**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Арзуманов Павло Спартакович

УДК 547.856.1:547.583.5:547.584:547.461:54.057

**СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 3-АМІНО-4-ОКСО-3,4-ДИГІДРОХІНАЗОЛІНУ НА ОСНОВІ АНТРАНІЛОЇЛГІДРАЗИДУ ТА ДИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ;**

**ЇХ ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата фармацевтичних наук**

Харків – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров’я України.

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор ШЕМЧУК Леонід Антонович *Національний фармацевтичний університет, професор кафедри органічної хімії*

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор **БЕЗУГЛИЙ Петро Овксентійович** *Національний фармацевтичний університет, завідувач кафедри фармацевтичної хімії*

доктор фармацевтичних наук, професор **ЛЕСИК Роман Богданович** *Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, професор кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії*

Захист відбудеться “***15***” лютого 2008 р. о ***10***00 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “***14***” січня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради, проф. Малоштан Л.М.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. Однією з актуальних задач як органічного синтезу, так і фармацевтичної науки і практики є розробка нових оригінальних методів синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі високоефективних і малотоксичних лікарських засобів.

Одним із плідних напрямків, який останнім часом активно розвивається, є пошук БАР серед похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну. Це пов’язано з тим, що вони є зручними структурами для хімічної модифікації молекули, в тому числі і для синтезу конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі.

Хімічні дослідження в ряду похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну проводяться, головним чином, у двох напрямках: розробка ефективних методів синтезу і дослідження їх хімічних перетворень. Хіназолінонова структура входить до складу численних лікарських препаратів, а введення в їх структуру дикарбонових кислот, які є природніми метаболітами, як правило, приводить до зменшення токсичності синтезованих сполук. Похідні хіназолінону тривалий час є предметом досліджень в НФаУ (наукові школи проф. Петюніна П.О., проф. Черних В.П.) і створення снодійного препарату “Ортоналу” - є кращим прикладом цього.

Наведені факти зумовили необхідність синтезу нових похідних 3‑аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну на основі антранілогідразиду та похідних дикарбонових кислот, дослідити їх реакційну здатність, фізико-хімічні властивості та біологічну дію.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (“Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно активних речовин, встановлення зв’язку “структура – дія”, створення нових лікарських препаратів”, номер державної реєстрації 0198U007011) та проблемної комісії “Фармація” МОЗ України.

**Мета і завдання дослідження**. Метою даної роботи стала розробка ефективних способів синтезу похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів на основі антранілогідразиду та дикарбонових кислот: щавлевої, янтарної, фталевої; вивчення будови синтезованих сполук, проведення їх фармакологічного скринінгу.

Задачі дослідження:

1. Розробити препаративний метод синтезу діацильних похідних антранілогідразиду та дослідити умови їх циклізації у похідні 4-оксо-3,4-дигідро-хіназолінів.
2. Дослідити реакції амідування та циклізації діетоксалілантранілогідразиду в залежності від співвідношення реагентів та температурного режиму.
3. Здійснити синтез етилового естеру 3-сукцінімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіна-золіну, провести розрахунки зарядів на реакційних центрах методом АМ1 з метою визначення реакційної здатності естерної групи та імідного циклу. Дослідити реакції з N- та О-нуклеофілами.
4. Вивчити вплив природи дикарбонових кислот та їх знаходження в молекулі антранілогідразиду на напрямок реакції циклодегідратації.
5. Дослідити взаємодію діетилоксалату з антранілогідразидом в умовах мікрохвильового опромінення.
6. Провести синтез 3-сукцинімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, на його основі одержати моно- та біспохідні N-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)карба-моїлпропанонової кислоти та дослідити їх аміноліз, гідразиноліз та лужний гідроліз.
7. Здійснити синтез естерів 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти, з цією метою дослідити взаємодію антранілогідразиду з діалкілоксалатами, етиловим естером оксамінової кислоти.
8. Довести інструментальними методами аналізу (спектроскопія УФ-, ІЧ-, ЯМР 1Н, елементний аналіз) будову синтезованих сполук.
9. Провести віртуальний скринінг синтезованих сполук (програма PASS) з метою виявлення серед них потенційних БАР. З урахуванням результатів прогнозування біологічної активності, провести фармакологічний скринінг синтезованих речовин.
10. При виявленні речовин, що становлять інтерес для подальших поглиблених фармакологічних випробувань, розробити методики стандартизації їх субстанцій, які можуть бути використані при підготовці відповідного аналітичного нормативного документа.

*Об’єкти досліджень* – синтетичні похідні 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіна-золінів.

*Предмет досліджень* – методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів.

*Методи дослідження* – синтез сполук з використанням різноманітних хімічних реакцій (ацилування, амідування, циклодегідратації, гідразинолізу та ін.), їх мікрохвильове активування; доведення структури та індивідуальності синтезованих сполук фізико-хімічними методами аналізу (спектроскопії УФ-, ІЧ-, ЯМР 1Н, елементного аналізу); комп’ютерні методи прогнозування біологічної активності, вивчення біологічних властивостей з використанням стандартних методик; аналіз отриманих результатів та їх узагальнення.

**Наукова новизна.** Розроблені методи синтезу похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну на основі діацильних похідних антранілогідразиду, що містять залишки однієї або різних дикарбонових кислот: щавлевої, янтарної, фталевої. Встановлено, що реакція циклодегідратації відбувається при нетривалому кип’ятінні в оцтовій кислоті, що пов’язано з підвищеними нуклеофільними властивостями гідразидного фрагменту (α-ефект). Етиловий естер оксамінової кислоти реагує з амідом та гідразидом антранілової кислоти не естерною, а амідною групою.

