



Синтез похідних 3-[2-(1*H*-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів

О. О. Завада, О. В. Ткаченко, І. О. Журавель

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Перспективними біологічно активними речовинами є похідні імідазолу та хіназоліну, що входять до структури відомих протигрибкових лікарських препаратів і речовин із протитуберкульозною та протимікробною дією. Поряд з цим відзначимо, що відомості щодо синтезу та властивостей похідних хіноліну, що містять фрагмент 2-аміноалкілімідазолу, практично відсутні. Виходячи з цього, актуальним є питання розроблення нових препаративних методик синтезу похідних хіназоліну з фрагментом 2-аміноалкілімідазолу.

Мета роботи – розширення синтетичного потенціалу похідних 2-аміноалкілімідазолів, дослідження їхньої реакційної здатності та синтез нових похідних 3-[2-(1*H*-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів.

Матеріали та методи. Методи органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (¹H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз).

Результати. Проаналізували структури, котрі є найперспективнішими як потенційні протимікробні засоби. Для синтезу нових біологічно активних сполук обрали стратегію поєднання в одній молекулі фрагментів хіназоліну з імідазольним залишком. Такий підхід, на наш погляд, має сприяти підвищенню ліпофільних властивостей кінцевої молекули, що є однією з ключових вимог до протимікробних засобів. 3-заміщені 2-тіоксохіназолін-4-они 3а-і отримували взаємодією 2-(α,β -аміноалкіл)імідазолів із метиловим естером 2-ізотіоціанатобензойної кислоти. Контроль за утворенням продуктів реакції здійснювали методом ТШХ. Структуру одержаних 2-тіоксохіназолін-4-онів підтверджено даними ¹H ЯМР-спектроскопії. Мультиплетність і розташування сигналів протонів повністю відповідають запропонованій будові сполук.

Висновки. Дослідили можливість використання нових похідних аміноалкілімідазолів як аміної компоненти в реакції гетероциклізації з о-ізотіоціанатоестерами. Вперше здійснено синтез 3-[2-(1*H*-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1*H*)-онів.

Синтез производных 3-[2-(1*H*-имидазо-2-ил)-алкил]-2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов

О. А. Завада, Е. В. Ткаченко, И. А. Журавель

Перспективными биологически активными веществами являются производные имидазола и хиназолина, которые входят в структуру известных противогрибковых лекарственных препаратов, а также веществ с противотуберкулезной и противомикробной активностью. Наряду с этим следует отметить, что сведения по синтезу и свойствам производных хинолина, содержащих фрагмент 2-аминоалкилимидазола, практически отсутствуют. Исходя из этого, актуальным становится вопрос разработки новых препаративных методик синтеза производных хиназолина с фрагментом 2-аминоалкилимидазола.

Цель работы – расширение синтетического потенциала производных 2-аминоалкилимидазолов, исследования их реакционной способности и синтез новых производных 3-[2-(1*H*-имидазол-2-ил)алкил]-2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-онов.

Материалы и методы. Методы органического синтеза, физические и физико-химические методы анализа органических соединений (¹H ЯМР-спектроскопия, элементный анализ).

Результаты. Проанализированы структуры, которые являются наиболее перспективными в качестве потенциальных противомикробных средств. Для синтеза новых биологически активных соединений нами выбрана стратегия сочетания в одной молекуле фрагментов хиназолина с имидазольным остатком. Такой подход, на наш взгляд, должен способствовать повышению липофильных свойств молекулы, что является одним из ключевых требований к противомикробным средствам. 3-замещенные 2-тиоксохиназолин-4-оны получали взаимодействием 2-(α,β -аминоалкил)имидазола с метиловым эфиром 2-изотиоцианатобензойной кислоты. Контроль образования продуктов реакции осуществляли методом ТСХ. Структура полученных 2-тиоксохиназолин-4-онов подтверждена данными ¹H ЯМР-спектроскопии. Мультиплетность и расположения сигналов протонов полностью соответствуют предложенному строению соединений.

Выводы. Исследована возможность использования новых производных аминоалкилимидазолов в качестве аминного компонента в реакции гетероциклизации с о-изотиоцианатоэфирами. Впервые синтезированы производные 3-[2-(1*H*-имидазол-2-ил)-алкил]-2-тиоксо-2,3-дигидрохиназолин-4(1*H*)-она.

