

Д.Ю. Скорина, О.Ю. Воскобойнік, С.І. Коваленко, О.З. Комаровська-Порохнявець
Запорізький державний медичний університет

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4-АРИЛ-4-[(3Н-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗОНО]БУТАНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХНІХ ПОХІДНИХ

© Скорина Д.Ю., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І., Комаровська-Порохнявець О.З., 2008

(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразин з 4-арил-4-оксокарбоновими кислотами та їхніми естерами реагує з утворенням відповідних 4-(R-арил)-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразон]бутанових кислот та їх естерів. Розроблений карбонілдіімідазольний метод синтезу амідів відповідних кислот та показано, що гідразіноліз естерів відповідних кислот призводить до утворення (3Н-хіназолін-4-іліден)гідразину. Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена хроматомас-спектрометрично, будова – елементним аналізом, ІЧ-, ^1H ЯМР- та мас-спектрами.

Прогноз біологічної активності серед похідних 4-(R-арил)-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразон]бутанових кислот показав перспективність пошуку нових ефективних протиастматичних, анксиолітичних, антидепресивних, протиепілептичних та антиатеросклеротичних засобів, а також відсутність протимікробної та протигрибкової активності, що підтверджено також експериментально.

(3H-quinazoline-4-lyden)hydrazine react with 4-aryl-4-oxobutanoic acids and their ethers with formation of corresponding 4-aryl-4-[(3H-quinazoline-4-lyden)hydrazono]butanoic acids and their ethers. The carbonyldiimidazolic method of corresponding acids amides synthesis was elaborated, also was show that hydrazinolysis of corresponding acids ethers lead to (3H-quinazoline-4-lyden)hydrazine. Individuality of compounds which was formed confirmed by LCMS-spectra, structure by element analysis, IR-, ^1H NMR- and mass spectra.

The prognosis of biological activity among derivatives of 4-aryl-4-[(3H-quinazoline-4-lyden)hydrazono]butanoic acids shown availability of searching of new effective antiasthmatic, anxiolytic, antidepressive, antiepileptic, antisclerotic preparation, also the absence of antibacterial and antimycotic activities was shown experimentally.

4-Амінобутанова кислота, більш відома як γ -аміномасляна (або ж ГАМК), є ендogenous медіатором, поширеним у центральній нервовій системі, який відіграє важливу роль в обмінних процесах нервової тканини [1–4]. Синтез модифікованих аналогів зазначеного нейромедіатора є пріоритетним напрямком на шляху створення нових лікарських засобів. З хімічного погляду пошук біологічно активних речовин аналогів ГАМК ведеться за такими основними спрямуваннями: створення циклічних аналогів; введення замісників до α -, β -, γ -положення молекули та їхня функціоналізація; змішана модифікація [5–8]. Родоначальником препаратів, синтезованих за першим шляхом, є ноотропний засіб пірацетам, а на сучасному етапі використовується ціла низка його безпосередніх аналогів та гомологів, так звані “рацетами”: етірацетам, оксірацетам, небрацетам тощо [4]. За іншим підходом, а саме введенням замісників до α -, β - та γ -положення вуглеводневого ланцюга ГАМК, створено багато лікарських засобів. Першою з таких речовин (введення замісників у β -положення), яка застосовується у клінічній практиці, був лікарський засіб фенібут – ефективний ноотроп, що меншою мірою проявляє транквілізуючу дію, а також дещо покращує сон [1, 6–8]. На основі дослідження взаємозв’язку “структура – дія” у цьому ряду були синтезовані: баклофен – антиспастичний лікарський засіб, препарати габапентин та прегабалін, що застосовуються в терапії епілепсії та нейропатичного болю у дорослих [5]. α -Похідні, на жаль, не

знайшли практичного застосування в медицині. Серед γ -похідних широко використовується з лікувальною метою лише протисудомний препарат вігабатрін [6–8]. Змішаною модифікацією γ -аміномасляної кислоти було отримано багато ноотропних засобів – пікамілон, пантогам, деманол та препаратів інших фармакологічних груп – карнітін гідрохлорид та бутіроксан [6–8].

Зважаючи на це, на наш погляд, доцільно приділяти більшу увагу γ -похідним та змішаній модифікації молекули, а саме видозміні ГАМК введенням (гет)арильних замісників, оскільки серед відомих лікарських засобів таких модифікацій доволі мало, а дані про широкі дослідження саме за цим спрямуванням відсутні. Отже, *метою роботи є синтез нових аналогів ГАМК, а саме 4-арил-4-[(3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанових кислот та їхня структурна модифікація за карбоксильною групою з метою одержання біологічно активних сполук.*

Результати виконаних досліджень показали, що (3H-хіназолін-4-іліден)гідразин (1.1) з 4-арил-4-оксокарбоновими кислотами у спиртах при кімнатній температурі або короточасному нагріванні реагує за A_N-E механізмом за карбонільним вуглецевим атомом, з утворенням відповідних 4-(R-арил)-4-[(3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанових кислот (2.1–2.6, схема). Подібно відбувається взаємодія вихідної сполуки (1.1) з естерами 4-арил-4-оксокарбонових кислот – незалежно від використаного розчинника (ДМФА, оцтова кислота, діоксан, пропанол-2, етанол, метанол) та тривалості реакції (1–2 години) утворюються відповідні естери (3.1–3.6, схема). Неможливість утворення ансамблів гетероциклів з хіназоліновою ланкою за цих умов можна пояснити значним акцепторним впливом електронодефіцитного хіназолінового циклу. Це остаточно також підтверджується даними дериватографічних досліджень. Так, з дериватограми етилового естеру 4-(n-толіл)-4-[(3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанової кислоти (3.2) видно, що на кривій ДТА спостерігаються мінімум при 175 °С (температура плавлення) та максимум при 280 °С (деструкція). Важливо, що згідно з даними кривих ТГ та ДТГ деструкція молекули розпочинається з температури 245 °С і закінчується – 400 °С (рис. 1). Однак на кривій ТГ не спостерігається чіткого зламу, який відповідав би втраті молекули етанолу. Це свідчить про неможливість утворення гетероциклічної системи в умовах термолізу.

