

КРИСЬКІВ ОЛЕГ СТЕПАНОВИЧ

УДК 547.551.42:547.583.5:547.856.1

**СИНТЕЗ 4-ОКСО-3,4-ДИГІДРОХІНАЗОЛІНІВ НА ОСНОВІ
АМІДІВ ТА ГІДРАЗИДІВ 2-N-АЦИЛАНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ,
ЇХ ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

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

доктор фармацевтичних наук, професор
КОВАЛЕНКО Сергій Іванович
*Запорізький державний медичний університет,
професор кафедри фармацевтичної хімії*

Провідна установа:

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, кафедра фармацевтичної хімії та фармакогнозії

Захист відбудеться 8 червня 2007 р. о 10⁰⁰ 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 07 травня 2007 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради, проф.

Малоштан Л.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пошук нових БАР для створення на їх основі нових високоєфективних лікарських засобів – одне з актуальних завдань фармацевтичної науки. Перспективним класом для цього є похідні 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну.

Інтерес до хімії хіназолону обумовлений високою біологічною активністю природних сполук цього ряду та їх синтетичних аналогів, серед яких відомі алкалоїди (фебрифугін, пеганін, вазіцин та ін.) і поширені у медичній практиці лікарські препарати (празозин, теразозин, альфузозин, доксазозин, кетансерін, дезоксипеганіну гідрохлорид).

Особливий інтерес викликає дослідження фармакологічного потенціалу сполук, які поєднують у своїй структурі декілька фармакофорів, що дозволяє динамічно модифікувати їх будову. Використання похідних антранілової та дикарбонових кислот для побудови хіназолінонового циклу приводить до утворення структур, які відкривають широкі можливості для створення на їх основі нових гетероциклічних систем, в тому числі і з конденсованими гетероциклічними ядрами.

Вивчення хімії 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну на кафедрі органічної хімії Харківського фармацевтичного інституту започаткував у 1962 р. проф. П.О. Петюнін. У результаті проведених досліджень створено снодійний препарат ортонал – 2-метил-3-(2'-толіл)-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін (П.О. Петюнін, Ю.В. Кожевніков та Ю.С. Гросман), який випускали в Болгарії (Метакволон) та Угорщині (Мотолан) (*Negwer M. Organic-chemical drugs and their synonyms (an international survey). – Berlin: Academie Verlag, 1987. – Vol. 1 – 3.*)

Науковий напрямок з хімії хіназолонів зараз очолює і плідно розвиває чл.-кор. НАН України, д. фарм. н., д. хім. н., проф. В.П. Черних.

У літературі зустрічається мало відомостей про синтез та властивості 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів, що спонукало синтезувати нові похідні 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів та конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі, дослідити їх реакційну здатність з подальшим вивченням фізико-хімічних та біологічних властивостей.

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 досліджень. Мета даної роботи – синтез нових БАР – 2-R-3-R'-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів та гетероциклічних сполук на їх основі з використанням амідів та гідразидів антранілової кислоти; вивчення будови синтезованих

сполук, проведення їх фармакологічного скринінгу та розробка АНД на найперспективнішу біологічно активну субстанцію.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені завдання:

1. Розробити методи синтезу 2-R-3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів на основі антраніловогідроксамової кислоти та її натрієвої солі і похідних карбонових кислот та 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів на основі амідів антранілової кислоти і циклічних ангідридів дикарбонових кислот.
2. Розробити методи синтезу 3-R-аміно-2-R'-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів на основі ізатового ангідриду, гідразидів карбонових кислот, етоксалілхлориду та гідроксиламіну.
3. Дослідити можливість створення нових конденсованих гетероциклічних сполук на основі синтезованих похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну.
4. Довести інструментальними методами аналізу (спектроскопія УФ-, ІЧ-, ЯМР ^1H , елементний аналіз) будову синтезованих сполук.
5. Провести віртуальний скринінг синтезованих сполук (програма PASS) з метою виявлення серед них потенційних БАР.
6. Провести фармакологічний скринінг синтезованих речовин з урахуванням результатів прогнозування біологічної активності. Дослідити закономірності зв'язку "хімічна структура – біологічна активність".
7. Розробити методики стандартизації субстанцій речовин, що становлять інтерес для подальших поглиблених фармакологічних випробувань, які можуть бути використані при підготовці відповідного аналітичного нормативного документа.

Об'єкти досліджень – 2-R-3-R'-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліни та конденсовані гетероциклічні сполуки на їх основі.

Предмет досліджень – методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів та конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі.

Методи дослідження – синтез сполук з використанням різноманітних хімічних реакцій (ацилювання, амідування, циклодегідратації, гідразінолізу та ін.), їх мікрохвильове активування; доведення структури та індивідуальності синтезованих сполук фізико-хімічними методами аналізу (спектроскопії УФ-, ІЧ-, ЯМР ^1H , елементного аналізу); комп'ютерні методи прогнозування біологічної активності (програма PASS), вивчення біологічних властивостей з використанням стандартних методик; аналіз одержаних результатів та їх узагальнення.

Наукова новизна. Досліджено реакцію антраніловогідроксамової кислоти та її натрієвої солі з функціональними похідними карбонових кислот. Встановлено, що у реакції послідовно проходять процеси ацилювання та циклодегідратації з утворенням 2-R-3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів. Розроблено препаративні методи

синтезу 2-R-3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів (заявка на винахід № 2005 05157 від 30.05.05).

Досліджено шляхи синтезу нових конденсованих гетероциклічних сполук на основі похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну. Запропоновано простий спосіб одержання 2-R-3-гідрокси[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діонів з використанням ізатового ангідриду, гідразидів карбонових кислот, етоксалілхлориду та гідроксиламіну. У результаті проведених досліджень синтезовано понад 70 неописаних у літературі сполук, структура та індивідуальність яких підтверджена методами спектроскопії УФ-, ІЧ-, ЯМР ¹H і даними елементного аналізу.

Вперше одержано дані про біологічну активність (протимікробну, діуретичну та протизапальну) синтезованих 2-R-3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів, 2-R-3-R'-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів та конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі. Знайдено сполуки із значним рівнем протимікробної та діуретичної активності, які є перспективними БАР. Встановлено деякі закономірності зв'язку "структура – активність" у ряду досліджених сполук.

Практичне значення одержаних результатів. Для подальших поглиблених фармакологічних досліджень запропоновано протигрибковий засіб – N-гідроксиамід 3-ацетиламіно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти. Для зазначеної сполуки розроблено проект АНД.

Результати досліджень реакційної здатності похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну, що є вихідними речовинами у синтезі конденсованих гетероциклічних сполук, а також препаративні методики їх одержання мають практичне значення для здійснення цілеспрямованого пошуку БАР у зазначеному ряду сполук.

Результати, одержані при виконанні дисертаційної роботи впроваджено в науково-дослідний та навчальний процес кафедри органічної хімії, кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків), кафедри фармацевтичної, токсикологічної та аналітичної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (м. Тернопіль), кафедри біоорганічної, органічної та фармацевтичної хімії Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького (м. Львів), кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (м. Запоріжжя).

