

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



Рік заснування – 1966

Назустріч VIII Національному
з'їзду фармацевтів України

**ЖУРНАЛ
ОРГАНІЧНОЇ ТА
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**

**JOURNAL
OF ORGANIC AND
PHARMACEUTICAL CHEMISTRY**

**ЖУРНАЛ
ОРГАНИЧЕСКОЙ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

2016 – том 14, выпуск 1 (53)

Харків
НФаУ

Головні редактори В.І.Кальченко (Київ)
В.П.Черних (Харків)
Заступники головного редактора І.С.Гриценко (Харків)
М.В.Вовк (Київ)
Відповідальні секретарі Т.А.Костіна (Харків)
Т.І.Таранушина (Київ)

Редакційна колегія:

П.О.Безуглий (Харків), М.К.Братенко (Чернівці), В.С.Броварець (Київ),
Ж.Ф.Буйон (Руан, Франція), З.В.Войтенко (Київ), В.А.Георгіянц (Харків),
О.І.Гризодуб (Харків), В.А.Загорій (Київ), С.М.Коваленко (Харків),
С.І.Коваленко (Запоріжжя), В.М.Ковальов (Харків), М.І.Короткіх (Київ),
Р.Б.Лесик (Львів), В.В.Ліпсон (Харків), В.П.Новіков (Львів),
М.Д.Обушак (Львів), П.П.Онисько (Київ), В.Ю.Пашинник (Київ),
О.Б.Смолій (Київ), В.М.Тимошенко (Київ), А.О.Толмачов (Київ),
І.В.Українець (Харків), А.А.Фокін (Київ), Л.А.Шемчук (Харків),
Ю.Л.Ягупольський (Київ)

Редакційна рада:

С.А.Андронаті (Одеса), І.С.Антипін (Казань), О.М.Біловол (Харків),
О.О.Варнек (Страсбург, Франція), Б.С.Зіменковський (Львів),
Г.Л.Камалов (Одеса), А.Катц (Берклі, США), В.П.Кухар (Київ),
А.Хаас (Бохум, Німеччина), В.А.Чебанов (Харків), Ю.Г.Шермолевич (Київ)

У журналі розглянуті проблеми синтезу та аналізу органічних та елементоорганічних сполук, аналогів природних сполук і лікарських субстанцій, результати фізико-хімічних досліджень у вищезазначених напрямках.

Для працівників науково-дослідних установ, вищих навчальних закладів та фахівців хімічного, фармацевтичного, біологічного, медичного і сільськогосподарського профілю.

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії” за рішенням ВАК України внесено до переліку видань, рекомендованих для публікації матеріалів дисертацій зі спеціальностей: органічна хімія, елементоорганічна хімія, фармацевтична хімія і фармакогнозія (хімічні науки — постанова ВАК №1-05/1 від 10.02.2010 р.; фармацевтичні науки — постанова ВАК №1-05/2 від 10.03.2010 р.).

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії НАН України, протокол №6 від 10.03.2016 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №6 від 26.02.2016 р.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція “Журналу органічної та фармацевтичної хімії”, тел./факс (57) 706-30-63. E-mail: press@nuph.edu.ua, orgpharm-journal@nuph.edu.ua. Сайт: <http://orphcj.nuph.edu.ua>.

Передплатні індекси: для індивідуальних передплатників — 08383, для підприємств — 08384

Свідоцтво про державну реєстрацію серії КВ №7392 від 05.06.2003 р.

Підписано до друку 14.03.2016 р. Формат 60x84 1/8.

Папір офсетний. Друк ризо. Умовн. друк. арк. 9,3. Обліков.-вид. арк. 10,76. Тираж 100 прим.

Редактори — О.Ю.Гурко, А.Л.Краснікова. Комп’ютерна верстка — О.М.Білинська.

Видавництво Національного фармацевтичного університету

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії”. Том 14, випуск 1 (53), 2016

ISSN 2308-8303

© Національний фармацевтичний університет, 2016



Назустріч VIII Національному з'їзду фармацевтів України

Вельмишановні колеги!

Одним із головних завдань фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я є забезпечення населення якісними, ефективними і доступними ліками, надання фармацевтичної допомоги, збереження потенціалу здоров'я та працездатності українського народу.

З'їзди фармацевтів, на яких фармацевтичне співтовариство обговорювало нагальні проблеми і напрямки подальшого розвитку сектора галузі охорони здоров'я, завжди були значущими і необхідними.

За часів незалежності нашої держави стало доброю традицією проводити професійне зібрання найвищого рівня, яке об'єднує всі складові фармації, у Харкові — «фармацевтичній столиці» України на базі Національного фармацевтичного університету.

Кожен з'їзд фармацевтів — це значуща історична подія, можливість не тільки вшанувати чотириохсоттисячне фармацевтичне співтовариство, але й підбити підсумки та обмінятися досвідом із зарубіжними колегами, представити стратегію подальшого розвитку.

У З'їзд фармацевтів України вперше серед країн СНД заснував професійне свято — День фармацевтичного працівника України. Минуло понад 10 років, і Міжнародна фармацевтична федерація запропонувала щорічно 25 вересня святкувати Всесвітній день фармацевта. У З'їзд фармацевтів України отримав статус Національного, і саме з 1999 р. ведуть свою історію галузеві форуми найвищого рівня.

На VI Національному з'їзді була прийнята Концепція розвитку фармацевтичної галузі України та впроваджене почесне звання «Заслужений працівник фармації України», а на VII був презентований результат спільної кількарічної праці — Етичний кодекс фармацевтичних працівників України. Крім того, оргкомітет представив друге видання «Фармацевтичної енциклопедії» та довідник підприємств і установ фармацевтичного сектора «Фармація України».

Згідно з посвідченням № 113 від 21 квітня 2015 р., виданим Українським інститутом науково-технічної та економічної інформації, на базі Національного фармацевтичного університету 13-16 вересня 2016 р. відбудеться VIII Національний з'їзд фармацевтів України.

За одноголосним рішенням делегатів VII Національного з'їзду фармацевтів України черговий форум відбудеться у Харкові на базі Національного фармацевтичного університету.

За славною традицією з'їзд збереже формат свого проведення та пройде як діалог між представниками усіх сегментів галузі — освіти, науки, виробництва, дистрибуції, контролю якості, аптечної мережі, інформаційного поля, громадських організацій. У рамках з'їзду будуть висвітлені досягнення фармації, визначені вектори розвитку та обговорені нагальні проблеми. Серед них особливо гостро стоять проблеми підвищення ролі фармацевта в сучасній системі охорони здоров'я та розробка і запровадження нової концепції підготовки фармацевтичних кадрів, об'єднання численних професійних асоціацій (з імплементацією зарубіжних підходів) в єдину Всеукраїнську громадську організацію.

З огляду на коло питань, винесених до розгляду делегатів VIII Національного з'їзду фармацевтів України, галузевий форум, безсумнівно, стане видатною подією не тільки для вітчизняної фармації, а й для держави в цілому.

З повагою,
В.П. Черних,

ректор Національного фармацевтичного університету, академік НАН України, доктор фармацевтичних наук, доктор хімічних наук, заслужений діяч науки і техніки УРСР, заслужений винахідник УРСР, лауреат Державної премії України, професор.

VIII НАЦІОНАЛЬНИЙ З'ЇЗД ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ 13-16 вересня 2016 року, м. Харків

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ № 1

Організатори з'їзду: Міністерство охорони здоров'я України; Міністерство освіти і науки України; Національна академія наук України; Національна академія медичних наук України; Громадська організація «Всеукраїнська фармацевтична палата»; Харківська обласна державна адміністрація; Харківська обласна рада; Харківська міська рада; Громадська організація «Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників»; Державна служба України з лікарських засобів; Національний фармацевтичний університет

Шановні колеги!

Організаційний комітет запрошує Вас взяти участь у роботі VIII Національного з'їзду фармацевтів України, який відбудеться **13-16 вересня 2016 року** у м. Харкові на базі Національного фармацевтичного університету (посвідчення УкрІНТЕІ № 113 від 21.04.2015 р.).

У рамках проведення з'їзду відбудеться **науково-практична конференція «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи»**.

Мета з'їзду: підведення підсумків, обговорення та затвердження концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2016-2021 рр.

Робочі мови з'їзду: українська, англійська, російська.

Делегати з'їзду обираються на регіональних конференціях згідно з Положенням і квотами, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України та Фармацевтичною асоціацією України. Конференції щодо вибору делегатів проводяться регіональними асоціаціями фармацевтичних працівників **до 1 червня 2016 року**.

ОРІЄНТОВНА ПРОГРАМА З'ЇЗДУ

13 вересня 2016 року – реєстрація делегатів та учасників з'їзду, спонсорів, партнерів.

14 вересня 2016 року – урочисте відкриття VIII Національного з'їзду фармацевтів України, пленарні засідання, обговорення концепції розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на 2016-2021 рр.

15-16 вересня 2016 року – науково-практична конференція «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи»: наукові симпозиуми, лекції майстер-класу, круглі столи, воркшопи, дискусії.

Організаційний внесок для одного делегата/учасника складає 995 грн (у тому числі ПДВ – 165 грн 83 коп.).

Організаційний внесок не передбачає оплати за проживання, але організаційний комітет зобов'язується розселити учасників з'їзду, якщо у реєстраційній формі Вами буде зроблена заявка. Інформація щодо проживання у готелях розміщена на сторінці з'їзду на сайті НФаУ.

Особи, які не є делегатами з'їзду, можуть взяти участь у його роботі (без права голосування) за умови сплати організаційного внеску. Їм гарантується участь у всіх заходах і отримання матеріалів нарівні з делегатами з'їзду.

Організаційний внесок гарантує: участь у пленарних засіданнях і науково-практичній конференції; одержання інформаційних і робочих матеріалів з'їзду; одержання делегатського кейсу; одержання ексклюзивних видань, підготовлених до VIII Національного з'їзду фармацевтів України; присутність на концертній програмі; участь у фуршетах під час роботи з'їзду; одержання сертифікату учасника з'їзду; участь в екскурсійній програмі; транспортні послуги.

Для участі тільки у **науково-практичній конференції «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» організаційний внесок для одного делегата складає 400 грн** (у тому числі ПДВ – 66 грн 67 коп.), що гарантує одержання інформаційних матеріалів VIII Національного з'їзду фармацевтів України, участь у роботі секційних засідань, наукових симпозиумів, круглих столів, лекціях майстер-класу, воркшопах, а також публікацію тез доповідей, одержання сертифікату учасника науково-практичної конференції.

Симпозиуми науково-практичної конференції

- Конструювання, синтез і модифікація біологічно активних сполук та створення на їх основі лікарських субстанцій.
- Сучасні підходи до створення нових лікарських та косметичних засобів, дієтичних добавок природного походження.
- Сучасний фармацевтичний аналіз та стандартизація ліків.
- Актуальні проблеми сучасної технології ліків, екстемпоральної рецептури, пакування та маркування лікарських препаратів.
- Сучасні аспекти розробки та промислового виробництва фармацевтичних препаратів. Біотехнології та нанотехнології у фармації.
- Механізми патологічних процесів та їх фармакологічна корекція.
- Клінічна фармація: від експериментальної розробки лікарських засобів до стандартизації фармацевтичної допомоги.

- Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи.
- Фармацевтична освіта в Україні.
- Фармація молода.

Публікація матеріалів

Матеріали науково-практичної конференції будуть опубліковані у збірнику матеріалів VIII Національного з'їзду фармацевтів України. Текст повідомлення (одна повна або дві повні сторінки) друкується на аркуші формату А 4 (ширина полів: ліве, праве, верхнє – по 2 см, нижнє – 3 см); шрифт Times New Roman, розмір шрифту – 12, інтервал – 1,1.

Прохання дотримуватися наведеної структури:

Зверху по центру без відступу першого рядка:

НАЗВА ПОВІДОМЛЕННЯ ВЕЛИКИМИ ЛІТЕРАМИ (жирним шрифтом);

прізвище та ініціали авторів; якщо автор або один із співавторів повідомлення планує виступити на конференції з доповіддю, його прізвище слід підкреслити;

назва організації /наукової установи.

Через рядок друкується основний текст повідомлення (абзацний відступ – 1,25 см; вирівнювання по ширині, автоматичне розставлення переносів).

Усі матеріали подаються у 2-х примірниках і супроводжуються направленням від організації, в якій виконано роботу, експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію, та копією квитанції про оплату публікації матеріалів (або участь у з'їзді чи конференції). Другий примірник підписується всіма авторами. До друкованого варіанту матеріалів додається електронна копія – файл, виконаний у редакторі MS Word з розширенням RTF. Кожне повідомлення оформляється у вигляді окремого файлу, названого за прізвищем першого автора (якщо автор подає більше однієї роботи, до прізвища додається її порядковий номер). Файли слід надсилати разом з паперовим варіантом або електронною поштою доданним файлом, обов'язково вказуючи у темі повідомлення «Тези».

Оплата за публікацію однієї сторінки матеріалів складає 100 грн (у тому числі ПДВ 16,67 грн).

Особи, які сплатили організаційний внесок за участь у з'їзді або науковій конференції, звільняються від оплати за публікацію матеріалів.

Матеріали надсилати **не пізніше 1 червня 2016 р.** на адресу: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, науковий відділ НФаУ, контактний телефон/факс: (057) 706-30-71, E-mail: conference_nauka@nuph.edu.ua (обов'язково вказувати у темі повідомлення «Тези»).

До уваги учасників!

Банківські реквізити для оплати:

р/р 26003060383169

МФО 351533, код ЄДРПОУ 33481466

Одержувач:

Громадська організація «Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників».

Призначення платежу:

- організаційний внесок за участь у VIII Національному з'їзді фармацевтів України;
- організаційний внесок за участь у науково-практичній конференції;
- за публікацію тез доповідей.

При сплаті обов'язково вказувати «у тому числі ПДВ».

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПОНСОРІВ

З питань надання благодійної допомоги звертатися до відповідального секретаря VIII Національного з'їзду фармацевтів України.

Преференції спонсорам: можливість розповсюдження рекламної продукції фірми разом з інформаційними та робочими матеріалами з'їзду; розміщення логотипу спонсора на банерах та в усіх виданнях VIII Національного з'їзду фармацевтів України; можливість організації сателітних симпозіумів та освітніх заходів; участь у всіх заходах і отримання матеріалів з'їзду.

Оргкомітет VIII Національного з'їзду фармацевтів України:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, відповідальний секретар оргкомітету проф. Зайченко Ганна Володимирівна.

Тел.: +38 (057) 706-22-69

Тел./факс: +38 (057) 706-30-98

E-mail: pharm_congress@nuph.edu.ua

UDC 54.057:547.72/73:547.812:547.86

THE STUDY OF THE THREE-COMPONENT INTERACTION BETWEEN 1-ETHYL-1H-2,1-BENZOTHAZIN-4(3H)-ONE 2,2-DIOXIDE, HETERYLCARBALDEHYDES AND ACTIVE METHYLENE NITRILES

D.A.Lega, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk

National University of Pharmacy

53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, Ukraine. E-mail: leonid.shemchuk@gmail.com

Key words: 2,1-benzothiazine 2,2-dioxide; heterylcarbaldehydes; active methylene nitriles; 4H-pyranes; three-component reaction; triethylammonium salts

Some peculiarities of the three-component interaction of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide with active methylene nitriles and heterylcarbaldehydes have been described in this article. It has been found that if malononitrile is used, the products of the three-component reaction are 2-amino-4-heteryl-3-cyano-6-ethyl-4,6-dihydroprano[3,2-c][2,1]benzothiazine 5,5-dioxides irrespective of the heteryl fragment nature in the initial aldehyde. When using ethyl cyanoacetate (as the active methylene nitrile) in the three-component interaction instead malononitrile the reaction lost its selectivity. In this case, depending on the heterylcarbaldehyde, three different types of products were obtained, namely 2-amino-3-alkoxycarbonyl-4-heteryl-4H-pyranes (for pyridine-3-, pyridine-4-carbaldehydes and furan-2-carbaldehyde), triethylammonium salt of bis(1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-2,2-dioxo-4-ol-3-yl)(2-thienyl)methane (for thiophen-2-carbaldehyde) or ethyl 2-cyano-3-(1H-indol-3-yl)acrylate (for indol-3-carbaldehyde). Formation of a stable triethylammonium salts was considered as the process competitive with formation of 2-amino-4H-pyranes. It has allowed to propose the modified mechanism of 2-amino-4H-pyranes formation. This mechanism includes the stage of forming triethylammonium salts of bis-adducts. According to this mechanism 2-amino-3-ethoxycarbonyl-4-(2-thienyl)-4H-pyran without any impurity of bis-adduct could be selectively obtained using the three-component interaction. Triethylammonium salts of bis-adducts were obtained by direct interaction of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide with heterylcarbaldehydes in the presence of equimolar amounts of triethylamine. It has been shown that the three-component interaction of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide with active methylene nitriles and heterylcarbaldehydes is a more effective tool in order to obtain condensed 2-amino-4-heteryl-4H-pyranes compared to the stepwise approach.

ВИВЧЕННЯ ТРИКОМПОНЕНТНОЇ ВЗАЄМОДІЇ ЕТИЛ-1H-2,1-БЕНЗОТІАЗИН-4(3H)-ОН 2,2-ДІОКСИДУ З МЕТИЛЕНАКТИВНИМИ НІТРИЛАМИ ТА ГЕТЕРИЛКАРБАЛЬДЕГІДАМИ

Д.А.Лега, В.П.Черних, Л.А.Шемчук

Ключові слова: 2,1-бензотіазин 2,2-діоксид; гетерилкарбальдегіди; метиленактивні нітрили; 4H-пірани; трикомпонентна взаємодія; триетиламонієві солі

Описані деякі особливості трикомпонентної взаємодії етил-1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-он 2,2-діоксиду з метиленактивними нітрилами та гетерилкарбальдегідами. Встановлено, що у випадку використання малонодінітрилу продуктами трикомпонентної взаємодії були 2-аміно-4-гетерил-3-ціано-6-етил-4,6-дигідропірано[3,2-с][2,1]бензотіазин 5,5-діоксиди незалежно від природи гетерильного фрагменту у вихідному альдегіді. При використанні в трикомпонентній взаємодії замість малонодінітрилу етилціаноацетату (в якості метиленактивного нітрилу) реакція втрачає свою селективність. У цьому випадку в залежності від природи гетерилкарбальдегіду було отримано три типи продуктів, а саме 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-гетерил-4H-пірани (для піридин-3-, піридин-4-карбальдегідів та фуран-2-карбальдегіду), триетиламонієва сіль біс(1-етил-1H-2,1-бензотіазин-2,2-діоксо-4-ол-3-іл)(2-тієніл)метану (для тіофен-2-карбальдегіду) або етил-2-ціано-3-(1H-індол-3-іл)акрилат (для індол-3-карбальдегіду). Утворення триетиламонієвих солей симетричних біс-адуктів з використанням гетерилкарбальдегідів спостерігалось нами вперше і його розглянуто як конкурентний до утворення 2-аміно-4H-піранів процес. Це дозволило запропонувати модифікований механізм формування 2-аміно-4H-піранів, який включає стадію утворення триетиламонієвих солей біс-адуктів. Грунтуючись на запропонованому механізмі, ми змогли селективно одержати 2-аміно-3-етоксикарбоніл-4-(2-тієніл)-4H-піран без домішок біс-адукту, використовуючи трикомпонентну взаємодію. Нами запропоновано спосіб одержання триетиламонієвих солей біс-адуктів прямою взаємодією 1-етил-1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-он 2,2-діоксиду з гетерилкарбальдегідами в присутності еквімолярних кількостей триетиламіну. Було показано, що трикомпонентна взаємодія етил-1H-2,1-бензотіазин-4(3H)-он 2,2-діоксиду з метиленактивними нітрилами та гетерилкарбальдегідами є більш ефективним інструментом синтезу конденсованих 2-аміно-4-гетерил-4H-піранів у порівнянні з постадійним підходом.

ИЗУЧЕНИЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 1-ЭТИЛ-1H-2,1-БЕНЗОТИАЗИН-4(3H)-ОН 2,2-ДИОКСИДА С МЕТИЛЕНАКТИВНЫМИ НИТРИЛАМИ И ГЕТЕРИЛКАРБАЛЬДЕГИДАМИ**Д.А.Лега, В.П.Черных, Л.А.Шемчук****Ключевые слова:** 2,1-бензотиазин 2,2-диоксид; гетерилкарбальдегиды; метиленактивные нитрилы; 4H-пираны; трехкомпонентное взаимодействие; триэтиламмониевые соли

Описаны некоторые особенности трехкомпонентного взаимодействия 1-этил-1H-2,1-бензотиазин-4(3H)-он 2,2-диоксида с метиленактивными нитрилами и гетерилкарбальдегидами. Установлено, что в случае использования малондинитрила продуктами трехкомпонентного взаимодействия были 2-амино-4-гетерил-3-циано-6-этил-4,6-дигидропирано[3,2-c][2,1]бензотиазин 5,5-диоксиды независимо от природы гетерильного фрагмента в исходном альдегиде. При использовании в трехкомпонентном взаимодействии вместо малондинитрила этилцианоацетата (в качестве метиленактивного нитрила) реакция теряет свою селективность. В этом случае в зависимости от природы гетерилкарбальдегида были получены три типа продуктов, а именно 2-амино-3-алкоксикарбонил-4-гетерил-4H-пираны (для пиридин-3-, пиридин-4-карбальдегидов и фуран-2-карбальдегида), триэтиламмониевая соль бис(1-этил-1H-2,1-бензотиазин-2,2-диоксо-4-ол-3-ил)(2-тиенил)метана (для тиофен-2-карбальдегида) или этил-2-циано-3-(1H-индол-3-ил)акрилат (для индол-3-карбальдегида). Образование триэтиламмониевых солей симметричных бис-аддуктов рассматривалось как конкурентный образованию 2-амино-4H-пиранов процесс. Это позволило предложить модифицированный механизм формирования 2-амино-4H-пиранов, который включает стадию образования триэтиламмониевых солей бис-аддуктов. В соответствии с данным механизмом мы смогли селективно получить 2-амино-3-этоксикарбонил-4-(2-тиенил)-4H-пиран без какой-либо примеси бис-аддукта, используя трехкомпонентное взаимодействие. Триэтиламмониевые соли бис-аддуктов были получены прямым взаимодействием 1-этил-1H-2,1-бензотиазин-4(3H)-он 2,2-диоксида с гетерилкарбальдегидами в присутствии эквимольных количеств триэтиламина. Было показано, что трехкомпонентное взаимодействие 1-этил-1H-2,1-бензотиазин-4(3H)-он 2,2-диоксида с метиленактивными нитрилами и гетерилкарбальдегидами является более эффективным инструментом синтеза конденсированных 2-амино-4-гетерил-4H-пиранов по сравнению с постадийным подходом.

Currently, a variety of new compounds are continuously synthesized due to design of novel biologically active substances. In this regard, derivatives of benzothiazinone S,S-dioxide occupy a special place since they are very promising compounds for creating new drugs. This is associated with their fairly wide range of biological activities. Recently the literature data indicate the increased interest towards such derivatives; in particular by the research groups of pharmaceutical companies [1, 2, 3].

It is possible that there are 10 structural isomers of benzothiazinone S,S-dioxides [4]. Among them we focused on 1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxides (Fig. 1) because of the insufficient studies of their chemical properties. They have not been studied in multicomponent reactions, and therefore, they are a new synthon for such interactions.

It is well known that most of sulfonamides are biologically useful compounds [5, 6, 7, 8]. Specifically, the cyclic sulfonamides (sultams) are important therapeutic and chiral agents [9]. This group includes derivatives of 2,1-benzothiazine (benzosultams), the important class of heterocyclic compounds, due to the fact that derivatives of this heterocyclic system possess the versatile range of biological activities. For example, derivatives of 3,4-dihydro-2,1-benzothiazin-

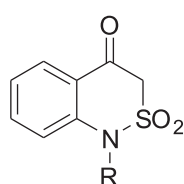


Fig. 1. The general formula for 1-R-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxides.

ne 2,2-dioxide have proven their effectiveness against heart diseases as the inhibitors of lipogenesis (Fig. 2) [10].

Some 1H-2,1-benzothiazine 2,2-dioxide derivatives have been recently reported to have biological activities such as IL-8 receptor antagonists, 5-HT receptor antagonists [11], factor Xa inhibitory [12], the antiviral activity (reverse transcriptase inhibitors) [13] and the antibacterial activity [14] (Fig. 3) although the reports on the biological relevance of the corresponding 4-oxo derivatives (Fig. 1) as a core structure are rare.

The relevance of studying 1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxides is also caused by their bioisosteric relationship to 2,3-dihydro-4H-1,2-benzothiazin-4-one 1,1-dioxide, which is the base of commercially successful nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as Piroxicam[®], Droxicam[®], Meloxicam[®] and its heteroanalogues – Tenoxicam[®] and Lornoxicam[®]. It has been shown that some 3-carbamoyl derivatives of 1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide exhibit much higher analgesic activity than Piroxicam[®] and Meloxicam[®] [15].

Therefore, chemical transformations of 1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide core is a promising route to search new pharmacologically useful compounds.

1H-2,1-Benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide is an analogue of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds (Fig. 4).

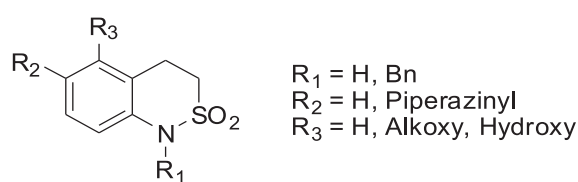


Fig. 2. The general formula for derivatives of 2,1-benzothiazine 2,2-dioxide – inhibitors of lipogenesis.

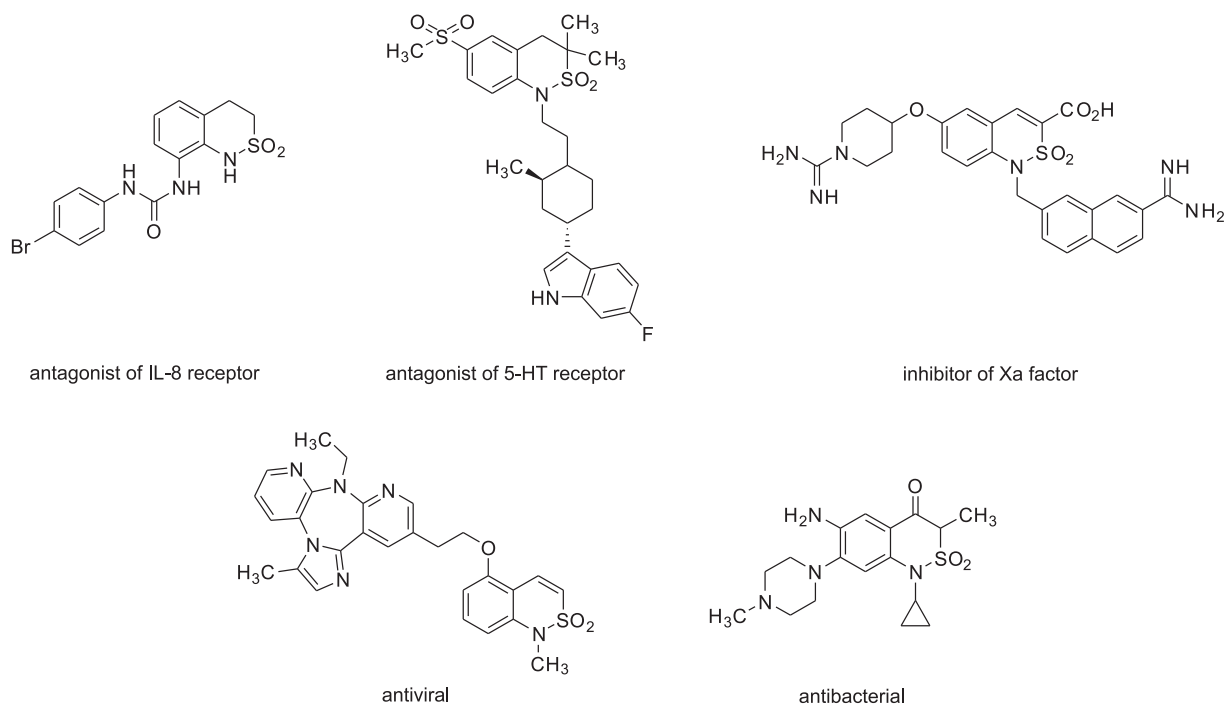


Fig. 3. Some examples of biologically active 1*H*-2,1-benzothiazine 2,2-dioxides.

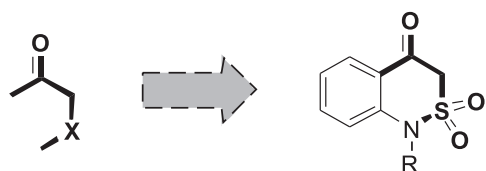
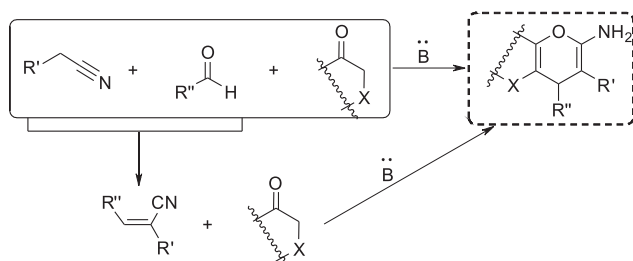


Fig. 4. 1*H*-2,1-Benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide is an analogue of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds.



Scheme 1. Two approaches toward 2-amino-3-*R'*-4-*R''*-4*H*-pyranes.

It also contains the active methylene group. This provides great opportunities for construction new condensed heterocyclic systems on its base.

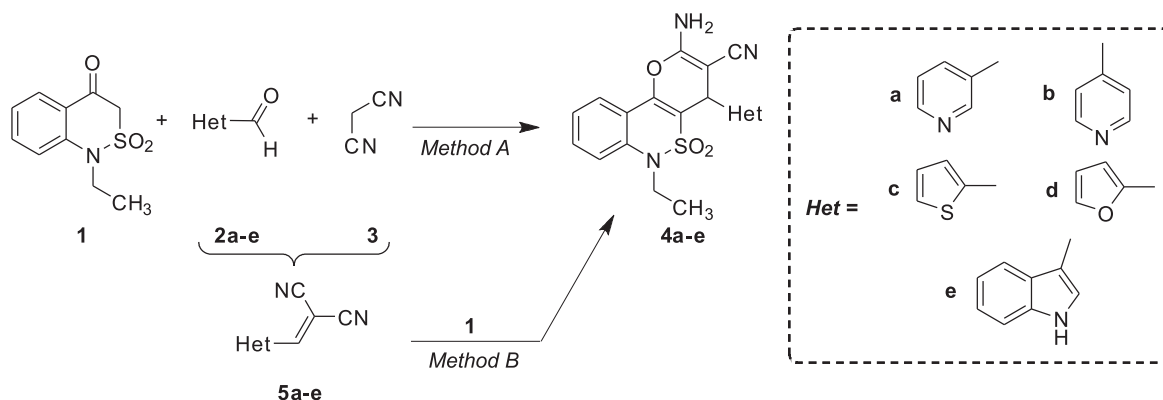
In contrast to the latter, 1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide is characterized by special structural and reactivity features. In spite of the expected properties of ketones, 1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide can not be reduced to the alcohol either by catalytic reduction (hydrogenation in various solvents using platinum or nickel catalysts at various temperatures and pressures) or chemical means (borohydride, lithium aluminum hydride, or sodium and alcohol). It also fails to form oximes and semicarbazones, and it does not form enamines in reactions with the secondary amines [4, 16].

1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide, which is unsubstituted in position 3, exists mainly in the keto

form. By contrast, its carbonyl analogue – quinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dione – exists almost solely in the enol form [16]. However, the carbonyl group of 1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide is characterized by a high propensity for enolization introducing alkyl or acyl groups into position 3. This fact was used to construct a fused heterocyclic system on its base [17, 18]. We used this property in order to synthesize a new heterocyclic system of 2-amino-3-*R*-6-ethyl-4,6-dihydro-pyrano[3,2-*c*][2,1]benzothiazine 5,5-dioxide spirocondensed with the 2-oxindole core. The target compounds were obtained using the three-component interaction of 1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide with isatins and active methylene nitriles [19]. This article was the first one dedicated to the multicomponent reactions of 1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide.

According to the literature such three-component interaction of 1,3-dicarbonyl compounds with aldehydes and active methylene nitriles leads to formation of the corresponding 2-amino-3-*R'*-4-*R''*-4*H*-pyranes (Scheme 1). The mechanism of this coupling is based on a domino Knoevenagel/Michael/*hetero*-Thorpe-Ziegler cyclization sequence followed by enamine-amine tautomerism [20]. It is possible to carry out a two-step synthesis of 2-amino-3-*R'*-4-*R''*-4*H*-pyranes using the corresponding Knoevenagel condensation products – α,β -unsaturated nitriles. This approach has its disadvantages since the intermediate unsaturated nitriles in most cases are toxic and lachrymatory agents [21, 22] (Scheme 1).

Therefore, in continuation of our research the three-component interaction of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide with heterylcarbaldehydes and active methylene nitriles was studied in order to synthesize fused 2-amino-4*H*-pyranes.



Scheme 2. The formation of target 2-amino-3-cyano-4H-pyranes (4a-e).

Results and Discussion

The representatives of electron-rich (thiophen-2-carbaldehyde, furfural and indol-3-carbaldehyde) and electron-deficient heterocycles (2-, 3-, 4-pyridincarbaldehydes) were used as heteroaldehydes.

The first stage of our studies was dedicated to the use of malononitrile as an active methylene nitrile in the three-component one-pot interaction.

As the result of the experiments conducted it has been found that the three-component reaction of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide (**1**) with heteroaldehydes (**2a-e**) and malononitrile (**3**) leads to formation of the target 2-amino-3-cyano-4H-pyranes (**4a-e**) (Scheme 2, Method A) in high or excellent yields in all cases, except pyridine-2-carbaldehyde (Table 1).

As the result of high reactivity of pyridine-3-carbaldehyde (**4a**) and pyridine-4-carbaldehyde (**4b**) the interaction in these cases proceeded in ethanol at the room temperature for 10 min with almost quantitative yields of the target products (**4a,b**) (Table 1, Method A). In general, such interactions need a base as a catalyst of the reaction. When pyridinecarbaldehydes (**4a,b**) are used, it is not necessary to use the base, and it can be explained by autocatalytic effect of the pyridine ring.

A gradual decrease in the yields of the target pyranes (**4**) and a gradual increase of the reaction time was observed in the case of thiophene-2-carbaldehyde (**2c**), furan-2-carbaldehyde (**2d**) and indol-3-carbaldehyde (**2e**). This can happen because of the influence of the electron-rich heterocyclic system on the activity of the aldehyde group. In this case, the interaction was carried out in refluxed ethanol for 2-13 h in the presence of the catalytic amounts of triethylamine (Table 1, Method A). When the reaction mixtures were refluxed for less time than required, the reaction was not completed and the target 2-amino-4H-pyranes (**4c-e**) were contaminated with the intermediate 2-cyano-3-heteroacrylonitriles. The use of the equimolar amounts of triethylamine did not lead to increase of the interaction efficiency and decrease of the reaction time.

According to Scheme 1 the stepwise approach towards 2-amino-4H-pyranes (**4a-e**) with the preliminary obtaining of 2-cyano-3-heteroacrylonitriles (**5a-e**) was also performed (Scheme 2, Method B). It was found that this route resulted in the lower yields of 2-amino-4H-pyranes (**4a-e**) compared to those obtained by MCRs (Table 1, Method B). The summarized results confirm the preferred applicability of the multi-component format for the synthesis of 2-amino-4H-pyranes (**4a-e**).

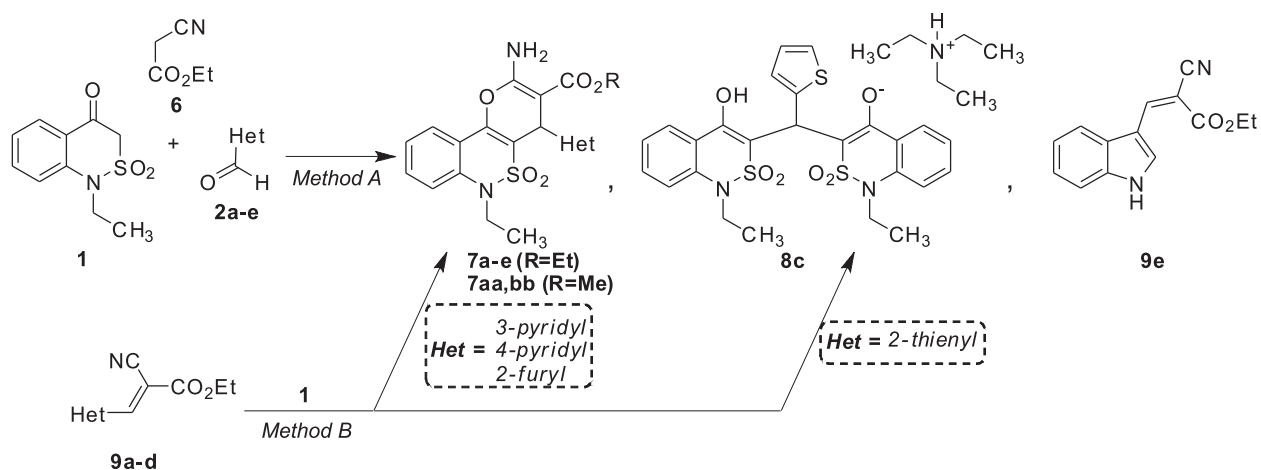
The products (**4a-e**) precipitated from the reaction mixture were recrystallized from ethanol.

Our attempts to use pyridine-2-carbaldehyde in such three-component interaction (Scheme 2, Method A) under conditions common for pyridinecarbaldehydes (**2a,b**) (EtOH, rt, 10 min) led to isolation of an unidentified black coal-like product. Variation of the solvents used, thermal conditions, the reaction time, as well as the presence or absence of a catalyst did not give any positive results.

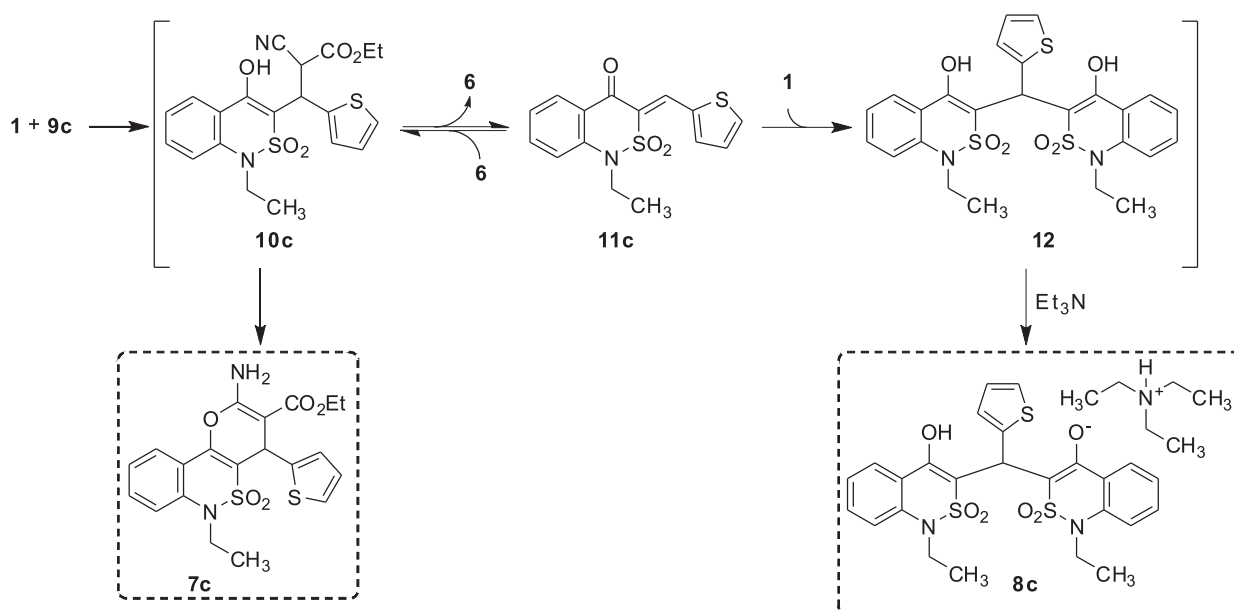
The next stage of our studies was the use of ethyl cyanoacetate (**6**) as the active methylene nitrile in this three-component interaction. However, the initial experiments showed the significant decrease of the reaction selectivity (Scheme 3, Method A).

Table 1

Compound	Hetero	Conditions	Yield, %	
			Method A	Method B
4a	3-pyridyl	EtOH, rt, 10 min	98	81
4b	4-pyridyl	EtOH, rt, 10 min	95	74
4c	2-thienyl	EtOH, Et ₃ N (cat.), reflux, 2 h	83	72
4d	2-furyl	EtOH, Et ₃ N (cat.), 50°C, 10 h	63	36
4e	3-indolyl	EtOH, Et ₃ N (cat.), reflux, 13 h	53	41



Scheme 3. The usage of ethyl cyanoacetate (6) as the active methylene nitrile in this three-component interaction.



Scheme 4. A presumable mechanism for formation of the salt (8c).

The target 2-amino-4H-pyranes (7) were obtained only for pyridine-3-carbaldehyde (2a) and pyridine-4-carbaldehyde (2b), and also for furan-2-carbaldehyde (2d).

Due to the lower reactivity of ethyl cyanoacetate compared to malononitrile the three-component interaction (Scheme 3, Method A) involving pyridinecarbaldehydes (2a,b) needed the catalytic amounts of triethylamine as the base and heating. The interaction in these cases was carried out in refluxing ethanol for 7 h. If methanol was used as a solvent, the interaction was accompanied by the transesterification and the products obtained were the corresponding methyl esters – 2-amino-3-methoxycarbonyl-4H-pyranes (7aa and 7bb) (Scheme 3, Method A).

To obtain 2-amino-4H-pyran (7d) in the case of furan-2-carbaldehyde (2d) it was necessary to reflux the reaction mixture in ethanol for 10 h and use equimolar amounts of 4-dimethylaminopyridine, as a catalyst instead triethylamine (in the case of triethylamine any product of the three-component reaction was not isolated).

For indole-3-carbaldehyde (2e) the reaction was completed on formation of ethyl 3-(3-indolyl)-2-cyanoacrylate (9e) (Scheme 2, Method A). In spite of our attempts to prolong the reaction time (up to 24 h) we failed to obtain 2-amino-4H-pyranes. This can be explained by the low activity of (9e) in the Michael addition reaction towards 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide (1).

When thiophene-2-carbaldehyde (2c) was used, the three-component reaction led to formation of the unexpected bis-adduct – the triethylammonium salt of bis(1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-2,2-dioxo-4-ol-3-yl) (2-thienyl)methane (8c) (Scheme 2, Method A). To avoid formation of this salt and obtain 2-amino-4H-pyran (7c) we tried to use stepwise approach (Scheme 3, Method B). However, contrary to our expectations, this stepwise format resulted in formation of bis-adduct (8c) too. In order to explain this result, we have to assume that Michael adduct (10c) initially formed (Scheme 4) does not undergo the intramolecular *hetero*-Thorpe-Ziegler cyclization. It eliminates the mo-

Table 2

Yields of products of three-component reactions with ethyl cyanoacetate (Scheme 3)

Aldehyde	Heteryl	Conditions	Yield of 7, %		Yield of 8*, %
			Method A	Method B	
2a	3-pyridyl	EtOH, Et ₃ N (cat.), reflux, 7 h	47	35	–
2b	4-pyridyl	EtOH, Et ₃ N (cat.), reflux, 7 h	52	28	–
2c	2-thienyl	EtOH, Et ₃ N (cat.), 1 equiv of (6), reflux, 8 h	–	–	37** (49***)
		EtOH, Et ₃ N (cat.), 3 equiv of (6), reflux, 8 h	29**	–	21**
		EtOH, Et ₃ N (cat.), 7 equiv of (6), reflux, 8 h	43	–	–
2d	2-furyl	EtOH, DMAP, reflux, 10 h	41	21	–

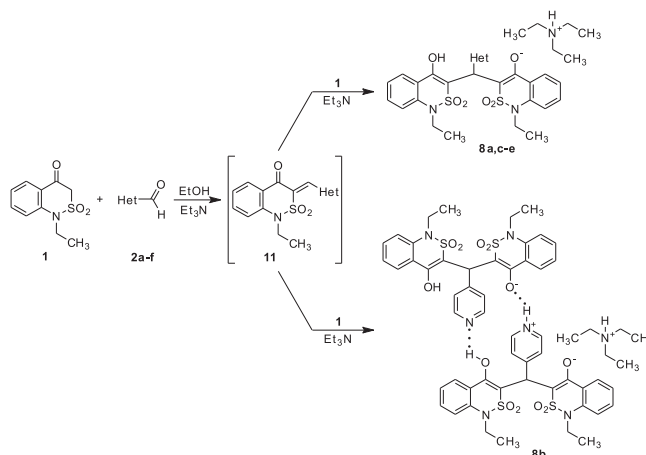
* – For the three-component reaction with thiophen-2-carbaldehyde;
** – Confirmed by ¹H NMR spectra of the precipitate isolated without purification as the intensity ratio of proton in position 4 of the 4H-pyran ring and the methyne moiety proton of a bis-derivative. Yields of compound (8) were calculated based on 2.0 eq. of compound (1); *** – For the stepwise synthesis use (9c) (Scheme 3, Method B).

lecule of ethyl cyanoacetate (6) and forms enone (11c). The last one acting as a Michael acceptor reacts with another molecule of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide (1) with formation of dienol (12). Intermediate (12) possesses the increased OH-acidic properties due to the electron-withdrawing effect of SO₂-groups. Moreover, in product (8c) formation of the intramolecular hydrogen bond, which stabilizes the structure of enolate anion, is possible. As the result, intermediate (12) reacts with triethylamine giving triethylammonium salt (8c). We have not found any literature data about formation of such bis-adducts salts that are similar to (8c). At the same time there are many examples of symmetrical bis-adducts as dienols, which can be easily obtained by the interaction of different 1,3-dicarbonyl compounds with aldehydes under the base catalysis [23, 24].

Enone (11c) is the key intermediate in the mechanism (Scheme 4) since it can be transformed either into bis-adduct (8c) or into the target 2-amino-4H-pyran (7c) (through formation of Michael adduct (10c)). These processes are competitive and each can prevail under certain conditions. According to the literature data about reversibility of enone (11c) formation we tried to direct the transformation of enone (11c) towards 2-amino-4H-pyran (7c) using an excess of ethyl

Table 3

Yields for the compounds (8a-e) synthesized by direct interaction of (1) with (2)



Compound	Heteryl	Conditions	Yield, %
8a	3-pyridyl	EtOH, Et ₃ N, rt	47
8b	4-pyridyl	EtOH, Et ₃ N, 70°C, 2 h	52
8c	2-thienyl	EtOH, Et ₃ N, rt	73
8d	2-furyl	EtOH, Et ₃ N, rt	54
8e	3-indolyl	EtOH, Et ₃ N, 70°C, 12 h	35

cyanoacetate (6). When 3.0 equiv of (6) was used, the isolated mixture contained the target 2-amino-4H-pyran (7c) and bis-adduct (8c) in the molar ratio of 1:0.4 (based on the ¹H NMR spectroscopy data). Application of 7.0 equiv of (6) allowed to obtain compound (7c) in the yield of 53% without any impurity of bis-adduct (8c).

As in the case of malononitrile (3), the use of pyridine-2-carbaldehyde in the three-component reaction with (1) and (6) led to isolation of an unidentified black coal-like product.

We also attempted to obtain the triethylammonium salts of bis-adducts by direct interaction of 1-ethyl-1H-2,1-benzothiazin-4(3H)-one 2,2-dioxide (1) with heterylcarbaldehydes (2). This interaction may proceed through formation of highly reactive enone (11) (Table 3). The last one, as a Michael acceptor, reacts in the presence of triethylamine with the second molecule of (1) resulting in formation of salts (8). The reaction, in general, is carried out by the interaction of compounds (1) and (2) (the molar ratio – 2:1) in ethanol in the presence of equimolar amounts of triethylamine. When aldehydes (2b,e) were used, the reaction was carried out under conditions of heating (without heating the reaction was not complete as it was confirmed by ¹H NMR-spectra). It allowed to

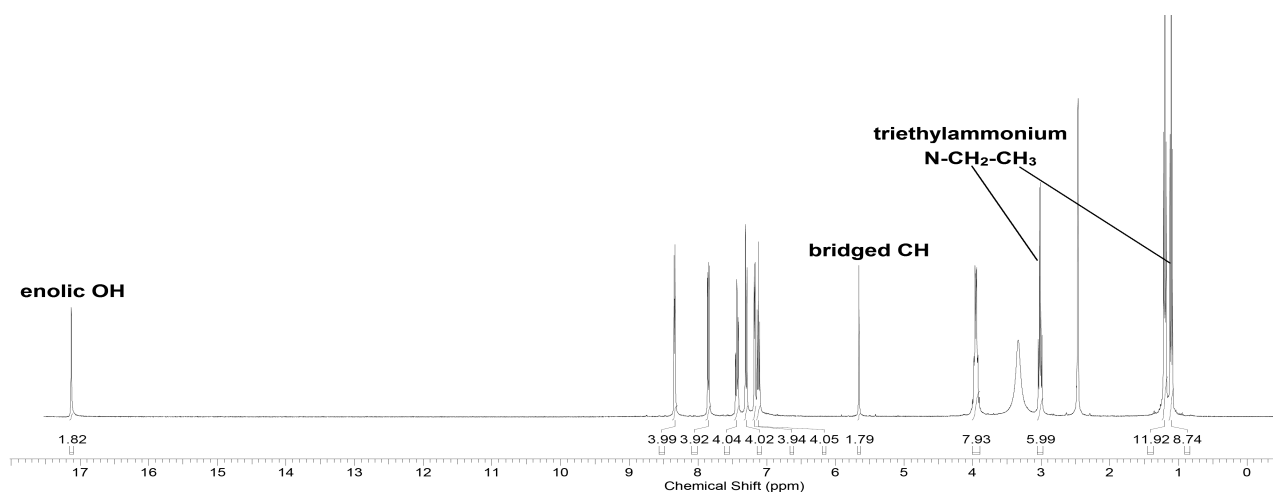


Fig. 5. The ^1H NMR-spectrum of **(8b)**.

obtain the corresponding triethylammonium salts **(8a-e)** (Table 3).

If aldehyde **(2b)** was used in this reaction, triethylammonium salt **(8b)** was obtained. In the ^1H NMR spectrum of **(8b)** (Fig. 5) protons corresponding to two enolic OH-groups, two bridged methyne CH-groups and the triethylammonium cation can be observed. According to this spectrum the molar ratio of the enolate anion and the triethylammonium cation is 2:1. Conducting the reaction in the presence of more than equimolar amounts of triethylamine led to the same result.

In accordance with these data we suggested that compound **(8b)** represents a peculiar double salt, in which triethylammonium and pyridinium cations are present. This is more interesting due to the less basic properties of the pyridine ring compared to triethylamine. Such "dimeric" structure can be stable due to the presence of hydrogen bonds, but it is required the additional study to determine the structure of **(8b)**. The yields of the compounds **(8a-e)** synthesized are presented in Table 3.

The structures of all compounds synthesized were confirmed by the data of ^1H NMR spectroscopy and elemental analysis. ^1H NMR-spectra of compounds **(4)** are characterized by the presence of the narrow high-intensity singlet in position 4 of the 4*H*-pyran ring in the range of 4.78-5.06 ppm, as well as the singlet of the 2-amino group, which can be observed in the range of 7.23-7.47 ppm. In ^1H NMR-spectra of compounds **(7)** the singlet in position 4 of the 4*H*-pyran ring can be found in the region of 4.83-5.17 ppm, the signal of the 2-amino group is situated in the range of 7.80-7.90 ppm. The ^1H NMR-spectra of bis-adducts **(8)** are characterized by the presence of the singlet of the benzothiazine OH-group at 17.13-17.49 ppm and the CH-group bridge at 5.62-5.91 ppm. The signals of the triethylammonium NH-group and pyridinium of the NH-group (for **(8b)**) are not found in the ^1H NMR-spectra probably due to the fast deutero exchange.