Виявлено, що в реакції бензиламіну з діетоксалілантранілогідразидом поряд з амідуванням відбувається утворення бензиламонієвих солей, що пояснюється NH-кислотними властивостями естерів N-ацилгідразидів.

Знайдено, що амідування, гідразиноліз та лужний гідроліз молекули 3‑сукцинімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти перебігають не за естерною групою (що можна було б очікувати за розрахунками зарядів реакційних центрів методом АМ1), а по імідному кільцю.

Встановлено, що наявність в молекулі діацилантранілогідразидів залишку фталевої кислоти, разом із іншими дикарбоновими кислотами, є вирішальним фактором у визначенні напряму реакції циклодегідратації.

При мікрохвильовому опроміненні суміші антранілогідразиду та діетилоксалату одержано 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін.

Вперше виявлено, що реакції естерів оксамінової кислоти з N‑нуклеофілами, можуть відбуватися за амідною групою без участі естерної. При нагріванні антранілової кислоти, її аміду та гідразиду з етиловим естером оксамінової кислоти одержані відповідні естери: етиловий естер 3‑аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти, етиловий естер 4‑оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти, етиловий естер 2‑карбоксіоксанілової кислоти.

Запропоновано доступний метод синтезу метилового та етилового естерів 3‑аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти при нетривалому нагріванні антранілогідразиду з відповідними діалкілоксалатами в крижаній оцтовій кислоті (заявка на винахід № а200710824 від 01.10.2007 р.).

**Практичне значення одержаних результатів.** На основі антранілогідразиду та похідних дикарбонових кислот розроблені препаративні методики синтезу відповідних похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, як зручних структур для хімічної модифікації, що значно розширює можливості пошуку нових біологічно активних сполук з високою біологічною активністю та низькою токсичністю.

Запропоновано доступний метод синтезу естерів 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти – зручних синтонів синтезу, в тому числі і конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі.

Отримані експериментально-теоретичні дані розширюють можливості синтезу різноманітних сполук на основі похідних дикарбонових кислот.

Проведений фармакологічний скринінг виявив сполуки, які проявляють антиексудативну та антимікробну дії.

Окремі фрагменти роботи впроваджені в навчальний процес ряду ВНЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** В наукових працях, опублікованих із співавторами Шемчуком Л.А., Чернихом В.П., Диким І.Л., Левашовим Д.В. Старчіковою І.Л., Шемчук Л.М., Криськівим О.С., Ситніком К.М. особисто автором виконані:

* пошук та аналіз літературних даних щодо методів синтезу, хімічних властивостей і біологічної дії похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів та конденсовних гетероциклів з ядрами 4-оксо-3,4-дигідрохінозоліну;
* синтез 2-R-3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів та їх функціональних похідних і гетероциклічних сполук на їх основі;
* синтез похідних 3-R-аміно4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонових кислот;
* обробка, аналіз та оформлення результатів синтетичних, фізико-хімічних та біологічних досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на: Український науково-практичній конференції (Харків, 2003), VI Національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 2005), Український науково-практичній конференції “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій”, присвяченій пам’яті проф. П.О. Петюніна (Харків, 2006), Міжнародній конференції з органічної хімії “Хімія азотовмісних гетероциклів” (Харків, 2006).

**Публікації**. Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 4 статтях (у наукових фахових виданнях), 1 заявці на винахід і 7 тезах доповідей на з’їздах та науково-практичних конференціях різних рівнів.

**Структура дисертації**. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаної літератури, додатків. Загальний обсяг дисертації складає 115 сторінок, з них 100 сторінок основного тексту. Робота ілюстрована 50 схемами, 8 рисунками, 13 таблицями. Перелік використаних джерел літератури містить 145 найменувань, серед яких 84 іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

1. Реакції амідування діетоксалілантранілогідразиду

При обробці антранілогідразиду (2.1) подвійною кількістю етоксалілхлориду в присутності триетиламіну одержано етиловий естер 2-(N`-етоксалілгідразино-карбоніл)оксанілової кислоти (2.2).

Амідування діестеру (2.2) проводили подвійною кількістю бензиламіну у середовищі етанолу при кімнатній температурі. В результаті одержали бензиламонієву сіль бензиламіду 2-(N`-етоксалілгідразинокарбоніл)оксанілової кислоти (2.3). Утворення солі (2.3) обумовлено кислотними властивостями естерів N‑ацил-гідразидів шавлевої кислоти, які, як відомо, здатні утворювати з аліфатичними амінами відповідні солі як NH-кислоти. Результат реакції не змінився і при збільшенні кількості бензиламіну – (1:3).

Ключовим фактором перебігу цієї реакції можна вважати температуру, оскільки вже при незначному нагріванні діестеру (2.2) з потрійною кількістю бензил-аміну було одержано бензиламонієву сіль бензиламіду 2-(N`-бензиламіно-оксалілгідразинокарбоніл)оксанілової кислоти (2.4). При підкисленні бензил-амонієвих солей (2.3, 2.4) хлоридною кислотою до рН=1 виділено відповідний амідоестер (2.5) та діамід (2.6).

ЯМР 1Н-спектри солей (2.3, 2.4) характеризуються наявністю синглетного сигналу метиленової групи (3,96 м.ч. (2.3) та 3,93 м.ч. (2.4)), сигналів ароматичних протонів бензиламонію та відсутністю сигналів протонів NH3-групи і гідразинового фрагменту внаслідок швидкого дейтерообміну. В ЯМР 1Н-спектрі амідо-естеру (2.5) та діаміду (2.6) з’являються відповідно синглетні сигнали протонів гідразидного фрагменту (10,85 і 11,03 м.ч. (2.5) та 10,75 і 10,83 м.ч. (2.6)) та зникають сигнали протонів бензиламонію.

