

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРІНЕВИЧ Ліна Олександрівна

УДК 54.057:547.831.9

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ
ВЛАСТИВОСТІ N-R-АМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-
1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

ХАРКІВ – 2013

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник:

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

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, професор
Демченко Анатолій Михайлович
*ДУ "Інститут фармакології та
токсикології НАМН України, завідувач
відділом синтезу фізіологічно-активних
сполук*

кандидат фармацевтичних наук,
Воскобійник Олексій Юрійович
*Запорізький державний медичний
університет, старший викладач кафедри
органічної та біоорганічної хімії*

Захист відбудеться «25» червня 2013 року о 12 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 ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «21» травня 2013 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

ГЕОРГІЯНЦЬ В.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пошук нових біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських засобів, які б за своєю ефективністю та безпекою максимально відповідали вимогам сучасності, є однією з найбільш актуальних проблем фармацевтичної науки. Дієвим та надійним способом вирішення таких проблем стала оптимізація початково відібраних структур-лідерів, що вже виявили себе в тій чи іншій якості. Проводиться вона шляхом нескладної у виконанні цілеспрямованої хімічної модифікації, завдяки чому знайшла широке використання в різних галузях науки і техніки, в тому числі й в медичній хімії. Особливий інтерес в цьому плані представляють похідні розповсюдженого у живій природі 4-гідроксихінолін-2-ону. Притаманний цим сполукам надзвичайно широкий спектр біологічних властивостей і, що особливо важливо, практично необмежений синтетичний потенціал роблять їх дуже зручними об'єктами для досліджень такого роду, які вже тривалий час з успіхом проводяться на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. Накопичений при цьому досвід та виявлені структурно-біологічні закономірності і лягли в основу даної роботи, яка фактично є фрагментом та логічним продовженням великого комплексного дослідження по вивченню методів синтезу, будови, хімічних перетворень та фармакологічних властивостей різноманітних 4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбоксамідів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України “Хімічний синтез, виділення та аналіз нових фармакологічно активних речовин, встановлення зв'язку “структура-дія”, створення нових лікарських препаратів” (номер державної реєстрації 0103U000475).

Мета і завдання дослідження. Метою даної роботи є цілеспрямований пошук в ряду N-заміщених амідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот та їх структурних аналогів нових біологічно активних речовин протитуберкульозної, діуретичної та антитиреоїдної дії.

Для досягнення зазначеної мети необхідно було вирішити такі завдання:

- розробити препаративні методи одержання і здійснити синтез гетариламідів 1-гідрокси-3-оксо-6,7-дигідро-3*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти, 4-метоксифенілзаміщених хінолінкарбоксамідів та дізагетариламідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот;
- підтвердити будову всіх одержаних сполук, вивчити їх фізико-хімічні та біологічні властивості;
- при виявленні речовин, які представлятимуть інтерес для поглиблених фармакологічних випробовувань, розробити методики контролю їх якості.

Об'єкт дослідження – синтез і властивості естерів хінолінкарбонових кислот та їх амідованих похідних.

Предмет дослідження – методи синтезу, спектральні характеристики, просторова будова, вивчення хімічних та біологічних властивостей N-заміщених амідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот.

Методи дослідження – органічний синтез, спектральні методи визначення будови хімічних сполук (спектроскопія ЯМР ^1H та ^{13}C , включаючи моно- і гетероядерні кореляційні методики, мас- і хроматомас-спектрометрія, ІЧ-спектроскопія), рентгеноструктурний аналіз, тонкошарова хроматографія, поляриметрия, потенціометричне титрування, PASS-прогнозування, вивчення біологічних властивостей за стандартними методиками.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблені препаративні способи одержання, за якими з високими виходами та чистотою здійснено синтез понад 95 неописаних в літературі біологічно активних сполук з групи 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів.

Вперше досліджена реакція піримідин- та ізомерних їм піразин-2-іламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот з молекулярним бромом в льодяній оцтовій кислоті. Показано, що перші з них бромуються у положення 5 піримідинового ядра, другі – у положення 6 хінолонового фрагмента, а причиною істотної різниці у реакційній здатності таких близьких за будовою сполук є значно нижча нуклеофільність потенційних реакційних центрів піразинового ядра порівняно з піримідиновими та хінолоновими. Виключення складають лише 1-N-алільні похідні, які при взаємодії з бромом швидко циклізуються у відповідні 2-бромометил-5-оксо-1,2-дигідро-5H-оксазоло-[3,2-a]хінолін-4-карбоксаміди незалежно від будови амідного залишку.

Детально вивчена мас-спектрометрична поведінка синтезованих речовин. Встановлено, що напрямок їх первинного розпаду під дією електронного удару визначається спроможністю утворювати 2,4-діоксоформи. Так, зокрема, у піримідин-, 5-бромопіримідин- та піразин-2-іламідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот можливість означеного таутомерного переходу зберігається, тому фрагментація їх молекулярних іонів проходить переважно за кетеновим типом. У трициклічних 2-бромометил-5-оксо-1,2-дигідро-5H-оксазоло[3,2-a]хінолін-4-карбоксамідів структурних передумов для утворення 2,4-діоксоформ вже не існує і основним напрямком розриву термінального амідного зв'язку стає формування ацилій-катионів.

Для підтвердження хімічної будови всіх описаних у роботі речовин використана спектроскопія ЯМР ^1H , яка дала змогу встановити, що в розчині ДМСО- d_6 бензімідазол-2-іламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот утворюють амід \leftrightarrow імідні суміші, тоді як у кристалі існують виключно в амідній формі.

Вперше проведено порівняльний аналіз рентгенодифракційних даних піримідин-2-іламідів 1-етил- та 1-гексил-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Як виявилось, подовження 1-N-алкільного замісника супроводжується значною перебудовою системи міжмолекулярних водневих зв'язків та кристалічної упаковки, що, очевидно, й приводить до посилення протитуберкульозних властивостей.

Фармакологічні випробовування цілком підтвердили сподівання щодо правильності вибору об'єктів дослідження і серед синтезованих речовин виявили високоефективні протитуберкульозні агенти, потенційні діуретики, а також практично нетоксичні сполуки з високою антитиреоїдною активністю.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано препаративні методики одержання, покладені в основу синтезу великої групи нових біологічно активних речовин – гетариламідів 1-гідрокси-3-оксо-6,7-дигідро-3*H*,5*H*-піридо-[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти, 4-метоксифенілзаміщених хінолін-карбоксамідів та діазгетариламідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Виявлені цікаві закономірності зв'язку “хімічна структура – біологічна дія”, які представляють інтерес для подальшого цілеспрямованого синтезу протитуберкульозних, діуретичних та антитиреоїдних засобів.

Для поглибленого вивчення як новий потенційний антитиреоїдний засіб рекомендовано бензімідазол-2-іламід 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти. Розроблені методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту основної речовини в субстанції цієї сполуки, які будуть використані при підготовці методів контролю якості.

Особистий внесок здобувача. Аналіз і систематизація літературних даних, а також основний об'єм синтетичних експериментальних досліджень виконані особисто автором. Постановка завдань, обговорення результатів, формулювання основних положень та висновків здійснені за участю наукового керівника. Рентгеноструктурний аналіз і спектроскопія ЯМР проведені у співробітництві з С.В. Шишкіною (НТК "Інститут монокристалів" НАН України, Харків, Україна) та О.В. Туровим (Київський національний університет ім. Т.Г. Шевченка, Київ, Україна), за що автор висловлює їм щиро подяку. Співавторами наукових публікацій є науковий керівник та науковці, які брали участь у вивченні фізико-хімічних та біологічних властивостей описаних у роботі речовин.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на VI Всеукраїнській конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (Харків, 2008); Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю “Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів” (Львів, 2008); на Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Актуальні питання створення нових лікарських засобів” (Харків, 2009); Українській науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті доктора хімічних наук, професора П.О. Петюніна (до 95-річчя з дня народження, Харків, 2009); V Міжнародній конференції “Chemistry of nitrogen containing heterocycles” (Харків, 2009); міжнародному симпозіумі “Advanced Science in Organic Chemistry” (Місхор, 2010); четвертій міжнародній конференції "Сучасні аспекти хімії гетероциклів", присвяченій 95-річчю проф. О.М. Коста (Санкт-Петербург, 2010).

