

¹Н. Я. Монька, ¹С. В. Василюк, ¹Г. Б. Шиян,
¹А. Нагурська, ²С. І. Коваленко, ¹В. І. Лубенець
¹Національний університет "Львівська політехніка",
 кафедра технології біологічно активних сполук,
 фармації та біотехнології
²Запорізький державний медичний університет,
 кафедра органічної та біоорганічної хімії.
 vlubenets@gmail.com

СИНТЕЗ ХІНАЗОЛІНОВИХ S-ЕСТЕРІВ АРОМАТИЧНИХ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ

© Монька Н. Я., Василюк С. В., Шиян Г. Б., Нагурська А., Коваленко С. І., Лубенець В. І., 2017

З метою пошуку нових перспективних, біологічно активних субстанцій синтезовано хіназолінові S-естери ароматичних та гетероциклічних тіосульфокислот. Проведено взаємодію 4-хлорхіназоліну з натрієвими солями 2-метилбензен-, 4-амінобензен- і 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислот у різних розчинниках за різних температурних умов. Встановлено умови перебігу реакцій заміщення за одним чи усіма реакційними центрами вихідних ди- та трифункціональних солей тіосульфокислот. Будова та індивідуальність синтезованих хіназолінових тіосульфоестерів підтверджена даними ІЧ, ¹H ЯМР спектроскопії, елементним аналізом та методом ТШХ.

Ключові слова: 4-хлорхіназолін, солі тіосульфокислот, тіосульфоестери, гетерилування, нуклеофільне заміщення.

N. Monka, S. Vasylyuk, G. Shiyany, A. Nagurska, S. Kovalenko, V. Lubenets

SYNTHESIS OF QUINAZOLINEESTERS OF AROMATIC AND HETEROCYCLIC THIOSULFOACIDS

© Monka N., Vasylyuk S., Shiyany G., Nagurska A., Kovalenko S., Lubenets V., 2017

For purpose of search of new perspective biologically active substances the quinazolineesters of aromatic and heterocyclicthiosulfoacids have been synthesised. The interact of 4-chloroquinazoline with sodium salts of 2-methylbenzene-, 4-aminobenzene- and 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-6-thiosulfonic acids in different solvents under different temperature conditions have been carried out. The conditions of the course of substitution reactions in one or all of the reaction centers for outgoing di- and trifunctionalized salts of thiosulfoacids have been established. Structure and individuality of synthesized quinazoline thiosulfoesters have been confirmed by IR, ¹H NMR spectroscopy, elemental analysis and by TLC.

Key words: 4-chloroquinazoline, thiosulfoacid salts, thiosulfoesters, heterylation, nucleophilic substitution.

Постановка проблеми. Важливим напрямом розвитку сучасної органічної хімії є розроблення методів синтезу сполук з подальшим вивченням шляхів їх можливого практичного застосування у різних галузях промисловості та медицини. Практичне використання знаходять

природні та синтетичні похідні сульфуровмісних сполук, зокрема, тіосульфоестери, що відомі, як цінні сульфенілюючі реагенти та сполуки з широким спектром та високим індексом біологічної активності і які запропоновані як ефективні засоби захисту рослин, рістрегулятори, біоцидні добавки, консерванти фруктів та овочів, інсектициди, радіопротектори, лікарські засоби.

Особливий інтерес викликає конструювання та синтез біологічно активних субстанцій, що містять у своїй структурі фармакофори різної гетероциклічної природи. Сучасна хімія гетероциклічних сполук є найперспективнішою віткою хімічної науки. Гетероциклічні похідні становлять близько 70 % від арсеналу фармзасобів, що використовуються у лікарській практиці. Проте попри велику кількість препаратів, здатних проявляти корисні властивості, є повністю безпечними та спричиняють однаправлений ефект з точним механізмом дії, сьогодні фактично немає.

Враховуючи високий синтетичний та фармакологічний потенціал похідних тіосульфоєкислот, дуже актуальним є конструювання систем, які б містили у своєму складі різноманітні поєднання тіосульфонатного фрагмента з гетероциклічними системами, оскільки це призведе до виникнення нової чи модифікації існуючої біологічної активності.