Ключевые слова: имидазолы, хиназолины, синтез.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 260–263

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/144579>

УДК: 547.856.1:547.781.1:57.088.6
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.144579

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3(28). – С. 260–263

Ключові слова: імідазоли, хіназоліни, синтез.

E-mail: o.o.zavada@ukr.net

Надійшла до редакції: 28.08.2018 // Після доопрацювання: 05.09.2018 // Прийнято до друку: 07.09.2018

Synthesis of 3-[2-(1H-imidazol-2-yl)-alkyl]-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives

O. O. Zavada, O. V. Tkachenko, I. O. Zhuravel

Promising biologically active substances are derivatives of imidazole and quinazoline, which are part of the structure of known antifungal drugs and substances with anti-TB and antimicrobial activity. In addition, it should be noted that information on the synthesis and properties of quinoline derivatives containing a fragment of 2-aminoalkylimidazole is practically absent. Proceeding from this, the issue of developing new preparative methods for the synthesis of quinazoline derivatives with a fragment of 2-aminoalkylimidazole appears.

Aim. Expanding the synthetic potential of 2-aminoalkylimidazoliv, the study of reactivity and synthesis of new 3-[2-(1H-imidazole-2-yl)-alkyl]-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives.

Materials and methods. Methods of organic synthesis; Physical and physical-chemical methods of analysis of organic compounds (NMR spectroscopy ¹H, elemental analysis).

Results. The work analyzes the structures that are most promising as potential antimicrobial agents. For the synthesis of new biologically active compounds, we have chosen the strategy of combining quinazoline fragments with an imidazole residue in one molecule. Such an approach, in our opinion, should contribute to increasing the lipophilic properties of the final molecule, which is one of the key requirements for antimicrobial agents. 3-Substituted 2-thioxoquinazolin-4-one was prepared by reacting 2-(α,β -aminoalkyl) imidazoles and with methyl ester of 2-isothiocyanato-benzoic acid. Control of the formation of reaction products was carried out by TLC. The structure of the obtained 2-thioxoquinazolin-4-one was confirmed by ¹H-NMR spectroscopy. The multiplicity and location of the protons are fully consistent with the proposed structure of the compounds.

Conclusions. The possibility of using new aminoalkylimidazole derivatives as an amine component in the reaction of heterocyclicization with o-isothiocyanatoester was investigated. 3-[2-(1H-imidazol-2-yl)-alkyl]-2-thioxo-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one was synthesized for the first time.

Key words: imidazoles, quinazolines, synthesis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (3), 260–263

Останнім часом чималий інтерес як біологічно активні речовини викликають сполуки, що поєднують у своїй структурі декілька гетероциклічних фрагментів. Такий підхід до драг-дизайну дає можливість одержувати речовини з більш вираженими біологічними властивостями та розширеним спектром терапевтичної дії. У цьому аспекті перспективними є похідні імідазолу та хіназоліну, зокрема ці фрагменти входять до структури відомих протигрибкових лікарських препаратів і речовин, що в доклінічних дослідженнях показали себе як сполуки з широким спектром біологічної активності [1–12].

Однак відзначимо, що відомості щодо синтезу та властивостей похідних хіноліну, що містять фрагмент 2-аміноалкілімідазолу, практично відсутні. Отже, розроблення методик синтезу похідних хіназоліну з фрагментом 2-аміноалкілімідазолу можна вважати своєчасним та актуальним дослідженням.

Мета роботи

Дослідження загальних закономірностей синтезу похідних хіназоліну, що містять фрагмент 2-аміноалкілімідазолу, та одержання нових похідних 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-онів.

Матеріали і методи дослідження

Методи органічного синтезу, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (¹H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз).

Результати та їх обговорення

Одним із поширених підходів до модифікації БАР є поєднання в одній молекулі різних фармакофорів, зокрема

гетероциклічних фрагментів, що може призвести як до синергізму відомих ефектів, так і до прояву нових видів фармакологічної активності. Вибір фармакофорних фрагментів для моделювання нових структур здійснюється на основі багатьох чинників, серед них найвагомішим є аналіз відомостей доказової медицини щодо підтвердженої фармакологічної дії речовин, що містять такий фрагмент.

Проаналізували основні базові структури [13], що викликали найбільшу зацікавленість розробників протимікробних засобів в останні роки. Для побудови фокусованої бібліотеки сполук із потенційними протимікробними, протигрибковими властивостями обрали стратегію поєднання в одній молекулі фрагментів хіназоліну з імідазольним залишком. Наявність алкільного ланцюжка між гетероциклічними системами, на наш погляд, має сприяти підвищенню ліпофільних властивостей кінцевої молекули, що є однією з ключових вимог до протимікробних засобів.

