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

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ім. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

**НІКІТІН ВЛАДИСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ**

УДК 615.31:547.856.1].012.1.07

**Cинтез, фізико-хімічні та біологічні**

**властивості похідних 2-R-4(3Н)хіназолону(тіону)**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Львів – 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету Міністерства охорони здоров’я України.

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор

**Коваленко Сергій Іванович**

 Запорізький державний медичний університет,

 професор кафедри фармацевтичної хімії

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор

 **Новіков Володимир Павлович**

 Національний університет "Львівська політехніка"

 завідувач кафедри технології біологічно активних

 речовин, фармації та біотехнології

доктор фармацевтичних наук, професор

**Георгіянц Вікторія Акопівна**

Національний фармацевтичний університет

завідувач кафедри якості, стандартизації та сертифікації

**Провідна установа:** Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра фармацевтич-ної хімії і фармакогнозії (м. Київ)

Захист відбудеться “\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2007 року о \_\_\_ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.02 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий “\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2007 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Гасюк Г.Д.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.**Хіназолін є однією із гетероциклічних систем, що активно вивчаються хіміками та фармакологами в різних країнах світу, що знайшло своє відображення в роботах таких вчених як W.L. Armarego, A. Bogert, J.P. Legrand, І.А.Мазур, Р.С. Синяк, С.І. Коваленко та ін. Інтерес до бензпіримідинів викликає як їх здатність до цікавих хімічних перетворень, так і різнобічна біологічна активність, зокрема, протипухлинна, протимікробна, антиоксидантна та ін. Незважаючи на таку „популярність” хіназолонів, літературні дані з вивчення відповідних тіонів майже відсутні, а існуючі - не мають систематичного характеру. Зовсім відсутні дані про кореляційні зв’язки „будова-активність”, що також є свідченням недостатньої вивченості.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Представлена робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету за темою “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 Інституту фармакології і токсикології АМН України в межах спільної науково-дослідної роботи за темою „Дослідження антирадикальних та антиоксидантних властивостей похідних хіназоліну з метою пошуку фізіологічно активних сполук цитопротективної дії на моделі хімічного ураження печінки” (Постанова Президії АМН України №1/5 від 12 січня 2004 р.).

**Мета і задачі дослідження.** Мета дисертаційної роботи – синтез нових біологічно активних речовин в ряду похідних 2-R-4(3Н)хіназолону(тіону), дослідження їх будови за допомогою фізико-хімічних методів, вивчення їх фізико-хімічних властивостей та реакційної здатності із метою пошуку ефективних і малотоксичних речовин з антиоксидантною, гепатопротекторною, антиамнестичною, протираковою та протимікробною активністю як потенційних лікарських засобів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

* дослідити реакцію 2-метил-4(3Н)хіназолону з карбонільними сполуками (зокрема, із ароматичними альдегідами та ізатином);
* синтезувати 2-метил-4(3Н)хіназолінтіон та конденсацією із карбонільними сполуками одержати ряд відповідних тіонів. Випробувати альтернативний шлях синтезу прямим тіонуванням;
* із метою створення перспективних антиоксидантів синтезувати ряд S-похідних хіназолінів, вивчити фактори, які впливають на алкілування, здійснити зустрічний синтез;
* вивчити здатність ефірів α(β)-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)карбонових кислот до реакції із нуклеофілами, одержати відповідні іліденгідразиди;
* встановити будову та вивчити фізико-хімічні властивості (ІЧ-, ПМР-, хромато-мас-, мас-спектри тощо) синтезованих сполук;
* провести розрахунки значень деяких дескрипторів для рядів синтезованих сполук та на основі даних фармакологічного скринінгу за допомогою багатофакторного регресійного аналізу встановити деякі кількісні закономірності “будова-дія”.

*Об'єкт дослідження:* 2-метил-4(3Н)хіназолон, 2-метил-4(3Н)хіназолінтіон і продукти їх хімічних перетворень.

*Предмет дослідження:* реакції конденсації, амонолізу, гідразинолізу, алкілування, тіонування, гідролізу, закономірності спектральних характеристик, біологічної активності та взаємозв'язки "будова-дія" серед синтезованих похідних.

*Методи дослідження:* експериментальні методи органічної хімії: синтез, фізико-хімічний аналіз із залученням ІЧ-, ПМР-спектроскопії, хромато-мас-, мас-спектрометрії, тонкошарової хроматографії. Напівемпіричні квантово-хімічні розрахунки. Фармакологічний скринінг *in vitro* та *in vivo.* Множинний регресійний аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розроблено методи синтезу, встановлена будова, вивчено фізико-хімічні властивості 2-(арил(гетарил)вініл)- та 2-(арил(гетарил)-бутадієніл)хіназолін-(3Н)-4-онів, 2-(R-феніл-етеніл-2)хіна­золін-(3Н)-4-тіонів, 2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)-1-R1-етан(пропан-1)онів, α(β)-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх похідних (ефіри, аміди, гідразиди та іліденгідразиди).

Встановлено, що конденсація 2-метил-4(3Н)хіназолону із карбонільними сполуками протікає стереоселективно із утворенням транс-ізомерів. Під час алкілування деякими фенацилгалідами виявлено протікання побічного процесу елімінації сірки, що відомий як „сульфідне стиснення”, виявлено фактори, що впливають на цю реакцію. Гідразиноліз ефірів α(β)-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)-карбонових кислот показав досить слабку електрофільність карбоксильного атому відповідних кислот.

Синтезовано 106 сполук, із них 92 вперше; 73 сполуки піддано фармакологічному скринінгу та встановлено, що 39 речовин проявляють біологічну активність, яка перевищує еталони порівняння. За даними регресійного аналізу вперше встановлено кількісні взаємозв’язки „структура-активність” для сірковмісних хіназолінів. Наукова новизна роботи підтверджена патентом України на винахід.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено препаративні методи синтезу 2-(арил(гетарил)вініл)- та 2-(арил(гетарил)бутадієніл)хіназолін-(3Н)-4-онів, 2-(R-фенілетеніл-2)хіна­золін-(3Н)-4-тіонів, 2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)-1-R1-етан(пропан-1)онів, α(β)-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)карбонових кислот та

їх ефірів, амідів, гідразидів та іліденгідразидів, які представляють цінність як реагенти для отримання біологічно активних речовин.

