

*Рекомендована д.ф.н., професором П.О. Безуглім*

УДК 547.599.2:547.856.1:612.46

## СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ( $\pm$ )1,2,2-ТРИМЕТИЛ-3-(2-R-4-ОКСО- 1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОХІНАЗОЛІН-3-ІЛ-КАРБАМОЇЛ)- ЦИКЛОПЕНТАН-1-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Є.О.Цапко, І.С.Гриценко, О.А.Красильникова, Н.Е.Бушля

Національний фармацевтичний університет

**Синтезовані похідні 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-ону з фрагментом 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти. Взаємодією N-заміщеною антраніламіду з ацетилацетоном отриманий 3-заміщений 2-метилхіназолін-4-он. Проведені скринінгові дослідження синтезованих речовин на екскреторну функцію нирок.**

В останні 50 років інтенсивно проводиться пошук біологічно активних речовин в ряду хіназолін-4-онів. Поштовхом до цього стало встановлення будови високоактивних алкалоїдів, що містять у своїй структурі хіназолін-4-онове ядро. За цей час у літературі з'явились повідомлення про різnobічну активність хіназоліонів-4 та досліджено ряд закономірностей зв'язку "будова — дія". Сполуки цього ряду проявляють противіспальну, бронхолітичну, седативну, аналгетичну, антигіпоксичну, жовчогінну, протисудомну та нейролептичну дії [7-9, 11-16]. Схожий спектр біологічної активності притаманний 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-онам, але для цього класу сполук у літературі зустрічається значно менше повідомлень [10, 17].

Поєднання в одній структурі фрагментів 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-ону і 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти з метою пошуку БАР, на наш погляд, є перспективним з огляду на високу фармакологічну активність цього гетероциклічного фармакофора. 1,2,2-Триметилциклопентан-1,3-дикарбонова кислота є мало-токсичною речовиною. Останнім часом у її похідних виявлена цукрознижуюча та антиоксидантна активність [2, 5, 6].

Раніше нами були синтезовані 3-[N'-(2-аміно-бензоїл)гідразинокарбоніл]-1,2,2-триметилциклопентан-1-карбонова кислота (Іа) та 2-аміно-N-(1,8,8-триметил-2,4-діоксо-3-азабіцикло[3.2.1]окт-3-іл)бензамід (Іb, схема 1), на основі яких були одержані похідні 2-алкілхіназоліону-4 [4]. Сполуки Іа та Іb є також зручними синтонами для синтезу похідних 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-онів.

При взаємодії сполуки Іа з альдегідами та кетонами утворюються 1,2,2-триметил-3-(2-R<sub>1</sub>-2-R<sub>2</sub>-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-3-ілкарбамоїл)-циклопентан-1-карбонові кислоти (ІІ). Дана реакція з високими выходами проходить для більшості альдегідів та аліфатичних кетонів, з ацетофенонами продукт реакції ІІ утворюється з дуже низьким выходом. При взаємодії Іа з циклічними кетонами були отримані спіро-структурі ІІІ.

За аналогічною схемою були здійснені перетворення зі сполукою Іb (схема 1). Отримані 3-(2-R<sub>1</sub>-2-R<sub>2</sub>-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-3-хіназолініл)-1,8,8-триметил-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діони (ІV) та спіро-структурі (V). Проведені нами дослідження свідчать, що 1,8,8-триметил-2,4-діоксо-3-аза-біцикло[3.2.1]окт-3-ільний фрагмент сполуки Іb суттєво не впливає на реакційну здатність у реакціях з карбонільними сполуками у порівнянні зі сполукою Іа. Одержані сполуки кристалічні речовини від білого до жовтого кольору з чіткими температурами плавлення (табл. 1), розчинні у спиртах, ДМФА, діоксані.

При замиканні 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-онового циклу альдегідами та несиметричними кетонами утворюється асиметричний центр — С<sup>2</sup>-атом тетрагідрохіназолін-4-онового циклу. У ПМР-спектрах сполук ІІ і ІV, отриманих з альдегідів, спостерігається розщеплення сигналу протону при С<sup>2</sup> атомі тетрагідрохіназолін-4-онового циклу (табл. 2).

