

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КРИВАНИЧ ОЛЬГА ВАЛЕРІЇВНА

УДК 54.057:547.831.9

**СИНТЕЗ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВІ
4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-
КАРБОКСАМІДІВ**

15.00.02 – фармацевтична хімія і фармакогнозія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук**

Харків – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства 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 відділу синтезу фізіологічно активних сполук

доктор фармацевтичних наук, професор
КОВАЛЕНКО СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри органічної і біоорганічної хімії

Захист відбудеться « 2 » квітня 2015 року о 10-00 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 у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий « » лютого 2015 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

В.А. Георгіянци

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Одним із напрямків розвитку фармацевтичної галузі України є імпортозаміщення, що в свою чергу вимагає запровадження у виробництво не тільки генеричних, а й оригінальних лікарських засобів. Найпоширенішим шляхом пошуку нових біологічно активних молекул є хімічна модифікація структури інгредієнтів відомих лікарських засобів, що дозволяє поліпшити їх фармакологічні властивості або досягти нових ефектів.

На кафедрі фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету вже протягом тривалого часу проводяться такі дослідження в ряду похідних 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, серед яких виявлені біологічно активні речовини з високою протитуберкульозною, протимікробною, місцевоанестезуючою, антитиреоїдною та іншими видами фармакологічної активності. Цікавим став факт наявності у заміщених 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот анальгетичної та антигіпоксичної дії. Останній вид активності є дуже актуальним та на сьогодні вельми затребуваним, до того ж вітчизняні антигіпоксанти на фармацевтичному ринку є відсутніми.

З огляду на це запланований нами цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду похідних 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів може виявити нові перспективні субстанції з потенційною антигіпоксичною та іншими видами активності, що може сприяти розширенню асортименту оригінальних вітчизняних ліків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій» (номер державної реєстрації 0103U000475, 0114U000943) та планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України.

Мета і задачі дослідження. Метою дисертаційної роботи є цілеспрямований синтез нових біологічно активних речовин в ряду заміщених 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот та їх похідних.

Для досягнення зазначеної мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- запланувати структури для цілеспрямованого синтезу;
- розробити препаративні способи одержання і здійснити синтез естерів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот;
- запропонувати ефективні методи синтезу амідованих похідних 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот;
- підтвердити будову одержаних сполук та вивчити їх фізико-хімічні властивості;
- провести біологічний скринінг синтезованих речовин та дослідити вплив зміни хімічної будови на фармакологічну активність;

– у разі виявлення речовин, перспективних для подальших поглиблених фармакологічних випробувань, розробити методики контролю їх якості.

Об'єкт дослідження – синтез та дослідження заміщених 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот та їх похідних.

Предмет дослідження – методи синтезу заміщених 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, їх естерів та N-R-амідів, встановлення структури отриманих речовин фізико-хімічними методами, виявлення зв'язку «будова-фармакологічна дія».

Методи дослідження. Органічний синтез, спектральні методи визначення будови хімічних сполук (спектроскопія ЯМР), рентгеноструктурний аналіз, статистичні методи обробки результатів експериментальних досліджень, вивчення антигіпоксичної та аналгетичної активності з використанням стандартних методик, фармакопейні методи аналізу речовин органічної природи.

Наукова новизна одержаних результатів. У процесі виконання експериментальної частини дисертації здійснено синтез понад 80 нових речовин – не описаних у літературі похідних діалкіламіноалкіл-; алкіл-; арилалкіл-; арил- та піридиламідів 1-R-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, структура яких підтверджена даними спектроскопії ЯМР ^1H , елементного аналізу, а в окремих випадках – рентгеноструктурним аналізом. При цьому запропоновано нові ефективні методики синтезу як ключових інтермедіатів, так і кінцевих продуктів.

Розроблено методику одержання етилових естерів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислот шляхом ацилювання відповідних ароматичних амінів моноетиловим естером малонової кислоти з використанням як конденсуючого агенту *N,N'*-дициклогексилкарбодііміду. Експериментально доведено необхідність застосування певного порядку змішування реагентів та витримування температурного режиму реакційної суміші для уникнення утворення небажаної домішки *N,N'*-дициклогексилбарбітурової кислоти.