У цьому аспекті досліджень значна увага зосереджена на хімії хіназолінів, що є бензоконденсованими піримідинами. Це великою мірою зумовлено високою біологічною активністю природних сполук вище від згаданого ряду та їх синтетичних аналогів. У медичну практику введений ряд похідних хіназоліну як: антигіпертензивні препарати (празосин, тримазосин, афлузосин, кетансерин), діуретики (фенквізон, хінетазон), гіпнотики та седативи (метаквалон, меклоквалон), мускульний релаксант (афлоквалон), анальгетик і протизапальний засіб (проквазон) тощо.

Досліджуючи у подальшому продукти взаємодії цього біологічно активного фрагмента з різними сульфуровмісними компонентами, можна виявити нові сполуки з фармацевтично значущими властивостями.

Перспективними у плані практичного використання можуть стати 4-хіназолінтіосульфонатні похідні, оскільки вони матимуть реакційноздатну тіосульфонатну групу, що уможливить за її допомогою вводити тіохіназоліновий фрагмент у різні нуклеофільні структури та динамічно модифікувати їх будову.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Багато описаних сучасних досліджень похідних хіназолінів розглядають різнобічну біологічну активність, зокрема серед похідних хіназоліну знайдено біологічно активні речовини, які проявляють антимікробну [1], фунгіцидну, протималярійну [2], протиракову [3,4], протизапальну, анальгетичну, снодійну, гіпотензивну, ранозагоювальну, адреноблокувальну, кардіопротекторну, антигіпоксичну [5], протисудомну [6], протиішемічну та інші види біологічної активності [7].

Хіназоліндіони проявляють активність щодо лейкемії у мишей [8]. Встановлено, що похідні камфорної кислоти з хіназолін-4-оновим фрагментом мають гіпоглікемічну активність [9]. Учені із Запорізького державного медичного університету виявили протипухлинну активність та цитотоксичність похідних хіназоліну та конденсованих їх аналогів [10].

Відомо, що основність хіназоліну (рКа 3,5) є вища за основність самого піримідину (рКа 1,2), електронна густина на атомах нітрогену 1,3-хіназоліну фактично рівномірна [7]. Враховуючи це, можна вважати, що 4- хлорхіназоліни – високо реакційні сполуки, які легко вступають у реакції нуклеофільного заміщення і можуть бути використані як вихідні продукти для синтезу різноманітних біологічно активних сполук.

Мета роботи – синтезувати нові хіназолінові S-естери ароматичних та гетероциклічних тіосульфоєкислот. Дослідити особливості перебігу взаємодії 4-хлорхіназоліну з біфункціональною натрієвою сіллю 4-амінобензентіосульфоєкислоти та солями гетероциклічної 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоєкислоти.

Експериментальна частина. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (запресовка у таблетках з KBr); спектри ^1H ЯМР записано на спектрометрі Bruker Avance DRX-500

(хімічні зсуви ^1H виражені у δ -шкалі щодо тетраметилсилану, розчинник DMSO- D_6 , а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ і елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

S-Хінозалін-4-іловий естер 2-метилбензентіосульфоїкислоти 3

До розчину 0,5 г (0,003 моль) 4-хлорхіназоліну **1** у 20 мл диметилсульфоксиду додавали 0,94 г (0,0045 моль) натрієвої солі 2-метилбензентіосульфоїкислоти **2**, за температури 20 °С. Витримували протягом 3 год за температури кипіння реакційної маси (180 °С). Цільовий тіосульфоестер виділяли висадженням з реакційної маси льодяною водою. Осад, що випав, відфільтровували, сушили. Вихід тіосульфоестеру **3** 0,41 г (43 %).

S-Хінозалін-4-іловий естер 4-амінобензентіосульфоїкислоти 5

За температури 20 °С до розчину 0,5 г (0,003 моль) 4-хлорхіназоліну **1** у 20 мл диметилсульфоксиду поступово додавали 0,9 г (0,0045 моль) натрієвої солі бензентіосульфоїкислоти **4**. Реакційну масу витримували 3 год під час нагрівання до 85 °С. Осад цільового тіосульфоестеру **5** отримали висадженням з реакційної маси льодяною водою. Осад, що випав, відфільтровували та сушили. Вихід тіосульфоестеру – **5** 0,53 г (58 %).

