

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ОВСЯНИКОВА ЮЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 547.856.1:547.583.5:542.957.2:615.213:615.2

**СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
ПОХІДНИХ БЕНЗО- І ТІЄНО[3,2-*d*]-3,4-ДИГІДРОПРИМІДИН-4-ОНІВ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Шемчук Леонід Антонович
*Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри органічної хімії*

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
Коваленко Сергій Іванович
*Запорізький державний медичний університет,
Завідувач кафедри органічної та біоорганічної хімії*

кандидат фармацевтичних наук
Хайрулін Андрій Рашидович
старший науковий співробітник відділу синтезу фізіологічно-активних речовин ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

Захист відбудеться «12» жовтня 2016 р. о 10⁰⁰ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «10» вересня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради, проф.

В.А. Георгіянци

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогоднішній день залишається актуальною проблема пошуку нових ефективних лікарських засобів, незважаючи на те, що на сучасному фармацевтичному ринку широко представлені як брендові, так і генеричні лікарські препарати різних фармакологічних груп. Одним із перспективних класів хімічних сполук з точки зору пошуку на їх основі нових біологічно активних речовин (БАР) є похідні 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну. Відомо, що представники даного ряду знаходять широке застосування в сучасній медичній практиці. Так, на фармацевтичному ринку України представлені такі лікарські засоби, як празозин, доксазозин, теразозин тощо. Крім того, регулярно в фахових виданнях публікуються нові відомості щодо можливостей фармакологічного застосування похідних даного класу сполук. Зокрема, в рядах 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну описано речовини з високим рівнем антихолінестеразної, протимікробної, фунгіцидної, протималарійної, церебропротекторної, протисудомної, бронходилаторної та багатьох інших властивостей. Знайдені сполуки, які є блокаторами кальцієвих каналів Т-типу, проявляють протипухлинну дію проти лінії клітин лейкемії HL-60. Враховуючи цей факт, пошук нових ефективних малотоксичних речовин серед представників даного класу хімічних сполук є актуальним завданням сучасної фармації та медицини.

Синтез нових похідних даної гетероциклічної системи є одним із основних наукових напрямів кафедри органічної хімії Національного фармацевтичного університету (наукові школи д. хім. н., проф. Петюніна П.О., акад. НАН України, д. фарм. н., д. хім. н., проф. Черних В.П.).

Крім того, привабливими як із синтетичної, так і з точки зору дослідження біологічних властивостей, є похідні гетероциклічної системи тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону, які можна розглядати як структурні аналоги 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну. Серед похідних тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону також широко представлені сполуки, що виявляють різнобічні види фармакологічної дії, зокрема антагоністи CRF-рецепторів, які використовуються у лікуванні депресивних розладів, антагоністи метаботропних глутаматних рецепторів (mGluR), речовини з протизапальною, антигіперліпідемічною, нейропротекторною, протисудомною, протівірусною, фунгіцидною дією, інгібітори РІМ-кінази, що використовуються в протипухлинній терапії, а також речовини, перспективні при лікуванні остеопорозу та аутоімунних захворювань. Таким чином, синтез таких сполук дозволяє розширити ряди потенційних біологічно активних речовин в рядах конденсованих систем піримідин-4-ону.

Наведені факти обґрунтовують доцільність синтезу нових сполук – похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну та тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських препаратів синтетичного походження», номер державної реєстрації 0103U000475 (термін дії 2003 – 2013 р.), «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на

основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій», номер державної реєстрації 0114U000943 (термін дії 2014 – 2019 р.), та проблемної комісії «Фармація» МОЗ України.

Мета і задачі дослідження. Метою даної роботи є одержання нових біологічно активних речовин у рядах похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну та тієно[3,2-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-ону і пошук можливостей їх подальшого фармакологічного застосування.

Задачі дослідження:

- Одержати БАР, що поєднують у своїй структурі два високоактивних фармакофора: хіназолінове ядро та залишки моно- або дикарбонових кислот.
- Дослідити перетворення похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів, які містять естерну групу в положеннях 2 та/або 3, в умовах реакції Гриньяра.
- Синтезувати фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти та дослідити його перетворення в реакціях з похідними моно- та дикарбонових кислот.
- Розробити препаративну методику синтезу 3-аміно-2-*R*-7-(*R'*-арил)-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-онів та отримати їх функціоналізовані похідні.
- Дослідити фізико-хімічні властивості та довести будову синтезованих сполук.
- Провести дослідження одержаних речовин *in silico* та, з урахуванням одержаних даних, спланувати фармакологічний скринінг синтезованих сполук.
- За результатами скринінгу встановити закономірності зв'язку «будова-дія» та обрати найбільш перспективні біологічно активні речовини для подальших фармакологічних досліджень з метою створення на їх основі нових лікарських засобів.

Об'єкт досліджень – цілеспрямований синтез БАР в ряду похідних 2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)етанової кислоти, 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти та 3-аміно-2-*R*-7-*Ar*-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону.

Предмет досліджень – методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних на основі метил 2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетату, фурфуриламиду 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти та 3-аміно-2-*R*-7-(*R'*-арил)-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону та його похідних, методи дослідження фізико-хімічних властивостей та біологічної активності синтезованих сполук, встановлення закономірностей «хімічна структура – біологічна активність».

Методи дослідження – синтез сполук з використанням різноманітних хімічних реакцій (ацилювання, циклодегідратація, реакція Гриньяра та ін.); доведення структури та індивідуальності синтезованих сполук з використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу (ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопія, мас-спектрометрія, елементний аналіз); дослідження біологічних властивостей з використанням стандартних методик (в системах *in silico*, *in vitro* та *in vivo*); аналіз отриманих результатів та їх узагальнення.

Наукова новизна. Вперше синтезовані *N*-етоксаліл-, *N*-(гідразинодикарбоніл)-, *N*-сукциніл-, *N*-сукцинімідо-, *N*-ацетил-, *N*-бензоїл-2-(4-

оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетогідразида – потенційні БАР, що поєднують у своїй структурі два високоактивних фармакофора: хіназолінове ядро та залишки моно- або дикарбонових кислот.

Досліджено взаємодію похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, які містять естерну групу у положенні 2 або 3 з арилмагнійбромидами(йодидами) та встановлено, що дана взаємодія відбувається лише за естерною групою і, навіть при значному надлишку реагенту, перебігає без участі карбонільної групи в положенні 4 та не призводить до розкриття дигідропіримідинового циклу.

Вперше синтезовано фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти та на його основі відповідні сукцинімід та фталімід, а також трициклічні 2-метил-3-фурфурил-3*H*-[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діон та 3-фурфурил-3*H*-[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діон.

Запропоновано новий препаративний метод синтезу 3-аміно-2-*R*-7-(*R'*-феніл)-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-онів взаємодією гідразида 3-аміно-4-(*R*-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти з аліфатичними карбоновими кислотами. На його основі отримано нові функціоналізовані похідні 3-аміно-2-*R*-7-(*R'*-феніл)-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону: 3-*N*-ацильні похідні, метансульфонамід, несиметричні сечовини, Шиффові основи та *N*-пірильну похідну.

Вперше одержано дані про біологічну активність синтезованих похідних бензо- і тієно[3,2-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-онів. Знайдено сполуки, які виявили снодійну, протисудомну, антидепресивну, антидіабетичну активності та є перспективними БАР.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано препаративні методики синтезу нових похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну та тієно[3,2-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-ону, що дозволяє розширити арсенал потенційно біологічно активних речовин, зокрема таких, які містять у своїй структурі високоактивні фармакофори (залишки дикарбонових кислот, бензилової кислоти, бензгідролу, тощо).

Проведений фармакологічний скринінг виявив серед синтезованих сполук речовини, які виявляють протисудомну, снодійну, антидепресивну та антидіабетичну дію та є перспективними БАР для подальших фармакологічних досліджень.

Результати, одержані при виконанні дисертаційної роботи, впроваджено в науково-дослідний та навчальний процес кафедри біоорганічної та органічної хімії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кафедри біоорганічної, органічної та фармацевтичної хімії Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького (м. Львів), кафедри медичної та біоорганічної хімії Харківського національного медичного університету (м. Харків), кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя), кафедри хімії та охорони праці Донбаської державної машинобудівної академії (м. Краматорськ).

Особистий внесок здобувача. У наукових працях, опублікованих із співавторами Шемчуком Л.А., Черних В.П., Арзумановим П.С., Аль-Асри Дж. М., Левашовим Д.В., Ситніком К.М., Кравченко В.М., Загайком А.Л., Філімоненко В.П. Особисто автором виконані:

- пошук та аналіз літератури щодо методів синтезу, хімічних властивостей і біологічної дії похідних бензо- і тієно[3,2-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-онів;
- синтез нових похідних бензо- і тієно[3,2-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-онів та проміжних сполук;
- дослідження реакційної здатності синтезованих сполук;
- обробка, аналіз та оформлення результатів синтетичних, фізико-хімічних та біологічних досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на: IV Українській конференції «Домбровські хімічні читання 2010» (Львів, 2010), VII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2010), XIV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2010), конференції «Actual questions of development of new drugs» (Харків, 2014), Українській науково-практичній конференції «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2014), конференції «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2015), дистанційній науково-практичній конференції «Иновации в медицине и фармации – 2015» (Мінськ, 2015).