Нині розроблено ефективні методики синтезу конденсованих 3-заміщених 2-тіоксопіримідин-4-онів, що забезпечують високі виходи кінцевих продуктів і достатній рівень чистоти. Продовжуючи наукові дослідження, що проводяться на кафедрах Національного фармацевтичного університету протягом багатьох років, розглянули можливість використання 2-аміно-алкілімідазолів як аміноної компоненти в реакції гетероциклізації з о-ізотіоціанатоестерами.

3-заміщені 2-тіоксохіназолін-4-они **3a-i** отримували взаємодією 2-(α,β -аміноалкіл)імідазолів **1a-i** з метиловим естером 2-ізотіоціанатобензойної кислоти **2** (рис. 1, табл. 1). Вихідні аміноалкілімідазоли одержували на основі амінокислот, при цьому фрагмент імідазолу формувався на основі активованої карбоксильної групи.

Контроль за утворенням продуктів реакції здійснювали методом ТШХ.

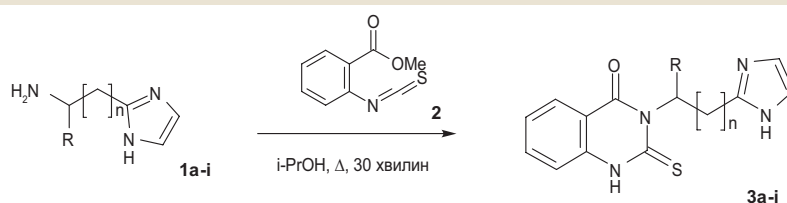


Рис. 1. Синтез нових 2-тіоксоімідазолін-4-онів.

Структуру одержаних 2-тіоксоімідазолін-4-онів **3a-i** підтверджено даними ^1H ЯМР-спектроскопії.

Так, ^1H ЯМР-спектри сполук **3a-i** характеризуються наявністю сигналів протонів бензольного кільця в області δ 8.02–7.25 м. ч. відповідної мультиплетності. Сигнали протонів $\text{CH}=\text{CH}$ імідазольного фрагмента виявили у вигляді двох синглетів при δ 7.10–7.22 м. ч. і 6.80–6.92 м. ч. Сигнал протона NH -групи піримідинового фрагмента зареєстровано у вигляді уширеного синглету при δ 13.20–12.78 м. ч., сигнал протона NH -групи імідазольного фрагмента – у вигляді уширеного синглету в області δ 14.83–13.54 м. ч. (табл. 2).

Мультиплетність і розташування сигналів решти протонів повністю відповідають запропонованій будові сполук.

Експериментальна частина

Загальна методика синтезу 3-заміщених 2-тіоксоімідазолін-4-онів **3a-i**. Розчиняли при помірному нагріванні в суміші 2-пропанолу (40 мл) і 50 % розчину КОН (6 мл) метиловий естер ізотіоціанатобензойної кислоти (50 ммоль, 9,66 г). До одержаного розчину поступово додавали 2-(α,β -аміноалкіл)імідазол (55 ммоль). Реак-

Таблиця 1. 3-[2-(1H-Імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-они

Сполука	n	R	Мол. ф-ла, М. м.	Вихід, %	N, % розр. експ.
3a	n = 0	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$ 258.30	82	21.69 21.72
3b	n = 1	H	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$ 272.33	85	20.57 20.59
3c	n = 2	H	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ 286.36	88	19.57 19.60
3d	n = 3	H	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ 300.38	81	18.65 18.69
3e	n = 0	CH_3	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}$ 272.33	84	20.57 20.61
3f	n = 0	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ 300.38	83	18.65 18.70
3g	n = 0	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ 314.41	87	17.82 17.86
3h	n = 0	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ 314.41	82	17.82 17.87
3i	n = 0	Bn	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ 348.43	84	16.08 16.11

Таблиця 2. Дані ^1H ЯМР-спектрів 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-онів

