

Н. Я. Монька, С. В. Василюк, А. В. Наконечна,
Д. Б. Баранович, Г. Б. Шиян, В. І. Лубенець
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

СИНТЕЗ S-ЕСТЕРІВ 4-ФТАЛІМІДОМЕТИЛБЕНЗЕНТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ

© Монька Н. Я., Василюк С. В., Наконечна А. В., Баранович Д. Б., Шиян Г. Б., Лубенець В. І., 2015

З метою пошуку нових біологічно активних субстанцій лікарських і ветеринарних препаратів синтезовано естери 4-фталідометилбензентіосульфокислоти. Сульфохлоруванням N-бензилфталіміду надлишком хлорсульфонової кислоти отримано суміш ізомерних сульфохлоридів. Для розділення суміші ізомерних сульфохлоридів розроблено методику, яка основана на різній розчинності сполук у тетрахлорметані. На основі даних віртуального фармакологічного скринінгу (PASS), синтезованих під час досліджень сполук, виявлено перспективні напрямки їх експериментальних біологічних досліджень.

Ключові слова: N-бензилфталімід, сульфохлорид, естерів 4-фталідометилбензентіосульфокислоти, віртуальний фармакологічний скринінг.

The synthesis of the 4-phthalimidomethylbenzenthiosulfoacid esters has been carried out aimed at searching for new biologically active substances of medicinal and veterinary drugs. N-benzylphthalimide has been sulfochlorinated with chlorosulfonic acid excess and a mixture of isomeric sulfochlorides has been obtained. In order to separate a mixture of isomeric sulfochlorides, a method has been elaborated based on different character of compounds solubility in the tetrachlormethan. Based on the data of virtual pharmacological screening (PASS) of the compounds synthesized as a part of the study, promising directions of their experimental biological studies have been recognised.

Key words: N-benzylphthalimide, sulfochloride, 4-phthalimidomethylbenzenthiosulfoacid esters, virtual pharmacological screening.

Постановка проблеми. Одним із напрямків пошуку ефективних біологічно активних сполук для створення нових субстанцій лікарських, ветеринарних засобів і пестицидів є аналоговий синтез з врахуванням фармакологічних властивостей вже відомих активних речовин. Найчастіше синтезують структури, близькі до вже відомих речовин з певними корисними властивостями. З огляду на це, перспективними є S-естери 4-ациламінометилбензентіосульфокислот, які насамперед цікаві як найближчі аналоги S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот – сполук з вираженою протимікробною активністю [1, 2] та алкілових естерів 4-амінобензентіосульфокислоти, котрі теж проявляють широкий спектр антимікробної дії, зокрема відзначаються високою бактерицидною і фунгіцидною активністю [3, 4]. Крім того, відомо, що антибактеріальний препарат широкого спектра дії – Мафенід, діючою субстанцією якого є 4-амінометилбензенсульфамід, на відміну від відомих сульфаніламідних препаратів ефективний і по відношенню до анаеробних бактерій і збудників газової гангрені. Зокрема, мафенід ацетат застосовують при лікуванні інфікованих опіків, гнійних ран, пролежнів, трофічних язв [5].

Ацилювання аміногрупи інколи приводить до повної втрати біологічної активності субстанцій. Проте в деяких випадках, як, наприклад, у фталазолу, власне ацилювання аміногрупи забезпечує стабільність субстанції при доставці її до місця призначення [5].

З метою пошуку нових перспективних антимікробних субстанцій, що діють як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії, зокрема на анаеробні та збудники різних гнійних процесів, актуальним є синтез невідомих раніше S-естерів 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти. Разом з тим, одержання вказаних об'єктів безперечно доцільне, оскільки надає можливість проведення порівняльних експериментальних досліджень спектра біологічної дії S-естерів 4-ациламіно- і 4-амінобензентіосульфоїкислот з метою встановлення закономірностей “будова-біологічна активність” для вказаних рядів естерів тіосульфоїкислот.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Аналізуючи літературні дані про способи одержання S-естерів тіосульфоїкислот та їх властивості, слід зазначити, що естери тіосульфоїкислот є цінними реагентами, які можуть використовуватись для одержання сульфуровмісних органічних сполук [6,7]. Вони взаємодіють як з нуклеофілами так і з електрофілами, що дозволяє використовувати їх для синтезу сполук із зв'язками S-C, S-S, S-P, S-N, S-O, S=O. S-естери тіосульфоїкислот, будучи більш стабільними і доступними у порівнянні з іншими сульфенілюючими реагентами, а саме сульфенілгалогенідами можуть замінити їх у реакціях сульфенілювання.