S-хінозалін-4-іловий естер 4-(хіназолін-4-іламіно)-бензентіосульфоїкислоти 6

До розчину 1,0 г (0,006 моль) 4-хлорхіназоліну **1** у 20 мл диметилсульфоксиду за температури 20 °С постадійно додавали 0,64 г (0,003 моль) натрієвої солі 4-амінобензентіосульфоїкислоти **4** та прикрапували 0,41 мл (0,3 г, 0,003 моль) триетиламіну. Реакційну масу нагрівали до температури кип'ятіння, витримували 3 год. Цільовий тіосульфоестер **6** виділяли виливанням реакційної маси на лід. Осад, що випав, відфільтровували та сушили. Отримали продукт жовтого забарвлення. Вихід тіосульфоестеру **6** з $T_{\text{топл.}}$ 205–209 °С становив 0,45 г (34 %).

S-Хінозалін-4-іловий естер 1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін 6-тіосульфоїкислоти 8

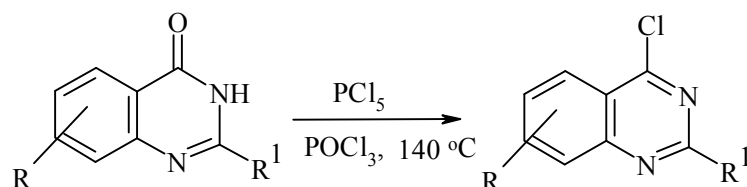
До розчину 0,5 г (0,003 моль) 4-хлорхіназоліну **1** у 20 мл диметилсульфоксиду додавали (0,0045 моль) відповідної натрієвої солі **7b** за температури 20 °С. Витримували протягом 3 год за температури кипіння реакційної маси (180 °С). Цільовий продукт виділяли висадженням з реакційної маси льодяною водою. Осад, що випав, відфільтровували і сушили. Вихід тіосульфоестеру **8** становив 0,44 г (38 %).

S-хінозалін-4-іловий естер 2,3-біс(хіназолін-4-ілокси)-хіноксалін-6-тіосульфоїкислоти 9

До розчину 0,56 г (0,002 моль) натрієвої солі **7a** додавали (0,004 моль) хлоридної кислоти поступово додавали 1,0 г (0,006 моль) 4-хлорхіназоліну **1** у 20 мл диметилсульфоксиді за температури 20 °С та прикрапували 0,55 мл (0,40 г, 0,004 моль) триетиламіну. Реакційну масу нагрівали до температури кипіння, витримували 5 діб. Хід реакції контролювали по ТШХ. Реакційну масу охолоджували, виливали на лід, осад **9**, який випадав, відфільтровували та сушили на повітрі. Вихід естеру **9** з $T_{\text{топл.}}$ = 285–287 °С становить 1,68 г (43 %).

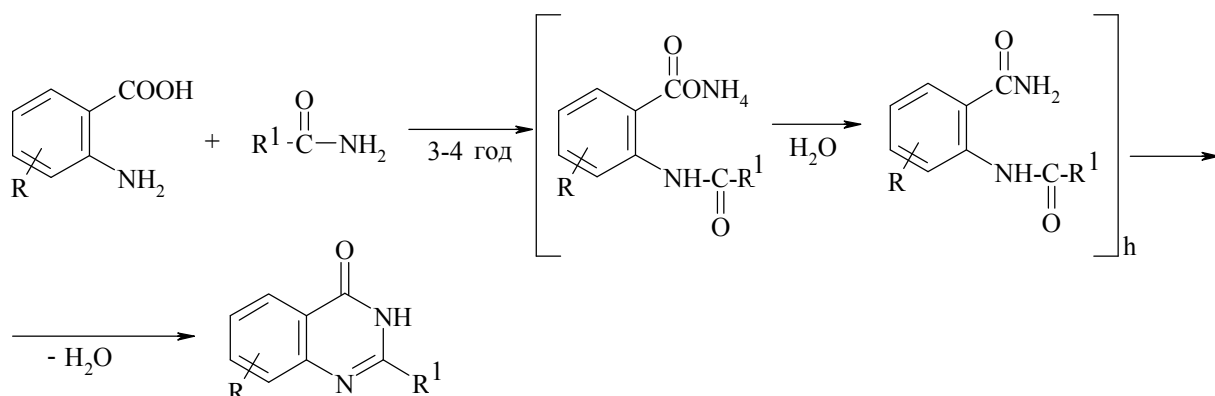
Обговорення результатів. Для введення 4-хіназолінового фрагмента у тіосульфонатні структури як об'єкти дослідження вибрано 4-хлор- та 4-тіохіназоліни.

Відомо, що 4-хлорхіназолін та його похідні отримують з відповідних хіназолонів-4 взаємодією з фосфорил хлоридом та пентахлоридом фосфору.