У ході виконання експерименту досліджено поведінку амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти у реакції з бромом і доведено, що з еквімолярною кількістю бром утворюються оксазолохінолони, а надлишкова кількість бром утворює електрофільного заміщення в амідному залишку. Вивчено особливості просторової будови утвореного 5-бром-2-метоксибензиламіду 2-бромометил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигідро-5H-оксазоло[3,2-*a*]хінолін-4-карбонової кислоти.

Вивчено антигіпоксичну та аналгетичну активність нових синтезованих речовин. За результатами фармакологічних досліджень виявлено перспективну сполуку з антигіпоксичною дією – гідрохлорид 3-морфолін-4-ілпропіламіду 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти.

Наукова новизна результатів дослідження підтверджена 2 патентами України на винахід.

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблені препаративні методики одержання та здійснено синтез нових біологічно активних речовин: естерів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот та N-R-амідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідро-

хінолін-3-карбонової кислоти з потенційними антигіпоксичними та анальгетичними властивостями.

Виявлені закономірності зв'язку «хімічна структура – біологічна дія», які становлять інтерес для подальшого цілеспрямованого синтезу антигіпоксантів та анальгетиків.

Для поглибленого вивчення як новий потенційний антигіпоксичний засіб рекомендовано гідрохлорид 3-морфолін-4-ілпропіламіду 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти. Розроблено методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту діючої речовини в субстанції, які можна використати при розробці методик контролю якості лікарського засобу.

Результати проведених досліджень впроваджено у наукову та навчально-методичну роботу кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри фармацевтичних дисциплін Ужгородського національного університету, кафедри фармацевтичної хімії та фармакогнозії ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедри органічної і біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Аналіз і систематизація літературних даних, а також основний об'єм синтетичних експериментальних досліджень виконані особисто автором. Постановка завдань, обговорення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків здійснені за участю наукового керівника. Рентгеноструктурні дослідження проведені у співпраці з канд. хім. наук, науковим співробітником С. В. Шишкіною (НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків, Україна). 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 VII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє» (Харків, 2010 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених, присвяченій 140-річчю з дня народження доктора фармацевтичних та хімічних наук, професора М.О. Валяшка «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2011 р.); Всеросійській науковій конференції з міжнародною участю «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2011 р.); Науково-практичній конференції «Биологически активные вещества: фундаментальное и прикладное вопросы получения и применения» (Новий Світ, 2011 р.); Четвертій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011 р.); X Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2012 р.); VI Міжнародній конференції «Chemistry of nitrogen containing heterocycles» (Харків, 2012 р.).

Публікації. За темою дисертаційних досліджень опубліковано 16 наукових праць, з яких 7 статей у фахових виданнях, 2 патенти України на винахід, 7 тез доповідей на з'їздах та науково-практичних конференціях різних рівнів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 144 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 3 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел. Обсяг основного тексту дисертації складає 114 сторінок друкованого тексту. Роботу ілюстровано 18 таблицями, 12 схемами та 10 рисунками. Список використаних джерел містить 199 найменувань, з них 139 кирилицею та 60 латиницею.

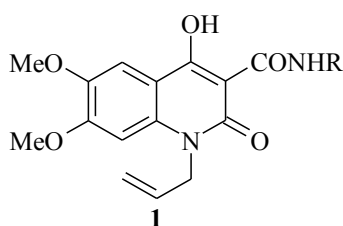
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Розділ 1 – “Антигіпоксичні лікарські засоби” – присвячено аналізу та узагальненню літературних даних щодо відомих на сьогодні речовин, які підвищують стійкість організму до нестачі кисню. Обмежена номенклатура даних лікарських засобів і наявність побічних ефектів є передумовою пошуку синтетичних антигіпоксиків серед речовин різноманітних хімічних класів, які б максимально відповідали сучасним вимогам до ефективності та безпеки. Показано, що практичне застосування в медицині знайшли здебільшого препарати гетероциклічної будови – похідні піридину, тіазолу, бензімідазолу, триазолу, пурину та хіноліну. Зокрема, антигіпоксична активність виявлена у похідних 1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти. Тому, перспективним є подальший цілеспрямований пошук речовин з антигіпоксичними властивостями в цьому ряду сполук.

