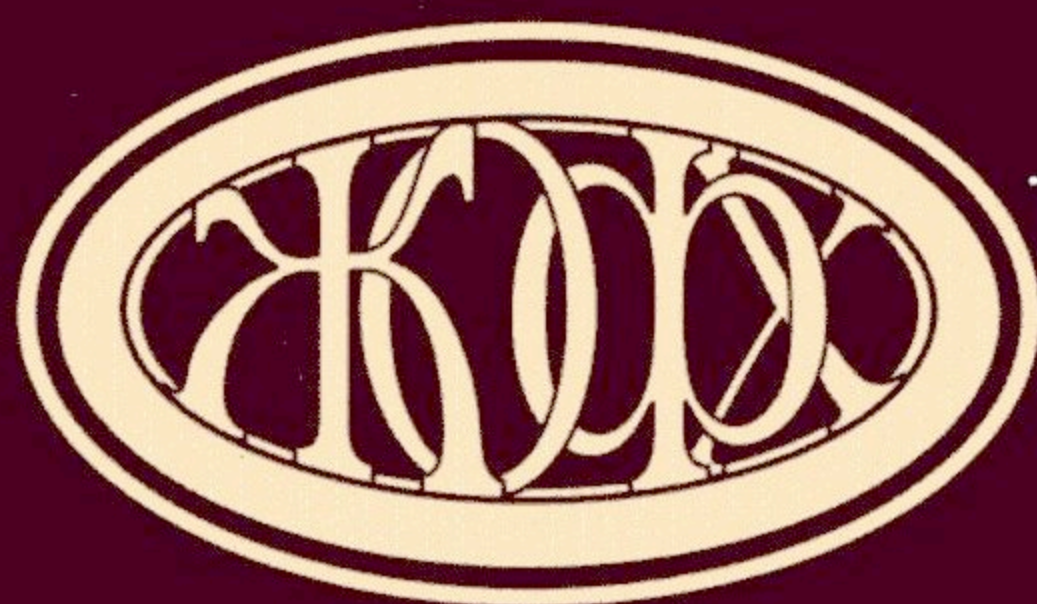


ISSN 0533-1153



VII НАЦІОНАЛЬНИЙ
З'ІЗД ФАРМАЦЕВТІВ
УКРАЇНИ



ЖУРНАЛ ОРГАНІЧНОЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

2010 ТОМ 8 ВИПУСК 3(31)

СПЕЦВИПУСК

Головний редактор
Головний науковий консультант
Заступник головного редактора
Відповідальний секретар

М.О.Лозинський (Україна)
В.П.Черних (Україна)
І.С.Гриценко (Україна)
Т.А.Костіна (Україна)

Редакційна колегія:

С.А.Андронаті (Україна), О.М.Біловол (Україна), П.О.Безуглий (Україна),
В.В.Болотов (Україна), В.С.Броварець (Україна), Ж.Ф.Буйон (Франція),
К.Бюрджер (Німеччина), М.В.Вовк (Україна), Ю.М.Воловенко (Україна),
Б.Д.Грищук (Україна), О.І.Гризодуб (Україна), А.М.Демченко (Україна),
С.М.Десенко (Україна), В.Д.Дяченко (Україна), В.А.Загорій (Україна),
Б.С.Зіменковський (Україна), А.Я.Льченко (Україна), В.І.Кальченко (Україна),
А.Катрицький (США), С.М.Коваленко (Україна), В.М.Ковальов (Україна),
В.О.Ковтуненко (Україна), В.П.Кухар (Україна), В.П.Новіков (Україна),
М.Д.Обущак (Україна), В.Д.Орлов (Україна), В.Ю.Пашинник (Україна),
В.В.Петренко (Україна), О.Б.Смолій (Україна), В.І.Станінець (Україна),
І.В.Українець (Україна), А.Хаас (Німеччина), В.П.Хиля (Україна),
О.П.Швайка (Україна), Ю.Г.Шермолович (Україна), О.В.Шишкін (Україна),
Ю.Л.Ягупольський (Україна), С.М.Ярмолюк (Україна)

У журналі розглядаються проблеми синтезу та аналізу органічних та елементо-органічних сполук, синтезу аналогів природних сполук та 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 і фармацевтичні науки). Бюлетень ВАК України №4 2004 р.

Затверджено до друку Вченою радою Інституту органічної хімії НАН України, протокол №7 від 22.07.2010 р.

Затверджено до друку Вченою радою Національного фармацевтичного університету, протокол №11 від 24.06.2010 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@ukrfa.kharkov.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 26.07.2010 р. Формат 60x84 1/8. Папір офсетний. Друк ризо.

Умовн. друк. арк. 9,3. Обліков.-вид. арк. 10,76. Тираж 160 прим.

Літературний редактор — А.Л.Краснікова. Художній редактор — І.М.Величко. Комп'ютерна верстка — О.М.Білінська.

Видавництво Національного фармацевтичного університету

“Журнал органічної та фармацевтичної хімії”. Том 8, випуск 3 (31), 2010

ISSN 0533-1153

©Національний фармацевтичний університет, 2010

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Дванадцятий рік поспіль у третю суботу вересня в Україні відзначається День фармацевтичного працівника.

Указ Президента України про заснування цього свята був оголошений на V Національному з'їзді фармацевтів України, який відбувся у 1999 році у м. Харкові на базі Національного фармацевтичного університету.

День фармацевтичного працівника порівняно молоде свято, хоча корені фармації сягають глибокого минулого. За відносно невеликий період існування це свято заслужило на всенародне визнання і широко відзначається професіоналами фармацевтичної справи та громадськістю.

Визнанням державою важливості професії працівника фармацевтичної галузі стало запровадження звання “Заслужений працівник фармації”, закон про що було прийнято Верховною Радою України та підписано Президентом України напередодні проведення VI Національного з'їзду фармацевтів України у 2005 р. З того часу 20 фахівців фармацевтичної галузі отримали цю вищу професійну нагороду.

На теперішній час Україна є потужною фармацевтичною державою, яка єдина з країн СНД має власну Державну фармакопею. В Україні біля 200 виробництв забезпечують 40% потреби населення в ліках, біля 20 тисяч закладів налічує аптечна мережа, створена струнка система контролю якості лікарських засобів, що стоїть на захисті ринку від появи фальсифікованої та субстандартної продукції.

Фармацевтична галузь сьогодні об'єднує понад 350 тисяч фахівців, які працюють у галузі фармацевтичної освіти та науки, оптової та роздрібною торгівлі, фармацевтичного виробництва, контролю якості лікарських засобів та фахових фармацевтичних виданнях. Це наукова школа світового рівня, сучасне виробництво, зростаючі виробничі потужності, розгалужена дистриб'юторська мережа, благодійність у кращих гуманітарних традиціях.

Фармацевтична продукція, що виробляється в Україні, по праву вважається візитною карткою країни. Підприємства фармацевтичної галузі становлять гідний приклад стабільності вітчизняних виробників, які вийшли на український ринок надовго і ставляться до споживачів з належною повагою.

Рівень сучасних наукових розробок у галузі фармації України примножено вітчизняними науковцями. Напрямки їх досліджень тісно пов'язані з вимогами галузі, що забезпечує стрімкий та успіш-

ний розвиток вітчизняного виробництва ліків, зменшення залежності від надходження імпорту.

Ми розуміємо, що запорукою успішного розвитку фармацевтичної галузі є натхненна, самовіддана праця тисяч визнаних майстрів своєї справи та координація зусиль працівників усіх ланок фармацевтичної галузі.

15-17 вересня 2010 року, напередодні Дня фармацевтичного працівника, на базі Національного фармацевтичного університету відбудеться VII Національний з'їзд фармацевтів України, на якому планується прийняття Концепції розвитку фармацевтичної галузі України, Етичного кодексу фармацевтичних працівників та обговорення перспектив розвитку фармацевтичної освіти.

Від імені Організаційного комітету VII Національного з'їзду фармацевтів України і від себе особисто сердечно вітаю всіх працівників фармацевтичної галузі з професійним святом і сподіваюсь, що з'їзд стане визначною віхою в історії вітчизняної фармації та вагомим внеском у подальший розвиток фармацевтичної галузі України.

З повагою
ректор НФаУ



В.П.Черних

УДК 547.771 + 547.223 + 615.31

СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4-АМІНОМЕТИЛПІРАЗОЛІВ

В.О.Чорноус, О.І.Панімарчук, М.К.Братенко, М.В.Вовк*

Буковинський державний медичний університет
58000, м. Чернівці, Театральна пл., 2. E-mail: chornous@inbox.ru

* Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: 4-амінометилпіразоли; синтез; хімічні властивості; біологічна дія

В огляді узагальнені та систематизовані літературні дані щодо методів синтезу, хімічних властивостей та біологічної активності 4-амінометилпіразолів та їх похідних.

SYNTHESIS, CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 4-AMINOMETHYLPYRAZOLES

V.O.Chornous, O.I.Panimarchuk, M.K.Bratenko, M.V.Vovk

The literature data on the methods of synthesis, chemical properties and biological activity of 4-aminomethylpyrazoles and their derivatives have been summarized in the review.

СИНТЕЗ, ХІМІЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 4-АМИНОМЕТИЛПИРАЗОЛОВ

В.А.Черноус, О.И.Панимарчук, М.К.Братенко, М.В.Вовк

В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные по методам синтеза, химическим свойствам и биологической активности 4-аминометилпиразолов и их производных.

Впродовж останніх 25-30 років у хімії піразолу чітко окреслилась тенденція, пов'язана з пріоритетним розвитком його 4-функціоналізованих представників. При цьому найбільш системно досліджуються похідні з функціональним замісником, який безпосередньо зв'язаний з піразольним циклом. Досягнення в цій області нещодавно були систематизовані нами в монографії [1]. Іншим поширеним типом функціонально заміщених піразолів є сполуки, в яких функціональна група зв'язана з положенням 4 ядра через метиленовий місток. Серед них в силу синтетичної значимості та біологічної дії, на особливу увагу заслуговують 4-амінометилпіразоли, відомості про які розпорошені в багаточисельних журнальних публікаціях. Саме тому нам видавалось доцільним узагальнити способи синтезу, хімічні властивості та біологічну активність 4-амінометилпіразолів з метою формування перспективних напрямків їх подальших досліджень.

1. Методи синтезу

1.1. Амінометилування 4-незаміщених піразолів

Висока електрофільність положення 4 піразольного циклу дозволяє використовувати його функціоналізацію як досить зручний метод отримання

різноманітних 4-заміщених похідних. Цей спосіб, який є реалізацією електрофільного заміщення в ядрі піразолу, знаходить застосування в синтезі практично всіх основних типів 4-функціонально заміщених піразолів [1]. При наявності в положеннях 3 або 5 електрондонорних замісників зручним методом одержання 4-амінометилпіразолів є амінометилування їх 4-незаміщених похідних. Одним з перших прикладів такого підходу є амінометилування за Манніхом піразол-5-онів 2, отриманих окисненням піразолідин-5-онів 1, що приводить до 5-гідрокси-4-морфолінометилпіразолу 3 [2-4] (схема 1).

Видозмінена методологія синтезу 4-метиламінопіразолів з піразолідинонів, запропонована авторами [5, 6], передбачає використання як окисника йоду і дозволяє отримувати цільові сполуки 7 в одну стадію з виходами 50-100%. Згідно з допущенням авторів утворення 3-гідрокси-4-амінометилпіразолів 7 може здійснюватись як через стадію окиснення піразолідинонового циклу 4 до 5-гідроксипіразолу 5 з подальшим його амінометилуванням, так і шляхом утворення 1-(N,N'-діалкіламінометил)піразолідинону 6, який при дії йоду в умовах реакції зазнає окиснювального перегрупування до 4-амінометилпіразолів (схема 2).

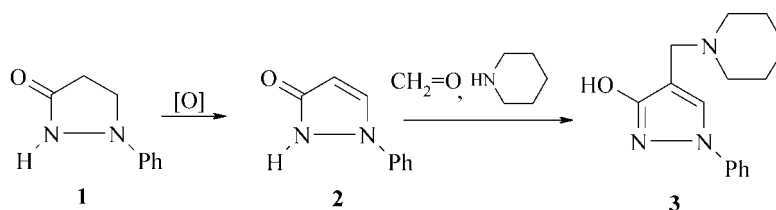


Схема 1

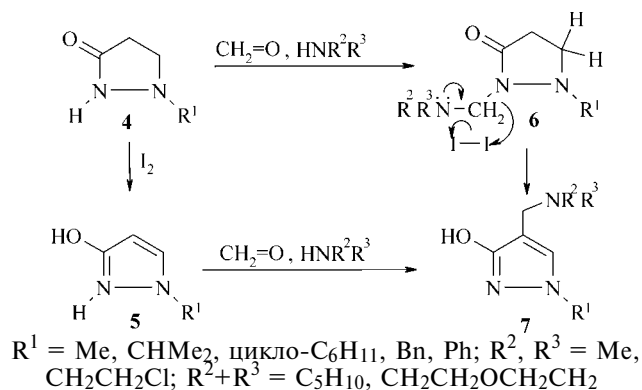


Схема 2

Реакція Манніха 1-феніл-5-метилпіразол-5-ону з ароматичними амінами приводить до N-арил-N-(5-гідроксн-3-метил-1-фенілпіразол-4-іл)метил-амінів [7].

3,5-Диметилпіразол 8 при нагріванні з формальдегідом і етиламіном у присутності KOH утворює N-етил-N-(4-піразолілметил)амін 9 з виходом 75%. Незважаючи на наявність у молекулі як N-H, так і C-H нуклеофільних центрів, реакція перебігає селективно по C-H центру з утворенням термодинамічно більш стійкої структури 9. Такий факт підтверджений перетворенням гідрохлориду піразолу 10 при його взаємодії з етиламіном у сполуку 9 з виходом 90% [8] (схема 3).

1,3-Дифеніл-5-амінопіразол 11 при нагріванні в етанолі з еквімолярними кількостями формальдегіду і піперидину утворює 4-(метил-N-піперидил)-1,3-дифеніл-5-амінопіразол 12 [9] (схема 4). Взаємодія 5-амінопіразолів 12 з формальдегідом за відсутності аміну супроводжується міжмолекулярною циклоконденсацією з утворенням основ Трьогера 13 [10-14] (схема 5).

У разі менш основного аніліну 5-амінопіразолу 14 при надлишку формальдегіду вже при кімнатній температурі перетворюються на тетрагідропіразоло[3,4-d]-піримідини 15 [11, 15] (схема 6).

Для спрямованого синтезу піразолів 3 з функціональними замісниками в амінометильному фрагменті доцільним стало використання нових електрофільних реагентів. Зокрема, автори [16] розробили метод, згідно з яким амінометилування 1,3-диметил-5-хлоропіразолу 16 в положення 4 здійснюється за допомогою N,N-дихлороаміду трифторометилсульфоїкислоти 17 та трихлоретилену 18 при кімнатній температурі впродовж 7 діб. У результаті з виходом 60% утворюється N-(трифторометилсульфаніламідотрихлоретил)піразол 19 (схема 7).

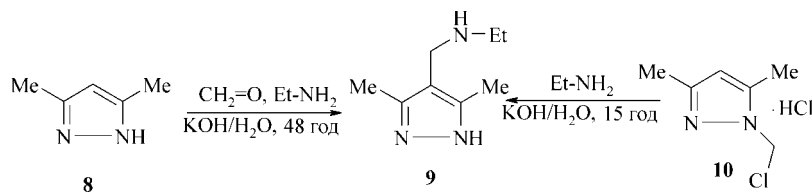


Схема 3

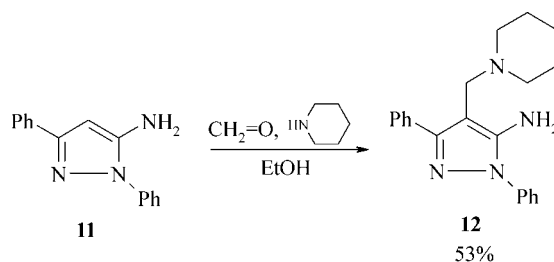


Схема 4

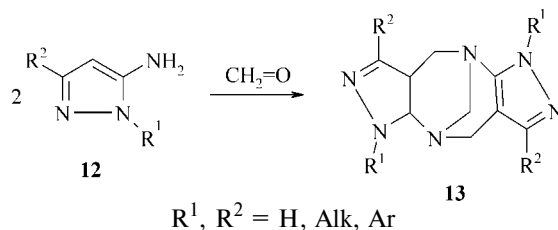


Схема 5

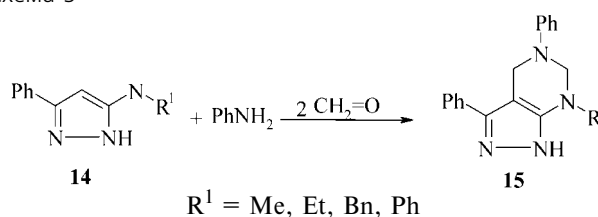


Схема 6

Не менш ефективним виявилось і N-амідо-трихлоретилювання положення 4 піразольного циклу 4-хлорофенілсульфоніліміном хлоралу 20. Так, п'ятнадцятигодинне нагрівання названого реагента з 1,3,5-триметилпіразолом у безводному бензолі в присутності ефірату трифтористого бору приводить до піразолілсульфонаміду 21 з виходом 71% [17] (схема 8).

В подальшому такий підхід був вдало застосований для отримання карбамату 24, який з виходом 58% утворюється при 5-тихвилинному мікрохвильовому опроміненні суміші піразоліліміну 22 та етил-N-(трихлоретиліден)карбамату 23 [18] (схема 9). Зазначено, що на відміну від 5-імінопіразолу 22 його 4-іміноізомери в цих умовах димеризуються або розкладаються.

1.2. Реакції відновлення

Важливим варіантом одержання 4-піразоліл-метиламінів є відновлення доступних нітрилів піразол-4-карбонових кислот гідридами металів. Незважаючи на складність та високі вимоги до умов проведення експерименту, метод залишається синтетично доволі привабливим.

Одна з перших спроб перетворення нітрилу 25 на 4-метиламінопіразол 26 була описана в роботі

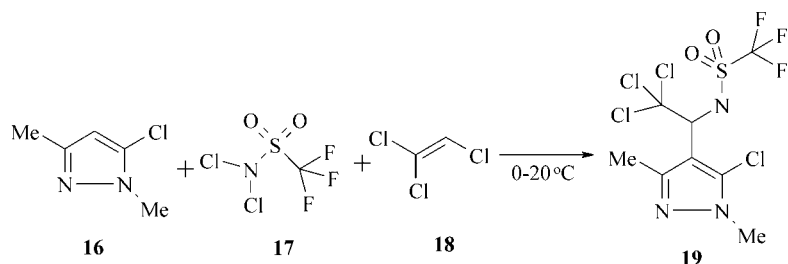


Схема 7

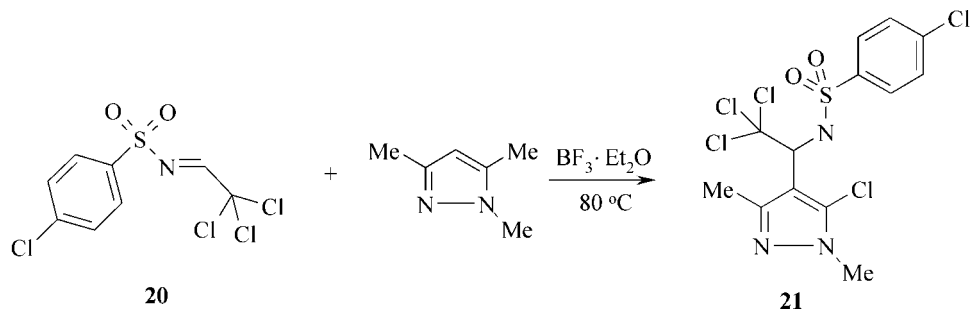


Схема 8

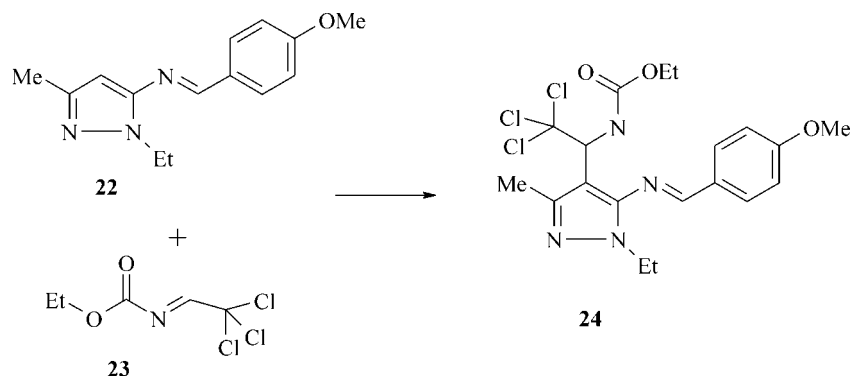


Схема 9

Р. Джонса [19], який використав як відновник літійалюмогідрид у діетиловому етері і отримав цільовий продукт з виходом 72% (схема 10). При проведенні процесу відновлення нітрилів типу 25 в тетрагідрофурані впродовж 6-48 год при кім-

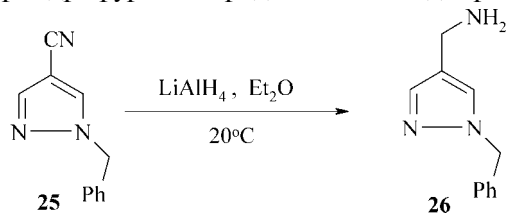


Схема 10

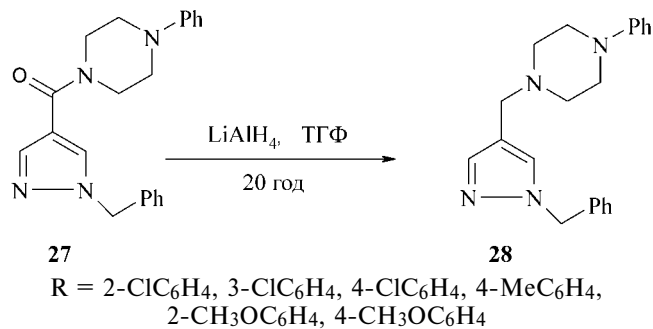


Схема 11

натній температурі вдалося збільшити виходи амінів до 80-94% [20, 21].

Такі умови виявились продуктивними для бігетероциклічних піразоловмісних метиламінів — важливих синтез-блоків для отримання нового типу селективних лігандів рецепторів дофаміну-D₄ [22].

В аналогічних умовах N-піперазиламід піразол-4-карбонової кислоти 27 з добрими виходами відновлюється до 4-(N-піперазил)метилпіразолів 28 [23] (схема 11).

Літійалюмогідрид є оптимальним відновником, оскільки відновлення такого типу сполук у більш жорстких умовах (гідрування воднем у присутності паладію на активованому вугіллі), як було показано на прикладі амінометилпіразолу 29, супроводжується дезамінуванням з утворенням 4-метилпіразолу 30 [1, 3] (схема 12).

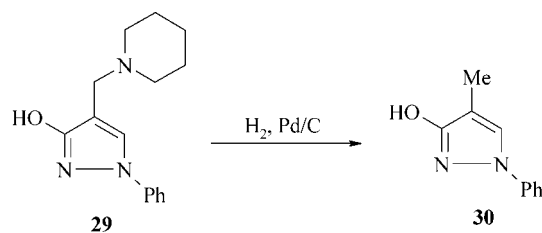


Схема 12

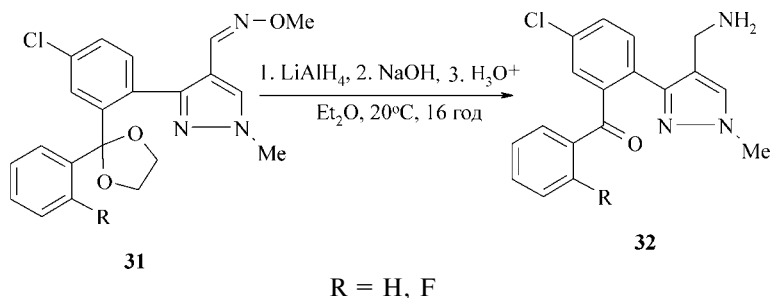


Схема 13

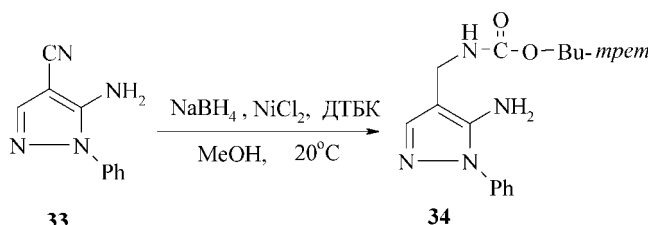


Схема 14

У серії патентів [24-28] для синтезу 4-амінометилпіразолів запропоновано використовувати 4-метоксіімінометилпіразоли типу 31. Їх відновленням літійалюмогідридом у діетиловому етері отримані аміни 32 — ефективні антидепресанти та заспокійливі засоби (схема 13).

Відновлення нітрильної групи 4-ціанопіразолів 33 борогідридом натрію у присутності хлориду нікелю розглядається авторами [29] як ще один метод синтезу метиламінопіразолів. При проведенні реакції в метанолі у присутності ди*трет*-бутилдикарбонату (ДТБК) утворюється піразолілметилкарбамат 34 з виходом 87% (схема 14).

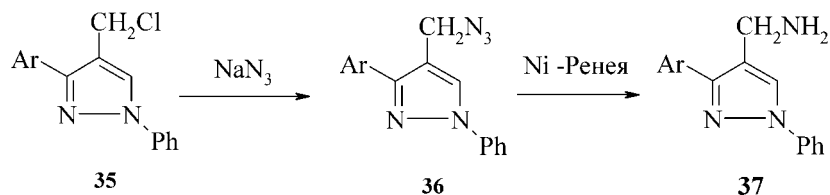
Препаративно зручним методом синтезу N-(4-піразолілметил)амінів є запропонований авторами роботи [30] підхід з використанням доступних 4-хлорометилпіразолів [31]. Він базується на перетворенні 4-хлорометилпіразолів 35 під дією азиду натрію в розчині ДМСО на 4-азидометилпіразоли 36 з виходами 68-87% і наступному відновленні

останніх нікелем Ренея в 2-пропанолі до 4-піразолілметиламінів 37 з виходами 75-90% (схема 15).

Відомо, що одним із загальних способів одержання вторинних амінів є відновлення альдімінів, синтезованих конденсацією первинних амінів з карбонільними сполуками. В разі N-заміщених 4-метиламінопіразолів такий напрямок набув важливого значення з появою зручного методу отримання 4-формілпіразолів [1]. Конденсація 4-формілпіразолів 38 з ароматичними [32-34] та аліфатичними [35-39] амінами з високими виходами приводить до імінів 39, які селективно відновлюються борогідридом натрію до N-[арил(алкіл)]-N-(піразол-4-іл)метиламінів 40 з виходами 70-96%. При відновленні альдімінів 39 воднем у присутності оксиду платини [23, 40] вихід цільових продуктів знижується до 37%, а при використанні 5%-ного паладію на активованому вугіллі [41] — до 74% (схема 16).

Синтез N-заміщених 4-амінометилпіразолів 43 також може бути здійснений і шляхом відновлення альдімінів 42, отриманих конденсацією 4-метиламінопіразолів 41 з ароматичними [42] або гетероциклічними [43] альдегідами (схема 17). Найбільш ефективним у цьому випадку виявилось використання як відновників реагентів Борча — NaBH_3CN або $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$.

Відновлення за Борчем було використано і при одержанні ряду N,N-дизаміщених 4-піразолілме-



Ar = Ph, 4-F-C₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 5-хлоротієніл-2

Схема 15

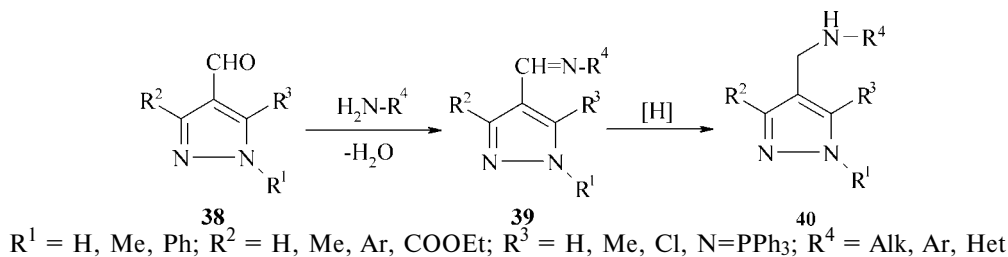


Схема 16

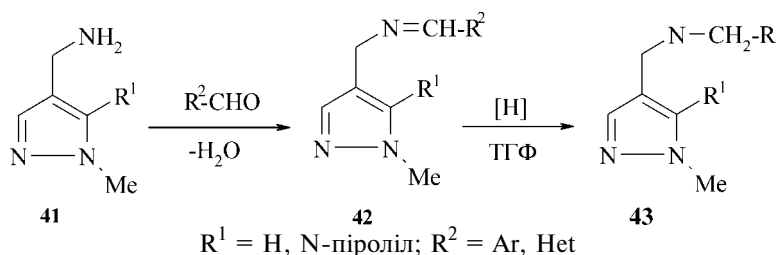


Схема 17

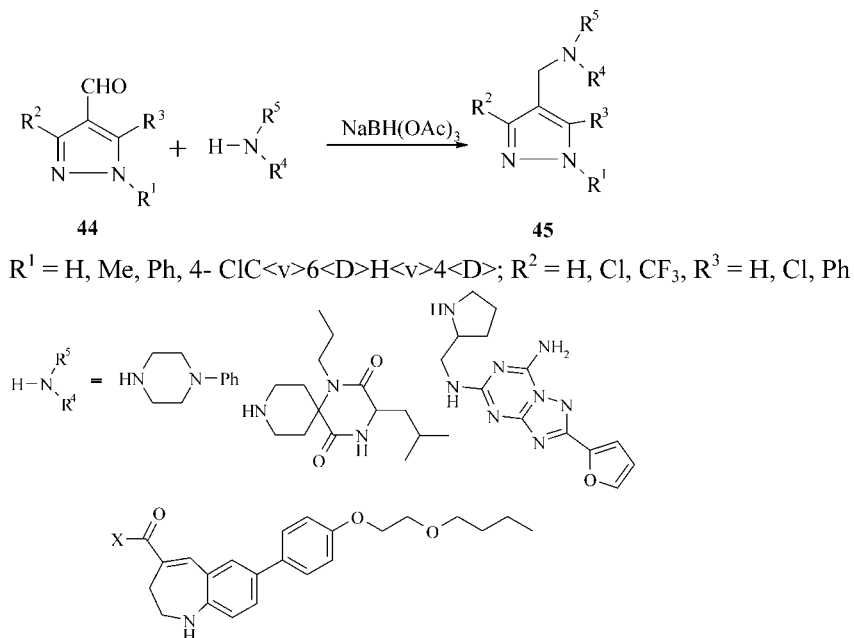


Схема 18

тиламінів — нових антагоністів рецепторів дофаміну D₂, дофаміну D₂, аденозину A_{2n} та CCR5. Методологія цього синтезу полягає у відновленні *in situ* отриманих продуктів взаємодії 4-формілпіразолів 44 із похідними піролідину [44], піперидину [45], піперазину [46-48] та 2,3-дигідробензазепіну [49, 50] триацетоксиборогідридом натрію у хлористому метилені, дихлоретані або ДМФА (схема 18). Виходи третинних амінів 45 сягають 78-88%.

У той же час при синтезі піразоловмісних кетолідів — потенційних бактерицидних препаратів — кращі результати були отримані при використанні

як відновника боран-піридинового комплексу (БАП) [51]. Оптимальними умовами, що приводять до 100%-ного виходу цільового продукту 48, є відновлення еквівалентною кількістю БАП протягом 8 год суміші кетоліду 46 з 5-ти кратним надлишком альдегіду 47 (схема 19).

Серед методів синтезу третинних N-(4-піразоліл)метиламінів 50, які базуються на використанні 4-формілпіразолів, слід відзначити підхід, що відрізняється простотою виконання експерименту і достатньо високою ефективністю [52]. Він передбачає пряму модифікацію альдегідної групи сполук 49 в третинну аміногрупу при дії диметилфор-

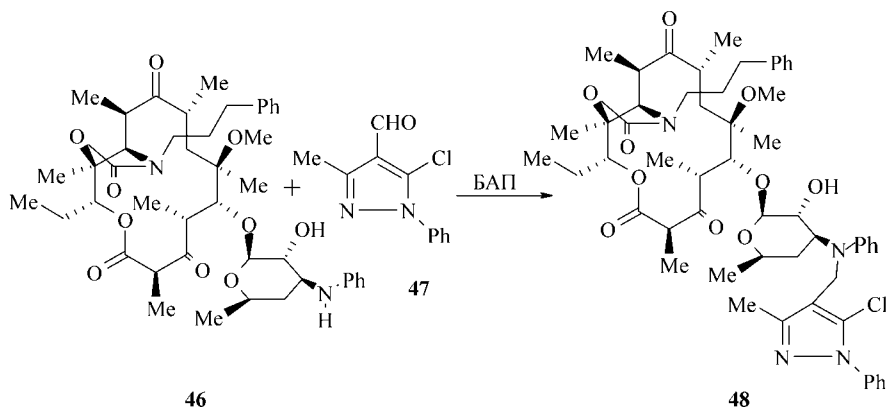


Схема 19

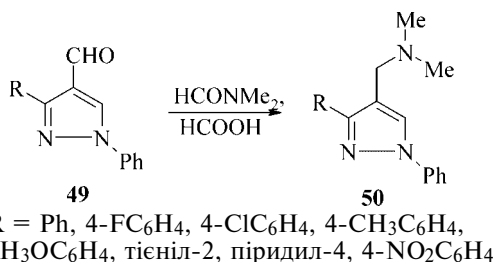


Схема 20

мамиду та мурашиної кислоти за видозміненою реакцією Лейкарта-Валлаха [53] (схема 20).

1.3. Амінування 4-галогенометилпіразолів

Методи отримання 4-метиламінопіразолів прямим алкілюванням аміаку відповідними галогенометилпіразолами до теперішнього часу не описані. Найімовірніше, це обумовлено неселективністю такої реакції, яка може приводити до суміші первинних, вторинних і третинних амінів. Проте сам підхід виявився доволі зручним при синтезі макро-

циклічних піразоловмісних аза-краун етерів 53 — ефективних лігандів Zn(II). Алкілюванням 4-бромометилпіразолами 51 аза-краун етерів 52 в ацетонітрилі в присутності карбонату срібла цільові продукти були отримані з виходами 70-93% [54] (схема 21).

Ще одним прикладом амінування 4-галогенометилпіразолу 54 є утворення четвертинної амонієвої солі 55 при реакції з N-метилдіетанол-аміном [55] (схема 22).

Препаративно простий підхід до синтезу амідів та карбаматів 4-метиламінопіразолів запропоновано у роботі [56]. Авторами показано, що алкілювання 1,3,5-тризаміщеними 4-хлорометилпіразолами 56 низькоосновного амиду бензойної кислоти в середовищі диметилформаміду протягом 2-х год при 80°C приводить до утворення N-бензоїлпіразолілметиламінів 57 з виходами 42-48%. При алкілюванні *трет*-бутилкарбамату в таких же самих умовах отримані піразолілметилкарбамати 58 з виходами 33-42% (схема 23).

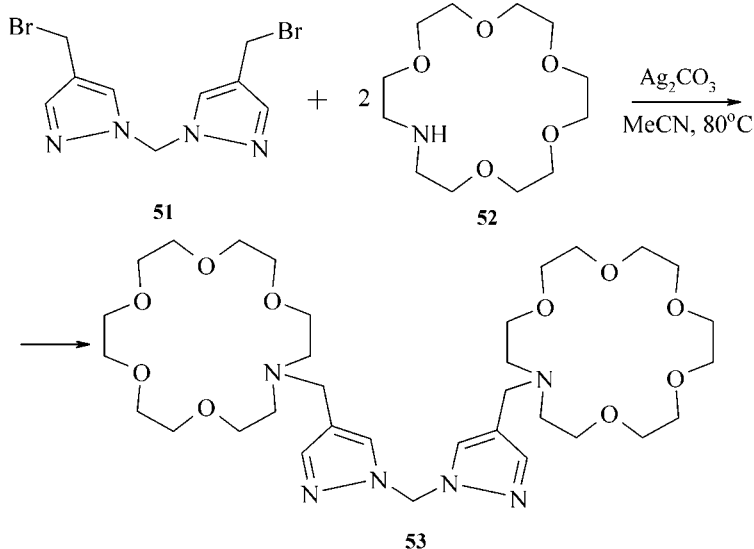


Схема 21

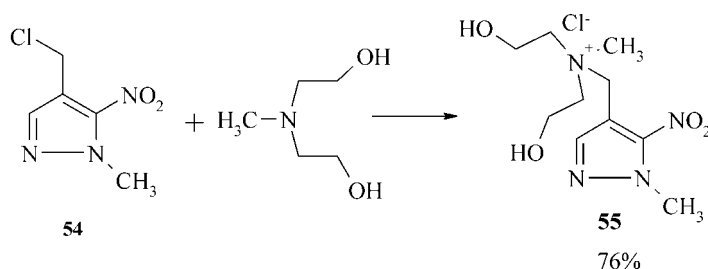


Схема 22

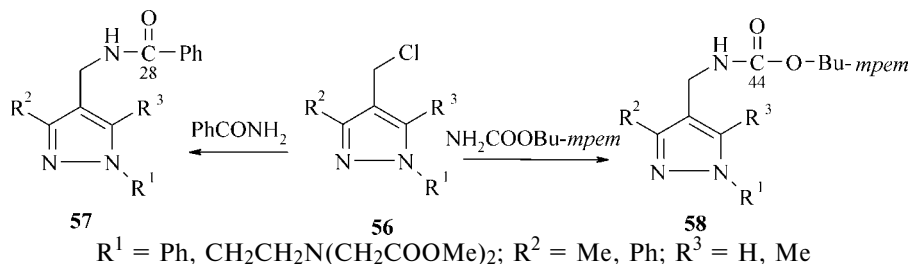
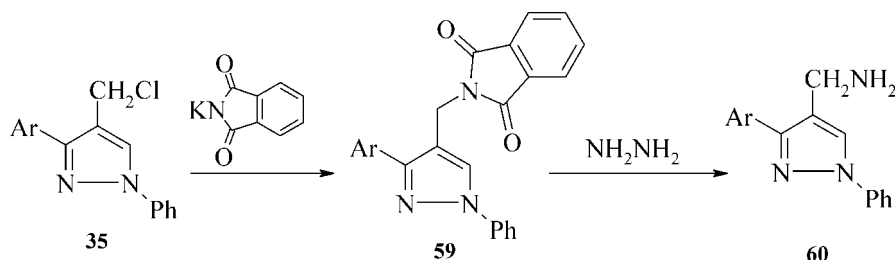


Схема 23



1-3, Ar = Ph, 4-F-C₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 5-хлоротієніл-2

Схема 24

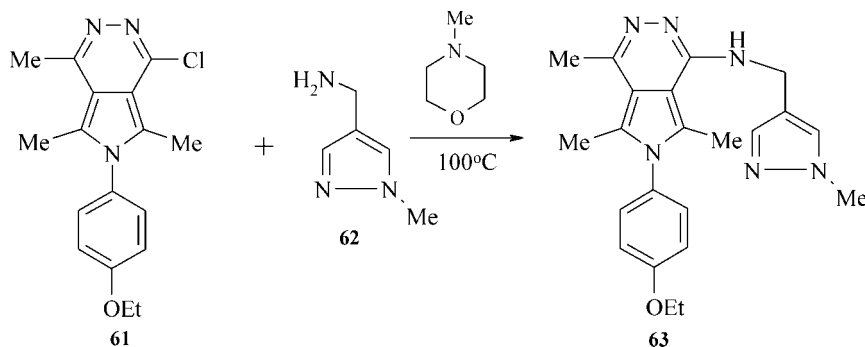


Схема 25

Більш ефективним виявилось використання в такого роду реакціях методу Габрієля [30]. Алкілювання 4-хлорметилпіразолами 35 фталіміду калію в киплячому ДМФА і наступний гідразіноліз N-(4-піразоліл)метилфталімідів 59 дозволяє отримати 4-піразолілметиламіни 60 з виходами 75-90% (схема 24).

Доволі цікавим видається і підхід до синтезу N-заміщених 4-амінометилпіразолів, що передбачає пряме алкілювання їх N-незаміщених аналогів, який на даний час зреалізовано тільки на одному прикладі. Зокрема, при взаємодії 1-хлоропіроло[3,4-d]піридазину 61 з 4-метиламінопіразолом 62 з виходом 69% був отриманий N-(піразол-4-іл)метил-N'-(піроло[3,4-d]піридазин-1-іл)амін 63 [57] (схема 25).

1.4. Інші методи

Хоча синтезу 4-функціоналізованих піразолів конденсацією β-дикарбонільних сполук з гідразіном присвячена значна кількість публікацій, такий підхід практично не використовувався для отримання 4-амінометилпіразолів. Причиною цьо-

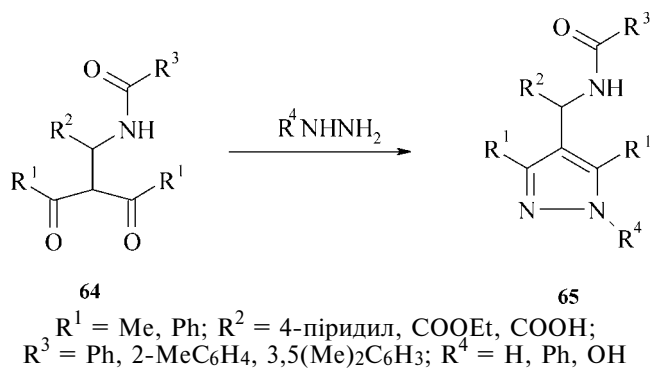


Схема 26

го, очевидно, є складність одержання вихідних амінометилвмісних β-дикарбонільних сполук. Разом з тим такий спосіб виявився ефективним для синтезу N-піразолілметиламідів 65 з гетерильними [58], карбоксильними [59] або етоксикарбонільними [60, 61] групами в метиленовому мостіку. Вихідні β-дикарбонільні сполуки 64 при конденсації з гідрaziном у присутності сірчаної кислоти або з фенілгідрaziном в киплячому етанолі дають цільові продукти з виходами 77-96% (схема 26).

γ-Хромоновий цикл є свого роду синтетичним еквівалентом β-дикарбонільних сполук, що було використано авторами роботи [62] для синтезу 4-метиламінопіразолів. Так, нагрівання гідрохлоридів 3-метиламінохромен-4-онів 66 з гідразингідратом в етанолі впродовж 3 год приводить до утворення 3-(2-гідроксифеніл)-4-метиламінопіразолів 67 з виходами 47-75% (схема 27).

Оригінальним методом введення в положення 4 піразольного циклу амінометильної групи є використання 4-формілпіразолів 68 в полікомпонентній конденсації Уті [63]. Так, 10 год нагрівання суміші альдегіду, карбонової кислоти, аміну та ізонітрилу при температурі 50°C приводить до поліфункціонального піразолу 69 (схема 28).

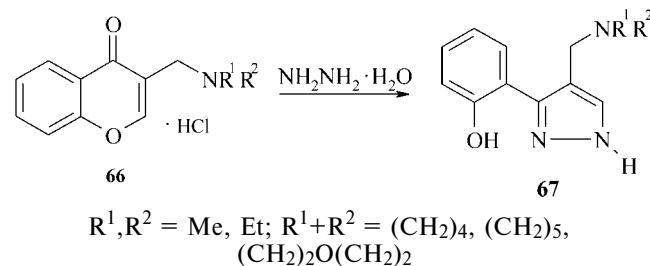


Схема 27

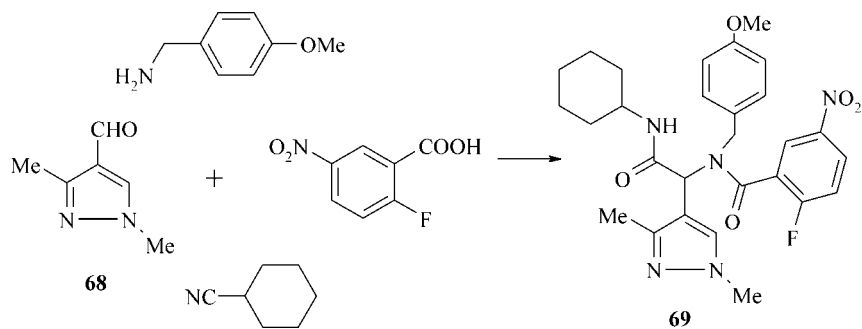


Схема 28

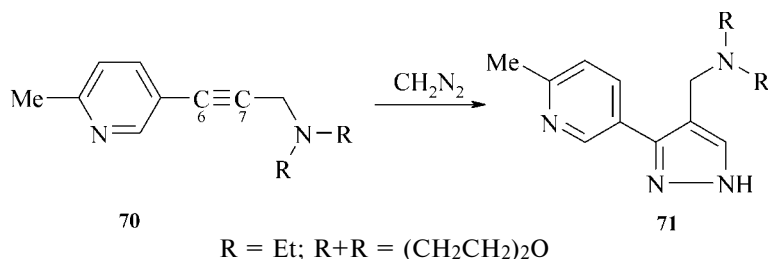


Схема 29

Один з найстаріших підходів до формування піразольного циклу — взаємодія заміщених ацетиленив з діазометаном — був використаний авторами [64] і для синтезу 4-амінометилпіразолів. При реакції ефірного розчину діазометану із піридил-3-ацетиленами 70, яка перебігає впродовж 10 діб, були виділені 4-амінометилпіразоли 71 тільки з виходами 10-30%, що, очевидно, пов'язано з дезактивацією ацетиленового фрагмента електронодонорними метиламіногрупами (схема 29).

Висока термодинамічна стабільність піразольного циклу дозволила застосовувати для синтезу 4-амінометилпіразолів реакції рециклізації. Досить цікавими в цьому плані є похідні 4-ацилтетрагідропіримідину. Знайдено, що 5-тигодинне на-

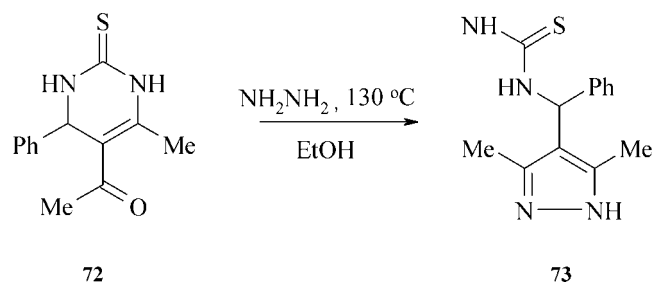


Схема 30

грівання 5-ацетил-4-метил-6-фенілтетрагідропіри-мідин-2-тіону 72 з гідразингідратом в етанолі при температурі 130°C приводить до розщеплення ази-нового гетероциклу і утворення похідної піразолу 73 з виходом 37% [65] (схема 30).

Серед інших методів синтезу 4-амінометил-піразолів варто відзначити спосіб [3], що ґрун-тується на взаємодії 4-ариліденпіразолон-5-онів 74 з вторинними амінами і приводить до похідних піразолу 75 (схема 31).

Не менш ефективним виявилось використан-ня в реакції з 4-ариліденпіразолон-5-онами енамі-нів [66]. Так, 15 хв взаємодії еквівалентних кіль-костей піразоліденону 76 та енаміну 77 у хлоро-формі завершується утворенням адукту 78, гідро-ліз якого водним діоксаном приводить до 5-гід-рокси-1,3-дифеніл-4-α-(піролідин-1-іл)бензилпі-разолу 79 (схема 32).

2. Хімічні властивості 4-амінометилпіразолів та їх похідних

2.1. Реакції ацилювання

Реакція ацилювання 4-амінометилпіразолів 80 знайшла застосування для синтезу ряду функ-ціоналізованих фармакоформними групами піразо-ловмісних систем. Як ацилюючі реагенти вико-

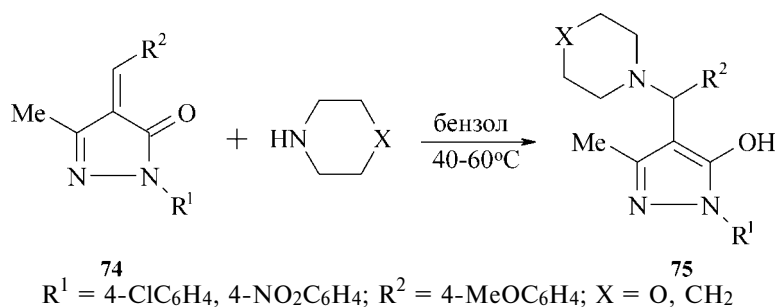


Схема 31

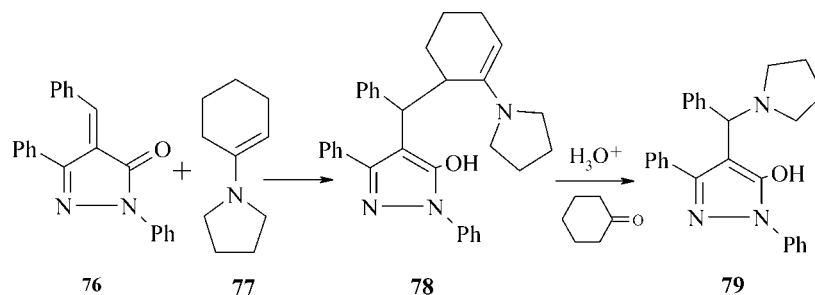
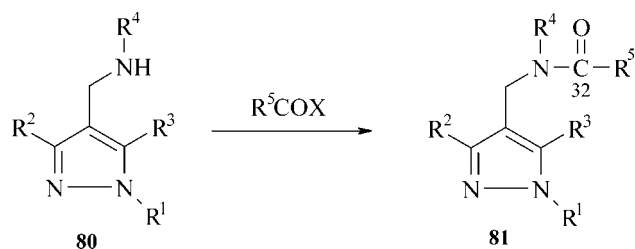


Схема 32



$R^1 = \text{H, Me, Ph}$; $R^2 = \text{H, Me, N-піроліл, Ar}$; $R^3 = \text{Me, N=PPh}_3, \text{N-піроліл, 2,5-диметилтіофен-3-іл}$; $R^4 = \text{H, Bn}$, $R^5 = \text{H, Me, ClCH}_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH, CH=CHCOOH, Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, \text{4-ClC}_6\text{H}_4, \text{3-піридил}$; $X = \text{Cl, OEt, C(O)CH}_3$; $R^5\text{COX} = (\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O, (CHCO)}_2\text{O}$

Схема 33

ристовували оцтовий ангідрид у оцтовій кислоті [20], хлороацетилхлорид [21] або нікотиноілхлорид [43] у присутності триетиламіну, ацетилхлорид або ароілхлориди в діетиловому етері [37], бензоілхлорид в ацетонітрилі в присутності триетиламіну, ангідриди малеїнової або бурштинової

кислоти в бензолі [39]. Реакції перебігають у м'яких умовах при кімнатній температурі або незначному нагріванні і утворюють продукти 81 з виходами 60-80% (схема 33). N-Форміл-4-амінометилпіразолі з високими виходами одержують ацилюванням етилформіатом. [67].

Для отримання амідів 83 на основі 4-амінометилпіразолів 82 та деяких гетероциклічних кислот були успішно використані карбодіміди, іммобілізовані на полімерній матриці [38, 68] (схема 34). Безумовними перевагами методу є м'які реакційні умови, зручність виділення та високі виходи (до 90%) цільових продуктів.