Своєю чергою, загальним методом синтезу хіназолону-4 та його похідних є метод Німентовського, який полягає у нагріванні о-амінобензойної кислоти з надлишками амідів алкіл-(арил) карбонових кислот до температури 120 °С [11]. Нагріванням антранілової кислоти, її алкіл-

алкокси-, галоген-, нітро- і трифторметилзаміщених з амідами синтезовано хіназолон-4 та його похідні. Детальне вивчення реакції Німентовського показало [12], що на першій стадії утворюється амонієва сіль ацильного похідного антранілової кислоти. У подальшому, під впливом високої температури утворюється амід ацилантранілової кислоти, який втрачає воду і перетворюється у відповідний хіназолон-4.

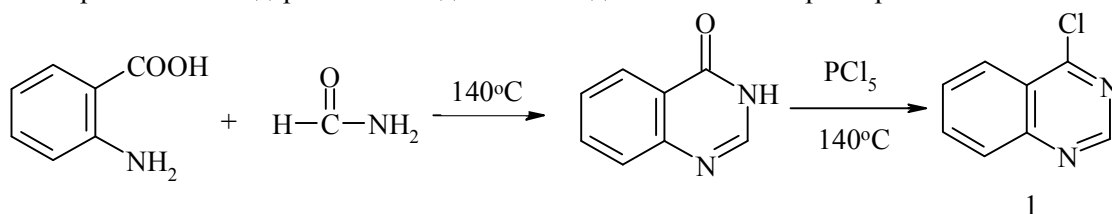


4-Хлорхіназолін легко взаємодіє з нуклеофільними реагентами, а саме: о-, м-, п-амінобензойними, п-аміносаліциловою, п-амінометилбензойною, N-метил-(феніл-) антраніловою кислотами. Реакція легко відбувається у більшості розчинників, зокрема у воді, спиртах, ацетоні, діоксані, ДМФА, водних розчинах лугів [7].

У випадку взаємодії 4-хлорхіназоліну з N-метил- та N-фенілантраніловою кислотою у середовищі диметилформаміду час проведення реакції подовжується, що можна пояснити просторовими перешкодами і менш вираженими нуклеофільними властивостями аміногрупи у випадку N-фенілантранілової кислоти [7].

Оскільки 4-хлорхіназолін **1** легко взаємодіє з нуклеофільними реагентами, ми здійснили синтез 4-хіназолінових естерів тіосульфокислот **2**, **4**, **7a**, **6** взаємодією сполуки **1** з відповідними солями тіосульфокислот.

4-Хлорхіназолін **1** одержаний за відомою методикою такими перетвореннями:



У попередній роботі був описаний синтез деяких хіназолінових естерів 4-заміщених бензен-тіосульфокислот [13]. У продовження зазначених досліджень ми провели взаємодію 4-хлорхіназоліну **1** з натрієвими солями 2-метил- та 4-амінобензен- і 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислот у різних розчинниках та за різних температурних умов.

Необхідно відзначити, що під час використання таких розчинників, як вода та спирти, крім основних продуктів реакції, утворюють також продукти нуклеофільного заміщення з розчинниками, а саме: хіназолон-4 та 4-алкоксихіназолони [14], тому для запобігання можливій взаємодії 4-хлорхіназоліну з полярними органічними розчинниками взаємодію солей тіосульфокислот проводили у неполярних розчинниках: ацетоні, діоксані, ТГФ за кімнатної температури та під час кип'ятіння.

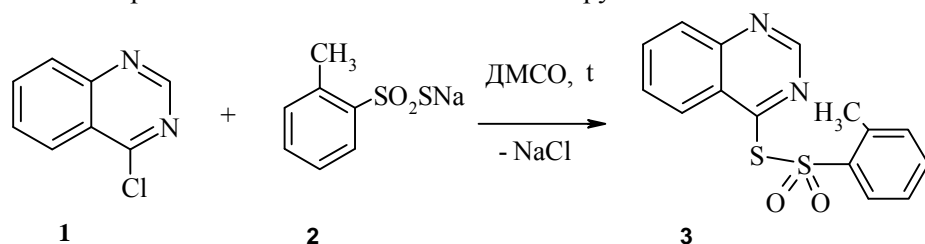
Ці досліди теж виявилися малоефективними, очевидно внаслідок того, що реакція відбувалася у гетерогенній системі (солі тіосульфокислот погано розчинні у вказаних розчинниках).