Розділ 2. Планування експерименту та синтез естерів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот

Одним із розповсюджених способів вдосконалення фармацевтичних або фармакологічних властивостей біологічно активної речовини є цілеспрямоване внесення в його будову незначних структурних змін.

Підґрунтям для наших експериментальних досліджень стали результати фармакологічного скринінгу синтезованих в НФаУ діалкіламіноалкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти **1**, а саме виявлення високої антигіпоксичної та анальгетичної активності у даних сполук.



Для подальшого вивчення біологічної активності похідних 4-гідроксихінолонів-2 доцільно було здійснити хімічну модифікацію сполуки **1**. Раціонально було розпочати з видалення з базової молекули 1-N-алільного замісника.

Звичайний і вже добре вивчений синтез незаміщених естерів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, які використовуються в синтезі біологічно активних сполук широкого спектра дії, полягає в ацилюванні антранілатів **2** етоксималонілхлоридом **3** з наступною циклізацією утворених при цьому етилових естерів 2-алкоксикарбоніл-малонанілових кислот **4** в умовах реакції Дікмана (схема 1).

Незважаючи на простоту виконання та задовільні виходи кінцевих продуктів, дана синтетична схема має один суттєвий недолік – використання етоксималонілхлориду. Висока вартість цього ацилхлориду, а також хімічна

нестійкість при одержанні та зберіганні, знижують ефективність його використання.