В ІЧ-спектрах із замиканням імідного фрагменту 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти спостерігається зсув валентних коливань С=О груп у короткохвильову ділянку спектра, і залишається лише один чіткий сигнал валентних коливань NH-звязку на ділянці 3400-3200 см<sup>-1</sup> (табл. 2).

Інакше перебігає реакція бензаміду Іb з ацетилацетоном (схема 2). Замість очікуваного 3-(2-ацетоніл-2-метил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-3-хіназолініл)-1,8,8-триметил-3-азабіцикло[3.2.1]октан-2,4-діону VI ми отримали 1,8,8-триметил-3-(4-оксо-2-метил-4Н-хіназолін-3-іл)-3-азабіцикло[3.2.1]ок-

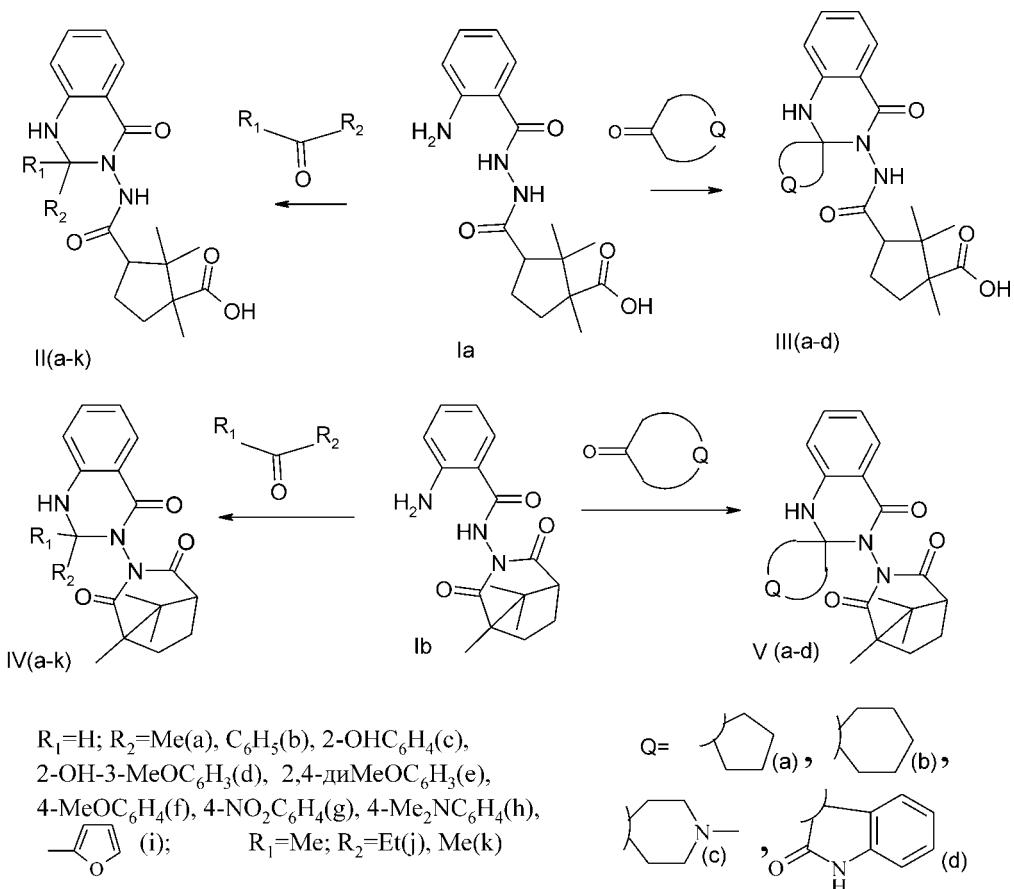


Схема 1

тан-2,4-діон VII. Хіназолін-4-он VII був синтезованій нами зустрічним синтезом, взаємодією кислоти Ia з оцтовим ангідридом [4].

