

Міністерство охорони здоров'я України
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ТАРАН Світлана Григорівна

УДК 547.292:547.831:577.15/17.07

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОХІДНИХ
2-ОКСО-4-ГІДРОКСИХІНОЛІНУ

15.00.02-фармацевтична хімія та фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Харків-2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, Міністерство охорони здоров'я України.

Науковий консультант:

доктор хімічних наук, професор
УКРАЇНЕЦЬ Ігор Васильович
*Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри фармацевтичної хімії*

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, професор
БОЛОТОВ Валерій Васильович
*Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри аналітичної хімії*

доктор фармацевтичних наук, професор
ЦУРКАН Олександр Олександрович
*Інститут фармакології та токсикології АМН
України, головний науковий співробітник
Державної лабораторії з контролю якості
лікарських засобів*

доктор фармацевтичних наук, професор
МАЗУР Іван Антонович
*Запорізький державний медичний
університет,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії*

Провідна установа:

Київська медична академія післядипломної
освіти ім. П.Л. Пушкіна, кафедра
фармацевтичної хімії та фармакології

Захист відбудеться “_____” _____ 2004 року о _____ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 611002, м. Харків, вул. Пушкінська 53.

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

Автореферат розісланий “_____” _____ 2004 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор біологічних наук, професор

Л.М. Малощак

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Впровадження в медичну практику нових вітчизняних лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортованими препаратами – одне з важливіших соціальних та економічних завдань фармацевтичної галузі. Ключовим етапом створення оригінальних лікарських препаратів для боротьби з такими поширеними захворюваннями, як патології серцево-судинної системи, щитовидної залози, нервової системи, туберкульоз, запальні процеси та ін., є цілеспрямований синтез біологічно активних речовин з вираженим фармакологічним ефектом та низькою токсичністю.

Аналіз науково-технічної літератури за останні десятиріччя показав, що великі синтетичні можливості в напрямку створення нових ефективних лікарських субстанцій надають гетероциклічні сполуки, зокрема, похідні хіноліну. Хінолінове ядро є структурним фрагментом багатьох синтетичних лікарських засобів (антибактеріальні препарати – фторхінолони, нітросолін, кислота налідиксова; анальгетик – глафенін; бронхолітик – фталмахін; протималярійні препарати – хіноцид, плаквеніл та багато інших). Науковцями НФаУ запропоновано активні сполуки хінолінової структури з місцевоанестезуючою, антигиреоїдною, протимікробною та іншими видами фармакологічної дії. Особливу цікавість викликають 2-оксо-4-гідроксипохідні хіноліну, які широко розповсюджені у природі (головним чином у вигляді алкалоїдів), але разом з тим їх біологічна активність практично не вивчена. Тому розробка оригінальних лікарських препаратів – похідних 2-оксо-4-гідроксихіноліну є актуальним напрямком досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана у відповідності до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України “Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно активних речовин, встановлення зв'язку «структура-дія», створення нових лікарських препаратів” (номер державної реєстрації 0198U007011).

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є цілеспрямований синтез та впровадження в практику нових ефективних лікарських речовин на основі 2-оксо-4-гідроксихіноліну.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися наступні завдання:

1. Розробити ефективний спосіб синтезу 3-алкілпохідних 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолінів та вивчити їх поведінку в умовах реакцій ацилювання та бромовання.
2. Провести порівняльний аналіз альтернативних методів одержання 3-аміно-1-R-2-оксо-4-гідроксихінолінів та дослідити напрямок їх фотохімічних перетворень.
3. Одержати 3-ацильні похідні 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолінів та виходячи з них синтезувати трициклічні конденсовані сполуки – 2-алкіл(арил)заміщені 5Н-оксазоло[4,5-с]хінолін-4-они та 2-R'-6-алкіл-3-оксоморфоліно[5,6-с]хінолін-5-они.
4. Синтезувати структурно близькі до 3-ациламіно-1-R-2-оксо-4-гідроксихінолінів бензиламіді 3-ациламіно-4-оксохіназолін-2-ілоцтової кислоти.

5. Розробити препаративний спосіб одержання 2-оксо-4-гідроксигінолін-3-оцтової кислоти.
6. Запропонувати найбільш ефективні способи синтезу ефірів та амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-оцтової кислоти.
7. Визначити умови утворення 3-гетерилпохідних 2-оксо-4-гідроксигіноліну за реакцією взаємодії метилового ефіру 2-оксо-4-гідроксигінолін-3-оцтової кислоти з ароматичними альдегідами.
8. Здійснити синтез вихідних ефірів 1-R-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-карбонових кислот, дослідити реакції їх хімічних перетворень та виходячи з них одержати алкіл-, арил- та гетериламіди цих кислот.
9. Розробити оптимальний метод синтезу гідрохлоридів та галоїдалкілатів діалкіламіноалкіламідів 1-R-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-карбонових кислот.
10. Одержати низку структурних аналогів активної антитиреоїдної сполуки – 1H-2-оксо-3-(бензімідазол-2'-іл)-4-гідроксигіноліну з модифікаціями в 3-гетерильному залишку і в гіноліновій частині.
11. Запропонувати економічно вигідний спосіб синтезу 1H-2-оксо-3-(бензімідазол-2'-іл)-4-гідроксигіноліну і на його основі розробити технологічну документацію на одержання зазначеної потенційної лікарської субстанції.
12. Методами інструментального аналізу вивчити фізико-хімічні властивості синтезованих сполук.
13. Дослідити біологічну активність синтезованих похідних гіноліну та зробити певні висновки щодо залежності фармакологічних властивостей цих сполук від їх структури.
14. Виділити найбільш перспективні біологічно активні сполуки та передати їх на поглиблені фармакологічні дослідження як потенційні лікарські субстанції.

Об'єкт дослідження – похідні 2-оксо-4-гідроксигіноліну та продукти їх хімічних перетворень.

Предмет дослідження – способи синтезу, хімічні, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 2-оксо-4-гідроксигіноліну та продуктів їх хімічних перетворень.

Методи дослідження – методи органічного синтезу, хімічні, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (спектроскопія ПМР, хромато-мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, поляриметрія, ІЧ- та УФ-спектроскопія, хроматографія в тонкому шарі сорбенту, елементний аналіз), методи дослідження біологічної активності сполук, критичний аналіз одержаних результатів та їх узагальнення.

Наукова новизна одержаних результатів. Запропоновано перспективний науковий напрямок в синтезі біологічно активних структур на основі похідних гіноліну; при цьому одержано 486 нових сполук.

Розроблено ефективні методи одержання 3-алкіл-, 3-ациламіно-, 3-(імуарин-3'іл)-, 3-(1'H-2'-оксогінолін-3'-іл)- і 3-бромпохідних 1-R-2-оксо-4-гідроксигінолінів; 1-R-2-оксо-3,4-дигідроксигінолінів; 2-алкіл(арил)-5H-оксазоло(4,5-с)гінолін-4-онів; 2-R'-6 алкіл-3-оксоморфоліно[5,6-с]гінолін-5-онів; 2-оксо-4-гідроксигінолін-3-оцтової кислоти, її ефірів та амідів;

гідрохлоридів та галоїдалкілатів діалкіламіноалкіламідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот; 2-тіо-4-гідрокси-, 2-оксо-4-меркапто- і 2-тіо-4-меркапто-3-(бензімідазол-2'-іл)хінолінів. Зазначені методи мають препаративне значення.

Спосіб одержання гідрохлориду діетиламіноетиламіду діалкіламіноалкіламідів 1-пропіл-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти захищено патентом України.

Вперше надано теоретичне обґрунтування можливості здійснення конденсації за типом Дікмана за відсутності основних катализаторів.

Вперше встановлено, що за умов перебування на світлі 2-оксо-4-гідроксихіноліни з вільною аміногрупою в положенні 3 утворюють продукти конденсації – ді(1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-іл)аміни.

Наведено ймовірні механізми замикання 3-ациламіно-2-оксо-4-гідроксихінолінів у 2R-5H-оксазол[4,5-с]хінолін-4-они під впливом оцтового ангідриду.

Запропоновано найбільш раціональний шлях одержання бензіламідів 3-ациламіно-4-оксохіназолін-2-ілоцтових кислот.

Запропоновано новий ефективний ацилюючий реагент – 2,3,4,5-тетрагідрофуор[3,2-с]хінолін-2,4-діон, який з успіхом застосовано для одержання ефірів та амідів 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оцтової кислоти. Розроблено економічний спосіб синтезу зазначеного діону.

Спектральними дослідженнями доведено, що структура синтезованої хінолін-3-оцтової кислоти відповідає 2-оксо-4-гідроксиформі.

Вперше за даними рентгеноструктурного аналізу встановлено особливості просторової будови симетричних діалкіламідів 1H-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оцтової кислоти та визначена абсолютна конфігурація оптично активних 1'-фенілетиламідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти.

Встановлено структури продуктів хімічних перетворень 1-R-3-алкіл-2-оксо-4-гідроксихінолінів (в умовах реакцій ацилювання і бромування) та ефірів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот. Рентгеноструктурним методом остаточно доведено, що нуклеофільне заміщення етилового ефіру 2,4-дихлорхінолін-3-карбонової кислоти в реакції з алкіламінами відбувається за положенням 2, а не 4 – як до цього помилково вважалося.

Досліджено реакції взаємодії амідів 2-карбоксималонамілових кислот з о-фенілендіаміном за умов піролізу та 2-карбетоксиметил-4H-3,1-бензоксазину з ариламинами у розчиннику. Запропоновано механізми відповідних перетворень.

Вперше проведено широкі біологічні дослідження нових груп похідних 2-оксо-4-гідроксихіноліну та споріднених структур на наявність протимікробної, протитуберкульозної, анти-ВІЛ-, тиреотропної, місцевоанестезуючої, протисудомної, сечогінної, антиексудативної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої, протиракової, антикоагулянтної, фунгіцидної (по відношенню до збудників рослинних хвороб) та гербіцидної активності.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновані нові методи синтезу 3-алкіл-, 3-ациламіно-, 3-(кумарин-3'іл)-, 3-(1'H-2'-оксохінолін-3'-іл)- і 3-бромзаміщених 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолінів; 1-R-2-оксо-3,4-дигідроксихінолінів; 2-алкіл(арил)-5H-оксазо-

-[4,5-с]хінолін-4-онів; 2-R'-6-алкіл-3-оксоморфоліно[5,6-с]хінолін-5-онів; 2-оксо-4-гідрокси-хінолін-3-оцтової кислоти, її ефірів та амідів; гідрохлоридів та галоїдалкілатів діалкіламіно-алкіламідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот; 2-тіо-4-гідрокси-, 2-оксо-4-меркапто- і 2-тіо-4-меркапто-3-(бензімідазол-2'-іл)хінолінів мають практичне значення для розробників лікарських препаратів, а також для науковців в галузі органічного синтезу.

Спосіб одержання гідрохлориду діетиламіноетиламиду 1-пропіл-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти („Хіноксикаїн“), захищений патентом України, дозволяє вдосконалити промислову схему синтезу цієї місцевоанестезуючої лікарської субстанції, що важливо для її впровадження в медичну практику.

Розроблено для подання до фармакологічного центру МОЗ України технологічний регламент та проєкт АНД на перспективну лікарську субстанцію анти тиреоїдної дії “Тиреохін”, яка знаходиться на завершальній стадії доклінічних досліджень.

Результати дослідження протимікробної, протитуберкульозної, анти-ВІЛ, тиреотропної, місцевоанестезуючої, протисудомної, сечогінної, антисксудативної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої, антикоагулянтної, фунгіцидної (по відношенню до збудників рослинних хвороб) та гербіцидної активності одержаних похідних хіноліну надали змогу встановити певні закономірності впливу структурних змін похідних 2-оксо-4-гідроксихіноліну на їх фармакологічний ефект.

Виділено потенційні лікарські речовини гепатопротекторної, анти тиреоїдної та протизапальної дії, які передано на поглиблені фармакологічні дослідження. Розроблено методики стандартизації цих сполук.

Результати наукових досліджень впроваджено в науково-дослідну роботу та навчальний процес низки науково-дослідних та навчальних закладів України.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено літературно-патентний пошук джерел інформації за темою дисертаційної роботи, здійснено постановку мети та задач дослідження, а також їх реалізацію (в т. ч. синтетичну частину, УФ- та ІЧ спектральні вимірювання, ТНХ-дослідження), проаналізовано та узагальнено результати хімічних, фізичних, фізико-хімічних і біологічних експериментів. Розроблено технологічний регламент на виробництво “Тиреохіну”, а також проєкт АНД на цю субстанцію.

В наукових публікаціях з колективним співавторів дисертантом особисто досліджена та теоретично обґрунтована можливість внутрішньомолекулярної циклізації етилових ефірів 2-карбалоксималонанілової кислоти за відсутності основних каталізаторів; розроблено ефективний метод синтезу 3-алкіл-2-оксо-4-гідроксихінолінів та досліджено реакції їх ацилювання і бромовання; запропоновано та апробовано конвергентну схему синтезу 3-ациламінопохідних 2-оксо-4-гідроксихінолінів; шляхом інтерпретації результатів інструментального аналізу продуктів розкладу 1-аміно-2-оксо-4-гідроксихінолінів встановлено структуру цих продуктів; інтерпретовано результати лужного гідролізу ді(1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-іл)амінів та встановлено структуру утворених продуктів; здійснено синтез 2-алкіларилоксазоліно[4,5-с]хінолін-4(5H)-онів та запропоновано методику отримання 2-R'-6-алкіл-3-оксоморфоліно[5,6-с]хінолін-5-онів;

проаналізовано альтернативні шляхи синтезу бензіламідів 3-ациламіно-4-оксохіназолін-2-ілоцтових кислот та теоретично обґрунтовано переваги лінійної синтетичної схеми; запропоновано та випробувано реакцію взаємодії триетилового ефіру етан-1,1,2-трикарбонної кислоти з метилантранілатом з метою одержання 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-олтових кислот; синтезовано новий ацилолучний реагент – 2,3,4,5-тетрагідрофуоро[3,2-с]хінолін-2,4-діон; випробувано методи синтезу ефірів та амідів 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-олтової кислоти з використанням цього реагенту; запропоновано схеми синтезу низки 3-гетерілохідних 2-оксо-4-гідроксихіноліну, виходячи з ефірів 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-олтової кислоти; синтезовано та досліджено хімічні перетворення вихідних ефірів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонної кислоти, на основі яких одержано N-заміщені амідні цих кислот; запропоновано удосконалений синтез гідрохлоридів β-діалкіламіноалкіламідів 1-алкіл-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонних кислот; досліджено реакції взаємодії N-R-заміщених амідів 2-карбоксималонамілової кислоти з о-фенілендіаміном та 2-карбетоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-ону з ароматичними амінами; проведено інтерпретацію результатів інструментального аналізу отриманих сполук; проаналізовано та систематизовано результати біологічних досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертації доповідався на Міжнародних (Харків, 2000, 2003) та Українській (Харків, 1997) конференціях “Хімія азотовмісних гетероциклів”; на XVII (Харків, 1995) та XVIII (Дніпропетровськ, 1998) Українських конференціях з органічної хімії; на науковій сесії Відділення хімії НАН України (1998), на V національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 1999), на міжінститутському колоквиумі “Хімія азотистих гетероциклів” (Черногоровка, 1995) та на науково-практичних конференціях: “Патогенез, клініка і фармакотерапія ендокринопатій” (Харків, 1994), “Сучасні проблеми фармації” (Харків, 1994), “Досягнення сучасної фармації – в медичну практику” (Харків, 1996), “Вчені України – вітчизняній фармації” (Харків, 2000).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковано у 31 статті та 19 тезах доповідей, одержано 2 патенти України.