Кип’ятіння діаміду (2.6) в дифеніловому етері протягом 30 хв. приводить до утворення N-бензил-N`-(2‑бензилкарбомоїл-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)оксаміду (2.7). При збільшенні тривалості нагрівання до 6 год. із реакційного середовища було виділено суміш двох продуктів, як показали хроматографічні дослідження. Для встановлення структур цих сполук, ми провели розрахунки зарядів на реакційних центрах молекули оксаміду (2.7) (АМ1, ChemOffice 2005). Згідно з якими, можна передбачити, що замикання третього циклу може відбуватися за двома напрямками.



Взаємодія N27 та С12 приводить до утворення структури (2.8), в той же час реакція між N16 та С25 веде до формування семичленного циклу – сполука (2.9). Виходячи з величини зарядів друге перетворення є більш ймовірним, в той час як перше більш можливе з точки зору утворення меншого циклу – шестичленного. Наявність конкуренції між цими процесами, на нашу думку, і є причиною утворення двох продуктів даної реакції.

З аналізу ЯМР 1Н-спектрів одним із продуктів реакції є N-2,3-дибензил-4,10-діоксо-4,10-дигідро-3*Н*-[1,2, 4]триазіно[6,1-*b*]хіназолін-2-карбоксамід (2.8), на що вказує наявність триплетного сигналу NH-протону при 9,35 м.ч. та дублетного сигналу СН2-групи бензиламідного фрагменту при 4,32 м.ч. Про утворення структури (2.9) в ЯМР-спектрі свідчать уширений синглетний сигнал NH‑протону (12,67 м.ч.), а також присутні сигнали АBCD-системи хіназолонового фрагменту в області 7,60...8,23 м.ч. та протонів бензенових ядер у вигляді складного мультиплету при 7,10...7,45 м.ч.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

Циклізацією діестеру (2.2) здійснений синтез 2-карбетокси-3-N-етоксаліл-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліна (2.10).

**2. Синтез похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну на основі антранілогідразиду та дикарбонових кислот**

Послідовним ацилюванням антранілогідразиду (2.1) янтарним ангідридом та етоксалілхлоридом в льодяній оцтовій кислоті в присутності триетиламіну одержували естерокислоту (2.12). При нагріванні естерокислота (2.12) в оцтовій кислоті циклізувалася в похідне хіназолінону (2.13), обробка якого оцтовим ангідридом приводила до цільового іміду (2.14). Останній отримували також при дії оцтового ангідриду на сполуку (2.12); реакцію проводили без виділення проміжного продукту (2.13).

Імід (2.14), окрім сукцинімідного циклу містить в своєму складі естерну групу, обидві вони, як відомо, легко вступають в реакції з N– і О–нуклеофілами. В реакції іміду (2.14) з алкіламінами були виділені відповідні аміди (2.15 а-в), що свідчить про більшу реакційну здатність імідного циклу порівняно з естерною групою.

Проведені розрахунки електронної густини методом АМ1 на атомах вуглецю карбонільних груп показали, що вони відповідно становлять +0.428 на атомі вуглецю естерної групи і +0.394 і +0.378 на карбонільних атомах вуглецю імідного ядра. Це свідчить на користь більш високої реакційної здатності естерної групи по відношенню до імідного циклу. Різниця в зарядах на карбонільних атомах вуглецю імідного ядра обумовлена, скоріш за все, порушенням спряження в ньому. Аналогічну закономірність одержали і при розрахунках іншими методами (MINDO/3, MNDO, PM3). Те, що реакція амідування протікає не за естерною групою, а по імідному кільцю можна пояснити просторовими факторами.

В реакції іміду (2.14) з гідразингідратом був виділений один з продуктів реак-ції – гідразид (2.17) з виходом 30%. Ймовірно, на початку реакції проходить, як і у випадку реакції амідування, розкриття імідного циклу а далі відщеплюється залишок янтарної кислоти. В силу більшої нуклеофільності гідразину паралельно перебігає й реакція гідразинолізу за естерною групою. При обробці іміду (2.14) надлишком лугу з реакційного середовища була виділена кислота (2.16), продукт декарбоксилювання по положенню 2.

Наявність в молекулі антранілогідразиду фталевої кислоти поряд із залишками інших дикарбонових кислот є вирішальним фактором напрямку реакції; багато чого залежить і від того, яку саме групу проацильовано фталевим ангідридом. Якщо залишок фталевої кислоти знаходиться в гідразидному фрагменті молекули, то в реакції спостерігається замикання в першу чергу фталімідного цикла – сполуки (2.20, 2.21). Так, при ацилюванні кислоти (2.19) етоксалілхлоридом на холоді одержували імід (2.20). Якщо реакцію проводити при нагріванні, як у випадку ацилювання кислоти (2.19) янтарним ангідридом, то утворюється імідокислота (2.21). Фталева кислота досить легко (порівняно з іншими дикарбоновими кислотами) утворює імідний цикл, а крім того гідразидна група також сприяє утворенню цього циклу в силу її підвищених нуклеофільних властивостей (α–ефект).

Напрямок реакції змінюється якщо фталевим ангідридом проацильована аміногрупа антранілогідразиду; так, ацилювання кислоти (2.11) фталевим ангідридом і наступним кип‘ятінням в оцтовій кислоті веде до утворення хіназолінону (2.22). Останній був також отриманий при послідовному ацилюванні гідразида (2.1) янтарним і фталевим ангідридами в оцтовій кислоті. Утворення хіназолінону (2.22) є результатом першочергового замикання хіназолінонового циклу, а наступне замикання фталазинового циклу супроводжується одночасним витисненням залишку янтарної кислоти.