Можна припустити, що 1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-4-он VI (схема 3) утворюється, але зазнає розщеплення С-С зв'язку, подібне розщепленню

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполучка	Брутто-формула	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Вихід %	Rf	Сполучка	Брутто-формула	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Вихід, %	Rf
IIa	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$	264-266	70	6,6	IVa	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	184-185	72	3,8
IIb	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$	267-268	83	4,7	IVb	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$	263-264	62	4,0
IIc	$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$	218-210	84	8,7	IVc	$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$	286-287	79	4,1
IId	$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$	225-226	73	8,0	IVd	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$	218-219	73	4,2
IIe	$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$	196-197	73	8,9	IVe	$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$	196-197	74	4,4
IIf	$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$	173-174	82	5,7	IVf	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$	243-244	79	4,5
IIg	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$	212-213	86	5,0	IVg	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$	272-273	81	4,5
IIIh	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$	200-201	76	6,0	IVh	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	250-251	76	4,3
IIIi	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$	262-263	85	4,4	IVi	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$	206-207	82	4,3
IIIj	$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$	272-273	80	5,1	IVj	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$	173-174	77	4,0
IIIk	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$	275-276	84	4,6	IVk	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$	216-217	78	3,7,
IIIla	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$	213-214	82	6,0	Va	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$	210	77	4,1
IIIlb	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$	298-299	86	5,5	Vb	$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$	216	81	4,7
IIIlc	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$	>300	86	4,9	Vc	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$	215-216	82	4,4
IIIld	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$	>300	88	5,9	Vd	$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$	>300	86	5,6