Experimental Part

The starting aldehydes **(2a-f)** and active methylene nitriles were obtained from commercial sources and purified before using; aldehydes **(2a-d,f)** were distilled under reduced pressure, aldehyde **(2e)** was recrystallized from methanol. The starting 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide was obtained according to the procedure previously described. Arylidenes **(5a-e)** and **(9a-d)** were prepared via Knoevenagel condensation of the corresponding heterylcarb-aldehydes **(2a-e)** and active methylene nitriles **(3)** or **(6)** in the presence of a base as was reported [25]. Melting points were determined on a Gallenkamp melting point apparatus, MFB-595 model, in open capillary tubes. ^1H NMR-spectra were recorded on a Bruker AMX 500 spectrometer using DMSO-d_6 as a solvent, and TMS as an internal standard. Elemental analyses were carried out using a Carlo Erba CHNS-O EA 1108 analyzer.

The general procedure for the synthesis of 2-amino-4-(pyridyl)-3-cyano-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-*c*][2,1]benzothiazine 5,5-dioxides **(4a,b)**.

Method A. The three-component one-pot procedure. Mix the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide **(1)** (0.225 g, 0.001 Mol), malononitrile **(3)** (0.066 g, 0.001 Mol) and the corresponding pyridine-carbaldehydes **(2a,b)** (0.001 Mol) in ethanol (5-10 mL) for 10 min at the room temperature. A precipitate is formed in a few minutes after the beginning of mixing. Filter the resulting precipitates of **(4a,b)**, wash with ethanol, then dry on air and recrystallize from ethanol.

Method B. The synthesis using intermediate acrylonitriles **(5a,b).** Mix the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide **(1)** (0.225 g, 0.001 Mol) and acrylonitriles **(5a,b)** (0.001 Mol) in ethanol (5-10 mL) for 10 min. The resulting reaction mixtures are treated as mentioned in *Method A*.

The yields for the compounds **(4a,b)** synthesized are presented in Table 1.

2-Amino-4-(3-pyridyl)-3-cyano-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine 5,5-dioxide (4a).

A white powder. M. p. – 248-250°C (decomp.) (from EtOH). Anal. Calcd for $C_{19}H_{16}N_4O_3S$: C, 59.99; H, 4.24; N, 14.73; S, 8.43. Found: C, 60.38; H, 4.02; N, 14.35; S, 8.34. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.49 (d, $J = 1.92$ Hz, 1 H), 8.45 (d, $J = 3.41$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 7.67$ Hz, 1 H), 7.60-7.72 (m, 2 H), 7.54 (d, $J = 8.31$ Hz, 1 H), 7.29-7.48 (m, 4 H), 4.79 (s, 1 H), 3.87 (q, $J = 6.96$ Hz, 2 H), 1.01 (t, $J = 7.03$ Hz, 3 H).

2-Amino-4-(4-pyridyl)-3-cyano-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine 5,5-dioxide (4b).

A white powder. M. p. – 223-225°C (decomp.) (from EtOH). Anal. Calcd for $C_{19}H_{16}N_4O_3S$: C, 59.99; H, 4.24; N, 14.73; S, 8.43. Found: C, 60.13; H, 4.57; N, 14.61; S, 8.55. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.53 (d, $J = 5.76$ Hz, 2 H), 7.94 (d, $J = 7.68$ Hz, 1 H), 7.61-7.69 (t, $J = 7.53$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 8.23$ Hz, 1 H), 7.47 (s, 2 H), 7.39 (t, $J = 7.55$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J = 5.49$ Hz, 2 H), 4.78 (s, 1 H), 3.87 (q, $J = 6.86$ Hz, 2 H), 1.03 (t, $J = 7.00$ Hz, 3 H).

The general procedure for the synthesis of 2-amino-4-heteryl-3-cyano-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine 5,5-dioxides (4c-e).

Method A. The three-component one-pot procedure. To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) (0.225 g, 0.001 Mol), malononitrile (**3**) (0.066 g, 0.001 Mol) and the corresponding heteryl-carbaldehyde (**2c-e**) (0.001 Mol) in ethanol (5-10 mL) add the catalytic amount of triethylamine. Reflux the mixture obtained for the time specified in Table 1. After heating cool the mixture to the room temperature. Filter the resulting precipitates of (**4c-e**), wash with ethanol, then dry on air and recrystallize from ethanol.

Method B. The synthesis using intermediate acrylonitriles (5c-e). To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) (0.225 g, 0.001 Mol) and the corresponding acrylonitrile (**5c-e**) (0.001 Mol) in ethanol (5-10 mL) add the catalytic amount of triethylamine. Reflux the mixture obtained for the time specified in Table 1. The resulting mixtures are treated as mentioned in *Method A*.

The yields for the compounds (**4c-e**) synthesized are presented in Table 1.

2-Amino-4-(2-thienyl)-3-cyano-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine 5,5-dioxide (4c).

A light yellow powder. M. p. – 241-243°C (decomp.) (from EtOH). Anal. Calcd for $C_{18}H_{15}N_3O_3S_2$: C, 56.09; H, 3.92; N, 10.90; S, 16.64. Found: C, 56.13; H, 4.37; N, 10.61; S, 16.55. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7.94 (d, $J = 7.94$ Hz, 1 H), 7.31-7.74 (m, 6 H), 7.03 (d, $J = 3.05$ Hz, 1 H), 6.89-6.98 (m, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 3.92 (q, $J = 6.72$ Hz, 2 H), 1.05 (t, $J = 6.87$ Hz, 3 H).

2-Amino-4-(2-furyl)-3-cyano-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine 5,5-dioxide (4d). A light brown powder. M. p. – 215-217°C (decomp.)

(from EtOH). Anal. Calcd for $C_{18}H_{15}N_3O_4S$: C, 58.53; H, 4.09; N, 11.38; S, 8.68. Found: C, 58.34; H, 4.01; N, 11.87; S, 8.27. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7.90 (dd, $J = 8.09, 1.37$ Hz, 1 H), 7.64 (td, $J = 7.70, 1.50$ Hz, 1 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 7.35-7.43 (m, 3 H), 6.36 (dd, $J = 3.20, 1.98$ Hz, 1 H), 6.28 (m, $J = 3.70$ Hz, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 3.90 (q, $J = 7.02$ Hz, 2 H), 1.01 (t, $J = 7.02$ Hz, 3 H).

2-Amino-4-(3-indolyl)-3-cyano-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine 5,5-dioxide (4e).

A yellow crystalline powder. M. p. – 212-215°C (decomp.) (from EtOH). Anal. Calcd for $C_{22}H_{18}N_4O_3S$: C, 63.14; H, 4.34; N, 13.39; S, 7.66. Found: C, 63.52; H, 4.12; N, 13.75; S, 7.37. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.02 (br. s., 1 H), 8.00 (d, $J = 7.96$ Hz, 1 H), 7.63 (t, $J = 7.33$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 7.96$ Hz, 1 H), 7.29-7.44 (m, 4 H), 7.23 (br. s., 2 H), 7.06 (t, $J = 7.14$ Hz, 1 H), 6.93 (t, $J = 7.14$ Hz, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 3.87 (q, $J = 6.90$ Hz, 2 H), 0.99 (t, $J = 6.59$ Hz, 3 H).

Procedures for the synthesis of 2-amino-4-heteryl-3-ethoxycarbonyl-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine 5,5-dioxides (7a-d). Compounds (**7a-d**) were obtained in conditions given below. The yields for the compounds (**7a-d**) synthesized are presented in Table 2.

The general procedure for the synthesis of 2-amino-3-ethoxycarbonyl-4-pyridyl-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine 5,5-dioxides (7a,b).

Method A. The three-component one-pot procedure. To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) (0.225 g, 0.001 Mol), ethyl cyanoacetate (**6**) (0.11 mL, 0.001 Mol) and pyridylcarbaldehydes (**2a,b**) (0.001 Mol) in ethanol (5 mL) add the catalytic amount of triethylamine. Reflux the mixture for 7 h and cool to the room temperature. Filter the precipitates of (**7a,b**) formed, wash with cold ethanol, dry on air and recrystallize from ethanol.

Method B. The synthesis using ethyl 2-cyanoacrylates (9a,b). To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) (0.225 g, 0.001 Mol) and heterylidenes (**9a,b**) (0.001 Mol) in ethanol (5 mL) add the catalytic amount of triethylamine. Reflux the solution for 7 h. The resulting reaction mixtures are treated as mentioned in *Method A*.

2-Amino-4-(3-pyridyl)-3-ethoxycarbonyl-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine 5,5-dioxide (7a).

A white powder. M. p. – 179-181°C (decomp.) (from EtOH). Anal. Calcd for $C_{21}H_{21}N_3O_5S$: C, 59.00; H, 4.95; N, 9.83; S, 7.50. Found: C, 58.75; H, 5.22; N, 9.54; S, 7.19. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.43 (d, $J = 1.96$ Hz, 1 H), 8.35 (dd, $J = 4.77, 1.34$ Hz, 1 H), 8.03 (dd, $J = 7.95, 1.34$ Hz, 1 H), 7.87 (s, 2 H), 7.60-7.66 (m, 1 H), 7.51-7.58 (m, 2 H), 7.39 (t, $J = 7.58$ Hz, 1 H), 7.26 (dd, $J = 7.95, 4.77$ Hz, 1 H), 4.84 (s, 1 H), 3.93-4.00 (m, 2 H), 3.87 (q, $J = 7.01$ Hz, 2 H), 1.06 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H), 0.96 (t, $J = 6.97$ Hz, 3 H).

2-Amino-4-(4-pyridyl)-3-ethoxycarbonyl-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine 5,5-dioxide (7b). Red crystals. M. p. – 168-170°C (decomp.) (from EtOH). Anal. Calcd for $C_{21}H_{21}N_3O_5S$: C, 59.00; H, 4.95; N, 9.83; S, 7.50. Found: C, 58.51; H, 5.38; N, 9.73; S, 7.39. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.42-8.46 (m, 2 H), 8.03 (dd, $J = 8.07, 1.22$ Hz, 1 H), 7.90 (s, 2 H), 7.60-7.67 (m, 1 H), 7.54 (d, $J = 8.31$ Hz, 1 H), 7.39 (t, $J = 7.70$ Hz, 1 H), 7.18-7.22 (m, 2 H), 4.83 (s, 1 H), 3.93-4.02 (m, 2 H), 3.87 (q, $J = 7.01$ Hz, 2 H), 1.08 (t, $J = 7.09$ Hz, 3 H), 0.98 (t, $J = 6.97$ Hz, 3 H).

The synthesis of 2-amino-3-ethoxycarbonyl-4-(2-thienyl)-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine 5,5-dioxide (7c). To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) (0.225 g, 0.001 Mol), ethyl cyanoacetate (**6**) (0.77 mL, 0.007 Mol) and thiophen-2-carbaldehyde **2c** (0.94 mL, 0.001 Mol) in ethanol (5 mL) add the catalytic amount of triethylamine. Reflux the mixture for 8 h, cool to the room temperature. Filter the precipitate **7c** formed, wash with cold ethanol, dry on air and recrystallize from ethanol.

Light yellow crystals. M. p. – 185-187°C (decomp.) (from EtOH). Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}N_2O_5S_2$: C, 55.54; H, 4.66; N, 6.48; S, 14.83. Found: C, 55.81; H, 4.93; N, 6.82; S, 15.04. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.02 (d, $J = 7.93$ Hz, 1 H), 7.82 (br. s., 2 H), 7.59-7.67 (m, 1 H), 7.55 (d, $J = 8.24$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J = 7.63$ Hz, 1 H), 7.21-7.27 (m, 1 H), 6.82-6.88 (m, 2 H), 5.17 (s, 1 H), 4.02-4.11 (m, 2 H), 3.94 (q, $J = 6.82$ Hz, 2 H), 1.16 (t, $J = 6.90$ Hz, 3 H), 1.04 (t, $J = 7.00$ Hz, 3 H).

The synthesis of 2-amino-3-ethoxycarbonyl-4-(2-furyl)-6-ethyl-4,6-dihydropyrano[3,2-c][2,1]benzothiazine 5,5-dioxide (7d). To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) (0.225 g, 0.001 Mol), ethyl cyanoacetate (**6**) (0.11 mL, 0.001 Mol) and furan-2-carbaldehyde **2d** (0.83 mL, 0.001 Mol) in ethanol (5 mL) add the catalytic amount of triethylamine. Reflux the mixture for 10 h, cool to the room temperature. Filter the precipitate of **7c** formed, wash with cold ethanol, dry on air and recrystallize from ethanol.

Colourless crystals. M. p. – 169-171°C (decomp.) (from EtOH). Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}N_2O_6S$: C, 57.68; H, 4.84; N, 6.73; S, 7.70. Found: C, 57.94; H, 4.50; N, 6.31; S, 7.83. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7.99 (d, $J = 8.07$ Hz, 1 H), 7.80 (br. s., 2 H), 7.63 (t, $J = 7.30$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 8.31$ Hz, 1 H), 7.32-7.44 (m, 2 H), 6.29 (br. s., 1 H), 6.12 (br. s., 1 H), 4.97 (s, 1 H), 4.00-4.10 (m, 2 H), 3.92 (d, $J = 6.85$ Hz, 2 H), 1.14 (t, $J = 6.97$ Hz, 3 H), 0.98 (t, $J = 6.72$ Hz, 3 H).

Procedures for the synthesis of triethylammonium 3-[(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1*H*-2,1-benzothiazin-3-yl)(heteryl)methyl]-1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-5-olat 2,2-dioxides (8a-e). These products were obtained using the procedures

described below. The yields for compounds (**8a-e**) synthesized are presented in Table 3.

The synthesis of triethylammonium 3-[(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1*H*-2,1-benzothiazin-3-yl)(3-pyridyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-5-olat 2,2-dioxide (8a). To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) (0.450 g, 0.002 Mol), piridin-3-carbaldehyde (**2a**) (0.094 mL, 0.001 Mol) in ethanol (10 mL) add triethylamine (0.14 mL, 0.001 Mol). Stir the solution at the room temperature. In about 1 h a white precipitate of (**8a**) is formed, filter it, wash with ethanol, dry on air and recrystallize from ethanol.

A white powder. M. p. – 168-170°C (decomp.) (from EtOH). Anal. Calcd for $C_{32}H_{40}N_4O_6S_2$: C, 59.98; H, 6.29; N, 8.74; S, 10.01. Found: C, 59.71; H, 6.52; N, 9.12; S, 10.19. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 17.19 (s, 1 H), 8.38 (d, $J = 0.73$ Hz, 1 H), 8.24-8.29 (m, 1 H), 7.83-7.88 (m, 2 H), 7.54 (d, $J = 8.07$ Hz, 1 H), 7.40-7.46 (m, 2 H), 7.29 (d, $J = 8.31$ Hz, 2 H), 7.20 (dd, $J = 7.95, 4.77$ Hz, 1 H), 7.12 (t, $J = 7.58$ Hz, 2 H), 5.73 (s, 1 H), 3.95 (q, $J = 7.09$ Hz, 4 H), 2.98-3.08 (m, 6 H), 1.19 (t, $J = 6.97$ Hz, 6 H), 1.11 (td, $J = 7.28, 1.34$ Hz, 9 H).

The synthesis of triethylammonium 3-[(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1*H*-2,1-benzothiazin-3-yl)(pyrid-4-yl)methyl]-1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-5-olat 2,2-dioxide (8b). To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) (0.450 g, 0.002 Mol), piridin-4-carbaldehyde (**2a**) (0.094 mL, 0.001 Mol) in ethanol (10 mL) add triethylamine (0.14 mL, 0.001 Mol). Reflux the mixture for 2h, cool to the room temperature and dilute with water. Then the precipitate of (**8b**) is formed under intensive stirring. Filter it, wash with water, dry on air and recrystallize from aqueous ethanol.

A light rose powder. M. p. – 170-172°C (decomp.) (from EtOH). Anal. Calcd for $C_{58}H_{65}N_7O_{12}S_4$: C, 59.01; H, 5.55; N, 8.31; S, 10.87. Found: C, 59.37; H, 5.31; N, 8.78; S, 10.52. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 17.13 (s, 2 H), 8.31-8.38 (m, 4 H), 7.85 (dd, $J = 7.95, 1.59$ Hz, 4 H), 7.39-7.47 (m, 4 H), 7.30 (d, $J = 8.31$ Hz, 4 H), 7.18 (d, $J = 4.89$ Hz, 4 H), 7.12 (t, $J = 7.58$ Hz, 4 H), 5.66 (s, 2 H), 3.95 (qd, $J = 7.05, 2.32$ Hz, 8 H), 3.02 (q, $J = 7.34$ Hz, 6 H), 1.20 (t, $J = 6.97$ Hz, 12 H), 1.11 (t, $J = 7.21$ Hz, 9 H).

The synthesis of triethylammonium 3-[(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1*H*-2,1-benzothiazin-3-yl)(thien-2-yl)methyl]-1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-5-olat 2,2-dioxide (8c).

Method A. To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) (0.225 g, 0.001 Mol), ethyl cyanoacetate (**6**) (0.11 mL, 0.001 Mol) and thiophen-2-carbaldehyde (**2c**) (0.094 mL, 0.001 Mol) in ethanol (10 mL) add the catalytic amount of triethylamine. Reflux the mixture for 8 h, cool to the room temperature. Filter the precipitate of (**8c**), wash with cold ethanol, dry on air and recrystallize from ethanol.

Method B. To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) (0.225 g, 0.001 Mol) and ethyl 2-cyano-3-(thiophen-2-yl)acrylate (**9c**) (0.207 g, 0.001 Mol) in ethanol (10 mL) add the catalytic amount of triethylamine. Reflux the mixture for 8 h, cool to the room temperature and keep at this temperature until the precipitate of (**8c**) is formed, wash with cold ethanol, dry on air and recrystallize from ethanol.

Method C. To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) (0.450 g, 0.002 Mol), thiophen-2-carbaldehyde (**2c**) (0.094 mL, 0.001 Mol) in ethanol (10 mL) add triethylamine (0.14 mL, 0.001 Mol). Allow the solution to stand overnight at the room temperature. When the light yellow crystalline precipitate of (**8c**) is formed; filter it, wash with ethanol, dry on air and recrystallize from ethanol.

Light yellow crystals. M. p. – 158-160°C (decomp.) (from EtOH). Anal. Calcd for C₃₁H₃₉N₃O₆S₃: C, 57.65; H, 6.09; N, 6.51; S, 14.89. Found: C, 57.91; H, 5.73; N, 6.84; S, 14.55. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 17.49 (s, 1 H), 7.88 (dd, *J* = 7.93, 1.53 Hz, 2 H), 7.38-7.45 (m, 2 H), 7.28 (d, *J* = 7.93 Hz, 2 H), 7.08-7.16 (m, 3 H), 6.74 (dd, *J* = 5.04, 3.51 Hz, 1 H), 6.63-6.68 (m, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 3.86-3.98 (m, 4 H), 3.02 (q, *J* = 7.32 Hz, 6 H), 1.18 (t, *J* = 7.02 Hz, 6 H), 1.11 (t, *J* = 7.32 Hz, 9 H).

The synthesis of triethylammonium 3-[(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1*H*-2,1-benzothiazin-3-yl)(fur-2-yl)methyl]-1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-5-olat 2,2-dioxide (8d**).** To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) (0.450 g, 0.002 Mol), furan-2-carbaldehyde (**2d**) (0.083 mL, 0.001 Mol) in ethanol (10 mL) add triethylamine (0.14 mL, 0.001 Mol). Stir the solution at the room temperature for 7 h and cool to 0°C. Filter the light yellow crystalline precipitate of (**8d**) formed, wash with ethanol, dry on air and recrystallize from ethanol.

Light yellow crystals. M. p. – 142-144°C (decomp.) (from EtOH). Anal. Calcd for C₃₁H₃₉N₃O₇S₂: C, 59.12; H, 6.24; N, 6.67; S, 10.18. Found: C, 59.41; H, 6.37; N, 6.88; S, 10.53. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 17.34 (s, 1 H), 7.87 (dd, *J* = 7.87, 1.21 Hz, 2 H), 7.38-7.44 (m, 2 H), 7.25-7.31 (m, 3 H), 7.13 (t, *J* = 7.42 Hz, 2 H), 6.20 (dd, *J* = 2.88, 1.97 Hz, 1 H), 5.94-5.98 (m, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 3.82-3.92 (m, 4 H), 3.03 (q, *J* = 7.27 Hz, 6 H), 1.13 (q, *J* = 7.17 Hz, 15 H).

References

- Hicks J. L., Roark W. H. WO2004014388A1, 2004.
- Hu Q.-Y., Ksander G. M. WO2008076860A1, 2008.
- Nie H., Widdowson K. L. WO 9834929, 1998.
- Catsoulacos P., Camoutsis C. J. *Heterocycl. Chem.*, 1979, Vol. 23, No.8, pp.1503-1524.
- Muegge I. *Medicinal Research Reviews*, 2003, Vol. 23, No.3, pp.302-321.
- Supuran C. T., Casini A., Scozzafava A. *Medicinal Research Reviews*, 2003, Vol. 23, No.5, pp.535-558.
- Hanson P. R., Probst D. A., Robinson R. E., Yau M. *Tetrahedron Lett.*, 1999, Vol. 40, No.26, pp.4761-4764.
- Moree W. J., van der Marel G. A., Liskamp R. M. J. *Tetrahedron Lett.*, 1991, Vol. 32, No.3, pp.409-412.
- Harmata M., Calkins N. L., Baughman R. G., Barnes C. L. *J. Org. Chem.*, 2006, Vol. 71, No.9, pp.3650-3652.
- Misu Y., Togo H. *Org. Biomol. Chem.*, 2003, Vol. 1, No.8, pp.1342-1346.
- Fairhurst J., Gallagher P. WO 2001087881, 2001.
- Li W., Marlowe C. K., Scarborough R. M. WO 2001072725, 2001.
- Yoakim C., O'Meara J., Simoneau B., Ogilvie W. W., Deziel R. WO 2004026875, 2004.

The synthesis of triethylammonium 3-[(4-hydroxy-1-ethyl-2,2-dioxido-1*H*-2,1-benzothiazin-3-yl)(indol-3-yl)methyl]-1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-5-olat 2,2-dioxide (8e**).** To the solution of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide (**1**) (0.450 g, 0.002 Mol), indol-3-carbaldehyde (**2e**) (0.145 g, 0.001 Mol) in ethanol (10 mL) add triethylamine (0.14 mL, 0.001 Mol). Reflux the mixture for 12 h, cool to the room temperature and dilute with water. Filter the precipitate of (**8e**) formed, wash with water, dry on air and recrystallize from aqueous ethanol.

A yellow powder. M. p. – 105-107°C (decomp.) (from EtOH). Anal. Calcd for C₃₅H₄₂N₄O₆S₂: C, 61.92; H, 6.24; N, 8.25; S, 9.45. Found: C, 61.74; H, 6.41; N, 8.57; S, 9.35. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 17.48 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H), 7.86 (d, *J* = 7.93 Hz, 2 H), 7.55-7.59 (m, 1 H), 7.34-7.40 (m, 2 H), 7.17-7.26 (m, 3 H), 7.07 (t, *J* = 7.63 Hz, 2 H), 7.01 (d, *J* = 1.22 Hz, 1 H), 6.88 (t, *J* = 7.63 Hz, 1 H), 6.71 (t, *J* = 7.48 Hz, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 3.90-4.00 (m, 4 H), 2.92 (q, *J* = 7.12 Hz, 6 H), 1.19 (t, *J* = 7.02 Hz, 6 H), 1.08 (t, *J* = 7.32 Hz, 9 H).

Conclusions

Some peculiarities of the three-component interaction of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide with malononitrile and different heterylcarbaldehydes have been studied and described.

In the case of malononitrile the three-component condensation provides exclusively formation of 2-amino-3-cyano-4*H*-pyranes in high yields. When ethyl cyanoacetate is used, the interaction results in formation of three different products depending on the heteryl fragment in the initial aldehyde, namely the expected 2-amino-3-ethoxycarbonyl-4*H*-pyranes, the triethylammonium salt of bis-adducts or ethyl 2-cyanoacrylates.

The modified mechanism for the synthesis of 2-amino-4*H*-pyranes has been proposed. It has allowed to synthesize selectively 2-aminopyranes and avoid formation of the triethylammonium salt of bis-adducts.

A purposeful synthesis of the triethylammonium salt of bis-adducts has been performed by the interaction of 1-ethyl-1*H*-2,1-benzothiazin-4(3*H*)-one 2,2-dioxide with heterylcarbaldehydes in the presence of triethylamine.

14. Pieroni M., Sabatini S., Massari S., Kaatz G. W., Cecchetti V., Tabarrini O. *Med. Chem. Commun.*, 2012, Vol. 3, No.9, pp.1092-1097.
15. Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P., Liu Y. *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y., NY, U. S.)*, 2014, Vol. 50, No.4, pp.564-572.
16. Loev B., Kormendy M. F., Snader K. M. *J. Org. Chem.*, 1966, Vol. 31, No.11, pp.3531-3534.
17. Lombardino J. G. *J. Heterocycl. Chem.*, 1972, Vol. 9, No.2, pp.315-317.
18. Coppo F. T., Fawzi M. M. *J. Heterocycl. Chem.*, 1998, Vol. 35, No.4, pp.983-987.
19. Shemchuk L. A., Lega D. A., Redkin R. G., Chernykh V. P., Shishkin O. V., Shishkina S. V. *Tetrahedron*, 2014, Vol. 70, No.44, pp.8348-8353.
20. Amirnejad M., Naimi-Jamal M. R., Tourani H., Ghafuri H. *Monatsh. Chem.*, 2013, Vol. 144, No.8, pp.1219-1225.
21. Brahmachari G., Banerjee B. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2013, Vol. 2, No.3, pp.411-422.
22. Shaterian H. R., Arman M., Rigi F. *J. Mol. Liq.*, 2011, Vol. 158, No.2, pp.145-150.
23. Patel V. K., Sen D. J., Patel C. N. *J. Chem. Pharm. Res.*, 2010, Vol. 2, No.2, pp.50-56.
24. Zanzwar M. R., Raihan M. J., Gawande S. D., Kavala V., Janreddy D., Kuo C.-W., Ambre R., Yao C.-F. *J. Org. Chem.*, 2012, Vol. 77, No.15, pp.6495-6504.
25. Redkin R. G., Shemchuk L. A., Chernykh V. P., Shishkin O. V., Shishkina S. V. *Tetrahedron*, 2007, Vol. 63, No.46, pp.11444-11450.

Надійшла до редакції 22.12.2015 р.

UDC 615.281.8:547.567:547.822:547.495.2

THE SEARCH FOR NEW ANTIMICROBIAL AGENTS FROM THE SUBSTITUTED ARYLAMIDES OF 4-(4-OXO-4H-QUINAZOLIN-3-YL)-PIPERIDINE-1-CARBOXYLIC ACIDS

K.Yu.Krolenko, S.V.Vlasov, I.O.Zhuravel, T.P.Osolodchenko*

National University of Pharmacy

53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, Ukraine. E-mail: krolenko.ky@gmail.com

*State Institution "Institute of Microbiology and Immunology named after I.I.Mechnikov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

Key words: quinazoline; piperidine; ureas; antimicrobials

The methods for the synthesis of the substituted arylamides of 4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acids using the technologies of the liquid-phase parallel synthesis have been developed. The structure of the compounds obtained has been confirmed by the data of the instrumental methods of organic analysis. The antibacterial activity of the compounds obtained has been studied using the agar "well" diffusion method against the standard test-strains of microorganisms. The results of the screening performed have shown that all compounds inhibit the growth of *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* strains. The strains of *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa* have been found to be the most resistant. The SAR-analysis of the substituted arylamides of 4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acids has demonstrated that the presence of the electron-donating substituents in position 8 of the quinazolin-4-one cycle and in position 4 of the aromatic fragment of the urea increases the activity of the compounds of this series against gram-positive bacteria. Such high efficacy of the lead compounds against the gram-positive bacterial strains can be applied for creating the narrow spectrum antibiotics derived from arylamides of 4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acids.

НОВІ АНТИМІКРОБНІ АГЕНТИ З РЯДУ ЗАМІЩЕНИХ АРИЛАМІДІВ 4-(4-ОКСО-4Н-ХІНАЗОЛІН-3-ІЛ)-ПІПЕРИДИН-1-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

К.Ю.Кроленко, С.В.Власов, І.О.Журавель, Т.П.Осолодченко

Ключові слова: хіназолін; піперидин; сечовини; антимікробні засоби

Розроблені методики синтезу заміщених ариламідів 4-(4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)-піперидин-1-карбонových кислот з використанням технології рідиннофазного паралельного синтезу. Структуру отриманих сполук підтверджено даними фізико-хімічних методів аналізу. Антибактеріальна активність синтезованих речовин досліджена методом «колодязів» із використанням стандартних тест-штамів мікроорганізмів. За результатами експерименту встановлено, що всі сполуки пригнічують ріст *Staphylococcus aureus* та *Bacillus subtilis*, а деякі значно перевищують активність препаратів порівняння. Найбільш стійкими до досліджуваних речовин виявились *Proteus vulgaris* та *Pseudomonas aeruginosa*. Проведено SAR-аналіз для ряду отриманих заміщених ариламідів 4-(4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)-піперидин-1-карбонových кислот, згідно з яким встановлено, що наявність електронодонорних замісників у положенні 8 хіназолін-4-онового циклу та положенні 4 арильного фрагменту сечовини приводить до підвищення антибактеріальної активності даного ряду речовин по відношенню до грампозитивних бактерій. Наявність значної антимікробної активності сполук-лідерів по відношенню до грампозитивних штамів мікроорганізмів дозволяє говорити про перспективність створення антибактеріальних препаратів вузького спектра дії на основі заміщених ариламідів 4-(4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл)-піперидин-1-карбонových кислот.

ПОИСК НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ АГЕНТОВ ИЗ РЯДА ЗАМЕЩЕННЫХ АРИЛАМИДОВ 4-(4-ОКСО-4Н-ХИНАЗОЛИН-3-ИЛ)-ПИПЕРИДИН-1-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

К.Ю.Кроленко, С.В.Власов, И.А.Журавель, Т.П.Осолодченко

Ключевые слова: хиназолин; пиперидин; мочевины; противомикробные средства

Разработаны методики синтеза замещенных ариламидов 4-(4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)-пиперидин-1-карбонových кислот с использованием технологии жидкофазного параллельного синтеза. Структуру полученных соединений подтверждено данными физико-химических методов анализа. Антибактериальная активность синтезированных веществ исследована методом «колодцев» с использованием стандартных тест-штаммов микроорганизмов. По результатам эксперимента установлено, что все соединения угнетают рост *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*, а некоторые значительно превышают активность препаратов сравнения. Наиболее стойкими к исследуемым веществам оказались *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa*. Проведен SAR-анализ для ряда полученных замещенных ариламидов 4-(4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)-пиперидин-1-карбонových кислот, согласно которого установлено, что наличие электронодонорных заместителей в положении 8 хиназолин-4-онового цикла и положении 4 арильного фрагмента мочевины приводит к повышению антибактериальной активности даного ряда соединений по отношению к грамположительным бактериям. Наличие значительной антимикробной активности соединений-лидеров по отношению к грамположительным штаммам микроорганизмов позволяет говорить о перспективности создания антибактериальных препаратов узкого спектра действия на основе замещенных ариламидов 4-(4-оксо-4Н-хиназолин-3-ил)-пиперидин-1-карбонových кислот.

The reported information of the last years confirms that substituted arylamides 4-piperidinyl-1-carboxylic acid are known as antibacterial [1, 2] and anti-tuberculosis agents [3, 4]. The compounds of the similar structure may be useful for treatment and prevention of prostate cancer, cancer of the gastrointestinal tract [5]; they were also proposed as Tamoxifen analogues [6]. The antagonistic activity for CRTH2 receptors makes these compounds appropriate for asthma therapy [7].

The derivatives of quinazolin-4-one modified in position 3 with the 4-piperidyl fragment, in their turn, possess the antiviral activity against *Flaviviridae* species, which are the ethological factor of hepatitis C (HCV) [8].

Considering the wide spectrum of the physiological activity of the compounds bearing the fragments of either arylamides 4-piperidinyl-1-carboxylic acid or the moiety of 3-(piperidin-4-yl)quinazolin-4(3H)-one the combination of these two pharmacophore fragments have chosen as the way for the new promising biologically active compounds. They were also tested for the antimicrobial activity.

The synthesis of 3-(piperidin-4-yl)quinazolin-4(3H)-ones **1** was performed in two steps by cyclization of 4-piperidylamides of 2-aminobenzoic acid protected with urethane with triethyl orthoformate at the first step, and further hydrolysis of the esters obtained as it was reported previously [9]. To achieve the wide chemical diversity for the heterocyclic compounds with the secondary nitrogen atom the acylation with derivatives of carboxylic acid [10], isocyanates [11], and sulphonyl chlorides [9, 12] together with the alkylation reaction [13] is commonly applied.

Earlier we successfully carried out the interaction of compounds **1** with aryl sulphonyl chlorides [9], resulting in the series of sulphonylanides with the antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria and some fungi. The interaction products of amines **1** with carboxylic acid imidazolides and their alkylation with benzyl chlorides and chloroacetoamides are the compounds with rather low melting points, which complicate their isolation and increase the cost of their synthesis for the purposes of medicinal chemistry and screening studies. That is why the reaction of amines **1** with isocyanates has been cho-

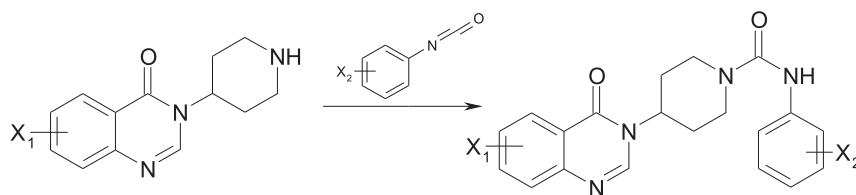
sen as the better way for obtaining the wide diversity of the promising biologically active compounds suitable for screening studies.

The reaction conditions for interaction of **1** with isocyanates were improved in few steps. First, it was found that when heating in DMF a great amount of bis-urea was formed probably because of the self interaction of isocyanate; application of 1,4-dioxane required precipitation of the product by dilution with water and its further crystallization. It is known that the interaction of isocyanates with alcohols results in urethanes [14], but regardless of this fact 2-propanol has been chosen as a suitable solvent for this interaction. The main reason for the choice is a perfect 2-propanol solubility of the starting amine **1** and the poor solubility of ureas **2**. It is interesting that even traces of urethanes were not identified as impurities for ureas **2** obtained. To minimize the possibility of the by-product formation the reaction was performed at ambient temperature. Using the technologies of the parallel liquid phase synthesis compounds **1** were reacted with aryl isocyanates in 2-propanol, it resulted in the series of the corresponding ureas **2** with the substituents of the different electronic structure in the aromatic ring (Scheme).

The data for compounds (**2.1-2.25**) obtained is presented in Table 1; their ¹H NMR data are given in Table 1, 2.

All ¹H NMR-spectra of compounds **2.1-2.25** contain the signals of methylene groups of the piperidine cycle at 1.80-2.17 and 4.22-4.33 ppm; the hydrogen atom in position 4 of the piperidine cycle gives the resonance peak at 4.80-4.90 ppm as a multiplet. For all compounds **2** the singlet proton signal in position 2 of the quinazoline cycle is observed at 8.40-8.50 ppm. The aromatic protons of this aromatic moiety resonate in the region of 6.90-7.80 ppm. The signals of amide aromatic protons CONHAr as to their multiplicity are typical for the corresponding substituted phenyl radicals for each specific case.

The antibacterial activity of the compounds obtained was studied using the agar "well" diffusion method against the standard test-strains of gram-positive and gram-negative bacteria and fungi according to the international standards [15, 16]. The results of the screening are presented in the Tab. 3.



1.1-1.7

2.1-2.25

1.1 X₁=8-Me; **1.2** X₁=8-Cl; **1.3** X₁=7-F; **1.4** X₁=6-Cl; **1.5** X₁=6-F; **1.6** X₁=H; **1.7** X₁=7-Cl

Scheme. The synthesis of the substituted arylamides of 4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acids **2**.

Table 1

Arylamides of 4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acids **2**

No.	X ₁	X ₂	Molecular formula, M. m.	N, % calc./exp.	M. p., °C	Yield, %
2.1	8-Me	2-OMe, 5-Cl	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ 426.90	<u>13.12</u> 13.37	189-191	77
2.2	8-Me	H	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂ 362.42	<u>15.46</u> 15.80	208-210	76
2.3	8-Me	3,4-ethylendioxy	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₄ 420.46	<u>13.33</u> 12.99	227-229	79
2.4	8-Me	2,4-diF	C ₂₁ H ₂₀ F ₂ N ₄ O ₂ 398.41	<u>14.06</u> 14.32	217-219	80
2.5	8-Me	2-OMe, 5-Me	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃ 406.48	<u>13.78</u> 14.05	173-175	75
2.6	8-Me	3,5-diMe	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ 390.48	<u>14.35</u> 14.58	230-232	77
2.7	8-Me	4-OEt	C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₃ 406.48	<u>13.78</u> 13.51	219-221	78
2.8	8-Me	2-OMe	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ 392.45	<u>14.28</u> 13.98	185-187	80
2.9	8-Me	2-Me, 3-Cl	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ 410.90	<u>13.64</u> 13.43	216-218	79
2.10	8-Me	3-OMe	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ 392.45	<u>14.28</u> 14.06	202-204	76
2.11	8-Me	4-OMe	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ 392.45	<u>14.28</u> 14.53	194-196	75
2.12	8-Cl	4-Et	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ 410.90	<u>13.64</u> 13.41	210-212	78
2.13	8-Cl	3-F, 4-Me	C ₂₁ H ₂₀ ClFN ₄ O ₂ 414.86	<u>13.50</u> 13.62	239-241	80
2.14	7-Cl	4-Et	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ 410.90	<u>13.64</u> 13.38	261-263	79
2.15	7-Cl	3,4-diMe	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ 410.90	<u>13.64</u> 13.82	240-242	76
2.16	7-Cl	4-Me	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ 396.87	<u>14.12</u> 13.86	237-239	77
2.17	7-F	2-OEt	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₃ 410.44	<u>13.65</u> 13.41	170-172	75
2.18	7-F	2-OMe, 5-Me	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₃ 410.44	<u>13.65</u> 13.85	218-220	79
2.19	7-F	2,4-diMe	C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₂ 394.44	<u>14.20</u> 13.98	252-254	80
2.20	7-F	2-Me, 5-Cl	C ₂₁ H ₂₀ ClFN ₄ O ₂ 414.86	<u>13.50</u> 13.73	194-196	76
2.21	6-Cl	3-OMe	C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₃ 412.87	<u>13.57</u> 13.39	230-232	76
2.22	6-Cl	2-OEt	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ 426.90	<u>13.12</u> 12.92	206-208	78
2.23	6-Cl	3,4-ethylendioxy	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₄ 440.88	<u>12.71</u> 12.97	242-244	80
2.24	6-F	2-OMe, 5-Cl	C ₂₁ H ₂₀ ClFN ₄ O ₃ 430.86	<u>13.00</u> 13.12	236-238	75
2.25	H	4-Me	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂ 362.42	<u>15.46</u> 15.18	225-227	77

Table 2

The ¹H NMR spectral data of arylamides of 4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acids **2**

No.	Chemical shift, δ , ppm.	
	Aliphatic protons	Aromatic protons, NH
1	2	3
2.1	1.81-2.10 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.53 (3H, s, 8-CH ₃); 3.81 (3H, s, 2'-OCH ₃); 2.90-3.10 (2H, m) and 4.11-4.32 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.72-4.93 (1H, m, 4-CH)	7.01 (2H, s) and 7.75-7.90 (2H, m, 3',4',6'-Ar, NH); 7.42 (1H, t, H-6 Ar); 7.67 (1H, d, H-7 Ar); 8.05 (1H, d, H-5 Ar); 8.49 (1H, s, H-2 Ar)
2.2	1.80-2.13 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.54 (3H, s, 8-CH ₃); 2.82-3.07 (2H, m) and 4.26-4.45 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.71-4.93 (1H, m, 4-CH)	6.91 (1H, t, H-4' Ar); 7.23 (2H, t, H-3',5' Ar); 7.35-7.55 (3H, m, H-6,2',6' Ar); 7.67 (1H, d, H-7 Ar); 8.03 (1H, d, H-5 Ar); 8.48 (1H, s, H-2 Ar); 8.53 (1H, s, NH)
2.3	1.78-2.17 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.53 (3H, s, 8-CH ₃); 2.81-3.01 (2H, m) and 4.22-4.41 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.15 (4H, s, 2'',3''-CH ₂); 4.72-4.95 (1H, m, 4-CH)	6.63-7.15 (3H, m, H-2',5',6' Ar); 7.42 (1H, t, H-6 Ar); 7.68 (1H, d, H-7 Ar); 8.02 (1H, d, H-5 Ar); 8.48 (1H, s, H-2 Ar); 8.51 (1H, s, NH)
2.4	1.79-2.12 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.52 (3H, s, 8-CH ₃); 2.89-3.08 (2H, m) and 4.22-4.41 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.72-4.93 (1H, m, 4-CH)	6.93-7.47 (4H, m, H-6,3',5',6 Ar); 7.67 (1H, d, H-7 Ar); 8.01 (1H, d, H-5 Ar); 8.38 (1H, s, NH); 8.49 (1H, s, H-2 Ar)
2.5	1.80-2.11 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.17 (3H, s, 5'-CH ₃); 2.51 (3H, s, 8-CH ₃); 3.78 (3H, s, 2'-OCH ₃); 2.85-3.05 (2H, m) and 4.15-4.35 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.71-4.93 (1H, m, 4-CH)	6.75-6.90 (2H, m) and 7.62-7.73 (2H, m, H-7,3',4' Ar, NH); 7.42 (1H, t, H-6 Ar); 7.51 (1H, s, H-6' Ar); 8.01 (1H, d, H-5 Ar); 8.50 (1H, s, H-2 Ar)
2.6	1.80-2.12 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.19 (6H, s, 3',5'-CH ₃); 2.52 (3H, s, 8-CH ₃); 2.83-3.00 (2H, m) and 4.21-4.38 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.70-4.93 (1H, m, 4-CH)	6.58 (1H, s, H-4' Ar); 7.09 (2H, s, H-2',6' Ar); 7.40 (1H, t, H-6 Ar); 7.65 (1H, d, H-7 Ar); 8.01 (1H, d, H-5 Ar); 8.43 (1H, s, NH); 8.51 (1H, s, H-2 Ar)
2.7	1.35 (3H, t, CH ₃), 1.82-2.10 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.55 (3H, s, 8-CH ₃); 3.96 (2H, q, CH ₂); 2.88-2.99 (2H, m) and 4.31-4.43 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.78-4.93 (1H, m, 4-CH)	6.74 (2H, d, H-3',5' Ar); 7.34 (2H, d, H-2',6' Ar); 7.40 (1H, t, H-6 Ar); 7.62 (1H, d, H-7 Ar); 8.03 (1H, d, H-5 Ar); 8.34 (1H, s, NH); 8.45 (1H, s, H-2 Ar)
2.8	1.80-2.15 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.52 (3H, s, 8-CH ₃); 3.81 (3H, s, 2'-OCH ₃); 2.85-3.04 (2H, m) and 4.18-4.35 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.71-4.93 (1H, m, 4-CH)	6.70-7.05 (3H, m) and 7.60-7.75 (3H, m, H-7,3',4',5',6' Ar, NH); 7.41 (1H, t, H-6 Ar); 8.01 (1H, d, H-5 Ar); 8.49 (1H, s, H-2 Ar)
2.9	1.82-2.12 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.20 (3H, s, 2'-CH ₃); 2.55 (3H, s, 8-CH ₃); 2.85-3.05 (2H, m) and 4.22-4.38 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.73-4.93 (1H, m, 4-CH)	7.10-7.26 (3H, m, H-4',5',6 Ar); 7.42 (1H, t, H-6 Ar); 7.67 (1H, d, H-7 Ar); 8.01 (1H, d, H-5 Ar); 8.37 (1H, s, NH); 8.50 (1H, s, H-2 Ar)
2.10	1.80-2.16 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.54 (3H, s, 8-CH ₃); 2.85-3.05 (2H, m) and 4.28-4.32 (2H, m, 2,6-CH ₂); 3.69 (3H, s, 3'-OCH ₃); 4.70-4.90 (1H, m, 4-CH)	6.45-6.54 (1H, m) and 7.03-7.20 (3H, m, H-2',4',5',6 Ar); 7.42 (1H, t, H-6 Ar); 7.67 (1H, d, H-7 Ar); 8.00 (1H, d, H-5 Ar); 8.48 (1H, s, H-2 Ar); 8.56 (1H, s, NH)
2.11	1.80-2.15 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.55 (3H, s, 8-CH ₃); 2.80-3.02 (2H, m) and 4.23-4.42 (2H, m, 2,6-CH ₂); 3.71 (3H, s, 4'-OCH ₃); 4.71-4.92 (1H, m, 4-CH)	6.72 (2H, d, H-3',5' Ar); 7.35 (2H, d, H-2',6' Ar); 7.48 (1H, t, H-6 Ar); 7.68 (1H, d, H-7 Ar); 8.02 (1H, d, H-5 Ar); 8.43 (1H, s, NH); 8.53 (1H, s, H-2 Ar)
2.12	1.18 (3H, t, CH ₃), 1.83-2.15 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.56 (2H, q, CH ₂); 2.83-3.00 (2H, m) and 4.35-4.46 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.76-4.90 (1H, m, 4-CH)	7.03 (2H, d, H-3',5' Ar); 7.35 (2H, d, H-2',6' Ar); 7.49 (1H, t, H-6 Ar); 7.92 (1H, d, H-7 Ar); 8.13 (1H, d, H-5 Ar); 8.43 (1H, s, NH); 8.57 (1H, s, H-2 Ar)
2.13	1.81-2.13 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.17 (3H, s, 4'-CH ₃); 2.90-3.00 (2H, m) and 4.31-4.45 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.78-4.90 (1H, m, 4-CH)	7.04 (1H, m) and 7.14 (1H, m) and 7.38 (1H, m, H-2',5',6 Ar); 7.49 (1H, t, H-6 Ar); 7.92 (1H, d, H-7 Ar); 8.13 (1H, d, H-5 Ar); 8.57 (1H, s, H-2 Ar); 8.62 (1H, s, NH)
2.14	1.13 (3H, t, CH ₃); 1.78-2.17 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.51 (2H, q, CH ₂); 2.78-3.04 (2H, m) and 4.21-4.43 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.69-4.91 (1H, m, 4-CH)	7.04 (2H, d, H-3',5' Ar); 7.36 (2H, d, H-2',6' Ar); 7.56 (1H, dd, H-6 Ar); 7.74 (1H, d, H-8 Ar); 8.14 (1H, d, H-5 Ar); 8.47 (1H, s, NH); 8.53 (1H, s, H-2 Ar)
2.15	1.79-2.11 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.14 (6H, s, 3',4'-CH ₃); 2.72-3.02 (2H, m) and 4.21-4.42 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.69-4.91 (1H, m, 4-CH)	6.96 (1H, m, H-2' Ar); 7.11-7.28 (2H, m, H-5',6' Ar); 7.56 (1H, d, H-6 Ar); 7.74 (1H, s, H-8 Ar); 8.13 (1H, d, H-5 Ar); 8.37 (1H, s, NH); 8.53 (1H, s, H-2 Ar)
2.16	1.77-2.13 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.21 (3H, s, 4'-CH ₃); 2.72-3.00 (2H, m) and 4.21-4.45 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.65-4.91 (1H, m, 4-CH)	7.02 (2H, d, H-3',5' Ar); 7.35 (2H, d, H-2',6' Ar); 7.56 (1H, d, H-6 Ar); 7.72 (1H, s, H-8 Ar); 8.15 (1H, d, H-5 Ar); 8.47 (1H, s, NH); 8.57 (1H, s, H-2 Ar)
2.17	1.41 (3H, t, CH ₃); 1.81-2.18 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.96-3.08 (2H, m) and 4.21-4.35 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.09 (2H, q, CH ₂); 4.77-4.92 (1H, m, 4-CH)	6.81-6.90 (1H, m, H-5' Ar); 6.92-6.98 (2H, m) and 7.31-7.42 (2H, m, H-5,3',4',6' Ar); 7.57 (1H, s, NH); 7.77 (1H, d, H-8 Ar); 8.22 (1H, t, H-6 Ar); 8.48 (1H, s, H-2 Ar)

Continuation Table 2

1	2	3
2.18	1.83-2.17 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.26 (3H, s, 5'-CH ₃); 2.95-3.05 (2H, m) and 4.25-4.35 (2H, m, 2,6-CH ₂); 3.81 (3H, s, 2'-OCH ₃); 4.75-4.91 (1H, m, 4-CH)	6.77 (1H, d, H-4' Ar); 6.83 (1H, d, H-3' Ar); 7.30-7.40 (2H, m) and 7.59 (1H, s, H-5,8,6' Ar); 7.54 (1H, s, NH); 8.23 (1H, t, H-6 Ar); 8.47 (1H, s, H-2 Ar)
2.19	1.78-2.11 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.16 (3H, s, 2'-CH ₃); 2.28 (3H, s, 4'-CH ₃); 2.90-3.01 (2H, m) and 4.25-4.35 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.75-4.90 (1H, m, 4-CH)	6.92 (1H, d, H-5' Ar); 6.99 (1H, s, H-3' Ar); 7.08 (1H, d, H-6' Ar); 7.30-7.45 (2H, m, H-5,8 Ar); 7.96 (1H, s, NH); 8.24 (1H, t, H-6 Ar); 8.49 (1H, s, H-2 Ar)
2.20	1.80-2.13 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.20 (3H, s, 2'-CH ₃); 2.91-3.04 (2H, m) and 4.25-4.38 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.76-4.93 (1H, m, 4-CH)	7.03 (1H, dd, H-4' Ar); 7.15 (1H, d, H-3' Ar); 7.30-7.42 (3H, m, H-5,8,6' Ar); 8.08 (1H, s, NH); 8.24 (1H, t, H-6 Ar); 8.48 (1H, s, H-2 Ar)
2.21	1.81-2.14 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.90-2.99 (2H, m) and 4.33-4.45 (2H, m, 2,6-CH ₂); 3.74 (3H, s, 3'-OCH ₃); 4.80-4.93 (1H, m, 4-CH)	6.48 (1H, m, H-2' Ar); 7.03-7.20 (3H, m, H-4',5',6' Ar); 7.64 (1H, d, H-5 Ar); 7.77 (1H, dd, H-7 Ar); 8.10 (1H, d, H-8 Ar); 8.47 (1H, s, H-2 Ar); 8.49 (1H, s, NH)
2.22	1.43 (3H, t, 2'-OCH ₂ CH ₃); 1.75-2.18 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.95-3.10 (2H, m) and 4.20-4.35 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.07 (2H, q, 2'-OCH ₂ CH ₃); 4.80-4.93 (1H, m, 4-CH)	6.80-6.98 (3H, m, H-3',4',5' Ar); 7.55 (1H, s, NH); 7.65 (1H, d, H-5 Ar); 7.75-7.82 (2H, m, H-7,6' Ar); 8.08 (1H, d, H-8 Ar); 8.44 (1H, s, H-2 Ar)
2.23	1.75-2.17 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.83-2.98 (2H, m) and 4.30-4.45 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.10-4.25 (4H, m, 2'',3''-CH ₂); 4.78-4.90 (1H, m, 4-CH)	6.66 (1H, d, H-5' Ar); 6.83 (1H, m, H-6' Ar); 7.05 (1H, s, H-2' Ar); 7.66 (1H, d, H-5 Ar); 7.78 (1H, m, H-7 Ar); 8.10 (1H, d, H-8 Ar); 8.34 (1H, s, NH); 8.47 (1H, s, H-2 Ar)
2.24	1.80-2.15 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.95-3.07 (2H, m) and 4.22-4.33 (2H, m, 2,6-CH ₂); 3.85 (3H, s, 2'-OCH ₃); 4.77-4.93 (1H, m, 4-CH)	6.95 (2H, s) and 7.55-7.85 (4H, m, H-5,7,8,3',4',6' Ar); 7.87 (1H, s, NH); 8.41 (1H, s, H-2 Ar)
2.25	1.81-2.17 (4H, m, 3,5-CH ₂); 2.24 (3H, s, 4'-CH ₃); 2.88-2.98 (2H, m) and 4.31-4.43 (2H, m, 2,6-CH ₂); 4.79-4.92 (1H, m, 4-CH)	7.00 (2H, d, H-3',5' Ar); 7.34 (2H, d, H-2',6' Ar); 7.51 (1H, t, H-6 Ar); 7.64 (1H, d, H-8 Ar); 7.79 (1H, t, H-7 Ar); 8.17 (1H, d, H-5 Ar); 8.44 (2H, s, H-2 Ar, NH)

The results of screening for the antimicrobial activity of arylamides of 4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acids **2** have shown that they possess not less activity than the reference drugs used in the experiment. The activity of compounds **2.3**, **2.12**, **2.13** (X₁=8-Me, X₂=3,4-ethylenedioxy; X₁=8-Cl, X₂=4-Et; X₁=8-Cl, X₂=3-F, 4-Me, respectively) even exceeded the results of the reference drugs. The high activity was observed mostly against the gram-positive strains, while gram-negative bacteria and fungi were resistant for the compounds tested. It may be applied for construction of the narrow spectrum antibiotics.