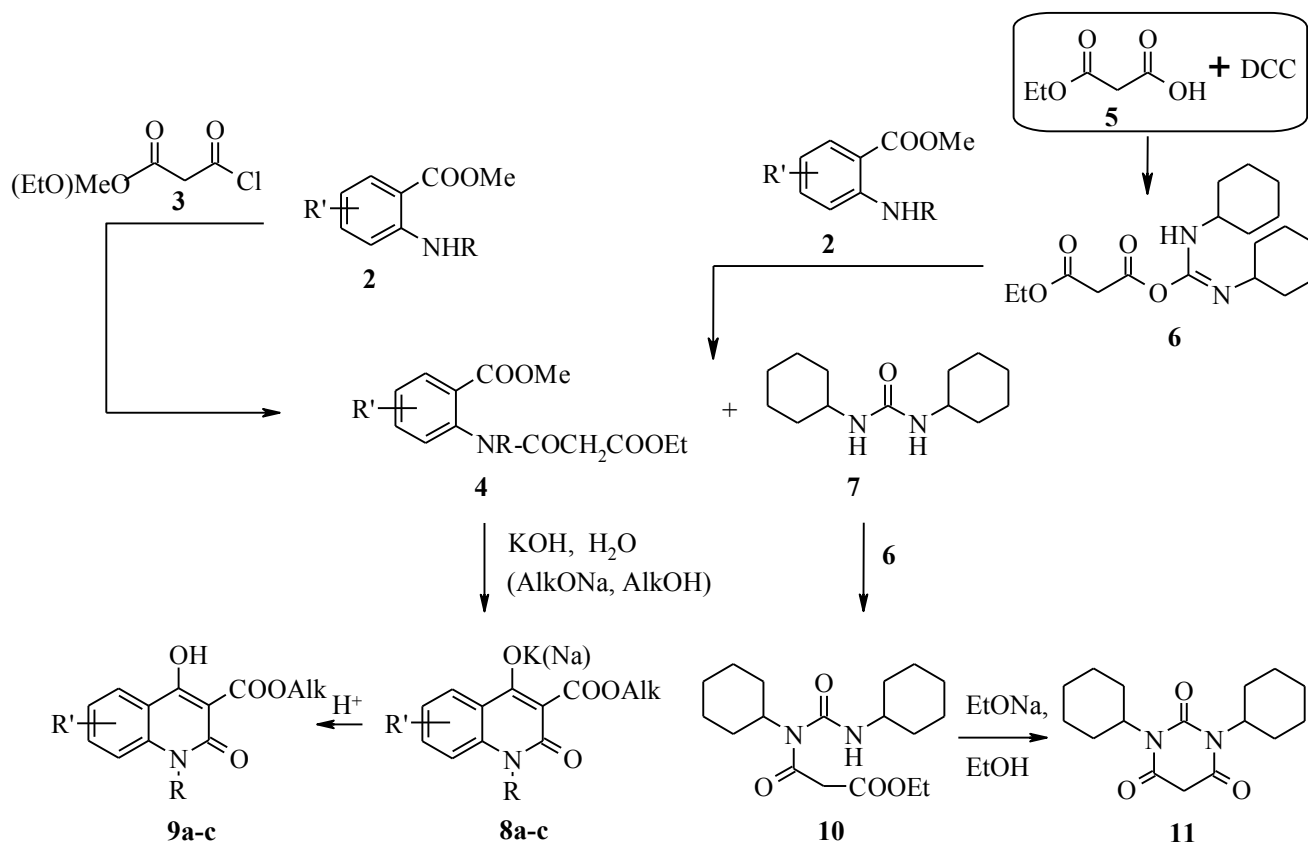


Схема 1 Синтез естерів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

Більш стійким напівпродуктом синтезу етоксималонілхлориду є моноетиловий естер маленової кислоти **5** – доступна речовина, при отриманні та зберіганні якого проблем не виникає. Виходячи з цього, доцільним є активування карбонільного атому карбону кислоти **5** проводити не шляхом перетворення її в хлорангідрид, а іншими методами.

N,N'-дициклогексилкарбодіїмід (DCC) – доступний конденсуючий агент, який не потребує спеціальної підготовки розчинників. Тому його застосування для активування кислоти **5** виглядає досить перспективним. Як відомо, при взаємодії з кислотами *N,N'*-дициклогексилкарбодіїмід перетворює карбоксильну групу в активований естер типу **6** (*O*-ацилізосечовину), який далі в м'яких умовах реагує з амінами, утворюючи відповідні аміді з виходами 70-100%.

Проведені дослідження на прикладі метилових естерів антранілових кислот **2** показали, що в присутності *N,N'*-дициклогексилкарбодіїмиду вони дійсно легко ацилюються моноетилмалонатом **5** з високими виходами. Характерний недолік методу – забруднення продуктів реакції домішками *N,N'*-дициклогексилсечовини **7**, яку буває важко відокремити повністю – у даному випадку вдається усунути на наступних стадіях синтезу. Після гетероциклізації анілідів **4** утворюються 4-*O*-калієві або натрієві солі 4-гідрокси-2-оксо-3-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолінів

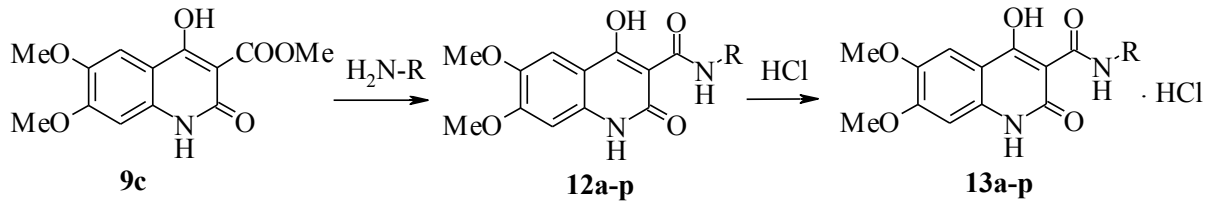
8, які на відміну від *N,N'*-дициклогексилсечовини **7** розчинні у воді, що дозволяє розділити ці речовини без будь-яких перешкод. Наступне підкислення водних розчинів солей **8** дає цільові етилові естери хінолін-3-карбонових кислот **9** з виходами не менш 90% у перерахунку на вихідні метилантранілати **2**, тоді як при використанні етоксималонілхлориду виходи в середньому складають близько 65%. Крім того, дослідження чистоти синтезованих естерів **9** методом ВЕРХ показало, що навіть без додаткової очистки вміст домішок в них не перевищує 1%.

Таким чином, існують всі підстави рекомендувати модифікований нами спосіб одержання естерів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти як препаративний. Слід все ж таки відзначити, що використання похідного маленової кислоти, як ацилюючого агента, тягне за собою можливість утворення ще однієї специфічної домішки. Активований естер **6** здатний реагувати не тільки з амінами, але й з *N,N'*-дициклогексилсечовиною **7**, утворюючи при цьому *N*-ацилсечовину **10**, яка в присутності етилату натрію в безводному етанолі циклізується в *N,N'*-дициклогексилбарбітурову кислоту **11**. Подібно цільовим естерам 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти **9**, цей продукт легко розчинний у водних лугах, але не розчинний в кислотах, у результаті чого позбутися від нього важче, ніж від *N,N'*-дициклогексилсечовини **7**.