Тіокарбамоїлювання N-бензил-N-піразолілметиламінів 84 фенолізотіоціанатом перебігає в м'яких умовах і приводить до тіосечовин 85 з виходами 65-70% [39] (схема 35).

N-(4-Піразолілметил)аміни 84 гладко ацилюються арилсульфохлоридами 86 при нагріванні в ацетонітрилі, утворюючи сульфаміди 87 [69, 70] (схема 36).

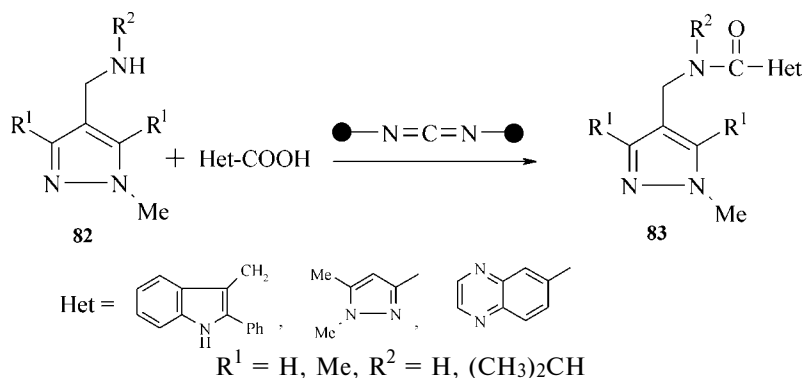


Схема 34

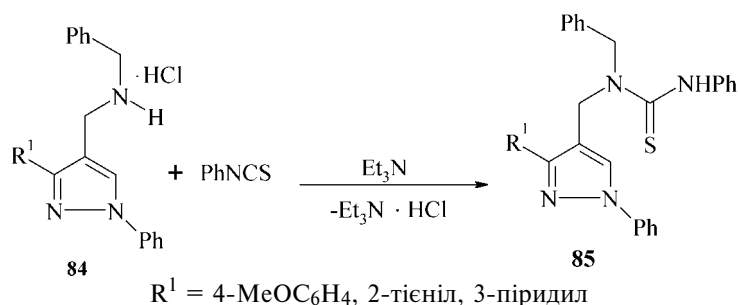


Схема 35

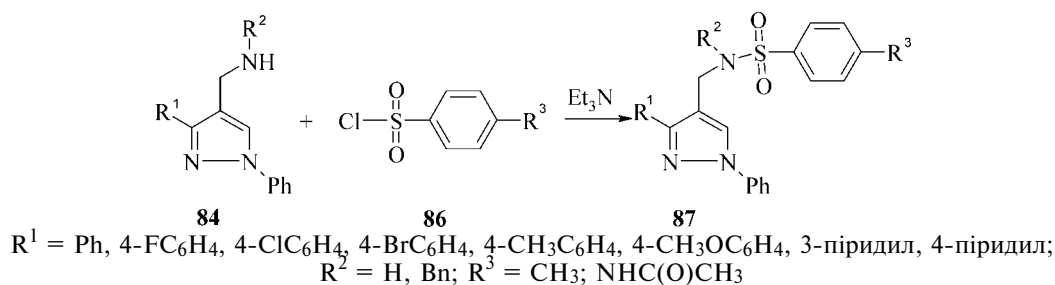


Схема 36

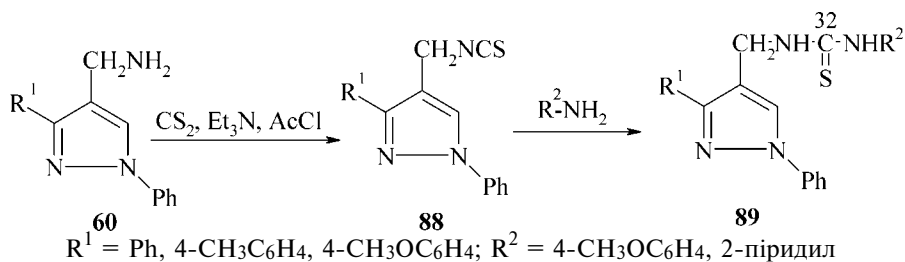


Схема 37

2.2. Синтез гетерокумуленів на основі 4-аміно-метилпіразолів

З позицій комбінаторної хімії 4-піразолілметилгетерокумулені є надзвичайно цікавими об'єктами для створення малих бібліотек з фармакоактивними сечовинними або тіосечовинними угрупованнями. Запропоновані для синтезу 4-ізоціанатометилпіразолів реакція 4-хлорометилпіразолів з тиоціанатом натрію в киплячому ацетоні і наступне термічне перегрупування при кип'ятінні у толуолі виявились недостатньо ефективними і препаративно зручними [71]. Кращим виявився спосіб їх отримання [30], що базувався на взаємодії відповідних 4-амінометилпіразолів з сірковуглецем, який найчастіше використовується у синтезі алкілізотіоціанатів [72]. При послідовній обробці 4-метиламінопіразолів 60 сірковуглецем, триетиламіном та ацетилхлоридом у розчині хлороформу утворюються ізотіоціанати 88, які подальшою взаємодією з амінами були переведені в тіосечовини 89 (схема 37).

4-Амінометилпіразоли також є базовими сполуками для синтезу не менш важливого і разом з тим більш реакційноздатного типу гетерокумуленів — ізоціанатів, досить ефективним методом синтезу яких є взаємодія амінів або їх солей з фосгеном [73]. Авторами роботи [30] показано, що при перетворенні амінів 90 на відповідні 4-ізо-

ціанатометилпіразоли 91 замість фосгену можна використовувати його екологічно безпечний еквівалент — біс(три хлорометил)карбонат (трифосген) [74]. У результаті нагрівання реагентів у киплячому толуолі або ксилолі отримані 4-ізоціанатометилпіразоли 91, більшість з яких була ідентифікована у вигляді сечовин 92 (схема 38).

2.3. Кватернізація N, N-діалкіл-(4-піразолілметил)амінів

N,N-Діалкіл-N-(4-піразолілметил)аміни 93 є сильними органічними основами і згідно з даними роботи [52] гладко утворюють четвертинні амонійні солі 94 та 95 (схема 39). Оптимізовані умови перебігу цієї реакції та обґрунтовано вибір розчинника.

2.4. Реакції гетероциклізації

У низці праць розглядається застосування 4-амінометилпіразолів для отримання піразоловмісних конденсованих гетероциклів. Цей варіант перетворень, як правило, реалізується при наявності в піразольному циклі активованої гетероциклічної системи або реакційноздатних функціональних груп. Одна з перших робіт цього напрямку опублікована у 1984 р. [19] і стосувалася вивчення властивостей 1-феніл-5-(N-піроліл)-4-метиламінопіразолу 96. Вказана сполука через наявність у молекулі амінометильної групи та пірольного циклу в орто-положенні виявилася важливою вихідною в синтезі 5,6-дигідро-1Н,4Н-піразоло[4,3-*f*]піро-

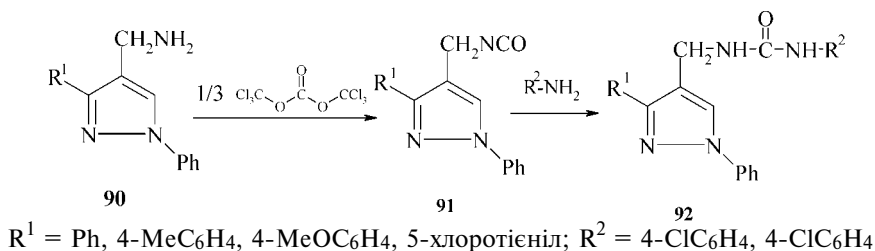


Схема 38

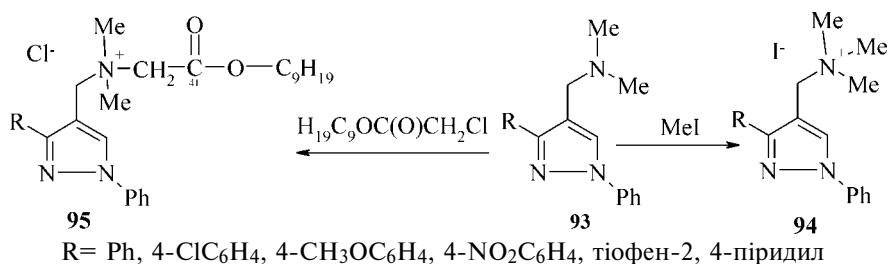


Схема 39

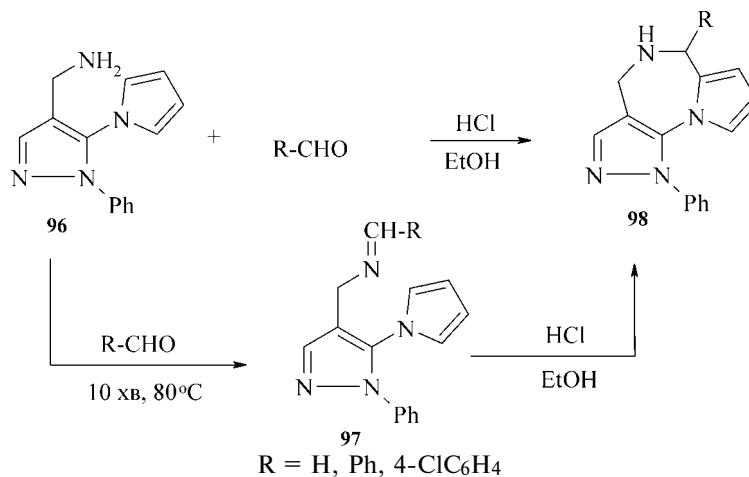


Схема 40

ло[1,2-а][1,4]діазепінів 98 — потенційних анксиолітиків. Встановлено, що реакція перебігає через стадію проміжних альдімінів 97, які при дії хлорводню в етанолі циклізуються до цільових продуктів (схема 40).

У розглянутій вище роботі запропонований і препаративний підхід до синтезу систем 98, який полягає в циклізації 4-ацетиламінометилпіразолу 99 при дії хлорокису фосфору та наступному гідруванні утвореного піразолпіролодіазепіну 100 воднем на паладієвому каталізаторі. З'ясовано, що таке перетворення відбувається неоднозначно і залежить від умов реакції та типу розчинника. Зокрема, 2 год нагрівання аміду 99 з хлорокисом фосфору в толуолі приводять до сполуки 100 з виходом 21%, а при дії надлишку хлорокису фос-

фору у відсутності розчинника при кімнатній температурі її вихід зростає до 64%. Натомість, при використанні як розчинника хлороформу реакція завершується утворенням 4-хлорометилпіразолу 101 (схема 41).

Модифікацією 5-(N-піроліл)-4-метиламінопіразолу 102 через ряд послідовних стадій за участю аміногрупи і пірольного циклу був отриманий 5,12-диметил-5,8,11,12,13,13а-гексагідро-10Н-піразино[1,2-а]піразоло[3,4-е]піроло[2,1-с][1,4]діазепін 103 — перший представник нового класу піразоловмісних трициклічних антидепресантів [21] (схема 42).

На основі 4-метиламінопіразолу 104 за подібною схемою був синтезований 5,7,9-триметил-1,4,5,6-тетрагідро[4,3-с]тієно[3,4-е]азепін 105 — еди-

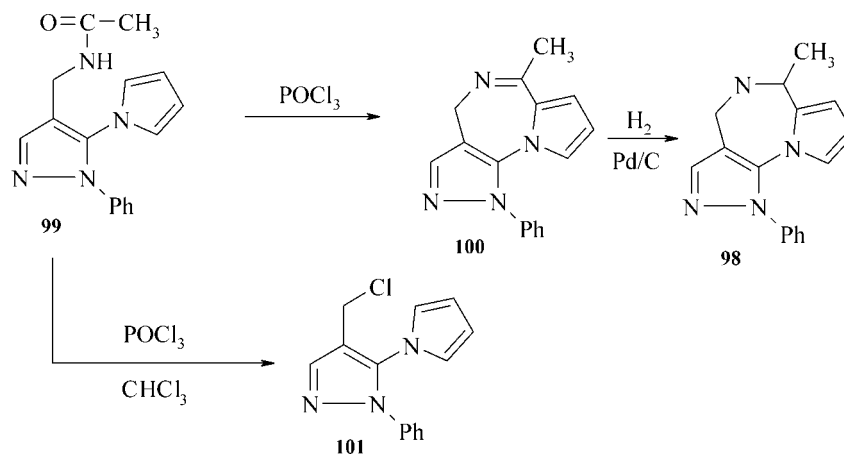


Схема 41

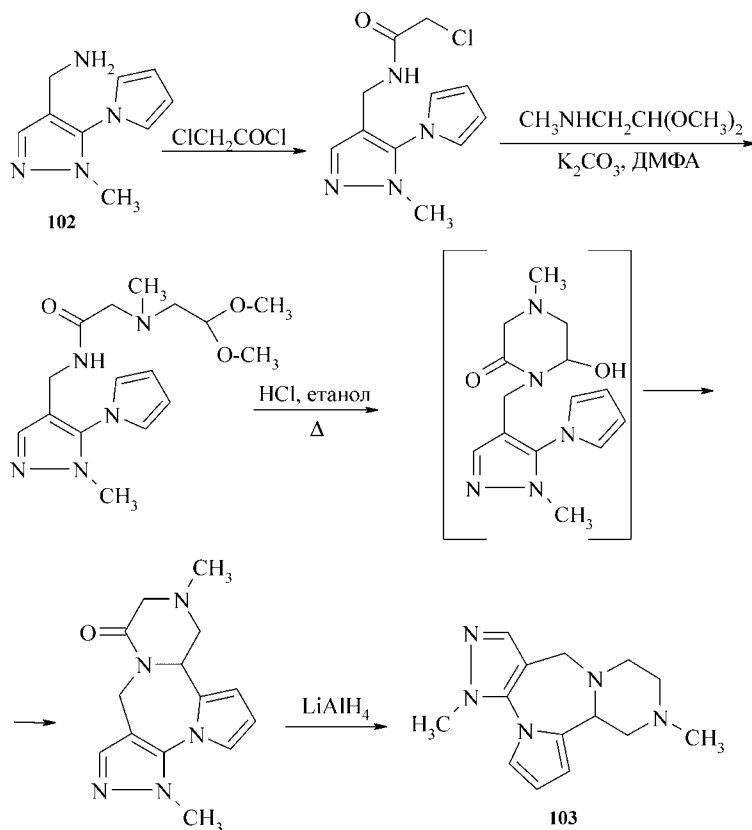


Схема 42

ний представник нового класу селективних лігандів рецепторів дофаміну D₄ (схема 43). Найзручнішим конденсуючим агентом для цього перетворення виявилась поліфосфорна кислота (ПФК), що дозволило досягти 83%-ного виходу цільового продукту [22].

1-Феніл-3-метил-4-метиламінопіразоли 106 з фосфазоною в положенні 5 циклу були вдало використані у роботі [35] у внутрішньомолекулярній реакції *aza*-Віттіга для синтезу похідних дигідропіразоло[3,4-*d*]піримідину. Авторами запропоновано два варіанти здійснення такого перетворення, які дозволяють отримати дигідропіразоло[3,4-*d*]піримідину з різноманітними замісниками в положенні 2 піримідинового циклу. У першому випадку конденсація з діоксидом вуглецю

або сірковуглецем приводить до анелювання *d*-грані 4-метиламінопіразолу 106 з утворенням 3-метил-1-феніл-5-*R*-1,4,5,7-тетрагідро-6Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-6-онів(тіонів) 107 з виходами 54-79% (схема 44).

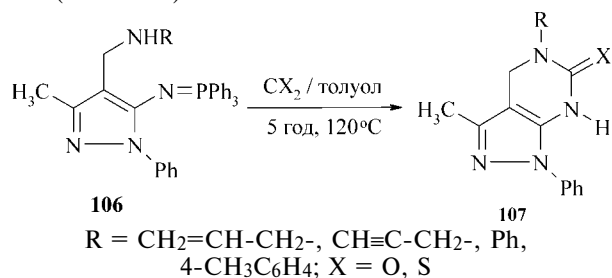


Схема 44

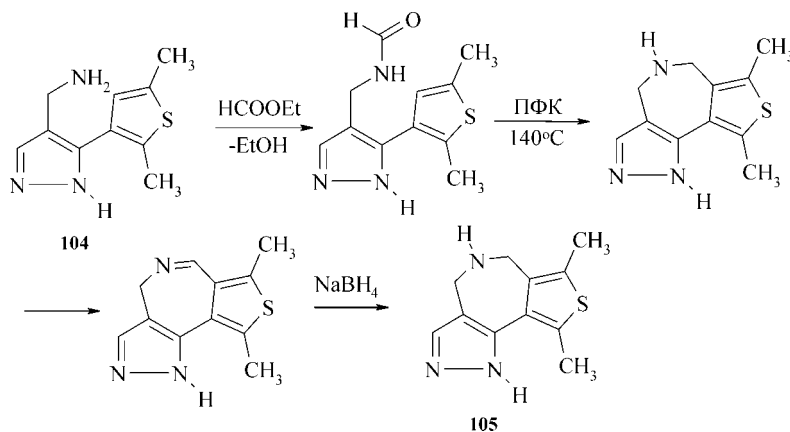


Схема 43

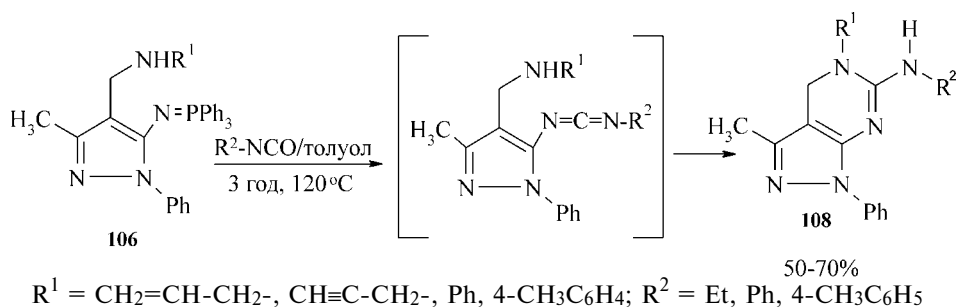


Схема 45

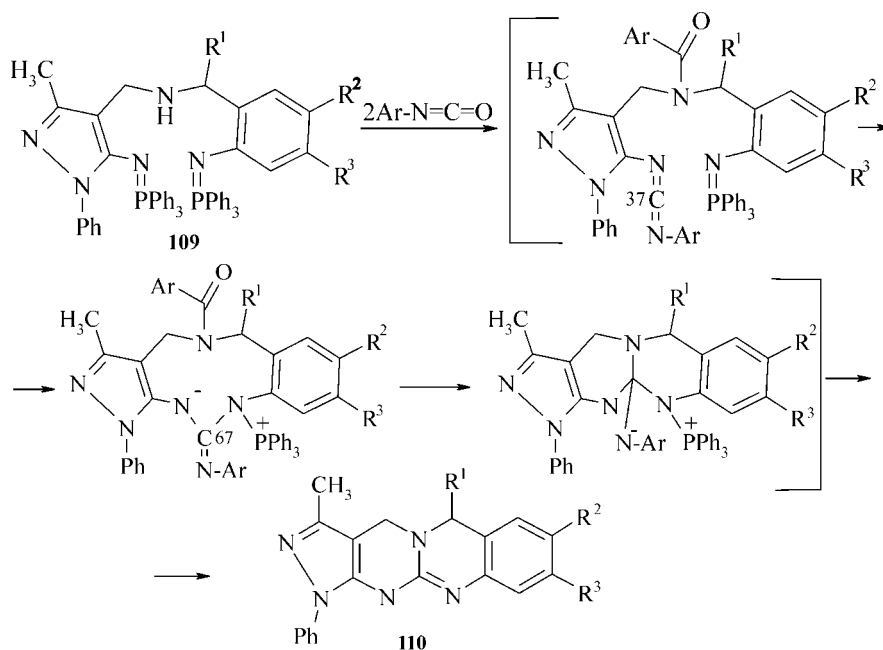


Схема 46

Для синтезу 6-амінозаміщених аналогів 108 амінопіразоли 106 конденсували з ізоціанатами (схема 45).

Подібна методологія виявилась ефективною для синтезу невідомих раніше похідних 1,4,6,12-тетрагідро[3',4':4,5]піримідо[2,1-b]хіназоліну 110 [35]. Згідно із запропонованою схемою реакція амінів 109 з арилізоціанатами здійснюється через ряд проміжних стадій і завершується формуванням піримідо[2,1-b]хіназолінового циклу (схема 46).

У патенті [24] описана внутрішньомолекулярна циклоконденсація 4-(2-бензоїл)арил-4-піразоліл-

метиламінів 111 до 6-феніл-1,4-дигідропіразоло [4,3-d][2]бензазепінів 112 — нового типу піразоловмісних антидепресантів (схема 47).

Досить вдалим для синтезу конденсованих піразоловмісних гетероциклічних систем виявились 4-метиламінопіразоли 113 з 2-хлорофенільним замісником у положенні 3 циклу. [75]. З врахуванням просторового розміщення реакційних центрів розроблені умови внутрішньомолекулярного арилювання аміногрупи до дигідро-2Н-піразоло[4,3-с]хінолінів 114 (схема 48). Показано, що реакція доволі чутлива до основності аміну і з

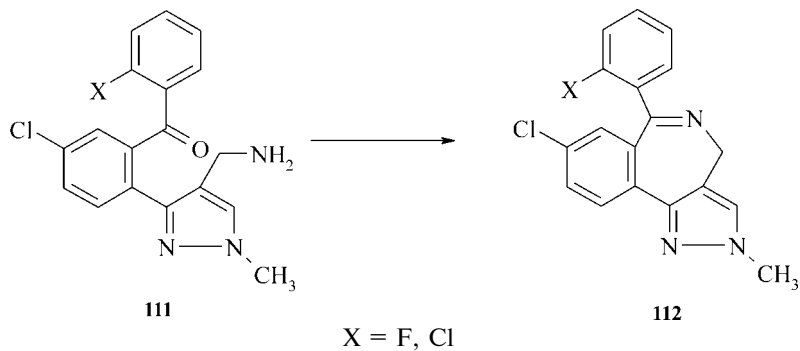


Схема 47

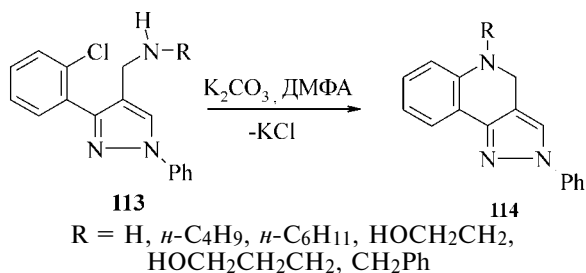


Схема 48

цієї причини N-арил-N-(4-піразолілметил)аміни не схильні до подібної циклоконденсації.

Біфункціональний характер 4-метиламіно-5-гідроксипіразолів знайшов застосування для дизайну піразоловмісних оксазепінових систем [7]. Зокрема, ацилювання 4-метиламінопіразолів 115 хлорацетилхлоридом приводить до відповідних хлорацетамідів, які легко циклізуються до піразо-

ло[3,4-*b*][1,4]оксазепін-6-онів 116. При відновленні останніх літійалюмогідридом має місце утворення піразоло[3,4-*b*][1,4]оксазепінів 117 та мінорних продуктів розкриття циклу 118 (схема 49).

Серед інших прикладів гетероциклізацій відзначимо використання N,N'-біс(4-піразолілметил)етан(пропан)діамінів 119 для отримання бігетероциклічних піразоловмісних систем 120 — піразололімідазолінів та піразологексагідропіримідинів [76] (схема 50).

3. Біологічна активність 4-амінометилпіразолів та їх похідних

Ряд сполук піразолу з аміногрупою в положенні 4 циклу вже давно знаходить застосування в медичній практиці. До них, у першу чергу, відносяться похідні 4-амінопіразолону-5 (феназон, бутадіон, анальгін) [77] та піразоловмісний аналог гістаміну — 4-(β-аміноетил)піразол [78]. У

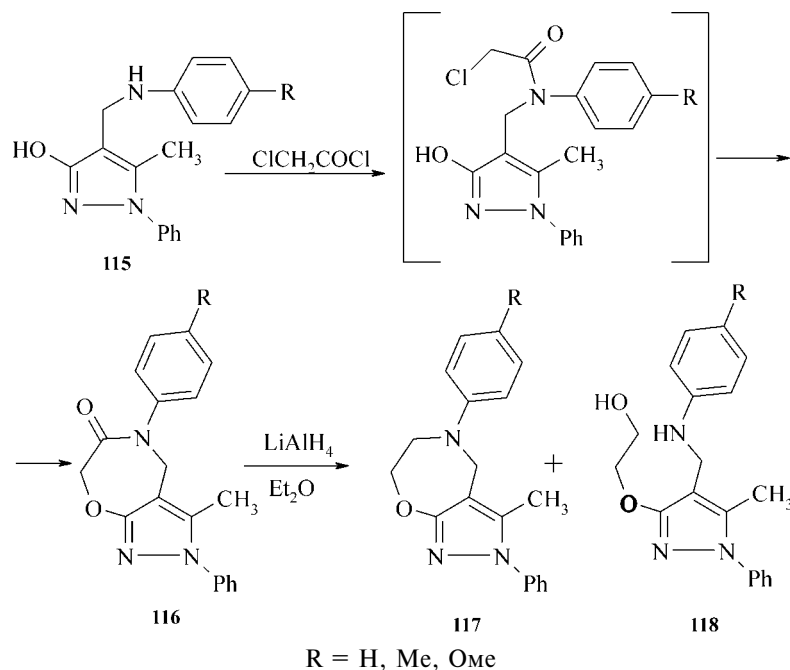


Схема 49

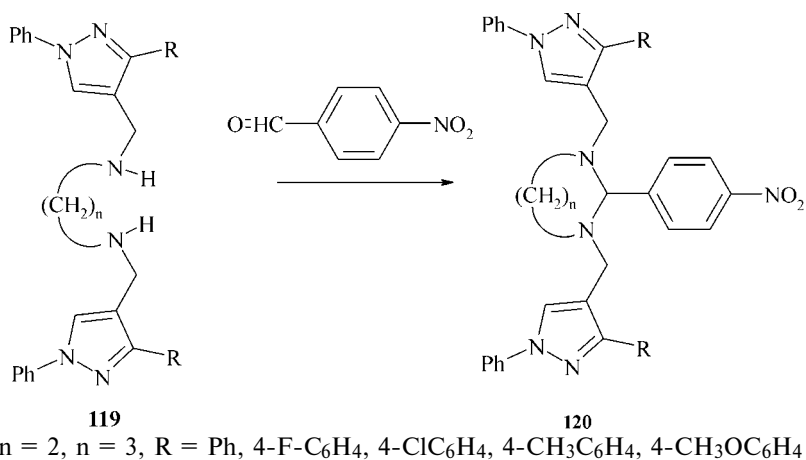
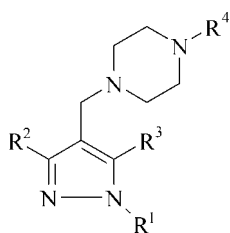
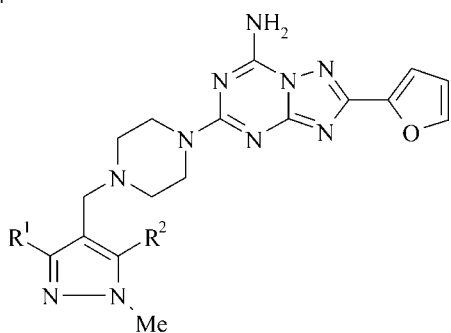


Схема 50



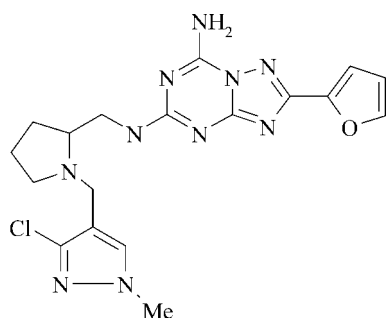
121
 $R^1 = \text{Ph}$, 2-піридил; $R^2, R^3 = \text{H}, \text{Me}$; $R^4 = \text{Ph}$,
 2-MeOC₆H₄, 2-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄

Схема 51



122
 $R^1 = \text{Cl}, \text{CF}_3$; $R^2 = \text{H}, \text{Cl}$

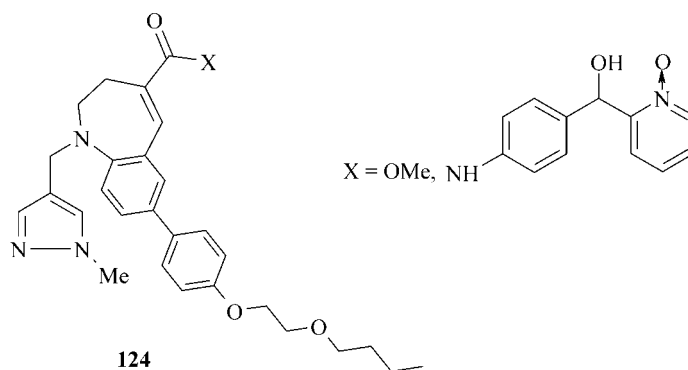
Схема 52



123

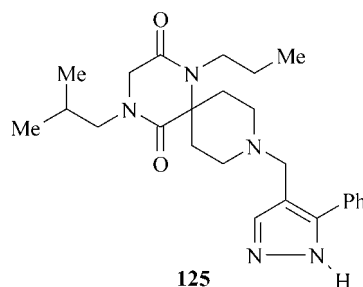
Схема 53

той же час системне вивчення біологічної активності власне 4-амінометилпіразолів та їх похідних припадає на останнє десятиріччя. Причиною цього, на нашу думку, є як впровадження комбінаторних методів їх синтезу, що дозволило отримувати ряди похідних 4-амінометилпіразолів, функціоналізованих фармакофорними замісниками,



124

Схема 54



125

Схема 55

так і автоматизація біологічного скринінгу синтезованих сполук на стадії доклінічних досліджень.

Серед заявлених 4-амінометилпіразолів найбільшу увагу дослідників привертають N-(4-піразолілметил)заміщені похідні циклічних амінів — піперидину, піперазину, піролідину, а також макроциклів. Результати досліджень біологічної активності піразолілметилпіперазинів 121, опубліковані в роботі [47], показали, що такі речовини є ефективними лігандами рецепторів D₂ дофаміну і можуть бути використані при лікуванні шизофренії (схема 51). Проведені дещо пізніше [46] дослідження більш широкого спектра цього класу сполук дозволили виявити серед них дофамінові ліганди D₄ субтипу, які є потенційними лікарськими препаратами при лікуванні хвороби Паркінсона та депресивних захворювань.

(4-Піразолілметил)піперазини 122, що містять триазоло[1,5-a][1,3,5]триазиновий фрагмент, виявилися ефективними антагоністами аденозин A_{2a} рецепторів. Проведені на щурах дослідження показали, що в дозі 3 мг/кг ваги вони показують стійкий ефект проти правця [48] (схема 52).

Їх структурний аналог — піразоловмісний 2-метиламінопіролідин 123 виявляє такого роду дію в дозі 10 мг/кг [44] (схема 53).

Новий тип N-(4-піразолілметил)бензазепінів 124, антагоністів CCR5 рецепторів, презентований у працях [49, 50] (схема 54). Показано, що ці сполуки можуть бути ефективними при лікуванні вірусу імунодефіциту людини.

Результати пошуку серед похідних піразоліл-4-метиламінів нових типів антагоністів рецепторів CCR5 і CXCR4 як противірусних препаратів, зокрема проти ВІЛ-1, розглянуті у праці [45]. Найбільш активними серед них виявилась похідна спіродикетопіперазину 125 (схема 55).

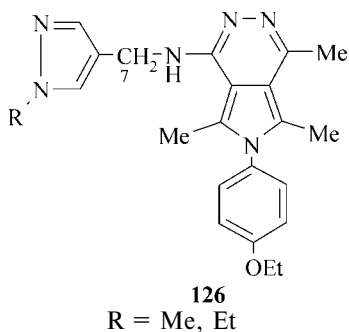


Схема 56

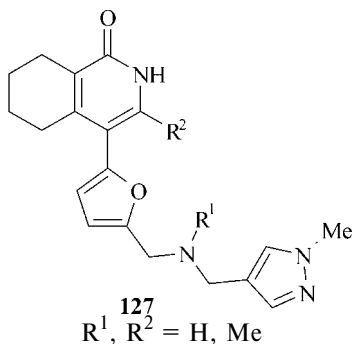


Схема 57

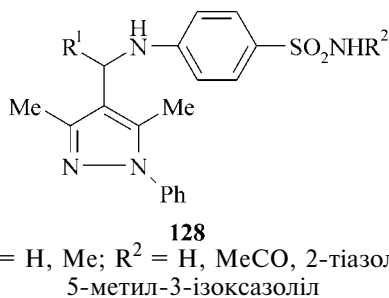


Схема 58

Дослідження залежності “структура-активність” в ряду гетерилзаміснених піролопіридазинів [57] показало, що N-(4-метилпіразоліл)піроло[3,4-d]піридазин-1-аміни 126 є помірними блокаторами кальцієвих каналів (схема 56).

Вивчення активності піразоловмісних аналогів інгібіторів 1-полімерази полі(АДП-рибози) — ізохінолінонів, похідні яких знайшли застосування як ефективні протизапальні, протиішемічні, протинейродегенеративні та протиракові засоби, проведено авторами [43]. Показано, що сполуки 127 з піразольним фрагментом є потенційними блокаторами 1-полімерази полі(АДП-рибози) з помірно вираженою активністю (схема 57).

Автори патенту [32] запропонували нові бактерицидні препарати сульфамідамідного типу 107 (схема 58).

Дослідження бактерицидної дії [69, 70] N-(4-піразолілметил)сульфамідів 129 у ряду еталонних штамів грамозитивних бактерій *S.aureus* ATCC 25922, *E.faecolis* ATCC 29213, *B.subtilis* 8236F800, грамнегативних бактерій *E.coli* ATCC 29922, *P.*

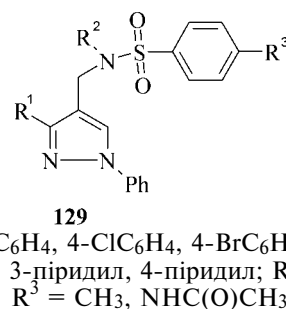


Схема 59

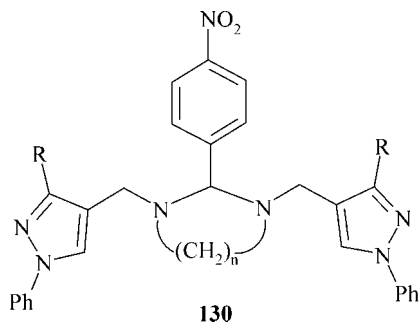
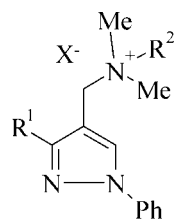


Схема 60

aeruginosa ATCC 27853 засвідчив, що на їх активність суттєво впливає як характер замісників у піразольному циклі, так і природа арилсульфамідного залишку. Зокрема, судячи з величин мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК), всі сполуки виявляють помірну бактерицидну активність щодо досліджуваних штамів бактерій, причому більш ефективними вони є проти штамів золотистого стафілокока (*S.aureus* ATCC 25925). У середньому вдвічі активнішими є сульфамідами, що мають у *para*-положенні N-ацетиламіногрупу. Разом з тим, для штамів *E.coli* ATCC 25922 та *P.aeruginosa* ATCC 27853 ця різниця невілюється. Ряд речовин, що містять фенільний, 4-фторофенільний, 4-хлорофенільний та 4-метоксифенільний замісники в положенні 3 піразольного циклу, показали вдвічі більшу ефективність, ніж стрептоцид. При введенні бензильного замісника в молекулу сульфамідів їх активність дещо зменшується і не перевищує значення 31,2 мкг/мл (схема 59).

Значно нижчу бактерицидну та фунгіцидну дію по відношенню до штамів бактерій *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *C. albicans* ATCC 885-653 виявляють піразолімідазоліни та 4-піразолілтетрагідропіримідини 130 [76] (схема 60). Згідно з отриманими результатами мінімальні концентрації сполук, які приводять до інгібування росту тест-культур, знаходяться в діапазоні 62,5-250,0 мкг/мл; відповідні концентрації згубної дії становлять 125,0-500,0 мкг/мл.

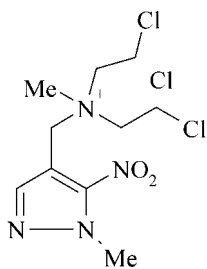
Дослідження мембраностабілізуючої та гемолітичної дії амонійних солей 131 показало [52], що величина стабілізації залежить як від довжини вуглеводневого радикалу, так і від характеру замісника в положенні 3 піразольного фрагменту. Зокрема, відповідні гідрохлориди та метиліодиди



131

$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4,$
тіофен-2, 4-піридил; $R^2 = \text{H}, \text{Me},$
 $\text{CH}_2\text{COOC}_9\text{H}_{19}$; $X = \text{Cl}, \text{I}$

Схема 61

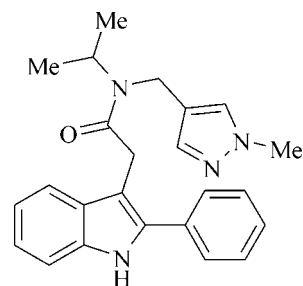


132

Схема 62

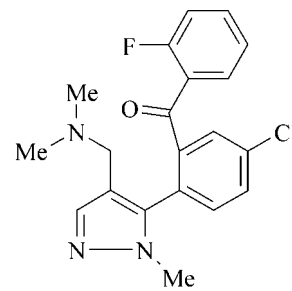
практично не впливають на осмотичну резистентність еритроцитів. Введення в молекулу фрагменту нонілового естеру оцтової кислоти (загальна кількість атомів у ланцюгу 12) при низьких концентраціях (1-5 мкмоль/л) знижує гемоліз еритроцитів до 47% порівняно з контролем. При зростанні концентрації до 15 мкмоль/л спостерігалось різке збільшення гемолізу еритроцитів, яке при концентрації 20 мкмоль/л досягає 150% порівняно з контролем. Найбільша величина гемолізу виявлена для сполуки, яка містить піразольний цикл із ліпофільним 4-фторофенільним замісником, у той час як найкращу мембраностабілізуючу активність виявляє сполука з фенільним замісником у положенні 3 піразольного циклу. Наявність у структурі 4-нітрофенільного замісника значно знижує як мембраностабілізуючу (61,3%), так і гемолітичну (107,3%) активність (схема 61).

Найвищу бактерицидну активність серед досліджених сполук 131 показали четвертинні солі з довгим аліфатичним ланцюгом. Аналіз отриманих результатів засвідчив, що препарати мають достатньо виражену антимікробну активність і широкий спектр дії на тест-культури грамположитивних, грамнегативних бактерій та грибів. За бактерицидною дією вони наближаються до широко вживаного препарату етонію, що робить перспективним їх подальше вивчення. Найкращі результати показали сполуки з фенільним та 2-тієнільним фрагментами в положенні 3 піразольного циклу. Введення інших замісників у піразольний цикл суттєво не впливає на мінімальну бактериостатичну концент-



133

Схема 63



134

Схема 64

рацію, яка коливається в межах 62,5-125 мкг/мл. Характерним також є більша чутливість штамів *S. aureus* ATCC 25923 та *C. albicans* ATCC 885-653 порівняно з *E. coli* ATCC 25922 до дії досліджуваних сполук, що спостерігається і у випадку контрольного препарату етонію.

Встановлено, що *N,N*-біс(2-хлоретил)-*N*-метил-*N*-(4-піразолілметил)амонійхлорид 132 є гіпоксиселективним протипухлинним агентом [79] (схема 62).

Ряд *N*-(гетерил)-2-ариліндол-3-ацетамідів як інгібіторів фарнезилпротеїнтрансферази були предметом вивчення у роботі [38]. Серед них *N*-(4-піразолілметил)-2-ариліндол-3-ацетамід 133 показав активність, яка робить можливим його використання як потенційного антибластичного препарату (схема 63).

Нові антидепресанти на основі 4-(метиламіно)-3-(2-бензофеноно)піразолів запатентовані авторами дослідження [80]. Вивчена залежність активності від характеру та структури замісників у піразольному циклі і встановлена висока ефективність сполуки 134 (схема 64).

Висновки

1. 4-Амінометилпіразоли — доступні сполуки, які легко функціоналізуються і використовуються в синтезі різноманітних полігетероциклічних піразоловмісних систем.

2. Для них та їх похідних притаманний широкий спектр біологічної дії: протидепресивна, протиправцева, протівірусна, протипухлинна, бактерицидна тощо.

Література

1. 4-Функционализовани піразоли / М.В.Вовк, М.К.Братенко, В.О.Чорноус. — Чернівці: Прут, 2008. — 287 с.
2. O'Brien D.F., Rochester N.Y. // *Org. Chem. Bull.* — 1965. — Vol. 37, №2. — P. 4. *Chem. Abstr.* — 1966. — Vol. 64. — P. 14183a.
3. Zimaity T., Afsah E. // *J. Chem. Sect.* — Vol. 16. — P. 876-879.
4. O'Brien D.F., Gates J.W. // *J. Org. Chem.* — 1966. — Vol. 31. — P. 1538-1541.
5. Dorn H.V., Otto A., Dilcher H. // *J. Prakt. Chem.* — 1971. — Vol. 313, №2. — P. 236-246.
6. Dorn V.H., Zubek A. // *J. Prakt. Chem.* — 1971. — Bd. 313, №2. — P. 211-217.
7. Ito I., Ueda T., Kato F. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1977. — Vol. 25, №6. — P. 1443-1446. *Chem. Abstr.* — 1978. — Vol. 88. — P. 37766x.
8. Esquius G., Pons J., Yanez R. et al. // *J. Organomet. Chem.* — 2000. — Vol. 602, №2. *Chem. Abstr.* — 2000. — Vol. 133. — P. 350335d.
9. Hozien Z.A., Abd El-Wareth A., Hassan A.H. et al. // *Z. Naturforsch.* — 1997. — Vol. 52, №11. — P. 1401-1412. *Chem. Abstr.* — 1998. — Vol. 128. — P. 88906v.
10. El-Sherief H.A., Mahmoud A.M., Ismaiel A.A. // *J. Chem. Res.* — 1997. — №9. — P. 2049-2061. *Chem. Abstr.* — 1998. — Vol. 128, №1. — P. 3668w.
11. Vishwakarma J.N., Mofizuddin M., Ila H. et al. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 1387-1390.
12. Abonia R., Alborno A., Larrahondo H. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.1.* — 2002. — Vol. 1, №13. — P. 1588-1591.
13. Wu H., Zhang P., Shen Y. et al. // *Synlett.* — 2007. — №2. — P. 336-338.
14. Cudero J., Pardo C., Ramos M. // *Tetrahedron.* — 1997. — Vol. 53, №6. — P. 2233-2240.
15. Aboul-Enein M.N., Schulte K.E. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* — 1976. — Vol. 11, №2. — P. 133-137. *Chem. Abstr.* — 1976. — Vol. 85. — P. 192519a.
16. Кондратов Е.В., Розенцвейг И.Б., Саранулова Г.И. и др. // *ЖОрХ.* — 2005. — Т. 41, №4. — С. 749-752.
17. Евстафьева И.Т., Боженков Г.В., Азина Ю.А. и др. // *ЖОрХ.* — 2002. — Т. 38, №8. — С. 1230-1234.
18. Carrillo J.R., Diaz-Ortiz A., Gomez-Escolonilla M.J. et al. // *Tetrahedron.* — 1999. — Vol. 55, №31. — P. 9623-9630.
19. Jones R.G. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1940. — Vol. 71. — P. 3994-4000.
20. Massa S., Stefancich G., Artico M. et al. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1984. — Vol. 21. — P. 1877-1880.
21. Massa S., Artico M., Mai A. et al. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1992. — Vol. 29. — P. 1851-1854.
22. Thurkauf A., Chen X., Zhang S. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — Vol. 13, №17. — P. 2921-2924.
23. Pat. NL 651424 Merct E.A. 1965 // *Chem. Abstr.* — 1966. — Vol. 65. — P. 13722h.
24. Pat. USA 3939217 Gschwend H.W. 1974 // *Chem. Abstr.* — 1976. — Vol. 84. — P. 150625.
25. Pat. USA Gschwend H.W. 1976 // *Chem. Abstr.* — 1976. — Vol. 84. — P. 121822.
26. Pat. USA Gschwend H.W. 1977 // *Chem. Abstr.* — 1977. — Vol. 874. — P. 85000.
27. Pat. USA 3947585 Gschwend H.W. 1974 // *Chem. Abstr.* — 1977. — Vol. 87. — P. 84994.
28. Pat. USA 117854 Gschwend H.W. 1974 // *Chem. Abstr.* — 1976. — Vol. 87. — P. 117854.
29. Caddick S., Judd D.B., Lewis A.K. et al. // *Tetrahedron.* — 2003. — Vol. 59, №29. — P. 5417-5424.
30. Братенко М.К., Панимарчук О.И., Мельниченко Н.В., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* — 2005. — Т. 41, №2. — С. 247-251.
31. Братенко М.К., Чорноус В.А., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* — 2002. — Т. 38, №2. — С. 432-436.
32. Wrzeczono U., Szostak-Rzepiak B. // *Pharmazie.* — 1975. — Vol. 30, №9. — P. 582-585. *Chem. Abstr.* — 1976. — Vol. 84. — P. 4848q.
33. Wrzeczono U. // *Pharmazie.* — 1975. — Vol. 30, №3. — P. 157-160. *Chem. Abstr.* — 1975. — Vol. 83. — P. 97118u.
34. Finar I.L., Utting K. // *J. Chem. Soc.* — 1959. — Vol. 12. — P. 4015-4017.
35. Molina P., Alajarin M., Vidal A. // *J. Org. Chem.* — 1993. — Vol. 58. — P. 1687-1695.
36. Moriya K., Shibuya K., Hattori Y. et al. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 1993. — Vol. 57, №1. — P. 127-128.
37. Molina P., Arques A., Vinader M.V. // *Synthesis.* — 1990. — Vol. 5. — P. 469-473.
38. Trotter B.W., Quigley A.G., Lumma W.C. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11, №7. — P. 865-870.
39. Братенко М.К., Панимарчук О.И., Чорноус В.А., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* — 2005. — Т. 41, вып.1. — С. 99-103.
40. Jarvest R.L., Marshall J.E. // *Heterocycl. Chem.* — 1992. — Vol. 29, №6. — P. 1401-1403.
41. Kurihara T., Nasu K., Ishimori F. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1981. — Vol. 18. — P. 163-173.
42. Vega S., Gil M.S., Darias V. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 29, №3. — P. 233-239. *Chem. Abstr.* — 1994. — Vol. 121, №3. — P. 57477g.
43. Peukert S., Schwahn U., Gussregen S. et al. // *Synthesis.* — 2005. — Vol. 9. — P. 1550-1554.
44. Vu C.V., Pan D., Pend B. et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48, №6. — P. 2009-2018.
45. Habashita H., Kokubo M., Hamano S.-I. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49, №14. — P. 4140-4152.
46. Lober S., Hubner H., Gmeiner P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2006. — Vol. 16, №11. — P. 2955-2959.
47. Menegatti R., Cunha A.C., Ferreira V.F. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 11. — P. 4807-4814.
48. Vu C.V., Pend B., Kumaravel G. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47, №17. — P. 4291-4299.
49. Seto M., Aikawa K., Miyamoto N. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49, №6. — P. 2037-2048.

50. Seto M., Aramaki Y., Yoshio I. et al. // *Chem. Farm. Bull.* — 2004. — Vol. 52, №7. — P.818-829.
51. Denis A., Renou C. // *Tetrahedron Lett.* — 2002. — Vol. 43, №32. — P. 4171-4174.
52. Черноус В.О., Панімарчук О.І., Братенко М.К. и др. // *ЖОФХ.* — 2007. — Т. 5, №3 (19). — С. 66-69.
53. Hassner A., Stumer C. *Organic Synthesis Based on Name Reaction and Unnamed Reaction.* Pergamon. — 1994. — P. 233.
54. Brunet E., Juanes Ode, la Mata M.J. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 10. — P. 1913-1922.
55. Tercel M., Lee A.E., Hogg A. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 44, №21. — P. 3511-3522.
56. Perez M.E., Paloma B. // *Heterocycles.* — 2003. — Vol. 60, №1. — P. 167-175.
57. Chen C., Stearns B., Hu T. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2006. — Vol. 16. — P. 746-749.
58. Brana M.F., Castellano J.M., Rodriguez M.L. et al. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1990. — Vol. 27, №2. — P. 401-405.
59. Clausen R.P., Hansen K.B., Cali P. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 499, №1. — P. 35-44.
60. Lloris M.E., Moreno-Moanas M. // *Tetrahedron Lett.* — 1993. — Vol. 34, №44. — P. 7119-7122.
61. Bretschneider T., Miltz W., Munster P. et al. // *Tetrahedron.* — 1988. — Vol. 44, №17. — P. 5403-5414.
62. Sacquet M.-C., Fargeau-Bellassoued M.-C., Graffe B. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1991. — Vol. 28, №3. — P. 667-672.
63. Trifilenkov A.S., Ilyin A.P., Kycil V.M. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2007. — Vol. 48, №12. — P. 2563-2567.
64. Терентьев П.Б., Москвина Т.В., Мощенцева Л.В. и др. // *ХГС.* — 1970. — №4. — С. 498-502.
65. Бисеникес Э., Улдрикус Я., Дубурс Г. // *ХГС.* — 2004. — №7. — С. 1014-1021.
66. Cook D.C., Lawson A. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1.* — 1974. — Vol. 1. — P. 1112-1116.
67. Thurkauf A., Chen X., Zhang S. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — Vol. 13, №17. — P. 2921-2924.
68. Siu J., Baxendale I.R., Lewthwaite R.A. et al. // *Org. Biomol. Chem.* — 2005. — Vol. 3, №17. — P. 3140-3160.
69. Братенко М.К., Черноус В.А., Панімарчук О.І. и др. // *Хим.-фарм. журн.* — 2006. — Т. 40, №9. — С. 36-38.
70. Братенко М.К., Черноус В.О., Панімарчук О.І. та ін. // *Фарм. журн.* — 2005. — №3. — С. 73-76.
71. Братенко М.К., Черноус В.А., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* — 2002. — Т. 38, №3. — С. 622.
72. Drobica L., Kristian P., Augustin P. *The Chemistry of Cyanates and Their Thioderivatives / Ed. S.Patai.* — N.Y.: Wiley, Inc., 1977. — P. 2, 1003.
73. Siefken W. // *Lieb. Ann.* — 1949. — Bd. 562. — S. 75.
74. Cotarca L., Delogu P., Nardelli A., Sunjic V. // *Synthesis.* — 1996. — P. 553.
75. Братенко М.К., Панімарчук О.І., Черноус В.А., Вовк М.В. // *ЖОрХ.* — 2007. — Т. 43, №8. — С. 1213-1216.
76. Братенко М.К., Панімарчук О.І., Черноус В.О. та ін. // *Фарм. журн.* — 2007. — №5. — С. 66-69.
77. Безуглий П.О. *Фармацевтична хімія: Навч. посіб.* — Вінниця: Нова Книга, 2006. — 315 с.
78. Jones R.G., Mann M.I. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1953. — Vol. 75, №16. — P. 4048-4052.
79. Tercel M., Lee A.E., Hogg A. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 44, №21. — P. 3511-3522.
80. Pat. USA 4099012 Gschwend H.W. 1978 // *Chem. Abstr.* — 1979. — Vol. 90. — P. 23046.

Надійшла до редакції 10.11.2008 р.