Створена комбінаторна бібліотека антиоксидантної, антирадикальної, гепатопротекторної, та антиамнестичної дії. Встановлено особливості кореляційних зв’язків “будова-дія”, що можуть бути використані для цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин з необхідним фармакологічним ефектом серед похідних хіназоліну.

Результати проведених досліджень використовуються у науковій та навчально-методичній роботі кафедр органічної та фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету; фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; фармакології з клінічними фармакологією і фармацією та фармакотерапією Тернопільского державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; відділу синтезу фізіологічно активних речовин Інституту фармакології і токсикології АМН України (акти впровадження від 15.06.06 р., 19.05.06 р., 17.01.06 р., 07.11.06 р. відповідно).

**Особистий внесок здобувача.** У ході роботи над дисертацією автором особисто визначена мета дослідження, шляхи її реалізації, планування та виконання експериментальної частини роботи, проведена статистична обробка та узагальнення одержаних результатів, формування основних положень та висновків, які захищаються. Розроблені та визначені науково-методичні підходи щодо синтезу, встановлення будови та біологічних досліджень похідних 2-метил-4(3Н)хіназолону(тіону). Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, разом з якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей.

**Апробація результатів дисертації.** Основні фрагменти результатів дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на VII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2003), III Міжнародній науково-практичній конференції "Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія" (Харків, 2003), International Сonference Сhemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkiv, 2003), XLXI Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inzynierow i Technikow Przemyslu Chemicznego (Lublin, 2003), Всеукраїнській науково-практичній конференції „Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії” (Харків, 2003), ІІІ Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2005), VI Національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 2005), XX Українській конференції з органічної хімії, присвяченій 75-річчю з дня народження академіка А.В. Богатського (Одеса, 2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю "Сучасні досягнення фармацевтичної науки та практики" (Запоріжжя, 2006), 1-ій Міжнародній науково-практичній конферен

ції „Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів” (Тернопіль, 2006).

**Повнота опублікування основних положень дисертації.** За матеріалами дисертації опубліковано 23 роботи, із них 9 статей у наукових фахових виданнях, 1 деклараційний патент України, 13 тез доповідей на з’їздах, симпозіумах та науково-практичних конференціях різних рівнів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається з вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків (5 с.). Загальний обсяг дисертації 140 сторінок. Робота проілюстрована 33 таблицями (24 с.), 16 рисунками (7 с.), 42 схемами. Перелік використаної літератури включає 252 джерела, з яких 212 - іноземні.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Розділ І.** **Основні способи одержання 2-R-4(3Н)хіназолонів(тіонів) та їх функціональних похідних, напрямки дослідження їх фармакологічної дії (огляд літератури).** Проаналізовано, узагальнено та розглянуто відомі методи синтезу похідних 4(3Н)хіназолону(тіону), їх реакційна здатність, фізико-хімічні та біологічні властивості.

**Розділ ІІ. Синтез, перетворення і фізико-хімічні властивості 2-R-4(3Н)-хіназолонів та 2-R-4(3Н)хіназолінтіонів.**

Синтез 2-(R-фенілетеніл-2)- (2.1-2.15), 2-[4-(R1-феніл)-3-R-бутадієн-1,3-іл-1]- (2.16-2.20) та інших 2-R-4(3H)хіназолонів (2.21-2.25) проводили в концентрованій оцтовій кислоті у присутності безводного ацетату натрію (схема 1, 2).

Схема 1



Схема 2



ПМР-спектри сполук характеризуються класичним набором сигналів протонів ароматичної системи та протону в положенні 3 хіназоліну (12.49-11.38 м.ч.). Крім того, наявність у спектрах сполук сигналів протонів етенільного чи бутадієнільного залишку з величиною константи спін-спінової взаємодії (КССВ) 16,5-16,8 Гц, дозволяє нам зробити висновок, що конденсація карбонільних сполук із 2-метил-4(3Н)хіназолоном перебігає стереоселективно з утворенням транс-ізомерів.

Принципова схема синтезу відповідних 2-(R-фенілетеніл-2)-хіназолін-(3Н)-4-тіонів (2.26-2.37) включає декілька можливих шляхів (схема 3).

Схема 3



Синтез через одержання 2-метил-4-хлорхіназоліну (2.0b) із наступною взаємодією із тіосечовиною виявився найменш продуктивним: хлорування проходить лише на 15-25%, а утворене хлорпохідне є вкрай нестабільним. Пряме тіонування 2-метил-4(3Н)хіназолону (2.0a) пентасульфідом фосфору в ксилолі ви

явилось більш вдалим (вихід до 70%), до того ж простішим у виконанні. Тож у більшості випадків саме цей спосіб із наступною конденсацією із ароматичними альдегідами в середовищі льодяної оцтової кислоти із ацетатом натрію і було нами використано. Слід зазначити що деякі тіони було одержано і прямим тіонуванням сполук 2.1, 2.10, 2.15, проте в даному випадку виникають проблеми із виділенням та очисткою.

Картина сигналів ПМР спектрів 2-(R-фенілетеніл-2)хіназолін-(3Н)-4-тіонів (2.26-2.37) загалом дуже подібна до спектрів відповідних кисневмісних сполук (2.1-2.16). Не дивно, що найбільша різниця помітна саме в сигналах найближчих до сірки протонів: NH хіназоліну зміщується в слабке поле аж на 1-1,5 м.ч. (до 13.49-13.94), Н5 хіназоліну – на 0,3-0,6 м.ч. (до 8.81-8.59) та проявляється на спектрах навіть у менш слабкому полі ніж дублет протону вінільної групи. Інші протони теж зазнають деякого дезекранування, проте не такого суттєвого, як вищезгадані. КССВ для –СН=СН- фрагменту має таке ж значення (16,2 Гц), як і у кисневмісних аналогів, що відповідає транс-ізомерам.

Алкілування 4(3Н)-хіназолінтіону (2.0d), 2-метил-4(3Н)-хіназолінтіону (2.0c) та 2-стирил-4(3Н)-хіназолінтіону (2.26) фенацилгалідами та їх структурними аналогами проводили в розчині метилату натрію в метанолі (схема 4, на схемі вихідні сполуки представлено у вигляді тіольних форм). Щодо перебігу реакції, то швидкість алкілування досить висока: 5-10 хвилин для реагенту з активним бромом та 10-25 хвилин – із хлором (встановлювали за зміною рН до нейтральної).