Структура дисертації. Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури (Розділ 1), п’яти розділів експериментальної частини, висновків, списку літературних джерел та додатків. Загальний об’єм дисертації складає 346 сторінок. Робота ілюстрована 37 схемами, 19 рисунками, 41 таблицею. Перелік використаних літературних джерел містить 306 найменувань, з них 262 іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

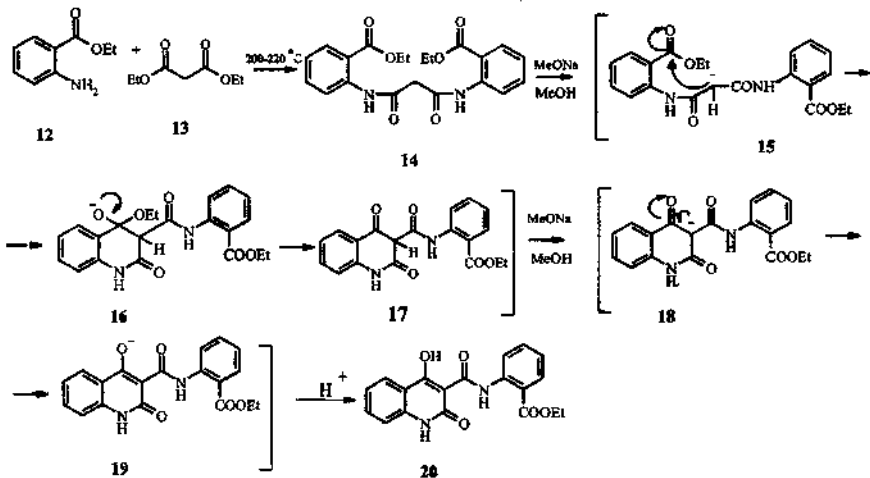
1. 3-Алкілохідні 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолінів

Вибір гідрокси(оксо)хінолінів з алкільними замісниками в положенні 3 в якості об’єктів цілеспрямованого синтезу БАР зумовлений результатами аналізу літературних джерел, котрі свідчили про використання в народній медицині рослинних сполук зазначеної структури. 3-Алкіл-2-оксо-4-гідроксихіноліни 5 були одержані за розробленою методикою, виходячи з антранілатів 1 і діетилових ефірів алкілмалонових кислот (схема 1).

Як виявилось, симетричні діаніліди **3**, що практично завжди утворюються як домішка на проміжній стадії синтезу, в умовах основного каталізу з високими виходами циклізуються в цільові хіноліни **5**. З цього виходило, що позбавлятися від діаналідів **3** недоцільно, а навпаки, в ряді випадків є виправданим введення в реакцію подвійної кількості антранілатів.

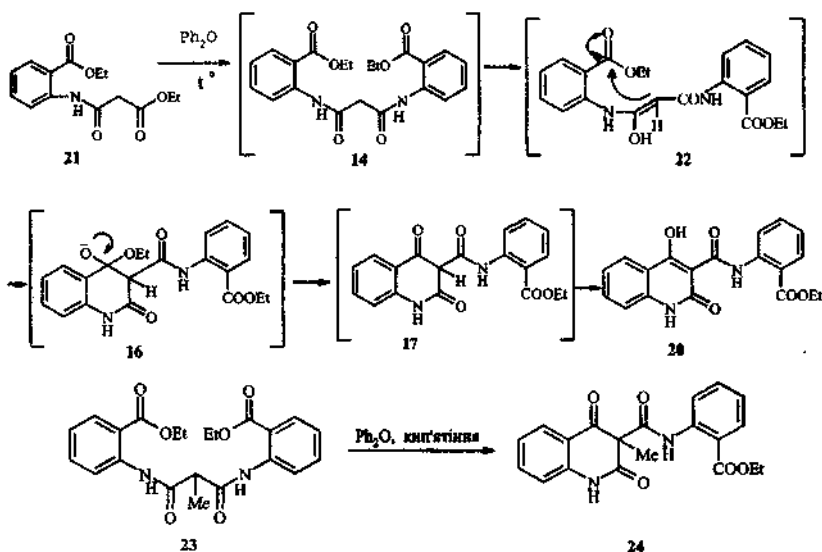
Таким чином, ефективність запропонованої методики визначається не тільки підвищенням виходу кінцевого продукту, але й скороченням синтетичної схеми та раціональним використанням антранілатів у кожному конкретному випадку. Разом з тим результати вивчення напрямків внутрішньомолекулярної конденсації симетричних діанілідів малонових кислот виявилися цікавими також і з теоретичної точки зору, оскільки було показано, що зазначена хімічна реакція можлива не тільки в присутності основних каталізаторів (за типом Дікмана) (схема 2), але і за їх відсутності в умовах термолізу (схема 3). Найбільш вірогідно, що термічно активовані перетворення перебігають через стадію утворення енолу **22** і завершуються переносом протону. Утворення проміжного аміду **17** підтверджується на прикладі термолізу діаніліду **23** (схема 3).

Схема 2.



Як видно зі схеми 2, у випадку основного каталізу заключна стадія реакції супроводжується елімінуванням протону для діанілідів незамішених малонових кислот **14**, а для діанілідів замішених малонових кислот **3**, угрупуванням, що найлегше відходить, виявилось карбанілідне (схема 1).

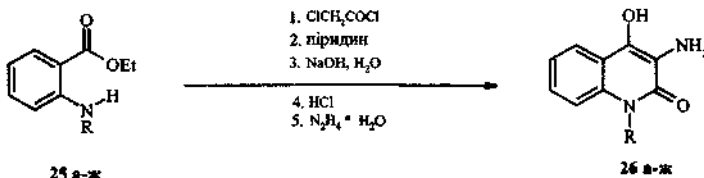
Керуючись принципом хімічної модифікації біологічно активних речовин з метою посилення їх позитивних властивостей, нами одержано продукти ацилювання (**9**) та бромовання (**10**) досліджуваних 3-алкіл-1-R-2-оксо-4-гідроксихінолінів (схема 1).



2. 3-Амінопохідні 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолінів.

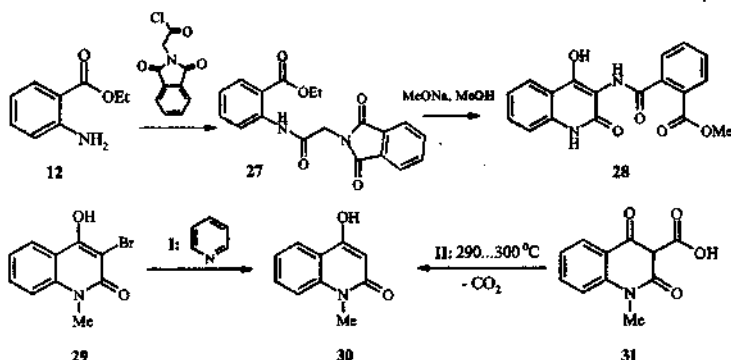
Хіноліни з аміногрупою в піридиновому кільці відомі як лікарські засоби різноманітної дії. Але 3-амінопохідні 2-оксо-4-гідроксихінолінів, зважаючи на їх хімічну лабільність, залишались практично невивченими ні в хімічному, ні в біологічному напрямках. Найбільш відома лінійна схема синтезу зазначених 3-амінопохідних дала змогу одержати цільові хіноліни **26** із задовільними виходами (схема 4). Щоб запобігти небажанним перетворенням, останню стадію синтезу амінопохідних **26** проводили в захищеній від світла колбі. Такі ж обереги необхідні при кристалізації та зберіганні цих сполук (альтернативний спосіб зберігання – переведення у гідрохлориди **32**).

Схема 4



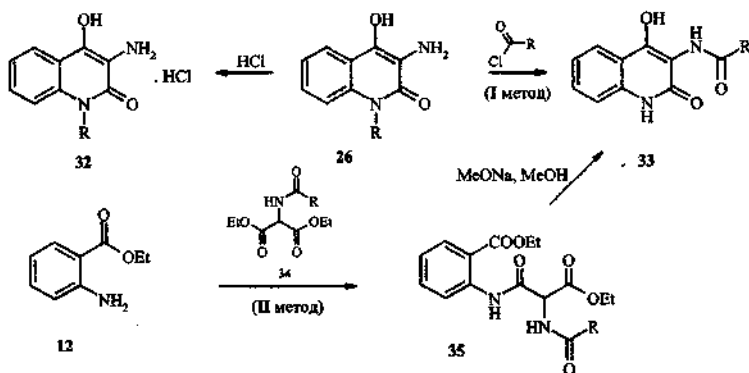
25, 26: a R = H; б R = CH₃; в R = C₂H₅; г R = C₃H₇; д R = C₄H₉; е R = i-C₄H₉; ж R = C₆H₁₃

Однак недоліком наведеного методу є багастадійність синтетичної схеми. В пошуках більш раціональних шляхів синтезу 3-амінопохідних 2-оксо-4-гідроксихінолінів нами була зроблена спроба одержати цільові продукти також шляхом конденсації за Дікманом, але виходячи з N-аміноацетилантранілатів (схема 5).



Для здійснення замикання циклу в потрібному напрямку метиленову групу аміноацетильного фрагменту активували за рахунок введення фталільного залишку. Хоча утворений при цьому анілід **28** внаслідок гідролізу і може вивільнити аміногрупу, все ж цей спосіб не можна вважати препаративним. Не привела до успіху спроба одержати хіноліни **26**, виходячи з 3-бромпохідних **29** (схема 5).

Надзвичайна хімічна нестабільність 3-амінопохідних **26** змусила нас звернутися, як до більш перспективних БАР, до їх N-ацильних похідних **33**. Розробити спрощену конвергентну схему синтезу сполук **33** вдалося, використавши той же принцип, що і при одержанні 3-алкілхінолонів **5** (схема 6). Запропонований спосіб не потребує виділення проміжних анілідів **35** і значно підвищує вихід кінцевого продукту.



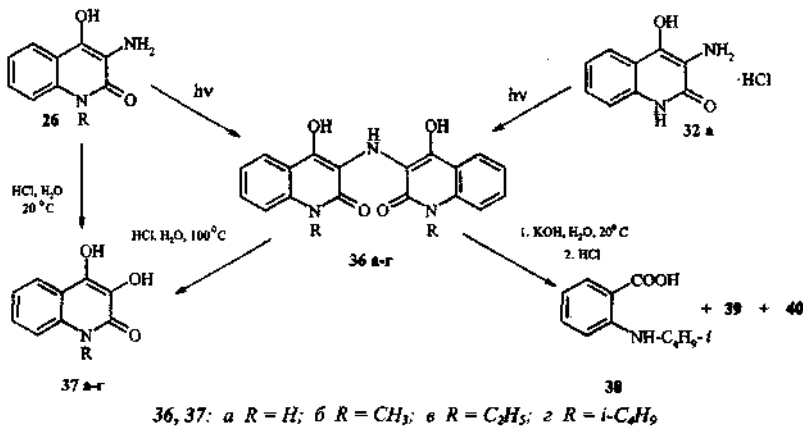
32: а R = H; б R = CH₃; в R = C₂H₅; г R = C₃H₇; д R = C₄H₉; е R = i-C₄H₉; ж R = C₆H₁₃; **33:** а R = CH₃; б R = C₂H₅; в R = C₃H₇; г R = i-C₄H₉; д R = C₆H₁₃; е R = i-C₄H₉; ж R = C₆H₁₁; з R = C₆H₁₃; и R = C₆H₁₇; л R = C₆H₁₉; м R = C₁₀H₂₁; н R = C₁₂H₂₅; о R = C₁₇H₃₅; п R = C₁₈H₃₉; р R = CH₂Ph; с R = Ph; т R = p-MeC₆H₄; у R = m-MeC₆H₄; ф R = o-F-C₆H₄; х R = o-Cl-C₆H₄; ч R = m-Cl-C₆H₄; ц R = o-Br-C₆H₄; ш R = p-Br-C₆H₄; ю R = 4-піридил; я R = 3-піридил

Разом з цим, умови циклізації піридинового кільця (основний катализ) уможливають одержання цільових продуктів з N-ацильними залишками, чутливими до лужного середовища. Зрозуміло, наприклад, що обробка таких похідних з атомом галогену

в ацильному залишку алкоголями лужних металів спричинить заміщення галогену на алкоксигрупу. Тому в цих випадках для одержання відповідних 3-ациламінопохідних все ж необхідно звертатися до традиційної лінійної схеми синтезу, коли спочатку одержують 3-амінохінолін **26**, а потім його ацилюють (схема 6, I метод). Посилання на хімічну нестійкість 3-амінохінолінів зустрічаються в літературі, але ж продукти їх перетворень залишалися невивченими. Зважаючи на це, нами на прикладі 1-ізобутилопохідного **26** сумісно з Сидоренко Л.В. було проведено дослідження продукту фотохімічних процесів, яким піддавалася зазначена сполука.

За даними спектрів ПМР і хромато-мас-спектрів цей продукт має індивідуальний характер, а найбільш вірогідною структурою, що узгоджується з отриманими даними, є дихінолін **36** (схема 7). З метою підтвердження запропонованої структури було використано також і хімічний метод деструкції дихіноліну **36 г** в умовах гідролізу (схема 7). Як основний продукт лужного гідролізу було ідентифіковано (хромато-мас-спектри, ТШХ) N-ізобутилантранілової кислоти (**38**).