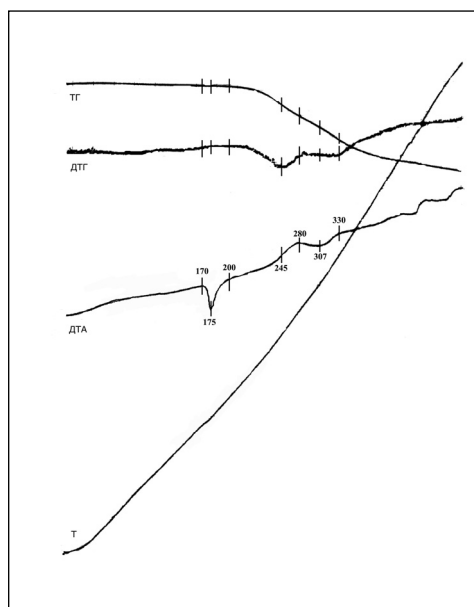
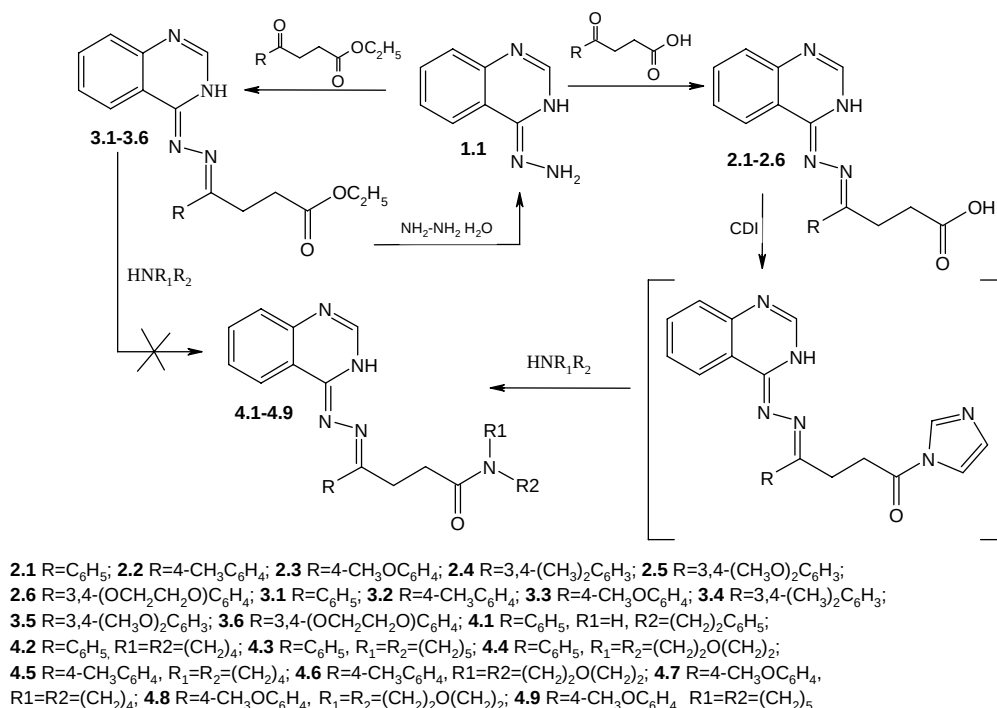


Рис. 1. Дериватограма сполуки 3.2

Надалі була здійснена модифікація аналогів ГАМК (2.1–2.6, 3.1–3.6), за карбоксильною та естерною групами з метою синтезу відповідних амідів та гідразидів. Дослідження показали, що незалежно від природи арильного замісника в γ -положенні та умов ведення реакції (температура, час), результатом гідразінолізу естерів 3.1–3.6 є (3H-хіназолін-4-іліден)гідразин (1.1). Вірогідно, що у цьому разі відзначається паралельна нуклеофільна атака гідразином по стерично доступних центрах (атом вуглецю етоксикарбонільної групи та C4 хіназолінового циклу) сполук 3.1–3.6

(схема). Крім того, для естерів 3.1–3.6 не вдалося виконати “класичний” амоніліз, що пов’язано з їхньою низькою електрофільністю. Тому синтез амідів 4.1–4.9 здійснювали амінолізом кислот 2.1–2.6, використовуючи як активуючу компоненту N,N-карбонілдіімідазол; аміни додавали вже до утвореного імідазоліду відповідної кислоти.



