

УДК 54.057:542.951.1:547.298.7:547.856.1

# СИНТЕЗ 2-*R*-3-ГІДРОКСИХІНАЗОЛІН-4-ОНІВ ТА ЇХ ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ

Л.А.Шемчук, В.П.Черних, О.С.Криськів

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

**Ключові слова:** синтез; гідроксамові кислоти; ацилювання; хлорангідриди; циклодегідратація;  
3-гідроксихіназолін-4-они, амід

**Взаємодією антраніловогідроксамової кислоти або її натрієвої солі з хлорангідридами та ангідридами карбонових кислот в одну стадію в м'яких умовах отримані 2-*R*-3-гідроксихіназолін-4-они.**

## SYNTHESIS OF 2-*R*-3-HYDROXYQUINAZOLIN-4-ONES AND THEIR CHEMICAL TRANSFORMATIONS

L.A.Shemchuk, V.P.Chernykh, O.S.Kryskiv

**2-*R*-3-Hydroxyquinazolin-4-ones have been obtained by the interaction of anthranilohydroxamic acid or its sodium salt with chloroanhydrides and anhydrides of carboxylic acids during one stage in mild conditions.**

## СИНТЕЗ 2-*R*-3-ГИДРОКСИХИНАЗОЛИН-4-ОНОВ И ИХ ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Л.А.Шемчук, В.П.Черных, О.С.Крыськив

**Взаимодействием антраниловогідроксамової кислоти или ее натриевой соли с хлорангідридами и ангидридами карбонових кислот в одну стадию в мягких условиях получены 2-*R*-3-гідроксихіназолін-4-оны.**

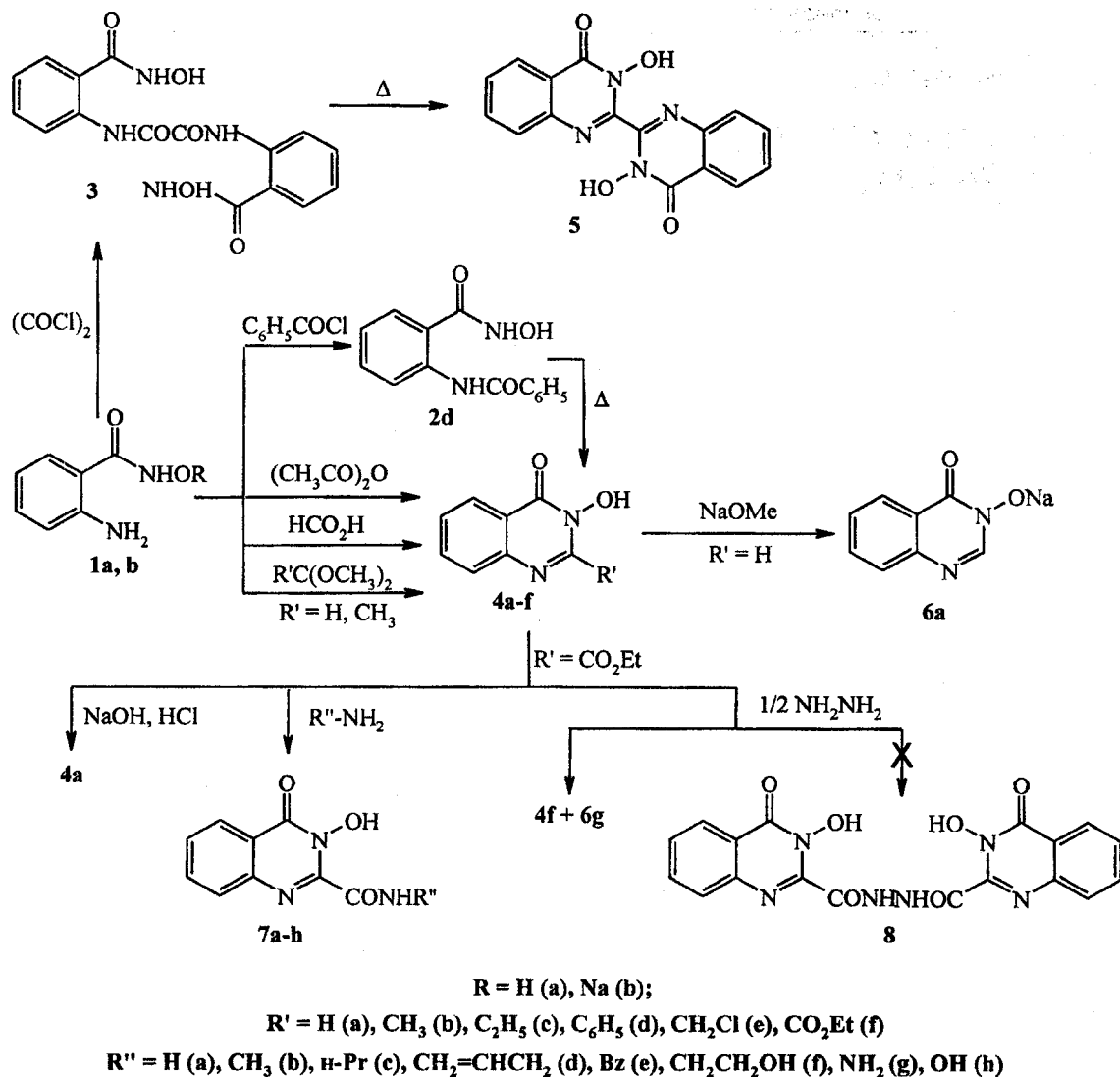
Гідроксамові кислоти природного і синтетичного походження є фармакологічно активними та низькотоксичними речовинами [1]. Серед N-гідроксамідів карбонових кислот знайдені речовини, які пригнічують ензими *Mycobacterium tuberculosis* [2, 3], розвиток ракових клітин молочної залози [4], легень [5], печінки [6], виявляють антибактеріальну активність [7] тощо.

