

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

**ГРИГОРІВ ГАЛИНА ВАЛЕРІЇВНА**

**УДК 54.057:547.812:615.211:615.273:615.281.9**

**СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ КОНДЕНСОВАНИХ  
2-АМІНО-3-*R*-4*H*-ПІРАНІВ НА ОСНОВІ  
1,2-БЕНЗОКСАТІН-4(3*H*)-ОН 2,2-ДІОКСИДУ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук**

Харків – 2019

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,  
**ДЕМЧЕНКО АНАТОЛІЙ МИХАЙЛОВИЧ**,  
ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»,  
завідувач відділу медичної хімії

кандидат фармацевтичних наук, доцент,  
**ВОСКОБОЙНИК ОЛЕКСІЙ ЮРІЙОВИЧ**,  
Запорізький державний медичний університет,  
доцент кафедри органічної і біоорганічної хімії

Захист відбудеться «6» «червня» 2019 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 у Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).  
Автореферат розісланий «3» «травня» 2019 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

В. А. Георгіянци

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Створення лікарських препаратів, що здатні удосконалити існуючі підходи до фармакотерапії патологічних станів та покращувати якість життя людей, є довгостроковим та складним процесом. З огляду на це важливий перший крок будь-якої розробки, а саме – цілеспрямований синтез нових біологічно активних молекул.

1,2-Бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксид є цікавим та малодослідженим фармакофором, ізостерним до двох класів гетероциклів. По-перше, дана система є структурно подібною до 4-гідроксикумарину, похідні якого є відомими лікарськими засобами, антикоагулянтами непрямой дії, серед яких – варфарин, дикумарол та ін. По-друге, вона є ізостером 1*H*-2,1-бензотіазин-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду, на основі якого були синтезовані сполуки з високою аналгетичною та протизапальною активністю.

Структурно 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксид належить до групи сультонів та є аналогом циклічних 1,3-дикарбонільних сполук, і відповідно перспективним синтоном для конструювання конденсованих гетероциклічних систем, зокрема – використання у багатокомпонентних реакціях (БКР). Однією з таких БКР є взаємодія енолнуклеофілів, метиленактивних нітрילів та карбонільних сполук, яка у більшості випадків перебігає з утворенням похідних 2-аміно-4*H*-пірану. У свою чергу, гетероциклічна система 2-аміно-4*H*-пірану належить до відомих фармакофорів, та є перспективним об'єктом досліджень спрямованих на пошук нових біологічно активних речовин (Litvinov Y.M., 2011, Mungra D.C., 2011). На даний час серед похідних зазначеної системи знайдені сполуки з високою протипухлинною, антибактеріальною та протизапальною активністю (Erichsen M.N., 2010, Paliwal P.K., 2013).

Дані літератури щодо використання 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду в БКР з метиленактивними нітрилами та карбонільними сполуками відсутні. Немає інформації також і про структури, що поєднують в одній молекулі два таких високоактивних фармакофора, як 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксид та 2-аміно-4*H*-піран.

Таким чином, представлені в даній роботі дослідження були спрямовані на вивчення БКР між 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксидом, метиленактивними нітрилами та карбонільними сполуками з метою синтезу нової конденсованої гетероциклічної системи 2-аміно-3- $R^1$ -4- $R^2$ -4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксиду, та подальшого пошуку серед одержаних похідних перспективних біологічно активних речовин.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій» (№ державної реєстрації 0114U000943, 2014–2019 рр.).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи було синтезувати нові конденсовані 2-аміно-4*H*-пірани на основі 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду та вивчити їх біологічну активність.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

- дослідити трикомпонентну взаємодію 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду, метиленактивних нітрילів та карбонільних сполук;
- вивчити особливості перебігу даної БКР при використанні різноманітних вихідних компонентів;
- встановити будову одержаних сполук, визначити їх фізико-хімічні властивості;
- вивчити біологічну активність синтезованих сполук з урахуванням ізостерного підходу;
- вибрати найбільш перспективну з огляду на виявлену біологічну активність субстанцію для подальших фармакологічних досліджень.

**Об'єкт дослідження** – синтез біологічно активних речовин у ряду конденсованих 2-аміно-4*H*-піранів та 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксидів, їх фармакологічний скринінг.

**Предмет дослідження** – 2-аміно-4*H*-пірани, конденсовані з ядром 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду, їх синтез з використанням багатокомпонентних реакцій, встановлення будови, вивчення біологічних властивостей.

**Методи дослідження.** Нові сполуки одержували методами органічного синтезу. Структуру та індивідуальність синтезованих сполук визначали інструментальними методами (ІЧ-, <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз). Мікробіологічні дослідження проводили *in vitro*. Фармакологічні дослідження проводили *in vitro* та *in vivo*. Обробку результатів експериментальних досліджень здійснювали за допомогою програм STATISTICA 7.0, StatPlus 2009 та MS Exel 2007.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше було вивчено перебіг трикомпонентної взаємодії 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду з метиленактивними нітрилами та карбонільними сполуками (ароматичні, гетероароматичні, аліциклічні, аліфатичні альдегіди та ізатини) з метою синтезу нових БАР. Одержано 96 нових сполук, що являть собою нові гетероциклічні системи, а саме – 2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксиди, спіро[(2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксид)-4,3'-(індолін-2'-они)] та 7-*R*-7,14-дигідробензо[5,6][1,2]оксатіін[4,3-*b*]бензо[5,6][1,2]оксатіін[3,4-*e*]піридин 6,6,8,8-тетраоксиди, що поєднують у своїй структурі декілька перспективних фармакофорів, запропоновано препаративні методики їх синтезу.

Експериментально виявлено особливості перебігу досліджуваної БКР в залежності від природи метиленактивного нітрилу та карбонільної компоненти. Показано, що при застосуванні малонодинітрилу в результаті трикомпонентної взаємодії селективно утворюються 2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін-3-карбонітрил 5,5-діоксиди. У випадку використання етилціаноцетату, в залежності від природи карбонільної складової та каталізатора, можливе утворення 2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін-3-карбоксилат 5,5-діоксидів, триетиламоній 3-[(4-гідрокси-2,2-діоксидобензо[*e*][1,2]оксатіін-3-

іл)(R)метил)бензо[*e*][1,2]оксатіін-4-олат 2,2-діоксидів, 7-R-7,14-дигідробензо[5,6][1,2]оксатіін[4,3-*b*]бензо[5,6][1,2]оксатіін[3,4-*e*]піридин 6,6,8,8-тетраоксидів або іліденів етилціаноцетату. Зазначені триетиламонієві солі та 1,4-дигідропіридини було виділено вперше. Показано можливість перетворення триетиламонієвих солей на 2-аміно-4-арил-3-R-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксиди при взаємодії з метиленактивними нітрилами. Одержані експериментальні дані доповнили відомий механізм трикомпонентної взаємодії енолнуклеофілів, метиленактивних нітрлів та карбонільних сполук.

Окрім оптимізації синтезу цільових сполук, було запропоновано оригінальні методики синтезу амонієвих солей 3-[(4-гідрокси-2,2-діоксидобензо[*e*][1,2]оксатіін-3-іл)(R)метил)бензо[*e*][1,2]оксатіін-4-олат 2,2-діоксидів та 7-R-7,14-дигідробензо[5,6][1,2]оксатіін[4,3-*b*]бензо[5,6][1,2]оксатіін[3,4-*e*]піридин 6,6,8,8-тетраоксидів на основі взаємодії 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду з альдегідами та різними каталізаторами основної природи.

Вперше проведено дослідження біологічних властивостей 2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксидів, спіро[(2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксид)-4,3'-(індолін-2'-онів)] та амонієвих солей 3-[(4-гідрокси-2,2-діоксидобензо[*e*][1,2]оксатіін-3-іл)(R)метил)бензо[*e*][1,2]оксатіін-4-олат 2,2-діоксидів, а саме – вивчено протимікробну, протизапальну, аналгетичну активності та вплив синтезованих сполук на згортання крові. Найбільш активні сполуки запатентовані: одержано 4 патенти України на корисну модель, подано 4 заявки на патенти України на винахід.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано препаративні підходи до цілеспрямованого синтезу 2-аміно-3-R-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксидів, спіро[(2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксид)-4,3'-(індолін-2'-онів)], амоній 3-[(4-гідрокси-2,2-діоксидобензо[*e*][1,2]оксатіін-3-іл)(R)метил)бензо[*e*][1,2]оксатіін-4-олат 2,2-діоксидів та 7-R-7,14-дигідробензо[5,6][1,2]оксатіін[4,3-*b*]бензо[5,6][1,2]оксатіін[3,4-*e*]піридин 6,6,8,8-тетраоксидів.

Упродовж досліджень біологічних властивостей синтезованих сполук були виявлені речовини з антимікробною активністю щодо грампозитивних мікроорганізмів, аналгетичною активністю на рівні референс-препарату «Піроксикам», антикоагулянтною та гемостатичною дією.

Результати наукових досліджень впроваджені у науково-дослідну та навчальну роботу кафедр органічної і біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету, фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, медичної та біоорганічної хімії Харківського національного медичного університету, загальної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

**Особистий внесок здобувача.** Безпосередньо автором здійснено:

- інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації;
- синтетичні експериментальні дослідження;
- інтерпретація результатів спектральних даних;

- обробка, аналіз та оформлення результатів синтетичних, фізико-хімічних та біологічних досліджень.

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Л.А. Шемчуком, В.П. Черних, Д.О. Легою, Т.П. Осолодченко, Л.М. Шемчук, Л.М. Малоштан, Г.С. Каленіченко, С.В. Ляшенко, L. Zaprutko, A.K. Gzella, A. Pawełczyk.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: XXIV Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 20–21 квітня 2017 р.), IX Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2017» (Харків, 18–20 квітня 2017 р.), VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання – 2017» (Івано-Франківськ, 12–16 вересня 2017 р.), I Міжнародна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 27–29 березня 2018 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О.М. Гайдукевича «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 12–13 квітня 2018 р.), XXV Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 18–20 квітня 2018 р.), X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2018» (Харків, 23–25 квітня 2018 р.), XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2–4 травня 2018 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція до 50-річчя заснування ЗДМУ «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (Запоріжжя, 18–25 квітня 2018 р.), XX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Одеса, 27–28 вересня 2018 р.), VIII Міжнародна конференція «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles in Memoriam of Prof. Valeriy Orlov» (Харків, 12–16 листопада 2018 р.).

