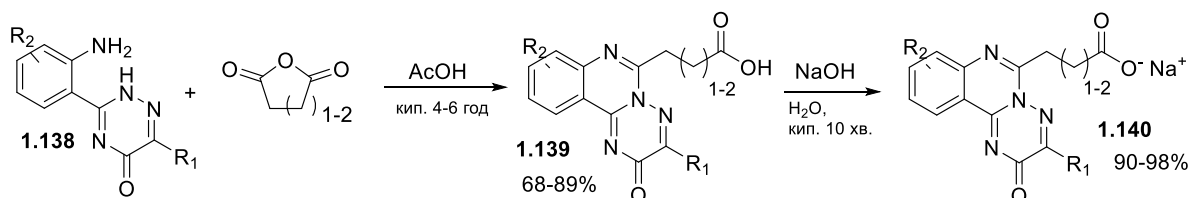
проведено докінгові дослідження спрямовані на встановлення ймовірного механізму дії синтезованих речовин.



метод а: RHNXCOOH, CDI, діоксан, кип., 60-90 хв.; метод б: AcOH, кип. 3-5 год;  
X = -CH<sub>2</sub>-, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, -CH(Me)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH(CH(Me))<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>2</sub>CH(Me))<sub>2</sub>-,  
-CH(CH<sub>2</sub>Ph)-, -CH(CH<sub>2</sub>CHSMe)-, R = Ac, Bz, Boc

Рисунок 1.28 - (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразида *N*-захищених амінокислот та продукти їх гетероциклізації, як перспективні протизапальні агенти

Спрямованому пошуку протизапальних агентів серед похідних маловідомиої [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінової системи присвячена робота цієї ж наукової групи [78]. Авторами показано, що конденсація 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (**1.138**) з ангідридами дикарбонових кислот в оцтовій кислоті призводить до утворення (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алканкарбонових кислот (**1.139**) з високими виходами (рис. 1.29).



R<sub>1</sub> = Me, Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-*i*-PrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sub>2</sub> = H, Me, Hal, MeO

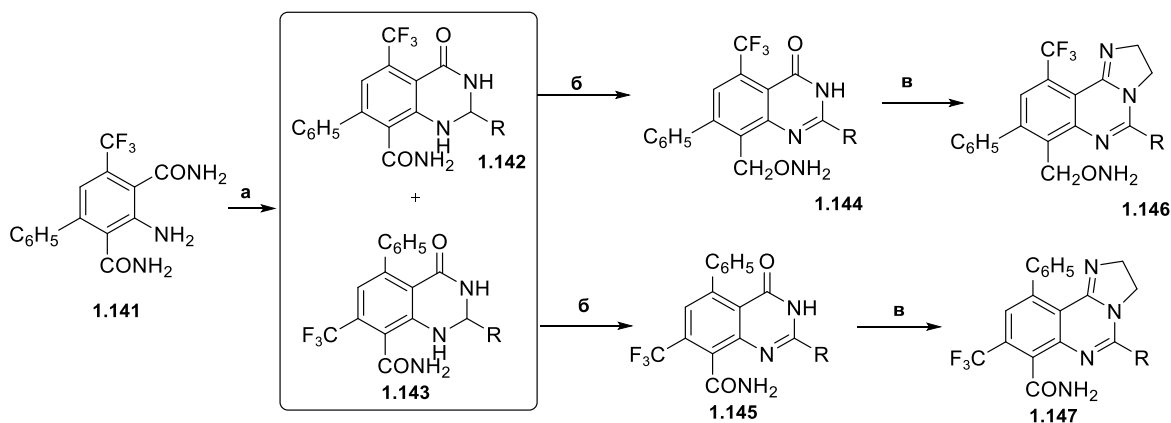
Рисунок 1.29 - Синтез 3-(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)пропанових (бутанових) кислот та їх водорозчинних солей, потенційних біологічно активних сполук

В подальшому сполуки **1.139** перетворені у водорозчинні солі **1.140** з метою покращення їх фармако-технологічних властивостей [79]. Одержані солі **1.140** були досліджені на наявність протизапальної дії [80], що дозволило ідентифікувати вкрай перспективний протизапальний агент, а саме натрій 4-(3-метил-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутаноат, що перевищував за рівнем активності препарат порівняння натрію диклофенак та мав



більш сприятливі параметри токсичності. В подальшому зазначена сполука була піддана поглибленим фармакологічним дослідженням в результаті яких встановлено її ефективність у лікуванні ад'ювантного артриту, причому на відміну від препарату порівняння («Диклофенак») зазначена речовина має виражену антисклеротичну дію, про що свідчить низький ступінь фібробластичної реакції [81]. Додатково були досліджені біохімічні параметри крові у щурів з ад'ювантним артритом на фоні введення зазначеної сполуки і встановлено, що за рядом показників (рівні серомукоїдів, малонового діальдегіду, супероксид-дисмутази,  $\gamma$ -глутамілтрансферази) вони перевищують параметри референс-препарату «Диклофенак» [82].

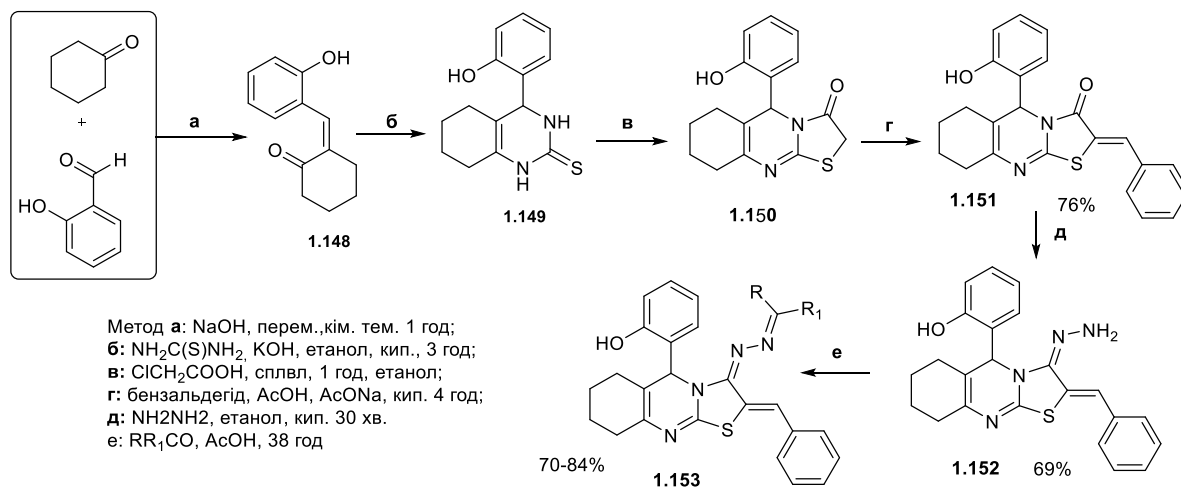
Розробці дизайну та обґрунтуванню пошуку протизапальних засобів серед нових 5-R-8(10)-(трифлуорометил)-2,3-дигідроімідазо[1,2-*c*]хіназолін-7-карбоксамідів присвячена робота [83]. Авторами циклізацією 3-аміно-5-(трифлуорометил)-[1,1'-біфеніл]-2,4-дихлорбоксамідів (**1.141**) з альдегідами отримана суміш регіоізомерів (**1.142**, **1.143**, рис. 1.30), яка була розділена колонковою хроматографією елюентом *n*-гексан/етилацетат. Ізомери в подальшому дегідрували, а утворені 4(3*H*)-хіназолони (**1.144**, **1.145**) піддали циклізації гідрохлоридом 2-хлоретиламіну у присутності фосфору оксихлориду. При цьому утворюються цільові сполуки (**1.146**, **1.147**) з виходами 46-60%. Синтезовані сполуки були досліджені *in vivo* («карагеніновий» набряк лапи щура) щодо їх протизапальної активності та *in silico* (докінг) щодо зв'язування з ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Показано, що сполуки **1.146** та **1.147** з 4-гідроксифенільним фрагментом у положенні 5 циклу пригнічують едему на 57 та 60% (4 год експерименту), конкуруючи при цьому з «Індометацином» (75%). Обговорені результати докінгу, де показана важлива роль 4-гідроксифенільної групи у стекінг взаємодіях з ензимами, що на думку авторів, і пояснює їх кращу протизапальну активність у порівнянні з іншими аналогами.



Метод а:  $\text{RC(O)H}$ ,  $\text{AcOH}$ , кім. тем. 4 год; б:  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , кім. тем. 2 год; в:  $\text{POCl}_3$ ,  $2\text{-Cl(CH}_2)_2\text{NH}_2 \text{ HCl}$ , кип. 4 год;  
 R= фурил-2, тієніл-2, 4- $\text{HO}_2\text{C}_6\text{H}_4$

Рисунок 1.30 - Спрямований пошук протизапальних агентів серед 5-R-8(10)-(трифлуорометил)-2,3-дигідрімідазо[1,2-с]хіназолін-7-карбоксамідів

Ряд нових 6,7,8,9-тетрагідро-5H-5-гідроксифеніл-2-бензиліденгідразинотіазоло[2,3-*b*]хіназолінів (**1.153**) синтезовано для спрямованого пошуку протизапальних агентів (рис. 1.31) [84].



Метод а:  $\text{NaOH}$ , перем., кім. тем. 1 год;  
 б:  $\text{NH}_2\text{C(S)NH}_2$ ,  $\text{KOH}$ , етанол, кип., 3 год;  
 в:  $\text{ClCH}_2\text{COOH}$ , сплвл, 1 год, етанол;  
 г: бензальдегід,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{AcONa}$ , кип. 4 год;  
 д:  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ , етанол, кип. 30 хв.  
 е:  $\text{RR}_1\text{CO}$ ,  $\text{AcOH}$ , 38 год

R = H, Me, Et, Ph;  $\text{R}_2 = \text{Et, Pr, Ph, 2-ClC}_6\text{H}_5, 4\text{-ClC}_6\text{H}_5, 2\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5, 2\text{-MeC}_6\text{H}_5, 4\text{-MeC}_6\text{H}_5, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_5$

Рисунок 1.31 Підходи до синтезу 6,7,8,9-тетрагідро-5H-5-гідроксифеніл-2-RR<sub>1</sub>-іліденгідразинотіазоло[2,3-*b*]хіназолінів як перспективних протизапальних агентів

Сполуки **1.153** сформовані реакцією нуклеофільного приєднання-відщеплення гідразинопхідного (**1.152**) до кетонів бо альдегідів у льодяній оцтової кислоті за присутності безводного натрій ацетату (рис. 1.31). Протизапальна



активність досліджена на моделі «карагенінового» набряку лапи у щурів дозволила виявити перспективну сполуку, а саме 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-5-гідроксифенілгідрокси-2-бензилідин-3-(*N'*-3-пентиліденгідразино)тіазоло[2,3-*b*]хіназолін, який на протязі всього експерименту (0,5; 1; 2 та 3 год) перевищував стандартний препарат «Диклофенак натрій» у 0,3-0,6 рази. При цьому для даної сполуки характерний найнижчий індекс виразки ( $0.46 \pm 1.26$ ).

Stavytskyi V. V. та інші реакцією тандемної гетероциклізації анелювали до триазинового циклу пірол та хіназолін з різноманітними ароматичними та карбоксильними фрагментами та перевірили їх протизапальну активність на моделях формалін- та карагенін-індукованого запалення [85-87]. Формування піроло[1,2-*a*][1,2,4](триазино-)[2,3-*c*]хіназолінової системи (**1.155**) проводили шляхом взаємодії 2-(6-*R*-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)анілінів (**1.154**) з кетокарбоновими кислотами (рис. 1.32).

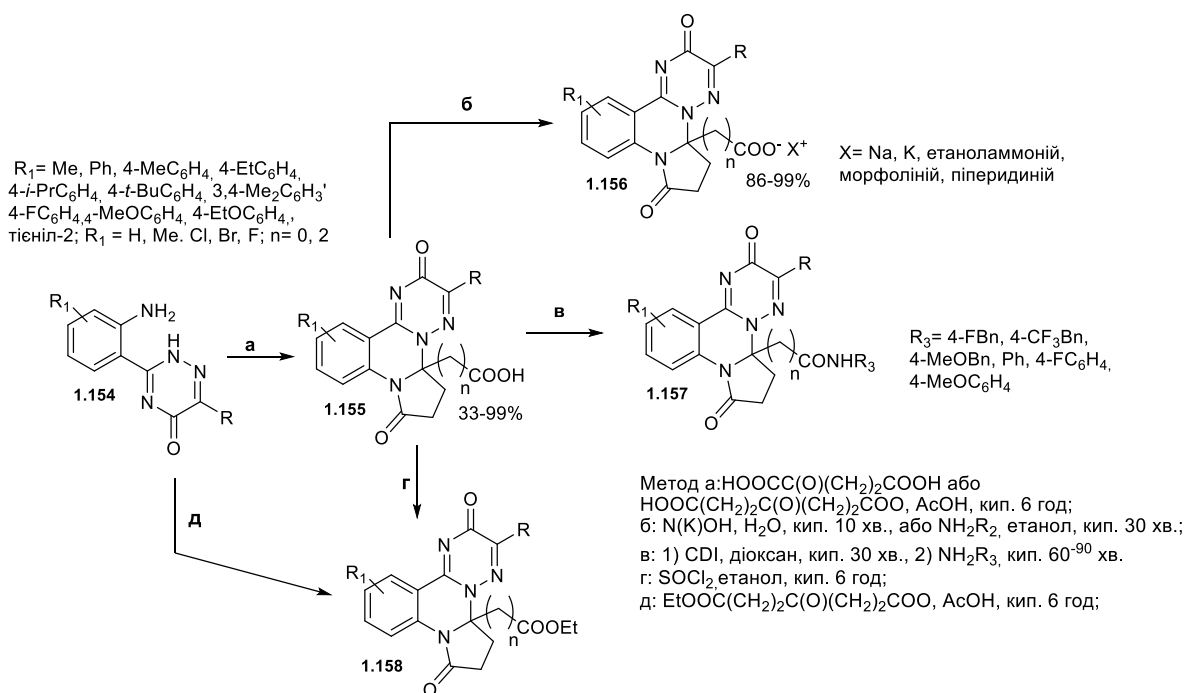


Рисунок 1.32 - Синтез та функціоналізація (3- $R_1$ -2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5а(6*H*)-іл)-карбонових кислот, як перспективних протизапальних агентів

Крім того, метою з метою покращення фармакокінетичних, фармако-технологічних характеристик автори провели структурна модифікацію



карбоксильної групи у піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолін-карбонових (пропанових) кислот, а саме розробили методи синтезу водорозчинних солей із неорганічними та органічними основами (**1.156**), естерів (**1.158**) та амідів (**1.157**) [87-88]. Усі досліджувані сполуки показали високу протизапальну активність у порівнянні з «Диклофенак натрій», а сполуки які у ангулярному положенні циклу містять залишок пропіонової кислоти перевищують його активність на 1,2-26%. Висока протизапальна активність, прогностичні значення афінності та візуалізації розміщення зазначених сполук в активних центрах біомішеней стали теоретичною платформою для вивчення ймовірного механізму їх дії, а саме інгібування ДФПГ та ЛОГ методами *in vitro* [88-89]. Показано, для зазначених гетарилкарбонових кислот у більшості випадків характерна висока ЛОГ-інгібуюча (інгібування ЛОГ до 30%), що може розглядатись як один із можливих механізмів протизапальної активності.

Subba Raojari з співавторами розробили синтез *N*-заміщених 1'-[4-(трифлуорометокси)бензил]-1'*H*-спіро[піперидин-4,2'-хіназолін]-4'(3'*H*)-онів (**1.162-1.164**, рис. 1.33) та дослідили їх протизапальну та протимікробну активність [90]. При цьому синтез вихідної сполуки **1.160** проведено шляхом конденсації з наступною циклодегідратацією 2-((4-(трифлуорометокси)бензил)аміно)бензаміду (**1.159**) та *Vos*-захищеного піперидона-4 у присутності кислотного каталізатора. З проміжної сполуки **1.160** знімали захисну групу (*m*-бутилкарбамат) з метою подальшої функціоналізації утвореного продукту **1.161**. 1'-[4-(Трифлуорометокси)бензил]-1'*H*-спіро[піперидин-4,2'-хіназолін]-4'(3'*H*)-он (**1.161**) піддавали функціоналізації з використанням реакцій сульфохлорування (сполуки **1.162**), конденсації з наступною циклодегідратацією (**1.163**) та ацилювання (**1.164**). Протизапальну активність синтезованих сполук оцінена з використанням карагенін-індукованого набряку лапи щура дозволила виявити ряд сполук, а самі алкіл-(арил-)сульфоніли (**1.162**), які пригнічували набряк до 56,19 %, конкуруючи при цьому з «Ібупрофеном» (66,6%).

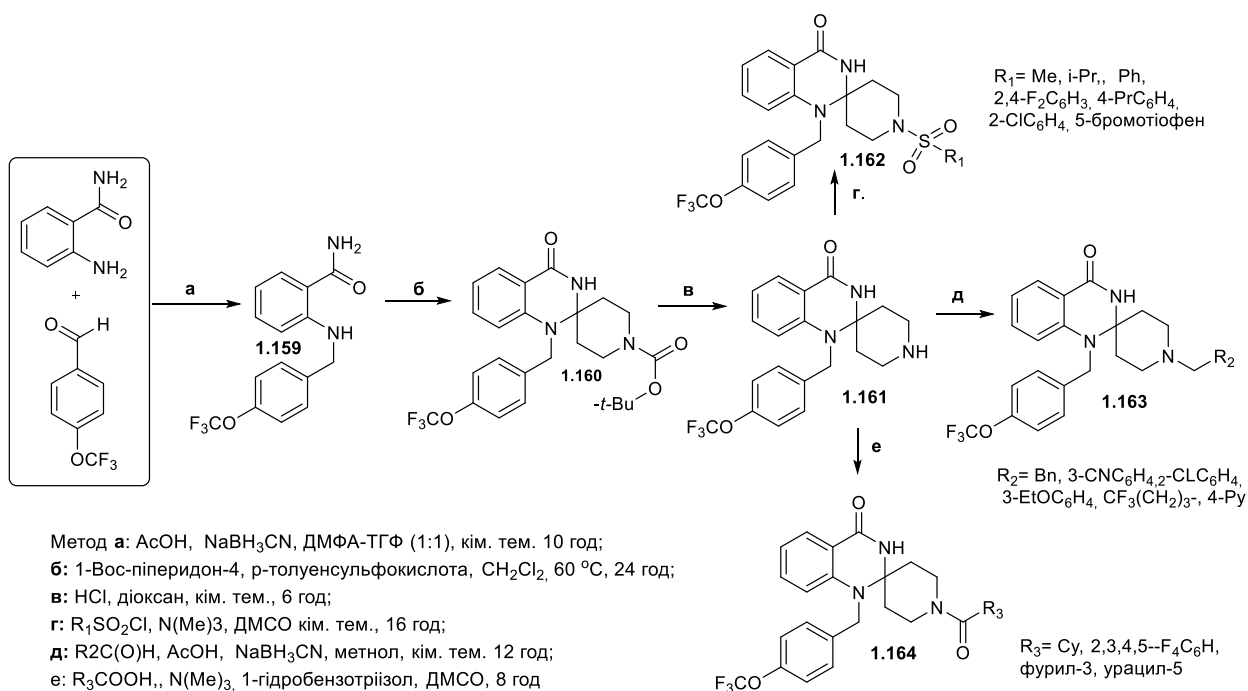


Рисунок 1.33 - Синтез та функціоналізація 1'-[4-(трифлуорометокси)бензил]-1'*H*-спіро[піперидин-4,2'-хіназолін]-4'(3'*H*)-ону, як перспективних біологічно активних сполук

Спрямованому пошуку протизапальних агентів серед недостатньо відомих спіро[гетарил-3(4),6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-онів присвячена робота українських науковців [91]. Сформована авторами віртуальна комбінаторна бібліотека була досліджена методом молекулярного докінгу щодо афіності до ЦОГ-2. Потенційні протизапальні засоби (**1.165-1.167**) синтезовано [5+1]-циклоконденсацією заміщених 3-(2-амінофеніл)-6-*R*-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онів (**1.154**) з гетероциклічними кетонами (рис. 1.34). Дослідження синтезованих сполук на моделі формалін-індукованого набряку лапи щура дозволило ідентифікувати ряд перспективних протизапальних агентів, а саме 1-метил-3'-(4-*трет*-бутилфеніл)- та 1-метил-3'-(4-метоксифеніл)- спіро[піперидин-4,6'-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін]-2'(7'*H*)-они, які за рівнем фармакологічної дії (69,2 та 85,9%) перевищували препарат порівняння «Диклофенак натрій». За ствердженням авторів, поєднання фрагмента триазино[2,3-*c*]хіназоліну зі спіроконденсованими фрагментами (піперидином) є виправданим підходом для створення нових протизапальних агентів

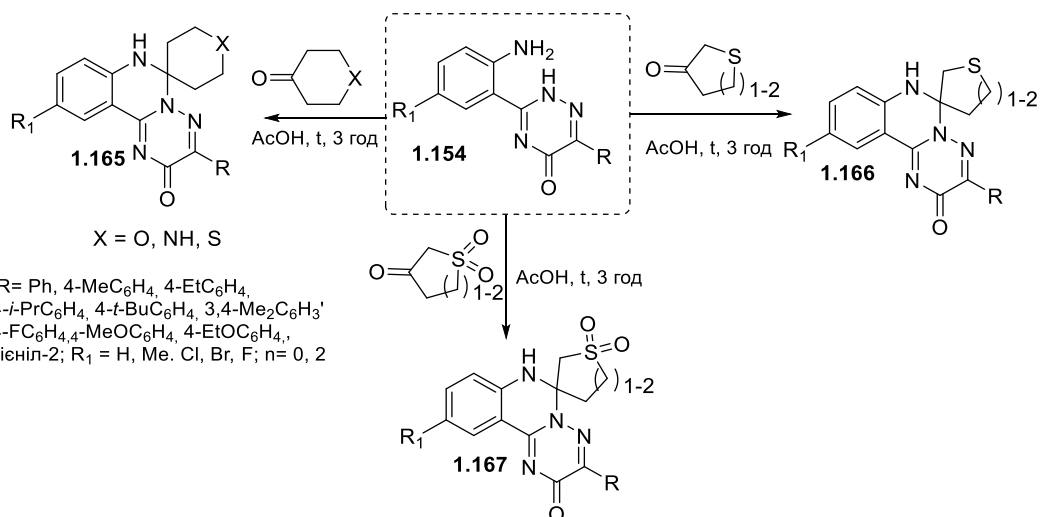


Рисунок 1.34 - Синтез спіро-конденсованих похідних [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліну – потенційних протизапальних агентів

В останні 2020-2021 рр. появилась серія цікавих повідомлень, які присвячених хімії природних сполук та вивченню нових механізмів дії НПЗП. Так, Wang, N.-N. зі співавторами опублікували наукову роботу присвячену вивченню та протизапальній активності нових природних конденсованих похідних хіназоліну (12 сполук) [92]. Зазначені сполуки були виділені з ендofітного гриба *Aspergillus sp.*, їх структури підтверджені за допомогою ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C спектрами. Аналіз протизапальної дії з мишачими макрофагами RAW 264.7 які активовані ліпополісахаридом (ЛПС) показав, що ряд із них є сильними інгібіторами NO (IC<sub>50</sub> 22,1-49,9 мкМ).

Duff M. R. зі співавторами повідомили у науковій роботі про новий механізм дії НПЗП, що містить карбоксильні групи [93]. Автори дослідили взаємодію НПЗЗ з ДГФР людини на основі кінетичних, ЯМР та рентгенівських кристалографічних методів та охарактеризували область сайту зв'язування фолатів. Встановлено, що НПЗЗ, що містять бензоатні або саліцилатні групи, конкурентно пригнічують ДГФР та мають найвищу ефективність. За ствердженням авторів, зазначені НПЗЗ з різними механізмами дії (неселективні інгібітори ЦОГ-1/ЦОГ-2, ДГФР) розкривають шляхами та можливості подальшої структурної оптимізації для розробки подвійних ліків.



\*

Таким чином, проведений літературний огляд показав, що спрямований пошук протизапальних агентів серед заміщених хіназолінів та їх конденсованих аналогів є виправданим і похідні зазначеної гетероциклічної системи мають значний біологічний потенціал і є цікавими для пошуку та створення на їх основі нових високоефективних і малотоксичних лікарських засобів з різностороннім механізмом дії (інгібітори ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЛОГ-15, NO, PGE2, IL-1b, IL-6, TNF-a). Тим більш, що наукові публікації останніх років присвячено синтезу моно- та дизаміщених хіназолону-4, 4-амінохіназоліну та ряду конденсованих та спіроконденсованих хіназолінів, а реакційна здатність 2-(4(3*H*)-хіназолініліден)гідразидів алкіл-(арил-)дикарбонових кислот у формуванні невідомих карбоксилвмісних ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, їх споріднених гетероциклів та функціональних похідних практично не вивчалась, а протизапальна активність не досліджувалася.

## РОЗДІЛ 2

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 2.1. Експериментальна хімічна частина

Температуру плавлення сполук визначали капілярним способом на приладі «Mettler Toledo MP 50». Визначення елементного складу сполук проводили на елементному аналізаторі «ELEMENTAR vario EL cube». Кількісно визначали компоненти на детекторі за теплопровідністю (TCD). Відсоток помилки складає  $\pm 0,3\%$ .  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектри – на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Mercury 500», розчинник DMSO- $d_6$ , внутрішній стандарт – ТМС. Хромато-мас-спектри були одержані 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  $m/z$ .

Синтетичні дослідження проведені згідно загальноприйнятих підходів до пошуку потенційних біологічно активних речовин, з використанням реактивів компаній «Merck» (Дармштадт, Німеччина), «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США) та «Enamine» (Київ, Україна). Сполуку **1.1** синтезували за описаними методиками [1-3]. Інші вихідні речовини та розчинники отримували з комерційно доступних джерел і використовували без додаткового очищення.

*Загальний метод синтезу 2-(4(3H)-хіназолініліден)гідразидів алкілкарбонових кислот та їх естерів (2.1-2.6).*

Метод А. До суспензії 1,6 г (10 мМ) 4-гідразинохіназоліну (**1.1**) в 10 мл діоксану додають 1,11 г (11 мМ) ТЕА, після чого по краплям при перемішуванні за температури 0-5° С додають розчини 11 мМ хлорангідридів в 10 мл діоксану. Продовжують перемішувати 1,5 год. Після цього вливають у насичений розчин натрію ацетату. Утворені осад відфільтровують та сушать. При необхідності сполуки **2.1**, **2.2** кристалізують із спирту.



Метод Б. До 10 мМ відповідних монокарбонових кислот або моноетил дикарбоксилатів в 20 мл безводного діоксану додають 1.78 г (11 мМ) CDI і витримують при 80° С близько 1 години (до припинення виділення карбону діоксиду). До реакційної маси додають 1,6 г (10 мМ) 4-гідразинохіназоліну (**1.1**) і витримують 1,5-3 години. Охолоджують, вливають у воду. Підкислюють хлоридною кислотою до рН 5-6, утворений осад фільтрують. Сушать. При необхідності сполуки **2.1**, **2.2** кристалізують із спирту.

Сполуки **2.1**, **2.2** отримані за методом А та В мають подібні фізико-хімічні властивості та не дають депресії температури плавлення.

Метод С. До суспензії 1,6 г (10 мМ) 4-гідразинохіназоліну (**1.1**) в 10 мл діоксану при постійному перемішуванні додають 11 мМ відповідних ангідридів моно-(ди-)карбонових кислот. Продовжують перемішувати при кімнатній температурі 24 год або піднімають температуру до 80° С та витримують 1-1,5 год. Охолоджують, осад відфільтровують. Промивають на фільтрі 10 мл етанолу та сушать. При необхідності кристалізують із діоксану.

*Загальний метод синтезу 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (3.1-3.10).*

Метод А. 5 мМ відповідних 2-(4(3H)-хіназолініліден)гідразидів моно-(ди-)карбонових кислот (**2**) у 20 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятять протягом 3-4 год з насадкою Діна-Старка. Розчинник видаляють у вакуумі, додають метанол та змучують. Осад відфільтровують та промивають на фільтрі 10 мл етеру, сушать. При необхідності кристалізують із спирту або діоксану.

Метод Б. До суспензії 1,6 г (10 мМ) 4-гідразинохіназоліну (**1.1**) в 10 мл льодяної оцтової кислоти додають 11 ммоль натрій ацетату, після чого по краплям при перемішуванні за температури 0-5° С додають розчини 11 ммоль хлорангідридів (ацетилхлорид, пропіонілхлорид, етил хлороксалат, або етил хлоромалонат) в зазначеному розчиннику. Продовжують перемішувати 1,5 год, після чого підвищують температуру до кипіння розчинника і продовжують нагрівання до 3 годин. Утворений осад натрій ацетату відфільтровують, розчинник видаляють у вакуумі, додають метанол та змучують. Утворений



осад відфільтровують, сушать. Сполуки **3.1, 3.2, 3.5, 3.6** при необхідності кристалізують із спирту.

*Метод С.* До розчину 1,6 г (10 мМ) 4-гідразинохіназоліну (**1.1**) в 20 мл льодяної оцтової кислоти додають 11 ммоль відповідного ангідриду дикарбонової кислоти та кип'ятять протягом 3-4 год з насадкою Діна-Старка. Розчинник видаляють у вакуумі, додають метанол та змучують. Утворений осад відфільтровують та промивають на фільтрі 10 мл етеру, сушать. Сполуки **3.7-3.10** при необхідності кристалізують із спирту.

Сполуки **3.1-3.10** отримані за методами А, Б та С мають подібні фізико-хімічні властивості та не дають депресії температури плавлення.

*Загальний метод синтезу заміщених N'-(хіназолін-4(3H)-іліден)бензогідразидів (4.1-4.3) та естерів 2(3-, 4-)-(2-(хіназолін-4(3H)-іліден)гідразино-1-карбоніл)бензоатів (4.4-4.6).* До розчину 10 мМ арилкарбонових кислот або моноестерів арилдикарбонових кислот (моноетил ізофталат, моноетил терефталат, монобутил фталат) в 10 мл безводного діоксану додають 1,95 г (11 мМ) СДІ та нагрівають на водяній бані при 60°C протягом 1 год, захищаючи від вологи повітря за допомогою хлоркальцієвої трубки. Після цього до реакційної суміші при перемішуванні додають 1,60 г (10 мМ) 4-гідразинохіназоліну (**1.1**) та кип'ятять протягом 1,5-2 год. Суміш вливають у воду, доводять оцтовою кислотою до рН 6-7. Утворені осади відфільтровують, сушать.

*Загальний метод синтезу 2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (5.1-5.3) та естерів 2(3-, 4-)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)бензоатів (5.4, 5.5).* До 10 мМ відповідних гідразидів (**4.1-4.6**) додають 10 мл льодяної оцтової кислоти і кип'ятять протягом 3-6 год. Розчинник відганяють під вакуумом, а залишок розтирають з водою або водно-спиртовою сумішшю. Утворені осади відфільтровують та сушать.

*Метод синтезу 4-(5-(2-амінофеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)бензойної кислоти (6.2) та її естеру (6.1).* До суспензії 1.59 г (5 мМ) етил-4-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)бензоату (**5.5**) в 50 мл 70% спирту додавали 5 мл конц. хлористоводневої кислоти або 10 мл 10 % розчину гідроксиду натрію і



кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджують, при кислотному гідролізі додають розчин ацетату натрію (при лужному гідролізі суміш підкислюють до рН 5-6). Осад, що утворився, відфільтровували і висушували. Кристалізували із етанолу.

*Загальний метод синтезу (хіназолін-4(3H)-іліден)гідразиніліден)метил)бензойних кислот (7).* До суспензії 1,6 г (10 мМ) 4-гідразинохіназоліну (1.1) в 10 мл діоксану додають 11 мМ відповідної 2-(3-, 4-)-формілбензойної кислоти. Суспензію кип'ятять протягом 1,5-2 год, охолоджують та вливають у воду. Утворені осади відфільтровують та сушать. При необхідності кристалізують із суміші ДМФА-вода (10:1).

*Загальний метод синтезу [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)бензойних кислот (8).* До 40 мл льодяної оцтової кислоти при постійному перемішуванні додають 1,46 г (5 мМ) відповідних хіназолін-4(3H-іліден)гідразиніліден)метил)бензойних кислот (7) і 1,23 г (15 мМ) безводного ацетату натрію і по краплях додавали розчин 0,8 г бром у 10 мл льодяної оцтової кислоти. Перемішували протягом 3 год, вливали у холодну воду. Утворений осад відфільтровували і висушували. Кристалізували з етанолу або діоксану.

*Загальний метод синтезу амідів ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот (9).*

*Метод А.* До 5 мМ відповідного естеру (3.5, 3.6) додають 0,75 г (5.5 мМ) 4-метоксибензиламіну та 1-2 мл ДМФА та витримують за температури 140-150° С протягом 3-4 годин. До реакційної суміші додають 5 мл метанолу та 5 мл води. Охолоджують, утворений осад відфільтровують, сушать. При необхідності кристалізують декілька разів із етанолу.

*Метод Б.* До 10 мМ відповідної кислоти (3.7, 3.8, 8.2) в 20 мл безводного діоксану додають 1,78 г (11 мМ) CDI і витримують при 80° С близько 1 години (до припинення виділення карбону діоксиду). До реакційної маси додають 10 мМ відповідного аміну і нагрівають 1,5 години. Охолоджують, вливають у воду. Підкислюють хлороводневою кислотою до рН 5-6, утворений осад фільтрують. Сушать. При необхідності кристалізують із етанолу.



*Загальний метод синтезу 3-R-5-(2-амінофеніл)-1H-1,2,4-триазолів (10).*

До суспензії 0,01 М 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів (**5**) додають 20 мл 70% спирту та 5 мл хлороводневої кислоти, кип'ятять протягом 0,5-4 годин. Фільтрують, охолоджують, додають насичений розчин натрій ацетату. Утворений осад відфільтровують та сушать. Кристалізують з метанолу.

*Загальний метод синтезу 5-заміщених 2-R-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназолінів (11).* До розчину 10 мМ відповідних [2-(3-R-1H-1,2,4-триазоло-5-іл)феніл]аміну (**10**) в 10 мл пропанолу-2 додають 2 краплі конц. сульфатної кислоти та 10 мМ відповідних  $\alpha$ -( $\beta$ -)-оксокарбонових кислот та їх естерів. Реакційну суміш кип'ятять 3-5 год, охолоджують, вливають у 10% розчин натрій ацетату. Утворені осади фільтрують і сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

*Загальний метод синтезу (2-R-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойних кислот (12).* До розчину 10 мМ відповідного [2-(3-R-1H-1,2,4-триазоло-5-іл)феніл]аміну (**8**, **10**) в 10 мл пропанолу-2 додають 1-2 краплі концентрованої сульфатної кислоти та 10 мМ відповідних 3-(4-)-форміл- або 2-гідрокси-5-формілбензойних кислот. Реакційну суміш кип'ятять 3-5 год, охолоджують, вливають у 10% розчин натрій ацетату. Утворені осади фільтрують і сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

*Загальний метод синтезу 7-оксо-2-R-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5H)-алканкарбонових кислот (13).* До розчину 10 мМ відповідного [2-(3-R-1H-1,2,4-триазоло-5-іл)феніл]аміну (**8**, **10**) в 10 мл пропанолу-2 додають 2 краплі концентрованої сульфатної кислоти та 10 мМ відповідних  $\gamma$ -оксодикарбонових кислот. Реакційну суміш кип'ятять 3-5 год, охолоджують, вливають у 10% розчин натрій ацетату. Утворені осади фільтрують і сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

*Загальний метод синтезу 2-R-ізоіндоло[2,1-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназолін-9(13bH)-онів (14).* До розчину 10 мМ відповідного [2-(3-R-1H-1,2,4-триазоло-5-іл)феніл]аміну (**8**, **10**) в 10 мл пропанолу-2 додають 1-2 краплі концентрованої сульфатної кислоти та 1,5 г (10 мМ) 2-формілбензойної кислоти.



Реакційну суміш кип'ятять 3-5 год, охолоджують, вливають у 10% розчин натрій ацетату. Утворені осаді фільтрують і сушать. При необхідності кристалізують із метанолу.

*Загальні методи синтезу (2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-5-іл)алканкарбонових кислот (15).*

*Метод А.* До розчину 0,01 М відповідного [2-(3-R-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]аміну (**10**) в 15 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,92 г (0,011 М) натрій ацетату та по краплям 0,01 М моноетил хлороксалату(малонату) при 0-5°C. Після додавання ангідридів реакційну суміш кип'ятять протягом 3 годин. Фільтрують, розчинник видаляють у вакуумі і після охолодження додають метанол. Утворені осаді відфільтровують та промивають на фільтрі 10 мл діетилового ефіру, сушать.

*Метод Б.* До розчину 0,01 М відповідного [2-(3-R-[1,2,4]триазол-5-іл)феніл]аміну (**8, 10**) в 15 мл льодяної оцтової кислоти додають 0,011 М ангідриду дикарбонової кислоти та кип'ятять протягом 3 год. Розчинник видаляють у вакуумі і після охолодження додають метанол. Утворений осад відфільтровують та промивають на фільтрі 10 мл діетилового ефіру, сушать.

## 2.2 Експериментальна біологічна частина

*ADME аналіз.* Ергономічний і зручний графічний інтерфейс веб-сайту «SwissADME» був використаний для розрахунку фармакокінетики, подібності та сумісності малих молекул щодо ЛЗ («Диклофенак») [94]. Усі дескриптори та молекулярні параметри були розраховані за протоколами, детально роз'ясненими у швейцарській статті ADME [95]. Таблиці (додаток А) були сформовані на основі даних, отриманих з сайту.

*Молекулярний докінг.* Для пошуку молекул, що мають спорідненість до певної біологічної мішені використовувався метод молекулярного докінгу [96]. З Банку даних про білки (PDB), як біологічні мішені використовувались наступні макромолекули: ЦОГ (ЦОГ-1 та ЦОГ-2, коди PDB: 3N8Y та 3LN1



[97]. Вибір біологічних мішеней був обумовлений даними літератури про механізм дії протизапальних препаратів [98, 99].

*Підготовка ліганду.* Структурні формули сполук було візуалізовано за допомогою MarvinSketch 19.24 та збережено у форматі .mol [100]. Після цього структури були оптимізовані програмою Chem3D, використовуючи молекулярно-механічний алгоритм MM2 та збережені як pdb-файли. Для отримання більш реалістичних значень геометрії молекул використовувались методи молекулярної механіки, завдяки яким досягається висока параметризованість структур. За допомогою AutoDockTools-1.5.6 pdb-файли були перетворені в .pdbqt, кількість активних обертань було встановлено за замовчуванням [101].

*Підготовка молекули білка.* Файли PDB були завантажені з Банку даних про білки. Discovery Studio v 19.1.0.18287 використовувався для видалення молекул води та лігандів. Структури білків зберігали як pdb-файли [102]. Полярні атоми водню додавали в AutoDockTools-1.5.6 та зберігали як .pdbqt. Поле сітки встановлено наступним чином: центр  $_x = 65.33$ , центр  $_y = -45.14$ , центр  $_z = 46.14$ , розмір  $_x = 30$ , розмір  $_y = 26$ , розмір  $_z = 26$  для ЦОГ-2 (3LN1); центр  $_x = 32.98$ , центр  $_y = -44.49$ , центр  $_z = -3.76$ , розмір  $_x = 26$ , розмір  $_y = 26$ , розмір  $_z = 26$  для ЦОГ-1 (3N8Y). Для проведення докінгу використовували програму Vina [101]. Візуалізацію проведено у Discovery Studio v 19.1.0.18287.

*Токсикометричні параметри.* Прогноз токсичності проводили з використання електронного ресурсу «TEST» [103].

*Протизапальна активність.* Дослідження протизапальної активності проводилось на 180 білих щурах-самцях лінії «Вістар» вагою 140-280 г, які утримувалися в умовах віварію (з природним режимом освітлення; при температурі 22-24 °С; відносної вологості повітря 40-50%) на стандартному раціоні з вільним доступом до їжі та води. Дослідження проводилися триразово, після 2-х недільного знаходження тварин у карантині в умовах віварію після експерименту. Всі дослідження відповідали умовам «Європейська конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) [104].



Експериментальну модель, а саме «карагеніновий» набряк лапки щурів, викликали субплантарним введенням 0.1 мл 1% водного розчину флогогену ( $\lambda$ -карагенін) у тильну поверхню правої задньої кінцівки піддослідних та контрольних груп тварин [105]. Досліджувані сполуки у вигляді суспензії вводили тваринам одноразово, внутрішньошлунково за допомогою голки з булавоподібним потовщенням, у дозі 25 мг/кг ваги (водна суспензія стабілізована Твін-80), натщесерце за 1 год до введення флогогену. Препарат порівняння «Діклофенк» (ТМ "Диклак" SANDOZ, Словенія) вводили подібним чином у дозі 10 мг/кг ваги. Контрольна група щурів отримувала еквівалентну кількість фізіологічного розчину та Твін-80.

Оцінку набряку проводили шляхом виміром об'єму стопи до введення флогогену і через 3 год після його введення за допомогою плетизмометру згідно за описаними підходами [105, 106]. Активність досліджуваних речовин визначають за їх здатністю зменшувати розвиток набряку в порівнянні з контролем і виражають у відсотках, які показують, наскільки дана речовина пригнічує розвиток карагенінового набряку по відношенню до контролю. де величина набряку приймається за 100%. Активність сполук розраховували за формулою: 
$$A = 100\% - \frac{(M_{н.д.} - M_{з.д.}) * 100}{M_{н.к.} - M_{з.к.}}$$

де  $A$  – антиексудативна активність, %;  $M_{н.д.}$  – маса набряклої стопи в досліді;  $M_{з.д.}$  – маса здорової стопи в досліді;  $M_{н.к.}$  – маса набряклої стопи в контролі;  $M_{з.к.}$  – маса здорової стопи в контролі.

*Визначення запальних білків та цитокінів.* Наприкінці експерименту (3 год), у 54 білих щурах-самцях лінії «Вістар» вагою 180-220 г збирали зразки крові з хвостової вени спеціальним шприцем з гепаринізованою голкою. Перед забором крові хвіст щура поміщали у водяний термостат при температурі 37° С на 10 хв. Кількість нейтрофілів підраховували в 0,2 мл рідкої крові на автоматичному гематологічному аналізаторі «Abacus V5» (Diatron, Угорщина).

Зразки крові центрифугували протягом 15 хв при 2500 об/хв, після цього визначали рівень С-реактивного білка, IL-1 $\beta$ , ендотеліальної NO-синтази,



ЦОГ-2 та нітротирозину. С-реактивний білок визначали твердофазним імуносорбентним сендвідж - методом ELISA, ELISA Kit, «Biomerica» (ReF:7033, Lot 2349); ІЛ-1b – твердофазним імуносорбентним сендвідж-методом ELISA, ELISA Kit, «Bioscience» (ReF: BMS224 HS, Lot 105505000); eNOS – твердофазним імуносорбентним сендвідж-методом ELISA, ELISA Kit (SEA868Hu); ЦОГ-2 – твердофазним імуносорбентним сендвідж-методом ELISA, ELISA Kit (SEA699Ra) на імуноферментному аналізаторі - Immunochem-2200 (США). Нітротирозин визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) на імуноферментному аналізаторі (SIRIO S, Італія) із застосуванням тест-систем «Nitrotyrosine ELISA Kit» («HyCult biotechnology» ELISA Kit НК501-02).

Результати дослідження оброблені за допомогою статистичного пакета ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc.. №АХХR712D833214FAN5), а також «SPSS 16.0». «Microsoft Office Excell 2003». Отримані результати представлені як середнє значення ± стандартна похибка середнього значення. Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали відмінності при рівні значущості не менше 0.05 [107].

*Дослідження інгібування 15-ЛОГ in vitro.* ЛОГ-інгібуючу активність (%) 7 досліджуваних сполук визначали з використанням набору для скринінгу 15-ЛОГ-інгібіторів (Cauman Chemical, AnnArbor, Michigan, USA, Item No. 760700) відповідно до інструкції виробника на 96-лунковому тестовому планшеті з використанням лінолевої кислоти в якості субстрату. Попередній скринінг показав, що у якості розчинника доцільніше використовувати ДМСО. ДМСО та NDGA використовувались як фоновий розчин та контроль, відповідно. За допомогою тестового планшету рідерного імуноферментного аналізатора Sirio-S (Seac, Італія) визначали оптичну густину протягом 10 хв (інтервал 30 сек) при довжині хвилі 495 нм. ЛОГ-інгібуючу активність розраховували за формулою:  $\text{ЛОГ}_{\text{активність,(\%)}} = (A_{\text{конт}} - A_{\text{досл}}) / A_{\text{конт}} \times 100\%$ .



## РОЗДІЛ 3

### РОЗРОБКА МЕТОДІВ СИНТЕЗУ ТА МОДИФІКАЦІЯ 5-МОНО- ТА 2,5-ДИКАРБОКСИВМІСНИХ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-*c*]ХІНАЗОЛІНІВ, ЇХ ГІДРОВАНИХ ТА АНЕЛЬОВАНИХ АНАЛОГІВ

З огляду на сучасне розуміння механізму запалення та важливу роль ейкозаноїдів у процесах його виникнення та розвитку, інформації про структуру біологічних мішеней та основних інгібіторів, на сучасному етапі пошуку ліків все більшого значення набувають методи «*de novo design*» [108]. Ці методи не тільки скоротили час пошуку АФІ з певним видом біологічної дії, але й час виходу лікарських засобів на фармацевтичний ринок [109]. Отже, початковим етапом даного дослідження було створення «віртуальної бібліотеки», а саме можливих структур із даного «фармакофора» та доступних реагентів, яка у подальшому використовувалася для скринінгу *in silico*, традиційного органічного синтезу, досліджень *in vitro* та *in vivo*.

#### 3.1 Дизайн дослідження

Дизайн дослідження вирішувався шляхом вибору простої базової молекули, а саме 4-гідразинохіназоліну (**I**), для конструювання структурно-модифікованої віртуальної бази потенційних НПЗ з урахуванням літературних даних та власних досліджень щодо взаємозв'язку «структура – активність» [110-121]. Одним із напрямків дослідження була утилізація структури **I** у реакціях нуклеофільного заміщення та гетероциклізації (рис. 3.1). Зазначене надає можливість сформувати хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиди моно-(ди-)карбонових кислот (**II**) та 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни (**III**), до структури яких завідома вводились різноманітні «фармакофорні» групи (алкіл-, алкаріл-, арил-, карбоксил-, карбоксиалкіл-, карбоксиарил-) з якими пов'язують протизапальну активність. Інший напрямок, заснований на послідовних перетвореннях гетероциклу **III** у реакціях нуклеофільної деградації та [5+1]-гетероциклізації



(рис. 3.1). До синтезованих 3-R-5-(2-амінофеніл)-1H-1,2,4-триазолів (IV), з раніше відміченими «фармакофорами», додатково планувалося ввести фрагменти з алкіл-(арил-)карбоксильною групою і, що важливо, зазначене надає змогу синтезувати гетероцикли з різною насиченістю, а саме (2-R-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-карбонові кислоти (V), 4-(2-R-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойні кислоти (VI), 2-R-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4a(5H)-карбонові кислоти (VII) та (2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)алканкарбонові кислоти (VIII). Крім того, для ряду сполук нами проведена функціоналізація карбоксильної групи у базових молекулах, а саме синтез амідів, з метою покращення фармакокінетичних характеристик.