На сьогодні увагу багатьох авторів привертають циклічні гідроксамові кислоти [7, 8]. Наша робота присвячена синтезу 2-*R*-3-гідроксихіназолін-4-онів, в яких гідроксамовий фрагмент є складовою частиною піримідинового циклу. В літературі зустрічається мало відомостей щодо синтезу та властивостей представників даного класу [9-11]. Основні методи їх отримання полягають у взаємодії гідроксиламіну з 2-*R*-1,3-бензоксазин-4-онами у середовищі киплячої безводної оцтової кислоти або ДМФА [12] або у взаємодії гідроксиламіну, зв'язаного з полімерним носієм, послідовно з ізотопним ангідридом, карбоною кислотою та з наступним кислотним гідролізом, що веде до вивільнення 3-гідроксихіназолін-4-ону [13].

Як вихідну речовину для синтезу 2-*R*-3-гідроксихіназолін-4-онів нами взято антраніловогідроксамову кислоту 1а, отриману за методикою [14]. Робота з кислотою 1а потребує певних навичок, тому що вона легко гідролізується у лужному середовищі [15]. Для запобігання цього нами запропоновано використовувати у синтезі натрієву сіль 1б, яка є проміжним продуктом у процесі отримання кис-

лоти 1а (згідно з методикою [14] натрієву сіль 1б отримують у кристалічному вигляді, потім її розчиняють у воді і при підкисленні виділяють кислоту 1а). Такий підхід дозволив не тільки уникнути стадії виділення кислоти 1а з її солі, але й отримати кінцевий продукт в одну стадію з високим виходом і ступенем чистоти.

Кислоту 1а та її натрієву сіль 1б ацилювали хлорангідридами та ангідридами карбонових кислот у середовищі оцтової кислоти (схема). Ацилювання кислоти 1а хлорангідридами карбонових кислот проводили у присутності триетиламіну. Використання у цій реакції натрієвої солі 1б дозволяє проводити синтез за відсутності основи. Вихід цільових продуктів 2, 3, 4а-ф при використанні кислоти 1а та її солі 1б практично однакові, однак у випадку солі 1б вони значно вищі, якщо перерахунок вести на вихідний метилантранілат, з якого отримують кислоту 1а та її сіль 1б [14]. В ході реакції ацилювання, навіть за м'яких умов, паралельно з процесом ацилювання перебігає і циклодегідратація з утворенням 3-гідроксихіназолін-4-онів 4б-ф (α-ефект гідроксамових кислот [16]). При використанні бензоїлхлориду та оксалілхлориду отримані нециклічні продукти 2д і 3, в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах яких наявні сигнали двох груп NH. Виділення продуктів ацилювання 2д і 3 у випадку бензоїлхлориду найімовірніше зумовлене зниженням електрофільних властивостей атома карбону карбонільної групи як ароматичної карбонової кислоти, а у випадку оксалілхлориду — стерични-



## Схема

ми перешкодами. При нагріванні сполук 2d і 3 в оцтовому ангідриді відбувалась їх циклізація у хіназолін-4-они 4d і 5 відповідно.