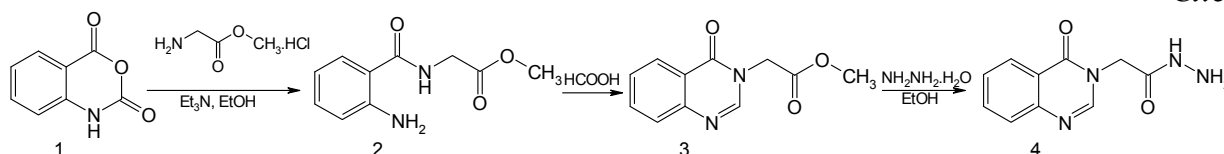
Публікації. Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 6 статтях (у наукових фахових виданнях), 1 патенті України на корисну модель і 7 тезах доповідей на з'їздах та науково-практичних конференціях різних рівнів.

Структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаної літератури, додатків. Загальний обсяг дисертації складає 134 сторінок, з них 119 сторінок основного тексту. Робота ілюстрована 55 схемами, 10 рисунками, 27 таблицями. Перелік використаних джерел літератури містить 134 найменування, серед яких 115 – іноземних авторів.

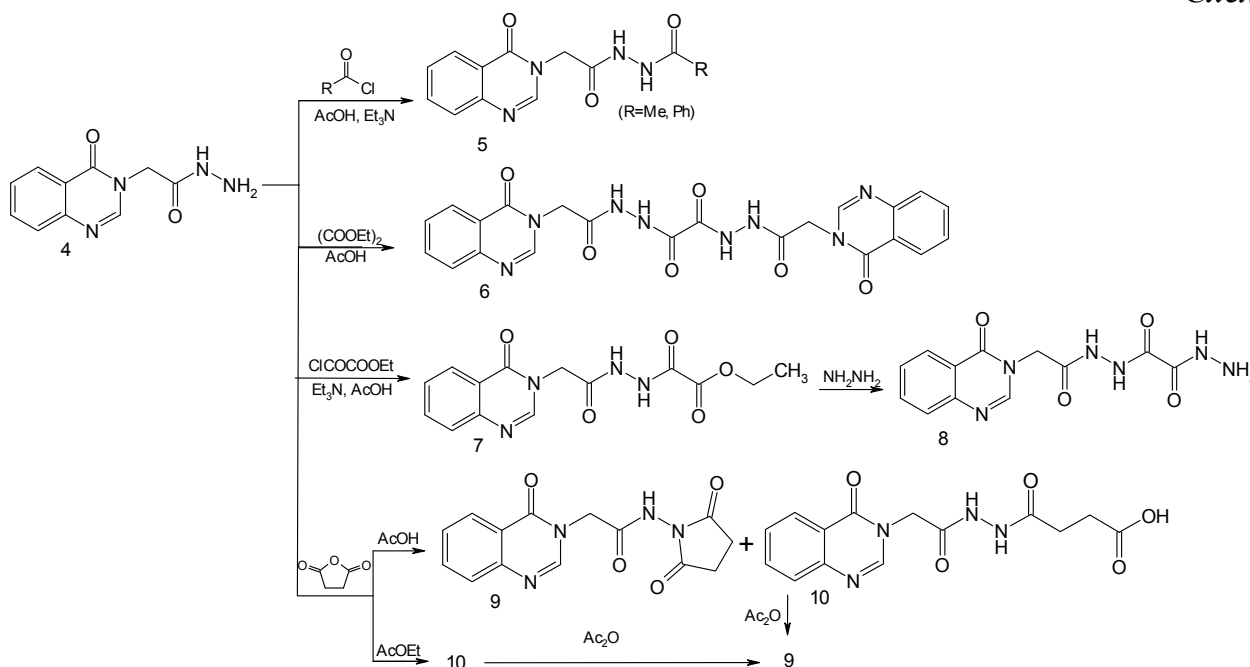
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Методи синтезу, хімічні властивості та біологічна дія похідних бензо- і тієно[3,2-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-онів (огляд літератури). Проаналізовано та узагальнено літературні дані щодо сучасних методів синтезу похідних бензо- і тієно[3,2-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-онів, їх фізико-хімічних властивостей та можливостей фармакологічного застосування.

Синтез та хімічні перетворення нових похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну на основі метил 2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетату та фурфуриламиду 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти. Синтез нових похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів здійснювали на основі метил 2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетату (3), який отримували дією на ізотопний ангідрид (1) метилгліцинату з утворенням N-(*o*-амінобензоїл)метил гліцинату (2) та подальшою гетероциклізацією останнього нагріванням в мурашиній кислоті. Дією на сполуку (3) гідразин-гідрату було отримано 2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетогідрозид (4; схема 1).

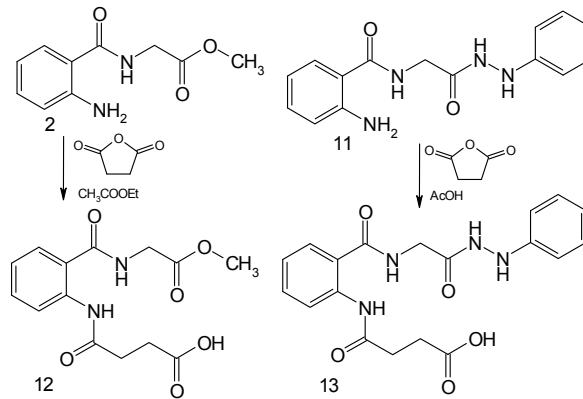


Гідрозид (4) вводили у взаємодію з різноманітними ацилюючими реагентами. При ацилюванні хлорангідридами оцтової та бензойної кислот було виділено N-ацетил- та N-бензоіл-2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетогідрозиди (5). При взаємодії гідрозиду (4) з еквімолярною кількістю діетилоксалату було виділено біспохідне (6). Заміна реагенту на етоксалілхлорид дозволила отримати цільовий N-етилксаліл-2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетогідрозид (7). Взаємодія останнього з гідрозин-гідратом в етанолі приводила до утворення відповідного 2-оксо-2-{N'-[2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетил]гідрозино} ацетогідрозиду (8; схема 2).

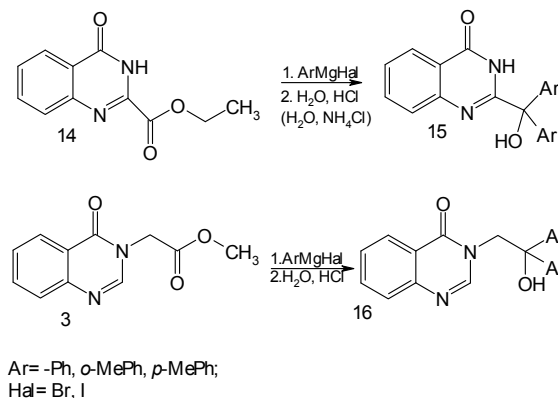


При ацилюванні гідрозиду (4) бурштиновим ангідридом в оцтовій кислоті при нагріванні утворювалась суміш двох продуктів – N-сукцинімідо-2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетаміду (9) та N-сукциніл-2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетогідрозиду (10). При проведенні даної взаємодії в середовищі етилацетату було отримано чистий продукт (10), який (так само, як і суміш продуктів (9) та (10)) при подальшому нагріванні в оцтовому ангідриді циклізувався з утворенням іміду (9).

Ацилюванням N-(o-амінобензоїл)метилгліцинату (2) та N-(фенілгідрозину-карбонілметил)антраніламід (11) бурштиновим ангідридом одержано N-(o-сукциніламінобензоїл)метилгліцинат (12) та N-(фенілгідрозинокарбонілметил)-N'-сукцинілантраніламід (13), відповідно (схема 3). Провести гетероциклізацію останніх нагріванням в оцтовій кислоті або в оцтовому ангідриді як без, так і за присутності безводного натрію ацетату або триетиламіну, не вдалось.



Проведений літературний пошук показав, що взаємодія похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну з реактивами Гриньяра є малодослідженою. Напрямок даної взаємодії залежить від наявності замісників у положеннях 2 та 3. Було заплановано дослідити перетворення в умовах реакції Гриньяра похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, які містять естерну групу в положенні 2 та/або 3. В якості субстратів було обрано 2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін (14) та метил 2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетат (3) (не заміщені по положенню 3 та 2, відповідно), а також метил (2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)ацетат (20), який містить естерні групи в обох зазначених положеннях. При взаємодії хіназолінів (14) та (3) з арилмагнійгалогенідами були одержані похідні (15) та (16), відповідно (схема 4). В обох випадках реакція зупинялась на стадії взаємодії з естерною групою, семикратний надлишок реагенту не впливав на результат даної взаємодії.

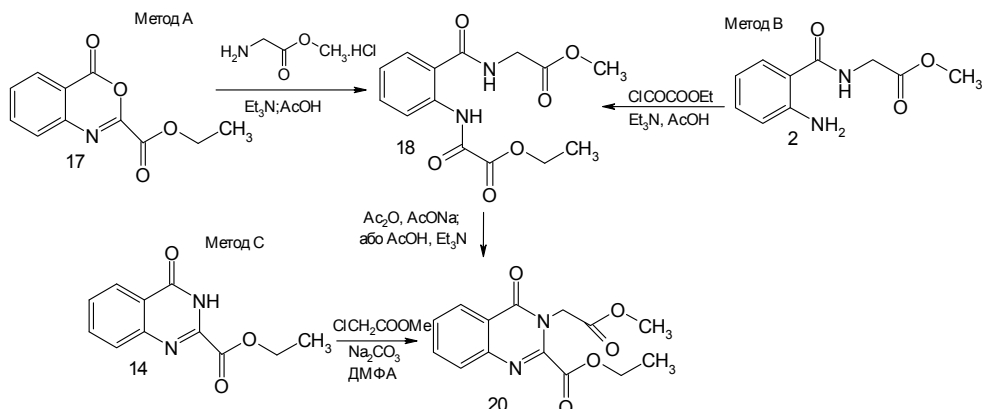


Наступним етапом наших досліджень було дослідити реакцію ациклического та циклічного діестерів (18; 20) з реактивами Гриньяра. Діестери (18; 20) було синтезовано двома методами. Методом А на 2-карбетокси-4Н-3,1-бензоксазин-4-он (17) діяли метилгліцинату гідрохлоридом; методом В N-(*o*-амінобензоїл)метил гліцинат (2) ацилювали етоксалілхлоридом в середовищі оцтової кислоти за присутності триетиламіну з утворенням метил N-(*o*-етилноксаліламінобензоїл)гліцинату (18) (схема 5). У порівнянні метод В є оптимальним, оскільки потребує менших затрат часу та дає більш високий вихід цільового продукту.