Схема

Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена хроматомас-спектрометрично, будова – елементним аналізом, ІЧ-, ¹H ЯМР- та мас-спектрами (табл. 1, 2). Хроматомас-спектральне дослідження сполук (2.1–2.6, 3.1–3.6, 4.1–4.9) в умовах “м’якої” іонізації (APCI) дало змогу в кожному випадку зареєструвати пік квазімолекулярного іона [MH]⁺, який має високу інтенсивність, що однозначно підтверджує індивідуальність синтезованих сполук (табл. 2). ІЧ-спектри синтезованих сполук характеризуються валентними коливання ν_{NH}-груп при 3420–3300 см⁻¹ та ν_{C=O}-груп при 1700–1680 см⁻¹, які зміщені до низькочастотної ділянки спектра за рахунок утворення водневого зв’язку з протондонорними групами. Смуги вбирання при 1680–1550 см⁻¹ віднесені до валентних коливань азометинового зв’язку (ν_{C=N}).

ПМР-спектри сполук 2.1–2.6, 3.1–3.6, 4.1–4.9 мають широкий слабкопольний синглетний протон N-3 хіназоліну при 11,96–11,38 м.д., який характеризує їх як гідрозони [10–12]. У ароматичній частині спектра наявні сигнали, які відповідають арильному заміснику, а також виявлене характеристичне розщеплення протонів хіназолінової системи [10, 12]. Протони метиленових груп аліфатичного залишку досліджуваних сполук резонують у сильному полі спектра як два двопротонні триплети при 3.51–3.25 м.ч. та 2.55–2.44 м.ч. Останній зміщений у слабкопольнішу частину спектра за рахунок взаємодії з електроноакцепторною карбоксильною групою. Крім того, для кислот 2.1–2.6 характерна наявність уширеного синглета у ділянці 12.06–12.9 м.ч., який відповідає протону карбоксильної групи, натомість естери 3.1–3.6 характеризуються класичним набором сигналів етоксильного радикала в аліфатичній частині спектра. У ¹H ЯМР-спектрах амідів (4.1–4.9) реєструються сигнали протонів, характерні для амідних залишків, тобто аліфатичні протони піролідинового, піперидинового та морфолінового фрагментів, ароматичні та аліфатичні протони фенетильного фрагмента. Ці дані цілком і повністю доводять та підтверджують будову синтезованих сполук.

Аналіз мас-спектрів (ЕУ) показав, що для сполук 2.2, 3.2 та 4.8 спостерігається поетапний α - та β -розрив алкільного залишку відповідної γ -бутанової кислоти. Так, для зазначених сполук найінтенсивнішими фрагментарними іонами є іони $[M-CH_2CH_2COOH]^+$ (2.2), $[M-CH_2CH_2COOC_2H_5]^+$ (3.2) та $[M-CH_2CH_2CON(CH_2)_4O]^+$ (4.8) з m/z 261, 261 та 277 відповідно. Надалі фрагментація проходить з відщепленням азометинових фрагментів (m/z 17), кінцевий етап – розпад хіназоліну [10–12].

Синтезовані сполуки за хімічною будовою подібні до молекули γ -аміномасляної кислоти і їхня фармакологічна дія може бути реалізована ГАМК-опосередкованими механізмами. Враховуючи зазначене, ми вважали за доцільне здійснити попереднє прогнозування біологічної активності за допомогою комп'ютерної програми PASS C&T. Результати досліджень показали, що у сполук 2.1–2.6 вірогідні висока антиалергічна, протиастматична, анксиолітична, антидепресивна, протиепілептична активності та здатність впливати на обмін холестерину (табл. 3). Важливо відзначити, що зміна замісників в арильному фрагменті молекули мало впливає як на вид, так і на ймовірність прояву біологічної активності. Тоді як прогнозування фармакологічної дії для естерів 3.1, 3.6 та амідів 4.2, 4.4, 4.8 показало, що заміна карбоксильної групи на іншу функцію призводить до відсутності анксиолітичної, антидепресивної, протиепілептичної активності, що, на нашу думку, може бути пов'язано з відсутністю для цих класів хімічних сполук спорідненості до ГАМК-рецепторних систем. Отже, результати прогнозування вказують на перспективність пошуку нових ефективних протиастматичних, анксиолітичних, антидепресивних, протиепілептичних та антиатеросклеротичних засобів серед похідних 4-(R-арил)-4-[(3H-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанових кислот, що підтверджує доцільність подальших досліджень фармакологічної активності синтезованих сполук.

Таблиця 3

**Прогноз біологічної активності синтезованих сполук
за допомогою комп'ютерної програми PASS C&T**

Види біологічної активності	Вірогідність прояву біологічної активності (Pa)										
	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	3.1	3.6	4.2	4.4	4.8
Протиалергічна	0.873	0.846	0.838	0.834	0.822	0.864	0.869	0.867	0.819	0.797	0.743
Протиастматична	0.873	0.846	0.838	0.834	0.822	0.864	0.869	0.867	0.819	0.797	0.743
Анксиолітична	0.729	0.713	0.724	0.703	0.714	0.704	–	–	–	–	–
Антидепресивна	0.729	0.713	0.724	0.703	0.714	0.704	–	–	–	–	–
Протиепілептична	0.729	0.713	0.724	0.703	0.714	0.704	–	–	–	–	–
Антиатеросклеротична	0.762	0.740	0.725	0.760	0.715	0.712	0.753	0.712	0.710		

Результати мікробіологічного скринінгу показали, що кислоти 2.1 та 2.6 в концентрації 0,5 % проявляють невисоку активність стосовно *St.aureus* (діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів 12 та 11 мм, відповідно). Заміна у досліджуваних сполук карбоксильної групи (2.6) на етоксикарбонільну (3.6) призводить до повної втрати протимікробної та протигрибкової активності. Естер 3.4 та амід 4.8 також не впливають на штами бактерій, на яких вивчалась дія синтезованих речовин. Досліджувані речовини поступаються за біологічною активністю еталонам порівняння.