**3**. **Синтез 3-сукцинімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну і похідних N‑(4‑оксохіназолін-3-іл)карбамоїлпропанової кислоти на його основі**

Взаємодією антранілогідразида (2.1) з діетилоксалатом в умовах мікрохвильового опромінення замість очікуваного 3-аміно-2-етоксикарбоніл-4-оксо-3,4-дигідрохиназоліну був одержаний 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін (3.2). В спектрі ЯМР 1Н сполуки (3.2) фіксувалися вузький сінглет протонів групи NH2 (δ 5.88 м.д.) і сигнал Н*2* хіназолінонового ядра (δ 8.37 м.д.), а сигнали протонів алкільного радикала були відсутні. Запропоновано можливі шляхи утворення сполуки (3.2).

Найімовірніше, спочатку відбувається ацилування гідразида (2.1) діетилоксалатом з утворенням сполуки (А), яка за одним із шляхів (шлях І) в умовах реакції переацилується, утворюючи естер (Б). Декарбоксилування останнього приводить до кінцевого продукту реакції (3.2). За іншим ймовірним шляхом (шлях ІІ) сполука А зазнає внутрішньо-молекулярного ацилювання з утворенням інтермедіату В, який через проміжні продукти Г, Д перетворюється в хіназолінон (3.2). З метою експериментальної перевірки можливості протікання реакції по першому шляху нами була синтезована сполука Б, яку ми спробували декарбоксилювати в умовах реакції. Виявилось, що навіть при більш жорстких умовах (збільшення потужності опромінення і часу перебігу до 10 хв.) була виділена вихідна речовина, тому більш вірогідним із запропонованих можна вважати шлях II.

Для подальших досліджень хіназолон (3.2) одержували нагріванням антранілогідразида (2.1) в середовищі мурашиної кислоти.



При недовготривалому кип’ятінні хіназолінона (3.2) з янтарним ангідридом в крижаній оцтовій кислоті, був виділений 3-сукцинімідо-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін (3.3). Реакція перебігає з утворенням проміжної сполуки – кислоти (3.4a), яка в результаті циклодегідратації перетворюється в імід (3.3), при цьому відмічаємо легкість, з якою відбувається замикання імідного циклу. Навіть слабке нагрівання хіназолінону (3.2) з янтарним ангідридом дає суміш кислоти (3.4a) і іміда (3.3) з перевагою в ній останнього. При проведенні реакції ацилювания без нагрівання (перемішування, 48 год.) з реакційної суміші знову була виділена суміш вихідної речовини (3.2) і кислоти (3.4a). Тому одержувати N-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)карбомоїл-пропанову кислоту (3.4a) було запропоновано лужним гідролізом іміду (3.3).

Імід (3.3) легко вступає в SN-реакції: при кип’ятінні його в метанолі з метилатом натрію був виділений естер (3.4б), а при нагріванні з аліфатичними амінами в етанолі було одержано N-заміщені аміди N′-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)карбамоїлпропанової кислоти (3.4в,г). Взаємодією іміда (3.3) з гідразингідратом в середовищі діоксану синтезовано гідразид (3.4д). При кип’ятінні гідразида (3.4д) з ацетоном або ароматичними альдегідами в середовищі ДМФА були виділені відповідні гідразони (3.5а-в).

Для синтезу біспохідних 4-оксохіназоліна (3.7а,б) використовували сполуку (3.6), яку одержували нагріванням іміда (3.3) і гідразида (2.1) в середовищі діоксану або сплавленням вихідних речовин. Кращі результати спостерігалися при проведенні реакції в розчиннику. Циклізацією фрагмента антранілогідразида в молекулі сполуки (3.6) отримували відповідні біспохідні. При нагріванні сполуки (3.6) в середовищі мурашиної кислоти утворюється N,N′-ди(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)сукцинамід (3.7а). Крім того, сукцинамід (3.7a) був також одержаний сплавленням іміда (3.3) з хіназоліноном (3.2). В цьому випадку реакція перебігала з більш низьким виходом, а підвищення температури або часу нагрівання призводило до руйнування речовин. Спроба провести реакцію між сполуками (3.2) і (3.3) в розчиннику успіху не мала: вихідні речовини були виділені при кип’ятінні реагентів (3.2) і (3.3) в етанолі, діоксані, оцтовій кислоті і в ДМФА. При нагріванні сполуки (3.6) з еквімолярною кількістю оцтового ангідриду в середовищі крижаної оцтової кислоти отримано біспохідне (3.7б).

**4. Реакції етилового естеру оксамінової кислоти і діалкілоксалатів з похідними антранілової кислоти**

В літературі описаний синтез етилового естеру 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (3.9а) нагріванням антранілогідразида (2.1) з діетилоксалатом при 180ºС потягом 6 годин і подальшою відгонкою діетилоксалату у вакуумі. Ми спробували одержати амід 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти взаємодією антранілогідразиду (2.1) з етиловим естером оксамінової кислоти (оксаметаном), в якості розчинника використовували оцтову кислоту. Результат реакції виявився несподіваним – із реакційної суміші був виділений етиловий естер (3.9а), тобто оксаметан реагував не естерною, а амідною групою. Використання подвійної кількості оксаметана в цій реакції не змінило її результат і не впливало на вихід продукту реакції. Вперше було виявлено реакцію естерів оксамінової кислоти з N-нуклеофілами, яка протікає за амідною групою, без участі естерної.