The SAR analysis has shown that the presence of substituents in position 8 of the quinazoline cycle and in position 4 of the aromatic fragment of ureas increases their antimicrobial effect against gram-positive bacteria. The common property of all substituents of the most active samples is their positive mesomeric effect, which increases the electron density of the corresponding cycles. Evidently modification of the position 8 of the quinazoline moiety and position 4 of the aromatic cycle of the urea fragment with electron-donating substituents is a good way for design of novel antimicrobials in the series of arylamides of 4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acids.

Experimental Part

Chemical Part

All solvents and reagents were purchased from commercial sources. ¹H NMR-spectra were acquired

on a Varian Mercury-200 (200 MHz) spectrometer, the solvent was DMSO-*d*₆ with TMS as an internal standard. Elemental analysis was performed on an Euro Vector EA-3000 Elemental Analyzer. Melting points were determined on a Kofler bench.

The substituted 3-(piperidin-4-yl)quinazolin-4(3H)-ones (**1.1-1.7**) were obtained according to the method reported previously [9].

3-(Piperidin-4-yl)quinazolin-4(3H)-one (1.6). M. p. – 179-181°C. ¹H NMR, δ, ppm: 1.72-2.08 (4H, m, 3,5-CH₂); 2.72-3.11 (2H, m) and 4.10-4.23 (2H, m, 2,6-CH₂); 4.71-4.92 (1H, m, 4-CH); 7.51-7.92 (4H, m, H-5,6,7,8 Ar); 8.45 (1H, s, H-2 Ar). Found, %: N 17.98. C₁₃H₁₅N₃O. Calculated, %: N 18.33.

The general method for the synthesis of substituted arylamides of 4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acids (2.1-2.25): Dissolve the corresponding 3-piperidin-4-yl-3H-quinazolin-4-one (1.2 mmol) in 10 ml of 2-propanol at room temperature, then add the corresponding substituted aryl isocyanate (1.44 mmol), and stir the mixture at room temperature for 12 h. After formation of the crystalline precipitate filter it and wash with 2-propanol.

Microbiological Part

According to the WHO recommendations [15] the following test-strains were used: *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. The inoculum suspension was prepared using a Densi-La-Meter apparatus (made by

Table 3The antimicrobial activity of arylamides of 4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acids **2**

No.	Diameter of the growth inhibition zones*, mm					
	Gram-positive bacteria			Gram-negative bacteria		Fungi
	<i>S. a.</i>	<i>B. c.</i>	<i>E. c.</i>	<i>P. v.</i>	<i>P. a.</i>	<i>C. a.</i>
Metronidazole	14	16	14	0	0	14
Synthomycine	14	17	17	17	17	0
2.1	14	14	13	0	0	13
2.2	18	18	14	13	12	14
2.3	22	21	15	14	15	15
2.4	12	14	14	12	13	14
2.5	12	13	0	0	0	0
2.6	15	15	14	13	13	13
2.7	15	16	14	13	14	14
2.8	12	14	0	0	0	13
2.9	15	15	13	12	12	13
2.10	14	16	14	12	12	14
2.11	16	16	14	13	13	14
2.12	25	21	16	15	16	15
2.13	23	19	14	14	15	15
2.14	16	16	15	14	14	14
2.15	14	18	14	0	0	16
2.16	12	14	13	0	0	13
2.17	12	14	13	0	0	13
2.18	14	15	15	12	12	15
2.19	14	15	13	13	13	12
2.20	13	17	15	16	15	14
2.21	14	14	13	13	12	14
2.22	15	13	13	13	13	12
2.23	14	14	13	13	12	14
2.24	13	14	13	0	0	13
2.25	16	15	15	14	14	0

*The average for three experiments.

PLIVA-Lachema, Czech Republic; 540-nm wavelength). The suspension was prepared according to the manual for the device and the information sheet concerning innovation in the healthcare system No. 163-2006 "Standardization for preparation of microbial suspensions", Kyiv. The inoculum density was 10^7 cells in 1 ml of the medium, and it was determined by comparing with McFarland standard [17]. The 18 to 24-hour old culture of the microorganism was used for the test. For the antimicrobial study the Mueller-Hinton agar was employed, for the *Candida albicans* strain the Sabouraud agar was used. The compounds were introduced into agar using the "wells" method [15]. The compounds studied were introduced as 0.3 ml aliquots of DMSO solution (10 mg/ml concentration), the reference drug *Metronidazole* was used as DMSO

solution (30 µg/ml), *Syntomycin* was used as H₂O solution (30 µg/ml). The antibacterial activity was assessed by measuring zones of inhibition of the corresponding microorganism.

Conclusions

The valuable antimicrobial properties of the substituted aryl amides of 4-piperidnyl-1-carboxylic acid and derivatives of 3-(piperidin-4-yl)quinazolin-4(3H)-one inspired us for construction and preparation of the library of the synthetically attractive substituted arylamides of 4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acids obtained by the interaction of 3-(piperidin-4-yl)quinazolin-4(3H)-ones with isocyanates in the 2-propanol medium. The results of the antimicrobial activity screening have shown that

(4-ethylphenyl)amide of 4-(8-chloro-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)piperidin-1-carboxylic acid is more active than the reference drugs *Metronidazole* and *Syntomycin*. For the lead compounds the analysis of the structure–activity relationship has evidently shown that modification of

position 8 of the quinazoline moiety and position 4 of the aromatic cycle of the urea fragment with electron-donating substituents is a good way for design of novel antimicrobials in the series of arylamides of 4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-piperidine-1-carboxylic acids.

References

1. Пат. WO2006/117762 (2007). Заявл.: 03.05.2006. Опубл.: 08.02.2007. [Электронный ресурс]. Режим доступа http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006117762A3&KC=A3&FT=D&ND=&date=20070208&DB=&&locale=en_EP
2. Пат. US20130090326 (2013). Заявл.: 15.10.2010. Опубл.: 11.04.2013. [Электронный ресурс]. Режим доступа http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2013090326A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20130411&DB=&&locale=en_EP
3. Samala G., Devi P. B., Nallangi R., Sridevi J. P., Saxena S., Yogeewari P., Sriram D. *Biorg. Med. Chem.*, 2014, Vol. 22, No.6, pp.1938-1947.
4. Zheng P., Somersan-Karakaya S., Lu S., Roberts J., Pingle M., Warriar T., Little D., Guo X., Brickner S. J., Nathan C. F. J. *Med. Chem.*, 2014, Vol. 57, No.9, pp.3755-3772.
5. Пат. WO2010103381 (2010). Заявл.: 10.03.2010. Опубл.: 16.09.2010. [Электронный ресурс]. Режим доступа http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2010103381A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20100916&DB=&&locale=en_EP
6. Christodoulou M. S., Fokialakis N., Passarella D., García-Argáez A. N., Gia O. M., Pongratz I., Dalla Via L., Haroutounian S. A. *Biorg. Med. Chem.*, 2013, Vol. 21, No.14, pp. 4120-4131.
7. Пат. US8691993 (2014). Заявл.: 06.12.2012. Опубл.: 08.04.2014. [Электронный ресурс]. Режим доступа http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=8691993B2&KC=B2&FT=D&ND=&date=20140408&DB=&&locale=en_EP
8. Пат. WO2012087938 (2012). Заявл.: 19.12.2011. Опубл.: 28.06.2012. [Электронный ресурс]. Режим доступа <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2012087938>
9. Власов С. В., Кроленко К. Ю., Журавель И. А., Коваленко С. Н. *Вестник КазНМУ*, 2015, No.3, pp.232-236.
10. Chikkulapalli A., Aavula S. K., Mona N. P. R., Karthikeyan C., Vinodh Kumar C. H., Sulur G. M., Sumathi, S. *Tetrahedron Lett.*, 2015, Vol. 56, No.24, pp.3799-3803.
11. Anandan S.-K., Gless R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, Vol. 20, No.9, pp.2740-2744.
12. Kołaczek A., Fusiarsz I., Ławecka J., Branowska D. *CHEMIK*, 2014, Vol. 68, No.7, pp.620-628.
13. Bhattacharyya S., Pathak U., Mathur S., Vishnoi S., Jain R. *RSC Adv.*, 2014, Vol. 4, No.35, pp.18229-18233.
14. Chaturvedi D. *Tetrahedron*, 2012, Vol. 68, No.1, pp.15-45.
15. *American Society for Microbiology*, Coyle M.B. *Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing*. American Society for Microbiology: Washington, 2005, p.236.
16. *Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. Document M100-S22*, 2012, Vol. 32, No.3, CLSI, Wayne, PA, January.
17. McFarland J. *Journal of the American Medical Association*, 1907, Vol. 49, No.14, pp.1176-1178.

Надійшла до редакції 22.12.2015 р.

UDC 547.792'233'57]-043.4

5,6-DIHYDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-c]QUINAZOLINES. MESSAGE 2. [5+1]-CYCLOCONDENSATION OF [2-(3-ARYL-1H-1,2,4-TRIAZOL-5-YL)PHENYL]AMINES WITH ALIPHATIC AND AROMATIC KETONES

S.V.Kholodnyak, K.P.Schabelnyk, O.Yu.Voskoboynik, O.M.Antypenko,
G.G.Berest, S.I.Kovalenko

Zaporizhzhya State Medical University
26, Mayakovsky ave., Zaporizhzhya, 69035, Ukraine

Key words: 5-[2-(3-aryl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines; ketones; [5+1]-cyclocondensation; spectral characteristics

The reactions of [5+1]-cyclocondensation of [2-(3-aryl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines with aliphatic and aromatic ketones result in the corresponding 5-R-5-R₁-2-aryl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines with good yields. Modification of the synthetic protocol by variation of the solvent and duration of the reaction does not lead to the changes in target products yields. Conducting of the interaction between [2-(3-aryl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines and ketones in acetic acid leads to formation of the mixture the corresponding 2-aryl-5-R-5-R₁-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines and 5-methyl-2-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin. The compounds mentioned above have been prepared using alternative synthetic approaches, namely via refluxing of [2-(3-aryl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines in acetic acid. The formation of 5-methyl-2-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines occurs as a competitive acylation followed by the condensation process. It can be explained by the low reactivity and spatial structure of the corresponding ketones. The purity and the structure of the compounds synthesized have been proven by the complex of physicochemical methods, including IR-, LC-MS, ¹H-, ¹³C-NMR-spectrometry and elemental analysis. It has been found that the characteristic signal of sp³-carbon atom of position 5 for the compounds synthesized is observed at the 75.57-61.64 ppm.

5,6-ДИГІДРО-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛІНИ. ПОВІДОМЛЕННЯ 2. РЕАКЦІЇ [5+1]-ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ [2-(3-АРИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)ФЕНІЛ]АМІНІВ З КЕТОНАМИ АЛІФАТИЧНОГО ТА АРОМАТИЧНОГО РЯДУ

С.В.Холодняк, К.П.Шабельник, О.Ю.Воскобойнік, О.М.Антипенко, Г.Г.Берест, С.І.Коваленко

Ключові слова: [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]аміни; кетони; [5+1]-циклоконденсація; спектральні характеристики

Реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з кетонами аліфатичного та ароматичного ряду перебігають з утворенням 5-R-5-R₁-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів з задовільними виходами. Модифікація синтетичного протоколу шляхом варіювання розчинника та тривалості реакції не приводить до збільшення виходів цільових продуктів. Реалізація реакції [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з кетонами у льодяній оцтовій кислоті привела до утворення суміші відповідних 2-арил-5-R-5-R₁-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів та 5-метил-2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів. Останні синтезовані зустрічним синтезом, а саме кип'ятінням [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів у льодяній оцтовій кислоті. Формування 5-метил-2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів відбувається як конкуруюче ацилювання з наступною гетероциклізацією і є можливим у зв'язку з низькою реакційною здатністю кетонів та просторовою будовою їх молекули. Індивідуальність та будова синтезованих сполук підтверджені хроматомас-, ІЧ-, ¹H-, ¹³C-ЯМР-спектрами та елементним аналізом. Встановлено, що характеристичний сигнал sp³-гібризованого атома Карбону положення 5 реєструється при 75,57-61,64 м.ч.

5,6-ДИГІДРО-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-с]ХІНАЗОЛИНЫ. СООБЩЕНИЕ 2. РЕАКЦИИ [5+1]-ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ [2-(3-АРИЛ-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)ФЕНІЛ]АМИНОВ С КЕТОНАМИ АЛІФАТИЧЕСКОГО И АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДУ

С.В.Холодняк, К.П.Шабельник, А.Ю.Воскобойнік, А.Н.Антипенко, Г.Г.Берест, С.І.Коваленко

Ключевые слова: [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)феніл]аміни; кетони; [5+1]-циклоконденсація; спектральные характеристики

Реакции [5+1]-циклоконденсации [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)феніл]амінов с кетонами алифатического и ароматического ряда протекают с образованием 5-R-5-R₁-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолинов с хорошими выходами. Модификация синтетического протокола путем варьирования растворителя и длительности реакции не приводит к увеличению выходов целевых продуктов. Реализация реакции [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)феніл]амінов с кетонами в ледяной уксусной кислоте приводит к образованию смеси соответствующих 2-арил-5-R-5-R₁-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолинов и 5-метил-2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолинов. Последние синтезированы встречным синтезом, а именно кипячением [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)феніл]амінов в ледяной уксусной кислоте. Формирование 5-метил-2-арил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолинов происходит как конкурентное ацилирование с последующей гетероциклізацией и возможно ввиду низкой реакционной способности кетонов и их пространственного строения. Индивидуальность и строение синтезированных веществ подтверждено хроматомас-, ИК-, ¹H-, ¹³C-ЯМР-спектрами и элементным анализом. Установлено, что характеристический сигнал sp³-гибризованного атома углерода положения 5 регистрируется при 75,57-61,64 м.ч.

In our previous paper [1] the features of the interaction between [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl] amines (**1**) and aldehydes were reported. There the possibility of spontaneous 5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo [1,5-*c*]quinazoline oxidation to the corresponding aromatic analogues was described. Probably some differences in [5+1]-cyclocondensation between amines **1.1-1.5** and ketones would be expected. Moreover, the reactivity of ketones as electrophiles is much more lower compared to aldehydes, and steric complications when forming the 5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo [1,5-*c*]quinazoline cycle is possible [2].

The aim of the present work was to study the features of the interaction of [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl] amines with aliphatic and aromatic ketones, and the effects of the solvent and conditions of the reaction course on the structure of the products, as well as to confirm the structure of the compounds synthesized by the complex of physicochemical methods.

Results and Discussion

It was determined that the interaction of equimolar quantities of anilines **1.1-1.5** with ketones in propan-2-ol in the presence of an acidic catalyst resulted in formation of the corresponding 2-aryl-5-*R*-5-*R*₁-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines (**2.1-2.9**) with good yields (Scheme, Table). Modification of the synthetic protocol by means of variation of the solvent (lowest alcohols, dioxane) and duration of the process (up to 6 h) did not lead to the increase of yields and oxidation of **2.1-2.9**. As in case of [5+1]-cyclocondensation between anilines **1.1-1.5** and aldehydes, this reaction is a binucleophilic addition, wherein Schiff base plays the role of an intermediate, and is not stereoselective [2].

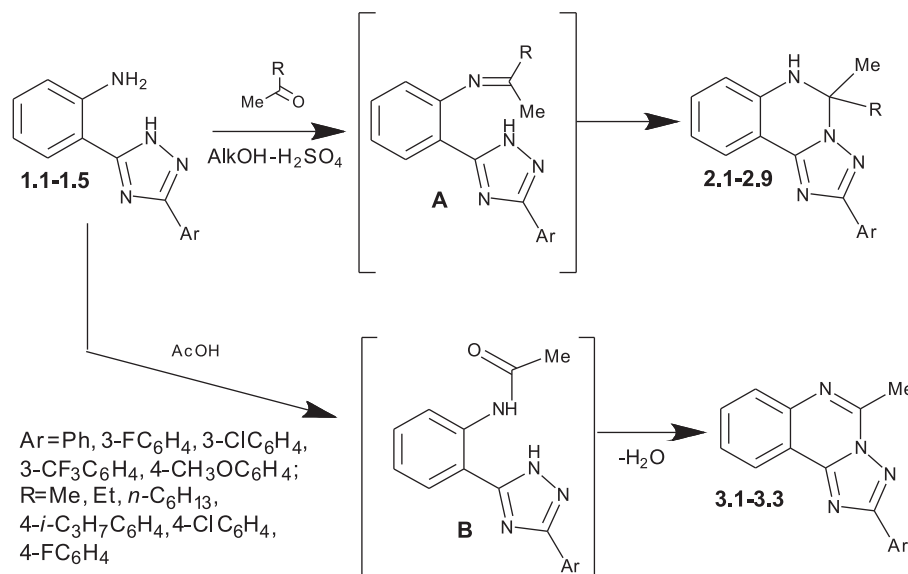
At the same time, according to LC-MS data, the interaction between anilines **1.1-1.5** with ketones in acetic acid led to the unexpected result, namely to forma-

tion of the mixture consisting of the corresponding 2-aryl-5-*R*-5-*R*₁-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines (**2**, 5-19%) and 5-methyl-2-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines (**3**, 61-79%). Compounds **2** and **3** were isolated *via* recrystallization using propan-2-ol as a solvent.

The formation of compounds **3.1-3.3** could occur as a competitive acylation of anilines **1** followed by cyclization of intermediate **B**. Probably, acylation was possible as the result of the low reactivity of ketones as electrophiles and the spatial structure of their molecules. Really, refluxing of anilines **1.2**, **1.4**, **1.5** in glacial acetic acid for 6 h resulted in compounds **3.1-3.3** with the yields of 31-57% (Scheme).

The purity and structure of the compounds synthesized were proven by the complex of physicochemical methods, including LC-MS, ¹H-, ¹³C-NMR- and elemental analysis. In the LC-MS spectra of compounds **2.1-2.9** and **3.1-3.3** the low intensive signals of molecular ions [M+1] were registered. They corresponded to the calculated target compounds, and undoubtedly confirmed the condensation process. Moreover, LC-MS spectra of compounds **2.3**, **2.7** and **2.8** were characterized by the ion [M+3] indicated the presence of ³⁷Cl isotope.

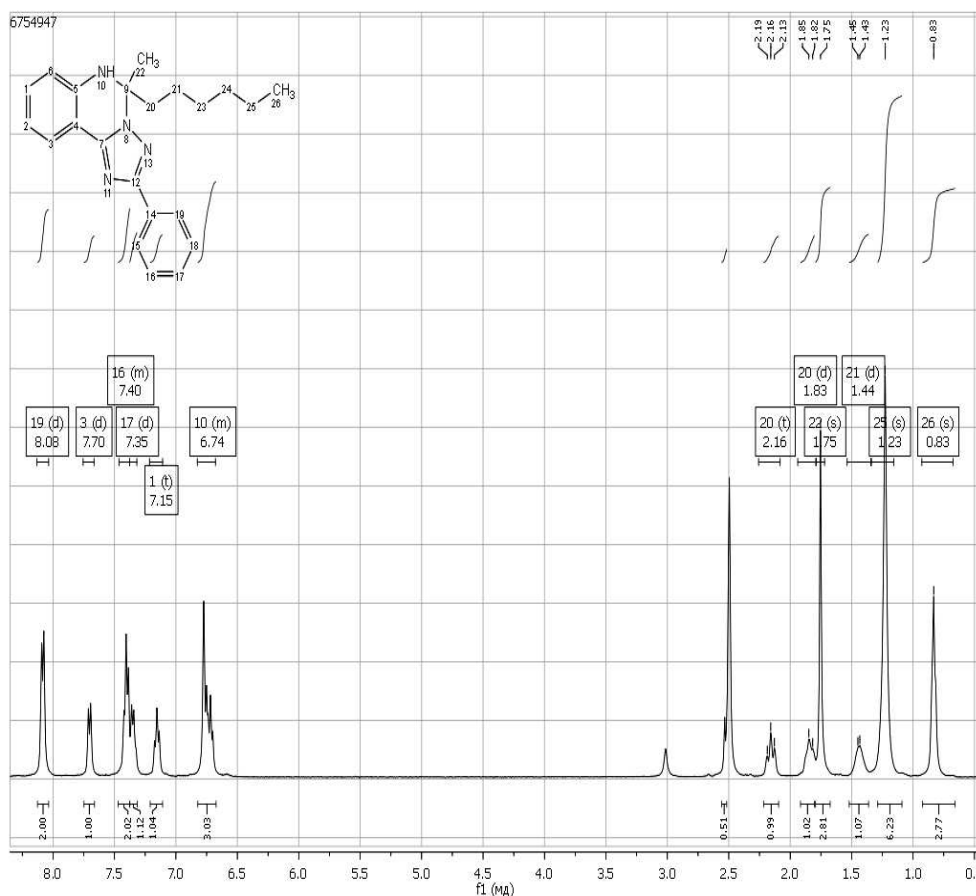
IR-spectra of compounds **2.1-2.9** were different from patterns of the initial amines **1.1-1.5** [5, 6] and had stretching vibrations of the n_{NHR₂}-group as one band at 3265-3062 cm⁻¹, deformation vibrations of the d_{NH}-group at – 1625-1611 cm⁻¹ and vibrations of the g_{NHR₂}-group at 1606-1587 cm⁻¹, respectively. Moreover, compounds **2.1-2.9** were characterized by intensive bands of stretching vibrations of n_{asCH₃}, n_{sCH₃}-group, n_{asCH₂}, n_{sCH₂}-bonds at 3023-2950 and 2885-2860 cm⁻¹ and deformation vibrations at 1470-1435 and 1385-1370 cm⁻¹. It is important to note that intensive stretching vibrations at 1340-1100 cm⁻¹ and 700-600 cm⁻¹ indicated the presence of halogens (Chlorine, Fluorine) in the compounds studied [3]. But the bands of the second-



Scheme. The interaction of [2-(3-aryl-1*H*-1,2,4-triazol)phenyl] amines with ketones.

The physicochemical properties

Compounds, No.	Ar	R	M.p.	Yields		Formula
				A	B	
2.1	Ph	Me	246-248	70.7	–	C ₁₇ H ₁₆ N ₄
2.2	Ph	Et	137-139	89.7	–	C ₁₈ H ₁₈ N ₄
2.3	3-ClC ₆ H ₄	Et	164-166	70.3	–	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄
2.4	Ph	<i>H</i> -C ₆ H ₁₃	135-136	89.0	–	C ₂₂ H ₂₆ N ₄
2.5	Ph	Ph	234-235	63.0	–	C ₂₂ H ₁₈ N ₄
2.6	3-FC ₆ H ₄	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	157-158	78.0	–	C ₂₅ H ₂₃ FN ₄
2.7	Ph	4-ClC ₆ H ₄	182-183	88.2	–	C ₂₂ H ₁₇ ClN ₄
2.8	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	204-205	76.3	–	C ₂₃ H ₁₉ ClN ₄ O
2.9	3-CF ₃ C ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	190-191	54.0	–	C ₂₃ H ₁₆ F ₄ N ₄
3.1	3-CF ₃ C ₆ H ₄	–	140-142	41.2	31.4	C ₁₇ H ₁₁ F ₃ N ₄
3.2	3-FC ₆ H ₄	–	165-167	56.9	42.6	C ₁₆ H ₁₁ FN ₄
3.3	4-MeOC ₆ H ₄	–	149-151	31.2	46.8	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O

Fig. 1. The fragment of ¹H NMR-spectra (400 MHz) of compound **2.4** in DMSO-d₆.

dary NHR₂-group for compounds **3.1-3.2** were absent. The given compounds were characterized by intensive bands of CH₃-group deformation vibrations at 3009-2860 cm⁻¹ and 1480-1412 cm⁻¹, respectively.

The formation of **2.1-2.9** was also proven by the presence of NH-group proton signals registered as singlets at 7.33-6.83 ppm for compounds with the aliphatic

moiety in position 5 of the triazoloquinazoline cycle (**2.1-2.4**) and at 7.93-7.75 ppm for compounds with aromatic fragments (**2.5-2.9**, Fig. 1). Signals of the methyl group in position 5 of compounds **2.1-2.9** were observed as singlets at 2.26-1.75 ppm. Aliphatic moieties in position 5 of compounds **2.2-2.4** were characterized by diastereotopic splitting of methylene group signals,

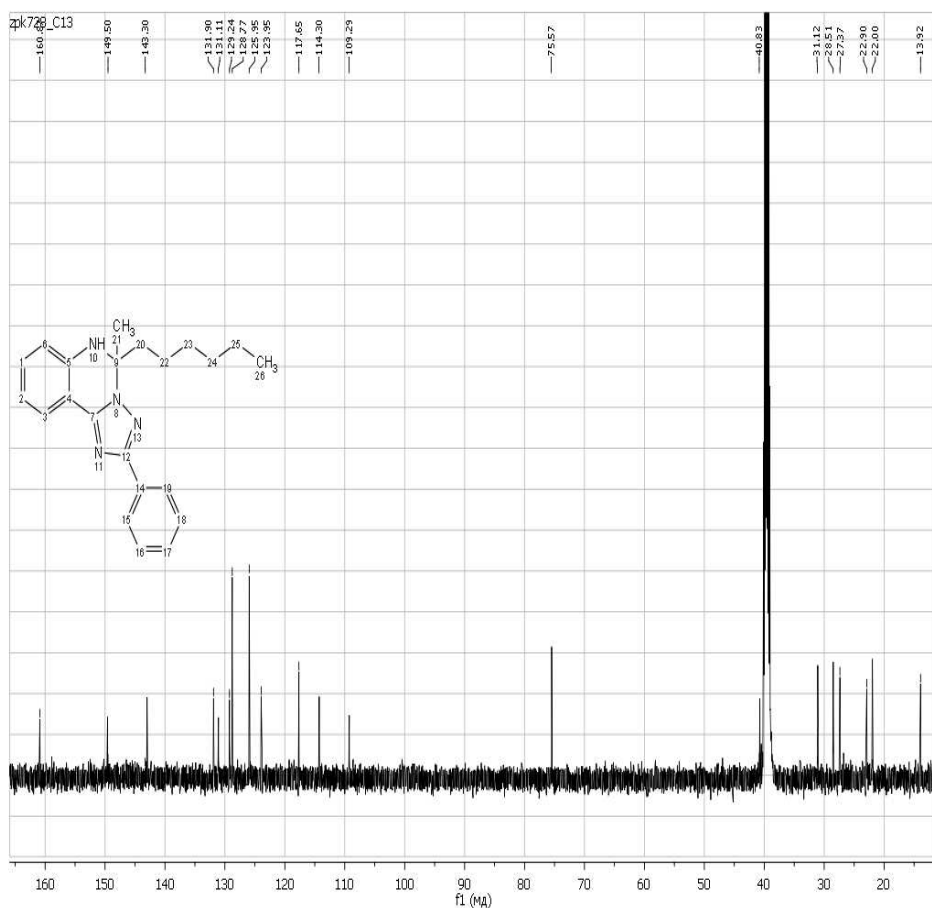


Fig. 2. The fragment of ^{13}C -NMR spectrum (100 MHz) of compound **13.4** in DMSO-d_6 .

they were observed at 2.32-2.16 and 1.99-1.83 ppm. All other protons had shifts and multiplicities corresponding to the structure of proper moieties (Fig. 1) [4].

Protons of the hydrogenated triazoloquinazoline cycle of compounds **2.1-2.9** were observed as doublets for H-10 (7.86-7.70 ppm), triplets for H-8 (7.24-7.15 ppm), doublets for H-7 (6.97-6.78 ppm) and triplets for H-9 (6.82-6.67 ppm). In some cases protons H-7 and H-9 were overlapped and were registered as an individual two-proton multiple (**2.1**) or a multiplet with other aromatic protons (**2.2, 2.4, 2.8**). Protons of phenyl substituents in positions 2 and 5 of **2.1, 2.2, 2.5, 2.7** were observed as two-proton doublets (H-2 and H-6), doublets (H-4) and multiplets (H-3 and H-5). Introduction of substituents to the phenyl moiety led to changes in the spectral pattern; as a rule, the signals had "classic" chemical shifts and multiplicity [4].

At the same time, ^1H NMR-spectra of compounds **3.1-3.4** had significant differences. The signals of heterocyclic H-10, H-9, H-8 and H-7 were shifted in low field. This statement may be illustrated by location of H-10 doublet at 8.53-8.48 ppm. Protons of the methyl group in position 5 of compounds **3.1-3.4** were significantly deshielded and registered at 3.07-2.51 ppm. The facts mentioned undoubtedly proved the formation of the aromatic triazoloquinazoline cycle.

According to the ^{13}C NMR spectra C-2 (160.87 and 167.30 ppm), C-10b' (149.50 and 149.93 ppm), C-6a' (143.30 and 143.01 ppm) were the most deshielded in compounds **2.4, 2.7**, and the signals of the sp^3 -hybridized Carbon atom in position 5 were observed at 75.57 ppm and 61.64 ppm, respectively (Fig. 2). These signals proved the formation of 5,6-dihydro-[1,2,4] triazolo[1,5-c]quinazoline. At the same time, the signals of Carbon atoms in the ^{13}C NMR-spectrum of compound **3.3** were more deshielded, and the signal of C-2 was registered at 163.24 ppm, C-10b' at 151.36 ppm, C-6a' at 148.13 ppm. The signal of C-5 was registered at 161.63, and it proved its sp^2 -hybridized nature.

Experimental Part

Melting points were determined in open capillary tubes and were uncorrected. The elemental analyses (C, H, N, S) were performed using an ELEMENTAR vario EL Cube analyzer (USA). Analyses were indicated by the symbols of the elements or functions within $\pm 0.3\%$ of the theoretical values. ^1H NMR-spectra (400 MHz) and ^{13}C NMR-spectra (100 MHz) were recorded on a Varian-Mercury 400 (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) spectrometer with TMS as an internal standard in DMSO-d_6 solution. LC-MS were recorded using the chromatography/mass spectrometric system consisting of an "Agilent 1100 Series" high performance liquid

chromatograph (Agilent, Palo Alto, CA, USA) equipped with a diode-matrix and an "Agilent LC/MSD SL" mass-selective detector (atmospheric pressure chemical ionization – APCI).

Synthetic procedures were conducted according to common approaches for the synthesis of promising biologically active agents. All reagents were commercially available ("Sigma-Aldrich", Missouri, USA and "Enamine", Kyiv, Ukraine) and were used without additional purification. 2-(3-Aryl-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)phenylamines (**1.1-1.9**) were obtained according to the synthetic protocols described [5, 6].

The general method for the synthesis of 5-R-5-R¹-2-aryl-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines (2.1-2.9). To the solution of 10 mmol of the corresponding {2-[3-aryl-1*H*-1,2,4-triazolo-5-yl]phenyl}amine (**1.1-1.5**) in 10 ml of propan-2-ol add 10 mmol of aromatic or aliphatic ketones. If propan-2-ol-2 is used as a solvent, add also 2 drops of sulphuric or hydrochloric acid. Reflux the mixture obtained for 2-6 h. Then cool the mixture and pour into the saturated solution of sodium acetate. Filter the precipitate formed and dry. In case of insufficient purity recrystallize the compounds obtained from methanol.

5,5-Dimethyl-2-phenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (2.1). IR, ν , cm^{-1} : 3265, 2960, 2907, 2895, 2864, 2843, 2795, 2600, 2540, 1729, 1621, 1574, 1563, 1556, 1543, 1510, 1503, 1494, 1475, 1462, 1440, 1414, 1389, 1366, 1345, 1318, 1289, 1270, 1201, 1134, 1106, 1072, 1040, 1018, 987, 958, 930, 857, 806, 789, 776, 755, 739, 723, 713, 697, 688, 668, 643, 632, 616; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{ccl}_4$) δ 8.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.86 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.57-7.33 (m, 4H, H-3,4,5 Ph, NH), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 6.80 (m, 2H, H-7, 9), 1.77 (s, 6H, $(-\text{CH}_3)_2$); LC-MS, $m/z = 277$ [M+1]; Anal. calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4$: C, 73.89; H, 5.84; N, 20.27; Found: C, 73.83; H, 5.80; N, 20.23.

5-Ethyl-5-methyl-2-phenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (2.2). IR, ν , cm^{-1} : 3229, 3203, 3110, 3037, 2967, 2924, 1621, 1591, 1518, 1483, 1470, 1454, 1442, 1410, 1372, 1348, 1331, 1308, 1273, 1248, 1196, 1157, 1143, 1128, 1110, 1073, 1049, 1027, 1012, 994, 981, 936, 918, 846, 784, 767, 747, 721, 687, 668, 642, 617, 607; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{ccl}_4$) δ 8.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.48-7.38 (m, 2H, H-3,5 Ph), 7.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-4 Ph), 7.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-8), 6.83-6.75 (m, 2H, NH, H-7), 6.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 2.32-2.16 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.99-1.83 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.77 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); LC-MS, $m/z = 291$ [M+1]; Anal. calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4$: C, 74.46; H, 6.25; N, 19.30; Found: C, 74.43; H, 6.22; N, 19.29.

5-Ethyl-5-methyl-2-(3-chlorophenyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (2.3). IR, ν , cm^{-1} : 3062, 2917, 2849, 1625, 1605, 1558, 1509, 1474, 1442, 1429, 1403, 1382, 1363, 1332, 1308, 1286,

1253, 1155, 1135, 1108, 1086, 1071, 986, 975, 912, 900, 888, 861, 782, 763, 737, 702, 677, 660, 633; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{ccl}_4$) δ 8.06 (s, 1H, H-2-3-ClPh), 8.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6, 3-ClPh), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5 3-ClPh), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4, 3-ClPh), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 6.84 (s, 1H, NH), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 2.27 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.85 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$); LC-MS, $m/z = 325$ [M+1], 327 [M+3]; Anal. calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4$: C, 66.56; H, 5.28; N, 17.25; Found: C, 66.53; H, 5.26; N, 17.24.

5-(*n*-Hexyl)-5-methyl-2-phenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (2.4). IR, ν , cm^{-1} : 3234, 3211, 3109, 3041, 2953, 2922, 2853, 1623, 1592, 1524, 1484, 1470, 1444, 1412, 1374, 1347, 1334, 1279, 1267, 1204, 1176, 1156, 1135, 1121, 1108, 1071, 1027, 1011, 981, 938, 921, 852, 787, 764, 745, 724, 692, 669, 641, 608; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{ccl}_4$) δ 8.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.46-7.38 (m, 2H, H-3,5 Ph), 7.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-4 Ph), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 6.83-6.68 (m, 3H, NH, H-7, H-9), 2.16 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.83 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.75 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.44 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.23 (m, 7H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 0.83 (s, 3H, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 160.87, 149.50, 143.30, 131.90, 131.11, 129.24, 128.77, 125.95, 123.95, 117.65, 114.30, 109.29, 75.57, 40.83, 31.12, 28.51, 27.37, 22.90, 22.00, 13.92; LC-MS, $m/z = 347$ [M+1]; Anal. calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4$: C, 76.27; H, 7.56; N, 16.17; Found: C, 76.25; H, 7.56; N, 16.14.

2,5-Diphenyl-5-methyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (2.5). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (m, 2H, H-2, 6 Ph), 8.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-2,6 Ph), 7.93 (s, 1H, NH), 7.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.44 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.16 (m, 3H, H-3, 4,5 Ph), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 2.26 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); LC-MS, $m/z = 340$ [M+2]; Anal. calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4$: C, 78.08; H, 5.36; N, 16.56; Found: C, 78.06; H, 5.35; N, 16.57.

5-Methyl-5-(4-*i*-propylphenyl)-2-(3-fluorophenyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline (2.6). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-2, PhF-3), 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-6 PhF-3), 7.75 (s, 1H, NH), 7.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-10), 7.47 (dd, $J = 13.9, 7.8$ Hz, 1H, H-5 PhF-3), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 7.18-7.10 (m, 3H, H-4 PhF-3, H-2,6 PhCH(CH₃)₂-4), 7.10-7.03 (m, 2H, H-3,5 PhCH(CH₃)₂-4), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 2.81 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.23 (s, 3H, CH_3), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); LC-MS, $m/z = 399$ [M+1]; Anal. calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FN}_4$: C, 75.35; H, 5.82; N, 14.06; Found: C, 75.32; H, 5.83; N, 14.05.

5-Methyl-5-(4-chlorophenyl)-2-phenyl-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin (2.7). IR, ν , cm^{-1} : 3195, 3072, 3023, 2998, 2957, 1728, 1620, 1591,

1541, 1517, 1482, 1469, 1440, 1403, 1377, 1344, 1322, 1264, 1219, 1207, 1165, 1152, 1107, 1094, 1071, 1029, 1010, 983, 933, 920, 875, 853, 822, 811, 786, 738, 723, 690, 670, 642, 615; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{ccl}_4$) δ 8.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-2,6 Ph), 7.80 (s, 1H, NH), 7.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-10), 7.50-7.35 (m, 3H, H-3,4,5 Ph), 7.26-7.18 (m, 5H, H-8, H-2,3,5,6 4-ClPh), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-7), 6.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-9), 2.22 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 167.30, 149.93, 143.01, 137.88, 134.60, 125.47, 124.90, 116.14, 108.24, 61.64, 14.07; LC-MS, $m/z = 373$ [M+1], 375 [M+3]; Anal. calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_4$: C, 70.87; H, 4.60; N, 15.03; Found: C, 70.82; H, 4.58; N, 15.01.

5-Methyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]-triazolo[1,5-c]quinazolin (2.8). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-2, 6 PhOCH_3 -4), 7.77 (s, 1H, NH), 7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-10), 7.26-7.18 (m, 5H, H-8, H-2,3,5,6 PhCl -4), 6.95 (m, 3H, H-7, H-3, 5 PhOCH_3 -4), 6.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-9), 3.86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.22 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); LC-MS, $m/z = 403$ [M+1], 405 [M+3]; Anal. calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$: C, 68.57; H, 4.75; N, 13.91; Found: C, 68.52; H, 4.71; N, 13.89.

5-Methyl-2-[(3-trifluoromethyl)phenyl]-5-(4-fluorophenyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]-triazolo[1,5-c]quinazolin (2.9). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (m, 2H, H-2,6 PhCF_3 -3), 7.84 (s, 1H, NH), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.72-7.63 (m, 2H, H-4, 5 PhCF_3 -3), 7.25 (m, 2H, H-2,6 PhF -4), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-8), 6.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-3,5 PhF -4), 6.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 6.67 (t, 1H, H-9), 2.25 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); LC-MS, $m/z = 425$ [M+1]; Anal. calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4$: C, 65.09; H, 3.80; N, 13.20; Found: C, 65.05; H, 3.78; N, 13.18.

The general method for the synthesis of 5-R-5-R¹-2-aryl-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines (3.1-3.9). To the solution of 10 mmol of the corresponding {2-[3-aryl-1H-1,2,4-triazolo-5-yl]phenyl}amine (1.3-1.5) add 10 ml of acetic acid. Reflux the solution obtained for 6-8 h. Then cool it and pour into the saturated solution of sodium acetate. Filter the precipitate formed and dry. In case of insufficient purity recrystallize the compounds obtained from propan-2-ol.

5-Methyl-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin (3.1). IR, ν , cm^{-1} : 1629, 1561, 1531, 1514, 1468, 1415, 1388, 1353, 1324, 1306, 1268, 1162, 1118, 1091, 1068, 1007, 989, 978, 934, 913, 898, 880, 861, 817, 777, 746, 731, 698, 685,

666, 651, 638; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{ccl}_4$) δ 8.59 (m, 2H, H-2,6 PhCF_3 -3), 8.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-10), 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-7), 7.88 (t, 1H, H-9), 7.85-7.72 (m, 3H, H-8, H-4,5 PhCF_3 -3), 3.07 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); LC-MS, $m/z = 329$ [M+1]; Anal. calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4$: C, 62.20; H, 3.38; N, 17.07; Found: C, 62.18; H, 3.34; N, 17.03.

5-Methyl-2-(3-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin (3.2). IR, ν , cm^{-1} : 3062, 3009, 2917, 2848, 1675, 1631, 1591, 1560, 1530, 1512, 1480, 1452, 1412, 1386, 1357, 1327, 1306, 1275, 1262, 1221, 1210, 1163, 1113, 1093, 1068, 1027, 982, 958, 877, 858, 833, 794, 777, 743, 720, 677, 660, 637, 617; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{ccl}_4$) δ 8.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 8.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-7), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-2 PhF -3), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-6 PhF -3), 7.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-9), 7.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.57 (dd, $J = 14.0, 7.2$ Hz, 1H, H-4 PhF -3), 7.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5 PhF -3), 3.00 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); LC-MS, $m/z = 279$ [M+1]; Anal. calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_4$: C, 69.06; H, 3.98; N, 20.13; Found: C, 69.03; H, 3.94; N, 20.13.

5-Methyl-2-(4-methoxyphenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazololone (3.3). IR, ν , cm^{-1} : 2989, 2955, 2935, 2835, 2376, 2354, 2344, 2280, 2057, 2000, 1908, 1737, 1665, 1630, 1607, 1585, 1555, 1529, 1476, 1452, 1442, 1420, 1389, 1351, 1316, 1301, 1252, 1170, 1106, 1028, 985, 971, 955, 861, 844, 836, 811, 799, 779, 750, 728, 711, 667, 657, 649, 633, 611; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{ccl}_4$) δ 8.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-10), 8.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-2,6 4- CH_3OPh), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 7.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8), 7.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-9), 7.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-3,5 4- CH_3OPh), 3.89 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.51 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 163.24, 161.63, 151.36, 148.13, 142.72, 132.61, 129.35, 128.44, 128.13, 123.95, 122.69, 117.07, 114.88, 55.73, 20.23; LC-MS, $m/z = 291$ [M+1]; Anal. calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$: C, 70.33; H, 4.86; N, 19.30; Found: C, 70.29; H, 3.84; N, 19.28.

Conclusions

The reaction of [2-(3-aryl-1H-1,2,4-triazole-5-yl)phenyl]amines with aliphatic and aromatic ketones is a suitable method for the synthesis of 5-methyl-5-alkyl-(aryl)-2-aryl-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines. The use of acetic acid as a solvent is limited taking into account the possibility of a competitive acylation followed by cyclization and formation of the corresponding 5-methyl-2-aryl-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines.

References

- Kholodnyak S. V., Schabelnyk K. P., Voskoboynik O. Yu., Berest G. G., Kovalenko S. I., Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi Khimii – Journal of Organic and Pharmaceutical, 2015, Vol. 13, No.4(52), pp.50-56.
- Knipe A. C. Reactions of Aldehydes and Ketones and their Derivatives in Organic Reaction Mechanisms. – John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2011, 367 p. doi: 10.1002/9780470979525.ch1.
- Barbara H. Stuart. Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications / H. Barbara Stuart, Wiley, 2004, 224 p.
- Gunther H. NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry, 3-rd Edition., Wiley, 2013, 734 p.
- Kovalenko S. I., Voloshina V. O., Karpenko O. V., Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi Khimii – Journal of Organic and Pharmaceutical, 2010, Vol. 8(2(80)), pp.48-56.
- Kholodnyak S. V., Schabelnyk K. P., Chernova G. O., Kovalenko S. I., Trshetsinskij S. D., Sergeieva T. Yu., Okovytyy S. I., Shishkina S. V. News of Pharmacy, 2015, No.3(83). – pp.9-17.

DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE COMPOSITION OF Ag@Fe₃O₄ MAGNETIC NANOCOMPOSITE

T.M.Chan, Ye.Ya.Levitin, O.S.Kryskiv

National University of Pharmacy

53, Pushkinska str., Kharkiv, 61002, Ukraine. E-mail: neorganic@nuph.edu.ua

Key words: nanoparticles; composite magnet systems; quantitative determination

The method for quantitative determination of the components of the Ag@Fe₃O₄ nanocomposite has been developed; it allows simultaneously determining silver and iron in one sample without the stage of taking the aliquot for individual determinations of these components. The method proposed comprises: the use of a considerably smaller quantity of the substance in the test sample; elimination of the need to prepare and standardize the solution of the indicator for silver determination; reduces the labour intensity of the process by saving time and expensive reagents; eliminates the stage of separation of the mixture components, etc. The basis of the method proposed is two conjugated detection procedures – Ag determination by Volhard's method and Fe (III) determination in magnetite by the method of iodometry. It has been shown that this method allows determining silver without adding the indicator since the second component is magnetite containing bivalent and trivalent iron. The experiment is performed by the action of nitric acid on the sample of Ag@Fe₃O₄ powder. The acid, in its turn, helps silver to pass into solution and to oxidize Fe²⁺ ions to Fe³⁺ being an indicator in this determination. With the simultaneous presence of silver and iron in one sample at first silver is quantified, a pale pink colour of the solution above the precipitate appears only after all the silver has been titrated, that means the completeness of its precipitation. The experiment is completed with determination of Fe (III) by iodometry. To assess the validity of determinations the results have been confirmed by instrumental methods that are consistent with the results of the titrimetric method developed for quantitative determination of components in magnetically controlled nanocomposites. The relative error of the titrimetric determination does not exceed 0.1-0.2%.

РОЗРОБКА СПОСОБУ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СКЛАДУ МАГНІТНОГО НАНОКОМПОЗИТУ Ag@Fe₃O₄ **Т.М.Чан, Є.Я.Левітін, О.С.Криськіє**

Ключові слова: наночастки; композитні магнітокеровані системи; кількісне визначення

Розроблено спосіб кількісного визначення компонентів наноконкомпозиту Ag@Fe₃O₄, який дозволяє одночасно визначати срібло та залізо в одному зразку без проведення стадії відбору аликвот для окремих визначень цих компонентів. Запропонований спосіб призначений: для виконання експерименту використання наважки досліджуваного зразка значно меншої маси; усунення необхідності готувати та встановлювати титр розчину індикатора для визначення срібла; зниження трудомісткості процесу за рахунок економії часу та дорогих реактивів; передбачає виключення стадії розділення компонентів суміші та ін. В основі запропонованого способу лежать дві поєднані методики виявлення – визначення Ag методом Фольгарда та визначення Fe (III) у магнетиті методом йодометрії. Показано, що даний спосіб дозволяє проводити визначення срібла без додавання індикатора, оскільки другий компонент магнетит містить дво- та тривалентний ферум. Виконання дослідів проводять дією на зразок порошка Ag@Fe₃O₄ нітратною кислотою, яка, у свою чергу, переводить срібло в розчин, а іони Fe²⁺ окиснює до Fe³⁺, які й виконують роль індикатора в даному визначенні. За сумісної присутності срібла та заліза в одному зразку першим кількісно визначають срібло, блідо-рожеве забарвлення розчину над осадом з'являється тільки після того, як увесь аргентум відтитровано, що визначає повноту його осадження. Дослід завершують визначенням Fe (III) методом йодометрії. Для оцінки достовірності визначень результати підтверджені інструментальними методами, які узгоджуються з результатами розробленого титриметричного способу кількісного визначення компонентів у магнітокерованому наноконкомпозиті. Відносна похибка титриметричного визначення не перевищує 0,1-0,2%.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОСТАВА МАГНИТНОГО НАНОКОМПОЗИТА Ag@Fe₃O₄

Т.М.Чан, Е.Я.Левитин, О.С.Криськие

Ключевые слова: наночастицы; композитные магнитоуправляемые системы; количественное определение

Разработан способ количественного определения компонентов наноконкомпозита Ag@Fe₃O₄, который позволяет одновременно определять серебро и железо в одном образце без проведения стадии отбора аликвот для отдельных определений этих компонентов. Предложенный способ предназначен: для выполнения эксперимента использования навески исследуемого образца значительно меньшей массы; устранения необходимости готовить и устанавливать титр раствора индикатора для определения серебра; снижения трудоемкости процесса за счет экономии времени и дорогих реактивов; исключает стадию разделения компонентов смеси и др. В основе предложенного способа лежат две сопряженные методики обнаружения – определение Ag методом Фольгарда и определение Fe (III) в магнетите методом йодометрии. Показано, что данный способ позволяет проводить определение серебра без добавления индикатора, поскольку второй компонент магнетит содержит двух и трехвалентное железо. Выполнение опыта проводят действием на образец порошка Ag@Fe₃O₄ азотной кислотой, ко-

торая, в свою очередь, переводит серебро в раствор, а ионы Fe^{2+} окисляет до Fe^{3+} , которые и выполняют роль индикатора в данном определении. При совместном присутствии серебра и железа в одном образце первым количественно определяют серебро, бледно-розовая окраска раствора над осадком появляется только после того, как все серебро оттитровано, что означает полную его осаждения. Опыт завершают определением $Fe(III)$ методом йодометрии. Для оценки достоверности определенных результаты подтверждены инструментальными методами, которые согласуются с результатами разработанного титриметрического способа количественного определения компонентов в магнитоуправляемых наноккомпозитах. Относительная погрешность титриметрического определения не превышает 0,1-0,2%.

Magnetic nanoparticles and composites on their basis are the most studied and widely used nanoscale materials for medicine and pharmacy, and it is associated with their remote control by applying an external magnetic field [1]. Appropriate sizes, low toxicity and stable magnetic characteristics [2, 3] make it possible to use them for biomedical research at the cellular level [4, 5].

The world science and industries are constantly working to improve new methods for the synthesis of nanosized particles of silver and create a great number of products for their application in various fields [6]. Physicochemical and biomedical properties of silver nanoparticles allow including them virtually in any materials without the loss of valuable features. Combining several materials with useful properties into one system creates new opportunities when developing drugs of a new generation. Applying silver to the magnetite surface in the form of islets [8] leads to formation of the composite of the “core-shell” type [7], and silver as a modifying agent gives the system the ability to be controlled by the external magnetic field with the simultaneous antibacterial effect. This multifunctional system is one of the layered magnetic composites [9], which in recent years are profoundly studied for using in biomedical and pharmaceutical purposes.

When studying composites of the given composition the question of quantitative determination of the system components using expedient, economical, and rapid methods arises.

To determine the qualitative and quantitative composition the classical volumetric and gravimetric methods of analysis are used [10]. The disadvantage of gravimetric methods is a significant time of the research conducting (from several hours to several days). Being inferior in accuracy to gravimetry, the titrimetric methods differ by rapidity and are characterized as kinetic methods for the quantitative determination of the composition that are the most common in analytical practice. Currently classic methods are gradually giving way to highly sensitive instrumental ones, but they, in turn, have a number of disadvantages when determining ultra-small amounts of components. However, titrimetry and gravimetry remain unsurpassed in accuracy: the relative error of the titrimetric determination rarely exceeds 0.1-0.2%, while the error of many instrumental methods is 2.5%. Therefore, classical methods remain to be standard for quantifying the reliability of determinations.

The study of nanoscale objects, improvement of the quality of the existing objects and creation of the new ones involves improvement of the instrumental base, the use of modern express methods of research.

Based on the analysis of classical and modern sources of literature data [11-13] on the use of the methods for quantitative determination of silver and iron with their simultaneous presence in the same sample by express gravimetric and titrimetric methods are almost unknown. Modern instrumental methods of determining the quantitative content of the components in the objects of study (X-ray diffraction analysis (XDA) [12], atomic absorption spectrometry (AAS) [13], etc.) are not always available since they require the use of specific equipment and skills, the purchase of expensive reagents, the use of special software for processing results, etc.

Currently, quantitative determination of silver and iron in one sample is carried out separately by suitable methods [14, 15].

The aim of the work is to develop an express and simple method for quantitative determination of the composition of $Ag@Fe_3O_4$ magnetic nanocomposite.

According to the method developed for quantitative determination of the composition of $Ag@Fe_3O_4$ nanocomposite it has the following essential advantages. They are: determination of silver and iron in one sample; determination of silver does not require the indicator since iron is a part of magnetite; preparation of the titrants does not take much time, they are prepared from the titration standard with the known concentrations; titration takes place in the acidic medium to prevent hydrolysis of iron (III) with formation of coloured products of hydrolysis; when determining iron (III) the colour becomes visible already in the concentration of 6.4×10^{-6} mol/L [17], and the indicator is quite sensitive in relation to thiocyanate ions.