Хіназалони 4a, b отримані також при взаємодії натрієвої солі 1b з мурашиною кислотою, мурашиним та оцтовим ортоєфірами та оцтовим ангідридом.

При додаванні до метанольного розчину хіназолін-4-ону 4a еквімолярної кількості метилату натрію з розчину випадає натрієва сіль 6a, котра легко розчинна у воді і створює лужне середовище.

З метою модифікації структури 2-карбетокси-3-гідроксихіназолін-4-ону 4f нами введено його у реакції з аліфатичними амінами, гідразиним та гідроксиламіном, при цьому отримані відповідні аміді 7a-f, гідразид 7g та гідроксамова кислота 7h. При взаємодії 1 Моля ефіру 4f з 0,5 Моля гідразин-гідрату в етанолі для одержання відповідного біс-похідного 8 нами виділена суміш продуктів гідразиду 6g та вихідного ефіру 4f. Ефір 4f не реагує за тих же умов і з гідразидидами карбонових кислот.

Спроба отримати 3-гідроксихіназолін-4-он-2-карбовову кислоту шляхом лужного гідролізу ефі-

ру 4f успіху не мала — при підкисленні реакційної суміші відбувалось декарбоксилювання зазначеної кислоти з утворенням 3-гідроксихіназолін-4-ону 4a, про що свідчать ідентичні фізико-хімічні характеристики та дані ЯМР  $^1\text{H}$  спектрів.

## Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  виміряні в  $\text{DMSO-d}_6$  на приладі Varian M200 (200 мГц), внутрішній стандарт — TMS. Елементний аналіз проводили на аналізаторі Carlo Erba CHNS-O EA 1108.

**2-Бензоїламіно-N-гідроксibenзамід (2d).** 0,005 Моля (0,87 г) солі 1b розчиняють в оцтовій кислоті і при охолодженні додають 0,01 Моля (1,85 мл) бензоїлхлориду. Реакційну суміш залишають на 1 год. Розбавляють трикратною кількістю холодної води, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Вихід — 89%, Т.пл. — 175-177°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7,15-8,64 м (9H, аром), 9,43 с (1H, NH-Ar), 11,72 уш.с (1H, NH-O), 12,33 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: C — 65,43, N — 10,85, H — 4,78.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вирахувано, %: C — 65,62, N — 10,93, H — 4,72.

**N,N'-Біс-(2-гідроксикарбамоїлфеніл)-оксаламід (3).** 0,005 Моль (0,87 г) солі 1b розчиняють в оцтовій кислоті і при охолодженні додають 0,01 Моль (1,85 мл) оксалілхлориду. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Вихід — 92%, Т.пл. — 208-210°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7,22-8,67 м (8H, аром), 9,38 с (2H, NH-Ar), 11,71 уш.с (2H, NH-O), 12,52 уш.с (2H, OH). Знайдено, %: C — 63,31, N — 15,58, H — 3,86.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вирахувано, %: C — 53,63, N — 15,64, H — 3,94.

**3-Гідроксикіназолін-4-он (4a).** а) 0,01 Моль (1,51 г) кислоти 1a розчиняють у 5 мл мурашиної кислоти і нагрівають протягом 30 хв. Охолоджують, розбавляють холодною водою, осад відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Вихід — 69%, Т.пл. — 208-210°C.

б) 0,01 Моль (1,74 г) солі 1b розчиняють у 5 мл мурашиної кислоти і нагрівають на протязі 30 хв. Охолоджують, розбавляють холодною водою, осад відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Вихід — 79%, Т.пл. — 209-211°C.

в) До 0,01 Моль (1,51 г) кислоти 1a додають 3 мл триметилортоформіату, краплю  $\text{H}_2\text{SO}_4$  і нагрівають протягом 30 хв. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу.

г) 0,01 Моль (2,34 г) ефіру 4f розчиняють в 3 мл етанолу і додають етанольний розчин 0,02 Моль (0,8 г) NaOH. Нагрівають протягом 30 хв, охолоджують і підкислюють HCl до pH 1, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Вихід — 61%, Т.пл. — 209-211°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7,53-8,13 м (4H, аром), 8,56 с (1H, CH), 11,82 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: C — 59,01, N — 17,33, H — 3,61.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ . Вирахувано, %: C — 59,26, N — 17,28, H — 3,73.