При нагріванні кислоти (3.8б) і антраніламіда (3.8г) з оксаметаном були одержані етилові естери 2-карбоксіоксанілової (3.10) та 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислот (3.9в) відповідно, тобто оксаметан і в цих випадках вступав в реакцію амідним фрагментом молекули.

У випадку з метилантранілатом (3.8в) результат реакції змінився і було виділено амід2-метоксикарбонілоксанілової кислоти (3.11), тобто більш реакційноздатною виявилась естерна група оксаметану. Можна припустити, що вирішальним фактором, який визначає напрямок реакції утворення аміда (3.11), є відсутність в метоксикарбонільній групі метилантранілата (3.8в) атомів водню, здатних утворювати внутрішньомолекулярні водневі зв’язки, як у випадку антранілової кислоти (3.8б) і інших її похідних (3.8а,г). Очевидно, водневі зв’язки впливають на формування структури перехідного комплексу та природу групи, що відщеплюється.

Дослідження реакції ацилювання похідних антранілової кислоти діалкілоксалатами дозволило розробити менш трудомісткий метод синтезу естерів (3.9а,б).

Етиловий і метиловий естери3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти (3.9а) та (3.9б) відповідно отримували кип’ятінням антранілогідразиду (2.1) і відповідного діалкілоксалату (Alk = Et або Ме) протягом 30 хв. Разом з тим, виділити естери з іншими алкільними залишками (в реакції були використані (COОAlk)2, де Alk = *н-*Pr, *н-*Bu, *н-*C6H13, *н-*С5Н11) в цих умовах нам не вдалося, навіть при збільшенні часу перебігу реакції. Вірогідно, це пов’язано з більш низькою реакційною здатністю таких естерів. Реакція антранілогідразиду (2.1) з етоксалілхлоридом в оцтовій кислоті в присутності триетиламіну давала 3‑N-ацетиламіно-2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін (3.13).

3.8, X = NHNH2 (а – 2.1), OH (б), OMe (в), NH2 (г); 3.9, R = NH2, Alk = Et (a), Me (б), R = H, Alk = Et (в), Me (г);3.12, Alk = Et (a), Me (б); 3.14, R = H (a), NH2 (б).

В крижаній оцтовій кислоті антраніламід (3.8г) з діетилоксалатом в залежності від часу протікання реакції дає естер (3.9в) і етиловий естер 2‑карбамоїлоксанілової кислоти (3.12а) або їх суміш, при використанні диметилоксалату в реакції утворювався метиловий естер 4-оксо-3,4-ди-гідрохіназолін-2-карбонової кислоти (3.9г).

В реакції антраніламіду (3.8г) з діетилоксалатом в мурашиній кислоті був виділений 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін (3.14а). Це мало б свідчити про те, що в реакції мурашина кислота більш реакційноздатна, ніж діетилоксалат. Однак, це виявилось не так. Намагаючись встановити оптимальний час проведення реакції, ми скоротили час її протікання з 30 до 10 хв., і тоді з реакційного середовища був виділений естер (3.12а). Подальше нагрівання його в мурашиній кислоті приводило до (3.14а). Все це дозволило нам зробити висновок про те, що спочатку в реакцію вступає діетилоксалат, і утворений естер (3.12а) потім зазнає переацилювання, що приводить до виділення продукту (3.14а).

4-Оксо-3,4-дигідрохіназолін (3.14а) та 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін (3.14б) були одержані також при мікрохвильовому опроміненні суміші антраніламіду (3.8г) або антранілогідразиду (2.1) з відповідними діалкілоксалатами.

**5. Дослідження біологічної дії похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну та гетероциклічних сполук на їх основі**

Дослідження біологічних властивостей синтезованих похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну проводили за визнаною схемою: дослідження біологічних властивостей речовин з використанням теоретичного прогнозу та експериментальних даних у системі “хімічна структура – біологічна дія”. Такий підхід був застосований нами при дослідженні похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідро-хіназоліну.

Для прогнозу спектру біологічної активності за структурною формулою синтезованих сполук була використана комп’ютерна програма PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), яка дає можливість оцінювати фармакологічні ефекти, механізми дії та специфічну токсичність сполук та забезпечує прогнозування всього спектру активності сполуки, включаючи як основну дію, так і можливі побічні ефекти.

За допомогою програми PASS для визначення напрямку подальших біологічних досліджень був проаналізований одержаний PASS-пакет ймовірної біологічної дії сполук, які містять фрагмент 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну. Це дозволило спланувати цілеспрямований пошук серед синтезованих сполук речовин з антимікробною, протизапальною та анальгетичною діями.

Протимікробну дію синтезованих сполук досліджували на кафедрі мікробіології НФаУ під керівництвом проф. І.Л. Дикого за методом двократних серійних розведень. Дослідження проводили у бульйоні Хоттінгера (рН 7,2...4,7; вміст амінного азоту 120 мг%) на наборі еталонних тест-штамів: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) и *Bacillus subtilis* (ATCC 66330), *Candida albicans* (ATCC 885653). Мікробне навантаження становило 105-106 мікробних тіл у 1 мл середовища.

Встановлено, що варіювання замісників у структурі 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну суттєво впливає як на рівень, так і на спектр антимікробної активності. Клінічна мікробіологія стверджує, що найбільш перспективними слід вважати ті синтетичні речовини, які виявляють спрямовану антимікробну дію, за умов такої дії, обмежується або зовсім виключається їх здатність порушувати фізіологічний мікробіоценоз організму з виникненням дезбіозів з проблематичними хіміотерапевтичними вирішеннями.

