Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Міністерство охорони здоров'я України

Запорізький державний медичний університет

На правах рукопису

Воскобойнік Олексій Юрійович

УДК 547.856.057/05:615.31

Cинтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні

властивості [{2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]­карбонових кислот

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник: Коваленко Сергій Іванович

доктор фармацевтичних наук, професор

Запоріжжя 2008

**Зміст**

|  |  |
| --- | --- |
| **Вступ**............................................................................................................. | 4 |
| **Розділ І. гідразинохіназоліни у реакціЯХ з моно- та дикарбонільними сполуками: функціональні похідні та їх біологічна активність (огляд літератури)**....... | 10 |
| 1.1. Реакції 4-гідразинохіназолінів з карбонільними сполуками............... | 10 |
| 1.2. 4-Гідразинохіназоліни в реакціях з оксокарбоновими кислотами та їх похідними.................................................................................................... | 17 |
| 1.3. Альтернативні методи побудови 1,2,4-тріазинохіназолінових систем | 20 |
| 1.4. Фізико-хімічні властивості функціональних похідних 4-гідразино­хіназоліну та тріазинохіназонів................................................................... | 22 |
| 1.5. Біологічна активність функціональних похідних 4-гідразино­хіназоліну та тріазинохіназолінів......................................................... | 25 |
| **Розділ ІІ. (2-R-3*Н*-хіназолін-4-іліден)гідразини в реакціях конденсації з α-(β-, γ-)-оксо- та діоксокарбоновими кислотами і їх естерами**.......................................... | 30 |
| 2.1. Синтез та фізико-хімічні властивості {[2R-(3*Н*)хіназолін-4-іліден]­гідразоно}карбонових кислот....................................................................... | 30 |
| 2.2. Естери α-(β-,γ-)оксокарбонових кислот в реакціях з (2-R-3*Н*-хіназолін-4-іліден)гідразинами..................................................................... | 37 |
| 2.3. Естери 4-арил(гетерил)-2,4-діоксобутанових кислот в реакціях з (2-R-3*Н*-хіназолін-4-іліден)гідразинами...................................................... | 49 |
| 2.4. Експериментальна частина.................................................................... | 57 |
| 2.5. Висновки.................................................................................................. | 65 |
| **Розділ III. [2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]кар­бонові кислоти та їх функціональні похідні в реакціях нуклеофільного заміщення**.................................... | 66 |
| 3.1. Аміноліз {[2R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден]гідразоно}]карбонових кислот та їх естерів................................................................... | 66 |
| 3.2. Гідразиноліз естерів {[2R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден]гідразоно}-)карбонових кислот..................................................................................... | 74 |
| 3.3. Гідразиноліз естерів 4-оксо-4-арил-2-[(2-R-3*Н*-хіназолін-4-іліден)гідразоно]бутанових кислот.............................................................. | 81 |
| 3.4. Експериментальна частина.................................................................... | 82 |
| 3.5. Висновки.................................................................................................. | 87 |
| **Розділ IV. Синтез, перетворення та фізико-хімічні властивості 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-тріазин-5(4*H*)-онів**................................................................................................................ | 88 |
| 4.1. Синтез 3-(2-амінофеніл)-6-R-1,2,4-тріазин-5(4*Н*)онів........................ | 88 |
| 4.2. Альтернативні методи формування 3-R-2*H*-[1,2,4]тріазино-[2,3-c]-хіназолінових систем…................................................................................. | 91 |
| 4.3. Cинтез 6-заміщених 3-R-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-c]хіназолін-2-oнів на основі 6-R-3-(2-амінофеніл)-[1,2,4]-тріазин-5(4*Н*)-онів....................... | 93 |
| 4.4. Експериментальна частина................................................................... | 96 |
| 4.5. Висновки | 100 |
| **Розділ V. Біологічна активність синтезованих сполук**........................................................................................................ | 101 |
| 5.1. Спрямований пошук ноотропних засобів з антиоксидантним механізмом дії серед синтезованих сполук......................................................... | 101 |
| 5.1.1. Дослідження антиоксидантної активності синтезованих сполук методами *in vitro*............................................................................................. | 102 |
| 5.1.2. Вплив синтезованих сполук на окисну модифікацію білка (ОМБ) в умовах ініціювання вільно-радикального окислення (ВРО) в гомогенаті головного мозку щурів методами in vitro............................................. | 106 |
| 5.1.3. Дослідження антиамнестичної активності синтезованих сполук... | 108 |
| 5.1.4. Дослідження антигіпоксичної активності синтезованих сполук.... | 110 |
| 5.2. Дослідження протиракової активності синтезованих сполук............. | 112 |
| 5.3. Дослідження протимікробної і протигрибкової активностей синтезованихсполук....................................................................................... | 114 |
| 5.4. Висновки.................................................................................................. | 117 |
| **загальні висновки**............................................................................ | 118 |
| **Література**............................................................................................... | 120 |
| Додатки…………………………………………………………………....... | 138 |

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Моно- та дикарбонільні сполуки та їх функціональні заміщені – важлива група багатоцентрових синтонів, які широко використовуються в синтезі різнопланових похідних, в тому числі гетероциклів. Найбільшу синтетичну цінність представляють гетероциклізації моно- та дикарбонільних сполук з бінуклеофільними реагентами, а саме гідразин гідратом та його заміщеними, які приводять до утворення гідразонів, піразолів, тріазинів. Серед зазначених похідних і продуктів їх гетероциклізації ідентифіковано сполуки з антибактеріальною, противірусною, протираковою, протизапальною, анальгетичною дією, а також речовини, які впливають на центральну нервову систему. В той же час реакції конденсації та гетероциклізації оксокарбонових кислот та їх естерів з (2-R-3*Н*-хіназолін-4-іліден)гідразинами мало досліджені, літературні дані щодо їх перетворень і біологічної активності майже відсутні, а існуючі – не мають систематичного характеру. Враховуючи високу практичну значимість [{2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]карбо­нових кислот та їх естерів, встановлення напрямків протікання реакцій амінолізу, гідразинолізу тощо, а також розробка нових і зручних методів їх синтезу та дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей є актуальною задачею сучасної фармацевтичної хімії.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Представлена робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету за темами: "Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду п'яти- та шестичленних азагетероциклів та створення на їх основі лікарських препаратів" (№ держ. реєстрації 0102 U 002863) та „Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду заміщених та конденсованих похідних 1,2,4-тріазолу(тріазину), хіназоліну і створення на їх основі лікарських препаратів” (№ держ. реєстрації 0107U005125).

**Мета і задачі дослідження.** Дисертаційна робота присвячена синтезу ряду [{2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]­карбонових кислот та їх естерів, встановлення напрямків протікання реакцій нуклеофільного заміщення, гетероциклізації тощо, а також дослідженню фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Для досягнення мети необхідно було вирішити такі завдання:

* дослідити реакцію 2-R-4-гідразинохіназоліну з моно- та діоксокарбоновими кислотами та їх естерами;
* вивчити реакції нуклеофільного заміщення в ряду [{2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]карбонових кислот та їх естерів і встановити фактори, які впливають на напрямок реакції;
* розробити альтернативні методи синтезу відповідних 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-тріазин-5(4*Н*)-онів;
* вивчити можливість перебігу гетероциклізації в ряду [{2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]карбонових кислот та їх естерів;
* дослідити можливість використання 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-тріазин-5(4*Н*)-онів як «ефективних синтонів» для формування 1,2,4-тріазино[2,3-*с*]хіназолінових систем;
* вивчити фізико-хімічні властивості (ІЧ-, ПМР-, хромато-мас-, мас-спектри та рентгеноструктурний аналіз) синтезованих сполук та дослідити прототропну таутомерію та геометричну ізомерію в ряду [{2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]карбонових кислот та їх естерів;
* на основі даних фармакологічного скринінгу встановити деякі закономірності “будова-дія”.

**Об’єкт дослідження.** [{2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]карбо­нові кислоти, їх похідні, гетероциклічні системи на їх основі.