The method proposed is performed according to the experimental procedure developed: place 0.0200 g (accurate weight) of $Ag@Fe_3O_4$ into a conical flask with glass stopper; add 10 ml of 6 M nitric acid, and boil to complete removal of a brown gas. Cool the solution, add 50 ml of deionized water and mix thoroughly. Titrate with 0.01M solution of KSCN, it is accompanied by formation of a white precipitate $AgSCN$ ($K_{sp} = 1.1 \times 10^{-12}$ mol/L – practically insoluble [18]) until a pink colour of the solution appears (formation of insoluble iron complexes) and record the end point.

Table 1

Determination of the correction factor for the titre of 0.1 M solution of KSCN

The volume of 0.1M solution of AgNO ₃ , ml	The volume of 0.1M solution of KSCN, ml	K ₁
20.00	19.95	0.9930
20.00	19.95	0.9930
20.00	20.00	0.9905
Mean \bar{K}		0.9922
Standard deviation SD _K		0.0008
Relative standard deviation RSD _K , %		0.08
Relative confidence interval of the mean Δst (%)		0.18
Compliance with the requirements of the SPhU Δ _{st} ≤ 0.2%		0.18 ≤ 0.2

Table 2

Determination of the correction factor for the titre of 0.1 M solution of Na₂S₂O₃

The volume of 0.033M solution of KBrO ₃ , ml	The volume of 0.1M solution of Na ₂ S ₂ O ₃ , ml	K ₁
10.00	19.63	1.0437
10.00	19.65	1.0426
10.00	19.65	1.0426
Mean \bar{K}		1.0430
Standard deviation SD _K		0.0006
Relative standard deviation RSD _K , %		0.06
Relative confidence interval of the mean Δst (%)		0.11
Compliance with the requirements of the SPhU Δ _{st} ≤ 0.2%		0.11 ≤ 0.2

After that add 1 ml of concentrated hydrochloric acid and 0.3 g of potassium iodide to the test solution, mix thoroughly, close with a glass stopper and leave for 10-15 min in a dark place. Then wash the stopper on the flask with deionized water and titrate the liberated iodine with 0.05M sodium thiosulphate solution until a pale yellow colour of the solution appears. After that add 2-3 drops of starch solution (the solution becomes blue), and the titration is continued with vigorous stirring to discoloration of the solution above the precipitate. Record the end point.

The results of determination of the correction factors to the titres of 0.1 M solutions of potassium thiocyanate and sodium thiosulphate are given in Tab. 1 and 2.

As can be seen from Tab. 1 and 2, both titrated solutions meet the requirements of monograph 4.2.2. "Titrated solutions" of the SPhU, ed. 1 [14], as well as the requirements for precision of the molarity specified. It allowed obtaining correct and accurate results.

Determination of the quantitative content of silver and iron in Ag@Fe₃O₄ magnetic composite was performed in 5 parallel tests, for which homogeneity of the sample of the results for quantitative determination of the components in the mixture was checked. The calculated values Q₁, Q₅ for both components in separate determinations (Tab. 3) and components in one sample (Tab. 4) do not exceed the tabular values Q(P₁, n) [14]. It has been found that the results of the experiment are clear of gross error.

Table 3

The test for homogeneity of the sample of the results for quantitative determination of silver and iron in Ag@Fe₃O₄ composite (in a separate determination)

Parameters	Quantitative determination of silver					Quantitative determination of iron				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
x _i , %	37.09	37.14	37.17	37.19	37.22	52.16	52.63	54.15	54.17	55.14
R	0.13					2.98				
Q ₁	0.38					0.16				
Q ₅	0.23					0.33				
Q(P ₁ , n)	0.64					0.64				

Table 4

The test for homogeneity of the sample of the results for quantitative determination of silver and iron in Ag@Fe₃O₄ composite (in one sample)

Parameters	Quantitative determination of silver					Quantitative determination of iron				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
x _i , %	36.72	36.97	37.48	37.48	37.49	53.10	53.88	54.53	54.64	55.31
R	0.77					2.21				
Q ₁	0.32					0.35				
Q ₅	0.01					0.30				
Q(P ₁ , n)	0.64					0.64				

Table 5

Metrological characteristics of the average result of quantitative determination of silver by thiocyanometry

n	Sample weight	The volume of KSCN 0.01 M titrant	The silver content in % (Xi, %)
1	0.0200	6.90	37.14
2	0.0199	6.85	37.22
3	0.0199	6.85	37.19
4	0.0200	6.85	37.09
5	0.0200	6.9	37.17
Mean, Xi (%)			37.16
Standard deviation, s			0.0497
Dispersion, s ²			0.0081
Relative standard deviation (in relation to the average result), sr			0.0013
Relative standard deviation, RSD ₀ (%)			0.13
Standard deviation of the average result			0.0222
Relative standard deviation of the average result			0.0006
Relative standard deviation of the average result in %, RSDx (%)			0.05981
Confidence probability, P			95 %
The numerical value of Student's coefficient t (95%, 4)			2.7764
The half-width of the confidence interval of the average result Δx			0.06
The half-width of the relative confidence interval of the average result Δx,r			0.0017
The relative uncertainty of the average result, %			0.17

Table 6

Metrological characteristics of the average result of quantitative determination of iron (III) by iodometry

n	Sample weight	The volume of Na ₂ S ₂ O ₃ 0.05 M titrant	The content of iron (III) in % (Xi, %)
1	0.0206	4.06	55.14
2	0.0207	4.00	54.17
3	0.0201	3.75	52.16
4	0.0199	3.85	54.15
5	0.0202	3.80	52.63
Mean, Xi (%)			53.65
Standard deviation, s			1.2248
Dispersion, s ²			1.5003
Relative standard deviation (in relation to the average result), sr			0.0228
Relative standard deviation, RSD ₀ (%)			2.28
Standard deviation of the average result			0.5478
Relative standard deviation of the average result			0.0102
Relative standard deviation of the average result in %, RSDx (%)			1.021
Confidence probability, P			95 %
The numerical value of Student's coefficient t (95%, 4)			2.7764
The half-width of the confidence interval of the average result Δx			1.52
The half-width of the relative confidence interval of the average result Δx,r			0.02835
The relative uncertainty of the average result, %			2.83

Metrological characteristics of the average results are presented in Tab. 5 (for silver), 6 (for iron) and 7 (for silver and iron in one sample); it has been shown that the method gives reproducible results.

To compare the methods for the simultaneous and separate quantitative determination of silver and iron (III) Fischer test *F* was calculated. Its comparison with the tabular value of the distribution percentage point *F* (*P*₁, *v*₁, *v*₂) [14] shows that the discrepancy between the values *S*₁² and *S*₂² is not significant in both cases – for silver and iron, respectively (*S*₁² and *S*₂² – are dispersions of separate and simultaneous determinations), the reproducibility of both series are the same (dispersions are homogeneous).

The data of the results of the study of Ag@Fe₃O₄ nanocomposite obtained earlier by the methods of XDA and AAS [19] were compared with the results of quantitative determination of silver and iron by titrimetry. Analysis of the results of the content of mag-

netite in the sample took into account the gravimetric form (magnetite) and the analyte (iron III), for this purpose the analytical factor – 1.37 was determined [20].

Tab. 8 gives the comparative characteristics of the results obtained by different methods. The discrepancy between the percentage of the main components in the composite does not exceed 7-10% for magnetite and 10-20% for silver.

The results of determination of the quantitative content of Ag@Fe₃O₄ nanocomposite by the method proposed confirm the given core/shell molar ratio of 1 : 0.5 previously determined [21]. Therefore, this method can be recommended for use when developing the quality control methods for the substance mentioned above.

Experimental Part

The quantitative determination of silver and iron in the Ag@Fe₃O₄ nanocomposite under research by

Table 7

Metrological characteristics of the average result of quantitative determination in the simultaneous presence of silver and iron (III) in one sample

n	Sample weight	The volume of KSCN 0.01 M titrant	The volume of Na ₂ S ₂ O ₃ 0.05 M titrant	The silver content in % (Xi, %)	The content of iron (III) in % (Xi, %)
1	0.0201	6.95	3.85	37.48	55.31
2	0.0203	6.75	3.90	37.37	54.53
3	0.0199	6.80	3.90	37.15	54.64
4	0.0200	6.95	3.85	37.49	53.88
5	0.0202	6.95	3.80	37.48	53.10
Mean, Xi (%)				37.39	54.29
Standard deviation, s				0.1450	0.8374
Dispersion, s ²				0.0210	0.7012
The numerical value of Fisher test F (99%, 5)				15.98	
Fischer test, F				2.5963	2.1397
Relative standard deviation (in relation to the average result), sr				0.0039	0.0154
Relative standard deviation, RSD ₀ (%)				0.39	1.54
Standard deviation of the average result				0.0644	0.3745
Relative standard deviation of the average result				0.0017	0.0069
Relative standard deviation of the average result in %, RSDx (%)				0.1734	0.6897
Confidence probability, P				95%	
The numerical value of Student's coefficient t (95%, 4)				2.7764	
The half-width of the confidence interval of the average result Δx				0.18	1.04
The half-width of the relative confidence interval of the average result Δx,r				0.0048	0.0192
The relative uncertainty of the average result, %				0.48	1.92

the kinetic method was performed using two approaches: 1) separately, in individual samples; 2) simultaneously in one sample.

Silver was determined using thiocyanometry by Volhard's method [16]. The indicator in this method is Fe³⁺ ions, which forms soluble, red complex ions ([Fe(SCN)₄]⁻, [Fe(SCN)₃], [Fe(SCN)]²⁺, [Fe(SCN)₂]⁺) with SCN⁻ ions in the end point of titration. The thiocyanate complexes of iron (II) are not formed to the end point since thiocyanate ions, first of all, bind to AgSCN.

Before starting the experiment the control experiments were carried out. The first experiment for determination of silver – the sample contained magnetite nanoparticles and other necessary components except silver. The second experiment for determination of iron – the sample contained silver nitrate and the necessary components except iron.

Determination of the composition of nanoparticles was started with quantitative determination of silver. The accurately weighed quantity of the sample

Table 8

The comparison of the results of the quantitative content of silver and iron (III) in Ag@Fe₃O₄ nanocomposite

Method	Analytical signal	The content of components, %	Accuracy of measurements, %
XDA	The phase composition ¹ Fe ₃ O ₄ JCPDS # 88-315 Ag JCPDS # 87-717	The phase content, w % 67 33	±2.5%
AAS	Analytical lines ² Fe # 248.3 nm, calculated with reference to Fe ₃ O ₄ Ag # 328.1 nm	Content, % 51±2 69.87±2 29.6±1.5	3-5%
Titrimetry	The end point ³ Fe – discoloration of the solution, calculated with reference to Fe ₃ O ₄ Ag – precipitate AgSCN	Content, % 54.29±2.0 74.38±2.0 37.17±0.3	0.01%÷0.02%

Notes: 1. The number of substance according to the X ray card-file in the JCPDS (the Joint Committee of Powder Diffraction Standards) database of powder diffraction standards, PDF2. 2. Resonance lines (absorption signal) in the spectral range that is characteristic for the element. 3. The colour change of solutions, precipitation.

(0.0200 g) was quantitatively placed to a volumetric flask (250 ml) adding 6M nitric acid and boiled to complete dissolution of $\text{Ag}@Fe_3O_4$; the process was accompanied with intensive evolution of a brown gas.

After the gas evolution the solution containing ions of silver and iron (III) was cooled, and deionized water was added. The titrant, potassium thiocyanate, was prepared according to the instructions from the titration standard of the molarity specified – 0.1 M. For the experiment 0.05M potassium thiocyanate solution prepared by dilution of the stock solution was used. The product of analysis obtained as a result of dissolution was titrated with 0.05M KSCN solution, and a white precipitate AgSCN was formed. The titration was stopped when a stable pale pink colour of the solution appeared; it indicated the complete precipitation of silver ions. To the resulting solution 1 ml of the concentrated hydrochloric acid was added by a micropipette, then potassium iodide was added, thoroughly mixed, closed with a glass stopper and left for 10-15 min in a dark place. Then the stopper on the flask was washed with deionized water, and the liberated iodine was titrated with sodium thiosulphate solution ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution was prepared according to the instructions for the titration standard of the molarity specified – 0.1 M, diluted to the required concentration, and its titre was determined). In the process of titration, when approaching the point of the analytical signal, the solution had a pale yellow colour, then the solution of starch was added (the solution became blue). The titration was continued with vigorous stirring to disco-

loration of the solution above the precipitate. The necessary calculations of the quantitative content of the components were performed.

Titration solutions of potassium thiocyanate and sodium thiosulphate were prepared according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU, ed. 1) [14]. To obtain correct results, in accordance with the requirements of the SPhU, the test for molarity of titrated 0.1 M potassium thiocyanate solution and assessment of uncertainties in the concentration of the standard solution were carried out. Determination of the correction factor (K) to the titre of 0.1 M potassium thiocyanate solution was performed for each aliquot of 0.1 M silver nitrate solution (Tab. 1).

The test for molarity of titrated 0.1 M sodium thiosulphate solution and assessment of uncertainties in the concentration of the standard solution were carried out according to the method of the SPhU, ed. 1 [14] (Tab. 2).

Conclusions

The affordable, simple, efficient, sensitive and reliable method for quantitative determination of the composition of the magnetic nanocomposite of $\text{Ag}@Fe_3O_4$ type has been developed. Using it silver and iron (III) can be identified in a single sample; and it can be recommended for use when developing the quality control methods for $\text{Ag}@Fe_3O_4$. The content of silver (37.17 ± 0.3) and iron (III) (calculated with reference to $Fe_3O_4 - 74.38 \pm 2.0$) confirms the given molar ratio of the core/shell.

References

1. Nikiforov V. N., Filinova E. Y. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2009, Vol. 10, pp.393-455.
2. Berry C., Curtis A. J. Phys. D. Appl. Phys. 2003, Vol. 36, No.13, pp.198-206.
3. Lu A.-H., Salabas E. L., Schuth F. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, Vol. 46, pp.1222-1244.
4. Gorbik P. P., Petranovskaya A. L., Turelik M. P., Pilipchuk E. V. Himiya, fizika i tekhnolohiya poverhnosti – Chemistry, physics and surface technology, 2006, Vol. 11, No.12, pp.374-396.
5. Mahdavi M., Ahmad M. B., Haron M. J., Namvar F. Molecules, 2013, Vol. 18, pp.7533-7548.
6. Sondi I., Salopek-Sondi B. Journal of Colloid and Interface Science, 2004, Vol. 275, pp.177-182.
7. Nagarajan S., Yong Z. Use of C. Recent Patentson Biomedical Engineering, 2008, Vol. 1, No.1, pp.34-42.
8. Pat. No. 95222 Ukrayina MPK (2014.01) C 01 G5/00, C 01 G49/00. Sposib oderzhannya magnitnoho nanokompozitu $\text{Ag}@Fe_3O_4$ z ostrivkovim pokrittyam / T. M. Chan, Ye. Ya. Levitin, O. S. Kryskiv (Ukraine); Natsionalnyi farmatsevtichnyi universitet, № u 2014 07878. Zayavl.: 14.07.2014. Opubl.: 10.12.2014, Byul. No.23, 5 s.
9. Moskalenko V. F., Chekman I. S., Chernih V. P. Klinichna farmatsiya – Clinical Pharmacy, 2010, Vol. 14, No.11, pp.6-12.
10. Fadeeva V. I., Shehovtsova T. N., Ivanov V. M. Praktichne rukovodstvo. Uchebnoe posobie dlya vuzov (Practical guide. Textbook for high schools), pod red. Yu. A. Zolotova, Moscow, 2001, 463 p.
11. Amendola V., Bakr O. M., Stellacci F. A. Plasmonics, 2010, Vol. 5, pp.85-97.
12. Seyda B., Banu Ya., Ali Demir S. INTECH Open Access Publisher, 2012, Vol. 2(3), No.7, pp.165-200.
13. Karimi M. A., Mohammadi S. Z., Mohadesi A. Scientia Iranica, 2011, Vol. 18(3), pp.790-796.
14. Derzhavna Farmakopeya Ukrainy – 1-e vid. Derzhavne pidpriemstvo "Naukovo-ekspertnyi farmakopeyniy tsentr" (State Pharmacopoeia of Ukraine – first edition State Enterprise "Scientific and Expert Pharmacopoeia Center"), Kharkiv: RIREG, 2001, pp.438-439, Supp. 1, 2004, 520 p.
15. Vidra F., Shtulik K., Yulakova E. Inversionnaya voltamperometriya (Stripping voltammetry). Perevod s cheshskogo k. him. n. V. A. Nemova pod red. d. him. n. B. Ya. Kaplana. Moscow, 1980, 278 p.
16. Pyatnitskiy I. V., Suhan V. V. Analiticheskaya himiya serebra (Analytical chemistry of silver), Moscow, 1975, 264 p.
17. Gurieva R. F., Savin S. B. Zhurnal analiticheskoy himii (Journal of Analytical Chemistry), 2000, Vol. 55, No.3, pp.280-285.
18. Korostylev P. P. Titrimetricheskij i gravimetricheskij analiz v metalurhii (Titrimetric and gravimetric analysis in metallurgy), Moscow, 1985, 320 p.
19. Chan T. M., Levitin Ye. Ya., Kryskiv O. S., Vedernikova I. A. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2015, Vol. 7(5), pp.816-819.
20. Lurie Yu. Yu. Spravochnik po analiticheskoy himii (Handbook of Analytical Chemistry) Moscow, 1989, pp.92-101.
21. Levitin Ye., Chan T., Kryskiv O., Skoryk M. Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2015, Vol. 1, pp.39-45.

Надійшла до редакції 04.02.2016 р.

АМІДОКСИМИ ТА ЇХ ЗАМАСКОВАНІ ПОХІДНІ ЯК ПРОЛІКИ АМІДИНІВ, МІМЕТИКІВ АРГІНІНУ

О.В.Овдійчук, О.В.Гордієнко*

*Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64/13, Україна. E-mail: ov_hordiyenko@univ.kiev.ua

Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire, ENSIC, Université de Lorraine

Ключові слова: амідоксими; проліки; синтез; амідини; подвійні проліки; біоактивація; біодоступність

Систематизовані літературні дані щодо використання амідоксимів як проліків амідинів – миметиків аргініну. Наведені переваги, які надає метод використання амідоксимів як проліків, що стало засобом для покращення фізико-хімічних, біофармацевтичних чи фармакокінетичних властивостей фармакологічно активних агентів. Описаний механізм їх активації *in vivo* для вивільнення активної форми ліків за допомогою mARC-вмісної N-відновлювальної системи ензимів. Узагальнені дані про застосування стратегії «амідоксими замість амідинів» у дизайні проліків. Представлені приклади проліків з різноманітною біологічною активністю: антипротозойною, антитромботичною, інгібітори серинових протеаз сульфонамідного типу, противірусні проліки, впроваджені в практику або знаходяться в стадії клінічних досліджень. Окрім огляду методів синтезу амідоксимів наведені також методи синтезу вже відомих проліків. Описано новий підхід до модифікації ліків – використання подвійних проліків. Така стратегія дозволяє отримати похідні зі зниженою основністю та покращеною ліпофільністю, а тому кращою біодоступністю. Представлено синтез Дабігатрану етексилату (Pradaxa) – єдиного комерційно доступного інгібітора тромбіну для орального застосування, який є подвійними проліками дабігатрану, а також амідинової та амідоксимної похідних противірусного препарату осельтамівіру (Таміфлю). 1,2,4-Оксадіазолу як замасковані проліки амідоксимів були застосовані в дизайні потенційних протималарійних, проти-грибкових препаратів та для отримання нових оральних GP1Ib/IIIa антагоністів.

AMIDOXIMES AND THEIR MASKED DERIVATIVES AS PRODRUGS OF AMIDINES – ARGININE MIMETICS O.V.Ovdiichuk, O.V.Hordiyenko

Key words: amidoximes; prodrugs; synthesis; amidines; double prodrugs; bioactivation; bioavailability

The literature data concerning the use of amidoximes as prodrugs of amidines – arginine mimics – have been systematized. The advantages of the use of amidoximes as prodrugs that have become a tool for improving physicochemical, biopharmaceutical or pharmacokinetic properties of pharmacologically active agents has been highlighted. The mechanism of their *in vivo* activation by the mARC-containing N-reductive enzyme system to release the active parent drug of amidoximes has been described. The data on application of the “amidoximes instead of amidines” strategy in the prodrug design have been summarized. The examples of prodrugs with a wide range of biological activities such as antiprotozoal and antithrombotic activity, as well as inhibitors of serine proteases of the sulfonamide type, antiviral prodrugs have been given. They are either introduced into production or are at the stage of clinical trials. In addition, the synthetic methods for amidoximes, and the synthesis of the known prodrugs have been also shown. The new approach to the drug modification – the use of double prodrugs has been described. This strategy allows to obtain the derivatives with less basicity and improved lipophilicity, therefore, with better bioavailability. The synthesis of a single commercial oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate (Pradaxa) as a dabigatran double prodrug, as well as amidine and amidoxime derivatives of the antiviral oseltamivir (Tamiflu) has been presented. 1,2,4-Oxadiazoles, masked amidoxime prodrugs have been used in the design of potential antimalarial, antifungal drugs and in order to obtain new oral GP1Ib/IIIa antagonists.

АМИДОКСИМЫ И ИХ ЗАМАСКИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК ПРОЛЕКАРСТВА АМИДИНОВ, МИМЕТИКОВ АРГИНИНА

О.В.Овдийчук, О.В.Гордиенко

Ключевые слова: амидоксими; пролекарства; синтез; амидины; двойные пролекарства; биоактивация; биодоступность

Систематизированы литературные данные об использовании амидоксимов как пролекарств амидинов – миметиков аргинина. Приведены преимущества метода использования амидоксимов как пролекарств, которые стали средством для улучшения физико-химических, биофармацевтических или фармакокинетических свойств фармакологически активных агентов. Описан механизм их активации *in vivo* для освобождения активной формы лекарства с помощью mARC-содержащей N-восстановительной системы энзимов. Обобщены данные об использовании стратегии «амидоксими вместо амидинов» в дизайне пролекарств. Приведены примеры пролекарств с разнообразной биологической активностью: антипротозойной, антитромботической, ингибиторы сериновых протеаз сульфонамидного типа, противовирусные пролекарства, введенные в практику или находящиеся на стадии клинических испытаний. Кроме обзора методов синтеза амидоксимов приведены также методы синтеза уже известных пролекарств. Описан новый подход к модификации лекарств – использование двойных пролекарств. Такая стратегия позволяет получить производные с более сниженной основностью и улучшенной липофильностью, а потому лучшей биодоступностью. Представлен синтез Дабигатрана этексилата (Pradaxa) – единственного коммерчески доступного ингибитора тромбина для орального применения, который является двойным пролекарством дабигатрана, а также амидинового и амидоксимного производных противовирусного препарата осельтамивира (Тамифлю). 1,2,4-Оксадиазолы – замаскированные пролекарства амидоксимов, были использованы в дизайне потенциальных антимальарийных, антигрибковых препаратов, а также для получения новых оральных GP1Ib/IIIa антагонистов.

Результати досліджень у хімії та біологічному застосуванні амідоксимів, опубліковані по 2008 рік, узагальнені в оглядах [1-3]. Проте дотепер з'явилося багато нових досліджень, зокрема, в напрямку вивчення та дизайну ліків, а саме використання амідоксимів та їх похідних як проліків (англ. *pro-drugs*) амідинів та механізмів їх перетворення (активації) (схема 1).

Амідоксими є сполуками, що володіють гідроксімінною та амінофункцією біля одного атома карбону, а тому структурно пов'язані з амідами, амідинами та гідроксамовими кислотами. Амідини, в свою чергу, діють як біоізостери амінокислоти аргініну, заряджений бічний ланцюг якої взаємодіє з цільовими молекулами та відповідає за фармакологічні ефекти. Багато груп ліків та кандидатів на ліки мають амідинове угруповання, наприклад, інгібітори серинових протеаз, такі як інгібітори тромбіну, інгібітори фактора Ха та VIIa [4, 5].

Амідини також використовуються як антипаразитні, антибактеріальні та антималярійні агенти [6-9] або антагоністи рецептора глікопротеїну IIb/IIIa [10]. Проте ці сполуки дуже гідрофільні і протонуються у фізіологічних умовах по sp^2 -гібридизованому атому нітрогену, утворюючи мезомерно високостабілізовані катіони (схема 2). Такий катіон необхідний для взаємодії з негативно зарядженими карбоксилатами або цільовими молекулами, але це перешкоджає абсорбції до шлунково-кишкового тракту [11].

Ця проблема може бути вирішена шляхом використанням проліків – біозворотних похідних молекул ліків, що долають фізико-хімічний та біологічний бар'єри та перетворюються *in vivo* ен-

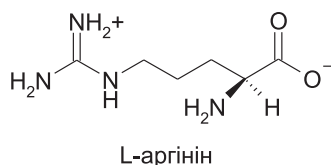


Схема 1

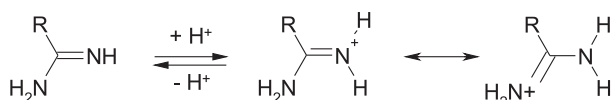


Схема 2. Протонування амідинів.

зиматично чи/та хімічно, звільняючи активну форму ліків [12-14] (рис. 1). Хімічна модифікація ліків через додавання прозалишка (англ. *pro-moiety*) генерує проліки.

Галузь створення проліків у наш час інтенсивно розвивається, і такі препарати застосовуються все ширше в медичній практиці. Створення проліків має на меті «цільову доставку» лікарського препарату (наприклад, для пероральних препаратів, що не повинні розпадатися в шлунку, а тільки в кишечнику), зменшення побічних ефектів (наприклад, подразливої дії на слизові оболонки, зменшення токсичного ефекту тощо), подовження лікувальної дії препарату [15].

Найкращим підходом для покращення біодоступності амідинів є стратегія амідоксимів як проліків. N-гідроксильовані амідини, тобто амідоксими, є менш основними завдяки атому кисню, а тому вони не протонуються у фізіологічних умовах, що веде до покращення їх біодоступності.

1. Синтез амідоксимів

Найбільш вживаним методом синтезу амідоксимів є реакція нітрилів з гідроксиламіном [1, 2] (схема 3). Методика передбачає вивільнення гідроксиламіну з гідрохлориду дією карбонату натрію, додавання еквівалентної кількості нітрилу в спирт та витримання суміші за температури 60-80°C впродовж кількох годин. Замість карбонату натрію можна використовувати гідроксид калію або натрію, метоксид або етоксид натрію, але це знижує вихід. Щоб уникнути відділення від хлоридів металів, рекомендується використовувати розчин вільного гідроксиламіну в абсолютному метанолі або етанолі. Найкращі виходи спостерігаються при витриманні нітрилу з 15% надлишком гідроксиламіну в бутанольному розчині при 60°C впродовж 48 год.

Ця реакція є не лише високоефективною та приводить до високих виходів амідоксимів, але й корисна з огляду на комерційну доступність нітрилів.

Завдяки розвитку методів і техніки експерименту амідоксими на сьогодні можуть бути також синтезовані твердофазовим синтезом. У цьому випадку реакція перебігає між нітрилом, зв'язаним

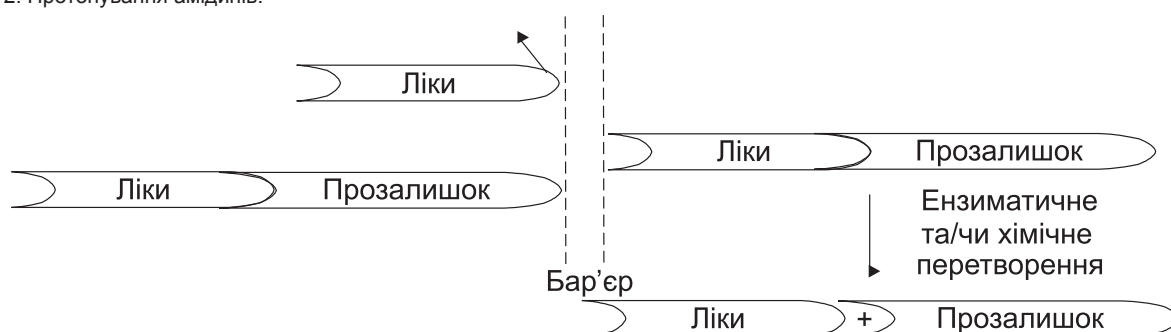


Рис. 1. Спрощене зображення концепції проліків.

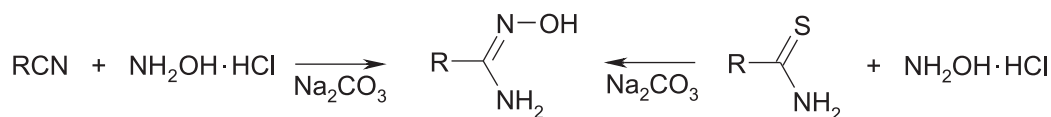


Схема 3. Синтез амідоксимів.

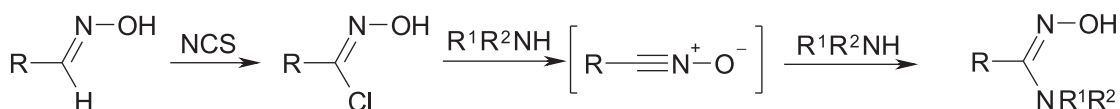
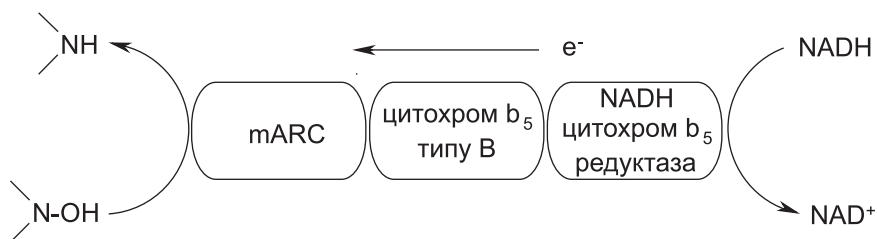


Схема 4. Синтез заміщених амідоксимів.

Рис. 2. mARC та її N-відновлювальна ферментна система, що містить mARC, цитохром b₅ типу В і NADH цитохром b₅ редуктазу.

з полімерною підложкою, та гідроксиламіном. Такий амідоксим на твердому носії в подальшому може бути використаний для наступних синтетичних перетворень.

За відсутності основи нагрівання нітрилу з гідрохлоридом гідроксиламіну у водно-метанольно-му розчині дає гідрохлорид амідоксиму.

Реакція гідроксиламіну з тіоамідом кислоти може бути використана у випадку, якщо він є більш доступним за відповідний нітрил або з метою підвищення виходу, зокрема, якщо вихідна речовина містить електроноакцепторні групи [2] (схема 3).

Гідроксамоїлхлориди з амоніаком легко утворюють амідоксими через стадію дегідрогалогенування з формуванням нітрилоксиду (схема 4, R¹, R² = H). Також цим методом взаємодією з амінами можна отримати N-заміщені амідоксими [2] (схема 4).

Інші менш загальні методи синтезу амідоксимів включають реакції, в яких вихідні речовини є похідними амідоксимів: а) відновлення нітрозолової RC(=NOH)-NO кислоти H₂S та нітролової RC(=NOH)-NO₂ каталітичним гідруванням над Pt; відновлення гідроксіамідоксимів, наприклад, PhC(=NOH)-NHOH за допомогою SO₂; б) дія гідроксиламіну на гідрохлориди амідинів RC(=NH)NH₂·HCl, амідразони RC(=NH)-NHNH₂, іміноетери RC(=NH)-OR' та імідоїлхлориди RC(=NH)-Cl; в) дія аміаку та амінів на оксиміноетери RC(=NHOH)-OR'; г) відновлювальне розкриття C-O зв'язку циклу 1,2,4-оксадіазолів та 1,2,4-оксадіазолонів дією LiAlH₄, що веде до N-заміщених амідоксимів [2].

2. Принцип біоактивації амідоксимів

Активація амідоксимів відбувається *in vivo* в мітохондріях. Відновлення проходить за допомогою N-відновлювальної системи ензимів [16] (рис. 2). Ця ферментна система здатна відновлювати різ-

номанітні N-гідроксильовані субстрати в присутності NADH.

У присутності NADH протеїни mARC (англ. *mitochondrial Amidoxime Reducing Component*) виявляють N-відновлювальну активність разом з двома електрон-транспортними протеїнами – цитохромом b₅ типу В і NADH цитохромом b₅ редуктазою. Ця система ензимів здатна відновлювати значну кількість N-гідроксильованих субстратів. Вона відіграє вирішальну роль у активації проліків з амідоксимною групою та у процесах детоксикації N-гідроксильованих пуринових та піримідинових основ [17].

3. Приклади амідоксимів як проліків

3.1. Проліки антипротозойного препарату пентамідину

Принцип «амідоксими замість амідинів» був вперше розроблений для ароматичного діамідину пентамідину, антипротозойного препарату [18, 19]. Обидві амідинові групи були замінені на амідоксимні, що привело до значного зростання біодоступності та розчинності. Для синтезу діамідоксиму пентамідину було використано 4-гідроксибензонітрил та 1,5-дибромопентан, які з натрієм у сухому етанолі дають проміжний 1,5-біс(4-ціанофенокси)пентан. Останній з гідрохлоридом гідроксиламіну в присутності карбонату натрію перетворюється на діамідоксим пентамідину [20] (схема 5).

До сьогодні розроблено багато нових аналогів пентамідину зі значно підвищеною розчинністю – важливим фармакокінетичним параметром [21-23]. Моноестер бурштинової кислоти та амідоксиму пентамідину був запатентований, зокрема, як потенційний терапевтичний чи профілактичний агент проти раку, лейшманіозу, трипаносомозу, пневмонії *Pneumocystis carinii* та малярії [24] (схема 6).

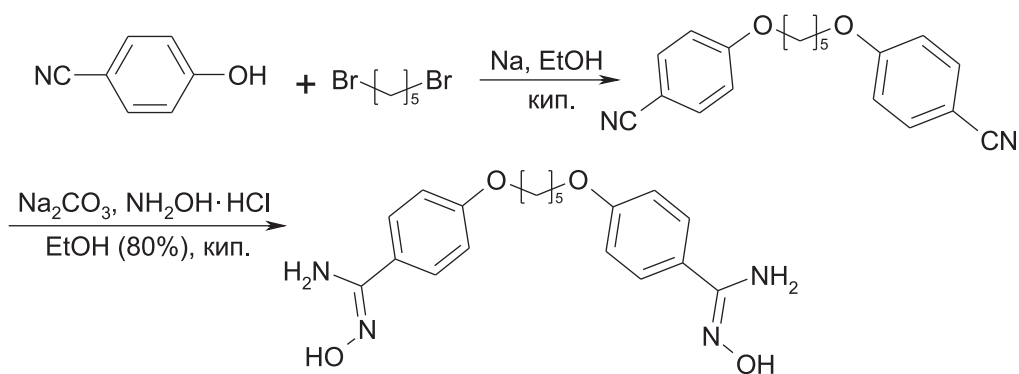


Схема 5. Синтез діамідоксиму пентамідину.

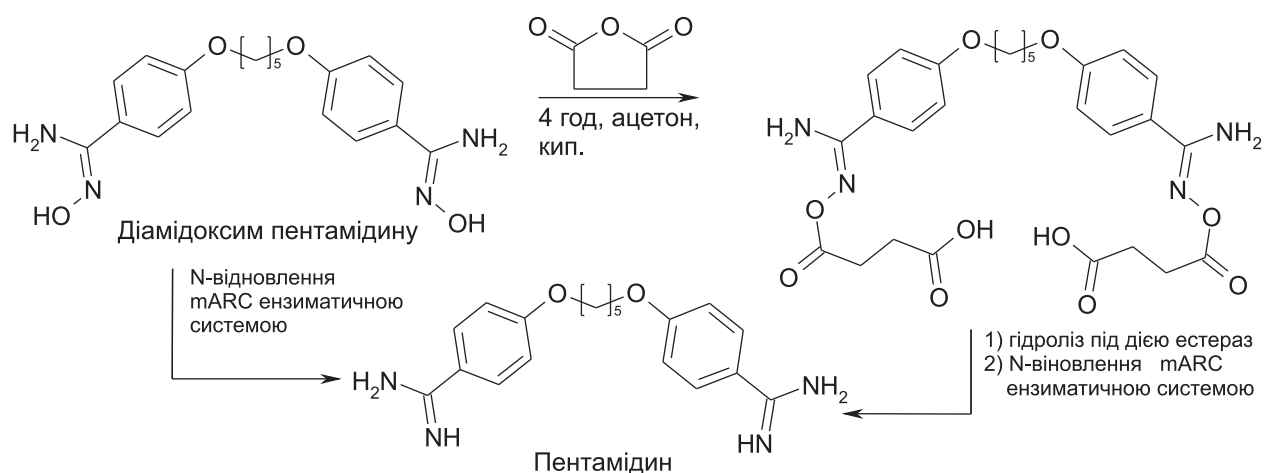


Схема 6. Біотрансформація проліків пентамідину.

Дані, отримані в результаті багатьох досліджень, показали, що амідоксимний попередник ефективно перетворюється на свій активний амідиновий метаболіт через двостадійне відновлення і є таким чином подвійними проліками (англ. *double prodrug*). У випадку естерів спочатку відбувається гідроліз естеразами з подальшим відновленням до амідину (схема 6).

Ця стратегія була застосована до багатьох інших антипаразитних та антибактеріальних сполук діамідинового типу, чий амідоксимні проліки перетворюються на свої активні форми після орального застосування [25-31].

3.2. Проліки антитромботичних препаратів

Широкого застосування набуло використання амідоксимів як антитромботичних препаратів. Відомий приклад подвійних проліків (або про-проліків) – ксимелагатран (англ. *ximelagatran*, Exanta, Astra Zeneca), перший затверджений прямий інгібітор тромбіну для орального застосування [32, 33] (схема 7).

Ця фармакологічно неактивна молекула перетворюється *in vivo* естеразами і mARC-вмісною N-відновлювальною ферментною системою на свою активну форму – мелагатран [34]. Ксимелагатран показав біодоступність понад 20% у людей, що було суттєвим збільшенням у порівнянні з мелагатраном, біодоступність якого становить лише 5%.

Однак протягом клінічних випробувань 2006 року компанія зняла препарат з продажу незадовго після його затвердження через виявлену гепатотоксичність.

Дабігатрану етексилат (англ. *dabigatran etexilate*, Pradaxa) – єдиний інгібітор тромбіну для орального застосування, доступний у продажу. Він є подвійними проліками дабігатрану з покращеними фармакокінетичними властивостями [35] (рис. 3).

Новою модифікацією дабігатрану є моноестер бурштинової кислоти та амідоксиму (схема 8). Він виявляє добре розчинність, швидку активацію та біодоступність на рівні з дабігатрану етексилатом [36]. Різко покращена розчинність надає переваги у виробництві та введенні лікарської речовини та дозволяє обходитися без спеціальної техніки капсулювання з використанням гранул винної кислоти. Естер синтезується з амідом дабігатраном, який може бути отриманий з відповідного нітрилу [37, 38] (схема 8).

3.3. Проліки сульфонамідного типу, інгібітори серинових протеаз

Нещодавно стратегія амідоксимів як проліків була застосована до іншого інгібітора серинових протеаз – сульфонамідної похідної упамостат. Упамостат (Мезупрон, WX-671) є біодоступними проліками інгібітора урокінази WX-UK1 і перетворюється на свою активну форму mARC-вмісною N-від-

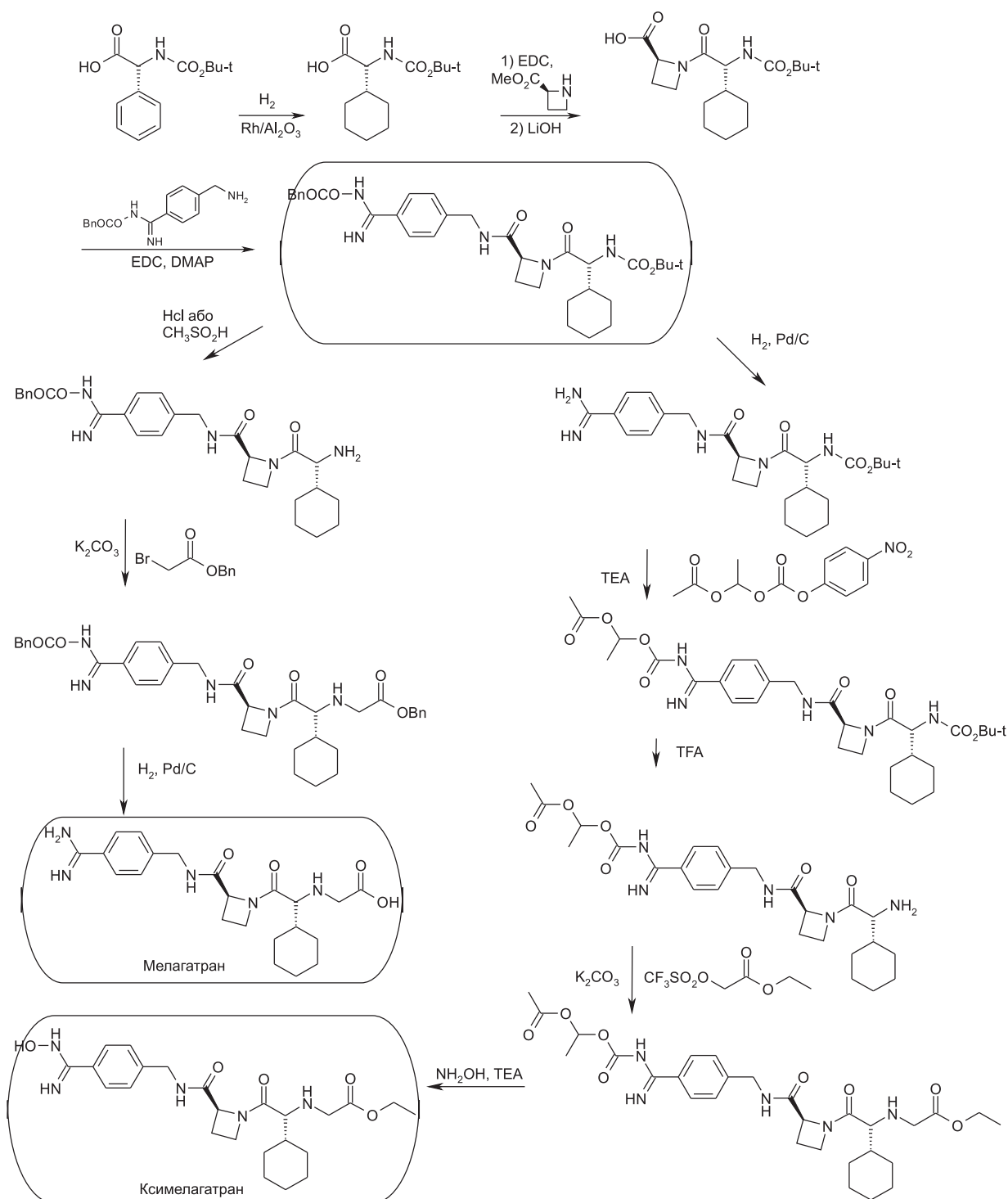


Схема 7. Синтез мелагатрану та ксимелагатрану.

новлювальною ферментною системою [39, 40]. Синтез препарату наведено на схемі 7, за якою амідоксимна функція на останній стадії була отримана з відповідного нітрилу реакцією з гідроксиламіном [41, 42] (схема 9). Упамостат успішно пройшов II фазу клінічних досліджень.

Досліджено ще ряд інгібіторів серинових протеаз сульфонамідного типу, амідинове угруповання яких також було замінено на амідоксимне з метою покращення їх біодоступності [43, 44] (таблиця).

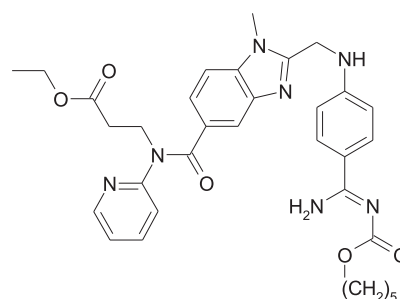


Рис. 3. Структура дабігатрану етексилату.

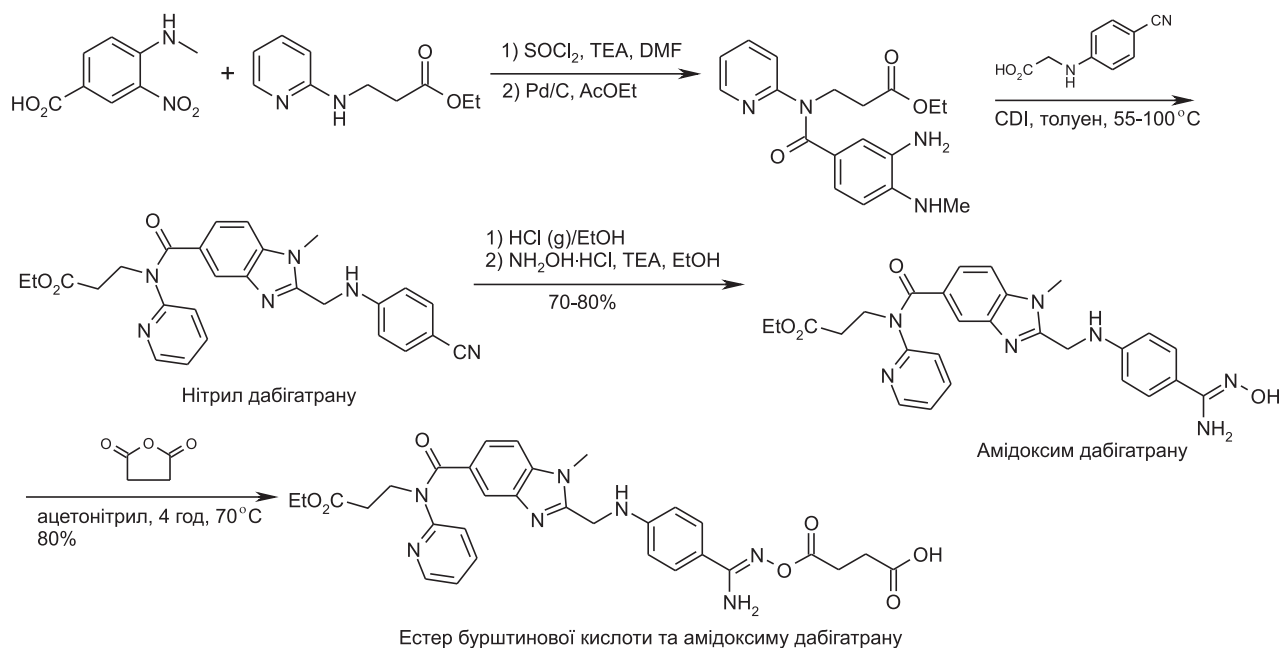


Схема 8. Синтез проліків дабігатрану.

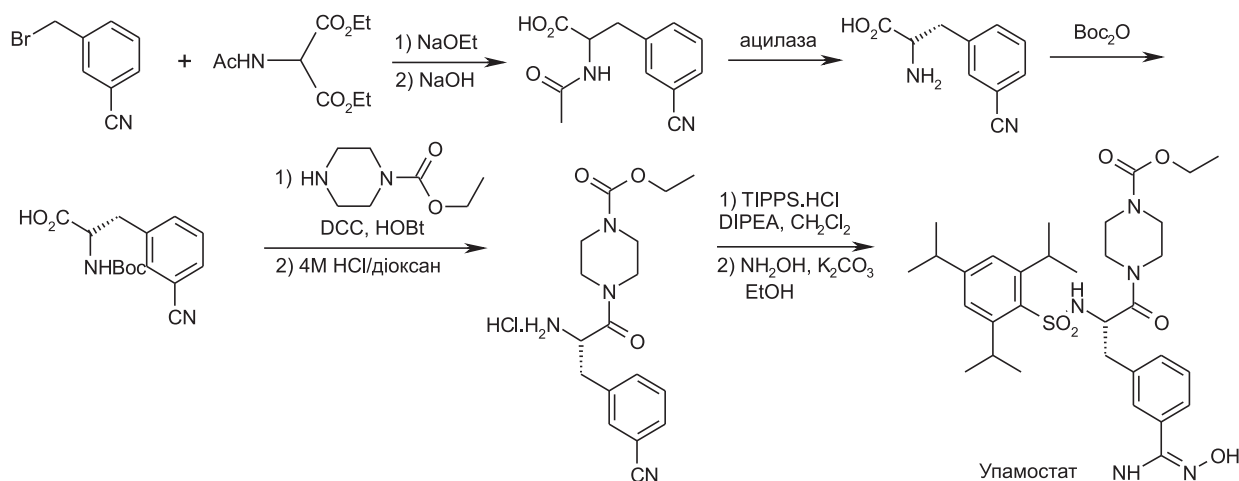


Схема 9. Синтез упамостату.

3.4. Протівірусні проліки

Пошук проліків протівірусних препаратів вирішує одночасно дві основні проблеми, пов'язані з наявними в даний час резистентними штамми грипу та несприятливими фармакокінетичними властивостями відомих інгібіторів нейрамінідази (NAIs). Осельтамівір (Таміфлю) представляє перший інгібітор нейрамінідази для орального застосування, запущений у продаж Hoffmann-La Roche з 2000 р. [45]. Хоча молекула невелика, наявність трьох стереоцентрів робить її комерційний *de novo* синтез дуже дорогим, тому природні хінна та шикімова кислоти були використані як прекурсори для комерційного синтезу осельтамівіру [46-49] (схема 10). Нещодавно синтезована з осельтамівіру та ацетогідроксимоїлхлориду похідна, яка є подвійними проліками та містить амідоксиму та естерну групи, показала кращий фармакокінетичний профіль з біодоступністю 31%, що можна порівняти з біодоступністю осельтамівіру (36%) [50]

(схема 10). До того ж концепція подвійних проліків забезпечила кишкове проникнення за простим механізмом пасивної дифузії. Амідиновий аналог також показав покращені фармакокінетичні властивості та активність проти осельтамівір-резистентних штамів з біодоступністю 3,9%. Більше того, подовження 5-аміно до 5-ацетамідино-групи є мінімальними змінами молекули, що зменшує ризик непередбаченої токсичності або небажаних побічних ефектів.

4. Інші підходи до дизайну проліків

4.1. N,N'-дигідроксибензамідинові похідні

Як модельні сполуки для пошуку ефективних проліків були досліджені похідні N-гідроксибензамідину та новий клас проліків – N,N'-дигідроксибензамідинові похідні [51, 52] (схема 11).

Гідроксилування по двох атомах нітрогену веде до ще більшого зниження pK_a з близько 11,6 для амідинів та 4,8 для амідоксимів до приблизно 3,8

Інгібітори серинових протеаз сульфонамідного типу

Номер	Формула	R	Назва
1		-OH	CJ-1200
2			CJ-929
3			CJ-1331
4			CJ-1764
5		-OEt	CJ-1802
6		-t-Bu	CJ-2026
7		-	KFA-1985

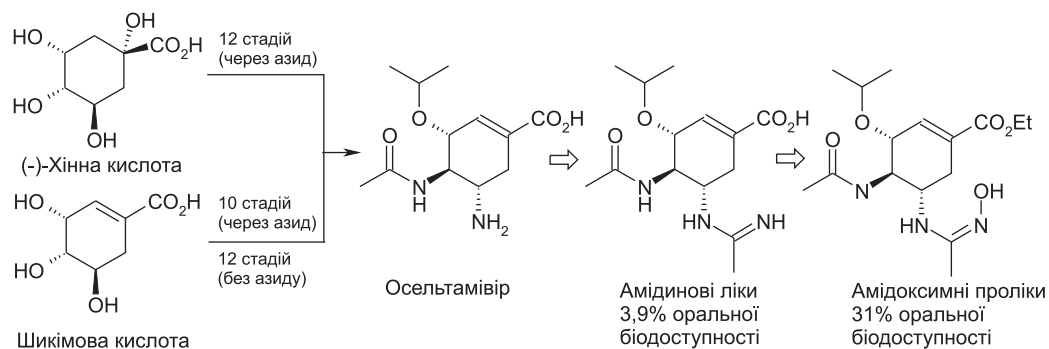


Схема 10. Амідинова та амідоксимна похідні осельтамівіру.