Схема 7



Кислотний гідроліз дихінолонів **36** привів до утворення 1-R-2-оксо-3,4-дигідроксихінолінів (**37**), хоча і з дуже низькими виходами. Однак одержаний результат підказав нам шлях синтезу дигідроксипохідних **37**, виходячи з 3-амінохінолінів **26**. Спроба виявилася вдалою, що дало змогу рекомендувати розроблений метод як препаративний. Незважаючи на проведений комплекс досліджень з встановлення структури продуктів фотоконденсації 3-аміно-1-R-2-оксо-4-гідроксихінолінів (**26**), остаточно підтвердити зроблений висновок дозволило рентгеноструктурне дослідження сполуки **36 г** (рис. 1). При цьому встановлено наявність досить сильних внутрішньомолекулярних водневих зв'язків між атомами водню гідроксилу та карбонільним киснем у положенні 2. Ці зв'язки перешкоджають вільному обертанню хінолонових фрагментів навколо зв'язків N—C.

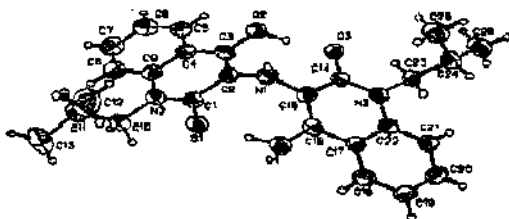
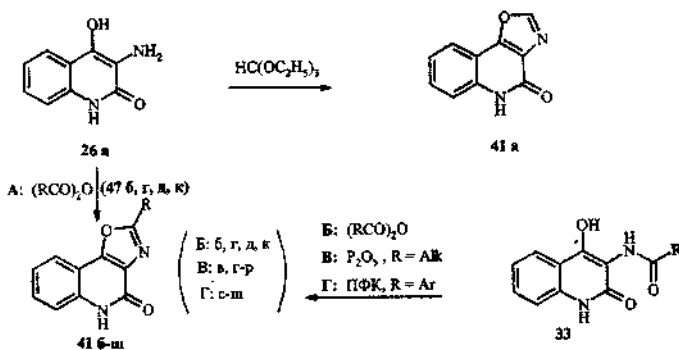


Рис. 1. Будова сполуки 36 г.

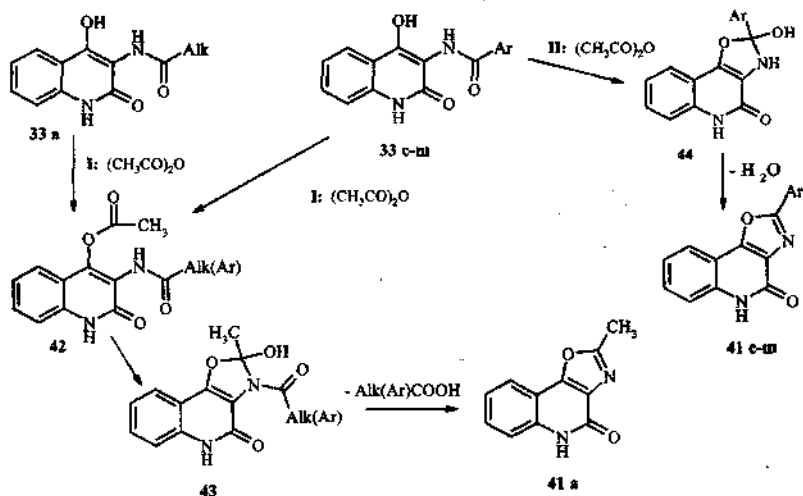
Зважаючи на структурні особливості 3-амінопохідних 30, які в *o*-положенні до аміногрупи містять гідроксил, було вирішено на їх основі здійснити синтез 2-алкіл (арил) похідних 5Н-оксазоло[4,5-с]хінолін-4-онів, що зарекомендували себе як нейротропні сполуки. В результаті було розроблено найбільш оптимальні способи синтезу цих сполук, виходячи з N-ацилхінолонів 33 (схема 8).

Схема 8

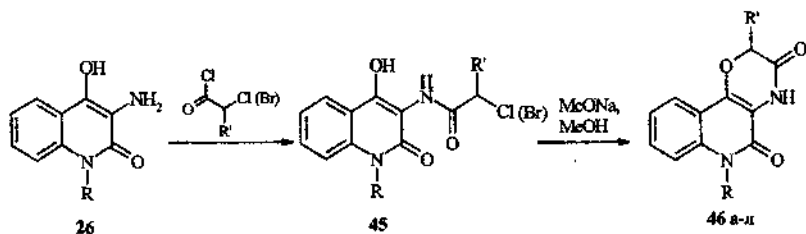


41: а R = H; б R = CH₃; в R = CH₂Cl; з R = C₂H₅; д R = C₃H₇; е R = i-C₃H₇; ж R = C₄H₉; з R = i-C₄H₉; и R = C₅H₁₁; к R = C₆H₁₃; л R = C₈H₁₇; м R = C₉H₁₉; н R = C₁₀H₂₁; о R = C₁₀H₂₁; п R = C₁₁H₂₃; р R = C₁₂H₂₅; с R = C₆H₅; т R = 4-Me-C₆H₄; у R = 3-Me-C₆H₄; ф R = 2-F-C₆H₄; х R = 2-Cl-C₆H₄; ц R = 3-Cl-C₆H₄; ч R = 2-Br-C₆H₄; ш R = 4-Br-C₆H₄.

Якщо механізм утворення 2-алкілпохідних (схема 9, метод I) описано в літературі, то формування 2-ариліоксазолохінолонів, на наш погляд, можна пояснити утворенням проміжних похідних 44, які внаслідок дегідратації під впливом оцтового ангідриду дають кінцеві продукти 41 с-ш (схема 9, метод II).



2-R'-6-Алкіл-6Н-3-оксоморфоліно[5,6-с]хінолін-5-они **52** з практично кількісними виходами було отримано циклізацією 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-іл-амідів галогенкарбонових кислот **51** під впливом лужних каталізаторів (схема 10).

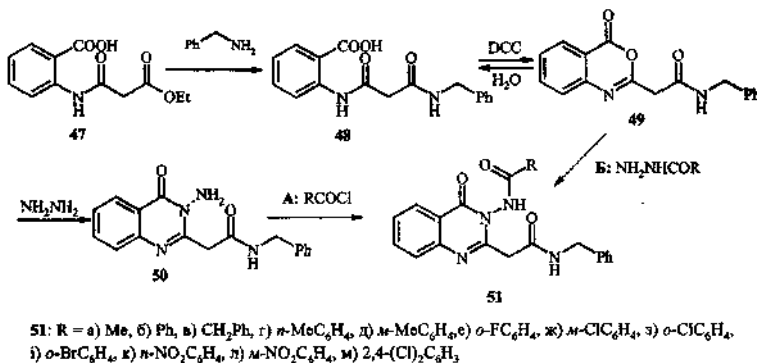


52: а R = H, R' = H; б R = Me, R' = H; в R = Et, R' = H; г R = Pr, R' = H; д R = Bu, R' = H; е R = i-Bu, R' = H; ж R = H, R' = Me; з R = Me, R' = Me; и R = Et, R' = Me; к R = Pr, R' = Me; л R = Bu, R' = Me; м R = i-Bu, R' = Me

Наукові публікації щодо виражених антиконвульсантних властивостей деяких похідних 3-амінохіназолонів привернули нашу увагу до цих сполук, що мають певну структурну схожість з 3-амінохінолінами **26**. В результаті аналізу літературних даних ми дійшли висновку, що появі протисудомної активності сприяє наявність в структурі речовини угруповання $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}(\text{R})\text{-NHCOCH-}$. Тому об'єктами дослідження нами було обрано бензиламіді 3-ациламіно-4-оксохіназолін-2-оцтових кислот. Цільові бензиламіді **51** одержували двома альтернативними способами (схема 11), з яких перевагу слід надати лівійній схемі синтезу (метод А). Конвергентна схема (метод Б) потребує досить жорстких

умов, недотримання яких може призвести до утворення побічних продуктів ациклічної структури. Синтез вихідного бензиаміду 3-аміно-4-оксо-хіназолін-2-іл-оцтової кислоти (50) здійснювали гідразинолізом бензоксазину 49, одержаного при обробці бензиаміду 2-карбоксималонанілової кислоти (48) N,N' -дциклогексилкарбодімідом. Слід зазначити, що внутрішньомолекулярна циклодегідратація аміду 48 в цьому випадку відбувається, очевидно, за механізмом, аналогічним для етилового ефіру 2-карбоксималонанілової кислоти 47, тобто при участі гідроксильної групи і протону ариламідної функції.

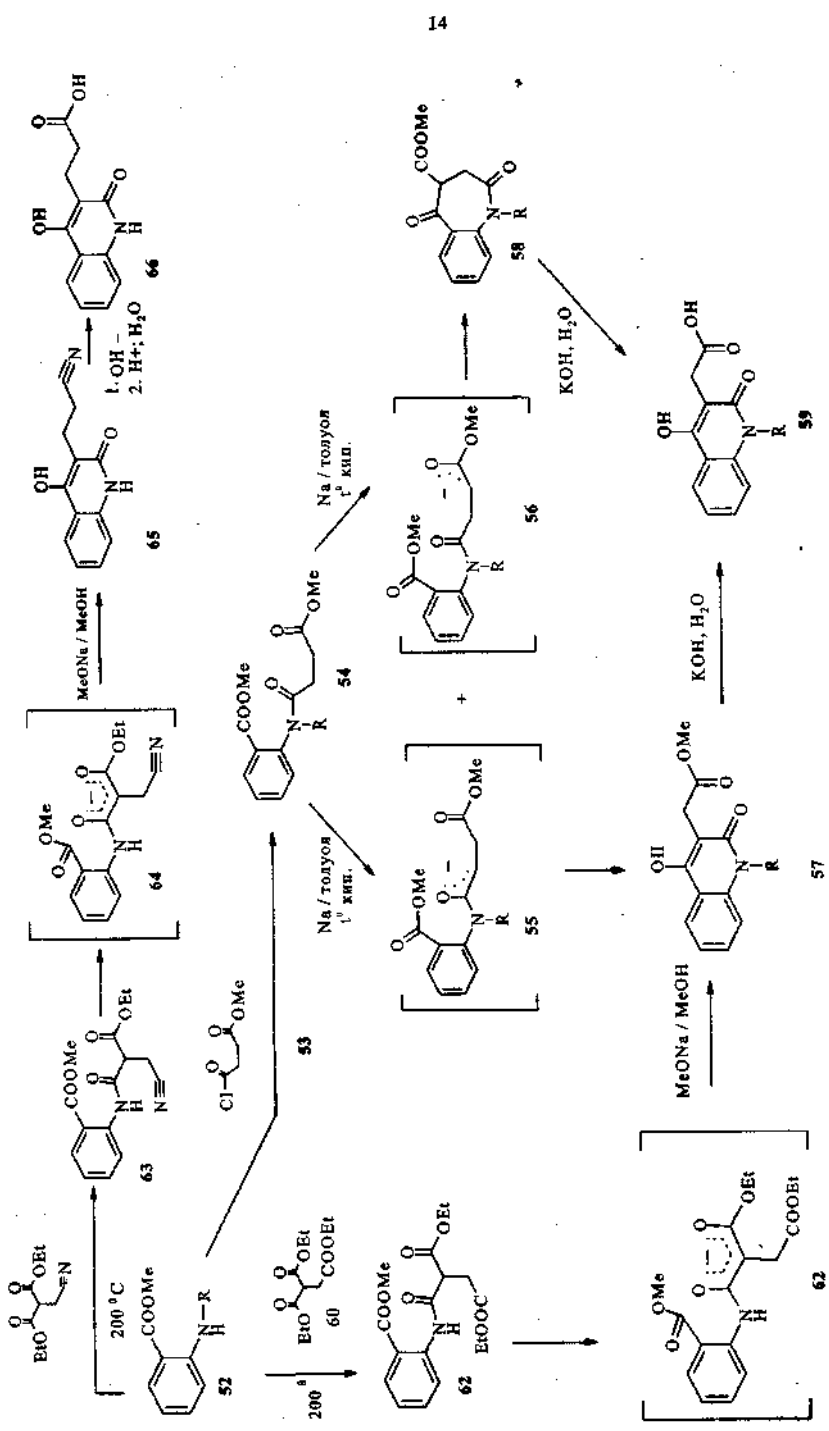
Схема 11



3. 1Н-2-Оксо-4-гідроксихінолін-3-оцтова кислота та її похідні.

Розширюючи напрямки цілеспрямованого пошуку БАР, було вирішено до базової структури 2-оксо-4-гідроксихіноліну ввести залишок оцтової кислоти, яка є відомим фармакофором. З одного боку, зазначені хінолони проявили себе як сполуки з різноманітними видами біологічної активності, з другого – всім добре відомі численні похідні оцтової кислоти (в тому числі такі ефективні лікарські препарати, як індометацин, парацетамол та інші).

Спроба відтворити наведену в літературі методику синтезу 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оцтової кислоти призвела до того, що необхідний проміжний метиловий ефір 57 було виділено з виходом усього 7%, що, доречі, узгоджується з літературними джерелами (схема 12). Ті ж джерела пояснюють таку низьку ефективність синтезу утворенням паралельно з ефіром 57 метилового ефіру азабензоциклопентенкарбонової кислоти 58, який і є основним продуктом на цій стадії. Хоча внаслідок лужного гідролізу ефір 58 перетворюється у кислоту 59, все ж загальний вихід останньої не перевищує 25%. Відповідь на питання щодо причин такої низької ефективності наведеного методу дає аналіз механізмів відповідних хімічних перетворень. Ясно, що побудова метилових ефірів 57 і 58 повинна перебігати через стадію утворення різних карбаніонів (55 і 56). Враховуючи, що карбоніл складноефірного угруповання має більш виражені електроноакцепторні властивості, ніж карбоніл аміду, переважне утворення аніону 56 сприймається цілком закономірним.



52, 54-59: a R = H; 6 R = C₆H₇

З цього витікало, що підвищення виходу метилового ефіру **57** буде сприяти активування метиленової групи поряд з амідним карбонілом, і таку можливість надавало використання замість сукцинілхлориду (**53**) триетилового ефіру етан-1,1,2-трикарбонної кислоти (**60**). В результаті циклізація перебігає в необхідному напрямку, а вихід ефіру **57** підвищується практично на порядок. Відщеплення етоксикарбонільного угруповання, яке відбувається при цьому, дає підстави віднести цей синтез до того ж типу, що покладено в основу одержання 3-алкіл- (**5**) і 3-ациламінохінолонів (**33**). Запропонований метод з успіхом розповсюджено на синтез хінолін-3-пропіонової кислоти **66**.