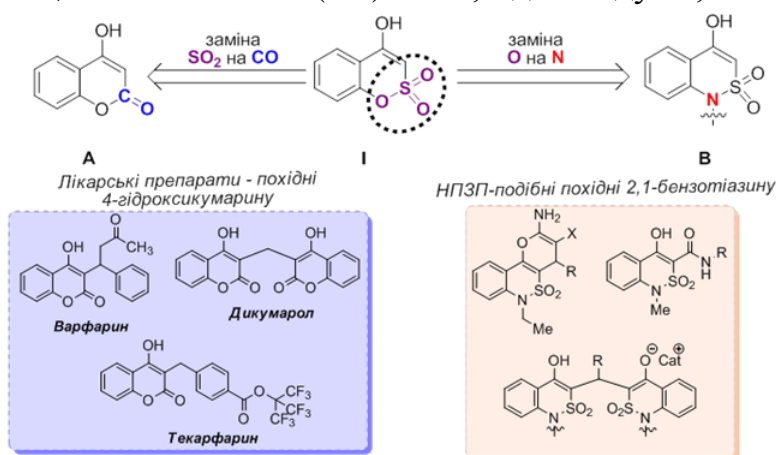
**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 22 наукові роботи, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, з яких 1 стаття в іноземному виданні, 13 тез доповідей, 4 патенти України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 199 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 3 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 9 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 123 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 11 таблицями, 13 рисунками та 59 схемами. Список використаних джерел містить 145 найменувань, з них 25 кирилицею та 120 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Методи синтезу, хімічні властивості та біологічна активність 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксидів та 2-аміно-4H-піранів (огляд літератури).** В огляді літератури представлена узагальнена інформація щодо методів синтезу, хімічних властивостей та біологічної активності 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксидів та 2-аміно-4H-піранів. Згідно до систематизованих в огляді літератури даних, похідні вказаних гетероциклічних структур належать до перспективних молекул для пошуку на їх основі нових біологічно активних речовин. Крім того, 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксид є малодослідженою сполукою, для якої нами було знайдено лише 17 публікацій, пов'язаних із вивченням її хімічних властивостей.

**Синтез та хімічні властивості конденсованих 2-аміно-4H-піранів на основі трикомпонентної взаємодії 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксиду з метиленактивними нітрилами та карбонільними сполуками.** 1,2-Бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксид **I** є малодослідженою та відповідно цікавою для вивчення сполукою. Це зумовлено, по-перше, можливістю його використання у БКР як енолнуклеофіла, структурно подібного до циклічних 1,3-дикарбонільних сполук. По-друге, дана структура є ізостерною по відношенню до 4-гідроксикумарину **A** та 1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-он 2,2-діоксиду **B**, похідні яких виявляють різноманітні

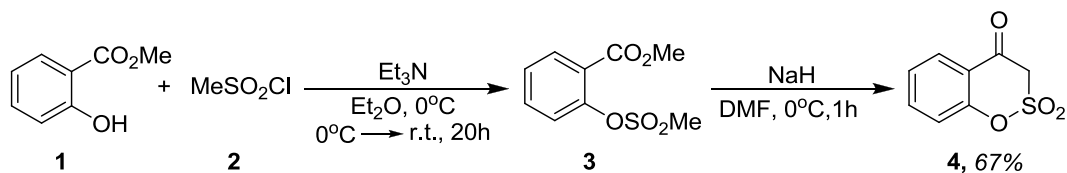


біологічні властивості, зокрема – антикоагулянтну, анальгетичну, протизапальну (Рис. 1). Тому актуальним є синтез нових конденсованих гетероциклічних сполук на основі 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксиду з метою подальшого пошуку серед них біологічно активних речовин та створення синтетичних лікарських препаратів.

Рис. 1 Ізостери 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксиду

Вихідний 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксид **4** синтезували відповідно до перетворень, наведених на схемі 1. Відомі літературні умови було модифіковано, а саме – змінили температурний режим та час проведення реакції на другій стадії. Це дозволило спростити методику проведення синтезу, підвищити вихід сполуки **4**.

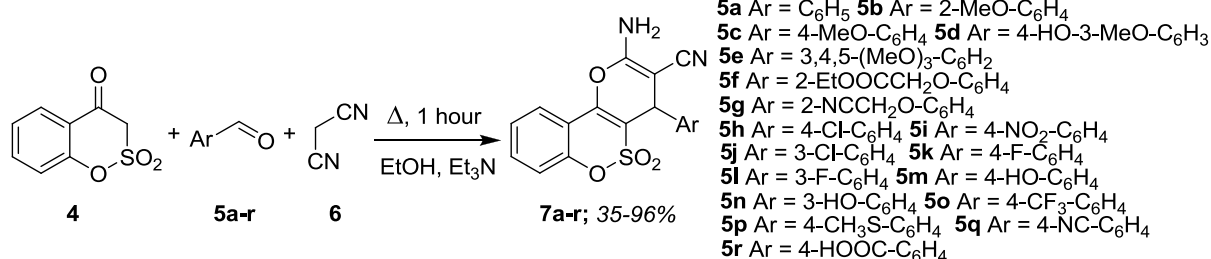
Схема 1



Використання бензальдегідів у трикомпонентній взаємодії з 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксидом та метиленактивними нітрилами. Шляхом БКР 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксиду **4** з ароматичними альдегідами **5a-g** та малондинітрилом **6** одержано ряд 2-аміно-4-арил-4H-пірано[3,2-c][1,2]бензоксатіін-

3-карбонітрил 5,5-діоксидів **7a-r** (схема 2, Рис. 2). Встановлено оптимальні умови перебігу даної взаємодії, а саме – нагрівання впродовж 1 години в етанолі в присутності 0.1 екв. триетиламіну (Et<sub>3</sub>N).

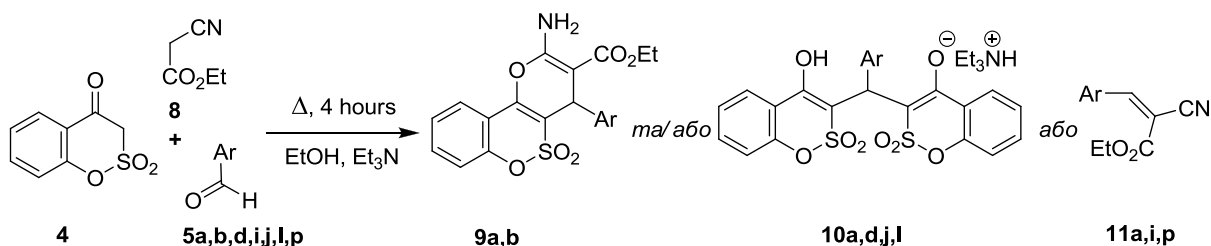
Схема 2



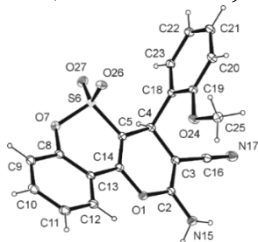
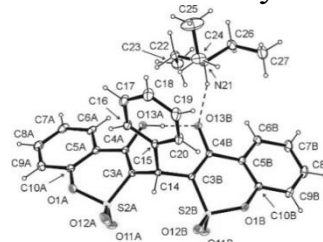
У випадку використання ароматичних альдегідів із сильним електронодонорним замісником, а саме – 4-(диметиламіно)бензальдегіду, або із об'ємним радикалом, а саме – 9-антральдегіду, з майже кількісним виходом було виділено лише відповідні продукти конденсації Кневенагеля.

Задля розширення ряду цільових конденсованих 2-аміно-4*H*-піранів замість малондинітрилу було використано етилціаноацетат **8** (схема 3). Проте виділеним продуктом БКР із бензальдегідом **5a** виявилась триетиламонієва сіль **10a** (вихід 17%), яку можна легко виявити в <sup>1</sup>H ЯМР спектрі за наявністю сигналу групи OH близько 17 м.ч., та структуру якої було однозначно доведено методом РСА (Рис. 3).

Схема 3



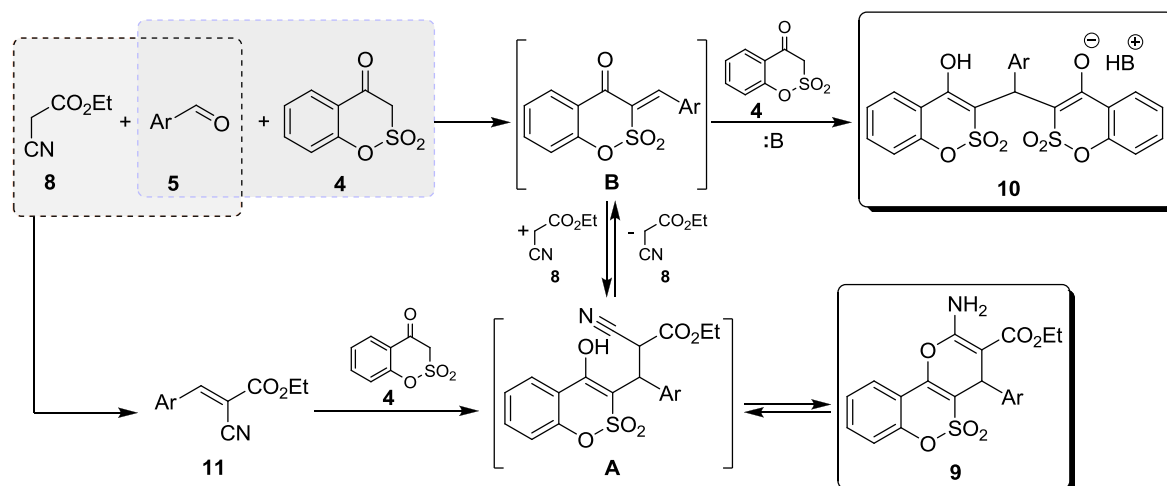
Подібні солі були вперше виділені при дослідженні аналогічної БКР *N*-етил-1*H*-2,1-бензотіазин-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду (як *N*(*R*)-вмісного аналогу сполуки **4**). Можна припустити, що така хімічна поведінка є загальною властивістю циклічних SO<sub>2</sub>-вмісних енолнуклеофілів типу XSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO. Проте, враховуючи низький вихід сполуки **10a**, було додатково проведено аналіз залишку, одержаного шляхом видалення розчинника з фільтрату при зниженому тиску. Результат свідчив про одночасне утворення цільового етил-2-аміно-4-феніл-4*H*-піран-3-карбоксилату **9a**, солі **10a** та етил- $\alpha$ -ціано- $\beta$ -фенілакрилату **11a**. У випадку використання інших ароматичних альдегідів було виділено з низькими виходами індивідуальні сполуки **9**, **10** або **11**. Можна припустити, що у всіх випадках утворювалась суміш даних сполук, а ізолювання однієї з них може бути пов'язано з різною розчинністю продуктів реакції в етанолі, зумовленою природою арильного залишку.