Особистий внесок здобувача. У наукових працях, опублікованих зі співавторами Шемчуком Л.А., Черних В.П., Диким І.Л., Гриценком І.С., Дубініною Н.В., Арзумановим П.С., Редькіним Р.Г., Крижною С.І., Жегуною Г.П., Чикіною О.Л., особисто автором виконані:

- пошук та аналіз даних літератури щодо методів синтезу, хімічних властивостей і біологічної дії похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів та конденсованих гетероциклічних сполук з ядрами 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну;

- синтез 2-R-3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів та їх функціональних похідних, ацильних похідних аміду антранілової кислоти і гетероциклічних сполук на їх основі, похідних 3-R-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонових кислот і 2-R-3-гідрокси[1,2,4]тріазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діонів;
- обробка, аналіз та оформлення результатів синтетичних, фізико-хімічних та біологічних досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії” (Харків, 2003); III Міжнародній науково-практичній конференції “Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія” (Харків, 2003); Міжнародній конференції з органічної хімії “Хімія азотовмісних гетероциклів” (Харків, 2003); Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Тернопіль, 2004); XX Українській конференції з органічної хімії (Одеса, 2004), VI Національному з’їзді фармацевтів України (Харків, 2005), Українській науково-практичній конференції “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій”, присвяченій пам’яті проф. П.О. Петюніна (Харків, 2006), II Науково-практичній конференції “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Харків, 2006), Науково-практичній конференції з міжнародною участю “Пошук та розробка нових профілактичних і лікувальних протимікробних засобів, антисептиків, дезінфікантів та пробіотиків” (Харків, 2006).

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи опубліковано у 4 статтях, 1 заявці на винахід і 9 тезах доповідей.

Структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаної літератури, додатків. Загальний обсяг дисертації складає 152 сторінки, з них 120 сторінок основного тексту. Робота ілюстрована 61 схемами, 17 рисунками, 23 таблицями. Перелік використаних джерел літератури містить 203 найменування, серед яких 107 іноземні.

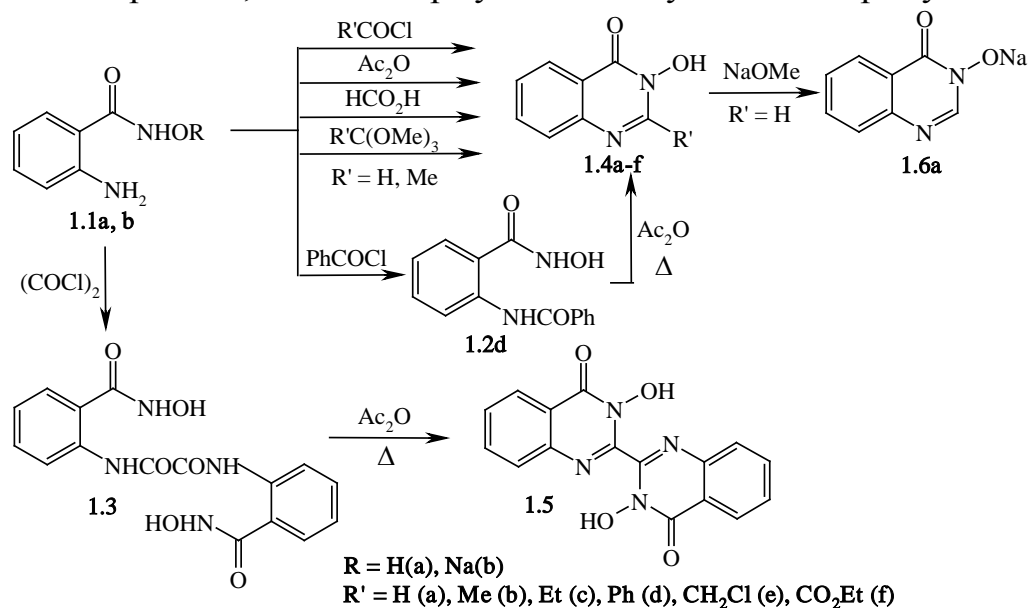
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

1. Синтез 2-R-3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів на основі антраніловогідроксамової кислоти та їх хімічні перетворення

При взаємодії антраніловогідроксамової кислоти (АГК) 1.1a та її натрієвої солі 1.1b з функціональними похідними карбонових кислот (хлорангідридами, ангідридами, ортоестерами) одержано ряди 2-R-3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів 1.4a-f, 1.5.

Вихідну АГК одержували гідроксиламонолізом метил-2-амінобензоату. Однією із стадій цього способу є розчинення виділеної в кристалічному вигляді натрієвої солі АГК у воді з наступним підкисленням. Оскільки гідроксамові кислоти легко гідролізують у лужному і дещо важче у кислому середовищі, то поряд з основним продуктом – АГК, утворювалась і антранілова кислота. Обидві кислоти мають близькі температури плавлення (різниця становить 1 – 2 °С), що створює певні труднощі в роботі. Для запобігання гідролізу нами запропоновано виділяти АГК шляхом додавання до натрієвої солі розбавленої оцтової кислоти, або використовувати у синтезі саму натрієву сіль кислоти 1.1a. Це дозволило не тільки уникнути стадії виділення кислоти 1.1a з її солі, але й одержати кінцевий продукт в одну стадію з високим виходом і ступенем чистоти.

Кислоту 1.1a або її натрієву сіль 1.1b ацилювали хлорангідрідами чи ангідридами карбонових кислот у крижаній оцтовій кислоті. Ацилювання кислоти 1.1a хлорангідрідами карбонових кислот проводили у присутності триетиламіну. Використання у цій реакції натрієвої солі 1.1b дозволяє проводити синтез за відсутності основи. Виходи цільових продуктів 1.2d, 1.3, 1.4a-f при використанні кислоти 1.1a та її солі 1.1b практично однакові, однак у випадку солі 1.1b вони значно вищі, якщо перерахунок вести на вихідний метилантранілат, з якого одержують кислоту 1.1a і її натрієву сіль 1.1b.

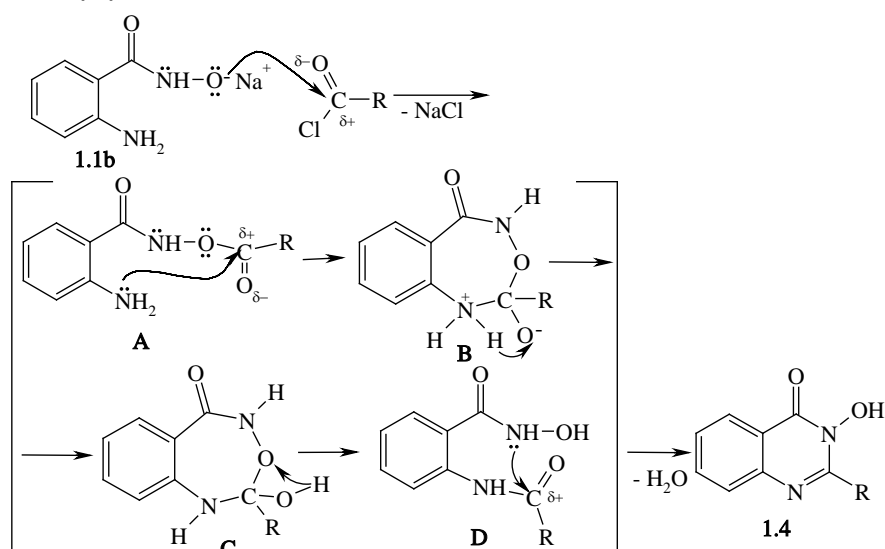


У ході реакції, навіть за м'яких умов, паралельно з ацилюванням протікає і циклодегідратація з утворенням 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів 1.4a-f. Це, ймовірно, зумовлено підвищеними нуклеофільними властивостями гідроксамових кислот (α -ефект). При використанні бензоїлхлориду одержано нециклічний продукт 1.2d, причиною чого є можливе зниження електрофільних властивостей атома Карбону карбонільної групи. У ЯМР 1H спектрах 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів 1.4a-f спостерігаються характерні сигнали протонів ароматичного ядра в області 6,30 – 8,20 м. ч. у вигляді дублетів та триплетів, аліфатичних груп при 1,1 – 3,80 м. ч., про-

тонів гідроксильної групи при 11,50 – 12,45 м. ч. У ЯМР ^1H спектрах нециклізованих продуктів, окрім того, наявні сигнали амідогруп (9,5 м.ч.) та CONH-групи гідроксамового фрагмента (10,25 м.ч.).