Код сполуки	^1H -ЯМР, δ , м. ч.
3a	14.74–14.80 (br. s, 1H, NH), 12.78 (s, 1H, NH), 8.02 (d, 1H, H-5), 7.64 (t, 1H, H-7), 7.45 (d, 1H, H-8), 7.20–7.24 (m, 2H, H-6+CH), 6.84 (s, 1H, CH), 4.28–4.32 (t, 2H, CH_2)
3b	14.80–14.83 (br. s, 1H, NH), 12.80 (s, 1H, NH), 8.00 (d, 1H, H-5), 7.66 (t, 1H, H-7), 7.47 (d, 1H, H-8), 7.22–7.25 (m, 2H, H-6+CH), 6.82 (s, 1H, CH), 3.90–3.94 (t, 2H, NCH_2), 2.06–2.10 (t, 2H, CH_2)
3c	13.80–13.83 (br. s, 1H, NH), 13.10 (s, 1H, NH), 7.88 (d, 1H, H-5), 7.68 (t, 1H, H-7), 7.46 (d, 1H, H-8), 7.28–7.33 (m, 2H, H-6+CH), 6.82 (s, 1H, CH), 3.63 (t, 2H, NCH_2), 2.18 (t, 2H, CH_2), 1.78–1.82 (m, 2H, CH_2)
3d	13.54–13.58 (br. s, 1H, NH), 12.82 (s, 1H, NH), 8.00 (d, 1H, H-5), 7.68 (t, 1H, H-7), 7.47 (d, 1H, H-8), 7.28–7.33 (m, 2H, H-6+CH), 6.82 (s, 1H, CH), 3.60 (t, 2H, NCH_2), 2.21 (t, 2H, CH_2), 1.30–1.35 (m, 4H, 2 CH_2)
3e	14.20–14.25 (br. s, 1H, NH), 12.83 (s, 1H, NH), 8.02 (d, 1H, H-5), 7.66 (t, 1H, H-7), 7.42 (d, 1H, H-8), 7.24–7.27 (m, 2H, H-6+CH), 6.92 (s, 1H, CH), 4.83–4.85 (m, 1H, CH), 1.52 (s, 3H, CH_3)
3f	14.00–14.02 (br. s, 1H, NH), 12.83 (s, 1H, NH), 8.02 (d, 1H, H-5), 7.67 (t, 1H, H-7), 7.44 (d, 1H, H-8), 7.20–7.25 (m, 2H, H-6+CH), 6.92 (s, 1H, CH), 4.43–4.47 (m, 1H, CH), 2.50–2.54 (m, 1H, CH), 0.80 (s, 6H, 2 CH_3)
3g	13.85–13.92 (br. s, 1H, NH), 12.93 (s, 1H, NH), 8.00 (d, 1H, H-5), 7.70 (t, 1H, H-7), 7.44 (d, 1H, H-8), 7.20–7.25 (m, 2H, H-6+CH), 6.96 (s, 1H, CH), 4.74–4.77 (m, 1H, CH), 2.16–2.20 (m, 2H, CH_2), 1.79–1.82 (m, 1H, CH), 0.90 (s, 3H, CH_3), 0.80 (s, 3H, CH_3)
3h	13.88–13.94 (s, 1H, NH), 13.03 (s, 1H, NH), 8.00 (d, 1H, H-5), 7.70 (t, 1H, H-7), 7.42 (d, 1H, H-8), 7.18–7.23 (m, 2H, H-6+CH), 6.92 (s, 1H, CH), 4.48–4.51 (m, 1H, NCH), 1.43–1.46 (m, H, CH), 1.38–1.40 (m, 2H, CH_2), 0.98 (s, 3H, CH_3), 0.80 (s, 3H, CH_3)
3i	13.90–14.02 (br. s, H, NH), 12.97 (s, 1H, NH), 8.02 (d, 1H, H-5), 7.74 (t, 1H, H-7), 7.46 (d, 1H, H-8), 7.18–7.25 (m, 7H, H-6+CH+Ar-H), 6.94 (s, 1H, CH), 5.02–5.10 (m, 1H, CH), 3.58–3.63 (m, 2H, CH_2)

ційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником 30 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у воду (100 мл) і підкислювали ацетатною кислотою (до pH = 7). Відфільтрований осад кристалізували з суміші пропанол-2/DMF (1:1).

Висновки

1. Досліджено можливість використання нових похідних аміноалкілімідазолів як аміної компоненти в реакції гетероциклізації з *o*-ізотіоціанатоестерами для конструювання комбінаторної бібліотеки структур, що містять декілька фармакофорних угруповань, зокрема фрагменти хіназоліну та імідазолу. Вперше здійснено синтез 3-[2-(1H-імідазол-2-іл)-алкіл]-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-онів.