Метил 2-(2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетат (20) також було одержано за двома методами. Згідно з першим, речовину (18) піддавали

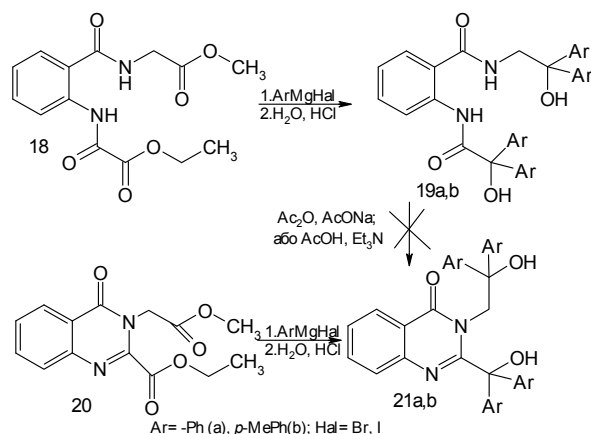
циклодегідратації за різних умов. При нагріванні даної речовини в оцтовому ангідриді або в оцтовій кислоті циклізація не відбувалась. Також одержати цільовий хіназолінон (20) не вдалося при нагріванні сполуки (18) в середовищі висококиплячих розчинників, таких як етиленгліколь або дифенілоксид. Хіназолінон (20) було виділено при нагріванні в оцтовому ангідриді в присутності натрію ацетату або в середовищі оцтової кислоти в присутності триетиламіну (схема 5). Згідно другого методу, хіназолінон (14) алкілували метилхлорацетатом в середовищі диметилформаміду за присутності натрію карбонату. При цьому сполука (20) була одержана з більш високим виходом.

Схема 5



Взаємодія сполук (18) та (20) з арилмагнійгалогенідами приводила до утворення N-(1,1-діарил-1-гідроксиет-2-іл)-N'-діарилгідроксиацетилантраніламідів (19a,b) та 2-(діарилгідроксиметил)-3-(1,1-діарил-1-гідроксиет-2-іл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів (21a,b), відповідно. Слід зазначити, що взаємодія перебігала лише за участю естерних груп, навіть при значному надлишку реагенту (1:7). При використанні арилмагнійбромідів виходи були дещо кращими, ніж при використанні відповідних арилмагніййодидів. Провести гетероциклізацію сполук (19a,b) не вдалось, що можна пояснити стеричними перешкодами (схема 6).

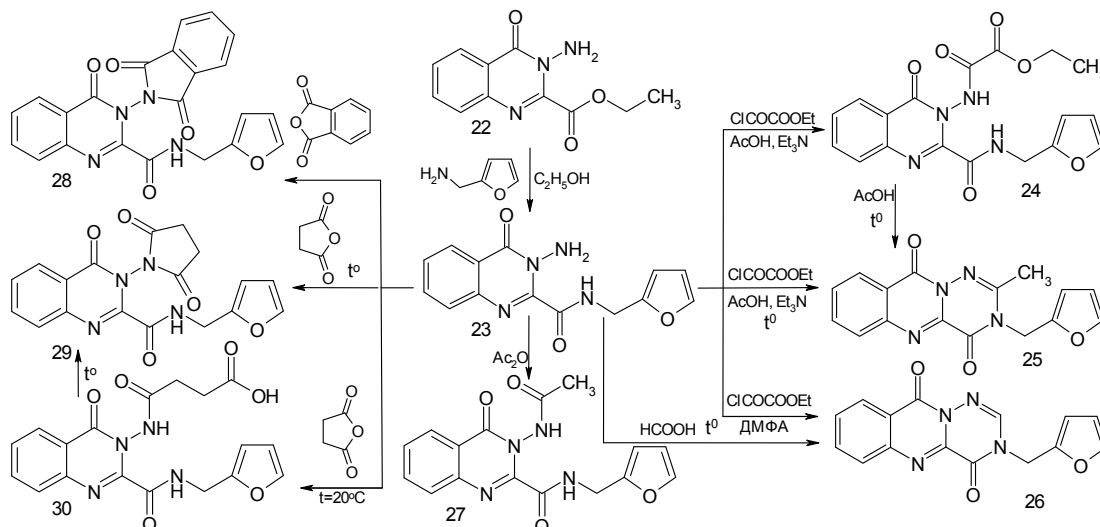
Схема 6



В продовження пошуку нових біологічно активних речовин – похідних хіназолінону, було заплановано синтез фурфуріламіду 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (23) та дослідження його перетворень в реакціях з різноманітними похідними моно- та дикарбонових кислот. Фурфуріламід

(23) було одержано амідуванням 3-аміно-2-карбетоксі-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (22) фурфуріламіном (схема 7).

Схема 7



Встановлено, що взаємодія фурфуріламіду (23) з етоксалілхлоридом в залежності від умов приводить до різних продуктів. Етоксалілування при кімнатній температурі дає очікуваний продукт ацилювання аміногрупи в положенні 3 хіназолінового кільця з утворенням сполуки (24). При проведенні реакції в середовищі оцтової кислоти при нагріванні було одержано трициклічний продукт – похідне 3-фурфурілтриазинохіназолінону – 2-метил-3-фурфуріл-3*H*-[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діон (25) та при нагріванні естероаміду (24) в середовищі льодяної оцтової кислоти також утворювалась та ж сама трициклічна похідна (25) як наслідок переацилювання.

При проведенні даної взаємодії в середовищі ДМФА відбувалось відщеплення естерної групи і як результат було одержано трициклічний продукт – 3-фурфуріл-3*H*-[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діон (26). Останній також вдалося одержати з більшим виходом кип'ятінням сполуки (23) в мурашиній кислоті.

Ацилювання фурфуріламіду (23) оцтовим ангідридом приводило до утворення продукту (27). При кип'ятінні хіназоліну (23) з фталевим або бурштиновим ангідридами одержано іміди (28) та (29), відповідно. Якщо реакцію з бурштиновим ангідридом проводити без нагрівання, то спочатку можна виділити кислоту (30), яка навіть при незначному нагріванні замикається в сукцинімід (29).

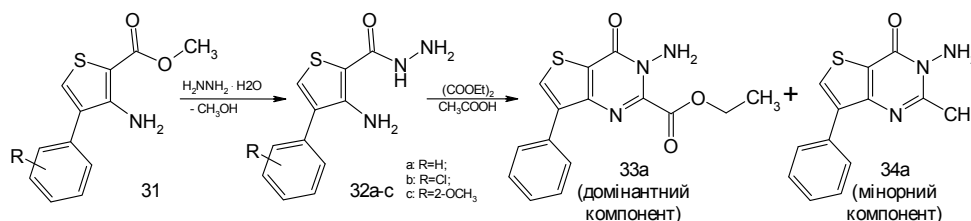
Будову отриманих речовин підтверджували методом ЯМР ¹H – спектроскопії та даними елементного аналізу.

Синтез та хімічні перетворення нових похідних 3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону. Гідразид антранілової кислоти є зручною синтетичною платформою в синтезі гетероциклічних сполук. Одним із завдань дослідження стало перенести дану взаємодію на гетероциклічний аналог – гідразид 3-аміно-4-арил-тіофен-2-карбонової кислоти та на його основі синтезувати похідні тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону.

Синтез вихідних гідразидів 3-аміно-4-арилтіофен-2-карбонової кислоти (32) проводили дією на метиловий естер 3-аміно-4-арилтіофен-2-карбонової кислоти (31) гідразин гідрату (схема 8). Було здійснено спробу одержати 3-аміно-2-карбетоксі-7-

феніл-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-он (33а) нагріванням гідразиду (32а) з діетилноксалатом в середовищі оцтової кислоти, але, згідно даних, отриманих за допомогою ^1H ЯМР-спектроскопії, виявилось, що дана взаємодія призводить до утворення суміші продуктів.

Схема 8



В ^1H ЯМР спектрі (рис. 1) спостерігаються сигнали протонів структурних фрагментів очікуваної сполуки (33а) відповідних інтенсивностей і мультиплетностей. Проте наявність інтенсивного піку при 2,66 м.ч. свідчить про присутність домішки. Виходячи з умов проведення реакції, ймовірно, цей сигнал відповідає протонам метильної групи та міг бути віднесеним або до домішки оцтової кислоти в речовині, або обумовлений утворенням мінорного продукту (34а). Враховуючи інтенсивність піку при 2,66 м.ч., вміст домішки становить приблизно 10%.