Взаємодія подвійної кількості 1.1a з оксалілхлоридом, незалежно від температурного режиму, давала виключно нециклізований продукт 1.3, що, ймовірно, зумовлено стеричними перешкодами. Кип'ятіння 1.3 у різних розчинниках (оцтова кислота, ДМФА, диетилоксалат) не призвело до його циклізації, а в оцтовому ангідриді утворилась суміш продуктів, яку не вдалось розділити. 4-Оксо-3,4-дигідрохіназоліни 1.4d та 1.5 одержано при перемішуванні і нагріванні відповідно 1.2d і 1.3 в оцтовому ангідриді в присутності натрій ацетату. Останній полегшує проходження реакції циклодегідратації за рахунок відщеплення протону від NH-групи і збільшення її нуклеофільних властивостей.

Для випадку ацилювання натрієвої солі 1.1b хлорангідридами карбонових кислот, можна запропонувати схему, за якою першою стадією процесу є О-ацилювання з утворенням активованого естеру (A), який через стадії переацилювання (B, C) і циклодегідратації (D) перетворюється у 2-R-3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліни 1.4.



За подібною схемою може відбуватись реакція і у присутності основ.

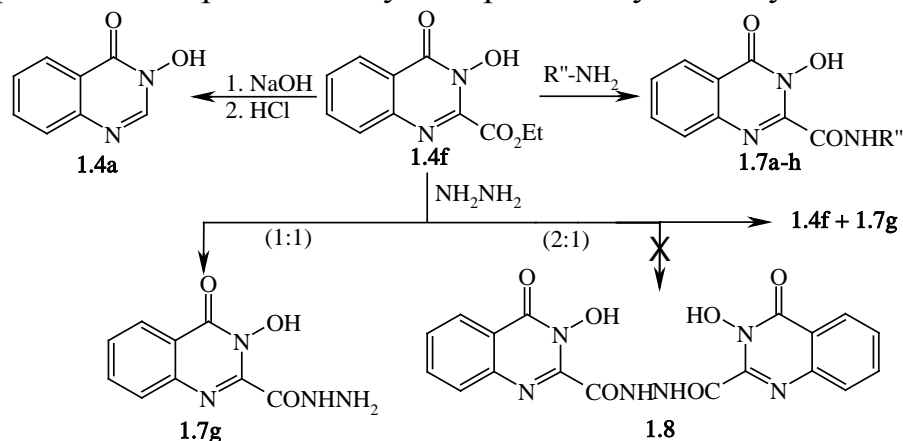
4-Оксо-3,4-дигідрохіназолін 1.4a одержаний також при взаємодії натрієвої солі 1.1b з мурашиною кислотою та триметилортоформіатом, а 1.4b – з триметилортоацетатом і оцтовим ангідридом.

При додаванні до метанольного розчину 1.4a еквімолярної кількості натрій метилату, одержано натрієву сіль 1.6a, яка легко розчиняється у воді і створює лужне середовище.

З метою модифікації структури естеру 1.4f, здійснено його реакції з аліфатичними амінами, гідрaziном та гідроксиламіном, при цьому одержано відповідні аміді 1.7a-f, гідразид 1.7g та гідроксамову кислоту 1.7h.

Синтез амідів 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти 1.7a-h проводили шляхом амідуювання при кімнатній температурі естеру 1.4f аліфатичними амінами в етанолі за наявності еквімолярної кількості триетиламіну та наступним підкисленням водним розчином хлоридної кислоти.

Гідразинолізом естеру 1.4f одержували гідразид 1.7g, гідроксиламонолізом метанольним розчином гідроксиламіну – гідроксамову кислоту 1.7h.



При взаємодії 1 моль естеру 1.4f з 0,5 моль гідразин гідрату, для одержання відповідного *bis*-похідного 1.8, виділено суміш продуктів – гідразиду 1.7g та вихідного естеру 1.4f, який в аналогічних умовах (в етанолі за кімнатної температури) не реагує і з гідразидами карбонових кислот, що можна пояснити нижчими нуклеофільними властивостями останніх.

Спроба одержати 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонову кислоту лужним гідролізом естеру 1.4f успіху не мала – при підкисненні реакційної суміші було виділено 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін 1.4a.

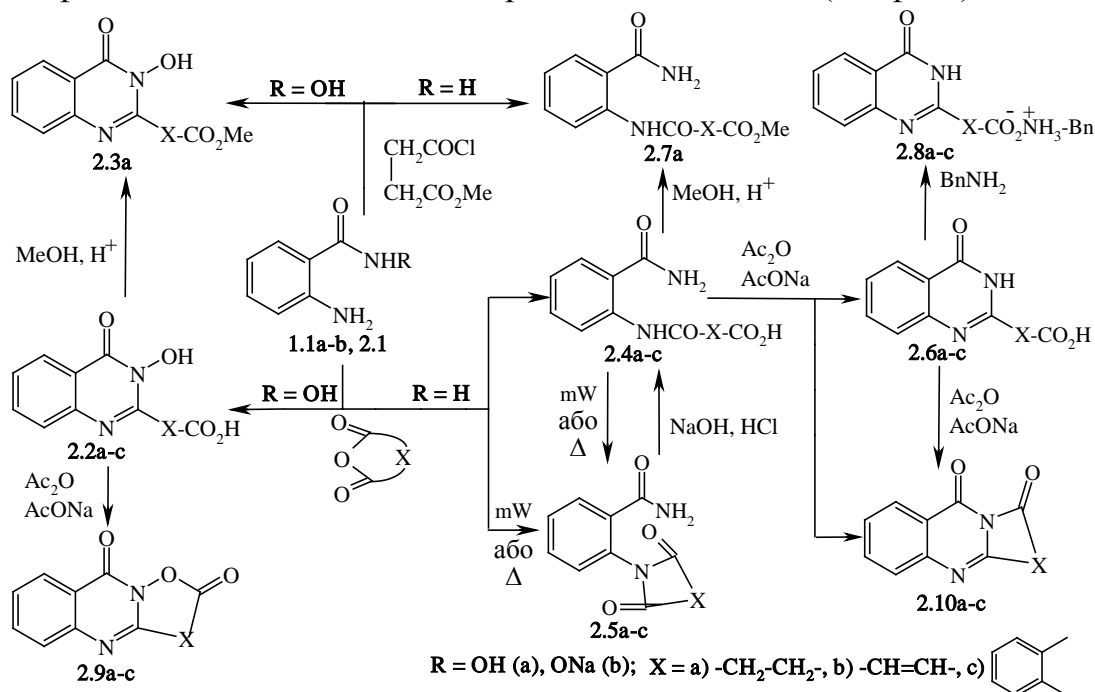
2. Синтез похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну на основі антраніламідів і циклічних ангідридів та створення конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі

Вивчена взаємодія N-гідроксиаміду 1.1a та аміду 2.1 антранілової кислоти з циклічними ангідридами дикарбонових кислот – янтарної, фталевої та малеїнової – з метою створення на основі продуктів їх взаємодії нових гетероциклічних сполук.

В ході дослідження реакцій антраніламідів з циклічними ангідридами виявлені відмінності у проходженні реакції незаміщеного і заміщеного за амідогрупою амідів 1.1a, 2.1: реакція зупиняється на стадії ацилування або протікає послідовно ще й циклодегідратація.