УДК 547.77 + 547.787 + 547.853

**СИНТЕЗИ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ ЗАМІЩЕНИХ
5-АМІНО- І 5-ГІДРАЗИНО-1,3-ОКСАЗОЛІВ**О.В.Шабликін, О.П.Козаченко, В.С.Броварець, **Б.С.Драч**Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02660, м. Київ-94, вул. Мурманська, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua*Ключові слова: заміщені 5-аміно- та 5-гідразинооксазоли; гетероциклізації;
конденсовані гетероциклічні сполуки***В огляді узагальнені та систематизовані літературні дані, які стосуються способів синтезу та перетворень 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів.****SYNTHESES AND TRANSFORMATIONS OF SUBSTITUTED 5-AMINO- AND 5-HYDRAZINO-1,3-OXAZOLES****O.V.Shablykin, O.P.Kozachenko, V.S.Brovarets, **B.S.Drach******The literature data concerning the methods of syntheses and transformations of 5-amino- and 5-hydrazino-1,3-oxazoles have been generalized and systematized in the review.****СИНТЕЗИ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АМИНО- И 5-ГИДРАЗИНО-1,3-ОКСАЗОЛОВ****О.В.Шаблыкн, А.П.Козаченко, В.С.Броварець, **Б.С.Драч******В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные, касающиеся способов синтеза и превращений 5-амино- и 5-гидразино-1,3-оксазолов.**

За останні 30 років хімія функціональних похідних оксазолу розвивалась особливо інтенсивно, що обумовлено успішними пошуками серед них біорегуляторів різної дії, а також значним інтересом до їх перетворень на такі гетероциклічні системи, які вже давно вважаються біоформними.

На жаль, спеціального огляду, присвяченого хімії 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів, не існує. Лише деякі відомості про ці сполуки можна знайти в загальних оглядах, присвячених всім типам заміщених 1,3-оксазолів [1-9]. Більшість цих оглядів вже застаріла. Так, у фундаментальній монографії І.Терчі [7] цитується література лише до середини 1980-х років, а інтенсивний розвиток хімії 5-аміно-1,3-оксазолів припадає саме на останнє 20-річчя. В недавніх оглядах [10, 11] хоча і наведені нові відомості про синтези функціоналізованих оксазолів, але вони зроблені лише на основі специфічних фосфонієвих реагентів.

Таким чином, значна частина відомостей про 5-аміно-1,3-оксазоли все ще розпорошена серед численних журнальних публікацій і недавніх дисертаційних робіт [12, 13]. Тому систематичний розгляд досліджень хімії 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів є доцільним.

1.1. Способи одержання 5-аміно- і 5-гідразино-1,3-оксазолів та їх похідних

Для введення залишків первинних і вторинних амінів у положення 5-оксазольного кільця нерідко

застосовувалась дегідратація заміщених амідів гіпурової кислоти та її аналогів з характерним фрагментом (А), який перетворювався на структуру (Б) (схема 1).

Перетворення (А)→(Б) — частковий випадок загального синтезу оксазолів за Робінсоном-Габріелем [3]. Конкретні приклади таких циклоконденсацій, які відбуваються при дії пентаоксиду фосфору, хлороксиду фосфору, естерів поліфосфорної кислоти, ангідриду трифтороцтової кислоти, трифенілфосфордиброміду та інших дегідратуючих агентів, наведені на схемі 2. Цікаво, що при застосуванні ангідриду трифтороцтової кислоти, крім замикання оксазольного кільця, відбуваються нерідко процеси ацилювання (циклізації 1-4, 1-5).

Зауважимо, що перетворення (А)→(Б) лише зрідка застосовувалось для введення первинної аміногрупи в положення 5-оксазольного кільця (реакція 1-2). У більшості інших випадків до центру С⁵ вводились алкіл-, арил- та гетерил-аміногрупи, а також залишки диметиламіну, піролідину, піперидину та морфоліну. Необхідні для цих синтезів заміщені амідні N-ацильованих α-амінокислот нерідко одержувались розщепленням насиче-

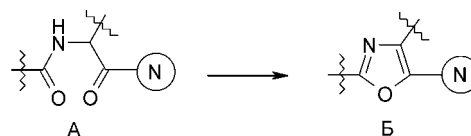


Схема 1

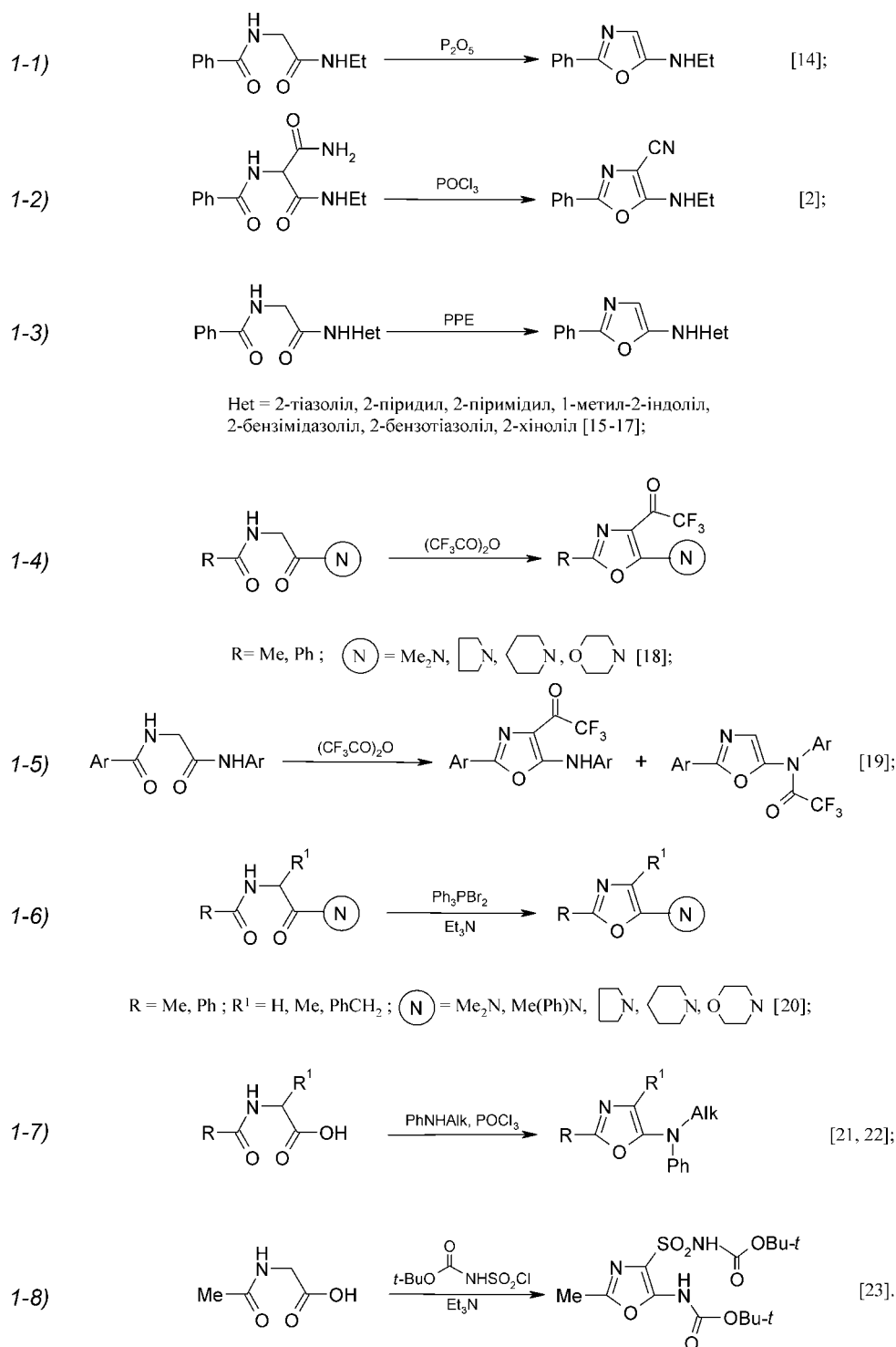


Схема 2

них азлактонів відповідними азотистими основами. Інколи в конденсацію вводились не азлактони, а їх попередники — N-ацильовані похідні відповідних α-амінокислот, які нагрівали з вторинними амінами в присутності хлороксиду фосфору (конденсація 1-7) (схема 2).

Крім нескладних вихідних сполук, придатних для одержання заміщених 5-аміно-1,3-оксазолів, застосовувались і значно складніші модифіковані пептидні системи [24-27]. З іншого боку, для

одержання похідних 5-аміно-1,3-оксазолу, що не містять замісників у положенні 2, часто використовувались N-формільні похідні амідів α-амінокислот. У цьому випадку проміжними продуктами конденсації є відповідні ізонітрили [28] (схема 3).

Проміжні ізонітрили циклізувались, як показано на схемі 4, не тільки за допомогою основ, але й при дії алкіл- та ацилізоціанатів (приклади 2-1÷2-3), а також N-тозилімінів ароматичних альдегідів (приклад 2-4). Важливими виявились і цик-

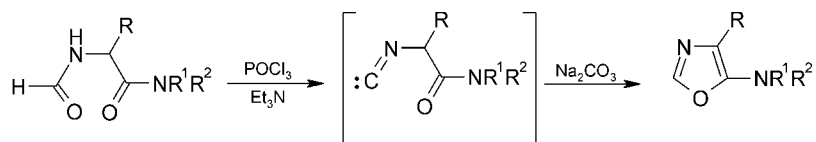


Схема 3

локонденсації ізонітрилів з різноманітними карбонільними сполуками, які проводять у присутності броміду літію (приклад 2-5) та азотистих основ (див. перетворення 2-6 та подібні процеси, які описані в статтях [29-33]). Зрідка для одержання похідних 5-аміно-1,3-оксазолу використовувались не тільки аміді α -ізоціанокарбонових кислот, але й інші ізонітрильні реагенти [34, 35].

Крім цілого ряду ізонітрильних реагентів, для одержання похідних 5-аміно-1,3-оксазолу широко застосовувались, як видно зі схеми 5, α -аміно-

нітрили. Останні циклізуються при їх обробці ангідридами та хлорангідридами карбонових кислот (перетворення 3-2, 3-3, 3-4). Інколи подібним чином діють навіть карбонові кислоти, але в присутності дициклогексилкарбодііміду (конденсація 3-5). Деякі α -амінонітрили циклізуються також при послідовній обробці фенолізоціанатом і гідроксидом натрію (процес 3-6).

Для циклізації α -ациламініонітрилів, як показано на схемі 6, широко застосовувався безводний хлороводень (реакції 4-1÷4-4), трифтороцтова кис-

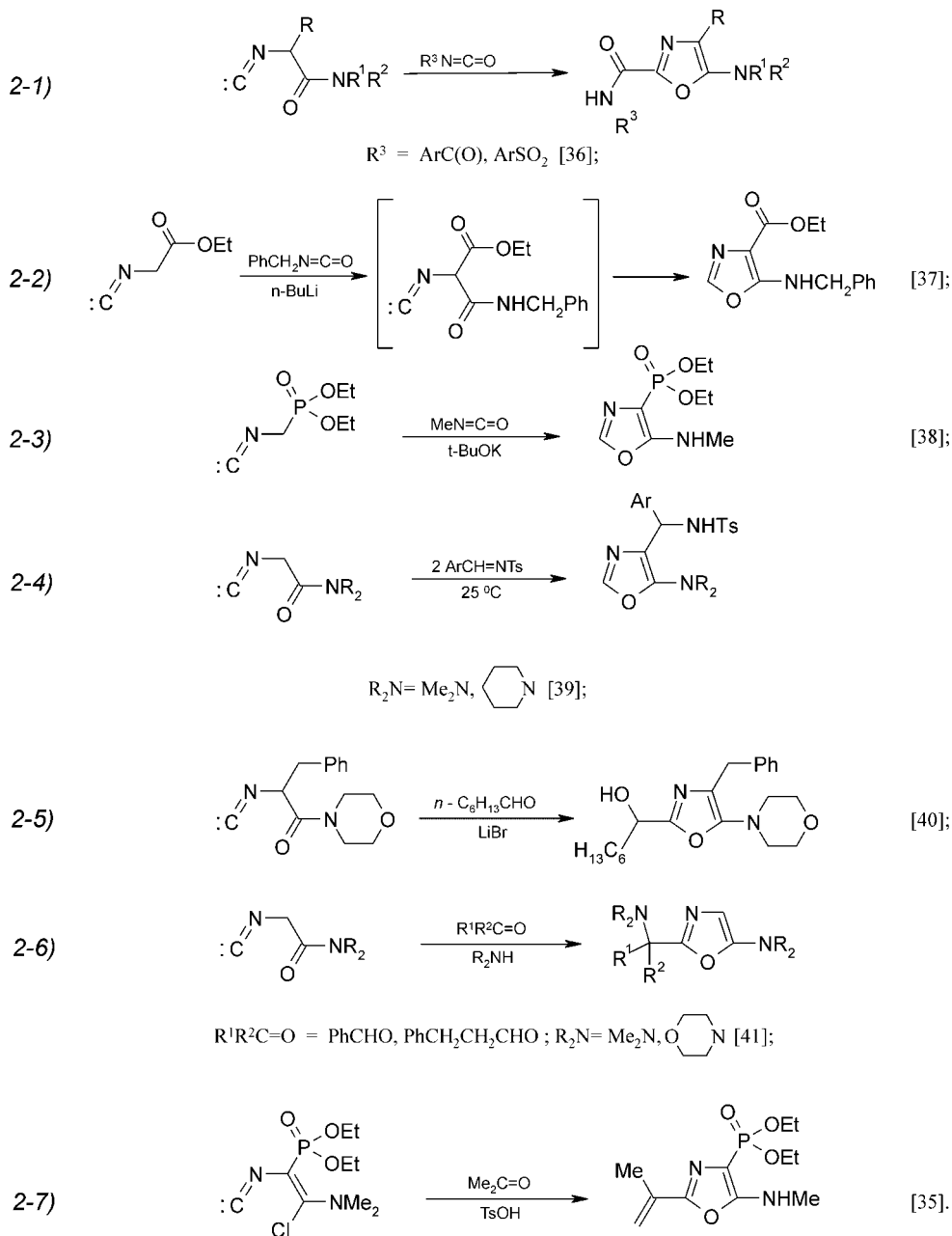


Схема 4

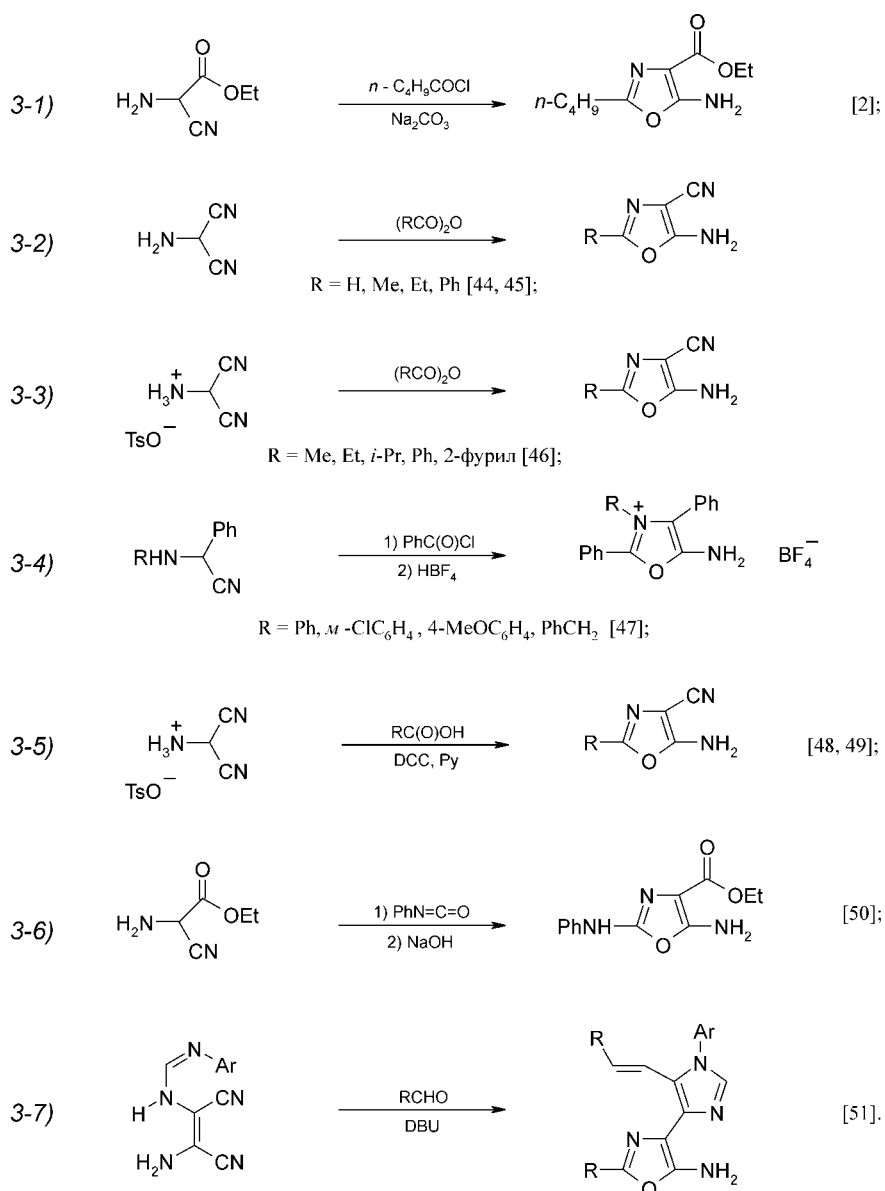


Схема 5

лота (перетворення 4-5), ангідрид трифтороцтової кислоти (процеси 4-6, 4-7), галогенангідриди карбонових кислот (перетворення 4-8, 4-9) та інші конденсуючі агенти [42, 43].

Особливий інтерес має введення в таку циклізацію деяких амінокислот: гліцину, β -аланіну, γ -аміномасляної кислоти та орнітину (схема 7) [89].

На відміну від перетворень на схемах 2 та 4 циклізації, представлені на схемах 5 та 6, часто приводять до введення первинної аміногрупи в положення 5 оксазольного кільця. Проте, коли циклізацію здійснюють за допомогою галогенангідридів кислот, нерідко ця первинна аміногрупа ацилюється (процеси 4-7, 4-8, 4-9).

Крім α -аміно- та α -ациламінітрилів, у синтезах похідних 5-аміно-1,3-оксазолу застосовувались і інші нітрильні реагенти [59, 62-66]. Для прикладу вкажемо на доступний диціан, на основі якого вдалося

розробити досить загальний підхід до похідних 5-аміно-4-меркапто-1,3-оксазолу (схема 8).

Ще одним важливим підходом до синтезу замішених 5-аміно-1,3-оксазолів є циклоконденсації дихлоровмісних енамідів з первинними і вторинними амінами (схема 9).

Сфера застосування цієї циклоконденсації, яка була докладно вивчена протягом останніх 30 років українськими та японськими дослідниками, виявилась надзвичайно широкою. Це дозволяє синтезувати різноманітні похідні 5-аміно-1,3-оксазолів, що містять у положенні 4 електрооакцепторні залишки: CN, C(O)Oalk, C(O)NH₂, SO₂Alk, SO₂Ar, P(O)(Oalk)₂, P(O)Ph₂, P⁺Ph₃An⁻ та ін. З аміаком така взаємодія проходить складно, але з гідразин-гідратом, метилгідрaziном і N,N-диметилгідрaziном, фенілгідрaziном вдається отримати з високими виходами відповідні похідні 5-гід-

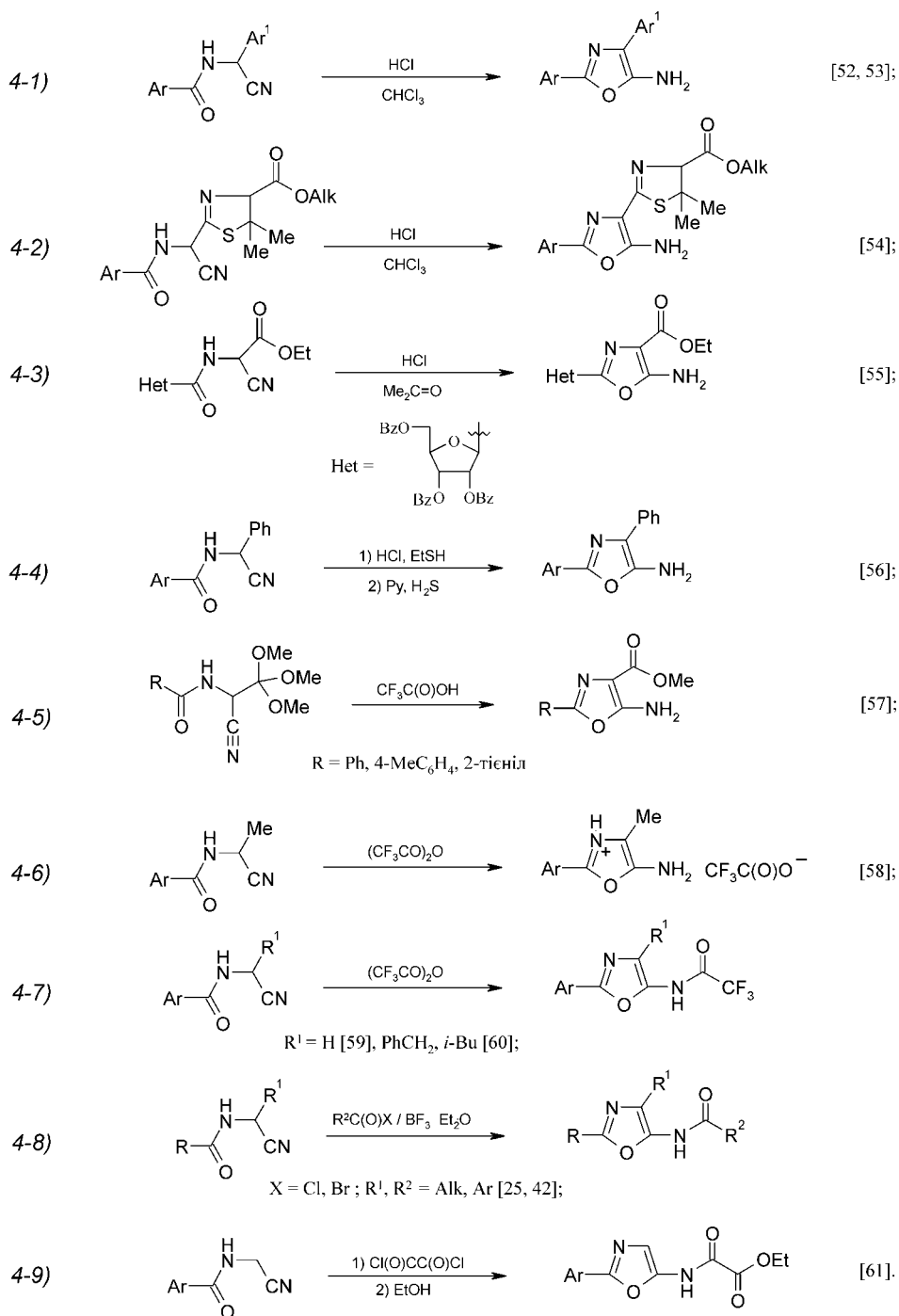


Схема 6

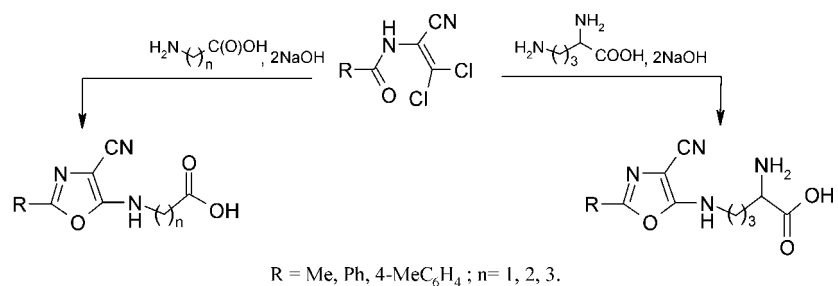


Схема 7

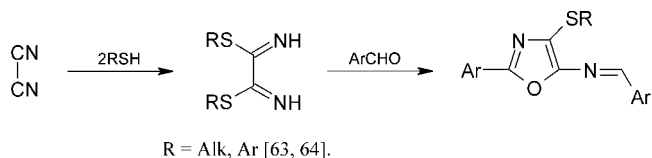


Схема 8

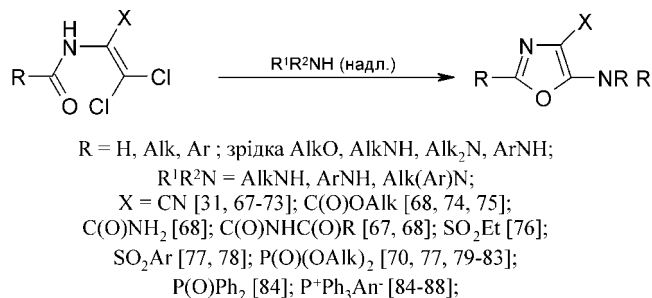


Схема 9

разино-1,3-оксазолу, які не вдавалося синтезувати іншими способами (схема 10).

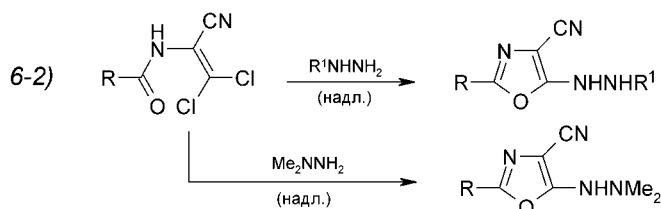
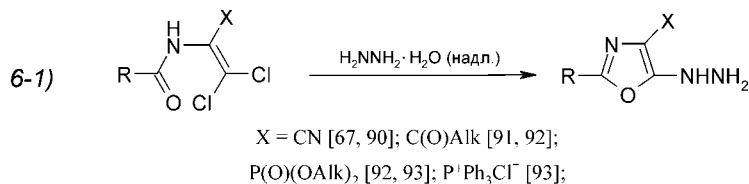
Таким чином, при взаємодії дихлоровмісних енамідів з різноманітними азотистими основами, що містять принаймні один рухливий атом водню, як правило, генерується оксазолне кільце, але зрідка все ж таки утворюються ациклічні продукти, наприклад, схема 11.

Разом з цим при застосуванні енамідів з ацильними залишками дихлороцтової та трихлороцто-

вої кислот оксазолна циклізація ускладнюється іншими процесами (схема 12). Цей підхід дає можливість синтезувати такі похідні 5-аміно-1,3-оксазолу, які додатково містять функціональні групи в положенні 2 і 4 оксазолного кільця. Найцікавішими з них є нові альдегіди оксазолного ряду (ланцюг перетворень 7-1).

Інші підходи для одержання похідних 5-аміно-1,3-оксазолу узагальнені на схемі 13. З них звернемо увагу на перегрупування Корнфорта (приклади 8-1, 8-2 та 8-3), що приводять інколи до таких похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти, які можна синтезувати з дихлоровмісних енамідів. Крім цього, деяке препаративне значення мають реакції нуклеофільного заміщення біля центру C⁵ оксазолного кільця (реакції 8-4, 8-5) та складні перетворення одних функціонально-заміщених оксазолів в інші, які описані в ряді статей [60, 102-107]. Згадаємо нарешті і трансформації різних гетероциклічних систем у похідні 5-аміно-1,3-оксазолу, які можна проілюструвати непростими перетвореннями 8-6÷8-9 та багатьма подібними прикладами, які знайдені нами в літературі [108-117].

На перший погляд здається, що препаративна цінність усіх цих складних трансформацій невелика, але все залежить від доступності вихідних гетероциклічних реагентів. Так, останній процес схеми 13 виявився явно препаративним, оскільки ґрунту-



$R = \text{Alk, Ar}$; $R^1 = \text{Me, Ph}$ [73, 95, 96].

Схема 10

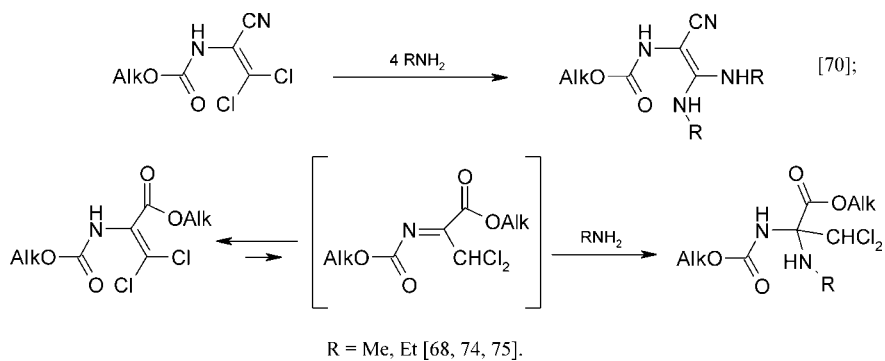


Схема 11

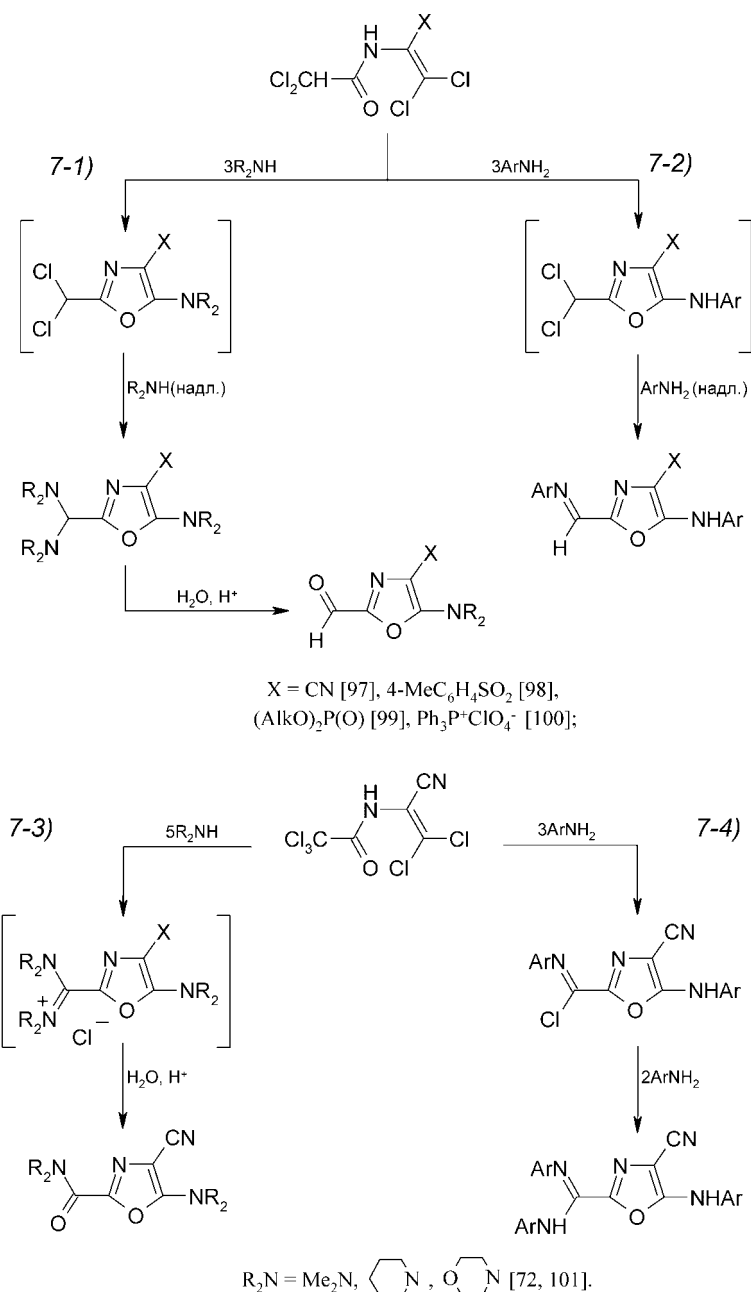


Схема 12

ється на доступному “тримері бензоїзонітрилу” [118]. Разом з цим синтезовані недавно нескладні похідні азолопіримідинів виявились зручними вихідними сполуками для препаративного одержання нових 4-азоліл-5-аміно-1,3-оксазолів [112, 113].

1.2. Реакційна здатність заміщених 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів

5-Аміно-1,3-оксазоли, які не мають сильних електроноакцепторних замісників у положенні 4, досить легко ацилюються навіть без додавання основи, що видно з розгляду першого перетворення схеми 15. Разом з цим алкілювання та ацилювання 5-ациламіно-1,3-оксазолів проводять у присутності поташу або гідриду натрію (приклади 9-3÷9-6). Зрідка 5-аміно-1,3-оксазоли використо-

увались для синтезу відповідних основ Шифа (конденсація 9-7), а також для одержання 5-бромо-4-ціано-1,3-оксазолів за Зандмейером (перетворення 9-8). Нарешті, для деяких 5-аміно-4-етоксикарбоніл-1,3-оксазолів вдалося здійснити їх дезамінування (приклад 9-9).

Порівняння усіх цих даних з відомими властивостями 5-гідразино-1,3-оксазолів показує, що реакційна здатність останніх вивчена ще мало, бо лише недавно вдалося синтезувати перші представники цих сполук на основі дихлоровмісних енамідів (схема 10). Цікаво, що напрямок ацилювання 5-гідразино-1,3-оксазолів в одних і тих же умовах суттєво залежить від природи електроноакцепторних груп біля центру C^4 оксазольного кільця, наприклад, схема 14.

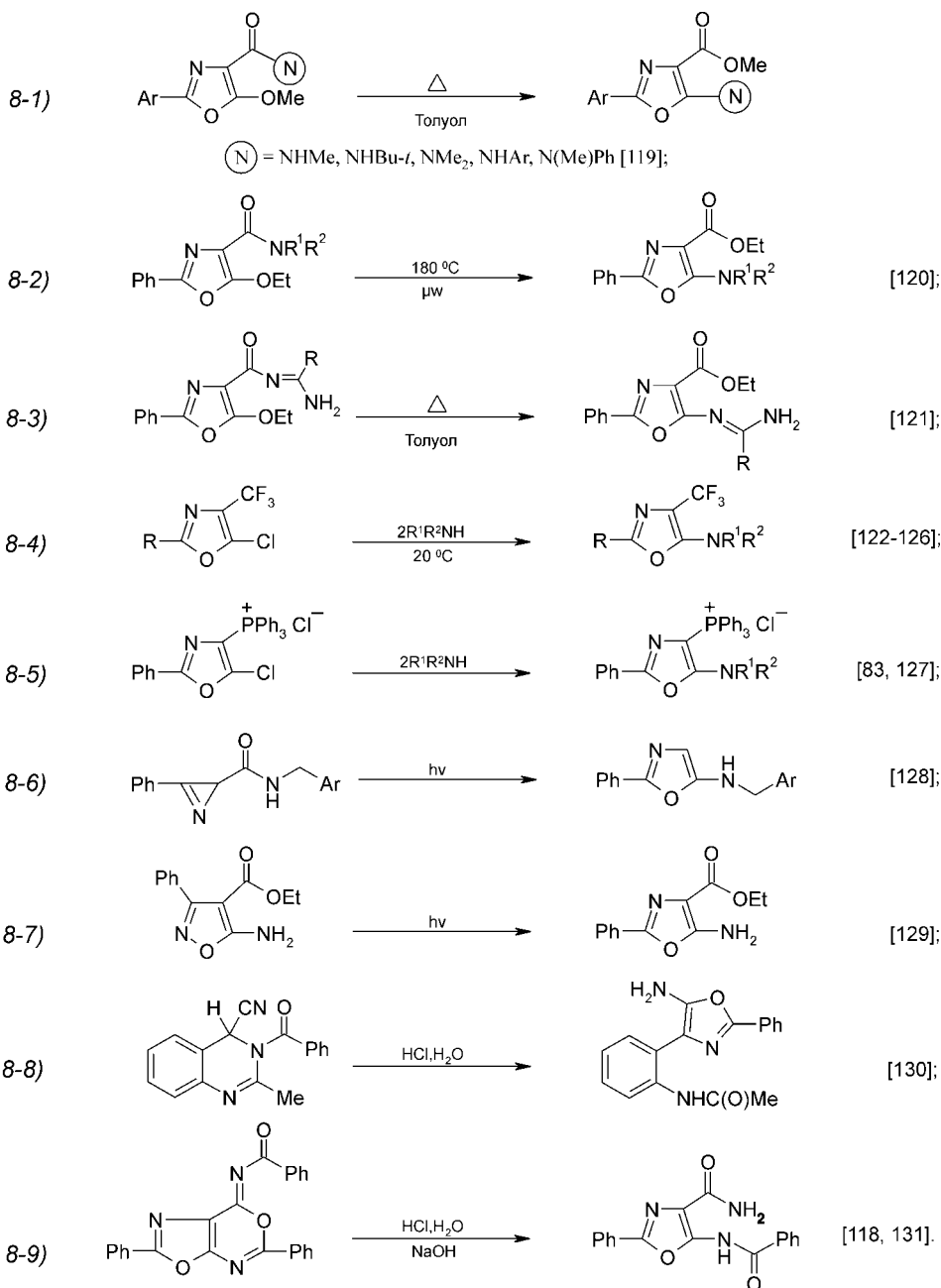


Схема 13

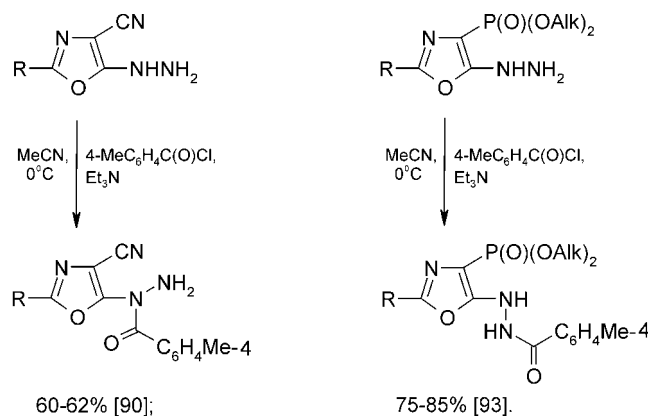


Схема 14

Крім хлорангідридів карбонових кислот, для подібних реакцій використовувались також алкіл- та арилізотіоціанати [93] (схема 16).

Для деяких 5-гідразино-1,3-оксазолів одержані також їх гідрозони [90] (схема 17).

Цікаво, що 5-фенілгідразино-4-ціано-1,3-оксазоли виявились дуже нестійкими при зберіганні, так як швидко окиснюються навіть киснем повітря [96] (схема 18).

Нещодавно було показано [73, 134, 135], що після обробки 5-гідразино-1,3-оксазолів ацетил-ацетоном, β-кетонітрилами та їх аналогами гідразиногрупа перетворюється на заміщені піразол-1-ільні фрагменти (схема 19).

Закінчуючи розгляд реакцій 5-аміно- і 5-гідразино-1,3-оксазолів, які відбуваються за участю

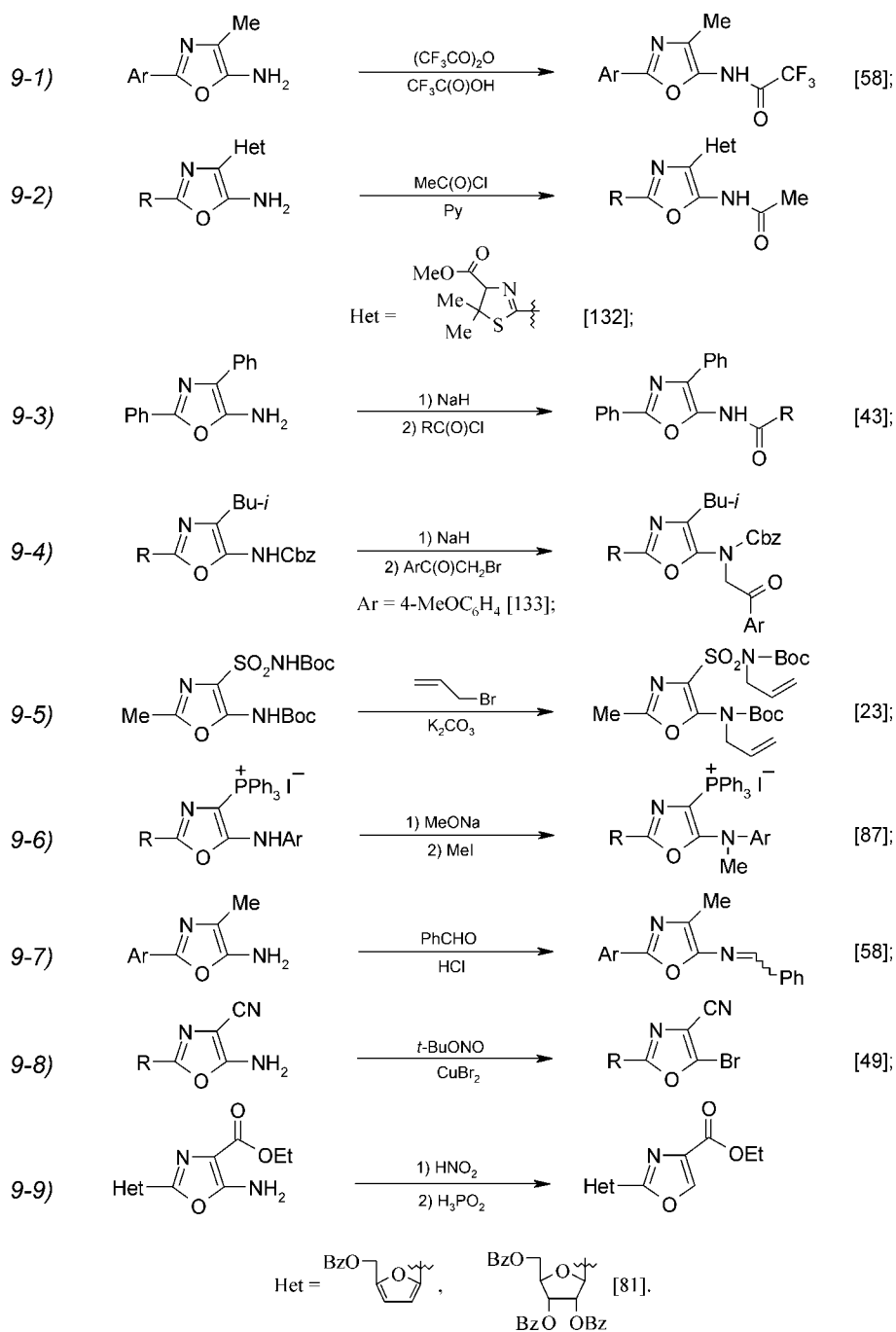


Схема 15

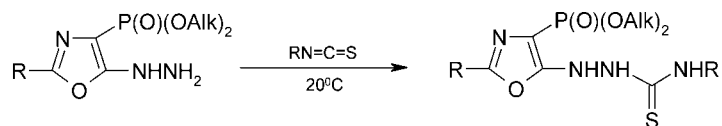


Схема 16

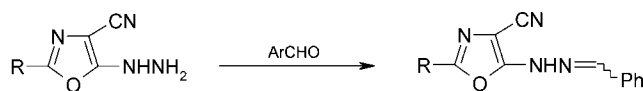


Схема 17

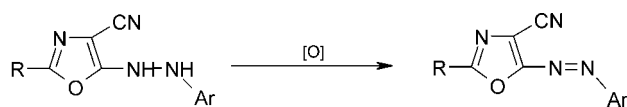


Схема 18

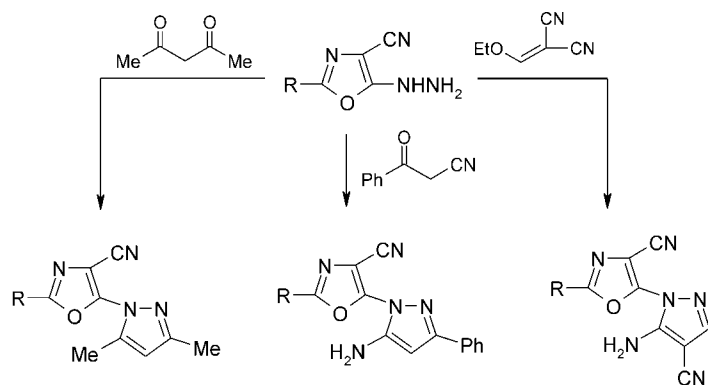


Схема 19

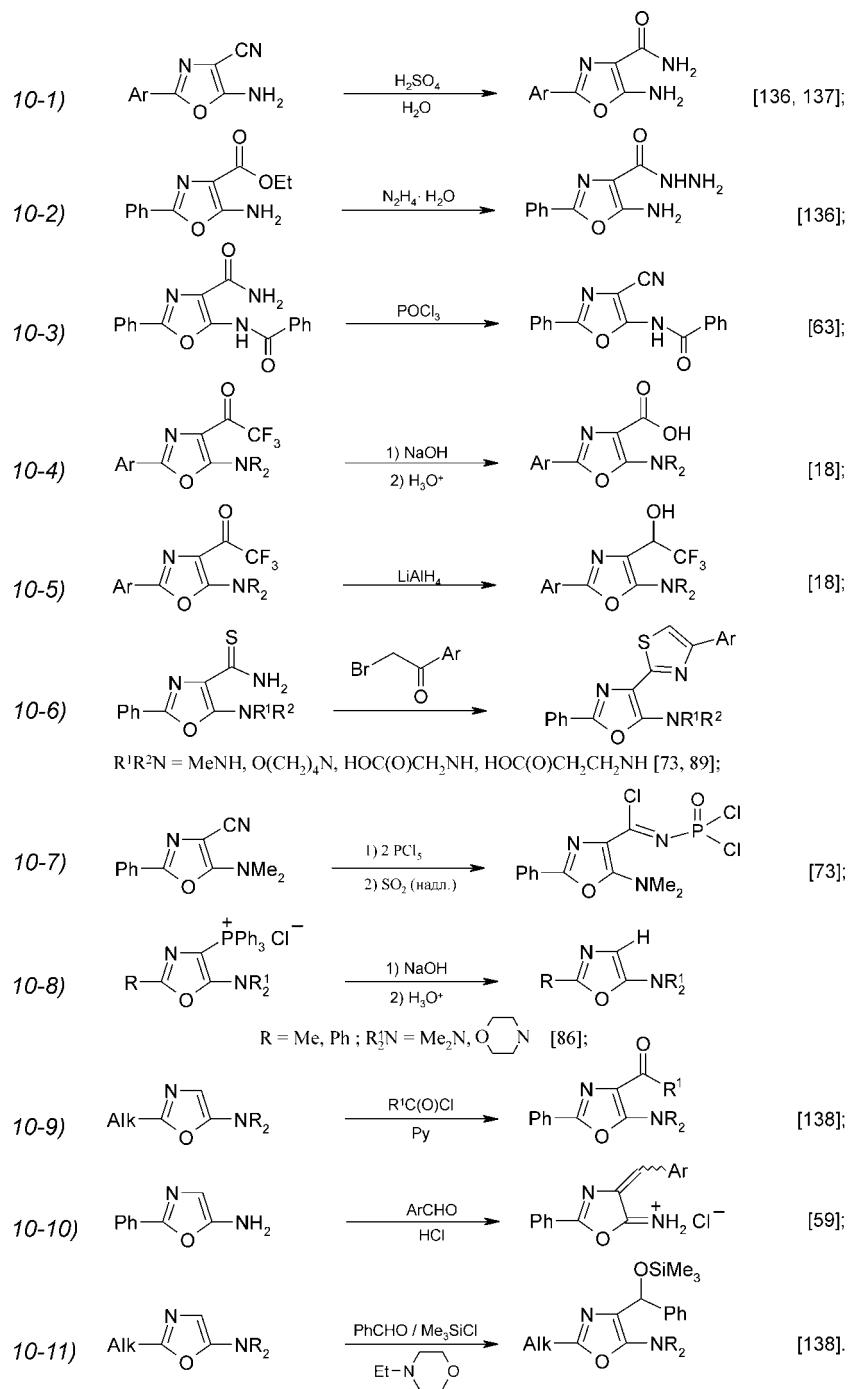


Схема 20

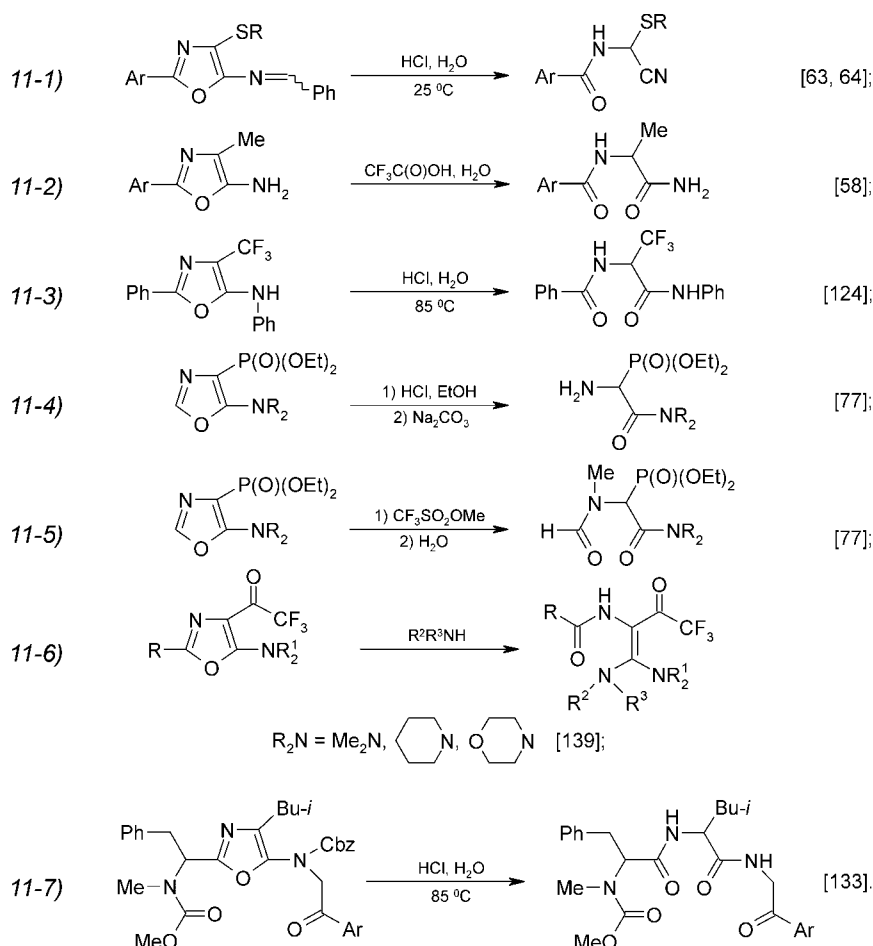


Схема 21

азотовмісної групи біля центру C^5 , слід зауважити, що вони нерідко ускладнюються розщепленням оксазольного кільця та подальшими перетвореннями, що буде розглянуто далі. А зараз зупинимось на розгляді модифікацій замісників у положенні 4 оксазольного кільця, які представлені на схемі 20.

При цьому зауважимо, що реакції 10-1÷10-8 хоча і пов'язані з тривіальними перетвореннями електроноакцепторних замісників у положенні C^4 оксазольного кільця при дії нуклеофілних та електрофільних агентів, все ж таки представляють значний препаративний інтерес. Разом з цим 5-аміно-1,3-оксазоли, що не містять замісників у положенні 4 і мають деякий надлишок електронної густини на центрі C^4 , у зв'язку з впливом сусідньої аміногрупи в положенні 5 здатні взаємодіяти з ацилюючими агентами та ароматичними альдегідами за напрямками 10-9÷10-11.