Таблиця 2

## Спектральні характеристики синтезованих сполук

Сполука	Спектр ІЧ, см <sup>-1</sup>			Спектр ЯМР- <sup>1</sup> H, δ, м.д.
	vNH	vCH	vCO	
1	2	3	4	5
IIa	3316, 3252	2969, 2884	1700, 1647	0,80-1,36 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,44-2,44 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,77 τ (1Н, CH), 5,04 с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 6,91 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,70-7,65 м (4Н, аром)
IIb	3497- 3261	2976, 2879	1688, 1636	0,56-1,04 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,32-2,40 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,63 τ (1Н, CH), 6,27, 6,38 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 6,87 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,72-7,68 м (8Н, аром), 9,61, 9,52 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,02 уш.с (1Н, COOH)
IIc	3424- 3272	2968, 2880	1709, 1688	0,57-1,03 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,32-2,37 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,63 τ (1Н, CH), 6,28, 6,42 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 6,84 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,72-7,68 м (8Н, аром), 9,61 с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,02 уш.с (1Н, COOH), 9,52 с (1Н, OH)
IId	3381- 3212	2968, 2880	1709, 1688	0,54-1,07 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,32-2,33 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,62 τ (1Н, CH), 6,31, 6,44 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 6,98 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,72-7,67 м (7Н, аром), 9,53, 9,59 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,01 уш.с (1Н, COOH), 3,70 с (3Н, CH <sub>3</sub> O), 8,84, 8,89 2с (1Н, OH)
IIe	2968, 2865	3424-3228	1688, 1642	0,54-1,03 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,33-2,33 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,61 τ (1Н, CH), 6,25, 6,35 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 6,95 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,56-7,67 м (7Н, аром), 9,46, 9,60 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,02 уш.с (1Н, COOH), 3,70, 3,76 с (6Н, 2CH <sub>3</sub> O)
IIf	3409- 3180	2961, 2931	1719, 1703, 1684	0,51-1,06 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,30-2,36 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,46 τ (1Н, CH), 5,97, 5,99 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,17, 7,20 2с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,72-7,41 м (8Н, аром), 9,47, 9,62 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,06 уш.с (1Н, COOH), 3,75 с (3Н, CH <sub>3</sub> O)
IIg	2445- 3264	2976, 2881	692, 1640	0,59, 1,05, 1,09 3с (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,31-2,35 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,47 τ (1Н, CH), 6,17 с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,42 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,75-8,28 м (8Н, аром), 9,64, 9,80 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,08 уш.с (1Н, COOH)
IIh	3318, 3262	2968, 2885	1688, 1648	0,55-11,07 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,31-2,36 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,58 τ (1Н, CH), 5,91 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,07, 7,12 2с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,71-7,68 м (8Н, аром), 9,41, 9,56 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,01 уш.с (1Н, COOH), 2,88, 2,89 2с (6Н, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N)
IIIi	3478- 3231	2983, 2881	1696, 1652	0,67-1,24 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,37-2,40 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH), 2,72 τ (1Н, CH), 5,97, 6,00 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,36 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,45-7,68 м (8Н, аром), 9,80, 9,90 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,11 уш.с (1Н, COOH)
IIj	2464- 3256	2972-2880	1703 1632	0,86-1,19 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,67-2,45 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,90 τ (1Н, CH), 6,90 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,46-7,59 м (4Н, аром), 9,29, 9,50 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,15 уш.с (1Н, COOH), 0,71 τ (3Н, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 1,87 м (2Н, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 1,38 с (3Н, CH <sub>3</sub> )
IIk	3516, 3328, 3245	2980, 2880	1708, 1631	0,81-1,43 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,35-2,45 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,75, 2,85 2τ (1Н, CH), 6,92 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,70-7,62 м (4Н, аром), 9,39, 9,58 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,09 уш.с (1Н, COOH), 1,17-1,41 м (6Н, 2CH <sub>3</sub> )
IIIa	3356, 3238	2965, 2880	1704, 1680, 1631	0,81-1,17 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,44-2,44 м (12Н, 6CH <sub>2</sub> ), 2,75, 2,85 2τ (1Н, CH), 7,03, 7,09 2с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 7,67-7,61 м (4Н, аром), 9,45, 9,60 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,14 уш.с (1Н, COOH)
IIIb	3376, 3260	2976, 2924	1708, 1676, 1630	0,79-1,17 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,23-2,42 м (14Н, 7CH <sub>2</sub> ), 2,76, 2,86 2τ (1Н, CH), 6,80 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,71-7,61 м (4Н, аром), 9,37, 9,58 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,16 уш.с (1Н, COOH)
IIIc	3436- 3286	2966, 2884	1703, 1663	0,97, 1,12, 1,25 3с (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,75-2,60 м (12Н, 6CH <sub>2</sub> ), 2,79 τ (1Н, CH), 7,21 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,78-7,59 м (4Н, аром), 9,39, 9,59 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 12,14 уш.с (1Н, COOH), 2,18 с (3Н, NCH <sub>3</sub> )
IIId	3449- 3247	2972, 2881	1726, 1710, 1664	0,12, 0,47, 1,00 3с (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,28-2,29 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,70 τ (1Н, CH), 7,58 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,64-7,64 м (8Н, аром), 9,53, 9,59 2с (1Н, NH <sub>амід</sub> ), 11,99 уш.с (1Н, COOH), 10,47 с (1Н, NH <sub>інд</sub> )
IVa	3328	2975, 2879	1755, 1713, 1650	0,97-1,28 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,90-2,28 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,84 м (1Н, CH), 5,15, 5,22 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 6,77 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,73-7,62 м (4Н, аром), 1,37, 1,43 2м (3Н, CH <sub>3</sub> )
IVb	3380	2969, 2885	1775, 1706, 1675	0,82-1,19 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,40-1,94 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,60 м (1Н, CH), 6,56 с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,41 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,76-7,69 м (9Н, аром)
IVc	3404	2952, 2884	1749, 1706, 1641	0,79-1,17 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,40-2,16 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,46, 2,61 2м (1Н, CH), 6,60, 6,61 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,22 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,74-7,64 м (8Н, аром), 9,68, 9,80 2с (1Н, OH)
IVd	3344	2968, 2880	1751, 1704, 1675	0,79-1,17 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,34-1,91 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,47-2,61 2м (1Н, CH), 6,64, 6,65 2с (1Н, H <sub>2</sub> -qinaz), 7,19 с (1Н, NH <sub>qinaz</sub> ), 6,79-7,68 м (7Н, аром), 3,74, 3,80 2с (3Н, CH <sub>3</sub> O), 9,00, 9,03 2с (1Н, OH)