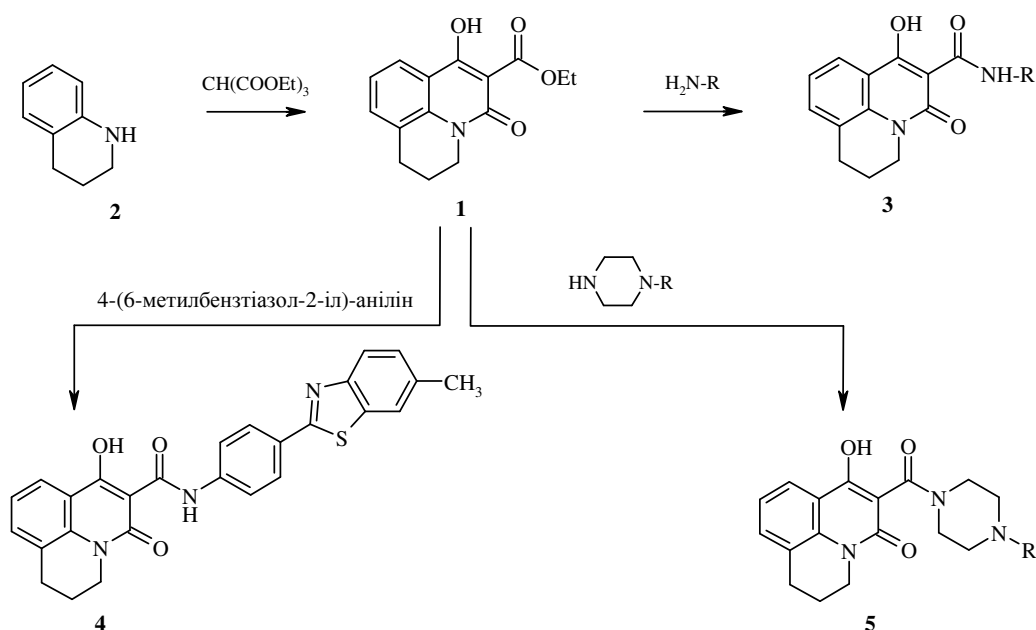
Публікації. За темою дисертаційних досліджень опубліковано 15 наукових робіт: 7 статей (з яких 5 у міжнародних фахових виданнях), 1 патент України на винахід та 7 тез доповідей.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 161 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 122 сторінки) і складається з вступу, чотирьох розділів, висновків, списку літературних джерел та додатків. Робота ілюстрована 17 схемами, 9 рисунками і 16 таблицями. Перелік використаних літературних джерел містить 242 найменувань, 184 з яких іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розділ 1 “Біологічні властивості 4-гідроксихінолін-2-онів. Огляд літератури” присвячено аналізу та узагальненню літературних даних щодо здатності природних та синтетичних 4-гідроксихінолін-2-онів впливати на діяльність живих організмів. Показано надзвичайно широкий спектр біологічних властивостей сполук даного класу та перспективність створення на їх основі нових високоефективних та безпечних лікарських засобів.

Розділ 2. Цілеспрямована хімічна модифікація 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів. Синтез та наступне вивчення нових сполук, близьких за будовою до речовин, які вже виявили себе в тій чи іншій якості, залишається одним з найбільш ефективних методів покращення корисних властивостей структур-лідерів. Ця методологія давно й успішно використовується в медичній хімії і саме нею ми скористалися в процесі пошуку нових антимікобактеріальних та діуретичних засобів.



- 3: R = 2, 3, 4-Рy; заміщений 2-Рy; піримідин-2; тiazол-2; заміщений тiazол-2;
 5-R-1,3,4-тіадіазол-2; бензтіазол-2; w R = заміщений бензтіазол-2
 5: R = CH₃·HCl; CH₂Ph·HCl; CH(Ph)₂·HCl

Схема 1. Синтез гетариламідів 1-гідрокси-3-оксо-6,7-дигідро-3*H*,5*H*-піридо-[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти (3-5).

Зокрема, передумовою даного підрозділу стала виявлена раніше висока протитуберкульозна активність гетариламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти. Як варіант хімічної модифікації цих сполук цікавою уявляється заміна анельованого з хінолоновим циклом тригідропірольного ядра тетрагідропіридиновим. На відміну від плоскої піролохінолонової системи, формуючі піридохінолоновий скелет атоми навряд чи будуть розташовані в одній площині. Тому така модифікація

здатна дати корисну інформацію про те, чи бере частина молекули, яка піддається структурній зміні, участь у взаємодії з біологічною мішенню.

Синтез цільових гетариламідів 1-гідрокси-3-оксо-6,7-дигідро-3*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти (**3-5**) здійснено за схемою 1.

Одержані N-R-аміди **3-5** є безбарвними кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення, за винятком гідрохлоридів **5**, практично не розчинні у воді. Для підтвердження їх будови використана спектроскопія ЯМР ^1H . В цілому спектри ЯМР ^1H амідів **3-5** схожі зі спектрами відповідних похідних 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти. Спостерігається лише одна суттєва відмінність – квінтет інтенсивністю 2H в сильному полі (близько 2.15 м.ч.), обумовлений протонами метиленової групи в положенні 6 піридо-хінолонового ядра (див. Рис.1).

Проведене на прикладі 4-(адамантил-1)-тіазоліл-2-аміду **3** рентгено-структурне дослідження підтвердило припущення про те, що перехід від піролохінолонів до піридохінолонів неминуче викличе конформаційну перебудову молекули. Знайдено, що в незалежній частині елементарної комірки знаходяться дві молекули (**A** і **B**), які відрізняються деякими геометричними параметрами. Хінолоновий фрагмент і атоми O₍₁₎, C₍₁₀₎, C₍₁₂₎, O₍₂₎, C₍₁₃₎, O₍₃₎, N₍₂₎ і C₍₁₄₎ в обох конформерах лежать в одній площині (Рис.1). В той же час, “додатковий” атом C₍₁₁₎, як і очікувалося, відхиляється від середньоквадратичної площини, проведеної через решту атомів циклу, на 0.51 Å в молекулі **A** і на –0.56 Å у **B**. В результаті анелювання з хінолоновим циклом тетрагідропіридинове кільце набуває конформації *sofa*.

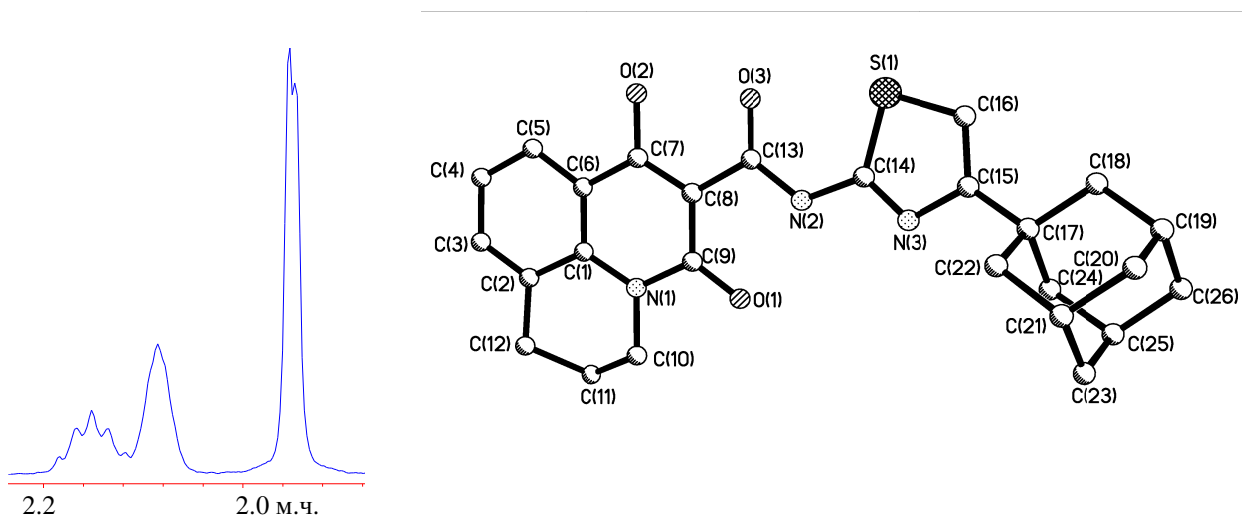


Рис. 1. Фрагмент аліфатичної частини спектру ЯМР ^1H (ліворуч) та будова молекули з нумерацією атомів (праворуч) 4-(адамантил-1)тіазол-2-іламіду **3**.

Порівняльний аналіз протитуберкульозних властивостей амідів **3** і їх аналогів – відповідних гетариламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-2- і 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот з нижчими N₍₁₎-алкільними замісниками в хінолоновому ядрі дозволяє стверджувати, що анелювання хінолонового ядра з

тетрагідропіридиновим циклом у більшості випадків кардинально на активності не відбивається. Дана обставина дозволяє зробити висновок про те, що $N_{(1)}$ -алкільні замісники, тригідропірольний чи тетрагідропіридиновий фрагменти у відповідних хінолінкарбоксамідах не беруть прямої участі у зв'язуванні з біологічною мішенню. Скоріше за все, вони лише впливають на здатність взаємодіяти з рецепторами однієї з ключових груп – карбонілу в положенні 2 хінолонового ядра. Другим таким центром, очевидно, є NH -угрупкування в термінальному амідному фрагменті. Підтвердженням цього слугує повна втрата активності у вторинних амідів **5**.