Для одержання складних ефірів 1Н-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оцтової кислоти поряд із загальновідомими методами (схема **13, Б і В**) нами було використано оригінальний спосіб, що базується на застосуванні нового ацилюючого реагенту – 2,3,4,5-тетрагідрофуоро[3,2-с]хінолін-2,4-діону (**67**, схема **13, А**). На відміну від традиційних, цей спосіб має універсальний характер і може бути використаний навіть для ацилювання вищих спиртів. Додатковою аргументацією на користь запропонованого реагента є простота його синтезу (схема **13**), причому найбільш економічним шляхом виявився термоліз ефіру **57** (метод **І**). За допомогою діону **67** було одержано також амідні хінолін-3-оцтової кислоти **70**, котрі не вдалося синтезувати звичайним шляхом з ефірів. Реакційна здатність діону **67** виявилася достатньою для успішного синтезу амідів навіть із просторово ускладненими амінами (наприклад, дізопропіламіду).

Наявність метиленактивного угруповання в молекулі ефірів хінолін-3-оцтової кислоти підштовхнула нас до спроби використати їх для одержання 3-кумарин- і 3-хінолілпохідних 2-оксо-4-гідроксихіноліну, котрі цікавили нас як структурні аналоги ефективної антипироеїдної сполуки – відповідного 3-бензімідазолізаміщеного. Однак, всупереч сподіванням, після кип'ятіння в піперидині суміші метилового ефіру **57** з саліциловим альдегідом, замість кумаринпохідного було виділено піперидиламід **71**. Зважаючи на те, що нам не вдалося одержати амідні хінолін-3-оцтової кислоти **70** ацилюванням амінів складними ефірами, найбільш вірогідним поясненням такого результату може бути проміжне утворення діону **67**, який має більш виражену ацилюючу здатність. Наступна заміна піперидину на піридин, котрий виключає можливість амідування, все ж надала можливість одержати бажані 3-гетерилпохідні **72** і **73**.

4. Амідовані похідні 1R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот

Серед похідних 2-оксо-4-гідроксихіноліну особливу зацікавленість викликають амідні відповідної 3-карбонової кислоти, які є структурними аналогами 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оцтової кислоти. Окрім того, що введення амідної функції надає широкі синтетичні можливості, за даними літератури зазначені 3-карбоксаміди є перспективною групою БАР. Тому однією з задач дослідження було здійснити синтез відповідних амідів із алкільними, арильними та гетерильними замісниками в амідному фрагменті молекули.

Як показують результати попередніх досліджень, при одержанні амідів 1-заміщених 2-оксо-4-гідроксхінолін-3-карбонових кислот, особливо у випадку використання коштовних амінів, найбільш придатним шляхом синтезу цільових продуктів є реакція ацилювання амінів відповідними етиловими ефірами. Цей спосіб забезпечує високі виходи та ступінь чистоти кінцевого продукту.

Нами було розглянуто різноманітні можливості одержання 1-алкілзаміщених ефірів 2-оксо-4-гідроксхінолін-3-карбонової кислоти алкілюванням 1-незаміщених ефірів, внаслідок чого зроблено висновок, що ці методи мають скоріше теоретичне, ніж практичне значення з причини невеликих виходів кінцевих продуктів та економічної неефективності. Тому вихідні 1-алкілзаміщені ефіри **76** було синтезовано нами за відомою схемою, тобто ацилюванням етилових ефірів *N*-алкілантранілових кислот етоксималонілхлоридом з наступною обробкою утворених анілідів **74** водним розчином гідроксиду калію (схема 14).

При заміні алкільного замісника на арильний провести циклізацію у водному середовищі не вдається через легкість гідролізу амідного зв'язку анілідів **76**, тому реакцію проводять у спиртовому розчині етилату натрію.

Для здійснення синтезу амідованих похідних хінолін-3-карбонової кислоти з модифікацією в хіноліновій частині виходили з відповідних ефірів **85**, **87**.

На відміну від 4-хлорхінолін-3-карбоксилатів, які при взаємодії з ДМСО легко перетворюються в 4-гідроксипохідні, спроба замінити будь-який атом хлору ефіру **77** на гідроксигрупу цим методом не дала бажаного результату. Здійснити таку заміну вдалося за допомогою безводного ацетату натрію. При взаємодії 2,4-дихлорхінолінів з нуклеофільними реагентами зазвичай утворюється суміш 2- і 4- заміщених ізомерів. Ймовірно, що аналогічного результату можливо очікувати і у випадку ефіру **77**. Однак в експерименті з еквімолекулярною кількістю ацетату натрію ця сполука утворює з високим виходом етиловий ефір 1*H*-2-оксо-4-хлорхінолін-3-карбонової кислоти (**79**). Навпаки, в реакції з подвійною кількістю алкіламіну заміщується атом хлору в 4-положенні дихлорзаміщеного ефіру **77**. Цікаво, що раніше аналогічний продукт було помилково ідентифіковано нами як 2-алкіламіно-4-хлорпохідне (рис. 2).

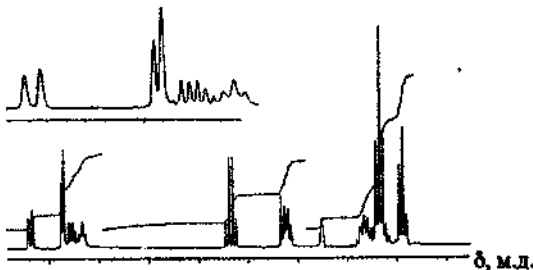


Рис. 2. Спектр ПМР 2-хлор-4-бутиламіно-3-карбетоксхіноліну (**80а**).

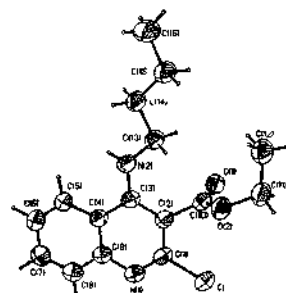
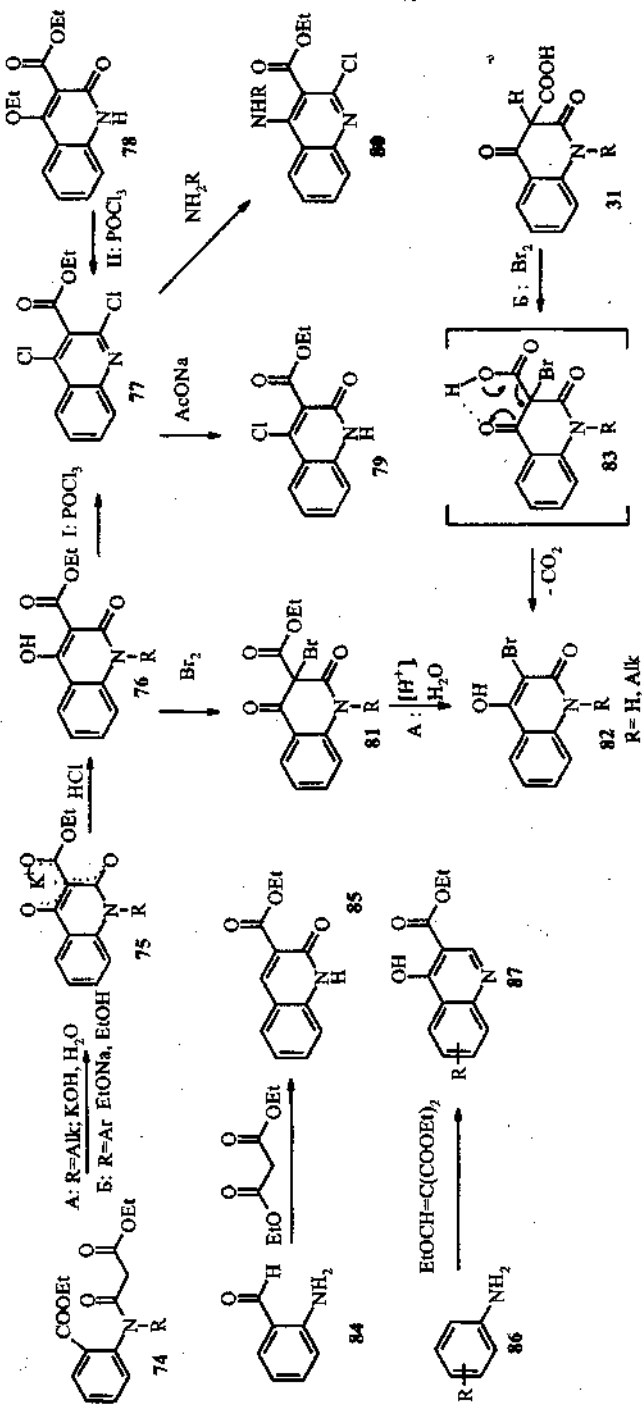


Рис.3. Будова 2-хлор-4-бутиламіно-3-карбетоксхіноліну (**80 а**).

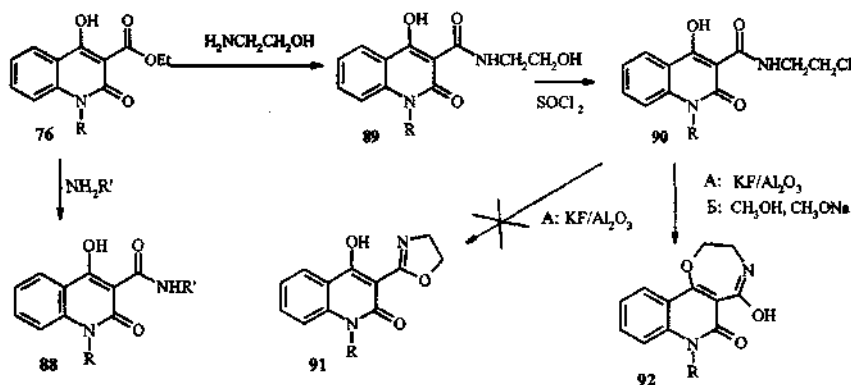


Але ж проведене пізніше рентгеноструктурне дослідження сполуки **80** а однозначно довело, що вона має структуру 2-хлор-4-бутиламіно-3-карбетоксикіноліну (рис. 3).

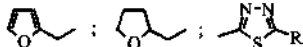
Подібно до 3-алкілкінолінів **5** ефіри **76** в умовах реакції бромовання утворюють 3-бром-2,4-діоксохідні **81**, кислотний гідроліз яких приводить до 3-бром-2-оксо-4-гідроксикінолінів **82** (схема 14). Цікаво, що такі ж продукти були виділені після бромовання 1-*R*-2,4-діоксокінолін-3-карбонових кислот **31**. Легкість декарбоксілювання бромзаміщених кислот **83**, що відбувається вже при кімнатній температурі, свідчить про їх досить сильні кислотні властивості. Такі властивості можна пояснити як наявністю внутрішньомолекулярних водневих зв'язків (саме цим фактором пояснюють легкість амідування 1-*R*-2,4-діоксо-3*H*-кінолін-3-карбонових кислот), так і електроноакцепторним впливом атому броду. Врешті, синтез 1-*R*-3-бром-2-оксо-4-гідроксикінолінів **82** бромованням кислот **31** настільки простий, що може бути рекомендований як препаративний.

Виходячи з міркувань, наведених вище, алкіламіді 1-*R*-2-оксо-4-гідроксикінолін-3-карбонових кислот **88-89** ми синтезували взаємодією відповідних етилових ефірів **76** з алкіламінами за схемою 15.

Схема 15



76, 88: R = H, Alk(C₁-C₇)

R' = Alk (C₁-C₁₂); 

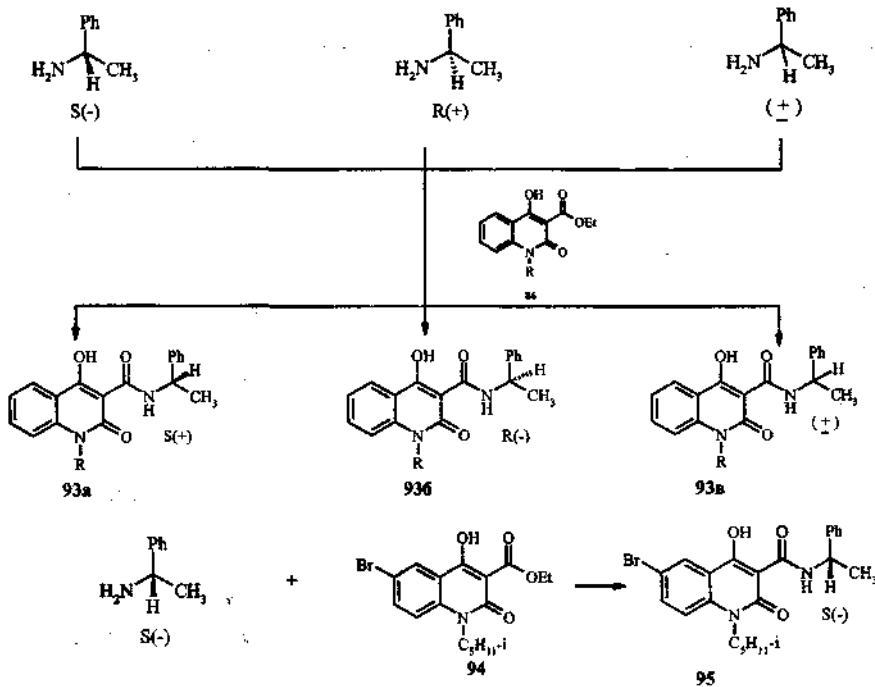
89-92: a R = Me; б R = Et; в R = Al; з R = Pr; д R = Bu

Цікаво, що обробка хлорпохідного **90** фторидом калію на окису алюмінію в безводному ацетонітрілі замість очікуваного 3-оксазолінохінолону **91** призвела до утворення 5-гідрокси-2,3-дигідро-7*H*-1,4-оксазацикло[3,2-*c*]хінолін-6-ону (**92**) (метод А), структура якого була доведена зустрічним синтезом при кип'ятінні 2'-хлоретиламідів з алкогольятами лужних металів або органічними основами (метод Б).

Відомо, що деякі рослини, які містять алкалоїди – похідні 2-оксо-4-гідроксикіноліну, використовують в народній фітотерапії як протисудомні засоби. Також було встановлено, що наявність S(-) 1-фенілетиламідного угруповання в молекулі похідних малонової кислоти сприяє появі виражених протисудомних властивостей. З огляду на ці

факти було вирішено синтезувати 1'-фенілетиламіди 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот вказаної конфігурації та дослідити їх протисудомну дію (схема 16).