Схема 4



Для направленого пошуку сполук з протимікробною активністю окрім заміщених фенацилгалідів нами було використано ряд реагентів із відповідними фармакофорами, а саме 2-бром-1-(тіофен-2-іл)-, адамантил-, (бензофуран-2-іл)- та (2,3-дигідробензо[b][1,4]діоксин-7-іл)-етанони (схема 5).

Схема 5



Для окремих похідних при проведенні алкілування спостерігалось утворення двох продуктів що, за даними хромато-мас-спектрометрії, відрізнялись на 32 одиниці маси. Це наштовхнуло нас на думку, що в даному випадку має місце реакція „сульфідного стиснення” описана А. Ешенмозером та використана ним, зокрема, для синтезу структурного фрагменту вітаміну В12  (схема 6).

Схема 6





В деяких випадках два продукти реакції нам вдалось повністю розділити. Їх будову наочно ілюструють ПМР-спектри: так при порівнянні спектрів сполуки 2.47 із відповідним 1-(бензофуран-2-іл)-2-(хіназолін-4(3Н)-іліден)етаноном (2.47а) відразу впадає у вічі відсутність у останнього двопротонного синглету метиленової групи на 5.01 м.ч. та поява натомість однопротонного синглету на 6.99 м.ч. Також треба відзначити суттєве збільшення електронної густини піримідинового кільця хіназоліну, що видно із зміщення синглету протону в положенні 2 хіназоліну аж на 1 м.ч. у бік сильного поля у порівнянні із сірковмісним похідним.

Незважаючи на цікавість та значущість подібних перетворень тіоамідів для органічного синтезу, в нашому випадку процес сульфідного стиснення є побічним та небажаним, тому в подальшому із метою його запобігання ми вважали за доцільне виокремити фактори, що впливають на ініціацію процесу. Провівши серію алкілувань фенацилгалідами із різними замісниками, за різних температурних умов та у різних розчинниках, ми дійшли висновку, що в нашому випадку сульфідне стиснення залежить від природи алкілуючого агенту, лужності середовища та температурного фактору.

Синтезефірів α(β)-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)карбонових кислот (2.72-2.80) здійснювали взаємодією вихідних сполук із ефірами α(β)-галогенкарбонових кислот в розчині етилату калію в етанолі (до нейтральної рН), або в системі ДМФА/K2CO3 – до припинення виділення вуглекислого газу. α(β)-(2-R-Хіназолін-4-ілтіо)карбонові кислоти (2.81-2.95) було синтезовано виходячи з відповідних 2-R-хіназолін-4(3Н)-тіонів двома альтернативними шляхами: алкілуванням галогенкислотами або гідролізом відповідних ефірів (схема 7).

Схема 7



Амоноліз ефірів (2-R-хіназолін-4-ілтіо)карбонових кислот (2.73, 2.75, 2.77) проводили в 25% водному розчині аміаку, додаючи (якщо вихідна сполука не змочується водою) невелику кількість спирту (схема 8). Виявилось, що реакційна здатність етилових ефірів кислот 2.73, 2.75 майже однакова та за дві доби при кімнатній температурі гетерофазний процес призводить до утворення очікуваного аміду (2.96, 2.97). В той же час етиловий ефір (2-стирилхіназолін-4-ілтіо)оцтової кислоти (2.77) за даних умов не реагує взагалі. Подовження часу реакції до чотирьох діб теж не дає результату, в той же час при дуже тривалому контакті вихідної сполуки із водним аміаком (1,5-2 тижні) утворюється 2-стирил-4(3Н)хіназолон (2.1).

Схема 8



Гідразиноліз ефірів α(β)-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)карбонових кислот (2.73, 2.75) проводили в ізопропанолі, спершу із десятикратним надлишком гідразин гідрату при нагріванні (схема 9). Проте виявилось, що за цих умов кінцевим продуктом є 4-гідразинохіназолін (2.98а) та 2-метил-4-гідразинохіназолін (2.99а) відповідно.

Схема 9



Була проведена спроба здійснити перетворення з двократним надлишком гідразин гідрату протягом 2-4 годин при кімнатній температурі. Успішним виявився синтез гідразидів (2-R-хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (2.98, 2.99), у випадку ефірів інших кислот продуктом знову був 2-R-4-гідразинохіназолін (2.98а, 2.99а).

Спроба синтезувати гідразиди α(β)-(2-стирилхіназолін-4-ілтіо)карбонових кислот в м’яких умовах не вдалась. Тільки за умов шестигодинного нагрівання із чотирьохкратним надлишком реактиву вдалось отримати гідразид (2-стирил­хіназолін-4-ілтіо)оцтової (2.100) та β-(2-стирилхіназолін-4-ілтіо)пропіонової кислоти (2.101), в інших випадках виділялись вихідні ефіри. Багатогодинне ж їх нагрівання приводить до поступової деструкції системи.

Синтез іліденгідразидів (2-R-хіназолін-4-ілтіо)оцтових кислот (2.102-2.106) здійснювали нагріванням гідразидів 2.98-2.101 із ароматичними альдегідами в ізопропанолі.

**Розділ ІІІ. Біологічна активність синтезованих сполук.**

Дослідження антирадикальної (АРА), антиоксидантної (АОА), антиамнестичної, гепатопротекторної активності та здатності впливати на окислювальну модифікацію білка (ОМБ) проведено на кафедрі фармакології та медичної рецептури ЗДМУ (зав. каф., д.біол.н., проф. Бєленічев І.Ф.) та в Інституті фармакології і токсикології АМН України (зав. відділом, чл.-кор. АМН України, д.мед.н., проф. Губський Ю.І.), протимікробну та протигрибкову активність вивчали у відділі мікробіології Інституту фармакології та токсикології АМН України (зав. відділом, д.мед.н., проф. Максімов Ю.М.), протиракову активність сполук вивчали у Національному інституті раку США (National Cancer Institute)(таблиця 1).

