

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БЕНЗИЛАМІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН- 3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

М.Ю.Голік, І.В.Українець, В.М.Кравченко, О.В.Колісник

Національний фармацевтичний університет

З метою виявлення нових біологічно активних речовин хінолонового ряду здійснено синтез бензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Вивчені діуретичні та протизапальні властивості одержаних сполук, обговорюються виявлені закономірності зв'язку “структурна — активність”.

Діуретики є відносно новими синтетичними лікарськими засобами — історія їх систематично-го вивчення налічує всього біля 50 років. Основним призначенням препаратів цієї фармакологічної групи були і залишаються дотепер набряки ниркового, серцевого та печінкового походження [4, 9, 12, 13, 16, 21]. Проте останнім часом все більшу увагу лікарів стали привертати і такі, поки що незвичні області практичного застосування діуретиків, як трансплантування [11], лікування глаукоми [8], муковісцидозу [10], нецукрового діабету [14], епілепсії [15], бактеріальних інфекцій [20], онкологічних [6] та інших захворювань. Зараз навіть швидкий поверхневий перегляд наукової літератури дозволяє прослідкувати чітку і постійно зростаючу тенденцію до розширення переліку показань до клінічного використання сечогінних засобів. Разом з тим, на світовому фармацевтичному ринку вже давно не з'являються нові класи діуретиків, хоча необхідність в таких розробках настільки очевидна, що навіть не потребує якогось особливого обґрунтування.

Нешодавно сполуки, здатні активно посилювати сечовивідну функцію нирок, були виявлені нами серед амідованих похідних 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти загальної формули **1** [2, 18], хоча до цього даний вид фармакологічної активності для хінолінів взагалі вважався нехарактерним (схема 1).

Зацікавившись цим фактом, ми продовжили пошук потенційних діуретиків у ряду хінолін-3-

карбоксамідів, для чого на основі 3-етоксикарбонілзаміщених хінолінів **2** здійснили синтез та вивчили біологічні властивості великої серії дещо простіших за хімічною будовою від зазначених вище піролохінолінів **1** бензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (**За-я**) (схема 2).

Враховуючи погану розчинність більшості N-R-амідів **За-я** у спиртах, амідування етилових естерів **2** відповідними бензиламінами краще проводити у киплячому ДМФА, який забезпечує пе-ребіг реакції без ускладнень і одночасно високі виходи та чистоту кінцевих продуктів. Всі одержані таким чином бензиламіди **За-я** являють собою безбарвні кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, при кімнатній температурі помірно розчинні в ДМФА та ДМСО, мало розчинні в спиртах і практично нерозчинні у воді (табл. 1).

Для підтвердження їх структури використані елементний аналіз (табл. 1) та спектроскопія ЯМР ¹Н, яка дозволяє легко ідентифікувати всі протономісні функціональні групи. Зазначимо, що “ароматична” ділянка кожного спектра при цьому нами охарактеризована за цілком достатньою для характеристики синтезованих речовин спрощеною схемою — одним складним мультиплетом загальної інтегральної інтенсивності (табл. 2). Однак при необхідності можна зробити конкретні віднесення сигналів практично усіх ароматичних протонів. Виключення складають лише протони у

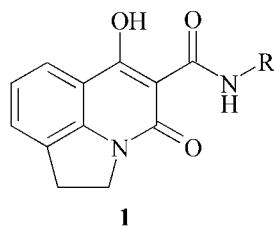
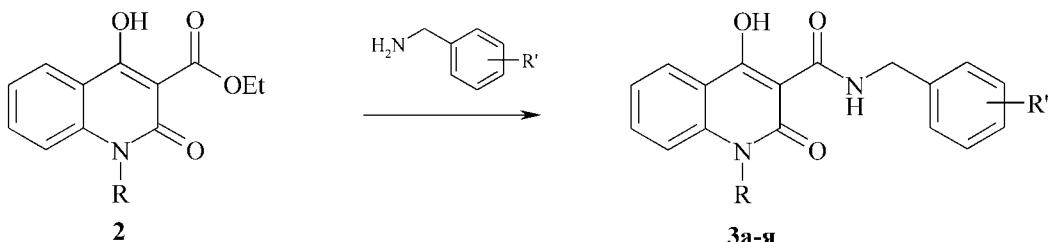