**2-Метил-3-гідроксикіназолін-4-он (4b).** а) 0,01 Моль (1,51 г) кислоти 1a розчиняють у 3 мл оцтового ангідриду і нагрівають протягом 30 хв. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Вихід — 72%, Т.пл. — 183-185°C.

б) До 0,01 Моль (1,51 г) кислоти 1a додають 3 мл триметилортоацетату, краплю  $\text{H}_2\text{SO}_4$  і нагрівають на протязі 30 хв. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Вихід — 69%, Т.пл. — 182-184°C.

в) 0,01 Моль (1,51 г) кислоти 1a розчиняють в оцтовій кислоті, додають 0,01 Моль (1,4 мл) триетиламіну і при охолодженні додають 0,01 Моль (0,7 мл) ацетилхлориду. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Вихід — 87%, Т.пл. — 183-185°C.

г) 0,01 Моль (1,74 г) солі 1b розчиняють в оцтовій кислоті і при охолодженні додають 0,01 Моль (0,70 мл) ацетилхлориду. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Вихід — 87%, Т.пл. — 184-186°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2,50 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,52-8,08 м (4H, аром), 11,75 уш.с (1H, OH). Знайдено, %:

C — 59,51, N — 17,29, H — 3,18.  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ . Вирахувано, %: C — 59,63, N — 17,38, H — 3,13.

Аналогічно отримували кіназолони 4с, е-ф.

**2-Етил-3-гідроксикіназолін-4-он (4с).** Вихід — 80%, Т.пл. — 193-195°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1,22 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,85 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,48-8,50 м (4H, аром), 11,68 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: C — 63,37, N — 14,81, H — 5,20.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вирахувано, %: C — 63,16, N — 14,73, H — 5,30.

**2-Хлорметил-3-гідроксикіназолін-4-он (4е).** Вихід — 91%, Т.пл. — 199-201°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 4,75 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,82-8,13 м (4H, аром), 12,05 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: C — 51,21, Cl — 16,71, N — 13,39, H — 3,24.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ . Вирахувано, %: C — 51,32, Cl — 16,83, N — 13,30, H — 3,35.

**Етиловий ефір 3-гідроксикіназолін-4-он-2-карбонової кислоти (4f).** Вихід — 87%, Т.пл. — 157-159°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1,31 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,35 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,43-8,18 м (4H, аром), 12,45 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: C — 56,61, N — 11,91, H — 4,18.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вирахувано, %: C — 56,41, N — 11,96, H — 4,30.

**2-Феніл-3-гідроксикіназолін-4-он (4d).** До 0,01 Моль (2,56 г) аміду 2d додають 3 мл оцтового ангідриду і нагрівають протягом 30 хв. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Вихід — 83%, Т.пл. — 162-164°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7,25-8,60 м (8H, аром), 11,75 уш.с (1H, OH). Знайдено, %: C — 70,62, N — 11,82, H — 4,29.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вирахувано, %: C — 70,58, N — 11,76, H — 4,23.

**Біс-(3-гідроксикіназолін-4-он-2-іл) (5).** До 0,01 Моль (3,9 г) аміду 3 додають 3 мл оцтового ангідриду і нагрівають на протязі 30 хв. Охолоджують, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Вихід — 74%, Т.пл. — 105-107°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7,33-8,48 м (8H, аром), 12,28 уш.с (2H, OH). Знайдено, %: C — 59,41, N — 15,97, H — 4,63.  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вирахувано, %: C — 59,63, N — 15,90, H — 4,58.

**Натрієва сіль 3-гідроксикіназолін-4-ону (6a).** 0,01 Моль (1,62 г) кіназолону 4f розчиняють у 3 мл метанолу і додають метанольний розчин 0,01 Моль (0,54 г) свіжовиготовленого метилату натрію і нагрівають протягом 10 хв. Охолоджують, відфільтровують, осад на фільтрі промивають метанолом. Вихід — 88%, Т.пл. — 230-232°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7,34-8,06 м (4H, аром), 8,52 с (1H, CH). Знайдено, %: C — 51,95, N — 15,26, Na — 12,36, H — 2,59.  $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_2\text{NaO}_2$ . Вирахувано, %: C — 52,19, N — 15,21, Na — 12,49, H — 2,74.