Таблиця 1

Загальні результати фармакологічного скринінгу

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| вид активності | сполуки-кандидати | сполуки-лідери |
| антирадикальнаантиоксидантнавплив на ОМБгепатопротекторнаантиамнестичнапротигрибкова/протимікробнапротиракова | 38383821485 | 1334302401 |

Фармакологічний скринінг синтезованих сполук in vitro дозволив зробити висновок, що більшість сірковмісних хіназолінів гальмують ОМБ, проявляють АОА та АРА, що за силою дії перевищує еталони порівняння. Серед досліджених сполук особливу увагу привертають наступні структури:

|  |  |
| --- | --- |
|  | R=H **2.48** АРА\* % 95.2/93.3 АОА % 58.0/70.6. ОМБ % 66.7 (270нм) 28.6 (363нм)R=Me **2.56** АРА % 76.2/73.3 АОА % 25.9/60.3. ОМБ % 45.5 (270нм) 35.7 (363нм) |
|  | R=H **2.43** АРА % 61.9/70.0 АОА % 35.8/55.1. ОМБ % 72.7 (270нм) 71.4 (363нм)R=Me **2.57** АРА % 71.4/70.0 АОА % 21.0/55.9. ОМБ % 51.5 (270нм) 35.7 (363нм) |
|  | R=H **2.42** АРА % 75.0/76.7 АОА % 63.0/60.3. ОМБ % 72.7 (270нм) 67.9 (363нм)R=Me **2.54** АРА % 95.2/93.3 АОА % 63.0/70.6. ОМБ % 68.2 (270нм) 64.3 (363нм) |
|  | **2.50** АРА % 66.7/56.7 АОА % 53.1/31.8ОМБ % 72.7 (270нм) 67.9 (363нм) |
|  | **2.44** АРА % 64.3/70.0 АОА % 53.1/67.6ОМБ % 66.7 (270нм) 64.3 (363нм) |

\* АРА наведено у форматі: % гальмування супероксид / пероксинітрит радикалу; АОА при ферментативному / неферментативному ініціюванні.

Сполуки 2.38 та 2.83, що зарекомендували себе на стадії попередніх досліджень було більш детально перевірено методами *in vitro* та *in vivo* на здатність нормалізувати різні біохімічні показники гепатоцитів за умов індукованого окислювального стресу та отруєння експериментальних тварин тетрахлорметаном (таблиця 2). Виходячи з результатів експерименту, можна констатувати позитивний вплив досліджуваних сполук при різних скринінгових моделях ініціювання на показники ВРО. Сполуки 2.38 та 2.83 зменшують явища ендогенної інтоксикації та підвищують антиоксидантний захист організму щурів з токсичним ураженням печінки (ТУП). Сполуку2.83 було запатентовано в якості антирадикального, антиоксидантного та гепатопротекторного засобу.

Таблиця 2

Гепатопротекторна активність синтезованих сполук\*\*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групатварин | Каталаза | NO | АсАТ,мМ/л год | АлАТ,мМ/л год | Тимолова проба |
| ПК, мккат/л год | ГП, мккат/мгбілка хв. | ПК,мкМ/л | ГП,мкМ/гбілка |
| Інтактна група | 5,22±0,07 | 7,21±0,09 | 0,12±0,01 | 0,14±0,01 | 3,77±0,66 | 0,22±0,05 | 0,47±0,02 |
| Тварини з ТУП (контроль) | 2,03±0,11 | 1,47±0,06 | 0,47±0,01 | 0,53±0,01 | 14,6±1,77 | 0,97±0,08 | 7,90±0,97 |
| Тварини з ТУП + 2.38 | 3,3±0,17 | 3,77±0,11 | 0,18±0,01\* | 0,18±0,01\* | 7,4±0,66 | 0,37±0,07\* | 2,20±0,70\* |
| Тварини з ТУП + 2.83 | 2,77±0,06\* | 2,44±0,01\* | 0,25±0,02\* | 0,25±0,01\* | 3,11±0,76 | 0,32±0,06\* | 3,16±0,77 |
| Тварини з ТУП + тіотриазолін | 3,00±0,01\* | 3,66±0,01 | 0,30±0,02\* | 0,32±0,01\* | 5,09±0,71\* | 0,40±0,07\* | 3,67±0,67 |

Примітка: \* – р<0,05 по відношенню до контролю; \*\* – ПК - плазма крові, ГП - гомогенат печінки, NO- оксид азоту, АсАТ - аспартатамінотрансфераза, АлАТ - аланінамінотрансфераза.

Порівняльна характеристика одержаних сполук щодо антиамнестичної активності показала, що суттєву роль в даному випадку відіграють вже не тільки характер та кількість замісників в стирильному фрагменті, а і їх положення. Так, сполука з нітрогрупою в орто- положенні (2.13) має дуже високу антиамнестичну активність, в мета- положенні (2.14) – високу, але меншу, ніж попередня, і, нарешті, пара-нітро заміщене похідне (2.15) вищенаведеного ефекту майже не проявляє.

Протимікробну та протигрибкову активність синтезованих сполук вивчали за загальновідомою методикою серійних розведень на рідкому поживному середовищі, використовуючи наступні штами мікроорганізмів: грампозитивні (St. aureus 209-p), грамнегативні (E. coli N675, Ps. aeruginosa N165) та гриби (C. albicans N624). Сполуки, в яких МПК становила більше 40 мкг/мл, вважались неактивними. Нажаль, жодна із запропонованих нами сполук не виявила протимікробної чи протигрибкової активності в зазначеній концентрації, тому ми вважали за недоцільне подальший пошук сполук із зазначеною активністю в цьому ряді.

Ряд сполук, для яких прогнозувалась наявність протипухлинної дії (2.6, 2.8, 2.29, 2.82, 2.86), було передано для відповідного скринінгу. На першому етапі проведений прескринінг синтезованих сполук на трьох лініях ракових клітин: рак мозку (SF-268), рак легень (NCI-H460), рак молочної залози (MCF7) (таблиця 3). Сполуки 2.6 (NCI S729958), 2.8 (NCI S730131), 2.29 (NCI S729959), які на першому етапі показали високу цитостатичну активність по відношенню як мі­німум до однієї з клітинних ліній, порівняно з контролем, були в подальшому тестовані на 60 найбільш поширених клітинних лініях пухлин (таблиця 4).