**Предмет дослідження.** Реакції нуклеофільного заміщення, гетероциклізації в ряду похідних [{2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]карбонових кислот як метод синтезу нових похідних і функціональних заміщених 1,2,4-тріазино[2,3-*с*]хіназолінів.

**Методи дослідження.** Експериментальні методи органічної хімії: синтез, фізико-хімічний аналіз із використанням ІЧ-, ЯМР-спектроскопії, хроматомас- та мас-спектрометрії, дериватографії, елементного та рентгеноструктурного аналізу. Фармакологічний скринінг *in vitro* та *in vivo*.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розроблені препаративні методи синтезу, встановлена будова, вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості [{2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]карбонових кислот та їх похідних, функціональних заміщених 1,2,4-тріазину,піридазину та 1,2,4-тріазино[2,3-*c*]хіназоліну.

Встановлені деякі закономірності перебігу взаємодії 2-R-4-гідразино­хіназолінів з α-(β-,γ-)оксо-, та діоксокарбоновими кислотами та їх естерами, а також вивчені обмеження, пов’язані з використанням даних реагентів. Показано, що 2-R-4-гідразинохіназоліни з естерами α-оксо- та α,γ-діоксокарбо­нових кислот в залежності від будови дієнофілу та умов проведення реакції утворюють відповідні гідразони або 1,2,4-тріазино[2,3-*с*]хіназолінові системи. Доведена доцільність застосування термолізу для одержання 1,2,4-тріазино[2,3-*c*]хіназолінів, а також розроблено препаративні методи синтезу зазначених похідних.

Вперше встановлено, що [(2-R-3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразоно]карбо­нові кислоти в умовах карбонілдіімідазольного синтезу з амінами утворюють відповідні аміди або 1,2,4-тріазино[2,3-*с*]хіназоліни. Напрямок перебігу реакції залежить від *E-*, *Z-*ізомерії відповідних гідразонокислот.

Показано, що 1,2,4-тріазино[2,3-*с*]хіназолінові системи утворюються в результаті рециклізаційної ізомеризації (перегрупування Дімрота) відповідних [4,3-*с*]-серій в умовах кислотного та основного каталізу, термолізу, що доведено спектральними, рентгеноструктурним дослідженнями та альтернативними методами синтезу.

Встановлено, що гідразиноліз естерів [(2-R-3*H*-хіназолін-4-іліден)­гідразоно]карбонових в залежності від геометричної ізомерії та електронного вкладу замісника у систему супряження приводить до утворення (2-R-3*Н*-хіназолін-4-іліден)гідразинів, функціональних заміщених піридазину або 1,2,4-тріазину, для останніх розроблений зустрічний метод синтезу.

Доведено, що 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-тріазин-5(4*Н*)-они можуть бути використані в органічному синтезу як «ефективні синтони» для формування 1,2,4-тріазино[2,3-*с*]хіназолінових систем.

Синтезовано 101 сполуку, із них 91 вперше, і встановлено, що 29,4 % речовин проявляють високу біологічну активність, яка перевищує еталони порівняння. Вперше серед похідних [{2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]­карбонових кислот та функціональних заміщених 1,2,4-тріазину,піридазину та 1,2,4-тріазино[2,3-*c*]хіназоліну виявлені нові види біологічної активності (антиоксидантна, антигіпоксична, антиамнестична, протиракова та протимікробна, протигрибкова), щo свідчить про новизну та пріоритет досліджень.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені препаративні методи синтезу невідомих [{2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]­карбонових кислот та їх похідних, функціональних заміщених 1,2,4-тріазину, піридазину та 1,2,4-тріазино[2,3-*с*]хіназоліну.

Підвищена синтетична доступність потенційних біологічно активних 2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів.

Вперше, альтернативними шляхами синтезовані 6-R-3-(2-амінофеніл)- 1,2,4-тріазин-5(4*Н*)-они, які представляють цінність як «ефективні синтони» в органічному синтезі для отримання біологічно активних речовин (заявка №200805071 від 18.04.2008 на патент України).

Встановлено наявність антиоксидантної, антигіпоксичної, антиамнестичної протиракової, протимікробної та протигрибкової активності у синтезованих сполук.

Методи одержання похідних 4-гідразинохіназоліну використовуються у науковій та навчально-методичній роботі кафедр органічної і медичної хімії Національного фармацевтичного університету (додатки А, Б); фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (додаток В); клінічної фармації (додаток Д) та фармацевтичної хімії (додатки Е) Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології (додаток Ж) Національного університету „Львівська політехніка”, відділу гетероциклічних сполук (додаток З) НТК “Інститут монокристалів” НАН України (м. Харків).

**Особистий внесок здобувача.** Основний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних даних, висновки щодо структури отриманих сполук та формулювання висновків дисертаційної роботи виконані особисто дисертантом. Постановка задачі та обговорення результатів проведені з науковим керівником. Рентгеноструктурні дослідження проведено у співпраці з О.В. Шишкіним (НТК “Інститут монокристалів” НАН України, Харків). Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, разом з якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на VI Національному з'їзді фармацевтів України "Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України (Харків, 2005), ІІІ Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2005), ІІ міжвузівській науково-прак­тичній конференції студентів та молодих вчених (Вінниця, 2005), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю "Сучасні досягнення фармацевтичної науки та практики" (Запоріжжя, 2006), 1-ї Міжнародній науково-практичній конференції „Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів (Тернопіль, 2006), II Міжнародній науково-практичній конференції "Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок" (Харків, 2006), IX Конференції молодих учених та студентів-хіміків Південного регіону України (Одеса, 2006), XI Ювілейному міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2007), 76 Міжвузівській науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю „Працюємо, творимо, презентуємо” (Івано-Франківськ, 2007), V Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Дніпропетровськ, 2007), XXI Українській конференції з органічної хімії (Чернігів, 2007), Всеукраїнському конгресі „Сьогодення та майбутнє фармації” (Харків, 2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 22 роботи, із них 8 статей (6 у фахових виданнях), 14 тез доповідей на з’їздах, симпозіумах та науково-практичних конференціях різних рівнів.

**Загальні висновки**

1. Розроблені препаративні методи синтезу, встановлена будова, вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості [{2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}­гідразоно]карбонових кислот та їх похідних, функціональних заміщених 1,2,4-тріазину,піридазину та 1,2,4-тріазино[2,3-*c*]хіназоліну.
2. Показано, що (2-R-3*Н*-хіназолін-4-іліден)гідразини з естерами оксо- та діоксокарбонових кислот в залежності від умов проведення реакції та будови електрофілу утворюють відповідні гідразони або гетероциклічні системи з хіназоліновим каркасом.
3. Встановлено, що [(2-R-3*H*-хіназолін-4-іліден)гідразоно]-α-(γ-)карбонові кислоти в умовах карбонілдіімідазольного синтезу з амінами утворюють відповідні аміди або [1,2,4]тріазино[2,3-*с*]хіназоліни. Напрямок перебігу реакції залежить від *E-*, *Z-*ізомерії відповідних гідразонокислот та електронного вкладу замісників в систему супряження.
4. Встановлено, що гідразиноліз естерів [(2-R-3*H*-хіназолін-4-іліден)гідра­зоно]α-(β-, γ-)карбонових кислот в залежності від геометричної ізомерії та електронного вкладу замісника у систему супряження приводить до утворення (2-R-3*Н*-хіназолін-4-іліден)гідразинів, функціональних заміщених піридазину або 1,2,4-тріазину, для останніх розроблений зустрічний метод синтезу.
5. Показано, що 1,2,4-тріазино[2,3-*с*]хіназолінові системи утворюються в результаті рециклізаційної ізомеризації (перегрупування Дімрота) відповідних [4,3-*с*]-серій в умовах кислотного і основного каталізу та термолізу, що доведено спектральними, рентгеноструктурним дослідженнями та альтернативними методами синтезу.
6. Вперше доведено, що 3-R-2*Н*-[1,2,4]-тріазино[2,3-*с*]хіназолін-2-они зазнають нуклеофільної атаки по С-6 атому з розкриттям піримідинового циклу, утворюючи при цьому відповідні 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-тріазин-5(4*Н*)-они.
7. 6-R-3-(2-амінофеніл)-1,2,4-тріазин-5(4*Н*)-они використані як «ефективні синтони» для побудови 6-заміщених 1,2,4-тріазино[2,3-*с*]хіназолінових систем.
8. За допомогою комплексу спектральних методів та експериментальних методів встановлено, що для гідразонокислот та їх похідних характерна *E-*, *Z-*ізомерія та гідразонно-енгідразинна таутомерія.
9. Проведені фармакологічні дослідження 42 (38,5%) похідних [{2-R-(3*Н*)-хіназолін-4-іліден}гідразоно]карбонових кислот та їх конденсованих аналогів показали наявність у них широкого спектру біологічної активності. При цьому встановлено, що синтезовані сполуки проявляють антиоксидантну (34), ноотропну (10), антиамнестичну (16), протимікробну (6) та протиракову (5) активності.