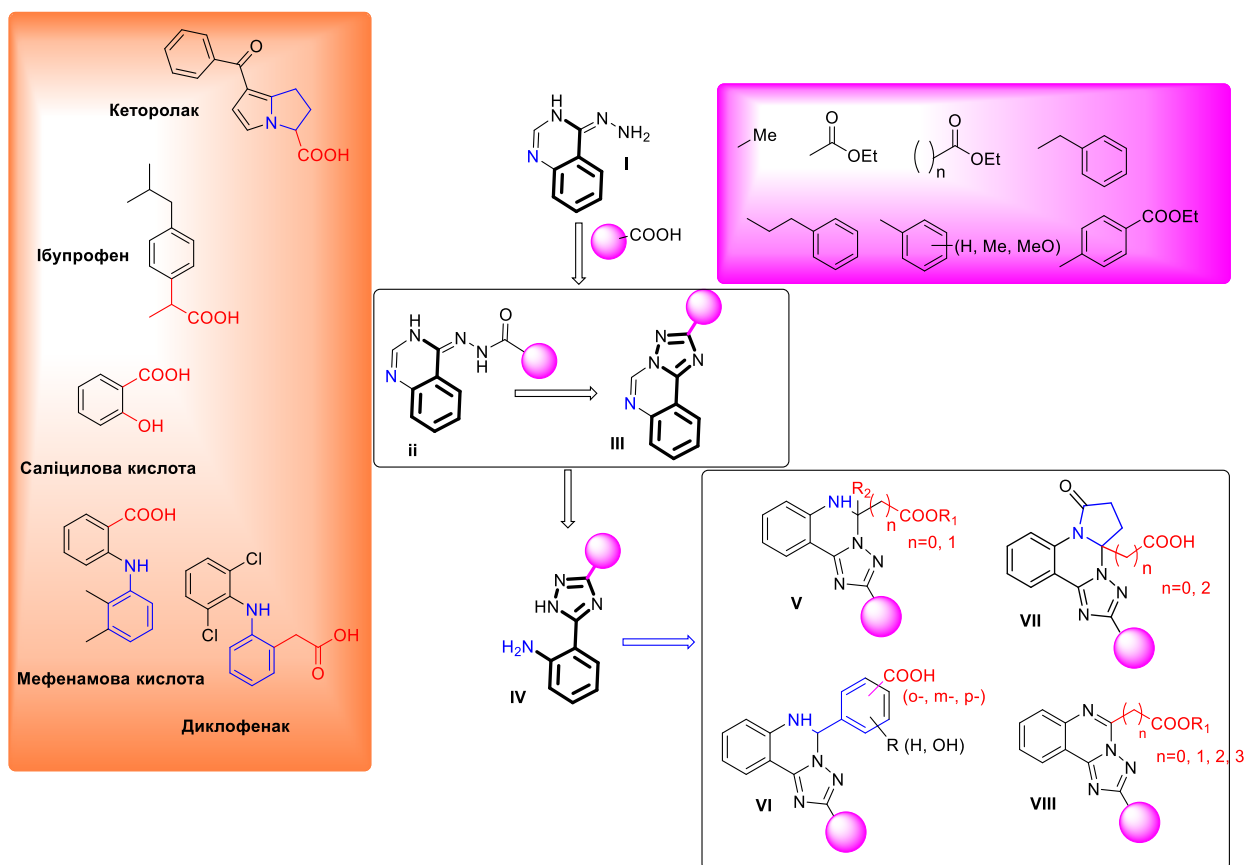


Рисунок 3.1 - Дизайн дослідження та підходи до синтезу моно- та дикарбоксилвмісних хіназолінів та конденсованих аналогів

Наступним етапом дослідження був аналіз структур-кандидатів (понад 100 сполук) з використанням ADME-аналізу (обчислення ключових фізико-хімічних властивостей, критеріїв «drug-like») та молекулярного докінгу до ключових



ензимів розвитку процесу запалення та пов'язаних з ними параметрів (токсичність) з використанням комп'ютерних сервісів (див. розділ 4, додаток А8-А14).

### 3.2. Підходи до синтезу 2-алкіл-(алкаріл-, карбоксиалкіл-)[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів

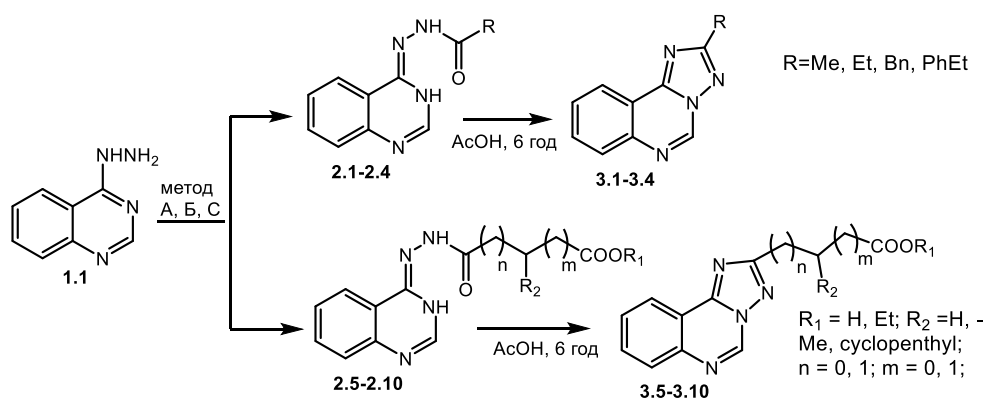
Отже, цікавими об'єктами для дослідження є (4(3*H*)-хіназолініліден)гідрази монокарбонових кислот, які виявилися досить вдалими матрицями для закріплення на них самих різноманітних структурних елементів – фармакофорів [122-126]. Синтезовані на їх основі заміщені триазоло[1,5-с]хіназоліни проявляють широкий спектр біологічної дії, зокрема протисудомну, протизапальну, гіпоглікемічну, протипухлинну, антибактеріальну та інші [115, 116]. Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених хімії і біології (4(3*H*)-хіназолініліден)гідразидам карбонових кислот, багато питань щодо їх формування, реакційної здатності, фізико-хімічних та біологічних властивостей вивчені недостатньо. Вкрай перспективною є розробка методів синтезу (4(3*H*)-хіназолініліден)гідразидів дикарбонових кислот, формування на їх основі 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів з наявною карбоксильною групою, яка окрім легкості структурної модифікації, є носієм протизапальної активності.

*Метою даного розділу роботи є синтез 2-алкіл-(алкаріл-, карбоксиалкіл-)[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, дослідження особливостей протікання реакції, вивчення будови та спектральних характеристик синтезованих сполук.*

Найбільш зручним та препаративним методом одержання (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразидів моно-(ди-)карбонових кислот є методи засновані на ацилюванні 4-гідразинохіназоліну (**1.1**) ангідридами, хлорангідридами або активованими карбоновими кислотами [123, 126]. Для реалізації мети дослідження нами саме і використаний зазначений підхід. Встановлено, що вихідна сполука (**1.1**) легко ацилюється хлорангідридами кислот (ацетил-(пропіоніл-)хлористий, етил хлор(оксалат-)малонат) (метод А) або імідазолидами карбонових (оцтова, пропіонова, 2-фенілоцтова, 3-фенілпропанова кислоти) (метод Б) у середовищі безводного діоксану з утворення відповідних гідразидів (**2.1-2.6**, рис.



3.2). При ацилюванні вихідних сполук за методом А необхідно додавати органічну основу (ТЕА) та витримувати температуру 0-5° С, тоді як за методом Б, реакції протікає легко та без особливостей, за температури 80° С. Гідразиди (**2.7-2.10**) були синтезовані ацилюванням сполуки **1.1** циклічними ангідридами (ангідриди бурштинової, глутарової та заміщеної глутарової кислот) у середовищі діоксану за кімнатної температури або нагрівання до 80°С протягом 60 хвилин (рис. 3.2) [127]. Суттєвої різниці у виходах сполук, залежно від температури, ми не спостерігали.



Метод А: ClC(O)R, діоксан, ТЕА, 0-5° С, 1,5 год; Метод Б: RCOOH або ClC(O)COOR<sub>1</sub>, діоксан, CDI, 80° С, 1,5-3 год;  
Метод С: ангідриди бурштинової, глутарової та заміщеної глутарової кислот, діоксан, 20° С 24 год або 80° С 1-1,5 год

Рисунок 3.2 - Підходи до синтезу 2-алкіл-(алкаріл-, карбоксиалкіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів

Гідразиди (**2**) у подальшому піддавали реакції гетероциклізації, при цьому, як ми і очікували, утворюються 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (**3**, рис. 3.1). Крім того, нами опрацьовані альтернативні методи синтезу сполук **3.1, 3.2, 3.5, 3.6**, а саме їх «one-pot» синтез взаємодією 4-гідразинохіназоліну (**1.1**) з ацетил-(пропіоніл-) хлоридами, етил хлорооксалатом або етил хлоромалонатом в оцтовій кислоті за наявності натрій ацетату та температури 0-5° С, з подальшим нагріванням протягом 3-4 годин (рис. 3.3) [127]. Сполуки **3.7-3.10** синтезовані взаємодією **1.1** з циклічними ангідридами у середовищі льодяної оцтової кислоти при тривалому кип'ятінні [127, 128].

Важливо відмітити, що реакція гетероциклізації протікає через проміжні [1,2,4]триазоло[4,3-с]хіназоліни, які в подальшому піддаються рециклізації—



ній ізомеризації за типом перегрупування Дімрота в умовах кислотного каталізу з утворення [1,5-*c*]-серій [123, 125-130].

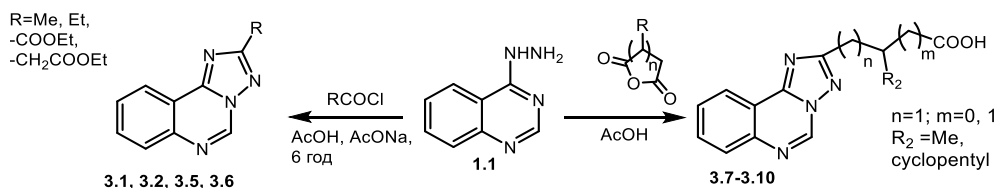


Рисунок 3.3 - Альтернативні методи синтезу 2-алкіл-(карбоксіалкіл)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів

Зазначене перетворення на відміну від класичного перегрупування Дімрота відбувається в кислотному середовищі (рис. 3.4), а імовірний механізм та будова цільових продуктів наведений у ряді наукових статей [129, 130]. Згідно даних літератури, перегрупування *s*-триазоло[4,3-*c*]хіназоліну реалізується через стадію протонування Нітрогену положення 6, приєднання нуклеофілу за положення 5 (інтермедіат **A**) та розриву зв'язку N(4)–C(5) (інтермедіат **B**). В послідуючій стадії відбувається обертання триазольного циклу та циклізацією за нуклеофільним центром у відповідні *s*-триазоло[1,5-*c*]хіназоліни.

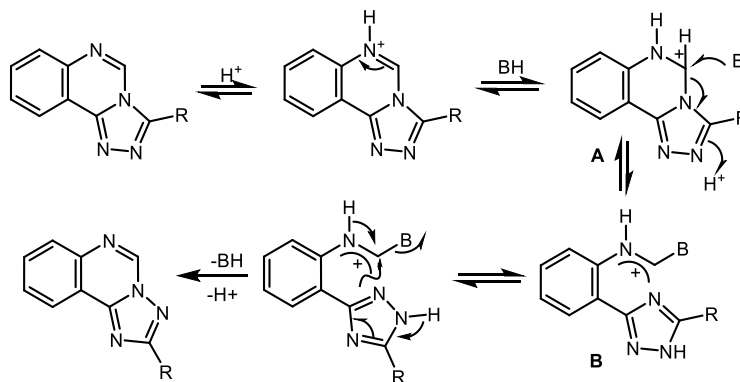


Рисунок 3.4 - Імовірний механізм рециклізаційної ізомеризації за Дімротом 2-*R*-[1,2,4]триазоло[4,3-*c*]хіназолінів в [1,5-*c*]-серії

Синтезовані сполуки – жовті (**2.1-2.10**) або білі (**3.1-3.10**) кристалічні речовини, не розчинні у воді (виняток сполуки **2.1** та **2.2**, малорозчинні), розчинні у спиртах, діоксані та ДМФА.

Будова та індивідуальність сполук **2** та **3** підтверджена елементним аналізом, хроматомас- та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрами (додаток А, табл. А1, А6).



На користь утворення сполук **2** та **3** вказують дані хроматомас-спектрів, у яких квазімолекулярний іон  $[M+1]$  відповідає розрахунковій молекулярній масі (табл. А1).

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах гідразидів **2** сигнали ендциклічних  $\text{NH}$ -протонів і протонів гідразидного фрагмента спостерігалися у вигляді широких або подвоєних синглетів при 11,80-10,88 м.ч. та 11,11-9,48 м.ч., відповідно (рис. 3.5). Подвоєння або поширення зазначених вище сигналів протонів вказує на гідразин-гідразонну та гідразид-гідразонну таутомерію [123].

Сигнали протонів гетероциклу реєструвалися у вигляді синглетів при 7,91-7,73 м.ч. (Н-2), дублетів при 8,02-7,73 м.ч. та 7,52-7,36 м.ч. (Н-5, 7), триплетів при 7,26-7,19 м.ч. та 7,17-7,08 м.ч. (Н-6, 8). Слід зазначити, що в деяких випадках зазначені вище сигнали також були поширені за рахунок гідразид-гідразонної таутомерії.

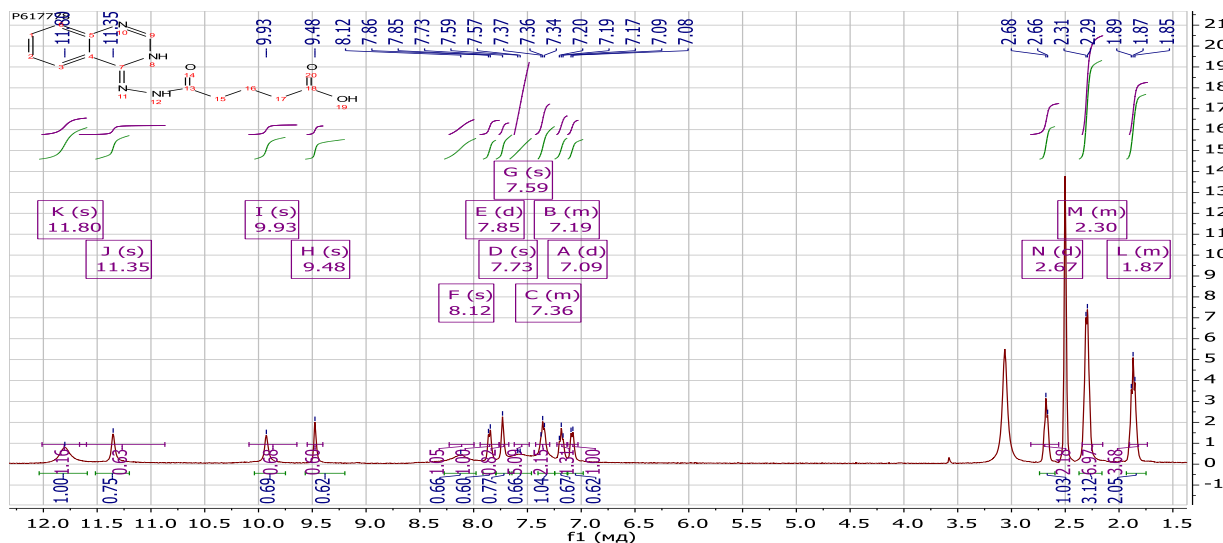


Рисунок 3.5 - Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектру 5-оксо-5-(2-(хіназолін-4(3H)-іліден)гідразинол)пентанової кислоти (**2.8**)

Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **3** характеризуються парамагнітним зсувом (відносно спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **2**) сигналів протонів гетероциклу, що пояснюється утворенням електронodefіцитної гетероциклічної системи. Сигнал протону 5-го положення триазолохіназолінової системи є характерним для сполук **3** і реєструвався як синглет при 9,56-9,26 м.ч. [123]. Інші протони гетероциклу



утворювали систему ABCD, яка складалася з послідовно розташованих дублетів і триплетів з відповідними константами розщеплення [130].

Сигнал протонів карбоксильної групи не у всіх випадках спостерігався в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **2** через дейтерісубмінні процеси. Водночас у спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **3** сигнал протонів вищезазначеної групи реєструється у слабкому полі у вигляді синглетів при 11,90-11,75 м.ч. Додатково, у спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **2** та **3** спостерігаються сигнали протонів аліфатичних фрагментів з відповідними хімічними зсувами та мультиплетністю. Слід також зазначити, що в спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР сполуки **3.9** спостерігалось додаткове розщеплення сигналів, спричинене діастереотопними протонами метиленової групи 3-метилбутильного фрагмента (рис. 3.6) [131].

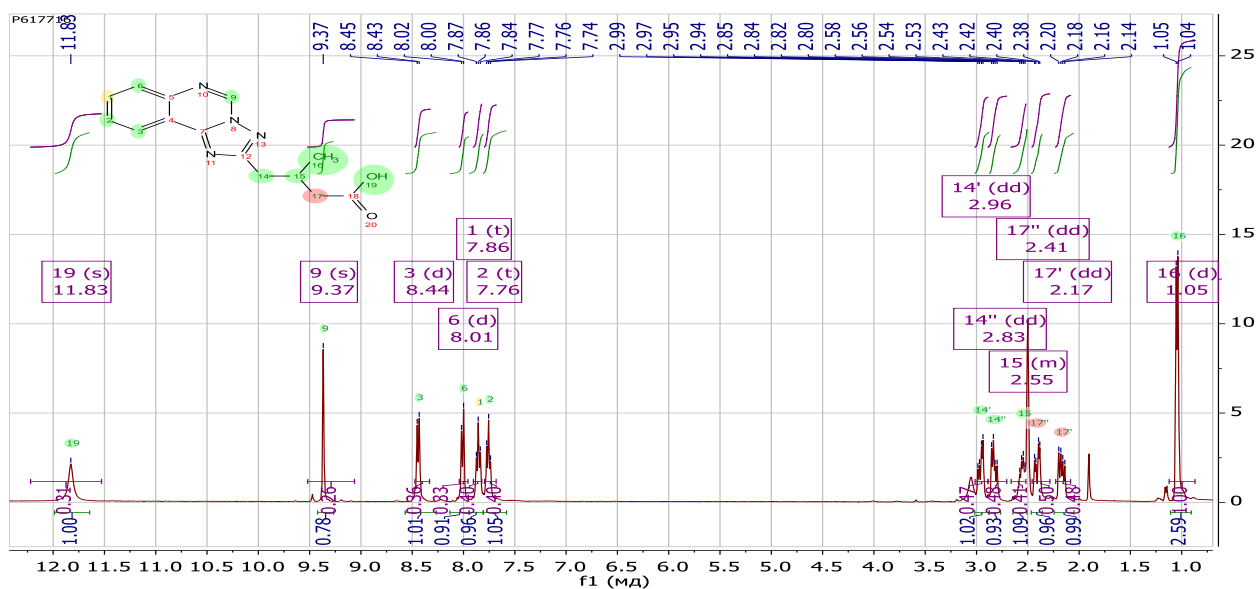


Рисунок 3.6 - Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектру 4-([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)-3-метилбутанова кислота (**3.9**)

Отже, ацилювання хіназолін-4(3*H*)-іліденгідазину циклічними ангідридами дикарбонових кислот, ацилгалогенідами або імідазолідами моноестерів дикарбонових кислот є ефективним підходом для синтезу відповідних гідрозидів. Циклізація зазначених продуктів приводить до сполук, які поєднують у своїй структурі [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліновий фрагмент і карбоксильні або етоксикарбонільні групи.



### 3.3 Підходи до синтезу 2-арил-(карбоксіфеніл-)[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназолінів

Серед НПЗЗ, і на сьогодні, важливе місце займають арилкарбонові кислоти та їх похідні, які одними з перших були впроваджені у медичну практику [132-134]. Окрім, загальновідомих саліцилової та ацетилсаліцилової кислот, до названої групи протизапальних агентів відноситься солі саліцилової кислоти, салсалат та дифлунісал. Широке застосування останнім часом також знайшли представники антранілової (2-амінобензойної) кислоти, а саме фенамати (мефенамінова, меклофенамінова, флуфенамінова та толфенамінова кислоти). Проте, за рахунок неселективного інгібування ЦОГ-1 та ЦОГ-2, відмічена група НПЗЗ, незважаючи на високу ефективність, має значні побічні ефекти [133]. З врахуванням зазначеного, фахівці у галузі медичної хімії і на сьогодні приділяють значну увагу дизайну та синтезу НПЗЗ [134]. Безперечно, що дані дослідження присвячені по-перше, модифікації карбоксильної групи до алкілових, арилалкільних, арилових естерів; по-друге, «біоізостеричній» її заміні на інші структурні фрагменти; по-третє, пошуку нових речовин з протизапальною активністю серед гетероциклів. Зазначені модифікації серед НПЗЗ проводиться з метою підвищення їх селективності щодо біологічних мішеней, пошуку сполук, які б впливали на інші біологічні мішені (фосфоліпаза, ліпооксигеназа), покращенню їх розчинності у воді, а також локалізованій їх доставці до місця запалення.

*Метою підрозділу є розробка методів синтезу 2-арил-(карбоксіфеніл-)[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, дослідження особливостей перебігу реакції, вивчення будови та спектральних характеристик синтезованих сполук.*

Раніше нами показано, що гетероциклізація 2-(4(3*H*)-хіназолініліден)гідрозидів дикарбонових кислот та їх моноестерів (**2**) або взаємодія 4-гідразінохіназоліну (**1.1**) з ангітридами алкандикарбонових кислот за жорстких умов приводить до утворення відповідних ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)алканкарбонових кислот [127]. Безперечно, що для синтезу 2-арил[1,2,4]триа-



золю[1,5-*c*]хіназолінів (**5.1-5.3**) нами також використаний найбільш зручний та препаративний методом їх одержання, гетероциклізація відповідних гідразидів **4** (рис. 3.7) [123]. Останні (**4**), як і сполуки **2**, мають бути одержані шляхом ацилування 4-гідразінохіназоліну (**1.1**) активованими арилкарбоновими кислотами. Проте, ацилування сполуки **1.1** активованими арилдикарбоновими кислотами неможливе. Так, за даних умов утворюються суміш продуктів, а саме *моно-* та *біс-*триазолохіназоліни сполучені через «лінкерні» феніленові групи. Спроба синтезу даних гетероциклів з *o*-карбоксіфенільною групою у положенні 2, з використанням у зазначеній реакції фталевого ангідриду, не залежно від умов проведення гетероциклізації, приводить до утворення відповідного 4-імідоамінохіназоліну [123].

Для вивчення можливості перебігу реакції гетероциклізації в іншому напрямку, а саме з утворенням триазолохіназолінових систем з *o*-(*m*-, *n*-)-карбоксільними групами, з врахуванням мети роботи, нами розроблено ряд оригінальних підходів. Так, перший підхід полягав у формуванні моноестерів (2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразіно-1-карбоніл)бензойних кислот (**4.4-4.6**) шляхом взаємодії 4-гідразінохіназоліну (**1.1**) з моноестерами арилдикарбонових кислот у карбодімідазольному методі синтезу (рис. 3.7).

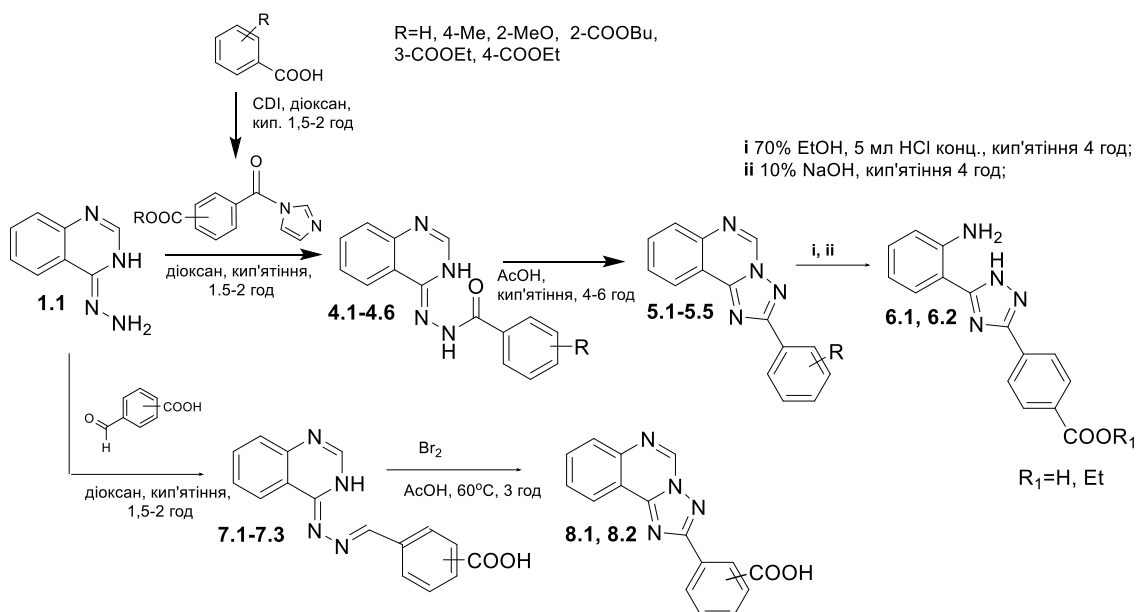


Рисунок 3.7 - Підходи до синтезу 2-арил-(карбоксіфеніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів



Реакцію ацилювання 4-гідразінохіназоліну (**1.1**) проводили активованими моноестерами дикарбонових кислот (моноетил *ізо*-фталат, моноетил *тере*-фталат, монобутил фталат) [135]. При цьому утворюються моноестери 2(3-, 4-)-(2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразіно-1-карбоніл)бензоатів (**4.4-4.6**) з задовільними виходами. Гетероциклізація моноестерів (**4.4-4.6**) у льодяній оцтовій кислоті приводить до утворення тільки естерів 3-(4-)-([1,2,4]триазоло-[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)]бензойних кислот (**5.4, 5.5**) (рис. 3.7.) [136, 137]. Винятком є сполука **4.4** з *о*-бутилкарбоксільною групою, яка за даних умов утворює суміш продуктів реакції, що пояснюється особливістю формування даних гетероциклів. Тобто, ацилювання триазольного кільця до хіназолінового циклу в умовах кислотного каталізу реалізується через перегрупування Дімрота, а сам процес супроводжується розкриття піримідинового циклу [1,2,4]триазоло[4,3-*c*]хіназолінів з формуванням відповідних [1,5-*c*]-серії [129, 130]. Проте, поява у молекулі (сполука **4.4**) додаткового наближеного електрофільного центру (карбоксі-група) сприяє утворенню ряд альтернативних продуктів (**A, B1, B2** та **C**), які прослідковуються у хроматомас- та <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах (рис. 3.8).

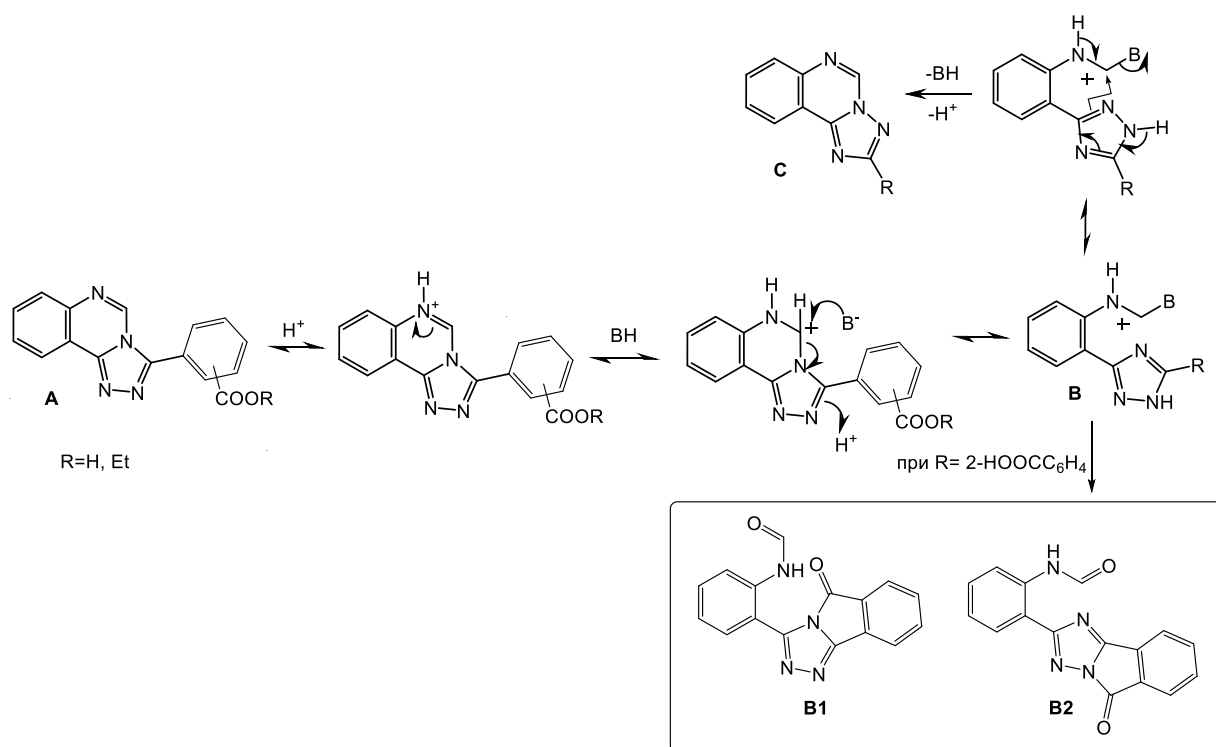


Рисунок 3.8 - Особливості перегрупуванням Дімрота для 2-(карбоксіфеніл)-[1,2,4]триазоло[4,3-*c*]хіназолінів



Спроба одержати 4-([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)бензойну кислоту (**6.1**) гідролізом естеру **5.5**, не залежно від умов (кислотний або лужний гідроліз), також не була успішною. В даному випадку спостерігається додатковий процес, а саме гідролітичне розщеплення піримідинового циклу та утворення сполук **6.1** та **6.2** (рис. 3.7) [136].

Іншим підходом, який використаний нами для формування триазоло[1,5-с]хіназолінових систем є окислювальна гетероциклізація 4-(ариліден)гідразиніліден)-3,4-дигідрохіназолінів [138]. Встановлено, що обробка сполук **7** бромом в льодяній оцтовій кислоті приводить до формування 3-(4-)-([1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)]бензойних кислот (**8.1**, **8.2**, рис. 3.7). Проте, як і у вищезазначеному випадку 2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиніліден)метил)-бензойна кислота (**7.1**) утворює суміш продуктів (**A**, **B1**, **B2** та **C**), що також, на нашу думку, ускладнюється перегрупуванням Дімрота (рис. 3.8).

Ймовірний механізм даної реакції реалізується через є стадію електрофільного приєднання броду по азометиновому фрагменту з утворення карбкаціону, з подальшою нуклеофільною атакою ендочиклічного атому Нітрогена та утворенням *s*-триазоло[4,3-с]хіназолінів (рис. 3.9). Останні за даних умов також зазнають ізомеризації до відповідних [1,5-с]-серій.

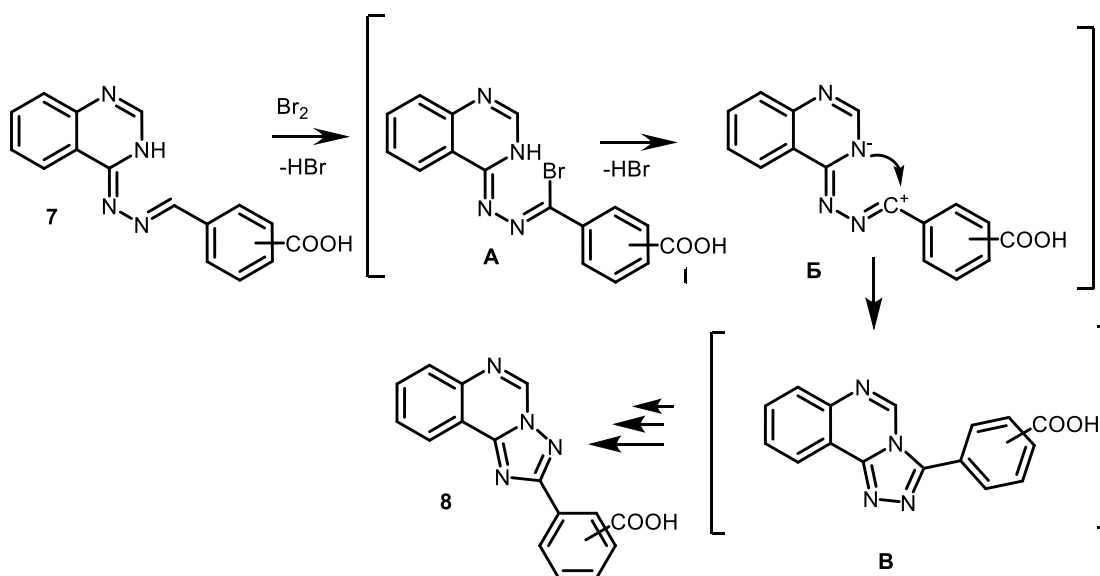


Рисунок 3.9. Ймовірний механізм окислювальної гетероциклізації 4-(карбоксіариліден)гідразиніліден)-3,4-дигідрохіназолінів



Синтезовані сполуки – світло-жовті або жовті кристалічні речовини, нерозчинні у воді, малорозчинні у спиртах та діоксані, розчинні у ДМФА, розчинах гідроксидів лужних металів та мінеральних кислотах. Для аналізу очищені кристалізацією із діоксану або суміші ДМФА-вода.

Структуру та індивідуальність синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, хроматомас- та  $^1\text{H}$  ЯМР спектрометрією (дод. А, табл. А2, А6). У хромато-мас-спектрах речовин зареєстровано квазімолекулярний іон  $[M+1]$ , що підтверджує їх структуру та індивідуальність.

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  також свідчать про їх однозначне формування. Так, у спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **4** характерними є уширені сигнали обмінних синглетних протонів ендациклічної 3-*NH*- та -*NNHCO*-групи при 12.05-11.80 м.ч. та 11.12-10.83 м.ч., відповідно (рис. 3.10). Ароматичні протони хіназолінового циклу та фенільного замісника сполук **4** у більшості випадків проявляються у вигляді мультиплетних сигналів, що пов'язано з таутомерними переходами у молекулі (гідрозид-гідрозонна таутомерія). У сильному магнітному полі спектрів сполук **4** проявляються сигнали аліфатичних протонів з характерним розщепленням та хімічним зсувом [131].

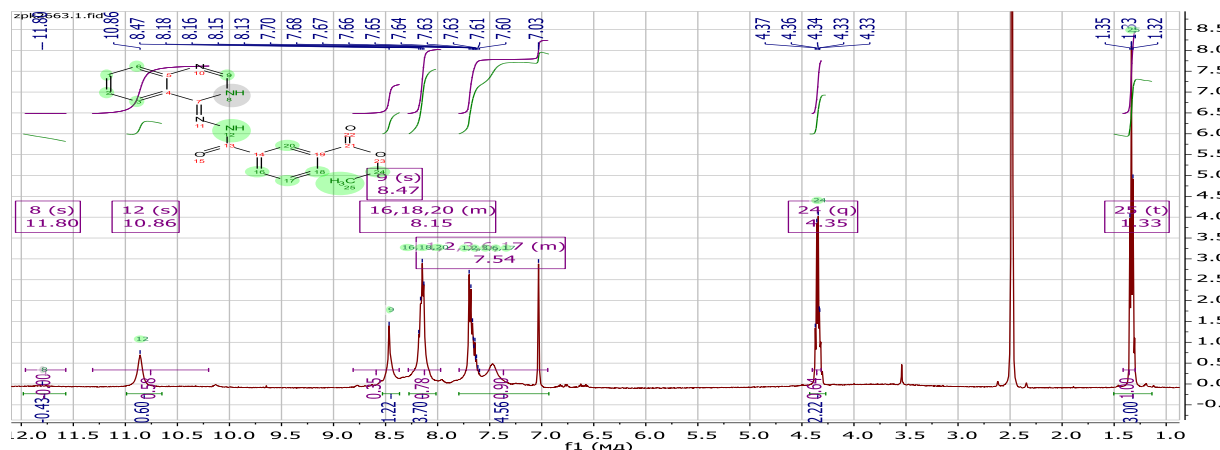


Рисунок 3.10 - Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектру етил 3-(2-(хіназолін-4(3*H*))-іліден)гідрозино-1-карбоніл)бензоат (**4.5**)

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **7** спостерігаються обмінні протони - $\text{COOH}$  та протони ендациклічної 3-*NH*-груп при 13.25-12.71 м.ч. та 11.76-11.61 м.ч., відповідно (рис. 3.11). Характеристичний азометиновий протон (- $\text{N}=\text{CH}$ -) та



протон положення 2 гетероциклу сполук **7** резонують як синглети при 9.19-8.48 м.ч. та 8.61-7.89 м.ч., відповідно. Ароматичні протони мають «класичні» хімічні зсуви та мультиплетність, яка характерна для даних систем [131].

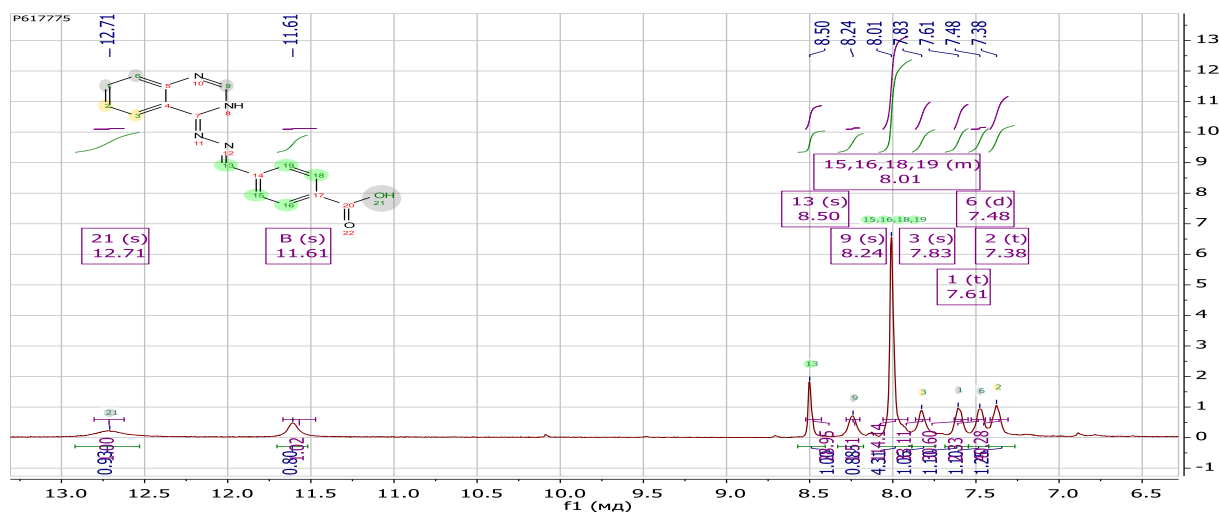


Рисунок 3.11 - Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектру 4-(хіназолін-4(3H)-іліден)гідразиніліден)метил)бензойної кислоти (**7.3**)

На користь протікання гетероциклізації сполук **4** та окислювальної циклізації сполук **7**, однозначно вказують спектри ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **5** та **8** (рис. 3.12, 3.13). Так, сигнали синглетних протонів положення 5 гетероциклу у даних сполук є характеристичним і резонують при 9.68-9.63 м.ч., що вказує на протікання перегрупування Дімрота [123, 136].

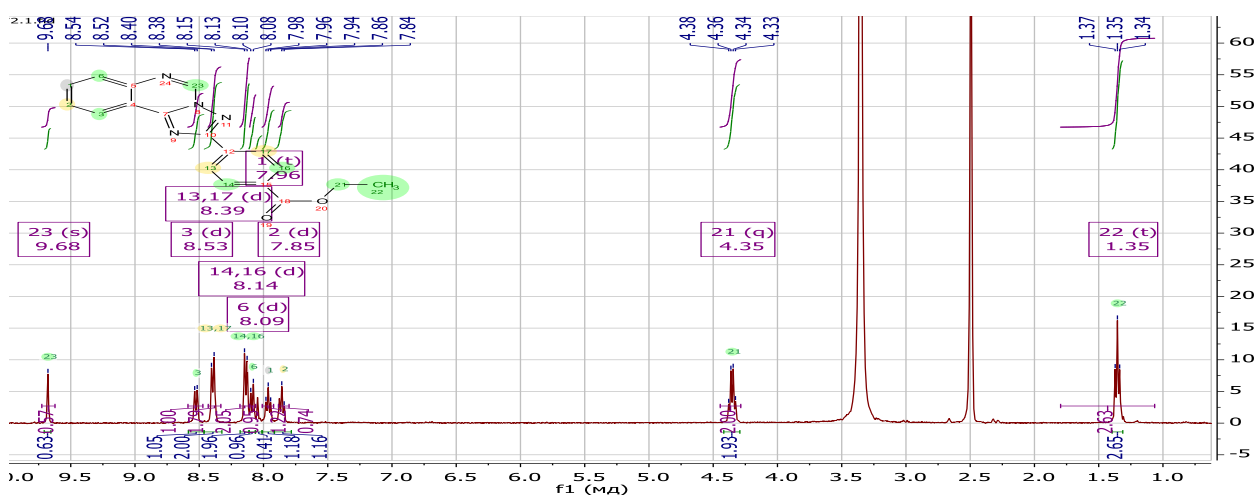


Рисунок 3.12 - Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектру етил 3-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)бензоату (**5.4**)

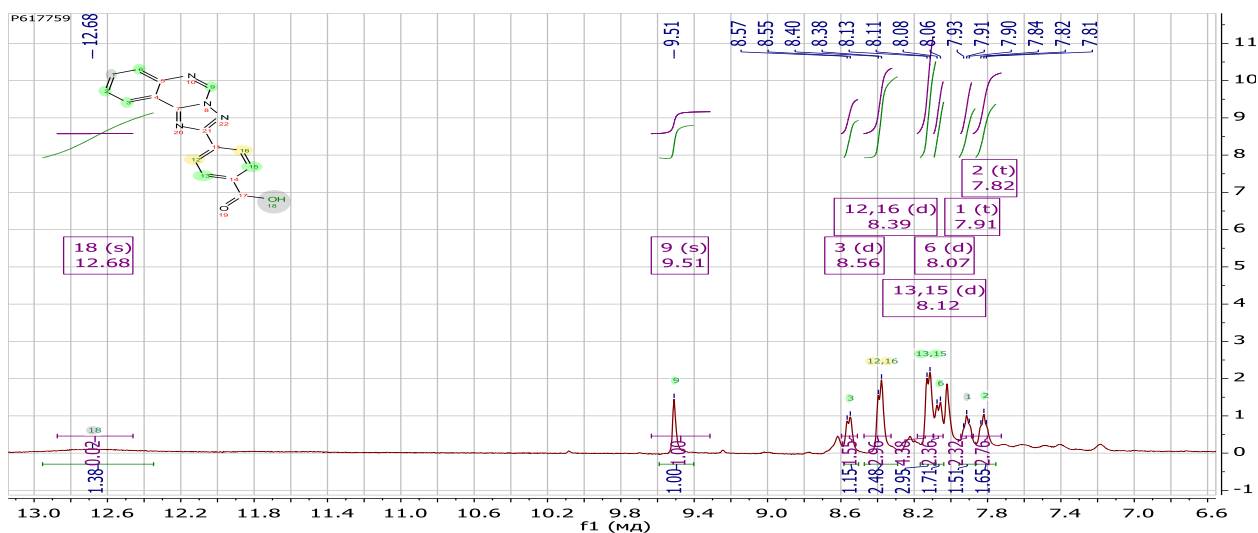


Рисунок 3.13 - Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектру 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойної кислоти (**8.2**).

Що стосується реакції нуклеофільної деградації піримідинового циклу сполуки **5.5**, то на однозначність її протікання вказує відсутність у сполуках **6.1** та **6.2** протону положення 5 і поява поширених синглетних *NH*-протонів триазольного циклу при 14.46-14.30 м.ч. та *NH*<sub>2</sub>-групи при 6.71 м.ч. (рис. 3.14) [139]. Остання не реєструється у сполуці **6.2**, за рахунок таутомерії та донорно-акцепторної взаємодії (іонний зв'язок) з COOH-групою молекули. Додатково будову даних сполук підтверджує  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр сполуки **6.1**, в якому спостерігається необхідна кількість сигналів атомів Карбону з відповідними хімічними зсувами.

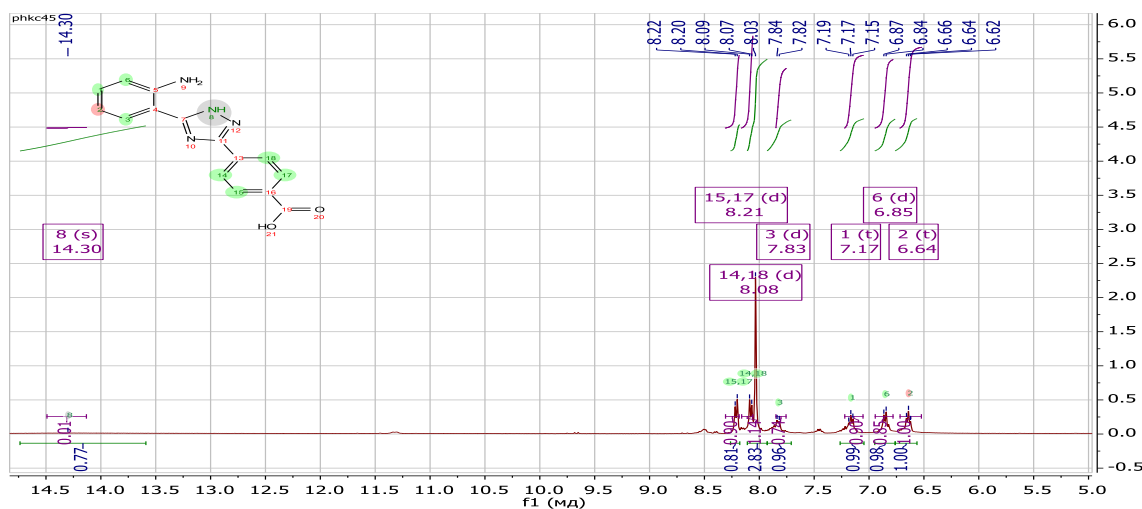


Рисунок 3.14 - Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектру 4-(5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)бензойної кислоти (**6.2**)



Отже, розроблені методи синтезу алкіл 3-(4-)-(2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразин-1-карбоніл)бензоатів та (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиніліден)–метил)бензойних кислот та встановлено фактори, що обмежують перебіг гетероциклізації та окисної циклізації у синтезі [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойних кислот та їх естерів. Встановлено, що (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідрозид(гідрозон) з *o*-карбоксіфенільною групою утворюють альтернативні продукти реакції за рахунок наближених нуклеофільних центрів, що може бути пояснене ускладнення протікання перегрупуванням Дімрота. Встановлено, що гідроліз естеру 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойної кислоти не є препаративним методом для синтезу відповідної кислоти, оскільки зазнає додаткового гідролітичного розщеплення піримідинового циклу.

### 3.4 Синтез та спектральні характеристики бензил- та ариламінів ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)алкіл(арил-)карбонових кислот

Безперечно, поліпшення профілю безпеки НПЗП є нагальною проблемою сучасної медичної, фармацевтичної хімії та фармакології. Тим більш, що на етапі їх створення були використані різноманітні підходи для усунення їх токсичності та побічної дії (створення біоізоестерів, «проліків» (prodrugs), «подвійних ліків» (twin drugs) тощо). Біоізоестерна заміна карбоксильної групи в НПЗП на інші функціональні групи, на цілі молекулярні фрагменти або її структурна модифікація привела до інноваційних лікарських засобів (селективних інгібіторів ЦОГ-2 та дуальних інгібіторів LOX-5/ЦОГ) [134]. Отже, нами у рамках дослідження проведена структурна модифікація сполук **3** та **8**, з врахуванням наявності карбоксильної або карбоксіалкільних груп, з метою посилення протизапальної активності. Зазначена модифікація включала синтез відповідних бензил- та ариламідів з різноманітними «фармакофорними» групами (галоген, етилкарбокси- та метокси-групи).

Самий же синтез амідів **9** проведено відомими методами [140], а саме амінолізом естерів або імідазолідів кислот (рис. 3.15). Встановлено, що амі–



ноліз естерів [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-алканкарбонових кислот заміщеними бензилами́нами та анілінами протікає не повно, з утворенням 10-15% кінцевого продукту. Позитивного результату вдалося досягти при зміні умов проведення реакції, а саме при витримуванні суміші естерів (**3.5**, **3.6**) та 4-метоксибензиламіну за температури 140-150° С у мінімальній кількості ДМФА (1-2 мл) протягом 3-4 год. Проте, і за даних умов утворюється до 50% цільового продукту, що потребує багаторазової перекристалізації. Що стосується карбодіімідазольного методу, то відповідні імідазоліди кислот **3.3-3.8**, **8.2** утворюються досить легко, мають високу реакційну здатність по відношенню до амінів. Для їх перетворення у амідів **9** необхідні дві умови: безводний діоксан і кип'ятіння протягом 1-1,5 год (рис. 3.15). Тобто, зазначений метод є однозначно препаративний і приводить до високих виходів.