Дослідження антиексудативної та анальгетичної дії синтезованих сполук проводили на кафедрі фізіології та анатомії НФаУ (завідувач кафедри проф. Малоштан Л.М.) під керівництвом доц. Жегунової Г.П., на білих безпородних щурах вагою 150–200 г, модель – карагеніновий набряк. Набряк викликали субплантарним введенням 1% розчину карагеніну в кількості 0,1 мл. Вводили водну суспензію, стабілізовану твіном 80 у дозах 1 і 10 мг/кг маси тіла тварини.

Більший антиексудативний ефект виявляють похідні 4-оксо-3,4-дигідро-хіназоліну, що містять у структурі залишки щавлевої, янтарної кислот. Швидше за все, це пов’язано з тим, що вони є природними метаболітами організму; в людському організмі похідні дикарбонових кислот активують метаболічні процеси, що сприяє зменшенню запалення.

В ряду синтезованих нами сполук за антиексудативною дією (яка все ж таки поступається дії вольтарену) виділяється 2‑N`-[2-(3-карбоксипроніоніл-аміно)-бензоїл]гідразинокарбоніл)бензойна кислота, дещо нижчу активність показали 4‑N`-[2-(3-карбоксипропіоніламіно)бензоїл]гідразино)-4-оксобутанова і 4-(N`-[2-(етоксаліламіно)бензоїл]гідразино)-4-оксобутанова кислоти відповідно. Решта досліджених сполук виявили помірну антиексудативну дію.

Вивчення анальгетичної активності проводили з урахуванням даних, отриманих при вивчені антиексудативної дії, використовуючи модель “оцтовокислі корчі”. У дозі 10 мг/кг анальгетичну активність рівня анальгіну проявили 2-(N`-[2-(3-карбоксипроніоніламіно)бензоїл]гідразинокарбоніл)бензойна та (N`-[2-(3-карбоксипропіоніламіно)бензоїл]гідразино)-4-оксобутанова кислоти.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено ефективні способи синтезу похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів на основі антранілогідразиду та дикарбонових кислот: щавлевої, янтарної, фталевої.
2. Встановлено, що амідування діетоксалілантранілогідразиду в залежності від співвідношення реагентів та температури приводить до утворення бензил-амонієвих солей бензиламідів 2-(N`-етоксалілгідразинокарбоніл)оксанілової кислоти і 2-(N`-бензиламінооксалілгідразинокарбоніл)оксанілової кислоти, що пояснюється NH-кислотними властивостями естерів N-ацилгідразидів щавлевої кислоти та зниженням внаслідок цього електрофільних властивостей естерної групи.
3. Проведено розрахунки електронної густини методом АМ1 на атомах карбону карбонільних груп молекули етилового естеру 3-сукцинімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти. Одержані результати свідчать про більш високу реакційну здатність естерної групи по відношенню до імідного циклу. Те, що на практиці реакції амідування, гідразинолізу та лужного гідролізу перебігають в першу чергу не за естерною групою, а по імідному кільцю пояснюється просторовими факторами.
4. Встановлено, що наявність в молекулі діацилантранілогідразидів залишку фталевої кислоти, разом із іншими дикарбоновими кислотами, є вирішальним фактором у визначенні напряму реакції циклодегідратації. Якщо останнім проацильовано гідразидну групу молекули антранілогідразиду спостерігається замикання в першу чергу фталімідного циклу, а якщо аміногрупу – відповідно хіназолінового циклу.
5. Встановлено, що взаємодія антранілогідразиду з діетилоксалатом в умовах мікрохвильового опромінення супроводжується декарбоксилюванням з утворенням незаміщеного 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну. Розглянуті можливі шляхи протікання цього процесу.
6. Вперше виявлено, що реакції естерів оксамінової кислоти з N‑нуклеофілами, можуть відбуватися за амідною групою без участі естерної. При нагріванні антранілової кислоти, її аміду та гідразиду з етиловим естером оксамінової кислоти одержані відповідні естери: етиловий естер 3‑аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти, етиловий естер 4‑оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти, етиловий естер 2‑карбоксиоксанілової кислоти.
7. Запропоновано доступний метод синтезу метилового та етилового естерів 3‑аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти нетривалим нагріванням антранілогідразиду з відповідними діалкілоксалатами в крижаній оцтовій кислоті.
8. Виявлена спрямована антимікробна дія моно- і біспохідні N-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)сукцинамінової кислоти, за рахунок чого обмежується або зовсім виключається порушення фізіологічного мікробіоценозу організму з виникненням дезбіозів з проблематичними хіміотерапевтичними вирішеннями.
9. Виявлена антиексудативна та анальгетична дії на рівні препаратів порівняння у 2-(N`-[2-(3-карбоксипроніоніламіно)бензоїл]гідразинокарбоніл)-бензойної кислоти.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Синтез 3-сукцинимидо-3,4-дигидрохиназолин-4-она и производных N-(4-оксохиназолин-3-ил)карбамоилпропановой кислоты на его основе /Л.А. Шемчук, В.П. Черных, П.С. Арзуманов, Д.В. Левашов, Л.М Шемчук // Журнал органической химии. – 2007. – Т. 43, Вып. 4. – С. 617 – 620. *Здобувач брав участь у плануванні досліджень, особисто виконав синтетичні дослідження, брав участь в обговоренні результатів, інтерпретації ЯМР 1Н спектрів та написанні статті.*
2. Реакции этилового эфира оксаминовой кислоты и диалкилоксалатов с производными антраниловой кислоты / Л.А. Шемчук, В.П. Черных, П.С. Арзуманов, О.С. Крыськив // Журнал органической химии. – 2007. – Т. 43. – Вып. 5. – C. 724 – 727. *Здобувач брав участь у плануванні досліджень, особисто виконав синтетичні дослідження, брав участь в обговоренні результатів, інтерпретації ЯМР 1Н спектрів та написанні статті.*
3. Антимікробна активність похідних N-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)сук-цинамінової кислоти / І.Л. Дикий, Н.І. Філімонова, П.С. Арзуманов, В.П. Черних, Л.А. Шемчук// Вісник фармації. – 2007. – Вип. 2 (50). – С. 58 – 61. *Здобувач особисто синтезував досліджувані сполуки, брав участь в обговоренні результатів віртуального скринінгу, мікробіологічних досліджень та написанні статті.*
4. Реакції амідування діетоксалілантранілогідразиду / Л.А. Шемчук, В.П. Черних, П.С. Арзуманов, К.М. Ситнік// Вісник фармації. – 2007. – Вип. 3 (51). – С. 3 – 6. *Здобувач особисто синтезував досліджувані сполуки брав участь в обговоренні результатів, інтерпретації ЯМР 1Н спектрів та написанні статті.*
5. Спосіб одержання етилового та метилового естерів 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти / Л.А. Шемчук, В.П. Черних, П.С. Арзуманов // Заявка на винахід (№а200710824 від 01.10.2007).
6. Арзуманов П.С. Синтез та перетворення похідних гідразиду антранілової кислоти, які містять залишки щавлевої кислоти / П.С. Арзуманов, О.С. Кухтенко, Л.А. Шемчук // Тези доповідей наукової студентської конференції. Харків, “Видавництво НФАУ”, 2002. – С. 6.
7. Synthesis, chemical transformations and biological activity of 3-amino(hydroxy)-4-(3H)quinazolil-4-on-2-carboxylic acids and their functional derivatives / L.A. Shem-chuk, V.P. Chernykh, P.S. Arzumanov, O.S. Kryskiw, R.G. Redkin. // Abstracts on International conference “Chemistry of nitrogen containing heterocycles”, Kharkiv, Ukraine. 2003. – P. 259.
8. Шемчук Л. А. Синтез 3-сукцин-, 3-фталімідо-2-етоксикарбоніл-3,4-дигідро-хіназолінів / Л.А. Шемчук, В.П. Черних, П.С. Арзуманов // Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії: Тез. доп. Всеукр. наук.-практ. конф. м. Харків, 4 квіт. 2003 р. – Х., 2003. – С. 76.
9. Використання дикарбонових та антранілової кислот для синтезу похідних хіназолінону-4 / В.П. Черних, Л.А. Шемчук, О.С. Криськів, П.С. Арзуманов // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матеріали VI Нац. з’їзду фармац. України, м. Харків, 28-30 верес. 2005 р. – С. 120-122.
10. Перетворення 3-сукцинімідохіназолінону-4 / Л.А. Шемчук, В.П. Черних, П.С. Арзуманов, Д.В. Левашов // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: Матеріали VI Нац. з’їзду фармац. України, м. Харків, 28-30 верес. 2005 р. – С. 124-125.
11. Москвичова О.Є. Синтез хіназолонів-4 на основі антранілоїлгідразиду та похідних щавлевої, янтарної кислот / О.Є. Москвичова, Л.А. Шемчук, П.С. Арзуманов // Наукові основи створення лікарських засобів. Тези доповідей межвузівської студентської наукової конференції 14-15 квітня 2005 року, м. Харків. – Харків: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 18
12. Черних В.П. Синтезпохідних 3-амінохіназолін-4-ону на основі антранілоїлгідразиду та похідних щавлевої кислоти / В.П. Черних, П.С. Арзуманов, Л.А. Шемчук // Програма української наук.-практ. конф. “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій”, 16 – 17 бер. 2006 р. – Х.: 2006.