Відомі методи одержання S-естерів тіосульфоїкислот можна розділити на кілька основних типів, зокрема: окислювально-відновні процеси сульфуровмісних сполук різних ступенів окиснення [8], пряме введення в молекулу тіосульфонатної групи як нуклеофілу [9,10] та сульфенілювання тіолів [11]. Неоднозначність перебігу реакції окиснення, складність отримання вихідних дисульфідів асиметричної будови та утворення суміші ізомерних кінцевих продуктів обмежує застосування окиснювально-відновних процесів. Пряме введення в молекулу тіосульфонатної групи як нуклеофілу, що здійснюється алкілюванням та гетерилуванням лужних солей тіосульфоїкислот в різних розчинниках є одним з найрезультативніших методів синтезу алкілових, алкілзаміщених та гетероциклічних естерів тіосульфоїкислот.

Мета роботи – синтезувати нові S-естери 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти, дослідити особливості перебігу реакцій сульфхлорування N-бензилфталіміду, окисдно-відновної взаємодії сульфохлоридів із сульфідом натрію, алкілювання та гетерилування натрієвої солі 4-фталімідобензентіосульфоїкислоти та сульфенілювання гетероциклічних тіолів. Здійснити прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів.

Експериментальна частина. ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (запресовка в таблетках з KBr); спектри ^1H ЯМР записано на спектрометрі Bruker Avance DRX-500, (хімічні зсуви ^1H виражені в δ - шкалі відносно тетраметилсилану, розчинник DMSO- D_6 , а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТПХ і елементним аналізом виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Комп'ютерне прогнозування біологічної активності сполук здійснено за допомогою програми PASS [12].

4-Фталімідометилбензенсульфохлорид (4)

До 28 мл (0,4 моль) хлорсульфонової кислоти при температурі 0–(-5)°C та інтенсивному перемішуванні додавали 10 г (0,04 моль) бензилфталіміду. Після 1 годинної витримки при температурі 0–5°C суміш нагрівали до 70 °C та витримували 1,5 год. Реакційну масу охолоджували і виливали на лід. Осад фільтрували і промивали холодною водою. З отриманої суміші ізомерних сульфохлоридів продукт (5) вимивали тетрачлоретаном, розчинник видаляли у вакуумі. Вихід орто-сульфохлориду (5) 1,48 г (11 %). Білий осад пара-ізомеру (4) сушили на повітрі. Вихід 8,66г (65 %).

Натрієва сіль 4-фталімідометилбензенсульфоїкислоти (6)

До 11,5 г (0,048 моль) розчину $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в 20 мл води при температурі $-5\pm 0^\circ\text{C}$ та інтенсивному перемішуванні додавали 10,0 г (0,029 моль) сульфохлориду (4). Після 1 годинної витримки при охолодженні реакційну масу нагрівали до 60 °C та витримували 1 год (рН 9-10). Додавали 5г активованого вугілля і ще витримували при нагріванні 5 хв, після чого фільтрували.

Фільтрат випарювали до 2/3 попереднього об'єму, охолоджували. Осад, що випав, фільтрували, промивали ізопропанолом. Вихід кристалічного продукту білого кольору 8,57г (80 %).

Загальна методика синтезу алкілових S-естерів 4-фталімідометилбензенсульфокислоти (7а-в). До розчину 2,0 г (0,005 моль) тіосульфонату (6) в водному ацетоні при кімнатній температурі додавали (0,005 моль) алкілюючого реагенту. Реакційну масу витримували при кімнатній температурі певний час, залежно від реакційної здатності алкілюючого реагенту. Ацетон відганяли потоком повітря, осад, що випав відфільтровували, промивали водою.

Хіназоліновий S-естер 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти (8).

До розчину (0,003 моль) 4-хлорхіназоліну в ДМСО поступово додавали (0,0045 моль) солі тіосульфокислоти (6). Реакційну суміш кип'ятили 3 год, охолоджували і виливали на подрібнений лід. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою, сушили на повітрі, перекристалізували з ДМФА.

Бензімідазольний S-естер 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти (9).