**Література**

1. Синяк Р.С. Синтез, превращения, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных хиназолина. - Автореф. дис. … доктора фарм.наук: 15.00.02/ Синяк Раиса Степановна - Харьков, 1989. - 41 с.
2. Нестерова Н.О. Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних 4-гідразинохіназоліну. - Автореф. дис. … кандидата фарм.наук: 15.00.02/ Несторова Наталія Олександрівна- К., 2005. - 21 с.
3. Моргалюк В.П. Cинтез и кардиотоническая активность производных 6,7-диметоксихиназолина / Моргалюк В.П., Азимов В.A., Бондаренко В.A. [и др.] // Хим.-фарм. журн.. - 1991. - № 1. - C. 28-32.
4. Постовский И. Я. Исследование в ряду бензодиазинов / Постовский И. Я., Гончарова И. Н. // Журнал общей химии. - 1963. - T. 33, № 7. - C. 2334-2341.
5. Постовский И.Я. Синтез 2-R-4-гидразинохиназолинов, 5-R-(3,4-с)-s-триазоло- и 5-R-(1,5-с)-тетразоло­хиназолинов / Постовский И.Я., Верещагина Н.Н., Мерцалов С.Л. // ХГС. - 1966. - № 1. - С. 130-135.
6. Amine M. S. // Indian J. Chem. Sect. B. - 1998. - Vol. 37, № 3. - P. 303-305.
7. Ardargh E.G. Studies of some hydrazone and osazone reactions / Ardargh E.G., Rutherford F.C. // J. Amer. Chem. Soc. - 1935. - Vol. 57. - P. 1085.
8. Asano, Asai. Derivatives quinazoline // Yakugaku Zasshi. - 1958. - № 78. - Р. 450-454.
9. Young B. Useful preparations involving the reactions of nucleophiles with some trimethylammonio-derivatives of nitrogen heterocycles / Barlin Young // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. - 1972. - P. 1269.
10. Bliss Edvard A. Structural studies on bio-active compounds. Part 5. Synthesis and properties of 2,4-diamino­pyrimidine dihydrofolate reductase inhibitors bearing lipophilic azido groups / Bliss Edvard A., Griffin Roger J., Stevens Malcolm F.G.// J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. - 1987. - P. 2217-2228.
11. Bowie R.A. Ring transformations involving chloroheterocycles, Part 3. Reaction of 4-chloroquinazolines with hydrazines / Bowie R.A., Thomason D.A. // J. Chem. Soc. - Perkin Trans 1. - 1972. - P. 1842-1848.
12. Breuer G. Reaction of 4-halogenquinazolines with hydrazine hydrates / G. Breuer // Tetrahedron Lett. - 1976. - P. 1935-1936.
13. Hoskins B. Guinazolines derivatives / Brown Hoskins.// Aust. J. Chem. - 1972. - Vol. 25. - P. 2641-2649.
14. Chaurasia M. R., Sharma Surendra K. // Heterocycles. - 1980. - Vol. 14, № 11. - P. 1759-1765.
15. Claesen M. Derives de quinazoline / Claesen M., Wanderhaeghe M.// Bull. Soc. Chim. Belg.. - 1959. - Vol. 68. - P. 220-222.
16. Coppola G. M. Reaction of carben disulfide with 4-hydra­zinoquinazoline / Coppola G. M., Hardtmann G.E // J. Org. Chem.. - 1974. - Vol. 39, № 16. - P. 2467-2468.
17. Csueroes A. Derives de quinazoline / A. Csueroes // Acta Chim. Acad. Sci. Hung.. - 1972. - Vol. 72. - P. 59-64.
18. Dewar M.J.S. Attempts to find new antimalarials / Dewar M.J.S.// J.Chem.Soc. - 1944. - Р. 619-622.
19. Domanig Rainer. Chinazoline. 2. Mitt. Synthese und einige reakyionen von 6-azido-3-aryl-4-chinazolinonen // Monatch. Chem. - 1981. - Vol. 112, № 10. - S. 1195-1202.
20. Eisa H. M., El-Ashmawy M. B., Tayel M. M. // Boll. Chim. Farm.. - 1996. - Vol. 135, № 10. - P. 585-590.
21. El-Bahaie Said Syntesis of 2-R-quinazolin-4-yl-hydrazines / El-Bahaie Said, Bayoumy Basher E., Assy M.G. // Pol. J. Chem. - 1991. - Vol. 65, № 5-6. - P. 1059-1064.
22. El-Hiti Gamal A. Antibacterial activity 2,4-bis-[(4-chlorphenyl)-thiosemicabazido]qiunazo­lines / El-Hiti Gamal A., Abdel-Megeed Mohamed F., Mohamoud Yehia A. G. // Indian J. Chem. Sect. B. - 2000. - Vol. 39, № 5. - P. 368-376.
23. El-Sherief Hassan Ahmed Quinazoline derivatives from 2-phenyl-4-quinazolinylhydrazine / El-Sherief Hassan Ahmed, Mahmoud Abdalla Mohamed, Esmail Ahmed Ahmed. // Bull. Chem. Soc. Jpn.. - 1984. - Vol. 57, № 4. - P. 1138-1141.
24. Enamy M. El., Botros S. // Pharmazie. - 1981. - Vol. 36, № 1. - P.62.
25. Gewald K., Schaefer H., Eckert K. // J. Prakt. Chem. - 1996. - Vol. 338, № 2. - P. 206-213.
26. Giamannco Lorenzo, Invidiata Francesco Paolo // Heterocycles. - 1985. - Vol. 23, № 6. - P. 1459-1464.
27. Gupta C.M. Antitoxoplasmosis activity of (4-hydrazono-3-phenyl-3,4-dihydroqiunazolin-2-yl)hydrazines / Gupta C.M., Bhaduri A.P., Khanna N.M. // Indian J. Chem.. - 1970. - Vol. 8. - P. 1055.
28. Hand E.S. Reaction of 2-methyl-4-hydrazinoquinazolines with electrophilic reagents / Hand E.S., Baker D.S.// Can. J. Chem. - 1984. - Vol. 62. - P. 2570-2577.
29. Takeo H. Reaction of quinazoline with nucleophilic reagents / Higashino Takeo // Chem. Abstr.. - 1960. - Vol. 54. - P. 13125.
30. Higashino Такео. Reactions of 4-substituted quinazoline with several nucleophilic reagent // Chem. Abstr.. - 1973. - Vol. 78. - P. 124529.
31. Kumada Shigewolu Hipotensive action of 1-hydrazinophthalazine and its related compounds. / Kumada Shigewolu, Watanabe Nolua, Yamamoto Kiyotsugu, Hisanao Zeuno // Yakugaku Kenkyu. -1958. - Vol. 30. - P. 630-640.
32. Kumada Sh. Hipotensive action of 1-hydrazinophthalazine and its related compounds // Chem.Abstr.. - 1959. - P. 20554.
33. Libermann, Rouaix // Bull. Soc. Chim. Fr.. - 1959 - P. 1793-1796.
34. Likhate M. A. Syntesis antibacterial activity of derivatives 2-R-4-hyrazinoquinazoline / Likhate M. A., Fernandes P. S. // J. Indian Chem. Soc.. - 1990. - Vol. 67, № 10. - P. 862-863.
35. MacMillan. Derivatives quinazoline // J. Chem. Soc.. - 1952. - P. 4019.
36. Mohamed M. M. Syntesis of 2-naphtyl-3-amino-3,4-dihydro-4-hydrazinoquinazolines / Mohamed M. M., El-Khamari A. A., El-Nagdi S.// Indian J. Chem. Sect. B. - 1986. - Vol. 25. - P. 207-211.
37. Oakes M. Derivatives 6-R-4-hydrazinoquinazolines // J. Chem. Soc.. - 1962. - P. 4678-4681.
38. Pat. DE 673588. - Fortschr. Feerfarbenfabr. Verw. Industriezweige / Farbenind I.G. (GE). - DE. - 1936. - Vol. 25. - 1192 p.
39. Shiba S.A., El-Khamry, Shaban M.E. // Pharmazie. - 1997. - Vol.52, №3. - P.189-194.
40. Synthelabo S.A. Quinazolin derivatives and their salts // Chem. Abstr. - 1978. - Vol. 88. - 22967.