Схема 16



93 a-a: R = H, Alk C₁-C₅;

Спроба підтвердити оптичну чистоту одержаних амідів 93а методом спектроскопії ПМР з використанням лантаноїдних зсуваючих реагентів не дала позитивного результату, бо навіть в спектрах рацемічної суміші (±)1'-фенілетиламідів 93в не спостерігалось дублювання будь-яких сигналів. Вірогідно, пояснити неефективність застосованого методу в нашому випадку можливо хімічними властивостями досліджуваних сполук. Зрештою, для вирішення цього питання довелось вдаватися до синтезу антиподів амідів 93а. Порівняння фізико-хімічних параметрів амідів 93а і 936 показало, що вони відрізняються лише напрямком оптичного обертання, що свідчить про їх енантімерну чистоту.

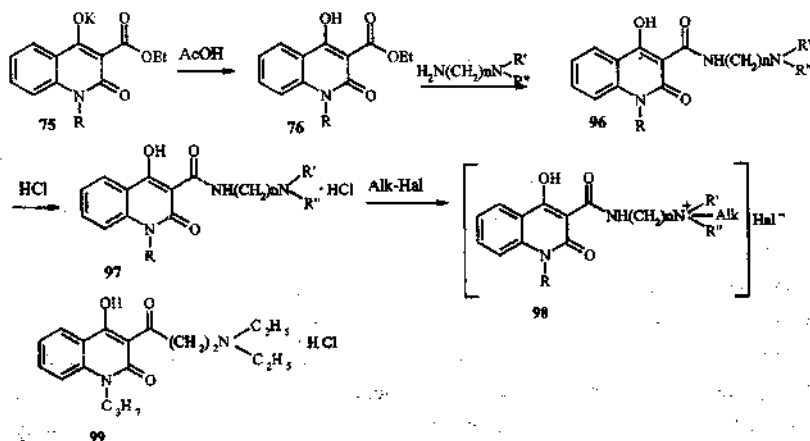
Разом з тим привертало увагу те, що на відміну від аналогічних амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оцтової кислоти, аміди 93а і 936 мають протилежний напрямок обертання у порівнянні з вихідними 1-фенілетиламінами. Це примусило нас, для остаточного встановлення істинної просторової конфігурації утворених амідів, звернутися до методу рентгеноструктурного аналізу. Проте, дослідження, проведене на прикладі 1-аміптохідного не дало однозначної відповіді. Оскільки явище аномального розсіювання рентгенівських променів, яке полягає в основі визначення абсолютної конфігурації речовин, стає достатньо помітним тільки на атомах елементів третього та наступних періодів, було вирішено ввести в досліджувану молекулу атом

бromу (95, схема 16). Результати рентгеноструктурного аналізу сполуки 95 показали, що хіральний центр в його молекулі має S-конфігурацію, тобто обернення конфігурації при ацилюванні оптично діяльних 1-фенілетиламінів етиловими ефірами 1-R-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-карбонових кислот не відбувається. Цікаво, що на відміну від свого бромнезаміщеного аналогу 93а, амід 95 має такий же напрямок обертання, як і вихідний амін.

Синтез гідрохлориду діетиламіноетиламіду 1-пропіл-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-карбонової кислоти (99), який виявився ефективною місцевоза анестезуючою речовиною, довів, що діалкіламіноалкіламіди 2-оксо-4-гідроксигінолін-3-карбонових кислот 96 заслуговують більш пильної уваги, в тому числі (у вигляді галоїдалкілатів) як потенційні протимікробні засоби. Разом з тим, методи одержання цих сполук не забезпечували високі виходи і чистоту кінцевих продуктів, що особливо стосується 1-алкілпохідних (за даними ВЕРХ, вони, як правило, містять домішки 1Н-похідних). Враховуючи, що місцеві анестетики з огляду на особливості їх застосування (переважно у вигляді парентеральних лікарських форм) потребують особливої чистоти субстанцій, зрозуміло є актуальність розробки більш досконалого способу синтезу зазначених амідів 96.

Досить простим вирішенням цієї проблеми, як ми вже згадували раніше, є проведення Дікманівської конденсації етилових ефірів N-алкіл-2-карбалкоксанілідів маленової кислоти (74) у водному середовищі (схема 14, метод А). Солі 75, як відомо, є надзвичайно інертними по відношенню до нуклеофільних реагентів. Тому пропонується обробляти їх мінеральною кислотою з метою виділення ефірів 76, котрі потім вже піддаються амідуванню. Необхідно відмітити, що крім додаткових витрат з-за низьких температур плавлення та високої ліпофільності ефірів 76, така операція носить вельми трудомісткий характер. Уникнути цього вдалося в результаті обробки солей 75 льодяною оцтовою кислотою в спиртовому середовищі та наступного амідування, що проводиться у тому ж реакційному посуді (схема 17).

Схема 17



97: R = Alk-C₁-C₆; N+R' = піперидин; морфолін; n=2-3; 98: R = Alk-C₁-C₆; R' = R'' = Alk-C₁-C₃; Alk = C₁-C₆; Hal = Cl, Br, J; n = 2-3.

Причому, якщо при здійсненні синтезу в 96 % етанолі достатньо еквівалентної кількості оцтової кислоти, то у випадку абсолютного етанолу потребується її подвійна кількість (вірогідно, за рахунок утворення протонованої форми ацетату калію). В цілому наведена методика одержання амідів **96** досить проста у виконанні, та, разом з тим, дозволяє синтезувати кінцеві продукти **97** і **98** високого ступеня чистоти (за даними ВЕРХ, вміст основної речовини в гідрохлорідах **97** складає 99,11-99,4 %). Переваги розробленого нами методу синтезу були основою для одержання патенту України на спосіб одержання потенційного місцевоанестезуючого засобу хіноксікаїну (**99**).

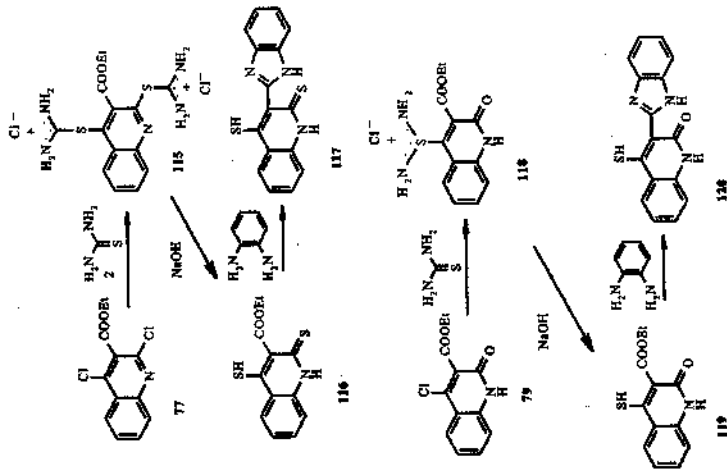
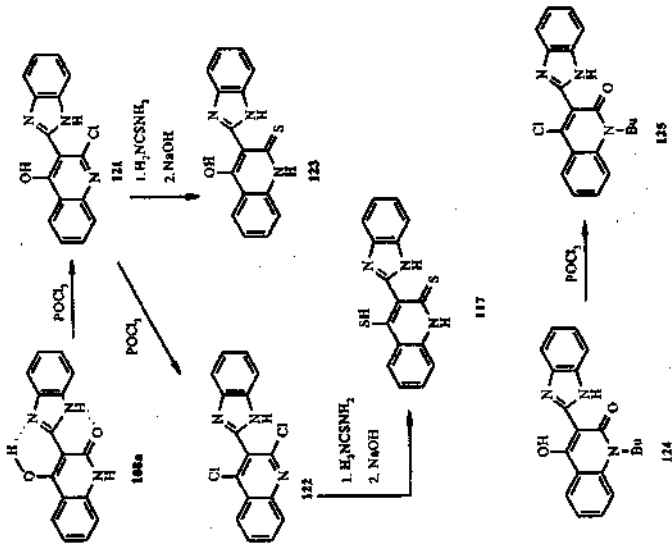
Розглядаючи можливості одержання біологічно активних речовин за реакцією взаємодії ефірів хінолін-3-карбонових кислот з амінами, слід зважити на те, що ацилювання *o*-заміщених анілінів в деяких випадках супроводжується циклізацією утвореного аніліду у відповідний 3-гетерилхінолін.

Прикладом такого синтезу є взаємодія етилового ефіру 1Н-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти з *o*-фенілендіаміном, в результаті чого професором Українцем І.В. було одержано 1Н-2-оксо-3-(бензімідазол-2'-іл)-4-гідроксихінолін (**108 а**), що виявився досить перспективною антигиперліпідною субстанцією, яка сьогодні завершує доклінічні випробування під назвою "Тиреохін". Однак, враховуючи, що впровадження нових оригінальних лікарських препаратів завжди потребує великих витрат, для одержання оптимального результату зазвичай попередньо проводяться цілеспрямовані дослідження з метою удосконалення параметрів вихідної БАР. В ході таких досліджень вивчається вплив окремих структурних фрагментів на фармакологічну дію речовини, а крім того, паралельно розробляються найбільш економічні методи її синтезу. Виходячи з цих міркувань, нами було отримано сполуки з модифікацією як в гетерильному (**100**, **102**) так і в хіноліновому фрагменті (**103**, **104**, **108б,в**, **117**, **120**, **123**), (схеми **18**, **19**).

Цікаво, що спроба перейти від 3-бензімідазолізаміщеного хіноліну до 3-хіназолінового через циклізацію анілідів **101** при кип'ятінні в оцтовому ангідриді не мала успіху. Цільові 3-хіназолони **102** вдалося одержати з практично кількісними виходами при обробці анілідів **101** водними розчинами лугів, що не є характерним для реакції замикання хіназолонного циклу.

Бензімідазоліхіноліни **108б,в** з атомами бром у бензолному кільці хінолінової системи одержано з високими виходами шляхом піролізу суміші ефірів 2-карбоксималонаніловоих кислот **105** з *o*-фенілендіаміном. До речі, ця реакція була визначена нами, як найбільш ефективний спосіб одержання "Тиреохіну". При заміні вихідних ефірів **105** на відповідні амідні **111** нам також вдалося виділити 3-бензімідазолішпохідні **108а**, але в незначній кількості. Детальне вивчення цієї реакції дозволяє вважати, що взаємодія *o*-фенілендіаміна з амідами **111** переважним чином перебігає через стадію утворення амідів 4-оксо-3,1-бензоксазін-2-ілоцтової кислоти (**112**), які потім реагують з *o*-фенілендіаміном з утворенням амідів **113** (шлях А). Найбільш вірогідним поясненням виділення в деяких випадках метилен-біс-2,2'-бензімідазолу (**114**) може бути переамідування відповідних амідів бензімідазол-2-ілоцтової кислоти **113**.

СХЕМА 19



Другий напрямок (шлях Б) – це нуклеофільна атака амідів **111** *o*-фенілендіаміном по карбонільному атому вуглецю алкіламідного фрагменту, що приводить до діаніліду **106**, котрий далі через сполуку **107** перетворюється в оксихінолон **108**.

Здійснюючи цілеспрямований синтез речовин анти tireoїдної дії, не можна залишити поза увагою той факт, що існуючі тиреостатики містять в своїй структурі тіо- або меркаптоугруповання. Виходячи з цього, нами було одержано тіоаналоги “Тиреохіну” (**108a**), причому як альтернативні використовувалися шляхи введення необхідних замісників або у вихідні ефіри, або у вже готовий хінолон (схема **19**). Структура монохлорзаміщеного похідного **121** підтверджена при порівнянні його ЕСП зі спектром модельної сполуки **125**.

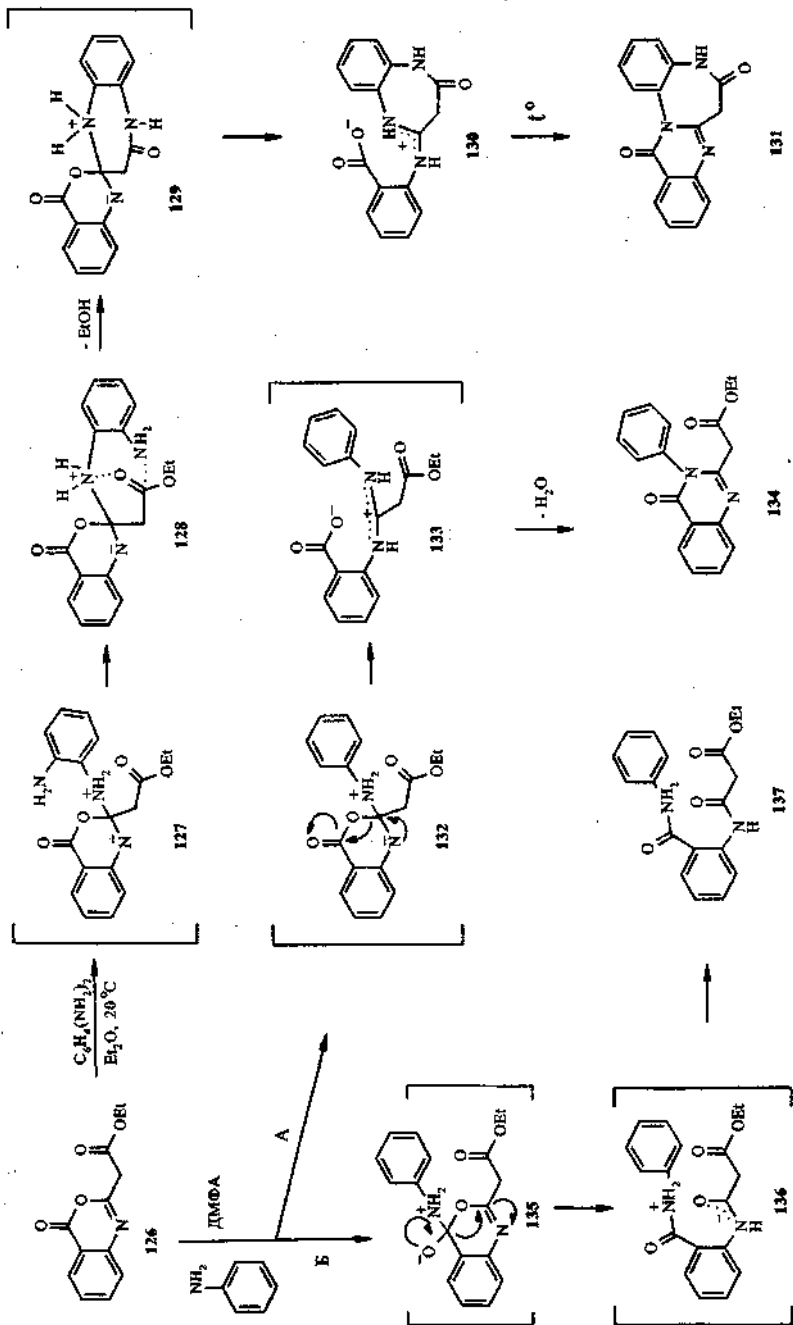
І.В. Українцем було показано, що 3-бензімідазоліхінолін **108a** в невеликій кількості утворюється при піролізі суміші ацилантранілу (**126**) з *o*-фенілендіаміном. Нами було встановлено, що в середовищі розчинника ця реакція приводить до більш очікуваного для взаємодії такого типу продукту – внутрішньої солі **130**, яка є досить стабільною, а в умовах термолізу перетворюється в бензодіазепінохіназолон **131** (схема **20**). Такий результат узгоджується з літературними даними щодо реакції між сполукою **126** і аніліном. Хоча більш детальне дослідження цієї реакції, проведене нами, показало, що поряд з основним продуктом **134** утворюється ~5% аніліду **132**, все ж, як і у попередньому випадку ароматичний амін переважним чином атакує атом С в положенні 2 (схема **20**).