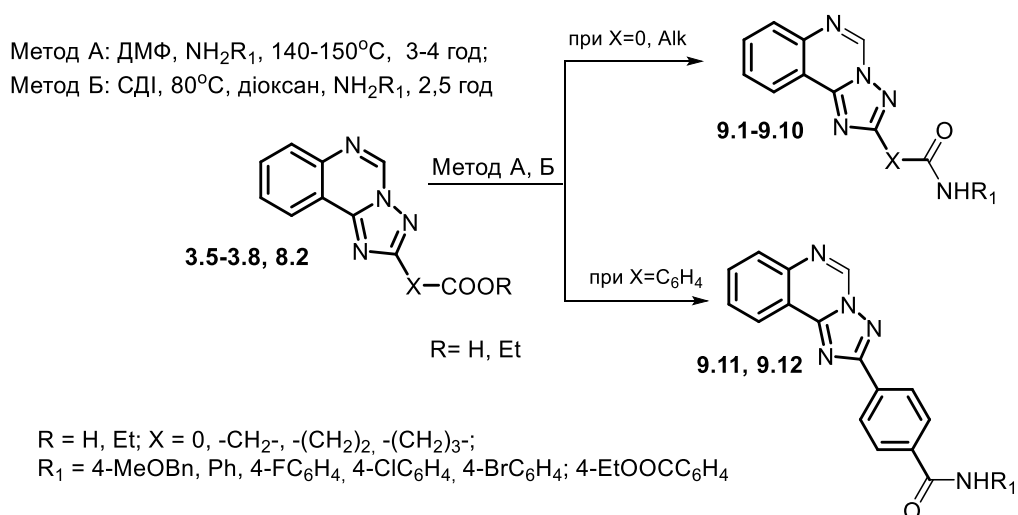


Рисунок 3.15 - Підходи до синтезу амідів ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот

Синтезовані сполуки – світло-жовті кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, діоксані, малорозчинні у спиртах та нерозчинні у воді. Структуру та індивідуальність підтверджена елементним аналізом, хроматомас- та ЯМР <sup>1</sup>H спектрометрією (дод. А, табл. А3, А6). У хроматомас-спектрах сполук зареєстровано квазімолекулярний іон [M+1], що підтверджує їх структуру та індивідуальність.



У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **9** хімічні зсуви сигналів протона амідної групи залежать від його хімічного оточення і були зареєстровані у вигляді триплетів при 9,08-9,06 м.ч. (сполуки **9.1**, **9.2**), дублетів (**9.11**) або синглетів (**9.3-9.10**, **9.12**) при 10,21-9,70 м.ч. (рис. 3.16). Крім того, у спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР присутні сигнали ароматичних протонів бензиламідних або анілідних фрагментів, а також сигнали протонів аліфатичних фрагментів з відповідними хімічними зсувами та мультиплетністю [131]. Слід також зазначити, що в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **9.10** спостерігалось додаткове розщеплення сигналів, спричинене діастереотопними протонами метиленової групи 3-метилбутильного фрагмента.

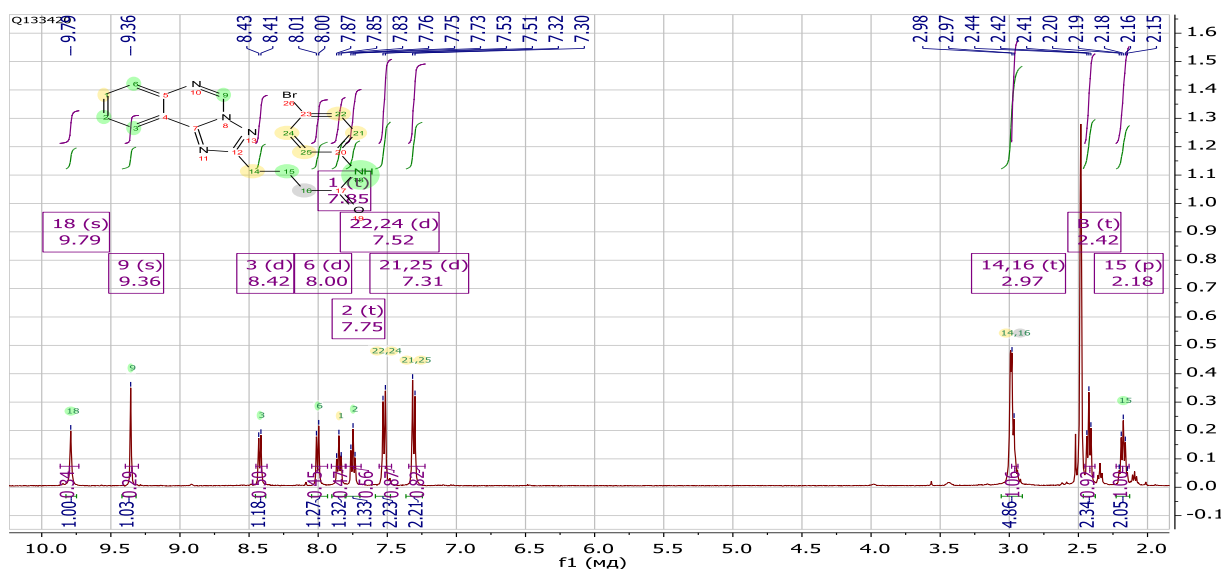


Рисунок 3.16 - Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектру 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)-*N*-(4-бромфеніл)бутанаміду (**9.8**)

Отже, розроблено препаративний метод синтезу бензил- та ариламідів ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)алкіл(феніл-)карбонових кислот шляхом взаємодії відповідних амінів з попередньо активованими *N,N'*-карбонілдіімідазол карбоновими кислотами. Обговорені особливості  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів синтезованих сполук.



### 3.5 Нуклеофільне розщеплення (деградація) піримідинового циклу 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів

Молекулярна гібридизація шляхом комбінування «фармакофорних» молекул або поєднання молекул за допомогою «лінкерів» або «спейсерів» також є оправданим напрямком у медичній хімії [141-143]. З огляду на вищезазначений факт, створення гібридних молекул, які б поєднували у одній структурі фрагмент з протизапальною активністю та заміщений хіназолін, для якого характерна зазначена активність, є перспективним та актуальним (рис. 3.1). Даний напрямок дизайну реалізується з використанням [2-(3-R-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів, які досить легко вступають у реакції 5+1-гетероциклізації з різноманітними електрофільними реагентами [144-146]. Тим більш, що досліджень щодо впливу декількох карбоксильних груп при конструюванні нових НПЗЗ серед хіназолінів у доступній літературі не виявлено.

Як показали результати досліджень на протизапальну активність (розділ 4), що формування планарного [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінового циклу приводить до втрати протизапальної активності. Отже, в рамках продовження дизайну досліджень нами проведено нуклеофільне розщеплення (деградація) піримідинового циклу 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів [139]. Зазначений процес легко реалізується у зв'язку з наявністю високоелектрофільного центра положення 5 гетероциклу (хімічний зсув синглету 9.85-9.25 м.ч.). Проте, розщеплення піримідинового циклу [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів з етоксикарбонільними та карбоксильними замісниками та їх вплив на перебіг даної реакції є малодослідженими.

Перебіг даного процесу детально досліджувалось у різних розчинниках (вода, спирти, діоксан тощо) при використанні різноманітних нуклеофілів за різних рН середовища [126, 139]. Автори вказують, що легкість та повноту перебігу реакції визначає основність реагентів. Високоосновні нуклеофіли (гідрозин гідрат, гідроксиди або алкоксиди лужних металів) із зазначеними субстратами у воді або спирто-водному середовищі реагують більш швидко, але мають більш складний процес виділення цільових продуктів. [149]. З більш



м'якими нуклеофілами (вода) реакція протікає триваліше, потребує кислотного каталізу. Проте, при цьому утворюються індивідуальні продукти з високими виходами і вони мають більш простий процес виділення.

Механізм даного перетворення відомий [126] і полягає у приєднанні нуклеофіла за положенням 5 (інтермедіат В). Останній у наслідок розриву зв'язку N(4)–C(5) утворює інтермедіат Г, а наступна нуклеофільна атака приводить до елімінації мурашиної кислоти і утворення продукту (Д, рис. 3.17). Безперечно, що протонування N<sup>1</sup>-атому приводить до суттєвого посилення позитивного заряду на C<sup>5</sup>-атомі, що є визначальним для розщеплення піримідинового циклу.

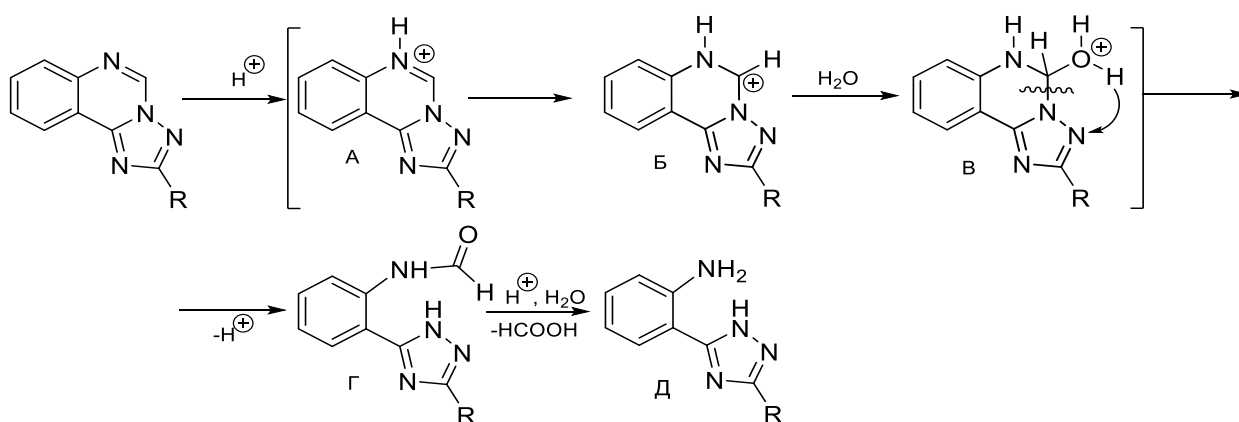


Рисунок 3.17 - Механізм гідролітичного розщеплення піримідинового кільця

Правдиво, що нуклеофільне розщеплення (деградація) піримідинового циклу для сполук **3**, **5** та **8** може бути проведена у різних середовищах (вода, спирти, діоксан тощо) з використанням різноманітних нуклеофілів (натрій (калій) гідроксиди, натрій метилат, гідрозин гідрат). Проте, результати досліджень показали, що регіоселективність даної реакції значно вище при її проведенні у спирто-водному середовищі при додаванні хлоридної кислоти, де нуклеофільним реагентом виступає вода (рис. 3.18). Важливо, що тільки за даних умов з більш високими виходами вдалося отримати оригінальні амінокислоти **10.3** та **10.9**, а також етил 5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксилат (**10.2**) та етил 4-(5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)бензоат (**10.10**).

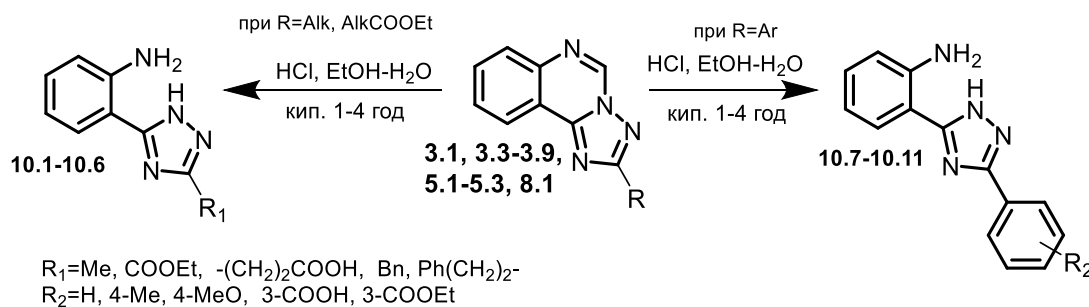


Рисунок 3.18 - Нуклеофільне розщеплення (деградація) піримідинового циклу 2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів

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

За даними елементного аналізу, хромато-мас-(табл. 3.4) та <sup>1</sup>H ЯМР-спектрів (дод. А., табл. А8), як уже відмічалось, це відповідні {2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл}аміни (**10**). Так, у хроматомас-спектрах сполук **10** реєструються інтенсивні піки молекулярних іонів [M+1]<sup>+</sup>, що підтверджує запропоновані структури. Що стосується <sup>1</sup>H ЯМР-спектрів сполук **10**, то у них відсутній синглетний протон положення 5 у слабкому магнітному полі, який характерний для вихідних сполук, що однозначно підтверджує протікання реакції нуклеофільної деградації піримідинового циклу (рис. 3.19, 3.20) [139]. Зазначений процес підтверджує поява у <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах сигналів протонів ароматичної NH<sub>2</sub>-групи, які резонують як уширені синглети (сполуки **10.1**, **10.4**, **10.6** та **10.10**) або мультиплети спільно з H-5 (**10.2**, **10.9**) в інтервалі 6.76-6.30 м.ч. (рис. 3.18). У спектрі сполуки **10.3** сигнали протонів NH<sub>2</sub>-групи відсутні, що на нашу думку, пов'язано з можливістю внутрішньомолекулярної взаємодії з -COOH-групою (донорно-акцепторний зв'язок) (рис. 3.20).

Крім того, у більшості спектрів реєструється поширений синглет протону триазольного циклу в інтервалі 14.53-13.70 м.ч. (рис. 3.19, 3.20), що є додатковим підтвердженням протікання реакції.

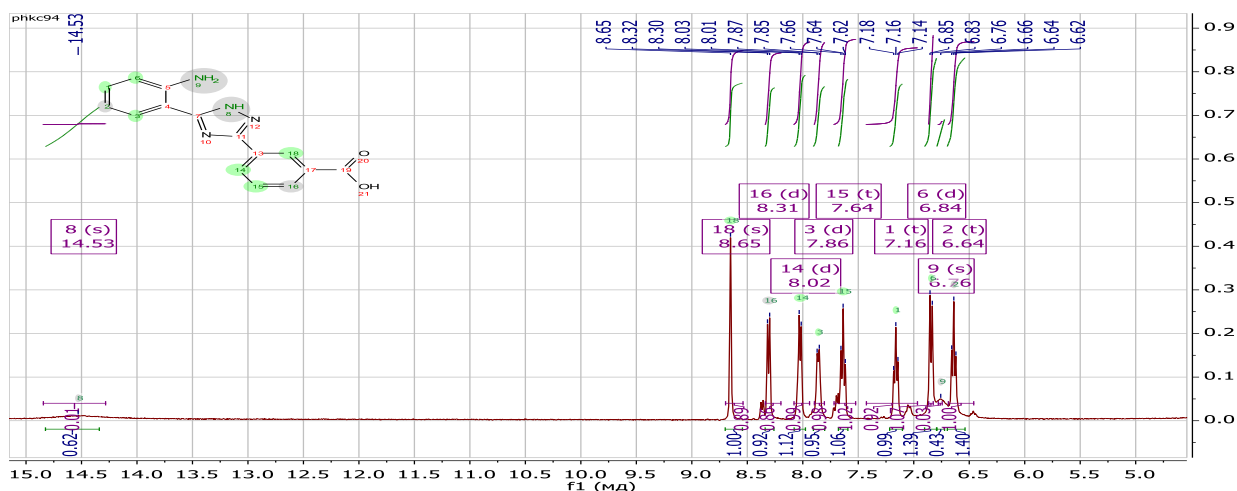


Рисунок 3.19 - Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра 3-(5-(2-амінофеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)бензойної кислоти (**10.9**)

Характеристичними сигналами для сполук **10** у  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах є сигнали протонів *o*-амінофенільного фрагменту, які реєструються у більш сильному полі як ABCD-система у порівнянні з електрондефіцитним триазоло-[1,5-*c*]хіназоліновим циклом (рис. 3.19, 3.20).

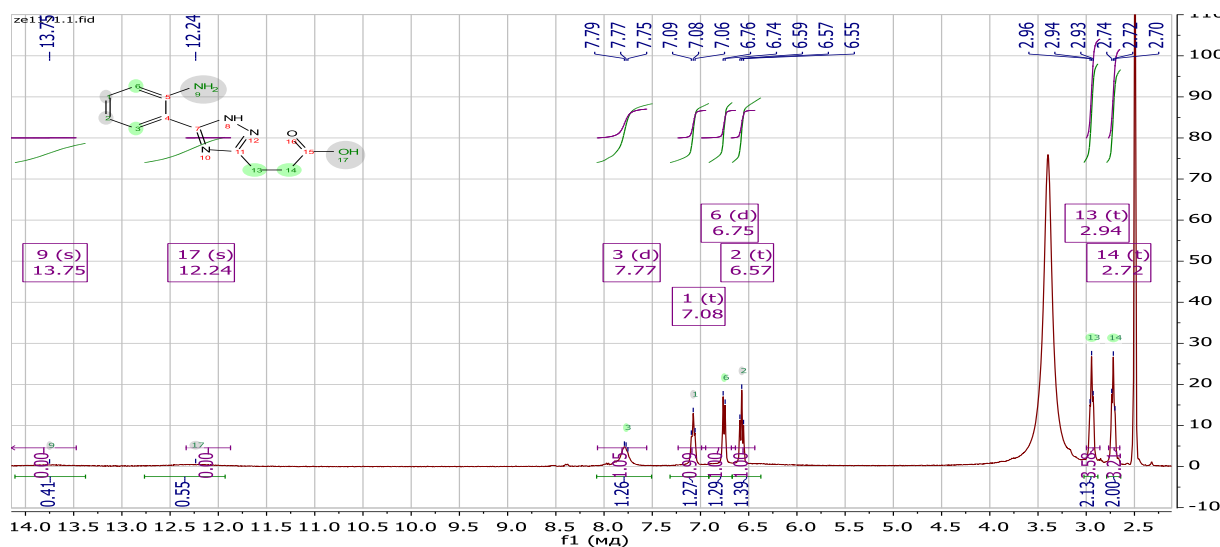


Рисунок 3.20 - Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра 2-5-(2-амінофеніл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)пропанової кислоти (**10.3**)

Зазначена система складається з двох дублетів Н-3 та Н-6, які реєструються при 6.91-6.85 м.ч. та 7.96-7-70 м.ч. і двох триплетів Н-5 та Н-4 – при 6.70-6.67 м.ч. та 7.23-7.15 м.ч., відповідно. У деяких випадках (**10.1**, **10.4**) зазначені протони подвоюються, що пояснюється обмінними процесами у



молекулі (азол-азольна таутомерія). Крім того, зазначені сполуки характеризуються замісниками положень 3 триазольного циклу, які мають відповідні хімічні зсуви та мультиплетність [131].

Для додаткового підтвердження структури синтезованих сполук нами досліджені  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектри. Так, сполука **10.10** у спектрі характеризується сигналами дезекранованого атому Карбону  $-\text{COOEt}$  при 165.4 м.ч., сигналами атомамів Карбону *o*-амінофенільного фрагменту та атомамів Карбону етильної групи при 60.88 м.ч. ( $-\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ) та 14.19 м.ч. ( $-\text{COO}\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_3$ ). Важливо, що атоми  $\text{C}_3$  та  $\text{C}_5$  триазолового циклу у сполуки **10.10** у спектрі не реєструються (накладаються на фоновий сигнал), що пов'язано з таутомерними переходами у молекулі.

### 3.2. 5 + 1-гетероциклізація як препаративний підхід до синтезу моно- та дикарбоксивмісних триазоло[1,5-*c*]хіназолінів

Наступним етапом роботи, згідно дизайну досліджень (рис. 3.1), є формування частково гідрованих (**11**, **12**), анельованих (**13**, **14**) та ароматичних (**15**) моно- та дикарбоксивмісних триазолохіназолінів [147-151]. При цьому встановлено, що сполуки **8** та **10** досить легко формують гетероцикли **11-15** у 5+1-гетероциклізації з рядом електрофільних реагентів (карбонільні та карбоксильні сполуки). Так, взаємодія **10** з  $\alpha(\beta)$ -оксокарбоновими кислотами та їх естерами за умов кислотного каталізу у пропанолі-2 приводить до 2-*R*-5-*R*<sub>2</sub>-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-карбонових кислот та естерів (**11**). Вихідні сполуки **8** та **10** також взаємодіють з 3(4-)-форміл- та 2-гідрокси-5-формілбензойними кислотами за зазначених умов утворюючи при цьому (2-*R*-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)бензойні кислоти (**12**, рис. 3.21). Зазначені вище реакції представляють собою «*one-pot/two-step*» процес і проходить через стадію формування основ Шиффа (нуклеофільне приєднання-відщеплення) з послідуною нуклеофільною атакою *N*<sub>1</sub>-триазолу за атомом Карбону азометинового зв'язку. Вибірковому формуванню триазоло-



[1,5-*c*]хіназолінових систем за зазначених умов сприяє +M-ефект сусіднього атому Нітрогену [153] та таутомерна рівновага з переважним існуванням (1H)-форми [152], що підтверджено нами раніше за допомогою РСА [126, 139].

Використання у даній реакції у якості електрофільних реагентів  $\gamma$ -оксодикарбонових кислот або 2-формілбензойної кислоти приводить до утворення оригінальних 7-оксо-2-R-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4а(5H)-карбонових кислот (**13**) [154-156] або 2-R-ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолін-9(13*bH*)-онів (**14**). В даному випадку, окрім вищезначеного процесу, додатково реалізується нуклеофільна атака N-6 циклу по наближеному атому Карбону карбоксильної групи з формуванням пірольно-го або ізоіндольного циклів («*one-pot/three-step*» процес, «тандемна» реакція).

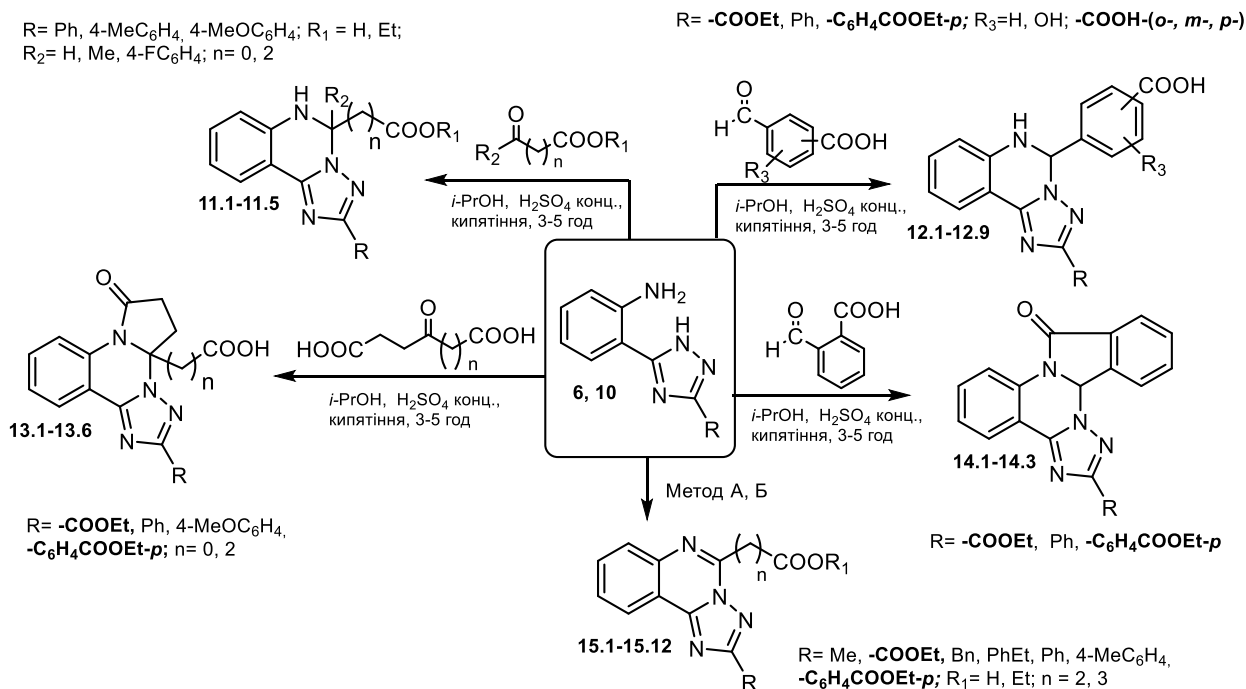


Рисунок 3.21 - Підходи до синтезу моно- та дикарбоксимісних триазоло[1,5-*c*]хіназолінів

Синтез ароматичних [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів з карбоксиалкільною групою у положенні 5 (сполуки **15.1**, **15.2**) у залежності від її довжини алкільного ланцюга потребує більш виважених підходів. Так, реакцію сполук **10** з етил хлорсалатом або етил хлормалонатом проводили як «*one-pot/two-step*» процес: першу стадію проводили за температури 0-5° С у присутності



основи, друга – за температурі кип'ятіння розчинника протягом 3 годин (рис. 3.20) [157]. Тоді, як формування відповідних **15.3-15.12** потребувало кип'ятіння вихідних сполук **10** з янтарним та глутаровим ангідридом на протязі 3 годин. Важливо, що наведена гетероциклізація також реалізується через стадію формування гідразидів (нуклеофільне заміщення) з послідуною нуклеофільною атакою N<sub>1</sub>-триазолу за атомом Карбону амідного зв'язку [128]. Всі запропоновані підходи є препаративними та приводять до індивідуальних сполук з високими виходами.

Індивідуальність та будова сполук підтверджена хроматомас-спектрами, елементним аналізом, <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР-спектрами (дод. А, табл. А5-А7). В хроматомас-спектрах синтезованих сполук реєструється позитивний іон [M+1], що однозначно підтверджує запропоновані структури.

На користь протікання гетероциклізації та утворення сполук **11** та **12** вказують сигнали протонів частково гідрованої триазоло[1,5-с]хіназолінової системи у спектрах <sup>1</sup>H ЯМР, а саме характеристичні синглетні протони положень 6 та 5 при 7.87-7.11 та 7.12-6.35 м.ч. відповідно (рис. 3.22).

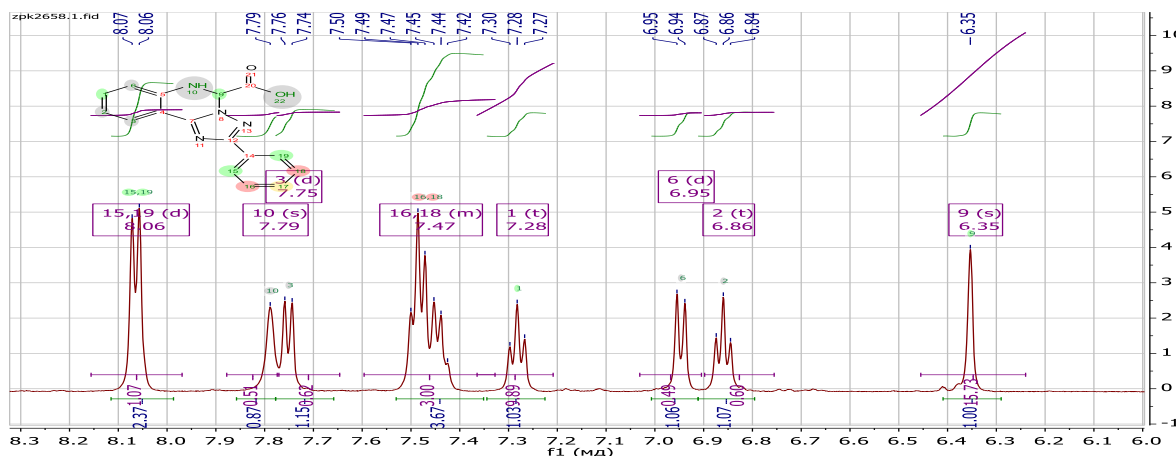


Рисунок 3.22 - Фрагмент <sup>1</sup>H ЯМР-спектра 2-феніл-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназолін-5-карбонової кислоти (**11.1**)

Додатково зазначений процес підтверджують спектри <sup>13</sup>C ЯМР сполук **11.1** та **12.1-12.9**, в яких реєструються характеристичні сигнали *sp*<sup>3</sup>-гібридизованих атомів Карбону положень 5 (сполуки **11** та **12**) при 68.0 м.ч. та 70.7-71.4 м.ч., відповідно (рис. 3.23). Крім того, в спектрах сполук **12.1-12.9** присутні



сигнали  $sp^2$ -гібридизованих атомів Карбону -COOH-груп при 171.84-166.77 м.ч., а у сполук **12.1**, **12.2**, **12.5**, **12.7** та **12.9** сигнал атому карбону -COOEt-групи при 171.36-159.41 м.ч. Остання також має характеристичні сигнали у сильному магнітному полі при 61.23-60.86 м.ч. та 14.18-14.07 м.ч., які характеризують етильну групу (рис. 3.23).

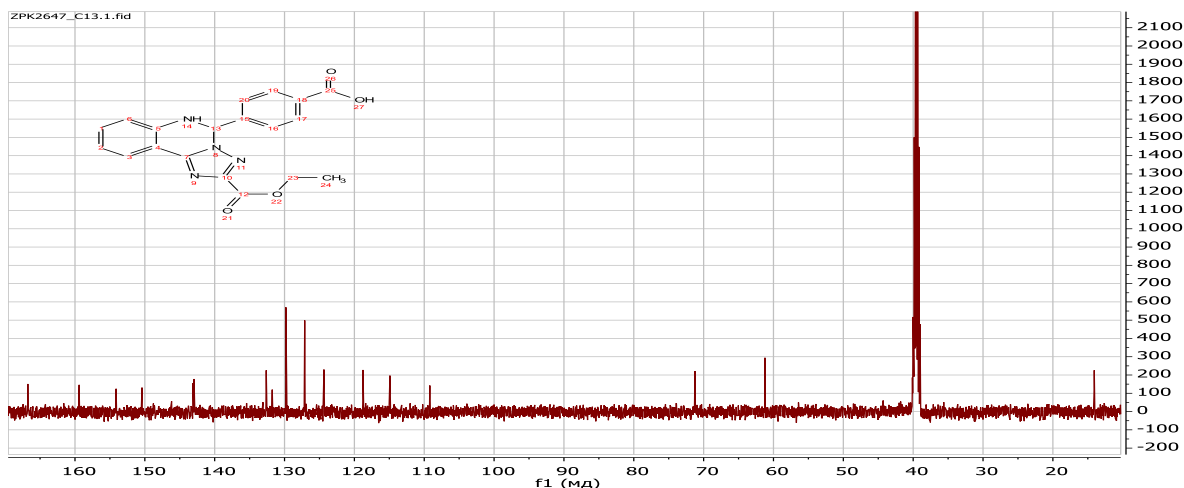


Рисунок 3.23 -  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр 4-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)-бензойної кислоти (**12.2**)

Тоді як, сполуки **13** в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах мають характеристичні сигнали протонів піролідонного циклу, які у більшості випадків спостерігаються у вигляді мультиплетів Н-5<sub>екв.</sub>, Н-6<sub>еквю.</sub>, Н-5<sub>акс.</sub> та Н-6<sub>акс.</sub> в інтервалі 3.20-2.56 м.ч. (рис. 3.24).

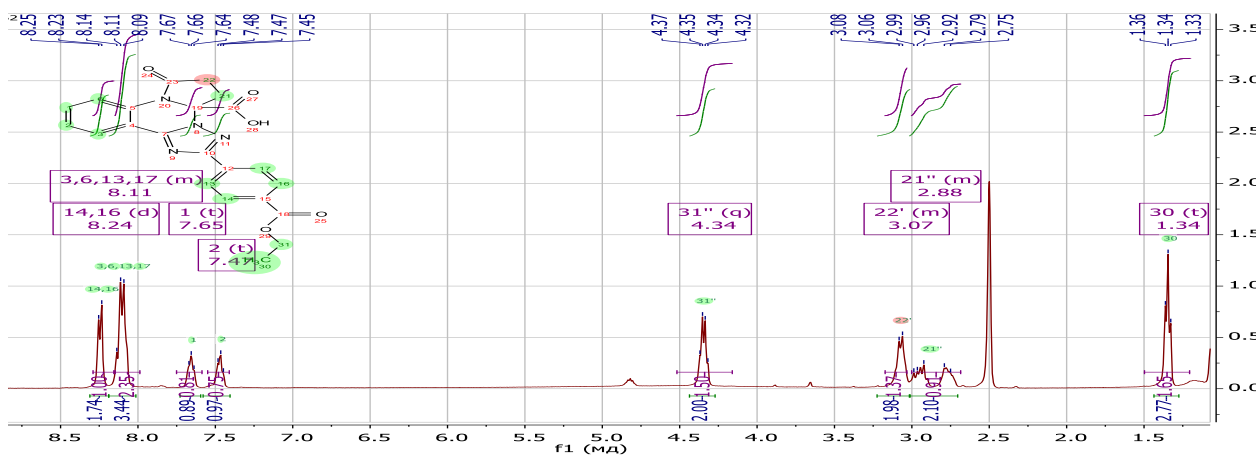


Рисунок 3.24 Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра 2-{4-(етоксикарбоніл)феніл}-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4а(5*H*)-карбоної кислоти (**13.3**)



Тандемну реакцію їх утворення підтверджує і  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр сполуки **13.2**, в якому сигнали  $sp^3$ -гібридизованих атомів ангулярного Карбону та атомів Карбону піролідонного циклу резонують при 79.35 м.ч. (C-4a), 30.07 м.ч. (C-5) та 27.11 м.ч., відповідно.

На користь утворення сполук **14** у спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР вказує сигнал ангулярного протону положення 13b, який резонує у вигляді синглету при 7.31-7.29 м.ч. (рис. 3.25). Для даних сполук у спектрі  $^{13}\text{C}$  ЯМР характеристичним є сигнал атому Карбону положення 13b при 70,7 м.ч., що повністю підтверджує утворення частково гідрованих гетероциклічних систем.

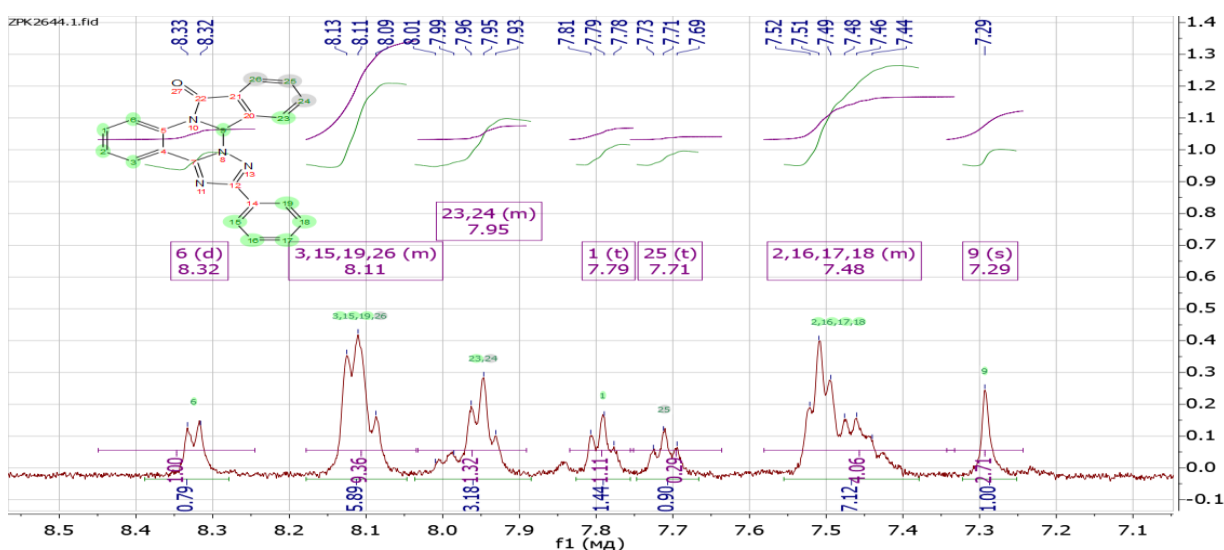


Рисунок 3.25 - Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра 2-фенілізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-9(13bH)-ону (**14.2**)

Крім того, ароматичні протони бензенового фрагменту хіназолінового циклу у сполуках **11-14**, які резонують як послідовно розташовані два дублети та два триплети, зазнають діаманітного зсуву (0.6-0.8 м.ч.) у порівнянні з ароматичною системою.

В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **15** спостерігається парамагнітний зсув протонів триазоло[1,5-*c*]хіназолінового циклу (у порівнянні з сполуками **11-14**), які також утворюють систему ABCD, резонуючи у вигляді послідовно розташованих дублетів H-10 та H-7 та триплетів H-9 та H-8 (рис. 3.26). Додатково у сильнопольній частині спектру сполуки **5** реєструються сигнали аліфатичних



замісників 5 положення з характеристичним розчепленням, що суттєво відрізняє їх від вихідних сполук **10**. Так, в сполуці **15.2** сигнали протонів оцтової кислоти реєструються у вигляді дублету при 3.65 м.ч. У сполуках **15.3-15.8** протони залишку пропанової кислоти резонують як два послідовно розташовані триплети при 3.63-3.55 м.ч. ( $-\underline{C}H_2CH_2COOH$ ) та 3.03-2.98 м.ч. ( $-CH_2C\underline{H}2COOH$ ). Тоді, як в сполуках **15.9-15.12** протони залишку бутанової кислоти резонують як послідовно розташовані триплети при 3.34-3.31 м.ч. ( $-C\underline{H}2CH_2CH_2COOH$ ) та 2.46-2.45 м.ч. ( $-CH_2CH_2C\underline{H}2COOH$ ), а також квадруплет при 2.24-2.17 (кв, 2H,  $J=7.3$ ,  $-CH_2C\underline{H}2CH_2COOH$ ) (рис. 3.26).

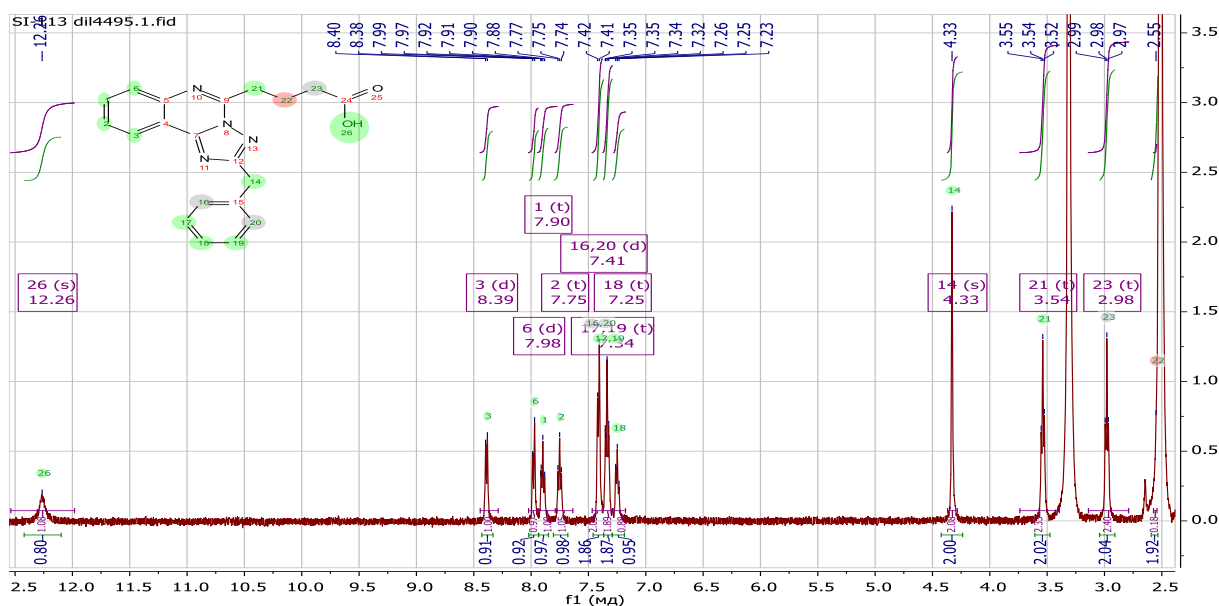


Рисунок 3.26 -  $^1H$  ЯМР-спектр 4-(2-бензил-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)бутанової кислоти (**15.10**)

Для синтезованих сполук **11-15** в  $^1H$  ЯМР спектрах наявні протони замісників відповідних положень, які мають характерні хімічні зсуви та мультиплетність [131]. На користь утворення повноароматичної триазоло[1,5-*c*]хіназолінової системи свідчать також і  $^{13}C$  ЯМР-спектри сполук **15**, а саме наявність сигналів дезекранованих атомів Карбону положень С-2 при 165.63-163.39 м.ч. та С-5 при 151.49-150.96 м.ч.



### 3.4. Висновки

1. Проведений дизайн досліджень, сформована віртуальна бібліотека біологічно активних речовин на основі 4-гідразинохіназоліну та його функціоналізованих і конденсованих похідних та проведений віртуальний скринінг на основі прогнозування лікоподібних параметрів, токсичності та молекулярного докінгу стали теоретичною платформою для синтезу та біологічних досліджень потенційних протизапальних агентів.

2. Встановлено, що ацилювання хіназолін-4(3*H*)-іліденгідразину ацилгалогенідами, імідазолідами моноестерів дикарбонових кислот або циклічними ангідридами дикарбонових кислот є ефективним підходом для синтезу відповідних гідразидів. Циклізація гідразидів дозволила отримати структури, які поєднують етоксикарбонільні та карбоксиалкільні «фармакофорні» групи та [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліновий фрагмент.

3. Розроблено методи синтезу алкіл 2(3-, 4-)-(2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразин-1-карбоніл)бензоатів та (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиніліден)метил)бензойних кислот та встановлено фактори, що обмежують перебіг гетероциклізації та окисної циклізації в синтезі [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойних кислот та їх ефірів. Встановлено, що (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразид(гідразон) з *o*-карбоксифенільною групою не утворює трициклічні системи, а за умов перегрупування Дімрота утворюють альтернативні продукти реакції за рахунок наближених нуклеофільних центрів.

4. Встановлено, що гідроліз естеру 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойної кислоти не є препаративним методом для синтезу відповідної кислоти внаслідок додаткового гідролітичного розщеплення піримідинового циклу з утворенням 4-(5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)бензойної кислоти або її естеру.

5. Розроблені методи синтезу амідів ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот амінолізом естерів або активованих



відповідних карбонових кислот. Встановлено, що найбільш ефективним та простим у виконанні є аміноліз *N*-ацилімідазолідів (карбонілдімідазольний метод).

6. Синтезовані «білдинг-блоки» для створення синтетичної комбінаторної бібліотеки ароматичних та частково гідрованих 5-моно- та 2,5-дикарбоксивмісних [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, а саме 3-*R*-5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазолі, які одержані нуклеофільним розщепленням піримідинового циклу 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів в умовах кислотного гідролізу.

7. На основі 3-*R*-5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазолів з використанням «*one-pot/two-step*» та «*one-pot/three-step*» процесів, як стратегії побудови нових гетероциклів, синтезовані 5-заміщені 2-*R*-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни, (2-*R*-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)бензойні кислоти, 7-оксо-2-*R*-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*-(5*H*)-алканкарбонові кислоти, 2-*R*-ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-9(13*bH*)-они та (2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)алканкарбонові кислоти.

8. Будова та індивідуальність синтезованих сполук підтверджена комплексом фізико-хімічних методів (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-ЯМР-спектроскопією, хроматомас-спектрометрією). Вперше обговорені спектральні характеристики та встановлені закономірності розщеплення характеристичних протонів у синтезованих сполук.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях: 127, 136, 137, 147-151, 154-157.*

## РОЗДІЛ 4

### БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КАРБОКСИВМІСНИХ ХІНАЗОЛІНІВ, КОНДЕНСОВАНИХ АНАЛОГІВ ТА СПОРІДНЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

В даному розділі представлені дані щодо аналізу комбінаторної бібліотеки карбоксивмісних хіназолінів, конденсованих аналогів та споріднених гетероциклів їх з використанням методології *in silico* (ADME-аналіз, молекулярний докінг, прогноз токсичності), *in vivo* (скринінг протизапальної активності), *in vitro* (інгібування ЛОГ-15) та SAR-аналіз (взаємозв'язок «структура-активність»). Зазначені дослідження проводились спільно з кафедрами фармакології, фармакогнозії та фармацевтичної ботаніки (к. фарм. н. Носуленко І.С., зав. каф., д. б. н., проф. Тржецинський С. Д.), фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету (зав. каф., д. б. н., проф. Беленічев І. Ф.) та на базі навчального медико-лабораторного центру (НМЛЦ) Запорізького державного медичного університету (начальник НМЛЦ, д. фарм. н., доц. Щербина Р. О.).

#### 4.1 *In silico* дослідження синтезованих сполук

На відміну від традиційних методів відкриття ліків, раціональна розробка ліків («*drug-design*») передбачає проектування молекул, які мають задовільні фармакокінетичні параметри, структурну подібність до агоністів та безпосередньо високу афінність до біологічної мішені. Даний підхід може використовуватися на будь-якому етапі розробки ліків, а саме дизайну на основі відомих лігандів (аналіз віртуальних бібліотек потенційних лікарських сполук), у подальшій оптимізації спорідненості та селективності на основі результатів пошуку та структурній модифікації молекул фармакологічних та фармацевтичних властивостей за збереження афінності до біомішені. Ці підходи не тільки скорочують терміни пошуку ліків, але й час їх виходу на фармацевтичний ринок [109]. Враховуючи зазначене, для пошуку потенційних «*lead-*



*compound*» на першому етапі досліджень ми використовували методи комп'ютерної хімії (ADME-аналіз, молекулярний докінг) для отримання сприятливих фармакологічних та токсикологічних профілів, а також попередніх гіпотез щодо механізмів протизапальної активності.

*4.1.1. ADME-аналіз синтезованих сполук.* Лікарські засоби, які знаходять застосування у медичній практиці, повинні проявляти високу біологічну активність разом із низькою токсичністю. Одним із небажаних результатів призначення лікарських засобів є відсутність очікуваного ефекту від їх застосування (відсутність ефективності), а саме неспроможність зумовити бажану фармакологічну дію згідно за інструкцією до медичного застосування [158].

Ефективність, як і безпека, є основними ознаками лікарських засобів і залежить від структурних (фізико-хімічних), фармацевтичних та біологічних чинників, які мають тісний взаємозв'язок і зумовлюють швидкість, повноту вивільнення та всмоктування АФІ з фармацевтичної системи. Отже, одним із важливих критеріїв при розробці лікарських засобів є оцінка всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення (ADME). Відмічені критерії суттєво впливають на фармакокінетику лікарського засобу і, отже, на фармакологічну активність та ефективність.

Важливо, що визначення зазначених критеріїв останнім часом проводиться з використання комп'ютерних сервісів [94], що у деяких випадках (економічні чинники) становить дійсну альтернативу експериментам *in vitro* та *in vivo*. Тим більш, що так звані критерії подібності до ліків («*drug-like*») використовуються для звуження та оцінки віртуальних комбінаторних бібліотек. Для розрахунку вищезазначених критеріїв нами використаний веб-інструмент «SwissADME», який обчислює фізико-хімічні, фармакокінетичні, лікоподібність та пов'язані з ними параметри для запропонованих структур [95, 159].

Результати прогнозування віртуальної бібліотеки сполук за ADME-аналізом наведені у додатку А табл. А8-А12. Так, дані прогнозу фізико-хімічних властивостей показали (табл. А8), що більшість сполук мають необхідну



молекулярну масу (розрахована OpenBabel) (критерії від 150 до 500 г/моль) [160], топологічну площину полярної поверхні (критерії від 20 до 130 Å<sup>2</sup>) [161], гнучкість молекули (не > 9 обертових зв'язків) [160] та молекулярну рефракцію (критерії від 40 до 130). Важливо, що практично всі сполуки (виняток **2.9, 3.9, 13.4, 13.6, 15.9**) і референс-препарат має незначну ступінь насиченості молекул, а саме співвідношення  $sp^3$ -гібридизованих атомів Карбону для насичення має бути не менше 0,25 [162].