Таблиця 3

Відсоток росту деяких клітинних ліній при додаванні

досліджуваних сполук

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| №№ сп. | Рак мозку(SF-268) | Рак легень (NCI-H460) | Рак молочної залози (MCF7)  |
| 2.6 | 56 | 6 | 47 |
| 2.8 | 99 | 21 | 26 |
| 2.29 | 70 | 25 | 123 |
| 2.82 | 116 | 126 | 153 |
| 2.86 | 122 | 145 | 121 |

Таблиця 4

Середня протиракова активність сполук (II фаза досліджень)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №№ сп. | № NCI | lg GI50 | lg TGI | lg LC50 |
| 2.6 | S729958 | -5.03 | -4.51 | -4.32 |
| 2.8 | S730131 | -6.12 | -4.37 | -4.01 |
| 2.29 | S729959 | -4.89 | -4.29 | -4.03 |

Сполука 2.8 виявилась настільки активною, що її спочатку було повторно перевірено на скринінговій моделі (60 ліній пухлин), та після підтвердження результату, включено до звіту комітету з біологічних досліджень.

**Розділ ІV. Дослідження кількісних взаємозв’язків „структура-дія” в ряду синтезованих сполук.**

На першому етапі для кількісного опису характеристик синтезованих молекулярних систем було обрано ряд дескрипторів (таблиця 5), значення яких було обчислено за допомогою програмного забезпечення HyperChem®.

Таблиця 5

| Дескриптор | Опис |
| --- | --- |
| LNCSRLNCS, LCSRd CS, d SRStretch-bendAngleDihedralElectrostatBondVdWTotal EnergyLog PμВЗМОНВМОЗагальна енергіяЕнергія зв’язуваннядSulfЕнергетична щілина | Торсійний (двогранний)кутКутиДовжини зв'язків Енергія вигину зв’язків та кутів (ММ+)Енергія деформації валентних кутів (ММ+)Енергія деформації торсійних (двогранних) кутів (ММ+)Енергія електростатичних взаємодій (ММ+)Енергія розтягнення довжин зв’язків (ММ+)Енергія ван-дер-ваальсових взаємодій (ММ+)Загальна енергія напруги молекули (ММ+)Величина, що характеризує перерозподіл речовини в системі „октанол-вода” та використовується в якості критерію оцінки ліпофільності.Дипольний момент (АМ1)Енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі (АМ1)Енергія нижчої вільної молекулярної орбіталі (АМ1)Сума всіх видів енергії оптимізованої структури (АМ1)Енергія, яку треба прикласти ззовні, для того, щоб перетворити молекулу на сукупність ізольованих атомів (АМ1)Частковий заряд на атомі сірки (АМ1)Різниця енергій ВЗМО та НВМО (АМ1) |

В подальшому загальна вибірка сірковмісних хіназолінів була розбита на підвибірки за хімічною ознакою (кислоти, етанони (пропанони) похідні 4-тіохіназоліну, 2-метил-4-тіохіназоліну, 2-стирил-4-тіохіназоліну) та, за допомогою методу найменших квадратів (StepRegression для Excel 2000), проведений множинний регресійний аналіз, де розраховані дескриптори взяті в якості незалежних, а біологічна активність – в якості залежної величини.

В результаті проведених розрахунків було виявлено ряд залежностей, що в подальшому можуть бути використані для прогнозування біологічної активності елементів відповідних віртуальних бібліотек:

α(β)-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)карбонові кислоти:

АРА (пероксинітритрадикал)=6.84 ⋅ (Bond – 0.15)0.95\*4272.69Str-bend + 33.9

АОА (ферментативне ініціювання)=-59.89 ⋅ LUMO-32.47

2-(хіназолін-4-ілтіо)етанони:

AРА (пероксинітритрадикал)=-0.62 ⋅ 1.28Vdw – 4.44\*5653.33Str-bend + 101.56

АРА (супероксидрадикал)=-294.8 ⋅ HOMO-2546.3

АОА (неферментативне ініціювання)=-5.22 ⋅ Vdw+105.6

АОА (ферментативне ініціювання)=-195.8 ⋅ HOMO-1697.2

АОА (неферментативне ініціювання) =-188.5 ⋅ HOMO-1615.7

ОМБ(363нм)=-16.33 ⋅ Electrostat+94.79

ОМБ(363нм)=-0.0018 ⋅ TotalEn+94.9

2-(2-метил-хіназолін-4-ілтіо)етанони (пропанони):