Рис. 2 Молекулярна будова сполуки **7b**Рис. 3 Молекулярна будова сполуки **10a**



Для пояснення одержаних результатів нами запропоновано два можливих шляхи перебігу даної взаємодії (схема 4): з утворенням як інтермедіатів аддукту Міхаеля **A** або енону **B**, для яких можливі взаємні перетворення, пов'язані з приєднанням або відщепленням молекули етилціаноацетату **8**, та відповідним утворенням цільового пірану **9** або триетиламонієвої солі **10**.

Схема 4



Враховуючи запропоновані шляхи перебігу трикомпонентної взаємодії за участі етилціаноацетату **8**, для синтезу цільових сполук **9** було застосовано ряд підходів, а саме: використання надлишку **8**, застосування різних режимів нагрівання, варіювання каталізаторів, а також двокомпонентний підхід (**11** + **4**).

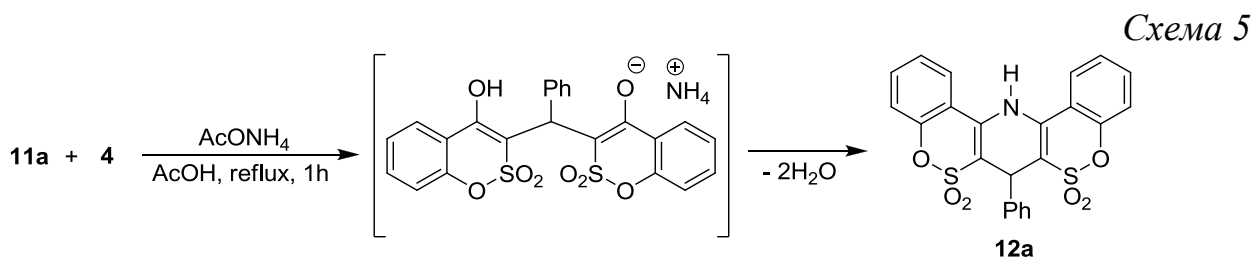
Як модельну реакцію для даного дослідження було обрано трикомпонентну взаємодію сполук (**4** + **5a** + **8**) та двокомпонентну реакцію (**11a** + **4**).

*Надлишок етилціаноацетату 8.* Розглядаючи утворення сполук **9** та **10** як два конкурентні процеси (схема 4), можна було припустити, що застосування надлишку етилціаноацетату зміщуватиме рівновагу, яка встановлюється в реакційній суміші, в сторону утворення цільових етил-2-аміно-4*H*-піран-3-карбоксилатів **9**. Проте, БКР за участі 2-х еквівалентів **8** знову призвела до виділення солі **10a** (вихід продукту 24 %). При застосуванні 3-х еквівалентів **8** після 4-х годин нагрівання було виділено суміш сполук **4**, **11a** та **9a**. При збільшенні часу даної взаємодії до 10 годин виділили суміш рівних кількостей **9a** та **10a**. Така ж суміш утворювалась при використанні 4-кратного надлишку етилціаноацетату **8**.

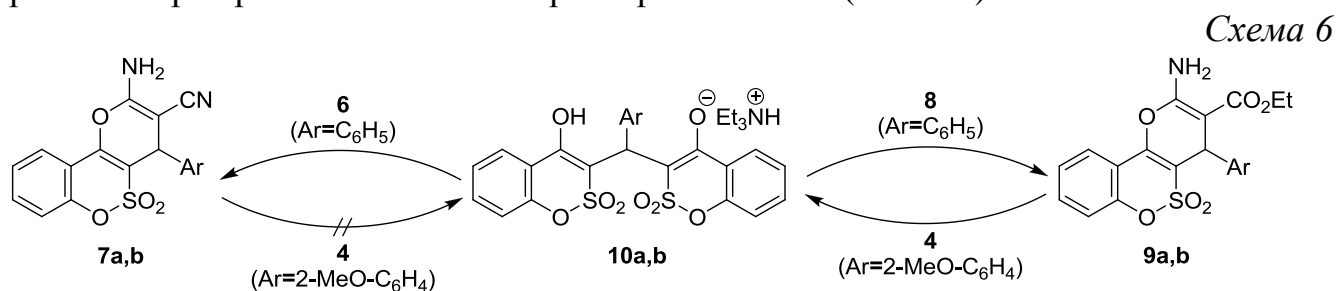
*Варіювання каталізаторів.* При заміні Et<sub>3</sub>N на 4-(диметиламіно)піридин (DMAP) взаємодія (**4** + **5a** + **8**) у співвідношенні 1:1:3 призвела до виділення 4-диметиламінопіридинієвої солі. Аналогічний результат також було одержано при використанні в зазначених умовах 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU) – було виділено відповідну сіль.

*Двокомпонентний підхід.* Оскільки варіювання умов трикомпонентної взаємодії не дало бажаних результатів, ми зосередили увагу на двокомпонентному форматі синтезу сполук **9** на основі взаємодії продуктів конденсації Кневенагеля **11** та 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду **4** (схема 4). Проте навіть такий постадійний формат проведення реакції (**11a** + **4**) при каталізі Et<sub>3</sub>N (1 екв.) призвів до виділення триетиламонієвої солі **10a** з виходом 78%. При застосуванні DBU замість Et<sub>3</sub>N продуктом даної взаємодії стала відповідна сіль.

Цікавий результат було одержано при використанні 1 екв. амоній ацетату як основного каталізатора в реакції (**11a** + **4**) в оцтовій кислоті. Продуктом у даному випадку виявилась сполука **12a**, що містить нову гетероциклічну систему – 7-феніл-7,14-дигідробензо[5,6][1,2]оксатііно[4,3-*b*]бензо[5,6][1,2]оксатііно[3,4-*e*]піридин 6,6,8,8-тетраоксид (схема 5). Найімовірніше, реакція перебігає через утворення амонієвої солі. У літературі відсутні дані про взаємодії подібних SO<sub>2</sub>-вмісних 1,3-дикарбонільних сполук, які би приводили до утворення 1,4-дигідропіридинів типу **12a**.



З огляду на одержані результати можна припустити, що в досліджуваній БКР утворення амонієвих солей переважає над утворенням 2-аміно-4*H*-піранів, що може бути пов'язано серед іншого з більш високою стабільністю перших. Тому ми вирішили перевірити можливість перетворення **10**→**9** (схема 6).



Одночасно було досліджено перетворення сполук **10**→**7**, та зворотні перетворення **9**→**10** і **7**→**10**. Як показали проведені експерименти, взаємодія солі **10a** з малонодинітрилом **6** або етилціаноацетатом **8** приводила до виділення суміші вихідної солі та відповідного пірану **7a** або **9a**. У той же час тільки похідне **9b** перетворювалося на сіль **10b** при взаємодії з **4**; у випадку реакції **7b** з **4** були виділені тільки вихідні речовини.

На основі одержаних даних можна було припустити, що утворення відносно нестійких солей **10** в ході реакції може зміщувати рівновагу в бік утворення цільових 2-аміно-4*H*-піранів **9**. Для перевірки даної гіпотези ми використали в двокомпонентній взаємодії такий основний каталізатор як натрій ацетат, припустивши, що відповідна

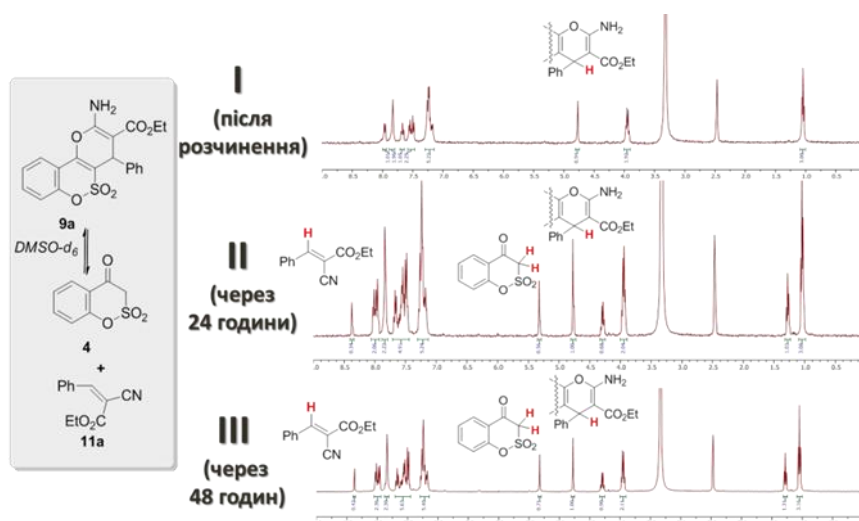
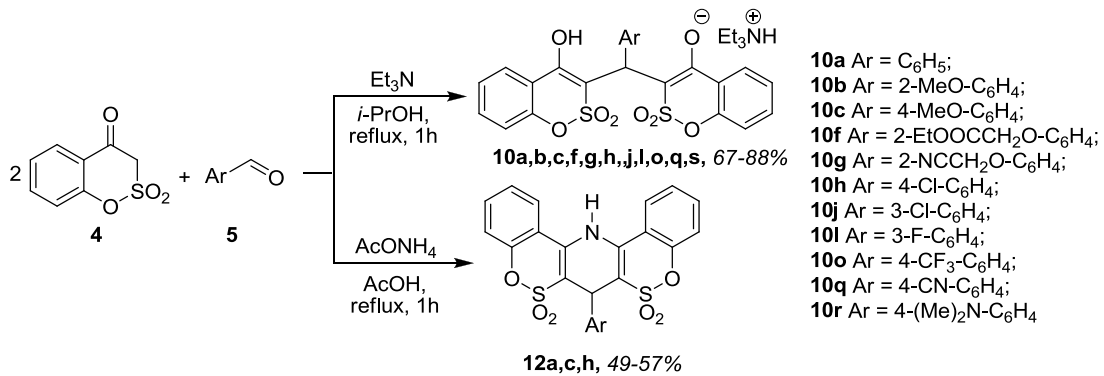


Рис. 4 <sup>1</sup>H ЯМР спектри сполуки **9a** та продуктів її розкладання

натрієва сіль **10** в умовах проведення реакції буде менш стійкою, порівняно з триетиламонієвими солями. Застосування даного каталізатору у взаємодії **11a** з **4** дозволило виділити чистий етил-2-аміно-4-феніл-4*H*-пірано[3,2-*c*][1,2]бензоксатіін-3-карбоксілат 5,5-діоксид **9a**, з виходом 24 % (відповідно до даних  $^1\text{H}$  ЯМР спектру, знятого одразу після розчинення сполуки в  $\text{DMSO-}d_6$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР спектри сполуки **9a** записані через 24 години та 48 годин, показали наявність високого відсотка вихідної сполуки **4** та етил- $\alpha$ -ціано- $\beta$ -фенілакрилату **11a**, що зростали з часом. Можна припустити, що  $\text{DMSO-}d_6$  за рахунок своїх слабких основних властивостей сприяє розщепленню *retro*-Міхаеля сполуки **9a** (рис. 4).