5. Біологічні властивості похідних 2-оксо-4-гідроксихіноліну

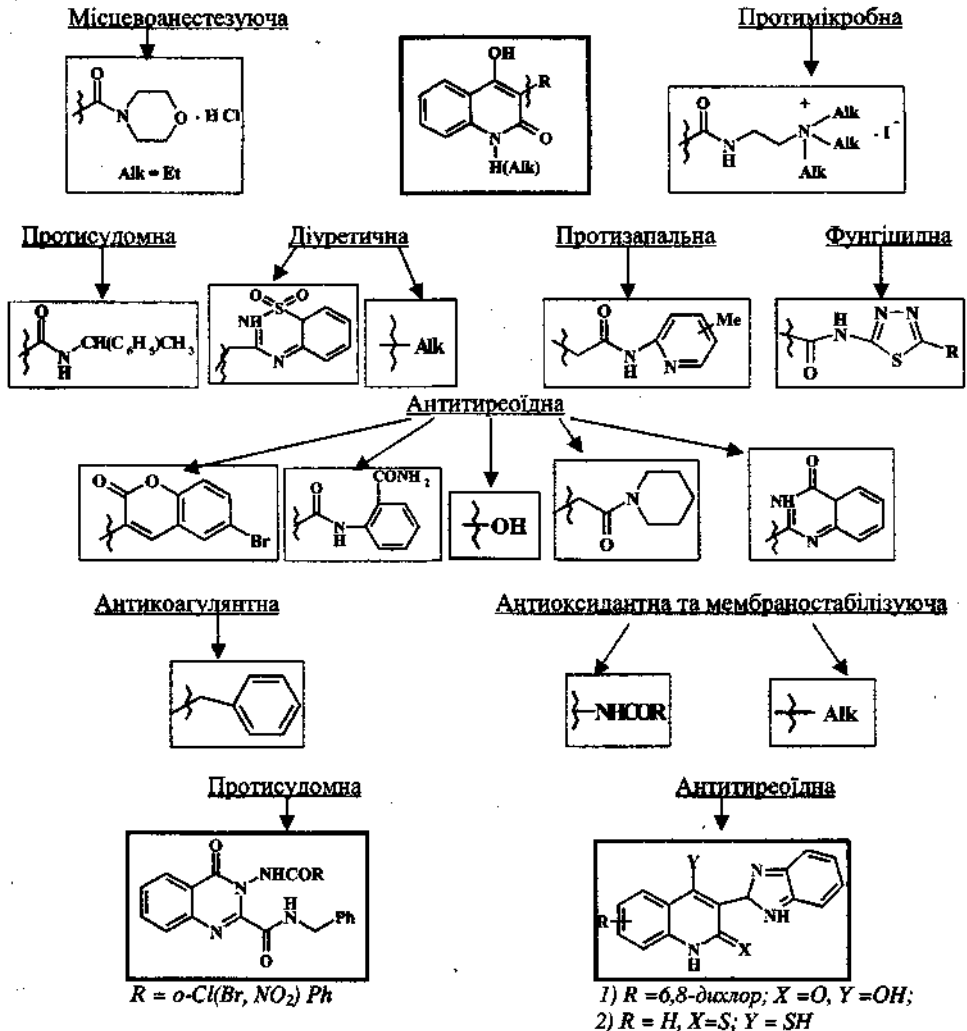
Біологічні дослідження синтезованих сполук проводили за 14 напрямками в НФаУ, а також у відповідних закладах України, Росії та США. Отримані при цьому результати свідчать про достатню ступінь ефективності попередніх прогнозів щодо параметрів фармакологічної дії досліджуваних структур (схема **21**).

Особливої уваги заслуговує група хінолінів анти tireoїдної дії, яка на фармацевтичному ринку сьогодні представлена практично одним препаратом – мерказолілом, який до того ж є досить токсичним та обтяжений побічною дією. Окрім “Тиреохіну”, який знаходиться на завершальній стадії доклінічних досліджень, нами одержано ще декілька цікавих тиреостатиків, найбільш перспективним з яких є піперидиламід 1*H*-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оптової кислоти (**71**). Ця сполука суттєво перевищує активність мерказолілу при відсутності струмогенної дії. Помітна анти tireoїдна дія зафіксована у деяких 2-карбаміланілідів **101**, 3-кумаринхінолінів **73** та 1*H*-2-оксо-3,4-дигідроксихіноліну (**37a**). Що ж стосується структурних аналогів “Тиреохіну”, то хоча проведені випробування і не виявили сполуки, кращої за модельну, все ж отримані результати дозволили визначити певні закономірності зв'язку “структура – дія”, що дало змогу запропонувати ряд рекомендацій для цілеспрямованого пошуку потенційних анти tireoїдних засобів.

Схема 20



Біологічна активність 2-оксо-4-гідроксихінолінів



Як і очікувалось, виражена протисудомна дія знайдена у бензиламідів хіназоліоптоєвих кислот **51** та у S(+)-1'-фенілетиламідів **93**.

Високу вибіркєву активність по відношенню до *St. aureus* при досить незначній токсичності виявили деякі йодакїлати **98**. Разом з тим протитуберкульозна активність досліджуваних хїнолінів може бути охарактеризована як помірна. Не дало позитивних результатів тестування 3-алкілфохїдних **5** на наявність анти-ВІЛ- та протиракової

активності. Але ці ж сполуки 5, а також їх 4-О-ацильні похідні володіють вираженими антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями.

Один з гідрохлоридів 97 (2'-морфолілетиламід 1-етил-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти) за рівнем місцевої анестезуючої дії перевищує препарати порівняння новокаїн, тримеккаїн і лідокаїн і лише незначно поступається своєму структурному аналогу – "Хіноксикаїну", але ж значно витрає у порівнянні з усіма цими сполуками за рахунок своєї низької токсичності.

При дослідженні синтезованих хінолінів на сечовидільну функцію нирок, встановлено наявність сечогінної дії у багатьох похідних, та разом з тим вона у кращих випадках лише досягала рівня гіпотіазиду.

Високий антиексудативний ефект встановлено при дослідженні арил- та гетериламідів 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оцтової кислоти; деякі з цих похідних перевищували рівень активності ортофену при значно нижчій токсичності.

Дещо несподіваним виявились дані щодо високої активності гіадіазоліламідів 88 проти деяких збудників рослинних хвороб, проте вони дають підстави розглядати ці сполуки як потенційні фунгіциди для застосування в сільському господарстві. Найбільш перспективні сполуки: піперидиламід 1Н-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оцтової кислоти (тиреостатична дія); 6'-метилпіридил-2'-амід тієї ж кислоти (протизанальна дія) і 3-ноніл-2-оксо-4-гідроксихінолін (антиоксидантна та мембраностабілізуюча дія) передано на доклінічні дослідження. На завершальній стадії доклінічних випробувань знаходиться перспективний тиреостатик „Тиреохін”.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Запропоновано перспективний напрямок створення потенційних лікарських речовин на основі похідних 2-оксо-4-гідроксихіноліну, для чого проведено синтетичні, аналітичні та біологічні дослідження зазначених похідних та споріднених їм структур.

2. Розроблено оригінальні ефективні методи синтезу:

– 3-заміщених 2-оксо-4-гідроксихінолінів (спосіб має універсальний характер, використаний для одержання 3-алкіл-, 3-ациламінопохідних а також 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оцтової та 3-пропіонової кислот);

– гідрохлоридів та галоїдалкілатів діалкіламіноалкіламідів 1-*R*-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот (спосіб захищено Патентом України та використано для удосконалення промислової схеми одержання місцевої анестезуючої лікарської субстанції „Хіноксикаїн”);

– 3-(кумарин-3'-іл)- та 3-(1'Н-2'-оксохінолін-3'-іл)-2-оксо-4-гідроксихінолінів;

– 1-*R*-3-бром-2-оксо-4-гідроксихінолінів;

– 1-*R*-2-оксо-3,4-дигідроксихінолінів;

– 2-алкіл(арил)-5Н-оксазоло[4,5-с]хінолін-4-онів;

– 2-*R*-6-алкіл-3-оксоморфоліно[5,6-с]хінолін-5-онів;

– 2-гіо-4-гідрокси-, 2-оксо-4-меркапто- і 2-гіо-4-меркапто-3-(бензімідазол-2'-іл)хінолінів;

– бензиламідів 3-ациламіно-4-оксохіназолін-2-іл оцтових кислот.

Запропоновано механізми відповідних хімічних перетворень.

3. Вперше на прикладі етилових ефірів 2-карбоксималонанілових кислот надано теоретичне обґрунтування можливості здійснення конденсації за Дікманом без застосування основних каталізаторів, що відрізняється від класичних умов цієї реакції.

4. Встановлено, що під впливом світла 3-аміно-1-*R*-2-оксо-4-гідроксихіноліни піддаються самоконденсації з утворенням ді(1-*R*-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-іл)амінів, структуру яких доведено методами рентгеноструктурного аналізу, хромато-мас-спектрометрії, спектроскопії ПМР та ідентифікацією продуктів їх гідролітичного розкладу. За результатами дослідження кислотного гідролізу діамінів запропоновано ефективний метод синтезу 1-*R*-2-оксо-3,4-дигідроксихінолінів.

5. Запропоновано новий ацилюючий реагент – 2,3,4,5-тетрагідрофуоро[3,2-*c*]хінолін-2,4-діон, який з успіхом застосовано для одержання ефірів та амідів 2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оцтової кислоти. Вивчено альтернативні шляхи утворення зазначеного діону та обрано найбільш ефективний.

6. Одержано низку структурних аналогів активної антитиреоїдної сполуки – 1*N*-2-оксо-3-(бензімідазол-2'-іл)-4-гідроксихіноліну з модифікаціями в 3-гетерильному залишку та в хінолоновій частині. В ході синтетичних пошуків досліджено реакції взаємодії амідів 2-карбоксималонанілових кислот з *o*-фенілендіаміном за умов піролізу та 2-карбостксиметил-4*N*-3,1-бензоксазину з ариламинами у розчиннику. Запропоновано механізми відповідних перетворень. Визначено найбільш оптимальний шлях синтезу „Тиреохіну”, який використано при розробці технологічного регламенту на виробництво зазначеної субстанції.

7. Структуру та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено за допомогою комплексу сучасних методів дослідження (спектроскопія ПМР, рентгеноструктурний аналіз, мас-спектрометрія, ІЧ- та УФ-спектроскопія, поляриметрія, ВЕРХ, ТШХ, елементний аналіз). При цьому встановлено:

– відповідність хінолінового фрагменту в молекулах відповідних 3-оцтової- та 3-пропіонової кислот 2-оксо-4-гідроксиформі;

– особливості просторової будови синтезованих симетричних діалкіламідів 1*N*-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оцтової кислоти;

– напрямок нуклеофільного заміщення в молекулі етилового ефіру 2,4-дихлорхінолін-3-карбонової кислоти в реакції з алкіламинами (положення 4, а не 2, як до цього помилково вважалось);

– абсолютну конфігурацію оптично активних 1'-фенілетиламідів 1-*R*-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот;

8. Вперше проведено широкі біологічні дослідження нових груп похідних 2-оксо-4-гідроксихіноліну на наявність протимікробної, протитуберкульозної, анти-ВІЛ-,

протиракової, тиреотропної, місцевоанестезуючої, протисудомної, сечогінної, антиексудативної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої, антикоагулянтної, фунгіцидної (по відношенню до збудників рослинних хвороб) та гербіцидної активності. Визначено певні закономірності зв'язку між структурою та фармакологічно дією синтезованих сполук.

9. Виявлено сполуки з вираженою антитиреοїдною (піперидиламід 1Н-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-οιττοвої кислоти, 2'-карбаміланіліди 1-R-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-карбонових кислот, 1Н-2-оксо-3,4-дигідроксигіноліни); протимікробною (йодалклати діетиламіноетиламіду 1-гексил-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-карбонової кислоти); місцевоанестезуючої (2'-морфолілетиламіду 1-етил-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-карбонової кислоти гідрохлорид); протисудомною (бензиламиди 3-бензоїламіно-4-оксохіназолін-2-ілоцтових кислот, S(+)-1'-фенілетиламіди 1-R-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-карбонових кислот); протизапальною (піридиламіди 1Н-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-οιττοвої кислоти); антикоагулянтною (3-алкіл-2-оксо-4-гідроксигіноліни); гепатопротекторною (3-алкіл-2-оксо-4-гідроксигіноліни та їх 4-О-апильні похідні) та фунгіцидною (гідазоліламиди 1R-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-карбонових кислот) дією.

10. Найбільш перспективні сполуки – піперидиламід 1Н-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-οιττοвої кислоти, 6'-метишпіридил-2'-амід тієї ж кислоти та 3-ноніл-2-оксо-4-гідроксигінолін передано на доклінічні дослідження як потенційні лікарські субстанції відповідно антитиреοїдної, протизапальної та гепатопротекторної дії. Для цих сполук розроблено методики стандартизації.

11. Для потенційної антитиреοїдної субстанції „Тиреохін”, яка знаходиться на завершальній стадії доклінічних досліджень розроблено технологічний регламент виробництва та проект АНД.