у випадку *N,N'*-дигідроксисбензамідину, що дозволяє молекулам бути повністю незарядженими в фізіологічних умовах. У випадку амідоксимів швидка деградація до амідинів під впливом ензимів відбувається після орального застосування та переважає над повною абсорбцією шлунково-кишковим трактом (схема 12). Наявність додаткової гідроксигрупи сповільнює відновлення до амідинів в 4-5 разів, оскільки потребує додаткової стадії.

4.2. 1,2,4-Оксадіазоли як замасковані проліки до амідоксимів

Іншою стратегією проліків до амідоксимів є використання оксадіазолонів та оксадіазолів, що вис-

тають у ролі замаскованої амідинової функції зі зменшеною основністю, підвищеною ліпофільністю, а тому кращою біодоступністю. Метод був ефективно застосований Ouattara *et al.* для синтезу 1,12-біс-(*N,N'*-ацетамідиніл)додеканових похідних як нових проти-маларійних проліків (схема 13) [53].

Інші біс-оксадіазольні/оксадіазолонові похідні були досліджені як потенційні протигрибкові проліки (схема 14) [54].

Циклічна амідиногрупа також показала себе як ефективний засіб у синтезі замаскованих біодоступних амідинів для отримання оральних GPIIb/IIIa антагоністів зі швидким початком і продовженою тривалістю дії (схема 15) [55].

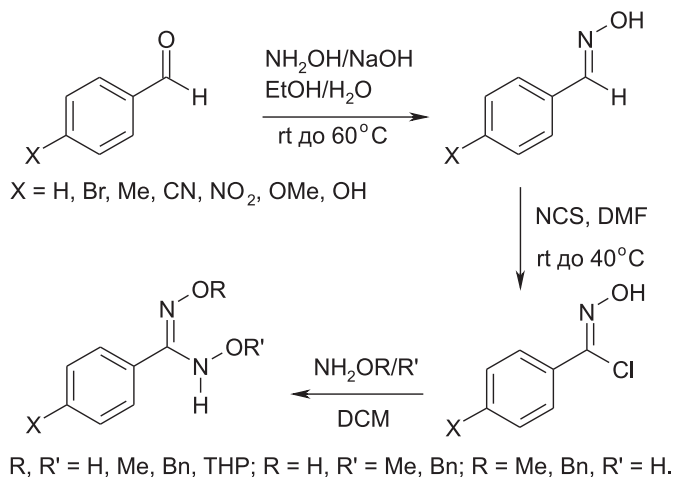


Схема 11. Загальна схема синтезу нового класу проліків - пара-заміщених N,N'-дигідроксibenзамідинів.

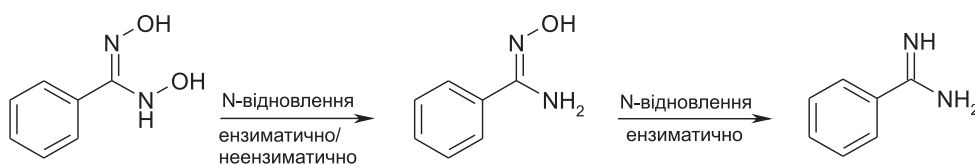
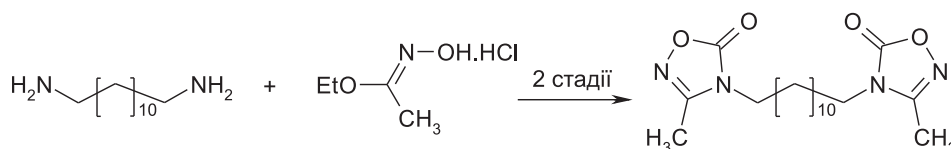
Схема 12. *In vivo* біотрансформація N,N'-дигідроксibenзамідину.

Схема 13. Синтез оксадіазолонових протималарійних проліків.

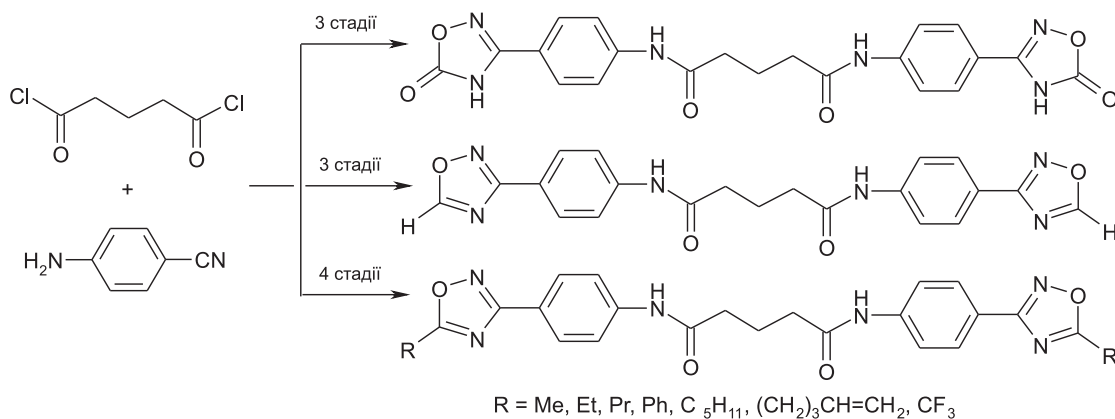


Схема 14. Синтез потенційних протигрибкових проліків оксадіазольного/оксадіазолонового типу.

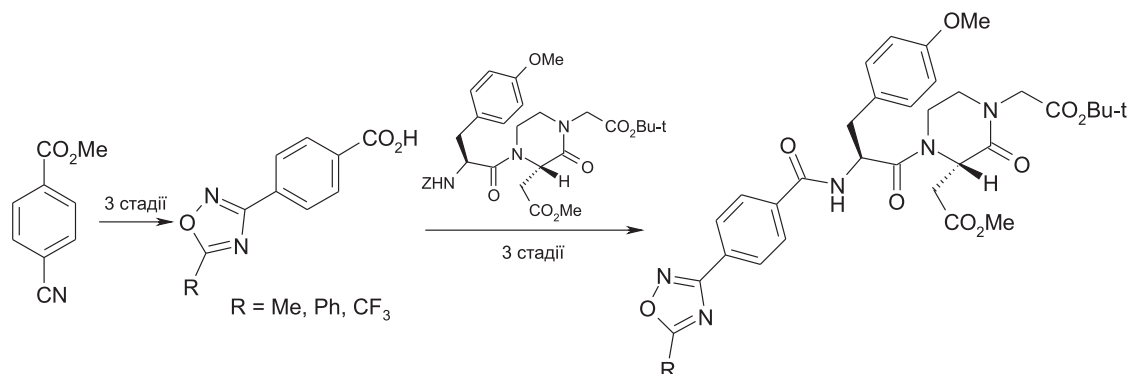


Схема 15. Синтез оксадіазольних GPIIb/IIIa антагоністів.

Висновки

Концепція проліків, що набуває розвитку останнім часом, є ефективним способом покращення фізико-хімічних, біофармацевтичних чи фармако-

кінетичних властивостей фармакологічно активних агентів. Амідоксими, які порівняно з амідинами є не лише більш синтетично доступними, але й мають кращу біодоступність, перетворюються на останні *in vivo*, що робить їх зручними проліками.

Література

1. Eloy F, Lenaers R. *Chem. Rev.*, 1962, Vol. 62, pp.155-183.
2. Nicolaidis D. N., Varella E. A. In: Patai S., Ed., *Interscience. The chemistry of acid derivatives; the chemistry of amidoximes*. New York, 1992, Vol. 2 (Suppl. B, Pt 2), pp.875-966.
3. Fylaktakidou K. C., Hadjipavlou-Litina D. J., Litinas K. E., Varella E. A., Nicolaidis D. N. *Curr. Pharm. Des.*, 2008, Vol. 14, pp.1001-1047.
4. Peterlin-Mašič L., Kikelj D. *Tetrahedron*, 2001, Vol. 57, pp.7073-7105.
5. Peterlin-Mašič L., Cesar J., Zega A. *Curr. Pharm. Des.*, 2006, Vol. 12, pp.73-91.
6. Fuller A. T. *Biochem. J.* 1947, Vol. 41, pp.403-408.
7. Salom-Roig X. J., Hamzé A., Calas M., Vial H. J. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 2005, Vol. 8, pp.49-62.
8. Werbovets K. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2006, Vol. 7, pp.147-157.
9. Soeiro M. N. C., de Castro S. L., de Souza E. M., Batista D. G. J., Silva C. F., Boykin D. W. *Curr. Mol. Pharmacol.*, 2008, Vol. 1, pp.151-161.
10. Weller T., Alig L., Beresini M., Blackburn B., Bunting S., Hadvary P., Müller M. H., Knopp D., Levet-Trafit B., Lipari M. T., Modi N. B., Müller M., Refino C. J., Schmitt M., Schönholzer P., Weiss S., Steiner B. *J. Med. Chem.*, 1996, Vol. 39, pp.3139-3147.
11. Clement B. *Drug Metab. Rev.*, 2002, Vol. 34, pp.565-579.
12. Bundgaard H. In *Design of Prodrugs*; Bundgaard, H., Ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1985, p.1.
13. Bundgaard H. In *A Textbook of Drug Design and Development*; Krosgaard-Larsen P.; Bundgaard H., Eds.; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991, p.113.
14. Hu L. *Drugs*, 2004, Vol. 7, pp.736-742.
15. Rautio J., Kumpulainen H., Heimbach T., Oliyai R., Oh D., Järvinen T., Savolainen J. *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2008, Vol. 7, pp.255-268.
16. Ott G., Havemeyer A., Clement B. *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2015, Vol. 20, pp.265-75.
17. Jakobs H. H., Froriep D., Havemeyer A., Mendel R. R., Bittner F., Clement B. *ChemMedChem*, 2014, Vol. 9, pp.2381-2387.
18. Clement B., Raether W. *Arzneim.-Forsch.*, 1985, Vol. 35, pp.1009-1014.
19. Clement B., Immel M., Terlinden R., Wingen F. *J. Arch. Pharm.*, 1992, Vol. 325, pp.61-62.
20. PCT Int. Appl. WO 2003017994 A1. *Amidine derivatives for treating amyloidosis* / R. J. Chalifour, X. Kong, X. Wu, W. Lu. Заявл.: 31.08.2001. Опубл.: 06.04.2003.
21. Clement B., Bürenheide A., Rieckert W., Schwarz J. *Diacetyldiamidoxime ester of pentamidine, a prodrug for treatment of protozoal diseases: synthesis, in vitro and in vivo biotransformation*. *ChemMedChem*, 2006, Vol. 1, pp.1260-1267.
22. Kotthaus J., Hungeling H., Reeh C., Kotthaus J., Schade D., Wein S., Wolfram S., Clement B. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, Vol. 19, pp.1907-1914.
23. Kotthaus J., Kotthaus J., Schade D., Schwering U., Hungeling H., Mueller-Fielitz H., Raasch W., Clement B. *ChemMedChem*, 2011, Vol. 6, pp.2233-2242.
24. PCT Int. Appl. WO 2013014059 A1 20130131. *Pentamidine amidoxime acid esters as prodrugs and use thereof as drugs* / B. Clement, J. Kotthaus, J. Kotthaus, D. Schade. Заявл.: 25.07.2011. Опубл.: 31.01.2013.
25. Hall J. E., Kerrigan J. E., Ramachandran K., Bender B. C., Stanko J. P., Jones S. K., Patrick D. A., Tidwell R. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998, Vol. 42, pp.666-674.
26. Patrick D. A., Hall J. E., Bender B. C., McCurdy D. R., Wilson W. D., Tanious F. A., Saha S., Tidwell R. R. *Eur. J. Med. Chem.* 1999, Vol. 34, pp.575-583.
27. Huang T. L., Bacchi C. J., Kode N. R., Zhang Q., Wang G., Yartlet N., Rattendi D., Londono I., Mazumder L., Vanden Eynde J. J., Mayence A., Donkor I. O. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2007, Vol. 30, pp.555-561.
28. Branowska D., Farahat A. A., Kumar A., Wenzler T., Brun R., Liu Y., Wilson W. D., Boykin D. W. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, Vol. 18, pp.3551-3558.
29. Paine M. F., Wang M. Z., Generaux C. N., Boykin D. W., Wilson W. D., De Koning H. P., Olson C. A., Pohlig G., Burri C., Brun R., Murilla G. A., Thuita J. K., Barrett M. P., Tidwell R. R. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2010, Vol. 11, pp.876-883.
30. Bouhlef A., Curti C., Dumètre A., Laget M., Crozet M. D., Azas N., Vanelle P. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, Vol. 18, pp.7310-7320.
31. Margout D., Gattacceca F., Moarboss G., Wein S., Tran van Ba C., Le Pape S., Berger O., Escalé R., Vial H. J., Bressolle F. M. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2011, Vol. 42, pp.81-90.
32. PCT Int. Appl. WO 9723499 A1 19970703. *Prodrugs of thrombin inhibitors* / T. Antonsson, D. Gustafsson, K.-J. Hoffmann et al. Заявл.: 21.12.1995. Опубл.: 03.07.1997.
33. Gustafsson D., Elg M. *Thromb. Res.*, 2003, Vol. 109, pp.9-15.
34. Clement B., Lopian K. *Drug Metab. Dispos.*, 2003, Vol. 31, pp.645-651.
35. Van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld K.-H., Wienen W., Feuring M., Clemens A. *Thromb. Haemost.*, 2010, Vol. 103, pp.1116-1127.
36. Eur. Pat. Appl. EP 2550966 A1 20130130. *Dabigatran-amidoxime acid esters as prodrugs and use thereof as pharmaceuticals* / B. Clement, J. Kotthaus, J. Kotthaus, D. Schade. Заявл.: 25.07.2011. Опубл.: 30.01.2013.
37. PCT Int. Appl. WO2013111163 A2 20130801. *Process for the preparation of dabigatran etexilate mesylate and polymorphs of intermediates thereof* / S. D. Dwivedi, R. C. Singh, J. M. Raval. Заявл.: 20.01.2012. Опубл.: 01.08.2013.
38. PCT Int. Appl. WO 2013013946 A1 20130131. *Dabigatran-amidoxime acid esters as prodrugs and use thereof as pharmaceuticals* / B. Clement, J. Kotthaus, J. Kotthaus, D. Schade. Заявл.: 25.07.2011. Опубл.: 31.01.2013.
39. Froriep D., Clement B., Bittner F., Mendel R. R., Reichmann D., Schmalix W., Havemeyer A. *Xenobiotica*, 2013, Vol. 43, pp.780-784.
40. Meyer J. E., Brocks C., Graefe H., Mala C., Thäns N., Bürgle M., Rempel A., Rotter N., Wollenberg B., Lang S. *Breast Care*, 2008, Vol. 3, pp.20-24.
41. PCT Int. Appl. WO 2004103984 A1 20041202. *Synthesis of hydroxyamidine and hydroxyguanidine amino acid or oligopeptide derivatives for use as urokinase plasminogen activator inhibitors for the treatment of cancer and its metastasis* / S. Sperl, M. Burgle, W. Schmalix, K. Wosikowski, B. Clement. Заявл.: 26.05.2003. Опубл.: 02.12.2004.
42. U.S. Pat. Appl. Publ. US 20060142305 A1 20060629. *Hydroxyamidine and hydroxyguanidine compounds as urokinase inhibitors* / S. Sperl, M. Burgle, W. Schmalix, K. Wosikowski, B. Clement. Заявл.: 26.05.2003. Опубл.: 29.06.2006.
43. Kotthaus J., Steinmetzer T., van de Locht A., Clement B. *J. Enzym Inhib. Med. Chem.*, 2011, Vol. 26, pp.115-122.
44. Uchida M., Okazaki K., Mukaiyama H., Isawa H., Kobayashi H., Shiohara H., Muranaka H., Kai Y., Kikuchi N., Takeuchi H., Yokoyama K., Tsuji E., Ozawa T., Hoyano Y., Koizumi T., Misawa K., Hara K., Nakano S., Murakami Y., Okuno H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, Vol. 18, pp.4682-4687.
45. Kim C. U., Lew W., Williams M. A., Wu H., Zhang L., Chen X., Escarpe P. A., Mendel D. B., Laver W. G., Stevens R. C. *J. Med. Chem.*, 1998, Vol. 41, pp.2451-2460.

46. Abrecht S., Federspiel M. C., Estermann H., Fischer R., Karpf M., Mair H.-J., Oberhauser T., Rimmler G., Trussardi R., Zutter U. *Chimia*, 2007, Vol. 61, pp.93-99.
47. Karpf M., Trussardi R. *J. Org. Chem.*, 2001, Vol. 66, pp.2044-2051.
48. Federspiel M., Fischer R., Hennig M., Mair H.-J., Oberhauser T., Rimmler G., Albiez T., Bruhin J., Estermann H., Gandert C., Gockel V., Gotzo S., Hoffmann U., Huber G., Janatsch G., Lauper S., Rockel-Stabler O., Trussardi R., Zwahlen A. G. *Org. Process Res. Dev.*, 1999, Vol. 3, pp.266-274.
49. Rohloff J. C., Kent K. M., Postich M. J., Becker M. W., Chapman H. H., Kelly D. E., Lew W., Louie M. S., McGee L. R., Prisbe E. J., Schultze L. M., Yu R. H., Zhang L. *J. Org. Chem.*, 1998, Vol. 63, pp.4545-4550.
50. Schade D., Kotthaus J., Riebling L., Kotthaus J., Mueller-Fielitz H., Raasch W., Koch O., Seidel N., Schmidtke M., Clement B. J. *Med. Chem.*, 2014, Vol. 57, pp.759-769.
51. Bauch E., Reichmann D., Mendel R.-R., Bittner F., Manke A.-M., Kurz P., Girreser U., Havemeyer A., Clement B. *ChemMedChem*, 2015, Vol. 10, pp.360-367.
52. Schwarz L., Girreser U., Clement B. *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, Vol. 9, pp.1961-1975.
53. Ouattara M., Wein S., Calas M., Hoang Y. V., Vial H., Escale R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, Vol. 17, pp.593-596.
54. Kode N. R., Vanden Eynde J. J., Mayence A., Wang G., Huang T. L. *Molecules*, 2013, Vol. 18, pp.11250-11263.
55. Kitamura S., Fukushi I., Miyawaki T., Kawamura M., Terashita E., Naka T. *Chem. Pharm. Bull.*, 2001, Vol.49, pp.268-277.

Надійшла до редакції 22.01.2016 р.

УДК 547.781.4 + 547.789 + 615.012: 547.79

СИНТЕЗ, ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НОВИХ ІМІДАЗОЛ-ТІАЗОЛІДИНОВИХ ГІБРИДНИХ СТРУКТУР

В.О.Чорноус*, О.Я.Мельник**, О.М.Глебов**, М.В.Тихоненко**, Л.М.Шеремета**,
О.К.Ярош***, О.М.Денисенко****, Р.В.Родік****, М.В.Вовк****

* Буковинський державний медичний університет
58000, м. Чернівці, пл. Театральна, 2. E-mail: vchornous@gmail.com

** Івано-Франківський національний медичний університет

*** ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

**** Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: 4-хлоро-5-формілімідазоли; 1,3-тіазолідин-4-он; імідазол-тіазолідинові структури; синтез; гіпоглікемічна активність; гостра токсичність

Наведена коротка характеристика цукрового діабету 2-го типу як захворювання, пов'язаного із порушенням вуглеводного обміну, спричиненого переважно інсулінорезистентністю та відносною інсулінонедостатністю. Відзначено, що під впливом препаратів ряду глітазонів можливе виникнення патологій, що є вагомою підставою для системного пошуку нових біоактивних та безпечних для людини сполук гіпоглікемічної дії. Зважаючи на широкий спектр біологічної активності похідних імідазолу та 1,3-тіазолідину, було здійснено синтез їх нових гібридних структур – 5-[(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів та їх екзогідрованих аналогів 5-[(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів. Запропонована препаративно зручна схема їх одержання, яка базується на конденсації доступних 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів із 1,3-тіазолідин-4-оном із подальшим гідруванням сформованого екзоциклічного іліденового зв'язку. Результати біомедичних досліджень отриманих сполук у дозах 100, 10 та 1 мг/кг показали, що вони проявляють високу гіпоглікемічну активність, яка на 55% перевершує дію тест-препарату піоглітазону. Гостра токсичність (LD_{50}) найдоступнішого 5-[(1-(4-толіл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діону складає 1292,92 мг/кг при внутрішньоочеревинному шляху введення.

THE SYNTHESIS, HYPOGLYCEMIC ACTIVITY AND ACUTE TOXICITY OF NEW IMIDAZOLE-THIAZOLIDINES HYBRID STRUCTURES

V.O.Chornous, O.Ya.Mel'nyk, O.M.Hliebov, M.V.Tykhonenko, L.M.Sheremeta, O.K.Yarosh, O.M.Denysenko, R.V.Rodyk, M.V.Vovk

Key words: 4-chloro-5-formylimidazoles; 1,3-thiazolidine-4-one; imidazole-thiazolidine structure; synthesis; hypoglycemic activity; acute toxicity

The article presents a brief description of diabetes type 2 as a disease related with carbohydrate metabolism disorder mainly caused by insulin resistance and relative insulin deficiency. It has been noted that pathologies may appear under the action of drugs of the glitazone group; it is a major cause for systematic search for new bioactive and safe compounds with the hypoglycemic action. Considering the wide range of the biological activity of imidazole derivatives and 1,3-thiazolidine the synthesis of new hybrid structures – 5-[(1-aryl-4-chloro-1H-imidazole-5-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-diones and their exohydrated analogues – 5-[(1-aryl-4-chloro-1H-imidazole-5-yl)methyl]-1,3-thiazolidine-2,4-diones has been carried out. A preparative suitable scheme for their obtaining has been proposed, it is based on condensation of available 1-aryl-4-chloro-5-formylimidazoles with 1,3-thiazolidine-4-one and further hydrogenation of the exocyclic ylidene bond formed. The results of biomedical studies of the compounds obtained in the doses of 100, 10 and 1 mg/kg have shown that they have a strong hypoglycemic activity, which exceeds the effect of test drug pioglitazone by 55%. The acute toxicity (LD_{50}) of 5-[(1-(4-tolyl)-4-chloro-1H-imidazole-5-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-dione is 1292.92 mg/kg when injected intraperitoneally.

СИНТЕЗ, ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НОВЫХ ИМИДАЗОЛ-ТИАЗОЛИДИНОВЫХ ГИБРИДНЫХ СТРУКТУР

В.О.Чорноус, О.Я.Мельник, А.М.Глебов, М.В.Тихоненко, Л.Н.Шеремета, О.К.Ярош, О.М.Денисенко, Р.В.Родик, М.В.Вовк

Ключевые слова: 4-хлор-5-формилимидазолы; 1,3-тиазолидин-4-он; имидазол-тиазолидиновые структуры; синтез; гипогликемическая активность; острая токсичность

Приведена краткая характеристика сахарного диабета 2-го типа как заболевания, которое связано с нарушением углеводного обмена, обусловленного преимущественно инсулинорезистентностью и относительной инсулинонедостаточностью. Отмечено, что под действием препаратов ряда глитазонов возможно возникновение патологий, что является весомой причиной для системного поиска новых биологически активных и безопасных для человека соединений гипогликемического действия. С учетом широкого спектра биологической активности производных имидазола и 1,3-тиазолидина осуществлен синтез их новых гибридных структур 5-[(1-арил-4-хлор-1H-имидазол-5-ил)метилен]-1,3-тиазолидин-2,4-дион и их экзогидрированных аналогов – 5-[(1-арил-4-хлор-1H-имидазол-5-ил)метил]-1,3-тиазолидин-2,4-ди-

онов. Предложена препаративно удобная схема их получения, которая основана на конденсации доступных 1-арил-4-хлор-5-формилимидазолов с 1,3-тиазолидин-4-оном с последующим гидрированием сформированной экзоциклической илиденовой связи. Результаты биомедицинских исследований полученных соединений в дозах 100, 10 та 1 мг/кг показали, что они проявляют мощную гипогликемическую активность, которая на 55% превышает действие тест-препарата пиоглитазона. Острая токсичность (LD_{50}) наиболее доступного 5-[(1-(4-толил)-4-хлор-1H-имидазол-5-ил]метилен]-1,3-тиазолидин-2,4-диона составляет 1292,92 мг/кг при интраперитонеальном введении.

В останні роки цукровий діабет другого типу (ЦД-2) набув безпрецедентних темпів поширення і став однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я як у розвинутих країнах, так і в країнах, що розвиваються. За прогнозами експертів ВООЗ число хворих на цей тип діабету до 2030 р. сягне 552 млн осіб [1].

Основною причиною високої інвалідизації і смертності хворих працездатного віку є макро- і мікросудинні ускладнення ЦД-2. В патогенезі їх розвитку і прогресування ключова роль належить хронічній гіперглікемії [2], адже навіть межеве підвищення рівня глюкози в крові викликає достовірний ріст поширеності серцево-судинної патології.

Масштабні рандомізовані дослідження [3-7] виявили значення жорсткого гіпоглікемічного контролю в зниженні ризику розвитку діабетичних судинних ускладнень, що вимагає проведення агресивної тактики лікування ЦД-2 із використанням ефективних і безпечних цукрознижуючих препаратів, що дозволить досягти цільового рівня глікемії і попередити прогресування атеросклерозу [8, 9].

Серед вживаних на теперішній час пероральних цукрознижуючих препаратів найпотужнішою дією характеризуються сполуки ряду тiazолідиндіонів (ТЗД), для яких ще використовується узагальнююча назва «глiтазони». Препарати цієї групи є синтетичними лігандами ядерних γ -рецепторів, які активуються проліфератором пероксином – PPAR γ . Їх основний терапевтичний ефект полягає у збільшенні чутливості периферійних тканин до інсуліну і, як наслідок – у поліпшенні утилізації глюкози. Дія препаратів пов'язана з їх впливом на експресію генів в адипоцитах і активацією диференціювання преадипоцитів в адипоцити, що приводить до утворення популяції чутливих до інсуліну жирових клітин [10]. При цьому терапія ТЗД сприяє зниженню ризику розвитку ускладнення серцево-судинних захворювань: гіперглікемії, гіпертонії, дисліпідемії, маркерів ендотеліального запалення, а також маркерів підвищеного тромбоутворення [11].

В той же час під впливом глітазонів у пацієнтів можливе підвищення чутливості до інсуліну гепатоцитів та периферійних тканин, зростання інсулінозалежних витрат глюкози, зменшення виведення глюкози з печінки, зниження рівня глюкози, інсуліну і глюкозильованого гемоглобіну у крові, а також інші патології. Зокрема, у 2012 р. було різко обмежене використання медичного препарату піоглітазону [12-14] (5-{4-[2-(5-етилпіри-

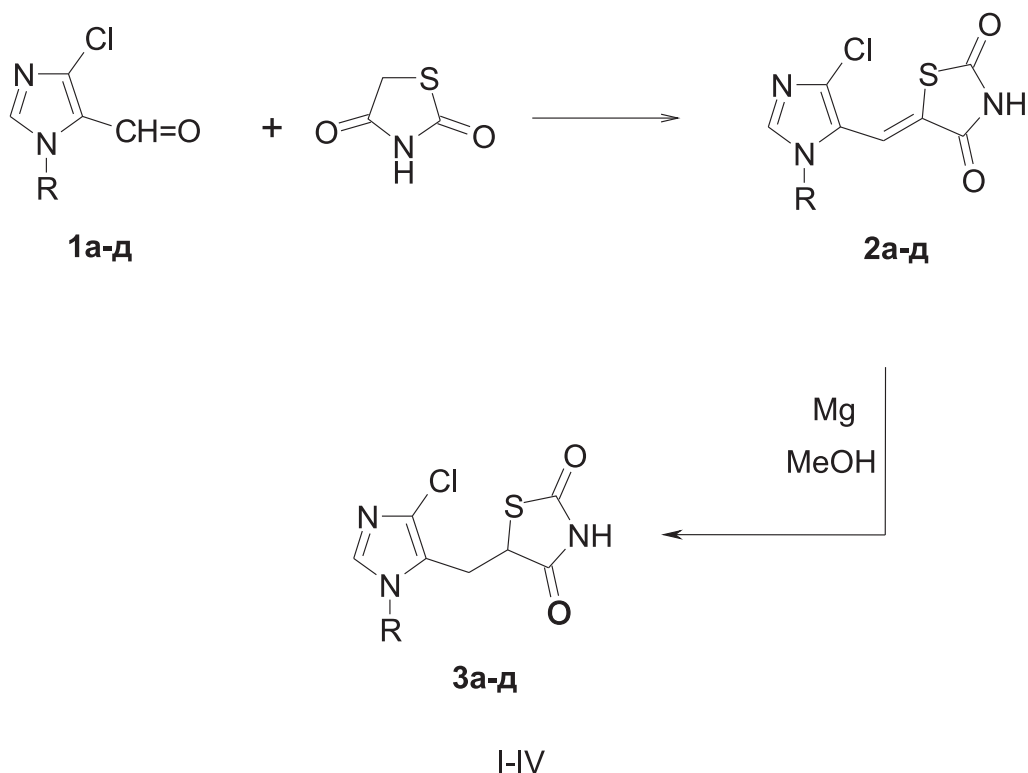
дин-2-іл)етокси]бензил}тиазолідин-2,4-діон), оскільки виникли підозри щодо можливості серйозних побічних кардіоваскулярних ефектів, змін у ліпідному профілі, а також при тривалому застоюванні високого ризику розвитку раку нирок [15]. Перераховані факти є вагомою підставою для системного пошуку нових біоактивних та безпечних сполук гіпоглікемічної дії.

Зважаючи на широкий спектр біологічної активності похідних імідазолу [16, 17] та 1,3-тиазолідину [18, 19], поставлене завдання вирішувалось синтезом їх нових гібридних структур 5-[(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тиазолідин-2,4-діонів **2а-д** та їх екзогідрованих аналогів 5-[(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тиазолідин-2,4-діонів **3а-д**.

Для одержання сполук **2а-е** нами запропонована препаративно зручна схема, яка базується на конденсації доступних 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів **1а-д** [20] із 1,3-тиазолідин-4-оном. Показано, що при двогодинному нагріванні реагентів у киплячому толуолі в присутності каталітичних об'ємів оцтової кислоти та піперидину утворюються цільові продукти з виходами 67-80%. Подальшим відновленням їх экзоциклического $C=N$ зв'язку магнієм у метанольному розчині отримані 5-[(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тиазолідин-2,4-діони **3а-д** із виходами 67-73% (схема).

Утворення гібридних імідазол-тиазолідинових структур підтверджено результатами вимірів їх фізико-хімічних параметрів (табл. 1-3), серед яких найдоказовішими є спектри ЯМР 1H із синглетами протонів $HC=$ при 7.11-7.30 м.ч. (сполуки **2а-д**) та двома дублетами дублетів діастереотопних протонів метиленової групи в діапазонах 3.09-3.18 та 3.41-3.44 м.ч. та дублетом дублетів протонів H^5 тiazолідинового циклу в діапазоні 4.31-4.40 м.ч. (сполуки **3а-д**). У спектрах ЯМР ^{13}C сигнали атомів вуглецю групи $HC=$ сполук **2а-д** прописуються при 116 м.д., атомів вуглецю метиленового містка – при 25-26 м.ч., а атомів C^5 тiazолідинового циклу – при 50 м.ч.

Результати досліджень впливу сполук **2а,в,д** та **3а,в,д** на концентрацію глюкози в крові лабораторних тварин наведені у табл. 4. Отримані дані переконливо свідчать про їх здатність знижувати вміст глюкози в крові, тобто проявляти гіпоглікемічну дію, причому більш ефективно, ніж референтний препарат піоглітазон. Гіпоглікемічний ефект даних сполук збільшується поступово та досягає максимуму через 3-5 годин, він є дозоза-



1-3, R=Ph (а), 2-MeC₆H₄ (б), 3-MeC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г), 4-MeOC₆H₄ (д).

Схема

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **2а-д**, **3а-д**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2а	74	>250	306	51.33	2.48	13.95	C ₁₃ H ₈ ClN ₃ O ₂ S	51.07	2.64	13.74
2б	76	>250	320	52.68	3.02	13.31	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	52.59	3.15	13.14
2в	76	>250	320	52.32	3.04	13.29	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	52.59	3.15	13.14
2г	80	>250	320	52.40	3.32	13.31	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	52.59	3.15	13.14
2д	67	246-247	336	49.83	3.15	12.38	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S	50.08	3.00	12.52
3а	68	201-202	308	50.95	3.09	13.81	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	50.74	3.28	13.65
3б	70	222-223	322	52.54	3.84	12.87	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	52.26	3.76	13.06
3в	69	190-192	322	52.12	3.61	13.24	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	52.26	3.76	13.06
3г	73	195-196	322	52.50	3.85	13.14	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	52.26	3.76	13.06
3д	67	146-147	338	50.03	3.38	12.27	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S	49.78	3.58	12.14

лежним, тобто максимальний ефект спостерігається в дозі 100 мг/кг.

Проміж тестованих речовин найбільшою активністю відзначаються сполуки **2в** та **3а** (кожна в своїй групі), які було обрано для більш детальних досліджень. Відносні (у відсотках) зміни вмісту глюкози в крові після введення даних сполук наведено у табл. 5 та на рисунку. Так, сполука **2в** вже з другої години після введення викликає тривалий гіпоглікемічний ефект (до 55%) значно більший, ніж у піоглітазону. Сполука **3а** в аналогічних дозах теж перевершує піоглітазон, але діє більш

повільно. Суттєвою і достовірною різницею в дії цих класів сполук є швидкість настання гіпоглікемічного ефекту, що добре видно з рисунку. У сполуки **2в** він розвивається швидше за сполуку **3а**, але різниця між ефективністю в точках 3, 5 та 8 год вже не є достовірною, тобто сполуки діють практично з однаковою ефективністю. Через 24 год сполука **2в** знову достовірно більш ефективна, ніж **3а**.

Таким чином, відновлення подвійного зв'язку у сполуках **2а,в,д** як метод їх структурного наближення до піоглітазону не приводить до посилення гіпоглікемічної дії і навіть зменшує швидкість

Таблиця 2

ІЧ- та ЯМР ¹H спектри сполук **2а-д, 3а-д**

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, ν, см ⁻¹				Спектри ЯМР ¹ H, δ, м.ч.
	C=C	C=O	C=O	N-H	
2а	1612	1711	1740	3476	7.30 с (1H, HC=), 7.52-7.61 м (5H _{аром.}), 8.24 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.60 (NH).
2б	1614	1713	1742	3470	2.04с (3H, CH ₃), 7.11с (1H, HC=), 7.44-7.53м (4H _{аром.}), 8.16с (1H, H ² _{імідазол}), 12.58 с (1H, NH).
2в	1614	1715	1744	3472	2.39с (3H, CH ₃), 7.29-7.49 м (5H, 4H _{аром.} +HC=), 8.18с (1H, H ² _{імідазол}), 12.52с (1H, NH).
2г	1611	1710	1742	3475	2.40 с (3H, CH ₃), 7.27 с (1H, HC=), 7.40 с (4H _{аром.}), 8.19 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.58 (1H, NH).
2д	1614	1708	1745	3478	3.84 с (3H, CH ₃ O), 7.08 д (2H _{аром.} , J8.8Гц), 7.26 с (1H, HC=), 7.45 д (2H _{аром.} , J8.8Гц), 8.17 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.59с (1H, NH).
3а		1703	1755	3470, 3482	3.18 дд (1H, ¹ J16.0 Гц, ² J5.6 Гц), 3.43 дд (1H, ¹ J 16.0 Гц, ² J 5.0 Гц), 4.39 дд (1H, ¹ J 10.0 Гц, ² J 5.0 Гц), 7.29-7.58 м (5H _{аром.}), 7.86с (1H, H ² _{імідазол}), 12.09 с (1H, NH).
3б		1700	1752	3470, 3486	3.09 дд (1H, ¹ J15.8 Гц, ² J5.2 Гц), 3.41 дд (1H, ¹ J15.8 Гц, ² J5.2 Гц), 4.31 дд (¹ J10.4 Гц, ² J5.2 Гц), 7.39-7.49 м (4H _{аром.}), 7.80 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.08с (1H, NH).
3в		1702	1755	3474, 3489	2.39 с (3H, CH ₃), 3.16 дд (1H, ¹ J 16.2 Гц, ² J5.0 Гц), 3.44 дд (1H, ¹ J 16.2 Гц, ² J 5.0 Гц), 4.39 дд (1H, ¹ J 12.0 Гц, ² J 5.2 Гц), 7.27-7.48м (4H _{аром.}), 7.82с (1H, H ² _{імідазол}), 12.44с (1H, NH).
3г		1701	1754	3476, 3490	2.38 с (3H, CH ₃), 3.18 дд (1H, ¹ J16.0Гц, ² J5.2Гц), 3.42 дд (1H, ¹ J16.0Гц, ² J5.2 Гц), 4.40 дд (1H, ¹ J10.0 Гц, ² J5.0 Гц), 7.40 с (4H _{аром.}), 7.80 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.08 с (1H, NH).
3д		1703	1757	3472, 3484	3.14 дд (1H, ¹ J16.2 Гц, ² J5.2 Гц), 3.44 дд (1H, ¹ J16.2 Гц, ² J5.2 Гц), 4.40 дд (1H, ¹ J9.8Гц, ² J5.2 Гц), 7.09 д (2H _{аром.} , J8.6 Гц), 7.43 д (2H _{аром.} , J8.6 Гц), 7.78 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.01с (1H, NH).

Таблиця 3

Спектри ЯМР ¹³C сполук **2а-д, 3а-д**

Сполука	δ, м.ч.									
	H ₃ C (CH ₃ O)	H ₂ C	HC=	C ⁵ тiazолідин	C ⁵ імідазол	C ⁴ імідазол	C ² імідазол	C ⁴ тiazолідин	C ² тiazолідин	C _{аром.}
2а			116.82	121.86	125.65	131.43	140.08	166.53	167.72	125.72, 129.28, 129.82, 134.86
2б	16.33		116.00	122.29	124.43	131.59	140.53	166.75	167.41	127.04, 128.28, 130.15, 131.39, 133.77, 135.33
2в	18.74		116.27	122.73	124.17	132.11	140.18	166.32	167.48	126.88, 127.94, 129.86, 131.44, 133.52, 135.70
2г	20.32		116.90	121.85	125.44	131.14	139.94	166.66	167.42	125.52, 130.03, 132.29, 139.28
2д	55.36		116.71	122.09	125.08	131.13	140.24	166.72	167.46	114.62, 127.17, 127.52, 159.89
3а		25.98		50.45	127.71	128.14	136.65	174.67	171.20	126.02, 129.04, 129.59, 135.33
3б	16.88	25.92		50.36	122.68	127.34	136.47	174.88	171.14	128.07, 127.89, 129.83, 131.26, 134.07, 135.72
3в	20.47	25.98		50.05	122.99	128.05	136.53	174.65	171.16	122.65, 126.38, 129.61, 129.91, 135.21, 139.61
3г	20.65	26.00		50.24	122.71	128.00	136.57	174.65	171.15	125.74, 130.05, 132.82, 138.92
3д	55.07	25.12		50.17	122.41	128.74	136.44	172.68	170.64	115.07, 126.93, 127.80, 157.14

Таблиця 4

Динаміка змін рівня глюкози в крові мишей у різні періоди після перорального введення сполук **2a, в, д, 3a, в, д**

Сполука	Доза, мг/кг	Вихідний рівень	Час після введення речовин, год				
			1	3	5	8	24
Контроль	0,3 мл	7,4±0,2	7,3±0,3	6,6±0,2	6,9±0,3	6,9±0,3	7,3±0,2
Піоглітазон	1	7,2±0,5	6,9±0,4	6,3*±0,3	6,5*±0,3	6,5*±0,3	7,4±0,3
	10	6,5±0,4	6,2±0,4	5,2*±0,3	5,7*±0,5	5,8*±0,4	7,0±0,3
	100	7,1±0,5	6,6±0,4	5,7*±0,4	5,1*±0,3	6,1*±0,4	7,0±0,5
2a	1	8,0±0,6	5,7*±0,5	5,8**±0,4	6,3*±0,5	7,1±0,6	7,8±0,7
	10	8,0±0,7	6,1±0,6	5,9*±0,5	5,8*±0,5	6,2*±0,5	7,4±0,6
	100	7,9±0,6	5,6**±0,5	4,7**±0,3	5,2**±0,4	4,8**±0,4	6,5±0,5
2в	1	8,5±0,6	6,6±0,6	5,4*±0,4	5,2*±0,4	5,9*±0,4	7,4±0,6
	10	7,4±0,6	5,7**±0,5	4,7**±0,3	4,0**±0,2	4,8**±0,3	6,4±0,5
	100	7,9±0,5	5,4**±0,3	3,8**±0,2	3,5**±0,2	4,2**±0,2	6,7*±0,4
2д	1	9,5±0,7	7,5±0,5	7,8±0,5	7,7±0,6	8,1±0,7	8,7±0,7
	10	7,4±0,5	5,8*±0,4	5,9*±0,5	5,7*±0,4	5,5*±0,5	7,0±0,6
	100	6,8±0,5	4,9**±0,4	4,5*±0,4	4,0**±0,2	3,6**±0,2	5,3*±0,6
3a	1	8,5±0,5	7,4±0,6	6,1**±0,5	5,4**±0,5	6,1**±0,5	8,0±0,6
	10	8,5±0,6	7,1±0,5	5,7**±0,4	4,9**±0,3	4,7**±0,3	8,1±0,5
	100	8,8±0,4	7,5±0,4	4,8**±0,2	4,1**±0,2	4,4**±0,2	7,6±0,4
3в	1	8,1±0,6	6,8±0,5	5,6*±0,3	5,9*±0,4	6,1*±0,5	7,2±0,7
	10	5,8±0,5	4,7±0,4	3,4**±0,3	4,5*±0,3	4,5*±0,4	6,0±0,6
	100	7,8±0,6	5,2*±0,5	4,5**±0,5	4,5**±0,5	5,9*±0,6	7,0±0,6
3д	1	9,0±0,5	7,1±0,6	5,9*±0,4	6,6*±0,4	7,6*±0,5	8,6±0,6
	10	8,9±0,7	7,1±0,5	5,6*±0,4	5,8*±0,4	7,2±0,5	8,4±0,6
	100	9,1±0,7	6,9*±0,5	5,7*±0,4	5,9*±0,4	7,4±0,5	8,4±0,7

Примітки: * – P<0,05 відносно вихідного рівня; ** – P<0,05 відносно вихідного рівня та піоглітазону.

Таблиця 5

Порівняльна динаміка змін рівня глюкози (в %) в крові мишей у різні періоди після перорального введення сполук **2в, 3a**

Сполука	Доза, мг/кг	Вихідний рівень	Час після введення речовин, год				
			1	3	5	8	24
Контроль	0,3 мл	100%	-0,5±0,03	-10,5±1,0	-5,8±0,4	6,1±0,4	-0,02±
Піоглітазон	1	100%	-2,2±0,2	-11,7±0,8	-8,2±0,6	-8,3±0,6	3,5±0,3
	10	-"	-4,3±0,3	-18,1±1,0	-12,5±1,1	-9,7±0,7	9,1±0,5
	100	-"	-6,0±0,4	-18,6±1,7	-28,1±2,2	-13,3±1,2	1,2±0,2
2в	1	100%	-22,8*±2,1	-36,7*±2,9	-38,4±2,4	-30,1±2,1	-13,2*±1,4
	10	-"	-22,2*±2,0	-36,5±2,3	-45,4±2,3	-35,4±2,2	-13,1*±1,1
	100	-"	-31,4*±2,4	-51,6±2,7	-55,5±3,2	-46,8±2,2	-15,5±1,3
3a	1	100%	-11,9*±1,0	-29,0*±2,4	-36,2±3,4	-28,3±2,3	-6,2*±0,6
	10	-"	-15,9*±1,1	-31,8±2,3	-41,2±2,5	-44,4±2,8	-4,4*±0,4
	100	-"	-15,7*±1,7	-45,5±2,0	-53,1±2,6	-49,8±2,3	-13,1±1,4

Примітки: * – P<0,05 достовірні різниця між сполуками **2в** та **3a** в аналогічних дозах.

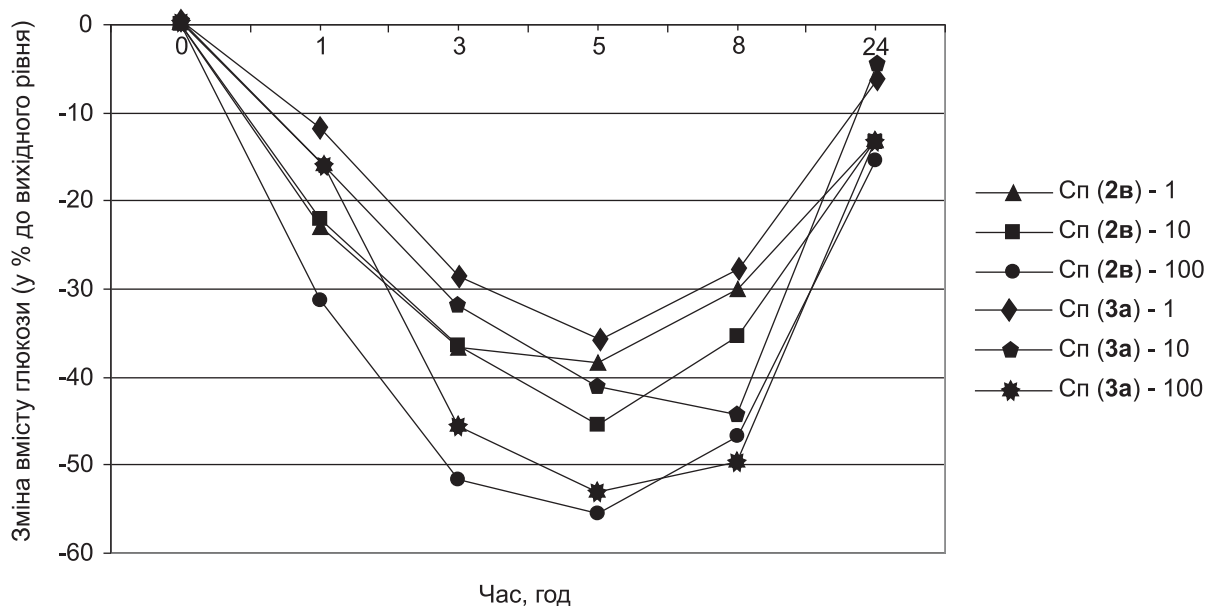


Рис. Вплив досліджуваних сполук Сп (2в) та Сп (3а) в дозах 1, 10 та 100 мг/кг на концентрацію глюкози в крові мишей.

настання ефекту та його тривалість. Загалом синтезовані сполуки після їх доклінічних досліджень та ретельного вивчення безпечності можуть стати перспективними претендентами для створення нових гіпоглікемічних засобів.

За результатами прогнозування параметрів гострої токсичності для найбільш доступної сполуки **2г** у програмі GUSAR було визначено, що LD_{50} при внутрішньоочеревинному шляху введення складає 759,1 мг/кг маси тіла, LD_{50} при пероральному введенні складає 1412 мг/кг маси тіла. Досліджувана сполука програмним забезпеченням GUSAR була віднесена до V класу токсичності при внутрішньоочеревинному введенні та до IV класу токсичності – при пероральному.

Грунтуючись на отриманих за допомогою програми GUSAR розрахункових даних, досліджувана сполука була введена експериментальній групі тварин «Дослід 1400 п/о» пероральним шляхом з розрахунку 1400 мг/кг маси тіла. Одразу після введення ДС було відзначено незначне пригнічення тварин, що супроводжувалось зменшенням рухової активності та відмовою від їжі та води. Впродовж перших 3-4 год тварини групувались в куті клітки, частота дихальних рухів залишалась майже незмінною, але вже через 5 год вказані симптоми зникали і тварини не відрізнялись за поведінковими показниками від інтактних тварин. Впродовж наступних 14 діб загибелі тварин виявлено не було, LD_{50} у даної групи тварин визначити не вдалося.

У групі тварин «Дослід 1000 в/о» загинула 1 тварина через 19 годин після введення індивідуальної розрахованої дози сполуки, а в групі тварин «Дослід 1400 в/о» загинуло 4 тварини: через 1,5 години, через 5 годин, через 19 та 20 годин після введення розрахованої індивідуальної дози ДС.

Відповідно розрахункові параметри гострої токсичності при внутрішньоочеревинному шляху введення склали: $LD_{16} = 1009,49$ мг/кг, $LD_{50} = 1292,92$ мг/кг, $LD_{84} = 1576,35$ мг/кг та $LD_{100} = 1718,06$ мг/кг.

Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри сполук у KBr записані на приладі UR-20 в таблетках KBr. Спектри ЯМР¹H та ¹³C в ДМСO-d₆ виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13, 125.75 МГц відповідно), внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі Agilent 1100\DAD\HSD\VLG 119562.

5-[(1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-они (2а-д). До суміші 0,005 Моль відповідного 5-форміл-4-хлороімідазолу (**1а-д**), 0,59 г (0,005 Моль) 1,3-тіазолідин-2,4-діону у 20 мл сухого толуолу додають 0,5 мл оцтової кислоти та 0,5 мл піперидину. Суміш нагрівають при кипінні впродовж 2-х год, осад, що утворився, відфільтровують, промивають етанолом, водою та кристалізують із диметилформаміду.

5-[(1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони (3а-д). До 30 мл сухого метанолу при перемішуванні додають 0,12 г (0,005 Моль) магнію (стружки) і 1 кристалик йоду, а через 5 хв додають 0,001 Моль відповідного [(імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діону (**2а-д**). Реакційну суміш перемішують до розчинення магнію, фільтрують, фільтрат підкислюють оцтовою кислотою і додають 50 мл води. Органічну фазу екстрагують метиленхлоридом, сушать, випарюють розчинник, залишок кристалізують з етанолу.

Експериментальна біомедична частина

Гіпоглікемічну активність отриманих сполук досліджували у відповідності до методичних ре-

комендацій [21] на білих безпородних мишах обох статей масою 20-30 г. Тварин розділяли на 3 групи: 1) контрольна, в якій тваринам перорально зондом вводили розчинник: 0,1 мл диметилсульфоксиду + 0,2 мл 3% крохмального гелю; 2) група мишей, яким вводили препарат порівняння піоглітазон; 3) піддослідна група мишей, які отримували синтезовану сполуку у вказаному розчиннику.

Первинний скринінг давав можливість відібрати похідні з наявною здатністю впливати на концентрацію глюкози в крові, порівняти їх гіпоглікемічний ефект з дією референтного препарату. Оцінку проводили шляхом порівняння змін концентрації глюкози в крові перед введенням досліджуваних речовин та через 1, 3, 5, 8 та 24 год після цього. Рівень глюкози в капілярній крові з хвоста миші визначали глюкометром BIONIME Rightest GM 110 (Швейцарія) зареєстрованим у МОЗ України за №7674/2008. Сполуки вводили в дозах 1, 10 та 100 мг/кг для відбору найактивніших з них.

Отримані результати обробляли з визначенням достовірності відмінностей між показниками піддослідних і контрольних тварин та препаратом порівняння ($p \leq 0.05$) за методикою [22].

Експериментальне дослідження гострої токсичності згідно з рекомендаціями [21] проведене на 34 білих безпородних лабораторних щурах середньою масою 160-180 г, які після карантину були випадково розподілені на 5 груп: групу «Контроль 1400 і» склали інтактні тварини; тваринам групи «Дослід 1400 п/о» ДС за допомогою зонду вводили у шлунок у 2%-ному крохмальному гелі із розрахунку 1400 мг/кг маси тіла; тваринам групи «Контроль 1400 в/о» внутрішньоочередовно вводили суміш диметилсульфоксиду з водою для

ін'єкцій у співвідношенні 1:2 у кількості 1,5 мл; тваринам групи «Дослід 1400 в/о» та «Дослід 1000 в/о» ДС з розрахунку відповідно 1400 мг/кг та 1000 мг/кг маси тіла вводили внутрішньоочередовно у 1,5 мл суміші диметилсульфоксиду з водою для ін'єкцій у співвідношенні 1:2.