Перспективи подальших досліджень. Оцінювання потенційної біологічної активності та експериментальне вивчення біологічної дії одержаних молекул.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Завада О. О., канд. фарм. наук, асистент каф. медичної та біоорганічної хімії, Харківський національний медичний університет, Україна. ORCID: 0000-0002-2963-7676

Ткаченко О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. управління якістю, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. Журавель І. О., д-р хім. наук, професор, зав. каф. клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Сведения об авторах:

Завада О. А., канд. фарм. наук, ассистент каф. медицинской и биорганической химии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Е. В., канд. фарм. наук, доцент каф. управления качеством, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина. Журавель И. А., д-р хим. наук, профессор, зав. каф. клинической биохимии, судебно-медицинской токсикологии и фармации, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Information about authors:

Zavada O. O., PhD, Teaching Assistant of the Department of Medical and Bioorganic Chemistry, Kharkiv National Medical University, Ukraine. Tkachenko O. V., PhD, Teaching Assistant of the Quality Management Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. Zhuravel I. O., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Clinical Biochemistry, Forensic Toxicology and Pharmacy, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Список літератури

- [1] [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.prous.com>
- [2] [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.beilstein.com>
- [3] Quinazoline Derivatives and Pharmacological Activities. A Review / B. Vijayakumar, P. Prasanthi, K. Muni Teja, et al. // International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis (IJMCA). – 2013. – Vol. 3. – №1. – P. 10–21.
- [4] Pharmaceutical prospects of naturally occurring quinazolinone and its derivatives / D. He, M. Wang, S. Zhao, et al. // Fitoterapia. – 2017. – Vol. 119. – P. 136–149.
- [5] Quinazoline and quinazolinone as important medicinal scaffolds: a comparative patent review (2011–2016) / A. Hameed, M. Al-Rashida, M. Uroos, et al. // Expert Opin Ther Pat. – 2018. – Vol. 28. – №4. – P. 281–297.
- [6] Synthetic approaches, functionalization and therapeutic potential of quinazoline and quinazolinone skeletons: the advances continue / I. Khan, A. Ibrar, W. Ahmed, A. Saeed // Eur J Med Chem. – 2015. – Vol. 27. – Issue 90. – P. 124–169.

- [7] Quinazolinones, Quinazolinthiones, and Quinazolinimines as Nitric Oxide Synthase Inhibitors: Synthetic Study and Biological Evaluation / M.E. Camacho, M. Chayah, M.E. Garcia, et al. // Arch Pharm (Weinheim). – 2016. – Vol. 349. – Issue 8. – P. 638–650.
- [8] Birhan Y.S. Synthesis and antileishmanial evaluation of some 2,3-disubstituted-4(3H)-quinazolinone derivatives / Y.S. Birhan, A.A. Bekhit, A. Hymete // Org Med Chem Lett. – 2014. – Vol. 4. – Issue 1. – P. 1–10.
- [9] Sahu A. Antileishmanial Drug Discovery: Synthetic Methods, Chemical Characteristics, and Biological Potential of Quinazolines and its Derivatives / A. Sahu, D. Kumar, R.K. Agrawal // Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. – 2017. – Vol. 16. – Issue 1. – P. 3–32.
- [10] Recent advances in the structural library of functionalized quinazoline and quinazolinone scaffolds: synthetic approaches and multifarious applications / I. Khan, A. Ibrar, N. Abbas, A. Saeed // Eur J Med Chem. – 2014. – Vol. 9. – Issue 76. – P. 193–244.
- [11] Synthesis and Antimicrobial Activity of Quinazolinone Thione Derivatives of Tetralone / A. Sandeep, Y. Sandeep, A. Navneet, DR. B.P Nagori // Int. J. Inv. Pharm. Sci. – 2013. – Vol. 1. – Issue 5. – P. 456–461.
- [12] Dan Wang. Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities / Dan Wang, Feng Gao // Chemistry Central Journal. – 2013. – Vol. 7. – P. 95.
- [13] PASS Online [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline>.
- [14] Синтез і противомікробна активність 2-алкілтіо-3-N-замещенных тieno[3,2-d]пиримидин-4(3H)-онов / Е.В. Ткаченко, С.В. Власов, И.А. Журавель и др. // Научные ведомости БелГУ. Медицина Фармация. – 2013. – №25(168). – Вып. 24/1. – С. 131–138.
- [15] Структурна модифікація амінокислот: синтез 2-(α,β,ω -аміноалкіл)імідазолів / О.В. Борисов, О.О. Завада, І.О. Журавель, С.М. Коваленко // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – Т. 11. – Вип. 1(41). – С. 66–69.