**Аміди 3-гідроксикіназолін-4-он-2-карбонової кислоти (7a-f) (загальна методика).** 0,01 Моль (2,34 г) ефіру 4f розчиняють у 3 мл етанолу, додають 0,01 Моль (1,4 мл) триетиламіну і при охолодженні 0,01 Моль відповідного аміну. Реакційну суміш залишають на 12 год, підкислюють HCl до pH 1, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу.

**Амід 3-гідроксикіназолін-4-он-2-карбонової кислоти (6a).** Вихід — 76%, Т.пл. — 274-276°C.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7,20-8,64 м (4Н, аром), 8,02 м (2Н,  $\text{NH}_2$ ), 12,52 уш.с (1Н, ОН). Знайдено, %: С — 52,56, N — 20,43, H — 3,55.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$ . Вираховано, %: С — 52,69, N — 20,48, H — 3,44.

**Метиламід 3-гідроксигіназолін-4-он-2-карбонової кислоти (6b).** Вихід — 79%, Т.пл. — 225-227°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2,82 м (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 7,59-8,18 м (4Н, аром), 8,82 д (1Н,  $\text{NH}$ ), 12,00 уш.с (1Н, ОН). Знайдено, %: С — 55,08, N — 19,11, H — 4,21.  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ . Вираховано, %: С — 54,80, N — 19,17, H — 4,14.

**н-Пропіламід 3-гідроксигіназолін-4-он-2-карбонової кислоти (6c).** Вихід — 78%, Т.пл. — 226-228°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1,33 м (3Н,  $\text{CH}_3$ ), 2,68-2,88 м (4Н,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 7,46-8,22 м (4Н, аром), 8,74 м (1Н,  $\text{NH}$ ), 12,36 уш.с (1Н, ОН). Знайдено, %: С — 57,96, N — 16,92, H — 5,24.  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вираховано, %: С — 58,29, N — 16,99, H — 5,30.

**Аліламід 3-гідроксигіназолін-4-он-2-карбонової кислоти (6d).** Вихід — 69%, Т.пл. — 222-224°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 6,42 м (2Н,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6,56 м (1Н,  $\text{CH}$ ), 6,81 м (2Н,  $\text{N}-\text{CH}_2$ ), 7,52-8,36 м (4Н, аром), 8,78 м (1Н,  $\text{NH}$ ), 12,48 уш.с (1Н, ОН). Знайдено, %: С — 58,84, N — 17,21, H — 4,63.  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вираховано, %: С — 58,77, N — 17,13, H — 4,52.

**Бензиламід 3-гідроксигіназолін-4-он-2-карбонової кислоти (6e).** Вихід — 91%, Т.пл. — 184-186°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 4,52 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 7,32-8,64 м (4Н, аром), 8,92 м (1Н,  $\text{NH}$ ), 12,52 уш.с (1Н, ОН). Знайдено, %: С — 64,91, N — 14,31, H — 4,56.  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вираховано, %: С — 65,08, N — 14,23, H — 4,44.

**Етаноламід 3-гідроксигіназолін-4-он-2-карбонової кислоти (6f).** Вихід — 73%, Т.пл. — 190-192°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 3,22 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 3,51 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 4,76 с (1Н,  $\text{C}-\text{OH}$ ), 7,58-8,18 м (4Н, аром), 8,90 м (1Н,  $\text{NH}$ ), 11,92 уш.с (1Н,  $\text{N}-\text{OH}$ ). Знайдено, %: С — 52,87, N — 16,91, H — 4,58.  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вираховано, %: С — 53,01, N — 16,86, H — 4,45.

**Гідазид-3-гідроксигіназолін-4-он-2-карбонової кислоти (6g).** 0,01 Моль (2,34 г) ефіру 4f розчиняють

у 3 мл етанолу, додають 0,01 Моль (1,4 мл) триетиламіну і при перемішуванні — 0,01 Моль (0,53 мл) гідазин-гідрату. Після затвердіння реакційної маси підкислюють оцтовою кислотою до рН 4,5-5, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із води. Вихід — 84%, Т.пл. — 250-252°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 4,75 уш.с (2Н,  $\text{NH}_2$ ), 7,58-8,14 м (4Н, аром), 9,45 м (1Н,  $\text{NH}$ ), 10,15 уш.с (1Н, ОН). Знайдено, %: С — 49,31, N — 25,52, H — 3,78.  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$ . Вираховано, %: С — 49,09, N — 25,44, H — 3,66.