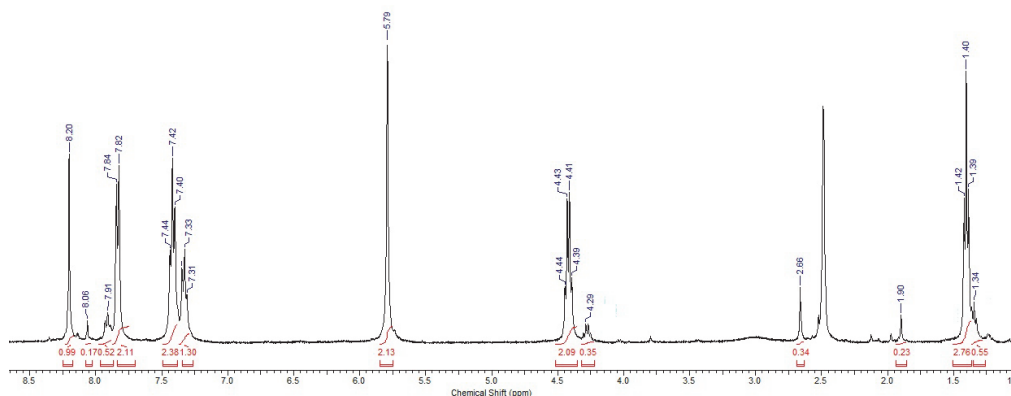


Рис. 1 ^1H ЯМР-спектр суміші (33а + 34а).

З метою встановлення ступеня чистоти отриманого продукту (33а) було додатково проведено мас-хроматографічне дослідження. На хроматограмі досліджуваного зразка спостерігаються два піки з різним часом виходу (рис. 2).

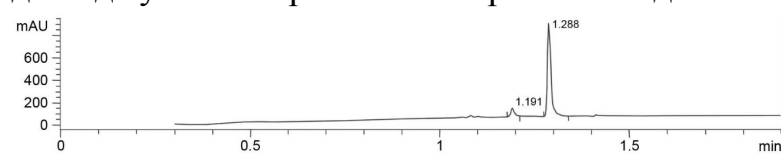


Рис. 2 Хроматограма суміші (33а+33б).

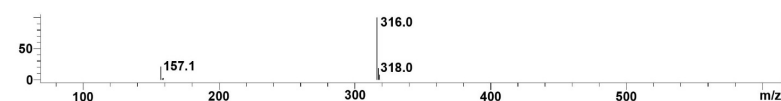


Рис. 3 Мас-спектр доміантного компонента в зразку сполуки (33а)

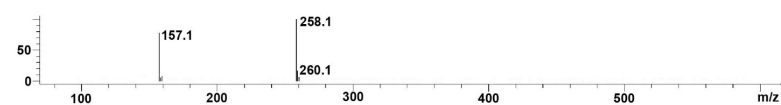


Рис. 4 Мас-спектр мінорного компонента в зразку сполуки (34а)

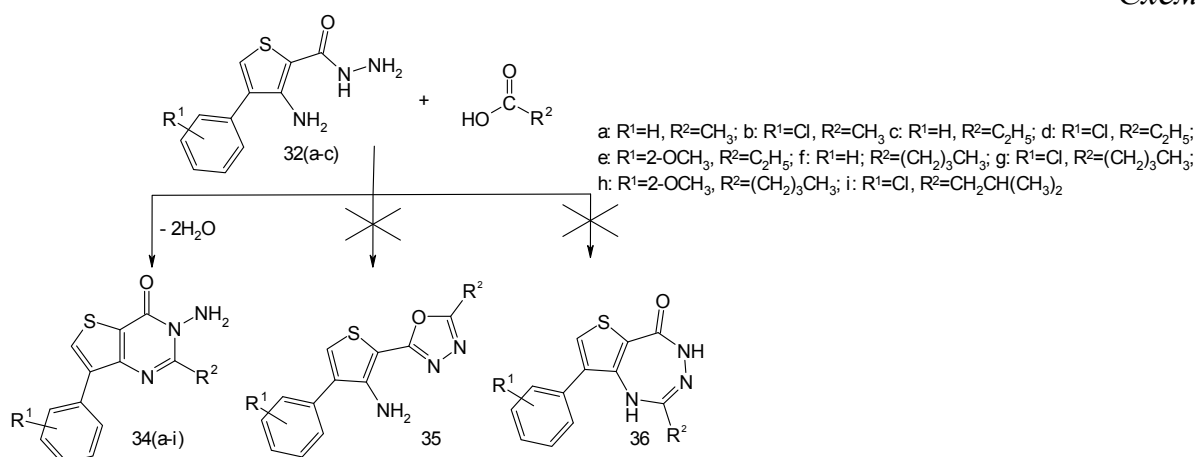
Площа під піками, а відповідно і співвідношення продуктів складає приблизно 8% та 92%, що підтверджує припущення про наявність домішки, виходячи з даних ^1H ЯМР спектроскопії. В мас-спектрах індивідуальних компонентів суміші наявні піки, що відповідають іонам MH^+ и MH^++2 (рис. 3, 4).

Наявність останнього, ймовірно пов'язана з ізотопним складом Сульфуру та додатково підтверджує структуру. Таким чином, молекулярна

маса основного компонента складає 315 а.о.м. і відповідає передбачуваному 3-аміно-2-карбетоксі-7-феніл-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону (33а). Молекулярна маса мінорного компонента складає 257 а.о.м. та відповідає структурі 3-аміно-2-метил-7-феніл-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону (34а). Для підтвердження було проведено контрольний дослід – нагрівали гідразид (32а) в оцтовій кислоті без діетилоксалату. Було встановлено, що гідразид (32а) є досить реакційноздатною сполукою та утворює продукт (34а) при нетривалому (30 хв.) нагріванні в середовищі оцтової кислоти. В ¹H ЯМР спектрі сполуки (34а) спостерігається синглетний сигнал протонів метильної групи при 2,6 м.ч., синглетний сигнал протонів аміногрупи при 5,90 м.ч.; на ділянці 7,35-7,49 складний мультиплет, який відповідає сигналам протонів *meta*- та *para*-положень фенільного радикалу; сигнали *ortho*-протонів фенільного радикала спостерігаються при 7,95 м.ч. у вигляді дублету, синглетний сигнал протона в положенні 6 тієнопіримідинового циклу спостерігається в слабкому полі при 8,33 м.ч.

Однак, запропонована структура 3-аміно-2-метил-7-феніл-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону (34а) не є єдиною можливою для продукту взаємодії гідразиду (32а) з оцтовою кислотою. Можна прогнозувати також утворення альтернативних продуктів циклізації (35: 36) з тією самою молекулярною масою – 257 а.о.м., структури яких також не суперечить даному ¹H ЯМР спектру (схема 9).

Схема 9



Вирішити цю проблему вдалось застосувавши гомоядерний ефект Оверхаузера (ЯЕО). Для структури (34а) інформативним є ЯЕО між аміно- та метильною групами. В експерименті при насиченні сигналу NH₂-групи (5,9 м.ч.) спостерігається збільшення сигналу з хімічним зсувом 2,60 м.ч. (рис. 5).

Разом з сигналом метильної групи спостерігається збільшена інтенсивність не тільки сигналу аміногрупи, але й води. Ймовірно, це пов'язано з тим, що зразок опромінювали на обмінних протонах. Оскільки аміногрупа обмінюється протонами з водою, не можна стверджувати, які саме протони – аміногрупи або води – викликають ядерний ефект Оверхаузера метильної групи. При насиченні сигналу метильної групи збільшується інтенсивність сигналу аміногрупи на 1,3% та окрім того, на 0,6% збільшується інтенсивність сигналу при 7,95 м.ч., який відноситься до *ortho*-протонів фенільного радикала (рис. 6). Даний факт є однозначним доказом будови продукту на користь структури (34а).

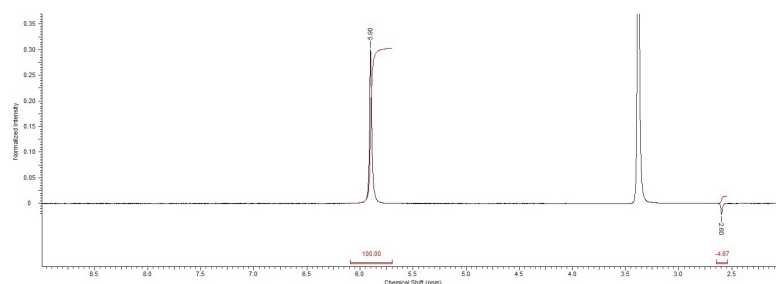


Рис. 5 ^1H ЯМР-спектр сполуки (3.4a): експеримент ЯЕО – насичення сигналу при 5,9 м.ч.

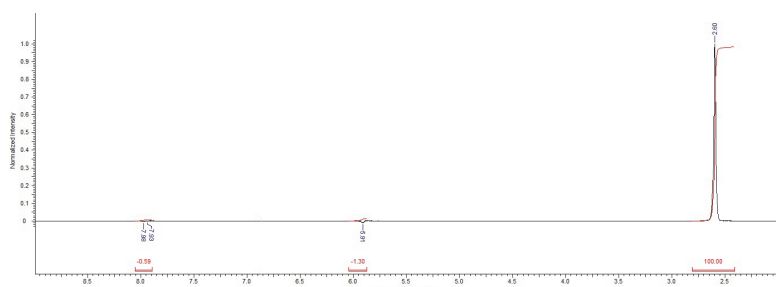
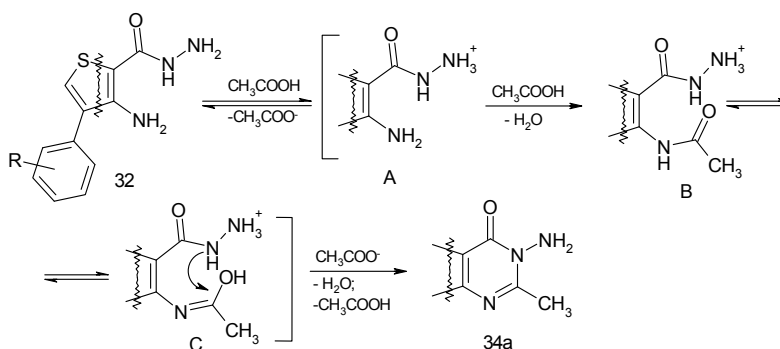


Рис. 6. ^1H ЯМР-спектр сполуки (3.4a): експеримент ЯЕО – насичення сигналу при 2,6 м.ч.