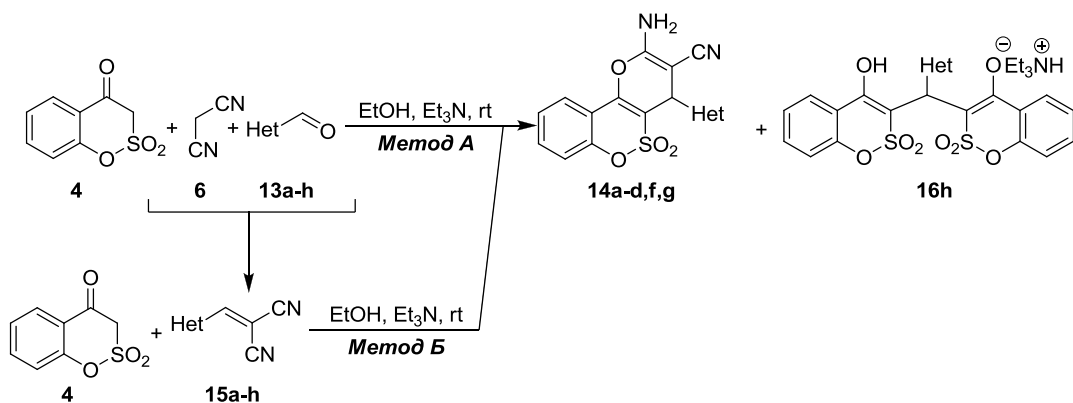
Додатково були розроблені препаративні двокомпонентні підходи до синтезу солей **10** та 1,4-дигідропіридинів **12** (схема 7).

Схема 7



Використання гетаренкарбальдегідів у трикомпонентній взаємодії з 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксидом та метиленактивними нітрилами. БКР 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду **4**, малондинітрилу **6** та гетероароматичних альдегідів **13a-d,f,g** легко перебігала без нагрівання в етанолі в присутності каталітичної кількості триетиламіну з утворенням цільових 2-аміно-4*H*-піран-3-карбонітрилів **14** (схема 8, метод А).

Схема 8

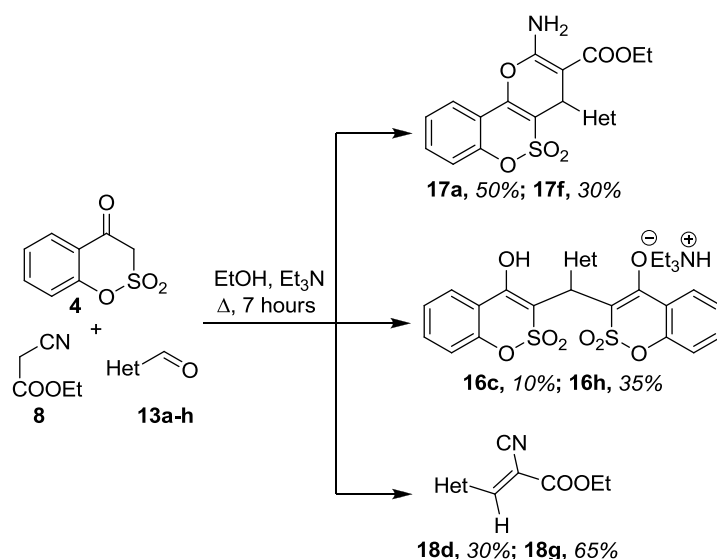


Сполука	14a	14b	14c	14d	14e	14f	14g	14h
Het								
Вихід, %	Метод А	93	65	60	55	15e	78	74
	Метод Б	55	44	35	30	15e	62	61

У випадку використання у БКР *N*-метилпірол-2-карбальдегіду **13e** та індол-3-карбальдегіду **13h** були виділені гетариліден **15e** та сіль **16h** відповідно. Також було використано двостадійний підхід до синтезу цільових 2-аміно-4*H*-піран-3-карбонітрилів **14** (схема 8, метод Б). Було встановлено, що в даному випадку вихід цільових продуктів реакції був нижчим, ніж для відповідних трикомпонентних взаємодій. Варто зазначити, що двокомпонентний підхід для альдегідів **13e** та **13h** призвів до утворення гетариліденів **15e** та **16e**.

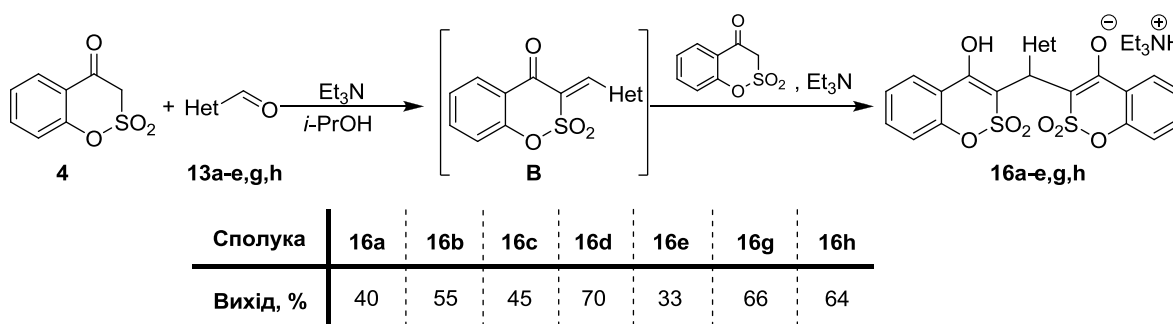
На наступному етапі замість малонодинітрилу **6** було використано етилціаноацетат **8** (схема 9), що призвело до суттєвого зниження селективності реакції, а саме – в результаті були одержані наступні три типи продуктів: цільові етил-2-аміно-4-гетерил-4*H*-піран-3-карбоксилати **17a,f**, етил- $\alpha$ -ціано- $\beta$ -гетерилакрилати **18d,g** та триетиламонієві солі **16c,h**.

Схема 9



Триетиламонієві солі **16** були також синтезовані шляхом прямої взаємодії **4** з гетаренкарбальдегідами **13** (схема 10).

Схема 10

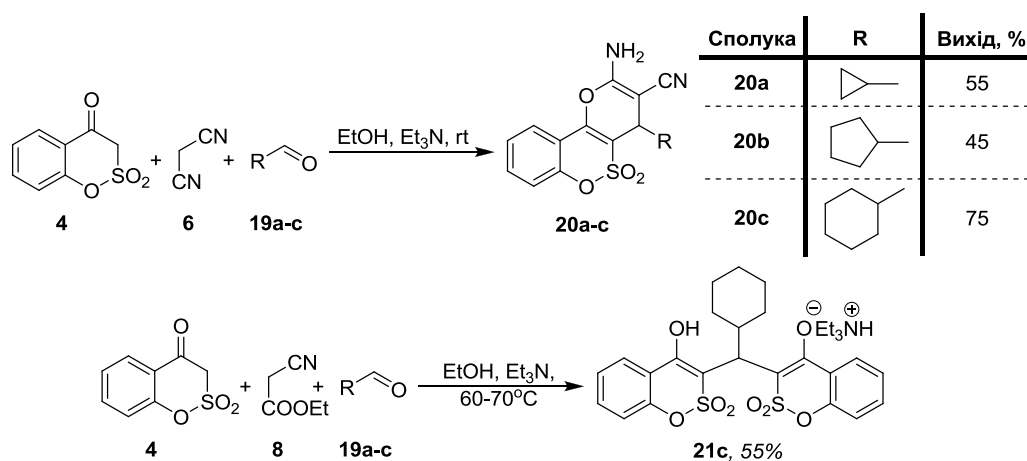


<sup>1</sup>H ЯМР спектри сполук **14a-d,f,g** характеризуються наявністю синглету 4-го положення піранового кільця у діапазоні 4.85-5.32 м.ч., синглет аміногрупи спостерігається в області 7.30-7.63 м.ч. В <sup>1</sup>H ЯМР спектрах сполук **17a,f** синглет у положенні 4 4*H*-піранового кільця розташовується відповідно при 4.83 м.ч. та 4.90 м.ч. відповідно, сигнал групи NH<sub>2</sub> зміщується у більш слабке поле порівняно зі сполуками **14a,f**. Даний факт можна пояснити утворенням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між групою NH<sub>2</sub> та карбонільним атомом Оксигену естерного фрагмента. <sup>1</sup>H ЯМР спектри біс-аддуктів **16a-e,g,h**

характеризуються присутністю сигналів ОН-групи бензоксатііну при 16.78–17.53 м.ч. і місткової СН-групи при 5.45-5.84 м.ч. Сигнали NH-групи триетиламонію не спостерігаються в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах, ймовірно, через швидкий дейтерообмін.

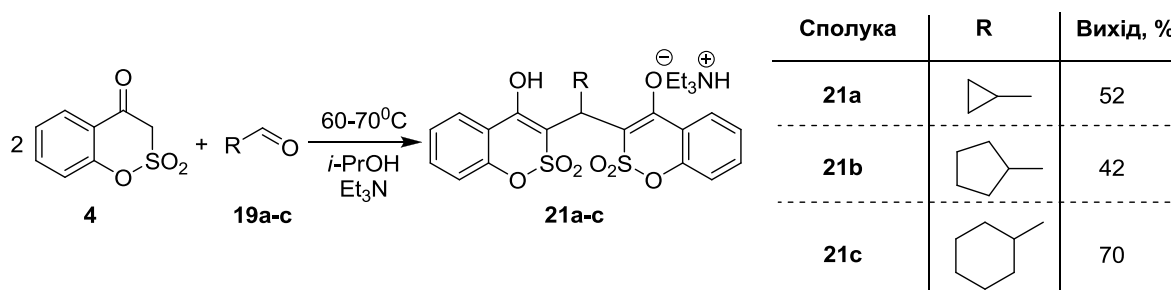
Використання циклоалканкарбальдегідів у трикомпонентній взаємодії з 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксидом та метиленактивними нітрилами. Як і у випадку використання гетаренкарбальдегідів, БКР 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксиду **4** з малонодинітрилом **6** та циклоалканкарбальдегідами **19a-c** перебігала при кімнатній температурі в етанолі в присутності каталітичної кількості триетиламіну з утворенням 2-аміно-4-циклоалкіл-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензоксатіін-3-карбонітрил 5,5-діоксидів **20a-c** (схема 11). Щодо використання етилціаноацетату **8**, то лише проведення реакції при нагріванні до 60-70 °С у випадку альдегіду **19c** дало триетиламоній 3-[(4-гідрокси-2,2-діоксидо-2,1-бензоксатіін-3-іл)(циклогексил)метил]-2,1-бензоксатіін-5-олат 2,2-діоксид **21c** (схема 11). Дана триетиламонієва сіль при взаємодії з малонодинітрилом **6** не перетворювалась на відповідний 2-аміно-4H-піран-3-карбонітрил **20c**, що свідчить про її досить високу стабільність.