Схема 1



- 3: а R = H, R' = 4-Me; б R = H, R' = 2-OMe; в R = H, R' = 4-OMe; г R = H, R' = 3,4-(OMe)₂; д R = Me, R' = H; е R = Me, R' = 4-Me; ж R = Me, R' = 2-OMe; з R = Me, R' = 4-OMe; и R = Me, R' = 3,4-(OMe)₂; і R = Et, R' = H; к R = Et, R' = 4-Me; л R = Et, R' = 2-OMe; м R = Et, R' = 4-OMe; н R = Et, R' = 3,4-(OMe)₂; о R = All, R' = H; п R = Pr, R' = H; р R = Pr, R' = 4-Me; с R = Pr, R' = 2-OMe; т R = Pr, R' = 4-OMe; у R = Pr, R' = 3,4-(OMe)₂; ф R = Bu, R' = H; х R = Bu, R' = 4-Me; ц R = Bu, R' = 2-OMe; ч R = Bu, R' = 4-OMe; щ R = Bu, R' = 3,4-(OMe)₂; ю R = C₅H₁₁, R' = H; я R = i-C₅H₁₁, R' = H; я R = C₆H₁₃, R' = H**

Схема 2

Таблиця 1
Характеристики бензиламідів За-я

Сполучка	Емпірична формула	Т.пл., °C	Знайдено, %			Виражувано, %			Вихід, %
			C	H	N	C	H	N	
3а	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	220-222	70,22	5,30	8,98	70,12	5,23	9,09	96
3б	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	227-229	66,75	5,09	8,73	66,66	4,97	8,64	92
3в	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	251-253	66,77	5,12	8,57	66,66	4,97	8,64	95
3г	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅	240-242	64,31	5,03	8,04	64,40	5,12	7,91	93
3д	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	156-158	70,05	5,31	8,98	70,12	5,23	9,09	95
3е	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	134-136	70,87	5,54	8,57	70,79	5,63	8,69	95
3ж	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	141-143	67,55	5,42	8,36	67,45	5,36	8,28	90
3з	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄	129-131	67,40	5,28	8,21	67,45	5,36	8,28	94
3и	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅	144-146	65,13	5,38	7,52	65,21	5,47	7,60	91
3і	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃	126-128	70,70	5,54	8,76	70,79	5,63	8,69	96
3к	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	111-113	71,53	6,10	8,25	71,41	5,99	8,33	93
3л	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	138-140	68,28	5,81	8,07	68,17	5,72	7,95	90
3м	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	125-127	68,22	5,78	7,90	68,17	5,72	7,95	94
3н	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₅	128-130	66,07	5,92	7,25	65,96	5,80	7,33	89
3о	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	93-95	71,73	5,34	8,29	71,84	5,43	8,38	92
3п	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	119-121	71,33	5,87	8,38	71,41	5,99	8,33	94
3р	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	106-108	72,08	6,40	8,12	71,98	6,33	7,99	91
3с	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	132-134	68,75	5,96	7,72	68,84	6,05	7,65	88
3т	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	85-87	68,91	5,95	7,58	68,84	6,05	7,65	93
3у	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₅	90-92	66,76	6,23	7,15	66,65	6,10	7,07	89
3ф	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	115-117	71,90	6,27	7,87	71,98	6,33	7,99	90
3х	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	94-96	72,42	6,53	7,59	72,51	6,64	7,69	92
3ц	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	83-85	69,54	6,46	7,27	69,46	6,36	7,36	87
3ч	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	81-83	69,56	6,42	7,28	69,46	6,36	7,36	89
3ш	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₅	114-116	67,21	6,27	6,74	67,30	6,38	6,82	85
3щ	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	77-79	72,45	6,53	7,56	72,51	6,64	7,69	88
3ю	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	64-66	72,62	6,73	7,58	72,51	6,64	7,69	90
3я	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃	49-51	73,08	7,04	7,51	72,99	6,92	7,40	84