До розчину натрієвої солі 2-меркаптобензімідазолу попередньо приготованої з 0,88г (0,0059 моль) відповідного тіолу, 0,24г (0,0059 моль) NaOH і 10 мл води при кімнатній температурі поступово додавали розчин 2 г (0,0059 моль) сульфохлориду (4) в 50 мл ацетону. Реакційну масу витримували в цих умовах протягом 2 г один при перемішуванні. Осад відфільтровували, промивали водою, одержували 1,6 г (60 %) кристалічного продукту (9) білого кольору.

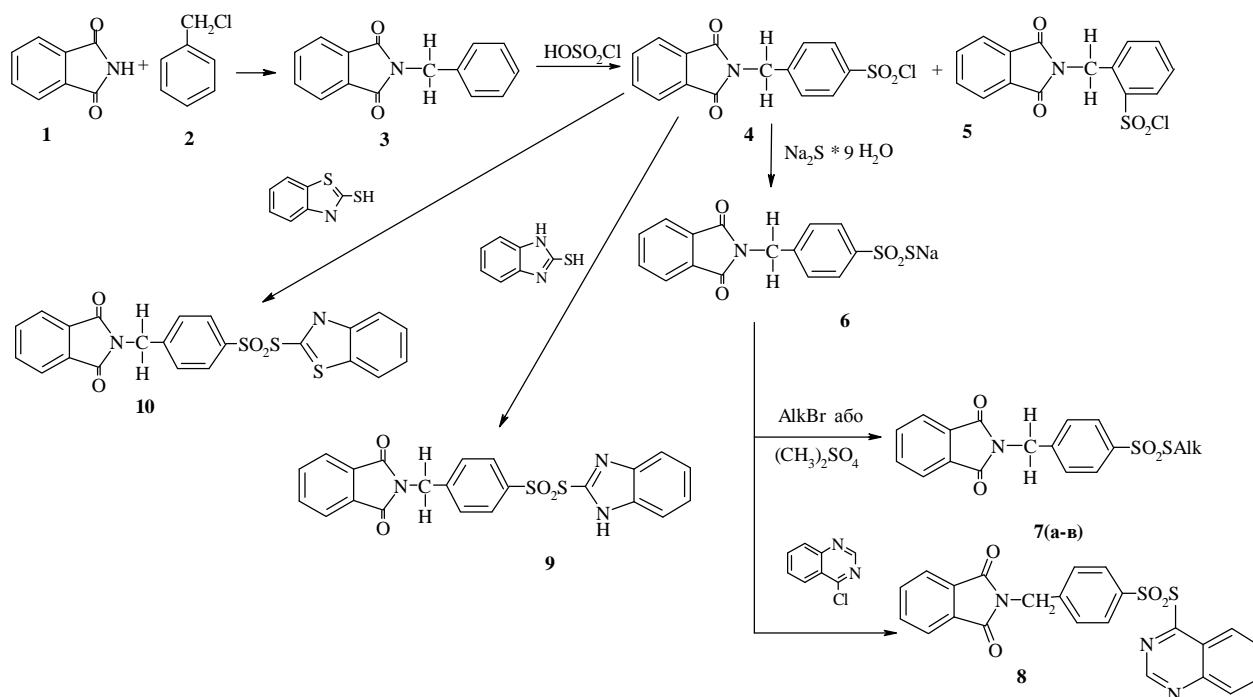
Бензтіазольний S-естер 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти (10).

Аналогічно попередній методиці з 0,99 г (0,0059) 2-меркаптобензтіазолу і 2 г (0,0059 моль) сульфохлориду (4) отримали 1,71г (62 %) білого кристалічного продукту (10).

Гідразіноліз 4-фталімідометилбензенсульфаміду

Гідразіноліз проводили в етанолі кип'ятінням реакційної маси. При охолодженні суміші утворювався желатиноподібний осад, який відділяли і додатково обробляли надлишком хлоридної кислоти. Утворений при цьому фталілгідрозид відфільтровували і промивали водою. Фільтрат та попередній спиртовий розчин об'єднували, підкисляли хлоридною кислотою та одержували гідрохлорид 4-амінометилбензенсульфаміду.