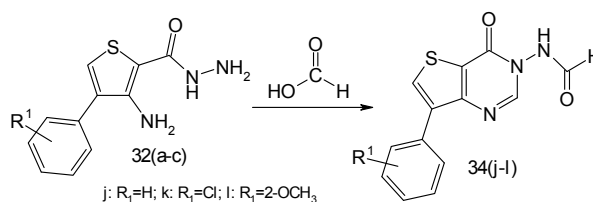
подальшому відбувається нуклеофільна атака амідного атома Нітрогену за карбонільною групою ацетильного фрагмента (або амідольного, який може утворюється в результаті таутомерної рівноваги). Нуклеофільна атака супроводжується дегідратацією та циклізацією інтермедіату С з утворенням тієно[3,2-*d*]піримідин-4-онового циклу (34a).

Схема 10



Враховуючи легкість, з якою перебігала наведена взаємодія, було вирішено використати даний метод, як препаративний для синтезу нових тієно[3,2-*d*]піримідин-4-онів з алкільними замісниками в положенні 2. Для цього нагрівали гідразиди (32a-c) з карбоновими кислотами аліфатичного ряду (пропіонова, валеріанова, ізовалеріанова), що привело до утворення відповідних 3-аміно-2- R^2 -7-(R^1 -феніл)-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-онів (34b-i; схема 9).

Сила кислот у вказаному ряду змінюється несуттєво, але, в той же час, значно збільшується температура кипіння та в'язкість. Останні дві характеристики, можливо, стали причиною зниження виходів цільових продуктів внаслідок збільшення ймовірності перебігу побічних реакцій і складностей на стадії виділення продуктів реакції. При використанні мурашиної кислоти циклізація гідразидів (32) в тієно[3,2-*d*]піримідин-4-онової цикл супроводжувалась додатковим формілюванням аміногрупи (сполуки 34j-l; схема 11).



Для доказу структури сполук (34а-і) додатково було використано метод мас-спектрометрії. В мас-спектрах спостерігаються піки молекулярних іонів та відповідні піки осколкових іонів (рис. 7).

Загальним для спектрів є наявність інтенсивного піка при $m/z=[M-29]^+$. Ймовірно, утворення такого іона супроводжується елімуванням частки HN_2 . Цей процес визначає напрямок первинної фрагментації. Перебіг альтернативного процесу з утворенням другого іона з таким самим значенням $m/z=[M-29]^+$ в результаті елімування частки CHO не можливий, оскільки не утворюється шестичленний інтермедіат з внутрішньомолекулярним водневим зв'язком за участі атома Гідрогену аміногрупи та атома Оксигену карбонільної групи, відповідно, перебіг перегрупування Мак-Лаферті в даному випадку неможливий. Наступний йон $m/z=[M-29-28]^+$ утворюється в результаті перегрупування в йон-радикалі з елімуванням нейтральної молекули (CO).

У вищих гомологів ($R^2 \geq C_2H_5$) подібний процес відбувається лише після фрагментації замісника R^2 (сполуки 34f-34i). В спектрах цих сполук спостерігаються піки з $m/z=[M-15]^+$ та $m/z=[M-42]^+$, утворення яких обумовлено елімуванням CH_3 і C_3H_6 ,

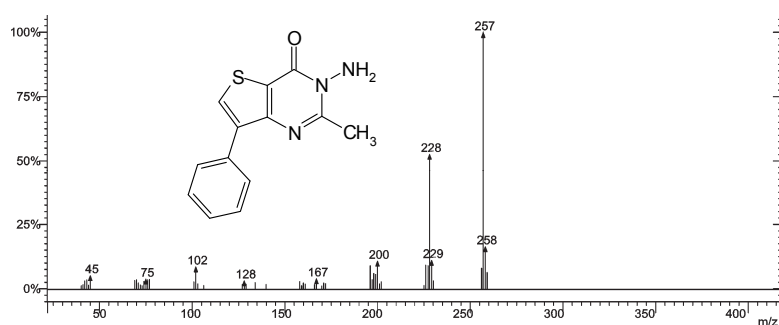


Рис. 7. Мас-спектр та фрагментація сполуки (34а)

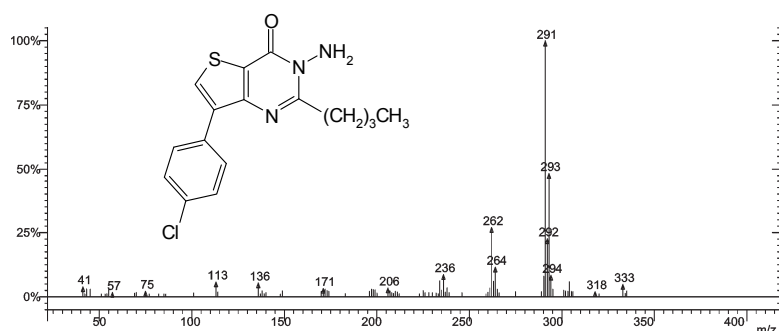


Рис.8 Мас-спектр та фрагментація сполуки (34g)

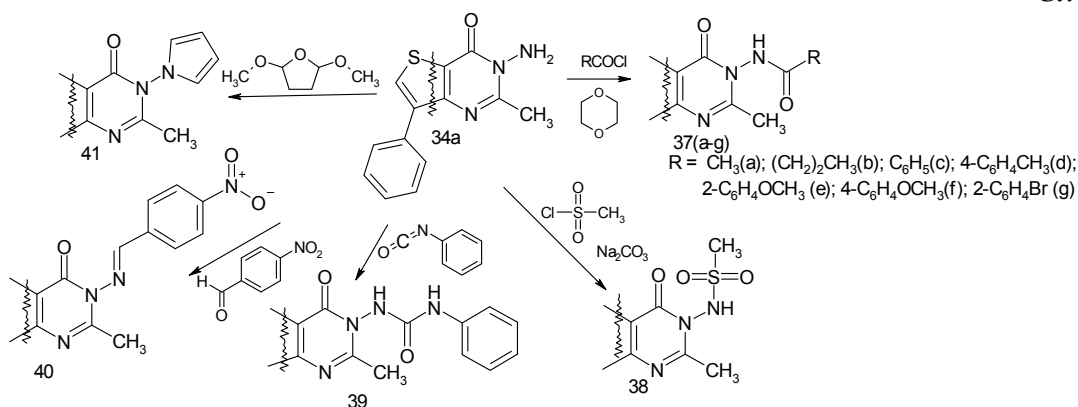
екзоциклічного формільного фрагмента, про що свідчить йон з $m/z=[M-28]^+$. Подальша фрагментація відбувається в наступній послідовності: відщеплення HN_2 , далі – CO . Таким чином, послідовне відщеплення від M^+ HN_2 та CO є характерним розпадом синтезованих 3-аміно-2- R -7-(R' -феніл)-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-онів.

відповідно (рис. 8)

Слід зазначити, що інтенсивність піка $m/z=[M-42]^+$ максимальна та досягає 100%, що свідчить про пріоритетність такого напрямку розпаду, інтенсивність молекулярного іона M^+ значно знижується. За іншим «сценарієм» відбувається фрагментація молекулярних іонів для сполук, отриманих циклізацією мурашиною кислотою (33j,k,l). В даному випадку спочатку відбувається елімування CO

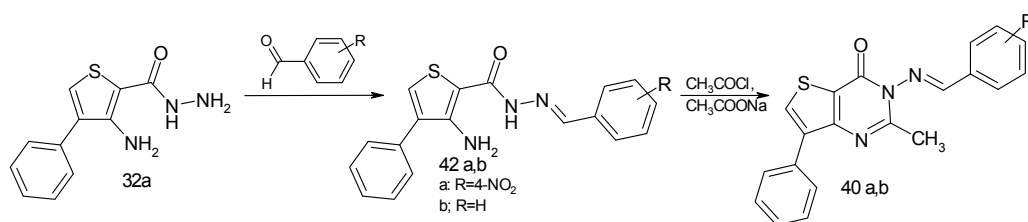
Знайдена реакція синтезу 3-аміно-2-R-7-(R'-феніл)-3H-тієно[3,2-d]піримідин-4-онів (34) виявилася зручним і ефективним методом конструювання тієнопіримідинової системи з використанням доступних реагентів в м'яких умовах, крім того, отримані речовини (34) є зручними субстратами для подальшої хімічної модифікації. Наступним етапом роботи стало вивчення реакційної здатності сполук (34) та отримання нових похідних тієно[3,2-d]піримідин-4-ону на їх основі. Так, обробкою тієно[3,2-d]піримідин-4-ону (34a) хлороангідридами карбонових кислот були отримані N-ацильні похідні (37a-g; схема 12), метансульфохлоридом – сульфонамід (38). Взаємодією аміну (34a) з фенілізоціанатом здійснено синтез сполуки (39). Модифікація аміногрупи в умовах реакції Пааля-Кнорра призводила до утворення відповідного N-пірильного похідного (41).

Схема 12



Досліджено також особливості взаємодії аміну (34a) з ароматичними альдегідами. Виявилось, що амін (34a) не реагує з бензальдегідом, але з задовільним виходом утворює продукт (40a) при використанні 4-нітробензальдегіду. Сполуку (40a) також було синтезовано зустрічним синтезом (схема 13). Для цього було одержано основу Шиффа (42) з гідразиду (32a), а потім, використовуючи її як базову структуру, формували тієнопіримідинову систему.