Зрозуміло, що для формування *N,N'*-дициклогексилбарбітурової кислоти **11** потрібні умови, які практично реалізуються при синтезі 6,7-диметоксизаміщеного естеру **9c** (естерна конденсація діестерів **4**, отриманих на основі заміщених в ароматичному ядрі антранілових кислот, можлива лише в безводному середовищі). При отриманні 1-*N*-метилзаміщеного естеру **9b** не обов'язкові безводні умови. Відповідно, на чистоту цільового продукту ця побічна реакція впливати вже не може, оскільки *N*-ацилсечовина **10** у водному розчині калію гідроксиду неминуче гідролізується до *N,N'*-дициклогексилсечовини **11** і маленової кислоти. Тим не менше, на кінцевих виходах протікання такої реакції, безумовно, позначається негативно і для її подолання слід застосовувати певний порядок змішування реагентів. У даному випадку до розчину антранілату **2** і *N,N'*-дициклогексилкарбодііміду в хлористому метилені повільно додають моноетиловий естер маленової кислоти **5**, уникаючи тим самим великої концентрації ацилюючого агента. По-друге, враховуючи екзотермічність реакції, небажане допускання сильного підвищення температури реакційної суміші, що досягається ефективним перемішуванням і відповідним охолодженням. По-третє, якщо кінцеву стадію синтезу, тобто гетероциклізацію з якихось причин передбачається проводити в безводному середовищі, то слід використовувати еквімолярні кількості реагентів, хоча звичайно застосовують 10%-вий надлишок *N,N'*-дициклогексилкарбодііміду і кислоти. Дотримання цих нескладних у виконанні рекомендацій дозволяє уникати утворення вкрай небажаної домішки *N,N'*-дициклогексилбарбітурової кислоти **11** і проводити синтез цільових етилових естерів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти більш ефективно.

Розділ 3. Амідовані похідні 1-R-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Синтез, хімічні перетворення та біологічна активність

Цікаві у якості потенційних антигіпоксантив діалкіламіноалкіламіди та їх гідрохлориди 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти синтезували амідуванням метилового естеру **9c** відповідними первинними амінами в киплячому етанолі з наступним перетворенням одержаних амідів-основ (**12a-p**) у гідрохлориди (**13a-p**) обробкою розчином газоподібного хлороводню у пропанолі-2 (схема 2).



13 a R = 2-діетиламіноетил; **b** R = 2-(тетрагідро-1H-пірол-1-іл)етил; **c** R = 2-етиламіноетил;
d R = 2-(2-гідроксиетиламіно)етил; **e** R = 2-диметиламіноетил; **f** R = 2-метилбутиламіноетил;
g R = 2-дипропіламіноетил; **h** R = 2-піперидин-1-ілетил; **i** R = 2-піперазин-1-ілетил;
j R = 2-морфолін-4-ілетил; **k** R = 3-амінопропіл; **l** R = 3-диметиламінопропіл;
m R = 3-діетиламінопропіл; **n** R = 3-піперидин-1-ілпропіл; **o** R = 3-морфолін-4-ілпропіл;
p R = 3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропіл

Схема 2 Синтез гідрохлоридів діалкіламіноалкіламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот

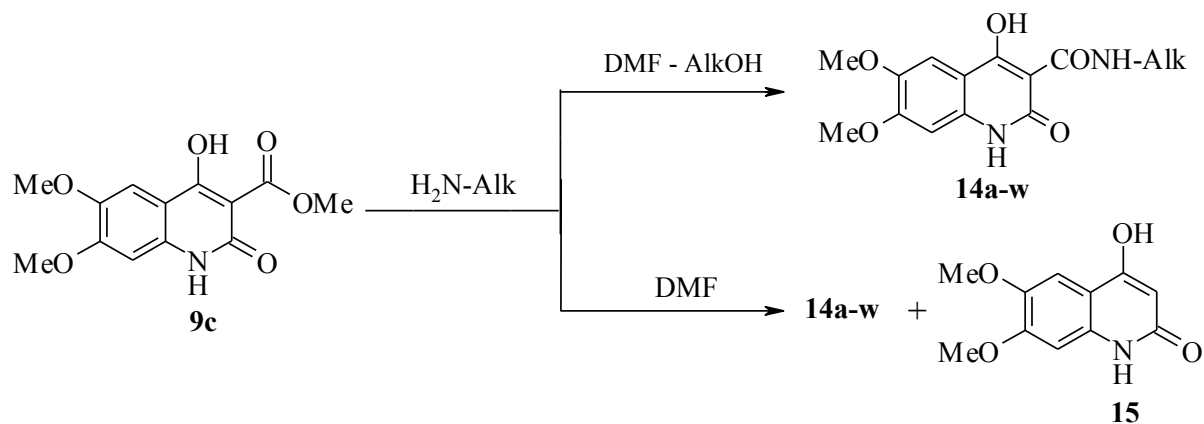
Для підтвердження структури синтезованих гідрохлоридів **13a-p** використані елементний аналіз та спектроскопія ЯМР ^1H , які дають досить повне уявлення про будову синтезованих речовин. Так, протони 4-ОН-груп як загальний фрагмент для усіх сполук 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолінів у спектрах ЯМР ^1H проявляються вузькими синглетами інтенсивністю 1H у слабому полі, що характерне для енолів (17,14-16,49 м.ч.).

Протони хінолінового ядра ізольовані один від одного і суттєво відрізняються магнітними властивостями. Тому їх сигнали також мають вигляд добре розділених синглетів, але вже в ароматичній області спектру. І навпаки, оточення метоксигруп у силу структурних особливостей амідів **13a-p** виявляється досить подібним. Як результат, спостерігаються доволі близькі, але все ж таки помітні значення їх резонансних частот.

Більшість функціональних груп карбоксамідних фрагментів у спектрах ЯМР ^1H проявляються дещо складнішими сигналами, зосередженими у сильному полі на дуже короткому відрізку. Тим не менш, інтегральна інтенсивність і мультиплетність кожного з сигналів дозволяють ідентифікувати без особливих проблем всі протони, що входять до їх складу.

З метою подальшого пошуку сполук зі знеболновальними властивостями аналогічно одержані алкіламіди 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти **14a-w** (схема 3). Разом з тим слід відзначити, що погана розчинність цих сполук та вихідного естеру **9c** в етанолі зумовлює необхідність застосування більш потужного розчинника, наприклад киплячого

ДМФА. Однак, за таких умов, окрім цільових алкіламідів **14a-w** утворюється певна кількість специфічної домішки 4-гідрокси-6,7-диметокси-1H-хінолону **15**, який ідентифікували за характеристичним синглетом, обумовленим протоном Н-3 при 5.59 м.ч. в спектрах ЯМР ^1H неочищених продуктів (рис. 1).



14 a R = Me; **b** R = Et; **c** R = All; **d** R = Pr; **e** R = *i*-Pr; **f** R = Bu; **g** R = *i*-Bu; **h** R = C₅H₁₁; **i** R = *i*-C₅H₁₁; **j** R = C₆H₁₃; **k** R = C₇H₁₅; **l** R = C₈H₁₇; **m** R = C₉H₁₉; **n** R = C₁₀H₂₁; **o** R = C₁₁H₂₃; **p** R = C₁₂H₂₅; **q** R = 2-(CH₂)₂OH; **r** R = 3-(CH₂)₃OH; **s** R = 3-(CH₂)₃OMe; **t** R = 3-(CH₂)₃OPr-*i*; **u** R = *cyclo*-C₃H₅; **v** R = *cyclo*-C₅H₉; **w** R = *cyclo*-C₆H₁₁

Схема 3 Синтез алкіламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот

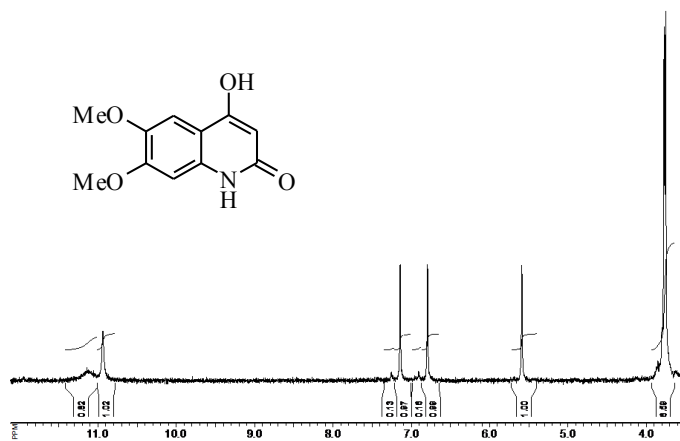


Рис. 1 Спектр ЯМР ^1H 4-гідрокси-6,7-диметокси-1H-хінолін-2-ону (**15**)