Наступним кроком наших досліджень стала модифікація хінолонових діуретиків. У даному разі за вихідні дані було взято виявлену раніше високу активність амідованих похідних 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти. При цьому відмічалось, що на силу сечогінного ефекту позитивно впливає присутність в амідній частині молекули *n*-метоксифенільного фрагменту. З урахуванням цих даних цілком закономірним є продовження пошуку нових потенційних діуретиків у напрямку, пов'язаному з модифікацією хінолонової частини молекули. А оскільки найбільш активні сполуки були *N*-*R*-амідами хінолін-карбонових кислот, величини pK_a яких складали 7.20 і менше, то коло об'єктів дослідження ми свідомо обмежили *n*-метоксифенільними похідними амідів тільки тих хінолін-3-карбонових кислот, кислотні властивості яких близькі або вищі.

Так були одержані *n*-метоксифенілзамещені похідні з метильними групами в ароматичному амідному ядрі (**7**), при термінальному атомі нітрогену (**8**) і в метиленовій ланці бензильного фрагменту (**9**, **10**):

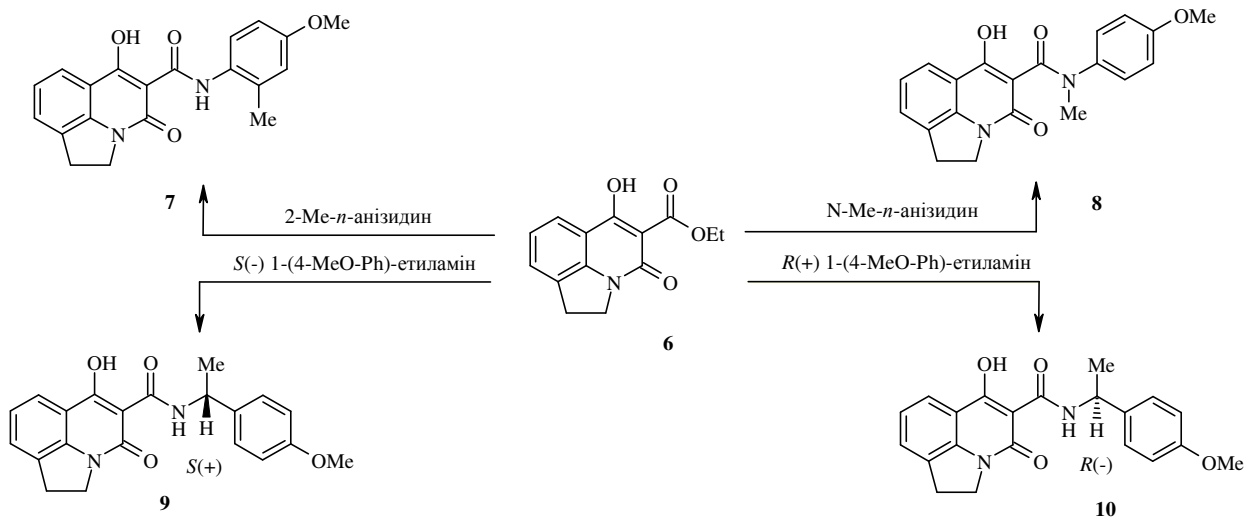


Схема 2. Метилзаміщені в амідній частині молекули 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбоксаміди **7-10**.

На жаль, одержані сполуки стали прикладом вкрай небажаної хімічної модифікації, оскільки в усіх випадках зафіксована повна втрата сечогінної активності у порівнянні з вихідними неметильованими сполуками і навіть поява сильного антидіуретичного ефекту.

Речовиною, що пригнічує сечовидільну функцію нирок, хоча і в дещо меншій мірі, виявився також і 4-метоксианілід 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-ілоцтової кислоти (**13**), одержаний за наведеною нижче схемою з відповідного естеру **11** через попереднє перетворення його в більш реакційно здатний 2,3,4,5-тетрагідрофуро[3,2-*c*]хінолін-2,4-діон (**12**):

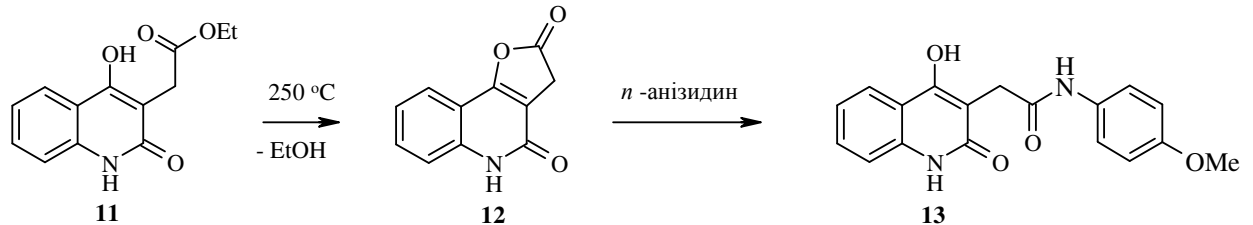
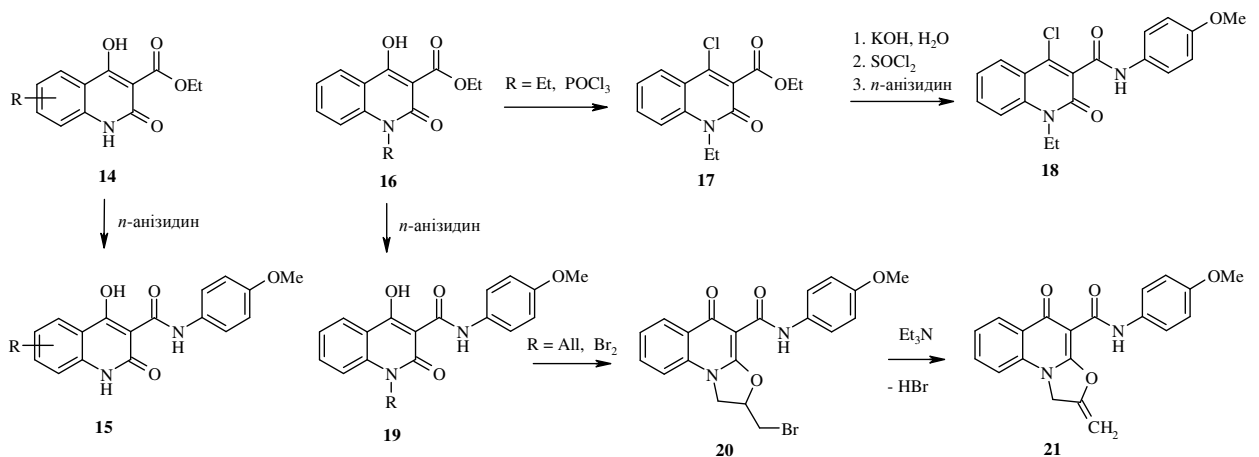


Схема 3. Синтез 4-метоксианіліду 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-ілоцтової кислоти (**13**).

Поява діуретичної активності відмічена у 4-метоксианілідів галогензаміщених 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот **15** (Схема 4). На біологічні властивості сполук цієї серії істотно впливають як природа галогену, так і його положення в бензольній частині хінолонового ядра. Зокрема, 6-хлорпохідне набагато активніше за свій 6-броманалог, тоді як його 7-хлорзаміщений ізомер вже є слабким антидіуретиком.

Заміна ОН-групи 4-гідрокси-2-оксо-1-етил-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти на хлор супроводжується посиленням кислотності більш ніж на порядок. Проте на активності 4-метоксианіліду **18** (Схема 4) така зміна в будові практично не позначається.



15: R = 6-Cl; 7-Cl; 6-Br; 6,8-Br₂; **19**: R = H; All; Bn; Ph

Схема 4. 4-Метоксианіліди заміщених 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот.

Більш вдалим методом модифікації можна визнати введення замісників у положення 1. Якщо незаміщений анілід **19** проявляє достатньо високу антидіуретичну дію, то у його 1-*N*-бензильного похідного цей ефект помітно нижче, а з переходом до 1-*N*-фенілзаміщеного продукту одержуємо речовину,

яка вже перевищує за рівнем сечогінної активності гіпотіазид. Не поступається йому і 1-N-алільне похідне, проте здійснена на його основі побудова до хінолонового ядра оксазольного циклу (Схема 4) призводить до спаду діурезу. В результаті ні 2-бромметилоксазолохінолон **20**, ні продукт його дегідробромовання – метилнеоксазолохінолон **21** – високою активністю не відрізняються.