Схема 13



Використовуючи наведений підхід, вдалося синтезувати нові похідні, які не були одержані прямою взаємодією бензальдегіду та 3-аміно-2-метил-7-феніл-3H-тієно[3,2-d]піримідин-4-ону (34a), а для продукту (40a) спектральні характеристики виявилися ідентичними продукту прямої взаємодії аміну (3.4a) з 4-нітробензальдегідом. Змішана проба речовин, які одержали двома різними способами не давала депресії температури плавлення. Таким чином, використовуючи зустрічний синтез нам вдалося дещо розширити ряд похідних та додатково підтвердити будову продукту (40a).

Дослідження біологічної дії похідних бензо- і тієно[3,2-d]-3,4-дигідропіримідин-4-онів. Отримані за допомогою веб-сервісу *PASS Online* дані, щодо очікуваних видів фармакологічної активності синтезованих сполук в

отриманих рядах похідних бензо- і тієно[3,2-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-онів, а також антраніламідів, свідчать, що синтезовані сполуки мають проявляти центральні нейротропні ефекти (бензо[*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-они, антраніламід) та антидіабетичні властивості (тієно[3,2-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-они).

Вивчення антидепресивної, снодійної та протисудомної дії синтезованих сполук проводили на кафедрі фізіології та анатомії людини Національного фармацевтичного університету під керівництвом д.б.н., проф. Кравченко В.М.

Оцінку снодійної дії сполук проводили на моделі барбамілового наркозу у мишей. Препаратом порівняння обрано доксиламіну гідрохлориду («Донорміл», UPSA, США). Визначали латентний період входу в наркоз («засинання»), тривалість наркозного сну та кількість мишей, що увійшли в наркоз.

Сполука (4) виявила антагоністичний вплив відносно барбамілу: у дозі 20 мг/кг жодна з тварин групи не увійшла в наркоз, поведінкові показники знаходились у межах норми, візуальних ознак загальмованості та пригнічення ЦНС не виявлено. Сполуки (3) та (5b) в дозі 20 мг/кг вірогідного не впливали на латентний період входу тварин в наркоз, однак достовірно зменшували тривалість наркозного стану, що може свідчити про порушення структури сну. На фоні прийому сполук (3) та (5b) в дозі 200 мг/кг спостерігали достовірне скорочення латентного періоду входу в наркоз у 1,8 та 2,3 рази, відповідно в порівнянні з контрольною групою тварин. Водночас сполука (5b) спричиняла статистично значуще зменшення тривалості сну в 2,6 рази. Сполука (20) в обох дозах достовірно на рівні препарату порівняння зменшувала латентний період «засинання» тварин у 1,6 та 1,7 рази відповідно, проте не впливала на тривалість наркозу та залишалась на рівні аналогічного показника контрольної групи. Отже, саме метил 2-(2-карбетоксі-4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетат (20) є перспективним для подальших досліджень снодійної активності, оскільки суттєво зменшує час засинання та не впливає на тривалість сну.

Антидепресивну активність визначали на білих мишах. Для моделювання депресивної поведінки використано тест поведінкового відчаю Порсолта. Препаратом порівняння обрано іміпрамін (Мелікрамін, «Egis», Угорщина). В якості показників антидепресивної активності використовували сумарний час нерухомого зависання тварин та кількість актів іммобільності протягом 6 хвилин спостереження.

N-(1,1-Дифеніл-1-гідроксиет-2-ил)-N'-дифенілгідроксиацетил антраніламід (19a) у дозі 200 мг/кг достовірно на рівні іміпраміну зменшував загальну тривалість нерухомого зависання тварин у 1,9 разу порівняно з контролем, однак не впливав на кількість актів іммобільності. Отримані результати свідчать про виразні та дозозалежні антидепресивні властивості речовини (19a), які дещо поступаються препарату порівняння іміпраміну. Інші досліджувані сполуки (13, 12, 18) в обох дозах виявили тенденцію до зменшення сумарного часу нерухомого зависання та кількості актів іммобільності, проте через високу дисперсію даних ця різниця не досягала рівня статистичної значущості. Більшу активність сполуки (19a) можна пов'язати з наявністю у структурі її молекули двох фрагментів бензілової (дифенілгідроксиоцтової) кислоти (відомих фармакофорів).

Протисудомну активність визначали на білих мишах за умов експериментальних пентилентетразолових (коразолових) судом. Препаратом

порівняння обрано натрію вальпроат («Депакін», Sanofi, Франція). Оцінку протисудомної дії проводили за такими показниками: латентний період клонічних або тонічних судом, кількість клоніко-тонічних пароксизмів на 1 мишу та летальність.

N-(фенілгідразинокарбонілметил)-N'-сукцинілантраніламід (13) в дозі 200 мг/кг виявив виразні протисудомні властивості: на фоні його введення спостерігали статистично достовірне подовження латентного періоду розвитку клоніко-тонічних судом у 1,7 разу, зменшення кількості пароксизмів на 1 мишу більш ніж в 2 рази, а також зниження летальності на 51% ($p < 0,05$) відносно контрольної групи. Протисудомний ефект речовини є дозозалежним: в дозі 20 мг/кг сполука (13) не впливає на латентний період та кількість конвульсій на 1 мишу, лише невірогідно зменшує показник летальності в групі на 31% відповідно до аналогічного показника контролю. В цілому протисудомний ефект сполуки (13) в дозі 200 мг/кг за виразністю не поступається дії класичного протисудомного засобу натрію вальпроату в дозі 300 мг/кг, що спричиняв достовірне подовження латентного періоду розвитку перших пароксизмів у групі у 1,9 рази, а також зменшення кількості конвульсій у 2,4 рази та показника летальності (54%) відносно контролю.

Дослідження антимікробної активності синтезованих сполук проводили на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету під керівництвом д.м.н., проф. Філімонової Н.І.

Для дослідження серед синтезованих сполук були обрані похідні хіназолінону (22-30), які містять фурфуріламідний фрагмент, який може позитивно впливати на прояв зазначеної дії.

Дослідження антимікробної активності проводили відповідно до вимог ДФУ методом кратних серійних розведень; набір референс-штамів мікроорганізмів: *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 8739, *P. Aeruginosa* ATCC 9027, *B. Subtilis* ATCC 6633, *C. Albicans* ATCC 10231. Досліджувані речовини взяті з розрахунку 1 мг/мл. В якості розчинника використаний ДМСО. За результатами проведених досліджень встановлено, що досліджувані зразки речовин (23-25, 28) виявляють антимікробну активність на рівні контролю диметилсульфоксиду (ДМСО) по відношенню до грампозитивних (*S. aureus*, *B. subtilis*), грамнегативних (*E. coli*, *P. aeruginosa*) мікроорганізмів та грибів роду *Candida*. Зразки речовин (27, 29) виявляють фонову вибіркочну антимікробну активність по відношенню до грибів роду *Candida*, а зразок (26) – відповідно до *B. subtilis*. Для зразка речовини (30) встановлена фонові антимікробна дія відповідно до *E. coli*, *B. subtilis* та *P. aeruginosa*.

Згідно отриманих результатів досліджувані зразки речовин не виявили вираженої антимікробної дії, але враховуючи спектр встановленої активності для подальшого фармакологічного вивчення може бути обрана N-(2-фуфурілкарбомойл-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)-сукцинамінова кислота (30).

Дослідження антидіабетичної активності синтезованих сполук проводили на кафедрі біохімії Національного фармацевтичного університету під керівництвом д.б.н., проф. Загайко А.Л.

Експеримент проводили на самцях щурів. На першому етапі дослідження інсулінорезистентність моделювали утриманням тварин на високофруктозній дієті

(ВФД), на другому цукровий діабет моделювали тривалим введенням низьких доз дексаметазону, на третьому етапі моделювали експериментальний атеросклероз за класичною методикою М.М. Анічкова.

Введення речовин (34a,c,d,j, 41) тваринам, які утримувались на ВФД, істотно не впливає ні на рівень глюкози та інсуліну, ні на параметри ліпідного обміну. Лише за введення 3-аміно-2-етил-7-(2-метокси-феніл)-3*H*-тієно[3,2-*d*]пиримідин-4-ону (34e) спостерігається зниження усіх досліджуваних показників: рівень глюкози зменшився на 48% від контрольної патології, рівень інсуліну – на 20%, вміст ліпідів – на 13-20%. Подібна тенденція встановлена й щодо впливу на показники прооксидантно-антиоксидантного статусу – введення сполуки (34e) достовірно знижує накопичення активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) (на 19%) та підвищує рівень відновленого глутатіону (GSH) (на 23%) за високофруктозної дієти. Таким чином, досліджувана речовина (34e) послаблює в різній мірі зміни усіх вивчених показників, тобто виявляє антидіабетичні властивості.

Також введення речовин (34a,c,d,j, 41) достовірно не впливає на гіперглікемію, гіперінсулінемію та гіперліпідемію, викликані дексаметазоном. Введення ж 3-аміно-2-етил-7-(2-метокси-феніл)-3*H*-тієно[3,2-*d*]пиримідин-4-ону (34e) дещо попереджає зростання даних досліджених показників: рівень глюкози знижується у 1,25 рази порівняно з контрольною патологією, рівень інсуліну – у 1,13 рази, вміст ліпідів – у 1,13-1,19 рази. Введення сполуки (34e) надає також нормалізуючого впливу на зміни у вмісті ТБК-АП (зниження на 26% щодо контрольної патології) та відновленого глутатіону (підвищення на 20% щодо контрольної патології) за дексаметазонавою інсулінорезистентності. Таким чином, досліджувана речовина (34e) певною мірою попереджає патологічні зміни, тобто виявляє захисні властивості щодо діабету.