**Анотація**

**Арзуманов П.С.** “Синтез похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну на основі антранілоїлгідразиду та дикарбонових кислот; їх хімічні перетворення та біологічна активність”. – Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фармацевтичний університет, Харків, 2008.

Розроблено ефективні способи синтезу похідних 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолінів на основі антранілогідразиду та дикарбонових кислот: щавлевої, янтарної, фталевої.

Встановлено, що на перебіг реакції амідування діетоксалілантранілогідразиду впливає NH-кислотний характер діестеру. Показано, що реакційна здатність етилового естеру 3-сукцинімідо-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти визначається просторовими факторами. Встановлено, що наявність в молекулі залишку фталевої кислоти визначає напрям реакції циклодегідратації діацилантранілогідразидів. Показано, що взаємодія антранілогідразиду з діетилоксалатом в умовах мікрохвильового опромінення супроводжується декарбоксилуванням, розглянуті можливі шляхи цього процесу.

Запропоновано доступний метод синтезу естерів 3‑аміно-4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-карбонової кислоти. Вперше виявлено, що реакції естерів оксамінової кислоти з N‑нуклеофілами, можуть відбуватися за амідною групою без участі естерної.

Здійснено віртуальний скринінг синтезованих сполук. Моно- і біспохідні N‑(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-3-іл)сукцинамінової кислоти мають спрямовану антимікробну дію. Виявлена антиексудативна та анальгетична дії на рівні препаратів порівняння у 2-(N`-[2-(3-карбоксипроніоніламіно)бензоїл]гідразино-карбоніл)бензойної кислоти.

**Ключові слова:** синтез, антранілогідразид, похідні дикарбонових кислот, ацилювання, циклодегідратація, 3-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліни, віртуальний скринінг, біологічна активність.