Електронодонорний вплив азотовмісних груп у положенні C^5 оксазольного кільця може сприяти також легкому розщепленню оксазольного кільця при дії кислот (схема 21). Особливо легко розщеплюються кислотами ті заміщені 5-аміно-1,3-оксазоли, які не містять сильних електроноакцепторних замісників біля центру C^4 (перетворення 11-1, 11-2). Разом з цим введення електроноакцептор-

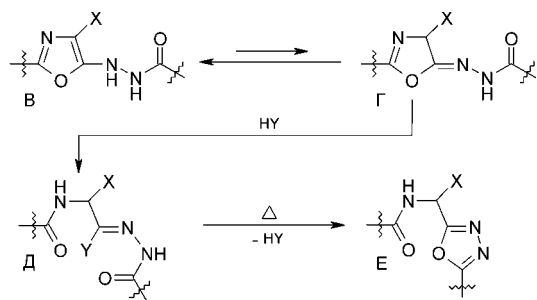
ної трифторацетильної групи в положення 4 сприяє легкому розщепленню оксазольного кільця первинними і вторинними високоосновними амінами (процес 11-6).

Деякі з розглянутих перетворень мають препаративне значення, так як приводять до цікавих похідних α -амінокислот (приклади 11-3÷11-5). До того ж нижче буде показано, що подібне розщеплення оксазольного кільця відіграє важливу роль у рециклізаціях.

Оскільки в положення чотири 5-амінооксазольного фрагменту вдалося ввести нітрильну та алкоксикарбонільну групи, стало можливим анелювати оксазольне кільце до азинових систем. Препаративне значення перетворень 12-1÷12-10 не викликає сумніву.

Особливо цікавою виявилася взаємодія 5-алкіламіно-2-феніл-4-ціано-1,3-оксазолів з пентахлоридом фосфору, що привела до одержання перших представників двоядерної фосфоромісної системи, яка включає оксазольне кільце, анельоване до 1,2-дигідро-1,3,2-діазафосфінового угруповання (перетворення 12-11).

Проте слід зауважити, що всі ці перетворення є частковими випадками, тому що нерідко застосовувались для енамінітрильних та енамінокарбонільних субстратів не тільки гетероциклічного,



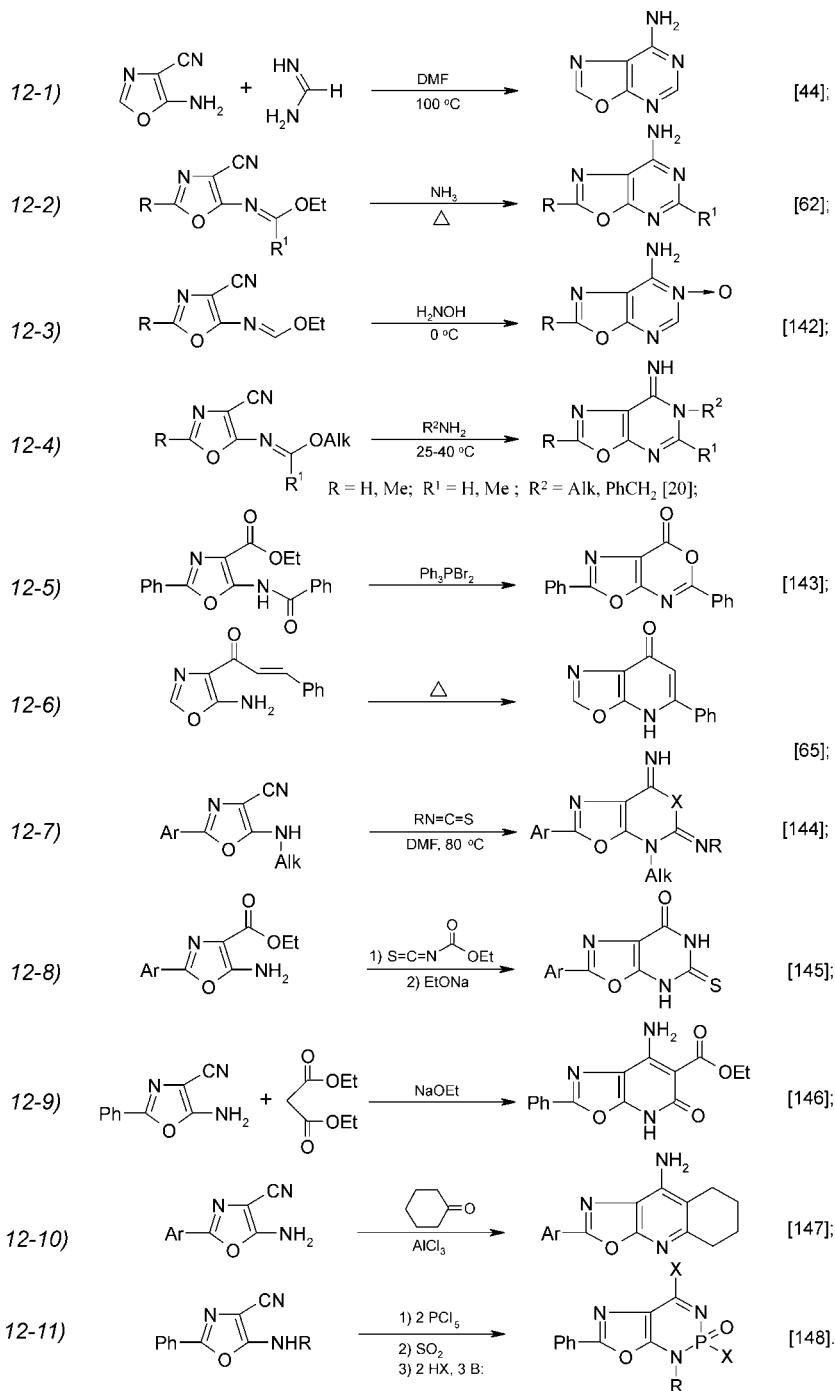
X = CN, C(O)OAlk, P(O)(OAlk)₂; Y = Hlg, OAlk.

Схема 22

але й ацикличного та карбоцикличного рядів (монографія [140]).

Значно специфічнішими перетвореннями є рециклізації похідних 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів, які представлені на схемі 24. В результаті цих перетворень оксазолне кільце зникає, а генерується ізоксазолне, 1,3,4-оксадіазолне, 1,3,4-тіадіазолне або піридинове ядро. В складних процесах 13-14-13-5 розщеплення оксазолного кільця пов'язано, можливо, з прототропією [90, 92, 141].

Спочатку ароматична структура (B) в результаті прототропії перетворюється на неароматичну



R = Me, PhCH₂; X = MeNH, PhCH₂NH, O(CH₂)₄N, (CH₂)₄N, PhCH₂S, 4-MeC₆H₄S

Схема 23

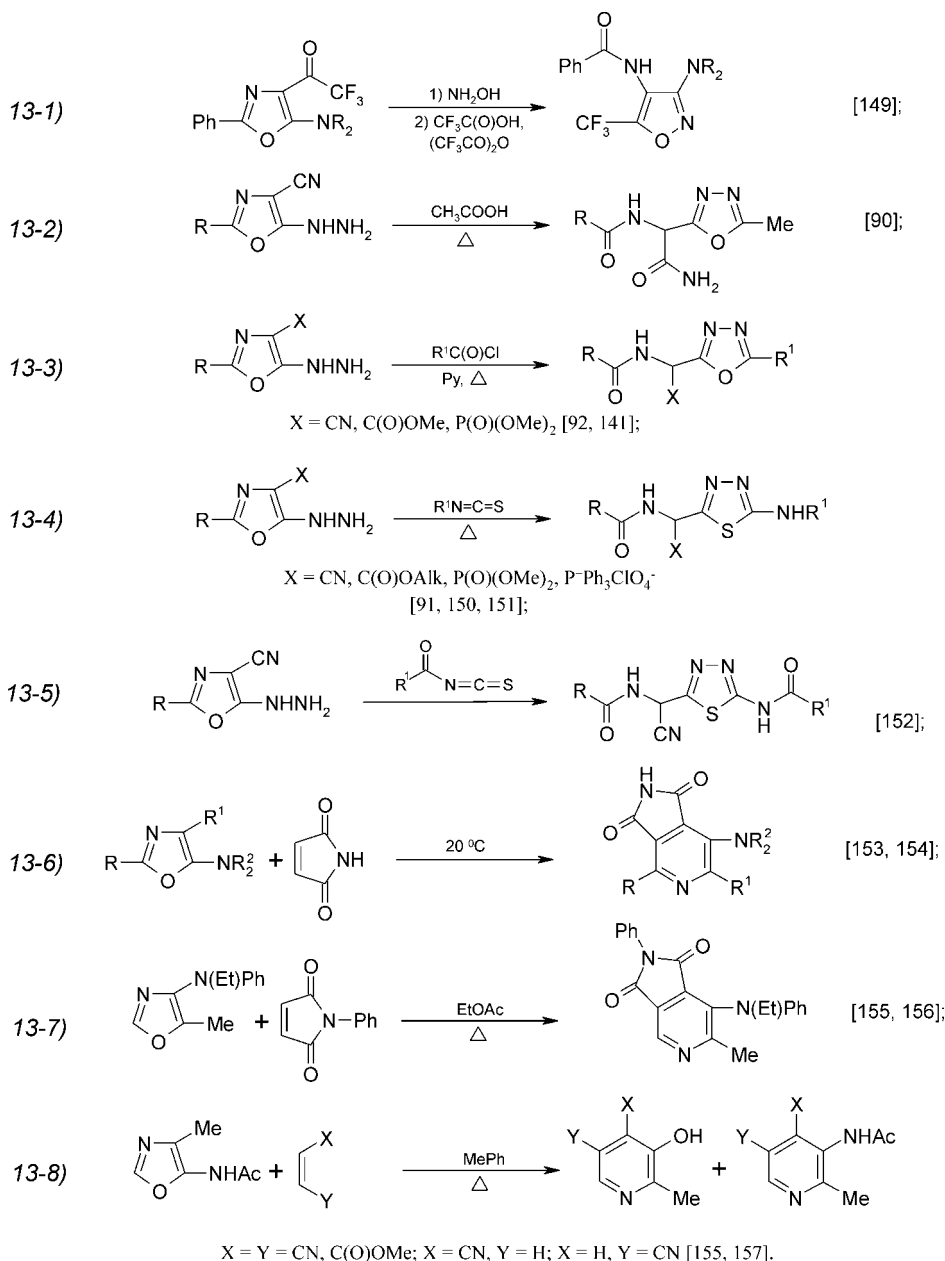


Схема 24

структуру (Г), здатну розщеплюватись сполуками з рухливим атомом водню і в подальшому знову циклізуватись (схема 22).

Разом з тим механізм рециклізації 13-6÷13-8 зовсім інший. Перша стадія — циклоприєднання

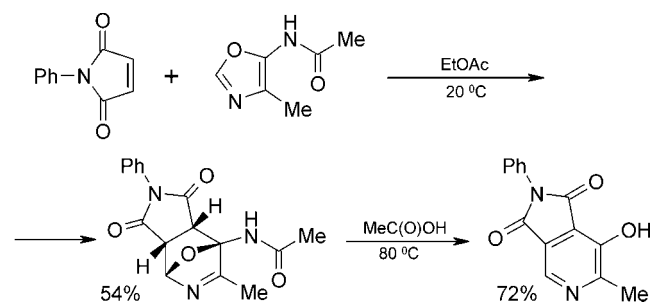


Схема 25

дієнофілів до похідних 5-аміно-1,3-оксазолу за Дільсом-Альдером, а потім подальше перетворення [4+2]-циклоадуктів з відщепленням води або інших сполук, що приводить до заміщених піридинів. Зауважимо, що всі ці дослідження почалися в кінці 1950-х років після того, як Г.Кондратьєва показала [158], що азадієнова система оксазолів, активована електродонорними замісниками в положенні С⁵, легко взаємодіє з дієнофілами з утворенням циклоадуктів. Протягом 1960-1990 рр. у літературі з'явилося більше 100 публікацій з цього приводу, які добре узагальнені в ряді оглядів [5, 6]. Тому немає сенсу розглядати давні роботи, а звернемо увагу на відносно нові статті японських дослідників 1983-1987 рр. [155, 156]. Так, при взаємодії 5-ацетиламіно-4-метил-1,3-оксазолу з N-фенілмалеїнамідом при 20 °С вдалося виділити

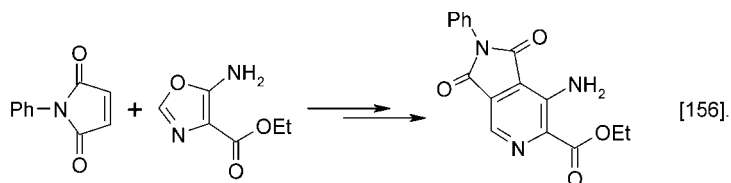


Схема 26

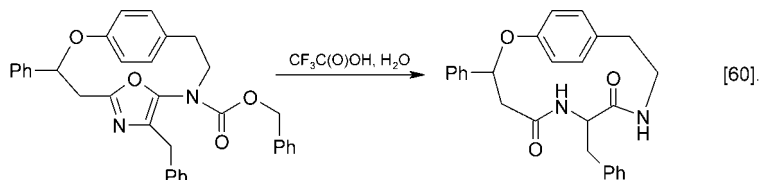


Схема 27

ендо-циклоадукт [155], який при нагріванні в оцтовій кислоті відщеплює ацетамід і перетворюється на відповідну похідну 3-гідроксипіридину за схемою 25.

Недавно вдалося встановити також, що в реакцію Дільса-Альдера вступають деякі 5-аміно-1,3-оксазоли з сильними електроноакцепторними замісниками в положенні С⁴, наприклад, схема 26.

Знайдені також випадки внутрішньомолекулярної реакції Дільса-Альдера за участю своєрідних похідних 5-аміно-1,3-оксазолу, які містять відповідні ненасичені фрагменти в ациламінних залишках [156]. Зауважимо нарешті, що здатність 5-аміно-1,3-оксазольного фрагменту до легкого розщеплення в кислотному середовищі була використана для модифікації деяких макроциклів, наприклад, схема 27.

Таким чином, сфера застосування похідних 5-аміно- та 5-гідразино-1,3-оксазолів у синтезах різноманітних гетероциклічних структур, що вже не містять оксазольного кільця, вже зараз не є вузькою і до того ж її вдасться розширити, очевидно, вже в недалекому майбутньому.

1.3. Біоактивність похідних 5-аміно-1,3-оксазолу

Ще на початку 1950-х років Дж. Корнфорт — один із найвідоміших дослідників хімії оксазолу — звернув увагу на те, що похідні оксазолу лише зрідка зустрічаються в природних об'єктах і тому не є, на його думку, перспективними для пошуку біоактивних препаратів [3]. Проте новітні дослідження, виконані головним чином за останні 30 років, показали, що різноманітні бактерії та морські організми продукують чимало антибіотиків окса-

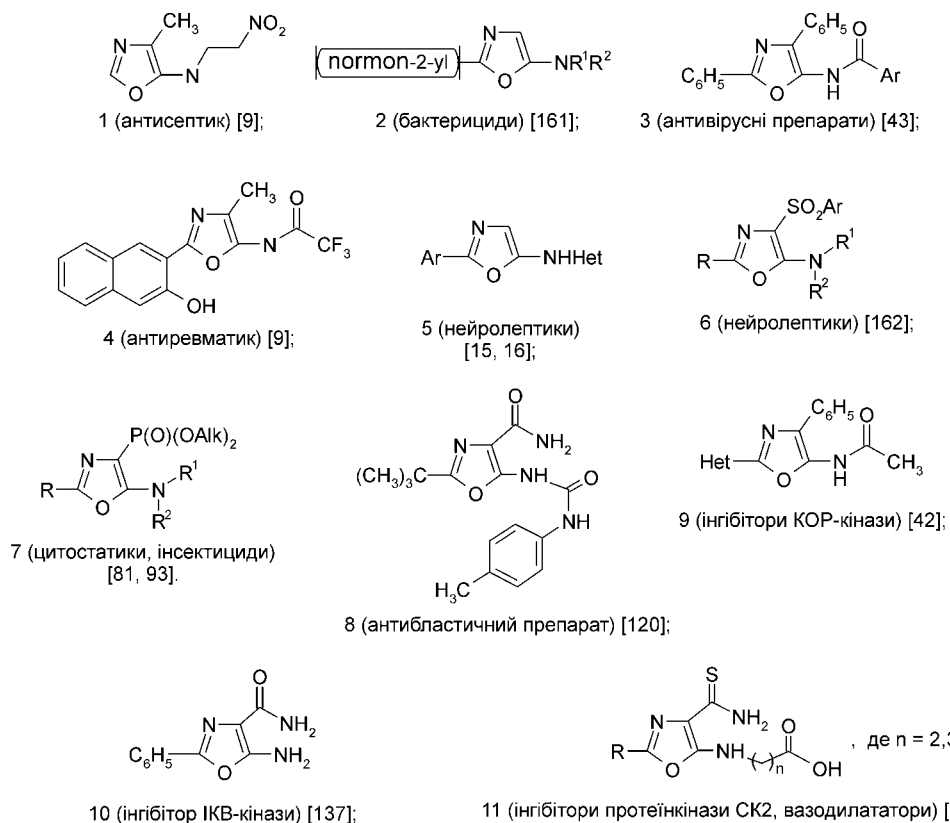


Схема 28

зольної природи. Крім цього вже зараз відомі численні синтетичні біорегулятори оксазольного ряду, які проявляють високу антимікробну, цитостатичну, імуностимулюючу, нейролептичну, протизапальну, анальгетичну та антидіабетичну активність (огляди [5, 7-9, 159]), та дисертаційна робота [160].

Детальний розгляд біологічних властивостей широкого кола заміщених оксазолів виходить за рамки цього огляду. Лише коротко вкажемо на біоактивність невеликої групи синтетичних оксазолів, представлених на схемі 28.

Як видно зі схеми, навіть нескладні за будовою похідні 5-аміно-1,3-оксазолу проявляють бактеріцидну (сполуки **1,2**), антивірусну (препарат **3**) або антиревматичну (сполука **4**) активність. До того ж препаратам (**5,6**) притаманна виражена седативна дія на центральну нервову систему. Разом з цим деякі фосфорорвмісні 5-аміно-1,3-оксазоли (**7**) є інсектицидами. Для них характерна також висока антибластична активність, так як вони пригнічують розвиток лімфосаркоми Пліса та карциноми Герена значно активніше, ніж 6-меркаптопурин, який широко застосовується в онкологічній практиці [93].

Серед інших похідних 5-аміно-1,3-оксазолу вдалося знайти інгібітори КОР-кінази (сполука **9**), ІКВ-кінази (сполука **10**) та протеїнкінази СК2 людини (сполука **11**). До того ж остання з них проявила значний вплив на тонус ізольованих сегментів каротидних артерій кроликів.

Таким чином, протягом останнього 20-ліття стало очевидним, що серед похідних оксазолу, які ще не так давно вважалися неперспективними для пошуку різних біорегуляторів, насправді знаходиться значна кількість ефективних медпрепаратів та пестицидів. Для їх виявлення, на наш погляд, варто, насамперед, розвивати синтези та біологічні випробування 5-функціональних похідних 1,3-оксазолу, які досліджені значно менше, ніж 2- та 4-заміщені аналоги.

Все це свідчить про те, що заміщені 5-аміно- і 5-гідразино-1,3-оксазоли є перспективними об'єктами органічної та біоорганічної хімії і заслуговують на подальше комплексне дослідження як хіміками, так і біологами.

Висновки

Зроблений детальний огляд літератури стосовно способів одержання та перетворень 5-аміно- і 5-гідразино-1,3-оксазолів.

Література

1. Willey R.H. // *Chem. Rev.* — 1945. — Vol. 37. — P. 401-442.
2. Cornforth J.W. *Oxazoles and Oxazolones*. In: *The Chemistry of Penicillin* / Ed. H.T. Clazke. — N.J.: Princeton University Press, 1949. — P. 688-848.
3. Корнфорт Дж. Оксазол и его производные. В кн.: *Гетероциклические соединения* / Под ред. Р.Эльдерфилда. — М.: ИЛ, 1961. — Т. 5. — С. 242-339.
4. Lakhan R., Ternai B. *Advances in Oxazole Chemist*. In: *Advances in Heterocyclic Chemistry* / Ed. A.R.Katritzky, A.J.Boulton. — N.Y.: Academic Press, 1974. — Vol. 17. — P. 99-211.
5. Turchi I.J., Dewar M.J.S. // *Chem. Rev.* — 1971. — Vol. 75, №4. — P. 389-433.
6. Boyd G.V. *Oxazoles and their Benzoderivatives*. In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / Ed. A.R.Katritzky. — N.Y.: Pergamon Press, 1984. — Vol. 6, Part 4B. — P. 177-234.
7. Turchi I.J. *Oxazoles*. In: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* / Ed. I.J.Turchi. — N.Y.: John Wiley, 1986. — Vol. 45. — 1064 p.
8. Драч Б.С. // *ХГС.* — 1989. — №6. — С. 723-735.
9. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б., Зябрев В.С. *Новые достижения в химии функциональных производных оксазола* // Тр. Второй Междунар. конф. "Химия и биологическая активность кислород- и серосодержащих гетероциклов". — М., 2003. — Т. 1. — С. 58-73.
10. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б. *Фосфониевые реагенты для синтеза производных азотистых гетероциклов* // Матер. Первой Междунар. конф. "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов". — М., 2001. — Т. 1. — С. 69-78.
11. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б. // *ЖОХ.* — 2002. — Т. 72, №11. — С. 1764-1790.
12. Пільо С.Г. *Синтези нових похідних азолів на основі 2-ациламіно-3,3-дихлоракрилонітрилів та їх аналогів: Дис. ... канд. хім. наук.* — К., 2002. — 137 с.
13. Головченко О.В. *Синтези нових біорегуляторів азольного ряду на основі 4,5-ди-функціональнозаміщених оксазолів: Дис. ... канд. хім. наук.* — К., 2004. — 145 с.
14. Granacher Ch. // *Helv. Chim. Acta.* — 1925. — Bd. 8 — S. 865-875.
15. Pat. United States 3,717,642 C 07 D 85/44. *N-Quinoline-5-aminooxazoles-4-Claims* / Von Strandtmann M. Filed June 9, 1971. Patented Feb. 20, 1973.
16. Pat. United States 3,624,097 C 07 D 31/42. *N-Pyridine-5-aminooxazoles-4-Claims* / Von Strandtmann M. Filed July 22, 1969. Patented Nov. 30, 1971.
17. Glennon R.A. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1975. — Vol. 12, №1. — P. 135-138. — *РЖ Химия.* — 1975. — Т. 24. — 24Ж301.
18. Clerin D., Fleury J.-P. // *Bull. de la Soc. Chim. de France.* — 1973. — №11. — P. 3134-3142.
19. Clerin D., Fleury J.-P. // *Bull. de la Soc. Chim. de France.* — 1973. — №11. — P. 3127-3134.

20. Ohtsuka Y. // *Bull. Chem. Soc. Japan*. — 1973. — Vol. 46. — P. 506-509.
21. Кондратьева Г.Я., Айтжанова М.А., Богданов В.С. и др. // *Изв. АН СССР, сер. Химия*. — 1978. — №4. — С. 894-898.
22. Кондратьева Г.Я., Айтжанова М.А., Богданов В.С. и др. // *Изв. АН СССР, сер. Химия*. — 1978. — №5. — С. 1111-1118.
23. Dewynter G., Hajri A.H., Toupet L. et al. // *Synthesis Commun.* — 2000. — Vol. 30, №14. — P. 2541-2548.
24. Bienert M., Koller G., Wohlfeil R. et al. // *J. prakt. Chemie*. — 1979. — Vol. 321, №5. — S. 721-740.
25. Lipshutz B.H., Hungate R.W., McCarthy K.E. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1983. — Vol. 105, №26. — P. 7703-7713.
26. Fu J.-M., Castelhana A.L. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1998. — Vol. 8. — P. 2813-2816.
27. Falorni M., Giacomelli G., Porcheddu A. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2000. — P. 3217-3222.
28. Chupp J.P., Leschinsky K.L. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1980. — Vol. 17. — P. 705-709.
29. Zhao G., Sun X., Bienayme H. et al. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 2001. — Vol. 123, №27. — P. 6700-6701.
30. Bughin C., Masson G., Jieping Z. // *J. Org. Chem.* — 2007. — Vol. 72, №5. — P. 1826-1829.
31. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. // *J. of The Chem. Soc., Chem. Commun.* — 1972. — №12. — P. 705-706.
32. Piralì T., Tron G.C., Zhu J. // *Organ. Lett.* — 2006. — Vol. 8, №18. — P. 4145-4148.
33. Lobregat V., Alcaraz G., Bienayme H. et al. // *Chem. Commun.* — 2001. — P. 817-818.
34. Deyrup J.A., Killion K.K. // *J. of Heterocyclic Chem.* — 1972. — Vol. 9, №5. — P. 1045-1048.
35. Schnell M., Ramm M., Koeckritz A. // *J. Prakt. Chem. Chem.-Ztg.* — 1994. — Vol. 336, №1. — P. 29-37.
36. Chupp J.P., Leschinsky K.L. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1980. — Vol. 17. — P. 711-715.
37. Solomon D.M., Razia K., Kaminski J.I. // *Heterocycles*. — 1987. — Vol. 26, №3. — P. 651-674. — *РЖ Химия*. — 1988. — №5. — 5Ж319.
38. Rachon J., Schollkopf U. // *J. Liebigs Ann. Chem.* — 1981. — P. 1693-1698.
39. Zhou X.-T., Lin Y.-R., Dai L.-X. et al. // *Tetrahedron*. — 1998. — Vol. 54. — P. 12445-12456.
40. Cuny G., Gamez-Montano R., Zhu J. // *Tetrahedron*. — 2004. — Vol. 60. — P. 4879-4885.
41. Wang Q., Xia Q., Ganem B. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — Vol. 44. — P. 6825-6827.
42. Fraley M.E., Arrington K.L., Hambaugh S.R. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — Vol. 13. — P. 2973-2976.
43. Heal W., Thompson M.J., Mutter R. et al. // *J. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 50, №6. — P. 1347-1353.
44. Ferris J.P., Orgel L.E. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1966. — Vol. 88, №16. — P. 3829-3832.
45. Pat. United States 3,670,007 C 07 C 121/20. Aminomalonitrile and method of preparation thereof / Ferris J.P. Filed Nov. 21, 1967. Patented June 13, 1972.
46. Freeman F., Kim D.S.H.L. // *Tetrahedron Lett.* — 1989. — Vol. 30, №20. — P. 2631-2632.
47. McEwen W.E., Grossi A.V., MacDonald R.J. et al. // *J. Org. Chem.* — 1980. — Vol. 45, №7. — P. 1301-1308.
48. Freeman F., Chen T., van der Linden J.B. // *Synthesis*. — 1997. — P. 861-862.
49. Jeong S., Chen X., Harran G. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, №24. — P. 8640-8641.
50. Cook A.H., Hunter G.D. // *J. Chem. Soc.* — 1952. — P. 3789-3796.
51. Alves M.J., Al-Duaij O.Kh., Booth B. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. — 1994. — №24. — P. 3571-3577.
52. Lichtenberger J., Fleury J.-P. // *Bull. Soc. Chim. France*. — 1956. — №11. — P. 1184-1192.
53. Kille G., Fleury J.-P. // *Bull. Soc. Chim. France*. — 1967. — №12. — P. 4619-4624.
54. Cook A.H., Harris G., Levy A.L. // *J. Chem. Soc.* — 1949. — P. 3227-3235.
55. Franchetti P., Cristalli G., Grifantini M. et al. // *J. Med. Chem.* — 1990. — Vol. 33. — P. 2849-2852.
56. Poupaert J., Bruylants A., Crooy P. // *Synthesis*. — 1972. — №11. — P. 622-624.
57. Шаблыкин О.В., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 2007. — Т. 77, №7. — С. 1226-1227.
58. Fleury J.-P., Baysang A., Clerin D. // *Bull. Soc. Chim. France*. — 1969. — №11. — P. 4108-4111.
59. Fleury J.-P., Baysang A. // *Bull. Soc. Chim. France*. — 1969. — №11. — P. 4102-4108.
60. Lipshutz B.H., Huff B.E., McCarthy K.E. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1990. — Vol. 112, №19. — P. 7032-7041.
61. Verschave P., Vekemans J., Hoornaert G. // *Tetrahedron*. — 1984. — Vol. 40, №12. — P. 2395-2404.
62. Ohtsuka Y. // *Bull. Chem. Soc. Japan*. — 1970. — Vol. 43. — P. 187-191.
63. Martin A.R., Ketcham R. // *J. Org. Chem.* — 1966. — Vol. 31. — P. 3612-3615.
64. Shah V.P., Lam G., Ketcham R. // *J. Med. Chem.* — 1971. — Vol. 14, №5. — P. 456-458.
65. Swellem R.H., Allam Y.A., Nawwar G.A.M. // *Z. Naturforsch. B*. — 1999. — Vol. 54, №9. — P. 1197-1201.
66. Кислый В.П., Данилова Е.Б., Семенов В.В. и др. // *Изв. Акад. наук, сер. хим.* — 2006. — №10 — С. 1773-1780.
67. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1976. — Vol. 24, №5. — P. 924-940.
68. Matsumura K., Shimadzu H., Miyashita O. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1976. — Vol. 24, №5. — P. 941-947.
69. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Кисиленко А.А. и др. // *ЖОрХ*. — 1973. — Т. 9, №9. — С. 1818-1824.
70. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Лавренюк Т.Я. // *ЖОрХ*. — 1974. — Т. 10, №6. — С. 1271-1274.
71. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1977. — Т. 13, №7. — С. 1398-1404.
72. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1978. — Т. 14, №3. — С. 501-507.
73. Шаблыкін О.В. Синтези похідних 5-аміно- та 5-гідразіно-1,3-оксазолів з потенційними біорегуляторними властивостями: Дис. ... канд. хім. наук. — К., 2008. — 145 с.

74. Драч Б.С., Миськевич Г.Н. // *ЖОрХ*. — 1974. — Т. 10, №11. — С. 2315-2319.
75. Драч Б.С., Миськевич Г.Н., Мартынюк А.П. // *ЖОрХ*. — 1978. — Т. 14, №3. — С. 508-513.
76. Сеферов С.О., Харченко А.В., Драч Б.С. // *Докл. АН УССР, Сер. Б.* — 1990. — №7. — С. 59-61.
77. Rohr G., Schnell M., Kockritz A. // *Synthesis*. — 1992. — №8. — P. 1031-1034.
78. Червоний В.А., Харченко А.В., Драч Б.С. // *ЖОрХ*. — 1988. — Т. 24, №2. — С. 453-454.
79. Драч Б.С., Свиридов Э.П. // *ЖОХ*. — Т. 43, №7. — С. 1648-1649.
80. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Шатурский Я.П. // *ЖОХ*. — 1975. — Т. 44, №8. — С. 1712-1715.
81. А.с. 488527 СССР, А 01 №9/36. Инсектоакарицид / Г.В.Протопопова, А.Д.Дзюбан, Н.И.Нестеренко и др. / Заявл.: 27.03.74. Оpubл.: 23.06.1975.
82. Scheidecker S., Kockritz A., Schnell M. // *J. prakt. Chemie*. — 1990. — Vol. 332, №6. — S. 968-976.
83. Rohr G., Kockritz A., Schnell M. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. — 1992. — Vol. 71. — P. 157-163.
84. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Кирсанов А.В. // *ЖОХ*. — 1975. — Т. 45, №1. — С. 12-16.
85. Мартынюк А.П., Броварец В.С., Лобанов О.П. и др. // *ЖОХ*. — 1983. — Т. 54, №10. — С. 2186-2199.
86. Броварец В.С., Лобанов О.П., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 1983. — Т. 53, №9. — С. 2015-2020.
87. Лобанов О.П., Мартынюк А.П., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 1980. — Т. 50, №10. — С. 2248-2257.
88. Iyata T., Yamashita T., Kashiuchi M. et al. // *Bull. Chem. Soc. Japan*. — 1984. — Vol. 57, №9. — P. 2450-2455.
89. Шабликін О.В., Кухаренко О.П., Яковенко І.Н. та ін. // *Ukr. Bioorg. Acta*. — 2008. — Т. 6, №1. — С. 28-36.
90. Пильо С.Г., Броварец В.С., Виноградова Т.К. и др. // *ЖОХ*. — 2001. — Т. 71, №2. — С. 310-315.
91. Golovchenko A.V., Pilyo S.G., Brovarets V.S. et al. // *Synthesis*. — 2003. — №18. — P. 2851-2857.
92. Головченко А.В., Пильо С.Г., Броварец В.С. и др. // *ЖОХ*. — 2005. — Т. 75, №3. — С. 461-467.
93. Броварец В.С., Выджак Р.Н., Пильо С.Г. и др. // *ЖОХ*. — 2001. — Т. 71, №11. — С. 1822-1824.
94. Kockritz A., Schnell M. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. — 1993. — Vol. 83. — P. 125-133.
95. Броварец В.С., Пильо С.Г., Романенко Е.А. и др. // *ЖОХ*. — 1998. — Т. 68, №2. — С. 347-248.
96. Броварец В.С., Пильо С.Г., Чернега А.Н. и др. // *ЖОХ*. — 1999. — Т. 69, №10. — С. 1646-1651.
97. Alves M.J., Al-Duaij O.Kh., Booth B. et al. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. — 1994. — №24. — P. 3571-3577.
98. Выджак Р.Н., Данилова А.А., Киселев В.В. и др. // *ЖОХ*. — 2005. — Т. 75, №6. — С. 1002-1006.
99. Выджак Р.Н., Броварец В.С., Пильо С.Г. и др. // *ЖОХ*. — 2002. — Т. 72, №2. — С. 226-230.
100. Броварец В.С., Выджак Р.Н., Виноградова Т.К. и др. // *ЖОХ*. — 1994. — Т. 64, №6. — С. 1048.
101. Броварец В.С. // *ЖОХ*. — 1998. — Т. 68, №1. — С. 167-168.
102. Clerici F., Destro R., Erba E. et al. // *Heterocycles*. — 1988. — Vol. 27, №6. — P. 1411-1419.
103. Bansal R.K., Karaghiosoff K., Schmidpeter A. // *Chem. Ber.* — 1988. — Bd. 121. — S. 2067-2069.
104. Pat. United States Office 3,290,326. Esters of 4-lower alkyl-5-oxazole-carbamic acid and intermediates therefor / M.Hoffer Filed Aug. 17, 1964, Ser. №389,829. (Cl. 260-307). Pat. Dec. 6, 1966.
105. Lichtenberger J., Fleury J.-P. // *Bull. Soc. Chim. France*. — 1955. — №11. — P. 1320-1326.
106. Hujundzic N., Kobrehel G., Banic Z. et al. // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* — 1995. — Vol. 30, №6. — P. 455-469.
107. Burger K., Geith K., Hob E. // *Synthesis*. — 1990. — P. 352-356.
108. Von Jackson B., Gakis N., Marky M. et al. // *Helv. Chim. Acta*. — 1972. — Vol. 55, Fasc. 3, №94. — P. 916-918.
109. Person H., Tonnard F., Foucaud A. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 1973. — №27. — P. 2495-2498.
110. Person H., Luanglath K., Baudru M. et al. // *Bull. Soc. Chim. France*. — 1976. — №11-12. — P. 1989-1992.
111. Dietliker K., Stegmann W., Heimgartner H. // *Heterocycles*. — 1980. — Vol. 14, №7. — P. 929-934. — *РЖ Химия*. — 1981. — №11. — 11Ж44.
112. Higashino T., Sato S., Suge H. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1987. — Vol. 35, №12. — P. 4803-4812.
113. Tanji K.-I., Sato S., Kanamaru Y. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1992. — Vol. 40, №2. — P. 513-517.
114. Katrizky A.R., Wu H., Xie L. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1995. — Vol. 32. — P. 1651-1652.
115. Spry D.O., Snyder N.J., Bhala A.R. // *Heterocycles*. — 1987. — Vol. 26, №11. — P. 2911-2920.
116. Miyashita A., Sato S., Taido N. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1990. — Vol. 38, №1. — P. 230-233.
117. Hirobe M., Sato R., Okamoto T. // *Yakugaku Zasshi*. — 1971. — Vol. 91, №8. — P. 834-840. — *С.А.* — 1971. — 75. — 129699n.
118. Dounchis H. // *J. Org. Chem.* — 1972. — Vol. 37, №16. — P. 2583-2587.
119. Dewar M.J.S., Turchi I.J. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1974. — Vol. 96, №19. — P. 6148-6152.
120. Nolt M.B., Smiley M.A., Varga S.L. et al. // *Tetrahedron*. — 2006. — Vol. 62. — P. 4698-4704.
121. Turchi I.J., Maryanoff C.A. // *Synthesis Commun.* — 1983. — P. 837-839.
122. Ottlinger R., Burger K., Goth H. // *Tetrahedron Lett.* — 1978. — №50. — P. 5003-5006.
123. Burger K., Hubl D., Geith K. // *Synthesis*. — 1988. — P. 194-198.
124. Burger K., Hob E., Gaa K. et al. // *Z. Naturforsch.* — 1991. — Vol. 46, №3. — P. 361-384.
125. Burger K., Ottlinger R., Goth H. et al. // *Chem. Ber.* — 1982. — Bd. 115. — S. 2494-2507.
126. Кошелев В.М., Трусканова Т.Д., Черстков В.Ф. и др. // *Изв. Акад. наук, сер. Химия*. — 2005. — №7. — С. 1626-1629.

127. Броварец В.С., Лобанов О.П., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 1982. — Т. 52, №6. — С. 1438-1439.
128. Nishivaki T., Fujiyama F. // *J. Chem. Soc., Perkin I*. — 1972. — P. 1456-1459.
129. Wamhoff H. // *Chem. Ber.* — 1972. — Bd. 105. — S. 748-752.
130. Higashino T., Sato S., Suge H. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1988. — Vol. 36, №3. — P. 930-939.
131. Hofle G. // *Tetrahedron Lett.* — 1974. — №4. — P. 347-350.
132. Cook A.H., Harris G. // *J. Chem. Soc.* — 1949. — P. 3236-3241.
133. Lipshutz V.H., Hungate R.W., McCarthy K.E. // *Tetrahedron Lett.* — 1983. — Vol. 24, №47. — P. 5155-5158.
134. Шаблыкин О.В., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 2007. — Т. 77, №5. — С. 842-845.
135. Шаблыкин О.В., Броварец В.С. // *ЖОХ*. — 2007. — Т. 77, №8. — С. 1403-1404.
136. Jansen A.B.A., Szelke M. // *J. Chem. Soc.* — 1961. — P. 405-411.
137. Morwick T., Berry A., Brickwood J. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49, №10. — P. 2898-2908.
138. Wang Q., Ganem B. // *Tetrahedron Lett.* — 2003. — №44. — P. 6829-6832.
139. Clerin D., Meyer V., Fleury J.-P. // *Bull. Soc. Chim. France.* — 1976. — №11-12. — P. 2053-2058.
140. Бабичев Ф.С., Шарянин Ю.А., Промоненков В.К. и др. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп.* — К.: Наукова думка, 1987. — 236 с.
141. Броварец В.С., Пильо С.Г., Попович Т.П. и др. // *ЖОХ*. — 2001. — Т. 71, №11. — С. 1930-1931.
142. Ohtsuka Y., Sugimoto K. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1970. — Vol. 43. — P. 3305-3306.
143. Ming Y.-f., Horlemann N., Wamhoff H. // *Chem. Ber.* — 1987. — Bd. 120. — S. 1427-1431.
144. Головченко О.В., Броварец В.С., Пильо С.Г. та ін. // *Доп. Нац. акад. України.* — 2003. — №9. — С. 141-143.
145. Cabon G., Gaucher B., Gegout A. et al. // *Chimia Inter. J. of Chem.* — 2003. — Vol. 57, №5. — P. 248-554.
146. Cacciari B., Spalluto G. // *Synthesis Commun.* — 2006. — Vol. 36, №9. — P. 1177-1183.
147. Marko J.L., de los Rios C., Garcia A.G. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12. — P. 2199-2218.
148. Shablykin O.V., Gakh A.A., Brovarets V.S. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2008. — Vol. 19, №5. — P. 506-511.
149. Clerin D., Fleury J.-P., Fritz H. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1976. — Vol. 13, №4. — P. 825-828. — *РЖ Химия*. — 1977. — 13. — 13Ж296.
150. Головченко А.В., Пильо С.Г., Броварец В.С. и др. // *ЖОХ*. — 2003. — Т. 73, №11. — С. 1933-1934.
151. Golovchenko A.V., Pilyo S.G., Brovarets V.S. et al. // *Heteroatom Chem.* — 2004. — Vol. 15, №6. — P. 454-458.
152. Шаблыкин О.В., Головченко А.В., Броварец В.С., Драч Б.С. // *ЖОХ*. — 2007. — Т. 77, №5. — С. 837-841.
153. Кондратьева Г.Я., Айтжанова М.А., Богданов В.С. // *Изв. АН СССР, сер. Химия.* — 1976. — №9. — С. 2146-2147.
154. Кондратьева Г.Я., Айтжанова М.А., Богданов В.С. и др. // *Изв. АН СССР, сер. Химия.* — 1979. — №6. — С. 1313-1322.
155. Shimada S. // *J. Heterocyclic Chem.* — 1987. — Vol. 24. — P. 1237-1241.
156. Shimada S., Tojo T. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1983. — Vol. 31, №2. — P. 4247-4258. — *РЖ Химия*. — 1984. — 14. — 14Ж295.
157. Пучнова В.Л., Лукьянец Е.А. // *ХГС*. — 1970. — №2. — С. 327-329. — *РЖ Химия*. — 1971. — 7Ж409.
158. Кондратьева Г.Я. // *Изв. АН СССР, ОХН*. — 1959. — №3. — С. 484-490.
159. Negwer M. *Organic-chemical drugs and their synonyms (an international survey), 7-th revised and enlarged edition.* — Berlin: Acad. Verl., 1994. — Vol. 1-4. — 4284 p.
160. Броварец В.С. *Синтези біорегуляторів гетероциклічної природи на основі ациламінозаміщених вінілфосфонієвих солей та їх аналогів: Дис. ... докт. хім. наук.* — К., 1999. — 378 с.
161. Brown P., Davies D.T., O'Hanlon P.J. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39, №2. — P. 446-457.
162. Ger Appl. DE — 858593. *New sulfonyloxazolamine derivatives are 5-HT6 ligands — useful for the treatment of e.g. psychoses, schizophrenia, manic depression, Parkinson's disease, ALS, Alzheimer's disease, Huntington's disease, bulimia, anorexia nervosa and premenstrual syndrome / H.Greiner, G.Bartoszyk, H.Boettcher, G.Barnickel, B.Cezanne.* — Заявл.: 18.11.1998. Оубл.: 21.06.2000. — *Derwent World Drug Index*, 1996. — №WD-2000-009822.

Надійшла до редакції 04.06.2009 р.

THE EFFICIENT SYNTHESIS OF 3-R-6-THIO-6,7-DIHYDRO-2H-[1,2,4]TRIAZINO[2,3-c]-QUINAZOLINE-2-ONES AND THEIR DERIVATIVES, ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY

G.G.Berest, O.Yu.Voskoboynic, S.I.Kovalenko, R.S.Sinyak, I.V.Omelchenko*, O.V.Shishkin*, O.Z.Komarovska-Porokhnyavets**, V.P.Novikov**

Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporozhye State Medical University
69035, Zaporozhye, Mayakovskiy av., 26. E-mail: kovalenkoserhiy@gmail.com

* SSI "Institute for Single Crystals", National Academy of Sciences of Ukraine

** Department of Technology of Biological Active Substances, Pharmacy and Biotechnology

Keywords: 6-R-3-(2-aminophenyl)-[1,2,4]-triazin-5-ones; heterocyclisation; 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones; antimicrobial and antifungal activity

The reaction of 6-R-3-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5-ones (2) with carbon bisulphide leads to formation of potassium salts of 3-substituted 6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones in the presence of potassium hydroxide or its "synthetic equivalent" potassium ethylxanthogenate in alcohols. Their alkylation with chloracetic acid and its substituents occurs regioselectively. The structure of the compounds synthesized was confirmed by spectral data and X-ray diffraction analysis. The antimicrobial and antifungal activity of the compounds synthesized was tested against *Escherichia coli*, *Aspergillus niger*, *Mycobacterium luteum*, *Candida albicans* and *Candida tenuis*.

ЕФЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ 3-R-6-ТІО-6,7-ДИГІДРО-2H-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-c]-ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ, АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТА АНТИФУНГІЦИДНА АКТИВНІСТЬ

Г.Г.Берест, О.Ю.Воскобойник, С.І.Коваленко, Р.С.Синяк, І.В.Омельченко, О.В.Шишкін, О.З.Комаровська-Порохнявець, В.П.Новиков

Реакція 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-триазин-5-онов (2) з сірковуглецем в етанолі у присутності калію гідроксиду або його "синтетичного еквіваленту" — калію етилксантогенату у спиртах призводить до утворення калієвих солей 3-заміщених 6-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-онів. Алкілювання калієвих солей 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-онів хлороцтовою кислотою та її заміщеними проходить S-регіоселективно. Структура синтезованих сполук підтверджена спектральними і рентгеноструктурними методами аналізу. Антибактеріальна і антифунгіцидна активність синтезованих сполук вивчена на *Escherichia coli*, *Niger Aspergillus*, *Mycobacterium luteum*, *Candida albicans* і *Candida tenuis*.

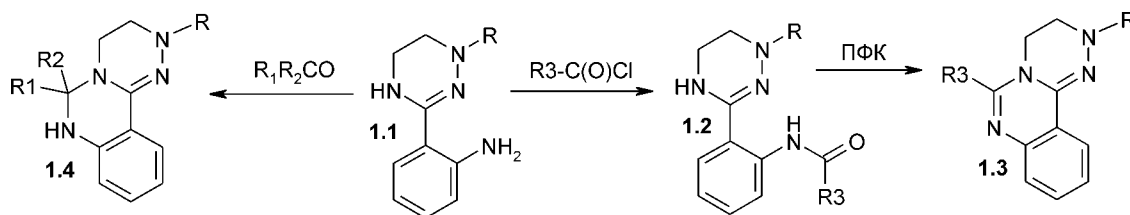
ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ 3-R-6-ТИО-6,7-ДИГИДРО-2H-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-c]-ХИНАЗОЛИН-2-ОНОВ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И АНТИФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ

Г.Г.Берест, А.Ю.Воскобойник, С.И.Коваленко, Р.С.Синяк, И.В.Омельченко, О.В.Шишкін, О.З.Комаровская-Порохнявець, В.П.Новиков

Реакция 6-R-3-(2-аминофенил)-1,2,4-триазин-5-онов (2) с сероуглеродом в этаноле в присутствии калия гидроксида или его "синтетического эквивалента" — калия этилксантогената в спиртах приводит к образованию калиевых солей 3-замещенных 6-тио-6,7-дигидро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хиназолин-2-онов. Алкилирование калиевых солей 3-R-6-тио-6,7-дигидро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хиназолин-2-онов хлоруксусной кислотой и ее замещенными проходит S-региоселективно. Структура синтезированных соединений подтверждена спектральными и рентгеноструктурными методами анализа. Антибактериальная и антифунгицидная активность синтезированных соединений изучена на *Escherichia coli*, *Niger Aspergillus*, *Mycobacterium luteum*, *Candida albicans* и *Candida tenuis*.

Methods of synthesis of the [1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline systems and their isomer [2,3-c]-series comes to the successive building-up of pyrimidine and triazin heterocycles [1, 2] formation of triazine heterocycle on quinazoline framework [3-9] or pyrimidi-

ne heterocycle on triazin framework [10-13]. The last way provides possibility of synthesis of 6-mono (1.3) and 6-disubstituted (1.4) of [1,2,4]triazino[4,3-c]quinazoline by the treatment of 1-alkyl-3-(2-aminophenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-[1,2,4]triazines (1.1) with



R=Alk; R1=H, Alk; R2=Alk, Ar, Het; R3=Ph, 2-F-Ph, 4-F-Ph, 4-MePh, 4-NCPH, 3-BrPh, 4-BrPh, 3,4,5-(OMe)₃Ph, 3,4-Cl₂Ph

Scheme 1

aliphatic, aromatic and heterocyclic aldehydes and ketones, aromatic or heterocyclic acids chloroanhydrides (Scheme 1).

Proceeding with the research of development the insufficiently known heterocyclic systems, namely [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines and their isomer [4,3-*c*]-seria [6, 8, 9], we have investigated reactivity of 6-R-3-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5-ones to some dielectrophils. A fortiori, 6-substituted triazinoquinazolines have shown antidepressive, anorectic, anti-inflammatory, analgetic, antibacterial and other types of activity [1, 2, 5, 10-21].

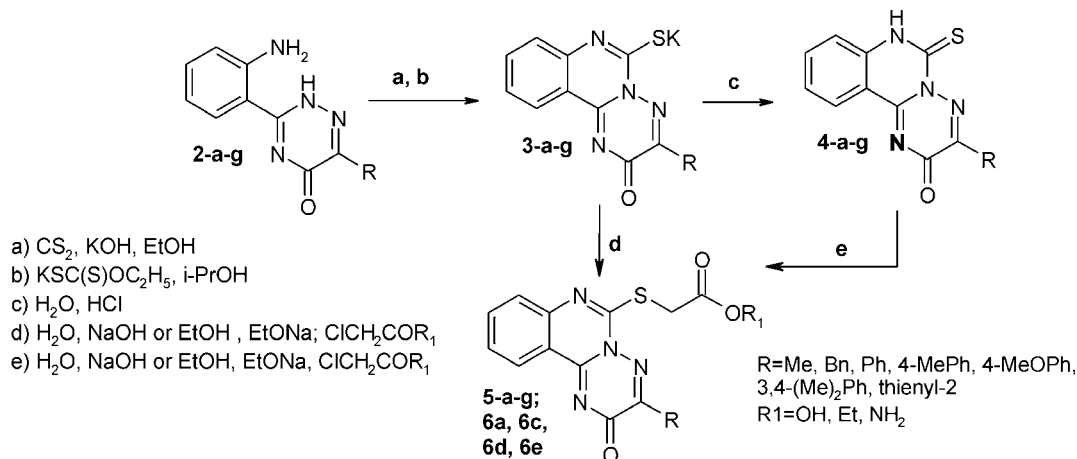
6-R-3-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5-ones (**2**) — 1,5-NCCCN binucleophils, which due to the presence of amide bond are inclined to imido-imidolic tautomerism and can exist in two tautomeric forms: 2*H* (**A**) and 4*H* (**B**). Consequently, after heterocyclisation both *S*-triazino[2,3-*c*]quinazolines and their isomer [4,3-*c*]-seria could possible be obtained. So, investigation of the reaction of 6-R-3-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5-ones (**2**) with dielectrophils, namely carbon bisulphid and it's "synthetic equivalent" potassium xantogenate was in fact interestingly.

Synthesis of potassium salts **3** was conducted by two methods: firstly, by treatment of compounds **2** with carbon bisulphid in ethanol in presence of potassium hydroxide (method A), secondly, by interaction of compounds **2** with potassium xantogenate in the propanol-2 (method B, Chart 2). In the result it was shown that the last method of synthesis had several advantages: simplicity of conduction, high yields and

purity of products. The proper potassium salts **3** were converted into thions **4** by addition of hydrochloric acid to pH 3-4 in water solution to confirm their structure (Scheme 2).