Консенсусне значення ліпофільності  $\log P_{o/w}$ , яке є середнім арифметичним з прогнозних значень (XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT) згідно ADME-аналізу, розраховується за різними методами [95] (табл. A9). Наприклад, iLOGP, розраховується за допомогою GB/SA у воді та *n*-октанолі з врахуванням енергії Гіббса [163, 164]. Відомо, що MLOGP має бути < 4,15, а XLOGP3 – від -0,7 до + 5,0 [165, 166], WLOGP – < 5,88 [95]. Таким чином, більшість сполук з віртуальної бібліотеки вписуються у критерії ліпофільності (табл. A9).

Важливим аспектом для ліків парентерального застосування є розчинність у воді ( $\log S$ ), що забезпечує достатню кількість АФІ у невеликому об'ємі терапевтичної дози (табл. A10). Якісна оцінка класу розчинності запропонована за такою шкалою  $\log S$ : нерозчинний < -10 < малорозчинний < -6 < помірно розчинний < -4 < розчинний < -2 < добре розчинний < 0 < високо розчинний [95]. Розрахований за моделлю ESOL  $\log S$  не бути більше -6. Встановлено, що більшість (32 із 61) речовин помірно розчинні у воді за значенням ESOL, а сполуки **2.5, 2.6, 2.9, 2.10, 3.5-3.10, 4.5, 4.6, 6.1, 7.1-7.3, 8.1, 8.2, 10.2, 10.9, 10.10, 11.1, 13.1, 13.2, 13.4, 13.5, 15.3, 15.4, 15.6** – розчинні. Проте, і диклофенак згідно даних ADME-аналіз є малорозчинною сполукою, але знаходить застосування у вигляді натрієвої солі. Таким чином, більшість сполук віртуальною бібліотеки можуть знайти застосування у вигляді парентеральних лікарських форм, а інші сполуки, з врахуванням наявності карбоксигрупи можуть бути перетворені у водорозчинні лікарські форми.



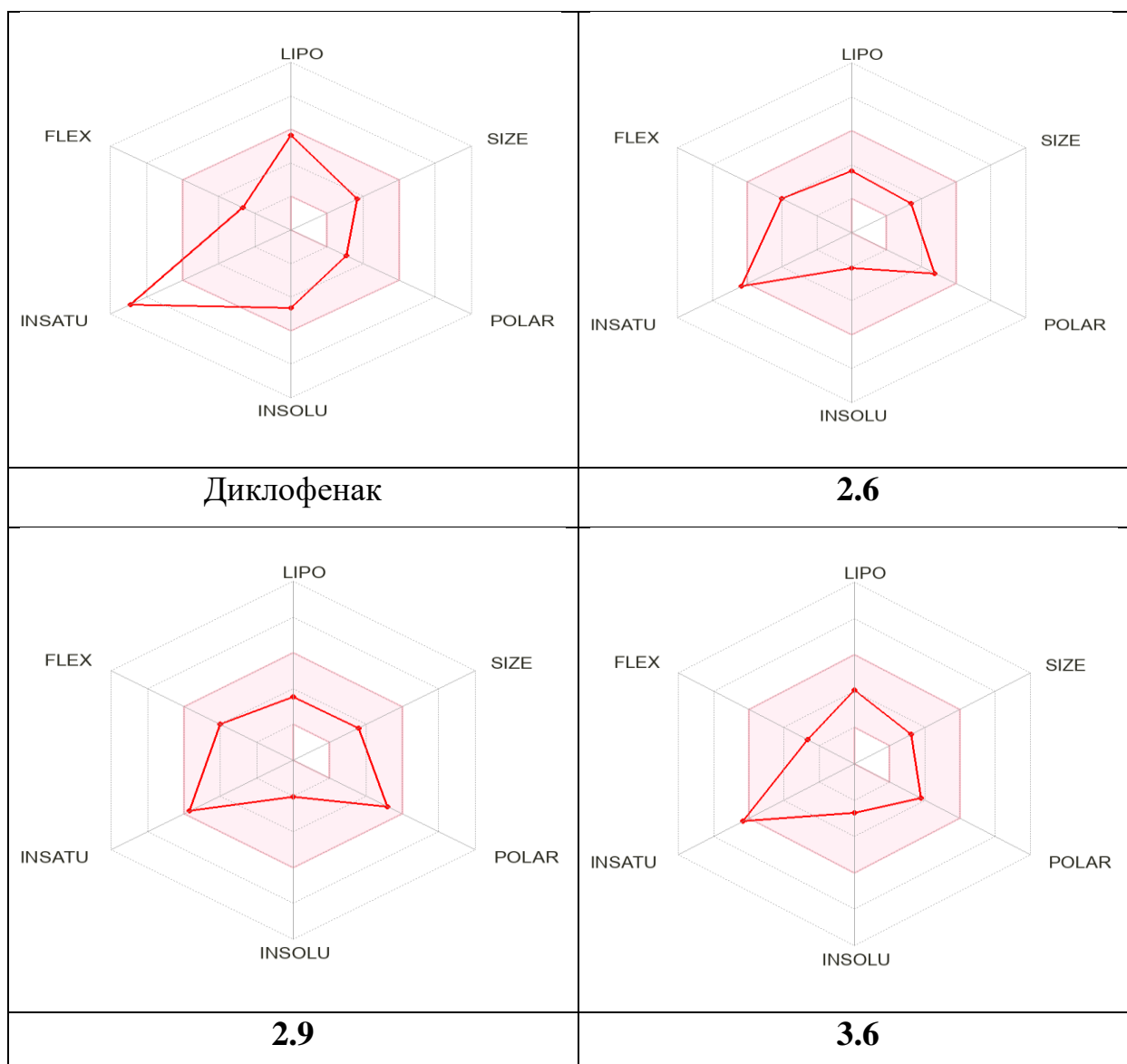
Крім того, віртуальна бібліотека була проаналізована на фармакокінетичні властивості сполук. Отже, чим більш негативніший  $\log K_p$  (см/с), тим меншою є проникність молекули у шкіру [167] (табл. А11). Так, карбоксилвмісні хіназоліни із віртуальної бібліотеки мають  $\log K_p$  в інтервалі від -5.14 до -7.94 см/с, тому не всі їх можна використовувати у мазях. Проте, сполуки **3.5, 3.6, 5.4, 5.5, 11.3-11.5, 15.1** та **15.2**, як і диклофенак, проникають через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), завдяки їх розчинності у ліпідах.

Хоча існують різні шляхи введення ліків, пероральне дозування є вкрай переважним для комфорту пацієнта [168]. Важливо, що всі сполуки, як і діклофенак, подібні за фармакокінетичними властивостями пасивної шлунково-кишкової абсорбції (всмоктування), і тільки сполуки **2.10, 11.4, 11.5, 12.4, 12.6, 13.1-13.6** є субстратами Р-глікопротеїну (табл. А11). Відомість про сполуки, субстрати до Р-глікопротеїну (Р-гр.), є важливим для розуміння множинної лікарської стійкості (МЛС), а саме несприйнятливості клітин або організму одночасно до цілого ряду лікарських препаратів різної хімічної будови та з різним механізмом дії. Феномен МЛС має важливе клінічне значення, оскільки є серйозною перешкодою на шляху успішного лікування багатьох захворювань [169]. Тим більш, що однією з основних функцій Р-гр є захист ЦНС від ксенобіотиків [170]. Крім того, ключовими сполуками у виведенні ліків шляхом метаболічної біотрансформації є п'ять основних ізоформ цитохромів Р450 (СYP) (СYP1A2, СYP2C19, СYP2C9, тощо) [171-173]. У результаті виявилось, що не всі сполуки є інгібіторами цитохромів, окрім диклофенака (табл. А11). Сполуки, які є інгібіторами цитохромів будуть повільніше елімінувати із організму.

Що стосується лікоподібності, то за фільтрами, які використовують для аналізу великі фармацевтичні компанії (Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) та Muegge (Bayer)), 20 сполук мали не значні порушення правила Ліпінського за чотирьома критеріями:  $MW < 250$ ,  $MW > 350$ ,  $rotors > 7$ ,  $XLOGP3 > 3.5$ , як і диклофенак за критерієм  $XLOGP3 > 3.5$  (табл. А12) [174-176]. Проте, за критеріями біодоступності Abbot всі сполуки мають



результати 0,55-0,56 од., які показують що вони матимуть принаймні 10% біодоступності при пероральному прийомі у щурів або помірну проникність Caco-2 (табл. A12) [177]. Більше того, для швидкої оцінки лікоподібності сполук відображається радар біодоступності SwissADME (рис. 4.1). При цьому враховуються шість фізико-хімічних властивостей, а саме ліпофільність, розмір, полярність, розчинність, гнучкість та насиченість. Фізико-хімічний діапазон по кожній осі був визначений дескрипторами, адаптованими з джерел [178] і зображений у вигляді рожевої області, в яку радарний графік молекули повинен повністю потрапити, щоб вважатися подібною до ліків. Цікаво, що і диклофенак не можна вважати подібним до ліків за критеріями ненасиченості (INSATU). Зазначене також стосується сполук наведених на графіку.



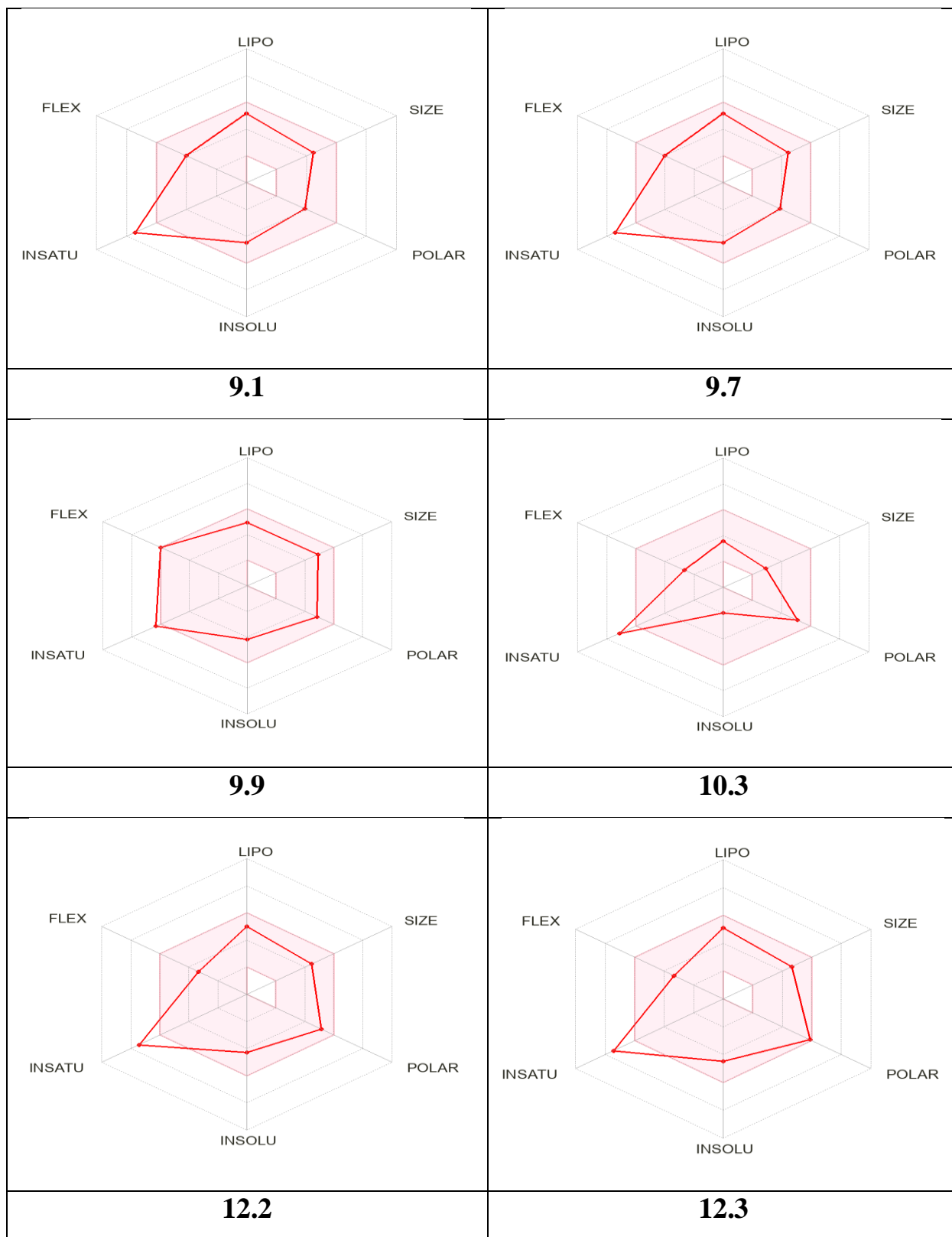


Рисунок 4.1 Радар біодоступності SwissADME: ліпофільність (LIPO), розмір (SIZE), полярність (POLAR), розчинність (INSOLU), ненасиченість (INSATU) та гнучкість (FLEX).



Крім того, сполуки **2.5, 2.6, 10.2-10.10** також не є лікоподібними, так як мають застереження Бренка [179], тобто містять фрагменти, які є імовірно токсичними, хімічно реактивними, метаболічно нестабільними або володіють властивостями, що спричиняють погану фармакокінетику. Тоді як, всі сполуки не містять попереджень для PAINS (сполуки, що викликають інтерференцію при аналізі) [180].

Оцінка синтетичної доступності (СД) згідно SwissADME-аналізу ґрунтується насамперед на припущенні, що частота молекулярних фрагментів у «справді» доступних молекулах корелює з легкістю синтезу. Ця оцінка нормалізується в діапазоні від 1 (дуже легко) до 10 (дуже важко синтезувати). Таким чином, диклофенак має показник СД 2.23 од., а показники СД у досліджуваних сполук знаходиться у діапазоні 2.33-4.12 од. (табл. А12). Тобто, досліджувані сполуки не мають досить складних аспектів синтезу.

Підсумовуючи всі вищенаведені дані необхідно відмітити, що 20 із 61 сполуки мали не значні порушення правила Ліпінського за чотирьома критеріями:  $MW < 250$ ,  $MW > 350$ ,  $rotors > 7$ ,  $XLOGP3 > 3.5$  і їх необхідно було б виключити з дослідження. Проте, і диклофенак за критерієм  $XLOGP3 > 3,5$  також міг бути виключений з потенційних досліджень, але він є «золотим» стандартом у протизапальній терапії.

*4.1.2. Визначення спорідненості до ключових ферментів та токсикометричних параметрів синтезованих сполук.* З врахуванням перспективності даного класу сполук та широких можливості їх подальшої модифікації одним із етапів дослідження є аналіз структур-кандидатів з використанням молекулярного докінгу до ключових ензимів розвитку процесу запалення (ЦОГ-1, ЦОГ-2) [181, 182] та обчислення токсикометричних параметрів.

Аналіз результатів молекулярного докінгу віртуальної бібліотеки синтезованих сполук показав, що більшість із них за значенням скорінгових функцій зв'язування (афінність) щодо ключових ферментів запалення конкурували або перевищували стандартний інгібітор (додаток А, табл. А13, 14). При цьому



встановлено, що найвища афінність до ензимів серед досліджуваних сполук характерна саме для карбоксилвмісних (4(3*H*)-хіназолініліден)гідразидів (**2.5-2.10, 4.4-4.6**), [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (**3.5-3.10, 5.4, 5.5, 8.1, 8.2**) та 5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазолів (**6.1, 10.2, 10.3, 10.9, 10.10**). Тобто, в даному випадку необхідно також звернути увагу на роль карбоксильної групи у формуванні фермент-лігандних взаємодій. Зазначене підтверджується значно меншою спорідненістю хіназолінів, які не містять карбоксильного або етоксикарбонільного фрагменту у молекулі, до відповідних ферментів.

Аналіз результатів молекулярного докінгу, а саме спорідненості дикарбоксилвмісних 1,2,4-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів до ЦОГ-1 та ЦОГ-2 показав, що показники їх афінності у більшості випадків також значно вище стандартного ліганда (додаток А, табл. А15). Винятком є сполуки **13.4, 13.5, 15.3, 15.4, 15.9** та **15.11**, спорідненість яких до ключових ферментів нижче або знаходиться на рівні диклофенаку. Відмічені сполуки відносяться до піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (**13**) з анельованою карбоксильною групою та ([1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)алканкарбонових кислот (**15**). Вірогідно, для об'ємних та конформаційно жорстких структур ускладнюються фермент-лігандні взаємодії функціональних груп у центрах ензимів.

Важливо, що досліджувані сполуки згідно прогнозу відносяться до класу малотоксичних або нетоксичних речовин, їх ЛД<sub>50</sub> знаходиться у інтервалі 300-2660 мг/кг (табл. А14, А15). Тим більш, що ЛД<sub>50</sub> для референс-препарата дорівнює 53 мг/кг (помірно токсичні речовини).

Отже, результати молекулярного моделювання, ADME-аналізу, прогнозні токсикометричні параметри дозволили звузити віртуальну бібліотеку, синтезувати карбоксилвмісні хіназоліни, триазоло[1,5-*c*]хіназоліни та споріднені гетероцикли (розділ 3) та провести для більшості із них дослідження на протизапальну активність.

Тим паче, що незважаючи на всю свою перспективність, комп'ютерні методи мають низку обмежень, а саме не враховують всю різноманітність впливу лікарських препаратів на організм експериментальних тварин. Тобто, в даному



випадку необхідний традиційний експериментальний скринінг та перевірка отриманих результатів.

#### 4.2 Протизапальна активність синтезованих сполук та SAR-аналіз (взаємозв'язок «структура-активність»)

Проведені дослідження на протизапальну активність показали, що більшість із відібраних для досліджень сполук зменшують набряк кінцівки щура порівняно з контрольною групою (додаток А, табл. А15-А19). Так, хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиди моно-(ди-)карбонових кислот (**2**) пригнічують набряк на 17,01-50,0% у порівнянні з контролем (табл. А10). Найбільш активними виявилися сполуки, які мають у молекулі етоксикарбонілметильну (**2.6**), β-метилкарбоксіпропільну (**2.9**) та β-(циклопентил-1,1')карбоксіпропільну (**2.10**) «фармакофорні» групи, та пригнічують набряк кінцівки на 42,71%, 50.00% та 37,85%, відповідно. Аналіз результатів біологічних досліджень серед 2-*R*-[1,2,4]триазоло-[1,5-*c*]хіназолінів (**3.1-3.10**) показав, що формування планарного циклу приводить до значної втрати протизапальної активності (АА = 0-36.11%, табл. А15). В даному випадку, сполуки **3.1** (АА = 5,75%) та **3.8** (АА = 2,78%) з метильною та карбоксіпропільною групами виявились практично не активними, а сполука **3.5** (АА = -3,47%) з етоксикарбонільною групою ще й сприяє розвитку набряку. Не досить логічно, але сполука **3.6**, яка у положенні 2 гетероциклу циклу містить етоксикарбонілметильну групу, проявляє активність на 36,11%, у порівнянні з контролем [183, 184].

Порівняльний аналіз результатів біологічних досліджень серед гідразидів (**4.4-4.6**) та гідразонів (**7.1-7.3**) ароматичних кислот показав (табл. А16), що естери (2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразино-1-карбоніл)бензоатів (**4.4-4.6**) проявляють не значну активність, пригнічують набряк на 3.44-32,29%, у порівнянні з контролем. Подібна картина спостерігається і для (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиніліден)метил)бензойних кислот (**7.1-7.3**), які також малоактивні сполуки (АА=5,63-14,86%). Цілком закономірно, що серед зазначених сполук,



більш активними виявилися сполуки **4.6** (AA = 32,29%) та **7.3** (AA = 14,86%), які у молекулі містять *n*-етоксикарбонілфенільний та *n*-карбоксіфенільний фрагменти, відповідно. Також є логічним, що протизапальна активність серед зазначених сполук зменшується від *n*-, через *o*- до *m*-ізомеру. Тоді як, у випадку [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойних кислот (**8.1**, **8.2**) та їх естерів (**5.4**, **5.5**), у порівнянні з відповідними гідрازیдами (**4**) та гідразонами (**7**), прослідковується зворотна залежність, а саме активність *m*-ізомерів дещо вище *n*-ізомерів (табл. А16) [184]. Так, сполуки **5.4** та **8.1** з фармакофорною групою у *m*-положенні пригнічують набряк на 20,67% та 37,15%, а *n*-ізомери (сполуки **5.5**, **8.2**) – на 16,35% та 23,96%, відповідно.

Порівняльний аналіз протизапальної активності амідів ([1,2,4]триазоло–[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот (**9**) з кислотами (**3.5-3.9**) показує (табл. А17), що модифікація карбоксильної групи бензиламідним (**9.1**, **9.2**) та анілідним (**9.3-9.10**) фрагментами у більшості випадків приводить до посилення активності. Так, сполуки **9.1**, **9.4**, **9.7** та **9.10** пригнічують набряк на 54,86%, 47,92%, 44,10% та 40,28%, конкуруючи з диклофенаком натрію (AA = 69,79%). Необхідно відмітити, що останні 3 сполуки у молекулі містять бромо-(хлоро-)анілідний фрагмент.

Наші сподівання щодо доцільності синтезу та дослідження протизапальною активності 3-*R*-2-(5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазолів (**10**) дійсно виправдалися – антиексудативний ефект в тій, чи іншій мірі виявили всі сполуки (табл. А17) [184]. Є підстави стверджувати, що 2-(5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)алкілкарбонові кислоти проявляють значну активність. Так, сполуки з етоксикарбонільною (**10.2**) та карбоксиетильною (**10.3**) групами у молекулі пригнічують карагеніновий набряк на 32,99 та 42,65%, вигідно відрізняються від сполук **2.5** (AA = 17,01%) та **3.5** (AA = -3,47%), **2.7** (AA = 23,96%) та **3.7** (AA = 11,81%), відповідно. Тоді як, 4-(5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)бензойна кислота (**6.2**), у порівнянні зі сполуками **4.6** (AA = 32,29%), **7.3** (AA = 14,86%) та **8.2** (AA = 23,86%), є малоефективною і практично не пригнічує запалення (AA = 15,00%). Малоефективною виявилась і 3-(5-(2-



амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)бензойна кислота (**10.9**, AA = 23,96%) у порівнянні зі сполукою **8.1** (AA = 37,15%). Важливо, що етил 4-(5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)бензоат (**10.10**, AA = 27,78%) не втратив своєї активності у порівнянні зі сполукою **8.2** (AA = 23,96%).

В групі структурних ізомерів, часткового гідрованих або анельованих дикарбоксивмісних [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів (**11, 12, 13, 15**), які синтезовані на основі реконструкції гетероциклу (**10**), спостерігаються дещо інші структурно-біологічні закономірності (табл. A18, A19) [184]. Так, введення карбоксильної (**11.1**), етоксикарбонільної (**11.3**) або етоксикарбонілметильної (**11.5**) груп до положення 5 2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів не приводить до значної протизапальної активності. Зазначені сполуки пригнічують набряк на 7,27-24,31% (табл. A18). 7-оксо-2-*R*-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназоліни з карбоксильною (**13.1, 13.2**) або карбоксиетильною (**13.4-13.6**) групами в ангулярному положенні 4а також є практично неефективними і пригнічують набряк на 0,94-12,52% (табл. A19).

Більш цікавими з біологічної точки зору, як і очікувалося, виявились (2-*R*-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)бензойні кислоти (**12**), які пригнічували набряк на 16,14-52,66% (табл. A18). Необхідно відмітити, що серед зазначених сполук найбільшу активність проявляли сполуки, які у положенні 2 додатково мали етоксикарбонільну (**12.2**), 4-етоксикарбонілфенільну (**12.5, 12.7**) групи. Так, сполуки **12.2, 12.5** та **12.7** пригнічують ексудативний набряк на 52,66%, 31,03% та 21,94% у порівнянні з контролем, поступаючись при цьому диклофенаку (69,79%). Важливо, що додаткове введення гідроксильної групи (**12.3, 12.9**) до ароматичного фрагменту положення 5 структур **12.2** та **12.7** не приводить до суттєвої підвищення активності і зазначені сполуки пригнічують набряк на 45,77 та 33,15%. Тоді як, заміна етоксикарбонільної (**12.2**), 4-етоксикарбонілфенільної (**12.5, 12.7**) груп у положенні 2 на фенільну групу (сполуки **12.6, 12.8**) приводить до зменшення активності на 22,7-36,6%.

Порівняльний аналіз біологічних результатів (табл. A15) з результатами попередніх досліджень (табл. A17, A18) показав, що створена ароматична



2-R-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінова система, яка містить у положенні 5 карбоксилальні фрагменти (15) є менш перспективною у порівнянні з частково гідрованою (сполуки 11-13). Так, сполуки з етилкарбонільною (15.1), етилкарбонілметильною (15.2) та карбоксиетильною (пропільною) групами (15.4-15.8, 15.11, 15.12) у положення 5 гетероциклу пригнічують набряк на 0,47-22,93%. Цікаво, що поєднання у молекулі двох карбоксивмісних фрагментів (15.4, 15.8) не залежно від їх природи (аліфатичний або ароматичний), також суттєво не підсилює протизапальну активність. Сполуки пригнічують набряк на 20,19% та 22,93%, у порівнянні з контролем.

Таким чином, проведені дослідження на протизапальну активність дозволили виявити *ряд закономірностей «структура-активність»*:

- обов'язковим фактором у прояві високої протизапальної активності відповідних (хіназолін-4(3H)-іліден)гідразидів є наявність етоксикарбонільних або карбоксильних груп і, що важливо, подовження зв'язку поміж гідразидною та карбоксильною групою на дві або три гомологічні одиниці приводить до зниження активності, а введення до бутильного фрагмента метильної або циклопентильної ільної груп – до посилення активності;
- заміна етоксикарбонільного або карбоксилального фрагменту у відповідних (хіназолін-4(3H)-іліден)гідразидів на етоксикарбоніл- або карбоксифенільний фрагмент не приводить до значного посилення антиексудативної дії, а протизапальна активність у даному ряду зменшується від *n*-, через *o*- до *m*-ізомеру.
- перехід до планарних [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів приводить до значної втрати протизапальної активності практично у всіх випадках та не залежно від природи замісників у положеннях 2 та 5 гетероциклу;
- зміна планарності циклу, а саме перехід до дикарбоксивмісних 5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, позитивно впливає на протизапальну активність, а посилення активності спостерігається при наявності у положенні 5 карбоксифенільної, у положенні 2 етоксикарбонільної та 4-етоксикарбонілфенільної груп;



- анелювання по ребру *a* 5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів піролідінонового циклу з карбоксильною або карбоксиетильною групами в ангулярному положенні 4а приводить до втрати протизапальної активності, незалежно від замісників у положенні 2;
- структурна модифікації карбоксильної групи у відповідних ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот шляхом введення залишків бензил-(арил-)амінів з «фармакофорними» групами (метокси-, галоген) приводить до посилення протизапальної активності;
- «малі молекули», а саме 3-*R*-2-(5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазолі)-1,2,4-триазолі проявляють значний антиексудативний ефект, який визначається наявністю етоксикарбонільної або карбоксиетильної груп у положенні 3, їх заміна на карбоксифенільний або етоксикарбонілфенільний приводить до пониження активності.

Отже, аналіз взаємозв'язку «структура-активність» серед похідних хіназоліну, конденсованих та анелюваних аналогів підтвердив важливу роль карбоксильної групи у прояві протизапальної активності та дозволив визначитися з напрямками подальшої структурної модифікації.

Проведені дослідження на протизапальну активність дозволили виявити ряд перспективних сполук **2.9**, **9.1**, **10.3** та **12.2**, які за силою протизапального ефекту конкурують з еталоном-порівняння «Диклофенак натрій» та потребують більш поглибленого вивчення на інших експериментальних моделях запалення.

#### 4.3 Дослідження впливу синтезованих сполук на рівень біохімічних маркерів запалення при експериментальній «карагеніновій» моделі

Запалення – патологічний процес, основою якого є еволюційно сформована реакція організму на місцеве пошкодження, характеризується явищами альтерації, порушенням мікроциркуляції і проліферації, спрямованими на локалізацію, знешкодження та видалення пошкоджуючого агента, а також на



відновлення чи заміщення пошкоджених тканин [45]. Пошкодження тканин при запаленні обумовлюється зміною їхньої функції та структури, внаслідок чого розвиваються різноманітні процеси від дистрофії до некрозу. При запаленні утворюється велика кількість метаболічних біологічно активних речовин, медіаторів запалення [185, 186]. Медіатори запалення ділять на плазмового та клітинного походження. Медіатори гуморального (плазмового) запалення є представниками калікреїн-кінінової системи, згортаючої та протизгортаючої і комплементарної систем. Гуморальні медіатори підвищують проникність мікросудин, активізують хемотаксис поліморфно-ядерних лейкоцитів, фагоцитоз і внутрішньосудинну коагуляцію. Медіатори клітинного походження пов'язані з ефекторними клітинами, з базофілами, тромбоцитами та поліморфно-ядерними лейкоцитами. При їх гемолізі утворюється цілий каскад медіаторів запалення, а саме біогенні аміни (гістамін, серотонін), поліпептиди (брадикінін, каллідін), білки (компоненти системи комплементу, лізосомальні ферменти, катіонні білки гранулоцитарного походження, монокіни, лімфокіни), похідні поліненасичених жирних кислот (простагландини, тромбоксани, лейкотрієни).

Так, дійсно введення карагеніну у лапку щура призводить до розвитку типового каскаду запалення характерного для багатьох захворювань. Так, на фоні запального процесу відбувається підвищення кількості нейтрофілів у 2,48 рази та викид інших медіаторів запалення, а саме інтерлейкіну ІІ-*b*, рівень якого підвищився на 9,56 рази у порівнянні з групою інтактних тварин (табл. А20). При цьому, у відповідь на підвищення ІІ-*b* збільшується кількість С-реактивного білка у 9,67 рази. Як білок гострої фази запалення, він активує продукцію цитокінів, зв'язується з фосфоліпідами зруйнованих клітин, активуючи комплемент і наступний фагоцитоз, тобто підсилює запальний каскад.

Інтерлейкін (ІІ-1*b*) ініціює внутрішньоклітинні сигнальні каскади апоптозу, активує експресію NOS та запускає реакцію утворення АФК [187, 188]. Останні посилюють окислювальний стрес, ініціюють внутрішньоклітинні сигнальні шляхи і сприяють експресії прозапальних генів відповідальних за



синтез ЦОГ-2 і ЛПГ, інактивують NOS знижують біодоступність NO і запускають механізми формування дисфункції ендотелія [174-176]. Отже, запалення приводить також до зменшення рівня eNOS у 5,5 рази, і, як наслідок, до підвищення рівня нітротирозину та ЦОГ-2 у 7,0 та 62,2 рази, відповідно (табл. А20). [189].

Введення сполук **12.2**, **12.3** та **12.6-12.9** у тій чи іншій мірі приводило до гальмування запальних процесів (табл. А20). Важливо, що введення досліджуваних сполук приводило до активації синтезу eNOS і її кількість збільшувалася на 77,06-389,27%, що вигідно відрізняє сполуки від диклофенак натрію (підвищення на 18,07%). При цьому, введення сполук приводило до зниження рівня нітротирозину на 30,88-67,37% у порівнянні з контрольною групою тварин. Еталонний препарат знижував рівень нітротирозину на 21,42%. Активація синтезу eNOS, зменшення рівня нітротирозину приводило до зниження вмісту ЦОГ-2 на 24,87-79,80% та IL-1b – на 18,98-92,2%, у порівнянні з контролем. Рівень С-реактивного білка при введенні зазначених вище сполук знижувалась на 45,49-76,69%, що в ряді випадків перевищує ефект диклофенаку натрію (-62,10%) (табл. А20). Рівень С-реактивного білка позитивно корелює з кількістю нейтрофілів у плазмі, а саме при введенні сполук **12.2**, **12.3** та **12.6-12.9** спостерігається їх зменшення на 18,81-59,34% (у випадку диклофенаку на 40,43%).

За результатами досліджень можна припустити, що (2-R-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойні кислоти (**12.2**, **12.3** та **12.6-12.9**) проявляють антиоксидантні властивості за рахунок зниження рівня нітротирозину, як біомаркеру NO. Зазначене приводить до підвищення активності глутатіопероксидази, яка контролює синтез прозапальних метаболітів арахідонової кислоти (цитокіни) та гальмує ділянки ліпопероксидації у циклооксигеназному шляху [190-192]. Тим більш, що антиоксиданти, скавенджери NO, здатні блокувати мітоген-активовані протеїнкінази (МАРК), які відіграють основну роль у продукції різних прозапальних медіаторів [193].



Встановлено, що лікування вищезазначеними сполуками ексудативного запалення лапки щура, яке викликане введенням карагеніну, є досить ефективним. Дві сполуки, а саме 4-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)- (12.2) та 2-гідрокси-5-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)- (12.3) -бензойні кислоти проявляють протизапальну та антиоксидантну дію, яка конкурує з фармакологічним аналогом – диклофенак натрієм.

#### 4.4 Дослідження ймовірного механізму дії «сполук-лідерів» з використанням візуалізації молекулярного докінгу

Для більш детального розуміння взаємозв'язку «будова-протизапальна активність» та ймовірного механізму дії, створення теоретичної платформи для подальшого спрямованого пошуку, нами проведена візуалізація молекулярного докінгу ряду найактивніших речовин (2.9, 9.1, 10.3, 12.2) та стандартного ліганду «Диклофенак натрій» до ключових ензимів запалення ензимів – ЦОГ-1 та ЦОГ-2 (табл. 4.1, рис. 4.2, 4.3). Візуалізація стандартного ліганду в активному центрі СОХ-1 показала, що він розміщений у ліпофільній частині активного центру ензиму ( $\log P$  3,66) та утворює два водневих зв'язки за рахунок взаємодій карбоксильної групи з TYR A: 385 (2.36 Å), SER A:530 (3.24 Å), відповідно.

Що стосується візуалізації сполуки 2.9 ( $\log P$  1,27) в активному центрі ЦОГ-1, то встановлено, що розташування хвоста молекули (карбоксиалкільний фрагмент) у гідрофільній частині молекули забезпечує 2 водневі зв'язки, які утворені за рахунок взаємодій карбоксильної груп з амінокислотами LEU A:523 (2.27 Å) та MET A:522 (2.60 Å). Крім того, прослідковується додаткова взаємодія у ліпофільній частині неподіленої пари електронів N-4 хіназоліну з TYR A:355 (2.36 Å), що і забезпечує інше її розташування у кармані ензиму у порівнянні зі стандартним лігандом. Дещо подібне розташування у центрі ензиму має і сполука 9.1 ( $\log P$  2,99), що забезпечується двома некласичними



водневими зв'язки неподілених пар електронів *N*-3 та *N*-6 триазолохіназоліну з GLY A:354 (2.35 Å) та SER A:516 (3.17 Å), відповідно (рис. 4.2).

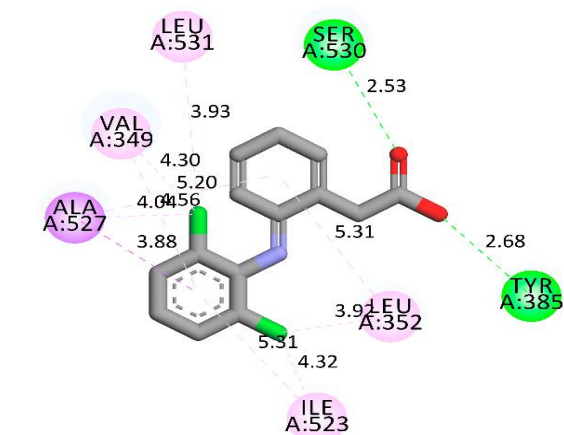
Тоді як, «мала» молекула (сполука **10.3**, log P 0,85) має більш подібне розташування зі стандартним лігандом (рис. 4.2, 4.3). Зазначене забезпечується трьома водневими зв'язками карбоксильної групи з ARG A:120 (2.27 Å, 2.37 Å) та з TYR A:355 (2.21 Å) та несприятливою донор-донорною взаємодією аміно-групи з TYR A: 385 (1.95 Å). Цікаво, що в даному випадку у молекулі легко замінити об'ємну аміно-групу на хлор, що імовірно б змінило фермент-лігандні взаємодії і позитивно вплинуло на силу дії.

Таблиця 4.1

Основні типи взаємодії найбільш сполук і фармакологічного стандарту із амінокислотними залишками ензимів запалення

Сполуки	COX-1, PDB ID - 3N8Y	COX-2, PDB ID - 3LN1
Диклофенак	TYR385 <sup>a</sup> , SER530 <sup>a</sup> , ALA527 <sup>b</sup> , LEU352 <sup>b</sup> , ALA527 <sup>b</sup> , ALA527 <sup>b</sup> , LEU352 <sup>b</sup> , ILE523 <sup>b</sup> , VAL349 <sup>b</sup> , LEU531 <sup>b</sup> , VAL349 <sup>b</sup> , ILE523 <sup>b</sup>	TYR385 <sup>a</sup> , SER530 <sup>a</sup> , VAL349 <sup>b</sup> , ALA527 <sup>b</sup> , ALA527 <sup>b</sup> , VAL523 <sup>b</sup> , VAL349 <sup>b</sup> , LEU531 <sup>b</sup>
<b>2.9</b>	TYR355 <sup>a</sup> , MET522 <sup>a</sup> , ILE523 <sup>a</sup> , TYR385 <sup>b</sup> , LEU384 <sup>b</sup> , PHE381 <sup>b</sup> , TRP387 <sup>b</sup> , TRP387 <sup>b</sup> , VAL116 <sup>b</sup> , VAL349 <sup>b</sup> , LEU359 <sup>b</sup> , ALA527 <sup>b</sup> , LEU531 <sup>b</sup> , VAL349 <sup>b</sup> , ILE523 <sup>b</sup> , ALA527 <sup>b</sup>	TYR341 <sup>a</sup> , VAL509 <sup>a</sup> , ALA513 <sup>b</sup> , LEU370 <sup>b</sup> , TYR371 <sup>b</sup> , TRP373 <sup>b</sup> , VAL102 <sup>b</sup> , VAL335 <sup>b</sup> , LEU345 <sup>b</sup> , ALA513 <sup>b</sup> , LEU517 <sup>b</sup> , VAL335 <sup>b</sup>
<b>9.1</b>	GLY354 <sup>a</sup> , SER516 <sup>a</sup> , PRO514 <sup>b</sup>	HIS337 <sup>a</sup> , HIS337 <sup>a</sup> , ASN567 <sup>a</sup> , ASN567 <sup>a</sup> , PRO500 <sup>a</sup>
<b>10.3</b>	ARG120 <sup>a</sup> , ARG120 <sup>a</sup> , TYR355 <sup>a</sup> , GLY526 <sup>b</sup> , ALA527 <sup>b</sup> , GLY526 <sup>b</sup> , ALA527 <sup>b</sup> , VAL349 <sup>b</sup> , ALA527 <sup>b</sup> , LEU531 <sup>b</sup> , LEU352 <sup>b</sup> , ALA527 <sup>b</sup>	GLN178 <sup>a</sup> , TRP373 <sup>b</sup> , VAL335 <sup>b</sup> , LEU338 <sup>b</sup> , VAL509 <sup>b</sup>
<b>12.2</b>	SER530 <sup>a</sup> , TYR385 <sup>a</sup> , MET522 <sup>d</sup> , TYR385 <sup>b</sup> , TRP387 <sup>b</sup> , VAL349 <sup>b</sup> , ALA527 <sup>b</sup> , LEU531 <sup>b</sup> , VAL349 <sup>b</sup> , LEU384 <sup>b</sup>	TYR341 <sup>a</sup> , ARG499 <sup>a</sup> , VAL509 <sup>b</sup> , ALA513 <sup>b</sup> , LEU338 <sup>b</sup> , ALA513 <sup>b</sup> , VAL335 <sup>b</sup> , LEU517 <sup>b</sup>

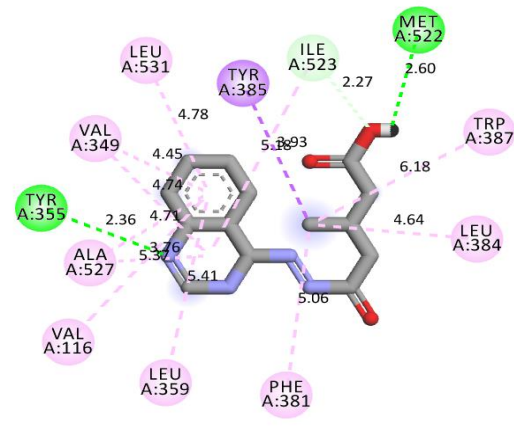
Примітки: а – водневий зв'язок; b – гідрофобна взаємодія; d – інші типи взаємодії



**Interactions**

- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Alkyl
- Pi-Alkyl

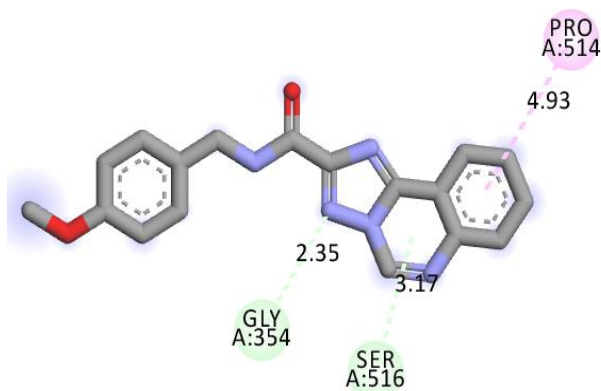
**Диклофенак**



**Interactions**

- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Alkyl
- Pi-Alkyl

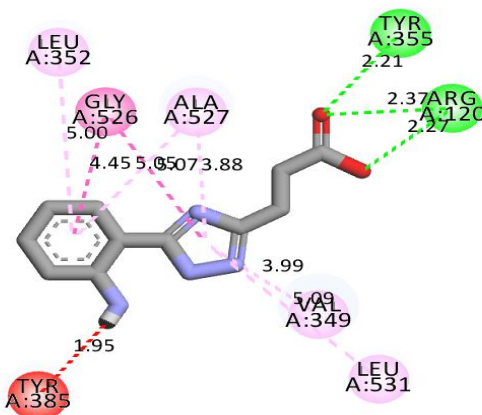
**2.9**



**Interactions**

- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Alkyl

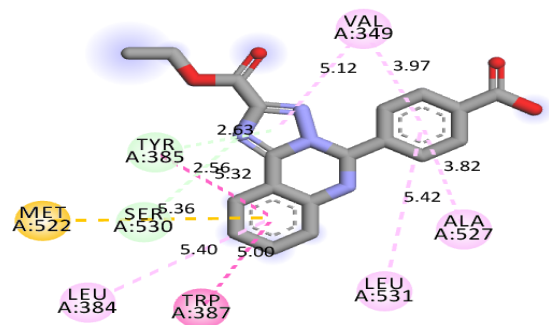
**9.1**



**Interactions**

- Conventional Hydrogen Bond
- Unfavorable Donor-Donor
- Amide-Pi Stacked
- Pi-Alkyl

**10.3**

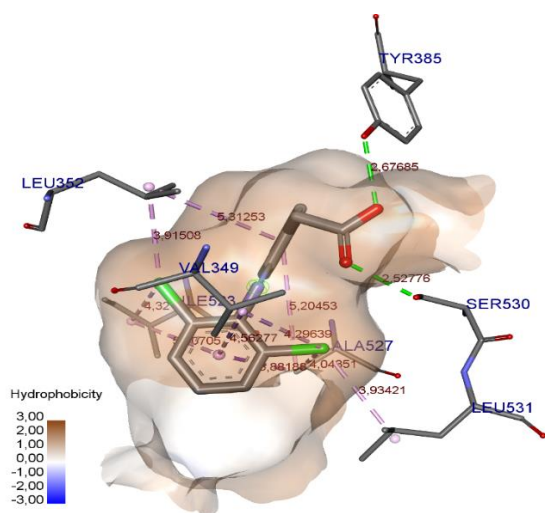


**Interactions**

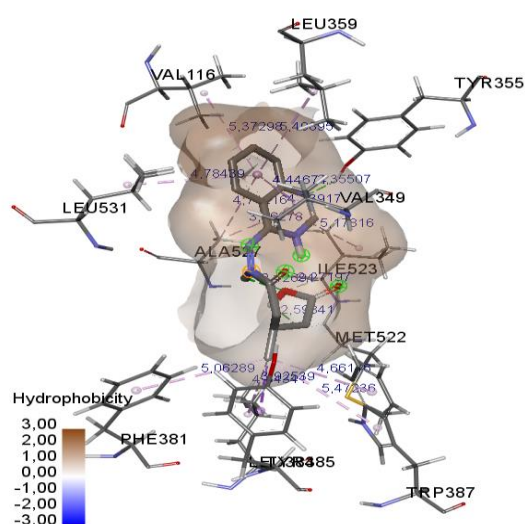
- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Sulfur
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

**12.2**

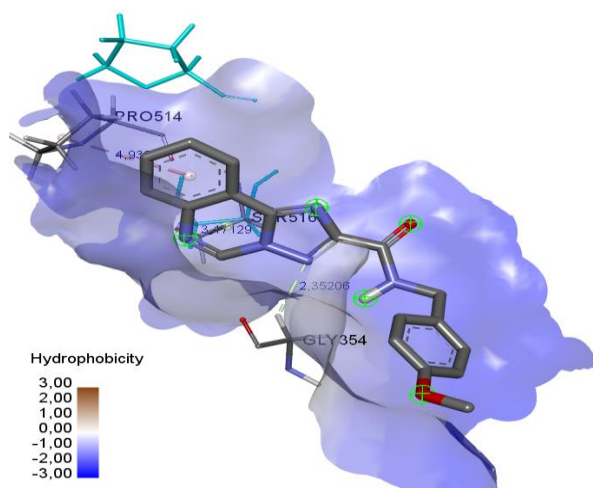
Рисунок 4.2 - Фермент-лігандні взаємодії досліджуваних сполук та диклофенака у активному центрі COX-1 (2D-конформація)



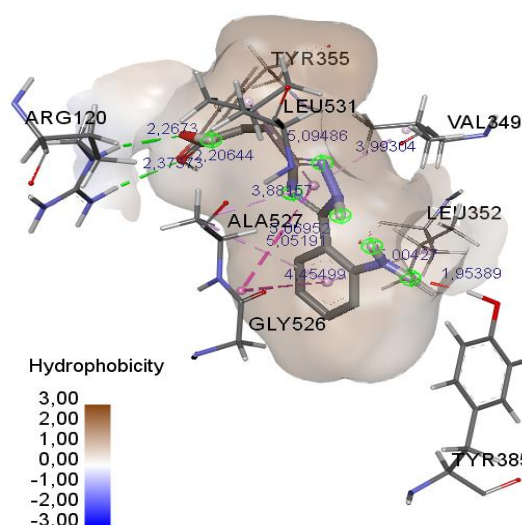
Диклофенак



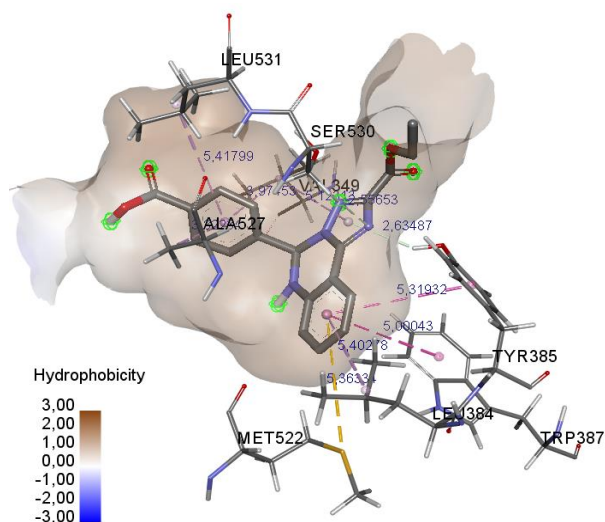
2.9



9.1



10.3



12.2

Рисунок 4.3 - Фермент-лігандні взаємодії досліджуваних сполук та диклофенака у активному центрі COX-1 (3D-конформація)

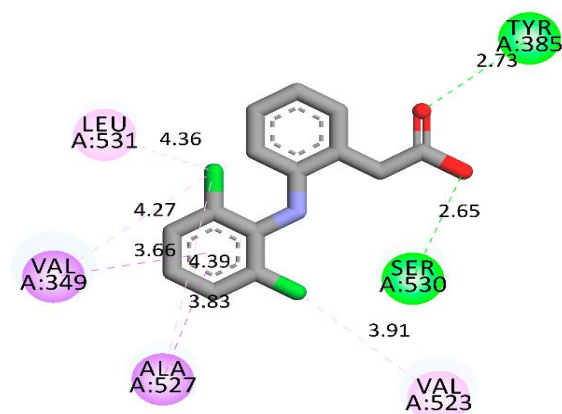


Візуалізація сполуки **12.2** (log P 2.28) з двома наявними карбоксильними групами (положення 2 та 5) у молекулі дозволила встановити, що структура має близьке до стандартного ліганду розташування у центрі ЦОГ-1 (рис. 4.2) та подібні водневі зв'язки етоксикарбонільної групи з SER A:530 (3.32 Å) та N-3 триазолохіназолінового циклу з TYR A:385 (2.63 Å, рис. 4.3).