**Приготування лужного метанольного розчину гідроксиламіну.** 0,02 Моль (0,46 г) натрію розчиняють при охолодженні у мінімальній кількості метанолу і при охолодженні додають метанольний розчин 0,01 Моль (0,7 г) гідроксиламіну гідрохлориду. Через 30 хв осад відфільтровують, фільтрат використовують далі.

**N-гідроксамід-3-гідроксигіназолін-4-он-2-карбонової кислоти (6h).** 0,01 Моль (2,34 г) ефіру 4f розчиняють у 3 мл етанолу, додають лужний метанольний розчин 0,01 Моль гідроксиламіну, перемішують при 60°C протягом 30 хв. Охолоджують, підкислюють  $\text{HCl}$  до рН 1, розбавляють холодною водою, відфільтровують, кристалізують із 96% етанолу. Вихід — 81%, Т.пл. — 188-190°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 7,50-8,08 м (4Н, аром), 11,76 уш.с (1Н,  $\text{NH}$ ), 12,50 уш.с (2Н, ОН). Знайдено, %: С — 48,61, N — 19,09, H — 3,25.  $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$ . Вираховано, %: С — 48,88, N — 19,00, H — 3,19.

## Висновки

Запропоновано зручний спосіб синтезу 2-R-3-гідроксигіназолін-4-онів, який полягає у взаємодії антраніловогідроксамової кислоти або її натрієвої солі з хлорангітридами та ангітридами карбонових кислот. У даній реакції послідовно перебігають процеси ацилювання і циклодегідратації з утворенням цільових циклічних продуктів.

## Література

1. Vanjari H., Pande R. // *J. of Pharm. and Biomed. Analysis*. — 2003. — Vol. 33. — P. 783-788.
2. Burgos E., Roos A.K., Mowbray S., Salmon L. // *Tetrahedron*. — 2005. — Vol. 46. — P. 3691-3694.
3. Santucci M.B., Ciaramella A., Mattei M. et al. // *Intern. Immunopharmacol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 1657-1665.
4. Margueron R., Duong V., Castet A., Cavaillès V. // *Biochem. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 68. — P. 1239-1246.
5. Rundall B.K., Denlinger C.E., Jones D.R. // *Surgery*. — 2004. — Vol. 136. — P. 416-425.
6. Armeanu S., Pathil A., Venturelli S. et al. // *J. of Hepatol.* — 2005. — Vol. 42. — P. 210-217.
7. Tumei L.N., Bom D., Huck B. et al. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2005. — Vol. 15. — P. 77-281.
8. Cali P., Naerum L., Mukhija L., Hjelmencrantz A. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2004. — Vol. 14. — P. 5997-6000.
9. Sasaki T., Yoshioka T., Suzuki Y. // *Bull. of the Chem. Soc. of Japan*. — 1971. — Vol. 44. — P. 185-189.
10. Abdelhamid A., Khalifa F., Ghabrial S. // *Phosphorus and Sulphur and the Related Elements*. — 1988. — Vol. 40. — P. 41-46.
11. Zohdi H., Osman T., Abdelhamid A. // *J. of the Chinese Chem. Soc.* — 1997. — Vol. 44. — P. 617-623.
12. Болотин Б.М., Лосев М.И., Красовицкий Б.М. 3Н-1,3-бензоксазин-4-оны. Химические реактивы и препараты. — М.: ТРИПА, 1972. — 78 с.
13. Пат. 6184377 США, МПК<sup>7</sup> С 07 D 239/92. Sepracor Inc., Gao Yun. №08/990855; Заявл.: 15.12.1997. Опубл.: 06.02.2001; НПК 544/234; 544/233-544/247.
14. Stolberg V., Mosher W., Wagner-Jauregg T. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1957. — Vol. 19. — P. 2615-2617.
15. Общая органическая химия / Ред. Д.Бартош, У.Д.Уоллис. — М.: Химия, 1983. — Т. 4. — С. 505-530.
16. Греков А.П., Веселов В.Я. Физическая химия гидразина. — К.: Наук. думка, 1979. — С. 26-41.

Надійшла до редакції 15.07.2005 р.