41. El-Kerdawy M.M. A convenient synthesis of 3-aryl-1,2,4-triazolo[4,3-c]qinazolines / El-Kerdawy M.M., Ismael A.M., Gineinah M.M. // J. Heterocycl.Chem. - 1990. - Vol. 27, № 3. - P. 497-501.
42. Libermann, Rouaix // Bull. Soc. Chim. Fr.. - 1959 - P. 1793-1796.
43. Нестерова Н.О.Синтез та антиоксидантна активність 4-іліденгідразинохіназолінів / Нестерова Н.О., Коваленко С.І., Карпенко О.В. [та ін.] // Фармац. журн. - 2004. - №1. - C. 5-10.
44. Бєленічев І.Ф. Пошук цитостатиків з антиоксидантним механізмом дії серед похідних 4-гідразинохіназоліну /, С.І. Коваленко, Н.О. Нестерова [та ін.] // Медична хімія. - 2004. - Т.6, №1. - С. 48-53.
45. Нестерова Н.О. Формування комбінаторної бібліотеки хіназолін-4-іл-гідразонів з антиоксидантною активністю /, Коваленко С.І., Бєленічев І.Ф. [та ін.] // Медична хімія . - 2004. - Т.6, №3. - С. 14-21.
46. Взаємодія 4-гідразинохіназоліну з карбонільними сполуками / Нестерова Н.О., Коваленко С.І., Бєленічев І.Ф. // Тез. доп. Всеукраїнської науково-практичної конференції "Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії". - Харків, 2003. - С. 56.
47. Коваленко С.И. Синтез, физико-химические и биологические свойства 1,4-замещенных хиназолина: Автореф. дис. … кандидата фарм. наук: 15.00.02/ Коваленко Сергій Іванович- Львов, 1991. - 23 с.
48. Синтез и биологические свойства гидразиноазинов и их производных / Р.С. Синяк, Б.Е. Мандриченко, Г.И. Ткаченко и др. // Тез. докл. ІУ съезда фармацевтов Лит.ССР. - Каунас, 1987. - С. 177.
49. Синяк Р.С. Синтез і протимікробна активність іліденгідразидів 2-гідразинохіно-ліну та 4-гідразинохіназоліну // Синяк Р.С., С.И. Коваленко, О.І. Панасенко [та ін.] // Фармац. журн.- 1997.- № 1.- С. 76-79.
50. El-Bahaie Said Syntesis of 2-R-quinazolin-4-yl-hydrazines / El-Bahaie Said, Bayoumy Basher E., Assy M.G.// Pol. J. Chem. - 1991. - Vol. 65, № 5-6. - P. 1059-1064.
51. Патент на корисну модель № 4706 України, А61Р9/00. N-(феніл­аліліден)-N′-хіназолін-4-іл-гідразин, що проявляє антиоксидантну, протиішемічну, протисудомну та антиамнестичну активність /заявник та патентовласник Н.О. Нестерова, І.В. Сидорова, С.І. Коваленко та ін. (UA). - № 4706; Заявлено 03.12.2004; Опубл. 17.01.2005, Бюл. № 1.
52. Case Francis H. Synthesis and creation properties of hydrazones derived from isoquinoline-1-carboxaldehyde, 2-quinozalinecarbo-xaldehyde, 4-isoquinolylhydrazine and 2-quinoxalylhydra­zine / Case Francis H., Schilt A. A., Simonzadeh Ninus// Anal. Chem.. - 1984. - Vol. 56. - P. 2860-2862.
53. El-Sherief Hassan Ahmed Quinazoline derivatives from 2-phenyl-4-quinazolinylhydrazine / El-Sherief Hassan Ahmed, Mahmoud Abdalla Mohamed, Esmail Ahmed Ahmed// Bull. Chem. Soc. Jpn.. - 1984. - Vol. 57, № 4. - P. 1138-1141.
54. Likhate M. A. Syntesis antibacterial activity of derivatives 2-R-4-hyrazinoquinazoline / Likhate M. A., Fernandes P. S. // J. Indian Chem. Soc.. - 1990. - Vol. 67, № 10. - P. 862-863.
55. Stankovsky Stefan Syntesis of some condensed quinazolines / Stankovsky Stefan, Spirkova Katarina.// Monatsh. Chem.. - 1991. - Vol. 122, № 10. - P. 849-852.
56. Страков А. Я. Реакции 4-гидразинохи-назолина с производными 1,3-цикландионов / Страков А. Я., Краснова А. А., Петрова М. Н. // ХГС.- 1996.- № 1. - С. 81-83.
57. Libermann, Rouaix // Bull. Soc. Chim. Fr.. - 1959 - P. 1793-1796.
58. Коваленко С.И. Синтез, физико-химические и биологические свойства 1,4-замещенных хиназолина. - Автореф. дис. … кандидата фарм.наук: 15.00.02/ - Львов, 1991. - 23 с.
59. Бузыкин Б.И. Строение и некоторые свойства продуктов конденсации гидразонов фталазонов с альдегидами и кетонами / Бузыкин Б.И, Быстрых Н.Н., Столяров А.П. и др. // ХГС. - 1978. - № 5. - С. 690-698.
60. Синяк Р.С. Синтез і протимікробна активність іліденгідразидів 2-гідразинохіно-ліну та 4-гідразинохіназоліну // Р.С. Синяк, С.И. Коваленко, О.І. Панасенко та ін. // Фармац. журн.- 1997.- № 1.- С. 76-79.
61. Нестерова Н.О. Cинтез та протимікробна активність N-[(5-R-фуран-2-іл)-метилен]-, N-[3-(5-R-фуран-2-іл)-аліліден]-N′-хіназолін-4-іл-гідразинів / Нестерова Н.О., Коваленко С.І., Карпенко О.В. та ін. // Фармац. журн.- 2004. -№ 6. - С. 79-83.
62. Нестерова Н.О. Cинтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 4-ізатиніліденгідрази­нохіназолінів / Н.О.Нестерова, С.І.Коваленко, І.Ф.Беленічев та ін. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.– Запоріжжя, 2004.– Випуск XIII.– С. 233-240.
63. 4-Гідразинохіназолін у реакціях з ацилоїнами та дикарбонільними сполуками / Нестерова Н.О., Карпенко О.В., Коваленко С.І. // Тез. допов. XX Українскої конф. з органічної хімії, присвяченій 75-річчю з дня народження академіка А.В.Богатського. - Одеса, 2004. - С. 503.
64. Нестерова Н.О. Вивчення взаємодії 4-гідразинохіназоліну з дикарбонільними сполуками та ацилоїнами // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. - Запоріжжя, 2004. - Випуск XII. -T. 2. - С.50-55.
65. Shaban M.A.E. Synthesis of 1,2,4-triazino[4,3-c]quinazolines and 4-(pyrazol-1-yl)quinazolines / Shaban M.A.E., Taha M.A.M., Nasr A.Z.// Heterocycl. Commun. - 1998. - Vol. 4, №5. - P. 473-478.
66. Карпенко О.В. Синтез анельованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразинохіназоліну та їх біологічна активність. - Автореф. дис. … кандидата хім. Наук: 02.00.03 - Львів, 2007. - 24 с.
67. Oleksandr V. Karpenko A new one-step synthesis of [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines /,, Serhiy I. Kovalenko, Oleksiy O. Chekotylo, Svitlana V. Shyshkyna // HETEROCYCLES. – 2007. - Vol. 71, Issue 3, P. 619-626.
68. Trepanier D.L. 1,2,4-Triazino[4,3-c]- and [2,3-c]quinazolines / Trepanier D.L., Sunder S., Braun W.H.// J. Heterocycl. Chem. - 1974. - Vol. 11, №5. - Р. 747-750.
69. Trepanier D.L. 1,2,4-Triazino[4,3-c]- and [2,3-c]quinazolines. II / Trepanier D.L., Sunder S.// J. Heterocycl. Chem. - 1975. - Vol. 12, №2. - P. 321-326.
70. Deodhar K.D. A New Synthesis of Fused 1,2,4-Triazine Derivatives /, D’Sa A.D., Pednekar S.R., Kanekar D.S. // Synthesis. - 1982. - Vol. 10. - P. 853-854.