Схема 11



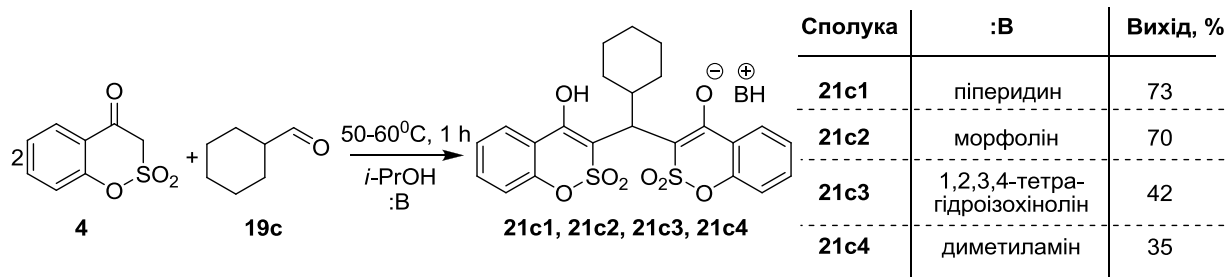
Триетиламоній 3-[(4-гідрокси-2,2-діоксидо-2,1-бензоксатіін-3-іл)(циклоалкіл)метил]-2,1-бензоксатіін-5-олат 2,2-діоксиди **21a-c** також одержали шляхом двокомпонентної взаємодії сполук **4** та **19a-c** (схема 12).

Схема 12



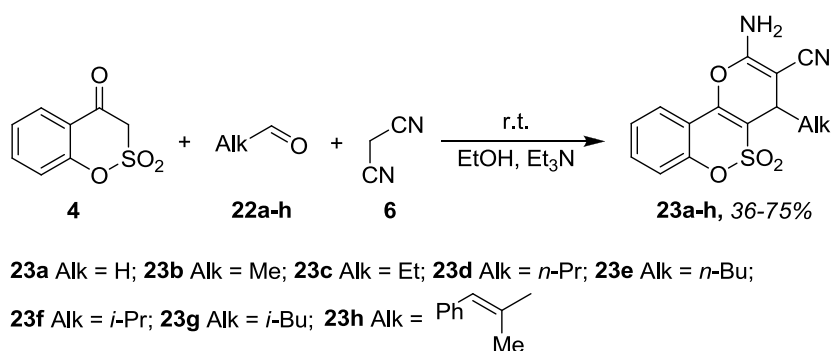
Враховуючи той факт, що фармакологічні ефекти біологічно активних солей визначаються як аніонним, так і катіонним фрагментом молекули та перспективу подальших фармакологічних досліджень синтезованих сполук, ми також розглянули можливість використання ряду вторинних амінів у реакції (**4+19c**). Цільові продукти **21c1-c4** були одержані для альдегіду **19c** у випадку піперидину, морфоліну, 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну та диметиламіну (схема 13).

Схема 13



Використання аліфатичних альдегідів у трикомпонентній взаємодії з 1,2-бензоксатин-4(3H)-он 2,2-діоксидом та метиленактивними нітрилами. Трикомпонентну реакцію сполуки 4 з аліфатичними альдегідами **22a-h** та малондинітрилом **6** проводили в етанолі у присутності каталітичної кількості триетиламіну, використовуючи еквімолярну кількість вихідних речовин (схема 14).

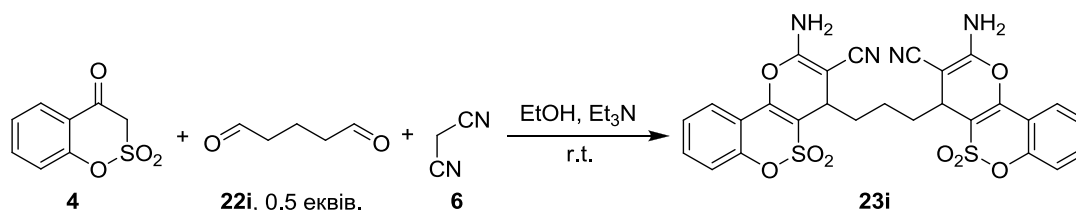
Схема 14



Дана БКР не потребувала нагрівання і легко перебігала при кімнатній температурі з утворенням 2-аміно-4-алкіл-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатин-3-карбонітрил 5,5-діоксидів **23a-h**.

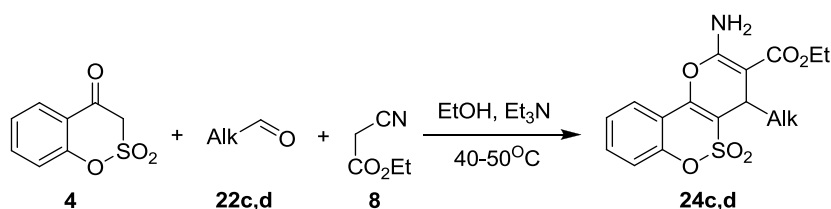
В описаній трикомпонентній реакції як представник біфункціонального ряду альдегідів був застосований глутаровий альдегід **22i**. При використанні останнього у кількості 1 екв. виділити індивідуальний продукт реакції не вдалося. У той же час застосування 0.5 екв. сполуки **22i** дозволило ізолювати біс-2-аміно-4H-піран **23i** з виходом 10 % (схема 15).

Схема 15



При використанні у досліджуваній БКР етилціаноацетату **8** цільові етил-2-аміно-4H-піран-3-карбоксилати вдалося виділити лише у випадку альдегідів **22c,d** (схема 16) з виходами 30 % та 26 % відповідно.

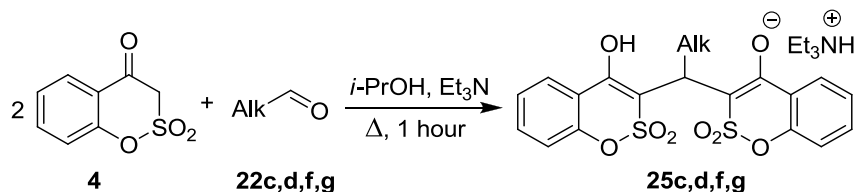
Схема 16



Ізольованим продуктом аналогічної трикомпонентної взаємодії сполуки **4** з етилціаноацетатом **8** та ізомасляним альдегідом **22g** виявилась відповідна триетиламонієва сіль **25g**, що, враховуючи попередні дослідження ароматичних альдегідів, можна пояснити аналогічним чином (див. схему 4).

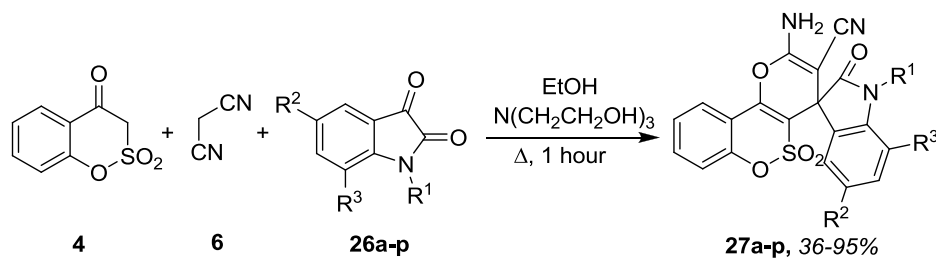
Триетиламонієві солі **25** були також одержані прямою взаємодією сполуки **4** з аліфатичними альдегідами **22** (схема 17).

Схема 17



Синтез 2-аміно-3-*R*-4-дигідропірано[3,2-*c*][1,2]бензоксатіін 5,5-діоксидів спіросполучених з ядром 2-оксіндолу. З метою подальшого розширення ряду карбонільних сполук в досліджуваній БКР було використано кетони, а саме – широкий ряд ізатинів **26a-p** (схема 18). Взаємодію еквімолярних кількостей вихідних речовин проводили в присутності триетаноламіну як каталізатора при нагріванні протягом 1 години в етанолі. Використання інших каталізаторів з більш вираженими основними властивостями ( $\text{Et}_3\text{N}$  або DBU), а також продовження часу реакції не приводило до збільшення виходу цільових сполук.

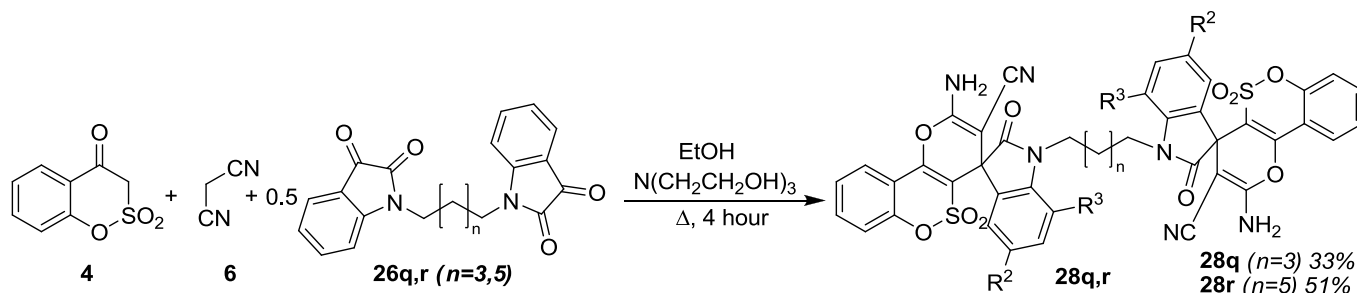
Схема 18



№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Вихід, %
27a	H	H	H	71
27b	CH <sub>2</sub> COOEt	H	H	45
27c	Allyl	H	H	58
27d	Et	H	H	65
27e	Bn	H	H	85
27f	Me	H	H	91
27g	H	Me	H	95
27h	H	NO <sub>2</sub>	H	84
27i	H	Br	H	88
27j	Allyl	Br	H	92
27k	Bn	Br	H	51
27l	Me	Br	H	91
27m	Me	Me	H	93
27n	H	Br	Br	36
27o	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	H	35
27p	CH <sub>2</sub> CONHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	33

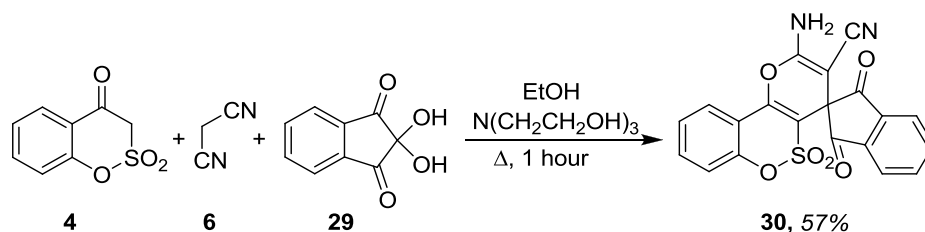
Як карбонільний компонент у вищезгаданій взаємодії були також досліджені біс-ізатини **26q,r** (схема 19), використання 0.5 еквівалентів яких та подовження часу реакції до 4 годин привело до утворення біс-похідних **28q,r**.