В подальшому, як розчинник був використаний ДМСО, у якому і використані солі тіосульфокислот **2**, **4**, **7a**, **6** і 4-хлорхіназолін **1** є розчинними.

За вивчення взаємодії натрієвої солі 2-метилбензентіосульфокислоти **2** з 4-хлорхіназоліном **1** використовували невеликий надлишок цієї солі, при цьому її сухою

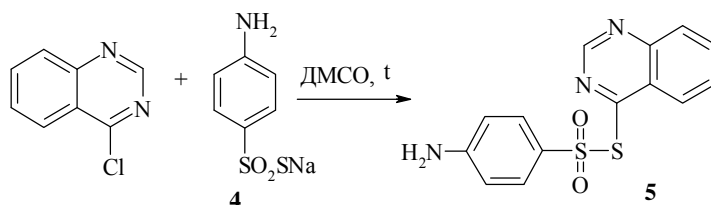
поступово додавали до розчину сполуки **1** у ДМСО за кімнатної температури з подальшим кипінням реакційної маси протягом 3 год.

Утворення цільового продукту контролювали за допомогою ТШХ. Сполуку **3** виділяли висадженням з реакційної маси льодяною водою. Відсутність домішки вихідного 4-хлорхіназоліну **1** перевіряли якісною пробою Бельштейна на наявність хлору.

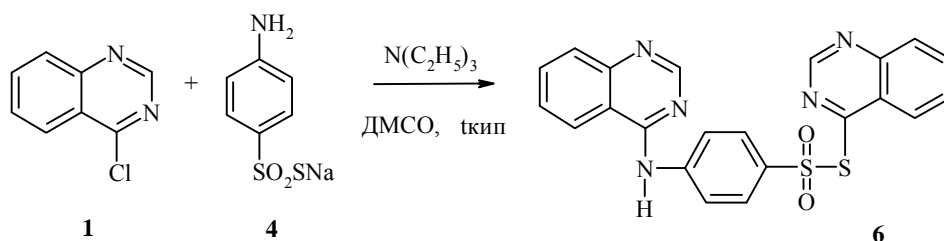


Взаємодія біфункціональної натрієвої солі 4-амінобензентіосульфокислоти **4** з 4-хлорхіназоліном **1** може відбуватися або лише за тіосульфатним фрагментом, або за двома нуклеофільними центрами – тіосульфатною і аміногрупами. Напрямок взаємодії можна провести реакцією.

У разі використання еквівалентного мольного співвідношення тіосульфату **4** і 4-хлорхіназоліну **1** та нагрівання реакційної суміші у ДМСО до 85 °С з реакційної маси висадженням льодяною водою виділено продукт монозаміщення **5** з виходом 58,3 %.



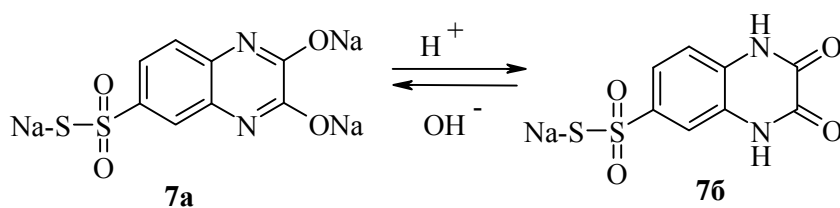
Під час проведення зазначеної взаємодії за співвідношення реагентів натрієва сіль 4-амінобензентіосульфокислоти **4**: 4-хлорхіназолін **1** – 1:2 в ДМСО у присутності триетиламіну і кип'ятіння відбувається дизаміщення з утворенням S-хіназолін-4-ілового естеру 4-(хіназолін-4-іламіно)-бензентіосульфокислоти **6**.



Високотопку кристалічну сполуку **6** жовтого кольору отримано з виходом 34,4 % висадженням льодом з реакційної маси.

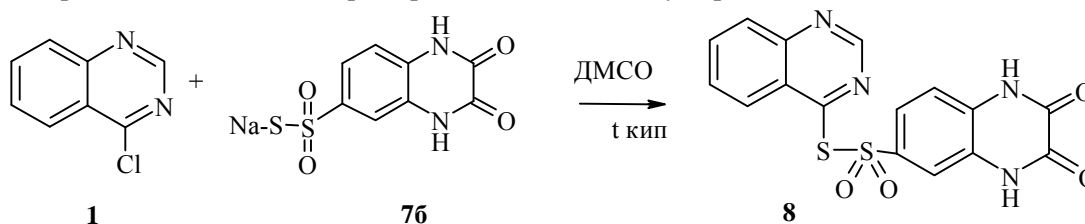
Важливими структурами для створення нових лікарських субстанцій є хіноксалінони, оскільки проявляють широкий спектр біологічної активності, зокрема, відомими є їхні антидіабетичні, протипухлинні і протівірусні ефекти, зокрема їхня дія проти ретровірусів, таких як ВІЛ [19, 20].