Визначення параметрів гострої токсичності при експериментальному дослідженні проводили шляхом одноразового введення ДС. Спостереження за тваринами проводили протягом 14 діб, причому протягом першої доби за тваринами спостерігали безперервно. З метою реєстрації картини інтоксикації враховували загальний стан тварин, поведінкові реакції, динаміку зміни маси тіла, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість та оборотність, а також терміни загибелі щурів. Розрахунок LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} та LD_{100} здійснювали методом найменших квадратів із використанням пробіт-аналізу. Тварин усіх груп утримували на стандартному раціоні віварію з доступом до води та їжі *ad libitum*.

Висновки

1. Конденсацією доступних 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів із 1,3-тіазолідин-4-оном синтезовані 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони, відновленням яких магнієм у метанолі отримані їх екзогідровані аналоги 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони.

2. Результати біомедичних досліджень отриманих сполук у дозах 100, 10 та 1 мг/кг показали, що вони проявляють потужну гіпоглікемічну активність, яка значно перевершує дію тест-препарату піоглітазону.

Література

1. Sunstov Yu. I. *Sakharnyi diabet*, 2012, No.1, pp.6-11.
2. Cleary P., Orhard T., Zimman B. *Coronary calcification in the diabetes control and complication trial (DCCT/EDIC) cohort for the DCCT/EDIC study group program and abstract of ADA 63-rd Annual Scientific Session*. New Orleans, Louisiana, 2003.
3. Yarosh O. K. *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*, 2011, No.5(24), pp.390-392.
4. Turner R. *The Lancet*, 1998, Vol. 352, pp.837-852.
5. Kahn S. E., Zimman B., Lachin J. M. *Diabetes Care*, 2008, Vol. 31, pp.845-851.
6. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. *New England Journal of Medicine*, 2008, Vol. 358, pp.2560-2572.
7. Wilcox R., Kupfer S., Erdman E. *American Heart Journal*, 2008, Vol. 155, pp.712-717.
8. Halmann R. R., Paul S. K., Bethel M. A. *New England Journal of Medicine*, 2008, Vol. 359, pp.1577-1589.
9. Gaede P., Valentine W. J., Palmer A. J. *Diabetes Care*, 2008, Vol. 31, pp.1510-1515.
10. Arner P. *Diabetes Obesity Metabolism*, 2001, Vol. 3, pp.11-19.
11. Kendall D. M., Sobel B. E., Coulston A. M., Peters H. A. L., McLean B. K., Peragallo-Dottko V., Buse J. B., Fonseca V. A., Hill J. O., Nesto R. W., Sunyer F. X. *Coronary Artery Disease*, 2003, Vol. 14, pp.335-348.
12. Ikeda H. *36-th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*. Report, 2000,3.
13. Aleksandrov A. A., Kukhareno C. C., Yadrinhinskaya M. H., Shatskaya O. A., Drozdova E. N. *Lechashchii vrach*, 2012, No.11, pp.23-27.
14. Inzucchi S. E. *Journal of American Medicinal Association*, 2002, Vol. 287, No.3, pp.360-372.
15. Mannuci E., Monami M., Lamonna C., Gensini G. F., Marchioni N. *Diabetes Obes Metabolism*, 2008, Vol. 10, No.12, pp.1221-1235.
16. Middlemish D., Watson. *Tetrahedron*, 1994, Vol. 50, No.46, pp.13049-1380.
17. Narasimhan B., Sharma D., Kumar P. *Medicinal Chemistry Research*, 2011, Vol. 20, No.8, pp.1119-1140.
18. Mendgen T., Steuer C., Klein C. D. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, Vol. 55, No.2, pp.743-753.
19. Tomašić T., Mašić L. P. *Expert Opinion of on Drug Discovery*, 2012, Vol. 7, No.7, pp.549-560.
20. Chornous V. A., Grozav A. N., Rusanov E. B., Nesterenko A. M., Vovk M. V. *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, 2011, Vol. 47, No.5, pp.699-706.
21. Stefanov O. V. *Doklinochni doslidzhennia likars'kykh zasobiv (metodychni rekomendstsi)*, K.: Vydavnychiy dim "Avitsenna", 2001, 528 s.
22. Montsevichute-Eringene E. V. *Patologicheskaya fiziologiya*, 1964, No.4, pp.71-78.

Надійшла до редакції 25.11.2015 р.

УДК 615.015.11:547.7/9

ПРОИЗВОДНЫЕ [(N-АРИЛ)ПИПЕРАЗИНИЛ] БУТИЛПИРИМИДИНОВ, ОБЛАДАЮЩИЕ НЕЙРОТРОПНЫМИ И АКТОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ

С.А.Андронати¹, С.Г.Соболева², А.В.Замковая¹, Т.Л.Карасёва¹, И.М.Ракипов¹, Д.И.Цимбал¹

¹ Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины

65080, г. Одесса, Люстдорфская дорога, 86. E-mail: pci.odessa@gmail.com

² Одесский национальный университет им. И.И.Мечникова

Ключевые слова: арилпиперазины; пиримидины; аффинитет; 5-НТ_{1А} рецепторы; нейротропные и актопротекторные свойства

Синтезированы потенциальные лиганды 5-НТ_{1А} рецепторов – арилпиперазины, содержащие в качестве терминальных фрагментов остатки тетрагидропиримидинов, соединения (1-6) и дигидропиримидина (7). Структуры соединений 1-7 были подтверждены методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ¹H-ЯМР. Вещества 2, 3, 4 и 7 ингибировали специфическое связывание радиолганда [³H]8-OH-DPAT с 5-НТ_{1А} рецепторами и обладали аффинитетом к этим рецепторам. По тесту конфликтной ситуации соединения 1-5 и 7 проявили анксиолитические свойства. При этом фенилпиперазинил- и о-толилпиперазинилбутил-4-метил-5-изо-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тио-6-оны (1 и 2) по уровню анксиолитической активности превзошли известный препарат буспирон. Отсутствие этого вида активности у соединения 6, по-видимому, обусловлено различием заместителей у атома N1 пиримидинового ядра соединения 6 и остальных соединений этого ряда. Изучение актопротекторной активности в условиях гипертермии показало, что соединения 1-7 по продолжительности плавания превосходили препарат сравнения бемитил. Для всех соединений были определены дозы ЕД₅₀, которые находились в интервале от 0,04 до 1,0 мг/кг. Самое активное соединение 3 в дозе ЕД₅₀ 0,04 мг/кг в 2,2 раза (на 122%) увеличивает продолжительность плавания крыс по сравнению с бемитилом. Некоторые соединения в дозе 15 мг/кг проявили антигипоксическую активность на моделях гемической (соединения 2-4, 7) и нормобарической гипоксии (соединения 1, 2, 6) и превосходили по активности бемитил (33,5 мг/кг). Синтезированные соединения малотоксичны, значения их LD₅₀ – 150-250 мг/кг.

[(N-ARYL)PIPERAZINIL]BYTHYLPYRIMIDINE DERIVATIVES WITH NEUROTROPIC AND ACTOPROTECTIVE PROPERTIES

S.A.Andronati, S.G.Soboleva, A.V.Zamkova, T.L.Karasyova, I.M.Rakipov, D.I.Tsymbal

Key words: arylpiperazine; pyrimidines; affinity; 5-HT_{1A} receptors; neurotropic and actoprotective properties

In this study the potential ligands of 5-HT_{1A} receptors – arylpiperazines containing the residues of tetrahydropyrimidine as terminal fragments, compounds (1-6) and dihydropyrimidine – (7) have been synthesized. The structures of compounds 1-7 have been confirmed by IR-spectroscopy, mass spectrometry and ¹H-NMR-spectroscopy. Substances 2, 3, 4 and 7 inhibit the specific binding of the radioligand [³H]8-OH-DPAT with 5-HT_{1A} receptors; it has been found that they have a pronounced affinity for these receptors. In the conflict situation test compounds of 1-5 and 7 showed anxiolytic properties, whereas phenylpiperazinil- and o-tolylpiperazinilbutyl-4-methyl-5-izopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-2-thio-6-ones (1 and 2) exceeded the known drug buspirone by the level of the anxiolytic activity. The absence of this activity in compound 6 is probably due to the differences of substituents at N1 atom of the pyrimidine nucleus of compound 6 and other compounds of this series. It has been shown that on the model of hyperthermia all of these compounds in the dose range of 0.04-0.1 mg/kg possessed a high actoprotective activity increased the rat capacity work by 1.4-2.5 times compared to the control. The most active compound 3 in the ED₅₀ dose of 0.04 mg/kg increased the duration of swimming in rats by 2.2 times (122%) compared to bemithylum. Some of the compounds (15 mg/kg) showed antihypoxic activity on the models of hemic (compounds 2-4, 7) and normobaric hypoxia (compounds 1, 2, 6) and exceeded bemithylum (33.5 mg/kg) by their activity. The compounds synthesized are low toxic with the LD₅₀ value of 150-250 mg/kg.

ПОХІДНІ [(N-АРИЛ)ПІПЕРАЗИНІЛ]БУТИЛПІРИМІДИНІВ, ЯКІ ВОЛОДІЮТЬ НЕЙРОТРОПНИМИ ТА АКТОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

С.А.Андронати, С.Г.Соболева, А.В.Замкова, Т.Л.Карасьова, І.М.Ракипов, Д.І.Цимбал

Ключові слова: арилпиперазины; пиримидины; аффинитет; 5-НТ_{1А} рецептори; нейротропні та актопротекторні властивості

Синтезовані потенційні ліганди 5-НТ_{1А} рецепторів – арилпиперазины, які в якості термінальних фрагментів мали залишки тетрагідропіримідинів, сполуки (1-6) та дигідропіримідину (7). Структури сполук 1-7 були підтверджені методами ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії та спектроскопії ¹H-ЯМР. Речовини 2, 3, 4 та 7 інгібували специфічне зв'язування радіоліганду [³H]8-OH-DPAT з 5-НТ_{1А} рецепторами і мають виразний аффинітет до цих рецепторів. За тестом конфліктної ситуації сполуки 1-5 та 7 проявили анксиолітичні властивості. При цьому фенілпиперазиніл- та о-толілпиперазинілбутил-4-метил-5-ізо-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-2-тіо-6-они (1 та 2) за рівнем анксиолітичної активності пе-

ревершили відомий препарат бупірон. Відсутність цього виду активності у сполуки **6**, мабуть, обумовлена відмінністю замісників у атома N1 піримідинового ядра сполуки **6** та решти сполук цього ряду. Вивчення актопротекторної активності в умовах гіпертермії показало, що всі сполуки за тривалістю плавання перевищували препарат порівняння бемітил. Для всіх сполук були визначені дози ED_{50} , які знаходились в інтервалі від 0,04 до 1,0 мг/кг. Показано, що найбільш активною серед вивчених речовин була сполука **3**, яка в дозі ED_{50} 0,04 мг/кг у 2,2 рази (на 122%) збільшувала тривалість плавання щурів порівняно з бемітилом. Деякі сполуки у дозі 15 мг/кг проявили антигіпоксичну активність на моделях гемічної (сполуки **2-4**, **7**) та нормобаричної гіпоксії (сполуки **1**, **2**, **6**) і перевищували за активністю бемітил (33,5 мг/кг). Синтезовані сполуки є малотоксичними, значення їх LD_{50} – 150-250 мг/кг.

Серотонинергическая система ЦНС характеризуется чрезвычайной гетерогенностью рецепторов серотонина – разнообразием их типов и подтипов.

Лиганды серотониновых рецепторов представляют большой интерес в качестве перспективных биологически активных соединений: анксиолитиков, нейрелептиков, антидепрессантов, гипноседативных, анальгетических, антимигреновых средств, стимуляторов когнитивных процессов и др. [1].

Наиболее изучены рецепторы субпопуляции $5-HT_{1A}$. В значительной степени интерес к $5-HT_{1A}$ рецепторам и их лигандам был стимулирован открытием и внедрением в медицинскую практику бупирона – анксиолитика нового поколения, обладающего оригинальным фармакологическим спектром [2] (рис. 1).

В отличие от анксиолитиков 1,4-бенздиазепинового ряда бупирону и его аналогам (ипсапирону, гепирону, тандоспирону, флезиноксану и др.) не характерны миорелаксантные, противосудорожные, снотворные свойства, являющиеся нежелательными побочными эффектами анксиолитиков в ряде ситуаций. Расширение арсенала анксиолитиков, включающих селективные анксиолитики, препаратов короткого и пролонгированного действия, обладающих несколькими полезными свойствами и максимально лишенных токсичных проявлений и нежелательных побочных эффектов, несомненно, позволит повысить эффективность и безопасность нейротропных средств.

Бупириноподобные вещества – лиганды $5-HT_{1A}$ рецепторов соединения различной структуры. Наиболее широко представлены среди них гетарил (арил)пиперазины типа I [3-8].

Гетарил(арил)пиперазиновый фрагмент А считается основным структурным фрагментом, ответственным за связывание соединений I с $5-HT_{1A}$ рецептором. Спейсер В (от 2 до 6 метиленовых групп, чаще всего 4) соединяет фрагмент А с терминальным фрагментом С. По своей структуре терминальные фрагменты обычно являются остатками имидов или амидов (гетероциклических или иных имидов либо амидов) (рис. 2).

Предполагалось, что терминальный фрагмент С способствует образованию супрамолекулярного комплекса «лиганд-рецептор» и его стабилизации [9]. Есть основания считать, что некоторые фрагменты

С также могут генерировать дополнительные фармакологические эффекты. Так, например, нами было показано, что арилпиперазинилбутилбарбитуровые кислоты II обладают выраженным аффинитетом к $5-HT_{1A}$ рецепторам, анксиолитической активностью, а также проявляют гипноседативные и противосудорожные свойства, характерные для веронала и люминала [10, 11] (рис. 3).

Ранее в ряду аминоалкилмеркаптобарбитуровых кислот были обнаружены высокоактивные антигипоксанта, обладающие рядом свойств, характерных для актопротекторов (стимуляторов умственной и физической работоспособности в экстремальных условиях) [12-14].

Представитель этого ряда изотиобрамин ($R^1 = i-C_3H_7$, $R^2 = C_2H_5$, Hal = Cl) был изучен по программе доклинических исследований и проявил себя как перспективное средство профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями потребления организмом кислорода (рис. 4).

Изучение веществ с фармакологическим спектром, сочетающим нейротропные и актопротекторные свойства, представляется целесообразным в плане изыскания биологически активных веществ комплексного действия.

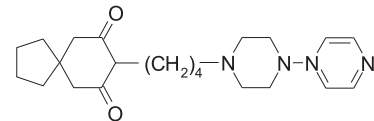


Рис. 1. Структура бупирона.

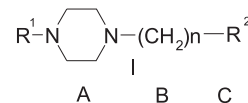


Рис. 2. Структура бупириноподобных веществ.

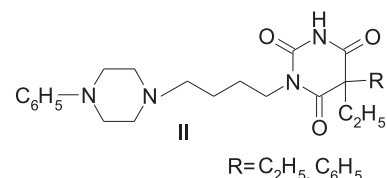


Рис. 3. Структуры арилпиперазинилбутилбарбитуровых кислот.

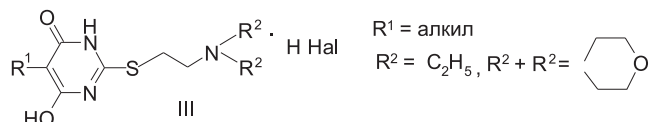


Рис. 4. Структура аминоалкилмеркаптобарбитуровых кислот.

Учитывая особенности фармакологических свойств соединений I-III, в данной работе мы получили потенциальные лиганды 5-НТ_{1А} рецепторов – арилпиперазины, содержащие в качестве терминальных фрагментов остатки тетрагидропиримидинов **1-6** и дигидропиримидина **7** (табл. 1, схема синтеза 1-3). Промежуточными соединениями в синтезе соединений **1-7** являлись 4-метил-5-алкил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-он и 2-тионы, 5-изопропил-2-тионы VII и 5-изопропил-2-(β-диэтиламино)этилмеркапто-1,2-дигидропиримидин-4-ол-2-он VIII. Конденсацией соединений V, VII, VIII с N-(δ-бром)бутиларилпиперазинами в диметилформамиде в присутствии безводного поташа с последующей обработкой продукта спиртовым раствором HCl в среде ацетона были получены гидрохлориды **1-6** и дигидрохлорид **7**. Исходные соединения V и VII получали в условиях, описанных в [15-16], конденсацией производных ацетоуксусного III и малонового VI эфиров с мочевиной либо тиомочевиной или фенилтиомочевиной в соответствии со схемой 1 и 2. Изотиобрамин VIII был синтезирован по методике [12].

Структуры соединений **1-7** были подтверждены методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ¹H-ЯМР. В ИК-спектрах веществ интенсивные полосы поглощения в области 1635-1669 см⁻¹ соответствуют валентным колебаниям связей C=O амидных фрагментов соединений **1-3, 5-7**. Спектр соединения **4** содержит две интенсивные полосы карбонильной группы, соответствующие симметричным и антисимметричным колебаниям связей C=O, что характерно для имидов [17]. Полосы поглощения в области 1365-1340 см⁻¹ соответствуют валентным колебаниям связей C=S [17] молекул веществ **1-3, 5, 6**, что подтверждается отсутствием в указанной области полосы поглощения соединений **4** и **7**. В спектрах соединений **1, 3, 4, 5, 7** присутствуют полосы поглощения групп NH в области 3328-3359 см⁻¹, а полосы поглощения гидроксильных групп соединений **6** и **7** находятся в области 3421-3423 см⁻¹. Спектры ¹H-ЯМР содержат пики всех типов протонов соединений **1-7** (табл. 1).

Структура изотиобрамина VIII ранее была доказана рентгеноструктурным анализом [14].

Экспериментальная химическая часть

Индивидуальность веществ устанавливали методом ТСХ на пластинах Silufol UV 254 в системе растворителей бутанол : уксусная кислота : вода (3:1:1); проявители УФ, пары йода. ИК-спектры записывали на ИК-спектрометре с преобразованием Фурье Shimadzu FTIR -84009 в таблетках KBr. Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на приборе «Bruker» 500 МГц в растворителе DMSO-d₆, внутренний стандарт TMS при 25°C. Масс-спектры элект-

ронного удара регистрировали на масс-спектрометре MX-1321, ионизирующее напряжение – 70 эВ, температура камеры ионизации – 200°C.

4-Метил-5-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2,6-дион (Vb). К суспензии 3 г (0,05 Моль) мочевины и 8,6 г (0,05 Моль) пропилацетоуксусного эфира в 50 мл абсолютного спирта по каплям при перемешивании добавляли алкогольят натрия, приготовленный из 1,1 г (0,05 г – ат) металлического натрия и 50 мл абсолютного спирта. Реакционную смесь нагревали 8-10 часов, основную массу спирта отгоняли, а остаток растворяли в воде. Водный раствор экстрагировали эфиром и подкисляли разбавленной соляной кислотой (1:1) до pH 3. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили и перекристаллизовывали из метанола. Выход составлял 11,0 г (60%). Т. пл. – 247-248°C. Аналогично получали Va и Vc из изопропил- и этилацетоуксусного эфира и тиомочевины.

1-Фенил-5-изопропил-гексагидропиримидин-2-тио-4,6-дион (VII). К алкогольяту натрия, приготовленного из 2,4 г (1 г-ат) натрия в 50 мл абсолютного спирта, при перемешивании добавляли 10,1 г (0,05 Моль) изопропилового эфира и кипятили 10 мин с обратным холодильником, затем добавляли 7,6 г (0,05 Моль) N-фенилтиомочевины. Реакционную смесь, постепенно загустевающую, кипятили 6 ч, добавляли 50 мл воды, фильтровали и подкисляли конц. HCl до pH 4. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой, сушили и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход составлял 6,3 г (52%). Т. пл. – 128-130°C.

4-Метил-5-изопропил-1-[4-м-толилпиперазинил-1]-бутил]-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тио-6-он (3). Смесь 0,37 г (0,002 Моль) 5-изопропил-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тио-6-она (Va), 0,62 г (0,02 Моль) м-толилпиперазинилбутилбромида в 15 мл безводного диметилформамида нагревали 18-29 ч в присутствии 1,5 г безводного поташа. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду и трижды экстрагировали хлороформом. Хлороформные вытяжки промывали водой и сушили безводным сульфатом магния. Хлороформ отгоняли в вакууме, остаток растворяли в безводном ацетоне, подкисляли спиртовым раствором HCl и оставляли в холодильнике. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали безводным ацетоном и эфиром. Выход составлял 0,37 г (41%). Вещества **1,2,4-7** получены в аналогичных условиях.

Экспериментальная биологическая часть

Опыты проводились на белых беспородных крысах самцах массой 180-200 г и мышах самцах массой 18-22 г. Животные содержались на стан-

Таблица 1

Соединение	Т. пл., °С	Выход, %	Брутто-формула	M ⁺	Спектры ¹ H ЯМР хим. сдвиг, м.д.
N-Арилпиперазинилбутил -1,2,3,6-тетрагидропиримидины*					
1	135-137	64.3	C ₂₂ H ₃₂ N ₄ OS·HCl	401	1.20д (6H, 2CH ₃ (i-C ₃ H ₇)); 1.61м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 1.80м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.21с (3H, 4-CH ₃); 2.92м (1H, CH(i-C ₃ H ₇)); 3.20 уш.с. (8H, пиперазин) 3.50м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.80д. (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 6.69-7.23м (5H, фенил); 11.06 уш.с. (1H, NH).
2	195-198	67.1	C ₂₃ H ₃₄ N ₄ OS·HCl	415	1.20д (6H, 2CH ₃ (i-C ₃ H ₇)); 1.72м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 1.87м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.25с (3H, 4-CH ₃); 2.30с (3H, o-CH ₃); 2.98м (1H, CH(i-C ₃ H ₇)); 3.15уш.с. (10H, пиперазин+2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.80д (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 6.98-7.20м (4H, фенил); 11.21уш.с (1H, NH).
3	190-192	41.0	C ₂₃ H ₃₄ N ₄ OS·HCl	415	1.20д (6H, 2CH ₃ (i-C ₃ H ₇)); 1.72м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 1.86м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.26с (3H, 4-CH ₃); 2.33с (3H, m-CH ₃); 2.99с (1H, CH(i-C ₃ H ₇)); 3.15уш.с (8H, пиперазин); 3.52д (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.77д (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 6.67-7.15м (4H, фенил); 11.10уш.с (1H, NH).
4	180-185	48.0	C ₂₃ H ₃₄ N ₄ O ₂ ·HC	399	0.85тр (3H, CH ₃ (C ₃ H ₇)); 1.35м (2H, CH ₂ (C ₃ H ₇)); 1.55м. (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 1.75м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.23с (3H, 4-CH ₃); 2.26с (3H, m-CH ₃); 2.32тр. (2H, CH ₂ (C ₃ H ₇)); 3.14уш.с. (8H, пиперазин); 3.52д (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.77д (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 6.67-7.15м 4H, фенил); 11.10уш.с (1H, NH).
5	158-160	40.0	C ₂₂ H ₃₂ N ₄ OS·HCl	401	0.97тр (3H, CH ₃ (C ₂ H ₅)); 2.35м (2H, CH ₂ (C ₂ H ₅)); 1.69м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 1.86 (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.23с (3H, 4-CH ₃); 2.25с (3H, o-CH ₃); 3.15уш.с (8H, пиперазин); 3.49м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.84м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 6.70-7.20м (4H, фенил); 11.27с (1H, NH).
6	228-230	39.0	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₂ S·HCl	481	1.20д (6H, 2CH ₃ (i-C ₃ H ₇)); 1.60м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 1.81м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.00м (1H, CH(i-C ₃ H ₇)); 3.20уш.с (8H, пиперазин); 3.41м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.80д (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 6.87-7.03м (5H, фенил); 7.24-7.41м (5H, фенил); 9.75 уш.с. (1H, OH).
1-(N-о-Толлилпиперазинилбутил)-2-диэтиламиноэтилмеркапто-5-изопропил-4-окси-1,6-дигидропиримидин-6-он					
7	170-175	41.8	C ₂₈ H ₄₅ N ₅ O ₂ S·2HCl	515	1.16д (6H, 2CH ₃ (i-C ₃ H ₇)); 1.24тр. (6H, 2CH ₃ (N(C ₂ H ₅) ₂)); 1.78м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 1.91м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 2.25с. (3H, o-CH ₃); 3.07м (1H, CH(i-C ₃ H ₇)); 3.16уш.с. 12H, пиперазин, 2CH ₂ (N(C ₂ H ₅) ₂); 3.33д (2H, >N-CH ₂); 3.51уш.с. (4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 4.37тр. (2H, S-CH ₂); 6.08-7.19(5H, фенил); 11.09уш.с. (1H, OH).

* – Структуры соединений на схемах 1-3.

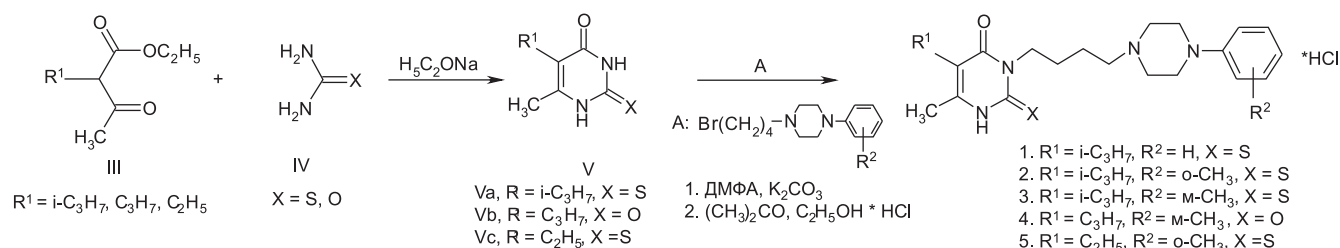


Схема 1. Синтез соединений 1-5.

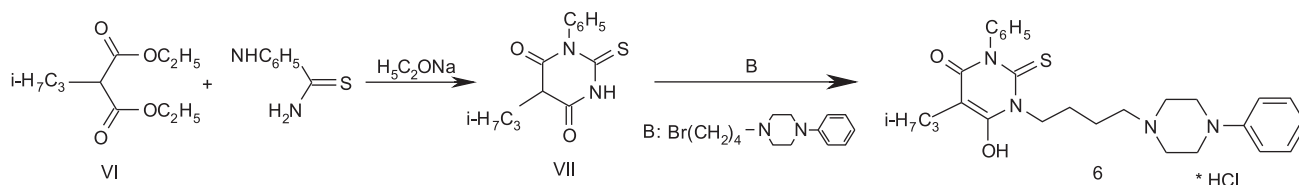


Схема 2. Синтез соединения 6.

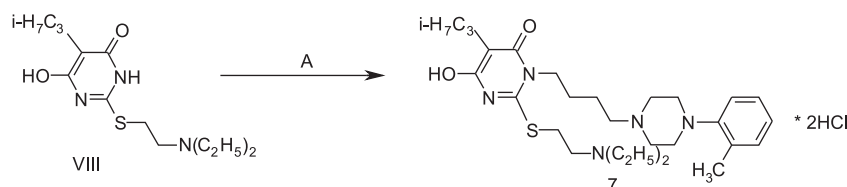


Схема 3. Синтез соединения 7.

дартном рационе в условиях вивария Одесского национального медицинского университета. В качестве препаратов сравнения использовались бупирон (буспар «Bristol Mayers», США) и бемитил (был любезно предоставлен академиком НАН Украины М.О.Лозинским, Институт органической химии НАН Украины) в дозах 10 мг/кг и 33,5 мг/кг, соответственно, за 30 мин до начала экспериментов.

Статистическую обработку данных (обсчет средних величин, ошибок средних величин, коэффициента корреляции, критерия Стьюдента) проводили с использованием стандартного пакета компьютерных программ [18].

Эксперименты на животных выполнены в соответствии с требованием экспериментального протокола European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/ EEC), одобренного Animal Ethical Committee of the University of Calgary.

Эксперимент по связыванию соединений 3-5 и 7 с 5-HT_{1A} рецепторами проводили с использованием фракций синаптических мембран переднего отдела мозга крыс и радиолиганда [³H]8-OH-DPAT (Perkin Elmer). Реакцию связывания проводили в буфере инкубации состава 50·10⁻³ Моль/дм³ трис-НCl буфера, 5·10⁻³ Моль/дм³ CaCl₂, 10·10⁻³ Моль/дм³ паргилина, 5% аскорбиновой кислоты, рН 7,6 при 25°С в течение 40 мин. Остановку связывания осуществляли добавлением к пробе 6 см³ ледяного трис-НCl буфера. Пробы быстро фильтровали (не более 10 с) через стекловолокнистые фильтры GF/B на 12-позиционном харвестере. Фильтры промывали 6 см³ ледяного (4°С) 50·10⁻³ Моль/дм³ трис-НCl буфера (рН 7,4). Подсушенные фильтры помещали во флаконы для измерения радиоактивности, заливали 10 см³ сцинтиллятора Optifase, выдерживали в течение суток при 20°С и измеряли радиоактивность на счетчике Rackbeta 1219 Spectral. Для выявления неспецифического связывания радиолиганда пробы инкубировали в присутствии 1·10⁻⁵ моль/дм³ немеченого 8-OH-DPAT, а специфическое связывание определяли как разность между общим и неспецифическим связыва-

нием. Для определения ингибирующей концентрации IC₅₀ использовали 8 концентраций тестируемого соединения в диапазоне 0,1·10⁻⁹-1·10⁻⁶ моль/дм³. Величина неспецифического связывания радиолиганда (SBo) составила <20% от общего. Расчет величин Ki и IC₅₀ проводили линейаризацией S-образной кривой в координатах Клотца.

Анксиолитическую активность изучали на модели конфликтной ситуации, основанной на столкновении двух рефлексов питьевого и оборонительного в момент потребления воды из поилки. Критерием оценки анксиолитической активности служило число наказуемых взятий воды [11].

Общая двигательная активность оценивалась на модели открытого поля. Во время пребывания животных в открытом поле (3 мин) регистрировали число вставаний на задние лапы (вертикальная двигательная активность), число переходов из квадрата в квадрат (горизонтальная двигательная активность), число заглядываний в отверстия. Сумма этих показаний представляет собой общую двигательную активность [19].

Актопротекторную активность изучали на крысах в пробе принудительного плавания в условиях гипертермии (t = 45°С) с дополнительной нагрузкой (10% от массы тела к корню хвоста). Критерием оценки эффекта было увеличение времени плавания крыс в воде по сравнению с контролем [14, 20].

Антигипоксическую активность изучали на модели гипоксической (гиперкапнической) нормобарической гипоксии, которую вызывали помещением мышей в герметически закрытые прозрачные изолированные емкости объемом 200 мл. Наблюдение продолжали до момента гибели животных. Критерием оценки антигипоксической активности являлось время продолжительности жизни мышей [21, 22].

Гемическую гипоксию вызывали подкожным введением нитрита натрия (200 мг/кг). Антигипоксическую активность оценивали количеством выживших животных и по продолжительности жизни мышей по сравнению с контролем [23].

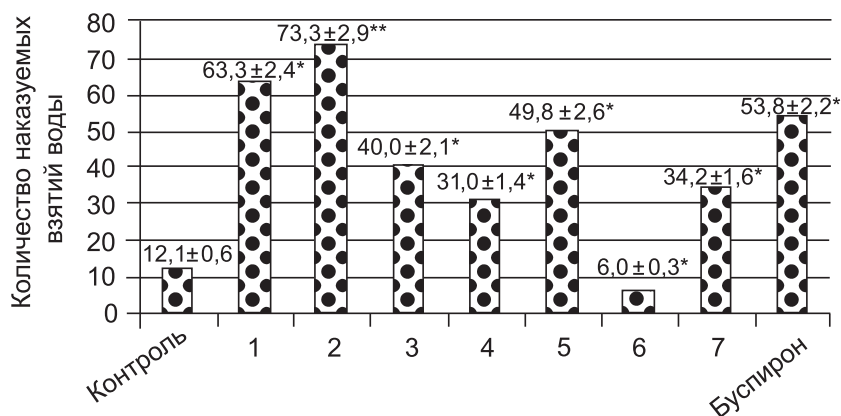


Рис. 5. Анксиолитическая активность соединений (1-7) по методу «Конфликтная ситуация» в опытах на крысах в дозе 10 мг/кг. Примечание: * – при $P \leq 0,05$ к контролю; ** – при $P \leq 0,05$ к буспирону.

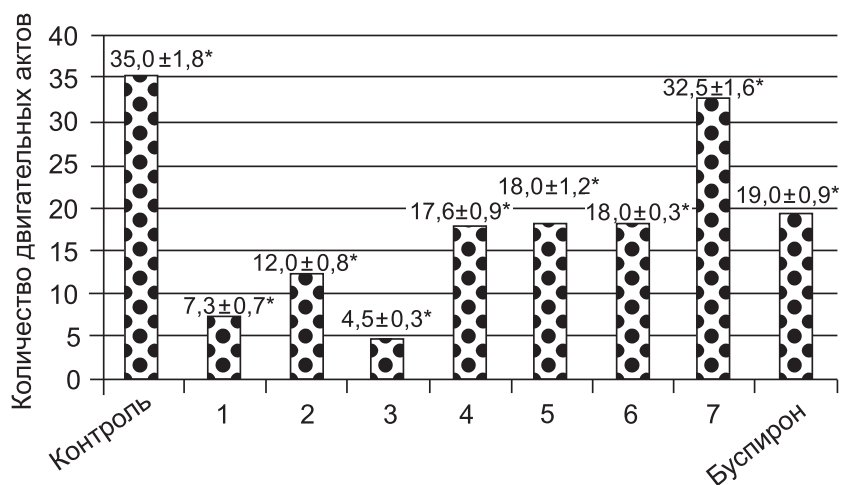


Рис. 6. Общая двигательная активность соединений (1-7) на модели «Открытое поле» в опытах на крысах в дозе 10 мг/кг. Примечание: * – при $P \leq 0,05$ к контролю.

Острую токсичность определяли по методу Литчфилда-Уилкоксона [19].

Результаты и их обсуждение

Изучение способности веществ **2**, **3**, **4** и **7** ингибировать специфическое связывание радиолиганда [^3H]8-ОН-DPAT с 5-HT_{1A} рецепторами показало, что они обладают выраженным аффинитетом к этим рецепторам: величины констант ингибирования K_i , соответственно, $97,02 \pm 10,7$ (**2**), $56,83 \pm 4,01$ (**3**), $40,65 \pm 8,06$ (**4**), $105,73 \pm 6,09$ (**7**) нМ.

Подобно некоторым ранее описанным нами производным арилпиперазинилбутилпиримидинов [14] соединения **1-5** и **7** проявили анксиолитические свойства в тесте конфликтной ситуации (рис. 5). При этом фенилпиперазинил- и *o*-толилпиперазинилбутил-4-метил-5-изо-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-2-тио-6-оны (**1** и **2**) по уровню анксиолитической активности превзошли известный препарат буспирон. В отличие от вышеописанных веществ соединение **6** анксиолитическую активность не проявило. Это, вероятно, связано с различием заместителей в положениях 1 и 3 у этого соединения (фенил- и арилпиперази-

нилбутил, соответственно), тогда как у остальных веществ арилпиперазинильные заместители находятся в положении 1 (рис. 5).

Изучение общей двигательной активности показало, что все изученные соединения за исклю-

Таблица 2

Актопротекторная активность в условиях гипертермии соединений **1-7** на крысах

Соединение	Доза ED ₅₀ (мг/кг)	Время плавления (%) по сравнению с контролем
1	0,5	177,23 ± 7,2**
2	0,1	192,52 ± 8,3**
3	0,04	257,59 ± 12,7**
4	1,0	194,68 ± 3,1**
5	–	–
6	0,75	187,06 ± 4,8**
7	0,35	134,78 ± 4,6
Бемитил	33,5	134,78 ± 2,8
Контроль	–	100 ± 2,2

Примечание: ** – при $P \leq 0,05$ к бемитилу.

Таблиця 3

Антигіпоксическа активність в умовах геміческої і нормобарическої гіпоксії сполучень **1-7** в дозі 15 мг/кг на кривах, n=10

Сполучення	Доза (мг/кг)	Нормобарическа гіпоксія (продовжителюсть життя мишей), %	Геміческа гіпоксія (NaNO ₂ = 200 мг/кг)	
			продовжителюсть життя мишей, %	кількість виживших тварин
1	15	476,2±19,7**	93,0±4,9	6
2	15	98,0±7,9	137,0±3,8*	5
3	15	558,4±22,6**	210,0±9,2**	10
4	15	104,5±5,8	144,0±5,5*	7
5	15	84,4±3,9	80,4±4,1	1
6	15	200,5±8,1*	90,0±4,3	4
7	15	99,3±6,1	125,0±5,9*	4
Бемитил	33,5	250,0±9,9*	150,0±8,2*	5
Контроль	–	100,0±3,1	100,0±2,4	1

Примечание: * – при P≤0,05 к контролю; ** – при P≤0,05 к бемитилу.

ченням **7** проявили более или менее выраженные седативные свойства (рис. 6).

Известно, что одной из существенных особенностей действия актопротекторов является их способность сохранять высокую физическую работоспособность в условиях экстремальных нагрузок [14, 24]. Изучение актопротекторной активности в условиях гипертермии показало, что все изученные нами соединения по продолжительности плавания превосходили препарат сравнения бемитил (табл. 2). Для всех соединений были определены дозы ED₅₀, которые устанавливались по кривой доза-эффект и находились в интервале от 0,04 до 1,0 мг/кг (табл. 2). Показано, что наиболее активным среди изученных веществ оказалось соединение **3**, содержащее *m*-CH₃ в арилпиперазиновой части молекулы и изопропиловый заместитель в терминальном фрагменте, которое в дозе ED₅₀ 0,04 мг/кг в 2,2 раза (на 122%) увеличивает продолжительность плавания крыс по сравнению с бемитилом (ED₅₀ = 33,5 мг/кг). Соединения (**1, 2, 6**) также превосходили по актопротекторной активности бемитил с ED₅₀ 0,1-1,0 мг/кг и на 42-60% увеличивали время плавания животных в горячей воде по сравнению с бемитилом (табл. 2).

Как было показано ранее, соединения с актопротекторной активностью проявляют также выраженную антигіпоксическую активність [14, 22] на различных моделях гіпоксических состояний [25].

При изучении антигіпоксических свойств соединений **1-7** в условиях нормобарической гіпоксії в дозе 15 мг/кг установлено, что соединения **1, 3** и **6**, в 3,8, 2 и 4,6 раза соответственно, увеличивали продолжительность жизни мышей по сравнению с контролем (табл. 3). Следует отметить, что только соединения **1** и **3** в дозе 15 мг/кг, в 1,9 и 2,2 раза, соответственно, превосходят по антигіпоксической

активности референс-препарат бемитил. Остальные соединения (**2, 4, 5** и **7**) этого ряда на данной модели не проявили антигіпоксической активности.

Изучение антигіпоксических свойств в условиях геміческой гіпоксії, в основе которой лежит угнетение тканевого дыхания и метгемоглобинемия, показало, что соединения (**2-4, 7**) в дозе 15 мг/кг увеличивали продолжительность жизни мышей на 25-110% по сравнению с контролем, а соединение **3** (15 мг/кг) на 60% увеличивало продолжительность жизни животных по сравнению с бемитилом (33,5 мг/кг) (табл. 3).

Следует отметить, что в дозе 15 мг/кг соединения **3** и **4** на 100 и 70%, соответственно, защищали от гибели животных при введении им нитрита натрия, тогда как референс-препарат бемитил (33,5 мг/кг) – на 50%.

Изучение острой токсичности по методу Литчфилда-Уилкоксона показало, что их LD₅₀ составляет 150-250 мг/кг.

Выводы

1. Установлено, что синтезированные производные арилпиперазина с пиримидиновым терминальным фрагментом, соединения **1-7** обладают бимодальным эффектом, включающим в себя как анксиолитические, так и актопротекторные свойства в зависимости от дозы.

2. Обнаружено, что соединения **1-5, 7** в дозе 10 мг/кг проявляют выраженную анксиолитическую активность, а соединения **1, 3** и **7** по анксиолитической активности не только не уступают, но и превышают препарат сравнения буспирон. В отличие от вышеописанных веществ соединение **6** анксиолитическую активность не проявило. Это, вероятно, обусловлено различием заместителей у атома N1 пиримидинового ядра соединения **6**.

3. Среди новых производных арилпиперазина, содержащих пиримидиновый терминальный фрагмент, обнаружены соединения, обладающие высокой актопротекторной активностью (ED_{50} 0,04-1,0 мг/кг), которые в зависимости от структуры в условиях гипертермии увеличивают в

1,4-2,2 раза продолжительность плавания крыс по сравнению с бемитилом (ED_{50} 33,5 мг/кг). Все изученные соединения по антигипоксической активности превышали референс-препарат бемитил как по дозе, так и по выраженности эффекта.

Литература

1. Peroutka S. J. *Pharmacol. Rev.*, 1991, Vol. 43, No.4, pp.579-586.
2. New J. S. *Med. Res. Rev.*, 1990, Vol. 10(3), pp.283-326.
3. Casnolosi, Schweizer E., Case W. G., Rickels K. J. *Clin. Psychopharmacol.*, 1987, Vol. 7, No.1, pp.31-33.
4. Glennon R. A., Naiman N. A., Pierson M. E. et al. *Drug Dev. Res.*, 1989, Vol. 16, pp.335-343.
5. Forster E. A., Cliffe I. A., Bill D. J. et al. *Eur. J. Pharmacol.*, 1995, Vol. 281, No.1, pp.81-88.
6. Cliffe I. A., Brightwell C. L., Fletcher A. et al. *J. Med. Chem.*, 1993, Vol. 36, pp.1509-1510.
7. Bermawo M. E., Raghupathi R., Ingher S. P. *J. Med. Res.*, 1992, Vol. 2, pp.88-95.
8. Grychowska K., Masurier N., Verdié H., Satała G., Bojarski A. J., Martinez J., Pawłowski M., Subra G., Zajdel P. *Chemical Biology & Drug Design*, 2015, Vol. 86, issue 4, pp.697-703. Doi: 10.1111/cbdd.12539
9. Chilmonec Z., Szelejewska-Wozniakowska A., Cybulski J. et al. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 1997, Vol. 330, pp.146-160.
10. Andronati S. A., Makan S. Yu., Kolodeev G. E., Berezhnoy D. S. *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal – Chemical-pharmaceutical journal*, 2003, Vol. 35, No.11, pp.11-14.
11. Karaseva T. L., Golturenko A. V., Makan S. Yu. et al. *Voprosy biologicheskoy, medicynskoy i farmatsevticheskoy khimii – Issues of medical and pharmaceutical chemistry*, 2005, No.3, pp.25-27.
12. Bogatsky A. V., Andronati S. A., Litvinova L. A. et al. *Pat. 1263 Ukraine, Opubl.: 30.12.93; Oficialny bulletin. "Promyslova vlasnist" – Official bulletin "Industrial property"*, 1993, No.3.
13. Soboleva S. G., Gerasimenko I. F., Kravchuk L. G. et al. *Doklady NAN Ukrainy, Reports NAN of Ukraine*, 1992, Vol. 327, No.3, pp.349-353.
14. Soboleva S. G., Andronati S. A., Karaseva T. L. et al. *Doklady NAN Ukrainy, Reports NAN of Ukraine*, 2013, No.2, pp.119-124.
15. Aspelund H. *Acta Acad. Aboens., Math et Phys.*, 1958, Vol. 21, No.10, p.20.
16. Baker B. R., Robert E. Schaub, Joseph R. Joseph et al. *J. Org. Chem.*, 1953, Vol. 18, pp.133-137.
17. Bellami A. *Infrakrasnye spetry slozhnykh molekul – (Infrared spectra of complex molecules)*, Moscow: Mir, 1963.
18. Lakin G. F. *Biomertriya (Biometrics)*, High. sch., Moscow 1990. with program "Microsoft Excel" for Windows-2000.
19. Gatsyra V. V. *Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniyabiolgicheskii aktivnykh vechestv (Methods primary pharmacological studies of biologically active substances)*, Moscow, 1974, pp.27-28.
20. Strebneva V. M., Davydova V. N., Hasina E. I. et al. *Abstracts of Papers. XI Rossijskij nacionalnyj kongress "Chelovek i lekarstvo" (XI Russian national congress "Man and Medicine")*, Moscow, 2004, pp.831-832.
21. Lukianchuk V. D., Savchenkova L. V., Nemyatyh O. D. et al. *Poshuk i eksperimentalnoe vyvchennya protygiipoksychnykh zasobiv (Search and experimental study of potential antihypoxic compounds)*, Guidelines Kyiv, 2002, p.28.
22. Korablev M. V., Lukienko P. I. *Protivogipoksycheskie sredstva (Antihypoxic agents)*, Minsk: Belarus, 1976, p.189.
23. Karaev A. L., Kozlova G. S., Smirnova T. N. et al. *Eksperimentalnaya i kinicheskaya farmakologiya Experimental and clinical pharmacology*, 2005, Vol. 68, No.6, pp.9-11.
24. Pitkevich E. S., Lozinskiy M. O., Lyzikov A. N. et al. *Bemtil (bemitylum) – antigipoksant, actoprotector: farmakologicheskoe primenenie v medicine (Bemithyl (bemithylum) – antihypoxant, actoprotector: pharmacological effects and clinical applications in medicine)*: Inform. Bul., Kyiv, 2001, p.44.
25. Vinogradov V. M., Krivoruchko B. I. *Psihofarmacologiya i biologicheskaya narcologiya – Psychopharmacology and Biological Narcology*, 2001, Vol. 1, No.1, pp.27-37.

Надійшла до редакції 04.12.2015 р.

УДК 547.833

МЕТОД СИНТЕЗА 1-(ФЕНИЛ)АЛКИЛ-3-АЦИЛ-1,2,8-ТРИАЗАСПИРО[4.5]ДЕКАНОВ

В.А.Ковтуненко¹, Л.М.Потиха¹, Т.С.Бульда¹, Р.І.Зубатюк², О.В.Шишкін²¹Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

01033, г. Київ, ул. Владимирская, 64, Україна. E-mail: vkovtunenکو@hotmail.com, potikha_l@mail.ru

²НТК «Інститут монокристаллов» НАН України

Ключевые слова: арилгидразон; восстановительное алкилирование; 1,4-дигидропиридин; 1,5-дигидро-4Н-пиразол-4-он; 1,2,8-триазаспиро[4.5]декан

Пиперидины, спиросочлененные с другими гетероциклами как структурные элементы фармакологически активных молекул, могут рассматриваться как «привилегированные фрагменты» лигандов метаболитных рецепторов. Предлагается способ получения производных 1,2,8-триазаспиро[4.5]декана, заключающийся в спироаннелировании 1,4-дигидропиридинового и пиразолонового циклов. При нагревании 1-(фенил)алкил-4-[2-[2-арилгидразон]-1,3-диоксобутил]пиридиний галогенидов в пиридине или при взаимодействии 1-(фенил)алкил-4-[2-[2-арилгидразон]-1,3-диоксобутил]пиридиний галогенидов с 1-(фенил)алкил-4-{1,3-диоксо-3-фенил-2-[2-(4-метилфенил)гидразон]пропил}пиридиний галогенидов с диизопропилэтиламином при 25°C происходит внутримолекулярное восстановительное алкилирование электрофильного пиридиниевого катиона с образованием 1-(фенил)алкил-3-ацил-1,2,8-триазаспиро[4.5]деканов, которые представляют собой твердые окрашенные вещества. Изучены спектральные свойства продуктов циклизации, на основании которых установлено образование спиросочлененной системы и присутствие фрагмента 1,4-дигидропиридина. Подтверждение их строения получено при проведении РСА кристалла 3-ацетил-8-бензил-1-фенил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триен-4-она, который однозначно подтвердил ортогональность спиросочлененных плоскостей. Дигидропиридиновый цикл в молекуле немного разуплощен и находится в конформации полукресло с отклонением спироатома углерода от плоскости остальных атомов цикла, что является следствием образования внутримолекулярной C-H...π водородной связи.

THE SYNTHETIC METHOD FOR 1-(PHENYL)ALKYL-3-ACYL-1,2,8-TRIAZASPIRO[4.5]DECANES

V.O.Kovtunenکو, L.M.Potikha, T.S.Bulda, R.I.Zubatюk, O.V.Shishkin

Key words: arylhydrazone; reductive alkylation; 1,4-dihydropyridine; 1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-on; 1,2,8-triazaspiro[4.5]decane

Piperidines spiro-fused to other heterocycles and being structural elements of pharmacologically active molecules can be considered as "preferred fragments" of metabotropic receptor ligands. The method for obtaining 1,2,8-triazaspiro [4.5]decane comprising spiroannellation of 1,4-dihydropyridine and pyrazolone cycles. When heating of 1-(phenyl)alkyl-4-[2-[2-arylhydrazono]-1,3-dioxobutyl]pyridinium halide in pyridine or by reacting of 1-(phenyl)alkyl-4-[2-[2-arylhydrazono]-1,3-dioxobutyl]pyridinium halides and 1-(phenyl)alkyl-4-{1,3-dioxo-3-phenyl-2-[2-(4-methylphenyl)hydrazono]propyl}pyridinium halides with diisopropylethylamine at 25°C the intramolecular reductive alkylation of the electrophilic pyridinium cation occurs forming 1-(phenyl)alkyl-3-acyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]decanes, which are solid coloured substances. The spectral properties of the cyclization products have been studied; formation of the spiro-fused system and the presence of the 1,4-dihydropyridine fragment have been determined. Confirmation of their structure has been obtained by carrying out the X-ray diffraction of 3-acetyl-8-benzyl-1-phenyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]deca-2,6,9-trien-4-one crystal, which, in its turn, has clearly confirmed orthogonality of the spiro-fused planes. The dihydropyridine ring in the molecule is not flat and is located in the half-chair conformation with deviation of carbon spiro atom from the plane of the rest atoms of the cycle. This is due to formation of the intramolecular C-H...π hydrogen bond.

МЕТОД СИНТЕЗУ 1-(ФЕНИЛ)АЛКИЛ-3-АЦИЛ-1,2,8-ТРИАЗАСПИРО[4.5]ДЕКАНІВ

В.О.Ковтуненко, Л.М.Потіха, Т.С.Бульда, Р.І.Зубатюк, О.В.Шишкін

Ключові слова: арилгідразон; відновне алкилювання; 1,4-дигідропіридин; 1,5-дигідро-4Н-піразол-4-он; 1,2,8-триазаспиро[4.5]декан

Піперидини, спіросполучені з іншими гетероциклами як структурні елементи фармакологічно активних молекул, можуть розглядатися як «привілейовані фрагменти» лігандів метаболітичних рецепторів. Пропонується спосіб отримання похідних 1,2,8-триазаспиро[4.5]декану, який полягає в спіроанелюванні 1,4-дигідропіридинового та піразолонового циклів. При нагріванні 1-(феніл)алкіл-4-[2-[2-арилгидразон]-1,3-діоксобутил]піридинію галогенідів у пиридині або при взаємодії 1-(феніл)алкіл-4-[2-[2-арилгидразон]-1,3-діоксобутил]піридинію галогенідів і 1-(феніл)алкіл-4-{1,3-діоксо-3-феніл-2-[2-(4-метилфеніл)гидразон]пропіл}піридинію галогенідів з діізопропілетиламіном при 25°C відбувається внутрішньомолекулярне відновне алкилювання електрофільного піридинієвого катіону з утворенням 1-(феніл)алкіл-3-ацил-1,2,8-триазаспиро[4.5]деканів, які є твердими забарвленими речовинами. Вивчені спектральні властивості продуктів циклізації, на основі яких встановлено утворення спіросполученої системи та присутність фрагменту 1,4-дигідропіридину. Підтвердження їх будови отримане при проведенні РСА кристалу 3-ацетил-8-бензил-1-феніл-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-трієн-4-ону, який однозначно підтвердив ортогональність спіросполучених площин. Дигідропіридиновий цикл у молекулі не є плоским і знаходиться в конформації півкрісло, в якій спіроатомом Карбону відхилений від площини інших атомів циклу, що є наслідком утворення внутрішньомолекулярного C-H...π водневого зв'язку.