Таблиця 2
Спектри ЯМР ¹ бензиламідів За-я

Спо-лука	Хімічні зсуви, δ, м.д.					
	4-ОН (1Н, с)	NHCH ₂ (1Н, т)	Н аром. (м)	NHCH ₂ (2Н, д)	R' (3Н, с)	R
3а	16,98	10,61	8,00-7,09 (8Н)	4,57	2,33 (4'-Me)	11,70 (1Н, с, NH)
3б	17,05	10,69	7,99-6,88 (8Н)	4,60	3,90 (2'-OMe)	11,68 (1Н, с, NH)
3в	17,00	10,58	8,00-6,82 (8Н)	4,55	3,79 (4'-OMe)	11,71 (1Н, с, NH)
3г	16,91	10,60	8,00-6,80 (7Н)	4,53	3,82 (3'-OMe) 3,80 (4'-OMe)	11,70 (1Н, с, NH)
3д	17,17	10,66	8,07-7,26 (9Н)	4,57	Див. Н аром.	3,64 (3Н, с, NMe)
3е	17,16	10,64	8,13-7,11 (8Н)	4,58	2,32 (4'-Me)	3,65 (3Н, с, NMe)
3ж	17,28	10,71	8,11-6,85 (8Н)	4,60	3,91 (2'-OMe)	3,67 (3Н, с, NMe)
3з	17,19	10,62	8,15-6,83 (8Н)	4,56	3,80 (4'-OMe)	3,64 (3Н, с, NMe)
3и	17,20	10,64	8,17-6,80 (7Н)	4,53	3,83 (3'-OMe) 3,80 (4'-OMe)	3,66 (3Н, с, NMe)
3і	17,18	10,69	8,09-7,25 (9Н)	4,58	Див. Н аром.	4,29 (2Н, к, NCH ₂); 1,21 (3Н, т, Me)
3к	17,11	10,62	8,12-7,10 (8Н)	4,59	2,33 (4'-Me)	4,30 (2Н, к, NCH ₂); 1,32 (3Н, т, Me)
3л	17,23	10,70	8,16-6,89 (8Н)	4,61	3,94 (2'-OMe)	4,31 (2Н, к, NCH ₂); 1,30 (3Н, т, Me)
3м	17,16	10,63	8,13-6,84 (8Н)	4,54	3,80 (4'-OMe)	4,29 (2Н, к, NCH ₂); 1,30 (3Н, т, Me)
3н	17,17	10,61	8,19-6,81 (7Н)	4,54	3,81 (3'-OMe) 3,79 (4'-OMe)	4,31 (2Н, к, NCH ₂); 1,30 (3Н, т, Me)
3о	17,32	10,69	8,14-7,20 (9Н)	4,59	Див. Н аром.	5,91 (1Н, м, CH=CH ₂); 5,13 (1Н, д, NCH ₂ CH=CH- <i>cis</i>); 5,00 (1Н, д, NCH ₂ CH=CH- <i>trans</i>); 4,89 (2Н, м, NCH ₂)
3п	17,24	10,73	8,08-7,26 (9Н)	4,60	Див. Н аром.	4,22 (2Н, т, NCH ₂); 1,63 (2Н, м, CH ₂ Me); 0,97 (3Н, т, Me)
3р	17,15	10,69	8,16-7,12 (8Н)	4,59	2,32 (4'-Me)	4,19 (2Н, т, NCH ₂); 1,72 (2Н, м, CH ₂ Me); 1,06 (3Н, т, Me)
3с	17,12	10,71	8,11-6,90 (8Н)	4,62	3,95 (2'-OMe)	4,20 (2Н, т, NCH ₂); 1,70 (2Н, м, CH ₂ Me); 1,04 (3Н, т, Me)
3т	17,19	10,63	8,14-6,85 (8Н)	4,55	3,79 (4'-OMe)	4,20 (2Н, т, NCH ₂); 1,72 (2Н, м, CH ₂ Me); 1,02 (3Н, т, Me)
3у	17,18	10,62	8,15-6,82 (7Н)	4,52	3,82 (3'-OMe) 3,80 (4'-OMe)	4,21 (2Н, т, NCH ₂); 1,74 (2Н, м, CH ₂ Me); 1,03 (3Н, т, Me)
3ф	17,21	10,70	8,10-7,24 (9Н)	4,58	Див. Н аром.	4,25 (2Н, т, NCH ₂); 1,60 (2Н, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,39 (2Н, м, CH ₂ Me); 0,90 (3Н, т, Me)
3х	17,12	10,67	8,12-7,10 (8Н)	4,60	2,33 (4'-Me)	4,22 (2Н, т, NCH ₂); 1,69 (2Н, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,50 (2Н, м, CH ₂ Me); 1,00 (3Н, т, Me)
3ц	17,25	10,69	8,15-6,86 (8Н)	4,61	3,92 (2'-OMe)	4,24 (2Н, т, NCH ₂); 1,70 (2Н, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,50 (2Н, м, CH ₂ Me); 1,01 (3Н, т, Me)
3ч	17,19	10,60	8,18-6,83 (8Н)	4,57	3,80 (4'-OMe)	4,21 (2Н, т, NCH ₂); 1,68 (2Н, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,49 (2Н, м, CH ₂ Me); 1,00 (3Н, т, Me)
3ш	17,16	10,62	8,17-6,84 (7Н)	4,54	3,82 (3'-OMe) 3,80 (4'-OMe)	4,22 (2Н, т, NCH ₂); 1,71 (2Н, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,50 (2Н, м, CH ₂ Me); 1,00 (3Н, т, Me)
3щ	17,13	10,60	8,14-7,25 (9Н)	4,57	Див. Н аром.	4,27 (2Н, т, NCH ₂); 1,64 (2Н, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,36 (4Н, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,88 (3Н, т, Me)
3ю	17,22	10,71	8,11-7,26 (9Н)	4,59	Див. Н аром.	4,31 (2Н, т, NCH ₂); 1,75 (1Н, м, CH); 1,52 (2Н, к, NCH ₂ CH ₂); 0,99 (6Н, д, 2CH ₃)
3я	17,18	10,64	8,12-7,27 (9Н)	4,60	Див. Н аром.	4,32 (2Н, т, NCH ₂); 1,73 (2Н, кв, NCH ₂ -CH ₂); 1,40 (6Н, м, (CH ₂) ₃ Me); 0,96 (3Н, т, Me)