При взаємодії кислоти 1.1a або її натрієвої солі 1.1b з циклічними ангідридами дикарбонових кислот в оцтовій кислоті в одну стадію одержані 2-R-3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназоліни 2.2a-c, у ЯМР ^1H спектрах їх спостерігається сигнал протону N-гідроксигрупи при 11,5 – 10,5 м. ч. у вигляді широкого синглету, карбоксильної OH-групи при 12,6 -11,0 м. ч., сигнали протонів замісника у положенні 2 циклу та сигнали ароматичних протонів (8,1 – 7,4 м.ч.). Тобто, поряд з реакцією ацилу-

вання протікає і циклодегідратація, в результаті якої утворюється хіназоліноновий цикл. Одержати лише продукт ацилювання не вдалось. Зміна умов реакції (проведення при пониженій температурі, використання замість оцтової кислоти інших розчинників – діоксан-1,4, ДМФА) не змінило її результату, можна пояснити підвищеним нуклеофільними властивостями гідроксамових кислот (α -ефект).



Використання для ацилювання замість циклічних ангідридів хлорангідриду нометилсукцинату не змінило ходу реакції – АГК 1.1а або її натрієва сіль 1.1b в реакції утворює похідне 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (2.3а). Естер 2.3а одержаний також естерифікацією кислоти 2.2а.

Для порівняння вивчено взаємодію аміду 2.1 з циклічними ангідридами. Ацилюванням аміду 2.1 циклічними ангідридами в оцтовій кислоті одержані кислоти 2.4а-с, у ЯМР ¹H спектрах яких є сигнали карбоксильної ОН-групи при 12,1 м.ч, CONH-групи (11,7 м.ч), амідогрупи (8,2 і 7,7 м.ч). Неможливість замикання імідного циклу в даних умовах можна пояснити наявністю об'ємного замісника в орто-положенні ароматичного ядра кислот 2.4а-с. Нижчі нуклеофільні властивості амідної групи кислот 2.4а-с (порівняно з амідом 1.1а) можуть бути причиною неможливості замикання хіназолінонового ядра.

Для створення гетероциклічних систем, кислоти 2.4а-с піддавали дії циклізуючих реагентів та термолізу. Нагрівання кислот 2.4а-с до температури плавлення призводить до утворення імідів 2.5а-с. Вперше показано, що замикання імідного циклу відбувається і при мікрохвильовому опроміненні кислот 2.4а-с за короткий час і з вищими виходами імідів 2.5а-с. Іміди 2.5а-с одержано також при термолізі або мікрохвильовому опроміненні суміші аміду 2.1 та відповідного циклічного ангідриду. Даний шлях дозволяє уникнути стадії виділення кислот 2.4а-с з реакційної суміші і

їх очищення, а отже – і втрат на кожній стадії та скорочення часу проведення реакцій. Лужний гідроліз імідів 2.5а-с з наступним підкисленням хлоридною кислотою дає відповідні кислоти 2.4а-с.

При ацилюванні аміду 2.1 хлорангідридом монометилсукцината утворився метиловий естер 2.7а, одержаний також естерифікацією кислоти 2.4а.

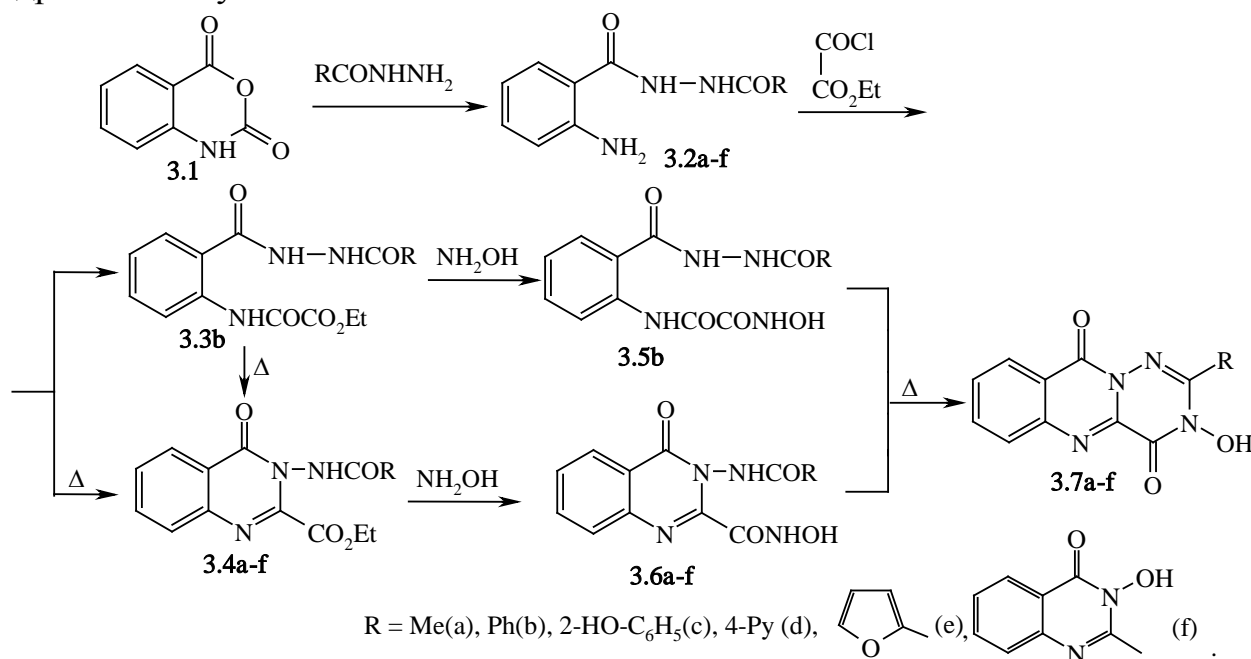
Спроба одержати трициклічні продукти на основі 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів 2.2а-с, 2.6а-с при нагріванні їх у різних розчинниках (оцтовій кислоті, ДМФА, діетилноксалаті), обробці дегідратуючими реагентами (оцтовим ангідридом, тіонілхлоридом, дициклогексилкарбодіімідом) не дала бажаного результату – реакційна суміш обвуглювалась або з неї виділяли вихідні речовини. При перемішуванні 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів 2.2а-с в оцтовому ангідриді в присутності натрій ацетату одержано лактони 2.9а-с, у ЯМР ^1H спектрах яких зникають сигнали ОН-груп.

Короткочасне нагрівання (10 – 15 хв) кислот 2.4а-с в оцтовому ангідриді в присутності натрій ацетату призвело до утворення похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну 2.6а-с. При збільшенні часу реакції до 60 хв виділено лактами 2.10а-с, у ЯМР ^1H спектрах яких зникають сигнали ОН- та NH-груп. Лактами 2.10а-с одержано і з 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів 2.6а-с в аналогічних умовах.

Реакцією кислот 2.6а-с з бензиламіном одержані солі 2.8а-с, водні розчини яких мають лужну реакцію.

3. Синтез похідних 3-R-аміно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти та створення на їх основі 2-R-3-гідрокси[1,2,4]тріазино[6,1-b]хіназолін-4,10-діонів

Запропоновано зручний спосіб синтезу 2-R-3-гідрокси[1,2,4]тріазино[6,1-b]хіназолін-4,10-діонів 3.7а-ф – нової групи потенційно біологічно активних речовин – на основі ізатового ангідриду 3.1, гідразидів карбонових кислот, етоксалілхлориду та гідроксиламіну.



При взаємодії 3.1 з гідразидами карбонових кислот синтезовані 2-N-ацилантранілогідразида 3.2a-f. Гідразиноліз проводили у ДМФА; більш гладко реакція проходила у присутності триетиламіну. Одержані гідразида 3.2a-f етоксалілювали в ДМФА або оцтовій кислоті в присутності триетиламіну; залежно від температурного режиму реакції, виділені різні продукти. При охолодженні реакційного середовища до 0 °С виділяли естер 3.3b, а без охолодження суміш самочинно розігрівалась і при цьому поряд з ацилюванням проходила ще й циклодегідратація з утворенням 3-ациламіно-2-карбетокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів 3.4a-f. У ЯМР ¹H спектрах нециклічного продукту 3.3b є характерні сигнали аліфатичних протонів при 1,32 м.ч. та 4,38 м.ч. і сигнали ароматичних протонів у межах 6,5 – 8,0 м.ч, сигнал амідної та двох гідразидних CONH-груп. Короткочасне (4 – 6 хв) нагрівання естеру 3.3b також веде до 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну 3.4b, у ЯМР ¹H спектрах якого зникають сигнали двох NH-груп.