71. Legrand L. Composйs Sulfurйs Hйtйrocycliques. CI. Action des hydrazinecarboxylates de mйthyle ou d’йthyle sur les dihydro-1,2 benzothiazine-3,1 thiones-4 / Legrand L., Lozac'h N // Bull. Soc. Chim. Fr. - 1983. - Vol. 2, №7-8 - Р. 226-229.
72. Аllimony H.A. Synthesis and reactions of some new 1,2,4-triazinoquinazolinone derivatives / Аllimony H.A., El-Shaaer H.M., Abdel-Hamide S.G. [et al]// Indian J. Chem. Sect B. - 1996. - Vol. 35, №10. - Р. 1026-1030.
73. Pat. USA 3919216. 260/248 AS; 424/249, C07D 253/08. 6-(Alkyl)-3,4,6,7-tetrahydro-1,2,4-triazinoquinazolines / Donald L. Trepanier (USA), Shyam Sunder (USA); Заявл. 04.11.1974; Опубл. 11.11.1975.
74. Pat. USA 3919219. 260/248 AS; 424/249, C07D 253/08. 6-Pyridyl-tetrahydro-1,2,4-triazinoquinazolines / Donald L. Trepanier (USA), Shyam Sunder (USA); Заявл. 04.11.1974; Опубл. 11.11.1975.
75. Pat. USA 3919220. 260/248 AS; 424/249, C07D 253/08. 6-(Phenyl and substitutedphenyl)tetrahydro-1,2,4-triazinoquinazolines / Donald L. Trepanier (USA), Shyam Sunder (USA); Заявл. 04.11.1974; Опубл. 11.11.1975.
76. Pat. USA 3922274. 260/248 AS; 424/249, C07D 253/08. Dihydro-1,2,4-triazinoquinazolines / Donald L. Trepanier (USA), Shyam Sunder (USA); Заявл. 04.11.1974; Опубл. 25.11.1975.
77. Китаев Ю.П. Гидразоны / Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И. - М.: "Наука", 1974. - 415 с.
78. Бузыкин Б.И/ Гидразоны фталазонов: некоторые формазоны и гидразидины / Бузыкин Б.И., Быстрых Н.Н. // Журн.орг.хим. - 1983. - Т. 19, № 5. - С. 1069-1078.
79. Перевалов С.Г. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные „строительные блоки» для органического синтеза. /, Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н. // Успехи химии. – 2001, Т.70, Выпуск 11. – С. 1039-1058.
80. Gineinah Magdy M., Nasr Magda N., Abdelal Ali M. // Med. Chem. Res.. - 2000. - Vol. 10, № 4. - P. 243-252.
81. Spirkova K. Amidinoyl isothiocyanates in the synthesis of condensed quinazolines. Preparation of 3-aryl-5,9-disubstituted s-triazolo-[4,3-c]-quinazolines. / Spirkova K., Stankovsky S.// Collect. Czech. Chem. Commun.. - 1991. - Vol. 56, № 8. - P. 1719-1724.
82. Spirkova K. Syntesis of some 1,2,4-triazolo-[4,3-c]-quinazolines based on 4-quinazolylthiosemicarbazides / Spirkova K., Stankovsky S., Dandarova M. // Collect. Czech. Chem. Commun.. - 1994. - Vol. 59, № 1. - P. 222-226.
83. Spirkova K. Preparation of s-triazolo[4,3-c]-quina­zolines / Spirkova K., Stankovsky S., Hornacek J.// Collect. Czech. Chem. Commun.. - 1994. - Vol. 59, № 1. - P.243-246.
84. Stankovsky S. Amidinoyl Isothiocyanates in the synthesis of condensed quinazolines. Preparation of s-triazolo[4,3-c]quinazolines. / Stankovsky Stefan, Sokyrova Maria.// Collect. Czech. Chem. Commun.. - 1984. - Vol. 49, № 8. - P. 1795-1799.
85. Stankovsky S. Syntesis of some condensed quinazolines / Stankovsky Stefan, Spirkova Katarina// Monatsh. Chem.. - 1991. - Vol. 122, № 10. - P. 849-852.
86. Постовский И. Я. Исследование в ряду бензодиазинов / Постовский И. Я., Гончарова И. Н. // Журнал общей химии. - 1963. - T. 33, № 7. - C. 2334-2341.
87. Постовский И.Я. Синтез 2-R-4-гидразинохиназолинов, 5-R-(3,4-с)-s-триазоло- и 5-R-(1,5-с)-тетразоло­хиназолинов / Постовский И.Я., Верещагина Н.Н., Мерцалов С.Л.// ХГС. - 1966. - № 1. - С. 130-135.
88. Potts K.T. 1,2,4-Triazoles. XXIV. Isomerisation of s-triazolo-[4,3-c]­quinazoline derivatives / Potts K.T., Brugel E.G.// J. Org. Chem.. - 1970. - Vol. 35, № 10. - P. 3448-3451.
89. Карпенко О.В. Прототропна таутомерія та геометрична ізомерія похідних 4-гідразино­хіназоліну / Карпенко О.В., Нестерова Н.О., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І. // Вопросы химии и химической технологии. - 2005. - №3. - С. 39-44.
90. Карпенко О.В. Синтез 2-R-триазоло[1,5-с]хіназолінів. Повідомлення 1 / Карпенко О.В., Коваленко С.І.// Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2005. - Т. 3, вип. 2 (10). - С. 47-54.
91. Карпенко О.В. Синтез 2-R-триазоло[1,5-*с*]хіназолінів. Повідомлення 2 / Карпенко О.В., Коваленко С.І. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2005. - Т. 3, вип. 4 (12). - С. 61-68.
92. Карпенко О.В. Синтез 2-R-триазоло[1,5-*с*]хіназолінів. Повідомлення 3 / Карпенко О.В., Коваленко С.І. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2006. - Т. 4, вип. 2 (14). - С. 65-70.
93. Нікітін В.О. Синтез та фізико-хімічні властивості α(β)-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)карбо­нових кислот / В.О. Нікітін, С.І. Коваленко, А.І. Авраменко та ін. // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – Запоріжжя, 2006.– Випуск XIV.– С. 52-56.
94. Нікітін В.О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)-1-R1-етанонів та пропан-1-онів / В.О. Нікітін, С.І. Коваленко, І.Ф. Бєленічев та ін. // Фармаком. - 2006. - №1/2. – С.122-129.
95. Основы масс-спектрометрии органических соединений / [Заикин В.Г., Варламов А.В., Микая А.И., Простаков Н.С.]. - М.: Наука / Интерпериодика, 2001. - 286с.
96. Лу Юй-Хуа Аминокетоны ряда 4-хиназолина, как аналоги фебрифугина. ІІ: Производные метилалкилкетонов / Лу Юй-Хуа, Магидсон О.Ю.// Журн. общ. химии. - 1959. - Т. 29, вып. 10. - С. 3299-3305.
97. Магидсон О.Ю. Аминокетоны ряда 4-хиназолина, как аналоги фебрифугина. І: Производные ацетона и метилкетона / Магидсон О.Ю., Лу Юй-Хуа. // Журн. общ. химии. - 1959. - Т. 29, вып. 9. - С. 2843-2851.
98. Химический энциклопедический словарь / [Гл. ред. И.Л. Кнунянц.].- М.: Сов. энцеклопедия, 1983.- 791 с.
99. Chiou WF. Comparative study of the vasodilatory effects of three quinazoline alkaloids isolated from Evodia rutaecarpa / Chiou WF., Liao JF., Chen CF.// J Nat Prod. - 1996.- V. 59, № 4.- P. 374-378.
100. Grundon MF. Quinoline, quinazoline, and acridone alkaloids / Grundon MF. // Nat Prod Rep.- 1988.- V. 5, № 3.- P. 293-307.
101. Michael J.P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids / Michael J.P. // Nat. Prod. Rep. - 2002. - Vol. 19, № 6. - Р. 742-760.