Таблиця 3
Біологічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Діуретична активність		Протизапальна активність	
	об'єм виділеної сечі, мл	% до контролю*	величина набряку, у.о.	% до контролю*
3а	1,90±0,22	-24	1,41±0,06	-35
3б	1,85±0,18	-26	2,07±0,23	-5
3в	2,80±0,24	+12	1,53±0,21	-29
3г	1,92±0,20	-23	2,24±0,16	+3
3д	2,30±0,24	-8	2,05±0,12	-6
3е	2,00±0,17	-20	1,52±0,20	-28
3ж	2,08±0,14	-17	1,94±0,23	-11
3з	2,60±0,21	+4	1,61±0,17	-26
3и	1,97±0,25	-21	2,09±0,21	-4
3і	3,05±0,22	+22	2,03±0,15	-7
3к	2,12±0,13	-16	1,96±0,26	-10
3л	3,10±0,17	+24	2,07±0,20	-5
3м	2,21±0,23	-12	1,33±0,03	-39
3н	1,80±0,12	-28	2,20±0,21	+6
3о	2,32±0,31	-7	2,43±0,13	+11
3п	3,28±0,26	+31	1,78±0,09	-18
3р	1,87±0,19	-25	2,67±0,26	+22
3с	1,95±0,27	-22	1,86±0,03	-14
3т	1,50±0,24	-40	2,30±0,25	+5
3у	3,28±0,21	+31	2,16±0,09	-1
3ф	3,60±0,27	+44	1,67±0,07	-24
3х	2,11±0,18	-16	2,03±0,09	-7
3ц	2,18±0,21	-13	1,78±0,14	-18
3ч	2,73±0,23	+9	1,46±0,12	-33
3ш	2,00±0,16	-20	1,98±0,09	-9
3щ	3,68±0,32	+48	1,78±0,07	-18
3ю	4,11±0,30	+64	2,05±0,04	-6
3я	3,31±0,25	+33	1,87±0,12	-14
Гіпотіазид	3,77±0,28	+51	—	—
Ортофен	—	—	1,24±0,05	-43
Контроль	2,49±0,21	—	2,18±0,11	—

* — “+” — посилення; “—” — пригнічення діурезу чи карагенінового набряку по відношенню до контролю, прийнято-го за 100%.