**Аннотация**

**Арзуманов П.С.** “Синтез производных 3-амино-4-оксо-3,4-дигидрохи-назолина на основе антранилоилгидразида и дикарбоновых кислот; их химические превращения и биологическая активность”. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2008.

Обработка антранилогидразида этоксалилхлоридом (1:2) дала этиловый эфир 2-(N-этоксалилгидразинокарбонил)оксаниловой кислоты, циклизация которого в уксусном ангидриде приводит к этиловому эфиру 3-(этоксалиламино)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-карбоновой кислоты.

Амидированием диэтоксалилантранилогидразида, в зависимости от соотношения реагентов и температуры, синтезировано бензиламмониевые соли и бензиламид 2-(N`-этоксалилгидразинокарбонил)оксаниловой кислоты и бензиламид 2-(N`-бензиламинооксалилгидразинокарбонил)оксаниловой кислоты, кипячение последнего в дифениловом эфире дает N-бензил-N`-(2-бензилкарбомоил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-3-ил)оксамид, а при увеличении длительности кипячения – смесь продуктов.

Ацилирование антранилогидразида янтарным ангидридом и этоксалил-хлоридом привело к 4-[(N-этоксалиламино)бензоилгидразино]-4-оксобутановой кислоте, циклизация в уксусной кислоте давала этиловый эфир 3-(3-карбоксипропиониламино)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-карбоновой кислоты, а в уксусном ангидриде этиловый эфир 3-сукцинимидо-4-оксо-3,4-дигидрохи-назолин-2-карбоновой кислоты. Для последнего изучены реакции амидирования, гидразинолиза, щелочного гидролиза. Ацилирование 2-N-(2-аминобензоил)-гидразинокарбонил бензойной кислоты этоксалилхлоридом дает этиловый эфир 2-(N-фталимидокарбамоил)оксаниловой кислоты, а янтарным ангидридом 3-[(N-фталимидокарбамоил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил]пропионовую кислоту. Реакция 4-(N-(2-аминобензоил)гидразино)-4-оксобутановой кислоты с фталевым ангидридом и кипячением в уксусной кислоте приводит к фталазино[1,2–b]хиназолин-2,12-диону с вытеснением остатка янтарной кислоты.

Взаимодействие гидразида антраниловой кислоты с диэтилоксалатом в условиях микроволнового облучения сопровождается декарбоксилированием с образованием 3-амино-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина, при ацилировании которого янтарным ангидридом получен 3-сукцинимидо-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин, который был использован для синтеза моно- и биспроизводных N-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-3-ил)карбамоилпропионовой кислоты.

Этиловый эфир оксаминовой кислоты реагирует с производными антраниловой кислоты амидной или сложноэфирной группой, что приводит к образованию соответствующих эфиров или амидов. Предложен простой метод синтеза эфиров 3-амино-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-карбоновой кислоты.

Изучена антимикробная активность как моно- так и биспроизводных N-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-3-ил)сукцинаминовой кислоты, полученных на основе 3-сукцинимидо-4-оксо-3,4-дигидрохиназолина. Установлено, что синтезированные соединения характеризуются направленным, двойным или многоспектральным действием в отношении простых и сложных ассоциаций пиогенных бактерий и патогенных грибов.

Виявлена антиексудативная и анальгетическая активность на уровне препаратов сравнения у 2-(N`-[2-(3-карбоксипрониониламино)бензоил]гидразино-карбонил)бензойной кислоты.

**Ключевые слова:** синтез, гидразид антраниловой кислоты, производные дикарбоновых кислот, ацилирование, циклодегидратация, 3-амино-4-оксо-3,4-ди-гидрохиназолины, виртуальный скрининг, биологическая активность.

**Summury**

**Arzumanov P.S. "**3-Amino-4-oxo-3,4-dihydroquinazolines derivatives synthesis based on an anthranilohydrazides and dicarboxylic acids; their chemical properties and biological action". – Manuscript.

The thesis for the Ph. D. in Pharmacy in Specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Farmacognosy. – National Pharmaceutical University, Kharkiv, 2008.

An effective methods of synthesis of an 3-amino-4-oxo-3,4-dihydroquinazolines derivatives, based on anthranilohydrazide and dicarboxylic acids (oxalic, succinic and phthalic) derivatives were developed.

It was found that proceeding of amide formation is under the influence of NH-acidic properties of diester. It was shown that reactionary character of ethyl ester of 3-succinimdo-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxylic acid are defined by spatial factors. It was found that remainder of phthalic acid existed in molecule is defined the way of diacylanthranilohydrazides cyclodehydration. It was shown that interaction of anthranilohydrazide and diethyloxalate in microwave media is accompanied by decarboxylation, different possible ways of this process were considerated.

The simple methods of synthesis of the metyl and ethyl esters of 3-amino-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-2-carboxylic acid. It was first discovered that reactions of oxalamic acid esters with N-nucleophils are proceeding by amide-group and not involving ester-group.

Virtual screening (program PASS) of the synthesized compounds was carried out. Mono- and bis-derivatives of N-(4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-3-yl)succinaminic acid are possessing aimed antimicrobial action. The anti-inflammatory and analgesic actions on the rate of test drugs were found for 2-(N’-[2-(3-carboxypropyonylamino)bezoyl]-hydrazinocarbonyl)benzoic acid.

**Key words:** synthesis, anthranilic acid hydrazide, dicarboxylic acids derivatives, acylation, cyclodehydratation, 3-amino-4-oxo-3,4-dihydroquinazolines, virtual scre-ening, biological action.