АОА (ферментативне ініціювання) =30.27 ⋅ Electrostat-19.68

АОА (неферментативне ініціювання) =9.37 ⋅ TotalEn(MM+)-68.52

АОА (ферментативне ініціювання) =-33.18 ⋅ LogP+187.6

АОА (ферментативне ініціювання) =-20.8 ⋅ LogP+148.3

ОМБ(270)=679.6 ⋅ δSulf-162.1

ОМБ(363)=896.6 ⋅ δSulf-243.3

**ВИСНОВКИ**

1. Розроблено препаративні методи і одержано ряд нових 2-(R-фенілетеніл-2)-, 2-[4-(R1-феніл)-3-R-бутадієн-1,3-іл-1]- та інших 2-R-4(3H)-хіназолонів, 2-(R-фенілетеніл-2)хіназолін-(3Н)-4-тіонів, 2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)-1-R1-етан-(пропан-1)онів, α(β)-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх функціональних похідних, встановлена будова, вивчені фізико-хімічні властивості та біологічна активність. На основі досліджень кореляції „структура-активність” виділено 39 „сполук-лідерів” з високою антиоксидантною, антирадикальною, гепатопротекторною, антиамнестичною та протипухлинною дією.
2. Аналіз ПМР-спектрів дозволяє констатувати, що конденсація 2-метил-4(3Н)хіназолону та 2-метил-4(3Н)хіназолінтіону із ароматичними та гетероциклічними альдегідами перебігає стереоселективно із утворенням транс-ізомерів.
3. Вперше показано, що алкілування 4(3Н)-хіназолінтіонів фенацилгалогенідами супроводжується елімінацією сірки („сульфідне стиснення”), яке залежить від характеру та розміщення замісників в фенацилгалогенідах, температурного фактору та середовища.
4. Встановлено особливості протікання амінолізу та гідразинолізу ефірів α(β)-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)карбонових кислот, показані фактори, які впливають на дані процеси.
5. Проведений фармакологічний скринінг дозволив виявити „структури-лідери” із антиоксидантною (34), антирадикальною (13), гепатопротекторною (2), антиамнестичною (4) та протипухлинною (1) дією.
6. Детальне вивчення сполук 2.38 та 2.83 на моделях токсичного ураження печінки експериментальних тварин тетрахлорметаном показало наявність сильної гепатопротекторної активності, що засвідчило перспективність обраного напрямку досліджень та стало предметом патенту на корисну модель.
7. Результати регресійного аналізу вказують на те, що активність хіназолінів найчастіше залежить від енергії ван-дер-ваальсових взаємодій, вигину зв’язків та кутів, LogP, енергії ВЗМО, НВМО та заряду на атомі сірки. Одержані рівняння дають змогу прогнозувати силу біологічної дії певних рядів сірковмісних хіназолінів.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Нікітін В.О., Коваленко С.І., Бєленічев І.Ф. Синтез деяких похідних 2-метил-4(3Н)хіназолону, їх фізико-хімічні та біологічні властивості // Фармаком. - 2005. - №1. - С. 74-80. (Дисертант самостійно виконав частину хімічного експерименту, здійснив аналіз даних фізико-хімічних та спектральних досліджень, підготував статтю до друку).
2. Search for substances with antioxidant and antiamnestic activities among 2-substituted 4-(3H)quinazolones / S. Kovalenko, I. Belenichev, V. Nikitin, A. Karpenko // Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research. - 2003. - Vol. 60. - №4, Р. 275-279. (Дисертант самостійно виконав частину хімічного експерименту, здійснив аналіз даних фізико-хімічних та спектральних досліджень, підготував статтю до друку).
3. Взаємозв'язок антирадикальної активності із квантовохімічними та іншими параметрами сірковмісних хіназолінів / Ю.І.Губський, В.О. Нікітін, С.І.Коваленко, І.Ф.Бєленічев, Є.Л.Левицький, А.І. Авраменко // Медична хімія. - 2005. - Т.7, №3. - С. 49-54. (Дисертант самостійно виконав частину хімічного експерименту, здійснив аналіз даних статистичних досліджень, підготував статтю до друку).
4. Пошук сполук з протимікробною та протигрибковою активністю серед похідних 4-тіо(гідразино)хіназоліну та їх конденсованих аналогів / С.І. Коваленко, Ю.М.Максімов, І.Ф.Белєнічев, О.В.Карпенко, В.О.Нікітін, О.Ю.Воскобойник, Н.О. Вринчану, Н.О.Нестерова, Л.М. Антипенко / Запорожский медицинский журнал. - 2006. - №1. - С. 153-158. (Дисертант виконав частину хімічного експерименту, підготував статтю до друку).
5. Синтез та фізико-хімічні властивості α(β)-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)карбоно­вих кислот / В.О. Нікітін, С.І. Коваленко, А.І. Авраменко, І.Ф. Бєленічев, Р.С.Синяк // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. – Запоріжжя, 2006.– Випуск XIV.– С. 52-56. (Дисертант самостійно виконав частину хімічного експерименту, здійснив аналіз даних фізико-хімічних, спектральних та статистичних досліджень, підготував статтю до друку).
6. 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, Ю.М. Максімов, Н.О. Вринчану // Фармаком. - 2006. - №1/2. – С.122-129. (Дисертант самостійно виконав частину хімічного експерименту, здійснив аналіз даних фізико-хімічних та спектральних досліджень, підготував статтю до друку).
7. Антиоксидантна активність та її взаємозв'язок із квантовохімічними та іншими параметрами сірковмістних хіназолінів / Ю.І.Губський, В.О. Нікітін, С.І.Коваленко, І.Ф.Бєленічев, Є.Л.Левицький, А.І. Авраменко, О.М.Марченко // Медична хімія. - 2006.- Т. 8. - №3. - С. 7-15. (Дисертант самостійно виконав частину хімічного експерименту, здійснив аналіз статистичних даних, підготував статтю до друку).
8. Антиоксидантна та гепатопротекторна активність деяких похідних (3Н)-хіназолін-4-тіону та [1,2,4]триазоло[1,5-*с*]хіназолін-2-тіону / Ю.І. Губський, І.Ф.Белєнічев, С.І.Коваленко, Є.Л.Левицький, В.О.Нікітін, О.В. Карпенко, О.М.Марченко, А.І.Авраменко, C.В.Павлов, Л.М.Антипенко // Медична хімія. - 2006. – Т.8, №2. - С.5-12. (Дисертант самостійно виконав частину хімічного експерименту, здійснив аналіз даних фізико-хімічних та статистичних досліджень, підготував статтю до друку).
9. Дослідження геномозахисної дії S-вмісних хіназолінів та піримідохіназолонів за умов in vitro / Ю.І.Губський, І.Ф.Беленічев, Е.Л.Левицький, Г.Г. Горюшко, О.М. Марченко, С.І.Коваленко, І.С.Татянченко, Л.П. Бабенко, А.М. Величко, В.О.Нікітін // Современные проблемы токсикологии.- 2006. - №1. - С.47-52. (Дисертант самостійно виконав частину хімічного експерименту).
10. Деклараційний патент на корисну модель № 16242 України МПК С07Д 239/72, А61Р 1/16, А61Р 39/06. 2-(хіназолін-4-ілтіо)бутанова кислота, що проявляє антирадикальну, антиоксидантну та гепатопротективну активність / Нікітін В.О., Авраменко А.І., Коваленко С.І., Бєленічев І.Ф., Губський Ю.І., Левицький Є.Л., Горюшко Г.Г. (UA). - № u2006 05441; Заявлено 18.05.2006; Опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7.
11. Карпенко А.В., Никитин В.А., Оумлил Хасан. Экспериментальное изучение ноотропного действия некоторых производных 2-метил-4-(3Н)-хиназолона, 4-тиохиназолина // Мат. Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених „Актуальні проблеми клінічної, експериментальної та профілактичної медицини”. - Донецьк, 2002. - С. 83-84.
12. Влияние производных хиназолин-4-тиона и 4-гидразинохиназолина на картину судорог и показатели свободно-радикального окисления в тканях мозга экспериментальных животных / В.В. Дунаев, И.А. Мазур, И.Ф. Беленичев, С.И. Коваленко, Н.А. Нестерова, А.В. Карпенко, В.А. Никитин // Сб. тез. 2-го Съезда Российского Научного Общества фармакологов "Фундаментальные проблемы фармакологии". - 2003. - М. - Ч.I.- С. 171.
13. Нестерова Н.О., Карпенко О.В., Нікітін В.О. Пошук біологічно активних речовин (БАР) серед похідних хіназоліну. // Мат. VII Міжнарод. мед. конгр. студентів та молодих вчених. - Тернопіль, 2003. - С. 258.
14. Пошук сполук з антиоксидантною активністю серед похідних 4-гідразино-(тіо)хіназоліну та їх 2-R-заміщених на основі результатів комп′ютерного прогнозування / С.І. Коваленко, І.Ф. Бєленічев, Н.О. Нестерова, І.А. Мазур, О.В. Карпенко, В.О. Нікітін // Тез. доп. III Міжнар. наук.-практ. конф. "Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія". - Харків, 2003. - С. 148.
15. Synthesis and transformations in 2-R-quinazolil-4-thiones / S.I. Kovalenko, N.A. Nesterova, I.A. Mazur, A.V. Karpenko, V.A. Nikitin, I.F. Belenichev // International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (CNCH-2003). - Харків (September 30 – October 3), 2003. - Р. 42.
16. Purposeful search of substances with cerebroprotective activity among 2-R-quinazolin-4-thiones and 4-hydrazinoquinazolines on the base of computer prediction / S. Kovalenko, I. Belenichev, A. Karpenko, V. Nikitin, N. Nesterova // XLXI Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inzynierow i Tech-nikow Przemyslu Chemicznego. - Lublin, 2003. - T. II, Sekcje S6-S12. - P. 955.
17. Пошук біологічно активних сполук серед похідних 2-R-4-тіо-, 4-гідразино-хіназоліну та його конденсованих аналогів / Н.О. Нестерова, О.В. Карпенко, В.О. Нікітін, І.В. Сидорова, І.Ф. Бєленічев, С.І. Коваленко // Тез. I Міжнарод. наук.-практ. конф. "Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок". - Тернопіль, 2004. - С. 47-49.
18. Нікітін В.О., Коваленко С.І., Белєнічев І.Ф. Конденсація 2-метил-4(3Н)-хіназолону з карбонільними сполуками. // Тез. доп. Всеукр. наук.-практ. конф. „Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії”. - Харків, 2003. - С. 57.
19. Ніктін В.О. Деякі особливості алкілування 4-тіохіназоліну та його похідних // Тез. доп. ІІІ Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії. - Харків, 2005. - С. 57.
20. Никитин В.А., Коваленко С.И. Комбинаторная библиотека на основе 2-R-хиназолин-4-она(тиона) // Тез. доп. XX Укр. конф. з органічної хімії, присвяченій 75-річчю з дня народження академіка А.В.Богатського. - Одеса, 2004. - С. 539.
21. Нікітін В.О., Коваленко С.І., Бєленічев І.Ф. Стратегія пошуку БАР серед сірковмісних похідних хіназоліну // Мат. VI Національного з’їзду фармацевтів України. - Харків, 2005. - С. 99.
22. Пошук сполук з протираковою активністю серед похідних хіназоліну / Коваленко С.І., Нікітін В.О., Карпенко О.В., Воскобойнік О.Ю., Нестерова Н.О. // Тез. доп. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю "Сучасні досягнення фармацевтичної науки та практики". - Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики.– Запоріжжя, 2006.– Випуск XV.– Т. 1. - С. 212-214.
23. Нікітін В.О., Коваленко С.І. Електронні ефекти замісника та їх вплив на реакційну здатність 2-R-4(3Н)хіназолонів та 2-R-4(3Н)хіназолінтіонів // Мат. 1-ї Міжнар. наук.-практ. конф. „Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів”. – Тернопіль, 2006. – С.19-20.