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5
IVe	3408	2969, 2885	1751, 1708, 1674	0,83-1,17 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,56-1,93 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,61 м (1Н, CH), 6,58 с (1Н, H <sub>2</sub> -quinaz), 7,14 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,52-7,67 м (7Н, аром), 3,71, 3,78 с (6Н, 2CH <sub>3</sub> O)
IVf	3356	2969, 2887	1775, 1707, 1677	0,82-1,19 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,56-1,94 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,60 м (1Н, CH), 6,07 с (1Н, H <sub>2</sub> -quinaz), 7,35 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,72-7,69 м (8Н, аром), 3,77 с (3Н, CH <sub>3</sub> O)
IVg	3280	2972, 2876	1752, 1704, 1655	0,77-1,20 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,56-2,18 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,56, 2,65 2м (1Н, CH), 6,29, 6,41 2д (1Н, H <sub>2</sub> -quinaz), 7,52, 7,56 2с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 7,39-8,33 м (8Н, аром)
IVh	3367	2970-2879	1717, 1703, 1679	0,77-1,19 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,51-1,92 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,59 м (1Н, CH), 6,00, 6,08 2м (1Н, H <sub>2</sub> -quinaz), 7,27 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,67-7,68 м (8Н, аром), 2,86, 2,89 2с (6Н, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
IVi	3350	2975, 2880	1751, 1708, 1674	0,49-1,21 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,31-1,98 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,61, 2,72 2м (1Н, CH), 6,17, 6,23 2с (1Н, H <sub>2</sub> -quinaz), 6,8 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,46-7,79 м (8Н, аром)
IVj	3328	2970-2879	1751, 1713, 1653	0,97-1,26 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,56-2,27 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,82 м (1Н, CH), 7,06 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,64-7,56 м (4Н, аром), 0,79 т (3Н, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 1,95 м (2Н, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ), 1,31 с (3Н, CH <sub>3</sub> )
IVk	3332	2975, 2879	1753, 1717, 1650	0,97-1,25 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,79-2,29 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,84 м (1Н, CH), 7,03, 7,10 2с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,71-7,59 м (4Н, аром), 1,37, 1,43 2с (6Н, 2CH <sub>3</sub> )
Va	3431- 3253	2975, 2887	1679, 1631	0,97-1,27 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,55-2,28 м (12Н, 6CH <sub>2</sub> ), 2,85 т (1Н, CH), 7,08, 7,15 2с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,75-7,61 м (4Н, аром)
Vb	3398	2966, 2857	1752, 1709, 1675	0,97, 1,13, 1,26 3с (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,46-2,50 м (14Н, 7CH <sub>2</sub> ), 2,84 т (1Н, CH), 6,86, 6,93 2с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,75-7,60 м (4Н, аром)
Vc	3436- 3286	2987-2884	1703, 1663	0,97-1,16 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,75-2,60 м (12Н, 6CH <sub>2</sub> ), 2,86 т (1Н, CH), 6,96 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,78-7,59 м (4Н, аром), 1,25 с (3Н, NCH <sub>3</sub> )
Vd	3344- 3218	2968, 2879	1745, 1706, 1659	0,79-1,18 м (9Н, 3CH <sub>3</sub> ), 1,61-2,16 м (4Н, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,61 т (1Н, CH), 7,72 с (1Н, NH <sub>quinaz</sub> ), 6,50-7,62 м (7Н, аром), 10,23, 10,20 2с (1Н, NH <sub>инд</sub> )

β-дикетонів у сильно лужному середовищі [3]. У нашому випадку реакція перебігає у льодяній оцтовій кислоті. Розщеплення може здійснюватися через циклічну структуру VIII. Проходженню даної реакції, на наш погляд, сприяє вигідність утворення хіназолін-4-онового циклу та більша електронегативність атома оксигену порівняно з нітрогеном, що полегшує відрив протону у структурі VIII.

Цікаво було провести подібне перетворення з циклічним β-дикетоном. Нами була проведена реакція бензаміду Іб з димедоном, в результаті якої був виділений 1,8,8-триметил-3-[2-(5,5-диметил-

3-оксо-1-циклогексеніламіно)фенілкарбоксамідо]-3-азабіцикл[3.2.1]октан-2,4-діон IX (схема 4).

Очевидно, що сполука IX є стабільною, а утворення спіро-структур X може ускладнюватись стеричними перешкодами. До того ж, у разі її утворення наступна реакція розщеплення ускладнюється неможливістю внутрішньомолекулярного відриву протону, який реалізується у структурі VIII у випадку з ацетилацетоном.