Відомо, що під час одержання солей лужних металів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти завдяки лактім-лактамній таутомерії можна виділити солі двох видів **7 а**, **б**, які можуть бути взаємно перетворені одна в одну [21].

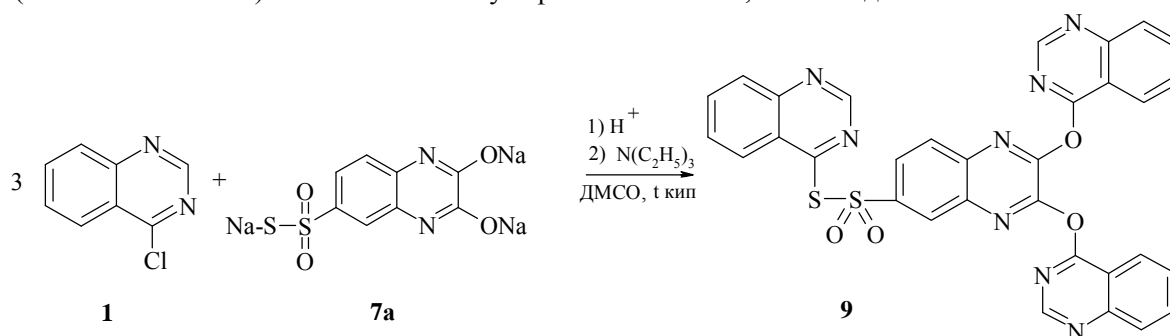


Для синтезу 4-хіназолінових естерів похідних хіноксалінової тіосульфокислоти ми відтворили описані методики синтезу тіосульфонатів **7 а, б** та провели їхню взаємодію з різним мольним співвідношенням 4-хлорхіназоліну **1**.

У разі взаємодії тіосульфонату **7 б** з 4-хлорхіназоліном **1** в еквівалентних мольних співвідношеннях реагентів у ДМСО під час кип'ятіння з виходом 38 % одержано S-хіназолін-4-іловий естер 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідро-хіноксалін-6-тіосульфокислоти **8**.



Гетерилування натрієвої солі 2,3-натрійдіоксохіноксалін-6-тіосульфокислоти **7 а** проводили у ДМСО з попереднім перетворенням її *in situ* у натрієву сіль 2,3-гідросихіноксалін-6-тіосульфокислоти з додаванням розрахованої кількості хлоридної кислоти. За співвідношення реагентів тіосульфонат **7 а**: 4-хлорхіназолін – 1:3 у присутності триетиламіну та кип'ятіння реакційної маси протягом 5 діб отримано продукт тризаміщення – S-хіназолін-4-іловий естер 2,3-біс (хіназолін-4-ілокси)-хіноксалін-6-тіосульфокислоти **9** з 43,4 % виходом.



Будова та індивідуальність тіосульфоестерів **3, 5, 6, 8, 9** підтверджена даними ІЧ, ¹Н ЯМР спектроскопії, елементним аналізом та методом ТШХ (табл. 1, 2).

ІЧ-спектри одержаних сполук містять інтенсивні смуги поглинання, характерні для SO₂ групи тіосульфонатного фрагмента при 1112–1168 і при 1316–1380 см⁻¹. За рахунок впливу хіназолінового ядра відбувається зміщення смуг поглинання SO₂ групи у високочастотнішу область, а смуга поглинання C-Cl, що характерна для 4-хлорхіназоліну в області 780 см⁻¹, у цільових тіосульфоестерах відсутня.