Alkylation of potassium salts **3** by chloroacetic acid and its substituted went smoothly with formation of acids **5**, esters **6** and amides **7** in ethanol or aqueous-ethanolic solution in presence of basic reagents (Chart 3). Compounds **5**, **6** were also derived by alkylation of proper thions **4** (Scheme 2). In addition, esters **6** were got by the oncoming synthesis, namely, esterification in the conditions of acid catalysis (method A) and in the presence of thionylchloride (method B). It was necessary to notice that the last method provided quantitative yields and was more convinient in realization. We didn't succeed in getting amides **7** by the aminolysis of the proper ethers **6** because of low electrophilic properties of carboxyl group.

The structure of thions **4** was proved by the element analysis and spectral data. In the LC-MS spectra of thions **4** the positive ions $[M+1]^+$ and $[M+3]^+$ were registered, characterizing "isotopic shape" of sulphur and confirming the expected molecular weight of compounds **4**. In ¹H NMR spectra of compounds **4** the low field singlet of protons of thioamide group was registered at 13.96-13.83 ppm., and signals of triazinoquinazoline protons were shown with the proper chemical shifts and multiplicity (H-11 (d), H-9 (t), H-10 (d) and H-8 (d)) [8, 9]. Appearance in ¹³C NMR spectra of compounds **4** characteristic signals of decoupled atoms of C-6 at 171.05-168.79 ppm con-



Scheme 2

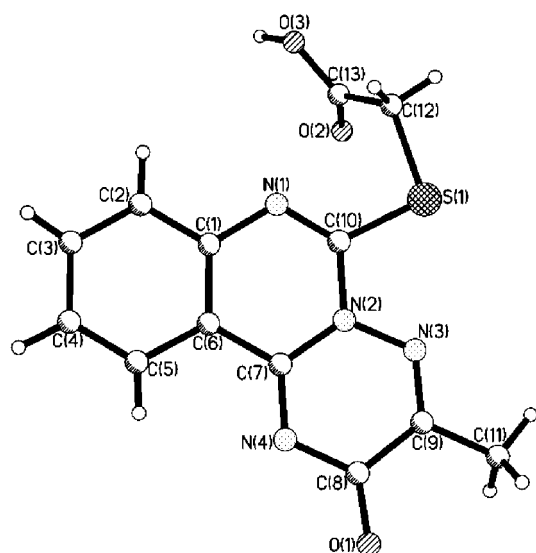


Fig. Structure of 5a according to X-ray diffraction data.

firmed the formation of the new heterocyclic system, and also considerably differentiated them from substrates 2 [22].

LC-MS spectra of compounds 5, 6 and 7 were characterised by the positive ions $[M+1]^+$ and $[M+3]^+$, and some of them (5d, 5f) — by fragment ion $[M-CH_2COOH]^+$. In 1H NMR spectra of compounds 5, 6 и 7 besides signals of triazinoquinazoline cycle, there were S-CH₂-group signals at 4.14-3.96 ppm. It's important that for compound 6 the signal of the mentioned proton was overlapped by the quadruplet of CH₂ of ester group. Low field singlet of carboxyl group was registered at 13.92-12.89 ppm for compounds 5, and for compounds 7 — the nonequivalent protons of NH₂-group: singlet at 7.30-7.17 ppm and singlet in the multiplet at 7.78-7.52 ppm (H-8, H-10). ^{13}C NMR spectra of compounds 5, unlike to thions 4, showed high field shift of signal C-6 to 150.66-154.41 ppm, S-CH₂ group at 34.22-34.21 ppm., and signal carboxyl group at 170.08-170.04 ppm.

Mass spectra (EI) of the thiones 4 had it's own features and considerably differed from the spectra of other heteroaromatic sulfides. In this case, fragmentation of molecular ion $[M]^+$ under the electron impact initially took place by bonds C(2) — C(3) and N(3) — N(4) with splitting off the nitril radical (R-CN) and formation of ion with m/z 203, having highest intensity in a spectrum (100-96,7%). Consequently, a triazine cycle was exposed to destruction, and, that was important, localization of positive charge was traced on thiobenzpyrimidine cycle. And so for $[M]^+$ (m/z 203) there was rejection of S, SH, CNS, CHNS and CNO radicals with formation of ions with m/z 171, 170, 161, 145, 144 with proper intensities in a spectrum.

MS (EI) of acids 5, unlike to thions 4, had it's peculiarities. So, first fragmentation stage of $[M]^+$ the π -deficite heteroaromatic system was carried out by bonds C(2) — C(3) and N(3) — N(4) with localization

of positive charge on a fragment $[R-CN]^+$, with the greater degree of it's delocalization, and by formation of the supposed fragment with m/z 261. The last one eliminated particles of CO₂, COOH and SCH₂COOH with formation of high-intensive fragmentation ions with m/z 217 (100-75.1%), 216 (88.8-20.0%) and 171 (100-48.6%) accordingly. The second direction fragmentation was related to formation of ions $[M-CH_2COOH]^+$ with m/z 243 (5a), 319 (5b), 305 (5c), 319 (5d), 335 (5e), 333 (5f) and by destruction $[M-C_2COOH]^+$ by bonds C(2) — C(3) and N(3) — N(4). The fragmentary ions formed in first and second case ejected the easy going radicals (CH₃, S, CS, CNS and CNO) with formation of peaks with m/z 203, 185, 171, 160, 159, 145, 129 with the proper intensity in a spectrum. Fragmentation of ethers 6 in MS (EI) was similar to the proper acids 5. An exception was ether 6d with emission of radical S from a fragmentary ion (m/z 218) and formation of peak with m/z 186 with maximal intensity in a spectrum.

The spectral data and characteristics of the 6-thio-S-triazinoquinazoline system in MS (EI) didn't allow simply to differentiate [4,3-*c*]- and [2,3-*c*]-isomeric systems. For definite confirmation of structure of the synthesized compounds X-ray diffraction study of compound 5a was performed (Fig.). Quinazoline fragment is a planar within 0.016 Å, Triazine ring has slightly non-planar conformation (the N(3)—C(9)—C(8)—N(4) torsion angle is 6.1(2)°). In spite of π - π conjugation within bicyclic fragment, the N(1)=C(10) (1.278(2) Å) and N(3)=C(9) (1.283(1) Å) bonds are slightly shortened, and N(2)—C(10) (1.401(1) Å) bond is elongated as compare to their mean values [23] for isolated heterocycles (1.313 Å-1.376 Å, correspondingly). Carboxylic group plane is turned with respect to the average plane of tricyclic fragment (the C(10)—S(1)—C(12)—C(13) torsion angle is -66.0(1)°). In the crystal, molecules forms centrosymmetric dimers due to strong intermolecular hydrogen bonds between carboxylic groups: O(3—H(3O))...O(2') (-x,-y,-z+2) H:O' 1.51(2) Å, C-H:O' 175(2)°. These dimers are organized in double chains along (100) crystallographic direction by the stacking interaction (distance between the planes of tricyclic fragments of neighboring molecules is 3.46 Å).

Thus, the complex of physical and chemical investigations proved that 6-R-3-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5-ones (2) in the reaction of heterocyclisation with carbon bisulphid or potassium ethylxantoganate formed 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones.

Biological tests of all compounds which were synthesized showed that most of them demonstrated an antifungal activity against *Aspergillus niger*. It should be noted that antifungal action against *Aspergillus niger* were characteristic for correspondent [(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-6-yl)thio]acetic acids (5), their esters (6) and amides (7). Whereas only some potassium salts (3d, 3f, 3g) and thiones (4d, 4g) were active according to *Aspergillus niger*. We noted

that thiones (**4a**, **4b**, **4c**) and their potassium salts (**3a**, **3b**, **3c**, **3d**, **3f**) displayed antimicrobial activity against *Mycobacterium luteum*, which were comparable to “Nystatine”. Among the derivatives **5-7** only [(3-phenyl-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-6-yl)thio]-acetic acid amide (**7c**) displayed an activity against *Mycobacterium luteum*. Practically all investigated compounds were inactive according to *Escherichia coli*, *Candida tenuis* and *Staphylococcus aureus*. 3-Phenyl- (**3c**) and 3-(4'-methylphenyl)-6-thio-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]-triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones (**3d**) were exceptions and displayed higher (**3c**) or similar (**3d**) antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* in comparison with “Vancomycin” and “Oxacillin”.

Experimental

Melting points were determined in open capillary tubes in a Thiele's apparatus and were uncorrected. IR spectra (4000–600 cm^{-1}) were recorded on a Bruker ALPHA FT-IR spectrometer using a module for measuring attenuated total reflection (ATR). ^1H and ^{13}C NMR spectra (500 MHz for ^1H and 125 MHz for ^{13}C) were recorded on a Bruker Avance DRX-500 spectrometer with SiMe_4 as internal standard in DMSO-d_6 solution. LC-MS were recorded using chromatography/mass spectrometric system which consists of high-performed liquid chromatograph “Agilent 1100 Series” equipped with diode-matrix and mass-selective detector “Agilent LC/MSD SL” (atmospheric pressure chemical ionization — APCI). Electron impact mass spectra (EI-MS) were recorded on a Varian 1200 L instrument at 70 eV. The purity of all obtained compounds was checked by ^1H NMR and LC-MS.

6-R-3-(2-aminophenyl)-2*H*-[1,2,4]-triazin-5-ones (**2**) was synthesized according to the reported procedure [22]. Other starting materials and solvents were obtained from commercially available sources and used without additional purification.

General Procedure for the Synthesis of Potassium 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones (**3a-g**)

Method A. 0,76 g (10 mmol) of carbon bisulphid was instilled with stirring to a solution of 0,56 g (10 mmol) of potassium hydroxide in 20 ml of ethanol. Proper 3-(2-aminophenyl)-6-R-2*H*-[1,2,4]triazin-5-on (**2**) (10 mmol) was added to the obtained solution and refluxed for 4 hours. Resulted mixture was cooled, solid was filtered and dried.

Method B. 1,60 g (10 mmol) of potassium ethylxantogenate was added to the suspension of proper 3-(2-aminophenyl)-6-R-2*H*-[1,2,4]triazin-5-on (**2**) (10 mmol) in 20 ml of propanol-2 and refluxed for 4 hours. Resulted mixture was cooled, solid was filtered and dried.

Potassium 3-Methyl-6-thio-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones (3a**).** Yield — 73,5% (method A), 75,8% (method B). Mp — 204–206°C. IR (cm^{-1}): 3407, 3290, 3063, 2984, 2909, 2842, 1621, 1566, 1520, 1472, 1430, 1379, 1337, 1298, 1264, 1239,

1210, 1166, 1150, 1030, 944, 862, 766, 735, 688, 661, 636, 614; Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_4\text{OSK}$: C, 46.79; H, 2.50; N, 19.84; S, 11.35; Found: C, 46.78; H, 2.50; N, 19.83; S, 11.35.

Potassium 3-Benzyl-6-thio-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones (3b**).** Yield — 99,9% (method A), 98,5% (method B). Mp — 248–250°C. IR (cm^{-1}): 3322, 3060, 3023, 2963, 2917, 2873, 2848, 1649, 1604, 1584, 1569, 1531, 1479, 1467, 1451, 1434, 1393, 1373, 1347, 1294, 1271, 1236, 1212, 1171, 1148, 1123, 1066, 1031, 1020, 1000, 948, 926, 863, 841, 818, 764, 750, 692, 642; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OSK}$: C, 56.96; H, 3.09; N, 15.64; S, 8.95; Found: C, 56.95; H, 3.09; N, 15.66; S, 8.94.

Potassium 3-Phenyl-6-thio-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones (3c**).** Yield — 55,3% (method A), 80,9% (method B). Mp > 310°C. IR (cm^{-1}): 1620, 1602, 1570, 1524, 1493, 1474, 1463, 1432, 1371, 1345, 1319, 1296, 1277, 1253, 1232, 1171, 1155, 1077, 1034, 1001, 985, 939, 856, 818, 755, 695, 656, 606; Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{N}_4\text{OSK}$: C, 55.79; H, 2.63; N, 16.27; S, 9.31; Found: C, 55.78; H, 2.65; N, 16.27; S, 9.31.

Potassium 3-(4'-Methylphenyl)-6-thio-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones (3d**).** Yield — 76,9% (method A), 77,4% (method B). Mp > 310°C. IR (cm^{-1}): 3079, 1620, 1602, 1570, 1524, 1477, 1463, 1433, 1405, 1371, 1346, 1320, 1300, 1278, 1246, 1233, 1172, 1112, 1075, 1035, 1023, 985, 939, 874, 855, 835, 798, 783, 755, 715, 695, 684, 660, 641, 629, 611; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OSK}$: C, 56.96; H, 3.09; N, 15.64; S, 8.95; Found: C, 56.94; H, 3.09; N, 15.65; S, 8.94.

Potassium 3-(4'-Methoxyphenyl)-6-thio-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones (3e**).** Yield — 95,9% (method A), 98,9% (method B). Mp > 310°C. IR (cm^{-1}): 2963, 2904, 2830, 1650, 1601, 1570, 1536, 1505, 1477, 1439, 1417, 1368, 1343, 1315, 1297, 1280, 1261, 1254, 1232, 1168, 1133, 1075, 1029, 1018, 1008, 984, 939, 857, 837, 819, 800, 754, 724, 705, 689, 657, 635, 625, 611; Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2\text{SK}$: C, 54.53; H, 2.96; N, 14.96; S, 8.56; Found: C, 54.53; H, 2.97; N, 14.95; S, 8.55.

Potassium 3-(3',4'-Dimethylphenyl)-6-thio-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones (3f**).** Yield — 67,2% (method A), 79,5% (method B). Mp > 310°C. IR (cm^{-1}): 3438, 3394, 3292, 3054, 3021, 2962, 2916, 1660, 1644, 1626, 1602, 1568, 1537, 1524, 1475, 1432, 1393, 1369, 1347, 1295, 1274, 1254, 1232, 1185, 1167, 1126, 1078, 1013, 982, 950, 903, 890, 868, 849, 833, 756, 736, 713, 704, 688, 659, 634; Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OSK}$: C, 57.88; H, 3.78; N, 15.00; S, 8.59; Found: C, 57.86; H, 3.78; N, 15.02; S, 8.59.

Potassium 3-(Thienyl-2)-6-thio-6,7-dihydro-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazoline-2-ones (3g**).** Yield — 63,4% (method A), 78,4% (method B). Mp — 244–246°C. IR (cm^{-1}): 3386, 3255, 3195, 3056, 3000, 2917, 2848, 1659, 1612, 1601, 1574, 1522, 1476, 1440, 1412, 1391, 1372, 1351, 1337, 1300, 1285, 1268, 1244, 1159, 1117, 1086, 1070, 1044, 983, 933, 853, 828, 789, 777,

738, 711, 699, 685, 638, 605; Anal. Calcd for C₁₄H₇N₄OS₂K: C, 47.98; H, 2.01; N, 15.99; S, 18.30; Found: C, 47.97; H, 2.03; N, 15.98; S, 18.29.

General Procedure for the Synthesis of 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]guinazoline-2-ones (4a-g). Potassium salt of proper 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-on (10 mmol) (3) was dissolved in 20 ml of water and acidified by addition of hydrochloric acid to pH 2-3. Obtained solid was filtered and dried.

3-Methyl-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]guinazoline-2-one (4a). Yield — 98,6%. Mp — 254-256°C. IR (cm⁻¹): 3118, 3056, 3029, 2954, 2917, 2849, 1767, 1743, 1687, 1637, 1616, 1594, 1564, 1519, 1471, 1455, 1421, 1381, 1360, 1322, 1303, 1277, 1257, 1225, 1169, 1128, 1111, 1039, 1025, 988, 949, 862, 771, 752, 716, 671, 655, 623; ¹H NMR: δ=2.34 (s, 3H, CH₃), 7.48-7.43 (m, 2H, H-8, 10), 7.82 (t, 1H, J³ = 7.9, J⁴ = 1.4, H-9), 8.29 (d, 1H, J = 7.9, H-11), 13.83 (s, 1H, NH); ¹³C NMR: δ=20.04 (CH₃), 118.29 (11a), 127.49 (8), 130.30 (10), 136.24 (11), 141.07 (9), 144.04 (3), 150.25 (11b), 154.72 (7a), 160.16 (2), 170, 1 (6); EI-MS, m/z (I_{rel}, %) = 246 (5.8), 245 (11.4), 244 (M⁺, 65.5), 205 (2.1), 204 (13.4), 203 (100.0), 198 (10.2), 174 (10.2), 171 (7.4), 170 (12.4), 163 (4.0), 161 (35.4), 160 (6.7), 146 (2.8), 145 (76.7), 144 (21.1), 143 (22.5), 142 (5.8), 134 (13.6), 117 (8.6), 116 (9.0), 108 (6.9), 107 (7.7), 105 (8.8), 103 (11.3), 102 (35.9), 91 (6.1), 90 (42.7), 89 (5.3), 88 (5.1), 86 (11.1), 78 (5.0), 77 (8.9), 76 (15.5), 75 (23.4), 74 (5.1), 70 (10.7), 69 (10.5), 65 (8.5), 64 (27.5), 63 (19.8), 62 (5.9); LC-MS, m/z = 245 [M+1], 247 [M+3]; Anal. Calcd for C₁₁H₈N₄OS: C, 54.09; H, 3.30; N, 22.94; S, 13.13; Found: C, 54.07; H, 3.31; N, 22.93; S, 13.14.

3-Benzyl-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]guinazoline-2-one (4b). Yield — 99,0%. Mp — 266-268°C. IR (cm⁻¹): 3177, 3143, 3116, 3076, 3026, 2982, 2937, 1660, 1618, 1600, 1546, 1514, 1482, 1454, 1423, 1394, 1371, 1344, 1306, 1262, 1204, 1175, 1128, 1099, 1059, 967, 927, 874, 843, 818, 781, 772, 752, 701, 688, 667, 649, 609; ¹H NMR: δ=4.05 (s, 2H, CH₂C₆H₅), 7.46-7.17 (m, 7H, H-8, 10, 2', 3', 4', 5', 6'), 7.78 (t, 1H, J³ = 7.9, J⁴ = 1.4, H-9), 8.25 (d, 1H, J³ = 7.9, J⁴ = 1.2, H-11), 13.86 (s, 1H, NH); ¹³C NMR: δ=36.93 (CH₂), 116.03 (11a), 116.06 (8), 125.73 (10), 126.70 (11), 127.15 (4'-Ph), 128.81 (3',5'-Ph), 129.68 (2',6'-Ph), 136.31 (9), 136.34 (1'-Ph), 137.90 (3), 152.26 (11b), 155.24 (7a), 160.25 (2), 171.05 (6); EI-MS, m/z (I_{rel}, %) = 322 (6.5), 321 (21.6), 320 (M⁺, 84.2), 205 (7.1), 204 (17.6), 203 (100.0), 174 (7.5), 171 (3.9), 170 (16.3), 163 (3.2), 162 (7.8), 161 (49.0), 160 (14.9), 146 (10.9), 145 (99.5), 144 (19.2), 143 (33.3), 134 (23.9), 129 (6.4), 118 (7.6), 117 (32.6), 116 (17.4), 103 (10.6), 102 (30.4), 91 (18.5), 90 (31.0), 89 (13.4), 85 (10.0), 83 (13.5), 77 (9.4), 76 (6.6), 75 (8.0), 65 (7.7), 64 (6.3), 63 (9.5), 51 (11.3), 50 (5.8); LC-MS, m/z = 321 [M+1], 323 [M+3]; Anal. Calcd for C₁₇H₁₂N₄OS: C, 63.73; H, 3.78; N, 17.49; S, 10.01; Found: C, 63.71; H, 3.77; N, 17.50; S, 10.01.

3-Phenyl-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]guinazoline-2-one (4c). Yield — 95,9%. Mp > 300°C. IR (cm⁻¹): 3358, 3182, 3014, 1654, 1608, 1589, 1546, 1512, 1497, 1456, 1398, 1356, 1337, 1302, 1278, 1243, 1205, 1178, 1156, 1128, 1091, 1046, 1024, 981, 943, 869, 833, 810, 776, 753, 721, 686, 632; ¹H NMR: δ=7.61-7.42 (m, 5H, H-3', 4', 5', 8, 10), 7.82 (t, 1H, J³ = 7.9, J⁴ = 1.4, H-9), 8.36-8.20 (m, 3H, H-2', 6', 11.), 13.92 (s, 1H, NH); EI-MS, m/z (I_{rel}, %) = 308 (7.2), 307 (25.8), 306 (M⁺, 69.9), 229 (5.1), 205 (35.2), 204 (74.2), 203 (96.7), 187 (11.1), 176 (5.8), 175 (6.3), 174 (19.1), 171 (9.6), 170 (59.5), 163 (6.4), 162 (13.9), 161 (100.0), 160 (36.6), 159 (7.7), 146 (27.2), 145 (98.6), 144 (43.2), 143 (82.0), 142 (13.8), 135 (8.0), 134 (54.3), 129 (7.3), 122 (7.3), 118 (8.0), 117 (49.2), 116 (13.9), 108 (5.0), 107 (5.4), 104 (7.4), 103 (37.1), 102 (68.7), 91 (6.8), 90 (56.3), 89 (23.1), 88 (5.7), 86 (7.1), 77 (21.6), 76 (35.4), 75 (24.1), 69 (5.9), 64 (13.2), 63 (28.6), 62 (8.6), 52 (8.3), 51 (18.2), 50 (14.9); LC-MS, m/z = 291, 307 [M+1], 323; Anal. Calcd for C₁₆H₁₀N₄OS: C, 62.73; H, 3.29; N, 18.29; S, 10.47; Found: C, 62.70; H, 3.30; N, 18.27; S, 10.46.

3-(4'-Methylphenyl)-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]guinazoline-2-one (4d). Yield — 85,6%. Mp > 300°C; IR (cm⁻¹): 3560, 3171, 3112, 3065, 3014, 2975, 2927, 1647, 1618, 1603, 1573, 1548, 1518, 1506, 1483, 1454, 1395, 1364, 1345, 1307, 1268, 1248, 1195, 1182, 1160, 1149, 1108, 1081, 1026, 1014, 961, 943, 886, 869, 833, 810, 776, 753, 721, 686, 632, 616; ¹H NMR: δ=2.39 (s, 3H, CH₃), 7.35 (d, 2H, J = 8.2, H-3', 5'), 7.52-7.43 (m, 2H, H-8, 10), 7.82 (t, 1H, J³ = 7.9, J⁴ = 1.4, H-9), 8.24 (d, 2H, J = 8.2, H-2', 6'), 8.32 (d, 1H, J = 7.9, H-11), 13.88 (s, 1H, NH); ¹³C NMR: δ=21.50 (CH₃), 110.01 (11a), 115.92 (8), 117.69 (10), 128.79 (2',6'-Ph), 128.93 (11), 129.06 (9, 1'-Ph), 129.19 (3',5'-Ph), 130.73 (3), 133.53 (4'-Ph), 140.24 (11-b), 150.20 (7a), 158.68 (2), 168.79 (6); EI-MS, m/z (I_{rel}, %) = 320 (M⁺, 4.1), 205 (6.1), 204 (12.9), 203 (100.0), 171 (8.2), 170 (10.8), 163 (3.3), 161 (24.3), 160 (8.8), 149 (15.0), 146 (6.4), 145 (69.1), 144 (11.4), 143 (22.4), 134 (16.0), 129 (8.3), 119 (6.7), 118 (9.8), 117 (49.6), 116 (32.2), 103 (8.1), 102 (22.1), 97 (7.0), 91 (9.4), 90 (29.1), 89 (14.1), 85 (6.3), 83 (10.0), 77 (8.4), 76 (7.7), 75 (7.4), 73 (5.2), 71 (6.0), 69 (8.7), 64 (5.6), 63 (8.9), 60 (6.5), 57 (14.6), 56 (7.0), 55 (12.8), 51 (7.9), 50 (5.3), 45 (7.9), 43 (14.9), 41 (14.0); LC-MS, m/z = 321 [M+1], 322 [M+2]; Anal. Calcd for C₁₇H₁₂N₄OS: C, 63.73; H, 3.78; N, 17.49; S, 10.01; Found: C, 63.74; H, 3.79; N, 17.48; S, 10.03.

3-(4'-Methoxyphenyl)-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]guinazoline-2-one (4e). Yield — 92,5%. Mp — 280-282°C. IR (cm⁻¹): 3180, 3117, 3065, 3021, 2960, 2905, 2835, 1680, 1624, 1600, 1551, 1522, 1508, 1485, 1432, 1390, 1360, 1344, 1304, 1259, 1202, 1174, 1147, 1118, 1105, 1076, 1007, 941, 868, 851, 814, 786, 772, 752, 724, 706, 693, 680, 628, 614; ¹H NMR: δ=3.83 (s, 3H, OCH₃), 7.09 (d, 2H, J=8.8, H-3', 5'), 7.45 (m, 2H, H-8, 10), 7.81 (t, 1H, J³ = 7.9, J⁴ = 1.4, H-9), 8.33 (m, 3H, H-11, 2', 6'), 13.91 (s, 1H, NH);

^{13}C NMR: $\delta=55.90$ (OCH₃), 114.35 (3',5'-Ph), 115.81 (11a), 116.15 (8), 124.76 (10), 125.80 (11), 126.67 (1'-Ph), 131.56 (2',6'-Ph), 136.17 (9), 137.84 (3), 148.57 (11-b), 150.88 (7a), 160.07 (2), 162.26 (4'-Ph), 171.03 (6); EI-MS, m/z (I_{rel}, %) = 336 (M⁺, 7.1), 205 (5.6), 204 (11.9), 203 (100.0), 170 (9.5), 163 (3.4), 161 (25.0), 160 (7.7), 149 (6.5), 146 (6.9), 145 (69.7), 144 (11.2), 143 (24.3), 134 (21.2), 133 (47.1), 129 (7.7), 119 (11.3), 118 (7.1), 117 (19.5), 116 (5.5), 104 (6.3), 103 (20.3), 102 (20.4), 91 (6.1), 90 (29.9), 76 (9.0), 75 (6.6), 64 (7.2), 63 (8.8), 57 (5.3), 55 (6.4), 51 (5.1), 45 (8.9), 41 (6.2); LC-MS, $m/z=337$ [M+1], 339 [M+3]; Anal. Calcd for C₁₇H₁₂N₄O₂S: C, 60.70; H, 3.60; N, 16.66; S, 9.53; Found: C, 60.69; H, 3.59; N, 16.64; S, 9.54.

3-(3',4'-Dimethylphenyl)-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-one (4f). Yield — 93,1%. Mp > 310°C. IR (cm⁻¹): 3246, 3192, 3119, 3070, 3033, 2969, 2923, 1674, 1656, 1618, 1551, 1535, 1516, 1499, 1483, 1447, 1389, 1343, 1305, 1258, 1220, 1188, 1144, 1131, 1107, 1083, 1030, 993, 958, 906, 868, 854, 834, 773, 756, 747, 711, 692, 682, 618; ^1H NMR: $\delta=2.28$ (s, 6H, 3,4-(CH₃)₂), 7.27 (d, 1H, $J=8.1$, H-5'), 7.44 (m, 2H, H-8, 10), 7.81 (t, 1H, $J^3=7.9$, $J^4=1.4$, H-9), 8.08 (m, 2H, H-6', 2'), 8.29 (d, 1H, $J=7.9$, H-11), 13.9 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR: $\delta=20.00$ (3-CH₃), 20.15 (4-CH₃), 115.83 (11a), 116.15 (8), 125.80 (5'-Ph), 126.73 (10), 127.38 (11), 129.95 (6'-Ph), 130.05 (3), 130.52 (9), 136.22 (2'-Ph), 136.57 (3'-Ph), 137.87 (1'-Ph), 140.55 (4'-Ph), 149.37 (11-b), 151.02 (7a), 159.98 (2), 171.05 (6); EI-MS, m/z (I_{rel}, %) = 334 (M⁺, 2.8), 205 (5.7), 204 (12.0), 203 (100.0), 171 (9.4), 170 (10.2), 163 (2.1), 161 (26.5), 160 (7.2), 149 (18.0), 146 (9.1), 145 (77.9), 144 (14.5), 143 (28.3), 134 (19.7), 132 (7.3), 131 (41.0), 130 (19.7), 129 (14.9), 123 (6.6), 119 (7.0), 118 (10.4), 117 (33.3), 116 (93.0), 115 (11.5), 105 (5.9), 104 (7.9), 103 (22.3), 102 (25.2), 97 (9.3), 91 (8.7), 90 (19.5), 89 (15.3), 85 (5.8), 84 (5.1), 83 (11.3), 77 (16.1), 76 (10.5), 75 (9.9), 74 (5.2), 73 (13.1), 69 (6.9), 64 (7.0), 63 (10.9), 60 (13.5), 57 (22.2), 56 (8.0), 55 (16.1), 51 (11.4), 50 (6.1), 45 (18.7), 44 (8.4), 43 (23.7); LC-MS, $m/z=335$ [M+1], 337 [M+3]; Anal. Calcd for C₁₈H₁₄N₄OS: C, 64.65; H, 4.22; N, 16.75; S, 9.59; Found: C, 64.67; H, 4.21; N, 16.76; S, 9.61.

3-(Thienyl-2)-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-one (4g). Yield — 89,8%. Mp > 300°C. IR (cm⁻¹): 3494, 3337, 3091, 3066, 2790, 1652, 1621, 1557, 1532, 1514, 1481, 1398, 1387, 1346, 1309, 1266, 1249, 1225, 1194, 1161, 1110, 1090, 1065, 1047, 999, 983, 957, 933, 865, 854, 799, 774, 750, 732, 699, 683, 621; ^1H NMR: $\delta=7.28$ (t, 1H, $J=4.4$, H-4'), 7.51-7.45 (m, 2H, H-8, 10), 7.83 (t, 1H, $J=7.9$, H-9), 7.93 (d, 1H, $J=4.4$, H-5'), 8.35-8.33 (m, 2H, H-11, 3'), 13.96 (s, 1H, NH); EI-MS, m/z (I_{rel}, %) = 312 (M⁺, 7.3), 205 (5.8), 204 (11.1), 203 (100.0), 171 (6.3), 170 (9.8), 163 (4.0), 161 (30.2), 160 (8.3), 149 (8.7), 146 (7.3), 145 (77.2), 144 (11.2), 143 (25.5), 134 (17.3), 129 (7.3), 119 (5.6), 118 (9.9), 117 (18.3), 116 (6.3), 109 (14.9), 103 (6.8), 102 (21.7), 97 (5.2), 95

(6.6), 90 (16.3), 83 (7.6), 76 (6.1), 75 (7.8), 73 (5.3), 71 (5.0), 70 (5.3), 69 (14.2), 64 (6.3), 63 (5.3), 60 (5.7), 58 (8.2), 57 (11.7), 55 (8.6), 51 (5.2), 45 (14.1), 43 (9.1), 41 (7.8); LC-MS, $m/z=313$ [M+1], 315[M+3]; Anal. Calcd for C₁₄H₈N₄OS₂: C, 53.83; H, 2.58; N, 17.94; S, 20.53; Found: C, 53.81; H, 2.58; N, 17.93; S, 20.53.

General Procedure for the Synthesis of [(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic Acids (5a-f)

Method A. Solution of 0,94 g (10 mmol) chloroacetic acid with 0,40 g (10 mmol) of sodium hydroxide in 5 ml of water was added to solution of potassium salt of proper 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-on (10 mmol) (3) in 20 ml of water, refluxed for 2 hours until the neutral pH. Then 50 ml of water was added to the resulted mixture and filtered. A filtrate was acidified by hydrochloric acid to pH 3. The obtained solid was filtered off and dried.

Method B. The proper 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-on (5 mmol) (4) and 0,47 g (5 mmol) of chloroacetic acid was added to solution of 0,23 g (10 mmol) of metallic sodium in 20 ml of ethanol, refluxed for 2 hours until the neutral pH. Then 50 ml of water was added to the resulted mixture and filtered. A filtrate was acidified by hydrochloric acid to pH 3. The obtained solid was filtered off and dried.

[(3-Methyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic Acids (5a). Yield — 71,9% (method A), 69,4% (method B). Mp — 238-240°C. IR (cm⁻¹): 2997, 2923, 2843, 2708, 2600, 1713, 1661, 1628, 1605, 1585, 1557, 1505, 1465, 1421, 1388, 1374, 1362, 1329, 1311, 1288, 1265, 1219, 1185, 1156, 1133, 1104, 1045, 955, 879, 774, 687, 630, 610; ^1H NMR: $\delta=2.36$ (s, 3H, CH₃), 4.06 (s, 2H, -S-CH₂-), 7.68-7.59 (m, 2H, H-8, 10), 7.93 (t, 1H, $J=7.9$, H-9), 8.41 (d, 1H, $J=7.9$, H-11), 12.90 (s, 1H, COOH); ^{13}C NMR: $\delta=18.19$ (CH₃), 34.21 (SCH₂), 118.50 (11a), 126.00 (8), 126.76 (10), 128.01 (11), 136.02 (9), 144.09 (11b), 151.93 (3), 154.41 (6), 155.28 (7a), 160.98 (2), 170.04 (COOH); EI-MS, m/z (I_{rel}, %) = 302 (M⁺, 2.7), 244 (5.7), 243 (30.6), 219 (4.4), 218 (8.4), 217 (75.1), 216 (25.2), 215 (13.7), 205 (5.2), 204 (5.1), 203 (33.2), 202 (5.0), 198 (5.8), 190 (6.5), 189 (18.2), 188 (20.4), 187 (18.2), 185 (5.1), 177 (6.9), 174 (12.0), 172 (16.1), 171 (61.9), 170 (19.0), 162 (5.3), 161 (17.7), 160 (15.6), 159 (11.3), 157 (5.1), 149 (39.8), 148 (8.7), 146 (8.1), 145 (53.3), 144 (30.4), 143 (90.8), 142 (22.5), 135 (6.2), 134 (20.2), 133 (7.7), 132 (5.8), 131 (5.7), 130 (16.0), 129 (75.9), 128 (5.6), 125 (7.8), 124 (5.0), 123 (21.3), 121 (6.0), 120 (5.2), 119 (15.8), 118 (20.8), 117 (27.6), 116 (30.3), 115 (15.0), 112 (5.1), 111 (15.9), 110 (7.7), 109 (6.8), 107 (7.5), 105 (17.8), 104 (12.9), 103 (14.5), 102 (62.2), 101 (8.5), 99 (7.2), 98 (10.1), 97 (30.2), 96 (10.3), 95 (10.7), 92 (8.4), 91 (12.5), 90 (54.5), 89 (12.6), 88 (6.9), 87 (18.5), 86 (5.3), 85 (65.1), 84 (17.4), 83 (100.0), 82 (17.0), 81 (15.3), 79 (6.7), 77 (18.3), 76 (10.8), 75 (18.8), 74

(9.2), 71 (23.7), 70 (14.7), 69 (38.0), 68 (6.6), 67 (9.1), 65 (7.4), 64 (11.6), 63 (15.9), 62 (5.7), 61 (8.1), 60 (36.9), 59 (5.5), 58 (5.6), 57 (72.4), 56 (32.6), 55 (67.7), 54 (8.2), 53 (5.5), 52 (5.8), 51 (14.6), 50 (10.0), 49 (7.1), 48 (9.8), 47 (24.6), 46 (13.6), 45 (77.0), 43 (74.3), 42 (19.6), 41 (70.6), 40 (14.6); LC-MS, m/z = 303 [M+1], 304 [M+2]; Anal. Calcd for C₁₃H₁₀N₄O₃S: C, 51.65; H, 3.33; N, 18.53; S, 10.61; Found: C, 51.66; H, 3.34; N, 18.52; S, 10.61.

[(3-Benzyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic Acids (5b). Yield — 85,2% (method A), 80,2% (method B). Mp — 216-218°C. IR (cm⁻¹): 3010, 2910, 2681, 2568, 1713, 1661, 1587, 1558, 1506, 1470, 1454, 1434, 1422, 1377, 1341, 1314, 1289, 1262, 1212, 1182, 1153, 1123, 1099, 1072, 1043, 1021, 959, 840, 772, 749, 695, 678, 630, 615; ¹H NMR: δ =4.04 (s, 2H, CH₂C₆H₅), 4.10 (s, 2H, -SCH₂), 7.25 (s, 1H, J =7.2, H-4'), 7.39-7.30 (m, 4H, 2', 3', 5', 6'), 7.67-7.61 (m, 2H, H-8, 10), 7.92 (t, 1H, J =7.9, H-9), 8.41 (d, 1H, J =7.9, H-11), 13.92 (s, 1H, COOH); ¹³C NMR: δ =34.16 (SCH₂), 36.84 (CH₂Ph), 118.51 (11a), 126.06 (8), 126.77 (10), 127.24 (4'-Ph), 127.99 (11), 128.80 (3',5'-Ph), 129.93 (2',6'-Ph), 136.05 (1'-Ph), 135.93 (9), 144.15 (11b), 151.90 (3), 154.64 (6), 155.86 (7a), 160.45 (2), 170.08 (COOH); EI-MS, m/z (I_{rel.}, %) = 380 (6.1), 379 (20.7), 378 (M⁺, 80.4), 320 (6.8), 319 (22.9), 244 (5.3), 243 (18.3), 203 (3.7), 219 (5.9), 218 (15.3), 217 (100.0), 216 (53.3), 215 (23.6), 199 (25.8), 198 (81.1), 197 (10.8), 189 (22.3), 188 (26.5), 174 (10.1), 173 (7.2), 172 (29.2), 171 (95.5), 170 (24.6), 166 (5.7), 161 (13.3), 160 (14.2), 159 (6.1), 156 (6.2), 155 (29.7), 149 (6.5), 148 (11.7), 145 (27.7), 144 (20.1), 143 (87.8), 142 (18.8), 134 (9.3), 131 (10.0), 130 (14.2), 129 (57.8), 118 (14.4), 117 (20.5), 116 (28.9), 115 (5.8), 104 (5.4), 103 (13.9), 102 (48.0), 91 (24.1), 90 (37.8), 89 (16.6), 85 (5.6), 83 (6.4), 77 (14.0), 76 (9.9), 75 (10.4), 73 (5.0), 71 (5.0), 69 (7.6), 65 (9.3), 64 (6.9), 63 (9.8), 60 (5.7), 57 (10.9), 56 (11.5), 55 (12.0), 51 (12.4), 50 (6.7), 46 (5.2), 45 (16.4), 43 (9.8), 41 (8.5); LC-MS, m/z = 379 [M+1], 381 [M+3]; Anal. Calcd for C₁₉H₁₄N₄O₃S: C, 60.31; H, 3.73; N, 14.81; S, 8.47; Found: C, 60.30; H, 3.72; N, 14.81; S, 8.48.

[(3-Phenyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic Acids (5c). Yield — 75,8% (method A), 70,3% (method B). Mp — 270-272°C. IR (cm⁻¹): 2865, 2780, 2637, 2534, 2310, 1724, 1637, 1622, 1598, 1564, 1546, 1502, 1482, 1469, 1410, 1387, 1345, 1315, 1286, 1267, 1217, 1180, 1170, 1139, 1106, 1085, 994, 973, 943, 928, 903, 854, 815, 790, 774, 756, 695, 663, 640, 623, 615; ¹H NMR: δ =4.14 (s, 2H, -SCH₂), 7.66-7.58 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 7.74-7.68 (m, 2H, H-8, 10), 7.98 (t, 1H, J =7.9, H-9), 8.28 (d, 2H, J =8.2, H-2', 6'), 8.49 (d, 1H, J =7.9, H-11), 12.97 (s, 1H, COOH); EI-MS, m/z (I_{rel.}, %) = 366 (5.9), 365 (26.2), 364 (M⁺, 8.4), 307 (6.5), 306 (19.1), 305 (75.4), 243 (7.0), 219 (26.7), 218 (63.5), 217 (100.0), 216 (88.8), 215 (64.3), 203 (7.6), 202 (7.8), 190 (8.0), 189 (47.2), 188 (68.3), 187 (6.6), 186 (5.7), 174 (25.8), 172 (38.3), 171 (54.0), 162 (5.5), 161 (17.3), 160

(31.8), 159 (15.9), 155 (6.5), 148 (25.9), 146 (6.2), 145 (39.5), 144 (33.0), 143 (93.1), 142 (36.8), 134 (19.1), 130 (22.6), 129 (80.0), 118 (11.3), 117 (10.8), 116 (30.3), 115 (7.7), 104 (7.4), 103 (39.7), 102 (67.4), 91 (6.6), 90 (56.7), 89 (22.9), 88 (10.2), 77 (16.2), 76 (35.9), 75 (20.7), 64 (11.7), 63 (26.8), 62 (7.3), 56 (15.9), 52 (6.9), 51 (14.7), 50 (12.4), 46 (9.5), 45 (15.0); LC-MS, m/z = 307 [M+1], 309 [M+3]; Anal. Calcd for C₁₈H₁₂N₄O₃S: C, 59.33; H, 3.32; N, 15.38; S, 8.80; Found: C, 59.33; H, 3.33; N, 15.37; S, 8.81.

[(3-(4'-Methylphenyl)-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic Acids (5d). Yield — 84,9% (method A) та 80,6% (method B). Mp — 234-236°C; IR (cm⁻¹): 2850, 2749, 2622, 2515, 1747, 1641, 1605, 1588, 1576, 1561, 1534, 1488, 1470, 1409, 1389, 1347, 1322, 1283, 1268, 1245, 1188, 1157, 1107, 1072, 1019, 993, 968, 939, 897, 857, 832, 772, 762, 715, 685, 647, 627; ¹H NMR: δ =2.38 (s, 3H, CH₃), 4.10 (s, 2H, -SCH₂), 7.37 (d, 2H, J =8.2, H-3', 5'), 7.71-7.61 (m, 2H, H-8, 10), 7.94 (t, 1H, J =7.9, H-9), 8.20 (d, 2H, J =8.2, H-2', 6'), 8.44 (d, 1H, J =7.9, H-11), 12.93 (s, 1H, COOH); EI-MS, m/z (I_{rel.}, %) = 379 (3.0), 320 (7.8), 319 (25.3), 219 (11.8), 218 (28.6), 217 (87.7), 215 (28.6), 204(7.3), 203 (39.6), 189 (35.6), 188 (34.6), 187 (6.7), 177 (8.5), 174 (12.2), 172 (20.0), 171 (100.0), 170 (26.2), 166 (5.8), 161 (18.3), 160 (16.3), 159 (6.5), 149 (8.3), 148 (12.3), 145 (41.3), 144 (20.9), 143 (90.7), 142 (17.0), 134 (14.2), 131 (5.3), 130 (13.0), 129 (52.4), 119 (8.7), 118 (15.2), 117 (18.0), 116 (31.8), 115 (5.4), 103 (14.7), 102 (38.6), 91 (10.2), 90 (35.0), 89 (15.7), 88 (8.7), 77 (13.4), 76 (9.3), 75 (10.7), 73 (7.2), 69 (7.2), 65 (5.7), 64 (7.3), 63 (10.6), 60 (7.7), 58 (7.0), 57 (9.6), 56 (10.9), 55 (7.8), 51 (9.9), 50 (5.0), 45 (18.4), 43 (13.0), 41 (8.4); LC-MS, m/z = 321 [M-CH₂COOH]⁺, 379 [M+1], 381 [M+3]; Anal. Calcd for C₁₉H₁₄N₄O₃S: C, 60.31; H, 3.73; N, 14.81; S, 8.47; Found: C, 60.32; H, 3.73; N, 14.81; S, 8.49.

[(3-(4'-Methoxyphenyl)-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic Acids (5e). Yield — 77,4% (method A), 70,3% (method B). Mp — 238-242°C. IR (cm⁻¹): 2998, 2915, 2835, 2603, 2469, 2310, 2144, 1729, 1632, 1600, 1576, 1559, 1532, 1482, 1455, 1417, 1380, 1337, 1313, 1287, 1270, 1232, 1172, 1156, 1139, 1106, 1069, 1016, 984, 940, 884, 838, 811, 785, 770, 721, 701, 679, 635, 619; ¹H NMR: δ =3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 2H, -SCH₂), 7.11 (d, 2H, J =8.8, H-3', 5'), 7.72-7.60 (m, 2H, H-10, 8), 7.93 (t, 1H, J =7.9, H-9), 8.34 (d, 2H, J =8.8, H-2', 6'), 8.44 (d, 1H, J =7.9, H-11), 12.89 (s, 1H, COOH); ¹³C NMR: δ =34.22 (SCH₂), 55.94 (OCH₃), 114.45 (3',5'-Ph), 118.21 (11a), 124.27 (8), 126.00 (10), 126.84 (1'-Ph), 128.04 (11), 131.70 (2',6'-Ph), 135.90 (9), 144.04 (11b), 148.79 (3), 150.66 (6), 154.63 (7a), 160.20 (2), 162.55 (4'-Ph), 170.08 (COOH); EI-MS, m/z (I_{rel.}, %) = 394 (M⁺, 5.5), 335 (9.4), 219 (5.3), 218 (13.1), 217 (100.0), 216 (20.0), 215 (11.0), 199 (8.9), 198 (17.3), 189 (13.1), 188 (16.1), 187 (9.0), 185 (5.3), 174 (6.5), 173 (7.5), 172 (25.6), 171 (53.1), 170 (12.8), 161 (5.9), 160 (6.5), 159 (7.7), 155 (13.1), 148 (5.9), 145 (21.8),

144 (11.0), 143 (44.9), 142 (9.7), 134 (13.3), 133 (84.4), 130 (10.6), 129 (38.2), 119 (5.1), 118 (8.7), 117 (7.9), 116 (9.2), 111 (5.4), 104 (5.7), 103 (18.3), 102 (22.4), 98 (7.1), 97 (15.5), 96 (6.2), 95 (11.6), 90 (28.9), 87 (5.0), 85 (10.8), 84 (13.4), 83 (6.4), 82 (8.5), 81 (8.3), 76 (7.2), 73 (15.7), 71 (8.1), 69 (13.8), 67 (7.2), 60 (15.2), 57 (28.6), 56 (11.4), 55 (18.8), 45 (27.2), 43 (19.2), 41 (14.3); LC-MS, m/z = 395 [M+1], 397 [M+3]; Anal. Calcd for C₁₉H₁₄N₄O₄S: C, 57.86; H, 3.58; N, 14.21; S, 8.13; Found: C, 57.85; H, 3.54; N, 14.20; S, 8.12.

[(3-(3',4'-Dimethylphenyl)-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic acids (5f). Yield — 84,4% (method A), 80,9% (method B). Mp — 226–228°C. IR (cm⁻¹): 2955, 2910, 2885, 2846, 2739, 2636, 2517, 1734, 1631, 1581, 1560, 1542, 1503, 1485, 1469, 1411, 1390, 1342, 1320, 1266, 1249, 1183, 1157, 1117, 1080, 1046, 1026, 1016, 990, 957, 898, 888, 870, 834, 786, 773, 757, 710, 686, 640, 610; ¹H NMR: δ=2.31 (d, 6H, J = 4.1, 3,4-(CH₃)₂), 4.11 (s, 2H, S-CH₂), 7.33 (d, 1H, J = 8.1, H-5'), 7.72–7.64 (m, 2H, H-10, 8), 7.95 (t, 1H, J =7.9, H-9), 8.04 (d, 1H, J =8.1, H-6'), 8.07 (s, 1H, H-2'), 8.46 (d, 1H, J = 7.9, H-11), 12.99 (s, 1H, COOH); EI-MS, m/z (I_{rel}, %) = 393 (1.0), 333 (10.5), 219 (7.0), 218 (15.6), 217 (100.0), 216 (26.1), 204 (6.7), 203 (45.4), 189 (13.7), 188 (17.2), 174 (6.8), 173 (6.0), 172 (10.7), 171 (48.6), 170 (12.8), 161 (16.9), 160 (8.9), 159 (5.4), 149 (6.7), 148 (5.8), 146 (5.5), 145 (31.0), 144 (12.4), 143 (45.2), 142 (7.5), 134 (14.2), 130 (12.8), 129 (24.7), 119 (6.7), 118 (15.1), 117 (11.6), 116 (34.6), 115 (6.7), 103 (11.4), 102 (19.7), 91 (7.6), 90 (13.8), 77 (8.5), 76 (5.0), 75 (5.1), 73 (5.9), 69 (6.2), 63 (5.4), 60 (6.2), 57 (8.8), 56 (6.8), 55 (8.2), 45 (11.4), 43 (10.4), 41 (8.7); LC-MS, m/z = 335 [M-CH₂COOH]⁺, 393 [M+1], 395 [M+3]; Anal. Calcd for C₂₀H₁₆N₄O₃S: C, 61.21; H, 4.11; N, 14.28; S, 8.17; Found: C, 61.23; H, 4.13; N, 14.29; S, 8.18.

General Procedure for the Synthesis of [(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic Acids Esters (6a-e)

Method A. The solution 1,22 g (10 mmol) of chloroacetic acid ethyl ester in 20 ml of ethanol was added to the potassium salt of the proper 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]-quinazoline-2-ones (10 mmol) (3), refluxed during 2 hours. Then 50 ml of water was added to the resulted mixture and filtered. The obtained solid was dried.

Method B. The solution of 0,23 g of metallic sodium (10 mmol) in 20 ml of ethanol was added to the proper 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]-quinazoline-2-ones (4) (10 mmol) and 1,22 g (10 mmol) of chloroacetic acid ethyl ester, refluxed for 2 hours. Then 50 ml of water was added to the resulted mixture and filtered. The obtained solid was dried.

Method C. 1,0–1,5 ml of the concentrated sulphuric acid was added to the proper [(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic acid (0,01 Mol) (6) dissolved in 10 ml of ethanol and refluxed on the water bath at 80°C during 5–6 hours.

Resulted mixture was cooled, poured into the saturated solution of sodium hydrocarbonate. The obtained solid was filtered and dried.

Method D. 0,54 ml of thonylchloride (0,075 Mol) and 1 drop of DMF was added to the proper [(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic acid (0,005 Mol) (6) in 10 ml of ethanol. and refluxed on the water bath at 80°C during 5–6 hours. Resulted mixture was cooled, poured into the saturated solution of sodium hydrocarbonate. The obtained solid was filtered and dried.

[(3-Methyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic Acid Ethyl Ester (6a). Yield — 86,4% (method A), 71,9% (method B), 83,7% (method C), 89,7% (method D). mp — 154–156°C. IR (cm⁻¹): 3105, 2985, 2919, 1734, 1663, 1628, 1582, 1555, 1504, 1465, 1431, 1376, 1361, 1338, 1307, 1283, 1262, 1223, 1206, 1190, 1150, 1130, 1104, 1043, 1022, 952, 897, 856, 811, 770, 698, 684, 628, 607; ¹H NMR: δ=1.22 (t, 3H, J ¹= 7.1, J ²= 1.8, CH₂CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 4.21–4.11 (m, 4H, CH₂CH₃, -S-CH₂-), 7.68–7.59 (m, 2H, H-8, 10), 7.93 (t, 1H, J ³= 7.9, J ⁴= 1.6, H-9), 8.41 (d, 1H, J = 7.8, H-11); EI-MS, m/z (I_{rel}, %) = 331 (2.0), 330 (M⁺, 7.8), 289 (2.8), 244 (14.4), 243 (56.2), 219 (1.3), 218 (6.9), 217 (28.8), 216 (100.0), 215 (38.8), 204 (1.7), 203 (8.7), 199 (6.1), 189 (1.6), 188 (3.8), 187 (1.3), 186 (2.0), 174 (7.2), 171 (16.2), 170 (20.5), 148 (12.5), 143 (11.1), 142 (7.1), 129 (9.9); LC-MS, m/z = 331 [M+1], 333 [M+3]; Anal. Calcd for C₁₅H₁₄N₄O₃S: C, 54.54; H, 4.27; N, 16.96; S, 9.71; Found: C, 54.56; H, 4.28; N, 16.96; S, 9.72.