Ще один тип 1-N-заміщених продуктів – похідні 3-(хінолін-1-іл)-пропіонової кислоти – одержано конденсацією 3-феніламінопропіонітрилу (**22**) з триетилметантрикарбоксилатом (Схема 5). Естер **23** далі легко амідується *n*-анізином до аніліду **24**, який лужним гідролізом перетворено на хінолін-1-ілпропіонову кислоту **25**. Гідроліз естеру **23** сумішшю хлористоводневої і оцтової кислот з низьким вмістом води супроводжується гідратацією нітрильної групи і приводить до утворення карбамоїлетильного похідного **26**, подальше перетворення якого в 4-метоксианілід **27** труднощів не викликає.

Цікаво, що з усіх анілідів цієї серії високу діуретичну активність продемонструвала тільки кислота **25**. Приймаючи до уваги результати фармакологічного тестування, слід визнати, що кислотність вихідних хінолінкарбонових кислот, яка слугувала одним з основних критеріїв при відборі речовин-кандидатів для даного дослідження, ніяк не пов'язана з діуретичними властивостями отриманих на їх основі 4-метоксифенілзаміщених амідів.

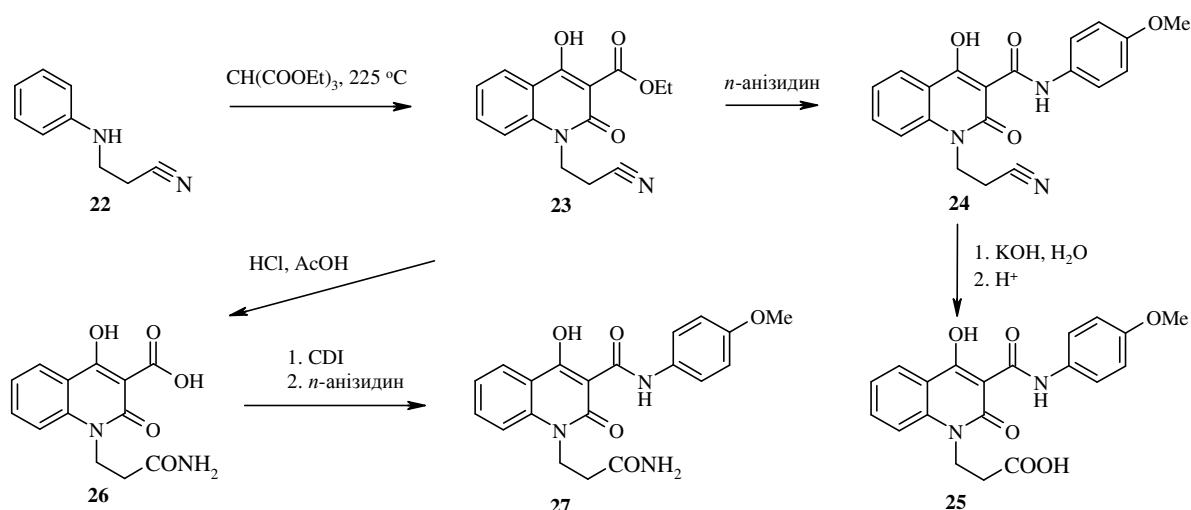
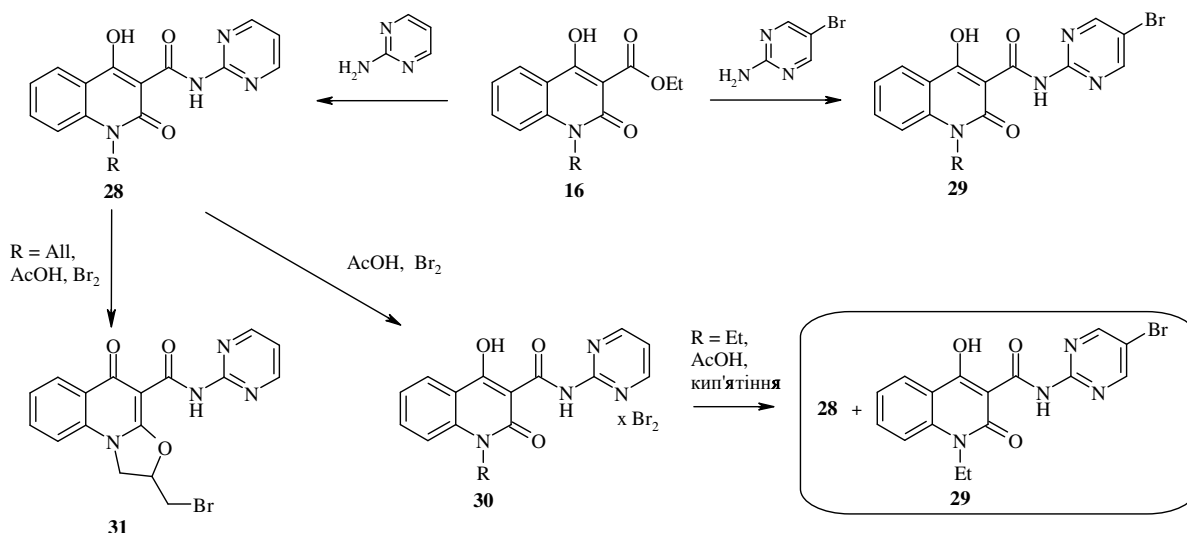


Схема 5. Синтез похідних 3-(хінолін-1-іл)-пропіонової кислоти.

Розділ 3. Синтез, будова, хімічні перетворення та біологічні властивості діазгетариламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Похідні п'яти- та шестичленних гетероциклів з двома атомами нітро-гену в кільці завжди представляють значний інтерес для медико-хімічних досліджень. Особливого обґрунтування такі роботи не потребують, оскільки в основі означених сполук лежать ті ж самі гетероциклічні системи, що і в багатьох життєво важливих речовинах. Керуючись цими обставинами, даний розділ присвячено діазгетариламідам 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідро-хінолін-3-карбонових кислот, а першими представниками цієї групи сполук стали одержані за наведеною нижче схемою піримідин-2-іламиди **28** та їх 5-бромзаміщені аналоги **29**:



16-30: R = H; C₁-C₆ Alk, All

Схема 6. Синтез та бромовання піримідин-2-іламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот.

Враховуючи досить високу вартість використаного в синтезі амідів **29** комерційного 2-аміно-5-бромпіримідину, ми спробували одержати ці сполуки ще й іншим шляхом – бромованням незаміщених аналогів **28**. Експеримент, проведений на прикладі 1-етильного похідного, відразу ж показав незвичну поведінку – замість швидкого знебарвлення випадає світло-оранжевий кристалічний осад. Реакційну суміш розводили водою, осад відфільтровували, кристалізували і далі напрямок бромовання визначали за допомогою РСА. Однак одержаний зразок виявився вихідним піримідин-2-іламідом **28**. Причиною невдалого бромовання очевидно стало утворення мало реакційноздатного перброміду **30**, який легко розкладається при виділенні. Це припущення підтвердилось після зміни умов синтезу: отриману після додавання бромованої реакційної суміш перед розведенням водою прокип'ятили до знебарвлення. Порівняльний аналіз спектрів ЯМР ¹H одержаного при цьому продукту і амідів **28** і **30** (тобто сполук з відомою будовою) показав, що бромовання дійсно відбувається – вміст бромзаміщеного похідного в суміші складає близько 40%, причому електрофільній атаці піддається виключно положення 5 піримідинового ядра. Факт бромовання підтверджено і мас-спектрометрично, а його напрямок – хроматомас-спектрометрично. І хоча в останньому випадку жоден з компонентів досліджуваної суміші не зміг подолати колонку газового хроматографа без деструкції, було виявлено лише тільки один фрагмент, що містить бром – ним виявився 2-аміно-5-бромпіримідин **33b** (Схема 7):

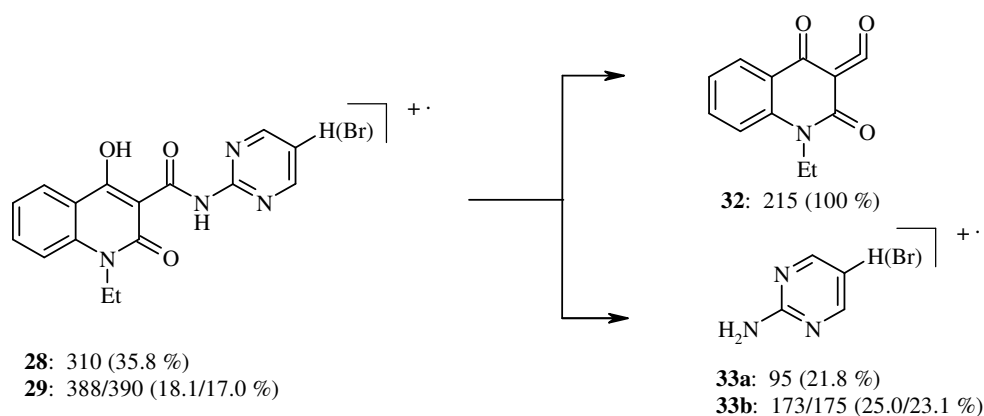


Схема 7. Первинна фрагментація молекулярних іонів піримідин-2-іламідів.