Схема 19



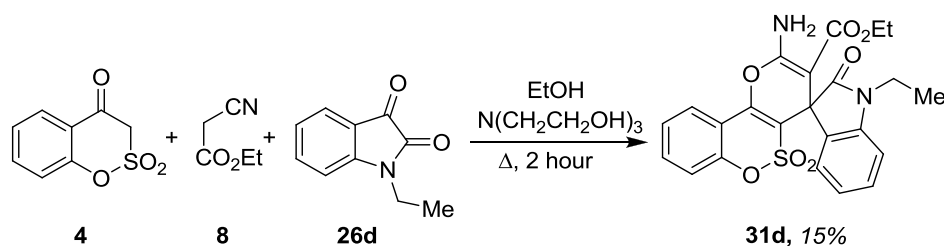
Згідно з даними літератури в більшості випадків з метою конструювання спіро-похідних 2-аміно-4*H*-піранів застосовуються ізатини, у той час як інші можливі карбоніли представлені не так широко. Використання нінгідрину **29**, як сполуки, що містить приховану карбонільну групу, показано на схемі 20.

Схема 20



У випадку використання етилціаноацетату **8** тільки для *N*-етилізатину **26d** було одержано цільовий етил-2-аміно-4*H*-піран-3-карбоксилат **31d** (схема 21). Варіювання каталізаторів ( $Et_3N$ , DBU,  $AcONa$ ), розчинників та режимів нагрівання не вплинули на ефективність перебігу даної взаємодії.

Схема 21



**Обговорення результатів дослідження біологічної активності 2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксидів та триетиламонієвих солей 3-(4-гідрокси-2,2-діоксидо-2,1-бензоксатіін-3-іл)-2,1-бензоксатіін-5-олат 2,2-діоксидів.**

Вивчення антимікробних властивостей синтезованих сполук *in vitro* проводили в лабораторії біохімії та біотехнології Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечнікова під керівництвом завідувача лабораторії, к.біол.н., старшого наукового співробітника, Осолодченко Т.П.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ для оцінки активності 30-ти синтезованих речовин використовували такі тест-штами: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653.



Досліджувані сполуки за антимікробною дією виявились більш активними щодо грампозитивних бактерій (зони затримки росту склали 19-22 мм).

Найбільш активною сполукою виявився спіро[(2-аміно-3-ціано-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксид)-4,3'-(N-етиліндолін-2'-он)] **27d**. Дана речовина проявила найвищу антимікробну активність серед досліджуваних сполук (зона затримки росту 22 мм). Для неї були додатково встановлені значення мінімальної інгібуючої концентрації (32,25 мкг/мл) та мінімальної бактерицидної концентрації (62,5 мкг/мл).

Дослідження протизапальної та аналгетичної активності синтезованих сполук проводили на кафедрі клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ під керівництвом д.м.н., проф. Зупанця І.А.

Вивчення протизапальної активності проводилося на моделі асептичного карагенін-індукованого набряку, аналгетичної активності – на моделі запальної гіпералгезії, індукованої введенням карагеніну. Обидві патології відтворювали шляхом субплантарного введення у праву задню лапу щурів 0.1 мл 1 % розчину γ-карагеніну («Sigma», США). Як препарат порівняння було використано «Піроксикам» виробництва ПрАТ «Червона Зірка» (Україна) – таблетки для перорального застосування, вкриті плівковою оболонкою, у дозі 2 мг/кг.

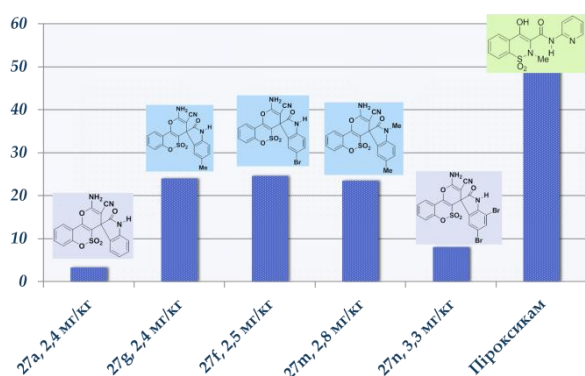


Рис. 5 Протизапальна активність сполук 27g-m, %

«Піроксикам» (ПА – 49.4 %) (рис. 5).

Аналгетична активність (АА) досліджуваних речовин виявилася вищою, порівняно з протизапальною, проте доволі варіабельною. Найвищу здатність знижувати больову чутливість в експерименті виявила сполука **27g** (АА склала 54 %), що відповідає рівню референс-препарату «Піроксикам» (АА – 55 %) (рис. 6).

Дослідження впливу синтезованих сполук на систему згортання крові в умовах *in vitro* методом Бюркера проводили на кафедрі фізіології та анатомії людини НФаУ під керівництвом д.м.н., проф. Малоштан Л.М. Як референс-препарати використовували р-н гепарину (ПАТ «ФАРМСТАНДАРТ-

За результатами експерименту найвищу протизапальну активність (ПА) виявили сполуки **27g-m** (23.5–38.3) %, які приводили до найбільшого пригнічення розвитку набряку, що вірогідно відрізнялось від групи контрольної патології, хоча сам рівень протизапальної активності виявився вірогідно нижче, ніж у препараті порівняння

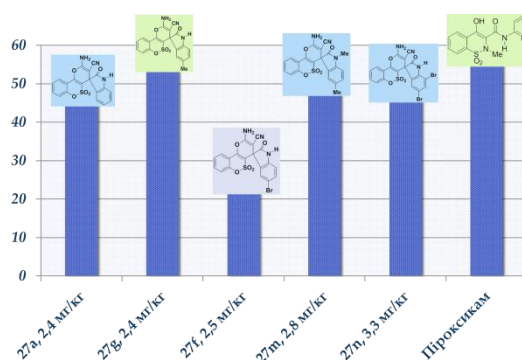


Рис. 6 Аналгетична активність сполук 27g-m, %

БІОЛІК») у концентрації 1 ОД/мл та розчин амінокапронової кислоти (ООО «Фармацевтична компанія «Здоров'я») у концентрації 1 мг/мл (рис. 7).

Дослідження показали, що сполуки **7j** та **7k** в концентрації 1 мг/мл значно збільшили час згортання крові (в 1.9 та 1.6 разів відповідно в порівнянні з контролем), що вказує на їх антикоагулянтні властивості. Крім того, ті ж самі сполуки в концентрації 3 мг/мл показали менш виражений антикоагулянтний ефект, тобто для них не виявлено дозозалежних властивостей. Для 2-аміно-4-(3-хлорфеніл)-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензоксатіін-3-карбонітрил 5,5-діоксиду **7j** було одержано патент України на корисну модель.

Для сполук **7a,b,c,f,h,p,q** була встановлена гемостатична активність, про що свідчить значне зменшення часу згортання крові у порівнянні з контролем.

Найбільш виражений ефект був продемонстрований сполукою **7a**, яка в концентрації 3 мг/мл зменшила час коагуляції в 1.6 разів порівняно з референс-препаратом. Розчин **7a** з концентрацією 1 мг/мл показав активність на рівні референс-препарату. Таким чином, отримані дані вказують на пряму дозозалежну дію. Для даної сполуки, а також для етил-[2-(2-аміно-3-ціано-5,5-діоксидо-4H-пірано[3,2-с][1,2]бензоксатіін-4-іл)феноксі]ацетату **7f** було одержано патенти України на корисну модель.

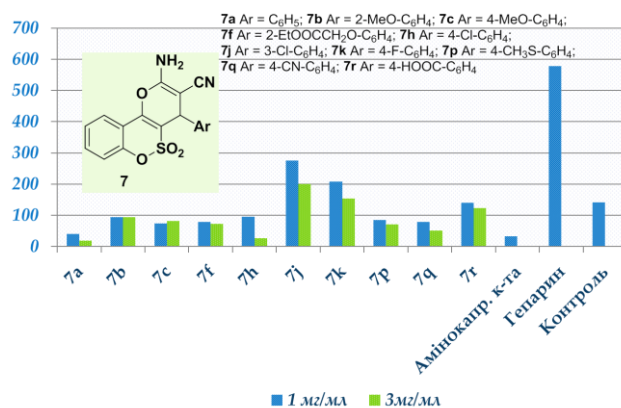


Рис. 7 Антикоагулянтна та гемостатична активність, с

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та вирішення наукової задачі, що виявляється в розробці препаративних методів синтезу нової групи біологічно активних гетероциклічних сполук – конденсованих 2-аміно-3-R-4H-піранів на основі 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксиду та дослідження біологічних властивостей синтезованих речовин, враховуючи їх ізостерність до відомих біологічно активних молекул – похідних 4-гідроксикумарину та 1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-он 2,2-діоксиду.

1. Вперше систематично досліджено трикомпонентну взаємодію 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксиду з метиленактивними нітрилами та карбонільними сполуками та одержано ряди похідних, що містять нову конденсовану гетероциклічну систему 4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксиду з 4-арильним, 4-гетарильним, 4-циклоалкільним, 4-алкільним замісниками та нові спіроконденсовані системи спіро[(4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензоксатіін-5,5-діоксид)-4,3'-(індолін-2'-ону)]. Показана можливість синтезу біс-похідних 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксиду при використанні в БКР біфункціональних карбонільних сполук.

2. Встановлено, що застосування малонодинітрилу в трикомпонентній взаємодії приводить до селективного утворення 2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін-3-карбонітрил 5,5-діоксидів; при використанні етилціаноацетату селективність даної трикомпонентної реакції втрачається та можливе утворення цільових етил-2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін-3-карбоксилат 5,5-діоксидів, відповідних іліденів ціаноцтового естеру, триетиламонієвих солей 3-(4-гідрокси-2,2-діоксидо-2,1-бензоксатіін-3-іл)]-2,1-бензоксатіін-5-олат 2,2-діоксидів.

3. Триетиламонієві солі 3-(4-гідрокси-2,2-діоксидо-2,1-бензоксатіін-3-іл)]-2,1-бензоксатіін-5-олат 2,2-діоксидів в ході дослідження БКР 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду були одержані вперше. Подібні солі раніше були синтезовані на основі *N*-етил-1*H*-2,1-бензотіазин-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду, що дозволило зробити висновок, що така хімічна поведінка є загальною властивістю циклічних SO<sub>2</sub>-вмісних енолнуклеофілів типу XSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO. Запропоновано механізм трикомпонентної взаємодії 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду з етилціаноацетатом та альдегідами, що включає стадію утворення триетиламонієвих солей.