Враховуючи те, що виходи гідразидів практично кількісні, реакції гідразинолізу і ацилювання можна проводити в однакових умовах (у ДМФА за наявності триетиламіну), запропоновано одержувати естери 3.3b, 3.4a-f без виділення проміжних продуктів 3.2a-f. Це дозволило скоротити час проведення експерименту за рахунок зменшення кількості стадій, пов'язаних з виділенням і очищенням продуктів реакції, а також покращити виходи естерів 3.3b, 3.4a-f у перерахунку на вихідний ангідрид 3.1.

При взаємодії естерів 3.3b, 3.4a-f з гідроксиламіном синтезовані з хорошими виходами відповідні гідроксамові кислоти 3.5b, 3.6a-f, у ЯМР ¹H спектрах яких з'являються сигнали карбогідроксамового фрагмента (ОН при 12,2, NH – 11,9 м.ч.).

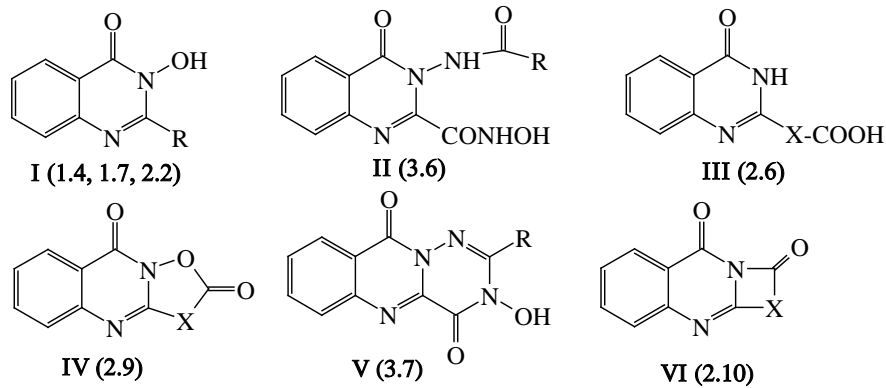
Гідроксамові кислоти 3.5b, 3.6a-f легко циклізуються при нагріванні в оцтовому ангідриді. Продуктами реакцій в обох випадках є 2-R-3-гідрокси[1,2,4]тріазино[6,1-b]хіназолін-4,10-діони 3.7a-f, у ЯМР ¹H спектрах 3.7a-f яких є сигнали замісника у положенні 2, ароматичних протонів (8,40 – 6,85 м.ч.) у вигляді мультиплету та ОН-групи у положенні 3 (11,45 – 10,85 м.ч.). У випадку гідроксамової кислоти 3.5b в реакції проходить одночасне замикання хіназолінового і тріазинового циклів. Зупинити реакцію на стадії замикання хіназолінового циклу (виділити продукт 3.6b) не вдалось. Причиною легкості замикання обох циклів можуть бути підвищені нуклеофільні властивості гідразидної та N-гідроксиамідної груп (згаданий уже α-ефект).

4. Дослідження біологічної дії похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів та гетероциклічних сполук на їх основі

На сучасному етапі для оцінки фармакологічної активності групи нових сполук, їх тестують за алгоритмом, який, зазвичай, складається з кількох етапів: віртуального скринінгу, досліджень *in vitro*, а далі – *in vivo*. Дослідження впливу “структура – активність” і проведення структурно-фармакологічного аналізу в певних групах

речовин дозволяють зосередити зусилля на найперспективніших сполуках з оптимальними показниками того чи іншого виду активності.

Для прогнозу спектру біологічної активності за структурною формулою синтезованих N-гідроксипохідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (I, II), незаміщених за атомом Нітрогену у положенні 3 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів (III) та конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі (IV – VI), ми використали програму PASS:



Віртуальна бібліотека з 52 сполук оброблена програмою PASS для визначення напрямку подальших біологічних досліджень. Розрахунки проводили за допуском $P_a > 0,7$ і $P_i < 0,005$, що дало можливість проведення ретельнішого відбору і зменшення ризику потрапляння на відомий лікарський препарат. Комп'ютерний скринінг похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну (I – VI) показав, що зазначені речовини мають володіти різними видами біологічної дії, серед яких переважають антимікробна, діуретична та протизапальна (рис. 1) (не показані активності, які виявлені менш ніж у 3 сполук).

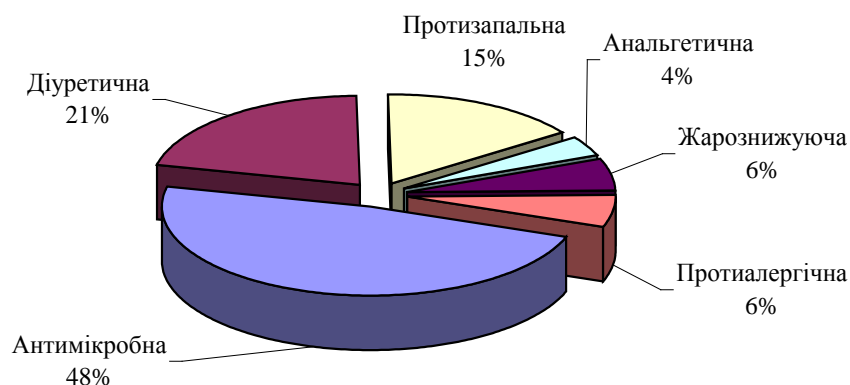


Рис. 1. Прогноз видів фармакологічної активності сполук (I - VI) з використанням програми PASS.

Враховуючи дані комп'ютерного прогнозу, доцільною була першочергова перевірка синтезованих сполук саме на зазначені види активності.

Мікробіологічні дослідження 14 оригінальних похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну та конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі проведено методом двократних серійних розведень, на кафедрі мікробіології НФаУ (зав. кафедри проф. І.Л. Дикий), та встановлено зв'язок “структура – фармакологічна дія”.

За результатами проведених досліджень переконливо підтверджена на скринінговому рівні наявність широкого спектру антимікробних властивостей у всіх досліджуваних сполук відносно використаного набору мікроорганізмів (табл. 1).

При аналізі одержаних результатів з урахуванням показників зв'язку “хімічна структура – біологічна дія” встановлено, що на вираженість антимікробної активності суттєво впливає наявність ядра 4-оксо-3,4-дигідрокіназоліну. Одночасно, при варіюванні замісників методом П. Ерліха, встановлено інтактність або потенціуючий вплив замісника на вихідну антимікробну активність досліджуваної сполуки. При узагальненому аналізі встановлено, що найбільш вираженими виявились антифунгальні властивості усіх досліджуваних сполук і саме цей вид активності слід вважати визначаючим у притаманному спектрі їх антимікробної дії.

Як свідчать дані табл. 1, при несуттєвих розбіжностях у виявах фунгістатичної та фунгіцидної дії, усі досліджувані сполуки характеризувались як речовини з мікробоцидними властивостями відносно патогенних грибів. Разом з цим, встановлено, що досліджувані похідні 4-оксо-3,4-дигідрокіназоліну виявляли виражену антибактеріальну активність відносно *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, та *C. albicans*. Останнє набуває особливої актуальності з урахуванням того, що ці представники родини ентеробактерій вирізняються природно даними рівнями вихідної лікарської стійкості до антимікробних препаратів і здатні до ятрогенного посилення їх у формуванні виражених або абсолютних рівнів антибіотикорезистентності.