З проведених досліджень слідує, що синтез 5-бромопіримідин-2-іламідів **29** бромованням незаміщених аналогів дійсно можливий, хоча і потребує доопрацювання. Проте для 1-алільного похідного **28** ($R = \text{All}$) подібна схема не можлива в принципі. На відміну від розглянутого прикладу ця сполука бромується дуже легко – реакція проходить миттєво при кімнатній температурі.

Характерною особливістю мас-спектрів амідів **28** і **29** є первинний розрив під дією електронного удару амідного зв'язку. Здатність 4-гідроксихінолонів-2 легко перетворюватися в таутомерну 2,4-діоксоформу призводить до того, що розпад проходить за кетеновим типом, внаслідок чого утворюються два типи уламкових іонів: кетен **32** з m/z 215 та катіон-радикали 2-амінопіримідинів **33a** і **33b** з m/z 95 і 173/175 відповідно (Схема 7).

При деструкції молекулярного іону продукту бромовання 1-алільного похідного **28** простежуються вже три напрямки. Судячи з інтенсивності піків, основний з них також починається з розриву амідного зв'язку, але не за кетеновим типом, оскільки для цього вже немає структурних передумов. Інша відмінність – атом броду залишається не в амінному фрагменті, а в ацилій-катіоні **34** з m/z 306/308. За даними спектру ЯМР ^1H у даному перетворенні участі не приймають ні піримідинове ядро, ні бензенова частина хінолону. Зміни зазнає тільки 1-алільний замісник. Всі ці дані разом з аналізом спектрів NOESY і HMBC дають підстави однозначно стверджувати – бромовання 1-N-алільного похідного **28** супроводжується гетероциклізацією і приводить до утворення оксазоло[3,2-*a*]хіноліну **31** (Схеми 6 і 8).

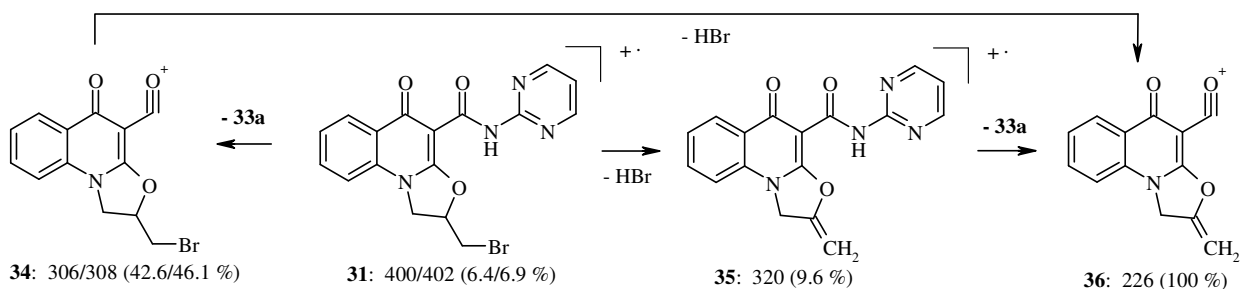
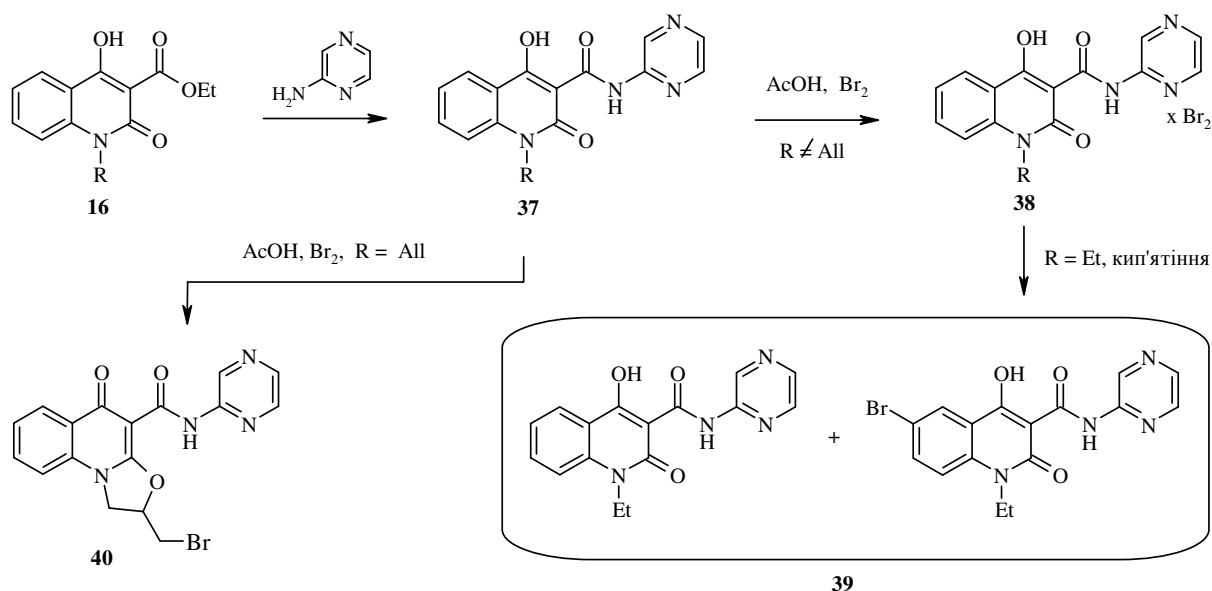


Схема 8. Фрагментація молекулярного іону оксазоло-хінолону **31**.

Ізомерні описаним вище сполукам піразин-2-іламід 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (**37**) одержані за типовою методикою (Схема 9). Як і передбачалося, 1-N-алільне похідне при додаванні бром у практично миттєво гетероциклізується в піразин-2-іламід 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигідро-5*H*-оксазоло[3,2-*a*]хінолін-4-карбонової кислоти (**40**). Схожу з піримідин-2-іламідами **28** поведінку демонструють і представники з насиченими 1-N-алкільними замісниками, які в розчині льодяної оцтової кислоти при взаємодії з молекулярним бромом відразу утворюють світло-оранжеві кристалічні осад пербромідів **38**. 2-Амінопіразини здатні галогенуватися в *para*-положення до аміногрупи, тому від подальшого кип'ятіння реакційної суміші, як і у випадку піримідин-2-іламідів цілком логічно було б чекати бромовання амідної частини молекули, тобто утворення 5-бромпіразин-2-іламідів відповідних хінолін-3-карбонових кислот.

Як показали експерименти, проведені на прикладі 1-N-етилзаміщеного амід у **37**, виділений при цьому безбарвний продукт **39** дійсно містить у своїй структурі галоген, про що свідчить позитивна проба Бейльнштейна. В той же час, спектри ЯМР ^1H цієї речовини і її синтетичного попередника – амід у **37** виявилися абсолютно ідентичними. Найбільш достовірним поясненням цих суперечливих фактів може слугувати те, що одержаний зразок **39** є не індивідуальною речовиною, а сумішшю вихідного піразин-2-іламід у **37** і його бромованого похідного, причому вміст останнього не перевищує 5% (інакше воно не змогло б залишитися "непоміченим" у спектрі ЯМР ^1H).



37: R = H; C₁-C₉ Alk, All

Схема 9. Синтез та бромовання піразин-2-іламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот.

Більш чутлива мас-спектрометрія підтверджує присутність в досліджуваному зразку **39** монобромзаміщеного продукту – в спектрі чітко фіксується дублет низькоінтенсивних піків його молекулярного іону з m/z 388/390 (Схема 10). Первинний розпад молекулярних іонів таких сполук, як відомо, відбувається за кетеновим типом. У нашому прикладі ця закономірність теж зберігається, але бром виявляється вже виключно у кетеновому фрагменті **41b** з m/z 293/295. Це дає всі підстави стверджувати, що при бромованні піразин-2-іламідів **37** електрофільній атаці піддається не піразинове, а хінолонове ядро, що й було доведено остаточно за допомогою РСА.