Тема дисертації відображена в публікаціях:

Наукові статті

- 4-Оксигінолоны-2. Поиск потенциальных антикольвуантантов в ряду N-R-замещенных амидов 2-оксо-4-гидроксикинолин-3-карбоновой кислоты / И.В. Украинец, О.В. Горохова, С.Г. Таран, П.А. Безуглый; Укр. Фармац. Академия. – Харьков, 1994. -6 с. – Рус. – Деп. В ГНТБ Украины 15.08.94. - №1640-Ук-94. (Таран С.Г. здійснювала синтез об'єктів дослідження, редагувала статтю).
- 4-Оксигінолоны-2. 15. Синтез N-(пиридил-2)амидов 1-R-4-гидрокси-2-хинолон-3-карбоновых кислот как возможных новых нестероидных противовоспалительных средств / И.В. Украинец, С.Г. Таран, О.А. Евтифеева, А.В. Туров // Химия гетероцикл. соединений. – 1993. – № 8. – С. 1101-1104. (Таран С.Г. здійснювала постановку задач та апробацію синтетичної методики, приймала участь в інтерпретації отриманих даних та написанні статті).
- Украинец И.В., Таран С.Г., Туров А.В. 4-Оксигінолоны-2. 16. Конденсация N-R-замещенных амидов 2-карбоксималонаниловой кислоты с o-фенилендиаминном // Химия гетероцикл. соединений. – 1993. – № 8. – С. 1105-1108. (Таран С.Г. здійснено синтетичні дослідження та запропоновано механізми хімічних перетворень).
- 4-Оксигінолоны-2. 17. Конденсация Дикмана как термически активированный процесс / И.В. Украинец, С.Г. Таран, П.А. Безуглый, О.А. Евтифеева // Химия гетероцикл. Соединений. – 1993. - №9. – С.1223-1226. (Таран С.Г. здійснено постановку задач дослідження та аналіз отриманих результатів).
- 2-Карбэтоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он. 4. Реакция с анилинами. / Украинец И.В., Та-

- ран С.Г., Горохова О.В. и др. // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1994. – № 2. – С. 225-228. (Таран С.Г. приймала участь в синтетичних дослідженнях, обговоренні результатів та підготовці статті)
6. 2-Карботоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он. 6. Синтез некоторых бензиламидов 3-ациламино-4-оксихинолилин-2-ил уксусных кислот как возможных противосудорожных агентов / И.В. Украинец, С.Г. Таран, О.В. Горохова, П.А. Безуглый, А.В. Туров // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1994. – № 2. – С. 229-234. (Таран С.Г. здійснивала планування експерименту та дослідження по встановленню структури одержаних сполук, приймала участь в написанні статті).
 7. 4-Оксихинолоны-2. 19. Новый синтез 3-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолинов / Украинец И.В., Таран С.Г., Евтифеева О.А. и др. // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1994. – № 5. – С. 673-678. (Таран С.Г. здійснено постановку задач дослідження, апробацію синтетичної методики, узагальнено отримані дані).
 8. 4-Оксихинолоны-2. 23. N-(Тиазолил-2)-амиды 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот – новая группа потенциальных противоспалительных средств / И.В. Украинец, О.В. Горохова, С.Г. Таран, А.В. Туров // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1994. – № 10. – С. 1397-1399. (Таран С.Г. провела синтез досліджуваних сполук; підготувала статтю до друку).
 9. 4-Оксихинолоны-2. 24. Усовершенствованный синтез и биологические свойства гидрохлоридов β-диалкиламиноалкиламидов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот / Украинец И.В., Горохова О.В., Таран С.Г. и др. // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1994. – № 10. – С. 1400-1405. (Таран С.Г. запропоновано та апробовано удосконалений спосіб одержання цільових продуктів; узагальнено отримані дані).
 10. Ethyl esters of malonanilic acids. Synthesis and pyrolysis / I.V. Ukrainets, P.A. Bezugly, V.I. Tre-skach, S.G. Taran, O.V. Gorokhova // *Tetrahedron.* – 1994. – Vol. 50, № 34. – P. 10331-10338. (Таран С.Г. приймала участь в дослідженнях, аналізі отриманих результатів та написанні статі)
 11. 4-Оксихинолоны-2. 26. Бромирование 3-замещённых 2-оксо-4-гидроксихинолинов / И.В. Украинец, С.Г. Таран, О.А. Евтифеева, О.В. Горохова, Н.И. Филимонова, А.В. Туров // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1995. – № 2. – С. 204-207. (Таран С.Г. здійснивала постановку задач дослідження, приймала участь в проведенні експерименту, узагальненні отриманих даних та підготовці статті)
 12. Синтез и противомикробная активность 5-R-1,3,4-тиадиазолил-2-амидов 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот / И.В. Украинец, С.Г. Таран, О.А. Евтифеева, И.Л. Дикий, Н.И. Филимонова; Укр. фармацев. академия. – Харьков, 1994. – 10 с. – Рус. – Деп. в ГНТБ Украины 10.05.95. № 1061-Ук-95. (Таран С.Г. приймала участь в фізико-хімічних дослідженнях, обговоренні експериментальних даних та підготовці статті).
 13. Биологические свойства 3-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолинов / С.Г. Таран, О.А. Евтифеева, О.В. Горохова, И.В. Украинец, Л.Н. Воронина, В.Н. Кравченко, Н.И. Филимонова; Укр. фармацев. академия. – Харьков, 1995. – 9 с. – Рус. – Деп. в ГНТБ Украины 12.07.95. № 1806-Ук-95. (Таран С.Г. приймала участь в фізико-хімічних дослідженнях, обговоренні експериментальних даних та підготовці статті).
 14. Effective synthesis of 3-(benzimidazol-2-yl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolines / I.V. Ukrainets, P.A. Bezugly, S.G. Taran, O.V. Gorokhova, A.V. Turov // *Tetrahedron Letters.* – 1995. – Vol. 36, № 42. – P. 7747-7748. (Таран С.Г. виконала синтетичні дослідження, приймала участь в узагальненні результатів та написанні статті).
 15. 4-Оксихинолоны-2. 30. Алкилирование 1Н-2-оксо-3-карботокси-4-гидроксихинолина / И.В. Украинец, С.Г. Таран, О.В. Горохова, И.В. Горлачёва, П.А. Безуглый, А.В. Туров // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1996. – № 8. – С. 1104-1112. (Таран С.Г. здійснивала постановку задач дослідження, приймала участь у виконанні синтетичної частини та підготовці статті).
 16. 4-Оксихинолоны-2. 31. 3-Амино-1R-2-оксо-4-гидроксихинолины и их ацильные производные / И.В. Украинец, С.Г. Таран, Л.В. Сидоренко, О.В. Горохова, А.А. Огиренко, А.В.

- Туров, Н.И. Филимонова // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1996. – № 8. – С. 1113-1123. (Таран С.Г. здійснювала постановку задач дослідження, приймала участь в проведенні експерименту, узагальненні отриманих даних та підготовці статті).
17. 4-Оксихинолоны-2. 33. Новый подход к синтезу 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты / И.В. Украинец, С.Г. Таран, О.В. Горохова, О.Л. Кодолова, А.В. Туров // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1997. – № 7. – С. 928-932. (Таран С.Г. здійснювала постановку задач дослідження, приймала участь у виконанні синтетичної частини та підготовці статті).
 18. 4-Оксихинолоны-2. 34. О строении продуктов фотоконденсации 3-амино-1R-2-оксо-4-гидроксихинолинов / И.В. Украинец, С.Г. Таран, Л.В. Сидоренко, О.В. Горохова, А.В. Туров, А.А. Огиренко // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1997. – № 7. – С. 933-940. (Таран С.Г. здійснювала постановку задач дослідження, приймала участь в проведенні експерименту, узагальненні отриманих даних та підготовці статті)
 19. 4-Оксихинолоны-2. 35. Синтез и изучение антитиреоидных свойств 1Н-2-оксо-3-(кумарин-3'-ил)-4-гидроксихинолинов / И.В. Украинец, С.Г. Таран, О.Л. Кодолова, О.В. Горохова, В.Н. Кравченко // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1997. – № 8. – С. 1100-1104. (Таран С.Г. здійснювала постановку задач дослідження, приймала участь у виконанні синтетичної частини та підготовці статті).
 20. 4-Оксихинолоны-2. 36. Синтез 2-R-оксазоло-[4,5-с]-хинолин-4(5H)-онов / И.В. Украинец, С.Г. Таран, Л.В. Сидоренко, О.В. Горохова, А.В. Туров // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1997. – № 11. – С. 1536-1541. (Таран С.Г. здійснювала постановку задач дослідження, приймала участь в проведенні експерименту, узагальненні отриманих даних та підготовці статті).
 21. 4-Оксихинолоны-2. 37. Простой синтез 1-R-2-оксо-3,4-дигидроксихинолинов / И.В. Украинец, С.Г. Таран, Л.В. Сидоренко, О.В. Горохова // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1997. – № 11. – С. 1542-1544. (Таран С.Г. приймала участь в дослідженнях, обговоренні результатів та написанні статті).
 22. 4-Оксихинолоны-2. 44. Синтез 2-R-3-оксоморфолино-[5,6-с]-6-R'-хинолин-5-онов / С.Г. Таран, И.В. Украинец, Л.В. Сидоренко, О.В. Горохова, Джарадат Нидаль Амин // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2000. – № 8. – С. 1149-1152. (Таран С.Г. запропонувала та випробувала синтетичну схему, приймала участь в написанні статті).
 23. 4-Оксихинолоны-2. 45. Синтез, строение и биологическая активность N-замещенных амидов 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты / И.В. Украинец, С.Г. Таран, О.Л. Каменецкая, О.В. Горохова, Л.В. Сидоренко, А.В. Туров // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2000. – № 11. – С. 1532-1538. (Таран С.Г. здійснювала постановку задач дослідження, приймала участь в дослідженнях та узагальненні результатів).
 24. 4-Оксихинолоны-2. 46. Сложные эфиры 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты / И.В. Украинец, О.Л. Каменецкая, С.Г. Таран, И.Ю. Петухова, Л.Н. Воронина // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2001. – № 1. – С. 104-107. (Таран С.Г. здійснила постановку задач дослідження та прийняла участь в їх виконанні та написанні статті).
 25. 4-Оксихинолоны-2. 47. Синтез и диуретическая активность (2Н-1,2,4-бензотриадин-1,1-диоксид-3-ил)-метиламидов 1R-2-оксо-4-гидрокси-хинолин-3-карбоновых кислот / С.Г. Таран, И.В. Украинец, Н.В. Лиханова, О.В. Горохова, П.А. Безуглый // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2001. – № 2. – С. 262-265. (Таран С.Г. здійснено планування експерименту, апробовано синтетичну методику, узагальнено отримані дані).
 26. Structure of ethyl 4-butylamino-2-chloro-3-quinolinecarboxylate / I.V. Ukrainets, S.G. Taran, Jaradat Nidal Amin, V.N. Baumer, O.V. Shishkin // *Acta Crystallographica Section C.* – 2001. – E. 57, o254-o255. (Таран С.Г. здійснила синтетичні дослідження, прийняла участь в обговоренні та написанні статті).
 27. Синтез та вивчення діуретичної активності фурфурил- та тетрагідрофурфуриламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохинолін-3-карбонових кислот / С.Г. Таран, Н.В. Ліхачова, І.В. Українець, С.Г. Леонова, Л.М. Вороніна, О.І. Набока // *Вісник фармації.* – 1999. – № 2. – С. 47-49. (Та-

- ран С.Г. здійснювала постанову задач та прийняла участь в синтетичних дослідженнях та написанні статті).
28. Синтез, хімічні і біологічні властивості 2-гідроксипіпідамінів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот та їх похідних / С.Г. Таран, І.В. Українець, Н.В. Ліханова, О.В. Горохова, С.Г. Леонова, Л.М. Вороніна // Фізіологічно активні речовини. – 1999. – Т. 28, №2. – С. 30-34. (Таран С.Г. спланувала експеримент та приймала участь в узагальненні результатів та підготовці статті).
 29. Синтез та фармакологічні дослідження в ряду амідів 1-*R*-4-гідроксихінолін-3-оїтової кислоти / С.Г. Таран, І.В. Українець, О.Л. Каменецька, Л.М. Вороніна, О.І. Набока, Л.Л. Дикий // Вісник фармації. – 2000. – Т. 24, № 4. – С. 3-6. (Таран С.Г. приймала участь в обговоренні та узагальненні результатів експерименту та написанні статті).
 30. Синтез та діуретична активність 1-*R*-3-(6'-хлор-7'-сульфаміл-2'-Н-1',2',4'-бензотіадіазин-1',1'-діоксид-3'-іл)-4-гідрокси-2-оксохінолінів / І.В. Українець, К.А. Таран, О.Л. Каменецька, С.Г. Таран, Л.М. Вороніна // Вісник фармації. – 2003. – Т. 34, № 2. – С. 16-19. (Таран С.Г. приймала участь в виконанні синтетичних досліджень, узагальненні отриманих даних та підготовці статті).
 31. С.Г. Таран. Синтез 3-заміщених 4-гідрокси-2-оксохінолінів // Матеріали наукової сесії Відділення хімії НАН України, присвяченої 80-річчю Національної академії наук України. – Харків, 1998. – С. 127-134.

Патенти

32. Пат. України 24967, МКІ⁵ С 07 D 215/227, А 61 К 31/47. Спосіб одержання гідрохлориду діетиламіноетиламіду 1-пропіл-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (Хіноксикайну) / І.В. Українець, П.О. Безуглий, О.В. Горохова, С.Г. Таран, В.Й. Тріскач. – № 94063328; Заявл. 28.06.94; Опубл. 25.12.98. (Таран С.Г. здійснила патентний пошук, прийняла участь у виконанні синтетичних досліджень та оформленні патенту).
33. Патент України 65914А, МПК 7 А61К31/47, А61К9/20. Засіб для лікування захворювань, пов'язаних з гіперфункцією щитовидної залози / І.В. Українець, Д.І. Дмитрієвський, В.Н. Кравченко, Л.М. Вороніна, С.Г. Таран, О.Я. Барковська. – № 2003076045; Заявл. 01.07.2003; Опубл. 15.04.2004. Бюл. №4. (Таран С.Г. приймала участь в дослідженнях та оформленні патенту).