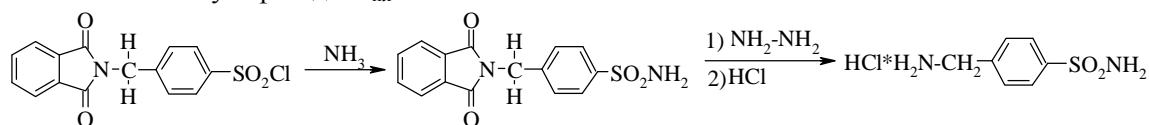
Обговорення результатів. Синтез S-естерів 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти здійснено нами з бензилфталіміду за такою схемою перетворень:



Вихідний фталімід (1) одержували за відомою методикою [13] нагріванням фталевого ангідриду з водним розчином аміаку. Своєю чергою, бензилфталімід (3) синтезували взаємодією фталіміду (1) з бензилхлоридом (2) та безводним калій карбонатом при нагріванні до 180 °С [13].

Відомості про сульдохлорування бензилфталіміду в літературі є дуже обмеженими [14] і фізико-хімічні константи 4-фталімідометилбензенсульфхлориду відсутні. З огляду на це, нами розроблено методику сульдохлорування бензилфталіміду (3) п'ятикратним надлишком хлорсульфонової кислоти при охолодженні (0-5°C) з подальшим нагріванням до 65–70 °С.

Дослідженнями встановлено, що сульдохлорування бензилфталіміду (3) хлорсульфоновою кислотою відбувається з утворенням суміші пара- та ортосульдохлоридів, які розділено завдяки їх різній розчинності в тетрахлорметані та виділено в індивідуальному вигляді у співвідношенні 6:1. Індивідуальність сульдохлоридів (4, 5) підтверджена методом ТШХ та ¹H ЯМР спектроскопією. Крім того, синтезований 4-фталімідометилбензенсульфхлорид (4) ідентифікували перетворенням в амід з подальшим деацилюванням аміду гідразингідратом у відомий гідрохлорид 4-амінометилбензенсульфамід з T_{пл} 250°C.



Оксидно-відновною взаємодією з водним розчином сульфіді натрію 4-фталімідометилбензенсульфхлорид (4) перетворено у не відому раніше натрієву сіль відповідної тіосульфоїкислоти (6).

Таблиця 1

Характеристики синтезованих сполук

№ спол	Вихід, %	T _{топл.} , °C (розч. для крист.)	Знайдено, % Обчислено, %					Брутто-формула
			C	H	N	S	Cl	
4	65	125	<u>52,87</u> 53,65	<u>3,12</u> 2,98	<u>4,17</u> 4,17	<u>9,39</u> 9,53	<u>11,48</u> 10,58	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₄ S
5	11	55	<u>53,37</u> 53,65	<u>2,84</u> 2,98	<u>3,98</u> 4,17	<u>9,65</u> 9,53	<u>10,59</u> 10,58	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₄ S
6	80	230 Ізопропанол	<u>50,45</u> 50,70	<u>2,80</u> 2,82	<u>3,99</u> 3,94	<u>18,24</u> 18,03	-	C ₁₅ H ₁₀ NO ₄ S ₂ Na
7 а	60	155-156 хлороформ	<u>51,67</u> 52,27	<u>4,10</u> 4,10	<u>4,02</u> 3,89	<u>16,56</u> 16,40	-	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄ S ₂
7 б	58	76	<u>56,52</u> 56,50	<u>4,00</u> 4,15	<u>3,56</u> 3,87	<u>17,50</u> 17,72	-	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ S ₂
7 в	56	54-55	<u>57,65</u> 57,90	<u>4,50</u> 4,53	<u>3,52</u> 3,73	<u>16,61</u> 17,06	-	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄ S ₂
8	48	226-229	<u>59,61</u> 59,86	<u>3,34</u> 3,28	<u>8,89</u> 9,10	<u>13,71</u> 13,89	-	C ₂₃ H ₁₅ N ₃ O ₄ S ₂
9	60	114-116	<u>58,03</u> 58,79	<u>3,30</u> 3,34	<u>9,08</u> 9,35	<u>13,99</u> 14,25	-	C ₂₂ H ₁₅ N ₃ S ₂ O ₄
10	61	132-133	<u>56,02</u> 56,65	<u>2,92</u> 3,00	<u>6,48</u> 6,00	<u>20,15</u> 20,60	-	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ S ₃ O ₄

Алкілювання натрієвої солі 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти (6) проводили в різних розчинниках (водний ацетон, метанол, етанол) алкілбромідами, а при одержанні метилового естеру – диметилсульфатом. Найкращі виходи цільових тіосульфоєстерів (7а-в) одержано в ацетон-водному середовищі.