[(3-Phenyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic Acid Ethyl Ester (6c). Yield — 96,4% (method A), 88,5% (method B); 89,7% (method C), 97,3% (method D). Mp — 140–142°C; IR (cm⁻¹): 3328, 2974, 2930, 2904, 1727, 1669, 1590, 1566, 1508, 1488, 1463, 1440, 1390, 1368, 1337, 1305, 1272, 1242, 1202, 1180, 1155, 1132, 1083, 1046, 1026, 1000, 990, 938, 879, 865, 849, 813, 785, 775, 756, 697, 689, 650; ¹H NMR: δ=1.23 (t, 3H, J =7.1, CH₂CH₃), 4.26–4.11 (m, 4H, CH₂CH₃, -S-CH₂-), 7.71–7.51 (m, 5H, H-8, 10, 3', 4', 5'), 7.95 (t, 1H, J =7.9, H-9), 8.25 (d, 2H, J = 8.8, H-2', 6'), 8.44 (d, 1H, J = 7.9, H-11); LC-MS, m/z = 393 [M+1], 395 [M+3]; Anal. Calcd for C₂₀H₁₆N₄O₃S: C, 61.21; H, 4.11; N, 14.28; S, 8.17; Found: C, 61.22; H, 4.13; N, 14.27; S, 8.19.

[(3-(4'-Methylphenyl)-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic Acid Ethyl Ester (6d). Yield — 66,6% (method A), 64,3% (method B), 82,3% (method C), 92,3% (method D). Mp — 184–186°C. IR (cm⁻¹): 3244, 2984, 2916, 2848, 1735, 1667, 1625, 1610, 1590, 1562, 1547, 1518, 1496, 1485, 1468, 1418, 1383, 1365, 1336, 1310, 1279, 1269, 1241, 1187, 1146, 1134, 1104, 1071, 1020, 986, 952, 940, 903, 863, 834, 787, 773, 756, 722, 711, 702, 681, 640, 625, 614; ¹H NMR: δ=1,23 (t, 3H, J =7.1, CH₂CH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃), 4.22–4.12 (m, 4H, -S-CH₂-, -CH₂CH₃), 7.37 (d, 2H, J = 8.2, H-3', 5'), 7.70–7.62 (m, 2H, H-8, 10), 7.94 (t, 1H, J = 7.9, H-9), 8.19 (d, 2H, J = 8.2, H-2',

6'), 8.46 (d, 1H, $J = 7.9$, H-11); LC-MS, $m/z = 407$ [M+1], 409 [M+3]; EI-MS, m/z (I_{rel} , %) = 319 (2.7), 318 (5.4), 304 (5.7), 303 (29.2), 289 (1.3), 218 (3.9), 217 (4.3), 216 (14.3), 215 (5.5), 203 (1.4), 188 (1.3), 187 (13.0), 186 (100.0), 185 (1.8), 159 (11.0), 143 (18.5), 117 (13.5), 116 (14.4), 90 (5.3). Anal. Calcd for $C_{21}H_{18}N_4O_3S$: C, 62.06; H, 4.46; N, 13.78; S, 7.89; Found: C, 62.04; H, 4.44; N, 13.78; S, 7.91.

[(3-(4'-Methoxyphenyl)-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic Acid Ethyl Ester (6e). Yield — 80,6% (method A), 74,8% (method B), 84,8% (method C), 94,8% (method D). Mp — 144-146°C; IR (cm^{-1}): 3108, 3076, 3010, 2967, 2930, 2839, 1737, 1663, 1600, 1586, 1550, 1545, 1495, 1468, 1419, 1371, 1340, 1317, 1302, 1284, 1268, 1253, 1240, 1196, 1175, 1157, 1136, 1117, 1105, 1073, 1031, 989, 941, 895, 882, 865, 837, 809, 767, 722, 704, 686, 643, 623; ^1H NMR: $\delta = 1.23$ (t, 3H, $J = 7.1$, CH_2CH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.23-4.11 (m, 4H, CH_2CH_3 , -S- CH_2 -), 7.11 (d, 2H, $J = 8.8$, H-3', 5'), 7.70-7.60 (m, 2H, H-8, 10), 7.94 (t, 1H, $J = 7.9$, H-9), 8.33 (d, 2H, $J = 8.8$, H-2', 6'), 8.41 (d, 1H, $J = 7.9$, H-11); LC-MS, $m/z = 423$ [M+1], 425 [M+3]. Anal. Calcd for $C_{21}H_{18}N_4O_4S$: C, 59.71; H, 4.29; N, 13.26; S, 7.59; Found: C, 59.73; H, 4.30; N, 13.25; S, 7.57.

General Procedure for the Synthesis of [(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic Acid Amides (7a-e). 0,93 g (10 mmol) of chloracetamide was added to the suspension of potassium salt of the proper 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-on (3) (10 mmol) in 20 ml of propanol-2 and refluxed during 2 hours. Resulted mixture was cooled, solid was filtered and dried.

[(3-Methyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic acid amide (7a). Yield — 53,3%. Mp — 260-262°C. IR (cm^{-1}): 3294, 3147, 2782, 1687, 1657, 1628, 1603, 1581, 1556, 1504, 1467, 1427, 1403, 1388, 1363, 1336, 1317, 1287, 1264, 1233, 1208, 1157, 1137, 1106, 1045, 956, 897, 771, 682, 673, 631, 605; ^1H NMR: $\delta = 2.35$ (s, 3H, CH_3), 3.96 (s, 2H, -S- CH_2 -), 7.27 (s, 1H, NH_2), 7.76-7.58 (m, 3H, H-8, 10, NH_2), 7.93 (t, 1H, $J = 7.9$, H-9), 8.41 (d, 1H, $J = 7.9$, H-11); LC-MS, $m/z = 260$, 302 [M+1], 304 [M+3]; Anal. Calcd for $C_{13}H_{11}N_5O_2S$: C, 51.82; H, 3.68; N, 23.24; S, 10.64; Found: C, 51.84; H, 3.66; N, 23.25; S, 10.64.

[(3-Phenyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic acid amide (7c). Yield — 78,4%. Mp — 240-242°C; IR (cm^{-1}): 3397, 3272, 3200, 1669, 1659, 1619, 1586, 1562, 1550, 1503, 1486, 1468, 1443, 1409, 1388, 1372, 1338, 1311, 1284, 1267, 1238, 1182, 1160, 1137, 1104, 1080, 1030, 1021, 1002, 990, 940, 903, 883, 813, 784, 772, 755, 690, 653, 633, 613; ^1H NMR: $\delta = 4.00$ (s, 2H, -S- CH_2 -), 7.30 (s, 1H, NH_2), 7.78-7.52 (m, 6H, H-8, 10, 3', 4', 5', NH_2), 7.97 (t, 1H, $J = 7.9$, H-9), 8.27 (d, 2H, $J = 8.8$, H-2', 6'), 8.47 (d, 1H, $J = 7.9$, H-11); LC-MS, $m/z = 364$ [M+1], 366 [M+3]; Anal. Calcd for $C_{18}H_{13}N_5O_2S$: C, 59.49; H, 3.61; N, 19.27; S, 8.82; Found: C, 59.48; H, 3.64; N, 19.28; S, 8.84.

[(3-(4'-Methylphenyl)-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic acid amide (7d). Yield — 69,3%. Mp — 264-267°C; IR (cm^{-1}): 3434, 3314, 1682, 1664, 1589, 1561, 1543, 1496, 1469, 1400, 1367, 1341, 1311, 1272, 1240, 1190, 1161, 1135, 1108, 1075, 1021, 991, 940, 885, 833, 784, 772, 707, 686, 643, 629; ^1H NMR: $\delta = 2.39$ (s, 3H, CH_3), 4.00 (s, 2H, -S- CH_2 -), 7.30 (s, 1H, NH_2), 7.39 (d, 2H, $J = 8.2$, H-3', 5'), 7.78-7.64 (m, 3H, H-8, 10, NH_2), 7.96 (t, 1H, $J = 7.9$, H-9), 8.22 (d, 2H, $J = 8.2$, H-2', 6'), 8.46 (d, 1H, $J = 7.9$, H-11); LC-MS, $m/z = 378$ [M+1], 380 [M+3]; Anal. Calcd for $C_{19}H_{15}N_5O_2S$: C, 60.47; H, 4.01; N, 18.56; S, 8.50; Found: C, 60.46; H, 4.03; N, 18.54; S, 8.52.

[(3-(4'-Methoxyphenyl)-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic acid amide (7e). Yield — 76,9%. Mp — 224-226°C. IR (cm^{-1}): 3200, 1657, 1601, 1590, 1562, 1538, 1495, 1476, 1467, 1435, 1420, 1373, 1340, 1319, 1303, 1256, 1175, 1138, 1118, 1108, 1075, 1021, 987, 942, 841, 771, 686, 639, 623; ^1H NMR: $\delta = 3.84$ (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 2H, -S- CH_2 -), 7.17-7.04 (m, 3H, H-3', 5', NH_2), 7.29 (s, 1H, NH_2), 7.76-7.60 (m, 2H, H-8, 10), 7.94 (t, 1H, $J = 7.9$, H-9), 8.35 (d, 2H, $J = 8.8$, H-2', 6'), 8.45 (d, 1H, $J = 7.9$, H-11); LC-MS, $m/z = 320$, 321, 394 [M+1]; Anal. Calcd for $C_{19}H_{15}N_5O_3S$: C, 58.01; H, 3.84; N, 17.80; S, 8.15; Found: C, 58.03; H, 3.85; N, 17.81; S, 8.16.

Crystal structure determination of [(3-Methyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetic Acid (5a). Crystals of 5a are triclinic, $C_{13}H_{10}N_4O_3S$, at 20°C $a = 7.4911(10)$, $b = 9.4189(15)$, $c = 10.4215(15)$ Å, $\alpha = 65.065(15)^\circ$, $\beta = 87.152(12)^\circ$, $\gamma = 79.555(13)^\circ$, $V = 655.43(17)$ Å³, $M_r = 302.31$, $Z = 2$, space group $P1$, $d_{\text{sub}} = 1,532$ g/cm³, μ (MoK α) = 0,264 mm⁻¹, $F(000) = 312$. Data collection was performed on a "Xcalibur 3" diffractometer (MoK α radiation, ω scans, CCD detector). It was collected 8102 reflections ($2\theta_{\text{max}} = 60^\circ$, 4101 independent reflections, $R_{\text{int}} = 0.027$). Structure was solved by direct methods and refined against F^2 by full-matrix least squares procedure using SHELX-97 program package [24]. All non-hydrogen atoms were refined in anisotropic approximation. Hydrogen atom positions were initially located from difference electron density maps and refined isotropically. Final refinement was converged at $wR_2 = 0.047$ for all 3779 reflections ($R_1 = 0.033$ for 1798 reflections with $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.68$).

Atom coordinates and crystallographic parameters have been deposited to the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 766559). These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Biological Activity Evaluation Methods

The investigation of antimicrobial and antifungal activity of thiones 3-7 was carried out with the stiff plate agar diffusion method against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Can-*

didia tenuis and *Aspergillus niger*. The amount of microbial cells was 109 c.f.u./ml. Incubation period of bacteria was 24 hours at 35°C, yeast — 48-72 hours at 28-30°C. Antibiotics vancomycin, oxacillin, nistatin were used as standards. The bacterial cultures, standards and obtained substances in 0,1% and 0,5% concentration were streaked across grooves, and then allowed to diffuse in the agar nutrient plate. The

antimicrobial effect and degree of activity of the tested compounds were evaluated by measuring the zone diameters and the results were compared with well known drugs. Repetition of experiment was three-multiple.

Acknowledgements

The authors are grateful to the “Enamine Ltd.” (Kiev, Ukraine) for the financial support of this work.

References and notes

1. Trepanier D.L., Sunder S., Braun W.H.J. // *Heterocycl. Chem.* — 1974. — Vol. 11. — P. 747-750.
2. Trepanier D.L., Sunder S.J. // *Heterocycl. Chem.* — 1975. — Vol. 12. — P. 321-326.
3. Deodhar K.D., D'Sa A.D., Pednekar S.R., Kanekar D.S. // *Synthesis.* — 1982. — Vol. 10. — P. 853-854.
4. Legrand L., Lozac'h N. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* — 1983. — Vol. 2. — P. 226-229.
5. Allimony H.A., El-Shaer H.M., Abdel-Hamide S.G. et al. // *Chem. Sect B.* — 1996. — Vol. 35. — P. 1026-1030.
6. Kovalenko S.I., Karpenko A.V., Krivoshey O.V. et al. // *Synth. Commun.* — 2007. — Vol. 37. — P. 3719-3727.
7. Shaban M.A.E., Taha M.A.M., Nasr A.Z. // *Heterocycl. Commun.* — 1998. — Vol. 4. — P. 473-478.
8. Karpenko O.V., Kovalenko S.I., Chekotylo O.O., Shishkina S.V. // *Heterocycles.* — 2007. — Vol. 71. — P. 619-626.
9. Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Shishkin O.V. // *Tetrahedron.* — 2009. — Vol. 65. — P. 5964-5972.
10. Trepanier D.L., Sunder S. // *Chem. Abstr.* — 1975. — Vol. 84. — P. 59592.
11. Trepanier D.L., Sunder S. // *Chem. Abstr.* — 1975. — Vol. 84. — P. 121903.
12. Trepanier D.L., Sunder S. // *Chem. Abstr.* — 1975. — Vol. 84. — P. 121906.
13. Trepanier D.L., Sunder S. // *Chem. Abstr.* — 1975. — Vol. 84. — P. 121907.
14. Shaban M.A.E., Taha M.A.M., Sharshira E.M. // *Adv. Heterocycl. Chem.* — 1991. — Vol. 52. — P. 110-113.
15. El Ashry E.S.H., Rashed N., Mousaad A., Ramadan E. // *Adv. Heterocycl. Chem.* — 1994. — Vol. 61. — P. 267-270.
16. Abdel-Hamide S.G.J. // *Ind. Chem. Soc.* — 1997. — Vol. 74. — P. 613-618.
17. Bansal E., Ram T., Sharma S. et al. // *Ind. J. Chem. Sect. B.* — 2001. — Vol. 40. — P. 307-312.
18. Doleschall G., Lempert K. // *Tetrahedron.* — 1976. — Vol. 32. — P. 1735-1740.
19. Kutscher B., Engel J., Metzner P. et al. // *Chem. Abstr.* — 1994. — Vol. 121. — P. 179621.
20. Ibrahim S.S., Abdel-Halim A.M., Gabr Y. et al. // *J. Chem. Res. (M).* — 1997. — Vol. 5. — P. 1041-1063.
21. Madkour H.M.F. // *ARKIVOC.* — 2004. — Vol. 1. — P. 36-54.
22. Kovalenko S.I., Voskoboynik O.Yu., Karpenko O.V., Scoruna D.Yu. UA Pat 87413, 2009; *Substitued 3-(2-aminophenyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-ones / Official Bulletin "Promyslova Vlasnist" (Industrial property), 2010.* — Vol. 13. — P. 3.56-3.57.
23. Burgi H.-B., Dunitz J.D. *Structure correlation / VCH. Weinheim, 1994.* — Vol. 2. — P. 741-784.
24. Sheldrick G.M. // *Acta Cryst. Sect. A.* — 2008. — Vol. 64. — P. 112.

Надійшла до редакції 18.05.2010 р.

УДК 547.587.51:547.853.3:547.876:615.28

СИНТЕЗ 2Н,6Н-ПІРИМІДО[2,1-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗИН-6-ОНІВ З КУМАРИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ ТА ЇХ АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

С.М.Коваленко, С.В.Власов, А.І.Федосов, І.О.Журавель, В.В.Казмірчук*, В.П.Черних, Ю.Л.Волянський*

Національний фармацевтичний університет

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Україна. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua

* Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України

Ключові слова: кумарин; піримідин; 1,2,4-тіадіазин; антимікробна активність

*Нові похідні 2Н,6Н-піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-онів з кумариною ланкою були одержані в результаті взаємодії 3-(α -бромацетил)кумаринів з 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідро-4-хіназоліноном, 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[3,2-*d*]піримідин-4-оном та похідними 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти. Деякі з одержаних сполук виявили мікоцидну активність по відношенню до грибів роду *C. albicans*.*

SYNTHESIS OF 2H,6H-PYRIMIDO[2,1-*b*][1,3,4]THIADIAZIN-6-ONES WITH A COUMARIN UNIT AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

S.M.Kovalenko, S.V.Vlasov, A.I.Fedosov, I.O.Zuravel, V.V.Kazmirchuk, V.P.Chernykh, Yu.L.Volyansky
The novel derivatives of 2H,6H-pyrimido[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazin-6-ones with a coumarin unit have been obtained as the result of interaction of 3-(α -bromoacetyl)coumarins with 3-amino-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinazolinone, 3-amino-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[3,2-*d*]pyrimidine-4-one and 3-amino-5-methyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic acid derivatives. Some of these compounds exhibited the antifungal activity against *C. albicans*.

СИНТЕЗ 2Н,6Н-ПІРИМІДО[2,1-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗИН-6-ОНОВ С КУМАРИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ И ИХ ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

С.Н.Коваленко, С.В.Власов, А.И.Федосов, И.А.Журавель, В.В.Казмирчук, В.П.Черных, Ю.Л.Волянський

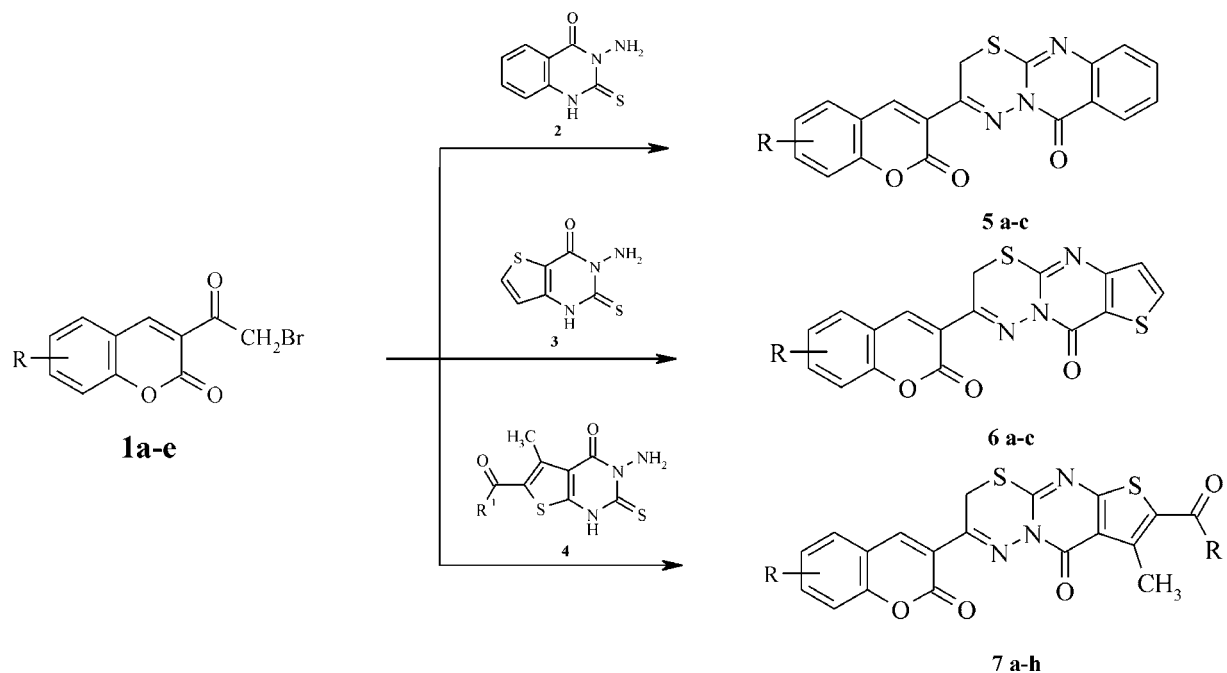
*Новые производные 2Н,6Н-піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-онів с кумариновим фрагментом были получены в результате взаимодействия 3-(α -бромацетил)кумаринів с 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідро-4-хіназоліноном, 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[3,2-*d*]піримідин-4-оном и производными 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти. Некоторые из полученных соединений проявили микоцидную активність по отношению к грибам рода кандиды *C. albicans*.*

Проблема резистентності мікроорганізмів до похідних налідиксової кислоти та фторхінолонів стає дедалі все більш актуальною при лікуванні бактеріальних інфекцій [1, 2, 3, 4, 5]. Відомо, що механізм антимікробної дії фторхінолонів пов'язаний з їх здатністю зв'язуватися із субодиноцею А ДНК-гірази бактеріальної клітини. Тому похідні кумарину, які є інгібіторами субодиноци В ДНК-гірази привертають до себе все більшу увагу як можливі альтернативні засоби для лікування інфекцій у випадках резистентності мікроорганізмів до фторхінолонових хімотерапевтичних препаратів.

У результаті поглиблених досліджень щодо встановлення зв'язку між структурою та активністю кумаринових антибіотиків було показано, що за-

міщення ациламіногрупи у положенні 3 кумарину для похідних новобіоцину, хлоробіоцину та кумерміцину А на естерну або карбоксамідну групу також приводить до одержання ряду активних антимікробних засобів із кумариновим фрагментом [6]. Авторами також була обгрунтована можливість використання у якості антимікробних засобів похідних кумарину, які не мають замісника у положенні 4 [7].

Продукти конденсації 2-меркаптохіназолін-4(3Н)-онів з малейновим ангідридом також відомі як трихомонацидні препарати [8], а продукти їх конденсації з ацетилендикарбоксилатом виявили протигрибкову та бактерицидну активність у попередньому тесті *in vitro* [9]. Для похідних 2Н,6Н-тієно



Схема

[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-ону нами раніше була встановлена протигрибкова активність [10].

Проте, незважаючи на значний потенціал антимікробної активності похідних кумарину та структур з 2*H*,6*H*-піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-оновим фрагментом, сполуки, які об'єднують у своїй структурі цей фрагмент та кумариновий цикл на момент планування роботи описані не були.

У зв'язку з цим нами було заплановано та проведено синтез 3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-[1,3,4]тіадіазино[2,3-*b*]хіназолін-6-онів **5**, 3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-онів **6** та похідних 7-метил-6-оксо-3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти **7** при взаємодії 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідро-4-хіназолінону **2**, 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[3,2-*d*]піримідин-4-ону **3** та похідних 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **4** з 3-(α -бромацетил)кумаринами **1**.

Синтез кінцевих продуктів **5**, **6** та **7** здійснювали в одну стадію шляхом взаємодії **2**, **3**, **4a-4c** з 3-(α -бромацетил)кумаринами **1** при нагріванні в ДМФА (схема). Цей метод дозволив легко одержати цільові сполуки з високими виходами (табл. 1).

Структури сполук **5-7** (табл. 1) були підтверджені даними ^1H , ^{13}C ЯМР та ІЧ-спектроскопії.

У ПМР-спектрах синтезованих сполук **5-7** спостерігаються сигнали протонів ароматичного фрагменту 8,57-6,82 м.д. (як кумаринового, так і решти протонів ароматичних ядер молекули), а також синглетний сигнал протонів у 6-му положенні тіадіазинової системи 4,26-4,22 м.д (табл. 2).

Антимікробну і протигрибкову активність похідних **5-7** вивчали *in vitro* методом двократних

серійних розведень у рідкому та твердому поживному середовищах [11, 12]. Як мікробіологічну модель використовували набір клінічних і референс-штамів мікроорганізмів *in vitro*: *Escherichia coli* ATCC 25922 (F-50), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (F-49), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885-653 (табл. 3).

У якості препаратів порівняння використовували Норфлораксацин — антимікробний засіб з ряду фторхінолонів та Кетоконазол — сучасний протигрибковий препарат.

Одержані результати свідчать про те, що усі сполуки **5-7** проявляють помірну активність до грампозитивних та грамнегативних штамів мікроорганізмів у концентраціях (МБстК) від 15,6 до 62,5 мкг/мл, у той час як деякі з них виявили високу активність по відношенню до *C. albicans* (7,8-15,6 мкг/мл). Найбільшу активність до *C. albicans* виявили сполуки **5a** та **6a** (7,8 мкг/мл), які не мають замісників ані в кумариновому, ані в 2*H*,6*H*-піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-оновому ядрах (табл. 3).

Експериментальна частина

Хімічна частина

Всі розчинники та реагенти були одержані із комерційних джерел. Температури плавлення ($^{\circ}\text{C}$) визначали за допомогою приладу Кофлера. ІЧ-спектри були записані на приладі FT-IR Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Спектри ^1H ЯМР записували на приладі Varian Mercury (200 MHz) в DMSO-*d*₆, внутрішній стандарт — ТМС.

3-(α -Бромацетил)кумарини **1a-e** [13], 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідро-4-хіназолінон **2** [14,15], 3-аміно-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[3,2-*d*]піримідин-4-он **3** [15] та похідні 3-аміно-5-метил-4-оксо-2-

Таблиця 1

Характеристики та ІЧ-спектри сполук 5, 38 та 39

Сполука	R	R ¹	Молекулярна формула, М.м.	Т.пл., °С	Вихід, %	N% розр. знайд.	ν C-H _{alk} ν C-H _{ar}	ν C=O ν C=N ν C=C
1	2	3	4	5	6	7	8	9
5 a	H	-	C ₁₉ H ₁₁ N ₃ O ₃ S 361,3	>300	69	$\frac{11,63}{11,65}$	3079 3031 2934 2883	1716 1609 1547
5 b	6-Cl	-	C ₁₉ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S 395,8	265-67	78	$\frac{10,62}{10,63}$	3098 3050 2911 2832	1720 1691 1606 1546
5 c	8-OMe	-	C ₂₀ H ₁₃ N ₃ O ₄ S 391,4	296-97	67	$\frac{10,74}{10,72}$	3076 3040 2978 2944 2897 2845	1703 1694 1608 1577 1546
6 a	H	-	C ₁₇ H ₉ N ₃ O ₃ S ₂ 367,4	291-92	75	$\frac{11,44}{11,45}$	3085 3042 2930 2890	1696 1623 1608 1567
6 b	6-Cl	-	C ₁₇ H ₈ ClN ₃ O ₃ S ₂ 401,8	>300	63	$\frac{10,46}{10,48}$	3068 3033 2941 2884	1714 1617 1602 1560 1533
6 c	8-OMe	-	C ₁₈ H ₁₁ N ₃ O ₄ S ₂ 397,4	>300	79	$\frac{10,57}{10,58}$	3083 3041 2978 2944 2896 2845	1702 1637 1612 1575 1530
7 a	H	OEt	C ₂₁ H ₁₅ N ₃ O ₅ S ₂ 453,5	286-87	82	$\frac{9,27}{9,27}$	3033 2983 2928	1726 1698 1620 1609 1567
7 b	6-Cl	OEt	C ₂₁ H ₁₄ ClN ₃ O ₅ S ₂ 487,9	279-80	87	$\frac{8,61}{8,63}$	2986 2932	1718 1695 1620 1603 1561
7 c	8-OMe	OEt	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₆ S ₂ 483,5	296-98	78	$\frac{8,69}{8,70}$	3054 3010 2988 2932	1718 1692 1612 1595 1574
7 d	6-C ₆ H ₁₃ 7-OH	OEt	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₆ S ₂ 553,6	272-73	64	$\frac{7,59}{7,61}$	3036 2928 2955	1720 1678 1616 1571
7 e	H	OMe	C ₂₀ H ₁₃ N ₃ O ₅ S ₂ 439,4	>300	81	$\frac{9,56}{9,58}$	3030 3009 2989 2942	1719 1698 1621 1609 1567
7 f	6-Cl	OMe	C ₂₀ H ₁₂ ClN ₃ O ₅ S ₂ 473,9	>300	73	$\frac{8,87}{8,89}$	3033 2953 2934	1726 1622 1603 1565

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
7 g	8-OEt	OMe	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₆ S ₂ 483,5	>300	85	$\frac{8,69}{8,71}$	3093 2992 2932 2893	1716 1601 1573 1539
7 h	H	NH(2,4-CH ₃ Ph)	C ₂₇ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₂ 528,6	>300	92	$\frac{10,60}{10,71}$	3093 2992 2932 2893	1716 1607 1573 1539

Таблиця 2

ЯМР-спектри сполук 5, 6 та 7

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.				
	CH ₃ (3H, с.)	CH ₂ (2H, с.)	H _{Ar}	H _{Alk}	інші протони
5 a	-	4,23	8,57 (1H, с., 4-H); 8,15 (1H, д., 5'-H); 7,85 (3H, м., 7-H+5-H+7'-H); 7,44 (4H, м., 6-H+8-H+6'-H+8'-H)	-	-
5 b*	-	4,22	8,51 (1H, с., 4-H); 8,15 (1H, д., 5'-H); 8,06 (1H, д., 5-H); 7,8 (2H, м., 7-H+7'-H); 7,44 (3H, м., 8-H+6'-H+8'-H)	-	-
5 c	-	4,25	8,52 (1H, с., 4-H); 8,15 (1H, д., 5'-H); 7,83 (1H, т., 7'-H); 7,45 (5H, м., 5-H+6-H+ +7-H+6'-H+8'-H)	3,93 (3H, с., OCH ₃)	-
6 a**	-	4,23	8,56 (1H, с., 4-H); 8,24 (1H, д., 5'-H); 7,92 (1H, д., 5-H); 7,74 (1H, т., 7-H); 7,50 (2H, м., 8-H+6-H); 7,24 (1H, д., 4'-H)	-	-
6 b	-	4,23	8,51 (1H, с., 4-H); 8,24 (1H, д., 5'-H); 8,09 (1H, д., 5-H); 7,78 (1H, т., 7-H); 7,56 (1H, д., 8-H); 7,24 (1H, д., 4'-H)	-	-
6 c	-	4,23	8,51 (1H, с., 4-H); 8,24 (1H, д., 5'-H); 7,0 (4H, м., 5-H+6-H+7-H+4'-H)	3,94 (3H, с., OCH ₃)	-
7 a	2,82	4,22	8,54 (1H, с., 4-H); 7,90 (1H, д., 5-H); 7,70 (1H, т., 7-H); 7,44 (1H, д., 6-H); 7,41 (1H, т., 8-H)	1,39 (3H, т., COOCH ₂ CH ₃); 4,35 (2H, кв., COOCH ₂ CH ₃)	-
7 b	2,85	4,26	8,52 (1H, с., 4-H); 8,12 (1H, с., 5-H); 7,77 (1H, д., 7-H); 7,54 (1H, д., 6-H)	1,32 (3H, т., COOCH ₂ CH ₃); 4,33 (2H, к., COOCH ₂ CH ₃)	-
7 c	2,79	4,23	8,50 (1H, с., 4-H); 7,47 (1H, д., 5-H); 7,43 (1H, д., 7-H); 7,37 (1H, т., 6-H)	1,34 (3H, т., COOCH ₂ CH ₃); 3,95 (3H, с., OCH ₃); 4,35 (2H, кв., COOCH ₂ CH ₃)	-
7 d	2,82	4,23	8,43 (1H, с., 4-H); 7,60 (1H, с., 5-H); 6,82 (1H, с., 8-H)	0,85(3H, к., CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 1,25 (6H кв., CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 1,32 (3H, т., COOCH ₂ CH ₃); 1,55 (2H, кв., CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 2,55 (2H, кв., CH ₂ CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃); 4,35 (2H, к., COOCH ₂ CH ₃)	-
7 e	2,81	4,24	8,53 (1H, с., 4-H); 7,91 (1H, д., 5H); 7,72 (1H, т., 7-H); 7,47 (1H, д., 6-H); 7,42 (1H, т., 8-H)	3,81 (3H, с., OCH ₃)	-
7 f	2,79	4,23	8,49 (1H, с., 4-H); 8,01 (1H, д., 5-H); 7,72 (1H, д.д., 7-H); 7,48 (1H, д., 8-H)	3,84 (3H, с., OCH ₃)	-
7 g	2,79	4,25	8,49 (1H, с., 4-H); 7,35 (3H, м., 5-H+6-H+7-H)	1,39 (3H, т., COOCH ₂ CH ₃); 3,83 (3H, с., OCH ₃); 4,25 (2H, к., COOCH ₂ CH ₃)	-
7 h	2,79	4,23	8,55 (1H, с., 4-H); 7,94 (1H, д., 5-H); 7,74 (1H, т., 7H); 7,51 (1H, д., 6-H); 7,44 (1H, т., 8-H); 6,99 (1H, д., 5'-H); 7,07 (1H, с., 3'-H); 7,23 (1H, д., 5'-H)	2,18 (6H, д., 2,4-CH ₃ Ph)	9,53 (1H, с., CONHAr)

* - ¹³C ЯМР (75 MHz, DMSO-d₆): 24,3, 118,7, 120,3, 120,9, 124,5, 126,5, 127,0, 127,5, 129,1, 129,2, 133,5, 135,6, 143,1, 145,8, 150,5, 153,0, 155,3, 157,0, 158,7; **- ¹³C ЯМР (75 MHz, DMSO- d₆): 24,1, 116,7, 118,8, 120,5, 123,0, 124,8, 125,5, 130,4, 134,1, 137,2, 144,7, 152,4, 154,3, 154,33, 154,4, 155,8, 159,1.

Таблиця 3

Антимікробна і протигрибкова активність похідних 5-7

Код	Staphylococcus aureus ATCC 25923		Escherichia coli ATCC 25922		Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853		Proteus vulgaris ATCC 4636		Candida albicans ATCC 885-635	
	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК	МБстК	МБцК
5 а	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	31,25	62,5	125,0	7,8	15,6
5 б	62,5	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	31,25
5 с	62,5	125,0	62,5	125,0	31,25	31,25	62,5	62,5	31,25	31,25
6 а	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	125,0	7,8	15,6
6 б	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25
6 с	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	31,25
7 а	62,5	62,5	62,5	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	15,6	31,25
7 б	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5	15,6	31,25
7 с	31,25	62,5	31,25	62,5	15,6	31,25	31,25	31,25	31,25	62,5
7 д	62,5	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	15,6	15,6
7 е	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	15,6	31,25
7 ф	62,5	125,0	31,25	31,25	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	31,25
7 г	31,25	62,5	62,5	31,25	31,25	62,5	31,25	62,5	15,6	15,6
7 х	62,5	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	125,0	125,0
Норфлуксацин	-	0,25	-	0,125	-	0,062	-	0,062	-	-
Кетоконазол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,062

тіоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти 4а-с [10, 16] були одержані за методиками, описаними раніше.

Загальна методика синтезу похідних 5-7

До розчину 0,1 ммоль відповідного похідного 2, 3 або 4 у 10 мл ДМФА додавали 0,12 моль 3-(α -бромацетил)кумарину 1 та суміш нагрівали протягом 2-3 год при 130°C. Потім розчин охолоджували, а кристалічний осад, що утворився, відфільтровували та ретельно промивали 2-пропанолом.

Мікробіологічне дослідження

Чутливість бактерій до синтезованих речовин визначали в м'ясо-пептонному бульйоні Хоттінгера (135 мг% амінного азоту, рН 7,2-7,4). Для культивування грибів роду *Candida* використовували середовище Сабуро.

Спочатку готували розчини досліджуваних речовини в ДМФА в концентрації 1 мг/мл. Поживне середовище розливали по 2 мл в 10 стерильних пробірок. Далі в першу з пробірок кожного ряду вносили 2 мл розчину досліджуваної речовини, старанно перемішували і 2 мл переносили в наступну пробірку. Процес здійснювали в стерильних умовах з повним рядом пробірок. Із останньої пробірки 2 мл рідини виливали. В кожному ряду одну пробірку з 2 мл поживного середовища залишали як контроль. Таким чином одержували послідовні розведення аналізуємих речовин у рідкому середовищі в концентраціях від 400 до 0,02 мкг/мл. Далі до пробірок вносили тест-культури в кількості $2 \cdot 10^5$ клітин в 1 мл і пробірки інкубували протягом 18-24 год при температурі

37°C. Мікробне навантаження для *Candida albicans* становило $5 \cdot 10^5$ клітин в 1 мл, пробірки з цією культурою інкубували протягом 48 год при температурі 30°C.

Мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБстК) визначали за відсутністю видимого росту мікроорганізмів у рідкому поживному середовищі. Мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК) визначали шляхом висіву мікроорганізмів із пробірок на тверде поживне середовище.

Всі досліди супроводжували відповідним контролем (контроль середовища, культури мікроорганізмів) і повторювали трикратно.

Висновки

Розроблено препаративну методику синтезу похідних 3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-[1,3,4]тіадіазино[2,3-*b*]хіназолін-6-онів, 3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-онів та похідних 7-метил-6-оксо-3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-8-карбонової кислоти. Дослідження антимікробної та протигрибкової активності дозволило встановити, що для одержаних сполук більш характерною є протигрибкова активність по відношенню до грибів роду *C. Albicans*. Найбільш активними серед одержаних сполук є похідні 3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-[1,3,4]тіадіазино[2,3-*b*]хіназолін-6-онів, 3-(кумарин-3-іл)-2*H*,6*H*-тієно[2',3':4,5]піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-онів, які не містять замісників ані в кумариновому, ані в 2*H*,6*H*-піримідо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-оновому ядрах.

Література

1. Piddock L.J.V., Johnson M., Ricci V., Hill S.L. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 42, №11. — P. 2956-60.
2. Threlfall E.J., Graham A., Cheasty T. et al. // *J. Clin. Pathol.* — 1997. — Vol. 50. — P. 1027-1035.
3. Sethi S., Sharma D., Mehta S.D. et al. // *Ind. J. Med. Res.* — 2006. — Vol. 123. — P. 707-710.
4. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46, №8. — P. 2540-2545.
5. Horii T., Muramatsu H., Iinuma Y. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2005. — Vol. 56. — P. 643-647.
6. Laurin P., Ferroud D., Klich M. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9, №14. — P. 2079-2084.
7. Ferroud D., Collard J., Klich M. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 1999. — Vol. 9, №194. — P. 2881-2886.
8. Liu K.C., Hu M.K., Shih B.J., Lin Y.O. // *Zhonghua Yaoxue Zazhi.* — 1990. — Vol. 42, №2. — P. 153-157.
9. Liu K.C., Hu M.K., Lin Y.O. // *Zhonghua Yaoxue Zazhi.* — 1990. — Vol. 42, №1. — P. 83-89.
10. Коваленко С.М., Власов С.В., Федосов А.І. та ін. // *Вісник фармації.* — 2008. — №1. — С. 3-7.
11. *Методы общей бактериологии / Под ред. Ф.Герхардта.* — М.: Мир, 1983. — 263 с.
12. Навашин С.М., Фомина И.П. *Рациональная антибиотикотерапия.* — М.: Медицина, 1982 — 496 с.
13. Koelch C.F. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1950. — Vol. 72. — P. 2993-2995.
14. Britsun V.N., Esipenko A.N., Kudryavtsev A.A., Lozinskii M.O. // *Russ. J. Org. Chem.* — 2005. — Vol. 41, №9. — P. 1333-1336.
15. Perdicaro A., Granata G., Marrazzo A., Santagati A. // *Synth. Commun.* — 2008. — Vol. 38, №5. — P. 723-737.
16. Коваленко С.Н., Власов С.В., Федосов А.И., Черных В.П. // *ЖОрФХ.* — 2007. — Т. 5, №3. — С. 34-40.

Надійшла до редакції 14.04.2010 р.

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-(4-АЛКОКСИФЕНІЛАМІНО)ТІАЗОЛ-4(5H)-ОНІВ

І.Ю.Субтельна, Б.С.Зіменковський, Р.Б.Лесик

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
79010, м. Львів-10, вул. Пекарська 69. E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net

Ключові слова: 2-ариламінотіазол-4(5H)-они; [2+3]-циклоконденсація; реакція Кньюенагеля; протиракова активність

На основі амінолізу 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазол-4(5H)-ону, [2+3]-циклоконденсації арилтіосечовин з монохлороцтовою кислотою і арилмалеїнімідами, а також реакції Кньюенагеля синтезовано серію 5-заміщених 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онів. Вивчена протиракова активність одержаних сполук на 60 лініях пухлинних клітин у Національному Інституті Раку США. Ідентифіковано 4-етоксикарбонілфеніламід 5-карбоксиметил-2-(4-метоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-ону як “сполуку-лідер”, що характеризується високим рівнем протиракової активності.

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY EVALUATION OF 2-(4-ALKOXYPHENYLAMINO)THIAZOL-4(5H)-ONES DERIVATIVES

I.Yu.Subtelna, B.S.Zimenkovsky, R.B.Lesyk

Following 2-carbethoxymethylthio-2-thiazol-4(5H)-one aminolysis, [2+3]-cyclocondensation of arylthioureas with chloroacetic acid and arylmaleimides, as well as Knoevenagel reaction a series of 5-substituted 2-(4-alkoxyphenylamino)thiazol-4(5H)-ones has been synthesized. The anti-cancer activity of the compounds synthesized toward 60 human tumor cell lines panel has been studied at the National Cancer Institute, USA. 4-Ethoxycarbonylphenylamide of 5-carboxymethyl-2-(4-methoxyphenylamino)thiazol-4(5H)-one as a leading compound with a high antitumor activity has been selected.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(4-АЛКОКСИФЕНИЛАМИНО)ТІАЗОЛ-4(5H)-ОНОВ

И.Ю.Субтельная, Б.С.Зименковский, Р.Б.Лесик

На основе аминолита 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазол-4(5H)-она, [2+3]-циклоконденсации арилтіомочевин с монохлоруксусной кислотой и арилмалеинимидами, а также реакции Кньюенагеля синтезировано серію 5-замещенных 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онов. Изучена противораковая активность соединений на 60 линиях опухолевых клеток в Национальном Институте Рака США. Идентифицировано 4-этоксикарбонилфеніламид 5-карбоксиметил-2-(4-метоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-она как “соединение-лидер” с высоким уровнем противопухолевого активности.

Похідні тіазолідину є класичною групою біологічно активних сполук у сучасній медичній хімії, яка характеризується широким і різноплановим спектром біологічної активності [1, 2]. Необхідно відмітити, що останнім часом одним із пріоритетних напрямків раціонального дизайну “лікоподібних молекул” на основі тіазолідинового каркасу є пошук протиракових агентів [3-9]. Синтетичні та скринінгові дослідження в галузі 4-тіазолідонів, проведені на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького у співпраці з Національним Інститутом Раку США (NCI), дозволили ідентифікувати значний протираковий потенціал 5-ариліден-2-оксифеніламінотіазол-4(5H)-онів [10, 11], серед яких виділено 3 високоактивні сполу-

ки-лідери для поглиблених доклінічних досліджень (рис. 1).

Метою зазначеної роботи став синтез 5-заміщених 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онів для фармакологічного скринінгу на протиракову активність і деталізації бази даних кореляції “структура — дія”.

Синтез нових похідних тіазолідину здійснено за запропонованими нами раніше методами, які базуються на амінолізі 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазол-4(5H)-ону (1), [2+3]-циклоконденсації арилтіосечовин як S,N-бінуклеофілів з еквівалентами діелектрофільного синтону [C₂]²⁺, а також реакції Кньюенагеля (схема 1). Так, взаємодією сполуки 1 з 4-метокси- та 4-етоксіанілінами в середовищі етанолу (метод А) одержано 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-они (4, 5). Паралельно прове-

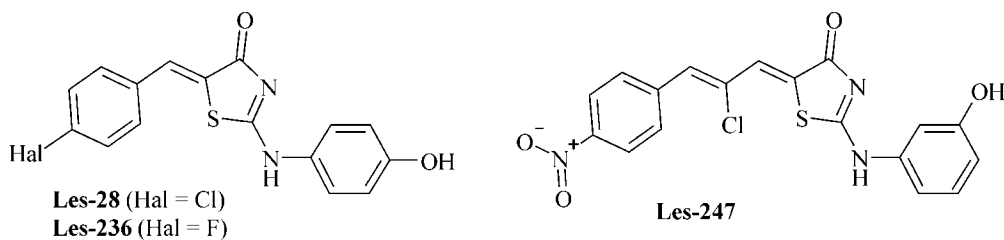


Рис. 1. Сполуки-лідери з протипухлинною активністю з групи 5-ариліден-2-оксифеніламінотіазол-4(5H)-онів [10, 11].

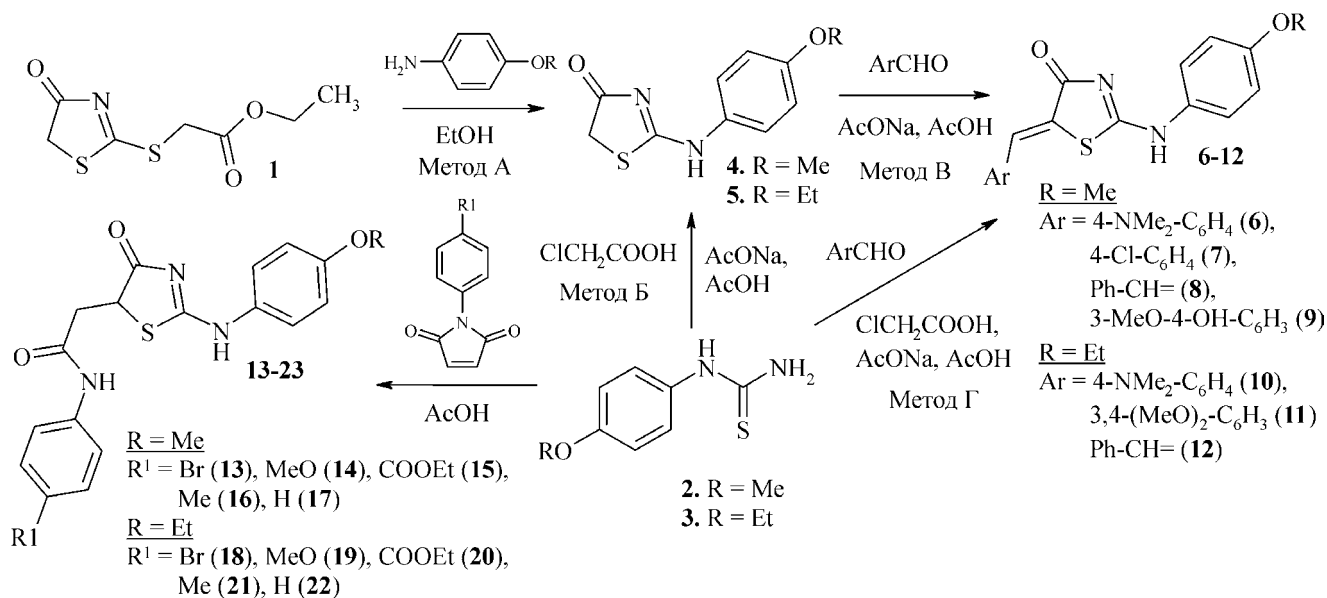


Схема 1

дено зустрічний синтез (метод Б) сполук **4** і **5** гетероциклізацією відповідних арилтіосечовин (**2**, **3**) і монохлороцтової кислоти в середовищі оцтової кислоти в присутності безводного ацетату натрію. Наявність активної метиленової групи в структурі 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онів (**4**, **5**), а також встановлений нами факт критичного впливу характеру замісника в 5 положенні 4-тіазолідонового циклу на протипухлинну активність [1, 2, 8-11] стали обґрунтуванням для синтезу серії 5-ариліденпохідних (**6-12**) в умовах конденсації Кньюенагеля (метод В, середовище — оцтова кислота, каталізатор — безводний ацетат натрію). 5-Ариліден-2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-они одержані зустрічно на основі трикомпонентної реакції (метод Г), що базується на послідовному проходженні [2+3]-циклоконденсації арилтіосечовин з монохлороцтовою кислотою та взаємодії 2-ариламінотіазол-4(5H)-ону, утвореного *in situ*, з альдегідами при каталізі безводним ацетатом натрію. Необхідно відзначити, що мето-

ди А і Б та В і Г практично не відрізняються за виходами і чистотою продуктів, тому можуть альтернативно використовуватись для синтезу цільових сполук. Реакцією [2+3]-циклоконденсації арилтіосечовин **2** і **3** з арилмалеїмідами як еквівалентами діелектрофільного синтону [C₂]²⁺ з високими виходами синтезовано серію ариламідів 5-карбоксиметил-2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онів (**13-22**).

Для синтезованих 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онів та їх 5-заміснених характерна прототропна аміно-імінна таутомерія за рахунок утворення таутомерів, які відрізняються розташуванням С=N зв'язку. Крім того, таутомери з екзоциклічним С=N зв'язком (іміноформа) існують у вигляді суміші Z- і E-стереоізомерів (схема 2). Особливості прототропної таутомерії і стереоізомерії наведеного класу сполук як у розчині, так і в кристалічному стані достатньо широко вивчені методами квантової хімії, ІЧ- та ЯМР-спектроскопії, а також рентгеноструктурного аналізу [10-14].

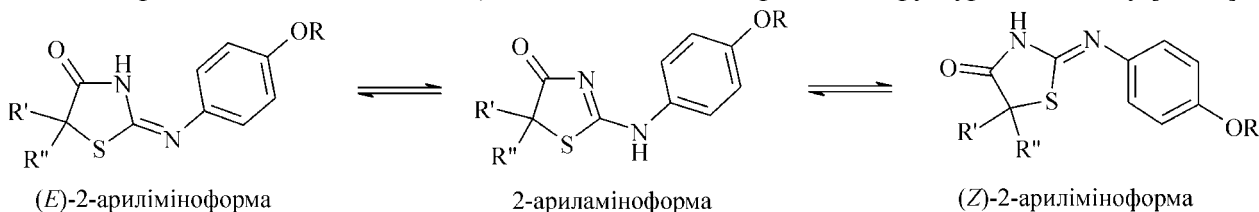


Схема 2

Таблиця 1

Цитотоксичність синтезованих сполук у концентраціях 10^{-4} М (3 лінії) і 10^{-5} М (60 ліній)

Сполука	Мітотична активність 3 ліній, %	Середня мітотична активність 60 ліній / діапазон мітотичної активності, %	Найбільш чутливі лінії клітин (мітотична активність, %)
5	-	100,90 / 17,89÷156,00	Рак яєчників: IGROV1 (17,89%) Рак молочної залози: BT-549 (56,81%)
9	-	78,85 / 10,04÷112,63	Рак легень: HOP-32 (32,95%) Рак товстого кишківника: HCT-15 (51,82%) Лейкемія: K-562 (50,21%) Рак молочної залози: MBA-MB-435 (10,04%), MBA-MB-468 (45,93%)
12	MCF7 - 120% NCI-H460 - 112% SF-268 - 87%	-	-
15	-	59,84 / -41,66÷115,04	Рак нирок: UO-31 (-41,66%) Рак товстого кишківника: KM12 (1,50%), HCC-2998 (-13,44%) Рак яєчників: OVCAR-3 (14,31%) Рак молочної залози: MDA-MB-231/ATCC (3,44%)
19	MCF7 - 103% NCI-H460 - 112% SF-268 - 78%	-	-
20	MCF7 - 96% NCI-H460 - 156% SF-268 - 112%	-	-

Структура синтезованих сполук, а також існування прототропної аміно-імінної таутомерії в розчині підтверджені методом спектроскопії ПМР. Так, у спектрах ПМР похідних 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онів спостерігається характерне подвоєння сигналів, зумовлене існуванням у розчині динамічної рівноваги аміно- та іміноформ [10-14]. Співвідношення таутомерів на основі кривої інтегральної інтенсивності становить ~1:1. Характеристики синтезованих сполук наведені в експериментальній частині.

Протиракова активність одержаних похідних вивчалась у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США — DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного Інституту Раку (NCI, Бетезда, Мериленд, США) [15-17].

Перший етап фармакологічного скринінгу (прескринінг) полягав у дослідженні протипухлинної активності сполук *in vitro* на трьох лініях клітин (MCF7 — рак молочної залози, NCI-H460 — рак легень, SF-268 — рак ЦНС) в концентрації речовини 10^{-4} Моль/л або на 60 лініях, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, товстого кишківника, нирок, простати і ЦНС, а також лейкемії та меланоми), при дії речовини в концентрації 10^{-5} Моль/л. В обох випадках визначався відсоток росту клітин у порівнянні з контролем. Дослідження проведено методом флуоресцентного зафарбовування (барвник — сульфородамін Б, еталони — 5-фторурацил та адриаміцин) [15-17].