Таблиця 1

Характеристики синтезованих сполук **3, 5, 6, 8, 9**

№ спол	Вихід, %	T _{топл.} , °C	Знайдено, % Обчислено, %				Брутто-формула	R _f
			C	H	N	S		
3	43%	268-271	<u>56,75</u>	<u>3,78</u>	<u>8,72</u>	<u>20,10</u>	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂	0,74
			56,94	3,82	8,85	20,26		
5	58%	268-271	<u>51,03</u>	<u>3,58</u>	<u>13,42</u>	<u>17,04</u>	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	0,81
			51,13	3,63	13,76	21,00		
6	34%	220-222	<u>59,24</u>	<u>3,28</u>	<u>15,52</u>	<u>15,54</u>	C ₂₂ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	0,52
			59,32	3,37	15,73	14,38		
8	38%	205-209	<u>49,52</u>	<u>2,54</u>	<u>14,36</u>	<u>15,95</u>	C ₁₆ H ₁₀ N ₄ O ₄ S ₂	0,78
			49,73	2,60	14,49	16,59		
9	43%	259-262	<u>57,54</u>	<u>2,81</u>	<u>16,75</u>	<u>10,79</u>	C ₃₂ H ₁₈ N ₈ O ₄ S ₂	0,71
			57,83	2,86	16,86	9,97		

Дані ІЧ та ¹Н ЯМР спектроскопії сполук 3, 5, 6, 8, 9

№ сп.	ІЧ спектр, частота поглинання ν , cm^{-1}	¹ Н ЯМР спектр, хімічний зсув δ , м.д.
3	1618, 1604, 1556, 1532, 1496 (Ar); 1342, 1112 (SO ₂).	2.38 (3H, s, CH ₃), 7.45 - 7.60 (3 H, m, CH), 7.65 - 7.75 (3 H, m, CH), 7.88 (1 H, d, J=7.50 Hz, CH), 8.16 (1 H, d, J=8.10 Hz), 8.96 (1H, s, H-2),
5	3504, 3536 (NH ₂); 1616, 1560, 1540, 1496, 1432 (Ar); 1376, 1144 (SO ₂).	6.68 (2H, s, NH ₂), 7.66 (2H, d, J=8, H-3Ph, 5Ph); 7.75 (2H, d, J=8, H-2Ph, 6Ph); 7.84 (1H, t, J=7.8, H-6); 7.94 (1H, d, J=7.6, H-8); 8.16 (1H, t, J=7.6, H-7); 8.72 (1H, d, J=7.8, H-5); 8.92 (1H, s, H-2);
6	3368 (NH); 1616, 1564, 1532(Ar); 1380, 1168 (SO ₂)	7.47 - 7.61 (m, 2 H) 7.68 - 7.82 (m, 2 H) 7.87 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 7.98 - 8.12 (m, 5 H) 8.20 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.85 (s, 1 H)
8	3192 (NH); 1696 (CO); 1628; 1608, 1554, 1542 (Ar); 1320, 1136, (SO ₂);	7.47 - 7.62 (m, 2 H) 7.72 (d, J=6.90 Hz, 1 H) 7.76 - 7.83 (m, 1 H) 7.84 - 7.92 (m, 3 H) 8.02 (s, 1 H) 8.20 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H)
9	1602, 1584, 1556 (Ar); 1316 _{γ_{as}} , 1148 _{γ_s} (SO ₂);	7.44 - 7.62 (m, 6 H) 7.72 (d, J=6.90 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=7.50 Hz, 2 H) 8.08 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 8.16 - 8.31 (m, 3 H) 8.42 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.23 (s, 2 H)

Висновки:

1. Запропоновано підхід до синтезу перспективних нітрогеновмісних гетероциклічних тіосульфоестерів гетерилуванням солей ароматичних та гетероциклічних тіосульфоокислот 4-хлорхіназоліном.
2. Вперше одержано невідомі раніше хіназолінові S-естери ароматичних та гетероциклічних тіосульфоокислот.
3. Досліджено гетерилування ди- та трифункціональних солей тіосульфоокислот з 4-хлорхіназоліном та встановлено умови перебігу реакцій заміщення за одним чи усіма реакційними центрами вихідних солей тіосульфоокислот.

1. Shiba S. A. *Synthesis and antimicrobial activity of some bis-quinazoline derivatives* / Shiba S. A. el-Khamry A. A., Shaban M. E., at all. // *Pharmacie*. – 1997. – Vol. 52, No. 3. – P. 189–1942. Werbel L. M. *Synthis and antimalarial and antitumor effects of 2-Amino-4-(hydrazine and hydro [yamino]-6-[(aryl thio]-quinazolines* / Werbel L. M., Degnan M. J. // *J. Med. Chem*. – 1987. – Vol. 30, No. 11. – P. 2151–2154.