Дослідження реакції гетерилування тіосульфонату (6) здійснено на прикладі синтезу хіназолінового S-естеру 4-фталімідобензентіосульфоїкислоти (8), оскільки сполуки хіназолінового ряду проявляють високу біологічну активність. Зокрема, серед похідних хіназоліну знайдено

речовини з протипухлинними [15], протизапальними [16], протисудомними [17], антимікробними [18,19], а також антигельмінтними [20] властивостями.

Тіосульфоестер (**8**) з виходом 48 % отримано кип'ятінням 4-хлорхіназоліну з невеликим надлишком натрієвої солі 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти (**6**) в ДМСО.

Таблиця 2

Дані ІЧ та ¹Н ЯМР спектроскопії сполук

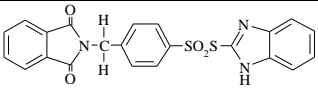
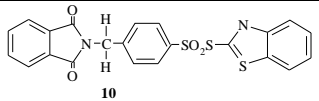
№ сп.	ІЧ спектр, частота поглинання ν , cm^{-1}	¹ Н ЯМР спектр, хімічний зсув δ , м.д.
4	3068 (C-H _{ар}); 2864 (CH ₂); 1704 (C=O); 1608, 1584 (C=C _{ар}); 1444 (C-H); 1392, 1376; 1176, 1088 (SO ₂), 864, 720, 668	4,956 д (2H, CH ₂), 7,665-8,000 м (8H, Ar)
5	3064 (C-H _{ар}); 2858 (CH ₂); 1712 (C=O); 1608, 1594 (C=C _{ар}); 1440(C-H); 1344, 1156, 1088 (SO ₂), 868, 724, 668	4,794 д (2H, CH ₂), 7,301 м (2H, Ar), 7,674 м (2H, Ar), 7,819-7,855 м (4H, Ar),
6	3072 (C-H _{ар}); 2864 (CH ₂); 1696 (C=O); 1632, 1608, 1584, 1562 (C=C _{ар}); 1440, 1408 (C-H); 1312, 1168, 1128, (SO ₂), 1060, 1000, 668, 628, 554	4,947 д (2H, CH ₂), 7,683-8,013 м (8H, Ar)
7 а	3080 (C-H _{ар}); 2932 (CH ₂); 2852 (C-H _{алк}) 1704 (C=O); 1648 (C=C _{алкен}); 1616, 1592, 1536 (C=C _{ар}); 1416 (C-H); 1304, 1140 (SO ₂); 912(C-H)	2,534 с (3H, CH ₃), 4,533 д (2H, CH ₂), 7,519-7,950 м (8H, Ar)
7б	3076 (C-H _{ар}); 2896 (CH ₂); 2852 (C-H _{алк}) 1708 (C=O); 1608 (C=C _{алкен}); 1628, 1592, 1544 (C=C _{ар}); 1408 (C-H); 1316, 1140 (SO ₂); 908(C-H)	1,36 т (3H, CH ₃), 3,35 к (2H, SCH ₂), 4,533 д (2H, CH ₂), 7,699-7,890 м (8H, Ar)
7в	3076 (C-H _{ар}); 2912 (CH ₂); 2848(C-H _{алк}) 1704 (C=O); 1652 (C=C _{алкен}); 1632, 1604, 1568 (C=C _{ар}); 1392(C-H); 1312, 1136 (SO ₂); 888(CH=CH ₂)	3,585-3,597 д (2H, SCH ₂), 5,056-5,172 м (2H, CH=CH ₂), 5,654-5,706 м (1H, CH=CH ₂), 4,673 д (2H, CH ₂), 7,659-7,895 м (8H, Ar)
8	3448-3404 (NH); 3040 (C-H _{ар}); 2928 (CH ₂); 2868 (C-H _{алк}); 1600 (NH); 1624, 1536 (C=C _{ар}); 1400 (C-H); 1340, 1112 (SO ₂); 868,768,688	4.50 с (2H, CH ₂); 7.54 д (2H, H-3 _{Ph} , 5 _{Ph} , J 8.2); 7.61 д (2H, H-2 _{Ph} , 6 _{Ph} , J 8.2); 7.74 м (4H, H-4",5", 6", 7"); 7.89 т (1H, H-6, J 7.8); 8.10 д (1H, H-8, J 8); 8.18 т (1H, H-7, J 7.8); 8.57 д (1H, H-5, J 8); 9.18 с (1H, H-2)
9	3076 (C-H _{ар}); 2932 (CH ₂); 1696 (C=O); 1632, 1608, 1584, 1568 (C=C _{ар}); 1416 (C-H); 1306, 1152 (SO ₂), 3328 (NH)	4,852 д (2H, CH ₂), 7,280-7,893 м (12H, Ar), 8,5 с (1H, NH)
10	3072 (C-H _{ар}); 2864 (CH ₂); 1718 (C=O); 1628, 1600, 1588, 1562 (C=C _{ар}); 1440, 1408 (C-H); 1332, 1128, (SO ₂), 1628, 1580 (NH);	4,785 д (2H, CH ₂), 7,315-7,927 м (12H, Ar)