4. Використання амоній ацетату як каталізатора в двокомпонентній взаємодії 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду та ариліденів дозволило вперше одержати новий продукт, а саме – сполуки, що містять пентациклічну конденсовану гетероциклічну систему 7-арил-7,14-дигідробензо[5,6][1,2]оксатііно[4,3-*b*]бензо[5,6][1,2]оксатііно[3,4-*e*]піридин 6,6,8,8-тетраоксиду.

5. Розроблено препаративні методики синтезу триетиламонієвих солей 3-(4-гідрокси-2,2-діоксидо-2,1-бензоксатіін-3-іл)]-2,1-бензоксатіін-5-олат 2,2-діоксидів та 7-арил-7,14-дигідробензо[5,6][1,2]оксатііно[4,3-*b*]бензо[5,6][1,2]оксатііно[3,4-*e*]піридин 6,6,8,8-тетраоксидів на основі двокомпонентної взаємодії 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду та альдегідів.

6. Досліджено можливість взаємоперетворень 2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензотіазин-3-карбонітрил 5,5-діоксидів, етил-2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензотіазин-3-карбоксилат 5,5-діоксидів та триетиламоній 3-(4-гідрокси-2,2-діоксидо-2,1-бензоксатіін-3-іл)]-2,1-бензоксатіін-5-олат 2,2-діоксидів, одержаних з використанням бензальдегідів; показано більшу стабільність 2-аміно-4-арил-4*H*-піран-3-карбонітрилів, порівняно з етил-2-аміно-4-арил-4*H*-піран-3-карбоксилатами та триетиламонієвими солями.

7. Вперше отримані дані щодо біологічної активності 2-аміно-4-*R*-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін-3-карбонітрил 5,5-діоксидів, триетиламонієвих солей 3-(4-гідрокси-2,2-діоксидо-2,1-бензоксатіін-3-іл)]-2,1-бензоксатіін-5-олат 2,2-діоксидів, спіро[бензо[*e*]пірано[3,2-*c*][1,2]оксатіін-4,3'-індоліл]5,5-діоксидів. Показано, що досліджувані сполуки мають антимікробну активність щодо грампозитивних мікроорганізмів. Найвищу активність виявили сполуки ряду спіро-конденсованих похідних **27**. Серед синтезованих сполук знайдено речовину, що виявила аналгетичну активність на рівні «Піроксикаму» – 2-аміно-5'-метил-2'-оксоспіро[бензо[*e*]пірано[3,2-*c*][1,2]оксатіін-4,3'-індолін]-3-карбонітрил 5,5-діоксид **27g**. Серед досліджуваних 2-аміно-4-арил-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін-3-карбонітрил 5,5-діоксидів були виявлені сполуки з антикоагулянтними та гемостатичними властивостями.

8. За результатами проведеного дослідження для поглибленого фармацевтичного і фармакологічного вивчення як сполуку, що виявляє антимікробну активність рекомендовано спіро[(2-аміно-3-ціано-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксид)-4,3'-(*N*-етиліндолін-2'-он)] **27d**.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Synthesis of 1,2-benzoxathiine 2,2-dioxide derivatives using aliphatic aldehydes and assessment of their antimicrobial activity / G. V. Grygoriv, D. O. Lega, V. P. Chernykh, T. P. Osolodchenko, L. A. Shemchuk. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2017. Т. 15, № 4 (60). Р. 33–40. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).
2. Cycloalkanecarbaldehydes in synthesis of novel 1,2-benzoxathiin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide derivatives and study of the antimicrobial activity of synthesized compounds / G. Grygoriv, D. Lega, V. Chernykh, T. Osolodchenko, L. Shemchuk. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. № 6 (10). Р. 4–10. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).
3. Domino-reactions of 1,2-benzoxathiin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide, heterenecarbaldehydes and active methylene nitriles in the construction of new 2-amino-4*H*-pyrans and the study of their antimicrobial properties / G. V. Grygoriv, D. A. Lega, V. P. Chernykh, T. P. Osolodchenko, L. A. Shemchuk. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2018. Т. 16, № 1 (61). Р. 3–10. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).
4. 1,2-Benzoxathiin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide – new enol nucleophile in three-component interaction with benzaldehydes and active methylene nitriles / G. V. Grygoriv, D. A. Lega, V. P. Chernykh, L. Zaprutko, A. K. Gzella, A. Pawełczyk, L. A. Shemchuk. *RSC Advances*. 2018. Vol. 8. Р. 37295–37302. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).
5. The synthesis of 2-amino-4-aryl-4*H*-pyrano[3,2-*c*][1,2]benzoxathiine-3-carbonitrile 5,5-dioxides and the study of their effect on the blood coagulation process / G. V. Grygoriv, D. A. Lega, L. M. Shemchuk, L. M. Maloshtan, G. S. Kalenichenko, V. P. Chernykh, L. A. Shemchuk. *News of Pharmacy*. 2018. № 4 (96). Р. 3–8. (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних досліджень, обробці результатів та підготовці статті).
6. Григорів Г. В., Лега Д. О., Осолодченко Т. П., Черних В. П., Шемчук Л. А. Спіро[(2-аміно-3-ціано-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксид)-4,3'-(*N*-етиліндолін-2'-он)], що виявляє антимікробну активність : пат. 127607 Україна. № и 2018 02805 ; заявл. 19.03.2018 ; опубл. 10.08.2018, Бюл. № 15 (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, проведенні експериментальних досліджень та оформленні патенту).
7. Григорів Г. В., Лега Д. О., Малоштан Л. М., Каленіченко Г. С., Черних В. П., Шемчук Л. А. Етил-[2-(2-аміно-3-ціано-5,5-діоксидо-4*H*-пірано[3,2-*c*][1,2]бензоксатіін-

4-іл)феноксі] ацетат, що виявляє гемостатичну активність : пат. 128232 Україна. № у 2018 02747 ; заявл. 19.03.2018 ; опубл. 10.09.2018, Бюл. № 17 (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, проведенні експериментальних досліджень та оформленні патенту).

8. Григорів Г. В., Лега Д. О., Малоштан Л. М., Каленіченко Г. С., Черних В. П., Шемчук Л. А. 2-Аміно-4-феніл-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензоксатіін-3-карбонітрил 5,5-діоксид, що виявляє гемостатичну активність : пат. 129079 Україна. № у 2018 02767 ; заявл. 19.03.2018 ; опубл. 25.10.2018, Бюл. № 20 (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, проведенні експериментальних досліджень та оформленні патенту).

9. Григорів Г. В., Лега Д. О., Малоштан Л. М., Каленіченко Г. С., Черних В. П., Шемчук Л. А. 2-Аміно-4-(3-хлорфеніл)-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензоксатіін-3-карбонітрил 5,5-діоксид, що виявляє антикоагулянтну активність : пат. 129077 Україна. № у 2018 02761 ; заявл. 19.03.2018 ; опубл. 25.10.2018, Бюл. № 20 (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, проведенні експериментальних досліджень та оформленні патенту).

10. Grygoriv G. V. Lega D. O. New 2-amino-4-aryl-4H-pyrans based on 1,2-benzoxathiin-4(3H)-one 2,2 dioxide. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей XXIV Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, Харків, 20–21 квітня 2017 р. Харків, 2017. С. 16.*

11. Григорів Г. В., Лега Д. О. Синтез 2-аміно-4H-пірано[3,2-с][1,2]бензоксатіін-3-карбонітрил 5,5-діоксидів спіросполучених з ядром 2-оксіндолу. *IX Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2017» (ХКЧ'17), Харків, 18–20 квітня 2017 р., Харків, 2017. С. 98.*

12. Григорів Г. В., Лега Д. О. Багатокомпонентний підхід до синтезу нової гетероциклічної системи 2-аміно-4-R-4H-пірано[3,2-с][1,2]бензоксатіін-3-карбонітрил 5,5-діоксиду. *VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017», Івано-Франківськ, 12–16 вересня 2017 р. Івано-Франківськ, 2017. С. 65.*

13. Григорів Г. В., Лега Д. О. Синтез та дослідження антимікробних властивостей похідних 1,2-бензоксатіін-4-(3H)-он 2,2-діоксиду конденсованих з ядром 2-аміно-4H-пірану. *International Scientific and Practical Conference «Scientific Developments and Achievements», Scotland, 1 грудня 2017 р. St Andrews, Scotland, United Kingdom, 2017. С. 118.*

14. Григорів Г. В., Лега Д. О. Використання 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксиду в трикомпонентному синтезі 2-аміно-4-R-4H-пірано[3,2-с][1,2]бензоксатіін-3-карбонітрил 5,5-діоксидів. *I Міжнародна наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», Вінниця, 27–29 березня 2018 р. Вінниця, 2018. С. 139.*

15. Григорів Г. В., Лега Д. О. Трикомпонентний синтез нових конденсованих 2-аміно-4H-піран-3-карбонітрилів на основі 1,2-бензоксатіін-4(3H)-он 2,2-діоксиду. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій: тези доповідей Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 80-річчю з дня*

народження доктора фармацевтичних наук, професора О.М. Гайдукевича, Харків, 12–13 квітня 2018 р. Харків, 2018. С. 38.

16. Grygoriv G. V., Lega D. O., Kalenichenko A. S. Synthesis and biological activity investigation of novel 1,2-benzoxathiin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide derivatives. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей XXV Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів*, Харків, 18–20 квітня 2018 р. Харків, 2018. С. 12.

17. Lyashenko S. V., Grygoriv G. V., Lega D. O. Synthesis and chemical properties of 7,14-dihydro-5,9-dioxo-6,8-dithia-14-aza-dibenzo[*a,j*]anthracene 6,6,8,8-tetraoxides as new condensed derivatives of 1,2-benzoxathiin 2,2-dioxide. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей XXV Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів*, Харків, 18–20 квітня 2018 р. Харків, 2018. С. 20.

18. Григорів Г. В., Лега Д. О. Вивчення взаємодії 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду з метиленактивними нітрилами та аліциклическими альдегідами. *X Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2018» (ХКЧ'18)*, Харків, 23–25 квітня 2018 р. Харків, 2018. С. 98.

19. Григорів Г. В., Лега Д. О. Дослідження трикомпонентної конденсації 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду з метиленактивними нітрилами та ароматичними альдегідами. *XIII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії*, Харків, 2–4 травня 2018 р. Харків, 2018. С. 34.

20. Grygoriv G. V., Lega D. O. Synthesis and antimicrobial properties of 2-amino-4-alkyl-4,6-dihydropyrano[3,2-*c*][2,1]benzoxathiin-3-carbonitrile 5,5-dioxides. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації: тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції до 50-річчя заснування ЗДМУ, Запоріжжя*, 17–18 травня 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 149.