За результатами прескринінгу сполуки **5**, **9**, **12**, **19** і **20** не проявили необхідного ефекту (табл. 1),

причому на деяких лініях спостерігався навіть цитостимулюючий ефект. Проте варто зауважити, що 2-(4-метоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-он (**5**) проявив високу селективність пригнічення мітотичної активності лінії раку яєчників IGROV1, а його 5-(3-метокси-4-оксibenзиліден)похідне **9** — лінії раку молочної залози MBA-MB-435. Як видно з даних табл. 1, сполука **15** проявила високий рівень цитотоксичності і була відбрана для поглиблених *in vitro* досліджень. Цікаво відзначити, що заміна етоксигрупи в положенні 4 амінофенільного залишку (сполука **20**) на метоксигрупу (сполука **15**) приводить до стрибкоподібного зростання цитотоксичного ефекту.

Поглиблений *in vitro* скринінг сполуки **15** полягав у вивченні її протипухлинного ефекту в п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні (100μМ, 10μМ, 1μМ, 0,1μМ та 0,01μМ) на 57 лініях людських ракових клітин, набір яких аналогічний до етапу прескринінгу. У результаті експерименту розраховано 3 дозозалежні параметри: 1) GI₅₀ — концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50% клітин лінії; 2) TGI — концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин; 3) LC₅₀ — концентрація, яка викликає загибель 50% пухлинних клітин. GI₅₀ інтерпретують як ефективний рівень інгібування, TGI — як цитостатичний ефект, а LC₅₀ є летальною концентрацією, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо логарифмічні значення досліджуваних параметрів (lgGI₅₀, lgTGI та lgLC₅₀) є меншими, ніж -4,00, сполуки розглядаються як активні [15-17].

Результати поглибленого дослідження сполуки **15** підтвердили її високий протипухлинний потенціал. При оцінці протипухлинного профілю

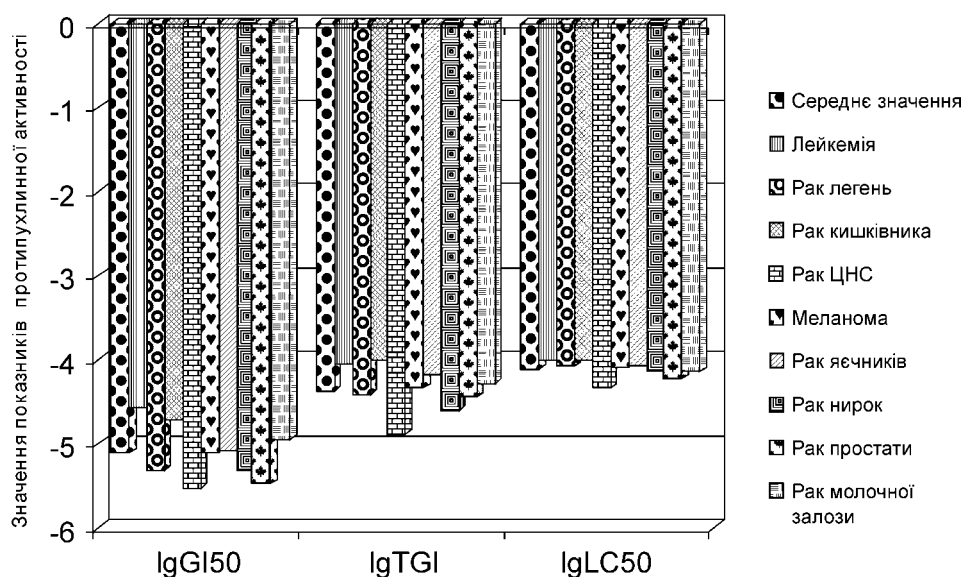


Рис. 2. Протипухлинний профіль сполуки **15** на основі розрахованих середніх значень активності по кожному з онкологічних захворювань.

сполуки-лідера по різних типах онкологічних захворювань необхідно відзначити відносну селективність дії на лінії раку ЦНС, причому спостерігався як значний рівень ефективного інгібування, так і цитостатичний та цитотоксичний ефекти (рис. 2).

У загальному варто відзначити суттєвий ефективний рівень інгібування (табл. 2) практично на всі лінії пухлинних клітин (відсоток “активних ліній” становив 84,2% при середньому значенні $\lg GI_{50} = -5.11$). Стосовно окремих ліній клітин найвище значення $\lg GI_{50}$ спостерігалось для MOLT-4 (лейкемія). Дуже цікава картина відзначена для клітинної лінії раку ЦНС U251, для якої рівень ефективного інгібування, цитотоксичний і цито-

статичний ефекти знаходились приблизно на одному рівні ($\lg GI_{50} = -5.74$, $\lg TGI = -5.74$, $\lg LC_{50} = 5.14$).

Таким чином, за рівнем протипухлинного профілю сполука **15** може розглядатись як потенційна “структура-лідер”, що характеризується високим рівнем ефективного інгібування росту всіх тестованих ліній клітин (діапазон $\lg GI_{50}$ в межах $-4,00 \div -5,91$) і значною цитостатичною (діапазон TGI в межах $-4,00 \div -5,44$) активністю.

Експериментальна частина

Спектри ПМР одержаних сполук знімалися на приладі “Varian Mercury VX-300”, розчинник DMSO-D₆, стандарт — тетраметилсилан. Арилтіосечовини **2**, **3** [18] та 2-карбетоксиметилтіо-2-

Таблиця 2

Результати поглибленого in vitro скринінгу сполуки 15 у градієнті концентрацій 10^{-4} - 10^{-8} М

Показник	Кількість “активних” ліній / %	Середнє значення активності / діапазон	Найбільш чутливі лінії клітин (значення показника ефекту)
$\lg GI_{50}$	48 / 84,2%	-5,11 / -5,91÷-4,00	$\lg GI_{50} < -5,50$ Лейкемія: MOLT-4 (-5,91) Рак легень: HOP-62 (-5,54), HOP-92 (-5,66), NCI-H322M (-5,52) Рак товстого кишківника: HCT-116 (-5,58) Рак ЦНС: SF-539 (-5,63), SNB-75 (-5,73), U251 (-5,74) Меланома: MALME-3M (-5,85), SK-MEL-28 (-5,57) Рак нирок: CAKI-1 (-5,55), TK-10 (-5,68) Рак молочної залози: MBA-MB-231/ATCC (-5,64)
$\lg TGI$	26 / 45,6%	-4,36 / -5,44÷-4,00	$\lg TGI \leq -5,00$ Рак легень: HOP-62 (-5,00), HOP-92 (-5,11) Рак ЦНС: SF-539 (-5,09), SNB-75 (-5,16), U251 (-5,44) Меланома: MALME-3M (-5,42), SK-MEL-28 (-5,15) Рак нирок: TK-10 (-5,15) Рак молочної залози: MBA-MB-231/ATCC (-5,32)
$\lg LC_{50}$	14 / 24,6%	-4,11 / -5,14÷-4,00	$\lg GI_{50} < -4,50$ Рак ЦНС: SF-539 (-4,53), U251 (-5,14) Меланома: MALME-3M (-4,79) Рак нирок: TK-10 (-4,58) Рак молочної залози: MBA-MB-231/ATCC (-4,99)

тіазол-4(5*H*)-он **1** [8, 12], синтезовані за відомими методами.

Синтез 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5*H*)-онів

Метод А. Суміш 0,035 Моль сполуки **1** та 0,035 Моль 4-метокси- або 4-етоксіаніліну в 50 мл ізопропанолу кип'яють у колбі зі зворотним холодильником протягом 3 год. Осад, що утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають ізопропанолом та діетиловим ефіром. Перекристалізують з оцтової кислоти або бутанолу.

Метод Б. Суміш 0,1 Моль відповідної 4-алкоксифенілтіосечовини, 0,1 Моль монохлороцтової кислоти та 0,1 Моль безводного ацетату натрію в 50 мл оцтової кислоти кип'яють у колбі зі зворотним холодильником. Осад, який утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром. Перекристалізують з оцтової кислоти або бутанолу.

Сполука 4. Виходи — 80% (метод А), 75% (метод Б). Т.пл. — 233-235°C. Знайдено, %: N — 12,45, S — 14,40. C₁₀H₁₀N₂O₂S. Вирахувано, %: N — 14,43, S — 12,60.

Сполука 5. Виходи — 95% (метод А), 71% (метод Б). Т.пл. — 165-167°C. Знайдено, %: N — 12,00, S — 13,40. C₁₁H₁₂N₂O₂S. Вирахувано, %: N — 11,86, S — 13,57.

Синтез 5-ариліден-2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5*H*)-онів

Метод В. Суміш 0,0048 Моль 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5*H*)-ону, 0,0072 Моль відповідного альдегіду та 0,0048 Моль безводного ацетату натрію в 10 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 2 год у колбі зі зворотним холодильником. Осад, який утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром, висушують і перекристалізують із суміші ДМФА — оцтова кислота або ДМФА — метанол.

Метод Г. Суміш 0,01 Моль 4-алкоксифенілтіосечовини, 0,015 Моль відповідного альдегіду, 0,01 Моль монохлороцтової кислоти та 0,02 Моль безводного ацетату натрію в 20 мл оцтової кислоти кип'яють протягом 2 год у колбі зі зворотним холодильником. Осад, який утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром, висушують і перекристалізують із суміші ДМФА — оцтова кислота (2:1).

Сполука 6. Виходи — 75% (метод В), 70% (метод Г). Т.пл. >250°C. Знайдено, %: N — 11,70, S — 8,90. C₁₉H₁₉N₃O₂S. Вирахувано, % N — 11,89, S — 9,07. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.00с, 3.03с (6H, N(CH₃)₂); 3.80с (3H, OCH₃); 6.74д, 6.81д (2H, J = 8,3 Гц, аром.), 6.92-7.01м, 7.70д (2H, аром.); 7.32д, 7.43д (2H, J = 8,3 Гц, аром.); 7.47с, 7.55с (1H, =CH); 11.20с, 11.90с (1H, NH).

Сполука 7. Виходи — 85% (метод В), 90% (метод Г). Т.пл. >250°C. Знайдено, %: N — 8,00, S — 9,50. C₁₇H₁₃ClN₂O₂S. Вирахувано, %: N — 8,12, S —

9,30. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.80с (3H, OCH₃); 6.86д, 6.93д, 7.36д, 7.43д, 7.44д, 7.55д, 7.72д (8H, J = 8,6 Гц, аром.); 7.51с, 7.59с (1H, =CH); 11.20с, 12.00с (1H, NH).

Сполука 8. Виходи — 80% (метод В), 80% (метод Г). Т.пл. >250°C. Знайдено, %: N — 8,50, S — 9,20. C₁₉H₁₆N₂O₂S. Вирахувано, %: N — 8,33, S — 9,53. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.80с (3H, OCH₃); 6.83дд (J = 11,5 Гц, 14,6 Гц), 6.91-6.99м, 7.12д (J = 14,6 Гц), 7.16д (J = 14,6 Гц), 7.28д (J = 11,5 Гц), 7.32-7.42м, 7.57д (J = 14,6 Гц), 7.63д (J = 8,7 Гц), 7.69д (J = 8,7 Гц) (8H, CH=CH-CH, аром.); 11.00с, 11.90с (1H, NH).

Сполука 9. Виходи — 83% (метод В), 82% (метод Г). Т.пл. — 238-240°C. Знайдено, %: N — 7,10, S — 8,20. C₂₀H₁₈N₂O₄S. Вирахувано, %: N — 7,32, S — 8,38. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.79с, 3.80с, 3.82с, 3.88с (6H, 2*OCH₃); 6.77-7.02м, 7.05с, 7.72д (J = 7,8 Гц) (7H, аром.); 9.27с (1H, OH); 11.00с, 11.80с (1H, NH).

Сполука 10. Виходи — 75% (метод В), 89% (метод Г). Т.пл. >250°C. Знайдено, %: N — 11,30, S — 8,90. C₂₀H₂₁N₃O₂S. Вирахувано, %: N — 11,43, S — 8,73.

Сполука 11. Виходи — 85% (метод В), 95% (метод Г). Т.пл. — 200-202°C. Знайдено, %: N — 7,45, S — 8,10. C₂₀H₂₀N₂O₄S. Вирахувано, %: N — 7,29, S — 8,34. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.40м (3H, OCH₂CH₃); 3.80с, 3.82с, 3.87с, 3.89с (6H, 2*OCH₃); 4.00м (2H, OCH₂CH₃); 6.83д (J = 8,3 Гц), 6.88-6.94м, 6.94-7.23м, 7.08-7.20м, 7.70д (J = 8,3 Гц), 7.86с, 8.20с (7H, аром.); 7.49с, 7.57с (1H, =CH), 11.00с, 11.90с (1H, NH).

Сполука 12. Виходи — 75% (метод В), 60% (метод Г). Т.пл. — 233-235°C. Знайдено, %: N — 8,20, S — 9,30. C₂₀H₁₈N₂O₂S. Вирахувано, % N — 7,99, S — 9,15. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.40м (3H, OCH₂CH₃); 4.00м (2H, OCH₂CH₃); 6.68дд (J = 11,3 Гц, 15,2 Гц), 6.82д (J = 8,3 Гц), 6.89д (J = 8,3 Гц), 6.99д (J = 15,2 Гц), 7.04д (J = 15,2 Гц), 7.16-7.36м, 7.46д (J = 8,3 Гц), 7.52-7.65м, 7.68д (J = 8,6 Гц) (8H, CH=CH-CH, аром.); 11.00с, 11.90с (1H, NH).

Синтез ариламідів 5-карбоксиметил-2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5*H*)-онів

Суміш 0,01 Моль відповідної 4-алкоксифенілтіосечовини і 0,01 Моль арилмалеїніміду в 20 мл оцтової кислоти кип'яють протягом 1 год в колбі із зворотним холодильником. Осад, який утворився після повного охолодження, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти або суміші ДМФА-оцтова кислота (1:2).

Сполука 13. Вихід — 80%. Т.пл. — 235-237°C. Знайдено, %: N — 9,90, S — 7,10. C₁₈H₁₆BrN₃O₃S. Вирахувано, %: N — 9,68, S — 7,38. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.60-2.80м, 3.20-3.40 (2H, CH₂); 3.80с (3H, OCH₃); 4.30м (1H, CH); 6.81д, 6.96д, 7.30д, 7.33д, 7.47д, 7.52д, 7.63д (8H, J = 9,0 Гц, аром.); 10.05с, 10.15с (1H, CONH); 10.80с, 11.42с (1H, NH).

Сполука 14. Вихід — 86%. Т.пл. — 205-207°C. Знайдено, %: N — 11,10, S — 8,10. C₁₉H₁₉N₃O₄S. Вирахувано, %: N — 10,90, S — 8,32. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.60-2.80м, 3.10-3.30м (2H, CH₂); 3.76с, 3.77с, 3.79с, 3.80с (6H, 2*ОСН₃); 4.40м (1H, CH); 6.80-7.00м (4H, аром.); 7.22д, 7.42д, 7.47д, 7.62д (4H, J = 9,0 Гц, аром.); 9.94с, 9.97с (1H, CONH); 11.00с, 11.60с (1H, NH).

Сполука 15. Вихід — 90%. Т.пл. — 213-214°C. Знайдено, %: N — 9,90, S — 7,30. C₂₁H₂₁N₃O₅S. Вирахувано, %: N — 9,83, S — 7,50. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.35м (3H, CH₃CH₂OSO); 2.65-2.80м, 3.30-3.45м (2H, CH₂); 3.74с, 3.76с (3H, ОСН₃); 4.20-4.40м (3H, CH, CH₃CH₂OSO); 6.84д, 6.98д (3H, J = 9,0 Гц, аром.); 7.62-7.72м, 7.82-7.90м (5H, аром.); 10.28с, 10.32с (1H, CONH); 10.85с, 11.50с (1H, NH).

Сполука 16. Вихід — 75%. Т.пл. — 208-210°C. Знайдено, %: N — 11,10, S — 8,80. C₁₉H₁₉N₃O₃S. Вирахувано, %: N — 11,37, S — 8,68. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.26с, 2.28с (3H, C₆H₄CH₃); 2.60-2.80м, 3.15-3.30м (2H, CH₂); 3.79с, 3.81с (3H, ОСН₃); 4.38м (1H, CH); 6.85-6.92м, 6.99д (J = 8,0 Гц), 7.03-7.09м (5H, аром.); 7.39д, 7.44д, 7.63д (3H, J = 8,0 Гц, аром.); 9.96с, 9.99с (1H, CONH); 10.97с, 11.60с (1H, NH).

Сполука 17. Вихід — 68%. Т.пл. — 199-201°C. Знайдено, %: N — 11,90, S — 9,20. C₁₈H₁₇N₃O₃S. Вирахувано, %: N — 11,82, S — 9,02. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.60-2.80м, 3.20-3.40м (2H, CH₂); 3.79с, 3.81с (3H, ОСН₃); 4.29м (1H, CH); 6.70д (J = 8,2 Гц), 6.90-7.00м, 7.15-7.25м, 7.45-7.58м, 7.65д (J = 8,0 Гц) (9H, аром.); 9.88с, 9.92с (1H, CONH); 10.80с, 11.60с (2*с, 1H, NH).

Сполука 18. Вихід — 82%. Т.пл. — 239-240°C. Знайдено, %: N — 9,50, S — 7,10. C₁₉H₁₈BrN₃O₃S. Вирахувано, %: N — 9,37, S — 7,15. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.35м (3H, CH₃CH₂O); 2.55-2.75м, 3.20-3.40 (2H, CH₂); 4.00м (2H, CH₃CH₂O); 4.40м (1H, CH); 6.79д, 6.96д, 7.30д, 7.33д, 7.48д, 7.53д, 7.63д (8H, J = 9,0 Гц, аром.); 10.00с, 10.10с (1H, CONH); 10.80с, 11.45с (1H, NH).

Сполука 19. Вихід — 85%. Т.пл. — 184-186°C. Знайдено, %: N — 10,40, S — 8,10. C₂₀H₂₁N₃O₄S. Вирахувано, %: N — 10,52, S — 8,03. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.35м (3H, CH₃CH₂O); 2.60-2.80м, 3.10-3.30м (2H, CH₂); 3.72с, 3.74с (3H, ОСН₃); 4.00м (2H, CH₃CH₂O); 4.40м (1H, CH); 6.80-6.90м, 6.98д (J = 9,0 Гц), (4H, аром.); 7.44д, 7.47д, 7.61д (4H, J =

9,0 Гц, аром.); 9.95с, 9.99с (1H, CONH); 10.97с, 11.60с (1H, NH).

Сполука 20. Вихід — 80%. Т.пл. — 230-232°C. Знайдено, %: N — 9,70, S — 7,30. C₂₂H₂₃N₃O₅S. Вирахувано, %: N — 9,52, S — 7,26. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.40м (6H, CH₃CH₂OSO, CH₃CH₂O); 2.65-2.80м, 3.30-3.45м (2H, CH₂); 4.00м (2H, CH₃CH₂O); 4.20-4.38м (3H, CH, CH₃CH₂OSO); 6.81д, 6.89д (3H, J = 9,0 Гц, аром.); 7.62д (J = 9,0 Гц), 7.64д (J = 9,0 Гц), 7.81-7.84м (5H, аром.); 10.28с, 10.32с (1H, CONH); 10.85с, 11.50с (1H, NH).

Сполука 21. Вихід — 79%. Т.пл. >240°C. Знайдено, %: N — 11,10, S — 8,60. C₂₀H₂₁N₃O₃S. Вирахувано, %: N — 10,96, S — 8,36. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.35м (3H, CH₃CH₂O); 2.29с, 2.31с (3H, C₆H₄CH₃); 2.60-2.80м, 3.10-3.30м (2H, CH₂); 4.00м (2H, CH₃CH₂O); 4.40м (1H, CH); 6.87д (J = 8,7 Гц), 6.98д (J = 8,7 Гц), 7.02-7.08м (5H, аром.); 7.40д, 7.50д, 7.62д (3H, J = 8,2 Гц, аром.); 9.93с, 9.97с (1H, CONH); 10.97с, 11.40с (1H, NH).

Сполука 22. Вихід — 75%. Т.пл. — 204-206°C. Знайдено, %: N — 11,20, S — 8,60. C₁₉H₁₉N₃O₃S. Вирахувано, %: N — 11,37, S — 8,68. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.40м (3H, CH₃CH₂O); 2.60-2.80м, 3.20-3.40м (2H, CH₂); 4.00м (2H, CH₃CH₂O); 4.35м (1H, CH); 6.82д (J = 8,2 Гц), 6.92-7.02м, 7.18-7.26м, 7.50-7.60м, 7.65д (J = 8,0 Гц) (9H, аром.); 9.83с, 9.87с (1H, CONH); 10.70с, 11.40с (2*с, 1H, NH).

Висновки

1. Показано, що реакції амінолізу 2-карбетокси-метилтіо-2-тіазол-4(5H)-ону, [2+3]-циклоконденсації арилтіосечовин як S,N-бінуклеофілів з еквівалентами діелектрофільного синтону [C₂]²⁺, а також конденсація Кньовенагеля є ефективними підходами до синтезу різноманітних 5-заміщених-2-ариламінотіазол-4(5H)-онів як потенційних біологічно активних сполук.

2. Ідентифіковано 4-етоксикарбонілфеніламід 5-карбоксиметил-2-(4-метоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-он як потенційну "сполуку-лідер" для поглиблених доклінічних досліджень, що характеризується високим рівнем ефективного інгібування росту і значною цитостатичною активністю щодо клітинних ліній раку легень, молочної залози, яєчників, товстого кишківника, нирок, простати і ЦНС, а також лейкемії та меланоми.

Література

1. Lesyk R., Zimenkovsky B. // *Current Org. Chem.* — 2004. — Vol. 8, №16. — P. 1547-1578.
2. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. — Вінниця: Нова книга, 2004. — 106 с.
3. Missbach M., Jagher B., Sigg I. et al. // *JBC Online.* — 1996. — Vol. 271, №23. — P. 13515-13522.
4. Huang J.W., Schiau C.W., Yang J. et al. // *J. of Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49. — P. 4684-4689.
5. Zheng W., Degterev A., Hsu A. et al. // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18. — P. 4932-4935.
6. Ottana R., Carotti S., Maccari R. et al. // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15. — P. 3930-3933.
7. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* — 2009. — Vol. 184. — P. 638-650.
8. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O. et al. // *Eur. J. of Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44, №4. — P. 1396-1404.
9. Kaminsky D., Zimenkovsky B., Lesyk R. // *Eur. J. of Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44, №9. — P. 3627-3636.

10. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Ярмолюк С.М., Субтельна І.Ю. // *Фарм. журн.* — 2003. — №1. — С. 51-66.
11. Лесик Р.Б. *Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук.* — Львів, 2005. — 39 с.
12. Lesyk R., Zimenkovsky B., Nektegayev I. et al. // *Acta Poloniae Pharmaceutica — Drug Res.* — 2003. — №6. — P. 457-466.
13. Энгоян А.П., Переслени Е.М., Власова Т.Ф. и др. // *ХГС.* — 1978. — №2. — С. 190-195.
14. Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Ганущак Н.И., Бурлак Ю.Э. // *ХГС.* — 1998. — №4. — С. 555-559.
15. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. // *Cancer Res.* — 1988. — Vol. 48. — P. 589-601.
16. Carter P.H., Scherle P.A., Muckelbauer J.A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2001. — Vol. 98. — P. 11879-11886.
17. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. // *Seminars in Oncol.* — 1992. — Vol. 19, №6. — P. 622-638.
18. Rout M.K., Mahapatra G.N. // *JACS.* — 1955. — Vol. 5. — P. 2427-2428.

Надійшла до редакції 14.04.2010 р.

Автори статті висловлюють щирю подяку д-ру В.Л.Нарайанану (Dr. V.L.Narayanan, Drug Synthesis and Chemistry, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) за проведене *in vitro* тестування протиракової активності синтезованих сполук.

УДК 54.057:542.951.1:547.756

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ N-[(1Z)-2-АРИЛАМИНО-2-ОКСО-1-(2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-3H-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН) ЕТИЛ]БЕНЗАМІДІВ

С.В.Колісник, В.В.Болотов, О.О.Алтухов, С.В.Шишкіна*

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: anchem@ukrfa.kharkov.ua

* Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України

Ключові слова: (2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)-2-оксіоцтова кислота; 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолон; N-[(1Z)-2-ариламіно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміди; аміноліз; рентгеноструктурне дослідження

Шляхом амінолізу 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолону ариламинами синтезовані N-[(1Z)-2-ариламіно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміди. Вивчені спектральні характеристики синтезованих сполук, проведено рентгеноструктурне дослідження N-[(1Z)-2-аніліно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду.

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF N-[(1Z)-2-ARYLAMINO-2-OXO-1-(2-OXO-1,2-DIHYDRO-3H-INDOL-3-ILIDENE)ETHYL]BENZAMIDES

S.V.Kolesnik, V.V.Bolotov, O.O.Altukhov, S.V.Shishkina

N-[(1Z)-2-arylamino-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)ethyl]benzamidides have been synthesized by aminolysis of 2-phenil-4-(2-oxoindolinylidene-3)-5-oxazolones with arylamines. Spectral characteristics of compounds synthesized have been studied, X-ray-structural analysis of N-[(1Z)-2-anilino-2-oxo-1-(2-oxo-1,2-dihydro-3H-indol-3-ylidene)ethyl]benzamide has been carried out.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА N-[(1Z)-2-АРИЛАМИНО-2-ОКСО-1-(2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО-3H-ІНДОЛ-3-ИЛИДЕН)ЭТИЛ]БЕНЗАМИДОВ

С.В.Колесник, В.В.Болотов, А.А.Алтухов, С.В.Шишкіна

Путем аминоліза 2-феніл-4-(2-оксоіндолиніліден-3)-5-оксазолону ариламинами синтезовані N-[(1Z)-2-ариламіно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-илиден)етил]бензаміди. Изучены спектральные характеристики синтезированных соединений, проведено рентгеноструктурное исследование N-[(1Z)-2-анилино-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)этил]бензамида.

У ряду амідів (2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)-2-оксіоцтової кислоти знайдені сполуки з різноманітною фармакологічною активністю: протизапальною, аналгетичною, діуретичною, антигіпоксичною, стреспротекторною, ноотропною, церебропротекторною та ін. [1, 3-11].

У роботі [14] показано, що вихідною сполукою для синтезу (2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)-2-оксіоцтової кислоти може бути азлактон 2-бензоїламіно-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)-оцтової кислоти (2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолон) (2), який отримують при нагріванні 2-бензоїламіно-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)-оцтової кислоти (1) з надлишком оцтового ангідриду (схема 1).

У той же час азлактони можуть бути вихідними сполуками для синтезу амідів 2-бензоїламіно-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)-оцтової кислоти, які не вивчені як у хімічному, так і фармакологічному відношенні.

Враховуючи вищезазначене та продовжуючи дослідження похідних 2-оксоіндоліну, ми поста-

вили за мету даної роботи проведення синтезу ариламідів кислоти **1** та вивчення їх структури і властивостей.

N-[(1Z)-2-ариламіно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміди (**3a-t**) отримували шляхом амінолізу азлактону (2) ариламинами в середовищі диметилформаміду або етанолу (схема 2).

Слід відзначити, що при проведенні реакції в середовищі етанолу виходили ариламідів були вищими, а цільові продукти більш чистими.

N-[(1Z)-2-ариламіно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміди являють собою кристалічні речовини жовтого кольору з високими температурами плавлення (табл. 1). Речовини не розчиняються у воді і розчиняються в органічних розчинниках (ДМФА, 1,4-діоксані).

Структуру синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ^1H ЯМР-спектроскопії, даними рентгеноструктурного дослідження, а індивідуальність — методом хроматографії у тонких шарах сорбенту.

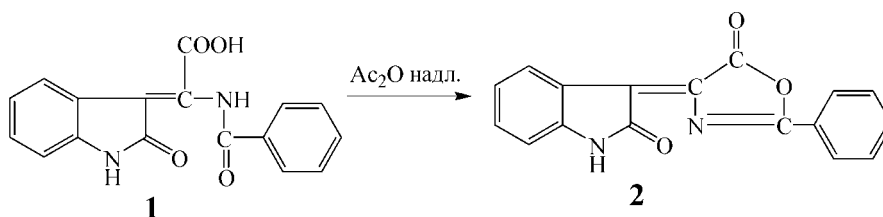
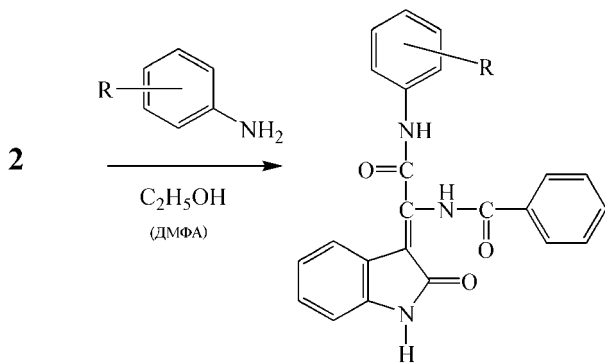


Схема 1



3 a-t

- R = H (3a); 2-CH₃ (3b); 3-CH₃ (3c); 4-CH₃ (3d);
 2,5-(CH₃)₂ (3e); 3,4-(CH₃)₂ (3g); 3,5-(CH₃)₂ (3f);
 2,4,6-(CH₃)₃ (3h); 2-OCH₃ (3i); 3-OCH₃ (3j);
 4-OCH₃ (3k); 3,4-(OCH₃)₂ (3l); 3-C₂H₅ (3m);
 4-C₂H₅ (3n); 4-OC₂H₅ (3o); 2-OH (3p); 3-OH (3q);
 4-OH (3r); 2-OH,4-Cl (3s); 2-OH,4-NO₂ (3t)

Схема 2

В ЯМР ¹H спектрах синтезованих сполук (табл. 2) спостерігається ряд загальних сигналів протонів. Серед них синглети протонів амідних груп: індольного циклу при 13,08-12,81 м.ч., бензоїламідних фрагментів при 11,21-10,99 м.ч., ариламідних — при 10,91-10,05 м.ч.; мультиплетний сигнал ароматичних протонів в області 8,09-6,21 м.ч. Розщеплення сигналу ароматичних протонів та їх інтенсивність відповідають кількості та розташуванню замісників в ариламідному фрагменті молекули. Замісники ариламідних залишків, які містять водень, проявляються в спектрах ПМР у відповідних інтенсивностях, мультиплетностях та хімічних зсувах.

Наявність подвійного зв'язку між 2-оксоіндоліновим циклом і замісником у положенні 3 сполук **3a-t** створює умови для можливого їх існування в *E* або *Z* конфігурації. З метою встановлення стереоструктури сполук **3a-t** нами було проведено рентгеноструктурне дослідження однієї з

Таблиця 1

Властивості N-[(1Z)-2-ариламіно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензамідів (3a-t)

Сполука	R	Брутто-формула	Знайдено N, % Розраховано N, %	Т.пл., °C	Вихід, %
1	2	3	4	5	6
3a	H	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₃	11.03 10.96	272-274	86
3b	2-CH ₃	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	10.42 10.57	270-272	75
3c	3-CH ₃	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	10.39 10.57	268-270	70
3d	4-CH ₃	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	10.54 10.57	252-254	80
3e	2,5-(CH ₃) ₂	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	10.34 10.21	274-276	80
3f	3,5-(CH ₃) ₂	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	10.38 10.21	280-282	85
3g	3,4-(CH ₃) ₂	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	10.18 10.21	258-260	78
3h	2,4,6-(CH ₃) ₃	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₃	10.02 9.88	314-316	76
3i	2-OCH ₃	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₄	10.01 10.16	260-262	82
3j	3-OCH ₃	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₄	10.08 10.16	265-267	79
3k	4-OCH ₃	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₄	10.22 10.16	292-294	71
3l	3,4-(OCH ₃) ₂	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₅	9.51 9.48	278-280	66

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6
3m	3-C ₂ H ₅	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	$\frac{10.14}{10.21}$	278-280	83
3n	4-C ₂ H ₅	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	$\frac{10.08}{10.21}$	250-252	86
3o	4-OC ₂ H ₅	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₄	$\frac{9.78}{9.83}$	244-246	95
3p	2-OH	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₄	$\frac{10.41}{10.52}$	258-260	90
3q	3-OH	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₄	$\frac{10.48}{10.52}$	278-280	65
3r	4-OH	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₄	$\frac{10.55}{10.52}$	280-282	87
3s	2-OH,4-Cl	C ₂₃ H ₁₆ ClN ₃ O ₄	$\frac{9.65}{9.69}$	274-276	89
3t	2-OH,4-NO ₂	C ₂₃ H ₁₆ N ₄ O ₆	$\frac{12.72}{12.61}$	274-276	87

Таблиця 2

Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук 3a-t

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.ч.				
	NH-індол (1H, c)	NHCO (1H, c)	CONH (1H, c)	Ar-H	сигнали протонів інших функціональних груп
3a	12,95	11,21	10,89	8,11-6,81, м, 14H	
3b	12,81	11,15	10,33	8,11-6,81, м, 13H	2,18 (3H, c, CH ₃)
3c	12,81	11,13	10,81	8,11-6,52, м, 13H	2,21 (3H, c, CH ₃)
3d	12,91	11,08	10,79	8,11-6,60, м, 13H	2,21 (3H, c, CH ₃)
3e	12,91	11,17	10,25	8,11-6,78, м, 12H	2,21 (3H, c, CH ₃); 2,08 (3H, c, CH ₃)
3f	12,92	11,11	10,79	8,11-6,52, м, 12H	2,23 (6H, c, (CH ₃) ₂)
3g	12,91	11,12	10,79	8,09-6,21, м, 12H	2,18 (3H, c, CH ₃); 1,99 (3H, c, CH ₃)
3h	13,08	11,08	10,05	8,11-6,71, м, 11H	2,19 (9H, c, (CH ₃) ₃)
3i	12,91	10,99	10,15	8,21-6,72, м, 13H	3,75 (3H, c, OCH ₃)
3j	12,89	11,15	10,91	8,11-6,59, м, 13H	3,71 (3H, c, OCH ₃)
3k	12,90	11,12	10,81	8,11-6,70, м, 13H	3,61 (3H, c, OCH ₃)
3l	12,85	11,13	10,78	8,11-6,78, м, 12H	3,73 (6H, c, (OCH ₃) ₂)
3m	12,97	11,11	10,79	8,11-6,67, м, 13H	2,23 (2H, κ, CH ₂); 1,17 (3H, τ, CH ₃)
3n	12,91	11,11	10,81	8,11-6,41, м, 13H	2,62 (2H, κ, CH ₂); 1,18 (3H, τ, CH ₃)
3o	12,91	11,08	10,79	8,11-6,48, м, 13H	4,08 (2H, τ, OCH ₂); 1,31 (3H, м, CH ₃)
3p	12,93	11,08	10,25	8,18-6,65, м, 13H	9,71 (1H, c, OH)
3q	12,89	11,15	10,85	8,09-6,41, м, 13H	9,52 (1H, c, OH)
3r	12,88	11,21	10,57	8,11-6,48, м, 13H	9,31 (1H, c, OH)
3s	12,89	11,10	10,42	8,32-6,87, м, 12H	10,09 (1H, c, OH)
3t	12,91	11,13	10,69	8,11-6,72, м, 12H	9,17 (1H, c, OH)

Таблиця 3

Довжини зв'язків (Å) у структурі
N-[(1Z)-2-аніліно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-
3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду

Зв'язок	l	Зв'язок	l
O(1)-C(8)	1.243(2)	O(2)-C(10)	1.211(2)
O(3)-C(17)	1.216(2)	N(1)-C(8)	1.343(2)
N(1)-C(1)	1.414(2)	N(2)-C(10)	1.334(2)
N(2)-C(11)	1.417(2)	N(3)-C(17)	1.367(2)
N(3)-C(9)	1.370(2)	C(1)-C(2)	1.361(2)
C(1)-C(6)	1.401(2)	C(2)-C(3)	1.377(2)
C(3)-C(4)	1.381(2)	C(4)-C(5)	1.367(2)
C(5)-C(6)	1.384(2)	C(6)-C(7)	1.435(2)
C(7)-C(9)	1.341(2)	C(7)-C(8)	1.487(2)
C(9)-C(10)	1.530(2)	C(11)-C(12)	1.369(2)
C(11)-C(16)	1.376(2)	C(12)-C(13)	1.400(2)
C(13)-C(14)	1.346(2)	C(14)-C(15)	1.340(2)
C(15)-C(16)	1.367(2)	C(17)-C(18)	1.486(2)
C(18)-C(23)	1.373(2)	C(18)-C(19)	1.380(2)
C(19)-C(20)	1.370(2)	C(20)-C(21)	1.356(2)
C(21)-C(22)	1.357(2)	C(22)-C(23)	1.388(2)
O(1SA)-C(1SC)	1.435(3)	O(1SA)-C(1SA)	1.435(3)
O(1SA)-C(4SC)	1.437(3)	O(1SA)-C(4SA)	1.438(3)
O(2SA)-C(3SA)	1.426(3)	O(2SA)-C(2SC)	1.427(3)
O(2SA)-C(2SA)	1.442(3)	O(2SA)-C(3SC)	1.494(4)
C(1SA)-C(2SA)	1.514(3)	C(3SA)-C(4SA)	1.509(3)
C(1SC)-C(2SC)	1.515(4)	C(3SC)-C(4SC)	1.511(4)
O(1SB)-C(1SB)	1.342(2)	C(1SB)-C(2SB)	1.392(3)

синтезованих сполук — N-[(1Z)-2-аніліно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду (**3a**), який було перекристалізовано з 1,4-діоксану (рис. 1, табл. 3-4). У кристалі молекули **3a** існують у вигляді сольвату з 1,4-діоксаном складу 2:3. Одна з сольватних молекул діоксану (молекула А) розупорядкована за двома положеннями (A1 та A2) з рівно імовірною заселеністю, а друга молекула діоксану (молекула В) знаходиться у центрі симетрії.

Біциклічний фрагмент і атоми O(1), C(9), C(10), N(3) лежать в одній площині з точністю 0.02 Å. Фенілкарбамідний замісник при атомі C(9) плаский з точністю 0.02 Å, невидляється на відштовхування між атомами водню ароматичного циклу і аміногрупи (скорочений внутрішньомолекулярний контакт H(23)...H(3N) 1.92 Å при сумі ван-дерваальсових радіусів [2] 2.34 Å), знаходиться в *sp*-конформації відносно зв'язку C(7)-(8) (торсійний кут C(8)-C(7)-C(9)-N(3) 2.0(2)°) і копланарний екзоциклічному подвійному зв'язку C(7)-C(9) (торсійний кут C(17)-N(3)-C(9)-C(7) 176.4(1)°). Таке положення фенілкарбамідного замісника ста-

Таблиця 4

Валентні кути ω (град.) у структурі
N-[(1Z)-2-аніліно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-
3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду

Валентні кути	ω	Валентні кути	ω
C(8)-N(1)-C(1)	111.5(1)	C(10)-N(2)-C(11)	128.3(1)
C(17)-N(3)-C(9)	128.1(1)	C(2)-C(1)-C(6)	123.7(1)
C(2)-C(1)-N(1)	128.6(1)	C(6)-C(1)-N(1)	107.7(1)
C(1)-C(2)-C(3)	117.6(2)	C(2)-C(3)-C(4)	120.5(2)
C(5)-C(4)-C(3)	121.2(2)	C(4)-C(5)-C(6)	120.1(1)
C(5)-C(6)-C(1)	117.0(1)	C(5)-C(6)-C(7)	135.1(1)
C(1)-C(6)-C(7)	107.8(1)	C(9)-C(7)-C(6)	132.1(1)
C(9)-C(7)-C(8)	121.7(1)	C(6)-C(7)-C(8)	106.1(1)
O(1)-C(8)-N(1)	125.7(1)	O(1)-C(8)-C(7)	127.5(1)
N(1)-C(8)-C(7)	106.7(1)	C(7)-C(9)-N(3)	121.4(1)
C(7)-C(9)-C(10)	119.3(1)	N(3)-C(9)-C(10)	119.2(1)
O(2)-C(10)-N(2)	126.4(1)	O(2)-C(10)-C(9)	119.6(1)
N(2)-C(10)-C(9)	113.8(1)	C(12)-C(11)-C(16)	118.8(1)
C(12)-C(11)-N(2)	118.0(1)	C(16)-C(11)-N(2)	123.2(1)
C(11)-C(12)-C(13)	119.7(1)	C(14)-C(13)-C(12)	121.0(2)
C(15)-C(14)-C(13)	118.3(2)	C(14)-C(15)-C(16)	123.1(2)
C(15)-C(16)-C(11)	119.2(2)	O(3)-C(17)-N(3)	120.7(1)
O(3)-C(17)-C(18)	123.2(2)	N(3)-C(17)-C(18)	116.1(1)
C(23)-C(18)-C(19)	119.0(2)	C(23)-C(18)-C(17)	123.6(2)
C(19)-C(18)-C(17)	117.5(1)	C(20)-C(19)-C(18)	120.3(2)
C(21)-C(20)-C(19)	121.0(2)	C(20)-C(21)-C(22)	119.1(2)
C(21)-C(22)-C(23)	121.3(2)	C(18)-C(23)-C(22)	119.3(2)
C(1SC)-O(1SA)-C(4SC)	105.9(3)	C(1SA)-O(1SA)-C(4SA)	100.9(3)
C(3SA)-O(2SA)-C(2SA)	104.2(2)	C(2SC)-O(2SA)-C(3SC)	107.9(2)
O(1SA)-C(1SA)-C(2SA)	100.4(2)	O(2SA)-C(2SA)-C(1SA)	104.9(3)
O(2SA)-C(3SA)-C(4SA)	103.8(2)	O(1SA)-C(4SA)-C(3SA)	102.2(2)
O(1SA)-C(1SC)-C(2SC)	106.1(3)	O(2SA)-C(2SC)-C(1SC)	103.1(3)
O(2SA)-C(3SC)-C(4SC)	100.8(3)	O(1SA)-C(4SC)-C(3SC)	107.1(3)
O(1SB)-C(1SB)-C(2SB)	115.0(2)		

білізовано внутрішньомолекулярним водневим зв'язком N(3)-H...O(1) H...O 2.01 Å N-H...O 138°. Ароматичний цикл знаходиться в *ap*-конформації відносно зв'язку C(9)-N(3) (торсійний кут C(9)-N(3)-C(17)-C(18) 176.0(1)°). Другий замісник при атомі C(9) знаходиться в *ap*-конформації відносно зв'язку C(7)-C(8) (торсійний кут C(8)-C(7)-C(9)-C(10)-174.3(1)°) і розгорнутий перпендикулярно екзоциклічному подвійному зв'язку (торсійний кут C(7)-C(9)-C(10)-O(2) 93.9(2)°), що, імовірно викликано відштовхуванням між атомами біциклічного фрагмента і атомами замісника (скорочені внутрішньомолекулярні контакти H(5)...C(10) 2.65 Å (2.87 Å), C(5)...C(10) 3.19 Å (3.42 Å)). Ароматичний цикл C(11)...C(16) знаходиться в *ap*-конформації відносно зв'язку C(9)-C(10) (торсійний кут

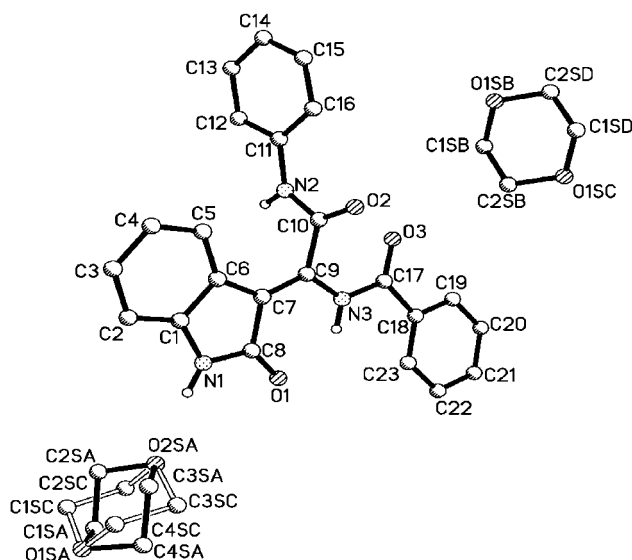


Рис. Загальний вигляд молекули N-[(1Z)-2-аніліно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду (3a)

C(11)-N(2)-C(10)-C(9) 170.3(1°)) і практично копланарний пласкому амідному фрагменту (торсійний кут C(10)-N(2)-C(11)-C(16) 6.4(2°), що є результатом впливу двох протилежно направлених факторів: внутрішньомолекулярному водневому зв'язку C(16)-H(16)...O(2) H...O 2.29 Å C-H...O 122°, який стабілізує планарну конформацію замісника і відштовхування між атомами водню H(12)...H(2N) 2.30 Å (2.34 Å), що сприяє розвороту планарних фрагментів один відносно одного. Обидві сольватні молекули діоксану знаходяться в конформації крісло (параметри складчастості [15]: S = 1.46, Θ = 2.3°, Ψ = 1.3° для A1, S = 1.39, Θ = 0.5°, Ψ = 3.2° для A2 і S = 0.91, Θ = 0.0°, Ψ = 0.5° для молекули B).

У кристалі молекули N-[(1Z)-2-аніліно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду утворюють центросиметричні димери, в яких молекули розташовані одна відносно одної за типом “голова до хвосту” за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків N(2)-H...O(1)' (1-x, 1-y, 1-z) H...O 2.04 Å N-H...O 173°. Утворення водневого зв'язку сприяє також подовженню зв'язку C(8)-O(1) до 1.243(2) Å (середнє значення [12] 1.210 Å). Димери зв'язані з однією сольватною молекулою діоксану міжмолекулярним водневим зв'язком N(1)-H...O(2Sa) H...O 2.00 Å N-H...O 173°.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H синтезованих речовин (табл. 2) записані на спектрофотометрі Varian Mercury VX-200 (робоча частота складає 200 МГц). Розчинник ДМСО- D_6 , внутрішній стандарт — ТМС.

Тонкошарову хроматографію (ТШХ) сполук виконували на пластинках Sorbfil, система розчинників діоксан-гексан-мурашина кислота (7:7:0,7).

N-[(1Z)-2-аніліно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензамід (3a)

Метод А. До розчину 1,45 г (0,005 Моль) 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолону в 5 мл диметилформаміду додають 0,46 г (0,005 Моль) аніліну. Реакційну суміш кип'ять зворотним холодильником протягом 40 хв, потім виливають у воду. Осад відфільтровують, промивають водою, висушують та кристалізують із діоксану. Вихід — 0,8 г (43%). Т.пл. — 272-274°C.

Метод Б. До розчину 1,45 г (0,005 Моль) 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолону в 15 мл етанолу додають 0,46 г (0,005 Моль) аніліну. Реакційну суміш кип'ять зворотним холодильником на водяній бані протягом 45 хв, потім охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою, висушують та кристалізують із діоксану. Вихід — 1,6 г (86%). Т.пл. — 272-274°C.

Аналогічно отримують сполуки **3b-t**.

Змішана проба сполук, отриманих за методами А і Б, не дає депресії температури плавлення, їх спектри ЯМР ^1H ідентичні.

Рентгеноструктурне дослідження N-[(1Z)-2-аніліно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду (3a)

Кристали N-[(1Z)-2-аніліно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміду моноклінні $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 1.5 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$, при 20°C $a = 10.653(1)$, $b = 15.822(2)$, $c = 16.413(2)$ Å, $\beta = 104.69(1)^\circ$, $V = 2676.0(5)$ Å³, $M_r = 515.55$, $Z = 4$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{вир.}} = 1.280$ г/см³, μ (MoK α) = 0.090 мм⁻¹, $F(000) = 1088$. Параметри елементарної чарунки та інтенсивності 17538 відображень (4688 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.205$) виміряні на дифрактометрі “Xcalibur-3” (MoK α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структура розшифрована прямим методом за комплексом програм SHELXTL [13]. При уточненні структури накладались обмеження на довжини зв'язків в розупорядкованій молекулі діоксану (Csp³-O 1.42 Å, Csp³-Csp³ 1.52 Å). Положення атомів водню розраховані геометрично і уточнені за моделлю “наїзника” з $U_{\text{ізо}} = 1.2U_{\text{екв}}$ неводневого атома, що зв'язаний з даним водневим. Структура уточнена за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.060$ за 4604 відображеннями ($R_1 = 0.045$ за 1225 відображеннями з $F4\sigma$ (F), $S = 0.548$).

Висновки

Шляхом амінолізу 2-феніл-4-(2-оксоіндолініліден-3)-5-оксазолону ариламинами в середовищі диметилформаміду або етанолу синтезовані N-[(1Z)-2-ариламіно-2-оксо-1-(2-оксо-1,2-дигідро-3H-індол-3-іліден)етил]бензаміди, структура яких доведена за допомогою даних елементного аналізу, ЯМР ^1H спектроскопії і рентгеноструктурного дослідження, а індивідуальність — методом ТШХ.

Література

1. Болотов В.В., Ковальова С.В., Степаненко В.І. та ін. // *ФАР.* — 1999. — №3 (27). — С. 51-54.
2. Зефиров Ю.В. // *Кристаллография.* — 1997. — Т. 42, №5. — С. 936-958.
3. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Колісник С.В. та ін. // *Укр. журн. клін. та лабор. мед.* — 2008. — Т. 3, №3. — С. 89-92.
4. Луценко Р.В., Дев'яткіна Т.О., Сидоренко А.Г. та ін. // *Клін. фармація.* — 2009. — Т. 13, №1. — С. 47-49.
5. Пат. на винахід №89542 (2010) Україна // Б.В. — 2010. — №3.
6. Пат. на винахід №90357 (2010) Україна // Б.В. — 2010. — №8.
7. Пат. на корисну модель №38064 (2008) Україна // Б.В. — 2008. — №24.
8. Шатілов О.В., Штриголь С. Ю., Колісник С.В. та ін. // *Акт. пробл. сучасної мед.: Вісник Укр. мед. стоматол. академії.* — 2009. — Т. 9, вип. 2(26). — С. 139-142.
9. Шевцов І.І., Березняков В.І., Торянік Е.Л. та ін. // *Мед. хімія.* — 2006. — Т. 8, №1. — С. 67-71.
10. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. та ін. // *Вісник фармації.* — 2008. — №3 (55). — С. 60-63.
11. Штриголь С.Ю., Стіхарний О.О., Колісник С.В. та ін. // *Вісник фармації.* — 2008. — №4 (56). — С. 75-77.
12. Burgi H.-B., Dunitz J.D. // *Structure correlation.* — 1994. — Vol. 2. VCH. Weinheim. — P. 741-784.
13. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr., Sect. A.* — 2008. — A64. — P. 112-122.
14. Stefanovich G., Mihailovich S. // *Glasnik Khem. Drushiva.* — 1959. — №22. — P. 459-471.
15. Zefirov N.S., Palyulin V.A., Dashevskaya E.E. // *J. Phys. Org. Chem.* — 1990. — Vol. 3. — P. 147-154.

Надійшла до редакції 14.04.2010 р.