При узагальненому аналізі дещо нижчими виявились антисептичні властивості відносно грампозитивних представників піогенних бактерій.

Суттєвий вплив на виявлення означеної активності має наявність метильної групи та її віддаленість від кіназолінового ядра – з її зростанням активність збільшується. Сказане стосується як мікробоцидних властивостей сполуки, так і значущості розбіжності у співвідношенні бактеріостатичних та бактерицидних властивостей (табл. 1).

Аналіз показує, що найперспективнішими у ряду синтезованих похідних 4-оксо-3,4-дигідрокіназоліну виявились ті, що містять метильну групу. Поєднання ацетамідного та карбогідроксамового фрагмента сполуки 3.6а сприяє вибірковій мікробоцидній активності досліджуваних сполук відносно прокаріотів у межах 12,5 мкг/мл та *C. albicans* у межах 1,6 – 3,0 мкг/мл.

Дослідження гострої токсичності сполуки 3.6а експрес-методом визначення середньосмертельних доз (LD₅₀) хімічних речовин (Пастушенко Т.В. зі співавторами) показало, що за класифікацією Сидорова К.К. вона є практично нетоксичною.

Враховуючи високу антимікробну активність, низьку токсичність та простий метод синтезу сполуки 3.6а, її рекомендовано для поглиблених фармакологічних досліджень і на її субстанцію розроблено проект АНД. Ідентифікацію 3.6а запропоновано

Таблиця 1

Порівняльна характеристика антисептичних властивостей синтезованих похідних 4-оксо-3,4-дигідрокіназолінів та гетероциклічних сполук на їх основі, n = 6

Сполука	Антимікробна активність, мкг/мл									
	<i>S. aureus</i>		<i>B. subtilis</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК
1.4a	25,5±2,8	67,2±6,2	26,5±2,2	73,5±5,3	12,5±0,6	57,4±2,8	14,3±1,8	67,2±4,2	1,3±0,2	3,0±0,4
1.4b	25,5±2,4	28,6±3,2*	24,7±2,5	72,5±6,7	28,3±2,8	63,7±5,0	11,4±1,7	48,2±2,4	1,5±0,3	3,0±0,5*
1.4c	23,8±1,7	26,4±2,2*	13,5±1,6	48,7±4,0	13,8±1,5	56,2±4,0	13,2±1,4	50,6±2,0	1,6±0,4	3,1±0,8*
1.4e	56,7±4,5	118,3±7,8	13,0±2,2	26,4±2,3*	28,7±3,4	53,5±4,8*	12,7±2,0	28,3±3,3*	5,8±1,3	13,7±2,2*
1.7g	27,0±2,2	38,4±3,6*	27,7±2,5	62,7±4,8	14,7±1,2	47,8±4,3	12,8±1,2	62,4±3,7	1,5±0,3	3,2±0,5*
1.7h	26,3±1,8	124,7±9,3	13,5±2,4	27,8±4,5	11,4±1,8	26,3±2,5	12,8±1,3	24,5±2,2	11,6±1,8	13,2±1,4*
2.2a	26,3±2,7	72,3±5,4	20,3±2,2	48,4±2,5	27,8±3,2	52,6±4,4	14,8±1,7	49,3±3,6	6,25±1,4	14,3±2,4*
2.2b	24,7±2,8	118,3±9,2	14,4±1,2	116,7±8,3	13,5±1,2	28,3±3,5*	11,6±1,8	13,2±2,6*	1,7±0,3	3,0±0,5*
2.2c	11,7±2,2	23,6±4,8*	11,2±1,6	13,4±1,8*	12,7±2,4	16,7±3,6*	10,6±2,2	12,8±1,7*	1,4±0,5	3,1±1,2*
2.6a	24,8±2,5	76,8±5,2	24,7±1,8	66,3±3,5	10,6±1,2	52,3±3,5	11,6±2,2	78,5±4,4	1,6±0,3	3,2±0,5
3.6a	21,8±1,9	52,7±5,7	12,5±1,3	12,8±1,4	12,8±2,1	15,3±2,6*	13,7±1,5	52,6±4,2	1,6±0,2	3,0±0,5*
3.6b	25,0±1,8	100±2,6	18,4±1,8	63,7±5,7	20,6±1,2	23,7±1,5*	12,5±1,4	55,6±4,7	10,7±1,8	30,4±5,5*
3.7a	24,7±2,2	53,4±4,8	13,7±1,5	24,8±2,7*	25,0±2,6	58,4±6,2	10,7±2,6	30,4±4,5	17,3±3,6	20,5±5,2*
3.7b	26,2±3,5	32,8±4,7*	28,2±3,3	67,5±4,2	26,7±3,5	57,4±7,2	12,5±1,4	62,5±3,8	1,8±0,4	3,2±0,4*

Примітки: МІК – мінімальна пригнічуюча концентрація,
МБК – мінімальна бактерицидна концентрація,

* – відсутність статистично значимих розбіжностей у рівнях бактеріостатичної та бактерицидної дії.

проводити за даними УФ-, ІЧ-спектрів, температурою плавлення та кольоровою реакцією з FeCl_3 . Кількісне визначення – УФ-спектрофотометрія етанольного розчину при λ_{max} 310 нм.

Для вивчення діуретичної і протизапальної активності, досліджувані сполуки брали у дозі, що відповідає ED_{50} препарату порівняння.

Дослідження діуретичної дії синтезованих сполук проведено методом Є.Б.Берхіна на кафедрі патологічної фізіології НФаУ (зав. кафедри проф. Березнякова А.І.). Встановлено, що найвищу сечогінну активність, яка перевищує препарат порівняння (фуросемід), виявляє сполука 2.6а, що містить вільну карбоксильну групу – 2-(4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)пропанова кислота.

Вивчення антиексудативної активності проведено на кафедрі фізіології НФаУ (зав. кафедри проф. Малоштан Л.М.). Встановлена різна за вираженістю антиексудативна дія у деяких похідних 4-оксо-3,4-дигідрокіназоліну. Антиексудативну дію, яка все ж поступається дії вольтарену (у дозі 8 мг/кг – 58%), виявила сполука 1.7g – гідрозид 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-карбонової кислоти – у дозі 5,53 мг/кг – 50%. Решта досліджених сполук виявили слабку антиексудативну дію. Антиексудативний ефект виявляють похідні 4-оксо-3,4-дигідрокіназоліну, що містять у структурі фрагмент дикарбонових кислот (щавлевої, янтарної), що ймовірно пов'язано з тим, що дикарбонові кислоти є природними метаболітами організму і активують метаболічні процеси, що сприяє зменшенню запалення.

ВИСНОВКИ

1. Досліджено взаємодію антраніловогідроксамової кислоти та її натрієвої солі з похідними карбонових кислот. Встановлено, що в реакції послідовно проходять процеси ацилювання та циклодегідратації з утворенням 2-R-3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрокіназолінів, що пов'язано з підвищеними нуклеофільними властивостями гідроксамових кислот (α -ефект); запропоновано ймовірний механізм даного процесу. На основі етилового естеру 3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл карбонової кислоти одержано її амід, гідрозид та N-гідроксиамід.
2. Вивчено реакції антраніловогідроксамової кислоти та її натрієвої солі і амиду антранілової кислоти з циклічними ангідридами дикарбонових кислот. Встановлено, що напрям реакції циклодегідратації залежить від замісника біля атома Нітрогену амідогрупи. При наявності замісника, що виявляє підвищені нуклеофільні властивості (ОН-група), в м'яких умовах послідовно відбуваються ацилювання та циклодегідратація з утворенням 2-R-3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрокіназолінів. За відсутності такого замісника утворюються лише ацильні похідні, циклізація яких при мікрохвильовому опроміненні дає циклічні іміді, а проведення реакції в оцтовому ангідриді у присутності натрій ацетату – 2-R-4-оксо-3,4-дигідрокіназоліни.