За даними віртуального скринінгу біологічної активності, проведеного за комп’ютерною програмою PASS C&T для кислот II і III, найбільш

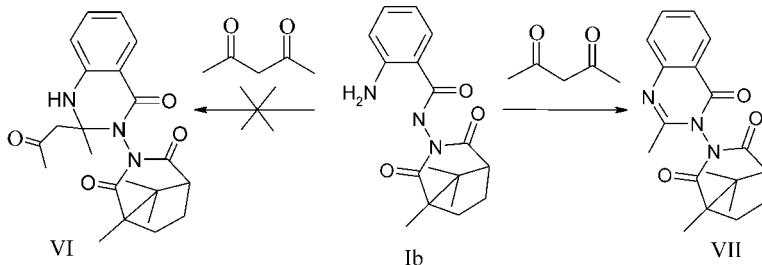


Схема 2

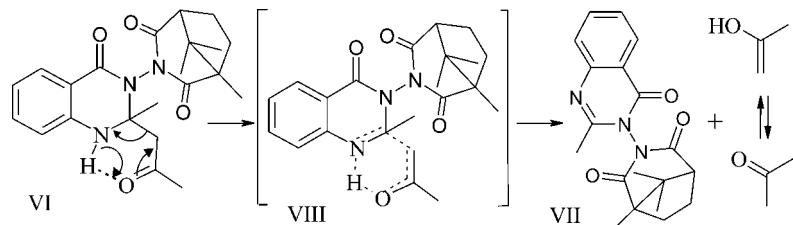


Схема 3

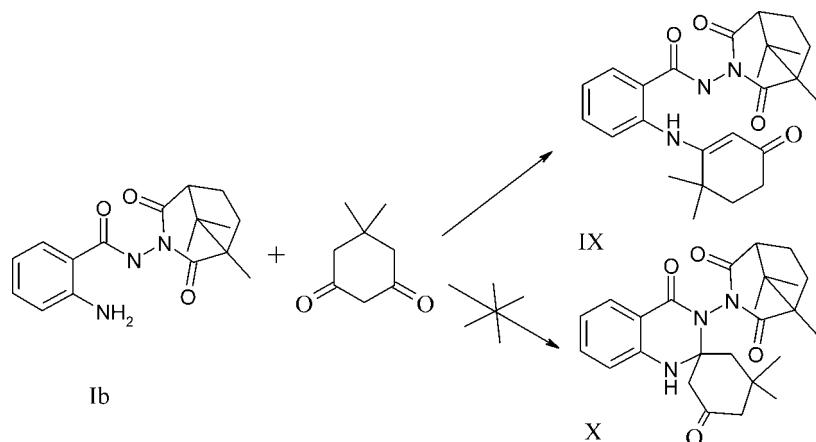


Схема 4

вірогідними є фібринолітична та діуретична активність, для октандіонів V та VI — антиепілептична, психотропна та анксиолітична.

Нами проведені скринінгові дослідження на діуретичну активність для речовин з ряду II і III, результати яких наведені в табл. 3. Як видно, досліджувані речовини у концентраціях 5, 10, 20 мг/кг маси тіла тварин виявляють різнонаправлену дію на екскреторну функцію нирок.

Слід відзначити діуретичну активність речовини IIIh, що збільшувала виділення сечі на 33,7% у

концентрації 5 мг/кг маси тіла тварин у порівнянні з контролем. У концентрації 10 мг/кг маси тіла тварин речовина IIIh виявляла помірний діуретичний ефект. Отримані результати свідчать про зворотний дозозалежний вплив на екскреторну активність нирок речовини IIIh (табл. 3).

Досліджувана речовина IIIa у всіх дозах виявляла слабко виражену діуретичну активність, збільшуючи діурез у експериментальних тварин. Найбільша активність спостерігалася при введені IIIa у дозі 10 мг/кг (табл. 3).