**Нікітін В.О.** **Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних 2-R-4(3Н)хіназолону(тіону). – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія - Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Міністерство охорони здоров’я України, Львів, 2007.

Дисертація присвячена пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних 2-R-4(3Н)хіназолону та 2-R-4(3Н)хіназолінтіону з використанням методології традиційного органічного синтезу, фармакологічного скринінгу та регресійного аналізу.

Розроблено препаративні методики і одержано ряд нових 2-(R-фенілетеніл-2)-, 2-[4-(R1-феніл)-3-R-бутадієн-1,3-іл-1]- та інших 2-R-4(3H)-хіназолонів, 2-(R-фенілетеніл-2)хіназолін-(3Н)-4-тіонів, 2-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)-1-R1-етан-(пропан-1)онів, α(β)-(2-R-хіназолін-4-ілтіо)карбонових кислот та їх функціональних похідних.

Будова синтезованих сполук підтверджена фізико-хімічними методами (ПМР-, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія), а їх чистота та індивідуальність визначалась за допомогою тонкошарової хроматографії та хромато-мас-спектрометрично.

Проведений фармакологічний скринінг синтезованих сполук на предмет антирадикальної, антиоксидантної, гепатопротекторної, антиамнестичної, протигрибкової, протимікробної, протиракової активності та здатності впливати на окислювальну модифікацію білка. За результатами досліджень виділено групу перспективних високоактивних сполук.

Для досліджених сполук обчислено значення ряду дескрипторів та за допомогою регресійного аналізу знайдено кореляційні рівняння, що можуть бути використані для прогнозування біологічної активності елементів віртуальних бібліотек.

**Ключові слова:** синтез, похідні 2-R-4(3Н)хіназолону(тіону), спектральні характеристики, фармакологічний скринінг, регресійний аналіз.

**Никитин В.А. Синтез, физико-химические и биологические свойства производных 2-R-4(3Н)хиназолона(тиона). – Рукопись.**

Диссертация на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия - Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Министерство здравоохранения Украины, Львов, 2007.

Диссертация посвящена поиску новых биологически активных соединений среди производных 2-R-4(3Н)хиназолона и 2-R-4(3Н)хиназолинтиона с использованием методологии традиционного органического синтеза, фармакологического скрининга и регрессионного анализа.