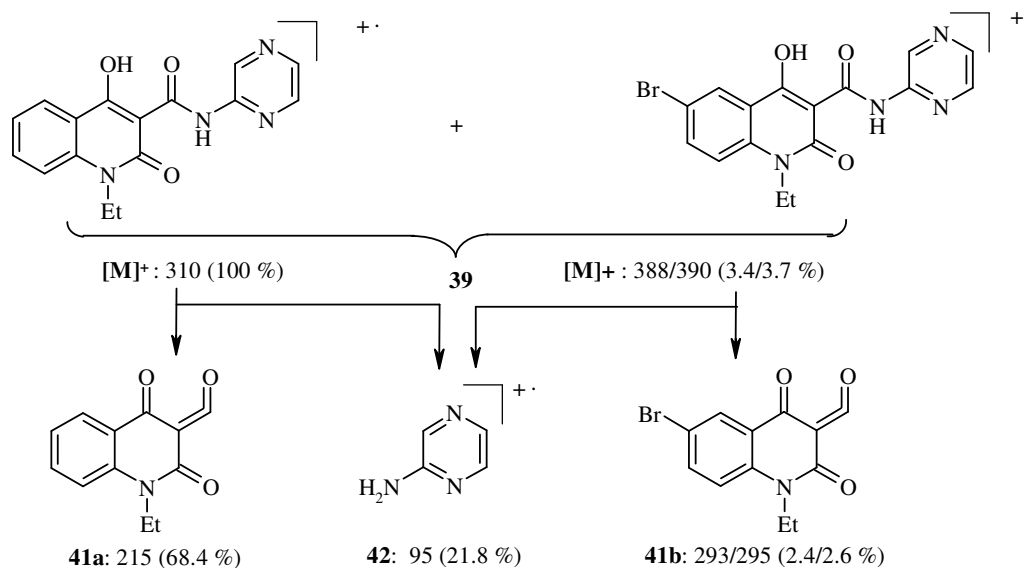


Схема 10. Первинна фрагментація молекулярних іонів піразин-2-іламідів.

Таким чином, проведене нами дослідження показало, що на відміну від піримідин-2-іламідів **28**, ізомерні їм піразин-2-іламідів **37** в оцтовій кислоті бромуються не в амідну, а в хінолонову частину молекули. Причина настільки істотної різниці у реакційній здатності криється, очевидно, в значному зниженні нуклеофільності С-3 і С-5 атомів піразинового ядра, які є потенційними мішенями для електрофільної атаки, порівняно з піримідиновими і хінолоновими. Ці показники корелюють з хімічними зсувами протонів – чим менший зсув сигналу протона, тим вища електронна густина на зв'язаному з ним атомі карбону. З наведених на схемі 11 даних витікає, що в спектрі ЯМР ^1H амідів **28** найменший зсув (7.28 м. ч.) має протон при С-5 піримідину. Саме в це положення і протікає бромовання. У разі ізомерного піразин-2-іламідів **37** картина різко змінюється. Тут всі атоми карбону піразинового циклу є сусідами атомів нітрогену, які за рахунок негативного індуктивного ефекту знижують на них електронну густина. Відповідно зростають і хімічні зсуви зв'язаних з ними протонів, причому вони вже набагато вищі, ніж у протона в положенні 6 хінолону. Атом карбону в цьому положенні хоча і не відрізняється високою реакційною здатністю, проте саме він стає енергетично більш вигідним центром для бромовання.

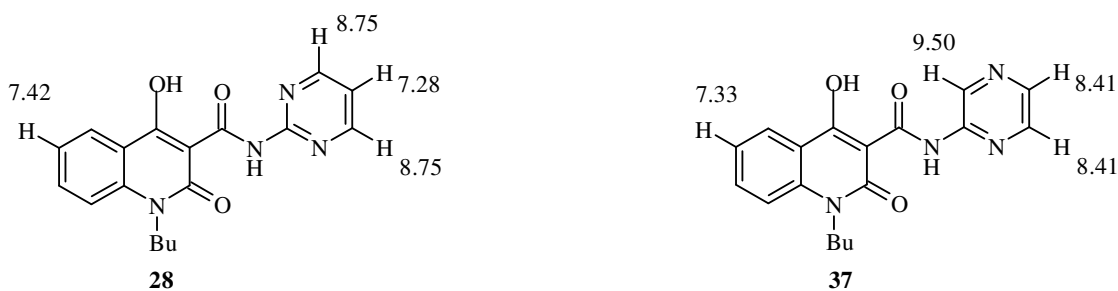


Схема 11. Хімічні зсуви окремих протонів в піримідин- (**28**) та піразин- (**37**) 2-іламідах 1-бутил-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти.

Порівняльний аналіз антимікобактеріальних властивостей підданих мікробіологічному скринінгу амідів **28** і **37** показує, що заміна піримідинового ядра на піразинове супроводжується значним посиленням активності. Більшість піразин-2-іламідів **37** значно ефективніше пригнічують мікобактерії туберкульозу навіть у вдвічі нижчій концентрації. МІК найбільш активних з них 1-*N*-нонільного, гептильного і гексильного похідних складає 0.39-0.78 мкг/мл. Слід відзначити високу протитуберкульозну дію 1-*N*- і 1-*Me*-піразин-2-іламідів **37**, оскільки зазвичай серед 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів високоактивні сполуки з'являються починаючи тільки з 1-*N*-бутильних похідних.

Зацікавившись цим фактом, ми за допомогою РСА порівняли особливості просторової будови високоактивного піримідин-2-іламиду 1-гексил-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**28**) та його біологічно інертного 1-етилзаміщеного аналога. Як виявилось, при подовженні 1-*N*-алкільного замісника суттєво змінюється взаємна орієнтація хінолонового та амідного фрагментів, повністю перебудовується система міжмолекулярних водневих зв'язків та кристалічна упаковка. Так, зокрема, молекули 1-*N*-гексильного похідного у кристалі утворюють чітко виражені шари (Рис. 2). А ось у кристалі 1-*N*-етилзаміщеного продукту молекули утворюють два різні шари, паралельні двом окремим кристалографічним площинам: (1 1 0) та (-1 1 1). В результаті спостерігається так звана «паркетна» кристалічна упаковка:

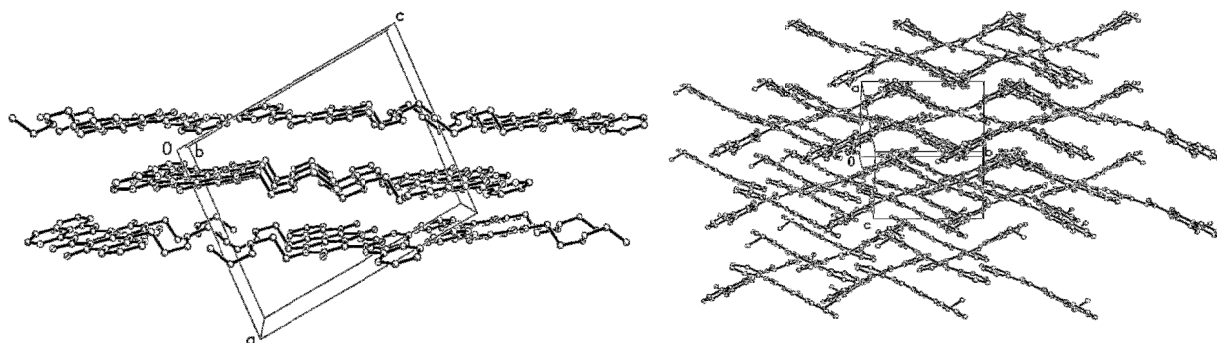
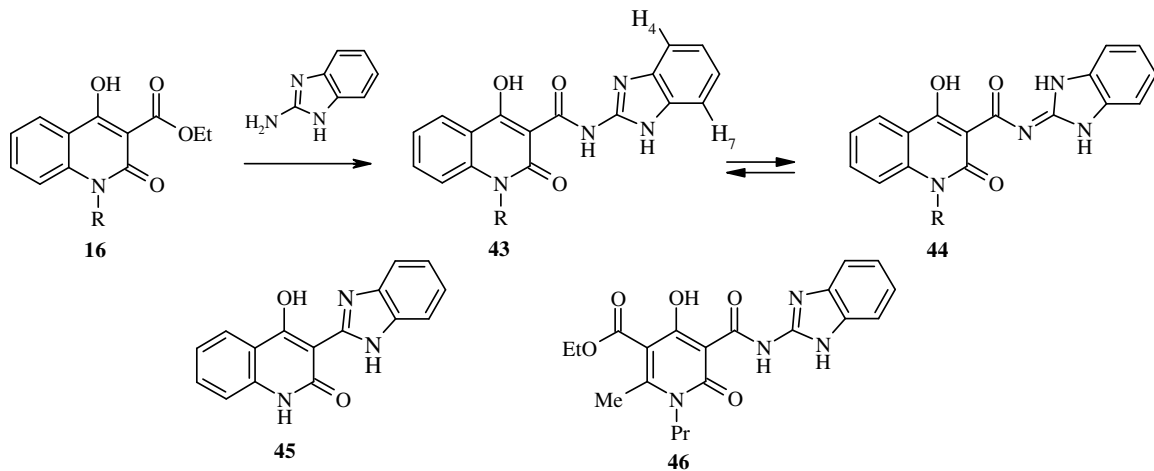


Рис. 2. Упаковка молекул в кристалі: 1-*N*-гексилзаміщеного амиду **28** (ліворуч) та його 1-*N*-етильного аналога (праворуч).