Експериментальна частина. Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук вивчали згідно з методами, які наведені у Державній Фармакопеї України (ДФУ, вид.1). Температуру плавлення визначали капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М). ІЧ-спектри знімалися у таблетках калію броміду (концентрація речовини 1 %) на спектрофотометрі Bruker Alpha в області 7500–400 cm^{-1} з використанням приставки ATR (пряме введення речовини). ^1H ЯМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу “Mercury 400”, розчинник DMSO-d_6 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хроматомас-спектральні дослідження здійснювали на приладі Agilent 1100 Series LC/MSD System, хроматографічна колонка Eclipse XDB-C18 2,1 м×30 мм (p/n 973700-932). Спосіб іонізації – хімічна іонізація за атмосферного тиску (APCI). Мас-спектри одержано на приладі

Varian 1200L, іонізація електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Термічний аналіз виконували на дериватографі Q-1000. Швидкість нагрівання 10°/хв від 25 до 500 °С на повітрі, швидкість самописця 5 мм/хв. Еталоном слугував прожарений оксид алюмінію. Вага зразка 30,0 мг (3.2). Записували криві Т, ТГ, ДТГ, ДТА. Крива Т – зміна температури, ТГ – зміна маси, ДТГ – диференційна крива зміни маси, ДТА – диференційна крива зміни теплових ефектів. Чутливість: ДТА – 1 мВ/мм, ДТГ – 4 мВ/мм, Т – 2°/мм.

Синтез (3Н-хіназолін-4-іліден)гідразину (1.1) здійснено за відомими методами з константами, які відповідають літературним даним [9].

Загальний метод синтезу 4-(R-арил)-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанових кислот (2.1-2.6). До суспензії 0,8 г (0,005 моль) (3Н-хіназолін-4-іліден)гідразин (1.1) в 30 мл пропанолу-2 додають 0,005 моля відповідної 4-арил-4-оксокарбонової кислоти, 1 краплю хлористоводневої кислоти та кип'ятять протягом 1 години, охолоджують, осад відфільтровують та сушать. Одержані сполуки не потребують додаткового очищення.

4-Феніл-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (2.1). Вихід: 62,5%; Т.пл. 196-198°С; ¹Н ЯМР (δ, ppm): 12,19с (1Н, COOH), 11,47с (1Н, 3-NH), 8,22д (1Н, Н-5 Quin, J = 7,9), 8,04д (2Н, Н-2, Н-6 Ph, J = 7,2), 7,84с (1Н, Н-2 Quin), 7,64т (1Н, Н-6 Quin, J = 7,8), 7,48д (1Н, Н-8 Quin, J = 7,3), 7,42м (4Н, Н-7 Quin, Н-3, Н-4, Н-5 Ph), 3,31т (2Н, -CH₂-CH₂-COOH, J = 8,5); 2,48 т (2Н, CH₂-CH₂COOH, J = 8,4); МС (APCI): m/z =321; C₁₈H₁₆N₄O₂, розраховано (%), N 17,49; знайдено (%); N 17,44.

4-(4'-Метилфеніл)-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (2.2). Вихід: 74,73%; Т.пл. 208-210°С; ІЧ, λ (см⁻¹): 2915, 1611, 1552, 1534, 1502, 1424, 1402, 1364, 1340, 1278, 1130, 1020, 984, 923, 882, 848, 820, 772, 684, 647; ¹Н ЯМР (δ, ppm): 12,06с (1Н, COOH), 11,96с (1Н, 3-NH), 8,24д (1Н, Н-5 Quin, J = 7,6), 7,98м (3Н, Н-2 Quin, Н-2, Н-6 Ph), 7,66т (1Н, Н-6 Quin, J = 7,6), 7,52д (1Н, Н-8 Quin, J = 7,9), 7,45т (1Н, Н-7 Quin, J = 8,0), 7,26д (2Н, Н-3, Н-5 Ph, J = 8,3), 3,29т (2Н, CH₂-CH₂-COOH, J = 7,6), 2,47т (2Н, CH₂CH₂COOH, J = 7,6), 2,35с (3Н, CH₃); МС (APCI): m/z =335; МС (ЕУ), m/z (І%): 335 (1,3), 262 (18,1), 261 (100), 172 (2,3), 170 (1,2), 159 (8,6), 146 (7,0), 145 (20,8), 144 (13,2), 131 (5,4), 130 (12,6), 129 (37,6), 128 (6,4), 119 (6,8), 118 (23,1), 117 (17,8), 116 (23,0), 115 (32,5), 104 (9,5), 103 (86,2), 102 (25,8), 91 (45,3), 90 (21,4), 89 (11,8); C₁₉H₁₈N₄O₂, розраховано (%), N 16,76; знайдено (%); N 16,75.