3. Одержано нові конденсовані гетероциклічні системи з ядрами 4-оксо-3,4-дигідроксиазоліну на основі 2-R-3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідроксиазолінів та 2-R-4-оксо-3,4-дигідроксиазолінів дією оцтового ангідриду в присутності натрій ацетату.
4. Досліджено взаємодію ізатового ангідриду з гідрازیдами карбонових кислот та етоксалілхлоридом. Встановлено, що залежно від температурного режиму, реакція зупиняється на стадії утворення ацильних похідних, або при цьому послідовно відбувається ще й циклодегідратація з утворенням 2-R-3-R'-аміно-4-оксо-3,4-дигідроксиазолінів. Запропоновано зручний спосіб синтезу 3-R'-аміно-2-R-4-оксо-3,4-дигідроксиазолінів та 2-R-3-гідрокси[1,2,4]-триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діонів на основі ізатового ангідриду, гідразидів карбонових кислот, етоксалілхлориду та гідроксиламіну без виділення проміжних продуктів.
5. При виконанні роботи синтезовано понад 70 неописаних у літературі сполук, структура та індивідуальність яких доведена методами УФ-, ІЧ-, ЯМР ¹H спектроскопії та даними елементного аналізу; спосіб одержання деяких з них підтверджено заявкою на винахід.
6. Здійснено віртуальний скринінг (програма PASS) синтезованих похідних 4-оксо-3,4-дигідроксиазоліну та конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі. За його результатами встановлено, що переважна більшість синтезованих сполук повинна виявляти протимікробну активність.
7. Проведено мікробіологічний та фармакологічний скринінг синтезованих речовин з урахуванням результатів комп'ютерного прогнозування. За даними мікробіологічних досліджень *in vitro* встановлено, що похідні 4-оксо-3,4-дигідроксиазоліну та гетероциклічні сполуки на їх основі виявляють високий рівень протимікробної активності відносно референтних та клінічних штамів грамполозитивних та грамнегативних бактерій (*S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *C. albicans*).
8. На N-гідроксиамід 3-ацетиламіно-4-оксо-3,4-дигідроксиазолін-2-карбонової кислоти, що виявив найвищий рівень протимікробної активності та показав низьку токсичність, розроблено проект АНД.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шемчук Л.А., Черних В.П., Криськів О.С. Синтез 2-R-3-гідроксихіназолін-4-онів та їх хімічні перетворення // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2005. – Т. 3. Вип. 3 (11). – С. 9 – 12. *Здобувач брав участь у плануванні досліджень, особисто виконав синтетичні дослідження, брав участь в обговоренні результатів, інтерпретації ЯМР ¹H спектрів та написанні статті.*

2. Шемчук Л.А., Черных В.П., Крыськів О.С. Реакция амидов антраниловой кислоты с циклическими ангидридами // Журнал органической химии. – 2006. – Т. 42, Вып. 3. – С. 395 – 399. *Здобувач брав участь у плануванні досліджень, особисто виконав синтетичні дослідження, брав участь в обговоренні результатів, інтерпретації ЯМР ^1H спектрів та написанні статті.*
3. Шемчук Л.А., Черных В.П., Крыськів О.С. Синтез 2-R-3-гидрокси[1,2,4]триазино[6,1-b]хиназолин-4,10-дионов // Журнал органической химии. – 2006. – Т. 42. – Вып. 5. – С. 768 – 771. *Здобувач брав участь у плануванні досліджень, особисто виконав синтетичні дослідження, брав участь в обговоренні результатів, інтерпретації ЯМР ^1H спектрів та написанні статті.*
4. Дикий І.Л., Крыськів О.С., Черних В.П., Шемчук Л.А., Дубініна Н.В. Вивчення антимікробної дії похідних хіназолін-4-ону та гетероциклічних сполук на їх основі // Вісник фармації. – 2006. – Вып. 2 (46). – С. 64 – 67. *Здобувач особисто синтезував досліджувані сполуки, брав участь в обговоренні результатів віртуального скринінгу, мікробіологічних досліджень та написанні статті.*
5. Заявка на винахід № 2005 05157 “Спосіб одержання 2-R-3-гідроксихіназолін-4-онів” // В.П. Черних, Л.А. Шемчук, О.С. Крыськів. Заявл. 30.05.05. *Здобувач брав участь у плануванні досліджень, особисто виконав синтетичні дослідження, брав участь в обговоренні результатів, інтерпретації ЯМР ^1H спектрів та написанні заявки.*
6. Синтез 3-N-амино(гидрокси)производных 2-N-R-карбамидо-4-(3H)-хиназолинона-4 / Л.А. Шемчук, В.П. Черных, Р.Г. Редькин, О.С. Крыськів, И.С. Гриценко // Сучасні технології органічного синтезу та медичної хімії: Тез. доп. Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 4 квіт. 2003 р. – Х., 2003. – С. 75.
7. Синтез 3-N-амино(гидрокси)производных 2-N-арил(гетерил)ацилкарбгидразино-4-(3H)-хиназолинона-4 / Л.А. Шемчук, В.П. Черных, Р.Г. Редькин, О.С. Крыськів, И.С. Гриценко // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: Тез. доп. III Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 21-23 трав. 2003 р. Ч. 1. – Х., 2003. – С. 339.
8. Synthesis, chemical transformations and biological activity of 3-amino(hydroxy)-4-(3H)-quinazolil-4-on-2-carboxylic acids and their functional derivatives / L.A. Shemchuk, V.P. Chernykh, P.S. Arzumakov, O.S. Kryskiw, R.G. Redkin. // Abstracts on International conference “Chemistry of nitrogen containing heterocycles”, Kharkiv, Ukraine. 2003. – P. 259.
9. Крыськів О.С., Шемчук Л.А., Черних В.П. Синтез похідних хіназолону-4 на основі антраніламідів та дикарбонових кислот // “Створення, виробництво,

- стандартизація, фармакоекономіка лікарських засобів та біологічно активних добавок” Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю: – Тернопіль: “Укрмед-книга”, 2004. – С. 42 – 44.
10. Шемчук Л.А., Черних В.П., Криський О.С., Грищенко І.С. Вивчення реакції N-(R)-антраніламідів з янтарним ангідридом // Тези доповідей XX Української конференції з органічної хімії. Одеса, 20 – 24 вересня 2004 р. “Астропринт”, 2004. – С. 371.
 11. Використання дикарбонових та антранілової кислот для синтезу похідних хіназолінону-4 / В.П. Черних, Л.А. Шемчук, О.С. Криський, 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. 120-121.
 12. Синтез, хімічні перетворення та біологічна активність N-гідроксипохідних хіназолін-4-ону і конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі / Черних В.П., Криський О.С., Шемчук Л.А. // Програма української наук.-практ. конф. “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій”, 16 – 17 бер. 2006 р. – Х.: 2006.
 13. Черних В.П., Шемчук Л.А., Криський О.С., Крижна С.І. Пошук сполук з діуретичною дією серед N-гідроксипохідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну // В кн.: Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок. Матеріали наук.-практ. конф. – Х.: – Вид-во НФаУ, 2006. – С. 36-37.
 14. Дикий І.Л., Криський О.С., Черних В.П., Шемчук Л.А., Дубініна Н.В. Синтез та антимікробна активність похідних 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліну // В кн.: Пошук та розробка нових профілактичних і лікувальних протимікробних засобів, антисептиків, дезінфікантів та пробіотиків: Тези доп. наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (20 – 21 листопада 2006 р.). – Х. 2006. –С. 99 – 100.

Анотація

Криський О.С. “Синтез 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів на основі амідів та гідразидів 2-N-ацилантранілової кислоти, їх хімічні та біологічні властивості”. – Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. Національний фармацевтичний університет, Харків, 2007.