Матеріали з'їздів та конференцій

34. Поиск новых антииреосидных средств в ряду производных 2-оксо-4-гидроксихинолина / С.Г. Таран, Н.А. Марусенко, И.В. Украинец, В.Н. Кравченко // Патогенез, клиника и фармакотерапия эндокринопатий: Тез. докл. научн.-практич. конф. – Харьков, 1994. – С. 30-31.
35. Нові аспекти використання реакції Дікмана в синтезі 2-оксо-4-гідроксихінолінових систем / С.Г. Таран, О.В. Горохова, І.В. Українець // Сучасні проблеми фармації: Тез. доп. респ. наук.-практ. конф. – Харків, 1994. – С. 35.
36. Новий метод синтезу і біологічні властивості 3-алкіл-2-оксо-4-гідроксихінолінів / О.А. Євтіфєєва, С.Г. Таран, В.М. Кравченко // Сучасні проблеми фармації: Тез. доп. респ. наук.-практ. конф. – Харків, 1994. – С. 23.
37. Синтез и антимикробная активность 3-арилзамещенных 2-оксо-4-гидроксихинолинов / И.В. Украинец, С.Г. Таран, Н.Е. Шкуренько, Н.И. Фильмонова // Тез. докл. межинститутского коллоквиума “Химия азотистых гетероциклов” – Черногоровка, 1995. – С. 108.
38. Однофакторный синтез 3-амино-1Н-2-оксо-4-гидроксихинолинов / И.В. Украинец, С.Г. Таран, Л.В. Сидоренко, О.В. Горохова // Тез. докл. межинститутского коллоквиума “Химия азотистых гетероциклов”, Черногоровка, 1995. – С. 107.
39. Новий синтез 1-алкіл-2-оксо-3-карбетокси-4-гідроксихінолінів / С.Г. Таран, О.В. Горохова, І.В. Українець, П.О. Безуглий // Тез. доп. XVII Української конф. з органічної хімії. – Харків, 1995. – Ч. 1. – С. 58.
40. Удосконалений синтез мегілового ефіру 1Н-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-оїтової кислоти / І.В. Українець, С.Г. Таран, О.Л. Кодолова, О.В. Горохова // Тез. доп. наук.-практ. конф. “Досагнення сучасної фармації – в медичну практику” – Харків, 1996. – С. 82-83.

41. Синтез та антиоксидантна активність 3-ацетиламіно-1Н-2-оксо-4-гідроксихінолінів / С.Г. Таран, Л.В. Сидоренко, І.В. Українець, О.В. Горохова, Л.М. Вороніна // Тез. доп. наук.-практ. конф. "Досягнення сучасної фармації – в медичну практику". – Харків, 1996. – С. 80.
42. Синтез і активмікробна активність 5-R-1,3,4-гіадіазоліл-2-амідів 1-алкіл-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот / О.А. Євтіфеева, С.Г. Таран, І.В. Українець, Н.І. Філімонова // Тез. доп. наук.-практ. конф. "Досягнення сучасної фармації – в медичну практику". – Харків, 1996. – С.37.
43. Синтез 2-R-оксазол[4,5-с]хінолін-4(5Н)-онів / Л.В. Сидоренко, С.Г. Таран, І.В. Українець, О.В. Горохова // Українська конф. "Хімія азотвмісних гетероциклів" (ХАГ-97). – Харків, 1997. – С. 203.
44. С.Г. Таран, Н.В. Ліханова, І.В. Українець. Синтез, хімічні перетворення та біологічні властивості оксиалкіламідів 1R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот // Тез. доп. XVIII Української конф. з органічної хімії. – Дніпропетровськ, 1998. – Ч. 2. – С. 368.
45. С.Г. Таран, Н.В. Ліханова, Л.М. Вороніна. Синтез та вивчення діуретичної активності фурфурил- та тетрагідрофурфуриламідів 1R-4-гідрокс-2-оксохінолін-3-карбонових кислот // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України. – Харків, 1999. – С. 454-455.
46. С.Г. Таран, Л.В. Сидоренко, С.Г. Леонова. Синтез и противотуберкулезная активность 2-R-3-оксоморфолина-[5,6]-6-R'-хинолин-5-онов // Досягнення сучасної фармації та перспективи її розвитку у новому тисячолітті: Матеріали V національного з'їзду фармацевтів України. – Харків, 1999. – С. 455-456.
47. І.В. Горлачова, С.Г. Таран, І.В. Українець. Синтез та біологічні властивості метиламінованих тіазоліл-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот // Тез. доп. міжнародної конф. "Хімія азотвмісних гетероциклів". – Харків, 2000. – С. 239.
48. Пошук біологічно активних речовин антиуреїдної дії в ряду 1Н-2-оксо-3-(хумарин-3'-іл)-4-гідроксихінолінів / І.В. Українець, С.Г. Таран, О.Л. Каменецька, О.В. Горохова, В.Н. Кравченко // Тез. доп. міжнародної конф. "Хімія азотвмісних гетероциклів". – Харків, 2000. – С. 241.
49. І.В. Українець, С.Г. Таран. Пошук біологічно активних речовин в ряду 3-заміснених 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолінів // Тез. доп. міжнародної конф. "Хімія азотвмісних гетероциклів". – Харків, 2000. – С. 40.
50. І.В. Горлачева, С.Г. Таран, І.В. Українець. Синтез и противотуберкулезные свойства 5-нитротіазоліл-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот // Науково-практична конф. "Вчені України – вітчизняній фармації". – Харків, 2000.
51. Синтез и исследование антиэкссудативной активности сложных эфиров 1Н-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-уксусної кислоти / О.Л. Каменецкая, І.В. Українець, С.Г. Таран, І.Ю. Петухова, Л.Н. Вороніна // Науково-практична конф. "Вчені України – вітчизняній фармації". – Харків, 2000.
52. Synthesis and anti-tuberculosis activity 3'-alkoxy-4'-hydroxybenzylidenhydrazides of 1Н-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот / P.O. Bezuglyi, O.S. Prokopenko, O.V. Gorokhova, S.G. Taran // International conference "Chemistry of Nitrogen containing heterocycles CNH-2003". – Kharkiv, 2003. – P. 44.

Таран С.Г. Синтез та дослідження біологічно активних похідних 2-оксо-4-гідроксихіноліну. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2004.

Дисертація присвячена розробці нового перспективного наукового напрямку в

синтезі БАР на основі похідних хіноліну. Запропоновано оригінальний універсальний спосіб одержання 3-заміщених 2-оксо-4-гідроксихінолінів, який з успіхом використано для синтезу 3-алкіл-, 3-ациламінопохідних та відповідних хінолін-3-оцтової (пропіонової) кислот. За розробленими препаративними методами також синтезовано 3-гетерил-, 3-бром-1-R-2-оксо-4-гідроксихіноліни, 1-R-2-оксо-3,4-дигідроксихіноліни, 2-алкіл(арил)-5Н-оксазол[4,5-с]хінолін-4-они, 2-R'-6-алкіл-3-оксоморфоліно[5,6-с]хінолін-5-они, ефіри та амідні 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової та 3-оцтової кислот. Розглянуто ймовірні механізми зазначених хімічних перетворень.

Експериментально доведено та теоретично обґрунтовано можливість здійснення конденсації за типом Дикмана без участі основних катализаторів. Встановлено, що хімічна лабільність 3-амінозаміщених 2-оксо-4-гідроксихінолінів пов'язана з їх перетворенням під впливом світла у симетричні дихіноліни. Будова одержаних сполук підтверджена сучасними методами інструментального аналізу (в т. ч. рентгеноструктурного).

За результатами біологічних випробувань виявлено сполуки з вираженою анти tireoїдною, протимікробною, місцевоанестезуючою, мембраностабілізуючою, антикоагулянтною та фунгіцидною активністю. Для перспективного тиреостатика "Тирсохін" розроблено та випробувано в умовах виробництва нормативно-технічну документацію.

Ключові слова: 2-Оксо-4-гідроксихінолін, діаніліди малонових кислот, бензоксазиони, внутрішньомолекулярна конденсація; синтез, етерифікація, аміноліз, рентгеноструктурний аналіз; тиреотропна, гепатопротекторна, протизапальна, місцевоанестезуюча, протисудомна дія.

Таран С.Г. Синтез и исследование биологически активных производных 2-оксо-4-гидроксихинолина. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2004.

Диссертация посвящена разработке нового перспективного направления в синтезе БАВ на основе производных хинолина. Разработан новый оригинальный способ получения 3-замещенных производных 2-оксо-4-гидроксихинолина, имеющий универсальный характер, который с успехом использован в синтезе 3-алкил- и 3-ациламино-2-оксо-4-гидроксихинолинов, а также 2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной и 3-пропионової кислот.

В результате изучения реакции циклизации симметричных дианилидов малоновых кислот экспериментально доказана и теоретически обоснована возможность осуществления конденсации по типу Дикмана без участия основных катализаторов.

С помощью комплекса современных инструментальных методов анализа установле-

но, что химическая лабильность 2-оксо-4-гидроксихинолинов с аминогруппой в положении 3, связана с их превращением под влиянием в процессе пребывания на свету симметричные дихинолиламины. Изучение реакции кислотного гидролиза указанных дихинолиламинов подсказало оригинальный путь синтеза 1-R-2-оксо-3,4-дигидроксихинолинов, исходя из 3-амино-2-оксо-4-гидроксихинолинов.

Показано, что внутримолекулярная конденсация 1-R-3-ациламино-2-оксо-4-гидроксихинолинов позволяет с высокими выходами получать 2-R'-6-алкил-3-оксоморфолино[5,6-с]хинолин-5-оны (в случае производных галондкарбоновых кислот) и 2-алкил(арил)замещенные 5Н-оксазоло[4,5-с]хинолин-4-оны. Рассмотрены вероятные механизмы замыкания оксазолового цикла под влиянием уксусного ангидрида.

Определен оптимальный способ получения бензиламидов 3-ациламино-4-оксохиназолин-2-илуксусных кислот, которые рассматривались как структурно близкие к 3-ациламинохинолонам потенциальные БАВ.

Предложен новый эффективный ацилирующий реагент – 2,3,4,5-тетрагидрофуро[3,2-с]хинолин-2,4-дион, который позволил более экономичным путем синтезировать эфиры и амиды (даже пространственно затрудненные) 2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты. В результате изучения альтернативных путей получения указанного диона выбран наиболее эффективный.

Определены оптимальные условия взаимодействия метилового эфира 2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты с ароматическими альдегидами, вследствие чего получены 3-кумаринил- и 3-хинолилзамещенные 2-оксо-4-гидроксихинолины.

Исследованы химические превращения эфиров 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот; в процессе чего удалось предложить эффективный способ получения соответствующих 3-бромпроизводных, а также методом рентгеноструктурного анализа установить направление взаимодействия 2,4-дихлорзамещенного эфира с алкиламинами.

Получен большой массив замещенных амидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновой кислоты. Разработан эффективный синтез гидрохлоридов и галоидалкилатов диацетиламиноалкиламинов указанных кислот, который защищен патентом Украины. С помощью рентгеноструктурного анализа установлено, что образование оптически активных 1'-фенилэтиламидов 1-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот не сопровождается обращением конфигурации.

Синтезированы структурные аналоги перспективного тиреостатика «Тиреохина» (1Н-2-оксо-3-(бензимидазол-2'-ил)-4-гидроксихинолина), проведен сравнительный анализ путей его получения в результате наиболее экономичным признак пиролиз смеси этилового эфира 2-карбоксималонаниловой кислоты с о-фенилендиамином. Исследованы реакции взаимодействия амидов 2-карбоксималонаниловых кислот с о-фенилендиамином в условиях пиролиза и 2-карбэтоксиметил-4Н-3,1-бензоксаинона с ариламинами в раство-

рителе. Предложены механизмы соответствующих превращений.

Структура и индивидуальность синтезированных соединений подтверждена с помощью комплекса современных методов исследования: спектроскопия ПМР, рентгеноструктурный анализ, ИК- и УФ- спектроскопия, масс-спектрометрия, ВЭЖХ, ТШХ, элементный анализ, а также встречный синтез.

Результаты биологических испытаний подтвердили обоснованность прогнозов относительно предполагаемой активности синтезированных хинолинов, о чем свидетельствует выявление у них выраженной антигипертензивной, противомикробной, местноанестезирующей, противосудорожной, антиэкссудативной, антиоксидантной и фунгицидной (по отношению к возбудителям растительных болезней) активностью.

Разработан технологический регламент на производство субстанции «Тиреохин» и соответствующий проект АНД.

Ключевые слова: 2-Оксо-4-гидроксихинолин, данилиды малоновых кислот, бензоксазионы, внутримолекулярная конденсация; синтез, этерификация, амиолиз, рентгеноструктурный анализ; тиреотропная, гепатопротекторная, противовоспалительная, местноанестезирующая, противосудорожная активность.

Taran S.G. Synthesis and Research of the Biologically Active Derivatives of 2-oxo-4-hydroxyquinoline. – A manuscript.

A thesis for Doctor in Pharmacy Degree in Speciality 15.00.02. – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – National University of Pharmacy, Kharkov, 2004.

The thesis is devoted to the development of new promising scientific approach in the synthesis of BAS on the basis of quinoline derivatives. An original universal method for obtaining 3-substituted 2-oxo-4-hydroxyquinolines has been proposed. It has been successfully used for the synthesis of 3-alkyl-, 3-acylamino derivatives and the corresponding quinolin-3-acetic (propionic) acids. By the preparative methods developed 3-heteryl-, 3-brom-1-R-2-oxo-4-hydroxyquinolines, 1-R-2-oxo-3,4-dihydroxyquinolines, 2-alkyl(aryl)-5H-oxazolo[4,5-c]quinolin-4-ones, esters and amides of 1-R-2-oxo-4-hydroxyquinolin-3-carboxylic and 3-acetic acids have been also synthesized. The possible mechanisms of the chemical changes given have been considered.

The possibility of performing condensation by Dickman type without involving the basic catalysis has been proven experimentally and substantiated theoretically. It has been found that the chemical lability of 3-amino substituted 2-oxo-4-hydroxyquinolines is connected with their transformation in symmetric diquinolines under the influence of UV-radiation. The structure of the compounds obtained has been confirmed by the modern methods of instrumental analysis (including X-ray diffraction method).

As a result of the biological studies the compounds with a marked antithyroid, antimicro-

bial, local anesthetic, membrane-stabilizing, anticoagulant and fungicidal activity have been revealed. The normative technical documentation for a promising thyreostatic "Thyreochine" has been elaborated and tested in the conditions of the production.

Key words: 2-Oxo-4-hydroxyquinoline, dianilides of malonic acids, benzoxazinones, intermolecular condensation; synthesis, esterification, aminolysis, X-ray diffraction analysis, thyreotropic, hepatoprotective, anti-inflammatory, local anesthetic, anticonvulsant action.

Підписано до друку 11.05.04
Формат 60 x 90 1/16. Ум. друк. арк. 2,2
Обл.- вид. арк. 2,0. Тираж 100. Зам. № 687055
Надруковано на різнографі ПП Єфименко М.В.
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 17.