4-(4'-Метоксифеніл)-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (2.3). Вихід: 73,58%; Т.пл. 228-230°С; ¹Н ЯМР (δ, ppm): 12,09с (1Н, COOH), 11,40с (1Н, 3-NH), 8,20д (1Н, Н-5 Quin, J = 7,5), 8,02д (2Н, Н-2, Н-6 Ph, J = 8,9), 7,82с (1Н, Н-2 Quin), 7,62т (1Н, Н-6 Quin, J = 7,5), 7,43м (2Н, Н-7, Н-8 Quin), 6,97д (2Н, Н-3, Н-5 Ph), 3,80с (3Н, -O-CH₃), 3,27т (2Н, CH₂-CH₂-COOH, J = 8,5), 2,44т (2Н, CH₂-CH₂COOH, J = 8,5); МС (APCI): m/z =351; C₁₉H₁₈N₄O₃, розраховано (%), N 15,99; знайдено (%); N 16,01.

4-(3',4'-Диметилфеніл)-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (2.4). Вихід: 74,20%; Т.пл. 192-196°С; ІЧ, λ (см⁻¹): 3309, 2850, 1606, 1544, 1452, 1378, 1309, 1280, 1187, 1097, 1060, 957, 764, 678, 610; ¹Н ЯМР (δ, ppm): 12,18с (1Н, COOH), 11,39с (1Н, 3-NH), 8,22д (1Н, Н-5 Quin, J = 7,8), 7,84с (1Н, Н-2 Quin), 7,83с (1Н, Н-2 Ph), 7,76д (1Н, Н-6 Ph, J = 8,0), 7,63т (1Н, Н-6 Quin, J = 7,8), 7,48д (1Н, Н-8 Quin, J = 8,0), 7,42т (1Н, Н-7 Quin, J = 8,0), 7,20д (1Н, Н-5 Ph, J = 8,0), 3,28т (2Н, CH₂-CH₂-COOH, J = 8,4), 2,46т (2Н, CH₂-CH₂-COOH, J = 8,3), 2,29с (3Н, 4-CH₃); 2,26с (3Н, 3-CH₃); МС (APCI): m/z=349; C₂₀H₂₀N₄O₂, розраховано (%), N 16,08; знайдено (%); N 16,05.

4-(3',4'-Диметоксифеніл)-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (2.5). Вихід: 72,15%; Т.пл. 170-175°С; МС (APCI): m/z=381; C₂₀H₂₀N₄O₄, розраховано (%), N 14,73; знайдено (%); N 14,72.

4-(3',4'-Етилендіоксифеніл)-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (2.6). Вихід: 77,14%; Т.пл. 176-180°С; ІЧ, λ (см⁻¹): 3215, 3066, 1674, 1517, 1403, 1336, 1118, 972, 856, 799, 738, 691, 650; ¹Н ЯМР (δ, ppm): 12,16с (1Н, COOH), 11,41с (1Н, 3-NH), 8,19д (1Н, Н-5 Quin, J = 7,8), 7,81с (1Н, Н-2 Quin), 7,66с (1Н, Н-2 Ph), 7,63т (1Н, Н-6 Quin, J = 7,8), 7,51д (1Н, Н-6 Ph, J = 8,6), 7,46д (1Н, Н-8 Quin, J = 8,0), 7,41т (1Н, Н-7 Quin, J = 8,0), 6,90д (1Н, Н-5 Ph, J = 8,6), 4,28с (4Н, -O-CH₂-CH₂-O-); 3,25т (2Н, CH₂-CH₂-COOH, J = 8,2), 2,45т (2Н, CH₂-CH₂-COOH, J = 7,8); МС (APCI): m/z=379; C₂₀H₁₈N₄O₄, розраховано (%), N 14,81; знайдено (%); N 14,83.

Загальний метод синтезу естерів 4-(*R*-арил)-4-[(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанових кислот (3.1-3.6). До суспензії 0,8 г (0,005 М) (3*H*-хіназолін-4-іліден)гідазину (1.1) у 15 мл пропанолу-2 додають 0,005 М відповідного етилового естеру 4-арил-4-оксокарбонової кислоти та кип'ятять до розчинення вихідної сполуки. Суміш фільтрують гарячою, фільтрат охолоджують. Осад, що утворився фільтрують, сушать. Одержані сполуки не потребують додаткового очищення.

Етиловий естер 4-феніл-4-[(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (3.1). Вихід: 71,25%; Т.пл. oil; МС (APCI): m/z = 349; $C_{20}H_{21}N_4O_2$, розраховано (%), N 16,08; знайдено (%); N 16,05.

Етиловий естер 4-(4'-метилфеніл)-4-[(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (3.2). Вихід: 47,88%; Т.пл. 166-168°C; 1H ЯМР (δ , ppm): 11,40с (1*H*, 3-NH), 8,20д (1*H*, Н-5 Quin, J = 7,8), 8,00д (2*H*, Н-2, Н-6 Ph, J = 7,3), 7,83с (1*H*, Н-2 Quin), 7,63т (1*H*, Н-6 Quin, J = 7,8), 7,47д (1*H*, Н-8 Quin, J = 7,6), 7,41т (1*H*, Н-7 Quin, J = 7,6), 6,98д (2*H*, Н-3, Н-5 Ph, J = 7,8), 4,00кв (2*H*, ОСН₂СН₃, J = 7,1), 2,35с (3*H*, СН₃), 2,54т (2*H*, СН₂СН₂СО, J = 7,8); 2,49 т (2*H*, СН₂СН₂СО, J = 7,8); 1,11 т (3*H*, ОСН₂СН₃, J = 7,1); МС (APCI): m/z = 363; МС (ЕУ), m/z (I%): 363 (4,2), 362 (10,9), 317 (6,7), 289 (6,8), 262 (17,6), 261 (100), 145 (10), 144 (12,4), 129 (6,6), 118 (9,2), 117 (6,1), 103 (7,3), 91 (11,8), 90 (6,2); $C_{21}H_{22}N_4O_2$, розраховано (%), N 15,46; знайдено (%); N 15,46.