положеннях 6 та 4 хілононового і фенільного фрагментів відповідно 2-метоксибензиламідів **3б**, **ж,л,с,ц**. Присутність в молекулах цих сполук двох однотипних ABCD-спіннових систем призводить до збігу резонансних частот зазначених протонів, внаслідок чого їх сигнали надто щільно наклада-

ються один на одного, що й унеможливлює конкретну інтерпретацію (принаймні без застосування спеціальних прийомів ЯМР).

Вплив одержаних бензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (**За-я**) на сечовивідну функцію нирок вивчали на безпородних білих шурах вагою 180-200 г за стандартною методикою [5]. Досліджувані сполуки вводились перорально в дозі 20 мг/кг у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Як препарат порівняння використовували гіпотіазид [4] у його ефективній дозі (40 мг/кг), діурез реєстрували через 4 год.

Порівняльний аналіз одержаних експериментальних даних (табл. 3) з результатами аналогічних випробовувань відповідних N-R-амідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти [2, 18] дозволяє зробити висновок, що переход від трициклічних піролохінолінів **1** до біциклічних хінолонів **За-я** у цілому супроводжується спадом діуретичних властивостей. Так, зокрема, всі без винятку 4-метилзаміщені похідні **За,е,к,р,х** виявили помірний антидіуретичний ефект. Пригнічення сечовиділення спостерігається і серед більшості представників групи моно- та диметоксибензиламідів, хоча у випадку піролохінолінів **1** найбільш активними завжди були саме 4-метоксипохідні. Досить виражені діуретичні властивості продемонстрували лише незаміщені у бензильному фрагменті сполуки — **3п, щ,я** і особливо бензиламід 1-ізоаміл-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**3ю**), який за специфічною активністю перевищує один з найбільш вживаних діуретиків гіпотіазид у вдвічі нижчій дозі.

Теоретичною передумовою до вивчення протизапальних властивостей синтезованих нами бензиламідів **За-я** послугувала здатність 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, їх етилових естерів [1] та гетариламідів [17, 19] активно пригнічувати запальну реакцію організму, в тому числі і на введення карагеніну [7]. Випробовування проведено за відомою методикою [3] на білих безпородних шурах вагою 180-200 г саме на моделі карагенінового набряку. Запалення викликали шляхом субплантарного введення в одну із задніх лап 0,1 мл 1%-ної водної суспензії карагеніну. Бензиламіди **За-я** вводили внутрішньошлунково у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80, в дозі 8 мг/кг (ефективна доза препарату порівняння — ортофену) за 1 год до ін'єкції карагеніну. Активність досліджуваних сполук оцінювали через 2 год (максимум розвитку викликаного карагеніном набряку) онкометрично. З наведених у табл. 3 даних видно, що в основному антиексудативну дію бензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (**За-я**) можна кваліфікувати як слаб-

ко виражену, причому в окремих випадках (наприклад, 4-метилзаміщений амід **3р**) спостерігається навіть досить виражений прозапальний ефект.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H синтезованих речовин зареєстровані на приладі Bruker AC-300 (робоча частота складає 300 МГц). В усіх випадках розчинник ДМСО-Д₆, внутрішній стандарт — ТМС.

Бензиламіди 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (За-я). Загальна методика одержання. До розчину 0,01 Моль етилового ефіру **2** в 20 мл ДМФА додають 0,011 Моль відповідного бензиламіну і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують, додають 100 мл холодної води і підкислюють HCl до pH ≈ 4,5. Осад аміду **3** від-

фільтрують, промивають холодною водою, сушать. Кристалізують з ДМФА або з етанолу (1-N-гексилзаміщений бензиламід **3я**).

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано препаративний спосіб одержання та здійснено синтез великої серії бензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, структура яких доведена за допомогою спектроскопії ЯМР ^1H .