Оскільки міжмолекулярні водневі зв'язки та кристалічна упаковка здатні активно впливати на біодоступність всякої речовини, то, очевидно, можна припустити, що саме вони в значній мірі визначають чітку залежність протитуберкульозних властивостей 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів від лінійних розмірів 1-N-алкільних замісників.

Завершують серію діазагетариламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот бензімідазол-2-іламідів **43**, одержані як структурні аналоги описаних раніше 3-(бензімідазол-2-іл)-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолінів **45**, що виявили високу антитиреоїдну активність:



43-44: R = H; C₁-C₉ Alk, All

Схема 12. Синтез і таутомерія бензімідазол-2-іламідів **43**.

Відмінність цих сполук – карбамідний місток, що розділяє хінолонове і бензімідазолне ядра. Його присутність призводить до того, що у спектрах ЯМР ¹H сигнал протонів Н-4 і Н-7 бензімідазолу має вигляд нерозділеного уширеного мультиплету. Це є свідченням існування бензімідазол-2-іламідів в розчині ДМСО-d₆ у вигляді амід–мідних (**43–44**) таутомерних сумішей. Разом з тим, РСА модельного аміду **46** показує, що в кристалі досліджувані сполуки існують виключно у вигляді амідних форм **43**.

Позначилась проведена модифікація і на біологічних властивостях. Так, за протитуберкульозною активністю бензімідазолні похідні **43** перевершують піримідинові аналоги **28**, однак поступаються піразиним **37**. Щодо антитиреоїдних властивостей, то амідів **43** дійсно виявилися здатними достовірно знижувати концентрацію тиреоїдних гормонів, часом (R = H або Me) навіть ефективніше, ніж мерказоліл чи бензімідазол-хінолін **45**. Цікаво, що й токсичність при цьому значно знизилась і складає 6340-6580 мг/кг (білі миші, перорально). Для порівняння: LD₅₀ мерказолілу за тих же умов складає 858, а бензімідазол-хіноліну **45** – 4150 мг/кг. Все це дало підставу рекомендувати бензімідазол-2-іламід **43** (R = H) для подальшого вивчення як лікарську субстанцію негормональної природи, придатну для створення антитиреоїдних засобів у різних лікарських формах і ефективних при лікуванні захворювань, пов'язаних з гіперфункцією щитовидної залози.

Розділ 4. Бензімідазол-2-іламід 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, як новий потенційний анти tireoїдний засіб.

Фармакологічні дослідження виявили серед синтезованих нами сполук речовини з високою анти tireoїдною активністю при низькій токсичності. В результаті одну з таких речовин, а саме бензімідазол-2-іламід 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**43**, R = H), рекомендовано до поглибленого вивчення як новий потенційний синтетичний анти tireoїдний засіб. Для ідентифікації основної речовини в субстанції запропоновано ІЧ-спектроскопію та ряд хімічних реакцій: з розчином заліза (III) хлорид (червоне забарвлення), реактивом Драгендорфа (оранжево-червоний осад). Чистоту контролюють методом тонкошарової хроматографії. Експериментально підтверджено, що кількісний вміст можна визначати методом алкаліметричного титрування у неводному середовищі (розчинник ДМФА, титрант – розчин NaOH в суміші метанолу з бензолом, індикатор – тимоловий синій).

ВИСНОВКИ

Вперше здійснено синтез, вивчено будову, хімічні та біологічні властивості великої групи нових амідованих похідних 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, серед яких виявлені речовини з високою протитуберкульозною, діуретичною та анти tireoїдною активністю.

1. Спираючись на виявлені у попередніх дослідженнях структурно-біологічні закономірності за розробленими препаративними методиками цілеспрямовано синтезовані гетариламіди 1-гідрокси-3-оксо-6,7-дигідро-3*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти, 4-метоксифенілзаміщені хінолінкарбоксаміди та діазагетариламіди 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот.
2. Вивчені особливості перебігу реакції піримідин- та піразин-2-іламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот з бромом в льодяній оцтовій кислоті. Експериментально доведено і теоретично обґрунтовано утворення 5-бромпіримідинових похідних у першому випадку і 6-бромхінолонових у другому. Як виключення відмічені лише 1-*N*-алільні похідні, які незалежно від будови амідного залишку в умовах досліджуваної реакції гетероциклізуються у відповідні 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигідро-5*H*-оксазоло[3,2-*a*]хінолін-4-карбоксаміди.
3. Для підтвердження хімічної будови синтезованих речовин використані елементний аналіз, спектроскопія ЯМР ¹H і ¹³C, мас- і хроматомас-спектрометрія, ІЧ-спектроскопія та рентгеноструктурний аналіз. В результаті виявлені особливості просторової будови досліджуваного класу сполук, вивчена їх мас-спектрометрична поведінка, а також показано, що в розчині ДМСО-*d*₆ бензімідазол-2-іламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот утворюють амід-імідні суміші, тоді як у кристалі існують виключно в амідній формі.

4. Всі одержані сполуки піддані цілеспрямованому фармакологічному скринінгу на виявлення протитуберкульозної активності у гетариламідів 1-гідрокси-3-оксо-6,7-дигідро-3*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти та діазгетариламідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот; здатності посилювати сечовидільну функцію нирок у 4-метоксифенілзаміщених хінолінкарбоксамідів, а також антитиреоїдних властивостей у бензімідазол-2-іламідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Виявлені цікаві закономірності взаємозв'язку між структурою вивчених сполук та їх біологічною дією.
5. За результатами проведеного дослідження для подальших фармакологічних випробовувань як перспективний негормональний антитиреоїдний засіб рекомендовано бензімідазол-2-іламід 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти. Запропоновані методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту основної речовини в субстанції цієї сполуки, які можуть бути використані при підготовці методів контролю якості.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ukrainets I.V. 4-Hydroxy-2-quinolones 148. Synthesis and antitubercular activity of 1-hydroxy-3-oxo-6,7-dihydro-3*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-2-carboxylic acid *N*-*R*-amides / I.V. Ukrainets, A.A. Tkach, L.A. Grinevich // Chem. Heterocycl. Comp. – 2008. – Vol. 44, № 8. – P. 956-966. *(Особисто дисертантом здійснено синтез та проведено аналіз спектральних та біологічних досліджень)*.
2. Ukrainets I.V. 4-Hydroxy-2-quinolones 154. Pyrimidin-2-ylamides of 1-*R*-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids. Synthesis, structure, and properties / I.V. Ukrainets, A.A. Tkach, L.A. Grinevich, A.V. Turov, O.V. Bevz // Chem. Heterocycl. Comp. – 2009. – Vol. 45, № 5. – P. 567-579. *(Особисто дисертантом здійснено синтез та проведено аналіз біологічних досліджень)*.
3. Ukrainets I.V. 4-Hydroxy-2-quinolones 168. Synthesis, chemical and antitubercular properties of 1-*R*-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid pyrazin-2-ylamides / I.V. Ukrainets, L.A. Grinevich, A.A. Tkach, O.V. Bevz, S.V. Slobodzian // Chem. Heterocycl. Comp. – 2009. – Vol. 45, № 9. – P. 1058-1068. *(Особисто дисертантом здійснено синтез та проведено аналіз біологічних досліджень)*.
4. Shishkina S.V. Ethyl 5-[(1*H*-benzoimidazol-2-yl)aminocarbonyl]-4-hydroxy-2-methyl-6-oxo-1-propyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate–ethanol–methanol (4/2/1) / S.V. Shishkina, O.V. Shishkin, I.V. Ukrainets, A.A. Tkach, L.A. Grinevich // Acta Crystallographica Section E. – 2009. – Vol. 65. – P. o1984. *(Особисто дисертантом здійснено синтез)*.
5. Ukrainets I.V. 4-Hydroxy-2-quinolones 177. Study of a structure-diuretic activity relationship in a series of 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid *N*-*R*-amides / I.V. Ukrainets, N.L. Bereznyakova, L.A. Grinevich, V.E. Kuz'min, A.G. Artemenko // Chem. Heterocycl. Comp. – 2010. – Vol. 46, № 6. –