Етиловий естер 4-(4'-метоксифеніл)-4-[(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (3.3). Вихід: 52,09%; Т.пл. 162-164°C; 1H ЯМР (δ , ppm): 11,40с (1*H*, 3-NH), 8,20д (1*H*, Н-5 Quin, J = 7,8), 7,95д (2*H*, Н-2, Н-6 Ph, J = 7,8), 7,83с (1*H*, Н-2 Quin), 7,64т (1*H*, Н-6 Quin, J = 7,8), 7,48д (1*H*, Н-8 Quin, J = 7,6), 7,42т (1*H*, Н-7 Quin, J = 7,6), 7,24д (2*H*, Н-3, Н-5 Ph, J = 7,7), 4,00кв (2*H*, ОСН₂СН₃, J = 7,1), 2,54 т (2*H*, СН₂СН₂СО, J = 7,8); 2,49т (2*H*, СН₂СН₂-СО, J = 7,8), 3,81с (3*H*, ОСН₃), 1,12т (3*H*, ОСН₂СН₃, J = 7,1); МС (APCI): m/z = 379; $C_{21}H_{22}N_4O_3$, розраховано (%), N 14,81; знайдено (%); N 14,79.

Етиловий естер 4-(3',4'-диметилфеніл)-4-[(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (3.4). Вихід: 66,51%; Т.пл. 176-178°C; МС (APCI): m/z = 377; $C_{22}H_{24}N_4O_2$, розраховано (%), N 14,88; знайдено (%); N 14,91.

Етиловий естер 4-(3',4'-диметоксифеніл)-4-[(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (3.5). Вихід: 53,46%; Т.пл. 178-180°C; 1H ЯМР (δ , ppm): 11,38с (1*H*, 3-NH), 8,22д (1*H*, Н-5 Quin, J = 8,0), 7,84с (1*H*, Н-2 Quin), 7,69с (1*H*, Н-2 Ph), 7,63т (1*H*, Н-6 Quin, J = 8,0), 7,49д (1*H*, Н-6 Ph, J = 8,6), 7,47д (1*H*, Н-8 Quin, J = 8,2), 7,42т (1*H*, Н-7 Quin, J = 8,1), 7,01д (1*H*, Н-5 Ph, J = 8,6), 3,99кв (2*H*, СН₃СН₂, J = 7,2), 3,83с (6*H*, 3,4-ОСН₃), 3,32т (2*H*, СН₂СН₂СО, J = 8,0), 2,54т (2*H*, СН₂СН₂СО, J = 8,0), 1,12т (3*H*, СН₃СН₂, J = 7,0); МС (APCI): m/z = 409; $C_{22}H_{24}N_4O_4$, розраховано (%), N 13,72; знайдено (%); N 13,69.

Етиловий естер 4-(3',4'-етилendioксифеніл)-4-[(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (3.6). Вихід: 52,23%; Т.пл. 120-124°C; ІЧ, λ (см⁻¹): 2921, 2852, 1726, 1599, 1584, 1542, 1504, 1460, 1371, 1347, 1310, 1281, 1247, 1176, 1139, 1068, 1046, 1013, 884, 764, 659; 1H ЯМР (δ , ppm): 11,41с (1*H*, 3-NH), 8,18д (1*H*, Н-5 Quin, J = 8,0), 7,80с (1*H*, Н-2 Quin), 7,65с (1*H*, Н-2 Ph), 7,63т (1*H*, Н-6 Quin, J = 8,0), 7,49д (1*H*, Н-6 Ph, J = 8,6), 7,45д (1*H*, Н-8 Quin, J = 8,0), 7,41т (1*H*, Н-7 Quin, J = 8,0), 6,88д (1*H*, Н-5 Ph, J = 8,6), 4,28с (4*H*, ОСН₂СН₂О), 3,98кв (2*H*, СН₃СН₂, J = 7,1), 3,27 т (2*H*, СН₂СН₂СО, J = 7,6), 2,51т (2*H*, СН₂СН₂СО, J = 7,6), 1,12т (3*H*, СН₃СН₂, J = 7,1); МС (APCI): m/z = 407; $C_{22}H_{22}N_4O_4$, розраховано (%), N 13,78; знайдено (%); N 13,80.

Загальний метод синтезу амідів 4-(*R*-арил)-4-[(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанових кислот (4.1-4.9). До розчину 0,005 М відповідної кислоти (2.1-2.4) у діоксані додають 0,81 г (0,0055 М) N,N-карбонілдіімідазолу та нагрівають при неінтенсивному кипінні протягом 1 години. Потім (не охолоджуючи) до реакційної системи додають 0,44 г (0,0051 М) відповідного аміну та додатково нагрівають ще 3 години. Після охолодження розчинник відганяють під вакуумом. Залишок переносять у воду та доводять рН до 7,0. Осад, що сформувався, відфільтровують, сушать. Синтезовані сполуки кристалізують із суміші пропанол-2-вода.