2. Вивчено вплив усіх синтезованих речовин на сечовивідну функцію нирок та на розвиток експериментального карагенінового набряку. Виявлені цікаві структурно-біологічні закономірності, які можуть бути використані у подальшому цілеспрямованому пошуку потенційних діуретичних засобів хінолонового ряду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безуглый П.А., Украинец И.В., Трескач В.И. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1992. — Т. 26, №2. — С. 33-35.
2. Березнякова Н.Л., Моспанова О.В., Украинець І.В., Горохова О.В. // ЖОФХ. — 2007. — Т. 5, вип. 4 (20). — С. 49-53.
3. Дроговоз С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А. та ін. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекоменд.; за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-306.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: РИА “Новая волна”: Издатель Умеренков, 2009. — С. 498-514.
5. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 103-104.
6. Aizawa S., Ookawa K., Kudo T. et al. // Cancer Sci. — 2003. — Vol. 94, №10. — P. 886-393.
7. Collin X., Robert J.M., Duflos M. et al. // J. Pharm. Pharmacol. — 2001. — Vol. 53, №3. — P. 417-423.
8. Cynkowska G., Cynkowski T., Al-Ghananeem A.M. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2005. — Vol. 15, №15. — P. 3524-3527.
9. De Luca G., Santagostino M., Secco G.G. et al. // J. Thromb. Thrombolysis. — 2010. — Vol. 30, №4. — P. 426-433.
10. Faurisson F., Dessanges J.F., Grimaldi A. et al. // Respiration. — 1995. — Vol. 62, Suppl. 1. — P. 13-18.
11. Fernandez-Fresnedo G., Gago-Fraile M., Gomez-Alamillo C. et al. // Transplant. Proc. — 2010. — Vol. 42, №8. — P. 2908-2909.
12. Hassan Y., Al-Ramahi R.J., Aziz N.A., Ghazali R. // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 2010. — Vol. 48, №9. — P. 571-57.
13. Jentzer J.C., Dewald T.A., Hernandez A.F. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 56, №19. — P. 1527-1534.
14. Kintscher U., Bramlage P., Paar W.D. et al. // Cardiovasc. Diabetol. — 2007. — №6. — P. 12.
15. Margineanu D.G., Klitgaard H. // Epilepsy Res. — 2006. — Vol. 69, №2. — P. 93-99.
16. Safar M.E., Jankowski P. // Expert Opin. Pharmacother. — 2010. — Vol. 11, №16. — P. 2625-2634.
17. Ukrainianets I.V., Gorokhova O.V., Taran S.G., Turov A.V. // Chem. Heterocycl. Comp. — 1994. — Vol. 30, №10. — P. 1211-1213.
18. Ukrainianets I.V., Mospanova E.V., Bereznyakova N.L., Naboka O.I. // Chem. Heterocycl. Comp. — 2007. — Vol. 43, №12. — P. 1532-1539.
19. Ukrainianets I.V., Taran S.G., Evtifeeva O.A., Turov A.V. // Chem. Heterocycl. Comp. — 1993. — Vol. 29, №8. — P. 938-940.
20. Unwigbe E.I., Ikhidero J., Ogbemudia A.O. et al. // West Afr. J. Med. — 2009. — Vol. 28, №6. — P. 397-399.
21. White W.B., Bresalier R., Kaplan A.P. et al. // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2010. — Vol. 12, №10. — P. 765-775.

УДК 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕНЗИЛАМИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Н.Ю.Голик, И.В.Украинец, В.Н.Кравченко, Е.В.Колесник
С целью выявления новых биологически активных веществ хинолонового ряда осуществлен синтез бензиламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Изучены диуретические и противовоспалительные свойства полученных веществ, обсуждаются обнаруженные закономерности связи “структура — активность”.

UDC 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS BENZYLAMIDES

M.Yu.Golik, I.V.Ukrainets, V.M.Kravchenko, O.V.Kolisnyk
To reveal new biologically active substances of quinolone series the synthesis of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids benzylamides has been carried out. The diuretic and anti-inflammatory properties of the substances obtained have been studied and the regularities of the “structure — activity” relationship revealed are discussed.