Візуалізація стандартного ліганду в активному центрі ЦОГ-2 показала, що він також розміщений у ліпофільній частині активного центру ензиму та утворює два водневих зв'язки за рахунок взаємодій карбоксильної групи з TYR A: 385 (2.75 Å), SER A:530 (2.65 Å), відповідно. Що стосується візуалізації сполук **2.9**, **9.1**, **10.3**, **12.2** до активного центру ЦОГ-2, то для структур характерні не зовсім подібні розташування і, як наслідок, взаємодії з іншими амінокислотними залишками у активному центрі ензиму (табл. 4.1, рис. 4.4, 4.5). Наприклад, сполука **2.9** передбачає взаємодії карбоксильної групи з VAL C:509 (2.80 Å) та неподіленої пари електронів N-4 хіназоліну з TYR C: 341 (3.12 Å) (рис. 4.4, 4.5).

Сполука **9.1**, незважаючи на те, що і розташована у гідрофільній (іншій) частині активного центру ензиму, має найбільшу кількість водневих зав'язків з амінокислотним залишками (рис. 4.4, 4.5). Так, амідна група молекули утворює 2 водневі зв'язки з HIS C: 337 (3.13 Å)<sup>a</sup>, ASN C: 567 (3.38 Å), неподільна пара електронів N-3 триазолохіназолінового циклу – два водневі зв'язки із HIS C: 337 (3.27 Å) та ASN C: 567 (2.89 Å), метокси-група – водневий зв'язок із PRO C:500 (3.75 Å) (рис. 4.4, 4.5)

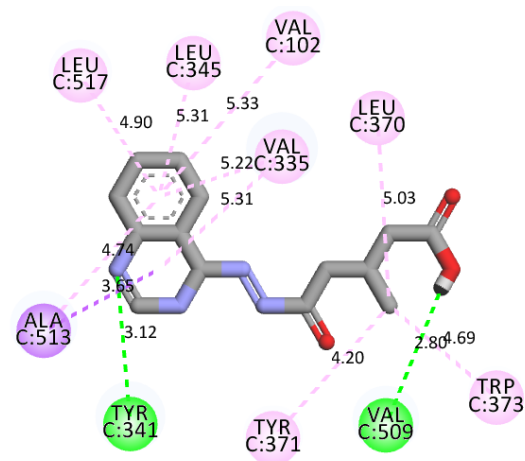
Візуалізація структури **10.3** у активному центрі ЦОГ-2 дозволила встановити, що ця молекула має дещо подібне розташування у кармані ензима, але характеризується одним водневим зв'язком між карбоксильною групою та GLN C: 178 (2.89 Å) та несприятливою взаємодією цієї ж групи з LEU C: 338 (2.93 Å). На разі цікавим для даної структури є укорочення алкілкарбоксильного залишку на одну гомологічну одиницю.



**Interactions**

- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Alkyl

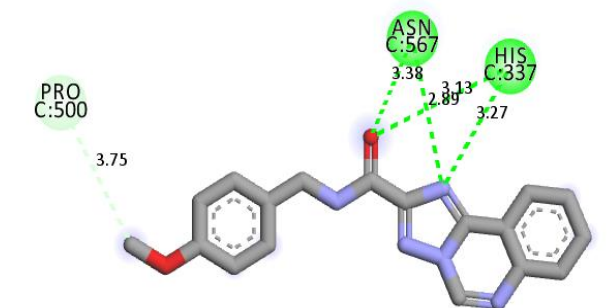
**Диклофенак**



**Interactions**

- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Alkyl
- Pi-Alkyl

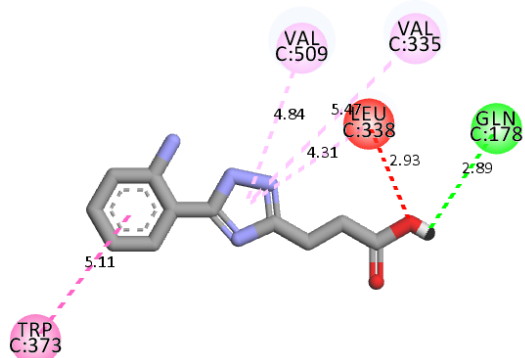
**2.9**



**Interactions**

- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond

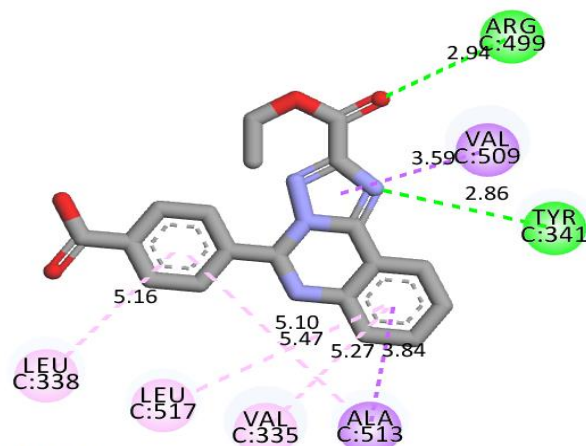
**9.1**



**Interactions**

- Conventional Hydrogen Bond
- Unfavorable Acceptor-Acceptor
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

**10.3**

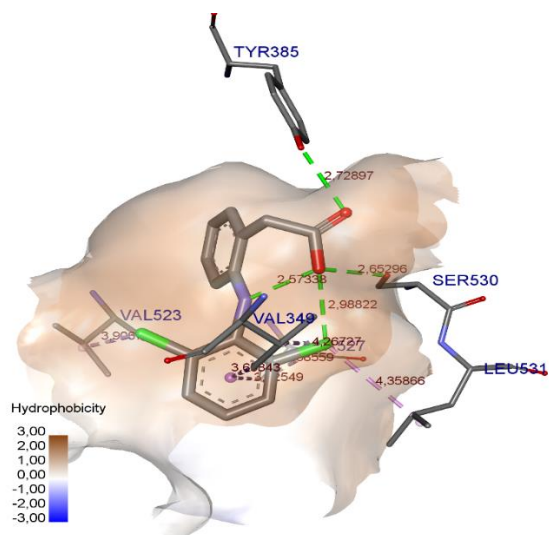


**Interactions**

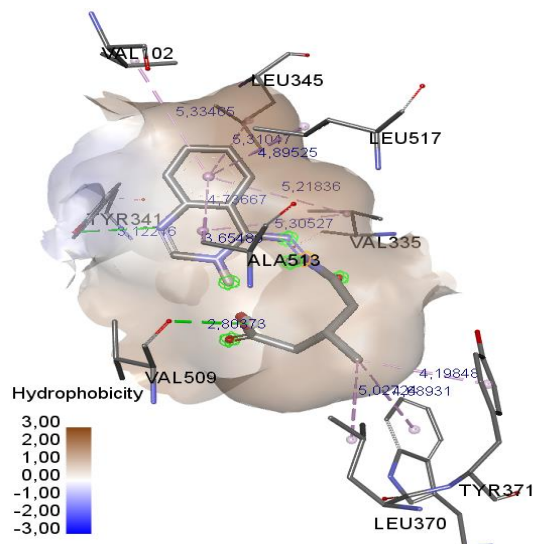
- Conventional Hydrogen Bond
- Pi-Sigma
- Pi-Alkyl

**12.2**

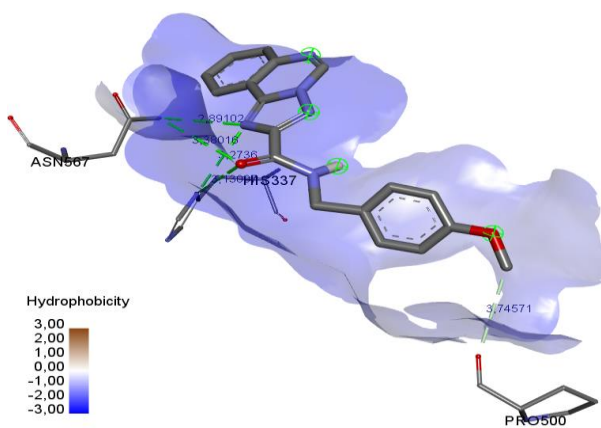
Рисунок 4.4. - Фермент-лігандні взаємодії досліджуваних сполук та диклофенака у активному центрі ЦОГ-2 (2D-конформація)



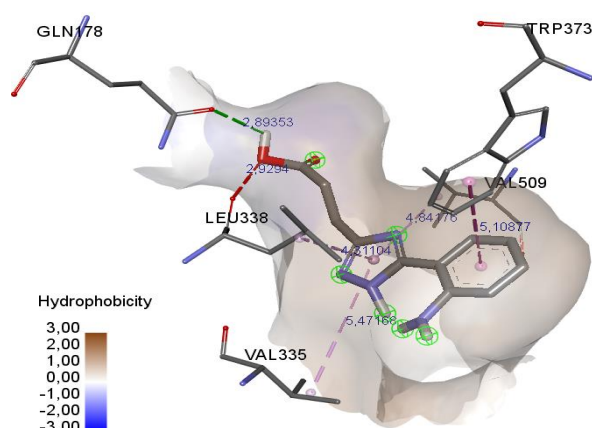
**Диклофенак**



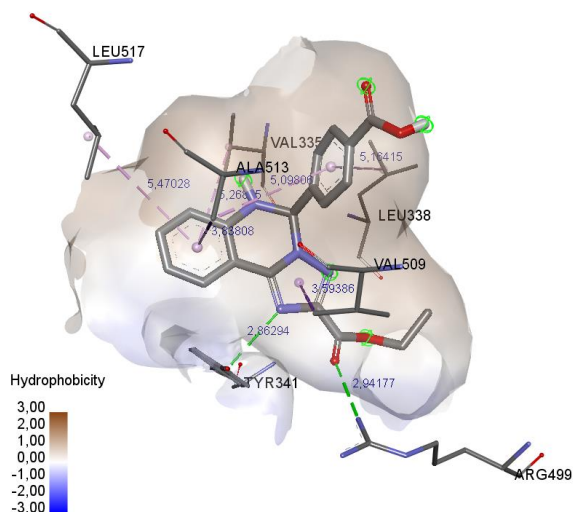
**2.9**



**9.1**



**10.3**



**12.2**

Рисунок 4.5 - Фермент-лігандні взаємодії досліджуваних сполук та диклофенака у активному центрі ЦОГ-2 (3D-конформація)



Структура **12.2**, за рахунок об'ємної карбоксифенільної групи, також по іншому розташовані у кармані ензиму і має інші стикування з амінокислотними залишками. Дане стикування забезпечують два водневі зв'язки етоксикарбонільної групи та неподіленої пари електронів *N*-1 триазолохіназолінового циклу із амінокислотними залишками ARG C:499 (2.94 Å), TYR C:341 (2,86 Å) та інші типи взаємодій (рис. 4.4, 4.5).

Проведена візуалізація молекулярного докінгу показала, що досліджувані структури, на відміну від «класичного» інгібітора (Диклофенак), мають інше розташування та фермент-лігандні взаємодії у активних центрах ензимів (ЦОГ-1 та ЦОГ-2). Винятком є 4-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)бензойна кислота (**12.2**), яка має водневі зв'язки етоксикарбонільної групи молекули із гідроксиметильною групою SER A:530 (3.32 Å) та *N*-3 триазолохіназолінового циклу із фенольним гідроксилом TYR A:385 (2.63 Å) у кармані ЦОГ-1, що є подібним до стикувань диклофенаку. Проте, дане ствердження потребує додаткової перевірки, а саме досліджень по інгібуванню ЦОГ-1 в експериментах *in vitro*.

Також важливо, що даний фрагмент роботи допоміг визначитися у подальшій структурній модифікації ряду молекул з метою посилення їх активності.

#### 4.5 Дослідження ЛОГ-інгібуючої активності синтезованих сполук

Враховуючи вищезазначений факт (відсутність фермент-лігандних взаємодій з ЦОГ-1 та ЦОГ-2), ряд сполук, які відносяться до оригінальних та маловідомих карбоксилвмісних [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів і є перспективними антифлогістичними, були досліджені на здатність інгібувати інший наявний ензим, а саме ліпооксигеназу (ЛОГ) [194, 195]. Тим більш, ліпооксигенази є також одними із метаболітів у циклі арахідонової кислоти і відіграють важливу роль в розвитку різних патологічних процесів, в тому числі і запалення [196]. Отже, встановлення здатності синтезованих сполук інгібувати ЛОГ-15 є актуальним з огляду на вивчення механізму протизапальної дії.



Проведені результати досліджень показали (табл. 4.2), що для досліджуваних сполук **12.2**, **12.3**, **13.1**, **13.3-13.6** не характерна ЛОГ-інгібуюча активність. Так, 4-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойна кислота (**12.2**) інгібує даний фермент на 6,14%, а додаткове введення фенольного гідроксилу до залишку бензойної кислоти (сполука **12.3**) не приводить до суттєвого посилення інгібування ЛОГ-15 (12,06%).

Таблиця 4.2

## 15-ЛОГ-інгібуюча активність синтезованих сполук

№№ сполук	ЛОГ-інгібуюча активність, %	LogP
Blank	–	–
Positive Control (15-ЛОГ)	-27,03	–
100% Initial Activity wells	–	–
NDGA	62,73	3,29
<b>12.2</b>	6,14	2,28
<b>12.3</b>	12,06	1,76
<b>13.1</b>	13,51	1,99
<b>13.3</b>	11,03	2,32
<b>13.4</b>	3,38	1,45
<b>13.5</b>	5,41	2,50
<b>13.6</b>	7,09	2,82

Що стосується 7-оксо-2-феніл-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5H)-карбонової кислоти (**13.1**) вона інгібує ензим на 13,51%, а заміна замісника положення 2 на етоксикарбонілфенільний фрагмент (**13.3**) практично не впливає на активність (11,03%). Подібна картина також спостерігається при подовженні зв'язку на дві гомологічні одиниці між карбоксильною групою та гетероциклом (сполука **13.5**). Дана сполука інгібує ЛОГ-15 на 3,38%. Заміна замісника у положенні 3 3-(7-оксо-2-феніл-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5H)-іл)пропанової кислоти (**13.5**) на етоксикарбонільний (**13.4**) або етоксикарбонілфенільний (**13.6**) практично не приводить до посилення активності. Зазначені сполуки інгібують ензим на 5,41% та 7,09%, відповідно. Низька ЛОГ-інгібуюча дія досліджених



сполук, на нашу думку, може бути пов'язана у суттєвій відмінності їх ліпофільності у порівнянні зі стандартом – NDGA (logP 3,29) (табл. А9).

\*

Встановлено, що досліджувані сполуки не є інгібіторами ЦОГ-1, ЦОГ-2 та ЛОГ-15, за винятком є 4-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойна кислота, і, вірогідно, мають інший механізм дії. Проте, дане ствердження потребує додаткової перевірки, а саме досліджень по інгібуванню ЦОГ-1 в експериментах *in vitro*.

Також можна припустити, що їх протизапальна дія реалізується за рахунок інгібування цитокінів (IL-1b, TNF-a), кіназ (кіназа p38, JNKs, MAP-кіназа, тірозин-кіназа), транскрипції фактору некрозу (наприклад, NF-B), матриксних металопротеїназ (ММП), антиоксидантного ефекту (інгібування NO) тощо [98, 197]. Тобто, окрім протизапального ефекту досліджувані сполуки можуть також проявляти виражену цитостатичну дію, що є характерним для хіназолінів [22, 23, 27, 30, 41].

#### 4.6 Висновки

1. Результати молекулярного моделювання, ADME-аналізу, прогностичні токсикометричні параметри дозволили звузити віртуальну бібліотеку, синтезувати карбоксивмісні хіназоліни, триазоло[1,5-с]хіназоліни та споріднені гетероцикли та провести для більшості із них дослідження на протизапальну активність.

2. В результаті проведених фармакологічних досліджень ідентифіковано ряд перспективних сполук **2.9**, **9.1**, **10.3** та **12.2**, які за силою протизапального ефекту конкурують з еталоном-порівнянні «Диклофенак натрій» та потребують більш поглибленого вивчення на інших експериментальних моделях запалення.

3. Результати взаємозв'язку «структура-активність» та візуалізація молекулярного докінгу серед карбоксивмісних хіназолінів, триазоло[1,5-с]хіназо-



лінів та споріднених гетероциклів виявили певну роль карбоксильної групи у прояві протизапальної активності та дозволили визначитися з напрямками подальшої структурної модифікації.

4. Встановлено, що введення сполук **12.2**, **12.3** та **12.6-12.9** при ексудативному запаленні лапки щура, яке викликане введенням карагеніну, є досить ефективним та приводить до суттєвого гальмування запальних процесів, а саме активації синтезу eNOS, зниження вмісту нітротірозину на 30,88-67,37%, вмісту ЦОГ-2 на 24,87-79,80%, IL-1b – на 18,98-92,2%, С-реактивного білку на 45,49-76,69% та кількості нейтрофілів у плазмі на 18,81-59,34% у порівнянні контролем. Дві сполуки, а саме 4-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназолін-5-іл)- (**12.2**) та 2-гідрокси-5-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)- (**12.3**) -бензойні кислоти проявляють протизапальну дію, яка конкурує з диклофенак натрієм.

5. Встановлено, що досліджувані сполуки не є інгібіторами ЦОГ-1, ЦОГ-2 та ЛОГ-15, за винятком є 4-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойної кислоти, і, вірогідно, мають інший механізм дії. Проте, дане ствердження потребує додаткової перевірки, а саме досліджень по інгібуванню ЦОГ-1 в експериментах *in vitro*.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях: 181-184, 194, 195.*



## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Розроблено препаративні методи синтезу і одержано 92 сполуки карбоксилвмісних хіназолінів, ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів та споріднених гетероциклів, встановлена будова, вивчені фізико-хімічні властивості та проти-запальна активність. За результатами *in silico*, *in vitro*, *in vivo* досліджень виявлено ефективні сполуки з протизапальною дією для поглиблених досліджень, а результати SAR-аналізу окреслили напрямки подальшої структурної модифікації даного класу сполук.

1. На основі узагальнення даних літератури окреслено дизайн дослідження, створено віртуальну комбінаторну бібліотеку потенційних проти-запальних агентів серед маловідомих карбоксилвмісних хіназолінів та споріднених гетероциклів, а проведений аналіз структур-кандидатів з використанням ADME-аналізу та молекулярного докінгу до ключових ензимів розвитку процесу запалення та пов'язаних з ними параметрів (токсичність) з використанням комп'ютерних сервісів дозволив визначитися у напрямку синтетичних та біологічних досліджень.

2. Проведений ресинтез відомих та синтезовано ряд нових хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразидів моно-(ди-)алканарбонових кислот, на основі яких сформовані 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни з етоксикарбонільними, карбоксильними, карбоксиалкільними групами, з якими пов'язують протизапальну активність. Для 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів розроблені альтернативні методи «*in situ*».

3. Вперше досліджена та реалізована стратегію синтезу невідомих 2(3-, 4-)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензойних кислот та їх естерів окислювальною циклізацією (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиніліден)метил)бензойних кислот та гетероциклізацією моноестерів 2(3-, 4-)-(2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразино-1-карбоніл)бензоатів. Встановлені фактори, які обмежують перебіг даних реакцій, а також показано, що гідроліз етил 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)бензоатів не є препаративним методом для



синтезу відповідної кислоти, оскільки зазнає додаткового гідролітичного розщеплення піримідинового циклу.

4. Для покращення фармакокінетичних властивостей та посилення активності проведена функціоналізація карбоксильної групи у базових молекулах, а саме розроблені методи синтезу амідів ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот з використанням різноманітних підходів. Встановлено, що найбільш ефективним та простим у виконанні є амінолізом *N*-ацилімідазолідів (карбонілдіімідазольний метод).

5. Синтезовано ряд нових «білдинг-блоків» для створення синтетичної комбінаторної бібліотеки ароматичних та частково гідрованих карбоксилвмісних [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, а саме 3-*R*-5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазолі, які одержані нуклеофільним розщепленням піримідинового циклу 2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів в умовах кислотного гідролізу.

6. На основі 3-*R*-5-(2-амінофеніл)-1*H*-1,2,4-триазолів з використанням «*one-pot/two-step*» та «*one-pot/three-step*» процесів, як стратегії побудови нових гетероциклів, синтезовані 5-заміщені 2-*R*-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни, (2-*R*-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)бензойні кислоти, 7-оксо-2-*R*-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4а(5*H*)-алканкарбонові кислоти, 2-*R*-ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-9(13*bH*)-они та (2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)алканкарбонові кислоти.

7. Будова та індивідуальність синтезованих сполук підтверджена комплексом фізико-хімічних методів (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-ЯМР-спектроскопією, хроматомас-спектрометрією). Вперше обговорені спектральні характеристики (<sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР-спектри) та встановлені закономірності розщеплення характеристичних протонів у синтезованих сполук.

8. Проведений *in vivo* скринінг на протизапальну активність дозволив виявити ряд перспективних сполук **2.9**, **9.1**, **10.3** та **12.2**, які за силою протизапального ефекту конкурують з еталоном-порівнянні «Диклофенак



натрій» та потребують більш поглибленого вивчення на інших експериментальних моделях запалення.

9. Результати протизапальної активності, деякі закономірності «структура-активність» (SAR-аналіз), візуалізація молекулярного докінгу щодо вірогідного механізму дії, дозволили окреслити основні напрямки подальшої структурної модифікації у даному класі сполук.



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Armarego W.L.F., in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Fused Pyrimidines*, Part I: "Quinazolines", Brown D.J., ed.; Vol. 24/1, Interscience Publishers: N.-Y. - London - Sydney, **1967**.
2. Brown D.J., in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Quinazolines*, Suppl. I, Taylor E.C., ed.; Vol. 55, J.Wiley&Sons Inc.: N.-Y. - Chichester - Brisbane - Toronto - Singapore - Weinheim, **1996**.
3. Witt A., Bergman J. (**2003**). Recent Developments in the Field of Quinazoline Chemistry. *Curr. Org. Chem*, 7: 659-677.  
<http://dx.doi.org/10.2174/1385272033486738>
4. Connolly, D. J., Cusack, D., O'Sullivan, T. P., & Guiry, P. J. (**2005**). Synthesis of quinazolinones and quinazolines. *Tetrahedron*, 61(43), 10153-10202.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2005.07.010>.
5. Wang D., Gao F. (**2013**). Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities. *Chemistry Central Journal*, 7(1), 95. <http://dx.doi.org/10.1186/1752-153x-7-95>;
6. Vinod G. Ugale, Sanjay B. Bari (**2014**). Quinazolines: New horizons in anticonvulsant therapy. *Eur. J. Med. Chem.* 80. 447-501.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.072>.
7. Mohammad A. (**2014**). Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *International J. Med. Chem*, 27: 1-27. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/395637>.
8. Florea Dumitrascu, Marcel M. Popa (**2014**). Pyrrolo[1,2-a]quinazolines. Synthesis and biological properties. *ARKIVOC.*, (i). 428-452; DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.699>.
9. He L., Li H., Chen J., Wu X.-F. (**2014**). Recent advances in 4(3H)-quinazolinone syntheses. *RSC Adv.*, 4(24): 12065-12077.  
<http://dx.doi.org/10.1039/c4ra00351a>;



10. Hamdan S. Al-Ebaisat (2015). A Review on Synthesis and Spectral Properties of Quinazolines and Pyrimidines. *American Chemical Science Journal*. 6(4). 213-223. <http://dx.doi.org/10.9734/ACSj/2015/16128>.
11. Z. Chaban, S. Harkov, T. Chaban, O. Klenina, V. Ogurtsov, I. Chaban (2017). Recent advances in synthesis and biological activity evaluation of condensed thiazoloquinazolines: a review. *Pharmacia*. 64(3). 52-66.
12. Rakesh K. P., Darshini N., Shubhavathi T., Mallesha N. (2017). Biological Applications of Quinazolinone Analogues: A Review. *Organic & Medicinal Chem IJ*. 2(2): 555585. <http://dx.doi.org/10.19080/OMCIJ.2017.02.555585>.
13. Mohammadkhani L., Heravi, M. M. (2020). Microwave-Assisted Synthesis of Quinazolines and Quinazolinones: An Overview. *Frontiers in Chemistry*, 8. <http://dx.doi.org/10.3389/fchem.2020.580086>;
14. D'yakonov A. L., Telezhenetskaya M. V. (1997). Quinazoline alkaloids in nature. *Chemistry of Natural Compounds*, 33: 221-267;
15. Michael, J. P. (2001). Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 18: 543-550.
16. Mhaske S.B. Argade N.P. (2006). The Chemistry of Recently Isolated Naturally Occurring Quinazolinone Alkaloids. *Tetrahedron*, 62: 9787-9826. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2006.07.098>;
17. Michael Joseph P. (2007). Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 24. 223-246.
18. Kshirsagar, U. A. (2015). Recent developments in the chemistry of quinazolinone alkaloids. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(36), 9336–9352. <http://dx.doi.org/10.1039/c5ob01379h>.
19. Chandrika P.M., A. Rao R.R., Narsaiah B., Raju M.B. (2008). Quinazoline derivatives with potent anti-inflammatory and anti-allergic activities . *Int. J. Chem. Sci.* 6(3). 1119-1146.
20. Selvam T.P., Kumar P.V. (2011). Quinazoline Marketed drugs – A Review. *Research in Pharmacy*, 1(1). 1-21. (ISSN 2231-539X). [www.researchinpharmacy.com](http://www.researchinpharmacy.com)



21. Parvez A.N., Rana A., Imran M. (2011). An Updated Review: Newer Quinazoline Derivatives Under Clinical Trial. *International J. Pharmaceutical & Biological Archives*, 2(6): 1651-1657. (ISSN 0976-3333).

22. Marzaro G., Guiotto A., Chilin A. (2012). Quinazoline derivatives as potential anticancer agents: a patent review (2007 - 2010). *Expert Opin. Ther. Patents*, 22(3): 223-252. . <http://dx.doi.org/10.1517/13543776.2012.665876>.

23. Ravez S., Castillo-Aguilera O., Depreux P., Goossens L. (2015). Quinazoline derivatives as anticancer drugs: a patent review (2011 - present). *Expert Opin. Ther. Patents*, 25(7): 1-16. <http://dx.doi.org/10.1517/13543776.2015.1039512>

24. Alam J., Alam O., Naim M.J., Alam P. (2015). A review: Recent investigations on Quinazoline Scaffold. *International J. Advanced Research*. 3(12). 1656-1664. (ISSN 2320-5407). [www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

25. Sukriti Srivastava, Sujiti Srivastava (2015). Biological activity of Quinazoline: A Review. *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)*. 6(9). 1206-1213.

26. Jafari E., Khajouei M.R., Hassanzadeh F., Hakimelahi G.H., Khodarahmi G.A. (2016). Quinazolinone and quinazoline derivatives: recent structures with potent antimicrobial and cytotoxic activities. *Res Pharm Sci.*, 11(1). 1-14. PMID: 27051427; PMCID: PMC4794932.

27. Ismail, R. S. M., Ismail, N. S. M., Abuserii, S., & Abou El Ella, D. A. (2016). Recent advances in 4-aminoquinazoline based scaffold derivatives targeting EGFR kinases as anticancer agents. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 9-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fjps.2016.02.001>

28. Darwish K.M., Dakhil O.O. (2017). A Review on synthesis and biological profiles of some Quinazolines and (4*H*)-3,1-Quinazolin-4-ones of active substituents and their uses as starting materials in reaction schemes. *Libyan Journal of Science & Technology*, 6(1). 8-13.

29. Ajani O.O., Audu O. Y., Aderohunmu D. V., Owolabi F.E., Olomieja A. O. (2017). Undeniable Pharmacological Potentials of Quinazoline Motifs in



Therapeutic Medicine. *American Journal of Drug Discovery and Development*, 7: 1-24. <http://dx.doi.org/10.3923/ajdd.2017.1.24>.

30. Reddy A.G., Babu V. Ha., Prakash Rao Y. J. (2017). A Review on Quinazolines as Anticancer Agents. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 10(3): 1492-1504.

31. Shagufta Irshad Ahmad (2017). An insight into the therapeutic potential of quinazoline derivatives as anticancer agents. *Med. Chem. Commun.* <http://dx.doi.org/10.1039/c7md00097a>.

32. Hameed A., al-Rashida M., Uroos M., Ali S.A., Ishtiaq A.M., Khan K.M. (2018). Quinazoline and Quinazolinone as Important Medicinal Scaffolds: A Comparative Patent Review (2011-2016). *Expert Opin. Ther. Patents*, <http://dx.doi.org/10.1080/13543776.2018.1432596>.

33. Auti P. S., George G., Paul A. T. (2020). Recent advances in the pharmacological diversification of quinazoline/quinazolinone hybrids. *RSC Advances*, 10(68), 41353-41392. <http://dx.doi.org/10.1039/d0ra06642g>.

34. Francis J.E., Cash W.D., Barbaz W.D., Bernard P.S., Lovell R.A., Mazzenga G.C. (1991), Synthesis and benzodiazepine binding activity of a series of novel [1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5(6H)-ones. *J. Med. Chem.* 34, 281-290. <http://dx.doi.org/10.1021/jm00105a044>.

35. Jantova S., Cipak L., Slamenova D., Horvatha V., Rauko P. (2003). Induction of cytotoxicity and sDNA breaks by 9-bromo-5-morpholino-tetrazolo[1,5-c]quinazoline in tumor cells cultured in vitro. *Toxicol. in Vitro.* 17, 457-463. [http://dx.doi.org/10.1016/S0887-2333\(03\)00066-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0887-2333(03)00066-3).

36. Okamura T., Kurogi Y., Hashimoto K., Nishikawaa H., Nagao Y. (2004). Facile synthesis of fused 1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidine derivatives as human adenosine A3 receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14(10), 2443-2446. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.03.010>.

37. Yong-Chul Kim, Xiao-duo Ji, Kenneth A. Jacobson (1996). Derivatives of the Triazoloquinazoline Adenosine Antagonist (CGS15943) Are Selective for the



Human A3 Receptor Subtype. *J. Med. Chem.*, 39(21), 4142–4148.  
<http://dx.doi.org/10.1021/JM960482I>.

38. Kim Y.C., Zwart M.De., Chang L., Moro S., Kuenzel J., Melman N. (1998). Derivatives of the triazoloquinazoline adenosine antagonist (CGS15943) having high potency at the human A2B and A3 receptor subtypes. *J. Med. Chem.*, 41, 2835-2845. <http://dx.doi.org/10.1021/jm980094b>.

39. Gineinah MM, Nasr MN, Abdelal AM, El-Emam AA, Said SA. (2000). Synthesis and Antiinflammatory Evaluation of New 2- and 3-Substituted 1,2,4-Triazolo[4,3-*c*]- and [1,5-*c*]quinazoline Derivatives. *Med. Chem. Res.* 10(4), 243-252.

40. Balo C., Lopes C., Brea J.M., Fernandez F., Caamano O. (2007). Synthesis and Evaluation of Adenosine Antagonist Activity of a Series of [1,2,4]Triazolo[1,5-*c*]quinazolines. *Chem. Pharm. Bull.*, 55(3), 372-375; <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.55.372>.

41. Avendano C., Menendez J. C. Medical chemistry of anticancer drugs. UK: Elsevier's Science & Technology Rights Department inOxford, 2008, 442p.

42. P. Mani Chandrika, A. Raghu Ram Rao, B. Narsaiah, M. Bhagawan Raju (2008). Quinazoline dervsatives with potent anti-inflammatory and antiallergic activities. *Int. J. Chem. Sci.*, 6(3), P. 1119-1146.

43. Hussein M.A. (2010). Structure anti-inflammatory activity relationship and biochemical evaluation of some novel triazoloquinazoline and triazino-quinazoline derivatives containing sulfacetamide moiety. *Int. J. Appl. Biol. Pharm. Tech.* 1(3), 1054-1066.

44. Kehler J., Ritzen A., Langgard M., Petersen S.L., Farah M.M., Bundgaard C. at al (2011). Triazoloquinazolines as a novel class of phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 3738–3742. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.04.067>;

45. Anti-Inflammatory Drug Discovery. RSC Drug Discovery Series No. 26 / Edited by Jeremy I Levin and Stefan Laufer/ Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2012, 528p.



46. Khan I., Ibrar A., Abbas A., Abbas N., Saeed A. (2014). Recent advances in the structural library of functionalized quinazoline and quinazolinone scaffolds: Synthesis approaches and multifarious applications. *Eur. J. Med. Chem.*, 76, 193-244; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.005>.

47. Khan I., Ibrar A., Ahmed W., Saeed, A. (2015). Synthetic approaches, functionalization and therapeutic potential of quinazoline and quinazolinone skeletons: the advances continue. *Eur. J. Med. Chem.* 90, 124-169. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.084>.

48. <https://go.drugbank.com/>

49. Muhammad Faisal, Aamer Saeed (2021). Chemical Insights Into the Synthetic Chemistry of Quinazolines: Recent Advances. *Front. Chem.*, <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.594717>.

50. Quinazolinone and Quinazoline Derivatives. Acad. Ed. Ali Gamal Al-kaf: *Sana'a University*, 2020.- 126p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85315>.

51. Narendra Babu A., Rama Rao Nadendla (2011). Synthesis of some new quinazolinone formazans as anti-Inflammatory and anthelmintic agents. *Journal of Pharmacy Research*, 4(4), 983-985.

52. Zayed F. M., Hassan H. M. (2014). Synthesis and biological evaluation studies of novel quinazolinone derivatives as antibacterial and anti-inflammatory agents. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 22(2). 157-1629.

53. Kandpal, B., Meshram, J., Mohanram, I., Shaikh, A. (2014). Evaluation of newly synthesized quinazolinone derivatives of hydrazones as potent anti-inflammatory and antibacterial agents. *Medicinal Chemistry Research*, 24(4), 1419–1426. <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-014-1226-3>

54. Ghodge B., Kshirsagar A., Navghare V. (2020). Synthesis, characterization, and investigation of the anti-inflammatory effect of 2,3-disubstituted quinazolinone-4(1H)-one. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 9(1).

55. El-Hashash M. A. E.-A., Azab M. E., Faty R. A. E.-A., Amr A. E.-G. E. (2016). Synthesis, Antimicrobial and Anti-inflammatory Activity of Some New



Benzoxazinone and Quinazolinone Candidates. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 64(3). 263-271. <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.c15-00904>.

56. Krishnarth N., Santosh Kumar Verma, Anurag Chaudhary (2020). Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Some Novel Quinazolinone Derivatives. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 45(3), 205-210.

57. Serya R. A. T., Abbas A. H., Ismail N. S. M., Esmat A., Abou El Ella D. A. (2015). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Quinazoline-Based Anti-inflammatory Agents Acting as PDE4B Inhibitors. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 63(2). 102-116. <https://doi.org/10.1248/cpb.c14-00737>.

58. A. El-Feky, S., Imran, M., Nayeem, N. (2017). Design, Synthesis, and Anti-inflammatory Activity of Novel Quinazolines. *Oriental Journal of Chemistry*, 33(2), 707-716. <https://doi.org/10.13005/ojc/330217>

59. Mohamed M.S., Kamel M.M., Kassem E.M., Abotaleb N., Khedr M., Ahmed M.F. (2011). Synthesis, biological evaluation and molecular docking of quinazoline-4(1H)-one derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents. *Acta Pol Pharm*. 68(5): 665-75. PMID: 21928711.

60. Biswajit Dash<sup>1</sup>, Suvakanta Dash, Damiki Laloo, Chitrani Medhi (2017). Design, Synthesis and Preliminary Pharmacological Screening (antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activity) of Some Novel Quinazoline Derivatives. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7 (06): 83-96. 707-716. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70612>

61. Rajput C.S., Singhal S. (2013). Synthesis, Characterization, and Anti-inflammatory Activity of Newer Quinazolinone Analogs. *Journal of Pharmaceutics*, 2013, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2013/907525>

62. Sheorey R., Thangathiruppathy A., Alagarsamy V. (2013). Synthesis, Analgesic and Anti-inflammatory Activities of 3-Ethyl-2-substituted Amino-3H-quinazolin-4-ones. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(4): 583-589. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v12i4.21>

63. Abuelizz H. A., Hassane A. E., Marzouk M., Ezzeldin E., Ali A. A., Al-Salahi, R. (2017). Molecular modeling, enzyme activity, anti-inflammatory and antiarthritic



activities of newly synthesized quinazoline derivatives. *Future Medicinal Chemistry*, 9(17), 1995-2009. <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0157>

64. Alagarsamy V., Solomon V. R., Sulthana M. T., Vijay M. S., Narendhar B. (2015). Design and synthesis of quinazolinylnyl acetamides for their analgesic and anti-inflammatory activities. *Zeitschrift Für Naturforschung B*, 70(8), 597-604. <https://doi.org/10.1515/znb-2015-0035>.

65. Farag, A. A., Khalifa, E. M., Sadik, N. A., Abbas, S. Y., Al-Sehemi, A. G., & Ammar, Y. A. (2012). Synthesis, characterization, and evaluation of some novel 4(3H)-quinazolinone derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents. *Medicinal Chemistry Research*, 22(1), 440-452. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0046-6>

66. Farag D. B., Farag N. A., Esmat A., Abuelezz S. A., Abdel-Salam Ibrahim, E., Abou El Ella, D. A. (2015). Synthesis, 3D pharmacophore, QSAR and docking studies of novel quinazoline derivatives with nitric oxide release moiety as preferential COX-2 inhibitors. *MedChemComm*, 6(2), 283-299. <https://doi.org/10.1039/c4md00392f>

67. Rakesh K. P., Manukumar H. M., Gowda, D. C. (2015). Schiff's bases of quinazolinone derivatives: Synthesis and SAR studies of a novel series of potential anti-inflammatory and antioxidants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(5), 1072-1077. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.01.010>

68. Abbas S. E., Awadallah F. M., Ibrahim N. A., Said E. G., Kamel, G. M. (2012). New quinazolinone–pyrimidine hybrids: Synthesis, anti-inflammatory, and ulcerogenicity studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 141-149. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.03.050>

69. Abdel-Aziz A. A.-M., Abou-Zeid L. A., ElTahir K. E. H., Ayyad R. R., El-Sayed M. A.-A., El-Azab, A. S. (2016). Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, COX-1/2 inhibitory activities and molecular docking studies of substituted 2-mercapto-4(3H)-quinazolinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 121, 410-421. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.066>



70. Alafeefy A. M., Kadi A. A., Al-Deeb O. A., El-Tahir K. E. H., Al-jaber Nabila A. (2010). Synthesis, analgesic and anti-inflammatory evaluation of some novel quinazoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(11), 4947-4952. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.067>

71. Hu J., Zhang Y., Dong L., Wang Z., Chen L., Liang D., Liang G. (2014). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Quinazoline Derivatives as Anti-inflammatory Agents against Lipopolysaccharide-induced Acute Lung Injury in Rats. *Chemical Biology & Drug Design*, 85(6), 672-684. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12454>

72. Dvorakova M., Langhansova L., Temml V., Pavicic A., Vanek T., Landa P. (2021). Synthesis, Inhibitory Activity, and In Silico Modeling of Selective COX-1 Inhibitors with a Quinazoline Core. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 12(4), 610-616. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.1c00004>

73. Smith, G. F., Altman, M. D., Andresen, B., Baker, J., Brubaker, J. D., Chen, H., ... Northrup, A. (2017). Identification of quinazoline based inhibitors of IRAK4 for the treatment of inflammation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(12), 2721-2726. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.04.050>

74. Cho N.-C., Cha J. H., Kim H., Kwak J., Kim D., Seo S.-H., ... Pae A. N. (2015). Discovery of 2-aryloxy-4-amino-quinazoline derivatives as novel protease-activated receptor 2 (PAR2) antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(24), 7717-7727. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.11.016>

75. Yang S.-M., Yoshioka M., Strovel J. W., Urban D. J., ... Maloney D. J. (2019). Lead optimization and efficacy evaluation of quinazoline-based BET family inhibitors for potential treatment of cancer and inflammatory diseases. *Bioorg. Med Chem Lett*, 29(10), 1220-1226. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.03.014>

76. Hussein M. A. (2013). Synthesis, anti-inflammatory, and structure antioxidant activity relationship of novel 4-quinazoline. *Medicinal Chemistry Research*, 22(10), 4641-4653. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0468-9>

77. Martynenko Yu., Antypenko O., Nosulenko I., Berest G., Kovalenko S. (2019). Directed search of anti-inflammatory agents among (3*H*-quinazoline-4-



ylidene)hydrazides of *N*-protected amino acids and their heterocyclization products. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Med. Chem.* 19(1), 60-71. <https://doi.org/10.2174/1871523018666190115092215>

78. Voskoboynik A. Yu., Scorina D. Yu., Sergeieva T. Yu., Kovalenko S. I., Okovytyy S. I., Omelchenko I. V., Shishkin O.V. (2016). Interaction of 3-(2-Aminophenyl)-6- $R_1$ -1,2,4-triazin-5-ones with Acylating Reagents: An Efficient Method for Preparation of 6-Substituted 3- $R_1$ -2H-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones. *J. Het. Chem.* 5(3), 776-783. <https://doi.org/10.1002/jhet.2120>

79. Якубовська В.В., Серединська Н.М., Воскобойнік О.Ю., Г.І. Степанюк, С.І. Коваленко (2016). Дослідження та характеристика протизапальної активності натрій (3- $R$ -2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбоксилатів та їх галогеновмісних аналогів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 1(20), 60-66. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.1.62036>.

80. Скорина Д. Ю., Воскобойнік О. Ю., Коваленко С. І. [та ін.]. Одержання солей (3- $R$ -2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот як спосіб покращення їх фармако-технологічних характеристик. *Хімія природних сполук : матеріали всеукр. наук.-практ. конф., м. Тернопіль, 30-31 жовт. 2012 р. Т. : Укрмедкнига, 2012. С. 154.*

81. Гриб В. В., Вернигородський С. В., Степанюк Г. І. (2015). Порівняльний аналіз морфологічних змін суглобів при застосуванні натрієвої солі 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти (сполуки DSK-38) та диклофенаку натрію на моделі ад'ювантного артриту. *Вісник морфології.* 21(2), 340-343.

82. Гриб В. В., Дорошенко О. М., Заїчко Н. В., Степанюк Н. Г. (2015). Порівняльна характеристика впливу натрієвої солі 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти та диклофенаку на динаміку гематологічних показників і безпечність у щурів з ад'ювантним артритом. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 6(46), 53-57.



83. Balakumar, C., Lamba, P., Pran Kishore, D., Lakshmi Narayana, B., Venkat Rao, K., Rajwinder, K., ... Narsaiah, B. (2010). Synthesis, anti-inflammatory evaluation and docking studies of some new fluorinated fused quinazolines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(11), 4904-4913. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.063>

84. Selvam T.P., Kumar P.V. (2010). Synthesis of Novel 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-5-hydroxyphenyl-2-benzylidene-3-substituted Hydrazino Thiazolo(2,3-b)Quinazoline as Potent Antinociceptive and Anti-inflammatory Agents. *Bull. Korean Chem. Soc.* 31(11), 3265-3271. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2010.31.11.3265>

85. Stavyskyi V. V., Antypenko O. M., Nosylenko I. S., Berest G. G., Voskoboinik O. Yu., Kovalenko S. I. (2020). Substituted 3-R-2,8-Dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-5a(6H)carboxylic Acids and Their Salts – a Promising Class of Anti-inflammatory Agents. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Med. Chem.* Vol. 19, P. 1-17. <https://doi.org/10.2174/1871523019666200505073232>.

86. Stavyskyi V. V., Voskoboinik O. Yu., Kazunin M. S., Nosylenko I. S., Shishkina S., Kovalenko S. I. (2020). Substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-([1,2,4]triazino-)[c]quinazoline-4a(5a)-propanoic acids: synthesis, spectral characteristics and anti-inflammatory activity. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 1, 61-70. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-128-1-61-70>.

87. Ставицький В. В., Воскобойник О. Ю., Носуленко І. С., Клімова О. О., Бражко О. А., Коваленко С. І. (2019). Заміщені 7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]тріазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-алкілкарбонові кислоти – перспективний клас низькотоксичних протизапальних агентів. *Фармацевтичний часопис*. № 3. С. 5-12. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10468>.

88. Esters and amides of 3-R-2,8-dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-5a(6H)-carboxylic (-propanoic) acids: synthesis and biological activity. Stavyskyi V.V., Nosylenko I.S., Kandybey K.I.,



Voskoboinik O.Yu., Kovalenko S.I. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2020. 18, 1 (69): 14-21. <https://doi.org/10.24959/ophcj.20.192826>.

89. Stavitskiy V. V., Nosulenko I. S., Portna O. O., Shvets V. M., Voskoboynik O. Yu., Kovalenko S. I. (2020). Substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-(triazino-)[c]quinazolines - a promising class of lipoxygenase inhibitors. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13, 1(32): 4-10. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198109>.

90. Subba Poojari, Parameshwar Naik P., Krishnamurthy G., Jithendra Kumara K.S, Sunil Kumar N., Sathish Naik (2017) Anti-inflammatory, antibacterial and molecular docking studies of novel spiro-piperidine quinazolinone derivatives, *Journal of Taibah University for Science*, 11:3, 497-511, <https://doi.org/10.1016/j.jtusci.2016.10.003>

91. Kolomoets O., Voskoboynik O., Antypenko O. Berest G., Nosulenko I., Palchikov M., Karpenko O., Kovalenko S. (2017). Desing, synthesis and anti-inflammatory activity of dirivatives 10-R-3-aryl-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones of spiro-fused cyclic frameworks / *Acta Chim. Slov.* 2017. № 64 (4). P. 902-910. <https://doi.org/10.17344/acsi.2017.3575>

92. Wang N.-N., Liu C.-Y., Wang T., Li Y.-L., Xu K., Lou H.-X. (2021). Two New Quinazoline Derivatives from the Moss Endophytic Fungus *Aspergillus* sp. and Their Anti-inflammatory Activity. *Natural Products and Bioprospecting*, 11: 105–110. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00287-5>

93. Duff M. R., Gabel S. A., Pedersen L. C., DeRose E. F., Krahn J. M., Howell E. E., London R. E. (2020). The structural basis for NSAID inhibition of human dihydrofolate reductase. *J. Med. Chem.* 63, 8314-8324. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00546>

94. SwissADME. URL: <http://www.swissadme.ch/index.php#> (дата звернення: 23.09.2022).

95. [Daina A., Michielin O. Zoete V. \(2017\). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci Rep. 7, 42717. https://doi.org/10.1038/srep42717](https://doi.org/10.1038/srep42717)



96. Shoichet B.K., Kuntz I.D., Bodian D.L. (2004). Molecular docking using shape descriptors. *Journal of Computational Chemistry*. 13(3): 380-397. <https://doi.org/10.1002/jcc.540130311>

97. Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> (Accessed 2021-2022).

98. Jeremy I.L., Stefan L. *Anti-Inflammatory Drug Discovery*. RSC Drug Discovery Series No. 26, Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2012

99. Warner T.D., Mitchel J.A. (2004). Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.*, 18, 790-804.

100. MarvinSketch version 19.24, ChemAxon <http://www.chemaxon.com>.

101. Trott O., Olson A.J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J. Comput. Chem.*, 31, 455-461.

102. Discovery Studio Visualizer v19.1.018287. Accelrys Software Inc.

103. Toxicity Estimation Software Tool (TEST). <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>.

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

105. Fehrenbacher J. C., Vasko M. R., Duarte D. B. (2012). Models of inflammation: carrageenan- or complete Freund's adjuvant (cfa)-induced edema and hypersensitivity in the rat. *Current Protocols in Pharmacology*, 56(1): 5.4.1-5.4.7. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0504s56>.

106. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / ред. О.В. Стефанов // Авіцена, 2001. С. 528. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О. В. Стефанова. – К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. – 528 с.

107. Лапач С. Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.



108. Paul D., Sanap G., Shenoy S., Kalyane D., Kiran K., Tekade R.K. (2021). Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discov Today*, 26(1): 80-93.
109. Talha B. (2020). A new paradigm for drug development. *Lancet Digit Health*. 2(5): e226-e227. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30088-1](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30088-1).
110. Степанюк Г.І., Черноіван Н.Г., Коваленко С.І., Шелест О.Г., Скорина Д.Ю., Цимбалюк В.В., Гриб В.В., Глушак Р.В., Шевчук О.К. (2011). Скринінг анальгетичної активності в ряду похідних (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)карбонових кислот. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 1(20): С.52-55.
111. Якубовська В. В., Серединська Н. М., Воскобойнік О. Ю., Степанюк Г. І., Коваленко С. І. (2016). Дослідження та характеристика протизапальної активності натрій (3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)-алкілкарбоксилатів та їх галогеновмісних аналогів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 1(20): 60-66.
112. Kolomoets O. S., Voskoboynik O. Yu., Antypenko O. M., Berest G. G., Nosulenko I. S., Palchikov V. V., Karpenko O. V., Kovalenko S. I. (2017). Desing, synthesis and anti-inflammatory activity of dirivatives 10-*R*-3-aryl-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones of spiro-fused cyclic frameworks / *Acta Chim.Slov.* Vol. 64. № 4. P. 902-910.
113. Патент України на винахід №97586 МПК (2009) С07D 253/00 (2006/01), С07D 253/10 (2006/01). (3-*R*-8-*R*1-9-*R*2-10-*R*3-11-*R*4-2-охо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти // Коваленко С. І., Степанюк Г. І., Скорина Д. Ю., Воскобойнік О. Ю., Шелест О. Г., Берест Г. Г., Носуленко І. С., Гриб В. В., Томашевський А. В. (UA). - Заявл. 12.11.2010; Опубл. 20.02.2012.- Бюл. №4.
114. Патент на винахід № 114148 Україна, С07D 253/06 (2006.01), С07D 253/10 (2006.01), С07D 407/14 (2006.01), С07D 409/14 (2006.01), С07D 487/04 (2006.01), С07D 487/20 (2006.01), С07D 495/20 (2006.01), С07D 497/20 (2006.01). 6-Спіроконденсовані похідні [1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліну / С.



I. Коваленко, О. Ю. Воскобойник, О. С. Коломоєць, В. О. Пальчиков. № а 2016 01084 ; заявл. 08.02.2016 ; опубл. 25.04.2017, Бюл. № 8.

115. Martynenko Yu., Antypenko O., Nosulenko I., Berest G., Kovalenko S. (2019). Directed search of anti-inflammatory agents among (3*H*-quinazoline-4-ylidene)hydrazides of *N*-protected amino acids and their heterocyclization products / *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Med. Chem.* 18(2): 1-12.

116. Пат. на корисну модель 131794 Україна, МПК А61К310/00. (3*H*-Хіназолін-4-іліден)гідразиди *N*-захищених амінокислот, що проявляють протизапальну активність / Мартиненко Ю. В., Коваленко С. І. № u 201809107 ; заявл. 03.09.18 ; опубл. 25.01.19, Бюл. № 2.

117. Пат. на корисну модель 131811 Україна, МПК А61К310/00. *N*-Ацилзаміщені ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-іл)алкіл-(аралкіл-, арил-)аміни, що проявляють протизапальну активність / Мартиненко Ю. В., Коваленко С. І. № u 201809424 ; заявл. 18.09.18 ; опубл. 25.01.19, Бюл. № 2.

118. Патент України на винахід №118196 МПК (2009) С07D 253/00 (2006/01), С07D 253/10 (2006/01). Піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліни та ізоіндоло[2,1-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназоліни // О.Ю. Воскобойник, С.І. Коваленко, Т.С. Малкова, Ставицький В.В. (UA). - Заявл. 08.02.2016; Опубл. 10.12.2018.- Бюл.№1.

119. Ставицький В. В., Воскобойник О. Ю., Носуленко І. С., Клімова О. О., Бражко О. А., Коваленко С. І. (2019). Заміщені 7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-алкілкарбонові кислоти – перспективний клас низькотоксичних протизапальних агентів. *Фармацевтичний часопис*, 3: 5-12. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10468>.

120. Stavyt'skyi V., Voskoboinik O., Kazunin M., Nosulenko I., Shishkina S., Kovalenko S. (2020). Substituted pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo-([1,2,4]triazino-)[*c*]quinazoline-4*a*(5*a*)-propanoic acids: synthesis, spectral characteristics and anti-inflammatory activity.. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2020, 1, 61-70. DOI: 10.32434/0321-4095-2020-128-1-61-70.



121. Stavytskyi V., Antypenko O., Nosylenko I., Berest G., Voskoboinik O., Kovalenko S. (2020). Substituted 3-R-2,8-Dioxo-7,8-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*]-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-5*a*(6*H*)carboxylic Acids and Their Salts – a Promising Class of Anti-inflammatory Agents. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Med. Chem.* 2020. DOI: 10.2174/1871523019666200505073232.
122. Нестерова Н. О. Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних 4-гідразінохіназоліну: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Н. О. Нестерова. – Київ, 2005. – 25 с.
123. Карпенко О. В. Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразінохіназоліну та їх біологічна активність: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук : спец. 02.00.03 «Органічна хімія» / О. В. Карпенко. – Львів, 2007. – 24 с.
124. Воскобойнік О. Ю. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості [{2-*R*-(3*H*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]карбонових кислот: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / О. Ю. Воскобойнік. – Львів, 2008. – 23 с.
125. Волошина В. О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості заміщених 1,2,4-триазолу та його конденсованих похідних: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / В. О. Волошина. – Запоріжжя, 2011. – 25 с.
126. Білий А. К. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-заміщених 2-гетерил[1,2,4]триазоло[*c*]хіназолінів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / А. К. Білий. – Запоріжжя, 2014. – 25 с.
127. Krasovska N., Stavytskyi V., Nosylenko I., Karpenko O., Voskoboinik O., Kovalenko S. (2021). Quinazolin-containing hydrazides of dicarboxylic acids and products of their structural modification – novel class of anti-inflammatory agents. *Acta Chimica Slovenica*, 68. <https://doi.org/10.17344/acsi.2020.6440>.



128. Волошина В.О., Литвиненко М.О., Сапегин І.Д., Берест Г.Г., Коваленко С.І., Бабанін А.А., Синяк Р.С. (2010). Гетероциклізації на основі [2-(3-*R*-1*H*-[1,2,4]тріазол-5-іл)феніл]амінів та ангідридів алкілдікарбонових кислот. *Медицина хімія*, 12, 3(44): 98-107.
129. Potts K.T., Brugel E.G. 1,2,4-Triazoles. XXIV. Isomerization of *s*-Triazolo[4,3-*c*]quinazoline Derivatives // *J. Org. Chem.* - 1970. - Vol. 35, №10. - P. 3448-3451.
130. Перегрупування у синтезі біологічно активних конденсованих похідних хіназоліну. Карпенко О. В., Воскобойнік О. Ю., Кривошей О.В., Коваленко С.І. *Мат науково-практична конференція з міжнародною участю «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи»*, присвячену 100-річчю Національного фармацевтичного університету (10.09.2021). редкол.: А. А. Котвіцька та ін. – Харків : НФаУ, 2021. – С. 24-26.
131. Breitmaier E. *Structure elucidation by NMR in organic chemistry: a practical guide*, third edition, Wiley 2002, 270p. ISBN: 978-0-470-85007-7.
132. Котвіцька А.А., Костюк В.Г. (2016), Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку нестероїдних протизапальних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2: 48-53. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.2.6651>.
133. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochemical Pharmacology*, 180: 114147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
134. Amjad M. Qandil. (2012). Prodrugs of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), More Than Meets the Eye: A Critical Review. *Int. J. Mol. Sci.* 13: 17244-17274. <https://doi.org/10.3390/ijms131217244>.
135. Chenot E., Bernardi D., Comel A., Kirsch G. (2007). Preparation of Monoalkyl Terephthalates: An Overview. *Synthetic Communications*. 37(3): 483-490. <https://doi.org/10.1080/00397910601039226>.



136. Krasovska N.I. (2022). Approaches to synthesis of ([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl)benzoic acids as potential anti-inflammators. *Farmatsevtychnyi zhurnal (Фармацевтический журнал)*, 3: 44-54. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.05>
137. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. Особливості формування карбоксивмісних хіназолінів та [1,2,4]триазоло–[1,5-с]хіназолінів на основі арилдикарбонових кислот. Мат. V Всеукраїнської наукової конференції «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ-2021» (10.04.2021, Дніпро). – Дніпро, 2021. С. 153-155.
138. Gibson M.S. (1963). Hydrazones – IV: The bromination of benzylidene 2-pyridylhydrazone. *Tetrahedron*. 19(11): 1587-1589. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)99232-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)99232-4).
139. Kholodnyak S.V., Schabelnyk K.P., Zhernova G.O.....Shishkina S.V. (2015). 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. *NEWS OF PHARMACY*. 3(83): 9-17. <https://doi.org/10.24959/nphj.15.2054>.
140. Carruthers W., Coldham I., ‘Modern Methods of Organic Synthesis 4th edition’, Cambridge University Press. 2004, 493 p..
141. Reynolds C.H., Merz K.M., Ringe D. Drug Design: Structure- and Ligand-Based Approaches (1 ed.). Cambridge, UK: Cambridge University Press., 2010, 265p. ISBN 978-0521887236.
142. Hajduk, P. J., & Greer, J. (2007) A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6(3), 211–219. doi:10.1038/nrd2220.
143. Крищишин А.П. (2017). Фрагмент-орієнтований дизайн лікарських засобів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 15(1). 28-44.
144. Kholodnyak S. V., Schabelnyk K. P., Voskoboynik O. Yu., Berest G. G., Kovalenko S. I. (2015). 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 / // *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 13, 4(52): 50-56.

145. Kholodnyak S. V., Schabelnyk K. P., Voskoboynik O. Yu., Antypenko L. M., Berest G. G., Kovalenko S. I. (2016). 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. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 14, 1(53): 24-29.

146. Патент України на корисну модель № 103314, 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(1H)-они, що проявляють протисудомну дію / Холодняк С. В., Шабельник К. П., Коваленко С. І., Воскобойник О. Ю., Бєленічев І. Ф., Сергєєва Т. Ю., Оковитий С. І. – № и 2015 05938; заявл. 16.06.15; опубл. 10.12.15, Бюл. № 23.

147. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С., Коваленко С.І. Підходи до синтезу, модифікація та протизапальна активність етил 2-([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)-карбонових кислот. Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ-2020» (10.04.2020), м. Дніпро. – Дніпро: «Середняк Т.К.», 2020. – 180-181.

148. Холодняк С.В., Красовська Н.І., Ставицький В.В., Коваленко С.І. Особливості взаємодії 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з кетокарбовими кислотами та біологічні властивості синтезованих сполук. Мат. науково-практ. конф. з міжнародною участю «Current Trends in Pharmaceutical Chemistry and Standardization of Medicines» (25.26.05.2020). – Тернопіль: ТНМУ, 2021.– С.30-31.

149. Красовська Н.І., Неліпа А.В. Синтез (2-R-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)арилкарбонових кислот як потенційних протизапальних агентів. Мат. Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (04.02.2022, Запоріжжя). – Запоріжжя, ЗДМУ, 2022. – С. 79-80.



150. Purposeful search of novel anti-inflammatory agents among substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]azolo-(azino-)[c]quinazolines. V. Stavytskyi, N. Krasovska, O. Voskoboinik, S. Kovalenko // 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019” (15.11.2019), Kaunas, Lithuania, 2019, С. 105. ISBN 978-9955-15-632-1.

151. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. 2- та 5-карбоксіалкілвмісні[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни – потенційний клас протизапальних агентів. Мат. міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (16 квітня 2021 р.). – Х. : НФаУ, 2021. - С.122

152. Sergeieva T., Bilichenko M., Kholodnyak S., Monaykina Yu., Okovytyu S., Kovalenko S., Voronkov E., Leszczynski J. (2016). Origin of Substituent Effect on Tautomeric Behavior of 1,2,4-Triazole Derivatives. Combined Spectroscopic and Theoretical Study. *J. Phys. Chem. A.* 120: 10116–10122; DOI: 10.1021/acs.jpca.6b08317

153. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th ed. By Michael B. Smith and Jerry March. Wiley Interscience: New York. 2007. 2357 p. ISBN 13 978-0-471-72091-1; ISBN 10 0-471-72091-7.

154. Stavytskyi V., Voskoboinik O., Antypenko O., Krasovska N., Shabelnyk K., Konovalova I., Shishkyna S., Kholodniak S., Kovalenko S. (2020). Tandem heterocyclization of 2-(azolyl-(azinyl-))anilines as an efficient method for preparation of substituted pyrrolo[1,2-a]azolo-(azino-)[c]quinazolines.. *J. Heterocyclic Chem.*, 57(3):1249-1260. <https://doi.org/10.1002/jhet.3862>.

155. Пат. на корисну модель 142661 Україна, МПК (2020.01), C07D 253/00. 4а-*R*-5,6-Дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]триазоло-(тетразоло-)-[1,5-с]хіназолін-7(4аН)-они // Ставицький В. В., Красовська Н.І., Антипенко О. М., Шабельник К. П., Холодняк С.В., Воскобойнік О.Ю, Коваленко С.І. (UA). заявка № 2019 10920; Заявл. 05.11.2019; Опубл. 25.06.2020,. Бюл. № 12.



156. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Шабельник К.П., Антипенко О.М., Носуленко І.С., Берест Г.Г., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. Заміщені піроло[1,2-а]азоло-(азино-)[с]хіназоліни – перспективний клас протизапальних агентів. Мат.науково-практичн. конф. з міжнародною участю «Актуальні питання фармакології та медичної біохімії, присвяченої 100-річчю з дня народження проф. О.О. Столярчука» (15-16.10.2020), Вінниця, 2020. С. 29-32.

157. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С. 2-(5-)карбоксіалкіл[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни – потенційні антифлогістики. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С. 2-(5-)карбоксіалкіл[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни – потенційні антифлогістики. Мат. Всеукраїнської наукової конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (15-16.04.2021, Запоріжжя). – Запоріжжя, 2021. - С. 34.

158. Матвєєва О., Яйченя В. (2014). Отсутствие эффективности лекарственного средства или медицинская ошибка? *Медична газета України «Ваше здоров'я»*, С. 7-8.

159. Wang Q., Pang Y-P. (2007). Preference of Small Molecules for Local Minimum Conformations when Binding to Proteins. *PLoS ONE* 2(9): e820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000820>

160. O'Boyle N. M., Banck M., James C. A., Morley C., Vandermeersch T., Hutchison G. R. (2011). OpenBabel: An open chemical toolbox. *J. Cheminform.* 3: 1-14. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>.

161. Ertl P., Rohde B., Selzer P. (2000). Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *J. Med. Chem.* 43: 3714–3717 <https://doi.org/10.1021/jm000942e>.

162. Lovering F., Bikker, J., Humblet C. (2009). Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.* 52: 6752–6756. <https://doi.org/10.1021/jm901241e>.



163. Lee M. S., Feig M., Salsbury F. R., Brooks C. L. (2003). New analytic approximation to the standard molecular volume definition and its application to generalized Born calculations. *J. Comput. Chem.* 24, 1348-1356; DOI: 10.1002/jcc.10272.
164. Daina A., Michielin O., Zoete V. (2014). iLOGP: A Simple, Robust, and Efficient Description of n-Octanol/Water Partition Coefficient for Drug Design Using the GB/SA Approach. *J. Chem. Inf. Model.* 54(12), 3284-3301. DOI: 10.1021/ci500467k.
165. Moriguchi I., Shuichi H., Liu Q., Nakagome I., Matsushita Y. (1992). Simple Method of Calculating Octanol/Water Partition Coefficient. *Chem. Pharm. Bull.* 40, 127-130; <https://doi.org/10.1248/cpb.40.127>.
166. Cheng T., Zhao Y., Li X., Lin F., Xu Y., Zhang X., Li Y., Wang R., Lai L. (2007). Computation of Octanol– Water Partition Coefficients by Guiding an Additive Model with Knowledge. *J. Chem. Inf. Model.* 47, 2140-2148; DOI: 10.1021/ci700257y.
167. Potts R. O. Guy R. H. (1992). Predicting Skin Permeability. *Pharm. Res.* 09, 663–669; <https://doi.org/10.1023/a:1015810312465>.
168. Newby D., Freitas A. A., Ghafourian T. (2015). Decision trees to characterise the roles of permeability and solubility on the prediction of oral absorption. *Eur. J. Med. Chem.*, 90; 751-765. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.12.006.
169. Montanari F., Ecker G. F. (2015). Prediction of drug-ABC-transporter interaction–Recent advances and future challenges. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 86: 17-26. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.03.001>.
170. Szakács G., Váradi A., Ozvegy-Laczka C., Sarkadi B. (2008). The role of ABC transporters in drug absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADME-Tox). *Drug Discov. Today.* 13: 379-393. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.12.010>
171. Testa B. Kraemer, S. D. (2008). The Biochemistry of Drug Metabolism – An Introduction. Chemistry & Biodiversity. *Chem. Biodivers* Vol. 5(11). P. 2171-2336. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200890199/>



172. Wolf C. R., Smith G. Smith R. L. (2000). Science, medicine, and the future: Pharmacogenetics. *British Medical Journal*. 320, 987-90. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7240.987>.
173. Di L. (2014). The role of drug metabolizing enzymes in clearance. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 10, 379-393. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.876006>.
174. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 46, 3-26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0).
175. Veber D. F., Johnson S. R., Cheng H. Y., Smith B. R., Ward K. W., Kopple K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.* 45, 2615-2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>.
176. Egan W. J., Merz K. M., Baldwin J. J. (2000). Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics. *J. Med. Chem.* 43, 3867-3877. <https://doi.org/10.1021/jm000292e>.
177. Martin Y. C. A. (2005). Biavailability Score. *J. Med. Chem.* 48, 3164-3170. <https://doi.org/10.1021/jm0492002>.
178. Ritchie T. J., Ertl P., Lewis R. (2011). The graphical representation of ADME-related molecule properties for medicinal chemists. *Drug Discov. Today*. 16, 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.11.002>.
179. Brenk R., Schipani A., James D., Krasowski A., Gilbert I. H., Frearson J., Wyatt P. G. (2008). Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases. *Chem. Med. Chem.* 3(3), 435-444. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700139>.
180. Baell J. B., Holloway G. A. (2010). New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays. *J. Med. Chem.* 53, 2719-2740. <https://doi.org/10.1021/jm901137j>.



181. Ставицький В.В., Красовська Н.І., Воскобойнік О.Ю., Мартиненко Ю.В., Коваленко С.І. Фрагмент-орієнтований дизайн у спрямованому пошуку протизапальних агентів серед заміщених азоло-(азино-)[с]хіназолінів та їх конденсованих аналогів. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: матеріали науково-практичної 89 конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. – Харків : НФаУ, 2019. – Т. 1. – С.69.

182. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Коваленко С.І., Девіняк О.Т. Фармакофорні моделі для віртуального скринінгу потенційних протизапальних засобів серед похідних піроло[1,2-а]триазоло-(триазино-)[с]хіназолінів. Abstract the 6th International scientific and practical conference «Priority directions of science and technology development» (February 20-22, 2021) SPC «Sci-conf.com.ua», Kyiv, Ukraine. 2021. P.158-161.

183. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С., Берест Г.Г.. Протизапальна активність моно- та дикарбоксилвмісних хіназолінів та споріднених гетероциклічних сполук. Матеріали XXVIII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка «Topical issues of new medicines development» (18-19 березня 2021 р., Харків). – Харків: НФаУ, **2021**. - С.347-349.

184. Krasovska N. I., Stavytskyi V. V., Nosulenko I. S., Voskoboinik O. Yu., Kovalenko S. I. (2022). Carboxyl-containing quinazolines and related heterocycles as carriers of anti-inflammatory activity. *Zaporozhye medical journal*, 24(1), 91-101.

185. Albregues J., Shields M.A., Ng D., Park C.G.....Egeblad M. (2018). Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*. 28; 361(6409): eaao4227. doi:10.1126/science.aao4227.



186. Ong S-B., Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan G.E., Mukhametshina R.T.....Hausenloy D.J. (2018). Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther.* 186: 73-87. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
187. Liu, C., Zhang, Y., Dai, B., Ma, Y., Zhang, Q., Wang, Y., Yang, H. (2017). Chlorogenic acid prevents inflammatory responses in IL 1 $\beta$  stimulated human SW 1353 chondrocytes, a model for osteoarthritis. *Molecular Medicine Reports*, 16, 1369-1375. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6698>.
188. Van de Veerdonk F. L., Smeekens S. P., Joosten L. A. B., Kullberg B. J., Dinarello C. A., van der Meer J. W. M., Netea M. G. (2010). Reactive oxygen species-independent activation of the IL-1 inflammasome in cells from patients with chronic granulomatous disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(7), 3030–3033. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914795107>.
189. Oliveira-Paula G. H., Lacchini R., Tanus-Santos J. E. (2016). Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. *Gene*, 575(2), 584–599. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.061>.
190. Dröge W (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*. 82(1): 47-95. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>.
191. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.* 87(1): 315-424. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2006>.
192. Ricciotti, E., & FitzGerald, G. A. (2011). Prostaglandins and Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), 986–1000. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.110.207449>.
193. Arulselvan P., Fard M.T., Tan W.S., Gothai S., Fakurazi S., Norhaizan M.E., Kumar S.S. (2016). Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 5276130. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>.



194. Krasovska N.I., Stavyt'skyi V.V., Kholodniak O.V., Antypenko O.M., Voskoboinik O.Yu., Kovalenko S.I. (2021). Pyrrolo[1,2-*a*]azolo-(azino-)-[*c*]-quinazolines and their derivatives as 15-LOX inhibitors: Design, in vitro studies and QSAR-analysis. *Journal of Research in Pharmacy (J. Res. Pharm.)*, 25(5): 1-9. <https://doi.org/10.29228/jrp.2021.00>.
195. Krasovska N., Stavyt'skyi V., Nosulenko I., Berest G., Voskoboinik O., Kovalenko S. Search for compounds with 15-LOX-inhibitive activity among carboxycontaining azolo-(azino-)-[*c*]quinazolines. International E-conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations!» (23.10.2020). Lithuania, Kaunas, 2020, C.53. ISBN 978-9955-15-669-7.
196. Mashima, R., Okuyama, T. (2015). The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biology*, 6, 297–310. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.006>.
197. Putoczki, T. L., Thiem, S., Loving, A., Busuttill, R. A., Wilson, N. J., Ziegler, P. K., ... Ernst, M. (2013). Interleukin-11 Is the Dominant IL-6 Family Cytokine during Gastrointestinal Tumorigenesis and Can Be Targeted Therapeutically. *Cancer Cell*, 24(2), 257–271. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.06.01>.

Додаток А  
Таблиця А1

## Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

№№ сполук	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	m	Вихід (метод), %			Т. пл., °С	Емпірична формула	LC-МС, m/z ([M+1])
						А	Б	С			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>2.1</b>	Me	–		–	–	61,9	82,1	–	198-200	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O	203
<b>2.2</b>	Et	–		–	–	–	67,35	–	184-186	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	217
<b>2.3</b>	Bn	–		–	–	–	93,5	–	182-184	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	279
<b>2.4</b>	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	–		–	–	–	95,6	–	180-182	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O	293
<b>2.5</b>	–	Et	–	0	0	70.4	86.4	–	199-202	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	261
<b>2.6</b>	–	Et	H	1	0	70.3	88.3	–	165-167	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	275
<b>2.7</b>	–	H	H	1	1	–	–	93.5	177-179	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	261
<b>2.8</b>	–	H	H	1	1	–	–	99.9	133-135	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	275
<b>2.9</b>	–	H	Me	1	1	–	–	99.9	170-173	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	289
<b>2.10</b>	–	H	cyclopentyl	1	1	–	–	80.4	189-191	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	329
<b>3.1</b>	Me	–	–	–	–	92,2	65,3		128-130	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub>	185
<b>3.2</b>	Et	–	–	–	–	93,0	75,6	–	84-86	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub>	199

Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>3.3</b>	Bn	–	–	–	–	91,6	–	–	166-168	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>	261
<b>3.4</b>	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	–	–	–	–	77,8	–	–	112-114	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	275
<b>3.5</b>	–	Et	0	0	0	84.8	72.3	–	172-175	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	243
<b>3.6</b>	–	Et	0	1	0	79.4	56.9	–	125-127	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	257
<b>3.7</b>	–	H	0	1	1	81.4	–	99.9	200-203	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	243
<b>3.8</b>	–	H	H	1	1	91.3	–	90.6	184-186	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	257
<b>3.9</b>	–	H	Me	1	1	64.9	–	51.8	168-170	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	271
<b>3.10</b>	–	H	cyclopentyl	1	1	56.3	–	51.1	147-149	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	311

Примітка: \* – фізико-хімічні властивості сполук **2.1-2.5**, **2.7** та **2.8**, відповідають даним літератури [123, 128].

## Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

№ сполук	R	Вихід, %	Т. пл., °С	Емпірична формула	LC-МС, m/z ([M+1])
1	2	7	8	9	10
4.1	Ph	90,9	241-243	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	265
4.2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85,9	269-271	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	279
4.3	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91,3	242-244	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	295
4.4	2-COOBu- <i>n</i>	46,7	146-148	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	365
4.5	3-COOEt	93,7	187-189	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	337
4.6	4-COOEt	67,9	193-195	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	337
5.1	Ph	93,5	203-205	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub>	247
5.2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98,2	278-279	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>	261
5.3	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93,5	156-158	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	277
5.4	3-COOEt	75,5	186-188	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	319
5.5	4-COOEt	67,9	193-195	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	319
6.1	4-COOEt	97,2	207-209	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	309
6.2	4-COOH	73,9	>300	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	281
7.1	2-COOH	86,3	254-256	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	293

*Продовж. табл. А2*

1	2	7	8	9	10
<b>7.2</b>	3-COOH	97,3	248-250	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	293
<b>7.3</b>	4-COOH	86,9	262-264	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	293
<b>8.1</b>	3-COOH	72,4	242-244	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	291
<b>8.2</b>	4-COOH	68,6	248-250	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	291

Примітка: \* – фізико-хімічні властивості сполук **4.1-4.3**, **5.1-5.3** та **7.1** відповідають даним літератури [123].

## Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

№№ сполук	R <sub>1</sub>	X	Вихід (метод), %		Т. пл., °C	Емпірична формула	LC-МС, m/z ([M+1])
			А	Б			
1	2	3	4	5	6	7	8
9.1	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	-	38.1	-	183-185	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	334
9.2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	48.9	-	172-175	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	348
9.3	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	64.2	206-208	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>5</sub> O	336
9.4	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	76.9	210-212	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>5</sub> O	396
9.5	4-EtOCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-	60.8	214-216	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	390
9.6	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-	84.9	173-175	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>5</sub> O	350
9.7	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-	52.4	199-201	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>5</sub> O	366
9.8	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-	68.8	200-202	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>5</sub> O	411
9.9	4-EtOCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-	68.2	92-94	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	404
9.10	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(Me)CH <sub>2</sub> -	-	61.4	196-198	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>5</sub> O	380
9.11	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	-	-	64,2	>300	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	410
9.12	Ph	-	-	67.3	>300	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O	366

## Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

№№ сполук	R <sub>1</sub> (R <sub>2</sub> )	Вихід, %	Т. пл., °С	Емпірична формула	LC-МС: [M+1] <sup>+</sup> , m/z
<b>10.1</b>	Me	88,5	130-131	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub>	175
<b>10.2</b>	-COOEt	92,2	196-198	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	233
<b>10.3</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	44,8	155-157	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	233
<b>10.4</b>	Bn	99,8	128-130	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	250
<b>10.5</b>	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	91,6	104-106	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub>	265
<b>10.6</b>	H	98,1	202-206	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>	237
<b>10.7</b>	4-Me	94,3	176-180	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	251
<b>10.8</b>	4-MeO	91,3	180-184	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	267
<b>10.9</b>	3-COOH	69,3	>270	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	281
<b>10.10</b>	4-COOEt	97,2	207-209	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	309

Примітка: \* – фізико-хімічні властивості сполуки **10.1, 10.4-10.8**, відповідають даним літератури [125, 139].

Таблиця А5

## Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук

Сп.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	n	положення COOH-групи	Вихід, %	Т. пл., °C	Емпірична формула	LC-МС: [M+1], m/z
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
11.1	Ph	H	–	–	0	–	89,7	249-251	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	293
11.2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	–	0	–	46,2	252-254	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	321
11.3	Ph	Et	Me	–	0	–	57,4	174-176	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	335
11.4	Ph	Et	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	0	–	52,1	160-162	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	415
11.5	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Et	Me	–	1	–	17,5	185-187	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	379
12.1	-COOEt	–	–	H	–	3	80,7	158-160	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> :	365
12.2	-COOEt	–	–	H	–	4	70,6	169-171	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	365
12.3	-COOEt	–	–	OH	–	5	33,3	182-184	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	381
12.4	Ph	–	–	H	–	3	70.1	246-248	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	369
12.5	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOEt- <i>p</i>	–	–	H	–	3	68,2	240-242	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	441
12.6	Ph	–	–	H	–	4	91.8	278-280	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	369
12.7	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOEt- <i>p</i>	–	–	H	–	4	91.8	257-260	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	441
12.8	Ph	–	–	OH	–	5	55.2	143-145	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	385

Продовж. табл. А5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
12.9	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOEt- <i>p</i>	–	–	OH	–	5	55.7	160-162	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	457
13.1	Ph	–	–	–	0	–	81,2	232-235	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	347
13.2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	–	–	–	0	–	74,4	259-261	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	347
13.3	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOEt- <i>p</i>	–	–	–	0	–	75,2	187-189	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	419
13.4	-COOEt	–	–	–	2	–	79,1	188-191	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	371
13.5	Ph	–	–	–	2	–	79,1	234-235	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	375
13.6	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOEt- <i>p</i>	–	–	–	2	–	80,1	203-205	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	447
14.1	-COOEt	–	–	–	–	–	83.6	209-211	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	347
14.2	Ph	–	–	–	–	–	55.1	290-292	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	351
14.3	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOEt- <i>p</i>						88.9	283-286	C <sub>25</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	423
15.1	Ph	Et	–	–	0	–	93.7	182-183	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	319
15.2	Ph	Et	–	–	1	–	84.3	173-175	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	333
15.3	Me	H	–	–	2	–	60,9	230-232	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	257
15.4	-COOEt	H	–	–	2	–	68.3	201-203	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	315
15.5	Bn	H	–	–	2	–	78,3	210-212	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	334
15.6	Ph	H	–	–	2	–	72,3	240-241	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	320
15.7	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	–	–	2	–	70,5	227-230	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	333



Продовж. табл. А5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>15.8</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOEt- <i>p</i>	H	–	–	2	–	76,7	228-232	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	391
<b>15.9</b>	Me	H	–	–	3	–	86,7	191-194	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	271
<b>15.10</b>	Bn	H	–	–	3	–	86,6	167-169	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	347
<b>15.11</b>	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H	–	–	3	–	71,1	187-190	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	347
<b>15.12</b>	Ph	H	–	–	3	–	72,4	199-202	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	333

Примітка: \* – фізико-хімічні властивості сполуки **15.3, 15.5-15.7, 15.8-15.12** відповідають даним літератури [128].

$^1\text{H}$  ЯМР-спектри синтезованих сполук

№ спол.	$^1\text{H}$ ЯМР-спектри (м.ч.), $J$ (Гц)
1	2
2.1	9,48 (с, 1H, NH), 8,11/7,87 (д, 1H, $J = 8,0$ , H-5), 8,07/7,74 (с, 1H, H-2), 7,53/7,36 (т, 1H, $J = 7,8$ , H-7), 7,41/7,12 (д, 1H, $J = 8,0$ , H-8), 7,32/7,18 (т, $J = 7,8$ , 1H, H-6), 2,05/2,23 (с, 3H, Me)
2.2	9,48 (с, 1H, NH), 8,09/7,86 (д, 1H, $J = 8,0$ , H-5), 8,04/7,73 (с, 1H, H-2), 7,50/7,34 (т, 1H, $J = 7,9$ , H-7), 7,38/7,11 (д, $J = 7,9$ , 1H, H-8), 7,28/7,16 (т, 1H, $J = 8,0$ , H-6), 2,65/2,30 (к, 2H, $J = 7,0$ , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,17 (м, 3H, Me)
2.3	11,61 (с, 1H, NH), 10,38/9,65 (с, 1H, NH), 8,2-7,2 (м, 10H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 4,00/3,63 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ )
2.4	10,57 (с, 1H, NH), 10,12/9,55 (с, 1H, NH), 8,2-7,2 (м, 10H, $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 2,80/2,74 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2,51/2,39 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ )
2.5	11,79 (уш. с, 1H, $-\text{NH}-$ ), 11,11 (уш.с, 1H, $-\text{NH}-$ ), 8,02 (д, 1H, $J = 7,8$ , H-5), 7,91 (с, 1H, H-2), 7,42 (т, 1H, $J = 7,9$ , H-7), 7,26 (т, 1H, $J = 7,9$ , H-6), 7,17 (д, 1H, $J = 7,8$ , H-8), 4,28 (кв, 2H, $J = 7,1$ , $-\text{CH}_2-$ ), 1,36 (т, 3H, $J = 7,1$ , $-\text{CH}_3$ )
2.6	11,10 (уш. с, 1H, $-\text{NH}-$ ), 10,66 (уш.с, 1H, $-\text{NH}-$ ), 8,02 (д, 1H, $J = 7,8$ , H-5), 7,91 (с, 1H, H-2), 7,42 (т, 1H, $J = 7,9$ , H-7), 7,26 (т, 1H, $J = 7,9$ , H-6), 7,17 (д, 1H, $J = 7,8$ , H-8), 4,16 (кв, 2H, $J = 7,1$ , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,46 (с, 2H, $-\text{CH}_2-$ ), 1,24 (т, 3H, $J = 7,1$ , $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
2.7	11,37/10,88 (с, 1H, $-\text{NH}-$ ), 10,01/9,52 (с, 1H, $-\text{NH}-$ ), 8,04/7,88 (д, 1H, H-5), 8,25/7,74 (с, 1H, H-2), 7,52/7,36 (т, 1H, H-7), 7,59/7,20 (т, 1H, H-6), 7,10 (д, 1H, H-8), 3,58 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 2,91 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )
2.8	11,80/11,35 (с, 1H, $-\text{NH}-$ ), 9,93/9,48 (с, 1H, $-\text{NH}-$ ), 8,11/7,87 (д, 1H, H-5), 7,73 (с, 1H, H-2), 7,52/7,36 (т, 1H, H-7), 7,50/7,19 (т, 1H, H-6), 7,08 (д, 1H, H-8), 2,68 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 2,30 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1,87 (м, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )
2.9	11,80/11,35 (с, 1H, $-\text{NH}-$ ), 9,93/9,50 (с, 1H, $-\text{NH}-$ ), 7,87 (д, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-5), 7,73 (с, 1H, H-2), 7,45-7,25 (м, 1H, H-7), 7,19 (т, $J = 6,6$ Hz, 1H, H-6), 7,09 (д, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-8), 2,66-2,07 (м, 5H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ), 1,03-1,01 (м, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ )



Продовж. табл. А6

1	2
<b>2.10</b>	11.90/11.40 (с, 1H, -NH-), 10.01/9.59 (с, 1H, -NH-), 7.85 (д, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5), 7.75 (с, 1H, H-2), 7.45-7.29 (м, 1H, H-7), 7.24-7.14 (м, 1H, H-6), 7.10 (д, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-8), 2.90/2.45 (м, 4H, -CH <sub>2</sub> (cyclopenthyl)CH <sub>2</sub> -), 1.88-1.38 (м, 8H, -CH <sub>2</sub> (cyclopenthyl)CH <sub>2</sub> -)
<b>3.1</b>	9.25 (с, 1H, H-5), 8.42 (д, 1H, $J=8,0$ , H-10), 8.01 (д, 1H, $J=8,0$ , H-7), 7.84 (т, 1H, $J=7,8$ , H-8), 7.75 (т, 1H, $J=7,9$ , H-9), 2.65 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>3.2</b>	9.26 (с, 1H, H-5), 8.42 (д, 1H, $J=8,0$ , H-10), 7.99 (д, 1H, $J=7,9$ , H-7), 7.82 (т, 1H, $J=7,9$ , H-8), 7.71 (т, 1H, $J=8,0$ , H-9), 2.08 (к, 2H, $J=7,2$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.40 (т, 3H, $J=7,2$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>3.3</b>	9.31 (с, 1H, H-5), 8.44 (д, 1H, $J=8,0$ , H-10), 7.98 (д, 1H, $J=8,1$ , H-7), 7.82 (т, 1H, $J=7,9$ , H-8), 7.71 (т, 1H, $J=7,8$ , H-9), 7.37 (д, 2H, $J=7,8$ , H-2, 6 Bn), 7.28 (т, 2H, $J=7,8$ , H-3, 5 Bn), 7.16 (т, 1H, $J=7,9$ , H-4'), 4.25 (с, 2H, CH <sub>2</sub> Ph)
<b>3.4</b>	9.52 (с, 1H, H-5), 8.42 (д, 1H, $J=8,0$ , H-10), 8.03 (д, 1H, $J=8,0$ , H-7), 7.91 (т, 1H, $J=7,8$ , H-8), 7.80 (т, 1H, $J=7,8$ , H-9), 7.28 (м, 4H, H-2, 3, 5, 6 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph), 7.17 (м, 1H, H-4 -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph), 3.20-3.18 (м., 4H, (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph)
<b>3.5</b>	9,52 (с, 1H, H-5), 8,54 (д, 1H, $J = 7,7$ , H-10), 8,05 (д, 1H, $J = 7,7$ , H-7), 7,92 (т, 1H, $J = 7,7$ , H-8), 7,83 (т, 1H, $J = 7,7$ , H-9), 4,46 (кв, 2H, $J = 7,1$ , CH <sub>2</sub> ), 1,44 (т, 3H, $J = 7,2$ , CH <sub>3</sub> )
<b>3.6</b>	9.40 (с, 1H, H-5), 8.44 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 8.02 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.87 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.77 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 4.17 (кв, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 (с, 2H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H)
<b>3.7</b>	11,90 (уш. с, 1H, -COOH), 9,26 (с, 1H, H-5), 8,42 (д, 1H, $J = 7,7$ , H-10), 7,98 (д, 1H, $J = 7,7$ , H-7), 7,82 (т, 1H, $J = 7,6$ , H-8), 7,71 (т, 1H, $J = 7,6$ , H-9), 3,18 (т, 2H, $J = 7,2$ , -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH), 2,82 (т, 2H, $J = 7,3$ , -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH)
<b>3.8</b>	11,82 (уш. с, 1H, -COOH), 9,27 (с, 1H, H-5), 8,44 (д, 1H, $J = 7,7$ , H-10), 8,00 (д, 1H, $J = 7,7$ , H-7), 7,82 (т, 1H, $J = 7,7$ , H-8), 7,73 (т, 1H, $J = 7,7$ , H-9), 3,00 (т, 2H, $J = 7,2$ , -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH), 2,41 (т, 2H, $J = 7,2$ , -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH), 2,10 (м, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH)



Продовж. табл. А6

1	2
<b>3.9</b>	11.83 (с, 1H, -COOH), 9.37 (с, 1H, H-5), 8.44 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 8.01 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 7.86 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.76 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 2.96 (дд, $J = 14.0, 6.0$ Hz, 1H, -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -), 2.83 (дд, $J = 14.0, 7.5$ Hz, 1H, -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -), 2.66-2.52 (м, 1H, -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -), 2.41 (дд, $J = 15.5, 5.0$ Hz, 1H, -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -), 2.17 (дд, $J = 15.5, 8.1$ Hz, 1H, -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -), 1.05 (д, $J = 6.2$ Hz, 3H, -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -)
<b>3.10</b>	11.75 (с, 1H, -COOH), 9.39 (с, 1H, H-5), 8.45 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 8.02 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 7.86 (т, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-8), 7.76 (т, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-9), 3.17-3.05 (м, 2H, -CH <sub>2</sub> (cyclopenthyl)CH <sub>2</sub> -), 2.47-2.31 (м, 2H, -CH <sub>2</sub> (cyclopenthyl)CH <sub>2</sub> -), 1.86-1.42 (м, 8H, -CH <sub>2</sub> (cyclopenthyl)CH <sub>2</sub> -)
<b>4.1</b>	10.56 (м, 1H, CONH), 8.21 (д, 1H, $J=8.0$ , H-5), 8.05 (с, 1H, H-2), 7.89 (д, 2H, H-2',6'), 7.5-7.3 (м, 6H, H-3', H-4', H-5', H-6, H-7, H-8)
<b>4.2</b>	10.65 (м, 1H, CONH), 8.6-7.3 (м, 9H, H <sub>аром</sub> ), 2.50 (с, 1H, CH <sub>3</sub> )
<b>4.3</b>	11.99 (м, 1H, 1H, CONH), 8.06 (м, 2H, H-2, H-6'), 7.99 (д, 1H, $J=7.6$ , H-5), 7.52 (м, 2H, H-4', H-5'), 7.33 (т, 1H, $J=7.6$ , H-6), 7.23 (д, 1H, $J=7.6$ , H-8), 7.20 (д, 1H, $J=8.1$ , H-3'), 7.10 (т, 1H, $J=7.6$ , H-7), 4.03 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )
<b>4.4</b>	12.05 (br.s, 1H, quin. 3-NH), 11.12 (br.s, 1H, -CONH), 8.95-6.67 (м, 9H, quin. H-2, 5, 6, 7, 8, Ar H-3, 4, 5, 6), 4.19 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.74-1.50 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.45-1.24 (м, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0.88 (т, $J = 7.4$ Hz, 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>4.5</b>	11.80 (br.s, 1H, quin. 3-NH), 10.86 (br.s, 1H, CONH), 8.47 (с, 1H, quin. H-2), 8.28-7.97 (м, 3H, Ar H-2,3,6), 7.79-6.94 (м, 5H, quin. H-5, 6, 7, 8, Ar H-4), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.33 (т, $J = 7.2$ Hz, 3H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>4.6</b>	11.85 (br.s, 1H, 3-NH), 10.83 (br.s, 1H, CONH), 8.86-6.39 (м, 9H, quin. H-2, 5, 6, 7, 8, Ar H-2, 3, 5, 6), 4.34 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.33 (т, $J = 6.9$ Hz, 3H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>5.1</b>	9.68 (с, 1H, H-5), 8.52 (д, 1H, $J=8.0$ , H-10), 8.27 (д, 2H, H-2, H-6 Ph), 8.07 (д, 1H, $J=8.0$ , H-7), 7.94 (т, 1H, $J=7.8$ , H-8), 7.84 (т, 1H, $J=7.8$ , H-9), 7.56 (м, 3H, H-3, H-4, H-5 Ph)
<b>5.2</b>	9.36 (с, 1H, H-5), 8.56 (д, 1H, $J=8.1$ , H-10), 8.19 (д, 2H, $J=8.0$ , H-2', H-6'), 8.05 (д, 1H, $J=8.1$ , H-7), 7.88 (т, 1H, $J=8.0$ , H-8), 7.76 (т, 1H, $J=7.9$ , H-9), 7.28 (д, 2H, $J=8.0$ , H-3', H-5'), 2.45 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )



Продовж. табл. А6

1	2
<b>5.4</b>	9.63 (s, 1H, H-5), 8.75 (s, 1H, 2-Ar H-2), 8.47 (s, 2H, H-10, 2-Ar H-6), 8.05 (s, 2H, 2-Ar H-4,5), 7.92 (d, 1H, H-7), 7.81 (t, 1H, H-9), 7.69 (t, 1H, H-8), 4.37 (d, 2H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.38 (t, 3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>5.5</b>	9.68 (s, 1H, H-5), 8.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 8.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar H-2,6), 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar H-3,5), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-7), 7.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 7.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 4.35 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH <sub>3</sub> );
<b>6.1</b>	14.46 (yш.c, 1H, NH), 8.21 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, 3-Ar H-2, 6), 8.08 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, 3-Ar H-3, 5), 7.81 (с, 1H, 5-Ar H-6), 7.19-7.05 (м, 1H, 5-Ar H-4), 6.84 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5-Ar H-3), 6.71 (yш.c., 2H, NH <sub>2</sub> ), 6.63 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, 5-Ar H-5), 4.51-4.17 (м, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.34 (т, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ).
<b>6.2</b>	14.30 (yш.c, 1H, NH), 8.21 (д, $J = 7.6$ Hz, 2H 3-Ar H-2,6), 8.08 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, 2H 3-Ar H-3,5), 7.83 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, 5-Ar H-6), 7.17 (т, 1H, 5-Ar H-4), 6.85 (д, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5-Ar H-3), 6.64 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, 5-Ar H-5)
<b>7.1</b>	13.25 (yш.c, 1H, COOH), 11.72 (yш.c, 1H, NH), 9.19 (с, 1H, -N=CH-), 8.48 (д., 1H, H-3 Ar), 8.25 (д, 1H, H-5), 7.90 (т, 1H, H-5 Ar); 7.89 (с, 1H, H-2), 7.64 (м, 2H, H-7, H-6 Ar), 7.54 (м, 2H, H-8, H-4 Ar), 7.44 (т, 1H, H-6)
<b>7.2</b>	13.16 (yш.c, 1H, COOH), 11.76 (yш.c, 1H, 3-NH), 8.61 (с, 1H, Ar H-2), 8.48 (с, 1H, CH=N), 8.27 (д, $J = 6.3$ Hz, 1H, Ar H-4), 8.21 (д, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-5), 8.00 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar H-6), 7.89 (с, 1H, H-2), 7.66 (т, 1H, H-6), 7.60 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar H-5), 7.51 (д, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-8), 7.44 (т, $J = 6.8$ Hz, 1H, quin H-7)
<b>7.3</b>	12.71 (с, 1H, COOH), 11.61 (с, 1H, 3-NH), 8.50 (с, 1H, -N=CH-), 8.24 (с, 1H, H-2), 8.06-7.91 (м, 4H, Ar H-2, 3, 5, 6), 7.83 (д, 1H, H-5), 7.61 (т, 1H, H-7), 7.48 (д, 1H, H-8), 7.38 (т, 1H, H-6)
<b>8.1</b>	13.20 (yш.c, 1H, COOH), 9.67 (д, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-5), 8.85 (с, 1H, 2-Ar H-2), 8.54 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, 2-Ar H-4), 8.48 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 8.18-8.03 (м, 2H, H-7, 2-Ar H-6), 7.95 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.85 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7.72 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, 2-Ar H-5)
<b>8.2</b>	13.21 (yш.c, 1H, COOH), 9.66 (с, 1H, H-5), 8.50 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-10), 8.36 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2-Ar H-2,6), 8.12 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2-Ar H-3,5), 8.07 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-H-7), 7.94 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7.84 (т, 1H, H-8)