102. Michael JP. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids / Michael JP. // Nat Prod Rep.- 1997.- Vol. 14, № 1.- P. 11-20.
103. Орехов А.П. Химия алкалоидов / А.П. Орехов - М.: АН СССР, 1955. - С. 651-657.
104. Гетероциклические соединения / Под. ред. Р. Эльдерфилда, пер. с англ. - 1960. - Т. 6. - С. 268-311.
105. Armarego W.L.F. Adv. Heterocycl. Chem. - Edited by Katrizky A.R., N.-Y.: Academic Press. - 1979. - Vol. 24. - P. 1.
106. Brown D.J. Quinazolines; The Chemistry of Heterocyclic Compounds/ D.J. Brown - N.-Y.: John Wiley & Sons, 1996. - Vol. 55. - Р.
107. Witt A. Recent Developments in the Field of Quinazoline Chemistry / Witt A., Bergman J. // Curr. Org. Chem. - 2003. - Vol. 7. - P. 659-677.
108. Michael J.P. Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids / J.P. Michael // Nat. Prod. Rep. - 2002. - Vol. 19. - P. 742-760.
109. Michael J.P. Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids / J.P. Michael // Nat. Prod. Rep. - 2003. - Vol. 20. - P. 476-493.
110. Michael J.P. Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids / J.P. Michael // Nat. Prod. Rep. - 2004. - Vol. 21. - P. 650-668.
111. Michael J.P. Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids / J.P. Michael // Nat. Prod. Rep. - 2005. - Vol. 22. - P. 627-646.
112. Яхонтов Л.Н. Биологически активные производные хиназолина / Л.Н. Яхонтов, С.С. Либерман, Г.П.Жихарева и др. // ХФЖ.- 1977.- T. 2, № 5.- С. 14-23.
113. Яхонтов Л.Н. Биологические активные производные хиназолина (обзор патентов) / Яхонтов Л.Н., Либерман С.С., Жихарева Г.П. [и др.] // ХФЖ.- 1977.- Т. 11, № 5.- С. 14-26.
114. Волжина О.Н. Сердечно-сосудистые хиназолиновые средства (обзор) / Волжина О.Н., Яхонтов Л.Н.// Хим.-фарм. журн. - 1982.- Т. 16, № 10.- С. 1175-1183.
115. Волжина Я.Н. Сердечно-сосудистые хиназолиновые средства (обзор) / Волжина Я.Н., Яхонтов Л.Н.//Хим.-фарм. журнал.- 1987.- Т. 16.- С. 1175-1185.
116. Яхонтов Л.Н. Средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. I. Аритмики: (Обзор) / Яхонтов Л.Н., Либерман С.С.// Хим.-фарм. журн. - 1985. - Т. 19, № 11. - С. 1306-1321.
117. Яхонтов Л.Н. Средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. ІІ. Антигипертензивные препараты / Яхонтов Л.Н., Либерман С.С.// Хим.-фарм. журн. - 1987. - Т. 21, № 3.- С. 269-288.
118. Либерман С.С. Средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. ІІІ. Антангинальные и кардиотонические средства (обзор) / Либерман С.С., Яхонтов Л.Н.// Хим.- фарм. журн.- 1988.- Т. 22, № 9.- С. 1046-1060.
119. Машковский М.Д. Лекарственные средства./ М.Д. Машковский - М.: ООО "Новая волна", 2002. - T. 1.- 539 с.; Т. 2.- 590 с.
120. A.c. 725417 СССР, МКИ2 С 07 Д 239/94, С 07 Д 405/12, А 61 К 31/505. Производные 4-гидразинохиназолина, обладающие антибактериальной активностью и фунгицидной активностью по отношению к Candida albicans / Синяк Р.С., Мазур И.А., Туркевич Н.М. и др. (СССР). - №2692899/23-04; Заявлено 06.12.76. - (Не подлежит публ.).
121. Misra R.S. Synthesis of 2-substituted styryl-6-bromo-4-quinazolone-3-(4-benzhydrazides) as possible monoamine oxydate inhibitors / Misra R.S., Dwiredi C., Parmar S.S.// J. Heterocycl. Chem.- 1980.- Vol. 17, № 6.- P. 1337-1338.
122. Palmer B.D. Tyrosine kinase inhibitors. II. Soluble analogues of pyrrolo- and pyrazoloquinazolines as epidermal growth factor receptor inhibitors: sintesis, biological evaluation, and modeling of the mode of binding / Palmer B.D., Trampp Kallmeyer S., Fry D.W. // J. Med. Chem. - 1997. - Vol. 40, № 10. - Р. 1519-1529.
123. Singh P. Inhibitors of the epidermal growth factor receptor protein tyrosine kinase: a quantitative structure-activity relation-ship analysis / Singh P., Kumar R.// J. Enzyme Inhib. - 1998.- V. 13, № 2.- P. 125-134.
124. Aherne G.W. Comparison of plasma and tissue levels of Tomudex, a highly polyglutamatable quinazoline thymidylate synthase inhibitor, in preclinical models. / Aherne G.W., Ward E., Lawrence N. [at all.] // Br. J. Cancer.- 1998.- V. 77, № 2.- P. 221-6.
125. Jones T.R. Structure-based design of lipophilic quinazoline inhibitors of thymidylate synthase / Jones T.R., Varney M.D., Webber S.E. at [all.]// J. Med Chem.- 1996.- V. 39, №.- P. 904-917.
126. Mc Namara D.J. Potent inhibition of thymidylate synthase by two series of nonclassical quinazolines / Mc Namara D.J., Berman E.M., Fry D.W. [at all.] // J. Med Chem.- 1990.- V. 33, № 7.- P. 2045-2051.
127. Ward W.H. Kinetic characteristics of ICI D1694: a quinazoline antifolate which inhibits thymidylate synthase / Ward W.H., Kimbell R., Jackman A.L. // Biochem Pharmacol. - 1992. - V. 43, № 9. - P. 2029-2031.
128. Kunes J. Q uinazoline derivatives with antitubercular activity / Kunes J., Bazant J., Pour M. et al // Farmaco. - 2000. - Vol. 55, № 11. - P. 12725-12729.
129. San Gupta A.K. Syntesis of some new hydrazone derivatives as biologically active agents / San Gupta A.K., Kastogi A.// Arzneim. Forsch. - 1986. - Bd. 35, № 5. - Р. 790-793.
130. Werbel L.M. Syntesis and antimalarial and antitumor effects of 2-amino-4-(hydrazino and hydroxyamino)-6-[(aryl)thio]-quinazolines / Werbel L.M., Degnan M.J.// J. Med.Chem. - 1987. - Vol. 30, № 11. - P. 2151-2154.
131. Popp Frank D. Potential anticonvulsants. VIII. Some hydrazones of indole-3-carboxaldehyde / Popp Frank D. // J. Heterocycl. Chem.. - 1984. - Vol. 21, № 2. - P. 617-619.
132. Popp Frank D. Potential anticonvulsants. IX. Some isatin hydrazones and related compounds / Popp Frank D. // J. Heterocycl. Chem.. - 1984. - Vol. 21, № 2. - P. 1641-1645.
133. Нестерова Н.О. Нейропротективні ефекти 4-іліденгідразинохіназолінів в умовах моделювання судом та амнезії / Нестерова Н.О., Бєленічев І.Ф., Коваленко С.І. та ін. // Ліки. - 2004. - № 1-2. - С. 65-69.