1-Фенетиламід 4-феніл-4-[(3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (4.1). Вихід: 73,12%; Т.пл. 136-138°C; ІЧ, λ (см⁻¹): 3304, 2918, 2850, 1618, 1538, 1447, 1347, 1220, 1141, 1013, 964, 745, 688, 626; МС (APCI): m/z = 425; $C_{26}H_{25}N_5O$, вираховано (%), N 16,54; знайдено(%); N 16,55.

Піролідинамід 4-феніл-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (4.2). Вихід: 86,84%; Т.пл. 168-170°C; МС (APCI): $m/z=374$; $C_{22}H_{23}N_5O$, розраховано (%), N 18,75; знайдено (%); N 18,73.

Піперідинамід 4-феніл-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (4.3). Вихід: 50,52%; Т.пл. 198-200°C; ІЧ, λ (см⁻¹): 2918, 2849, 1594, 1540, 1464, 1439, 1382, 1342, 1280, 1224, 1143, 1013, 957, 848, 799, 767, 691, 670, 624.; ¹H ЯМР (δ , ppm): 11,46с (1H, 3-NH), 8,19д (1H, H-5 Quin, J = 8,0), 8,05д (1H, H-2, H-6 Ph, J = 8,6), 7,84с (1H, H-2 Quin), 7,65т (1H, H-6 Quin, J = 7,9), 7,43м (5H, H-8, H-7 Quin; H-3, H-4, H-5 Ph), 3,39т (4H, -CH₂NCH₂-), 3,27т (2H, -CH₂CH₂CO-, J = 8,2), 2,53т (2H, -CH₂CH₂CO-, J = 8,2), 1,52 м (2H, -N-CH₂)₂CH₂-); 1,40 м (4H, -NCH₂CH₂CH₂CH₂-); МС (APCI): $m/z=388$; $C_{23}H_{25}N_5O$, розраховано (%), N 18,07; знайдено (%); N 18,07.

Морфолінамід 4-феніл-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (4.4). Вихід: 58,49%; Т.пл. 160-164°C; ¹H ЯМР (δ , ppm): 11,48с (1H, 3-NH), 8,20д (1H, H-5 Quin, J = 7,6), 8,05д (2H, H-2, H-6 Ph, J = 7,6), 7,85с (1H, H-2 Quin), 7,65т (1H, H-6 Quin, J = 7,6), 7,43м (5H, H-7, H-8 Quin; H-3, H-4, H-5 Ph), 3,47т (4H, -CH₂OCH₂-), 3,40т (4H, -CH₂NCH₂-), 3,29т (2H, -CH₂CH₂CO-, J = 8,2), 2,55т (2H, -CH₂CH₂CO-, J = 8,2); МС (APCI): $m/z=390$; $C_{22}H_{23}N_5O_2$, розраховано (%), N 17,98; знайдено (%); N 18,02.

Піролідинамід 4-(4'-метилфеніл)-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (4.5). Вихід: 57,53%; Т.пл. 188-190°C; ІЧ, λ (см⁻¹): 2916, 1592, 1458, 1406, 1340, 1309, 1219, 1104, 1019, 955, 819, 761, 668, 630; МС (APCI): $m/z=388$; $C_{23}H_{25}N_5O$, розраховано (%), N 18,07; знайдено (%); N 18,06.

Морфолінамід 4-(4'-метилфеніл)-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (4.6). Вихід: 48,62%; Т.пл. 218-222°C; ІЧ, λ (см⁻¹): 2956, 2916, 2858, 1594, 1540, 1460, 1433, 1378, 1346, 1311, 1282, 1245, 1224, 1138, 1112, 1022, 967, 850, 820, 779, 756, 720, 672, 633; МС (APCI): $m/z=404$; $C_{23}H_{25}N_5O_2$, розраховано (%), N 17,36; знайдено (%); N 17,35.

Піролідинамід 4-(4'-метоксифеніл)-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (4.7). Вихід: 56,01%; Т.пл. 200-202°C; ¹H ЯМР (δ , ppm): 11,43с (1H, 3-NH), 8,21д (1H, H-5 Quin, J = 7,0), 8,03д (2H, H-2, H-6 Ph, J = 8,0), 7,84с (1H, H-2 Quin), 7,64т (1H, H-6 Quin, J = 7,0), 7,47д (1H, H-8 Quin, J = 7,6), 7,42т (1H, H-7 Quin, J = 7,6), 6,99д (2H, H-3, H-5 Ph, J = 8,0), 3,81с (3H, CH₃O), 3,28м (6H, -CH₂CH₂CO-, -CH₂NCH₂-), 2,45м (6H, -CH₂CH₂CO-, -NCH₂CH₂CH₂-); МС (APCI): $m/z=404$; $C_{23}H_{25}N_5O_2$, розраховано (%), N 17,36; знайдено (%); N 17,36.

Морфолінамід 4-(4'-метоксифеніл)-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (4.8). Вихід: 72,28%; Т.пл. 202-204°C; МС (APCI): $m/z=420$; МС (EY), m/z (I%): 420 (3,8), 419 (8,8), 305 (23,8), 278 (20,4), 277 (100), 232 (5,7), 188 (13,3), 160 (18,8), 145 (8,0), 130 (7,3), 129 (7,7), 118 (5,8), 103 (19,5), 102 (6,4), 91 (5,8), 90 (7,6), 77 (7,5); $C_{23}H_{25}N_5O_3$, розраховано (%), N 16,70; знайдено (%); N 16,69.