З метою синтезу гетероциклічних естерів 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти (**9,10**) досліджено реакцію сульфонування 2-меркаптобензімідазолу та 2-меркаптобензотіазолу в різних розчинниках (ацетон, етилацетат, дихлоретан) при кімнатній температурі та еквімолярному співвідношенні реагентів. Для зв'язування хлористого водню використовували піридин і триетиламін. При цьому одержано низькі виходи цільових тіосульфоестерів в межах 15–20 %.

Кращі результати одержано при взаємодії водних розчинів натрієвих солей 2-меркаптобензімідазолу та 2-меркаптобензотіазолу з ацетоновим розчином 4-фталімідометилбензенсульфохлориду (**4**) при кімнатній температурі. В цьому випадку гетероциклічні тіосульфоестери (**9,10**) одержано з виходами 60 та 62 % відповідно.

Для синтезованих гетероциклічних естерів 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти (**9,10**) проведено скринінг фізіологічної активності з використанням комп'ютерної програми PASS (табл. 3).

Визначення фізіологічної дії

 9			 10		
P _a	P _i	EFFECTS	P _a	P _i	EFFECTS
0,689	0,004	Antineoplastic (pancreatic cancer)	0,631	0,066	Inflammatory Bowel disease treatment
0,645	0,009	Apoptosis agonist	0,524	0,124	Mucomembranous protector
MECHANISMS			MECHANISMS		
0,779	0,010	Protein kinase (CK1) inhibitor	0,631	0,066	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
0,531	0,041	Thioredoxin inhibitor	0,524	0,124	Mucomembranous protector

Результати скринінгу вказують на перспективність експериментальних біологічних досліджень протиракової активності сполуки (9), а також на доцільність подальших досліджень сполуки (10) на можливість її застосування як діючої субстанції при лікуванні запалень кишківника.

Висновки. 1. Розроблено методику сульфохлорування бензилфталіміду та виділено в індивідуальному вигляді пара- та ортосульфохлориди у співвідношенні 6:1. 2. Досліджено реакції алкілування, гетерилування вперше одержаної натрієвої солі 4-фталімідобензентіосульфокислоти та сульфонілювання гетероциклічних тіолів 4-фталімідометилбензенсульфохлоридом і одержано нові S-естери 4-фталімідометилбензен-тіосульфокислоти. 3. Проведено прогнозований скринінг біологічної активності деяких синтезованих тіосульфоестерів з використанням програми PASS та вибрано пріоритетні напрямки їх експериментальних біологічних досліджень.