Таблиця 3

## Вплив деяких сполук на екскреторну функцію нирок

Сполука	Доза, мг/кг	Діурез за 4 год, мл/100 $M \pm m$	Довірчий інтервал при $P \leq 0,05$	Активність у % до контролю	Прогнозована віро- гідність діуретичної активності
IIb-6	5	1,77±1,20	0,57-2,97	72,8	0,59
	10	2,03±0,44	1,59-2,47	83,5	
	20	2,61±1,44	1,17-4,05	107,4	
IIc-2	5	2,48±0,82	1,66-3,30	102,1	<0,51
	10	1,95±0,67	1,28-2,62	80,2	
	20	1,71±0,22	1,49-1,93	70,4	
IIIh-1	5	3,25±0,74	2,51-3,99	133,7	<0,54
	10	2,66±0,69	1,97-3,35	109,5	
	20	1,72±0,272	1,45-1,99	70,8	
IIIa-3	5	2,73±0,78	1,95-3,51	112,3	<0,50
	10	3,16±1,14	2,02-4,30	130,0	
	20	3,53±0,82	2,71-4,35	104,1	
IIIc-5	5	1,57±0,66	0,91-2,23	64,6	<0,50
	10	2,11±0,38	1,73-2,49	86,8	
	20	1,90±1,18	1,72-2,08	78,2	
IVa-8	5	2,20±1,0	1,2-3,30	90,5	<0,53
	10	1,76±0,22	1,54-1,98	72,4	
	20	1,47±0,65	0,82-2,12	60,5	
IVb-7	5	1,97±1,03	0,94-3,00	81,1	<0,50
	10	2,42±0,45	1,97-2,87	99,6	
	20	2,25±0,53	1,72-2,78	92,6	
Va-4	5	2,07±0,20	1,87-2,27	85,2	<0,50
	10	1,91±0,67	1,24-2,57	78,6	
	20	0,99±0,19	0,99-0,19	40,7	
Контроль		2,43±0,69	1,74-3,12	100	
Гіпотазид	9	3,49±1,04	2,45-4,53	143,6	

Октандіон Va, що відрізняється від кислоти IIIа замкненим імідним циклом, проявляючи слабкий пригнічуючий вплив на діурез піддослідних тварин. Сполуки IVa та IVb, які також містять у своїй структурі імідний фрагмент, виявилися неактивними. Сполуки IIb, IIc, IIIc проявили слабкий антидіуретичний ефект.

Можна зробити висновок, що сполуки ряду IV та V не впливають на екскреторну активність нирок, а активність кислот ряду II та III залежить від радикалу у другому положенні 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-онового циклу. Така ж закономірність спостерігається і для прогнозованих результатів (табл. 3).

#### Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри вимірювали в таблетках КВг на спектрометрі "Specord M80". ПМР-спектри реєстрували на спектрометрі VXR-300 з робочою частотою 300 МГц в DMSO-d<sub>6</sub>. Внутрішній стандарт — ТМС. Перебіг реакцій та індивідуальність синтезованих сполук контролювалась методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254, елюент — спирт — ДМФА-3:1, проявник — пари йоду.

#### Загальна методика синтезу сполук II та III.

0,01 Моль кислоти Ia та 0,011 Моль відповідної карбонільної сполуки нагрівають у льодяній оцтовій кислоті зі зворотним холодильником протягом 20-30 хв. Розчин охолоджують, залишають на добу. Осад відфільтровують, промивають етано-

лом, кристалізують із суміші етанол-ДМФА. Виходи див. у табл. 1.

#### Загальна методика синтезу сполук IV, V, VII та IX.

Методика аналогічна вищеописаній при використанні замість кислоти Ia бензаміду Iб. Виходи див. у табл. 1.

#### Методика вивчення діуретичної активності.

Вивчення діуретичної активності сполук проводили за методом Берхіна [1]. Дослідження проводили на самках щурів масою 160-260 г, які утримувалися в умовах віварію на стандартному раціоні. У кожній серії було використано по 5 тварин. Препарати вводили перорально у вигляді водних емульсій. Аналіз отриманих експериментальних даних проводили у порівнянні з гіпотіазидом.

#### ВИСНОВКИ

1. Синтезовано ряд 2-заміщених-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-4-онів з амідним та імідними фрагментами 1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти.

2. Установлено, що в реакції 2-аміно-N-(1,8,8-триметил-2,4-діоксо-3-азабіцикл[3.2.1]окт-3-іл-бензаміду з ацетилацетоном утворюється 1,8,8-триметил-3-(4-оксо-2-метил-4Н-хіназолін-3-іл)-3-азабіцикл[3.2.1]октан-2,4-діон.