Піперідинамід 4-(3',4'-диметоксифеніл)-4-[(3Н-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанова кислота (4.9). Вихід: 55,68%; Т.пл. 178-180°C; ІЧ, λ (см⁻¹): 2917, 2849, 1616, 1593, 1538, 1459, 1448, 1376, 1343, 1276, 1111, 1006, 952, 909, 816, 766, 670, 614; ¹H ЯМР (δ , ppm): 11,33с (1H, 3-NH), 8,17д (1H, H-5 Quin, J = 8,2), 7,83с (1H, H-2 Quin), 7,81с (1H, H-2 Ph), 7,74д (1H, H-6 Ph, J = 8,0), 7,63т (1H, H-6 Quin, J = 8,3), 7,48д (1H, H-8 Quin, J = 8,0), 7,42т (1H, H-7 Quin, J = 8,0), 7,21д (1H, H-5 Ph, J = 8,0), 3,39т (4H, -CH₂NCH₂-), 3,24т (2H, -CH₂CH₂CO-, J = 8,6), 3,51т (2H, -CH₂CH₂CO-, J = 8,6), 2,30с (3H, 4-CH₃), 2,27с (3H, 3CH₃Ph); 1,55-1,37м (6H, -NCH₂CH₂CH₂CH₂-); МС (APCI): $m/z=417$; $C_{25}H_{29}N_5O$, розраховано (%), N 16,85; знайдено (%); N 16,89.

3Н-хіназолін-4-іліден)гідразин (1.1). До розчину 0,01 М відповідних естерів (3.1-3.6) в 15 мл пропанолу-2 додають 2,5 г (0,05 М) гідразину гідрату та кип'ятять протягом 1 години. Суміш охолоджують, осад що утворився, фільтрують. Вихід: 60,3-65,3%. Т.пл. 182-184°C; ¹H ЯМР, (δ , ppm): 9,54с (1H, 3-NH); 8,34с (1H, H-2), 8,06д (1H, H-5), 7,71т (1H, H-6), 7,53д (1H, H-8), 7,47 т (1H, H-7), 5,01с (2H, =N-NH₂); МС (APCI): $m/z=161$; $C_8H_8N_4$, розраховано (%): N 34,98; знайдено (%): N 35,02.

Прогноз біологічної активності синтезованих сполук здійснений за допомогою комп'ютерної програми віртуального скринінгу PASS C&T (Prediction of Activity for Substances: Complex and

Training) компанії ACD-Labs. Біологічна активність у програмі PASS C&T описується якісно (так/ні). У результатах прогнозу, який отримують за допомогою зазначеної програми, крім виявленої активності, наводиться також ймовірність прояву окремих видів фармакологічної дії (розмірність від 0 до 1). Проаналізувавши фармакологічну активність синтезованих сполук, ми відібрали лише ті види терапевтичної дії, ймовірність яких перевищувала 70 % ($P_a > 0,700$).

Протимікробну активність синтезованих сполук вивчали за загальновідомою методикою дифузії речовини в агар на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар – для бактерій, сусло-агар – для грибів). Для дослідження використовували такі штами мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* 209-р, *Escherichia coli* N675, *Mycobacterium luteum* та грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*. Мікробне навантаження становило 10^9 клітин (спор) на 1 мл. Тривалість інкубації: бактерій – 24 години за температури 35 °С, грибів – 48–72 години за температури 28–30 °С. Як еталони порівняння використовували ванкоміцин, оксацилін та ністатин. Повторюваність дослідження триразова. Ступінь активності синтезованих сполук оцінювали за величиною зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів.

1. Харкевич Д.А. *Фармакология: учебник*. – 8-е изд., перераб., доп. и испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 252 – 253.
2. Филимонов В.И., Бражников А.Н. *Физиология с основами анатомии человека: Учебное пособие*. – Запорожье: Ревю, 2000. – 520 с.
3. Машиковский М.Д. *Лекарственные средства*. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с.
4. Беленичев И.Ф., Мазур И.А., Стец В.Р., Сидорова И.В. *Ноотропная терапия: прошлое, настоящее и будущее* // *Здоров'я України*. – 2004. – № 18. – С. 43 – 44.
5. Сливкин А.И., Лапенко В.Л., Искра Л.И., Кацнель Е.М. *Химические свойства структурных компонентов сополимеров N-винилпирролидона и N-винил-γ-аминомасляной кислоты* // *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2003. – № 2. – С. 228–234.
6. <http://www.compendium.com.ua/info/169670/woerwag-pharma/gabagamma>.
7. <http://www.compendium.com.ua/info/169441/gedeon-richter/tebantin>.
8. <http://www.compendium.com.ua/info/169504/print/pfizer-inc/lyrica>
9. Armarego W.L.F. *Quinazolines. The chemistry of heterocyclic compounds*. – N.-Y. etc. Interscience publ. Ltd., 1967.
10. Коваленко С.І., Воскобойнік О.Ю., Карпенко О.В. // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2007. – Т.5. – Випуск 4(20). – С.54 – 62.
11. Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І., Карпенко О.В., Нестерова Н.О. // *Фармацевтичний журнал*. – 2007. – № 5. – С.70 – 76.
12. Karpenko O.V., Kovalenko S.I., Chekotylo O.O., Shyshkyna S.V. // *HETEROCYCLES*. – 2007. – Vol. 71, Issue 3, P. 619 – 626.