Дисертація присвячена синтезу 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів на основі амідів та гідразидів 2-N-ацилантранілової кислоти, створенню на їх основі конденсованих гетероциклічних систем і вивченню їх біологічної активності.

Досліджено взаємодію антраніловогідроксамової кислоти, її натрієвої солі та амиду антранілової кислоти з похідними карбонових кислот. Встановлено,

що напрям реакції залежить від замісника біля атому Нітрогену амідогрупи антраніламідю. При наявності замісників, що виявляють підвищені нуклеофільні властивості (ОН-група) послідовно проходять ацилювання і циклодегідратація з утворенням 2-*R*-3-гідрокси-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів. В іншому випадку утворюються ацильні похідні, циклізація яких в різних умовах веде до утворення циклічних імідів або 2-*R*-4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів. На основі синтезованих 4-оксо-3,4-дигідрохіназолінів одержані нові конденсовані гетероциклічні сполуки.

Запропоновано зручний спосіб синтезу 2-*R*-3-гідрокси[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діонів на основі ізатового ангідриду, гідразидів карбонових кислот, етоксалілхлориду та гідроксиламіну без виділення проміжних продуктів.

Здійснено віртуальний скринінг (програма PASS) синтезованих сполук; з урахуванням його результатів, проведено дослідження їх біологічної дії. За даними мікробіологічних досліджень встановлено, що синтезовані сполуки виявляють високий рівень протимікробної активності. На *N*-гідроксиамід-3-ацетиламіно-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-карбонової кислоти, що виявив найвищий рівень протимікробної активності та показав низьку токсичність, розроблено проект АНД.

Ключові слова: синтез, амідри та гідразиди антранілової кислоти, похідні карбонових кислот, ацилювання, циклодегідратація, 4-оксо-3,4-дигідрохіназоліни, [1,2,4]триазино[6,1-*b*]хіназолін-4,10-діони, віртуальний скринінг, біологічна активність.

Аннотація

Крыськив О.С. “Синтез 4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов на основе амидов и гидразидов 2-*N*-ацилантраниловой кислоты, их химические и биологические свойства”. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2007.

Диссертация посвящена синтезу 4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов на основе амидов и гидразидов 2-*N*-ацилантраниловой кислоты, созданию на их основе конденсированных гетероциклических систем и изучению их биологической активности.

Исследовано взаимодействие антранилового гидроксамовой кислоты, ее натриевой соли и амида антраниловой кислоты с производными карбоновых кислот. Установлено, что направление реакции циклодегидратации зависит от заместителя возле атома азота амидогруппы. При наличии заместителя, который проявляет повышенные нуклеофильные свойства (ОН-група), в мягких условиях по-

следовательно происходят ацилирование и циклодегидратация с образованием 2-R-3-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов (α -эффект). В другом случае образуются лишь ацильные производные, циклизация которых в условиях микроволнового облучения дает соответствующие циклические имиды, а проведение реакции в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия – соответствующие 2-R-4-оксо-3,4-дигидрохиназолины. На основе 2-R-3-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов и 2-R-4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов действием уксусного ангидрида в присутствии ацетата натрия получены новые конденсированные гетероциклические системы с ядрами 4-оксо-3,4-дигидрохиназолина.

Исследовано взаимодействие изатового ангидрида с гидразидами карбоновых кислот и этоксалилхлоридом. Установлено, что в зависимости от температурного режима, реакция останавливается на стадии образования ацильных производных, или при этом последовательно происходит еще и циклодегидратация с образованием соответствующих 2-R-3-R'-амино-4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов. Предложен удобный способ синтеза 2-R-3-R'-амино-4-оксо-3,4-дигидрохиназолинов и 2-R-3-гидрокси[1,2,4]триазино[6,1-*b*]хиназолин-4,10-дионов на основе изатового ангидрида, гидразидов карбоновых кислот, этоксалилхлорида и гидроксиламина без выделения промежуточных продуктов.

Проведен виртуальный скрининг (программа PASS) синтезированных производных 4-оксо-3,4-дигидрохиназолина и конденсированных гетероциклических соединений на их основе. По его результатам установлено, что подавляющее большинство синтезированных соединений должно выявлять противомикробную активность, и несколько меньше – диуретическую и противовоспалительную.

С учетом результатов прогнозирования биологической активности, проведен микробиологический и фармакологический скрининг синтезированных веществ. По данным микробиологических исследований *in vitro* установлено, что производные 4-оксо-3,4-дигидрохиназолина и гетероциклические соединения на их основе проявляют высокий уровень противомикробной активности. На N-гидроксиамид-3-ацетиламино-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-карбоновой кислоты, который показал наивысший уровень противомикробной активности и низкую токсичность, разработан проект АНД. По результатам изучения диуретического и антиэкссудативного действия установлено, что исследуемые соединения проявляют невысокий уровень отмеченных видов активности.

Ключевые слова: синтез, амиды и гидразиды антрапиловой кислоты, производные карбоновых кислот, ацилирование, циклодегидратация, 4-оксо-3,4-дигидрохиназолины, [1,2,4]триазино[6,1-*b*]хиназолин-4,10-дионы, виртуальный скрининг, биологическая активность.

Summary

Kryskiw O.S. "Synthesis 4-oxo-3,4-dihydroquinazolines from amides and hydrazides of 2-N-acylanthranilic acid, their chemical and biological properties". – Manuscript.

The thesis for the Ph. D. in Pharmacy in Specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Farmacognosy. – National Pharmaceutical University, Kharkiv, 2007.

The dissertation is dedicated to synthesis 4-oxo-3,4-dihydroquinazolines from amides and hydrazides of 2-N-acylanthranilic acid, condensed heterocycles on their base and study of their biological activity.

Interaction of anthranilohydroxamic acid, its sodium salt and amide of anthranilic acid with derivatives of carboxylic acids was explored. It was determinate and direction of the reaction depends of a substituent near the nitrogen atom of amidgroup of anthranilamides. At presence of substituents which show the increased electrophylic properties (OH-group), acetylation and cyclodehydratacion with formation 2-R-3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydroquinazolines take place consistently. In other case acylic derivatives appear, their cyclization under various conditions leads to formation of cyclic imides or 2-R-4-oxo-3,4-dihydroquinazolines. On the base of synthesized 4-oxo-3,4-dihydroquinazolines the new condensed tricyclic systems was obtained.

The convent method of synthesis of 2-R-3-hydroxy[1,2,4]triazino[6,1-*b*]quinazolin-4,10-diones on the basis of izatoic anhydride, carboxylic acids hydrazides, etoxalilchloride and hydroxylamine without separation of intermediate products was proposed.

Virtual screening (program PASS) of the synthesized compounds was carried out, taking into account its results; microbiological and pharmacological researches were carried out. By the data microbiological researches it was determined, that derivatives of 4-oxo-3,4-dihydroquinazoline and heterocyclic compounds on their basis show the high rate of antimicrobic activity. The project of ASD for N-hydroxyamid-3-atcetyl-amino-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-carboxylic acid, which show the highest rate of antimicrobic activity and low toxicity was developed. It was determined, that researched compounds show the low rate of diuretic and antiinflammatory activity.

Key words: synthesis, amides and hydrazides of anthranilic acid, carboxylic acids derivatives, acylation, cyclodehydratacion, 4-oxo-3,4-dihydroquinazolines, [1,2,4]triazino[6,1-*b*]quinazolin-4,10-diones, virtual screening, biological activity.

Підписано до друку 04.05.2007. Формат 60x84 1/16

Папір офсетний. Друк різнографія.

Умовний друк. арк. 1,16. Тираж 100 прим. Зам. № ____.

Віддруковано з оригінал-макету на ПП “Азамаєва В.П.”.

Україна, 61144, м. Харків, вул. Героїв Праці, 17, к. 284. Тел. 65-92-41