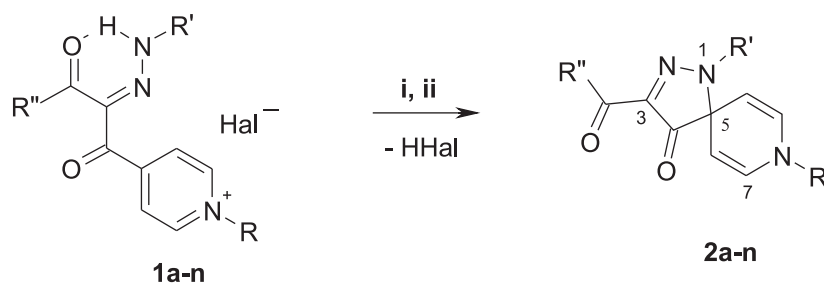
Пиперидины, спиросочлененные с другими гетероциклами, широко распространены как структурные элементы в многочисленных классах фармакологически активных молекул [1-3] и могут рассматриваться как «привилегированные фрагменты» лигандов метаболотропных рецепторов [4, 5]. Среди множества подходов к синтезу бициклических систем такого типа известен способ получения производных полностью гидрированной системы 1,2,8-триазаспиро[4.5]декана, состоящей из циклов 1,4-дигидропиперидина и 1,5-дигидро-4*H*-пиразол-4-она. В его основе лежит взаимодействие эфиров 2-(4-пиперидинилиден)уксусной кислоты с алкилгидразинами, которое приводит к веществам с высоким уровнем биологической активности [6, 7].

Первыми показали возможность образования новой связи углерод-углерод путем межмолекулярного восстановительного алкилирования пиридиниевых катионов Альбрехт и Кренке [8]. Внутримолекулярный вариант этой реакции, сопровождаемый спироциклизацией, использовался при

Таблица 1

Полученные твердые вещества с более низкой температурой плавления, чем у четвертичных солей строения **1a-n**

Соединение	Hal	R	R'	R''
1a, 2a	I	Me	4-Me-C ₆ H ₄	Me
1b, 2b	Br	Bn	4-Me-C ₆ H ₄	Me
1c, 2c	I	Et	4-Me-C ₆ H ₄	Me
1d, 2d	I	Me	4-Br-C ₆ H ₄	Me
1e, 2e	Br	Bn	4-Br-C ₆ H ₄	Me
1f, 2f	I	Et	4-Br-C ₆ H ₄	Me
1g, 2g	Br	Bn	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me
1h, 2h	Br	Bn	Ph	Me
1i, 2i	I	Me	4-Me-C ₆ H ₄	Ph
1j, 2j	Br	Bn	4-Me-C ₆ H ₄	Ph
1k, 2k	I	Me	Ph	Ph
1l, 2l	Br	Bn	Ph	Ph
1m, 2m	I	Me	4-Me-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄
1n, 2n	Br	Bn	4-Me-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄



i: Pyridine, 70-80°C, 0.3 h; ii: CH₂Cl₂, DIPEA, r.t., 0.5 h

Схема

синтезе алкалоида науклефина [9, 10] и сложных гетероциклических систем [11, 12]. Возможность образования новой C-N связи в рамках этого подхода, сопровождаемая гетероциклизацией, была впервые показана в наших работах [13, 14].

Ранее мы сообщали [15] о разработанном варианте синтеза производных 1,2,8-триазаспиро[4.5]декана, базирующемся на внутримолекулярном восстановительном аминировании электрофильного пиридиниевого катиона азотистым нуклеофилом. В настоящей работе мы расширили границы предлагаемого метода. Исходными соединениями в превращении послужили описанные нами ранее 1-алкил-4-[2-[2-арилгидразоно]-1,3-диоксобутил]пиридиния галогениды (**1**) [16].

Нами установлено, что при взаимодействии 1-алкил-4-[2-[2-арилгидразоно]-1,3-диоксобутил]пиридиния галогенидов (**1a-h**) или 1-алкил-4-[1,3-диоксо-3-арил-2-(2-арилгидразоно)пропил]пиридиния галогенидов (**1i-n**) с основаниями (пиридин, этилдиизопропиламин) наблюдается усиление окраски раствора, которая углубляется при нагревании. Согласно данным ТСХ в системе этанол-вода 9.5:0.5 превращение заканчивается через 30 минут (схема, табл. 1).

Полученные твердые вещества имеют температуры плавления более низкие (табл. 2), чем таковые у четвертичных солей строения **1a-n** и окрашены в насыщенные желтые или красные тона. Их максимум поглощения в метаноле находится в области 380 нм при интенсивности порядка *I*_g 4,0-4,15 (см. экспериментальную часть).

В спектрах ЯМР ¹H продуктов реакции (табл. 3) отсутствуют характерные сигналы ароматической пиридиниевой системы, но появляются в области резонанса алифатических и ароматических протонов два дублета, относящиеся к спиновой системе AA'BB' с химическим сдвигом δ 4.45-4.50 м.д. и 6.5-6.6 м.д. и вицинальной константой ³J = 8 Гц. Сигнал протонов N-алкильного заместителя смещается в сильные поля по сравнению с таковым у исходных соединений **1a-n** на 1.2-1.3 м.д.

Подобные изменения в картине резонанса протонов пиридинового фрагмента мы наблюдали ранее при образовании спиросочлененных гетеро-

Таблиця 2

Физико-химические характеристики соединений **2a-n**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C*	Выход, %
		C	H	Hal	N		
2a	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>68.99</u> 69.14	<u>5.78</u> 5.80	–	<u>14.11</u> 14.23	190-191	68
2b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂	<u>73.98</u> 74.37	<u>5.68</u> 5.70	–	<u>11.22</u> 11.31	150-151	70
2c	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>70.01</u> 69.88	<u>6.23</u> 6.19	–	<u>13.45</u> 13.58	169-170	94
2d	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₃ O ₂	<u>53.09</u> 53.35	<u>4.07</u> 3.92	<u>22.10</u> 22.18	<u>11.54</u> 11.67	193-194	75
2e	C ₂₂ H ₁₈ BrN ₃ O ₂	<u>60.27</u> 60.56	<u>4.13</u> 4.16	<u>18.20</u> 18.31	<u>9.67</u> 9.63	149-151	71
2f	C ₁₇ H ₁₆ BrN ₃ O ₂	<u>54.87</u> 54.56	<u>4.27</u> 4.31	<u>21.10</u> 21.35	<u>11.32</u> 11.23	168-169	94
2g	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₄	<u>65.80</u> 65.66	<u>4.67</u> 4.51	–	<u>13.62</u> 13.92	150-151	95
2h	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>72.86</u> 73.93	<u>5.27</u> 5.36	–	<u>11.54</u> 11.76	167-168	95
2i	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	<u>73.80</u> 73.93	<u>5.57</u> 5.36	–	<u>11.62</u> 11.76	204-205	87
2j	C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₂	<u>77.80</u> 77.58	<u>5.46</u> 5.35	–	<u>9.62</u> 9.69	235-236	92
2k	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>73.80</u> 73.45	<u>5.06</u> 4.99	–	<u>12.32</u> 12.24	214-215	90
2l	C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₂	<u>77.80</u> 77.31	<u>5.11</u> 5.05	–	<u>9.92</u> 10.02	213-214	88
2m	C ₂₂ H ₁₈ BrN ₃ O ₂	<u>60.87</u> 60.56	<u>4.18</u> 4.16	<u>18.28</u> 18.31	<u>9.52</u> 9.63	197-199	92
2n	C ₂₈ H ₂₂ BrN ₃ O ₂	<u>65.30</u> 65.63	<u>4.22</u> 4.33	<u>15.38</u> 15.59	<u>8.22</u> 8.20	214-216	88

* – Растворители: EtOH (соединения **2a,b,d-f**), i-PrOH (соединения **2c,g-n**).

циклических систем с участием фрагмента 1,4-дигидропиридина: протонам при α -атомах углерода дигидропиридина отвечает дублет в области 6.5-6.6 м.д., а при β -атомах углерода – дублет в области 4.45-4.50 м.д. На основании указанных экспериментов мы предположили, что и в случае обработки соединений основаниями происходит спироциклизация с образованием 3-ацил-8-(арил)алкил-1-арил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триен-4-онов (**2a-n**). На образование спиросочлененной системы указывают, в частности, характерный сигнал спиро-углерода 5-С в области 70-80 м.д. и типичная для 1,4-дигидропиридинов [13] картина поглощения в спектре ЯМР ¹H.

Подтверждение спиросооружения продуктов реакции найдено нами в спектрах ЯМР ¹³C (данные для соединений **2b,h** см. в эксперимент. части): сигнал четвертичного алифатического атома углерода, который относится к резонансу спиро-атома, наблюдается при 76.7 и 77.0 м.д. Атомы угле-

рода 1,4-дигидропиридинового фрагмента резонируют при 128 м.д. (α -атомы углерода) и 96 м.д. (β -атомы углерода). Эти данные хорошо согласуются с результатами спектров ЯМР ¹³C для 3-алкоксикарбонил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триенов, синтезированных ранее [15]. На присутствие двух карбонильных групп в структуре соединений **2a-n** указывают два сигнала атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C в характеристической области 190-198 м.д. и наличие двух либо одной уширенной полосы валентных колебаний ν (C=O) в их ИК-спектрах при 1702-1720 см⁻¹ (табл. 4). Положение этих сигналов согласуется с известными данными [17, 18] для производных 1,5-дигидро-4H-пиразол-4-она и наличием эффективного кросс-сопряжения в системе 3-ацилзамещенного пиразол-4-она. К особенностям ИК-спектров спиро-соединений **2** следует отнести присутствие в характеристической области для N,N-дизамещенных анилинов сильной полосы валентных колебаний ν (C-N) при 1315-1331 см⁻¹.

Таблица 3

Данные спектров ЯМР ^1H соединений **2a-n**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.*			
	Ароматические протоны	Алифатические протоны		
		7-Н, 9-Н	6-Н, 10-Н	Другие
2a	7.33 д (2H, ^3J 7.0 Гц, Н-2', Н-6'), 7.21 д (2H, ^3J 7.0 Гц, Н-3', Н-5')	6.80 м (2H)	4.62 м (2H)	3.27 с (3H, N-CH ₃), 2.46 с (3H, C(O)-CH ₃), 2.29 с (3H, 4'-CH ₃)
2b	6.95-7.55 м (9H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅ , Н-2', Н-3', Н-5', Н-6')	6.88 д (2H, ^3J 6.0 Гц)	4.47 д (2H, ^3J 6.0 Гц)	4.62 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 2.46 с (3H, C(O)-CH ₃), 2.27 с (3H, 4'-CH ₃)
2c	7.39 д (2H, ^3J 8.5 Гц, Н-2', Н-6'), 7.13 д (2H, ^3J 8.5 Гц, Н-3', Н-5')	6.51 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.42 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	3.42 к (2H, ^3J 7.5 Гц, N-CH ₂ -CH ₃), 2.59 с (3H, C(O)-CH ₃), 2.34 с (3H, 4'-CH ₃), 1.32 т (3H, ^3J 7.5 Гц, N-CH ₂ -CH ₃)
2d	7.56 д (2H, ^3J 8.5 Гц, Н-3', Н-5'), 7.29 д (2H, ^3J 8.5 Гц, Н-2', Н-6')	7.20 м (2H)	5.25 м (2H)	3.47 с (3H, N-CH ₃), 2.45 с (3H, C(O)-CH ₃)
2e	7.15-7.55 м (9H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅ , Н-2', Н-3', Н-5', Н-6')	6.97 м (2H)	4.56 м (2H)	4.65 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 2.46 с (3H, C(O)-CH ₃)
2f	7.46 м (2H, Н-3', Н-5'), 7.38 м (2H, Н-2', Н-6')	6.57 м (2H)	4.45 м (2H)	3.47 м (2H, N-CH ₂ -CH ₃), 2.61 с (3H, C(O)-CH ₃), 1.36 м (3H, N-CH ₂ -CH ₃)
2g	8.03 д (2H, ^3J 8.5 Гц, Н-3', Н-3'), 7.30-7.55 м (7H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅ , Н-2', Н-6')	6.67 д (2H, ^3J 7.0 Гц)	4.43 д (2H, ^3J 7.0 Гц)	4.55 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 2.62 с (3H, C(O)-CH ₃)
2h	7.17-7.55 м (10H, Н-2'-Н-6', N-CH ₂ -C ₆ H ₅)	6.61 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.47 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.54 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 2.62 с (3H, C(O)-CH ₃)
2i	8.11 д (2H, ^3J 7.2 Гц, Н-2'', Н-6''), 7.57 т (1H, ^3J 7.2 Гц, Н-4''), 7.48 д (2H, ^3J 7.2 Гц, Н-3'', Н-5''), 7.37 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-2', Н-6'), 7.14 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-3', Н-5')	6.48 д (2H, ^3J 7.2 Гц)	4.46 д (2H, ^3J 7.2 Гц)	3.23 с (3H, N-CH ₃), 2.34 с (3H, 4'-CH ₃)
2j	8.13 д (2H, ^3J 7.5 Гц, Н-2'', Н-6''), 7.59 т (1H, ^3J 7.5 Гц, Н-4''), 7.34-7.52 м (9H, Н-3'', Н-5'', N-CH ₂ -C ₆ H ₅ , Н-2', Н-6'), 7.07 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-3', Н-5')	6.61 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.52 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.54 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 2.36 с (3H, 4'-CH ₃)
2k	8.12 д (2H, ^3J 7.5 Гц, Н-2'', Н-6''), 7.58 т (1H, ^3J 7.5 Гц, Н-4''), 7.32-7.51 м (6H, Н-3'', Н-5'', Н-2', Н-3', Н-5', Н-6'), 7.19 т (1H, ^3J 7.2 Гц, Н-4')	6.49 д (2H, ^3J 7.0 Гц)	4.48 д (2H, ^3J 7.0 Гц)	3.24 с (3H, N-CH ₃)
2l	8.12 д (2H, ^3J 7.5 Гц, Н-2'', Н-6''), 7.58 т (1H, ^3J 7.5 Гц, Н-4''), 7.16-7.51 м (12H, Н-3'', Н-5'', Н-2'-Н-6', N-CH ₂ -C ₆ H ₅)	6.61 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.51 д (2H, ^3J 7.5 Гц)	4.53 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅)
2m	7.97 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-2'', Н-6''), 7.60 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-3'', Н-5''), 7.34 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-2', Н-6'), 7.13 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-3', Н-5')	6.46 д (2H, ^3J 6.8 Гц)	4.43 д (2H, ^3J 6.8 Гц)	3.21 с (3H, N-CH ₃), 2.32 с (3H, 4'-CH ₃)
2n	7.99 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-2'', Н-6''), 7.62 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-3'', Н-5''), 7.31-7.46 м (7H, Н-2', Н-6', N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 7.06 д (2H, ^3J 8.0 Гц, Н-3', Н-5')	6.60 д (2H, ^3J 7.2 Гц)	4.49 д (2H, ^3J 7.2 Гц)	4.53 с (2H, N-CH ₂ -C ₆ H ₅), 2.35 с (3H, 4'-CH ₃)

* – Растворители (ν , МГц): DMSO- d_6 (500 МГц) – соединения **2a**, **2b**, **2d**, **2e**; CDCl₃ (500 МГц) – соединения **2c**, **2f**, **2h**, **2j**, **2k**, **2l**; CDCl₃ (400 МГц) – соединения **2g**, **2i**, **2m**, **2n**.

Для соединения **2h**, которое является представителем ряда 8-алкил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триенов, был проведен РСА, который однозначно подтвердил ортогональность спиросочлененных плоскостей (рис.).

Интересно отметить, что дигидропиридиновый цикл в соединении **2h** немного разуплощен и находится в конформации полукресло с отклонением спиро-атома углерода от плоскости остальных атомов цикла на 0.123(2) Å. Вероятно, это яв-

ляется следствием образования внутримолекулярной С-Н...п водородной связи С(14)-Н...С(12) (Н...С 2.67 Å, С-Н...С 150°). Также атом азота пирозольного цикла N(2) имеет неплоскую конфигурацию (параметр пирамидальности Винклера-Дуница 12° [19]) и фенильный при этом атоме немного развернут относительно плоскости цикла (торсионный угол N(3)-N(2)-C(13)-C(18)-20.9(2)°). В кристалле карбонильные группы участвуют в образовании слабых межмолекулярных связей

Таблиця 4

Данные спектров ИК-соединений **2a-f,g-n**

Соединение	ν , см ⁻¹
2a	1723 (C=O), 1672, 1646, 1509, 1437, 1385, 1323(C-N), 1300, 1145
2b	1721 (C=O), 1702 (C=O), 1667, 1439, 1418, 1346, 1323(C-N), 1142
2c	1728 (ушир., C=O), 1651, 1439, 1419, 1325(C-N), 1303, 1145, 951
2d	1726 (ушир., C=O), 1672, 1654, 1445, 1387, 1315(C-N), 1145, 949
2e	1728 (ушир., C=O), 1669, 1651, 1488, 1455, 1313(C-N), 1142, 951
2f	1728 (ушир., C=O), 1659, 1452, 1393, 1315(C-N), 1145, 949
2h	1721 (ушир., C=O), 1667, 1644, 1445, 1330(C-N), 1305, 1145, 951
2i	1721 (ушир., C=O), 1672, 1620, 1452, 1432, 1326(C-N), 1303, 1164, 949
2j	1721 (C=O), 1713(C=O), 1667, 1452, 1377, 1326(C-N), 1303, 1158, 946
2k	1721 (ушир., C=O), 1674, 1607, 1429, 1375, 1331(C-N), 1300, 1163, 946
2l	1718 (ушир., C=O), 1672, 1605, 1452, 1434, 1321(C-N), 1300, 1158, 949
2m	1716 (ушир., C=O), 1674, 1628, 1437, 1323(C-N), 1300, 1168, 941
2n	1718 (ушир., C=O), 1669, 1610, 1445, 1374, 1328(C-N), 1161, 949

C(2)-H(2)...O(2)ⁱ [i: 3/2-x, 1/2+y, 1/2-z] (H...O 2.59 Å, C-H...O 157°), C(15)-H(15)...O(1)ⁱ (H...O 2.44 Å, C-H...O 139°), C(7)-H(7)...O(2)ⁱⁱ [ii: 1/2-x, 1/2+y, 1/2-z] (H...O 2.57 Å, C-H...O 153°) и C(12)-H(12)...O(2)ⁱⁱⁱ (H...O 2.52 Å, C-H...O 154°).

Синтезированные соединения строения **2a-n** вполне стабильны как при комнатной температуре, так и при нагревании к действию 2N соляной и ледяной уксусной кислот. При действии 2N раствора едкого натра происходит раскрытие спиро-системы бицикла.

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на приборе Perkin Elmer Spectrum BX в таблетках KBr. УФ-спектры зарегистрированы на приборе Shimadzu UV-3100. Температуры плавления не скорректированы, измерены на приборе Тиле с использованием пирексовых капилляров. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker Avance DRX 500 (500 МГц) и Mercury 400 (Varian) (400 МГц для ¹H и 100 МГц для ¹³C), внутренний стандарт ТМС, химические сдвиги приведены в шкале δ. Контроль чистоты полученных соединений осуществлялся методом ВЭЖХ на приборе Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LC/MSDSL (образец вводился в матрице CF₃CO₂H, ионизация ЭУ). Элементный анализ выполнен на универсальном CHNS-анализаторе Vario MICRO Cube, для определения галогенов использован метод Шенигера. Методики получения четвертичных солей арилгидразонов изоникотиноилацетона и изоникотиноилацетофенонов строения **1a-n** описаны нами в работе [16].

3-Ацетил-8-R-1-арил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триен-4-оны 2a,b,d,e,f (общая методика). Растворяют 1 ммоль 1-R-4-[2-(2-арилгидразоно)-1,3-диоксобутил]пиридиния галогенида (**1a,b,d,e,f**) в 5 мл сухого пиридина. Гомогенный раствор за 20 мин нагревают до температуры 75-80°C. При этом интенсивность окрашивания раствора увеличивается. Избыток растворителя удаляют при пониженном давлении, а продукт экстраги-

руют CH₂Cl₂. Органические вытяжки промывают водой. Хлористый метилен удаляют при пониженном давлении, остаток переносят на фильтр и промывают небольшим количеством этанола.

Соединение **2a**. УФ-спектр (MeOH), λ_{max}, нм (lg ε): 264 (3.72), 376 (4.10).

Соединение **2b**. УФ-спектр (MeOH), λ_{max}, нм (lg ε): 260 (3.52), 392 (4.41). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆), δ, м. д.: 21.3 (N-C₆H₄-CH₃), 27.8 (C-C(O)-CH₃), 57.3 (N-CH₂-C₆H₅), 77.0 (C-5), 96.0 (C-6, C-10), 118.7 (C-2'),

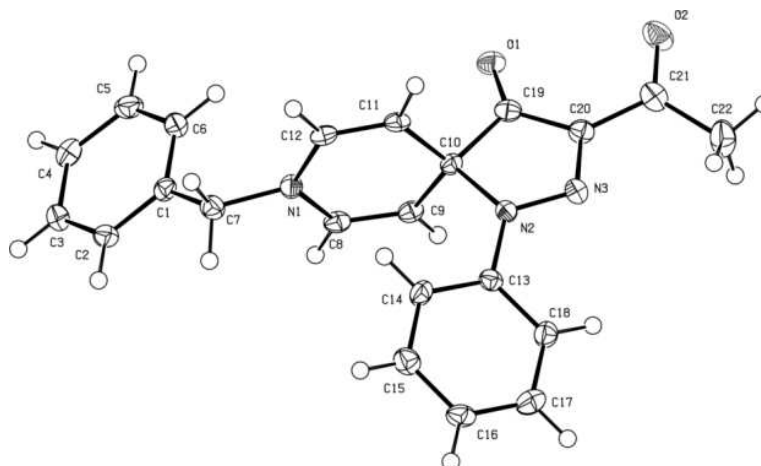


Рис. Строение соединения **2h** по данным PCA. Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50% вероятности.

128.1 (C-2", C-7, C-9), 129.2 (C-3"), 129.8 (C-3'), 134.5 (C-3), 135.3 (C-4', C-4"), 138.2 (C-1"), 138.9 (C-1'), 190.9 (C-C(O)-CH₃), 198.8 (C-4).

Соединение **2d**. УФ-спектр (MeOH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 265 (3.57), 371 (4.01).

Соединение **2e**. УФ-спектр (MeOH), λ_{max} , нм (lg ϵ): 263 (3.44), 380 (4.15).

3-Ацетил-8-R-1-арил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триен-4-оны 2с,g,h и 3-арил-8-R-1-арил-1,2,8-триазаспиро[4.5]дека-2,6,9-триен-4-оны 2i-n (общая методика). Растворяют 1 ммоль 1-R-4-[2-(2-арилгидразоно)-1,3-диоксобутил]пиридиния галогенида (**1с,g,h**) или 1-R-4-[1,3-диоксо-3-арил-2-(2-арилгидразоно)пропил]пиридиния галогенида (**1i-n**) в 10 мл сухого CH₂Cl₂. После того, как смесь станет гомогенной, острожно прибавляют 0,19 г (1,5 ммоль) диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении 30 мин, после чего промывают органический слой водой. CH₂Cl₂ удаляют при пониженном давлении, остаток переносят на фильтр и промывают небольшим количеством CCl₄.

Соединение **2h**. Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆), δ , м. д.: 27.8 (C-C(O)-CH₃), 57.4 (N-CH₂-C₆H₅), 76.7 (C-5), 96.0 (C-6, C-10), 118.5 (C-2'), 125.6 (C-4'), 128.1 (C-2"), 128.2 (C-7, C-9), 129.2 (C-3"), 129.3 (C-3'), 134.9 (C-3), 135.3 (C-4"), 138.2 (C-1"), 138.9 (C-1'), 140.4 (C-1'), 191.0 (C-C(O)-CH₃), 198.8 (C-4).

Данные PCA соединения **2h**: кристаллы **2h** моноклинные, при 100 Ка = 5.7510(4) Å, b = 11.7732(9) Å,

c = 26.418(2) Å, β = 92.137(6)°, V = 1787.5(2) Å³, Mr = 281.31, Z = 4, пространственная группа P21/n, $d_{\text{выч}} = 1.328$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.087$ мм⁻¹, F(000) = 752. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 6984 отражений (4032 независимых, R_{int} = 0.031) измерены на автоматическом четырехкратном дифрактометре «Xcalibur 3» (MoK α , графитовый монохроматор, CCD детектор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} = 58.2^\circ$). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX-97 [20]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели наездника с U_{изо} = nU_{экр} несущего атома (n=1.5 для метильной группы и n = 1.2 для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F² полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR₂ = 0.107 по 4032 отражениям (R₁ = 0.048 по 2746 отражениям с F > 4 σ (F), S = 1.02). Структура депонирована в Кембриджском банке структурных данных, номер депонента CCDC 1029739.

Выводы

1. Разработан способ спироаннелирования 1,4-дигидропиридинового и пиразолонового циклов, заключающийся в восстановительном внутримолекулярном алкилировании производных электрофильного пиридиниевого катиона анионным нуклеофилом.

2. Описаны неизвестные ранее кетоны производных 1,2,8-триазаспиро[4.5]декана.

Литература

- Krafft A. A., Kurt A. A., Thomas A. W., Zimmerli D. *Synthesis*, 2005, Vol. 19, pp.3245-3252.
- Patchett A. A., Nargund R. P., Tata J. R., Chen M. H., Barakat K. J., Johnston D. B., Cheng K., Chan W. W., Butler B., Hickey G. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1995, Vol. 92, No.15, pp.7001-7005.
- Kisel V. M., Kostyrko E. O., Kovtunenکو V. A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2002, Vol. 38, No.8, pp.940-946.
- Bondensgaard K., Ankersen M., Thogersen H. L., Hansen B. S., Wulff B. S., Bywater R.P. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, Vol. 47, No.4, pp.888-899.
- Patchett A. A. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, Vol. 45, No.26, pp.5609-5616.
- Tsakamoto S., Nagaoka H., Igarashi S., Wanibuchi F., Hidaka K., Tamura T. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1995, Vol. 43, No.9, pp.1523-1529.
- Smith P. W., Anthony A. W. J., Bell R., Beresford I. J. M., Gore P. M., McElroy A. B., Pritchard J. M., Saez V., Taylor N. R. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, Vol. 38, No.19, pp.3772-3779.
- Ahlbrecht H., Krohnke F. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1967, Vol. 704, pp.133-139.
- Sainsbury M., Uttley N. L. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions I*, 1977, pp.2109-2115.
- Naito N., Miyata O., Ninomiya I. *Journal of Chemical Society, Chemical Communications*, 1979, pp.517-518.
- Weller D. D., Weller D. L. *Tetrahedron Letters*, 1982, Vol. 23, No.50, pp.5239-5242.
- Naito N., Ninomiya I. *Heterocycles*, 1981, Vol. 15, No.2, pp.735-738.
- Kucherenko T. T., Gutsul R. M., Kysel V. M., Kovtunenکو V. O. *Tetrahedron*, 2004, Vol. 60, No.1, pp.211-217.
- Kisel V. M., Kovtunenکو V. A., Potikha L. M., Turov A. V., Babichev F. S. *Ukrainsky khimicheskyy zhurnal – Ukrainian chemistry journal*, 1993, Vol. 59, No.10, pp.1070-1071.
- Kovtunenکو V. A., Potikha L. M., Mishchuk A. A., Turov A. V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2008, Vol. 44, No.8, pp.1019-1021.
- Kovtunenکو V. A., Potikha L. M., Bulda T. S., Zubatyuk R. I., Shishkin O. V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2014, Vol. 12, No.2(46), pp.4-14.
- Freeman J. P., Hoare M. J. *The Journal of Organic Chemistry*, 1971, Vol. 36, No.1, pp.19-23.
- Baldwin J. E., Lever O. W. Jr., Tzodikov N. R. *The Journal of Organic Chemistry*, 1976, Vol. 41, No.17, pp.2874-2877.
- Winkler F. K., Dunitz J. D. *Journal of Molecular Biology*, 1971, Vol. 59, No.1, pp.169-182.
- Sheldrick G. M. *Acta Crystallographica Section A*, 2008, Vol. 64, No.1, pp.112-122.

Надійшла до редакції 04.12.2015 р.

УДК 547.831.7:547.831.9:615.212:542.951.1

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГИДРОКСИ-(АЛКОКСИ)ЗАМЕЩЕННЫХ АНИЛИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2,2-ДИОКСО-1H-2λ⁶,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

И.В.Украинец, Л.А.Петрушова, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко

Национальный фармацевтический университет

61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv-2@mail.ru

Ключевые слова: анилиды; 4-гидрокси-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды; синтез; анальгетическая активность; диуретическое действие

Продолжая поиск новых биологически активных веществ 2,1-бензотиазинового ряда, реакцией алкил-1-R-4-гидрокси-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксилатов с эквимольными количествами гидрокси- и алкоксизамещенных анилинов синтезирована серия соответствующих анилидов 1-R-4-гидрокси-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот. Их строение подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР (¹H и ¹³C), а также масс-спектрометрии. Все полученные соединения подвергнуты фармакологическому скринингу на выявление анальгетических свойств. Тестирование проведено на нелинейных крысах мужского пола с использованием стандартной модели термического раздражения кончика хвоста (tail immersion test) параллельно и в сравнении со структурно близкими лекарственными препаратами мелоксикамом и пироксикамом. Среди изученных веществ обнаружены высокоактивные анальгетики, которые при пероральном введении в дозе 20 мг/кг превосходят по обезболивающему эффекту референс-препараты в несколько раз и представляют интерес для углубленных испытаний. Изучение влияния синтезированных соединений на мочевыделительную функцию почек показало, что в данном случае переход от хинолоновых аналогов к 2,1-бензотиазиновым сопровождается некоторым спадом мочегонных свойств, хотя отдельные соединения и усиливают диурез на уровне гидрохлоротиазида, причем в гораздо меньшей дозе.

THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF HYDROXY-(ALKOXY)SUBSTITUTED ANILIDES OF 4-HYDROXY-2,2-DIOXO-1H-2λ⁶,1-BENZOTHIAZINE-3-CARBOXYLIC ACIDS

I.V.Ukrainets, L.A.Petrushova, O.V.Gorokhova, L.V.Sidorenko

Key words: anilides; 4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2λ⁶,1-benzothiazine-3-carboxamides; synthesis; analgesic activity; diuretic action

Continuing the search for new biologically active substances of 2,1-benzothiazines a series of the corresponding anilides of 1-R-4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2λ⁶,1-benzothiazine-3-carboxylic acids has been synthesized by the reaction of alkyl-1-R-4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2λ⁶,1-benzothiazine-3-carboxylates and the equimolar quantities of hydroxy- and alkoxy-substituted anilines. Their structure has been confirmed by the data of elemental analysis, NMR ¹H spectroscopy (¹H and ¹³C), as well as mass spectrometry. All compounds obtained were subjected to pharmacological screening to identify their analgesic properties. Testing was carried out in non-pedigree male rats using the standard model of the thermal tail-flick (tail immersion test) in parallel and in comparison with the structurally related drugs – Meloxicam and Piroxicam. Among the substances studied the potent analgesics have been found. When administered orally in the dose of 20 mg/kg they several times exceed the reference medicines in their analgesic effect and are of interest for the profound research. The study of the effect of the compounds synthesized on the urinary function of the kidneys has shown that in this case transition from quinoline analogues to 2,1-benzothiazine ones is accompanied by some decrease in diuretic properties although some compounds increase diuresis at the level of hydrochlorothiazide in a much lower dose.

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДРОКСИ-(АЛКОКСИ)ЗАМІЩЕНИХ АНІЛІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-1-2,2-ДІОКСО-1H-2λ⁶,1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

I.V.Украинец, Л.О.Петрушова, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко

Ключові слова: аніліди; 4-гідрокси-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксаміди; синтез; анальгетична активність; діуретична дія

Продовжуючи пошук нових біологічно активних речовин 2,1-бензотіазинового ряду, реакцією алкіл-1-R-4-гідрокси-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксилатів з еквімолярними кількостями гідрокси- і алкоксизаміщених анілінів синтезовано серію відповідних анілідів 1-R-4-гідрокси-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонових кислот. Їх будова підтверджена даними елементного аналізу, спектроскопії ЯМР (¹H та ¹³C), а також мас-спектрометрії. Всі одержані сполуки піддані фармакологічному скринінгу на виявлення анальгетичних властивостей. Тестування проведене на нелінійних щурах чоловічої статі з використанням стандартної моделі термічного подразнення кінчика хвоста (tail immersion test) паралельно та у порівнянні зі структурно близькими лікарськими препаратами мелоксикамом та піроксикамом. Серед вивчених речовин знайдені високоактивні анальгетики, які при пероральному введенні у дозі 20 мг/кг перевищують за знеболюючим ефектом референс-препарати у декілька разів і представляють інтерес для поглиблених випробувань. Вивчення впливу синтезованих сполук на сечовидільну функцію нирок показало, що у даному випадку перехід від хинолонових аналогів до 2,1-бензотіазинових супроводжується деяким спадом сечогінних властивостей, хоча окремі сполуки і посилюють діурез на рівні гідрохлоротіазиду, причому в значно меншій дозі.

В арсенале современных средств борьбы с болью и болевыми синдромами различной этиологии особое место принадлежит ацетаминофену (парацетамолу). Созданный еще в середине прошлого века [1], этот препарат, несмотря на массу противопоказаний и побочных эффектов [2-9], в настоящее время является одним из наиболее распространенных и востребованных ненаркотических анальгетиков [10-12]. Входя в состав около 200 готовых лекарственных форм, ацетаминофен активно используется как обезболивающее средство в различных отраслях медицины [2, 13-19], включая педиатрию [20] и ветеринарию [21].

Исходя из этого представляется интересным включить в круг проводимых нами исследований по поиску новых анальгетиков среди 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов производные, содержащие фрагменты *para*-аминофенола (как действующего начала ацетаминофена) и структурно близких ему анилинов.

Для этого реакцией сложных эфиров 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот (**1a,b**) и аминофенолов или их *O*-алкилированных аналогов в кипящем ксилоле по описанной нами ранее методике [22] были получены соответствующие 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды (**2** и **3**) (схема 1).

Все синтезированные гидрокси- (алкокси)-замещенные анилиды 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот (**2** и **3**) представляют собой белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления (см. экспериментальную часть), при комнатной температуре растворимые в ДМФА и ДМСО, малорастворимые в низших алкиловых спиртах, практически нерастворимые в воде. Для подтверждения их строения использованы элементный анализ, спектроскопия ЯМР (¹H и ¹³C), а также масс-спектрометрия.

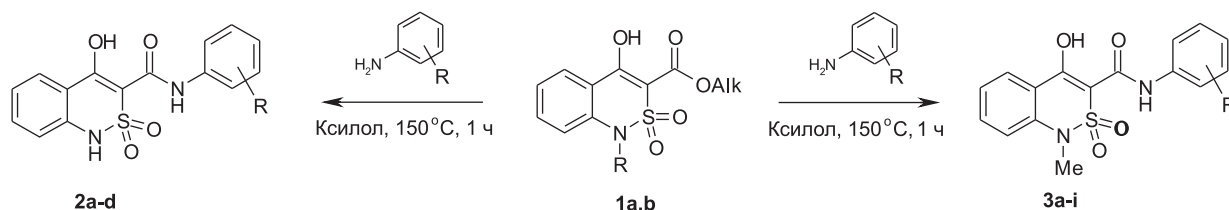
Протоны обладающих выраженными кислотными свойствами 4-ОН и циклических сульфамидных групп в спектрах ЯМР ¹H анилидов (**2-3**) проявляются уширенными синглетами в слабом поле (16-12 м.д.). Протоны всех остальных функциональных групп резонируют в характеристических

для них областях спектра, а их сигналы, как правило, хорошо разрешены. Перекрывания сигналов протонов бензотиазиновых и анилидных фрагментов в наиболее проблемной для интерпретации «ароматической» области весьма редки, несмотря на то, что сосредоточены они на узком участке спектра примерно в 1 м.д.

Зарегистрированные в условиях широкополосного протонного декаплинга спектры ЯМР ¹³C 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов (**2** и **3**) дают важную и полезную информацию об их строении уже тем, что однозначно определяют количество атомов углерода в исследуемых веществах. Положения всех сигналов при этом находятся в типичных для их химического окружения диапазонах сдвигов (см. экспериментальную часть).

Масс-спектрометрическое поведение 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов (**2** и **3**) в целом типично для соединений этого химического класса, существующих в 4-ОН-формах [22, 23]. Говоря иначе, они являются достаточно устойчивыми соединениями для образования молекулярных катион-радикалов (схема 2), первичная фрагментация которых протекает по двум конкурирующим направлениям: разрыв связи гетероцикл-карбамидный фрагмент (путь А) или же деструкция карбамидной связи (путь В). При этом особо следует подчеркнуть, что элиминирование SO₂ в данном случае если и наблюдается, то при разрушении лишь осколочных ионов, например, ион-радикала бензотиазина **5** с *m/z* 211, о чем свидетельствуют низкоинтенсивные пики образующегося в процессе данного превращения гидроксииндола (**6**). Интересно, что для 4-гидрокси-*N*-(4-гидроксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамиды (**3c**) в отличие от его *ortho*- (**3a**) и *meta*- (**3b**) изомеров подобная трансформация вообще не характерна, а первичная фрагментация молекулярно-иона происходит исключительно по пути В.

Анальгетические свойства всех синтезированных нами 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов (**2** и **3**) изучали на белых нелинейных половозрелых крысах-самцах весом 180-200 г в полном соответствии с положениями Европейской конвенции по защите по-



1: **a** R = H, Alk = Et; **b** R = Alk = Me; **2:** **a** R = 2-OMe; **b** R = 3-OMe; **c** R = 4-OMe; **d** R = 4-OEt; **3:** **a** R = 2-OH; **b** R = 3-OH; **c** R = 4-OH; **d** R = 2-OMe; **e** R = 3-OMe; **f** R = 4-OMe; **g** R = 2-OMe-5-Cl; **h** R = 4-OEt; **i** R = 3,4-(OMe)₂.

Схема 1

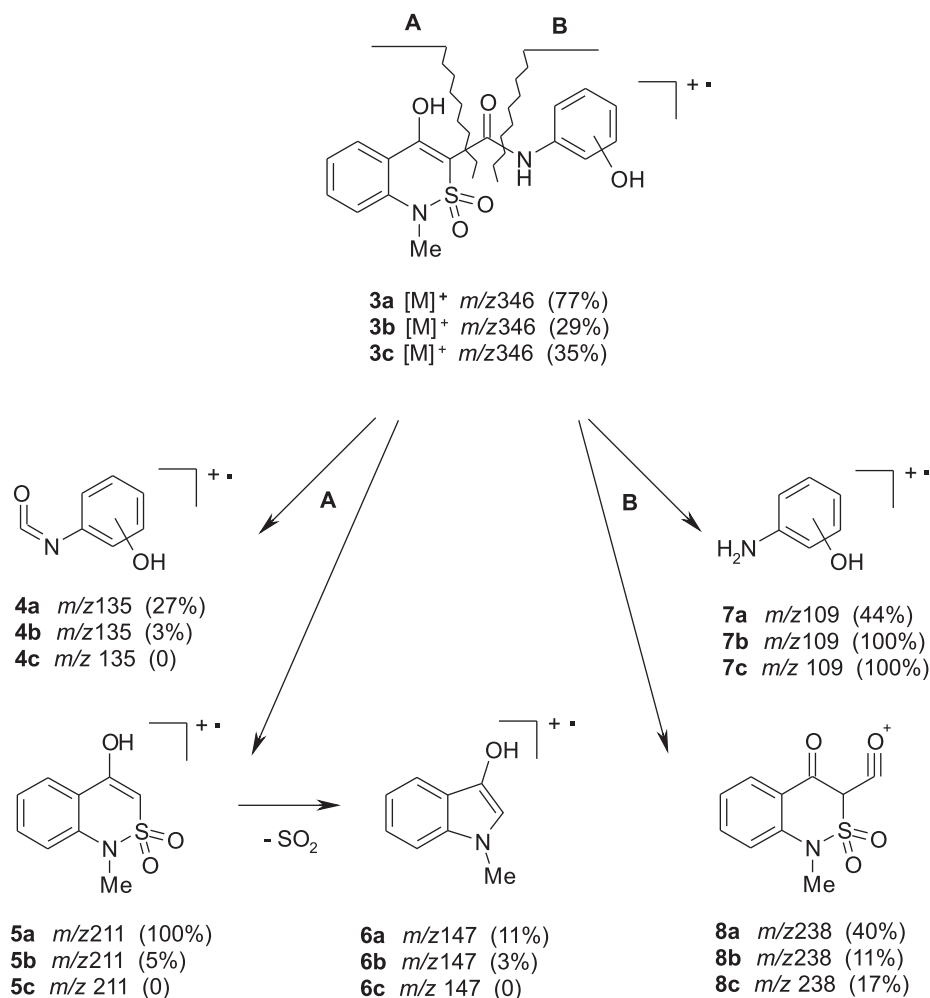


Схема 2

звоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, а также Закона Украины №3447-IV «О защите животных от жестокого поведения» (2006).

Тестирование проведено на стандартной модели термического раздражения кончика хвоста (Tail Immersion Test), позволяющей судить о центральном влиянии на ноцицептивную систему [24]: кончик хвоста крысы погружают в нагретую до 54°C водяную баню, после чего определяют латентный период отдергивания (иммерсии) хвоста, выраженный в секундах. Для получения статистически достоверных результатов в тестировании каждого анилида **2** и **3**, препаратов сравнения в контроле было задействовано по 7 подопытных животных. Все испытуемые вещества и препараты сравнения (структурно близкие мелоксикам и пироксикам) вводили перорально в виде стабилизированных твином-80 тонких водных суспензий в дозе 20 мг/кг. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество воды с твином-80. Обезболивающий эффект (в %) оценивали по величине латентного периода через 1 час после введения исследуемых веществ.

Представленные в табл. 1 результаты проведенных нами фармакологических испытаний показывают, что вопреки ожиданиям ни 4-гидроксианилид (**3c**), ни его изомеры (**3a**) и (**3b**) анальгетическими свойствами практически не обладают. В то же время *O*-метилирование гидроксанилидного фрагмента, т. е. переход к анизидам, может рассматриваться как вариант весьма удачной химической модификации. Правда здесь биологический эффект сильно зависит от положения метоксильной группы в фенильном ядре. Так, например, в серии незамещенных в положении 1 производных (**2a-c**) сила обезболивающего действия убывает в ряду 4>>2>3. Однако в случае 1-метилзамещенных аналогов (**3d-f**) картина меняется на прямо противоположную 3>2>>4, и уже наиболее активным оказывается *meta*-изомер (**3e**), значительно превосходящий по анальгетическим свойствам препараты сравнения оксикамового ряда. Дополнительный атом хлора в положении 5 – анилид (**3g**) равно как и вторая метоксильная группа в положении 4 – анилид (**3i**) в значительной степени лишают молекулы активности и поэтому нежелательны. Увеличение раз-

Таблица 1

Анальгетическая активность анилидов **2** и **3** на модели «Tail Immersion Test» у крыс

Соединение	R	Латентный период через 1 ч после введения соединений, с	Изменение длительности латентного периода по сравнению с контролем, %
2a	2-OMe	3,44±0,13	+ 9,5
2b	3-OMe	3,30±0,10	+ 5,2
2c	4-OMe	4,41±0,14*	+ 40,4
2d	4-OEt	4,22±0,12*	+ 34,4
3a	2-OH	3,19±0,10	+ 1,9
3b	3-OH	3,17±0,15	+ 1,1
3c	4-OH	3,73±0,12	+ 18,9
3d	2-OMe	5,76±0,16*	+ 83,5
3e	3-OMe	6,31±0,17*	+ 101,1
3f	4-OMe	3,70±0,11	+ 18,0
3g	2-OMe-5-Cl	4,02±0,14*	+ 28,0
3h	4-OEt	3,92±0,13*	+ 24,8
3i	3,4-(OMe) ₂	3,43±0,12	+ 9,2
Мелоксикам		4,91±0,17*	+ 56,3
Пироксикам		3,96±0,15*	+ 26,1
Контроль		3,14±0,14	-

* – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

мера *O*-алкильного заместителя на одно метиленовое звено – *para*-этоксизамещенные анилиды (**2d**) и (**3h**) на анальгетической активности отражается незначительно.

Основанием для изучения влияния синтезированных нами 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамидов (**2** и **3**) на мочеиспускательную функцию почек послужило их структурное сходство с обладающими высокой диуретической активностью 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидами [25]. Тестирование проведено по традиционной методике [26] на белых беспородных крысах весом 180-200 г параллельно и в сравнении с гидрохлортиазидом. Все подопытные животные получали через желудочный зонд водную нагрузку из расчета 25 мл/кг. Изучаемые соединения вводили перорально в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80, в дозе 10 мг/кг, соответствующей ЭД₅₀ одного из наиболее эффективных диуретиков хинолонового ряда [25], а гидрохлортиазид – в его эффективной дозе (40 мг/кг). Контрольная группа животных получала только аналогичное количество воды с твином-80. После этого подопытные животные помещались в «обменные клетки». Показателем интенсивности мочеиспускания служило количество мочи, выделенное животными за 4 часа.

Анализ полученных при этом экспериментальных данных (табл. 2) и их сравнение с результа-

тами предыдущих исследований хинолоновых диуретиков [25] свидетельствуют о том, что в целом бензотиазиновые производные (**2**) и (**3**) несколько уступают в диуретических свойствах своим хинолоновым аналогам, хотя некоторые из них, например, анилиды **2d**, **3b** и особенно **3e** – способны усиливать мочеотделение на уровне и даже эффективнее гидрохлортиазида, причем в 4 раза меньшей дозе.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в растворе ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Varian 1200L в режиме полного сканирования в диапазоне 35...700 *m/z*, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. Исходные сложные эфиры 1-*R*-4-гидрокси-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот (**1a,b**) синтезированы по методике работы [27].

4-Гидрокси-*N*-(2-метоксифенил)-2,2-диоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (2a). Смесь 2,69 г (0,01 Моль) этилового эфира **1** и 1,23 г (0,01 Моль) *ortho*-анизида в 2 мл сухого ксилола

Таблица 2

Диуретическая активность анилидов **2** и **3** в сравнении с гидрохлоротиазидом

Соединение	Диурез за 4 ч, мл	Диуретическая активность*, %
2a	5,20±0,27	+ 22
2b	5,79±0,34	+ 36
2c	5,45±0,31	+ 28
2d	6,69±0,29**	+ 57
3a	4,77±0,31	+ 12
3b	6,90±0,36**	+ 62
3c	6,30±0,32**	+ 48
3d	2,81±0,18	- 34
3e	7,84±0,33**	+ 84
3f	5,07±0,32	+ 19
3g	4,56±0,30	+ 7
3h	6,34±0,33**	+ 49
3i	3,87±0,21	- 9
Гидрохлоротиазид	6,43±0,38**	+ 51
Контроль	4,26±0,33	100

* «+» – усиление, «-» – угнетение диуреза по отношению к контролю, принятому за 100%; ** – различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

выдерживают на металлической бане при 150°C в течение 1 ч в колбе с подходящим дефлегматором, позволяющим отгоняться образующемуся метиловому спирту без увлечения ксилола. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 5 мл гексана и оставляют на несколько часов при комнатной температуре. Выделившиеся кристаллы анилида **2a** отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат. Выход – 2,97 г (86%). Т. пл. – 224-226°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 15.51 (1H, уш. с, 4-OH); 12.08 (1H, уш. с, SO_2NH); 9.97 (1H, с, CONH); 8.23 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6'); 7.99 (1H, д, $J = 8.0$, Н-5); 7.59 (1H, т, $J = 7.6$, Н-7); 7.27 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6); 7.20 (1H, д, $J = 8.0$, Н-8); 7.11 (1H, т, $J = 7.2$, Н-4'); 7.04 (1H, д, $J = 7.6$, Н-3'); 6.96 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5'); 3.95 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 169.1 (4-C-OH), 164.3 (C=O), 149.9, 137.8, 136.2, 134.2, 127.7, 126.1, 125.0, 122.9, 120.7, 120.3, 118.2, 111.0, 103.8, 56.0 (OCH_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 346 [$\text{M}]^+$ (100), 224 (12), 123 (4), 108 (48), 77 (16). Найдено, %: С 55.57; Н 3.98; N 8.17; S 9.17. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 8.09; S 9.26.

Анилиды **2b-d** и **3a-i** получены аналогично.

4-Гидрокси-N-(3-метоксифенил)-2,2-диоксо-1H-2 λ ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (2b). Выход – 90%. Т. пл. – 205-207°C разл. (хлористый метилен). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 15.46 (1H, уш. с, 4-OH); 12.20 (1H, уш. с, SO_2NH); 9.44 (1H, с, CONH); 8.00 (1H, д, $J = 7.6$, Н-5); 7.62 (1H, т, $J = 7.6$, Н-7);

7.30 (1H, с, Н-2'); 7.28-7.16 (3H, м, Н-6 + Н-8 + Н-6'); 7.08 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5'); 6.72 (1H, д, $J = 8.0$, Н-4'); 3.81 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 168.2 (4-C-OH), 159.5 (C=O), 150.0, 136.8, 134.7, 129.7, 128.2, 126.2, 123.5, 119.6, 118.4, 113.6, 111.4, 110.2, 104.7, 55.3 (OCH_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 346 [$\text{M}]^+$ (36), 224 (3), 123 (100), 108 (11), 94 (27), 93 (20), 92 (17), 77 (14). Найдено, %: С 55.58; Н 4.15; N 8.00; S 9.18. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 8.09; S 9.26.

4-Гидрокси-N-(4-метоксифенил)-2,2-диоксо-1H-2 λ ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (2c). Выход – 93%. Т. пл. – 202-204°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 15.50 (1H, уш. с, 4-OH); 12.18 (1H, уш. с, SO_2NH); 9.31 (1H, с, CONH); 7.98 (1H, д, $J = 8.0$, Н-5); 7.61 (1H, т, $J = 7.6$, Н-7); 7.49 (2H, д, $J = 8.4$, Н-2',6'); 7.26 (1H, т, $J = 7.2$, Н-6); 7.20 (1H, д, $J = 8.0$, Н-8); 6.90 (2H, д, $J = 8.4$, Н-3',5'); 3.79 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 168.3 (4-C-OH), 164.9 (C=O), 156.1, 136.6, 134.3, 128.3, 126.1, 123.2, 122.2, 120.7, 118.1, 114.0, 104.0, 55.2 (OCH_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 346 [$\text{M}]^+$ (63), 224 (11), 123 (100), 108 (11), 92 (11), 77 (4). Найдено, %: С 55.41; Н 3.96; N 7.98; S 9.22. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 8.09; S 9.26.

4-Гидрокси-N-(4-этоксифенил)-2,2-диоксо-1H-2 λ ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (2d). Выход – 95%. Т. пл. – 217-219°C разл. (хлористый метилен). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 15.53 (1H, уш. с, 4-OH); 12.16 (1H, уш. с, SO_2NH); 9.30 (1H, с, CONH); 7.97 (1H, д, $J = 7.6$, Н-5); 7.61 (1H, т, $J = 7.6$, Н-7); 7.47 (2H, д, $J = 8.4$, Н-2',6'); 7.26 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6); 7.19 (1H, д, $J = 8.4$, Н-8); 6.88 (2H, д, $J = 8.4$, Н-3',5'); 4.02 (2H, к, $J = 6.8$, OCH_2CH_3); 1.38 (3H, т, $J = 6.8$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 168.0 (4-C-OH), 164.1 (C=O), 156.2, 136.7, 134.4, 128.3, 126.2, 123.4, 122.9, 120.8, 118.2, 114.5, 104.0, 62.9 (OCH_2), 14.6 (OCH_2CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 360 [$\text{M}]^+$ (100), 224 (14), 137 (64), 109 (33), 108 (43). Найдено, %: С 56.65; Н 4.56; N 7.88; S 8.80. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 56.66; Н 4.48; N 7.77; S 8.90.

4-Гидрокси-N-(2-гидроксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2 λ ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3a). Выход – 85%. Т. пл. – 196-198°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 15.92 (1H, уш. с, 4-OH); 10.27 (1H, уш. с, 2'-OH); 9.98 (1H, с, CONH); 8.16 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6'); 8.08 (1H, д, $J = 8.0$, Н-5); 7.76 (1H, т, $J = 7.6$, Н-7); 7.48 (1H, д, $J = 8.4$, Н-8); 7.39 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6); 6.97 (1H, т, $J = 7.6$, Н-4'); 6.92 (1H, д, $J = 7.6$, Н-3'); 6.80 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5'); 3.51 (3H, с, NCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 169.0 (4-C-OH), 163.5 (C=O), 147.0, 140.1, 134.6, 126.5, 125.4, 124.9, 123.8, 123.3, 120.6, 119.2, 117.7, 114.9, 103.3, 31.9 (NCH_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 346 [$\text{M}]^+$ (77), 238 (40), 211 (100), 147 (11), 135 (27), 118 (16), 109 (44), 106 (17), 105 (25), 91 (31), 77

(21). Найдено, %: С 55.41; Н 3.99; N 7.97; S 9.17. $C_{16}H_{14}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 8.09; S 9.26.