References

- [1] Retrieved from <http://www.prous.com>
- [2] Retrieved from <http://www.beilstein.com>
- [3] Vijayakumar, B., Prasanthi, P., Muni Teja, K., Makesh Kumar Reddy, K., Nishanthi, P., Nagendramma, M., & Nishanthi, M. (2013) Quinazoline Derivatives & Pharmacological Activities. *International Journal of Medicinal Chemistry & Analysis (IJMCA)*, 3(1), 10–21.
- [4] He, D., Wang, M., Zhao, S., Shu, Y., Zeng, H., Xiao, C., et al. (2017) Pharmaceutical prospects of naturally occurring quinazolinone and its derivatives. *Fitoterapia*, 119, 136–149. doi: 10.1016/j.fitote.2017.05.001.
- [5] Hameed, A., Al-Rashida, M., Uroos, M., Ali, S. A., Arshia, Ishiaq, M., & Khan KM. (2018) Quinazoline and quinazolinone as important medicinal scaffolds: a comparative patent review (2011–2016). *Expert Opin Ther Pat*, 28(4), 281–297. doi: 10.1080/13543776.2018.1432596.
- [6] Khan, I., Ibrar, A., Ahmed, W., & Saeed, A. (2015). Synthetic approaches, functionalization and therapeutic potential of quinazoline and quinazolinone skeletons: the advances continue. *Eur J Med Chem*, 27(90), 124–169. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.10.084.
- [7] Camacho, M. E., Chayah, M., Garcia, M. E., Fernández-Sáez, N., Arias, F., Gallo, M. A., & Carrión, M. D. (2016). Quinazolinones, Quinazolinthiones, and Quinazolinimines as Nitric Oxide Synthase Inhibitors: Synthetic Study and Biological Evaluation. *Arch Pharm (Weinheim)*, 349(8), 638–650. doi: 10.1002/ardp.201600020.
- [8] Birhan, Y. S., Bekhit, A. A., & Hymete, A. (2014). Synthesis and antileishmanial evaluation of some 2,3-disubstituted-4(3H)-quinazolinone derivatives. *Org Med Chem Lett*, 4(1), 1–10. doi: 10.1186/s13588-014-0010-1.
- [9] Sahu, A., Kumar, D., & Agrawal, R. K. (2017). Antileishmanial Drug Discovery: Synthetic Methods, Chemical Characteristics, and Biological Potential of Quinazolines and its Derivatives. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 16(1), 3–32. doi: 10.2174/1871523016666170502120210.
- [10] Khan, I., Ibrar, A., Abbas, N., & Saeed, A. (2014). Recent advances in the structural library of functionalized quinazoline and quinazolinone scaffolds: synthetic approaches and multifarious applications. *Eur J Med Chem*, 9(76), 193–244 doi: 10.1016/j.ejmech.2014.02.005.
- [11] Sandeep, A., Sandeep, Y., Navneet, A., & Nagori, DR. B.P. (2013). Synthesis and Antimicrobial Activity of Quinazolinone Thione Derivatives of Tetralone. *Int. J. Inv. Pharm. Sci*, 15, 456–461.
- [12] Dan, Wang, & Feng, Gao. (2013) Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities. *Chemistry Central Journal*, 7, 95. doi: 10.1186/1752-153X-7-95.
- [13] PASS Online. Retrieved from <http://www.pharmaexpert.ru/passonline>.
- [14] Tkachenko, E. V., Vlasov, S. V., Zhuravel' I. A., et al. (2013) Sintez i protivomikrobnaya aktivnost' 2-alkiltio-3-N-zameshennykh tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onov. *Nauchnye vedomosti BelGU. Medicina Farmaciya*, 25(168), 24/1, 131–138. [in Russian].
- [15] Borysov, O. V., Zavada, O. O., Zhuravel, I. O., & Kovalenko, S. M. (2013) Strukturna modyfikatsiia aminokyslot: syntez 2-(α,β,ω -aminoalkil)imidazoliv [Structural modification of amino acids: synthesis of 2-(α,β,ω -aminoalkyl) imidazoles]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 11, 1(41), 66–69. [in Ukrainian].