Задачею наступного етапу було дослідження впливу речовини (34e) на вміст ліпідів у стінці аорти шурів, утримуваних на гіперхолестериновій дієті. Введення сполуки (34e) зменшує накопичення ліпідів, спричинене холестериновою дієтою – вміст загальних ліпідів знижується на 10%, загального холестерину – на 8%, естерів холестеролу – на 13%. Таким чином, сполука (34e) гальмує прогресування атеросклерозу, зменшуючи накопичення ліпідів.

Отримані дані дозволяють обрати 3-аміно-2-етил-7-(2-метокси-феніл)-3*H*-тієно[3,2-*d*]пиримідин-4-он (34e) для подальшого фармакологічного вивчення з метою розробки нових засобів корекції інсулінорезистентності та атерогенних станів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та вирішення наукової задачі, що виявляється в розробці препаративних методів синтезу нових рядів похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну та тієно[2,3-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-онів та дослідження їх біологічних властивостей.

1. Синтезовані нові БАР, які поєднують у своїй структурі два високоактивних фармакофора – хіназолінове ядро та залишки моно- або дикарбонових кислот: N-етоксаліл-, N-(гідразинодікарбоніл)-, N-сукциніл-,

N-сукцинімідо-, N-ацетил-, N-бензоїл-2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетогідразида ацилюванням 2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетогідразидами відповідними ангідридами або галогенангідридами.

2. Досліджено взаємодію похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, які містять естерну групу у положенні 2 або/та 3 з арилмагнійгалогенідами. Встановлено, що незалежно від кількості реагенту реакція перебігає лише по естерній групі. При використанні арилмагнійбромідів виходи були дещо кращими, ніж при використанні відповідних арилмагніййодидів.

3. Вперше синтезовано фурфуріламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти та продукт його ацилювання етоксалілхлоридом по аміногрупі в положенні 3; встановлено, що нагрівання останнього в льодяній оцтовій кислоті супроводжується переацилюванням та подальшою гетероциклізацією з утворенням трициклічного 2-метил-3-фурфурил-3H-[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діону; при проведенні даної взаємодії в середовищі ДМФА відбувається відщеплення естерної групи з утворенням 3-фурфурил-3H-[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діону.

4. Синтезовано фурфуріламід 3-ацетиламіно-, 3-сукциніламіно-, 3-сукцинімідо-, 3-фталімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти ацилюванням фурфуріламіду 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти ацетилхлоридом, бурштиновим та фталевим ангідридами, відповідно.

5. Запропоновано ефективний метод синтезу нових 3-аміно-2-*R*-7-(*R'*-феніл)-3H-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-онів взаємодією гідразида 3-аміно-4-(*R*-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти з аліфатичними карбоновими кислотами, який характеризується легкістю проведення та доступністю реагентів.

6. Отримано продукти ацилювання хлорангідридами карбонових кислот, метансульфонамід, несиметричні сечовини, Шиффові основи та *N*-пірильне похідне 3-аміно-2-*R*-7-(*R'*-феніл)-3H-тієно[2,3-*d*]піримідин-4-ону шляхом модифікації аміногрупи в положенні 3.

7. Серед синтезованих сполук знайдено речовини з вираженою снодійною (метил 2-(2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетат), антидепресивною (N-(1,1-дифеніл-1-гідроксиет-2-іл)-N'-дифенілгідроксиацетил антраніламід), протисудомною (N-(фенілгідразинокарбонілметил)-N'-сукцинілантраніламід) дією.

8. Виявлена антидіабетична дія 3-аміно-2-етил-7-(2-метокси-феніл)-3H-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону, введення якого достовірно попереджало зростання рівня глюкози, рівня інсуліну, вмісту ліпідів порівняно з контрольною патологією.

9. Синтез нових похідних в рядах даних класів сполук є перспективним для подальшого пошуку нових біологічно активних речовин, а отримані сполуки, які виявили протисудомну, снодійну, антидепресивну та антидіабетичну дії можуть бути рекомендовані для подальших фармакологічних досліджень.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Studying the Grignard reaction of quinazolinone derivatives containing an ester group / L. A. Shemchuk, D. V. Levashov, M. Al-Asri Jamil, Yu. O. Shenhof, P. S. Arzumanov, V. P. Chernykh // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2011. – Т.9, вип. 3(35). – С. 36-39. *Дисертант брав участь у плануванні досліджень, особисто*

виконав синтетичні дослідження, брав участь в обговоренні результатів, інтерпретації ЯМР ^1H спектрів та написанні статті.

2. Синтез та хімічні перетворення фурфуриламіду 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідроквіназолін-2-карбонової кислоти / Ю. О. Шенгоф, П. С. Арзуманов, В. П. Черних, Л. А. Шемчук // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2011. – Т.9, вип. 4(36). – С. 13-16. *Дисертант брав участь у плануванні досліджень, особисто виконав синтетичні дослідження, брав участь в обговоренні результатів, інтерпретації ЯМР ^1H спектрів та написанні статті.*

3. Synthesis of a new quinazolinone derivatives based on 2-(4-oxo-3,4-dihydro-3-quinazolinyl)acetohydrazide / L. A. Shemchuk, M. Al-Asri Jamil, D. V. Levashov, Y. O. Shenhof, P. S. Arzumanov // Вісник фармації. – 2011. – Вип. 3(67). – С. 30-32. *Дисертант брав участь у плануванні досліджень, особисто виконав синтетичні дослідження, брав участь в обговоренні результатів, інтерпретації ЯМР ^1H спектрів та написанні статті.*

4. Простий метод синтеза 3-аміно-2-*R*-7-(*R'*-феніл)-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримидин-4-онов / Ю. А. Овсяникова, К. М. Сытник, В. П. Черных, Л. А. Шемчук // Фармація Казахстану. – 2015. – Вып. 5(168). – С. 39-45. *Дисертант брав участь у плануванні досліджень, особисто виконав синтетичні дослідження, брав участь в обговоренні результатів, інтерпретації ЯМР ^1H спектрів та написанні статті.*

5. Pharmacological activity of the derivatives of 4-oxo-3,4-dihydroquinazoline and anthranilamides, which contains fragment of glycine / Y. O. Ovsyanikova, D. V. Levashov, V. N. Kravchenko, V. P. Chernykh, L. A. Shemchuk. // Вісник Фармації. – 2016. – Вип. 1 (85). – С. 62-66. *Дисертант брав участь у плануванні досліджень, брав участь в обговоренні результатів, узагальнення результатів біологічної активності та написанні статті.*

6. Синтез функціоналізованих похідних 3-аміно-2-*R*-7-(*R'*-феніл)-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримидин-4-онів та дослідження їх антидіабетичної активності / Овсяникова Ю. О., Ситнік К. М., Шемчук Л. А., Загайко А. Л., Филімоненко В. П. // Фармацевтичний Часопис – 2016. – № 1. – С. 9-17. *Дисертант брав участь у плануванні досліджень, особисто виконав синтетичні дослідження, брав участь в обговоренні результатів, інтерпретації ЯМР ^1H спектрів та написанні статті.*

7. Пат. на корисну модель 106614 Україна, МПК А61К 31/185. *N*-(фенілгідрозацетил)-*N'*-сукцинамідантраніламід, який виявляє протисудомну активність / Овсяникова Ю. О., Кравченко В. М., Левашов Д. В., Шемчук Л. А., Черних В. П.; заявник і патентовласник НФаУ - № u201512174; заявл. 08.12.2015; опубл. 25.04.2016, Бюл. № 8. *Особистий внесок автора: експериментальна частина роботи, узагальнення результатів.*

8. Синтез нових похідних бензо-3,4-дигідропіримидин-4-онів / Ю. О. Шенгоф, П. С. Арзуманов, Л. А. Шемчук, В. П. Черних // IV Українська конференція «Домбровські читання 2010». Тези доповідей. Львів, 17-20 травня 2010 р. – Львів: Видавничий центр ЛНУ ім. І. Франка, 2010. – С. 141

9. Синтез гетероциклічних сполук на основі *N*-фурфуриламіда 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідроквіназолін-2-карбонової кислоти / Ю. О. Шенгоф, П. С. Арзуманов, В. П. Черних, Л. А. Шемчук // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII

Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 верес. 2010 р.). У 2 т. Х.: НфаУ, 2010. – Т. 1. – С. 115

10. Шенгоф Ю. О. Синтез та дослідження біологічної активності похідних бензо-3,4-дигідропіримідин-4-онів / Ю. О. Шенгоф, П. С. Арзуманов // XIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених. Тези доповідей. Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – С. 318

11. Confirmation of 3-amino-2-methyl-7-phenyl-3H-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-one structure by noe-spectroscopy / Yu. O. Ovsjanykova, K. M. Sytnik, L. A. Shemchuk, V. P. Chernykh // Actual questions of development of new drugs. Kharkiv, April 22-23. – 2014. – P. 15

12. Метод синтезу 3-аміно-2-*R*-7-(*R*¹-феніл)-3H-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-онів / Ю. О. Овсяникова, К. М. Ситнік, Л. А. Шемчук, В. П. Черних // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій. Матер. Укр. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д-ра хім. наук, проф. Павла Олексійовича Петюніна (до 100-річчя з дня народження) (24-25 квітня 2014 р., м. Харків) / Редкол. В.П. Черних та ін. – Х.: Вид-во НфаУ, 2014. – С. 61.