УДК 547.859+577.152.1+577.152.3

4-АРИЛАЛКІЛАМІНОЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛО[3,4-*d*] ПІРИМІДИНИ: ІНГІБУВАННЯ КСАНТИНОКСИДАЗИ І НУКЛЕОТИДПІРОФОСФАТАЗИ/ФОСФОДИЕСТЕРАЗИ 1

Л.П.Приказчикова, О.В.Музичка, А.І.Вовк, С.В.Ключко, Б.М.Хутова

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: vovk@bpci.kiev.ua

Ключові слова: піразоло[3,4-*d*]піримідини; інгібування; ксантиноксидаза; нуклеотидпірофосфатаза/фосфодіестераза 1

4-Арилалкіламінозаміщені похідні піразоло[3,4-*d*]піримідину були досліджені як інгібітори ксантиноксидази і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Зростання впливу інгібітора на активність ксантиноксидази спостерігалось при введенні 4- метоксифенілетильного або 3,4-диметоксифенілетильного фрагменту в структуру 4-заміщеного піразоло[3,4-*d*]піримідину. Серед вивчених сполук найсильніші інгібітори нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 характеризуються наявністю 2,4-дихлорофенілметиламіно- або 2,4-дихлорофенілетиламінозамісника в положенні 4 піразоло[3,4-*d*]піримідину.

4-ARYLALKYLAMINO-SUBSTITUTED PYRAZOLO[3,4-*d*]PYRIMIDINES: INHIBITION OF XANTHINE OXIDASE AND NUCLEOTIDE PYROPHOSPHATASE/PHOSPHODIESTERASE 1

L.P.Prikazchikova, O.V.Muzychka, A.I.Vovk, S.V.Klyuchko, B.M.Khutova

4-Arylalkylamino-substituted derivatives of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine have been investigated as inhibitors of xanthine oxidase and nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1. An enhanced effect on the xanthine oxidase activity was observed in case of derivatives with 4-methoxyphenylethyl or 3,4-dimethoxyphenylethyl fragments in the structure of 4-substituted pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine. Among the compounds studied the most potent inhibitors of the nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 contain 2,4-dichlorophenylmethylamino or 2,4-dichlorophenylethylamino substituent at position 4 of pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine.

4-АРИЛАЛКИЛАМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛО[3,4-*d*]ПИРИМИДИНЫ: ИНГИБИРОВАНИЕ КСАНТИНОКСИДАЗЫ И НУКЛЕОТИДПИРОФОСФАТАЗЫ/ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 1

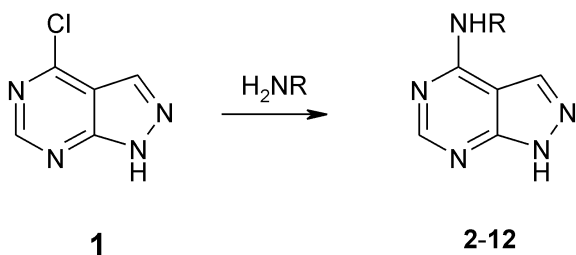
Л.П.Приказчикова, О.В.Музычка, А.И.Вовк, С.В.Ключко, Б.М.Хутова

4-Арилалкіламінозаміщені похідні піразоло[3,4-*d*]піримідину були досліджені як інгібітори ксантиноксидази і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Інгибування активності ксантиноксидази зростало в разі сполучення з 4-метоксифенілетильним або 3,4-диметоксифенілетильним фрагментом в структурі 4-заміщеного піразоло[3,4-*d*]піримідину. Серед синтезованих сполучення найбільш сильні інгібітори нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 містять 2,4-дихлорофенілметиламіно- або 2,4-дихлорофенілетиламінозамісник в положенні 4 піразоло[3,4-*d*]піримідину.

Біохімічними мішенями для похідних піразоло[3,4-*d*]піримідину можуть бути різні ферменти, в тому числі ксантиноксидаза, гомодимерний молібдензалежний флавопротеїн [1, 2]. Ксантиноксидаза (К.Ф. 1.1.3.22) характеризується широкою субстратною специфічністю і за участю молекулярного кисню каталізує окиснення гіпоксантину до ксантину і далі перетворення ксантину на сечову кислоту. Продуктами одноелектронного відновлення молекулярного кисню в процесі ферментативних перетворень ксантину і гіпоксантину є супероксидний радикал і пероксид водню [1, 2]. Тому зростання активності цього ферменту в живих тканинах супроводжується накопиченням кінцевого продукту ксантиноксидазної реакції та збіль-

шенням концентрації реакційних форм кисню, здатних спричиняти пошкодження біомолекул. Пошук інгібіторів ксантиноксидази привів до ряду ефективно діючих *in vitro* похідних 1-фенілпіразолу [3], 6-(*N*-бензоїламіно)пурину [4], 2-заміщених 6-арилметиленгідразіно-7*H*-пуринів [5] та інших сполук [6, 7, 8], структурно подібних до 4-гідроксипіразоло[3,4-*d*]піримідину, який застосовується в клінічній практиці як алопуринол [9, 10].

Разом з тим деякі похідні ксантину та піразоло[3,4-*d*]піримідину здатні інгібувати активність фосфодіестераз [11, 12]. Фосфодіестерази різних типів, що розповсюджені в тканинах живих організмів, можуть каталізувати гідроліз циклічних нуклеотидів [13] і тим самим впливати на перебіг



1
 2-12
 NHR = NHC₆H₅ (2), NHCH₂C₆H₅ (3),
 NHCH₂CH₂C₆H₅ (4), NHCH₂CH₂CH₂C₆H₅ (5),
 NHCH₂C₆H₄Cl-4 (6), NHCH₂CH₂C₆H₄Cl-4 (7),
 NHCH₂C₆H₃Cl₂-2,4 (8), NHCH₂CH₂C₆H₃Cl₂-2,4 (9),
 NHCH₂C₆H₄OMe-4 (10), NHCH₂CH₂C₆H₄OMe-4 (11),
 NHCH₂CH₂C₆H₃(OMe)₂-3,4 (12)

Схема

багатьох регуляторних процесів. Відомими інгібіторами сАМР-залежних фосфодіестераз є також теофілін, 3-ізобутил-4-метилксантин, 3-ізобутил-4-метил-8-метоксиметилксантин, сполуки SCH51866 і IC224 [13, 14]. Нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 (К.Ф. 3.1.4.1) каталізують розщеплення фосфодіестерного зв'язку олігонуклеотидів та деяких інших штучних субстратів, а також гідроліз нуклеотидів та їх похідних з вивільненням пірофосфату [15, 16, 17]. Як представники ектоферментів за своїми функціями та регуляцією вони є досить відмінними від внутрішньоклітинних фосфодіестераз циклічних нуклеотидів. Усі нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 локалізуються у внутрішньоклітинній області, єдиній трансмембранній області і позаклітинній області зі збереженою каталітичною ділянкою. Надмірна активність нуклеотидпірофосфатаз/фосфодіестераз в організмі людини пов'язується з процесами мінералізації живих тканин, розвитком діабету 2 типу та виникненням деяких інших патологій [18, 19, 20]. Нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 виділені зі зміїної отрути [15] та з тканин ссавців [21, 22]. Одним з представників сімейства нуклеотидпірофосфатаз/фосфодіестераз є глікопротеїн з плазматичних мембран клітин (PC1) [23]. Показано, що інгібуючу здатність відносно нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 можуть виявляти фенольні глікозиди [24], лізофосфоліпіди [25], біскумарини [26] та інші природні і синтетичні сполуки [27, 28].

Ця робота присвячена пошуку і вивченню нових інгібіторів ксантиноксидазних і фосфодіестеразних перетворень. Виходячи зі спорідненості до активної поверхні ксантиноксидази 4-аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідину [10], ми вивчили активність його структурних аналогів. 4-Заміщені піразолопіримідини досліджували *in vitro* як інгібітори ксантиноксидази з коров'ячого молока і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 зі зміїної отрути.

4-Заміщені піразоло[3,4-d]піримідини, в тому числі ряд нових похідних, були синтезовані нуклеофільним заміщенням атома хлору в 4-хлоро-

піразоло[3,4-d]піримідині 1, як було описано раніше [29, 30]. Реакція з аліфатичними амінами (схема) відбувалася при кип'ятінні в етанолі впродовж 2-8 год у присутності триетиламіну. Будову та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено за допомогою елементного аналізу та ЯМР ¹H-спектроскопії.

Враховуючи відомі дані [4, 6], доведено, що замісник у положенні 6 похідних пурину, які ефективно інгібують ксантиноксидазу, вміщує фрагменти, які забезпечують фіксацію ліганду за допомогою водневих зв'язків. Тому, як і очікувалося, функціоналізація аміногрупи в положенні 4 фенілалкілними замісниками не збільшує, а дещо знижує спорідненість похідних піразоло[3,4-d]піримідинів до ксантиноксидази, і довжина алкільного ланцюга мало впливає на значення IC₅₀ (сполуки 2-5). Введення атомів хлору в структуру бензильного фрагменту (сполуки 6 і 8) не впливало на інгібування ксантиноксидази, однак за наявності атомів хлору в структурі фенілетильного фрагменту ефективність дії інгібіторів зростала (сполуки 7 і 9). Інгібування ксантиноксидази було більшим також за наявності метокси-груп у структурі фенілетильного замісника піразоло[3,4-d]піримідинів (сполуки 11 і 12, табл.).

Разом з тим, ефективність інгібування нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 4-фенілалкіламінозаміщеними похідними піразоло[3,4-d]піримідину 4 і 5 значно збільшувалася у порівнянні з дією 4-амінопіразоло[3,4-d]піримідину і 4-феніламінопіразоло[3,4-d]піримідину (сполука 2), які не впливали на активність ферменту при концентрації 1 мМ. При цьому введення одного або двох атомів хлору у структуру фенільного фрагменту 4-бензиламінопіразоло[3,4-d]піримідину приводило до зростання інгібуючої здатності приблизно на два порядки. Однак, метоксипохідні бензил- і фенілетиламінозаміщених піразоло[3,4-d]піримідинів 10 і 12 були менш активними, ніж відповідні хлоровані похідні (табл.). Найбільшу інгібуючу здатність по відношенню до нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 виявляли 4-(2,4-дихлорофенілметил)аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (8) та 4-(2,4-дихлорофенілетил)аміно-1H-піразоло[3,4-d]піримідин (9), які характеризувалися значеннями IC₅₀ в мікромолярному діапазоні.

Структурні особливості сполук 8 і 9 вказують на те, що механізми їхньої дії можуть включати фіксацію піразоло[3,4-d]піримідинового і 2,4-дихлорофенільного фрагментів інгібітора в активному центрі ферменту. Активний центр нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 складається з двох іонів цинку, шести збережених лігандів, наближених до іонів металів, та залишку треоніну, який бере участь у каталітичних перетвореннях [21, 31]. Результати рентгеноструктурного аналізу нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази з *X. axonopodis pv. citri* свідчать про подібність в організації активних центрів цього ферменту і металозалеж-

Таблиця

Інгібування активності ксантинооксидази (ХО) і нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 (NPP/PDE1) 4-арилалкіламінозаміщеними піразоло[3,4-*d*]піримідинами*/**

Сполука	IC ₅₀ (ХО)	IC ₅₀ (NPP/PDE1)
2***	145 мкМ (3,84±0,24)****	
3	370 мкМ (3,43±0,31)	1470 мкМ (2,83±0,35)
4	77 мкМ (4,11±0,12)	180 мкМ (3,73±0,21)
5	230 мкМ (3,63±0,11)	115 мкМ (3,94±0,22)
6	360 мкМ (3,44±0,17)	29 мкМ (4,5±0,09)
7	37 мкМ (4,40±0,22)	38 мкМ (4,43±0,15)
8	400 мкМ (3,40±0,32)	8 мкМ (5,13±0,08)
9	36 мкМ (4,44±0,29)	10 мкМ (5±0,18)
10*****		590 мкМ (3,2±0,24)
11	18 мкМ (4,76±0,27)	51 мкМ (4,38±0,21)
12	18 мкМ (4,73±0,25)	106 мкМ (3,98±0,28)

* - Концентрація ксантину (субстрату ХО) - 50 мкМ; концентрація біс-п-нітрофенілфосфату (субстрату NPP/PDE1) - 2,5Мм;

** - Значення IC₅₀ для інгібування ХО 4-амінопіразоло[3,4-*d*]піримідинами за умов дослідів складає 62 мкМ (log IC₅₀±дов. інтервал - 4,21±0,2). При концентрації 1 мМ 4-амінопіразоло[3,4-*d*]піримідин не впливає на активність NPP/PDE1;

*** - Сполука **2** при концентрації 1 мМ не впливає на активність NPP/PDE1;

**** - У дужках подано рIC₅₀ з 95%-ними довірчими інтервалами;

***** - Сполука **10** при концентрації 0,1 мМ не впливає на активність ХО.

них лужних фосфатаз [21]. Однак піразоло[3,4-*d*]піримідини **8** і **9** селективно інгібують нуклеотидпірофосфатазу/фосфодіестеразу 1, не впливаючи при цьому на активність лужних фосфатаз із різних джерел.

Отже, отримані результати свідчать про перспективність деяких з вивчених сполук як інгібіторів нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Додатковий антиоксидантний вплив 4-арилалкіламінозаміщених похідних піразоло[3,4-*d*]піримідину може виявлятися, передусім, через пригнічення активності ксантинооксидази, так як один з механізмів продукування реакційних форм кисню при патологіях реалізується внаслідок функціонування цього ферменту. Слід зазначити, що вплив деяких інгібіторів фосфодіестераз вже пов'язувався з антиоксидантними ефектами, наприклад, як результат зростання внутрішньоклітинної концентрації сАМФ і сГМФ [32]. Крім того, пошук нових можливих мішеней для похідних піразоло[3,4-*d*]піримідину може сприяти розумінню механізмів реалізації їх біологічної дії, в тому числі як потенційно активних сполук, що блокують ріст ракових клітин [33, 34].

Експериментальна частина

В роботі використовували ксантинооксидазу з коров'ячого молока (Sigma), ксантин (Sigma), фосфодіестеразу 1 з *Bothrops atrox* (Sigma), біс-п-нітрофенілфосфат (Sigma).

Контроль за проходженням реакцій та чистою синтезованих сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol F-254 з використанням як елюенту суміші розчинників хлороформ-метанол (50:1). Структуру одержаних сполук доведено за допомогою спектрів ЯМР, записаних в ДМСО-*d*₆ на спектрометрі Varian VXR-300, внутрішній стандарт — ТМС. Спектрофотометричні дослідження виконано на приладі Spesord M-40.

4-Хлоропіразоло[3,4-*d*]піримідин синтезовано згідно з раніше описаною методикою [29]. Синтези 4-аніліно-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідину (**2**) та 4-бензиламіно-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідину (**3**) представлено в роботі [29]. 4-Арилалкіламінозаміщені похідні піразоло[3,4-*d*]піримідину **4**, **6**, **8**, **10** синтезовано, як описано в літературі [30].

4-Фенілпропіламіно-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин (5**).** Суміш 4 ммоль сполуки **1**, 4 ммоль фенілпропіламіну, 0,8 мл триетиламіну в 5 мл абсолютного етанолу кип'ятили протягом 2 год. Розчин упарювали у вакуумі, залишок розтирали з водою, відфільтровували і сушили. Вихід — 76%. Т.пл. — 171-172°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,94 т (2H, CH₂), 2,7 т (2H, CH₂), 3,51 д (2H, CH₂), 7,25 м (5H, H_{аром.}), 8,11 с (2H, C³H, NH), 8,22 с (1H, C⁶H), 13,5 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: N 27,81. C₁₄H₁₅N₅. Обчислено, %: N 27,65.

4-(4-Хлорофенілетил)аміно-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин (7**).** Суміш 4 ммоль сполуки **1**, 4 ммоль 4-хлорофенілетиламіну, 0,8 мл триетиламіну в 5 мл абсолютного етанолу кип'ятили протягом 4 год. Через годину після початку кипіння випадав білий осад, його відфільтровували, промивали етанолом, гарячою водою, а потім сушили. Вихід — 64%. Т.пл. — 228-230°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,93 т (2H, CH₂), 3,71 д (2H, CH₂), 7,34 м (4H, H_{аром.}), 8,09 с (1H, C³H), 8,25 с (1H, C⁶H), 8,27 д (1H, NH), 13,39 с (1H, C³H). Знайдено, %: C 57,44; H 4,48; N 25,51. C₁₃H₁₂ClN₅. Обчислено, %: C 57,04; H 4,42; N 25,52.

4-(2,4-Дихлорофенілетил)аміно-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин (9**)** одержано за методикою, описаною раніше для сполуки **8** [30]. Вихід — 78%. Т.пл. — 239-241°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,05 ш.с (2H, CH₂), 3,75 ш.с (2H, CH₂), 7,36 с (2H, H_{аром.}), 7,59 с (1H, H_{аром.}), 8,09 с (1H, C³H), 8,28 ш.с (2H, C⁶H, NH). Знайдено, %: C 50,74; H 3,65; N 22,69. C₁₃H₁₁Cl₂N₅. Обчислено, %: C 50,67; H 3,60; N 22,73.

4-(4-Метоксифенілетил)аміно-1*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин (11**).** Суміш 4 ммоль сполуки **1**, 4 ммоль 4-метоксифенілетиламіну, 0,8 мл триетиламіну в

5 мл абсолютного етанолу кип'ятили протягом 4 год, випадав осад. Його відфільтровували, промивали етанолом, водою і сушили. Вихід — 91%. Т.пл. — 208-209°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,88 ш.с (2H, CH_2), 3,72 ш.с (5H, CH_2 і OCH_3), 6,88 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7,18 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8,12 с (1H, C^3H), 8,27 с (1H, C^6H), 13,33 ш.с (1H, NH). Знайдено, %: N 25,73. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}$. Обчислено, %: N 25,99.

4-(3,4-Диметоксибенілетил)аміно-1H-піразоло[3,4-*d*]піримідин (12) одержано за методикою, описаною вище для сполуки **11**. Вихід — 83%. Т.пл. — 167-169°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2,86 т (2H, CH_2), 3,71 с (8H, CH_2 , 2OCH_3), 6,85 м (3H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8,10 с (1H, C^3H), 8,23 ш.с (2H, C^6H , NH), 13,33 с (1H, NH). Знайдено, %: N 23,89. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, %: N 23,40.

Вплив піразоло[3,4-*d*]піримідинів 2-12 на активність ксантиноксидази. Ферментативну реакцію досліджували в 50 мМ натрій-фосфатному буфері при рН 7,4 і 25°C. Реакційна суміш вміщувала 50 мкМ ксантину, ксантиноксидазу (0,156 од/мл), 5-100 мкМ піразоло[3,4-*d*]піримідин (сполуки **2-12**), 0,1 мМ ЕДТА і диметилсульфоксид (1 об.%). Перебіг реакції контролювали за зміною оптичної густини при 295 нм. Процент інгібування визначали зі співвідношення накопичення продукту ферментативної реакції за 6 хв у дослідях за наявності інгібітора і без нього. Для визначення IC_{50} інгібування ксантиноксидази використовували залежність проценту інгібування від логарифму концентрації інгібітора. Розрахунки IC_{50} та довірчих

інтервалів виконували за допомогою програми GraphPad Prism 5.01.

Вплив піразоло[3,4-*d*]піримідинів 2-12 на активність нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Вплив піразоло[3,4-*d*]піримідинів на швидкість ферментативної реакції досліджували в 50 мМ трис-НСІ буфері при рН 8,75 і 25°C. Реакційна суміш вміщувала 2,5 мМ біс-*n*-нітрофенілфосфату, нуклеотидпірофосфатазу/фосфодіестеразу 1 (0,0167 мг/мл), різні концентрації піразоло[3,4-*d*]піримідину (сполуки **2-12**) і диметилсульфоксид (0,67 об.%). Швидкість реакції контролювали за зміною оптичної густини при 405 нм. Процент інгібування нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 визначали зі співвідношення швидкості гідролізу субстрату в дослідях за наявності інгібітора і без нього. Значення IC_{50} та довірчі інтервали розраховано із залежності проценту інгібування від логарифму концентрації інгібітора за програмою GraphPad Prism 5.01.

Висновки

1. Результати тестувань *in vitro* свідчать, що 4-арилалкіламінозаміщені похідні піразоло[3,4-*d*]піримідину здатні інгібувати нуклеотидпірофосфатазу/фосфодіестеразу 1, а також виявляти антиоксидантний вплив, інгібуючи ксантиноксидазу.

2. Виявлені структурні особливості 4-арилалкіламінозаміщених похідних піразоло[3,4-*d*]піримідину, що впливають на інгібуючу здатність цих сполук стосовно нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 та ксантиноксидази.

Література

1. Brondino C.D., Romao M.J., Moura I. // *Curr. Opin. Chem. Biol.* — 2006. — Vol. 10, №2. — P. 109-114.
2. Harrison R. // *Free Rad. Biol. Med.* — 2002. — Vol. 33, №6. — P. 774-797.
3. Ishibuchi S., Morimoto H., Oe T. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11, №7. — P. 879-882.
4. Tamta H., Thilagavathi R., Chakraborti A.K. et al. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 20. — P. 317-324.
5. Okamoto K., Nishino T. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270, №14. — P. 7816-7821.
6. Nagamatsu T., Yamasaki H., Fujita T. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* — 1999. — №21. — P. 3117-3125.
7. Gupta S., Rodrigues L.M., Esteves A.P. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 43, №4. — P. 771-780.
8. Hsieh J.-F., Wu S.-H., Yang Yu.-L. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 15, №10. — P. 3450-3456.
9. Borges F., Fernandes E., Roleira F. // *Curr. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 9, №2. — P. 195-217.
10. Tamta H., Kalra S., Mukhopadhyay A.K. // *Biochemistry (Mosc.)* — 2005. — Vol. 71. — P. S49-S54.
11. Miyamoto K., Sakai R., Kurita M. et al. // *Biol. Pharm. Bull.* — 1995. — Vol. 18, №3. — P. 431-434.
12. Buckle D.R., Arch J.R., Connolly B.J. et al. // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37, №4. — P. 476-485.
13. Lugnier C. // *Pharm. Therapeutics.* — 2006. — Vol. 109, №3. — P. 366-398.
14. Giembycz M.A. // *Curr. Opin. Pharm.* — 2005. — Vol. 5. — P. 238-244.
15. Philipps G.R. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1976. — Vol. 432, №2. — P. 237-244.
16. Ribeiro J.M., Lopez-Gomez J., Vergeles J.M. et al. // *Biochem. J.* — 2000. — Vol. 346. — P. 25-31.
17. Furstenu C.R., Trentin Dda S., Barreto-Chaves M.L., Sarkis J.J. // *Platelets.* — 2006. — Vol. 17, №2. — P. 84-91.
18. Goding J.W., Grobber B., Slegers H. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2003. — Vol. 1638. — P. 1-19.
19. Barrett K., McGrowder D., Brown P. et al. // *Mol. Cell. Biochem.* — 2006. — Vol. 293, №1-2. — P. 9-14.
20. Abate N., Chandalia M., Paola R.D. et al. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 2. — P. 694-701.
21. Zalatan J.G., Fenn T.D., Brunger A.T., Herschlag D. // *Biochemistry.* — 2006. — Vol. 45, №32. — P. 9788-9803.
22. Bollen M., Gijsbers R., Ceulemans H. et al. // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* — 2000. — Vol. 35, №6. — P. 393-432.
23. Maddux B.A., Goldfine I.D. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49, №1. — P. 13-19.
24. Choudhary M.I., Fatima N., Abbasi M.A. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12, №22. — P. 5793-5798.
25. Mamillapalli R., Haimovitz R., Ohad M. et al. // *FEBS Letters.* — 1998. — Vol. 436, №2. — P. 256-258.

26. Choudhary M.I., Fatima N., Khan K.M. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 14, №23. — P. 8066-8072.
27. Mostafa M., Nahar N., Mosihuzzaman M. et al. // *Nat. Prod. Res.* — 2006. — Vol. 20, №7. — P. 686-692.
28. Mahroof-Tahir M., Brezina D., Fatima N. et al. // *J. Inorg. Biochem.* — 2005. — Vol. 99, №2. — P. 589-599.
29. Robins R.K. // *JACS.* — 1956. — Vol. 78, №4. — P. 784-790.
30. Noell C.W., Robins R.K. // *JOC.* — 1958. — Vol. 23, №10. — P. 1547-1550.
31. Gijbers R., Ceulemans H., Stalmans W. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, №2. — P. 1361-1368.
32. Rahimi R., Nikfar S., Larijani B. et al. // *Biomed. Pharmacotherapy.* — 2005. — Vol. 59, №7. — P. 365-373.
33. Hong C.I., De N.C., Tritsch G.L. et al. // *J. Med. Chem.* — 1976. — Vol. 19, №4. — P. 555-558.
34. Carraro F., Naldini A., Pucci A. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49, №5. — P. 1549-1561.

Надійшла до редакції 31.08.2009 р.

УДК 547.38 + 547.74

СИНТЕЗ ПІРОЛЬНИХ АНАЛОГІВ ХАЛКОНУ НА ОСНОВІ 4-АЦЕТИЛ-3,5-ДИМЕТИЛ-1Н-ПІРОЛ-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ І ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ АКТИВНОСТІ ЯК СТИМУЛЯТОРІВ РОСТУ РОСЛИН

О.С.Билина, О.Й.Міхедькіна, О.В.Бібік*, В.Г.Діндорого*, Л.А.Луценко**, Д.Т.Кожич**

Національний технічний університет “Харківський політехнічний інститут”
61002, м. Харків, вул. Фрунзе, 21. E-mail: olga-ntu-hpi@yandex.ru

* Інститут рослинництва ім. В.Юр’єва

** Білоруський державний аграрний технічний університет

Ключові слова: пірольні аналоги халкону; регулятори росту рослин

Синтезовано ряд нових пірольних аналогів халкону з карбокси- та етоксикарбонільними групами в пірольному циклі. При дослідженні впливу водних та спиртових розчинів цих сполук на насіння ячменю виявлено їх високу ефективність як стимуляторів росту рослин.

THE SYNTHESIS OF PYRROLIC ANALOGUES OF CHALCONE ON THE BASIS OF 4-ACETYL-3,5-DIMETHYL-1H-PYRROLE-2-CARBOXYLIC ACID AND ITS ETHYL ESTER AND INVESTIGATION OF THEIR ACTIVITY AS PLANTS GROWTH STIMULATORS

O.S.Bylina, O.I.Mikhedkina, O.V.Bibik, V.G.Dindorogo, L.A.Lutsenko, D.T.Kozhich

A number of new pyrrolic analogues of chalcone containing carboxy- and ethoxycarbonyl groups in the pyrrol ring have been synthesized. When investigating the effect of aqueous and alcoholic solutions of these compounds on barley seed their high efficiency as plants growth stimulators has been revealed.

СИНТЕЗ ПИРОЛЬНЫХ АНАЛОГОВ ХАЛКОНА НА ОСНОВЕ 4-АЦЕТИЛ-3,5-ДИМЕТИЛ-1Н-ПИРОЛ-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АКТИВНОСТИ КАК СТИМУЛЯТОРОВ РОСТА РАСТЕНИЙ

О.С.Былина, Е.И.Михедькина, Е.В.Бибик, В.Г.Диндорого, Л.А.Луценко, Д.Т.Кожич

Синтезирован ряд новых пиррольных аналогов халкона с карбокси- и этоксикарбонильными группами в пиррольном цикле. При исследовании влияния водных и спиртовых растворов этих соединений на семена ячменя выявлена их высокая эффективность в качестве стимуляторов роста растений.

Пошук нових екологічно безпечних препаратів постійно проводиться з метою підвищення продуктивності сільськогосподарських культур та покращення показників якості продукції харчового, фармацевтичного, промислового і енергетичного призначення. Серед них регулятори росту рослин — природні або синтетичні сполуки, які використовують для передпосівної обробки насіння чи для обробки надземних органів рослин у період вегетації з метою керування процесом росту і розвитку, поліпшення якості продукції та підвищення урожайності [1]. При цьому препарати природного походження є безпечнішими, а синтетичні — дешевшими. Тому актуальною є задача пошуку хімічних регуляторів та стимуляторів росту рослин, які б при низькій токсичності ефективно впливали на розвиток сільськогосподарських культур.

Халкони та їх аналоги є зручними синтонами у синтезі різноманітних гетероциклічних сполук, багато з яких відомі як біологічно активні. Багато

з них і самі виявляють широкий спектр біологічної активності [2-5]. Так, серед подібних сполук здебільшого знайдені антибактеріальні препарати [6-7]. Знаходять вони також застосування і в агрохімії [8]. Сполуки з таким фармакофором як пірольний цикл теж виявляють різні пестицидні властивості [9].

З огляду на це доцільно було одержати ряд нових пірольних аналогів халкону й здійснити дослідження їхнього впливу на розвиток певних видів рослин.

Синтез сполук **2-10** здійснювали конденсацією етил 3,5-диметил-4-ацетил-2-карбоксилату **1** з ароматичними альдегідами в присутності водного розчину гідроксиду натрію (схема 1, табл. 1).

Індивідуальність отриманих сполук **2-10** підтверджували методом ТШХ, а будову — методами ІЧ, ЯМР ¹H спектроскопії та мас-спектрометрії (табл. 1, 2). У спектрах ЯМР ¹H є сигнали двох метинових протонів у вигляді двох дублетів в

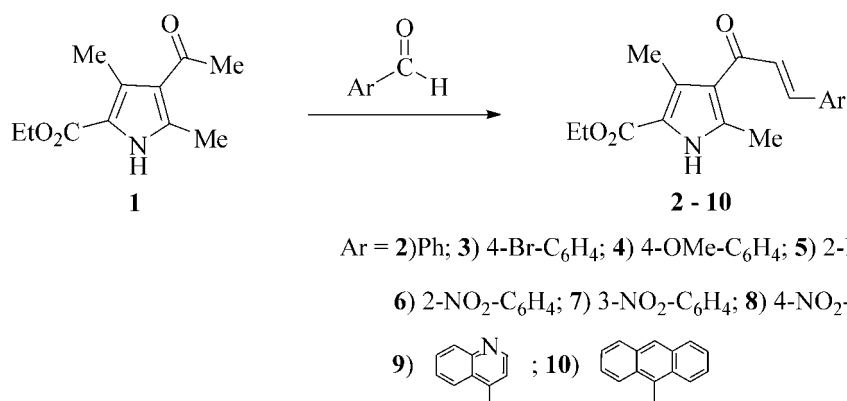


Схема 1

області 7,17-7,62 м.д. і 7,45-8,42 м.д. з КССВ 15,8 Гц, що дає підставу стверджувати транс-будову цих сполук [10]. Окрім зазначених сигналів у спектрах фіксуються сигнали всіх протонів пірольного та ароматичного фрагментів. В ІЧ-спектрах усіх сполук присутні смуги валентних коливань ефірної карбонільної групи в області 1656-1680 см⁻¹ та коливань спряженої кетонної групи 1640-1648 см⁻¹ і смуга С=C-зв'язку 1584-1608 см⁻¹. У мас-спектрах зареєстровані відповідні молекулярні іони.

Отримані сполуки **2-10** — кристалічні речовини, добре розчинні в етанолі і в ряді інших органічних розчинників, але практично нерозчинні у воді. Нами проведені попередні лабораторні дослідження, в яких насіння ячменю обробляли спиртовими розчинами різних концентрацій сполук **2-10** і визначали схожість насіння і біометричні характеристики пагонів. За результатами попередніх досліджень було виявлено, що найбільш перспективними серед отриманих сполук у якості стимуляторів росту рослин є сполуки **2** і **3**. Аналіз можливих видів біологічної активності, спрогно-

зованих за допомогою програми PASS, показав, що сполуки **2-10** є досить безпечними для навколишнього середовища [11].

Як відомо, фізіологічна активність препаратів агрохімічного призначення залежить не тільки від їхньої природи та специфіки оброблюваних сортів рослин, але й значною мірою від обраного розчинника. Для того щоб виключити негативний вплив спирту на рослини, доцільно було одержати водорозчинні природні сполуки, подібні до сполук **2-10**. Такими сполуками можуть бути халкони **12-14**, що містять у пірольному циклі карбоксильну групу.

Як виявилось, халкони **2-10** при гідролізі в лужному середовищі руйнуються, тому синтез їх аналогів з кислотною групою в пірольному циклі було здійснено конденсацією ацетилпіролкарбоненової кислоти **11** з відповідними ароматичними альдегідами в умовах, аналогічних умовам при одержанні сполук **2-10** (схема 2, табл. 1).

Будову сполук **12-14** доведено тими ж методами, що й у випадку **2-10** (табл. 2). Так, в ІЧ-спект-

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, дані елементного аналізу та мас-спектрів сполук 2-10, 12-14

Сполука	Вихід, %	Т.пл., °С	Знайдено, % / Вирахувано, %			Формула	m/z (Івідн., %)
			С	Н	Н		
2	82	166	72,81 / 72,71	6,52 / 6,44	4,74 / 4,71	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	297 (100)
3	78	217-218	57,57 / 57,46	4,88 / 4,82	3,77 / 3,72	C ₁₈ H ₁₈ BrNO ₃	377 (74) ⁸¹ Br, 375 (72) ⁷⁹ Br
4	73	172-173	69,79 / 69,71	6,56 / 6,47	4,33 / 4,28	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	327 (100)
5	82	182-183	57,56 / 57,46	4,90 / 4,82	3,76 / 3,72	C ₁₈ H ₁₈ BrNO ₃	377 (89) ⁸¹ Br, 375 (91) ⁷⁹ Br
6	40	197-198	63,24 / 63,15	5,41 / 5,30	8,27 / 8,18	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅	342 (11)
7	74	207-208	63,10 / 63,15	5,40 / 5,30	8,25 / 8,18	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅	342 (81)
8	85	264	63,27 / 63,15	5,37 / 5,30	8,16 / 8,18	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅	342 (100)
9	68	200-201	72,55 / 72,40	5,86 / 5,79	8,08 / 8,04	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	348 (100)
10	70	198	78,48 / 78,57	5,92 / 5,83	3,59 / 3,52	C ₂₆ H ₂₃ NO ₃	397 (48)
12	76	224	71,47 / 71,36	5,56 / 5,61	5,17 / 5,20	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃	269 (100)
13	86	192	55,41 / 55,19	4,09 / 4,05	4,11 / 4,02	C ₁₆ H ₁₄ BrNO ₃	349 (52) ⁸¹ Br, 347 (55) ⁷⁹ Br
14	78	76	68,30 / 68,21	5,74 / 5,72	4,73 / 4,68	C ₁₇ H ₁₇ NO ₄	299 (100)

Таблиця 2

ІЧ- та ЯМР ^1H -спектри сполук 2-10, 12-14

Сполука	ІЧ-спектр, cm^{-1}			Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.
	NH	C=O	C=C	
2	3280	1656, 1640	1592	1,30 т (3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 2,45 с (3H, 3- CH_3), 2,47 с (3H, 5- CH_3), 4,26 к (2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 7,32 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,48 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,40-7,80 м (5H, C_6H_5), 11,88 с (1H, NH)
3	3288	1656, 1640	1592	1,30 т (3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 2,44 с (3H, 3- CH_3), 2,47 с (3H, 5- CH_3), 4,26 к (2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 7,34 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,46 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,57-7,77 м (4H, C_6H_4), 11,89 с (1H, NH)
4	3288	1656, 1640	1608	1,30 т (3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 2,42 с (3H, 3- CH_3), 2,46 с (3H, 5- CH_3), 3,80 с (3H, OCH_3), 4,25 к (2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 7,17 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,45 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 6,94-7,77 м (4H, C_6H_4), 11,84 с (1H, NH)
5	3264	1672, 1640	1592	1,31 т (3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 2,47 с (3H, 3- CH_3), 2,50 с (3H, 5- CH_3), 4,27 к (2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 7,38 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,75 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,31-8,06 м (4H, C_6H_4), 11,94 с (1H, NH)
6	3288	1680, 1648	1592	1,30 т (3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 2,46 с (3H, 3- CH_3), 2,48 с (3H, 5- CH_3), 4,25 к (2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 7,34 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,72 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,61-8,12 м (4H, C_6H_4), 11,93 с (1H, NH)
7	3288	1680, 1648	1600	1,31 т (3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 2,46 с (3H, 3- CH_3), 2,49 с (3H, 5- CH_3), 4,26 к (2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 7,50 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,60 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,67-8,62 м (4H, C_6H_4), 11,93 с (1H, NH)
8	3288	1672, 1648	1600	1,30 т (3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 2,45 с (3H, 3- CH_3), 2,48 с (3H, 5- CH_3), 4,26 к (2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 7,49 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,57 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,98-8,30 м (4H, C_6H_4), 11,90 с (1H, NH)
9	3272	1664, 1648	1592	1,32 т (3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 2,52 с (3H, 3- CH_3), 2,55 с (3H, 5- CH_3), 4,28 к (2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 7,62 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 8,23 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,67-9,03 м (6H, хінолін), 11,95 с (1H, NH)
10	3304	1680, 1648	1584	1,28 т (3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 2,47 с (3H, 3- CH_3), 2,52 с (3H, 5- CH_3), 4,24 к (2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7,1 Гц), 7,20 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 8,42 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,48-8,73 м (11H, антрацен), 11,94 с (1H, NH)
12	3312	1696, 1664	1592	2,44 с (3H, 3- CH_3), 2,47 с (3H, 5- CH_3), 7,33 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,48 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,39-7,79 м (5H, C_6H_5), 11,80 с (1H, NH), 12,48 с (1H, COOH)
13	3256	1696, 1664	1616	2,43 с (3H, 3- CH_3), 2,46 с (3H, 5- CH_3), 7,34 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,45 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,58-7,92 м (4H, C_6H_4), 11,81 с (1H, NH), 12,72 с (1H, COOH)
14	3288	1696, 1664	1592	2,42 с (3H, 3- CH_3), 2,46 с (3H, 5- CH_3), 7,18 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 7,45 д (1H, $-\text{CH}=\text{J}$ 15,8 Гц), 6,94-7,76 м (4H, C_6H_4), 11,78 с (1H, NH), 12,47 с (1H, COOH)

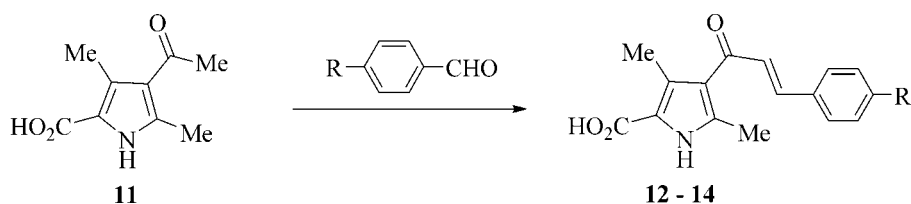
рах цих сполук спостерігається смуга валентних коливань кислотної карбонільної групи в більш високочастотній області 1696 cm^{-1} і уширена смуга асоційованої гідроксильної групи в області $2800\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$. У ЯМР ^1H спектрах відсутні сигнали протонів етильних груп, але з'являються синглетні сигнали протонів карбоксильних груп в області 12,42-12,72 м.д. У мас-спектрах також зареєстровані відповідні молекулярні іони.

Кислоти **12-14** — кристалічні речовини, що мають добру розчинність в органічних розчинниках, але недостатню у воді для подальших біологічних досліджень. Тому для дослідів використовували натрієві солі цих сполук, які при обговоренні результатів дослідження для зручності будемо зазначати як сполуки **12-14**. Розчини готували взаємодією еквімолярних кількостей відповідних кислот та NaOH у водному середовищі.

Фізіологічну активність розчинів різних концентрацій сполук **12-14** визначали за ступенем їх

впливу на енергію проростання та лабораторну схожість насіння, масу проростків, їх довжину та масу коренів у різних сортів ярого ячменю згідно з ДСТУ 4138-2002. Насіння різної життєздатності обробляли розчинами сполук **12-14** в діапазоні кількості діючої речовини від N/256 до 8N, де N — теоретично обчислена оптимальна доза, що складає 0,48 г сполуки на 1 кг насіння, розчинених у 12 мл води. Насіння пророщували в ростильнях у термостатах при фіксованій температурі в тричотирикратній повторюваності. Енергію проростання визначали на третій день, схожість та біометричні заміри — на десятий день дослідів. Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом дисперсійного аналізу [12].

За результатами проведених лабораторних дослідів достовірно виявлено фізіологічну активність названих сполук, яка залежить як від природи самої сполуки, так і від специфіки сортів та вихідної життєздатності насіння. Так, на кон-



R = **12**) H; **13**) Br; **14**) OMe

Схема 2

Таблиця 3

Фізіологічна активність водних розчинів натрієвих солей сполук 12-14

Сполука	Умовна концентрація	Енергія проростання, %	У т.ч. % до контролю	Схожість, %	У т.ч. % до контролю	Середня довжина проростків, мм	У т.ч. % до контролю	Маса 100 рослин					
								загальна, г	в т.ч. % до контролю	зелених проростків, г	в т.ч. % до контролю	коренів, г	в т.ч. % до контролю
Контроль - вода		71	100,0	73	100,0	87	100,0	39,6	100,0	16,1	100,0	23,5	100,0
12	2N	73	102,8	75	102,7	95	109,9	49,1*	124,1	19,3*	119,9	29,8*	126,9
	N/2	73	102,8	75	102,7	104*	119,8	49,5*	125,1	19,7*	122,6	29,8*	126,8
	N/8	71	99,1	75	101,8	100*	115,3	46,7*	117,9	18,5*	115,2	28,2*	119,8
	N/32	77*	108,4	77	105,5	96	111,0	45,4	114,7	18,2*	113,2	27,2	115,7
	N/128	69	97,2	69	94,5	89	102,9	42,4	107,3	17,1	106,5	25,3	107,9
13	2N	71	100,0	72	98,2	99*	114,1	50,3*	127,1	18,6*	115,7	31,7*	134,8
	N/2	69	96,3	71	96,4	91	105,7	48,4*	122,2	18,4*	114,4	30,0*	127,6
	N/8	77*	108,4	81*	110,9	102*	117,4	47,1*	119,1	18,2*	113,3	28,9*	123,0
	N/32	67	93,5	69	93,6	97*	112,5	45,8*	115,6	18,5*	114,9	27,3	116,0
	N/128	76	106,5	76	103,6	102*	118,2	46,3*	116,8	18,7*	116,0	27,6	117,4
14	2N	71	100,0	73	100,0	96	111,5	48,3*	122,0	17,5	108,8	30,8*	131,1
	N/2	77*	108,4	79	108,2	104*	120,2	49,7*	125,5	18,8*	116,6	30,9*	131,7
	N/8	71	100,0	75	101,8	101*	116,5	47,7*	120,6	18,1*	112,7	29,6*	126,0
	N/32	83*	116,8	83*	113,6	105*	121,3	45,1	113,8	19,6*	121,6	25,5	108,5
	N/128	81*	114,0	83*	113,6	106*	122,0	46,0*	116,2	19,3*	119,9	26,7	113,7

* - достовірно на 5%-ному рівні значимості.

диційному насінні сортів “Фенікс” та “Джерело” була виявлена їх сортоспецифічна реакція на передпосівну обробку насіння розчинами речовини **12** в діапазоні концентрацій від N/256 до 8N. При цьому на насінні сорту “Фенікс” з вихідною схожістю 96% найбільш ефективно підвищувала всі показники, що вивчались, концентрація N на 5-20%, а концентрація 8N знижувала схожість насіння на 20%. На сорті “Джерело” з вихідною схожістю 92% більш ефективними виявились розбавлені концентрації N/8 та N/64, які підвищували схожість та масу зеленої частини рослини на 5-8%, а концентрація 8N взагалі не виявляла негативної дії. На застарілому насінні сорту “Фенікс” (вихідна схожість 84%) загальна маса рослин та довжина проростків найбільш підвищували у діапазоні концентрацій N/128 — N на 7-24%. Таким чином, на менш життєздатному насінні фізіологічний вплив речовини **12** був більш виражений. Порівняння ефективності речовин **12** і **13** в однакових концентраціях на кондиційному насінні сорту “Джерело” виявило значну перевагу речовини **13** за показниками енергії проростання, схожості та маси коренів.

У подальшому ми дослідили можливість відновлення життєздатності значно застарілого насіння ячменю колекційного зразка “IR 7019” з фондів Національного центру генетичних ресурсів рослин України (НЦГРРУ) з вихідною схожістю 73% під впливом дії сполук **12-14**. При цьому

звужили діапазон досліджуваних концентрацій речовин до оптимальних N/128 — 2N. Результати дослідження наведені в табл. 3.

Як видно з даних табл. 3, досліджувані речовини проявляли стимулюючий ефект майже в усіх варіантах досліду і за більшістю показників. Двофакторний дисперсійний аналіз отриманих результатів підтвердив достовірність впливу фактора концентрації на фізіологічний розвиток насіння, але не виявив суттєвої переваги будь-якої зі сполук **12-14**, тобто вони виявляли приблизно однаковий стимулюючий ефект на розвиток рослин. При цьому біометричні показники (довжина проростків, маса рослин, зелених проростків і коренів) підвищувались під впливом різних концентрацій всіх трьох сполук в більшій мірі, ніж енергія проростання і схожість. А за абсолютними показниками біометричних характеристик солі арилпропеноїлпіролкарбонових кислот **13** і **14**, що містять у фенільному радикалі атом бром та метокси-групу, відповідно, виявились ефективнішими, ніж незаміщена сполука **12**, яка обумовлює доцільність розширення синтезу сполук цього ряду та пошуку серед них активніших стимуляторів та регуляторів росту рослин.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H зареєстровані на приладі “Varian Mercury VX-200” з робочою частотою 200 МГц для розчинів в DMSO-d₆, внутрішній стандарт —

TMS. ІЧ-спектри записані на приладі “Spercord M-80” у таблетках КВг. Мас-спектри електронно-го удару зняті на приладі МХ-1321 з енергією іонізуючих електронів 70 еВ. Температура джерела іонів — 220°C. Перебіг реакцій контролювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254, елюент CHCl_3 -EtOAc (7:3).

4-Ацетил-3,5-диметил-1Н-пірол-2-карбонова кислота **11** та її етиловий естер **1** одержані, як описано раніше [13, 14].

Етил 3,5-диметил-4-(3-арилакрилоїл)-1Н-пірол-2-карбоксилати (2-10) (табл. 1, 2). Суміш 0,05 Моль ацетилпіролу **1**, 0,05 Моль відповідного альдегіду, 0,07 Моль гідроксиду натрію, 20 мл етанолу, 3 мл води перемішують при кімнатній температурі протягом 24 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають на фільтрі 30 мл води та перекристалізують з етанолу.

4-(3-Арилакрилоїл)-3,5-диметил-1Н-пірол-2-карбонові кислоти (12-14) (табл. 1, 2). Суміш 0,05 Моль ацетилпіролу **11**, 0,05 Моль відповідного альде-

гіду, 0,12 Моль гідроксиду натрію, 20 мл етанолу, 10 мл води перемішують при кімнатній температурі впродовж 48 год. Повільно нейтралізують оцтовою кислотою до появи осаду, який відфільтровують, промивають на фільтрі 30 мл води та перекристалізують з етанолу.

Висновки

1. Здійснено синтез нових карбокси- та етоксикарбонільних пірольних аналогів халкону.

2. Проведено дослідження стимулюючого впливу водних та спиртових розчинів цих халконів на енергію проростання, схожість та біометричні показники насіння ячменю сортів “Фенікс” та “Джерело” різної життєздатності. Виконана статистична обробка результатів дослідження.

3. Виявлено, що найбільш ефективними за впливом на показники біометричних характеристик є натрієві солі арилпропеніолпіролкарбонових кислот з метоксигрупою та бромом у фенільному ядрі.

Література

1. Анішин Л.А. // Пропозиція. — 2002. — №5. — С. 64-65.
2. Nielsen S.F., Boesen T., Larsen M. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — №12. — P. 3047-3054.
3. Opletalova V., Hartl J., Patel A. et al. // *Il Farmaco.* — 2002. — №57. — P. 135-144.
4. Tae-Sook Jeong, Kyung Soon Kim, Ju-Ryoung Kim et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2004. — №14. — P. 2719-2723.
5. Rani P., Srivastava V.K., Kumar A. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 39. — P. 449-452.
6. Prasad Y.R., Kumar P.R., Smiles D.J. et al. // *ARKIVOC.* — 2008. — №11. — P. 266-276.
7. Chikhhalia K.H., Patel M.J., Vashi D.B. // *ARKIVOC.* — 2008. — №13. — P. 189-197.
8. Pinto D.C.G.A., Silva A.M.S., Cavaleiro J.A.S. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2003. — P. 747-755.
9. Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология и применение. — М.: Химия, 1987. — 712 с.
10. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. — М.: Мир, 1984. — 478 с.
11. Computerized system PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance) [Електронний ресурс]. — <http://www.ibmc.msk.ru/PASS>.
12. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта. — М.: Агрпромиздат, 1985. — 351 с.
13. Shrouf D.P., Lightner D.A. // *Synthesis.* — 1990. — №11. — P. 1062-1065.
14. Фишер Г., Орт Г. Химия пиррола / Пер. с нем. Ред. И.С.Иоффе. — Ленинград: ОНТИ-ХИМТЕОРЕТ, 1937. — 494 с.

Надійшла до редакції 15.04.2010 р.

Журнал органічної та фармацевтичної хімії 2010 том 8 випуск 3(31)

ЗМІСТ	
ЗВЕРНЕННЯ ЧЕРНИХ В.П.	
СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4-АМІНОМЕТИЛПІРАЗОЛІВ В.О.Чорноус, О.І.Панімарчук, М.К.Братенко, М.В.Вовк	5
СИНТЕЗИ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ ЗАМІЩЕНИХ 5-АМІНО- І 5-ГІДРАЗИНО-1,3-ОКСАЗОЛІВ О.В.Шабликін, О.П.Козаченко, В.С.Броварець, Б.С.Драч	24
ЕФЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ 3-R-6-ТІО-6,7-ДИГІДРО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]-ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ, АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТА АНТИФУНГІЦИДНА АКТИВНІСТЬ Г.Г.Берест, О.Ю.Воскобойнік, С.І.Коваленко, Р.С.Синяк, І.В.Омельченко, О.В.Шишкін, О.З.Комаровська-Порохнявець, В.П.Новиков	42
СИНТЕЗ 2Н,6Н-ПІРИМІДО[2,1-Ь][1,3,4]ТІАДІАЗИН-6-ОНІВ З КУМАРИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ ТА ЇХ АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ С.М.Коваленко, С.В.Власов, А.І.Федосов, І.О.Журавель, В.В.Казмірчук, В.П.Черних, Ю.Л.Волянський	52
СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-(4-АЛКОКСИФЕНІЛАМІНО)ТІАЗОЛ-4(5Н)-ОНІВ І.Ю.Субтельна, Б.С.Зіменковський, Р.Б.Лесик	58
СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ N-[(1Z)-2-АРИЛАМІНО-2-ОКСО-1-(2-ОКСО-1,2-ДИГІДРО-3Н-ІНДОЛ-3-ІЛІДЕН)ЕТИЛ]БЕНЗАМІДІВ С.В.Колісник, В.В.Болотов, О.О.Алтухов, С.В.Шишкіна	65
4-АРИЛАЛКІЛАМІНОЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛО[3,4-d]ПІРИМІДИНИ: ІНГІБУВАННЯ КСАНТИНОКСИДАЗИ І НУКЛЕОТИДПІРОФОСФАТАЗИ/ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 1 Л.П.Приказчикова, О.В.Музичка, А.І.Вовк, С.В.Ключко, Б.М.Хутова	71
СИНТЕЗ ПІРОЛЬНИХ АНАЛОГІВ ХАЛКОНУ НА ОСНОВІ 4-АЦЕТИЛ-3,5-ДИМЕТИЛ-1Н-ПІРОЛ-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ І ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ АКТИВНОСТІ ЯК СТИМУЛЯТОРІВ РОСТУ РОСЛИН О.С.Билина, О.Й.Міхедькіна, О.В.Бібік, В.Г.Діндорого, Л.А.Луценко, Д.Т.Кожич	76