21. Григорів Г. В., Лега Д. О. Синтез 2-аміно-4*H*-піранів на основі 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду як нового енолнуклеофіла. *XX Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії»*, Одеса, 27–28 вересня 2018 р. Одеса, 2018. С. 6.

22. Grygoriv G. V., Lega D. O. 1,2-Benzoxathiin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide as new enolnucleophile in construction of 2-amino-4*H*-pyran core. *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles: Conference in Memoriam of Prof. Valeriy Orlov, CNCH-2018*, Харків, 12–16 листопада 2018 р. Харків, 2018. С. 46.

## АНОТАЦІЯ

**Григорів Г.В. Синтез та біологічна активність конденсованих 2-аміно-3-*R*-4*H*-піранів на основі 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2019.

З метою синтезу нових БАР досліджено трикомпонентну взаємодію 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксиду з метиленактивними нітрилами та

карбонільними сполуками. Синтезовано похідні, що містять нові конденсовані гетероциклічні системи – 2-аміно-4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін 5,5-діоксиду та спіро[(4,6-дигідропірано[3,2-*c*][2,1]бензоксатіін-5,5-діоксид)-4,3'-(індолін-2'-ону)]. Вперше одержано нові для даної взаємодії продукти – триетиламонієві солі 3-(4-гідрокси-2,2-діоксидо-2,1-бензоксатіін-3-іл)]-2,1-бензоксатіін-5-олат 2,2-діоксидів та 7-арил-7,14-дигідробензо[5,6][1,2]оксатііно[4,3-*b*]бензо[5,6][1,2]оксатііно[3,4-*e*]піридин 6,6,8,8-тетраокси. Показано особливості впливу природи карбонільної та нітрильної компоненти на перебіг досліджуваної БКР. Структуру та індивідуальність синтезованих сполук доведено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії,  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопії, РСА. Проведено дослідження біологічної активності одержаних речовин, та виявлено сполуки з антибактеріальними, анальгетичними, антикоагулянтними та гемостатичними властивостями.

**Ключові слова:** 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксид, 2-аміно-4*H*-піран, синтез, багатокомпонентні реакції, триетиламонієва сіль, антимікробні засоби, протизапальні та анальгетичні засоби, антикоагулянти та гемостатики.

## АННОТАЦІЯ

**Григорив Г.В. Синтез и биологическая активность конденсированных 2-амино-3-*R*-4*H*-пиранов на основе 1,2-бензоксатиин-4(3*H*)-он 2,2-диоксида. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 «Фармацевтическая химия и фармакогнозия». – Национальный фармацевтический университет, МЗ Украины, Харьков, 2019.

С целью синтеза новых БАВ исследовано трехкомпонентное взаимодействие 1,2-бензоксатиин-4(3*H*)-он 2,2-диоксида с метиленактивными нитрилами и карбонильными соединениями. Синтезированы производные, содержащие новые конденсированные гетероциклические системы – 2-амино-4,6-дигидропирано[3,2-*c*][2,1]бензоксатиин 5,5-диоксиды и спіро[(4,6-дигидропирано[3,2-*c*][2,1]бензоксатиин-5,5-діоксид)-4,3'-(індолін-2'-оны)]. Впервые получены новые для данного взаимодействия продукты – триэтиламониевые соли 3-(4-гідрокси-2,2-діоксидо-2,1-бензоксатіін-3-іл)]-2,1-бензоксатіін-5-олат 2,2-діоксидів и 7-арил-7,14-дигідробензо[5,6][1,2]оксатііно[4,3-*b*]бензо[5,6][1,2]оксатііно[3,4-*e*]піридин-6,6,8,8-тетраокси. Показаны особенности влияния природы карбонильной и нитрильной компоненты на протекание исследуемой БКР. Структура и индивидуальность синтезированных соединений доказана с помощью элементного анализа, ИК-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, РСА. Проведено изучение биологической активности полученных веществ, обнаружены соединения с антибактериальными, анальгетическими, антикоагулянтными и гемостатическими свойствами.

**Ключевые слова:** 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксид, 2-аміно-4*H*-піран, синтез, багатокомпонентні реакції, триетиламонієва сіль, антимікробні засоби, протизапальні та анальгетичні засоби, антикоагулянти та гемостатики.



## SUMMARY

**Grygoriv G.V. Synthesis and biological activity of 2-amino-3-R-4H-pyrans based on 1,2-benzoxathiin-4(3H)-one 2,2-dioxide. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.**

The thesis for a candidate of pharmaceutical sciences degree, specialty 15.00.02 «Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy». – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2019.

The three-component interaction of 1,2-benzoxathiin-4(3H)-one 2,2-dioxide with methylene active nitriles and carbonyl compounds has been investigated in order to synthesize new biologically active compounds.

1,2-Benzoxathiin-4(3H)-one 2,2-dioxide is a structural analog of 1,3-dicarbonyl compounds and contains a synthetically attractive moiety –  $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CO}$ . However, according to the literature data, such a promising for MCRs sinton earlier was used only in the multistage condensation processes. Therefore, it was expedient to investigate the interaction of 1,2-benzoxathiin-4(3H)-one 2,2-dioxide with active methylene nitriles and carbonyl compounds for the synthesis of new 2-amino-4H-pyran derivatives. In addition, it is noteworthy that the core 1,2-benzoxathiin-4(3H)-one 2,2-dioxide is isosteric related to two groups of heterocycles at once. The first one, 4-hydroxycoumarine, is a well-known pharmacophore fragment, based on which medicinal products such as anticoagulants warfarin, dicumarol and others were created. The second isoster of 1,2-benzoxathiin-4(3H)-one 2,2-dioxide is previously studied 1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide. Substances with high levels of anti-inflammatory and analgesic activity were found among condensed 2-amino-4H-pyrans synthesized by MCRs of 1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide with methylene active nitriles and carbonyl compounds. Moreover, derivatives of 2-amino-4H-pyran are also well-known in medical chemistry due to a wide range of biological properties, among which are antimicrobial, anti-inflammatory and anti-tumor activities.

The three-component interaction of 1,2-benzoxathiin-4(3H)-one 2,2-dioxide with active methylene nitriles and carbonyl compounds was investigated for the first time and series of derivatives containing a novel condensed 4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]-benzoxathiine 5,5-dioxide system with 4-aryl, 4-hetaryl, 4-cycloalkyl, 4-alkyl substituents and the spiro-condensed system of spiro[(4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzoxathiin-5,5-dioxide)-4,3'-(indoline-2'-one)] were synthesized.

For the first time new products for this interaction were obtained – triethylammonium salts of 3-(4-hydroxy-2,2-dioxido-2,1-benzoxathiin-3-yl)-2,1-benzoxathiine-5-olate 2,2-dioxides and 7-aryl-7,14-dihydrobenzo[5,6][1,2]oxathiino[4,3-b]benzo[5,6][1,2]oxathiino[3,4-e]pyridine 6,6,8,8-tetraoxides.

The influence of the methylene active nitriles nature on the course of the investigated MCR was shown. The mechanism of the three-component interaction of 1,2-benzoxathiin-4(3H)-one 2,2-dioxide with ethyl cyanoacetate and aldehydes, which includes the step of the triethylammonium salts formation, was proposed.

The structure of synthesized compounds was determined using elemental analysis, IR spectroscopy, mass spectrometry,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy, X-ray diffraction study.



The biological activity (antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, influence on the blood coagulation) was investigated for the first time for 2-amino-4-R-4,6-dihydropyrano[3,2-*c*][2,1]benzoxathiin-3-carbonitrile 5,5-dioxides, triethylammonium salts of 3-(4-hydroxy-2,2-dioxido-2,1-benzoxathiin-3-yl)]-2,1-benzoxathiin-5-olate 2,2-dioxides, spiro[benzo[*e*]pyrano[3,2-*c*][1,2]oxathiin-4,3'-indolyl] 5,5-dioxides.

The investigated compounds showed antimicrobial activity against gram-positive microorganisms. The highest level was found for spiro-condensed derivatives.

Among the substances obtained, a compound with analgesic activity at the reference drug level was discovered, namely – 2-amino-5'-methyl-2'-oxospiro[benzo[*e*]pyrano[3,2-*c*][1,2]oxathiin-4,3'-indoline]-3-carbonitrile 5,5-dioxide.

Among the studied 2-amino-4-aryl-4,6-dihydropyrano[3,2-*c*][2,1]benzoxathiin-3-carbonitrile 5,5-dioxides, compounds with anticoagulant and hemostatic properties were found, indicating the need of further in-depth study of the peculiarities of these compounds influence on the process of blood coagulation.

According to the obtained results for further pharmacological and pharmaceutical investigations spiro[(2-amino-3-cyano-4,6-dihydropyrano[3,2-*c*][2,1]benzoxathiine 5,5-dioxide)-4,3'-(N-ethylindolin-2'-one)] was proposed as a compound that exhibits antimicrobial activity.

**Key words:** 1,2-benzoxathiin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide, 2-amino-4*H*-pyran, synthesis, multicomponent reactions, triethylammonium salt, antimicrobial activity, anti-inflammatory and analgesic activity, anticoagulant and hemostatic activity.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AcOH –	Оцтова кислота
Alkyl –	Алкільний радикал
Ar –	Арильний радикал
DBU –	1,8-Діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DMAP –	4-(N,N-Диметиламіно)піридин
DMF –	Диметилформаїд
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> –	Дейтерований диметилсульфоксид
Et –	Етильний радикал
Het –	Гетарильний радикал
<i>i</i> -Bu –	<i>ізо</i> -Бутильний радикал
<i>i</i> -Pr –	<i>ізо</i> -Пропільний радикал
Me –	Метильний радикал
<i>n</i> -Bu –	<i>н</i> -Бутильний радикал
<i>n</i> -Pr –	<i>н</i> -Пропільний радикал
RSA –	Рентгеноструктурний аналіз
R –	Радикал
БАР –	Біологічно активна речовина
БКР –	Багатокомпонентна реакція
ІЧ –	Інфрачервона спектроскопія
ЛЗ –	Лікарський засіб
м. ч. –	Мільйонні частки
НПЗП –	Нестероїдний протизапальний препарат
ЯМР –	Ядерний магнітний резонанс

Підписано до друку 02.05.2019 р. Формат 60x84/16. Папір офсетний.  
Гарнітура Times ET. Умов.-друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Замов. № 0502/1-19.

Надруковано з готового оригінал-макета у друкарні ФОП В. В. Петров  
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.  
Запис № 2480000000106167 від 08.01.2009 р.  
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 78-17-137.  
e-mail:bookfabrik@mail.ua