Продовж. табл. А6

1	2
<b>9.1</b>	9.56 (с, 1H, H-5), 9.06 (т, $J = 5.4$ Hz, 1H, $-NHCH_2-$ ), 8.49 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-10), 8.07 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 7.92 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.81 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.29 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-2,6 Bn), 6.81 (д, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-3,5 Bn), 4.47 (д, $J = 5.7$ Hz, 2H, $-NHCH_2-$ ), 3.74 (с, 3H, $-OCH_3$ )
<b>9.2</b>	9.38 (с, 1H, H-5), 9.08 (т, $J = 5.4$ Hz, 1H, $-NHCH_2-$ ), 8.43 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-10), 8.00 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 7.78 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-8), 7.63 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.22 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-2,6 Bn), 6.87 (д, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-3,5 Bn), 4.45 (д, $J = 5.7$ Hz, 2H, $-NHCH_2-$ ), 3.77 (с, 3H, $-OCH_3$ )
<b>9.3</b>	9.95 (с, 1H, $-NH-$ ), 9.36 (с, 1H, H-5), 8.40 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-10), 7.99 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 7.84 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 7.60 (дд, $J = 8.5, 4.9$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 6.95 (т, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 3.54-3.07 (т, $J = 7.6$ Hz, 2H, $-CH_2CH_2-$ ), 2.90 (т, $J = 7.6$ Hz, 2H, $-CH_2CH_2-$ )
<b>9.4</b>	10.03 (с, 1H, $-NH-$ ), 9.36 (с, 1H, H-5), 8.41 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-10), 8.00 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.84 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.56 (д, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 7.32 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 3.24 (т, $J = 7.6$ Hz, 2H, $-CH_2CH_2-$ ), 2.91 (т, $J = 7.6$ Hz, 2H, $-CH_2CH_2-$ )
<b>9.5</b>	10.21 (с, 1H, $-NH-$ ), 9.36 (с, 1H, H-5), 8.40 (д, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.99 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.88-7.80 (м, 3H, H-8, H-3,5 Ph), 7.73 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.69 (д, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 4.26 (кв, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-CH_2CH_3$ ), 3.25 (дд, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 2H, $-CH_2CH_2-$ ), 2.96 (т, $J = 7.6$ Hz, 2H, $-CH_2CH_2-$ ), 1.35 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-CH_2CH_3$ )
<b>9.6</b>	9.70 (с, 1H, $-NH-$ ), 9.36 (с, 1H, H-5), 8.43 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 8.01 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 7.85 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 7.75 (т, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 7.56 (дд, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 6.93 (т, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 2.97 (т, $J = 7.7$ Hz, 2H, $-CH_2(CH_2)_2-$ ), 2.41 (т, $J = 7.4$ Hz, 2H, $-(CH_2)_2CH_2-$ ), 2.18 (кв, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-CH_2CH_2CH_2-$ )
<b>9.7</b>	9.80 (с, 1H, $-NH-$ ), 9.35 (с, 1H, H-5), 8.41 (д, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-10), 8.00 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 7.84 (т, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 7.57 (д, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 7.17 (д, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 2.98 (т, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-CH_2(CH_2)_2-$ ), 2.43 (т, $J = 7.2$ Hz, 2H, $-(CH_2)_2CH_2-$ ), 2.25-2.07 (м, 2H, $-CH_2CH_2CH_2-$ )

1	2
9.8	9.79 (с, 1H, -NH-), 9.36 (с, 1H, H-5), 8.42 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 8.00 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.85 (т, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-8), 7.75 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 7.52 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 7.31 (д, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 2.97 (т, $J = 7.5$ Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -), 2.42 (т, $J = 7.3$ Hz, 2H, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 2.18 (кв, $J = 7.4$ Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -)
9.9	10.01 (с, 1H, -NH-), 9.35 (с, 1H, H-5), 8.42 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 8.00 (д, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-7), 7.90-7.79 (м, 3H, H-8, H-2,6 Ph), 7.74 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 7.66 (д, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 4.26 (кв, $J = 7.0$ Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.99 (т, $J = 7.3$ Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -), 2.45 (т, $J = 6.9$ Hz, 2H, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 2.19 (р, $J = 7.3$ Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 1.35 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
9.10	9.84 (с, 1H, -NH-), 9.35 (с, 1H, H-5), 8.43 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 8.00 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 7.85 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 7.74 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.58 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.16 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3,5 Ph), 2.98 (дд, $J = 14.2, 6.2$ Hz, 1H, -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -), 2.84 (дд, $J = 14.2, 7.8$ Hz, 1H, -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -), 2.65 (дкв, $J = 13.8, 6.6$ Hz, 1H, -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -), 2.44 (дд, 1H, $J = 14.2, 8.2$ Hz, -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -), 2.26 (дд, $J = 14.2, 8.2$ Hz, 1H, -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -), 1.05 (д, $J = 6.6$ Hz, 3H, -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -)
9.11	9.48 (с, 1H, H-5), 8.75 (уш.с. NH), 8.41 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-10), 8.13 (д, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-2,6 -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -), 8.97 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-3,5 -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -), 7.97 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.78 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7.64 (т, 1H, H-8), 7.19 (д, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-2, 6 Bn), 7.03 (д, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-3,5 Bn), 4.46 (д, $J = 5.7$ Hz, 2H, -NHCH <sub>2</sub> -), 3/71 (с, -OCH <sub>3</sub> )
9.12	9.56 (уш.с, 1H, -NH-), 9.36 (с, 1H, H-5), 8.23 (д, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 8.13-8.11 (м., 4H, H 2, 6, 3, 5 -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -), 7.90 (д, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 7.80-7.69 (м, 3H, H-8, H3, 5 Ph), 7.56 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.41 (д, $J = 8.7$ Hz, 2H, H-3, 5 Ph), 7.08 (т, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-4 Ph)
10.1	13.83/13.71 (с, 1H, NH), 7.89/7.75 (д, 1H, H-6), 7.14/7.06 (т, 1H, H-4), 6.83/6.75 (д, 1H, H-3), 6.64/6.56 (т, 1H, H-5), 6.39 (уш.с, 1H, NH <sub>2</sub> ), 2.39 (с, 3H, CH <sub>3</sub> )
10.2	13.70 (с, 1H, NH), 7.74 (д, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-6), 7.06 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-4), 6.75 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-3), 6.63-6.30 (м, 3H, NH <sub>2</sub> , H-5), 4.35 (кв, $J = 7.1$ Hz, 2H, -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.39 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H, -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> );



Продовж. табл. А6

1	2
<b>10.3</b>	13.75 (с, 1H, NH), 12.24 (с, 1H, COOH), 7.77 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6), 7.08 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4), 6.75 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-3), 6.57 (т, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 2.94 (т, $J = 6.4$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.72 (т, $J = 6.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{COOH}$ )
<b>10.4</b>	13.91/13.85 (с, 1H, NH), 7.91/7.68 (д, 1H, $J = 7.8$ , H-6), 7.33 (м, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.25 (м, 1H, H-4'), 7.14/7.06 (т, 1H, $J = 7,8$ , H-4), 6.79/6.75 (д, 1H, H-3), 6.59 (т, 1H, H-5), 6.71/6.36 (уш. с, 2H, $\text{NH}_2$ ), 4.16/4.05 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{Ph}$ )
<b>10.5</b>	7.85 (д, 1H, $J = 7.8$ , H-6), 7.22 (м, 4H, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.12 (м, 2H, H-4', H-4), 6.84 (д, 1H, $J = 8,0$ , H-3), 6.63-6.60 (м, 3H, $\text{NH}_2$ , H-5), 3.05 (м, 4H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$ )
<b>10.6</b>	8.11 (д, 2H, $J = 8,0$ , H-2', H-6'), 7.84 (д, 1H, $J = 7.8$ , H-6), 7.50 (д, 2H, $J = 8,0$ , H-3', H-5'), 7.43 (т, 1H, $J = 7,6$ , H-4'), 7.15 (д, 1H, $J^3 = 7,6$ , $J^4 = 1,2$ , H-4), 6.82 (д, 1H, $J = 8,0$ , H-3), 6.70 (уш.с, 2H, $\text{NH}_2$ ), 6.65 (т, 1H, $J = 7,6$ , H-5)
<b>10.7</b>	7.96 (д, 2H, $J = 8,0$ , H-2', H-6'), 7.89 (д, 1H, $J = 7,6$ , H-6), 7.32 (д, 2H, $J = 8,0$ , H-3', H-5'), 7.10 (т, 1H, $J^3 = 7,6$ , $J^4 = 1,4$ , H-4), 6.81 (д, 1H, $J = 8,0$ , H-3), 6.64 (уш.с, 2H, $\text{NH}_2$ ), 6.62 (т, 1H, $J = 7,6$ , H-5), 2.73 (с, 3H, $\text{CH}_3$ )
<b>10.9</b>	14.53 (с, 1H, COOH), 8.65 (с, 1H, 3-Ar H-2), 8.31 (д, $J = 7,7$ Hz, 1H, 3-Ar H-4), 8.02 (д, $J = 7,4$ Hz, 1H, 3-Ar H-6), 7.86 (д, $J = 7,9$ Hz, 1H, 5-Ar H-6), 7.64 (т, $J = 7,8$ Hz, 1H, 3-Ar H-5), 7.16 (т, $J = 7,7$ Hz, 1H, 5-Ar H-4), 6.84 (д, $J = 8,2$ Hz, 1H, 5-Ar H-3), 6.76-6.64 (м, 3H, $\text{NH}_2$ , 5-Ar H-5)
<b>10.10</b>	14.46 (уш.с, 1H, COOH), 8.21 (д, $J = 8,1$ Hz, 2H, 3-Ar H-2, 6), 8.08 (д, $J = 8,0$ Hz, 2H, 3-Ar H-3, 5), 7.81 (с, 1H, 5-Ar H-6), 7.19-7.05 (м, 1H, 5-Ar H-4), 6.84 (д, $J = 8,1$ Hz, 1H, 5-Ar H-3), 6.71 (уш.с., 2H, $\text{NH}_2$ ), 6.63 (т, $J = 7,4$ Hz, 1H, 5-Ar H-5), 4.51-4.17 (м, 2H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$ ), 1.34 (т, $J = 7,0$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$ )
<b>11.1</b>	13.57 (с, 1H, COOH), 8.06 (д, $J = 7,4$ Hz, 2H, 2-Ar H-2,6), 7.79 (с, 1H, 6-NH), 7.75 (д, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-10), 7.60-7.33 (м, 3H, 2-Ar H-3, 4, 5), 7.28 (т, 1H, H-8), 6.95 (д, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-7), 6.86 (т, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-9), 6.35 (с, 1H, H-5)
<b>11.2</b>	13.16 (с, 1H, $-\text{COOH}$ ), 8.01 (д, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-2,6 3- $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 7.77 (д, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-10), 7.63 (с, 1H, 6-NH), 7.22 (м, 3H, H-3,5 3- $\text{CH}_3\text{Ph}$ , H-8), 6.91 (д, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-7), 6.83 (т, $J = 7,0$ Hz, 1H, H-9), 2.42 (с, 3H- $\text{CH}_3$ ), 2.11 (с, 3H, $-\text{CH}_3$ )

1	2
<b>11.3</b>	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, 6-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, -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.13 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 1.39 (t, 3H, -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>11.4</b>	8.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-2,6 Ph), 8.18 (s, 1H, 6-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, -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> );
<b>11.5</b>	8.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2,6 4-CH <sub>3</sub> OPh), 8.01 (d, 1H, H-10), 7.39-7.29 (m, 2H, 6-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 <sub>3</sub> OPh), 3.84 (m, 2H, -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 2.93, 2.82 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> -), 1.93 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 0.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H, -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>12.1</b>	13.13 (s, 1H, COOH), 7.99 (s, 1H, 5-Ar H-2), 7.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5-Ar H-6), 7.83-7.70 (m, 2H, 6-NH, H-10), 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 5-Ar H-4), 7.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 5-Ar H-5), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 7.11 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-5), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 6.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 4.37-4.23 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>12.2</b>	13.07 (s, 1H, COOH), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 5-Ar H-2,6), 7.83-7.66 (m, 2H, 6-NH, H-10), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 5-Ar H-3, 5), 7.31 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8), 7.10 (s, 1H, H-5), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 6.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 4.48-4.06 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>12.3</b>	12.43 (s, 1H, COOH), 7.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 6-NH), 7.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 7.63 (s, 1H, 5-Ar H-6), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-Ar H-4), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-Ar H-3), 6.94 (s, 1H, H-5), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 6.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 4.35-4.25 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>12.4</b>	13.03 (s, 1H, COOH), 8.05-7.97 (m, 3H, 2-Ar H-2, 6, 5-Ar H-2), 7.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 5-Ar H-6), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.70 (s, 1H, 6-NH), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 5-Ar H-4), 7.52 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, 5-Ar H-5), 7.49-7.34 (m, 3H, 2-Ar H-3, 4, 5), 7.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 7.10 (s, 1H, H-5), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 6.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9)



Продовж. табл. А6

1	2
<b>12.5</b>	13.09 (s, 1H, -COOH), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2-Ar H-3, 5), 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 2-Ar H-2, 6), 8.00 (s, 1H, 5-Ar H-2), 7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 5-Ar H-6), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.73 (s, 1H, 6-NH), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 5-Ar H-4), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, 5-Ar H-5), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.12 (s, 1H, H-5), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 6.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 4.36-4.25 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>12.6</b>	13.05 (s, 1H, -COOH), 8.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 2-Ar H-2, 6), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 5-Ar H-2, 6), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.73 (s, 1H, 6-NH), 7.52-7.37 (m, 5H, 2-Ar H-3, 4, 5, 5-Ar H-3, 5), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 7.10 (s, 1H, H-5), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 6.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9)
<b>12.7</b>	13.07 (s, 1H, COOH), 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 5-Ar H-2, 6), 8.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, 2-Ar H-2, 6), 7.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, 2-Ar H-3, 5), 7.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-10), 7.75 (s, 1H, 6-NH), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 5-Ar H-3, 5), 7.29 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-8), 7.11 (s, 1H, H-5), 6.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-7), 6.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 4.35-4.26 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>12.8</b>	11.72 (s, 1H, COOH), 8.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, 2-Ar H-2,6), 7.87 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 6-NH), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.58 (s, 1H, 5-Ar H-6), 7.53 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, 5-Ar H-4), 7.48-7.36 (m, 3H, 2-Ar H-3, 4, 5), 7.29 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-8), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-Ar H-3), 6.96 (s, 1H, H-5), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 6.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9)
<b>12.9</b>	11.41 (s, 1H, -COOH), 8.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-3,5), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-2,6), 7.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, 6-NH), 7.78 (d, 1H $J = 7.6$ Hz, H-10), 7.59 (s, 1H, 5-Ar H-6), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-Ar H-4), 7.29 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-8), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5-Ar H-3), 6.97 (s, 1H, H-5), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 6.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>13.1</b>	8.20-8.11 (m, 3H, Ph H-2, 6, H-12), 8.08 (д, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-9), 7.57 (т, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 7.53-7.37 (m, 4H, H-11, Ph H-3, 4, 5), 3.13-2.92 (m, 3H, H-5 <sub>eq</sub> , H-6 <sub>eq</sub> , H-5 <sub>ax</sub> ), 2.78-2.66 (m, 1H, H-6 <sub>ax</sub> )
<b>13.2</b>	8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-12), 8.12-8.02 (m, 3H, H-2,6 4-CH <sub>3</sub> 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 <sub>3</sub> OPh), 3.85 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ), 3.20-2.91 (m, 3H, H-5 <sub>eq</sub> , H-6 <sub>eq</sub> , H-6 <sub>ax</sub> ), 2.84-2.66 (m, 1H, H-5 <sub>ax</sub> )



Продовж. табл. А6

1	2
<b>13.3</b>	8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, 2-Ar H-2,6), 8.15 – 7.99 (m, 4H, H-9, 12, 2-Ar H-3,5), 7.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-11), 7.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-10), 4.34 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$ ), 3.17-3.03 (m, 2H, H-6 <sub>eq.</sub> , H-6 <sub>ax.</sub> ), 3.00-2.68 (m, 2H, H-5 <sub>eq.</sub> , H-5 <sub>ax.</sub> ), 1.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$ )
<b>13.4</b>	8.06-7.88 (m, 2H, H-9, 12), 7.67 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 7.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-11), 4.37 (q, $J = 7.2, 4.8$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$ ), 3.04-2.53 (m, 4H, H-6 <sub>eq.</sub> , H-6 <sub>ax.</sub> , H-5 <sub>eq.</sub> , H-5 <sub>ax.</sub> ), 2.45-2.23 (m, 2H, $-\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{COOH}$ ), 2.26-1.90 (m, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 1.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$ )
<b>13.5</b>	8.12-8.02 (m, 4H, H-12,9, Ph H-2, 6), 7.58 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 7.49-7.36 (m, 4H, H-11, Ph H-3, 4, 5), 3.07-2.79 (m, 3H, H-6 <sub>eq.</sub> , $-\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{COOH}$ ), 2.70-2.57 (m, 2H, H-6 <sub>ax.</sub> , 5 <sub>eq.</sub> ), 2.42 (т, $J = 6.6$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.15-2.06 (m, 1H, H-5 <sub>ax.</sub> )
<b>13.6</b>	8.21 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 2H, 2-Ar H-2,6), 8.13-8.04 (m, 3H, H-10, 2-Ar H-3,5), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-9), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-10), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-11), 4.34 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$ ), 3.00-2.54 (m, 4H, 6 <sub>eq.</sub> , H-6 <sub>ax.</sub> , H-5 <sub>eq.</sub> , H-5 <sub>ax.</sub> ), 2.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_2\text{COOH}$ ), 2.29-1.95 (m, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 1.35 (t, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\underline{\text{CH}}_3$ )
<b>14.1</b>	8.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-7), 8.10 – 8.00 (m, 2H, H-4, 10), 7.98 – 7.86 (m, 2H, H-12, 13), 7.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-11), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 7.30 (s, 1H, H-13b), 4.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$ ), 1.43-1.09 (m, 3H, $-\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$ )
<b>14.2</b>	8.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-7), 8.18-8.03 (m, 4H, H-4, 10, 2-Ar H-2, 6), 8.03-7.89 (m, 2H, H-12, 13), 7.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 7.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-11), 7.58-7.33 (m, 4H, H-5, 2-Ar H-3, 4, 5), 7.29 (s, 1H, H-13b)
<b>14.3</b>	8.33 (д, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 8.25 (д, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2-Ar H-3, 5), 8.17-8.06 (m, 4H, H-4, 10, 2-Ar H-2, 6), 8.01-7.91 (m, 2H, H-12, 13), 7.80 (т, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-6), 7.72 (т, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-11), 7.51 (т, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-5), 7.31 (с, 1H, H-13b), 4.34 (кв, $J = 7.8, 7.0$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$ ), 1.34 (т, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$ )
<b>15.1</b>	8.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 8.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-10), 8.05 (d, 1H, $J=8.0$ , H-7), 7.78 (t, 1H, $J=7.8$ , H-8), 7.65 (т, 1H, $J=7.8$ , H-9), 7.48-7.46 (m, 3H, Ph H-3, 4, 5), 4.35 (m, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$ ), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\underline{\text{CH}}_3$ )

1	2
<b>15.2</b>	8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ph H-2, 6), 8.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-10), 7.95 (d, 1H, $J=8.0$ , H-7), 7.68 (t, 1H, $J=7.8$ , H-8), 7.59 (т, 1H, $J=7.8$ , H-9), 7.40-7.38 (m, 3H, Ph H-3, 4, 5), 4.13 (m, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$ ), 3.65 (d, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{COOEt}$ ), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )
<b>15.3</b>	11.70 (s, 1H, $-\text{COOH}$ ), 8.39 (d, 1H, $J=8.0$ , H-10), 7.97 (d, 1H, $J=8.0$ , H-7), 7.88 (t, 1H, $J=7.8$ , H-8), 7.75 (t, 1H, $J=7.8$ , H-9), 3.55 (t, 2H, $J=6.6$ , $-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.98 (t, 2H, $J=6.6$ , $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOH}$ ), 2.61 (s, 3H, $\text{C}\underline{\text{H}}_3$ )
<b>15.4</b>	12.14 (s, 1H, $\text{COOH}$ ), 8.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-10), 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-7), 7.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 4.48 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 3.59 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOH}$ ), 1.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )
<b>15.5</b>	11.67 (s, 1H, $-\text{COOH}$ ), 8.42 (d, 1H, $J=8.0$ , H-10), 7.98 (d, 1H, $J=8.0$ , H-7), 7.89 (t, 1H, $J=7.8$ , H-8), 7.76 (t, 1H, $J=7.8$ , H-9), 7.32-7.27 (m, 4H, H-2, 3, 5, 6 PhCH <sub>2</sub> ), 7.20 (m, 1H, H-4 PhCH <sub>2</sub> ), 4.01 (s, 2H, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$ ), 3.54 (t, 2H, $J=6.6$ , $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.97 (t, 2H, $J=6.6$ , $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOH}$ )
<b>15.6</b>	12.34 (s, 1H, $-\text{COOH}$ ), 8.52 (d, 1H, $J=8.0$ , H-10), 8.33 (d, 2H, H-2', 6'), 8.02 (d, 1H, $J=8.0$ , H-7), 7.94 (t, 1H, $J=7.8$ , H-8), 7.81 (t, 1H, $J=7.8$ , H-9), 7.62-7.58 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 3.63 (t, 2H, $J=6.6$ , $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.03 (t, 2H, $J=6.6$ , $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOH}$ )
<b>15.7</b>	12.30 (s, 1H, $-\text{COOH}$ ), 8.49 (d, 1H, $J=8.0$ , H-10), 8.22 (d, 2H, $J=7.6$ , H-2', 6'), 8.00 (d, 1H, $J=8.0$ , H-7), 7.93 (t, 1H, $J=7.6$ , H-8), 7.80 (t, 1H, $J=7.6$ , H-9), 7.41 (d, 2H, $J=8.2$ , H-3', 5'), 3.61 (t, 2H, $J=7.1$ , $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.02 (t, 2H, $J=7.1$ , $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOH}$ ), 2.42 (s, 3H, $\text{C}\underline{\text{H}}_3$ )
<b>15.8</b>	12.34 (s, 1H, $-\text{COOH}$ ), 8.48 (d, 1H, $J=8.0$ , H-10), 8.30 (d, 2H, $J=8.2$ , H-2', 6'), 8.00 (d, 1H, $J=8.0$ , H-7), 7.93 (t, 1H, $J=7.8$ , H-8), 7.80 (t, 1H, $J=7.8$ , H-9), 7.66 (d, 2H, $J=8.2$ , H-3', 5'), 3.60 (t, 2H, $J=6.6$ , $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.02 (t, 2H, $J=6.6$ , $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOH}$ )
<b>15.9</b>	12.10 (s, 1H, $-\text{COOH}$ ), 8.36 (d, 1H, $J=8.1$ , H-10), 7.99 (d, 1H, $J=8.1$ , H-7), 7.88 (t, 1H, $J=7.8$ , H-8), 7.75 (t, 1H, $J=7.6$ , H-9), 3.31 (t, 2H, $J=7.3$ , $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.59 (s, 3H, $\text{C}\underline{\text{H}}_3$ ), 2.46 (t, 2H, $J=7.3$ , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOH}$ ), 2.17 (q, 2H, $J=7.3$ , $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ )



Продовж. табл. А6

1	2
<b>15.10</b>	12.26 (с, 1H, -COOH), 8.39 (д, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-10), 7.98 (д, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-7), 7.90 (т, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.75 (т, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-9), 7.41 (д, $J = 7.5$ Hz, H-2, 6 Bz), 7.34 (т, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-3, 5 Bz), 7.25 (т, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-4 Bz), 4.33 (с, 2H, -CH <sub>2</sub> Ph), 3.54 (т, $J = 6.8$ Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH), 2.98 (т, $J = 6.9$ Hz, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH), 2.57-2.54 (м, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH)
<b>15.11</b>	12.08 (с, 1H, -COOH), 8.42 (д, 1H, $J=8.1$ , H-10), 7.98 (д, 1H, $J=8.1$ , H-7), 7.91 (т, 1H, $J^3=7.8$ , $J^4=1.3$ , H-8), 7.77 (т, 1H, $J^3=7.8$ , $J^4=1.3$ , H-9), 7.34-7.27 (м, 4H, H=2,3,5,6 Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 7.20 (т, 1H, $J=7.1$ , H-4 Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.34 (т, 2H, $J=7.3$ , -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH), 3.24 (т, 2H, $J=6.8$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph), 3.18 (т, 2H, $J=6.8$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph), 2.45 (т, 2H, $J=7.3$ , -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH), 2.17 (кв, 2H, $J=7.3$ , -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH)
<b>15.12</b>	12.08 (с, 1H, -COOH), 8.50 (д, 1H, $J=8.1$ , H-10), 8.32 (д, 2H, $J=7.3$ , H-2', 6'), 8.05 (д, 1H, $J=8.1$ , H-7), 7.94 (т, 1H, $J=7.8$ , H-8), 7.80 (т, 1H, $J=7.6$ , H-9), 7.62-7.56 (м, 3H, H-3', 4', 5'), 3.43 (т, 2H, $J=7.3$ , -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH), 2.45 (т, 2H, $J=7.3$ , -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH), 2.24 (кв, 2H, $J=7.3$ , -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH)

$^{13}\text{C}$  ЯМР-спектри синтезованих сполук

№ спол.	$^{13}\text{C}$ ЯМР-спектри (м.ч.), $J$ (Гц)
1	2
6.1	165.39 ( $-\underline{\text{C}}\text{OOCH}_2\text{CH}_3$ ), 162.15, 129.73, 126.06, 116.17, 115.24, 60.88 ( $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 14.19 ( $\text{COOCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )
10.10	165.39 ( $-\underline{\text{C}}\text{OOCH}_2\text{CH}_3$ ), 162.15, 129.73, 126.06, 116.17, 115.24, 60.88 ( $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 14.19 ( $\text{COOCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )
11.1	169.2 ( $\text{COOH}$ ), 161.4, 150.3, 142.10, 131.83, 130.63, 129.42, 128.79, 125.95, 124.03, 118.81, 114.96, 110.14, 68.07 (C-5)
12.1	166.77 ( $-\underline{\text{C}}\text{OOH}$ ), 159.41 ( $-\underline{\text{C}}\text{OOEt}$ ), 154.09, 150.43, 143.08, 139.22, 132.61, 131.39, 131.32, 130.30, 129.29, 127.81, 124.35, 118.76, 114.89, 109.20, 71.38 (C-5), 61.23 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 14.07 ( $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )
12.2	166.75 ( $-\underline{\text{C}}\text{OOH}$ ), 159.40 ( $-\underline{\text{C}}\text{OOEt}$ ), 154.11, 150.41, 143.10, 142.96, 132.62, 131.76, 129.80, 127.11, 124.36, 118.76, 114.91, 109.20, 71.24 (C-5), 61.22 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 14.07 ( $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).
12.3	171.31 ( $-\underline{\text{C}}\text{OOH}$ ), 161.97 ( $-\underline{\text{C}}\text{OOEt}$ ), 159.45 (5-Ar C-2), 153.94, 150.36, 143.34, 134.13, 132.51, 129.31, 129.14, 124.31, 118.67, 117.73, 114.83, 113.24, 109.22, 71.33 (C-5), 61.18 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 14.08 ( $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).
12.4	166.82 ( $-\underline{\text{C}}\text{OOH}$ ), 161.41, 150.04, 142.68, 140.20, 132.04, 131.19, 131.01, 130.61, 129.97, 129.38, 129.17, 128.75, 127.41, 125.95, 124.11, 118.47, 114.72, 109.69, 70.82 (C-5).
12.5	166.81 ( $-\underline{\text{C}}\text{OOH}$ ), 165.35 ( $-\underline{\text{C}}\text{OOEt}$ ), 160.50, 150.39, 142.81, 139.96, 134.77, 132.22, 131.23, 131.14, 130.30, 130.08, 129.69, 129.22, 127.54, 126.09, 124.18, 118.54, 114.76, 109.49, 71.04 (C-5), 60.86 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 14.16 ( $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).
12.6	166.80 ( $\text{COOH}$ ), 161.44, 150.02, 144.10, 142.59, 132.03, 131.43, 130.62, 129.77, 129.38, 128.74, 126.72, 125.95, 124.12, 118.48, 114.74, 109.70, 70.74 (C-5)
12.7	166.79 ( $-\underline{\text{C}}\text{OOH}$ ), 165.36 ( $-\text{COOEt}$ ), 160.52, 150.36, 143.83, 142.72, 134.77, 132.23, 131.54, 130.32, 129.80, 129.69, 126.85, 126.11, 124.19, 118.55, 114.78, 109.49, 70.93 (C-5), 60.88 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$ ), 14.17 ( $-\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ).
12.8	171.40 ( $\text{COOH}$ ), 161.63, 161.27, 149.97, 142.90, 133.95, 131.94, 130.68, 130.37, 129.32, 128.78, 128.73, 125.92, 124.07, 118.39, 117.66, 114.66, 112.84, 109.70, 70.70 (C-5).

1	2
<b>12.9</b>	174.84 (COOH), 171.36 (COOEt), 161.68 (5-Ar C-2), 160.34, 158.93, 152.63, 150.33, 149.37, 143.05, 134.83, 134.09, 130.26, 130.10, 129.68, 128.94, 126.07, 124.14, 118.47, 117.74, 109.50, 70.91 (C-5), 60.87 (-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 14.18 (-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>13.2</b>	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 <sub>3</sub> ), 30.07 (C-5), 27.11 (C-6).
<b>13.5</b>	173.6, 173.3, 162.0, 148.9, 132.8, 131.8, 131.0, 130.0, 129.3, 126.6, 126.6, 124.9, 123.4, 117.0, 81.3 (C-4a), 37.1, 34.1, 29.9, 28.6
<b>14.1</b>	169.05 (CON), 164.98 (COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 150.01, 141.97, 140.16, 136.80, 133.61, 131.94, 131.16, 126.44, 124.93, 123.92, 122.49, 116.48, 109.42, 101.13, 70.70 (C-13b), 61.39 (-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 14.14 (-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>15.6</b>	173.90 (COOH), 163.39 (C-2), 151.49 (C-5), 149.77 (C-7a), 142.61 (C-10b), 132.78 (C-8), 131.13 (C-1 Ph), 130.41 (C-9), 129.53 (C-3, C-5 Ph), 128.72 (C-4 Ph), 128.48 (C-7), 127.63 (C-2, C-6 Ph), 123.82 (C-10), 117.21 (C-10a), 30.27 (Het-CH <sub>2</sub> ), 29.36 (CH <sub>2</sub> COOH).
<b>15.7</b>	173.95 (COOH), 163.44 (C-2), 151.42 (C-5), 149.58 (C-7a), 142.58 (C-10b), 140.91 (C-4 Ph), 132.73 (C-8), 128.66 (C-1 Ph), 124.45 (C-9), 130.11 (C-3, C-5 Ph), 127.63 (C-7), 127.57 (C-2, C-6 Ph), 123.74 (C-10), 117.17 (C-10a), 29.61 (Het-CH <sub>2</sub> ), 27.57 (CH <sub>2</sub> COOH), 21.56 (CH <sub>3</sub> ).
<b>15.9</b>	174.57 (COOH), 163.44 (C-2), 150.96 (C-5), 149.97 (C-7a), 142.58 (C-10b), 132.43 (C-8), 128.50 (C-9), 128.36 (C-7), 123.56 (C-10), 117.05 (C-10a), 33.36 (Het-CH <sub>2</sub> ), 31.64 (CH <sub>2</sub> COOH), 21.03 (-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -), 14.68 (CH <sub>3</sub> ).
<b>15.10</b>	174.61 (COOH), 165.63 (C-2), 151.18 (C-5), 150.14 (C-7a), 142.60 (C-10b), 138.06 (C-1 Bz), 133.80 (C-8), 130.09 (C-9), 129.37 (C-3, C-5 Bz), 128.91 (C-2, C-6 Bz), 128.40 (C-7), 126.98 (C-10), 123.66 (C-10a), 34.71 (-CH <sub>2</sub> Ph), 33.35 (Het-CH <sub>2</sub> ), 31.73 (CH <sub>2</sub> COOH), 20.98 (-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -).

## Фізико-хімічні властивості моно-(ди-)карбоксіалкіл-(феніл)-вмісних хіназолінів та їх конденсованих аналогів

№№ сполук	ММ*, г/моль	ВА	АВА	С <sub>sp</sub> <sup>3</sup>	ОЗ	КАН	КДН	Реф.	ТППП, Å <sup>2</sup>
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Диклофенак	296,15	19	12	0,07	4	2	2	77,55	49,33
<b>2.5</b>	260,25	19	10	0,17	5	5	2	66,23	96,44
<b>2.6</b>	274,28	20	10	0,23	6	5	2	71,04	96,44
<b>2.7</b>	260,25	19	10	0,17	5	5	3	66,72	107,44
<b>2.8</b>	274,28	20	10	0,23	6	5	3	71,52	107,44
<b>2.9</b>	288,30	21	10	0,29	6	5	3	76,33	107,44
<b>2.10</b>	328,37	24	10	0,41	6	5	3	88,38	107,44
<b>3.5</b>	242,23	18	13	0,17	3	5	0	64,37	69,38
<b>3.6</b>	256,26	19	13	0,23	4	5	0	68,96	69,38
<b>3.7</b>	242,23	18	13	0,17	3	5	1	64,64	80,38
<b>3.8</b>	256,26	19	13	0,23	4	5	1	69,45	80,38
<b>3.9</b>	270,29	20	13	0,29	4	5	1	74,25	80,38
<b>3.10</b>	310,35	23	13	0,41	4	5	1	86,30	80,38
<b>4.4</b>	364,40	27	16	0,20	8	5	2	100,93	96,44
<b>4.5</b>	336,34	25	16	0,11	6	5	2	91,32	96,44
<b>4.6</b>	336,34	25	16	0,11	6	5	2	91,32	96,44
<b>5.4</b>	318,33	24	19	0,11	4	5	0	89,81	69,38
<b>5.5</b>	318,33	24	19	0,11	4	5	0	89,81	69,38
<b>7.1</b>	292,29	22	16	0,00	3	5	2	82,65	90,70



Продовж. табл. А8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>7.2</b>	292,29	22	16	0,00	3	5	2	82,65	90,70
<b>7.3</b>	292,29	22	16	0,00	3	5	2	82,65	90,70
<b>8.1</b>	290,28	22	19	0,00	2	5	1	80,68	80,38
<b>8.2</b>	290,28	22	19	0,00	2	5	1	80,68	80,38
<b>9.1</b>	333.34	25	19	0,11	5	5	1	92.26	81.41
<b>9.2</b>	347.37	26	19	0.16	6	5	1	96.85	81.41 Å
<b>9.4</b>	396.24	25	19	0.11	5	4	1	99.59	72.18
<b>9.7</b>	365.82	26	19	0.16	6	4	1	101.71	72.18
<b>9.8</b>	410.27	26	19	0.16	6	4	1	104.40	72.18
<b>9.9</b>	403.43	30	19	0.23	9	6	1	112.79	98.48
<b>10.2</b>	232.24	17	11	0,18	4	4	2	62,31	93,89
<b>10.3</b>	232.24	17	11	0,18	4	4	3	62,57	104,89
<b>10.9</b>	280,28	21	17	0,00	3	4	3	78,62	104,89
<b>6.1</b>	280,28	21	17	0,00	3	4	3	78,62	104,89
<b>10.10</b>	308,33	23	17	0,12	5	4	2	87,75	93,89
<b>11.1</b>	292,29	22	17	0,06	2	4	2	84,05	80,04
<b>11.2</b>	320,35	24	17	0,17	2	4	2	93,71	80,04
<b>11.3</b>	334,37	25	17	0,21	4	4	1	97,87	69,04
<b>11.4</b>	414,43	31	23	0, 12	5	5	1	117.51	69,04
<b>11.5</b>	378,42	28	17	0,29	6	5	1	109,17	78,27
<b>12.1</b>	364,35	27	17	0,16	5	6	2	99,57	106,34
<b>12.2</b>	364,35	27	17	0,16	5	6	2	99,57	106,34
<b>12.3</b>	380,3	28	17	0,16	5	7	3	101.60	126.57

Продовж. табл. А8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>12.4</b>	368,39	28	23	0,05	3	4	2	108,92	80,04
<b>12.5</b>	440,45	33	23	0,12	6	6	2	125,01	106,34
<b>12.6</b>	368,39	28	23	0,05	3	4	2	108,92	80,04
<b>12.7</b>	440,45	33	23	0,12	6	6	2	125,01	106,34
<b>12.8</b>	384,39	29	23	0,05	3	5	3	110,94	100,27
<b>12.9</b>	456,45	34	23	0,12	6	7	3	127,03	126,57
<b>13.1</b>	346,34	26	17	0,16	2	5	1	96,54	88,32
<b>13.2</b>	376,37	28	17	0,20	3	6	1	103,03	97,55
<b>13.3</b>	418,40	31	17	0,23	5	7	1	112,63	114,62
<b>13.4</b>	370,36	27	11	0,39	6	7	1	96,80	114,62
<b>13.5</b>	374,39	28	17	0,24	4	5	1	106,15	88,32
<b>13.6</b>	446,46	33	17	0,29	7	7	1	122,24	114,62
<b>15.1</b>	318,33	24	19	0,11	4	5	0	89,81	69,38
<b>15.2</b>	332,36	25	19	0,16	5	5	0	94,40	69,38
<b>15.3</b>	256,26	19	13	0,23	3	5	1	69,61	80,38
<b>15.4</b>	342,35	25	13	0,35	8	7	0	89,85	95,68
<b>15.5</b>	332,36	25	19	0,16	5	5	1	94,09	80,38
<b>15.6</b>	318,33	24	19	0,11	4	5	1	90,08	80,38
<b>15.7</b>	332,36	25	19	0,16	4	5	1	95,04	80,38
<b>15.8</b>	390,39	29	19	0,19	7	7	1	106,16	106,68
<b>15.9</b>	270,29	20	13	0,29	4	5	1	74,41	80,38
<b>15.10</b>	346,38	26	19	0,20	6	5	1	98,90	80,38
<b>15.11</b>	360,41	27	19	0,24	7	5	1	103,71	80,38

*Продовж. табл. А8*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>15.12</b>	332,36	25	19	0,16	5	5	1	94,88	80,38

\*ММ – молекулярна маса, ВА – кількість важких атомів, АВА – кількість ароматичних важких атомів; Csp<sup>3</sup> – атоми Карбону у sp<sup>3</sup>-гібридизації, ОЗ – кількість обертових зв'язків, КАН – кількість акцепторів Н-зв'язку, КДН – кількість донорів Н-зв'язку, Ref – молярна рефракційна здатність, ТППП – топологічна площа полярної поверхні.

Таблиця А9

## Ліпофільність моно-(ди-)карбоксиалкіл-(феніл)-вмісних хіназолінів та їх конденсованих аналогів

Сполуки	iLOGP	XLOGP3	WLOGP	MLOGP	SILICOS-IT	Консенсус
1	2	3	4	5	6	7
Диклофенак	1,98	4,40	4,36	3,84	3,74	3,66
<b>2.5</b>	1,27	1,15	0,06	0,90	1,57	0,99
<b>2.6</b>	1,70	0,88	0,45	1,17	1,94	1,23
<b>2.7</b>	0,89	-0,07	0,36	0,90	1,42	0,70
<b>2.8</b>	0,87	0,28	0,75	1,17	1,36	2,84
<b>2.9</b>	1,21	0,72	1,00	1,44	2,00	1,27
<b>2.10</b>	1,49	1,98	1,92	2,19	2,87	2,09
<b>3.5</b>	2,19	1,99	1,45	1,69	1,07	1,68
<b>3.6</b>	2,13	1,63	1,38	1,70	1,43	1,65
<b>3.7</b>	1,58	1,23	1,29	1,42	0,93	1,29
<b>3.8</b>	1,87	1,59	1,68	1,70	1,28	1,62
<b>3.9</b>	1,67	2,02	1,93	1,96	1,48	1,81
<b>3.10</b>	2,37	3,28	2,86	2,71	2,33	2,71
<b>4.4</b>	2,27	3,26	2,77	3,20	3,96	3,09
<b>4.5</b>	1,93	2,37	1,99	2,74	3,18	2,44
<b>4.6</b>	1,88	2,37	1,99	2,74	3,18	2,43
<b>5.4</b>	2,85	3,32	3,12	2,99	2,63	2,98
<b>5.5</b>	3,23	3,32	3,12	2,99	2,63	3,06
<b>7.1</b>	2,08	2,14	2,20	2,38	3,52	2,46
<b>7.2</b>	2,06	2,14	2,20	2,38	3,52	2,46
<b>7.3</b>	1,82	2,14	2,20	2,38	3,52	2,41



Продовж. табл. А9

1	2	3	4	5	6	7
<b>8.1</b>	2,19	2,62	2,64	2,51	1,74	2,34
<b>8.2</b>	2,20	2,62	2,64	2,51	1,74	2,34
<b>10.2</b>	1,24	1,52	1,24	0,62	1,49	1,22
<b>9.1</b>	2.88	2.51	2.06	1.79	1.84	2.22
<b>9.2</b>	2.63	2.15	1.99	2.02	2.22	2.20
<b>9.4</b>	2.49	3.23	3.42	2.94	2.85	2.99
<b>9.7</b>	3.06	3.52	3.70	3.05	3.19	3.30
<b>9.8</b>	3.28	3.59	3.81	3.16	3.23	3.41
<b>9.9</b>	3.53	3.11	3.22	2.64	2.94	3.09
<b>10.3</b>	0,70	0,76	1,08	0,36	1,34	0,85
<b>10.9</b>	1,28	2,16	2,43	1,74	2,18	1,96
<b>6.1</b>	1,39	2,16	2,43	1,74	2,18	1,98
<b>10.10</b>	2,28	2,85	2,91	2,23	3,07	2,67
<b>11.1</b>	1,82	2.91	1.72	0,09	1.15	1.50
<b>11.2</b>	2,35	3.47	2.42	0,39	2.12	2.15
<b>11.3</b>	3.18	3.79	2.59	2.84	2.52	2.98
<b>11.4</b>	3.45	5.19	4.18	4.09	3.98	4.18
<b>11.5</b>	2.96	3.50	2.99	2.76	2.96	3.03
<b>12.1</b>	2.45	3.23	1.90	2.26	1.47	2.26
<b>12.2</b>	2.54	3.23	1.90	2.26	1.47	2.28
<b>12.3</b>	1.01	3.43	1.60	1.75	1.00	1.76
<b>12.4</b>	2.70	4.34	3.39	3.56	2.66	3.33
<b>12.5</b>	2.85	4.56	3.56	3.35	3.03	3.47

*Продовж. табл. А9*

1	2	3	4	5	6	7
<b>12.6</b>	2.67	4.34	3.39	3.56	2.66	3.32
<b>12.7</b>	3.37	4.56	3.56	3.35	3.03	3.57
<b>12.8</b>	2.69	4.53	3.09	3.03	2.17	3.10
<b>12.9</b>	3.36	4.75	3.27	2.84	2.56	3.35
<b>13.1</b>	2.09	2.17	2.00	2.37	1.33	1.99
<b>13.2</b>	2.43	2.15	2.01	2.08	1.38	2.01
<b>13.3</b>	2.87	2.39	2.18	2.48	1.70	2.32
<b>13.4</b>	2.35	1.16	1.29	1.53	0.91	1.45
<b>13.5</b>	2.52	2.27	2.78	2.82	2.10	2.50
<b>13.6</b>	3.26	2.49	2.96	2.91	2.49	2.82
<b>15.1</b>	3.16	3.65	3.12	2.99	2.63	3.11
<b>15.2</b>	3.19	3.29	3.05	3.23	3.01	3.15
<b>15.3</b>	1.88	1.63	1.60	1.70	1.42	1.65
<b>15.4</b>	3.24	2.47	1.95	2.13	2.17	2.39
<b>15.5</b>	2.73	3.19	2.89	2.96	2.86	2.92
<b>15.6</b>	2.60	2.89	2.96	2.99	2.48	2.79
<b>15.7</b>	2.59	3.25	3.27	3.23	2.99	3.07
<b>15.8</b>	2.88	3.11	3.14	2.83	2.85	2.96
<b>15.9</b>	2.66	1.99	1.99	1.96	1.78	2.00
<b>15.10</b>	2.95	3.54	3.28	3.19	3.24	3.24
<b>15.11</b>	2.93	3.84	3.47	3.41	3.63	3.46
<b>15.12</b>	2.77	3.25	3.35	3.23	2.86	3.09



Таблиця А10

Розчинності у воді (Log S) моно-(ди-)карбоксиалкіл-(феніл)-вмісних хіназолінів та їх конденсованих аналогів

Сполуки#	ESOL	мг/мл; моль/л	P*	Al <sub>i</sub>	мг/мл; моль/л	P	SILI-COS-IT	мг/мл; моль/л	P
.1	2	3	4	5	6	7	8	9	.10
Диклофенак	-4.65	6.61e-03; 2.23e-05	MS	-5.15	2.08e-03; 7.03e06	MS	-5.97	3.20e-04; 1.08e-06	MS
<b>2.5</b>	-2.24	9к.08e-02; 3.09e-04	S	-3.83	4.37e-02; 0.000149	S	-3.87	3.55e-02; 1.36e-04	S
<b>2.6</b>	-2.07	2.34e-00; 8.53e-03	S	-2.49	8.88e-01; 3.24e-03	S	-4.27	1.49e-02; 5.42e-05	MS
<b>2.7</b>	-1.47	8.84e-00; 3.40e-02	MS	-1.73	4.79e-00; 1.84e-02	MS8.1, 8.2,	-3.57	7.05e-02; 2.71e-04	S
<b>2.8</b>	-1.69	5.59e-02; 2.04e-02	MS	-2.10	2.19e-00; 7.98e-03	S	-3.97	2.95e-02; 1.08e-04	S
<b>2.9</b>	-2.04	2.64e-00; 9/17e-03	S	-2.55	8.04e-00; 2.79e-03	S	-3.99	2.92e-02; 1.01e-04	S
<b>2.10</b>	-3.04	3.03e-02; 9.21e-04	S	-3.86	4.50e-02; 1.37e-04	S	-4.92	3.99e-03; 1.22e -05	MS
<b>3.5</b>	-2.93	2.83e-02; 1.17e-03	S	-3.07	2.05e-01; 8.45e-04	S	-3.50	7.59e-02; 3.13e-04	S
<b>3.6</b>	-2.70	5.14e-01; 2.00e-03	S	-2.70	5.12e-02; 2.00e-03	S	-3.91	3.17e-02; 1.24e-04	S
<b>3.7</b>	-2.45	8.53e-01; 3.52e-03	S	-2.52	7.39e-01; 3.52e-03	S	-3.21	1.51e-01; 6.22e-04	S
<b>3.8</b>	-2.67	5.44e-01; 2.12e-03	S	-2.89	3.31e-01; 1.29e-03	S	-3.61	6.30e-02; 2.46e-04	S
<b>3.9</b>	-3.01	2.67e-01; 9.88e-04	S	-3.34	1.25e-01; 4.62e-04	S	-3.64	6.25e-02; 2.31e-04	S

Продовж. табл. А10

.1	2	3	4	5	6	7	8	9	.10
<b>3.10</b>	-3.98	3.21e-02; 1.04e-04	S	-4.64	7.06e-03; 2.28e-05	MS	-6.20	8.53e-03; 2.75e-05	MS
<b>4.4</b>	-4.06	3.15e-02; 8.64e-05	MS	-4.96	4.00e-03; 1.10e-05	MS	-7.14	2.65e-05; 7.28e-08	PS
<b>4.5</b>	-3,50	1.07e-01; 3.19e-04	S	-4.04	3.10e-02; 9.21e-05	MS	-6.35	1.51e-04; 4.49e-07	PS
<b>4.6</b>	-3,50	1.07e-01; 3.19e-04	S	-4.04	3.10e-02; 9.21e-05	MS	-6.35	1.51e-04; 4.49e-07	PS
<b>5.4</b>	-4.23	1.89e-02; 5.93e-05	MS	-4.45	1.12e-02; 3.52e-05	MS	-6.00	3.22e-04; 1.01e-06	MS
<b>5.5</b>	-4.23	1.89e-02; 5.93e-05	MS	-4.45	1.12e-02; 3.52e-05	MS	-6.00	3.22e-04; 1.01e-06	MS
<b>6.1</b>	-3.34	1.28e-01; 4.58e-04	S	-4.00	2.83e-02; 1.01e-04	S	-4.91	3.46e-03; 1.23e-05	MS
<b>7.1</b>	-3.34	1.33e-01; 4.56e-04	S	-3.68	6.16e-02; 2.11e-04	S	-5.36	1.29e-03; 4.41e-06	MS
<b>7.2</b>	-3.34	1.33e-01; 4.56e-04	S	-3.68	6.16e-02; 2.11e-04	S	-5.36	1.29e-03; 4.41e-06	MS
<b>7.3</b>	-3.34	1.33e-01; 4.56e-04	S	-3.68	6.16e-02; 2.11e-04	S	-5.36	1.29e-03; 4.41e-06	MS
<b>8.1</b>	-3.80	4.63e-02; 1.59e-04	S	-3.96	3.20e-02; 1.10e-04	S	-4.90	3.65e-03; 1.26e-05	MS
<b>8.2</b>	-3.80	4.63e-02; 1.59e-04	S	-3.96	3.20e-02; 1.10e-04	S	-4.90	3.65e-03; 1.26e-05	MS
<b>9.1</b>	-3.72	6.35e-02; 1.90e-04	S	-3.87	4.54e-02 ; 1.36e-04	S	-6.04	3.05e-04; 9.16e-07	PS