3. За результатами скринінгових досліджень виявлено, що синтезовані речовини проявляють різнонаправлену дію на екскреторну функцію нирок.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Берхін Е.Б. // Хим.-фарм. журн. — 1977. — Т.11, №5. — С. 3-11.
2. Боднар П.М., Мерзлікін С.І., Кононенко Л.О. // Клінічна фармація. — 2001. — №3 (5). — С. 46-48.
3. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. — М.: Химия, 1968. — С. 843.
4. Гриценко І.С., Цапко Є.О. // ЖОФХ. — 2005. — Т. 2, вип. 1 (9). — С. 12-16.
5. Мерзлікін С.І., Сальникова С.І., Яременко Ф.Г. // Хим.-фарм. журн. — 2001. — №3 (35). — С. 19-21.
6. Мерзлікін С.І., Черных В.П., Болотов В.В. и др. // Фармаком. — 2001. — №3. — С. 32-36.
7. Almasi J., Takacs-Novak K., Kokosi J. et al. // Inter. J. of Pharmac. — 1999. — Vol. 180, №1. — P. 1-11.
8. Colotta V., Catarzi D., Varano F. et al. // Bioorg. & Med. Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14, №9. — P. 2345-2349.
9. Giriene J., Apremont G., Tatibouet A. et al. // Tetrahedron. — 2004. — Vol. 60. — P. 2609-2619.
10. Gravier D., Dupin J.P., Casadebaig F. et al. // Pharmazie. — 1992. — Vol. 47. — P. 91-94.
11. Kobayashi S., Ueno M., Suzuki R. et al. // J. Org. Chem. — 1999. — Vol. 64. — P. 6833-6841.
12. Kobayashi S., Ueno M., Suzuki R. et al. // Tetrahedron Lett. — 1999. — Vol. 40. — P. 2175-2178.
13. Pathak V.S., Rathod I.S., Patel M.B. et al. // Ind. J. Chem. — 1995. — Vol. 34B. — P. 614.
14. Uesato S., Kuroda Y., Kato M. et al. // Chem. Pharm. Bull. — 1998. — Vol. 46. — P. 1-5.
15. Vishnu J.R., Farhanullah B.K., Arvind K.S. // Bioorg. & Med. Chem. — 2003. — Vol. 11. — P. 2439-2444.
16. Wataya Y., Miura M., Takeshita M. et al. // J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 42. — P. 3163-3166.
17. Wolfe J.F., Rathman T.L., Sleevi M.C. et al. // J. Med. Chem. — 1990. — Vol. 33. — P. 161-164.

УДК 547.599.2:547.856.1:612.46

СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ  $(\pm)$ 1,2,2-ТРИМЕТИЛ-3-(2-R-4-ОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНАЗОЛИН-3-ИЛ-КАРБАМОИЛ)-ЦИКЛОПЕНТАН-1-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Е.А.Цапко, И.С.Гриценко, О.А.Красильникова, Н.Э.Бушля  
Синтезированы производные 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-4-она с фрагментом 1,2,2-триметилцикlopентан-1,3-дикарбоновой кислоты. Взаимодействием N-замещенного антра-ниламида с ацетилацетоном получен 3-замещенный 2-метилхиназолин-4-он. Проведены скрининговые исследования синтезированных веществ на выделительную функцию почек.

UDC 547.599.2:547.856.1:612.46

THE SYNTHESIS AND DIURETIC ACTIVITY OF DERIVATIVES OF  $(\pm)$ 1,2,2-TRIMETHYL-3-(2-R-4-OXO-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINAZOLIN-3-YL-CARBAMOYL)-CYCLOPENTAN-1-CARBOXYLIC ACID

Ye.A.Tsapko, I.S.Gritsenko, O.A.Krasilnikova, N.E.Bushlya  
The 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-ones derivatives with the moiety of 1,2,2-trimethylcyclopentan-1,3-dicarboxylic acid have been synthesized. 3-Substituted-2-methylquinazolin-4-one has been obtained by the interaction of N-substituted anthranilamide with acetylacetone. The screening of the substances synthesized concerning their effect on the kidneys excretory function has been conducted.