3. Ward W. H. *Kinetic characteridtics of ICI D1694: a quinazoline antifolate which inhibits thymidylate synthase* / Ward W. H., Kimbell R., Jackman A. L. // *Biochem Pharmacol*. – 1992. – Vol. 43, No. 9. – P. 2029–2031.

4. Fujiwara N., *Quinazoline derivates suppress nitric oxide production by macrophages through inhibition of NOS II gene expression* / Fujiwara N., Okado A., Seo H. G. at all. // *FEBS Lett*. – 1996. – Vol. 395. – No. 2-3. – P. 299–303.

5. L. Antipenko. *Synthesis of New 2Thio [1,2,4] triazolo [1,5-c] quinazoline Derivatives and Its Antimicrobial Activity* / L. Antipenko, A. Karpenko, S. Kovalenko, A. Katsev, E. Komarovska-Porokhnyavets, V. Novikov, A. Chekotilo // *Chem. Pharm. Bull*. – 2009. – Vol. 57, No. 6. – P. 580–585.

6. Волжина Я. Н. *Сердечно-сосудистые хиназолиновые средства (обзор)* / Волжина Я. Н., Яхонтов Л. Н. // *Хим.-фарм. журнал*. – 1987. – Т. 16. – С. 1175–1185.

7. Коваленко С. І. *“Синтез, перетворення, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних хіназолону-4 та 4-амінохіназоліну” дис. ... д-ра фарм. наук. – Запоріжжя, 2000. – С. 389.*

8. Giorgi-Renault S., *Heterocyclic quinones XIII. Dimerization in the series of 5,8-quinazolinediones: Synthesis and anti tumor effects of bis (4-amino-5,8-quinazolinediones)* / Giorgi-Renault S., Renault J., Baron M., Gebel-Servolles, P. Delic J., Cros S., Paoletti C., // *Chem. Pharm. Bull*. – 1988. – No. 36 (10). – P. 3933–3947.

9. Є. О. Цапко. *Дослідження гіпоглікемічної активності та гострої токсичності похідних (±)-*

камфорої кислоти з хіназолін-4-оновим фрагментом / Є. О. Цапко, І. С. Гриценко, Л. М. Ма-лоштан, І. О. Тимошина, К. М. Ситнік, Л. В. Яковлева, О. М. Шаповал // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2013. – № 3 (13). – С. 106–108. 10. Білий А. К. Дослідження цитотоксичності та протипухлинної активності похідних хіназоліну та йогок онденсованих аналогів. / Білий А. К., Коваленко С. І., Кацев А. М., Холодняк С. В., Федотова О. С. // *Запорозький медичний журнал*. – 2012. – № 4 (73). – С. 60–64. 11. Niementowski St. *Synthesen von Chinacolin Verbindungen* / Niementowski St. // *J. prakt. Chem.* – 1985. – Bd. 51, No. 2. – P. 564–572. 12. M. F. Brown. *Novel CCR1 antagonists with improved metabolic stability* / M. F. Brown, M. Avery, W. H. Brissette [et al.] // *Bioorg. med. chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, No. 9. – P. 2175–2179. 13. N. Ya. Monka. *Reaction of 4-chloroquinazoline with arenesulfonothioic acid salts* / N. Ya. Monka, S. V. Vasylyuk, V. I. Lubenets, S. I. Kovalenko, V. P. Novikov // *Russian journal of organic chemistry*. – 2013. – Vol. 49, No. 12. – P. 1857–1858. 14. Синяк Р. С. *Синтез, превращения, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных хиनाзолина*: дис. ... д-ра фарм. наук. – Запорожье. – 1989. – 403. 15. C. J. Abraham. *Catalytic, Enantioselective Bifunctional Inverse Electron Demand Hetero-Diels-Alder Reactions of Ketene Enolates and o-Benzoquinone Diimides* / C. J. Abraham, D. H. Paull, M. T. Scerba [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128, No. 41. – P. 13370–13371. 16. Lodygin D. *Induction of the Cdk inhibitor p21 by LY83583 inhibits tumor cell proliferation in a p53-independent manner* / D. Lodygin, A. Menssen, H. Hermeking // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 1717–1727. 17. В. І. Лубенець. *Синтез та властивості S-естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти* / В. І. Лубенець, С. В. Василюк, О. В. Гой, С. О. Бут, О. М. Чернега, В. П. Новіков // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2007. – Т. 5, Вип. 3(19). – С. 56–63.