Продовж. табл. А10

.1	2	3	4	5	6	7	8	9	.10
<b>9.2</b>	-3.49	1.12e-01; 3.21e-04	S	-3.49	1.12e-01; 3.22e-04	S	-6.43	1.28e-04; 3.68e-07	PS
<b>9.4</b>	-4.56	1.08e-02 ; 2.73e-05	MS	-4.42	1.51e-02; 3.81e-05	MS	-7.12	3.00e-05; 7.57e-08	PS
<b>9.7</b>	-4.47	1.24e-02; 3.39e-05	MS	-4.72	6.98e-03 ; 1.91e-05	MS	-7.31	1.78e-05; 4.86e-08	PS
<b>9.8</b>	-4.79	6.65e-03; 1.62e-05	MS	-4.79	6.62e-03; 1.61e-05	MS	-7.51	1.26e-05; 3.07e-08	PS
<b>9.9</b>	-4.18	2.69e-02; 6.68e-05	MS	-4.85	5.74e-03; 1.42e-05	MS	-7.15	2.87e-05 ; 7.11e-08	PS
<b>10.2</b>	-2.45	8.20e-0; 3.53e-03	S	-3.10	1.84e-01; 7.94e-04	S	-3.51	7. 18e-02; 3.09e-04	S
<b>10.3</b>	-1.97	2.47e-00; 1.06e-02	MS	-2.54	6.66e-01; 2.87e-03	S	-3.21	1.43e-01; 6.14e-04	S
<b>10.9</b>	-3.34	1.28e-01; 4.58e-04	S	-4.00	2.83e-02; 1.01e-04	S	-4.91	3.46e-03; 1.23e-05	MS
<b>10.10</b>	-3.76	5.31e-02 1.72e-04	S	-4.48	1.02e-02; 3.31e-05	MS	-6.00	3.06e-04; 9.91e-07	PS
<b>11.1</b>	-3.93	3.47e-02 1.19e-04	S	-4.25	1.64e-02; 5.60e-05	MS	-4.53	8.60e-03; 2.94e-05	MS
<b>11.2</b>	-4.40	1.26e-02; 3.94e-05	MS	-4.83	4.71e-03; 1.47e-05	MS	-5.52	9.88e-04; 3.08e-06	MS
<b>11.3</b>	-4.54	9.64e-03; 2.88e-05	MS	-4.93	3.89e-03; 1.16e-05	MS	-6.22	2.00e-04; 5.98e-07	PS
<b>11.4</b>	-5.90	5.24e-04; 1.26e-05	MS	-6.39	1.70e-04; 4.10e-07	PS	-8.57	1.12e-06; 2.69e-09	PS

Продовж. табл. А10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>11.5</b>	-4.44	1.36e-02; 3.59e-05	MS	-4.83	5.64e-03; 1.49e-05	MS	-6.72	7.13e-05; 1.88e-07	PS
<b>12.1</b>	-4.27	1.96e-02; 5.37e-05	MS	-5.14	2.66e-03; 7.31e-06	MS	-4.97	3.90e-03; 1.07e-05	MS
<b>12.2</b>	-4.27	1.96e-02; 5.37e-05	MS	-5.14	2.66e-03; 7.31e-06	MS	-4.97	3.90e-03; 1.07e-05	MS
<b>12.3</b>	-4.48	1.26e-02; 3.32e-05	MS	-5.77	6.48e-04; 1.70e-06	MS	-4.38	1.57e-02; 4.14e-05	MS
<b>12.4</b>	-5.27	1.99e-03; 5.39e-06	MS	-5.74	6.77e-04; 1.84e-06	MS	-7.00	3.66e-05; 9.93e-08	PS
<b>12.5</b>	-5.56	1.20e-03; 2.73e-06	MS	-6.52	1.34e-04; 3.05e-07	PS	-7.42	1.67e-05; 3.79e-08	PS
<b>12.6</b>	-5.27	1.99e-03; 5.39e-06	MS	-5.74	6.77e-04; 1.84e-06	MS	-7.00	3.66e-05; 9.93e-08	PS
<b>12.7</b>	-5.56	1.20e-03; 2.73e-06	MS	-6.52	1.34e-04; 3.05e-07	PS	-7.42	1.67e-05; 3.79e-08	PS
<b>12.8</b>	-5.47	1.31e-03; 3.42e-06	MS	-6.36	1.69e-04; 4.39e-07	PS	-6.42	1.47e-04; 3.84e-07	PS
<b>12.9</b>	-5.77	7.80e-04; 1.71e-06	MS	-7.14	3.32e-05; 7.27e-08	PS	-6.83	6.74e-05; 1.48e-07	PS
<b>13.1</b>	-3.71	6.81e-02; 1.97e-04	S	-3.66	7.62e-02; 2.20e-04	S	-4.72	6.54e-03; 1.89e-05	MS
<b>13.2</b>	-3.78	6.26e-02; 1.66e-04	S	-3.83	5.56e-02; 1.48e-04	S	-4.83	5.57e-03; 1.48e-05	MS
<b>13.3</b>	-4.02	4.04e-02; 9.65e-05	MS	-4.44	1.53e-02; 3.64e-05	MS	--5.15	2.98e-03; 7.11e-06\	MS

Продовж. табл. А10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>13.4</b>	-2.77	6.25e-01; 1.69e-03	S	-3.16	2.55e-01; 6.89e-04	S	-3.48	1.22e-01; 3.30e-04	S
<b>13.5</b>	-3.78	6.26e-02; 1.67e-04	S	-3.76	6.48e-02; 1.73e-04	S	-5.51	1.15e-03; 3.06e-06	MS
<b>13.6</b>	-4.10	3.58e-02; 8.02e-05	MS	-4.54	1.28e-02; 2.87e-05	MS	-5.93	5.23e-04; 1.17e-06	MS
<b>15.1</b>	-4.43	1.17e-02; 3.67e-05	MS	-4.80	5.09e-03; 1.60e-05	MS	-6.00	3.22e-04; 1.01e-06	MS
<b>15.2</b>	-4.21	2.07e-02; 6.23e-05	MS	-4.42	1.26e-02; 3.78e-05	MS	-6.39	1.35e-04; 4.06e-07	PS
<b>15.3</b>	-2.76	4.41e-01; 1.72e-03	S	-2.93	3.01e-01; 1.17e-03	MS	-3.59	6.57e-02; 2.56e-04	S
<b>15.4</b>	-3.38	1.44e-01; 4.21e-04	S	-4.12	2.58e-02; 7.52e-05	MS	-4.74	6.03e-03; 1.76e-05	MS
<b>15.5</b>	-4.14	2.39e-02; 7.20e-05	MS	-4.55	9.38e-03; 2.82e-05	MS	-6.09	2.68e-04; 8.07e-07	PS
<b>15.6</b>	-3.96	3.52e-02; 1.11e-04	S	-4.24	1.84e-02; 5.78e-05	MS	-5.70	6.40e-04; 2.01e-06	MS
<b>15.7</b>	-4.25	1.88e-02; 5.67e-05	MS	-4.61	8.13e-03; 2.45e-05	MS	-6.08	2.79e-04; 8.39e-07	PS
<b>15.8</b>	-4.24	2.33e-02; 5.72e-05	MS	-5.02	3.74e-03; 9.58e-06	MS	-6.13	2.91e-04; 7.45e-07	PS
<b>15.9</b>	-2.99	2.79e-01; 1.03e-03	S	-3.30	1.34e-01; 4.96e-04	S	-3.99	2.75e-02; 1.02e-04	S
<b>15.10</b>	-4.36	1.50e-02; 4.34e-05	MS	-4.91	4.24e-03; 1.22e-05	MS	-6.49	1.12e-04; 3.24e-07	PS

*Продовж. табл. А10*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>15.11</b>	-4.55	1.01e-02; 2.80e-05	MS	-5.22	2.15e-03; 5.97e-06	MS	-6.88	4.71e-05; 1.31e-07	PS
<b>15.12</b>	-4.18	2.19e-02; 6.60e-05	MS	-4.61	8.13e-03; 2.45e-05	MS	-6.09	2.68e-04; 8.07e-07	PS

VS – легкорозчинний; S – розчинний; MS – помірно розчинний; PS – малорозчинний





*Продовж. табл. А11*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>12.4</b>	Висока	–	+	–	+	+	+	–	-5,47
<b>12.5</b>	Висока	–	–	–	+	+	–	–	-5,75
<b>12.6</b>	Висока	–	+	–	+	+	+	–	-5,47
<b>12.7</b>	Висока	–	–	–	+	+	–	–	-5,75
<b>12.8</b>	Висока	–	–	–	–	+	+	–	-5,43
<b>12.9</b>	Висока	–	–	–	–	+	–	–	-5,71
<b>13.1</b>	Висока	–	+	+	+	-	–	–	-6,87
<b>13.2</b>	Висока	–	+	–	+	+	–	–	-7,07
<b>13.3</b>	Висока	–	+	–	+	+	–	+	-7,16
<b>13.4</b>	Висока	–	+	–	–	–	–	–	-7,74
<b>13.5</b>	Висока	–	+	+	+	+	–	–	-6,97
<b>13.6</b>	Висока	–	+	–	+	+	–	–	-7,26
<b>15.1</b>	Висока	+	–	+	+	+	–	–	-5,65
<b>15.2</b>	Висока	+	–	+	+	+	–	+	-5,99
<b>15.3</b>	Висока	–	–	+	–	–	–	–	-6,71
<b>15.4</b>	Висока	–	–	+	+	+	–	+	-6,63
<b>15.5</b>	Висока	–	–	+	+	+	–	–	-6,06
<b>15.6</b>	Висока	–	–	+	+	+	–	–	-6,19
<b>15.7</b>	Висока	–	–	+	+	+	–	–	-6,02
<b>15.8</b>	Висока	–	–	+	+	+	–	–	-6,47
<b>15.9</b>	Висока	–	–	+	–	–	–	–	-6,54
<b>15.10</b>	Висока	–	–	+	+	+	–	–	-5,90
<b>15.11</b>	Висока	–	–	+	+	+	+	+	-5,77

*Продовж. табл. А11*

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>15.12</b>	Висока	–	–	+	+	+	–	–	-6,02

Примітки: \* – шлунково-кишкова абсорбція; \*\* – гематоенцефалічний бар'єр, \*# – Р-глікопротеїн; ## – проникнення через шкіру;

Таблиця А12

Лікоподібність та аспекти медичної хімії для моно-(ди-)карбоксіалкіл-(феніл)-вмісних хіназолінів та їх конденсованих аналогів

Сполуки#	Біодоступність, Abbot	Синтетична оцінка доступності	Попередження Бренка	Попередження PAINS	Сполуки-лідери; порушення
1	2	3	4	5	5
Диклофенак	0.85	2.23	0	0	Hi; 1 XLOGP3>3.5
<b>2.5</b>	0.55	3.01	1; diketo_group 	0	Так
<b>2.6</b>		3.04	1: beta_keto_anhydride	0	Так
<b>2.7</b>	0.56	2.85	0	0	Так
<b>2.8</b>		2.88	0	0	Так
<b>2.9</b>		3.44	0	0	Так
<b>2.10</b>		3.26	0	0	Так
<b>3.5</b>	0.55	2.21	0	0	Hi; 1 MW<250
<b>3.6</b>		2.49	0	0	Так
<b>3.7</b>	0.56	2.28	0	0	Hi; 1 MW<250
<b>3.8</b>		2.40	0	0	Так
<b>3.9</b>		2.95	0	0	Так
<b>3.10</b>		2.78	0	0	Так
<b>4.4</b>	0.55	3.34	0	0	Hi; 2 MW>350, Rotors>7
<b>4.5</b>		3.10	0	0	Так
<b>4.6</b>	0.55	3.05	0	0	Так
<b>5.4</b>		2.73	0	0	Так
<b>5.5</b>		2.58	0	0	Так
<b>7.1</b>	0.56	2.93	1: imine_1	0	Так
<b>7.2</b>		2.91		0	Так



Продовж. табл. А12

1	2	3	4	5	5
<b>7.3</b>	0.56	2.86	1: imine_1	0	Так
<b>8.1</b>		2.47	0	0	Так
<b>8.2</b>		2.34	0	0	Так
<b>9.1</b>	0.55	2.51	0	0	Так
<b>9.2</b>		2.62	0	0	Так
<b>9.4</b>		2.63	0	0	Так
<b>9.7</b>		2.67	0	0	Hi, MW>350, XLOGP3>3.5
<b>9.8</b>		2.72	0	0	Hi, MW>350, XLOGP3>3.5
<b>9.9</b>		2.79	0	0	Hi; MW>350, Rotors>7
<b>10.2</b>		2.42	1: aniline	0	Hi; 1 MW<250
<b>10.3</b>	0.56	2.40	1: aniline	0	Hi; 1 MW<250
<b>10.9</b>		2.54	1: aniline	0	Так
<b>6.1</b>		2.33	1: aniline	0	Так
<b>10.10</b>	0.55	2.61	1: aniline	0	Так
<b>11.1</b>	0.56	3.45	0	0	Так
<b>11.2</b>		3.63	0	0	Так
<b>11.3</b>	0.55	3.77	0	0	Hi; 1: XLOGP3>3.5
<b>11.4</b>		4.02	0	0	Hi; 2: MW>350, XLOGP3>3.5
<b>11.5*</b>		3.91	0	0	Hi; 1: MW>350
<b>12.1</b>	0.56	3.73	0	0	

Продовж. табл. А12

1	2	3	4	5	5
<b>12.2</b>	0.56	3.73	0	0	Hi; 1: MW>350
<b>12.3</b>		3.75	0	0	
<b>12.4</b>		3.75	0	0	
<b>12.5</b>		4.06	0	0	Hi; 2: MW>350, XLOGP3>3.5
<b>12.6</b>		3.70	0	0	
<b>12.7</b>		4.04	0	0	
<b>12.8</b>		3.74	0	0	
<b>12.9</b>		4.08	0	0	
<b>13.1</b>		3.62	0	0	Так
<b>13.2</b>	0.56	3.72	0	0	Hi; 1: MW>350
<b>13.3</b>		3.95	0	0	
<b>13.4</b>		3.81	0	0	
<b>13.5</b>		3.80	0	0	
<b>13.6</b>		4.12	0	0	
<b>15.1</b>	0.56	2.68	0	0	Hi; 1: XLOGP3>3.5
<b>15.2</b>	0.55	2.93	0	0	Так
<b>15.3</b>	0.56	2.41	0	0	Так
<b>15.4</b>	0.55	2.93	0	0	Hi; 1: Rotors>7
<b>15.5</b>	0.56	2.80	0	0	Так
<b>15.6</b>		2.74	0	0	Так
<b>15.7</b>		2.84	0	0	Так
<b>15.8</b>		3.10	0	0	Hi; 1: MW>350
<b>15.9</b>		2.52	0	0	Так

*Продовж. табл. А12*

1	2	3	4	5	5
<b>15.10</b>	0.56	2.92	0	0	Ні; 1: XLOGP3>3.5
<b>15.11</b>		3.01	0	0	Ні; 2: MW>350, XLOGP3>3.5
<b>15.12</b>	0.55	2.85	0	0	Так

Примітки: # – відповідність лікоподібності за фільтрами Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia) та Muegge (Bayer) – Так, порушень – 0;

Таблиця А13

Результати афінність (спорідненість) щодо ензимів запалення та прогнозовані токсикометричні параметри для монокарбоксіалкіл-(феніл)-вмісних хіназолінів та 1,2,4-триазоло[1,5-с]хіназолінів

№№ сполук*	Афінність (спорідненість) до ЦОГ-1 (3N8Y)	Афінність (спорідненість) до ЦОХ-2 (3LN1)	ЛД <sub>50</sub> щурів, мг/кг
1	2	3	4
2.5	-7.8	-8.2	580
2.6	-7.9	-8.5	300
2.7	-7.7	-8.7	300
2.8	-7.8	-9.0	300
2.9	-8.4	-8.4	1600
2.10	-8.3	-8.7	1000
3.5	-8.3	-8.7	300
3.6	-8.5	-8.5	300
3.7	-8.4	-9.2	800
3.8	-8.4	-9.2	1200
3.9	-8.6	-8.8	1300
3.10	-9.1	-9.5	300
4.4	-8.4	-5.9	1000
4.5	-9.4	-7.2	1000
4.6	-8.3	-9.8	1464
5.4	-7.4	-5.9	1000
5.5	-7.8	-5.8	1100
6.1	-8.3	-7.8	1200
7.1	-7.3	-5.6	1000

Продовж. табл. А13

1	2	3	4
<b>7.2</b>	-7.2	-5.2	1550
<b>7.3</b>	-7.3	-5.0	1550
<b>8.1</b>	-8.0	-9.6	1550
<b>8.2</b>	-7.8	-8.0	1900
<b>10.2</b>	-8.0	-7.9	300
<b>10.3</b>	-7.7	-8.0	1600
<b>10.9</b>	-7.6	-8.5	2200
<b>10.10</b>	-8.0	-10.4	1600
Диклофенак	-7.6	-5.4	53

Примітки: # – у таблиці наведено дані для сполук, спорідненість яких  $> -7,3$  ккал/моль до ЦОГ-1 і  $> -7,2$  ккал/моль до ЦОГ-2

Таблиця А14

Результати афінності (спорідненість) щодо ензимів запалення та прогнозовані токсикометричні параметри для дикарбоксивмісних 1,2,4-триазоло[1,5-с]хіназолінів

№№ сполук*	Афінність (спорідненість) до ЦОГ-1 (3N8Y)	Афінність (спорідненість) до ЦОХ-2 (3LN1)	ЛД <sub>50</sub> щурів, мг/кг
1	2	3	4
11.1	-8.8	-6.4	1200
11.2	-8.9	-6.9	2400
11.3	-7.8	-6.4	1000
11.4	-8.4	-6.0	450
11.5	-7.9	-5.8	1000
12.1	-8.3	-5.8	1000
12.2	-8.5	-5.9	1000
12.3	-8.4	-5.9	1000
12.4	-9.4	-7.2	1000
12.5	-9.8	-6.4	1000
12.6	-9.2	-6.7	1000
12.7	-9.5	-6.0	1000
12.8	-9.4	-7.0	1000
12.9	-9.0	-6.2	1000
13.1	-8.6	-6.8	2600
13.2	-8.3	-6.1	1000
13.3	-8.4	-6.0	1100
13.4	-7.4	-5.3	2500
13.5	-7.7	-5.8	1000



Продовж. табл. А14

1	2	3	4
<b>13.6</b>	-9.0	-5.4	360
<b>15.1</b>	-8.7	-5.8	1000
<b>15.2</b>	-7.6	-5.7	1550
<b>15.3</b>	-7.3	-5.6	1550
<b>15.4</b>	-7.4	-5.2	300
<b>15.5</b>	-7.8	-5.9	300
<b>15.6</b>	-7.7	-6.0	300
<b>15.7</b>	-8.0	-5.8	300
<b>15.8</b>	-8.0	-5.5	300
<b>15.9</b>	-7.8	-5.2	1550
<b>15.10</b>	-7.6	-5.9	300
<b>15.11</b>	-7.7	-5.2	300
<b>15.12</b>	-7.9	-6.2	300
Диклофенак	-7.6	-5.4	53

Примітки: \* - у таблиці наведено дані для сполук, спорідненість яких  $> -7,3$  ккал/моль до ЦОГ-1 і  $> -5,2$  ккал/моль до ЦОГ-2

Таблиця А15

Протизапальна активність хіназолін-4(3H)-іліден)гідразидів моно-(ди-)карбонових кислот та їх конденсованих аналогів ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )\*

№№ сполук	Об'єм здорової лапи, мл*	Об'єм набряку лапи на 3 год експ., мл*	АА, %
Контроль	1.410±0.021	2.370±0.042	–
<b>2.1</b>	1.391±0.047	2.187±0.153	17.03
<b>2.2</b>	1,382±0,045	2,208±0,098	14,84
<b>2.5</b>	1.390±0.037	2.186±0.133	17.01
<b>2.6</b>	1.723±0.046	2.273±0.059	42.71
<b>2.7</b>	1.370±0.060	2.100±0.058	23.96
<b>2.8</b>	1.306±0.053	2.076±0.097	19.79
<b>2.9</b>	1.463±0.081	1.943±0.110	50.00
<b>2.10</b>	1.386±0.049	1.983±0.122	37.85
<b>3.1</b>	1,43±0,039	2,233±0,085	5,75
<b>3.2</b>	1,430±0,074	2,206±0,076	9,60
<b>3.5</b>	1.336±0.039	2.330±0.066	-3.47
<b>3.6</b>	1.460±0.080	2.073±0.099	36.11
<b>3.7</b>	1.280±0.047	2.126±0.108	11.81
<b>3.8</b>	1.400±0.066	2.333±0.095	2.78
<b>3.9</b>	1.386±0.045	2.206±0.098	14.58
<b>3.10</b>	1.370±0.05	2.096±0.072	24.31
Контроль	1.410±0.021	2.370±0.042	–
Диклофенак натрій	1.553±0.041	1.843±0.046	69.79

Примітка: \* – достовірні зміни в контролі ( $p < 0,05$ );  $n$  – кількість тварин у групі

Таблиця А16

Протизапальна активність моноестерів 2(3-, 4-)-(2-(хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразино-1-карбоніл)бензоатів, (хіназолін-4(3*H*)-іліден)гідразиніліден)метил)бензойних кислот, їх конденсованих аналогів ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )\*

№№ сполук	Об'єм здорової лапи, мл*	Об'єм набряку лапи на 3 год експ., мл*	АА, %
Контроль	1,410±0,021	2,370±0,042	–
<b>4.4</b>	1,390±0,033	2,186±0,133	17,08
<b>4.5</b>	1,280±0,047	2,207±0,108	3,44
<b>4.6</b>	1,506±0,042	2,156±0,076	32,29
<b>5.4</b>	1,563±0,066	2,11±0,114	20,67
<b>5.5</b>	1,273±0,025	2,076±0,097	16,35
<b>6.1</b>	1,740±0,037	2,430±0,055	27,78
<b>6.2</b>	1,370±0,066	2,186±0,133	15,00
<b>7.1</b>	1,357±0,062	2,216±0,026	10,52
<b>7.2</b>	1,310±0,056	2,216±0,026	5,63
<b>7.3</b>	1,386±0,045	2,206±0,098	14,86
<b>8.1</b>	1,623±0,044	2,226±0,075	37,15
<b>8.2</b>	1,370±0,060	2,100±0,058	23,96
Контроль	1,410±0,021	2,370±0,042	–
Диклофенак натрій	1,553±0,041	1,843±0,046	69,79

Примітка: \* – достовірні зміни в контролі ( $p < 0,05$ );  $n$  – кількість тварин у групі



Таблиця А17

Протизапальна активність амідів ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )\*

№№ сполук	Об'єм здорової лапи, мл*	Об'єм набряку лапи на 3 год експ., мл*	АА, %
<b>9.1</b>	1.64±0.031	2.073±0.027	54.86
<b>9.2</b>	1.623±0.044	2.226±0.075	37.15
<b>9.3</b>	1.370±0.026	2.110±0.114	22.92
<b>9.4</b>	1.640±0.024	2.140±0.075	47.92
<b>9.5</b>	1.460±0.046	2.156±0.076	27.43
<b>9.6</b>	1.870±0.030	2.556±0.075	28.47
<b>9.7</b>	1.573±0.048	2.110±0.074	44.10
<b>9.8</b>	1.403±0.020	1.956±0.053	28.13
<b>9.9</b>	1.740±0.037	2.430±0.055	42.36
<b>9.10</b>	1.563±0.066	2.136±0.058	40.28
<b>10.2</b>	1.391±0.047	2.187±0.153	32,99
<b>10.3</b>	1.729±0.046	2.81±0.059	42.63
<b>10.9</b>	1.370±0.060	2.100±0.058	23.96
<b>10.10</b>	1,740±0,037	2,430±0,055	27,78
Контроль	1.410±0.021	2.370±0.042	–
Диклофенак натрій	1.553±0.041	1.843±0.046	69.79

Примітка: \* – достовірні зміни в контролі ( $p < 0,05$ ); n – кількість тварин у групі

Таблиця А18

Протизапальна активність 5-заміщених 2-R-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів та 2-R-5,6-дигідро[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойних кислот (M±m, n=6)\*

№№ сполук	Об'єм здорової лапи, мл*	Об'єм набряку лапи на 3 год експ., мл*	АА, %
Контроль	1,38±0,063	2,232±0,125	–
<b>11.1</b>	1,28±0,092	2,028±0,069	12,21
<b>11.3</b>	1.370±0.05	2.096±0.072	24,31
<b>11.5</b>	1,33±0,071	2,12±0,080	7,27
Контроль	1,20±0,057	2,476±0,086	–
<b>12.2</b>	1,448±0,039	2,052±0,114	52,66
<b>12.3</b>	1,336±0,061	2,028±0,05	45,77
<b>12.5</b>	1,360±0,032	2,24±0,09	31,03
<b>12.6</b>	1,28±0,105	2,35±0,16	16,14
<b>12.7</b>	1,38±0,032	2,376±0,036	21,94
<b>12.8</b>	1,388±0,05	2,38±0,078	18,33
<b>12.9</b>	1,275±0,035	2,128±0,052	33,15
Контроль	1,410±0,021	2,370±0,042	–
Диклофенак натрій	1,553±0,041	1,843±0,046	69,79

Примітка: \* – достовірні зміни в контролі (p < 0,05); n – кількість тварин у групі

Таблиця А19

Протизапальна активність 7-оксо-2-*R*-6,7-дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолін-4*a*(5*H*)-карбонових кислот та (2-*R*-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)алканкарбонових кислот ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )\*

№№ сполук	Об'єм здорової лапи, мл*	Об'єм набряку лапи на 3 год експ., мл*	АА, %
Контроль	1,38±0,063	2,232±0,125	–
<b>13.1</b>	1,391±0,076	2,190±0,056	6,22
<b>13.3</b>	1,43±0,039	2,233±0,085	5,75
<b>13.4</b>	1,28±0,092	2,028±0,069	12,21
<b>13.5</b>	1,410±0,076	2,254±0,037	0,94
<b>13.6</b>	1,248±0,028	1,993±0,052	12,52
<b>15.1</b>	1,31±0,092	2,120±0,069	4,93
<b>15.2</b>	1,361±0,076	2,054±0,072	18,66
<b>15.4</b>	1,392±0,046	2,240±0,101	0,47
<b>15.5</b>	1,49±0,072	2,170±0,072	20,19
<b>15.6</b>	1,433±0,074	2,203±0,076	9,62
<b>15.7</b>	1,463±0,048	2,314±0,052	0,08
<b>15.8</b>	1,463±0,076	2,120±0,103	22,93
<b>15.11</b>	1,49±0,07	2,293±0,10	5,71
<b>15.12</b>	1,332±0,067	2,112±0,099	8,45
Контроль	1,410±0,021	2,370±0,042	–
Диклофенак натрій	1,553±0,041	1,843±0,046	69,79

Примітка: \* – достовірні зміни в контролі ( $p < 0,05$ );  $n$  – кількість тварин у групі

Таблиця А20

## Дослідження біохімічних маркерів запалення (M±m, n=6)\*

Експер. групи	Нейтрофіли, 10 <sup>3</sup> /мл	ЦОГ-2, Нг/мл	eNOS, пг/мл	Нітротірозин, нм/мл	ІЛ-1b, pg/ml	С-реактивний білок, нг/л
Інтактна	1,651±0,411	0,241±0,423	45,30±12,34	2,35±0,843	0,340±0,040	1,100±0,310
Контрольна	4,100±0,4243	15,00±4,243	8,150±6,576	16,45±3,748	3,250±0,7778	10,64±1,223
<b>12.3</b>	1,667±0,4163	3,033±0,2082	39,90±13,61	5,367±1,258	0,2533±0,1041	2,480±0,3915
<b>12.9</b>	2,400±0,3606	3,800±0,6000	28,03±9,579	6,433±1,387	0,6133±0,1601	4,233±0,4509
<b>12.7</b>	2,533±0,4163	4,367±1,206	14,43±2,194	11,37±4,486	0,8700±0,1473	5,800±1,400
<b>12.6</b>	3,333±0,4163	10,17±3,798	27,63±10,74	8,467±1,457	0,8700±0,3012	5,767±1,464
<b>12.8</b>	2,433±0,6028	11,27±0,9292	25,97±34,68	10,67±3,647	0,4267±0,09074	5,267±1,250
<b>12.2</b>	2,133±0,4933	3,700±0,9539	35,23±17,07	5,600±1,652	2,633±0,7371	3,183±0,9355
Контрольна	4,23±0,37	17,3±2,21	7,14±0,11	22,4±3,77	4,12±0,23	11,2±1,453
Диклофенак натрій	2,52±0,22*	9,785±0,43*	8,43±0,77	17,6±1,2*	1,27±0,08*	4,245±0,886*

Примітка: \* – достовірні зміни в контролі (p &lt; 0,05); n – кількість тварин у групі



Додаток Б

Додаток Б.1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з науково-педагогічної роботи

Національного університету

«Львівська Політехніка»

к.т.н., доц. О.Р. Давидчак

2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка препаративних методів синтезу ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)бензойних кислот та їх естерів  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет  
**Автори:** Красовська Н.І., Коваленко С.І.  
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** Krasovska N.I. (2022). Approaches to synthesis of ([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl)benzoic acids as potential anti-inflammators. Farmatsevtychnyi zhurnal (Фармацевтичний журнал), 3: 44-54. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.05>  
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у навчально-дослідницький процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології при вивченні дисципліни «Хімія і технологія лікарських субстанцій» та в наукову роботу кафедри ТБСФБ в напрямку синтезу нових гетероциклічних похідних  
(назва закладу)
5. **Термін впровадження:** з 01.12.2022 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
<p>Розроблено препаративні методи синтезу алкіл 2(3-, 4-)-(2-(хіназолін-4(3H)-іліден)гідразин-1-карбоніл)бензоатів та (хіназолін-4(3H)-іліден)гідразиніліден)метил)бензойних кислот. Встановлено фактори, які обмежують перебіг гетероциклізації та окисної циклізації в синтезі [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)бензойних кислот та їх естерів. Визначено, що (хіназолін-4(3H)-іліден)гідразид(гідразон) з <i>o</i>-карбоксифенільною групою не утворює трициклічні системи, а за умов перегрупування Дімрота утворюють альтернативні продукти реакції внаслідок наближення нуклеофільних центрів.</p> <p>Дані підходи у синтезі застосовуються у навчально-дослідній роботі студентів та науковій роботі кафедри, а також можуть бути використані у інших галузях хіміко-фармацевтичного синтезу.</p>		


7. **Зауваження, пропозиції:** доцільно продовжувати роботу з формування оригінальних карбоксифенілвмісних [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, як перспективних біологічно активних сполук

Завідувач кафедри технології  
біологічно активних сполук,  
фармації та біотехнології

В.І. Лубенець



## Додаток Б.2

  
 «ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з наукової роботи  
 Тернопільського національного  
 медичного університету ім. І.Я.  
 Горбачевського  
 Д.б.н., проф. І.М. Кліш  
 "23 грудня" 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин з протизапальною дією серед карбоксивмісних [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів з використанням методології *in silico*, *in vitro* та *in vivo*  
 (назва пропозиції для впровадження)
- Запорізький державний медичний університет  
Автори: Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.  
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації: Krasovska N., Stavytskyi V., Nosulenko I., Karpenko O., Voskoboinik O., Kovalenko S. (2021). Quinazolin-containing hydrazides of dicarboxylic acids and products of their structural modification – novel class of anti-inflammatory agents. *Acta Chimica Slovenica*, 68. <https://doi.org/10.17344/acsi.2020.6440>; Krasovska N.I. (2022). Approaches to synthesis of ([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl)benzoic acids as potential anti-inflammators. *Farmatsevtichnyi zhurnal (Фармацевтический журнал)*, 3: 44-54. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.05>  
 (назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- Рекомендовано впровадити: до використання у науково-дослідній та науковій роботі кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського  
 (назва закладу)
- Термін впровадження: з 01.12.2022 р.
- Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Виявлено сполуки з протизапальною активністю серед оригінальних карбоксивмісних [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, які представляють значний інтерес для подальшої структурної модифікації та вивчення механізму дії. Фрагменти роботи випробувані у науково-дослідний процес серед магістрів та наукову роботу кафедри, а одержані результати можуть бути застосовані для подальшого пошуку нових сполук з зазначеним видом активності.		
- Зауваження, пропозиції: продовжувати цілеспрямований пошук протизапальних агентів, їх структурну модифікацію та вивчення механізмів дії з використанням методології *in vitro* серед карбоксивмісних [1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінів.

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії  
 Тернопільського національного медичного  
 університету ім. І.Я. Горбачевського  
 професор, д.фарм.н.,

Л.С. Логойда



## Додаток Б.3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького

д.мед.н., проф. А.Й. Наконечний

" " " 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Реакції гетероциклізації, окисної циклізації, тандемні реакції у синтезі [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів та конденсованих систем \_\_\_\_\_  
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет  
**Автори:** Красовська Н.І., Коваленко С.І.  
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** Approaches to synthesis of ([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl)benzoic acids as potential anti-inflammators. *Farmatsevtichnyi zhurnal (Фармацевтичний журнал)*, 2022, 3: 44-54. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.05>; Пат. на корисну модель 142661 Україна, МПК (2020.01), C07D 253/00, 4a-R-5,6-Дигідропіроло[1,2-a][1,2,4]триазоло-(тетразоло-)[1,5-с]хіназолін-7-(4aH)-они. заявка №019 10920; Заявл. 05.11.2019; Опубл. 25.06.2020., Бюл. № 12. Tandem heterocyclization of 2-(azolyl-(azinyll-)anilines as an efficient method for preparation of substituted pyrrolo[1,2-a]azolo-(azino-)[c]quinazolines. *J. Heterocyclic Chem.*, 2020, 57(3):1249-1260. <https://doi.org/10.1002/jhet.3862>. (). Quinazolin-containing hydrazides of dicarboxylic acids and products of their structural modification – novel class of anti-inflammatory agents. *Acta Chimica Slovenica*, 2021, 68. <https://doi.org/10.17344/acsi.2020.6440>.  
(назва, рік видання, вихідні дані тощо)
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у навчально-дослідницькій та науковій роботі кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького \_\_\_\_\_  
(назва закладу)
4. **Термін впровадження:** з 01.12.2022 р.
5. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3
- | Показники  | За даними   |                         |
|--|-------------|-------------------------|
|  | Розробників | Установи, що впроваджує |
| Розроблені препаративні методи [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів та їх конденсованих систем з використанням реакцій гетероциклізації, окисної циклізації, тандемних реакцій. Показані обмеження даних методів. Запропоновані реакції перебігають з високими виходами і не потребують особливих умов проведення. Використання доступних та недорогих вихідних реагентів дозволяє створювати комбінаторні бібліотеки сполук з проти-запальною активністю.<br>Дані способи застосовуються у науковій роботі кафедри та можуть бути використані у різних галузях хіміко-фармацевтичного синтезу. |             |                         |
6. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по розробці препаративних методів синтезу s-триазолохіназолінів та по встановленню умов перебігу перегрупування Діброта в даному ряді сполук.

Завідувач кафедри фармацевтичної,  
органічної і біоорганічної хімії  
Львівського національного медичного  
університету ім. Д. Галицького  
д.фарм.н., професор

Р.Б. Лесик



## Додаток Б.4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Львівського національного медичного  
університету ім. Д. Галицького  
д.мед.н., проф. А.Й. Наконечний  
" " " 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спрямований пошук протизапальних агентів серед карбоксимісних [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів та їх конденсованих систем з використанням методології *in silico*

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет

**Автори:** Красовська Н.І., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.

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

3. **Джерело інформації:** Pyrrolo[1,2-*a*]azolo-(azino)-[*c*]quinazolines and their derivatives as 15-LOX inhibitors: Design, in vitro studies and QSAR-analysis. *Journal of Research in Pharmacy (J. Res. Pharm.)*, 2021, 25(5): 1-9. <https://doi.org/10.29228/jrp.2021.00>; Carboxyl-containing quinazolines and related heterocycles as carriers of anti-inflammatory activity. *Zaporozhye medical journal*, 2022, 24(1), 91-101. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.1.241286>.

(назва, рік видання, вихідні данні тощо)

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у навчально-дослідницькій та науковій роботі кафедри загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького

(назва закладу)

5. **Термін впровадження:** з 01.12.2022 р.

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

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Спрямований пошук протизапальних агентів у ряду карбоксимісних [1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінів та їх конденсованих систем з використанням методології <i>in silico</i> (молекулярний докінг, лікоподібність, QSAR-аналіз) для звуження комбінаторних віртуальних бібліотек. Дані способи застосовуються у науковій роботі кафедри та можуть бути використані у різних галузях хіміко-фармацевтичного синтезу.		

**Зауваження, пропозиції:** продовжувати використанням методологій *in silico* у пошуку лікарських засобів, а також освоїти нові методи, наприклад, adme-аналіз, фармакопрофре моделювання тощо.

Завідувач кафедри загальної,  
біонеорганічної, фізикоїдної хімії  
Львівського національного медичного  
університету ім. Д. Галицького  
д.фарм.н., професор

І.В. Драпак



## Додаток Б.5



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор ЗВО з науково-педагогічної роботи  
Національного фармацевтичного університету  
д.фарм.н. професор

Інна ВЛАДИМИРОВА

20\_\_ р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка препаративних методів синтезу карбоксивмісних піроло[1,2-*a*][1,2,4]-триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, як перспективних протизапальних агентів з новими механізмами дії

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет

**Автори:** Красовська Н.І., Антипенко О.М., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.

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

3. Джерело інформації: Tandem heterocyclization of 2-(azolyl-(aziny)-)anilines as an efficient method for preparation of substituted pyrrolo[1,2-*a*]azolo-(azino)-[*c*]quinazolines. *J. Heterocyclic Chem.*, **2020**, 57(3):1249-1260. <https://doi.org/10.1002/jhet.3862>; Pyrrolo[1,2-*a*]azolo-(azino)-[*c*]quinazolines and their derivatives as 15-LOX inhibitors: Design, in vitro studies and QSAR-analysis. *Journal of Research in Pharmacy (J. Res. Pharm.)*, **2021**, 25(5): 1-9. <https://doi.org/10.29228/jrp.2021.00>.

(назва, рік видання, вихідні данні тощо)

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у навчально-дослідницькій та науковій роботі кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (протокол № 5 від "16" листопада 2022 р.)

(назва закладу)

5. **Термін впровадження:** з 01.12.2022 р.

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

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Розроблено препаративні методи синтезу карбоксивмісних піроло[1,2- <i>a</i> ][1,2,4]-триазоло[1,5- <i>c</i> ]хіназолінів тандемною гетероциклізацією 3- <i>R</i> -5-(2-амінофеніл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазолів з кетокарбоновими кислотами, досліджена протизапальна активність та здатність інгібувати ліпооксигеназу (ЛОГ). Дані способи застосовуються у навчально-дослідницькій та науковій роботі кафедри та можуть бути використані у різних галузях хіміко-фармацевтичного синтезу.		

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по розробці препаративних методів синтезу карбоксивмісних піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів, вивченню протизапальної активності та механізмів дії у даному ряді сполук.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії, проф.

Вікторія ГЕОРГІЯНЦ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з наукової роботи  
 Запорізького національного університету  
 Д.істор.н., проф. Т.М. Васильчук  
 2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин з протизапальною дією серед карбоксивмісних [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів з використанням методології *in silico* та *in vivo*

(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет  
**Автори:** Красовська Н.І., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.  
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)

3. **Джерело інформації:** Krasovska N.I. (2022). Approaches to synthesis of ([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-yl)benzoic acids as potential anti-inflammators. *Farmatsevtichnyi zhurnal (Фармацевтический журнал)*, 3: 44-54. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.05>; Krasovska N., Stavitskiy V., Nosulenko I., Karpenko O., Voskoboinik O., Kovalenko S. (2021). Quinazolin-containing hydrazides of dicarboxylic acids and products of their structural modification – novel class of anti-inflammatory agents. *Acta Chimica Slovenica*, 68. <https://doi.org/10.17344/acsi.2020.6440>

(назва, рік видання, вихідні дані тощо)

**Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідній та науковій роботі кафедри хімії Запорізького національного університету

(назва закладу)

4. **Термін впровадження:** з 01.12.2022 р.

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

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджують
Розроблено методи синтезу оригінальних 2-карбоксиалкіл-(арил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]-хіназолінів з використанням 4+1-гетероциклізації, та окислювальної циклізації. З використанням методології <i>in silico</i> та <i>in vivo</i> виявлено сполуки із значною протизапальною активністю, які представляють значний інтерес для подальшої структурної модифікації та вивчення механізму дії. Фрагменти роботи випробувані у науково-дослідній процес серед магістрів та наукову роботу кафедри, а одержані результати можуть бути застосовані для подальшого пошуку нових сполук з зазначеним видом активності.		

6. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати цілеспрямований пошук протизапальних агентів, їх структурну модифікацію та вивчення механізмів дії з використанням методології *in vitro* серед карбоксивмісних [1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінів.

Завідувач кафедри хімії  
 Запорізького національного університету  
 професор, д.біол.н.,

О.А. Бражко



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Stavytskyi V., Voskoboinik O., Antypenko O., Krasovska N., Shabelnyk K., Konovalova I., Shishkyna S., Kholodniak S., Kovalenko S. (2020). Tandem heterocyclization of 2-(azolyl-(azinyl-))anilines as an efficient method for preparation of substituted pyrrolo[1,2-*a*]azolo-(azino-)[*c*]quinazolines. *J. Heterocyclic Chem.*, 57(3):1249-1260. <https://doi.org/10.1002/jhet.3862>.
2. Krasovska N., Stavytskyi V., Nosulenko I., Karpenko O., Voskoboinik O., Kovalenko S. (2021). Quinazolin-containing hydrazides of dicarboxylic acids and products of their structural modification – novel class of anti-inflammatory agents. *Acta Chimica Slovenica*, 68. <https://doi.org/10.17344/acsi.2020.6440>.
3. Krasovska N.I., Stavytskyi V.V., Kholodniak O.V., Antypenko O.M., Voskoboinik O.Yu., Kovalenko S.I. (2021). Pyrrolo[1,2-*a*]azolo-(azino-)[*c*]–quinazolines and their derivatives as 15-LOX inhibitors: Design, in vitro studies and QSAR-analysis. *Journal of Research in Pharmacy (J. Res. Pharm.)*, 25(5): 1-9. <https://doi.org/10.29228/jrp.2021.00>.
4. Krasovska N. I., Stavytskyi V. V., Nosulenko I. S., Voskoboinik O. Yu., Kovalenko S. I. (2022). Carboxyl-containing quinazolines and related heterocycles as carriers of anti-inflammatory activity. *Zaporozhye medical journal*, 24(1), 91-101. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.1.241286>.
5. Krasovska N.I. (2022). Approaches to synthesis of ([1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolin-2-yl)benzoic acids as potential anti-inflammators. *Farmatsevtichnyi zhurnal (Фармацевтический журнал)*, 3: 44-54. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.05>.
6. Пат. на корисну модель 142661 Україна, МПК (2020.01), С07D 253/00. 4а-*R*-5,6-Дигідропіроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло-(тетразоло-)-[1,5-*c*]хіназолін-7-(4аН)-они // Ставицький В. В., Красовська Н.І., Антипенко О. М., Шабельник К. П., Холодняк С.В., Воскобойник О.Ю, Коваленко С.І. (UA). заявка №ч 2019 10920; Заявл. 05.11.2019; Опубл. 25.06.2020,. Бюл. № 12.



7. Ставицький В.В., Красовська Н.І., Воскобойнік О.Ю., Мартиненко Ю.В., Коваленко С.І. Фрагмент-орієнтований дизайн у спрямованому пошуку протизапальних агентів серед заміщених азоло-(азино-)[с]хіназолінів та їх конденсованих аналогів. *Мат. науково-практ. 89 конф. з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (19-20.09.2019): у 2 т. / редкол.: А. А. Котвіцька та ін. – Харків: НФаУ, 2019. – Т. 1. – С.69.*

8. Stavytskyi V., Krasovska N., Voskoboinik O., Kovalenko S. Purposeful search of novel anti-inflammatory agents among substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]azolo-(azino-)[c]quinazolines. 10th International Pharmaceutical Conference «Science and Practice 2019» (15.11.2019), Kaunas, Lithuania, 2019, С. 105. .

9. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С., Коваленко С.І. Підходи до синтезу, модифікація та протизапальна активність етил 2-([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)-карбонових кислот. *Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ-2020» (10.04.2020), м. Дніпро. – Дніпро: «Середняк Т.К.», 2020. – 180-181.*

10. Krasovska N., Stavytskyi V., Nosulenko I., Berest G., Voskoboinik O., Kovalenko S.. Search for compounds with 15-LOX-inhibitive activity among carboxycontaining azolo-(azino-)-[c]quinazolines. International E-conference «Contemporary pharmacy: issues, challenges and expectations!» (23.10.2020). Lithuania, Kaunas, **2020**, С.53. ISBN 978-9955-15-669-7.

11. Красовська Н.І., Ставицький В.В., Шабельник К.П., Антипенко О.М., Носуленко І.С., Берест Г.Г., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. Заміщені піроло[1,2-а]азоло-(азино-)[с]хіназоліни – перспективний клас протизапальних агентів. *Мат.науково-практичн. конф. з міжнародною участю «Актуальні питання фармакології та медичної біохімії, присвяченої 100-річчю з дня народження проф. О.О. Столярчука» (15-16.10.2020), Вінниця, **2020**. С. 29-32.*



12.Красовська Н.І., Ставицький В.В., Коваленко С.І., Девіняк О.Т. Фармакофорні моделі для віртуального скринінгу потенційних протизапальних засобів серед похідних піроло[1,2-*a*]триазоло-(триазино-)[*c*]хіназолінів. Abstract the 6th International scientific and practical conference «Priority directions of science and technology development» (February 20-22, 2021) SPC «Sci-conf.com.ua», Kyiv, Ukraine. **2021**. P.158-161.

13.Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С., Берест Г.Г.. Протизапальна активність моно- та дикарбоксилвмісних хіназолінів та споріднених гетероциклічних сполук. Матеріали XXVIII Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М.О. Валяшка «Topical issues of new medicines development» (18-19 березня 2021 р., Харків). – Харків: НФаУ, **2021**. - С.347-349.

14.Красовська Н.І., Ставицький В.В., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. Особливості формування карбоксивмісних хіназолінів та [1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінів на основі арилдикарбонових кислот. Мат. V Всеукраїнської наукової конференції «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ-2021» (10.04.2021, Дніпро). – Дніпро, **2021**. С. 153-155.

15.Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. 2- та 5-карбоксиалкілвмісні[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни – потенційний клас протизапальних агентів. Мат. міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (16 квітня 2021 р.). – Х. : НФаУ, 2021. - С.122.

16.Красовська Н.І., Ставицький В.В., Носуленко І.С. 2-(5-)карбоксиалкіл[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназоліни – потенційні антифлогістики. Мат. Всеукраїнської наукової конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2021» (15-16.04.2021, Запоріжжя). – Запоріжжя, 2021. - С. 34.

17.Холодняк С.В., Красовська Н.І., Ставицький В.В., Коваленко С.І. Особливості взаємодії 2-(3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)анілінів з кетокарбоновими



кислотами та біологічні властивості синтезованих сполук. Мат. науково-практ. конф. з міжнародною участю «Current Trends in Pharmaceutical Chemistry and Standardization of Medicines» (25.26.05.2020). – Тернопіль: ТНМУ, 2021.– С.30-31.

18.Красовська Н.І., Неліпа А.В. Синтез (2-*R*-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-5-іл)арилкарбонових кислот як потенційних протизапальних агентів. Мат. Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (04.02.2022, Запоріжжя). – Запоріжжя, ЗДМУ, 2022. – С. 79-80.

8295626734501213



На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;  
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: КРАСОВСЬКА НАТАЛЯ ІГОРІВНА 2949417645;  
Належність до Юридичної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;  
Код юридичної особи в ЄДР: 2949417645;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 248197DDFAB977E50400000885AEC007717E003;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;  
Тип носія особистого ключа: Незахищений;  
Тип підпису: Удосконалений;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису: 14:53 01.02.2023;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)