134. Дунаев В.В. Влияние производных хиназолин-4-тиона и 4-гидразинохиназолина на картину судорог и показатели свободно-радикального окисления в тканях мозга экспериментальных животных / Дунаев В.В., Мазур И.А., Беленичев И.Ф. и др. // Сборник тезисов 2-го Съезда Российского Научного Общества фармакологов "Фундаментальные проблемы фармакологии". - Москва, 2003. - Ч. I.- С. 171.
135. Сідорова І.В. Дослідження антиоксидантної і церебропротективної активності деяких похідних 4-гідразинохіназоліну у дослідах in vitro та за умов модельних судом / Сідорова І.В., Нестерова Н.О., Бєленічев І.Ф. [та ін]. // Експериментальна фізіологія та біохімія. - 2004. - С. 44-51.
136. Сідорова І.В. Ноотропна активність похідних 4-гідразинохіназоліну при судомних та гіпоксичних ушкодженнях головного мозку / Сідорова І.В., Нестерова Н.О., Бєленічев І.Ф. [та ін.] // Клінічна фармація. - 2005. - Т. 89, № 1. - С.35-40.
137. Сидорова И.В. Влияние производных 4-гидразинохиназолина на окислительную модификацию белка (ОМБ) в условиях инициирования свободно-ради­кального окисления (СРО) in vitro / Сидорова И.В., Нестерова Н.А., Беленичев И.Ф., Коваленко С.И. // Фармаком. - 2004. - № 4. - С. 68-73.
138. Сидорова И.В. Исследование острой токсичности производных 4-гидразинохиназо­лина, обладающих антиоксидантным и церебропротективным действием / Сидорова И.В., Беленичев И.Ф., Коваленко С.И. и др. // Тез. доп. II з'їзду токсикологів України. - Київ, 2004. - С. 135.
139. Дунаев В.В. К механизму антиоксидантной активности нового производного 4-гидразинохиназолина при экспериментальной гипоксии головного мозга / В.В.Дунаев, И.Ф.Беленичев, С.И.Коваленко [и др.] // Украинский биохимический журнал. - 1993.- Т. 65, № 3.- С. 118-120.
140. Metsuno K. Quinazoline derivatives suhhress nitric oxide production by macrophages through inhibition of NOS II gene expression / Metsuno K., Okado A., Seo H.G. // FEBS Lett. - 1996. - Vol. 395, № 2-3. - Р.299-303.
141. Сидорова И.В. Коррекция экспериментальных нарушений когнитивных функций антиоксидантами производными 4-гидразинохиназолина / Сидорова И.В., Нестерова Н.А., Беленичев И.Ф. [и др.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. - 2004. - №3. - С. 113-115.
142. Беленичев И.Ф. К механизму противоишемического действия антиоксидантов группы 1,2,4-триазола и хиназолина при экспериментальной гипоксии головного мозга / И.Ф.Беленичев, С.И.Коваленко, И.А.Мазур и др. // Тез. докл. научно-практич. конф. “Современные аспекты создания, исследования и апробации лекарственных средств».- Харьков, 1995. - С. 20.
143. Сидорова І.В. Церебропротективні ефекти похідних 4-гідразинохіназоліну в умовах двосторонньої перев'язки загальних сонних артерій (ішемічний інсульт) / Сидорова І.В., Бєленічев І.Ф., Коваленко С.І. та ін. // Ліки. - 2004. - № 5-6. - С. 45-51.
144. Bansal E. Thiazolydinyl-triazinoquina­zolines as potent anti-inflammatory agents / Bansal E., Ram T., Sharma S., Tyagi M., [et al.] // Indian J. Chem. Sect. B. - 2001. - Vol. 40, №4. - Р. 307-312.
145. Безматерных Э.Н. Синтез и свойства 4-ацил-3-гидрокси-1H-3-пирро­лин-2-онов. Автореф. дис. : кандидата. хим.наук: 02.00.03 - Пермь, 2000. 19 с.
146. Рубцов А.Е. Синтез 4-(5-арил-2-оксо-2,3-дигидро-3-фура­нилиден)амино-2,3-диметил-5-оксо-1-фенилпиразолинов / Рубцов А.Е., Залесов В.В.// Химия гетероцикл. соедин. - 2001. - Т.8, № 410. - С. 1130-1131.
147. Milyutin A.V. Synthesis, properties, and biological activity of 3-pyridylamides of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic(aroylpyruvic) acids. / A.V. Milyutin, L.R. Amirova, I.V. Krylova et al // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 1997. - Vol.31, №1. - P 30-33.
148. Салоутин В.И. Фторсодержащие 2,4-диоксокислоты в синтезе гетероциклических соединений / Салоутин В.И., Бургарт Я.В., Чупахин О.Н.// Успехи химии. - 1999. - Т. 68, №3. - С. 227-239.
149. Бургарт Я.В. Функционализированные гетероциклы на основе фторсодержащих 1,2-ди- и 1,2,4-трикарбонильных соединений. Автореф. дисс. … доктора хим. наук: 02.00.03 - Екатеринбург, 2004. - 48 с.
150. Козлов А.П. Закономерности нуклеофильных реакций 2,4-дикето­кислот и их производных. Автореф. дисс. … доктора хим. наук: 02.00.03 - Саратов, 1996. - 34 с.
151. Толмачева И.А. Нуклеофильные превращения гетероциклических производных 4-гетерил-2,4-диоксобута­новых кислот /Толмачева И.А., Машевская И.В., Масливец А.Н.// Журн. орган. химии. - 2002. - Т. 38, №2. - С. 303-307.
152. Повстяной М.В. 2-Гидразино(алкил­гидразино)бензимидазол в реакции с 3-ароилпропанон-2-овыми кислотами / Повстяной М.В., Федосенко Е.Н., Кругленко В.П.// Укр. хим. журн. - 1990. - Т. 56, №10. - С. 1089-1092.
153. Faid A.H.M. Synthesis and Spectra of Some Triazolo and Triazinophthalazines of Possible Hypotensive Activity / Faid A.H.M., Soliman R.// J. Heterocycl. Chem. - 1987. - Vol. 24. - Р. 667-671.
154. Yanborisova O.A., Kon'shin M.E. Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) 1991, 27 (9), 986-988; Khim. Geterotsikl. Soedin. 1991, 9, 1227-1229.
155. Mikhalev A.I., Kon'shin M.E., Vakhrin M.I. // Chem. Heterocycl. Compd. – 1997. - 33 (5). – Р. 609-613.
156. Wejroch K. Bicyclic [b]-Heteroannulated Pyridazine Derivatives. 9. Cyclization Reactions of 4,4-Dimethyl- and 4-Phenyltetrahydropyridazine-3,6-dione 3-Hydrazones with Esters of Keto Dicarboxylic Acids / Wejroch K., Lange J., Karolak-Wojciechowska J. at all // J. Heterocycl. Chem. - 2001. - Vol. 38, №4. - Р. 877-884.
157. Nagai S. Studies on the Chemical Transformations of Rotenoids. 6. Synthesis and Antitumor-Promoting Activity of [1]Benzofuro[2,3-d]pyridazines fused with 1,2,4-Triazole, 1,2,4-Triazine and 1,2,4-Triazepine / Nagai S., Takemoto S., Ueda T. at all // J. Heterocycl. Chem. - 2001.- Vol. 38, №5. - Р. 1097-1102.
158. Воскобойнік О.Ю. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-R-(3Н-хіназолін-4-іліденгідразоно)карбонових кислот та їх похідних. Повідомлення 1. Синтез та фізико-хімічні властивості 2-R-(3Н-хіназолін-4-іліденгідразоно)-карбонових кислот / Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І., Карпенко О.В., Нестерова Н.О. // Фармацевтичний журнал. – 2007. - № 5. - C.70-76.