- Р. 699-710. (*Особисто дисертантом здійснено синтез та проведено аналіз біологічних досліджень*).
6. Ukrainets I.V. 4-Hydroxy-2-quinolones 191. Synthesis, tautomerism and biological activity of benzimidazol-2-ylamides of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids / I.V. Ukrainets, L.A. Grinevich, A.A. Tkach, O.V. Gorokhova, V.N. Kravchenko, G. Sim // Chem. Heterocycl. Comp. – 2010. – Vol. 46, № 11. – P. 1364-1370. (*Особисто дисертантом здійснено синтез та проведено аналіз біологічних досліджень*).
 7. Кристалічна будова піримідин-2-іламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот як фактор, що визначає їх протитуберкульозну активність / І.В. Українець, О.В. Моспанова, Л.О. Гріневич, О.В. Колісник // Медична хімія. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 68-72. (*Особисто дисертантом проведено аналіз результатів структурних досліджень*).
 8. Пат. України №93008. Бензімідазоліл-2-аміди 1R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, які виявляють антитиреоїдну активність // І.В. Українець, Л.О. Гріневич, А.О. Ткач, О.В. Горохова, В.М. Кравченко. – Заявл. 27.02.2009; Опубл. 27.12.2010. – Бюл. № 24. (*Дисертантом здійснено синтез*).
 9. Гріневич Л.О. Синтез та протитуберкульозна дія гетеріламідів 1-гідрокси-3-оксо-6,7-дигідро-3*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти / Л.О. Гріневич, О.В. Горохова, І.В. Українець // Тези доповідей “Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів”, Львів, 15-18 жовт. 2008 р. – Львів, 2008. – С. 176.
 10. Гріневич Л.А. Синтез и свойства пириимидин-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот / Л.А. Гріневич // VI Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, м. Харків, 3-6 черв. 2008 р. – Харків, 2008. – С. 54.
 11. Гріневич Л.А. Синтез и биологическая активность пиазрин-2-иламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот / Л.А. Гріневич, І.В. Українець, О.В. Бевз // Матеріали Української науково-практичної конференції, присвяченої пам'яті д. хім. н., проф. П.О. Петюніна (до 95-річчя з дня народження), Харків, 26 лютого 2009 р. – Харків, 2009. – С. 51.
 12. Grinevich L.A. Bromination of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids pyrazine-2-ylamides / L.A. Grinevich, O.V. Gorokhova, I.V. Ukrainets, T.V. Alexeeva, O.S Golovchenko // V International conference chemistry of nitrogen containing hetero-cycles: abstracts, Kharkov, oct. 5-9, 2009. – Vol. 2. – Kharkov, 2009. – P. P-195.
 13. Гріневич Л.О. Піримідин-2-іламідів 1R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот – потенційні протитуберкульозні засоби / Л.О. Гріневич, О.В. Бевз, І.В. Українець // Матеріали Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених “Актуальні питання створення нових лікарських засобів”, м. Харків, 23 квітня 2009 р. – Харків, 2009. – С. 6.
 14. Гріневич Л.А. Бензімідазол-2-иламиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Синтез и биологическая активность / Л.А. Гріневич, І.В. Українець, В.Н. Кравченко, А.А. Ткач // Международный

симпозиум “Advanced Science in Organic Chemistry”: тез. докл., Мисхор, 21-25 июня 2010 г. – Москва, 2010. – С. 54.

15. Bereznyakova N.L. The study of the “structure – diuretic activity” relationship in the range of 4-R-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids p-methoxy-anilides / N.L. Bereznyakova, I.V. Ukrainets, L.A. Grinevich, V.Ye. Kuz'min // Труды 4 Международной конференции "Современные аспекты химии гетероциклов", посвященной 95-летию проф. А.Н. Коста, Санкт-Петербург, 2–6 августа 2010 г. – Москва, 2010. – С. 384-385.

Гриневич Л.О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості N-R-амідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія і фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2013.

Робота присвячена цілеспрямованому пошуку нових біологічно активних речовин в ряду 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів та їх похідних. Запропоновані препаративні способи одержання і здійснено синтез означених сполук. Для підтвердження їх будови використані елементний аналіз, спектроскопія ЯМР ^1H і ^{13}C , мас-спектрометрія, ІЧ-спектроскопія, поляриметрія та рентгеноструктурний аналіз. Вивчені протитуберкульозні, діуретичні та антиуреїдні властивості синтезованих речовин, що дало змогу виявити важливі закономірності взаємозв'язку “структура – біологічна дія” та рекомендувати для подальшого дослідження бензімідазол-2-іламід 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти як новий перспективний негормональний антиуреїдний засіб.

Ключові слова: 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти, аміди, синтез, РСА, протитуберкульозна активність, діуретики, антиуреїдна дія.

Гриневич Л.А. Синтез, физико-химические и биологические свойства N-R-амидов 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. – На правах рукопису.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2013.

Работа посвящена целенаправленному поиску новых биологически активных соединений в ряду 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов и их производных.

При выполнении синтетической части работы предложены препаративные способы получения, использованные в синтезе нескольких различных серий веществ указанного класса: гетариламидов трициклической 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты, 4-метоксифенил-

замещенных хинолинкарбоксамидов и диазагетариламидами бициклических 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот.

С помощью РСА показано, что с переходом от гетариламидами 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты к пиридохинолоновым аналогам действительно наблюдается прогнозируемая конформационная перестройка молекулы. Однако на противотуберкулезных свойствах это практически не отражается, на основании чего сделан вывод о том, что 1-*N*-алкильные заместители, тригидропиррольный или тетрагидропиридиновый фрагменты соответствующих хинолинкарбоксамидов не принимают прямого участия в связывании с биологической мишенью.

Изучение влияния различных *N*-метоксифенилзамещенных хинолинкарбоксамидов на мочевыделительную функцию почек показало, что *N*- или *C*-метилирование амидных фрагментов соответствующих анилидов и бензиламидами 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты приводит к полной утрате диуретической активности; на силу мочегонного эффекта 4-метоксианилидов галогензамещенных в бензольной части молекулы 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот влияют природа галогена и его положение, тогда как замена 4-ОН-группы на хлор на активности практически не отражается; заместители в положении 1 хинолонового ядра способны существенно изменять диуретические свойства исследуемого класса веществ; экспериментально доказано, что кислотность исходных хинолинкарбоновых кислот не связана со способностью полученных на их основе 4-метоксифенилзамещенных амидов вызывать диурез.

С помощью комплекса спектральных методов анализа доказано, что в ледяной уксусной кислоте пиримидин-2-иламиды 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот молекулярным бромом бромруются в положение 5 пиримидинового ядра, тогда как в случае изомерных им пиразин-2-иламидов электрофильной атаке подвергается положение 6 хинолонового фрагмента. На основании детального изучения спектров ЯМР ^1H показано, что причиной столь существенной разницы в реакционной способности таких близких по структуре веществ является значительное снижение нуклеофильности потенциальных реакционных центров пиразинового ядра по сравнению с пиримидиновыми и хинолоновыми. Исключение составляют только 1-*N*-аллильные производные, которые независимо от строения амидного остатка при взаимодействии с бромом всегда в первую очередь легко гетероциклизуются в соответствующие 2-бромметил-5-оксо-1,2-дигидро-5*H*-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоксамиды.

Для подтверждения строения синтезированных соединений использованы элементный анализ, спектроскопия ЯМР ^1H ^{13}C , масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, поляриметрия и рентгеноструктурный анализ. При этом выявлены особенности пространственного строения и масс-спектрометрическое поведение исследуемого ряда соединений. В частности показано, что бензимидазол-2-иламиды 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-кар-

боновых кислот в растворе образуют амид↔имидные таутомерные смеси, а в кристалле существуют исключительно в виде амидных форм.

Проведенные фармакологические испытания позволили выявить среди диазагетариламидов 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот вещества с высокой противотуберкулезной активностью (МИК 0.39-0.78 мкг/мл), а также практически нетоксические соединения, способные эффективно снижать в сыворотке крови уровень тиреоидных гормонов.

По результатам проведенного исследования для дальнейших углубленных биологических испытаний в качестве нового перспективного негормонального антитиреоидного средства рекомендован бензимидазол-2-иламид 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты. Для идентификации основного вещества в субстанции предложены ИК-спектрокопия и химические реакции: железа (III) хлорид (красное окрашивание), реактив Драгендорфа (оранжево-красный осадок). Чистоту контролируют методом тонкослойной хроматографии. Количественное содержание определяют методом алкалометрического титрования в неводной среде (растворитель ДМФА, титрант – раствор NaOH в смеси метанола с бензолом, индикатор – тимоловый синий).

Ключевые слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновые кислоты, амиды, синтез, PCA, противотуберкулезная активность, диуретики, антитиреоидное действие.

Grinevich L.A. Synthesis, physical, chemical and biological properties of 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids N-R-amides. – Manuscript.

The thesis for Candidate Degree in Pharmacy, Speciality 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – National University of Pharmacy, Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkiv, 2013.

The paper deals with the purposeful search of new biologically active substances in the range of 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamides and their functional derivatives. The preparatory methods for their obtaining have been offered and the synthesis of the compounds mentioned has been carried out. To confirm the structure of the compounds obtained elemental analysis, spectroscopy NMR ^1H and ^{13}C , mass spectrometry, IR-spectroscopy, polarimetry and X-ray diffraction analysis have been used. Antituberculosis, diuretic and antithyroid properties of the synthesized substances have been researched. Relationship “structure – biological activity” were found and benzimidazol-2-ylamide of 1-*R*-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid as a new perspective non-hormonal antithyroid drug recommend for further research.

Keywords: 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids, amides, synthesis, X-ray diffraction analysis, antitubercular activity, diuretics, antithyroid action.