Разработаны препаративные методики и получен ряд новых 2-(R-фенил-этенил-2)-, 2-[4-(R1-фенил)-3-R-бутадиен-1,3-ил-1]- и других 2-R-4(3H)хина-золонов, 2-(R-фенилэтенил-2)хиназолин-(3Н)-4-тионов, 2-(2-R-хиназолин-4-ил-тио)-1-R1-этан(пропан-1)онов, α(β)-(2-R-хиназолин-4-илтио)карбоновых кислот и их функциональных производных, установлено строение, изучены физико-химические свойства и биологическая активность.

Анализ ПМР-спектров позволяет констатировать, что конденсация 2-метил-4(3Н)хиназолона и 2-метил-4(3Н)хиназолинтиона с ароматическими и гетероциклическими альдегидами протекает стереоселективно с образованием транс-изомеров.

Впервые показано, что алкилирование 4(3Н)-хиназолинтионов фенацилгалогенидами сопровождается элиминацией серы („сульфидное сжатие”), которое зависит от характера и положения заместителей в фенацилгалогенидах, температурного фактора и среды.

Установлены особенности протекания амонолиза и гидразинолиза эфиров α(β)-(2-R-хиназолин-4-илтио)карбоновых кислот, показаны факторы которые влияют на данные процессы.

Исследования АОА и АРА синтезированных соединений на моделях неферментативного и ферментативного инициирования свободно-радикаль-ного окисления, ингибирования пероксинитрит-, супероксидрадикала и радикала ДФПГ методами *in vitro* показали, что серосодержащие производные хиназолина (2.42, 2.43, 2.44, 2.47, 2.48, 2.54, 2.56, 2.57) проявляют выраженную активность которая превышает значения эталонов сравнения (дибунол, α-токоферол, мочевина, N-ацетилцистеин) в 2-3 раза.

Для ряда синтезированных соединений проведены расчеты значений дескрипторов описывающих некоторые свойства изучаемых молекулярных систем с точки зрения квантовой и классической механики, геометрии и способности перераспределятся в липофильные среды. С помощью множественного регрессионного анализа полученная совокупность данных была сопоставлена с результатами биологических исследований (АОА, АРА и ОМБ). Результаты регрессионного анализа указывают на то, что активность хиназолинов чаще всего зависит от энергии ван-дер-ваальсовых взаимодействий, изгиба связей и углов, LogP, энергии ВЗМО, НВМО и заряда на атоме серы. Полученные уравнения дают возможность прогнозировать силу биологического действия рядов серосодержащих хиназолинов.

Соединения 2.38 и 2.83, которые зарекомендовали себя на стадии предварительных исследований были детально изучены на наличие способности нормализовать биохимические показатели гепатоцитов в условиях индуцированного окислительного стресса и отравления экспериментальных животных тетрахлорметаном. Результаты тестов, в частности, показатели выживаемости отравленных животных дают возможность констатировать наличие сильной гепатопротекторной активности данных соединений и показывают перспективность выбранного пути исследований, что стало предметом патента.

Производные 2-стирил-4(3Н)хиназолона проявляют выраженную антиамнестическую активность на модели условной реакции пассивного избегания.

Характерные представители классов и соединения с соответствующими фармакофорами были изучены на наличие антимикробной и фунгицидной активности на следующих штаммах: грампозитивные (St. aureus 209-p), грамнегативные (E. coli N675, Ps. aeruginosa N165) и грибы (C. albicans N624). К сожалению, ни одно из предложенных соединений не проявило эффекта в концентрации менее 40 мкг/мл поэтому мы сочли нецелесообразным дальнейший поиск веществ с указанной активностью в этом ряду.

В Национальном институте рака США был проведен двостадийный скрининг *in vitro* соединений 2.6, 2.8, 2.29, 2.82, 2.86. Соединение 2.8 оказалось настолько активным, что после повторной проверки на скрининговой модели (60 линий опухолей) и подтверждения результата было включено в отчет комитета по биологическим исследованиям.

Фармакологический скрининг проведенный методами in vitro и in vivo позволил выявить „структуры-лидеры” с антиоксидантной (34), антирадикальной (13), гепатопротекторной (2), антиамнестической (4) и противораковой (1) активностью.

**Ключевые слова:** синтез, производные 2-R-4(3Н)хиназолона(тиона), спектральные характеристики, фармакологический скрининг, регрессионный анализ.

**Nikitin V.A. Synthesis, physico-chemical and biological properties of 2-R-4(3H)quinazolone(thione) derivatives. – Manuscript.**

Thesis for candidate’s degree in pharmaceutical sciences in the specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy - Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine, Lviv, 2007.

The thesis is dedicated to search of new biologically active substances among 2-R-4(3Н)quinazolone and 2-R-4(3Н)quinazolinthione derivatives using the methodo­logy of traditional organic synthesis, pharmaceutical screening and regression analysis.

The preparative methods of synthesis were developed and series of new 2-(R-phenyletenyl-2)-, 2-[4-(R1-phenyl)-3-R-butadien-1,3-yl-1]- and other 2-R-4(3H)-quinazolones, 2-(R-phenyl-etenyl-2)quinazolin-(3Н)-4-thiones, 2-(2-R-quinazoline-4-ylthio)-1-R1-ethane(propane-1)-ones, α(β)-(2-R-quinazoline-4-ylthio)carboxylic acids and their functional derivatives were obtained.

The structure of synthesized compounds has been confirmed by phisico-chemical methods (1H NMR, IR-spectroscopy, mass-spectrometry), their purity and individuality was determined by TLC and chromato-mass-spectra.

Pharmacological screening of antiradical, antioxidant, hepatoprotective, antiamnestic, antifungal, antimicrobial, anticancer activity and ability to have action upon oxidative protein modification has been carried out. A group of highly active substances was identified.

The values of descriptor series for investigated compounds were calculated and with a help of regression analysis correlating equations were determined. These equations can be used for prediction of biological activity of the virtual library elements.

**Keywords:** synthesis,2-R-4(3H)quinazolone(thione) derivatives, spectral data, pharmacological screening, regression analysis.

Підписано до друку 24.01.2007. Гарнітура Times New Roman

Папір друкарський. Формат 60×84 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9.

Наклад – 100 прим. Замовлення №3373.

Надруковано з оригінал-макету в типографії

Запорізького державного медичного університету

м.Запоріжжя, пр. Маяковського 24, тел. 34-97-82.

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