159. Казицина Л.А. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии./ Казицина Л.А., Куплетская И.Б.- М.: "Высшая школа", 1971. - 264с.
160. Державна Фармакопея України - 1-е видання / Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення. - Харків: ВГ "РІРЕГ", 2001. - 531с.
161. Burgi H.-B. Structure correlation. / Burgi H.-B., Dunitz J.D.// VCH. Weinheim. – 1994. –Vol.2. – p.741-784.
162. Зефиров Ю.В. // Кристаллография – 1997 – Т.42. - №5. - C..936-958.
163. Миронович Л.М., Промоненков В.К. 1,2,4-Триазины. / Миронович Л.М.// Итоги науки и техники ВИНИТИ. Сер. Органическая химия. - 1990. - Т.22. - С.3-267.
164. Sheldrick G.M. SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. Rev.5.1. 1998.
165. Верещагина Н.Н. Новый случай гидролитического расщепления пиримидинового кольца хиназолина Верещагина Н.Н., Постовский И.Я., Мерцалов С.А./ // Журн. общ. хим. - 1964. - Т. 34, вып. 5. - С. 1689.
166. Андреев Б.В. Ноотропные средства / Б.В. Андреев // Мир Медицины. - №8. - 1998. - С. 25-28.
167. Бурчинский С.Г. Современные ноотропные средства / С.Г. Бурчинский // Журнал практического врача, 1996, № 5, с. 42-45.
168. Воронина Т.А. Ноотропные препараты, достижения и перспективы / Воронина Т.А., Середенин С.Б. // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1998, № 4, с. 3-9.
169. Воронина Т. А., Гарибова Т. Л., Островская Р. У., Мирзоян Р. С. Поликомпонентный механизм действия новых веществ с ноотропным и нейропротективным действием / Воронина Т. А., Гарибова Т. Л., Островская Р. У. [и др.] // 3-я Междунар. конф. «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». – Суздаль, 2001. – С. 41.
170. Машковский М.Д. Лекарственные средства./ Машковский М.Д. - М.: ООО "Новая волна", 2002. - T. 1.- 539 с.; Т. 2.- 590 с.
171. Amaducci L. Consensus conference on the methodology of clinical trial of «Nootropics» / Amaducci L. et al.// Pharmacopsychiatry. – 1990. – V.23. – P. 171-175.
172. Windisch M. Cognition-enhancing (Nootropic) drugs. / Windisch M.// Brain Mechanisms and Psychotropic Drugs. – N.Y. et al.: CRC Press, 1996. – P. 239-257.
173. Дунаев В.В. Церебропротекторные эффекты антиоксидантов при нейроиммуноэндокринных нарушениях, обусловленных токсическим действием кислородных радикалов / Дунаев В.В., Губский Ю.И., Беленичев И.Ф. [и др.]// Совр. пробл. токсикол. и фармакол. - 2004. - №1. - С. 34-56.
174. Штрыголь С. Ю. Побочные эффекты ноотропных средств / С. Ю. Штрыголь, Т. В. Кортунова, Д. В. Штрыголь // Провізор. – 2003. – №11. – С. 12-23.
175. Состояние производства и разработок ноотропных препаратов за рубежом и в России / Варпаховская И. В.// Ремедиум. - №7. - 1997. - С. 3-8.
176. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга./ Гусев Е.И., Сиворцова В.И. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.
177. Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона. / А.А. Болдырев// Успехи физиологических наук. - 2003. - Т.34, № 3. - С.21-34.
178. Губский Ю.И. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях / Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Левицький Е.Л. и др. // Совр. пробл. токсикол. - 2005. - №3.- С.20-26.
179. Halliwel B. Free radical in Biology and Medicine./ Halliwel B., Yutteridge M.C.- Oxford: Clarendon Press. - 1999. - 320p.
180. Halliwell B. Molecular Biology of free Radicals in Human Diseases./ Halliwell B.- London: St. Lucia: OICA, 1999. - 410 p.
181. Cooper J.R., Bloom F.E., Roth R.H. The Biochemical Basis of Neuropharmacology. – N. Y., 1996. – 526 p.
182. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов / Т.А. Воронина // Вестник РАМН. – 2000. - №9. – 27-33.
183. Вьюшина А.В. Перекисное окисление белков сыворотки крови у крыс, селектированных по скорости выработки условного рефлекса активного избегания, в норме и при стрессе / Вьюшина А.В., Герасимова И.А., Флеров М.А. // Бюл. экспер. биол. и медиц. - 2002. - Т. 133, №3. - С. 286-288.
184. Беленичев И.Ф. Роль окислительной модификации белков в когнитивно-мнестических нарушениях у крыс, подвергшихся острому иммобилизационному стрессу/ Беленичев И.Ф., Павлов С.В.// Запор. мед. журн. - 2005. №3. - С.125.
185. Левицкий Е.Л. Токсические эффекты активных форм кислорода в условиях острого иммобилизационного стресса / Левицкий Е.Л., Марченко А.Н., Павлов С.В. [и др.] // Мат. тез. VI мiжнарод. наук.-практ. конф. "Актуальнi проблеми токсикологii. Безпека життєдiяльностi людини". - Київ, 2005. - С.17-18.
186. Губський Ю.І. Основні шляхи утворення активних форм кисню в нормі та при ішемічних патологіях (огляд літератури) / І.Ф. Бєленічев, С.І. Коваленко та ін. // Современные проблемы токсикологии.- 2004. - № 2. - С. 8-16.
187. Scott B. Oxidative stress, oxidants and antioxidants / Scott B., Aruoma O.// Exp. Physiol. - 1999. - Vol. 8, № 6. - P. 291-295.
188. Губський Ю.І. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідах in vitro / Губський Ю.І., Дунаєв В.В., Бєленічев І.Ф. та ін. // Метод. реком. - Київ: ДФЦ МОЗ України, 2002.- 26 с.
189. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения./ Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П.- М.: Медицина, 1991. - 248 с.
190. Головенко М.Я. Експериментальне вивчення ноотропної активності фармакологічних сполук. Методичні рекомендації. / М.Я. Головенко - Київ, 2002. - 27с.
191. В.Д. Лук'янчук Пошук і експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів / В.Д. Лук'янчук, Л.В. Савченкова, О.Д. Немятих та ін. // Метод. реком. - Київ: ДФЦ МОЗ України, 2002. - 26с.
192. Стефанов О.В. Доклиническое исследование лекарственных средств. / Стефанов О.В.-Киев: ГФЦ МОЗ Украины, 2002. - 533с.
193. Boyd M.R. Status of the NCI preclinic antitumor drug discovery screen. / Boyd M.R.// Principles & Practices of Oncology. - 1989. - Vol.3, № 10. - P.1-12.
194. Ведьмина Е.А., Фурер Н.Ф. Многотомное руководство по микробиологии и эпидемиологии инфекционных болезней./ Ведьмина Е.А., Фурер Н.Ф. - М.: Медицина, 1964.- Т. 4.- 322 с.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>