1. *The plant protection remedies of thiosulfonate type / V. Lubenets, S. Vasylyuk, D. Baranovych, O. Komarovska-Porokhnyavec, K. Rayevska, O. Zaichenko, V. Novikov // Chemicals in Agriculture and Environment. – 2007. – V. 8. – P. 163–167.* 2. *Nawrot Ursula, Zaczynska Ewa, Czarny Anna, Lubenets Vira, Karpenko Elena / Aktywnosc przeciwwgrzybicza syntetycznych pochodnych allicyny – kontynuacja badan // Mikologia Lekarska. – 2012. – Nr.4 (19), P. 143–146.* 3. *Anna Sotirova, Tatyana Avramova, Stoyanka Stoitsova, Irina Lazarkevich, Vera Lubenets, Elena Karpenko, Danka Galabova. The importance of rhamnolipid- biosurfactant induced changes in bacterial membrane lipids of Bacillus subtilis for the antimicrobial activity of thiosulfonates // Curr. Microbiol., 2012, Vol. 65, № 5, P.534–541.* 4. *Lubenets Vira, Karpenko Olena, Ponomarenko Mykola, Zahoriy Gleb, Krychkovska Aelita, Novikov Volodymyr Development of new antimicrobial compositions of thiosulfonate structure// Chemistry & Chemical technology. – 2013. – 119–124.* 5. *М. Д. Машковський Лекарственные средства: В 2м Т.2. – 14-е изд., перераб., исп. и доп. – М.: ООО “Издательство Новая Волна”: Издатель С. Б. Давидов, 2001. – Т.2. – 286 с.* 6. *Tatiana G. Kutateladze, John L. Kice A facile synthesis of tetramethyl thiophenetetracarboxylate: reaction of dimethyl acetylenedicarboxylate with potassium p-toluenethiosulfonate // J. Org.Chem. – 1992. – Vol. 57. – P. 5270–5271.* 7. *Patrie Rõmboke, Annette Schier, Frank Wiesbrock, Hubert Schmidbaur Gold (I) thiosulfonate complexes // Inorganica Chim. Acta. – 2003. – Vol. 347. – P. 123–128.* 8. *Лубенець В. І. Тіосульфонати: синтез і властивості / В. І. Лубенець // Укр. хім. ж. – 2003. – Т. 69, № 8. – С. 114–122.* 9. *Парацян Ж. Д. Тиосульфонати – производные бензимидазола / Ж. Д. Парацян, В. І. Лубенець, В. П. Новиков // ЖОрХ. – 1998. – Т. 34(2). – С. 280–284.* 10. *Lubenets V.I., Vasylyuk S.V., Novikov V. P. Sunthesis of S-(3-chloroquinoxalin-2-yl) esters of aliphatic and aromatic thiosulfonic acids// Chemistry Heterocyclic Compounds. – 2005. – V. 41, – № 12. – P. 1547–1548.* 11. *Стадницкая Н.Е., Лубенець В.И.,*

Новиков В. П. Синтез тиосульфонов – производных хинолина // *ЖОрХ*, 2000. – Т. 36. – № 6. – С. 883–885. 12. Компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [Электронный ресурс]: веб-сервис, позволяющий зарегистрированным пользователям получать прогноз спектра биологической активности на основе структурной формулы химического соединения – Режим доступа: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>. 13. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. – М.: Химия, 1968. – 944 с. 14. Bergeim, Frank H., Braker, William. Homosulfanilamides. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1944. – Vol. 66, P.1459–1460. 15. Al-Obaid A. M., Abdel-Hamide S. G., El-Kashef H. A., Abdel-Aziz A. A., El-Azab A. S., Al-Khamees H. A., El-Subbagh H. I. Substituted Quinazolines, Part 3. Synthesis, In-Vitro Antitumor Activity and Molecular Modeling study of Certain 2-Thieno-4(3H)-quinazolinone Analogs. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44. – P. 2379–2391. 16. Alafeefy A. M., Kadi A. A., El-Azab A. S., Abdel-Hamide S. G., Daba M. H. Synthesis, analgesic and anti-inflammatory evaluation of some new 3H-quinazolin-4-one derivatives // *Arch. Pharm.* – 2008. – V. 341. – P. 377–385. 17. Kashaw S. K., Kashaw V., Mishra P., Jain N. K., Stables J. P. Synthesis, anticonvulsant and CNS depressant activity of some new bioactive 1-(4-substituted-phenyl)-3-(4-oxo-2-phenyl/ethyl-4H-quinazolin-3-yl)-urea // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44(11). – P. 4335–43. 18. Antipenko L., Karpenko A., Kovalenko S., Katsev A., Komarovska-Porokhnyavets E., Novikov V., Chekotilo A. Synthesis of new 2-thio-[1,2,4] triazolo [1,5-c] quinazoline derivatives and its antimicrobial activity // *Chem. Pharm. Bull.* – 2009. – V. 57(6). – P. 580–585. 19. Bekhit A.A., Habib N.S., el-Din A., Bekhit A. Synthesis and antimicrobial evaluation of chalcone and syndrome derivatives of 4(3H)-quinazolinone // *Boll. Chim. Farm.* – 2001. – V.140(5). – P. 297–301. 20. Selman T. P., Kumar P. V. Synthesis, characterization, and anthelmintic activity of novel 6,7,8,9-tetrahydro-5H-5-phenyl-2-benzylidene-3-substituted hydrazino thiazolo (2,3-b) quinazoline derivatives and analogues // *Drug Discoveries & Therapeutics.* – 2010. – V.4(6). – P. 392–398.