13. Synthesis of functional derivatives of 3-amino-2-*R*-7-(*R*'-phenyl)-3H-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-4-ones aimed to the search biologically active substances / Yu. O. Ovsjanykova, K. M. Sytnik, L. A. Shemchuk, V. P. Chernykh // Topical issues of new drugs development. Kharkiv, April 23. – 2015. – P. 41.

14. Овсяникова Ю. А., Сытник К. М., Шемчук Л. А., Загайко А. Л., Филимоненко В. П. Влияние производных тиенопиримидинов на развитие метаболических нарушений при экспериментальной инсулинорезистентности и развитие атеросклероза на фоне холестериновой диеты // Материалы дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Инновации в медицине и фармации - 2015». – Минск: БГМУ. – 2015. – с. 905-909.

АНОТАЦІЯ

Овсяникова Ю.О. Синтез, хімічні властивості та біологічна активність похідних бензо- і тієно[3,2-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-онів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фармацевтичний університет, Міністерство охорони здоров'я України, Харків, 2016.

Дисертація присвячена синтезу нових рядів похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну та тієно[2,3-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-онів та дослідженню їх біологічних властивостей. Вперше синтезовано *N*-етоксаліл-, *N*-(гідразинодикарбоніл)-, *N*-сукциніл-, *N*-сукцинімідо, *N*-ацетил-, *N*-бензоїл-2-(4-оксо-3,4-дигідро-3-хіназолініл)ацетогідразиди; отримано нові експериментальні дані щодо взаємодії похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, які містять естерну групу у положенні 2 або/та 3 з арилмагнійгалогенідами та встановлено, що дана взаємодія відбувається лише по естерній групі, навіть при значному надлишку реагенту; синтезовано фурфуриламід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти та на його основі відповідні сукцинімід та фталімід, а також трициклічні 2-метил-3-фурфурил-3*H*-[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діон та 3-фурфурил-3*H*-[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діон. Розроблено новий

препаративний метод отримання 3-аміно-2-*R*-7-(*R'*-феніл)-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-онів взаємодією гідразиду 3-аміно-4-(*R*-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти з аліфатичними карбоновими кислотами; отримано нові функціоналізовані похідні 3-аміно-2-*R*-7-(*R'*-феніл)-3*H*-тієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону: 3-*N*-ацильні похідні, метансульфонамід, несиметричні сечовини, Шиффові основи та *N*-пірильне похідне. Вперше одержано дані щодо біологічної активності синтезованих похідних бензо- і тієно[3,2-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-онів; знайдено сполуки які виявили снодійну, протисудомну, антидепресивну, антидіабетичну активності та є перспективними БАР.

Структура синтезованих сполук підтверджена методами ІЧ-, ¹Н ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії, елементним аналізом.

Ключові слова: синтез, 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін, тієно[3,2-*d*]-3,4-дигідропіримідин-4-он, ацилювання, реакція Гриньяра, біологічні дослідження.

АННОТАЦІЯ

Овсяникова Ю.А. Синтез, химические свойства и биологическая активность производных бензо- и тиено[3,2-*d*]-3,4-дигидропиримидин-4-онов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Национальный фармацевтический университет, Министерство охраны здоровья Украины, Харьков, 2016.

Диссертация посвящена синтезу новых рядов производных 4-оксо-3,4-дигидрохиназолина и тиено[2,3-*d*]-3,4-дигидропиримидин-4-онов и исследованию их биологических свойств.

В работе использованы химические методы: реакции алкилирования, ацилирования, гетероциклизации, гидразинолиза, взаимодействия с магниорганическими соединениями, образования оснований Шиффа и др.

Впервые синтезированы *N*-этоксалил-, *N*-(гидразинодикарбонил)-, *N*-сукцинил-, *N*-сукцинимидо-, *N*-ацетил-, *N*-бензоил-2-(4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил)ацетогидразиды – потенциальные биологически активные вещества (БАВ), которые объединяют в своей структуре два высокоактивных фармакофора: хиназолиновое ядро и остатки моно- или дикарбоновых кислот ацилированием 2-(4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил)ацетогидразида соответствующими ангидридами либо галогенангиридами.

Получены новые экспериментальные данные о взаимодействии производных 4-оксо-3,4-дигидрохиназолина, содержащих сложноэфирную группу в положении 2 или/и 3 с арилмагнийгалогенидами. Показано, что данное взаимодействие протекает только по сложноэфирной группе и, даже при значительном избытке реагента происходит без участия карбонильной группы в положении 4 хиназолинового ядра и не приводит к раскрытию дигидропиримидинового цикла, что можно было бы ожидать исходя из данных литературы.

Впервые синтезирован фурфуриламид 3-амино-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-карбоновой кислоты и на его основе получены

N-ацетильное производное, сукцинимид и фталимид путем ацилирования фурфуриламида соответствующими ангидридами, а также трициклические конденсированные системы: 2-метил-3-фурфурил-3*H*-[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хиназолин-4,10-дион и 3-фурфурил-3*H*-[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хиназолин-4,10-дион.

Предложен простой метод синтеза новых гетероциклических соединений – 3-амино-2-*R*-7-(*R'*-фенил)-3*H*-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов взаимодействием гидразида 3-амино-4-(*R*-фенил)-тиофен-2-карбоновой кислоты с алифатическими карбоновыми кислотами. Метод характеризуется доступностью реагентов и простотой выполнения синтеза, поэтому может быть использован как препаративный. Рассмотрена возможность альтернативных процессов циклизации гидразида 3-амино-4-(*R*-фенил)-тиофен-2-карбоновой кислоты. Высказано предположение о механизме реакции.

Синтезированы новые функционализированные производные 3-амино-2-*R*-7-(*R'*-фенил)-3*H*-тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-она путем модификации аминогруппы в положении 3. А именно, получены продукты ацилирования хлорангидридами карбоновых кислот, метансульфонамид, несимметрические мочевины, основания Шиффа и *N*-пирильное производное.

Структура синтезированных соединений подтверждена методами ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементным анализом.

С целью поиска биологически активных веществ полученные соединения были подвергнуты фармакологическим исследованиям. В результате, среди синтезированных производных 4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолина и исходных антрамидамов найдены вещества проявляющие выраженные центральные нейротропные эффекты, а именно соединения с высоким уровнем снотворного (метил 2-(2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигидро-3-хиназолинил) ацетат), антидепрессивного (*N*-(1,1-дифенил-1-гидроксиет-2-ил)-*N'*-дифенилгидроксиацетил антрамидамид), противосудорожного (*N*-(фенилгидразинокарбонилметил)-*N'*-сукцинилантрамидамид) действия. В ряду синтезированных производных тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-она найдено вещество с выраженной антидиабетической активностью (3-амино-2-этил-7-(2-метокси-фенил)-3*H*-тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-он), на фоне введения которого достоверно предупреждалось увеличение уровня глюкозы, уровня инсулина, содержания липидов сравнительно с контрольной патологией.

Ключевые слова: синтез, 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин, тиено[3,2-*d*]-3,4-дигидропиримидин-4-он, ацилирование, реакция Гриньяра, биологические исследования.

SUMMARY

Ovsjanykova Yu.O. Synthesis, chemical properties and biological activity of derivatives of benzo- and thieno[3,2-*d*]pyrimidine-4-ones. – Manuscript.

Thesis for the Degree of candidate of pharmaceutical sciences in speciality 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2016.

The dissertation is dedicated to the synthesis of the new derivatives of 4-oxo-3,4-*dihydro*-3-quinazolines and thieno[3,2-*d*]pyrimidine-4-ones and study of their biological activity. For the first time N-ethyloxalyl-, N-(dicarbonylhydrazido)-, N-succinyl-, N-succinimido, N-acetyl-, N-benzoyl-2-(4-oxo-3,4-*dihydro*-3-quinazoliny) acetohydrazides were obtained. New data about interaction of 3,4-*dihydro*-4-oxoquinazolines containing an ester group in position 2 or/and 3 with Grignard reagents were obtained. It was established, that reaction proceeds involving ester group and the excess of a reagent did not influence on its result. The 3-amino-4-oxo-3,4-*dihydro*quinazoline-2-carboxylic acid furfurylamide was synthesized and its interaction with ethoxalylchloride, succininc and phthalic anhydrides and some monocarboxylic acids was studied. The interaction of hydrazide 3-amino-4-(R-phenyl)-thiophene-2-carboxylic acid with aliphatic carboxylic acids was studied. It is shown that as a result of interaction derivatives of 3-amino-2-R-7-(R'-phenyl)-3*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-4-ones are formed. The proposed method of synthesis of derivatives of 3 - amino-2-R-7-(R'-phenyl)-3*H*-thieno[3,2-*d*]pyrimidine-4-ones can be offered as a preparative one. The products of acylation with anhydrides of carboxylic acids, methanesulfonamide, assymetrical urea, Schiff bases and N-pyrryl derivative were obtained. Among the synthesized compounds, the substances with a significant level of hypnotic, antidepressant, anticonvulsant and antidiabetic activity were found . The structure of compounds synthesized was confirmed by IR, ¹H NMR spectroscopy, mass-spectrometry and elemental analysis.

Keywords: synthesis, 3,4-*dihydro*-4-oxoquinazoline, thieno[3,2-*d*]pyrimidine-4-one, acylation, Grignard reaction, biological evaluation.

Підписано до друку 05.09.2016. Формат 60x84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times New Roman. Друк цифровий.
Ум. друк. арк. 0,9. Наклад 100 пр. Зам. № б/н.
Надруковано СПД ФО Степанов В. В., м. Харків, вул. Ак. Павлова, 311
Свідоцтво про Державну реєстрацію:
Серія: В00 № 941249 від 28.01.2003 р.