4-Гидрокси-N-(3-гидроксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3b). Выход – 88%. Т. пл. – 205-207°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.88 (1H, уш. с, 4-OH); 10.30 (1H, уш. с, 2'-OH); 9.40 (1H, с, CONH); 8.08 (1H, д, J = 8.0, H-5); 7.75 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.48 (1H, д, J = 8.4, H-8); 7.40 (1H, т, J = 7.6, H-6); 7.14 (1H, т, J = 7.7, H-5'); 7.20 (1H, с, H-2'); 6.92 (1H, д, J = 7.6, H-4'); 6.59 (1H, т, J = 7.6, H-6'); 3.50 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 167.8 (4-C-OH), 163.0 (C=O), 157.7, 140.1, 137.6, 134.3, 129.6, 127.9, 126.4, 123.3, 119.3, 117.7, 111.6, 108.2, 104.4, 31.6 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн.}, %): 346 [M]⁺ (29), 238 (11), 211 (5), 147 (3), 135 (3), 118 (10), 109 (100), 106 (19), 105 (13), 91 (23), 77 (23). Найдено, %: С 55.55; Н 4.14; N 7.98; S 9.32. $C_{16}H_{14}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 8.09; S 9.26.

4-Гидрокси-N-(4-гидроксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3c). Выход – 89%. Т. пл. – 210-212°C разл. (метанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.81 (1H, уш. с, 4-OH); 9.33 (1H, уш. с, 2'-OH); 9.28 (1H, с, CONH); 8.08 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.75 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.47 (1H, д, J = 8.4, H-8); 7.40 (1H, т, J = 7.6, H-6); 7.35 (2H, д, J = 8.8, H-2',6'); 6.76 (2H, д, J = 8.8, H-3',5'); 3.49 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 168.1 (4-C-OH), 163.1 (C=O), 155.0, 134.4, 127.6, 126.4, 123.7, 123.2, 121.1, 120.1, 118.2, 115.3, 103.5, 31.9 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн.}, %): 346 [M]⁺ (35), 238 (17), 109 (100), 108 (25), 106 (13), 77 (12). Найдено, %: С 55.53; Н 4.16; N 8.17; S 9.18. $C_{16}H_{14}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 55.48; Н 4.07; N 8.09; S 9.26.

4-Гидрокси-N-(2-метоксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3d). Выход – 87%. Т. пл. – 164-166°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.76 (1H, уш. с, 4-OH); 10.03 (1H, с, CONH); 8.24 (1H, д, J = 7.6, H-6'); 8.08 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.74 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.48 (1H, д, J = 8.4, H-8); 7.39 (1H, т, J = 7.2, H-6); 7.11 (1H, т, J = 7.2, H-4'); 7.05 (1H, д, J = 7.6, H-3'); 6.96 (1H, т, J = 7.6, H-5'); 3.97 (3H, с, OCH₃); 3.61 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 169.5 (4-C-OH), 163.6 (C=O), 148.8, 134.4, 128.0, 126.6, 125.0, 123.7, 123.4, 121.0, 120.6, 120.4, 118.1, 111.2, 103.6, 55.7 (OCH₃), 31.6 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн.}, %): 360 [M]⁺ (20), 238 (20), 123 (100), 117 (13), 108 (56), 80 (18), 77 (13). Найдено, %: С 56.57; Н 4.42; N 7.68; S 8.84. $C_{17}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 56.66; Н 4.48; N 7.77; S 8.90.

4-Гидрокси-N-(3-метоксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3e). Выход – 90%. Т. пл. – 173-175°C

разл. (танол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.70 (1H, уш. с, 4-OH); 9.50 (1H, с, CONH); 8.08 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.75 (1H, т, J = 7.2, H-7); 7.47 (1H, д, J = 8.0, H-8); 7.39 (1H, т, J = 7.6, H-6); 7.28-7.22 (2H, м, H-2' + H-5'); 7.09 (1H, д, J = 8.0, H-6'); 6.73 (1H, д, J = 8.0, H-4'); 3.81 (3H, с, OCH₃); 3.50 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 163.5 (4-C-OH), 160.0 (C=O), 157.6, 138.5, 136.4, 133.7, 129.6, 128.0, 126.4, 123.3, 117.7, 112.9, 109.5, 106.6, 104.1, 55.2 (OCH₃), 31.8 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн.}, %): 360 [M]⁺ (21), 238 (2), 123 (100), 122 (10), 94 (11). Найдено, %: С 56.73; Н 4.55; N 7.84; S 8.98. $C_{17}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 56.66; Н 4.48; N 7.77; S 8.90.

4-Гидрокси-N-(4-метоксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3f). Выход – 94%. Т. пл. – 174-176°C разл. (хлористый метилен). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.78 (1H, уш. с, 4-OH); 9.38 (1H, с, CONH); 8.08 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.75 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.49 (1H, д, J = 8.0, H-8); 7.45 (2H, д, J = 8.8, H-2',6'); 7.39 (1H, т, J = 7.6, H-6); 6.90 (2H, д, J = 8.8, H-3',5'); 3.79 (3H, с, OCH₃); 3.49 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 168.0 (4-C-OH), 163.1 (C=O), 156.2, 136.6, 134.2, 129.5, 126.5, 123.7, 123.4, 121.0, 118.1, 113.9, 104.1, 56.0 (OCH₃), 31.7 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн.}, %): 360 [M]⁺ (35), 238 (8), 149 (19), 123 (100), 122 (25). Найдено, %: С 56.75; Н 4.41; N 7.70; S 8.96. $C_{17}H_{16}N_2O_5S$. Вычислено, %: С 56.66; Н 4.48; N 7.77; S 8.90.

4-Гидрокси-N-(2-метокси-5-хлорофенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3g). Выход – 90%. Т. пл. – 211-213°C разл. (хлористый метилен). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.44 (1H, уш. с, 4-OH); 10.07 (1H, с, CONH); 8.30 (1H, с, H-6'); 8.08 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.76 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.47 (1H, д, J = 8.0, H-8); 7.38 (1H, т, J = 7.6, H-6); 7.11 (1H, д, J = 8.4, H-4'); 7.06 (1H, д, J = 8.4, H-3'); 3.96 (3H, с, OCH₃); 3.50 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 169.9 (4-C-OH), 163.4 (C=O), 147.3, 140.4, 136.5, 134.4, 128.1, 126.6, 123.7, 123.1, 119.5, 118.0, 117.2, 112.2, 104.0, 55.9 (OCH₃), 31.9 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн.}, %): 394/396 [M]⁺ (98/20), 238 (65), 211 (2), 146 (12), 144 (64), 142 (100), 118 (11), 117 (41), 116 (29), 114 (60), 91 (12), 90 (11). Найдено, %: С 51.63; Н 3.77; N 7.01; S 8.07. $C_{17}H_{15}ClN_2O_5S$. Вычислено, %: С 51.71; Н 3.83; N 7.09; S 8.12.

4-Гидрокси-N-(4-этоксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3h). Выход – 96%. Т. пл. – 195-197°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.67 (1H, уш. с, 4-OH); 9.36 (1H, с, CONH); 8.08 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.75 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.50 (1H, д, J = 8.0, H-8); 7.46 (2H, д, J = 8.8, H-2',6'); 7.37 (1H, т, J = 7.6, H-6); 6.88 (2H, д, J = 8.8, H-3',5'); 4.01 (2H, к, J = 6.8, OCH₂CH₃); 3.49 (3H, с, NCH₃); 1.39 (3H, т, J = 6.8, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 170.0 (4-C-OH), 163.2 (C=O), 155.8, 137.0, 134.2, 129.5, 126.4, 123.6,

122.9, 121.1, 118.0, 114.4, 104.1, 63.1 (OCH₂), 31.7 (NCH₃), 14.5 (OCH₂CH₃). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 [M]⁺ (100), 238 (14), 211 (2), 137 (51), 109 (18), 108 (23). Найдено, %: С 57.80; Н 4.79; N 7.53; S 8.51. C₁₈H₁₈N₂O₅S. Вычислено, %: С 57.74; Н 4.85; N 7.48; S 8.56.

4-Гидрокси-N-(3,4-диметоксифенил)-1-метил-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоксамид (3i). Выход– 91%. Т. пл. – 159-161°C разл. (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 15.53 (1H, уш. с, 4-OH); 9.37 (1H, с, CONH); 8.07 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.75 (1H, т, J = 7.6, H-7); 7.47 (1H, д, J = 8.4, H-8); 7.38 (1H, т, J = 7.6, H-6); 7.24 (1H, с, H-2'); 7.09 (1H, д, J = 8.8, H-6'); 6.88 (1H, д, J = 8.8, H-5'); 3.82 (3H, с, OCH₃); 3.79 (3H, с, OCH₃); 3.49 (3H, с, NCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 168.1 (4-C-OH), 163.0 (C=O), 148.6, 146.2, 140.0, 136.8, 134.4, 129.9, 126.5, 123.6, 118.2, 113.6, 111.7, 106.4, 104.0, 55.1 (OCH₃), 54.8 (OCH₃), 31.8 (NCH₃). Масс-спектр (ЭУ,

70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 390 [M]⁺ (17), 238 (2), 138 (100), 110 (16), 106 (12), 77 (12). Найдено, %: С 55.44; Н 4.69; N 7.08; S 8.13. C₁₈H₁₈N₂O₆S. Вычислено, %: С 55.38; Н 4.65; N 7.18; S 8.21.

Выводы

В качестве новых биологически активных веществ осуществлен синтез и изучены спектральные характеристики гидрокси- и алкоксизамещенных анилидов 1-R-4-гидрокси-2,2-диоксо-1H-2λ⁶,1-бензотиазин-3-карбоновых кислот.

Все полученные соединения подвергнуты тестированию на наличие у них обезболивающих и мочегонных свойств. По результатам проведенных испытаний в исследуемом ряду соединений выявлены высокоактивные анальгетики, представляющие интерес для углубленного фармакологического и фармацевтического изучения.

Литература

- Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D. *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications of the most relevant APIs, 5-th ed.* Stuttgart, Thieme, 2008.
- Mashkovskii M. D. *Drugs.* Moscow, "Novaya Volna": Publisher Umerenkov, 2009, p.160.
- Lam F. W., Rumbaut R. E. *Blood*, 2015, Vol. 126, No.15, pp.1738-1739. doi: 10.1182/blood-2015-07-659516.
- Roberto G., Simonetti M., Piccinni C., Lora Aprile P., Cricelli I., Fanelli A., Cricelli C., Lapi F. *Toxicology Letters*, 2015, Vol. 241, pp.133-142. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.11.008.
- Chen Y. G., Lin C. L., Dai M. S., Chang P. Y., Chen J. H., Huang T. C., Wu Y. Y., Kao C. H. *Medicine (Baltimore)*, 2015, Vol. 94, No.46, p. e2040. doi: 10.1097/MD.0000000000002040.
- Jain S. S., Green S., Rose M. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2015, Vol. 43, No.6, pp.779-781.
- Aminoshariae A., Khan A. *Journal of Endodontics*, 2015, Vol. 41, No.5, pp.588-593. doi: 10.1016/j.joen.2015.01.024.
- King J. P., McCarthy D. M., Serper M., Jacobson K. L., Mullen R. J., Parker R. M., Wolf M. S. *Journal of Medical Toxicology: Official Journal of the American College of Medical Toxicology*, 2015, Vol. 11, No.4, pp.410-414. doi: 10.1007/s13181-015-0464-1.
- Star K., Choonara I. *Archives of Disease in Childhood*, 2015, Vol. 100, No.1, pp.73-74. doi: 10.1136/archdischild-2014-307431.
- Kissin I. *Anesthesia and Analgesia*, 2010, Vol. 110, No.3, pp.780-789. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181cde882.
- Correll D. J., Vlassakov K. V., Kissin I. *Journal of Pain Research*, 2014, Vol. 7, pp.199-210. doi: 10.2147/JPR.S60842.
- Kissin I. *Journal of Pain Research*, 2014, Vol. 7, pp.505-514. doi: 10.2147/JPR.S67479.
- Joselyn A., Bhalla T., McKee C., Pepper V., Diefenbach K., Michalsky M., Tobias J. D. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 2015, Vol. 9, No.4, pp.442-445. doi: 10.4103/1658-354X.159472.
- Ziolkowski K., Kaufman J., Jambunathan J., Berge J., Menet L., Chappy S., Messerschmidt M. *AORN Journal*, 2015, Vol. 102, No.5, pp.515.e1-515.e10. doi: 10.1016/j.aorn.2015.09.011.
- Friedman B. W., Dym A. A., Davitt M., Holden L., Solorzano C., Esses D., Bijur P. E., Gallagher E. J. *JAMA*, 2015, Vol. 314, No.15, pp.1572-1580. doi: 10.1001/jama.2015.13043.
- Chang A. K., Bijur P. E., Holden L., Gallagher E. J. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 2015, Vol. 22, No.11, pp.1254-1260. doi: 10.1111/acem.12813.
- Berthelot J. M., Darrieutort-Lafitte C., Le Goff B., Maugars Y. *Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme*, 2015, Vol. 82, No.6, pp.397-401. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.08.003.
- Hoban B., Larance B., Gisev N., Nielsen S., Cohen M., Bruno R., Shand F., Lintzeris N., Hall W., Farrell M., Degenhardt L. *International Journal of Clinical Practice*, 2015, Vol. 69, No.11, pp.1366-1376. doi: 10.1111/ijcp.12716.
- Innaurato G., Piguet V., Simonet M. L. *Revue Médicale Suisse*, 2015, Vol. 11, No.480, pp.1380, 1382-1384.
- Campagne D. D., Young M., Wheeler J., Stroh G. *The Western Journal of Emergency Medicine*, 2015, Vol. 16, No.5, pp.665-670. doi: 10.5811/westjem.2015.6.25618.
- Benitez M. E., Roush J. K., McMurphy R., KuKanich B., Legallet C. *American Journal of Veterinary Research*, 2015, Vol. 76, No.9, pp.755-762. doi: 10.2460/ajvr.76.9.755.
- Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P., Sim G. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, Vol. 50, No.1, pp.103-110. doi: 10.1007/s10593-014-1452-0.
- Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P., Liu Yangyang. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, Vol. 50, No.4, pp.564-572. doi: 10.1007/s10593-014-1508-1.
- Vogel H. G. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays.* Berlin, Springer; 2008, pp.1011-1013.
- Ukrainets I. V., Mospanova E. V., Bereznyakova N. L., Naboka O. I. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, Vol. 43, No.12, pp.1532-1539.
- Sernov L. N., Gatsura V. V. *Elementy eksperimentalnoi farmakologii (Elements of Experimental Pharmacology).* Moscow, Nauka, 2000, pp.103-104.
- Ukrainets I. V., Petrushova L. A., Dzyubenko S. P. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2013, Vol. 49, No.9, pp.1378-1383.

Надійшла до редакції 07.11.2015 р.

СИНТЕЗ НОВЫХ ФОСФОНОПЕПТИДОМИМЕТИКОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА

Э.Р.Абдурахманова, Н.А.Дорофеева*, О.И.Лукашук, А.В.Головченко, В.С.Броварец

Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины
02660, Киев-94, ул. Мурманская, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

*Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины

Ключевые слова: сердце; сократимость; 4-фосфорилированные 5-амино-1,3-оксазолы; фосфонопептидомиметики; аминокспирты

Представлен синтез новых фосфорилированных пептидомиметиков, и впервые проведена оценка биологической активности синтезированных соединений на экспериментальных животных – крысах-самцах. Так, на основе диэтилового эфира 1-бензоиламино-2,2,2-трихлорэтилфосфоновой кислоты синтезировано новое производное диэтилового эфира 2-фенил-1,3-оксазол-4-илфосфоновой кислоты, содержащее в положении 5 оксазольного кольца остаток метиламиноэтан-1-ола. Найдены оптимальные условия расщепления 1,3-оксазольного цикла в кислой среде с образованием фосфорилированных пептидомиметиков. Так, при обработке его 85% водной трифторуксусной кислотой был получен диэтиловый эфир {бензоиламино[(2-гидроксиэтил)метилкарбамоил]метил}фосфоновой кислоты, а действие хлористого водорода в безводных условиях дает диэтиловый эфир {бензоиламино[(2-хлорэтил)метилкарбамоил]метил}фосфоновой кислоты. Разработанный метод синтеза является удобным и препаративным, так как превращение происходит в мягких условиях, что позволяет избежать образования побочных продуктов. При этом пептидомиметики выделены с высокими выходами без применения хроматографических колонок. Регистрация различных функциональных показателей кардиогемодинамики проводилась у крыс *in vivo* с помощью микрокатетера и Millar Pressure-Volume System. Исследование влияния полученных соединений на функциональное состояние сердца показало, что их введение крысам внутривенно приводит к снижению частоты сердечных сокращений и стимуляции сократительной активности миокарда.

THE SYNTHESIS OF NEW PHOSPHONOPEPTIDOMIMETICS AND THEIR EFFECT ON THE FUNCTIONAL CARDIAC OUTPUT

E.R.Abdurakhmanova, N.O.Dorofeyeva, O.I.Lukashuk, O.V.Holovchenko, V.S.Brovarets

Key words: heart; contractility; 4-phosphorylated 5-amino-1,3-oxazoles; phosphonopeptidomimetics; amino alcohols
The article presents the synthesis of new phosphorylated peptidomimetics, and the biological activity of the compounds synthesized has been assessed for the first time on the experimental animals – male rats. On the basis of a diethyl ester of 1-benzoylamino-2,2,2-trichloroethylphosphonic acids a novel derivative of 1,3-oxazol-4-phosphonic acid diethyl ester containing the residue of methylaminoethan-1-ol in position 5 of the oxazole ring has been synthesized. The optimal conditions for cleavage of the 1,3-oxazole ring in the acidic medium with formation of phosphorylated peptidomimetics have been found. Thus, when treating it with 85 % aqueous trifluoroacetic acid a diethyl ester of {benzoylamino[(2-hydroxyethyl)carbamoyl]methyl} phosphonic acid has been obtained, and the action of hydrogen chloride under anhydrous conditions gives a diethyl ester of {benzoylamino[(2-chloroethyl)carbamoyl]methyl} phosphonic acid. The method developed is very convenient and preparative because reactions proceed in mild conditions without formation of undesirable by-products. Moreover, peptidomimetics are isolated with high yields, and their isolation does not require chromatography. Monitoring of different functional parameters of cardiac hemodynamics was performed in rats *in vivo* using a microcatheter and the Millar Pressure-Volume System. The study of the effect of the compounds obtained on the cardiac output has shown that their intraperitoneal introduction results in the heart rate decrease and stimulation of the contractile activity of the myocardium.

СИНТЕЗ НОВИХ ФОСФОНОПЕПТИДОМІМЕТИКІВ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ

Е.Р.Абдурахманова, Н.О.Дорофеева, О.І.Лукашук, О.В.Головченко, В.С.Броварец

Ключові слова: серце; скоротливість; 4-фосфорильовані 5-аміно-1,3-оксазолі; фосфонопептидоміметици; аміноспирти

Представлений синтез нових фосфорильованих пептидоміметиків, та вперше проведена оцінка біологічної активності синтезованих сполук на експериментальних тваринах – щурах-самцях. На основі діетилового естеру 1-бензоїламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонової кислоти синтезовано нове похідне діетилового естеру 2-феніл-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти, що містить у положенні 5 оксазольного кільця залишок метиламіноетан-1-олу. Знайдені оптимальні умови розкриття 1,3-оксазольного циклу в кислому середовищі з утворенням фосфорильованих пептидоміметиків. Так, при обробці його 85% водною трифторооцтовою кислотою був отриманий діетиловий естер {бензоїламіно[(2-гідроксіетил)метилкарбамоїл]метил}фосфонової кислоти, а дія хлористого водню в безводних умовах дає діетиловий естер {бензоїламіно[(2-хлороетил)метилкарбамоїл]метил}фосфонової кислоти. Розроблений метод синтезу є зручним та препаративним, оскільки перетворення проходять у м'яких умовах, що дозволяє уникнути утворення побічних продуктів. При цьому пептидоміметици отримані з високими виходами без застосування хроматографічних колонок. Реєстрація різних функціональних показників кардіогемодинаміки проводилася у щурів *in vivo* за допомогою мікрокатетера і Millar Pressure-Volume System. Дослідження впливу отриманих сполук на функціональний стан серця показало, що їх введення щурам внутривенно приводить до зниження частоти серцевих скорочень і стимуляції скоротливої активності міокарда.

По данным ВОЗ сердечнососудистые заболевания являются основной причиной смертности в Украине и во всем мире [1]. Поэтому актуальной задачей является поиск новых биологически активных веществ, обладающих выраженным действием на сосуды и сердце, способствующих снижению артериального давления, коррекции нарушений сократительной активности миокарда, насосной и диастолической функции сердца.

Известно, что вещества пептидной природы проявляют разнообразную биологическую активность и играют важную роль в процессах жизнедеятельности живых организмов. Наиболее выраженную биологическую активность имеют пептиды с небольшой молекулярной массой [2]. Поэтому возникает значительный интерес к синтезу и модификации таких соединений различными фармакофорными фрагментами. Особое внимание привлекает введение в пептидную цепь фосфорильных групп, а также остатков аминоспиртов, поскольку среди такого типа соединений найдены эффективные ингибиторы ферментов [3-6], а также препараты с противоопухолевой активностью [7, 8]. Однако влияние подобных соединений на сократительную активность миокарда, насосную и диастолическую функции сердца не изучались. Поэтому целью данной работы был синтез новых фосфонопептидомиметиков и изучение их влияния на функциональное состояние сердца.

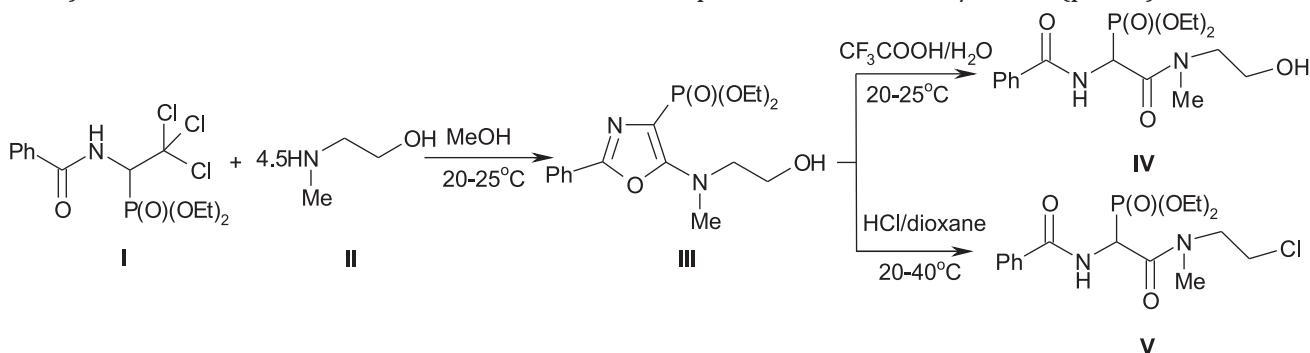
Ранее [9-11] нами было показано, что одним из перспективных методов получения фосфорилированных пептидомиметиков является кислотное расщепление 5-амино-1,3-оксазольного цикла. С целью введения в фосфонопептидную цепь этанольного фрагмента нами получен диэтиловый эфир {5-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил}фосфоновой кислоты (III) из диэтилового эфира 1-бензоиламино-2,2,2-трихлорэтилфосфоновой кислоты (I) [12] и 2-метиламиноэтан-1-ола (II). При обработке соединения (III) 85% водной трифторуксусной кислотой образуется ожидаемый пептидомиметик – диэтиловый эфир {бензоиламино[(2-гидроксиэтил)метилкарбамоил]метил}фосфоновой кислоты (IV) с выходом 57% (схема).

Интересным оказалось поведение оксазола (III) в присутствии хлористого водорода в безводных условиях. При этом происходит не только раскрытие 1,3-оксазольного цикла, но и замена гидроксильной группы на атом хлора, в результате чего получен диэтиловый эфир {бензоиламино[(2-хлорэтил)метилкарбамоил]метил}фосфоновой кислоты (V). Следует отметить, что соединение (V) по своей структуре напоминает известный противоопухолевый препарат фотемустин [13], который в настоящее время успешно применяется при злокачественных опухолях головного мозга и диссеминированной меланоме, что еще раз подтверждает актуальность исследования биологической активности данного класса соединений.

Состав и строение веществ (III-V) согласуются с данными элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Результаты тестирования полученных соединений на показатели кардиогемодинамики крыс показали, что диэтиловый эфир фосфоновой кислоты (III) снижает конечно-систолическое давление (КСД) на 11%, при этом конечно-диастолическое давление (КДД) достоверно не изменялось. В то же время пептидомиметик (V) не оказывал влияния на КСД и КДД. Однако, соединения (III) и (V) снижали частоту сердечных сокращений (ЧСС) на 12% и 5,6%, соответственно (рис. 1). При этом снижение частоты сердечных сокращений приводило к снижению минутного объема крови (МОК) на 22,4% для 5-амино-1,3-оксазола (III), а соединение (V) достоверно не изменяло МОК. Ударный объем сердца и фракция выброса (количество крови, выбрасываемое левым желудочком в аорту за 1 мин, то есть произведение УО на ЧСС) после введения крысам веществ (III) и (V) достоверно не изменялись.

Следует отметить, что введение в организм крыс диэтиловых эфиров фосфоновой кислоты (III) и (V) приводило к стимуляции сократительной активности миокарда. Так, в случае соединения (III) максимальная скорость нарастания давления левого желудочка (dP/dt_{max}) увеличилась на 18,6% ($P < 0,05$), тогда как вещество (V) достоверно не изменяло dP/dt_{max} (рис. 2).



Схема

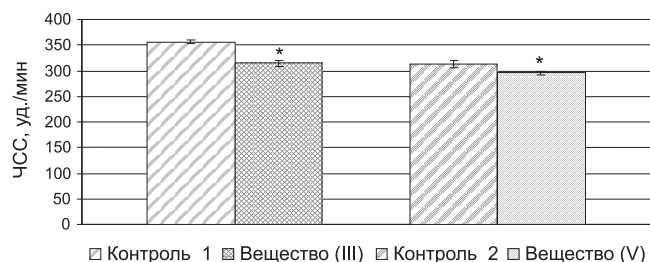


Рис. 1. Частота сердечных сокращений до и после введения диэтиловых эфиров фосфоновой кислоты (III) и (V).

* $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

На показатели расслабимости левого желудочка, максимальную скорость падения давления (dP/dt_{min}) соединения (III) и (V) не оказывали достоверного влияния.

Экспериментальная биологическая часть

Исследование проводилось на экспериментальных животных – крысах-самцах (6 месяцев) линии Вистар. Все экспериментальные процедуры выполнены в соответствии с Европейской Директивой Совета Общин от 24 ноября 1986 г. (86/609/ЕЕС). Крыс анестезировали с помощью уретана (1,25 г/кг, внутривенно). Регистрация функциональных показателей кардиогемодинамики у крыс *in vivo* проводилась с помощью микрокатетера и Millar Pressure-Volume System [14]. Регистрировали показатели кардиогемодинамики: конечно-систолическое давление (КСД), конечно-диастолическое давление (КДД), максимальную скорость нарастания давления (dP/dt_{max}), максимальную скорость падения давления (dP/dt_{min}), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО), ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ), частоту сердечных сокращений (ЧСС), минутный объем крови (МОК). Диэтиловый эфир {5-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил}фосфоновой кислоты (III) и диэтиловый эфир {бензоиламино[(2-хлорэтил)метилкарбамоил]метил}фосфоновой кислоты (V) вводили внутривенно (3 мг/кг в 1 мл водного 0,9% раствора NaCl).

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры веществ регистрировали на спектрометре Vertex 70 в тонком слое или в таблетках с KBr. Спектры ЯМР (ДМСО- d_6) получены на приборе Bruker AVANCE DRX-500: 1H (500 МГц) и ^{13}C (125 МГц) относительно ТМС (внутренний стандарт), а ^{31}P (202 МГц) относительно 85%-ной фосфорной кислоты (внешний стандарт). Элементный анализ проведен в аналитической лаборатории Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины. Температуры плавления измеряли на приборе Fisher-Johns. Контроль за ходом реакции и чистотой синтезированных соеди-

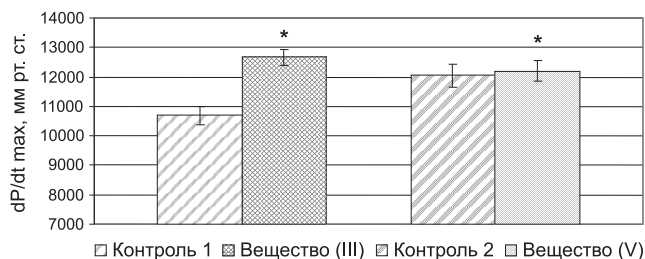


Рис. 2. Максимальная скорость нарастания давления левого желудочка до и после введения диэтиловых эфиров фосфоновой кислоты (III) и (V).

* $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

нений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (дихлорметан-метанол, 98:2), проявитель – УФ-облучение.

Диэтиловый эфир 1-бензоиламино-2,2,2-трихлорэтилфосфоновой кислоты (I) синтезирован по методике [12].

Диэтиловый эфир {5-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил}фосфоновой кислоты (III). К раствору 3,88 г (0,01 Моль) соединения (I) в 50 мл метанола добавляли 3,37 г (0,045 Моль) 2-метиламиноэтан-1-ола, смесь перемешивали 48 ч при 18-25°C. Растворитель удаляли в вакууме, остаток обрабатывали дистиллированной водой, а затем экстрагировали трет-бутилметилловым эфиром, растворитель удаляли в вакууме и продукт (III) анализировали без дополнительной очистки. Выход – 78%, бесцветный порошок. Т. пл. – 51-53°C. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3372, 1604, 1584, 1227, 1016, 960. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 7.82 д (2H, $^3J_{HH}$ 7.1 Гц, $CH_{аром.}$), 7.51-7.40 м (3H, $CH_{аром.}$), 4.82 уш.с (1H, OH), 4.08-3.99 м (4H, $2OCH_2CH_3$), 3.67-3.60 м (4H, OCH_2CH_2N), 3.22 с (3H, NCH_3), 1.29-1.23 т (6H, $^3J_{HH}$ 7.1 Гц, $2OCH_2CH_3$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 162.22 д ($C^5_{окс}$, $^2J_{PC}$ 37.4 Гц), 149.63 д ($C^2_{окс}$, $^3J_{PC}$ 22.4 Гц), 129.53, 129.06, 126.60, 124.86 (C_6H_5), 98.67 д ($C^4_{окс}$, J_{PC} 254.8 Гц), 61.87 д ($POCH_2CH_3$, $^2J_{PC}$ 6.0 Гц), 58.69 (CH_2OH), 54.40 и 38.36 (N-C), 16.16 д ($POCH_2CH_3$, $^3J_{PC}$ 6.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 13.49. Найдено, %: C 54.23; H 6.54; N 7.91; P 8.74. $C_{16}H_{23}N_2O_5P$. Вычислено, %: C 54.48; H 6.29; N 7.58; P 8.66.

Диэтиловый эфир {бензоиламино[(2-гидроксиэтил)метилкарбамоил]метил}фосфоновой кислоты (IV). Раствор 0,5 г (0,0015 Моль) 4-фосфорилированного 5-амино-1,3-оксазола (III) в 25 мл 85% водной трифторуксусной кислоты перемешивали при 20-25°C 7 ч. Трифторуксусную кислоту удаляли в вакууме, остаток промывали дистиллированной водой. Соединение (IV) очищали на хроматографической колонке (с градиентом элюента дихлорметан-метанол, 98:2, 95:5, 90:10). Выход – 57%, бесцветное масло, которое через 30 сут. кристаллизуется. Т. пл. – 90-92°C. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3250, 1671, 1534, 1243, 1017, 983. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 9.26 д (1H, $^3J_{HH}$ 8.0 Гц, NH), 9.01 уш.с (1H, OH), 7.92 д (2H, $^3J_{HH}$ 7.1 Гц, $CH_{аром.}$),

7.57 т (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.7 Гц, CH_{аром}), 7.52-7.46 м (2H, CH_{аром}), 5.51 дд (1H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц, $^2J_{\text{PC}}$ 23.3 Гц, СНР), 4.59-4.47 м (1H, СН), 4.40-4.31 м (1H, СН), 4.19-4.05 м (4H, 2OСН₂СН₃), 3.31-3.22 м (2H, NСН₂), 2.63 с (3H, NСН₃), 1.25 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц, OСН₂СН₃), 1.19 т (3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц, OСН₂СН₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 166.65 д (C=O, $^2J_{\text{PC}}$ 5.0 Гц), 166.40 д (C=O, $^3J_{\text{PC}}$ 3.5 Гц), 133.27, 131.91, 128.41, 127.88 (C₆H₅), 63.36 д (POСН₂СН₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 63.22 д (POСН₂СН₃, $^2J_{\text{PC}}$ 7.0 Гц), 60.94 (OСН₂), 51.08 д (РСН, J_{PC} 149.1 Гц), 46.71 (NСН₃), 32.59 (NСН₂), 16.26 д (POСН₂СН₃, $^3J_{\text{PC}}$ 5.0 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 16.88. Найдено, %: С 51.61; Н 6.77; N 7.52; P 8.32. C₁₆H₂₅N₂O₆P. Вычислено, %: С 51.33; Н 6.33; N 7.25; P 8.25.

Диэтиловый эфир {бензоиламино[(2-хлорэтил)метилкарбамоил]метил}фосфоновой кислоты (V). Раствор 0,5 г (0,0015 Моль) 5-амино-1,3-оксазола (III) в 25 мл безводного диоксана насыщали сухим хлороводородом. Смесь перемешивали при 20-25°C 3 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Соединение (V) анализировали без дополнительной очистки. Выход – 85%, бесцветное масло. ИК-спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 1644, 1523, 1243, 1014, 970. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.82 д (2H, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц, CH_{аром}), 7.56-7.41 м (3H, CH_{аром}), 7.32-7.25 м (1H, NH), 5.79 дд (1/3H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц, $^2J_{\text{PH}}$ 17.8 Гц, СНР), 5.72 дд (2/3H, $^3J_{\text{HH}}$ 8.8 Гц, $^2J_{\text{PH}}$ 17.8 Гц, СНР), 4.29-4.13 м (4H, 2OСН₂СН₃), 3.82-3.63 м (4H, 2СН₂), 3.36 с (2H,

NСН₃), 3.06 с (1H, NСН₃), 1.38-1.28 м (6H, 2OСН₂СН₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 166.07, 166.03, 165.99, 165.87 (C=O), 132.98, 131.66, 128.28, 126.84 (C₆H₅), 63.49 д (POСН₂СН₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 63.28 д (POСН₂СН₃, $^2J_{\text{PC}}$ 6.0 Гц), 51.19, 50.87 (СН₂СН₃), 48.10 д (РСН, J_{PC} 146.6 Гц), 47.96 д (РСН, J_{PC} 146.6 Гц), 40.55, 40.42, 37.44, 34.38 (NСН₃), 16.08 д (POСН₂СН₃, $^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц), 15.96 д (POСН₂СН₃, $^3J_{\text{PC}}$ 5.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P , δ , м.д.: 16.93, 16.83. Найдено, %: С 49.17; Н 6.19; N 7.17; P 7.93; Cl 9.07. C₁₆H₂₄ClN₂O₅P. Вычислено, %: С 49.00; Н 6.33; N 7.25; P 7.90.

Выводы

1. Показано, что при взаимодействии диэтилового эфира 1-ациламино-2,2,2-трихлорэтилфосфоновой кислоты с 2-метиламиноэтан-1-олом образуется неизвестный ранее диэтиловый эфир {5-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил}фосфоновой кислоты, который был использован для получения новых фосфорилированных пептидомиметиков.

2. Биологические исследования полученных соединений указывают на то, что данные вещества могут быть использованы для коррекции нарушений сократительной активности миокарда функционального состояния сердца при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization, 2014.
2. Hughes A. B. Amino acids, peptides and proteins in organic chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, 2009, pp.189.
3. Umezawa H., Aoyagi T., Suda H., Hamada M. Bestatin, an inhibitor of aminopeptidase b, produced by actinomycetes. *The Journal of Antibiotics*, 1976, Vol. 29, pp.97-99.
4. Suda H., Takita T., Aoyagi T., Umezawa H. The structure of bestatin. *The Journal of Antibiotics*, 1976, Vol. 29, pp.100-101.
5. Nakamura H., Suda H., Takita T., Aoyagi T., Umezawa H. X-ray structure determination of (2S, 3R) -3-amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoic acid, a new amino acid component of bestatin. *The Journal of Antibiotics*, 1976, Vol. 29, pp.102-103. doi:10.7164/antibiotics.29.102.
6. Pearson W. H., Hines J. V. Synthesis of beta-amino-alpha-hydroxy acids via aldol condensation of a chiral glycolate enolate. A synthesis of bestatin. *The Journal of Organic Chemistry*, 1989, Vol. 54, pp.4235-4237. doi:10.1021/jo00278a050.
7. Guenard D., Gueritte-Voegelein F., Potier P. Taxol and taxotere: discovery, chemistry, and structure-activity relationships. *Accounts of Chemical Research*, 1993, Vol. 26, pp.160-167. doi:10.1021/ar00028a005.
8. Kingston D. G. Taxol, a molecule for all seasons. *Chemical Communications*, 2001, pp.867-880. doi:10.1039/B100070P.
9. Lukashuk O. I., Abdurakhmanova E. R., Kondratyuk K. M., Golovchenko O. V., Khokhlov K. V., Brovarets V. S., Kukhar V. P. Introduction of chiral 2-(aminoalkyl) substituents into 5-amino-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in phosphonodipeptide synthesis. *RSC Advances*, 2015, Vol. 5, pp.11198-11206. doi: 10.1039/C4RA13819H.
10. Kondratyuk K., Lukashuk O., Golovchenko A., Komarov I., Brovarets V., Kukhar V. Synthesis of 5-amino-2-aminoalkyl-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in the preparation of phosphorylated peptidomimetics. *Tetrahedron*, 2013, Vol. 69, pp.6251-6261. doi:10.1016/j.tet.2013.05.017.
11. Lukashuk O., Kondratyuk K., Golovchenko A., Brovarets V., Kukhar V. A Novel Synthetic Approach to Phosphorylated Peptidomimetics. *Heteroatom Chemistry*, 2013, Vol. 24, pp.289-297. doi: 10.1002/hc.21093.
12. Drach B. S., Sviridov E. P. *Zhurnal obshchey khimii*, 1974, Vol. 2, No.44, pp.348-352.
13. Kobayakov G. L. *Farmateka*, 2003, Vol. 14, pp.11-18.
14. Dorofeieva N. O., Kuzmenko M. O., Sahach V. F. *Fiziologichnyi zhurnal*, 2012, No.4, pp.44-51.

Надійшла до редакції 22.02.2016 р.



ДО 60-РІЧЧЯ ЗАВІДУВАЧА КАФЕДРИ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАЦІОНАЛЬНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ, ДОКТОРА ХІМІЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРА ШЕМЧУКА ЛЕОНІДА АНТОНОВИЧА

15 лютого 2016 року виповнилось 60 років з дня народження завідувача кафедри органічної хімії Національного фармацевтичного університету, доктора хімічних наук, професора Шемчука Леоніда Антоновича.

Л.А.Шемчук народився у м. Чуднів Житомирської області. Після закінчення у 1973 р. середньої школи вступив до Харківського фармацевтичного інституту, який закінчив з відзнакою у 1978 р. Ще у студентські роки захопився органічним синтезом і пов'язав своє життя з наукою. Після служби в армії (1978-1980) повернувся до ХФІ на кафедру органічної хімії, де з 1 вересня 1980 року

працював на посаді асистента і заочно навчався в аспірантурі (1980-1984), з 1986 до 2001 р. – доцент, з 2001 до 2015 р. – професор, з березня 2015 р. – завідувач кафедри органічної хімії.

У 1985 р. Л.А.Шемчук захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук на тему «Синтез, свойства и биологическая активность эфиров аренсульфонилоксиаминовых кислот и продуктов их превращения» під керівництвом д-ра хім. наук, проф. П.О.Петюніна. У 1999 р. захистив докторську дисертацію «Синтез та хімічні перетворення похідних глутарамінових кислот і гетероциклічних сполук на їх основі», науковий консультант – академік НАН України, д-р фарм. наук, д-р хім. наук, проф. В.П.Черних. У березні 2004 р. Л.А.Шемчуку було присвоєно звання професора.

Професор Шемчук Л.А. – відомий вчений в області синтезу біологічно активних речовин, під керівництвом якого проводяться дослідження синтезу гетероциклічних сполук на основі нітрогеномісних бінклеофілів та дикарбонільних похідних, дослідження взаємодії функціоналізованих гетероциклічних систем з реактивом Гриньяра, вивчення їх хімічних властивостей, кінетичних та термодинамічних параметрів реакцій, встановлення впливу структурних особливостей та умов проведення реакції гетероциклізації на її напрямок, дослідження фармакологічної активності синтезованих сполук та створення на їх основі високоефективних і малотоксичних лікарських речовин. Він є автором понад 250 публікацій, з них понад 90 статей у наукових журналах, має 2 авторських свідоцтва СРСР, 5 патентів України. Підготував 6 кандидатів наук, був керівником 7 магістерських та 13 дипломних робіт, на сьогодні під його керівництвом виконується 4 кандидатські дисертації.

Як здобуток у навчально-методичній роботі – понад 30 видань. Він є співавтором навчальних посібників: «Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по органической химии» для студентів фармацевтичних ВНЗ (факультетів) (1989 – рос., 1991 – укр. мовами), «Organic chemistry tests collection» (2008), «Organic chemistry. Short lecture course», «Органічна хімія. Тести з поясненнями», «Прикладна ІЧ-спектроскопія», «Applied infrared spectroscopy» (2014); «Органическая химия. Тесты с пояснениями», «Organic chemistry. Tests with explanations» (2015).

Професор Л.А.Шемчук є членом Вченої ради НФаУ, членом Спецради Д 64.605.01 з правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора (кандидата) фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія», куратором секції «Фармацевтична хімія» Проблемної комісії НФаУ, членом оргкомітетів Всеукраїнських та міжнародних конференцій, присвячених синтезу БАР.

За сумлінну працю, значний особистий внесок у підготовку спеціалістів фармації України та розвиток фармацевтичної і хімічної науки, професійну ерудицію, активну життєву позицію Л.А.Шемчук удостоєний звання «Заслужений викладач НФаУ», нагороджений Почесними грамотами МОЗ України, Українського хімічного товариства, Національного фармацевтичного університету, він є дипломантом обласного конкурсу «Вища школа Харківщини – кращі імена» (2001, 2002). У 2015 р. здобув Диплом стипендіата в галузі науки ім. М.О.Валяшка (з фармації).

Леонід Антонович – чуйна, інтелігентна, талановита, ерудована людина, якій притаманні найкращі людські риси – чуйність, скромність, доброта, постійне самовдосконалення знань і готовність поділитись ними з колегами і молоддю, він високопрофесіональний викладач органічної хімії і знаний науковець, який користується заслуженою повагою і авторитетом серед студентів і співробітників університету.

Адміністрація Національного фармацевтичного університету, колектив кафедри органічної хімії, студенти, аспіранти, колеги та друзі щиро вітають ювіляра, бажають йому міцного здоров'я, великого людського щастя, сімейного добробуту. Нехай любов до життя, справжній талант та безмежна ерудиція і надалі ведуть його до успіхів, досягнення задуманого та нових творчих злетів у науково-педагогічній діяльності.

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

НАЗУСТРІЧ VIII НАЦІОНАЛЬНОМУ З'ЇЗДУ ФАРМАЦЕВТІВ УКРАЇНИ	3
THE STUDY OF THE THREE-COMPONENT INTERACTION BETWEEN 1-ETHYL-1 <i>H</i> -2,1-BENZOTHAZIN-4(3 <i>H</i>)-ONE 2,2-DIOXIDE, HETERYLCARBALDEHYDES AND ACTIVE METHYLENE NITRILES / D.A.Lega, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk	6
Вивчення трикомпонентної взаємодії етил-1 <i>H</i> -2,1-бензотіазин-4(3 <i>H</i>)-он 2,2-діоксиду з метиленактивними нітрилами та гетерилкарбальдегідами / Д.А.Лега, В.П.Черних, Л.А.Шемчук Изучение трехкомпонентного взаимодействия 1-этил-1 <i>H</i> -2,1-бензотиазин-4(3 <i>H</i>)-он 2,2-диоксида с метиленактивными нитрилами и гетерилкарбальдегидами / Д.А.Лега, В.П.Черных, Л.А.Шемчук	
THE SEARCH FOR NEW ANTIMICROBIAL AGENTS FROM THE SUBSTITUTED ARYLAMIDES OF 4-(4-OXO-4 <i>H</i> -QUINAZOLIN-3-YL)-PIPERIDINE-1-CARBOXYLIC ACIDS / K.Yu.Krolenko, S.V.Vlasov, I.O.Zhuravel, T.P.Osolodchenko	17
Нові антимікробні агенти з ряду заміщених ариламідів 4-(4-ОКСО-4 <i>H</i> -хіназолін-3-іл)-піперидин-1-карбонових кислот / К.Ю.Кроленко, С.В.Власов, І.О.Журавель, Т.П.Осолодченко Поиск новых антимикробных агентов из ряда замещенных ариламидов 4-(4-оксо-4 <i>H</i> -хиназолин-3-ил)-пиперидин-1-карбоновых кислот / К.Ю.Кроленко, С.В.Власов, И.А.Журавель, Т.П.Осолодченко	
5,6-DIHYDRO-[1,2,4]TRIAZOLO[1,5- <i>c</i>]QUINAZOLINES. MESSAGE 2. [5+1]-CYCLOCONDENSATION OF [2-(3-ARYL-1 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL-5-YL)PHENYL]AMINES WITH ALIPHATIC AND AROMATIC KETONES / S.V.Kholodnyak, K.P.Shabelnyk, O.Yu.Voskoboynik, O.M.Antypenko, G.G.Berest, S.I.Kovalenko	24
5,6-Дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>c</i>]хіназоліни. Повідомлення 2. Реакції [5+1]-циклоконденсації [2-(3-арил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)феніл]амінів з кетонами аліфатичного та ароматичного ряду / С.В.Холодняк, К.П.Шабельник, О.Ю.Воскобойнік, О.М.Антипенко, Г.Г.Берест, С.І.Коваленко 5,6-Дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>c</i>]хиназолины. Сообщение 2. Реакции [5+1]-циклоконденсации [2-(3-арил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-ил)фенил]аминов с кетонами алифатического и ароматического ряда / С.В.Холодняк, К.П.Шабельник, А.Ю.Воскобойник, А.Н.Антипенко, Г.Г.Берест, С.И.Коваленко	
DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE COMPOSITION OF Ag@Fe ₃ O ₄ MAGNETIC NANOCOMPOSITE / T.M.Chan, Ye.Ya.Levitin, O.S.Kryskiv	30
Розробка способу кількісного визначення складу магнітного нанокompозиту Ag@Fe ₃ O ₄ / Т.М.Чан, Є.Я.Левітін, О.С.Криськів Разработка способа количественного определения состава магнитного нанокompозита Ag@Fe ₃ O ₄ / Т.М.Чан, Е.Я.Левитин, О.С.Крыськив	
АМІДОКСИМИ ТА ЇХ ЗАМАСКОВАНІ ПОХІДНІ ЯК ПРОЛІКИ АМІДИНІВ, МІМЕТИКІВ АРГІНІНУ / О.В.Овдійчук, О.В.Гордієнко.....	36
Amidoximes and their masked derivatives as prodrugs of amidines – arginine mimetics / O.V.Ovdiichuk, O.V.Hordiienko Амидоксими и их замаскированные производные как пролекарства амидинов, миметиков аргинина / О.В.Овдийчук, О.В.Гордиенко	
СИНТЕЗ, ГИПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НОВИХ ІМІДАЗОЛ-ТІАЗОЛІДИНОВИХ ГІБРИДНИХ СТРУКТУР / В.О.Чорноус, О.Я.Мельник, О.М.Глебов, М.В.Тихоненко, Л.М.Шеремета, О.К.Ярош, О.М.Денисенко, Р.В.Родік, М.В.Вовк.....	46
The synthesis, hypoglycemic activity and acute toxicity of new imidazole-thiazolidines hybrid structures / V.O.Chornous, O.Ya.Mel'nyk, O.M.Hliebov, M.V.Tykhonenko, L.M.Sheremeta, O.K.Yarosh, O.M.Denysenko, R.V.Rodyk, M.V.Vovk Синтез, гипогликемическая активность и острая токсичность новых имидазол-тиазолидиновых гибридных структур / В.О.Чорноус, О.Я.Мельник, А.М.Глебов, М.В.Тихоненко, Л.Н.Шеремета, О.К.Ярош, О.М.Денисенко, Р.В.Родик, М.В.Вовк	
ПРОИЗВОДНЫЕ [(N-АРИЛ)ПИПЕРАЗИНИЛ]БУТИЛПИРИМИДИНОВ, ОБЛАДАЮЩИЕ НЕЙРОТРОПНЫМИ И АКТОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ / С.А.Андронати, С.Г.Соболева, А.В.Замковая, Т.Л.Карасёва, И.М.Ракипов, Д.И.Цимбал.....	53
[(N-Aryl)piperazinil]butylpyrimidine derivatives with neurotropic and actoprotective properties / S.A.Andronati, S.G.Soboleva, A.V.Zamkova, T.L.Karasyova, I.M.Rakipov, D.I.Tsymbal Похідні [(N-арил)піперазиніл]бутилпіримідинів, які володіють нейротропними та актопротекторними властивостями / С.А.Андронаті, С.Г.Соболева, А.В.Замкова, Т.Л.Карасьова, І.М.Ракіпов, Д.І.Цимбал	

МЕТОД СИНТЕЗА 1-(ФЕНИЛ)АЛКИЛ-3-АЦИЛ-1,2,8-ТРИАЗАСПИРО[4.5]ДЕКАНОВ / В.А.Ковтуненко, Л.М.Потиха, Т.С.Бульда, Р.И.Зубатюк, О.В.Шишкін.....	61
The synthetic method for 1-(phenyl)alkyl-3-acyl-1,2,8-triazaspiro[4.5]decanes / V.O.Kovtunenکو, L.M.Potikha, T.S.Bulda, R.I.Zubatyuk, O.V.Shishkin	
Метод синтезу 1-(феніл)алкіл-3-ацил-1,2,8-триазаспіро[4.5]деканів / В.О.Ковтуненко, Л.М.Потіха, Т.С.Бульда, Р.І.Зубатюк, О.В.Шишкін	
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГИДРОКСИ-(АЛКОКСИ)ЗАМЕЩЕННЫХ АНИЛИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2,2-ДИОКСО-1Н-2λ ⁶ ,1-БЕНЗОТИАЗИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ / И.В.Украинец, Л.А.Петрушова, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко	67
The synthesis and biological properties of hydroxy-(alkoxy)substituted anilides of 4-hydroxy-2,2-dioxo-1H-2λ ⁶ ,1-benzothiazine-3-carboxylic acids / I.V.Ukrainets, L.A.Petrushova, O.V.Gorokhova, L.V.Sidorenko	
Синтез та біологічні властивості гідрокси- (алкокси)заміщених анілідів 1-R-4-гідрокси-1-2,2-діоксо-1Н-2λ ⁶ ,1-бензотіазин-3-карбонових кислот / І.В.Українець, Л.О.Петрушова, О.В.Горохова, Л.В.Сидоренко	
СИНТЕЗ НОВЫХ ФОСФОНОПЕПТИДОМИМЕТИКОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА / Э.Р.Абдурахманова, Н.А.Дорофеева, О.И.Лукашук, А.В.Головченко, В.С.Броварец.....	74
The synthesis of new phosphonopeptidomimetics and their effect on the functional cardiac output / E.R.Abdurakhmanova, N.O.Dorofeyeva, O.I.Lukashuk, O.V.Holovchenko, V.S.Brovarets	
Синтез нових фосфонопептидоміметиків та їх вплив на функціональний стан серця / Е.Р.Абдурахманова, Н.О.Дорофеева, О.І.Лукашук, О.В.Головченко, В.С.Броварець	
ЮБИЛЕЙ Л.А.ШЕМЧУКА	78