Уникнути цього небажаного процесу вдалося досить просто – проведенням амідуювання за більш низької температури (80-100°C) або здійсненням реакції в киплячому змішаному розчиннику, який містив окрім ДМФА близько 15 % метанолу.

Взаємодія 4-гідроксихінолонів-2 з бромом часто призводить до формування нових гетероциклів. Як приклад можна навести досліджене раніше в НФаУ бромовання 1-*N*- або 3-*C*-алілзаміщених похідних, яке перебігає як галогеноциклізація в оксазоло- або фуорохінолони відповідно. Цікавим було вивчити як відобразиться на даній реакції розділення алільного і хінолонового фрагментів карбамідною групою. Як виявилось, після додавання еквівалентної кількості молекулярного броду до розчину аліламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-

оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**14c**) у льодяній оцтовій кислоті буре забарвлення зникає практично миттєво (схема 4).

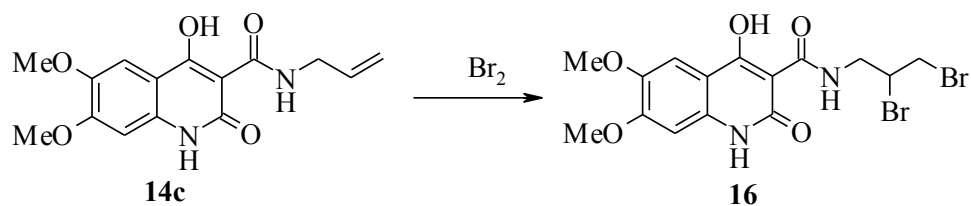


Схема 4 Бромовання аліламіду 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**14c**)

Після розведення реакційної суміші водою був виділений безбарвний продукт, спектр ЯМР ^1H (рис. 2) якого свідчить про те, що всі зміни стосувалися виключно алільної частини молекули. Інакше кажучи, наявність карбамідного містка між алільною групою та 4-гідроксихінолін-2-оновим ядром блокує можливість перебігу реакції за типом галогеноциклізації. У результаті бромовання проходить як класичне приєднання галогену до олефінового зв'язку та закінчується утворенням 2,3-дибромпропіламіду 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти **16**.

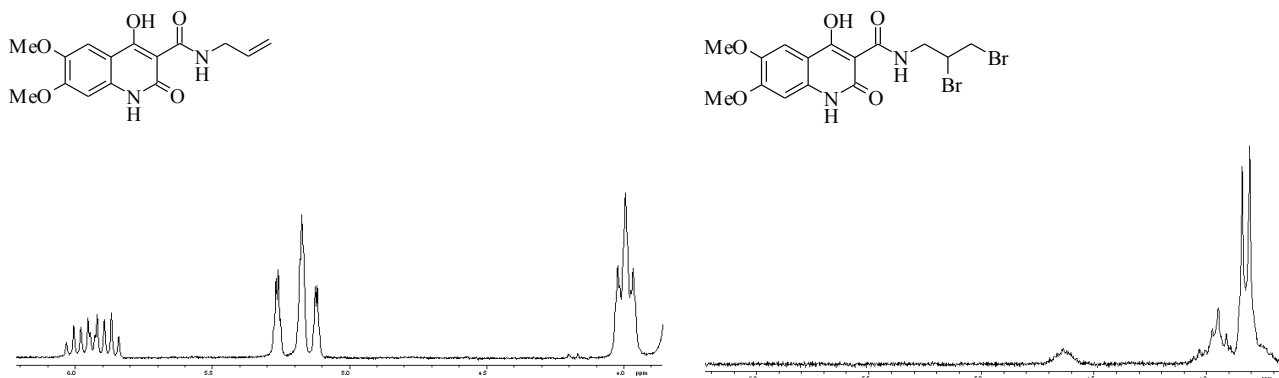
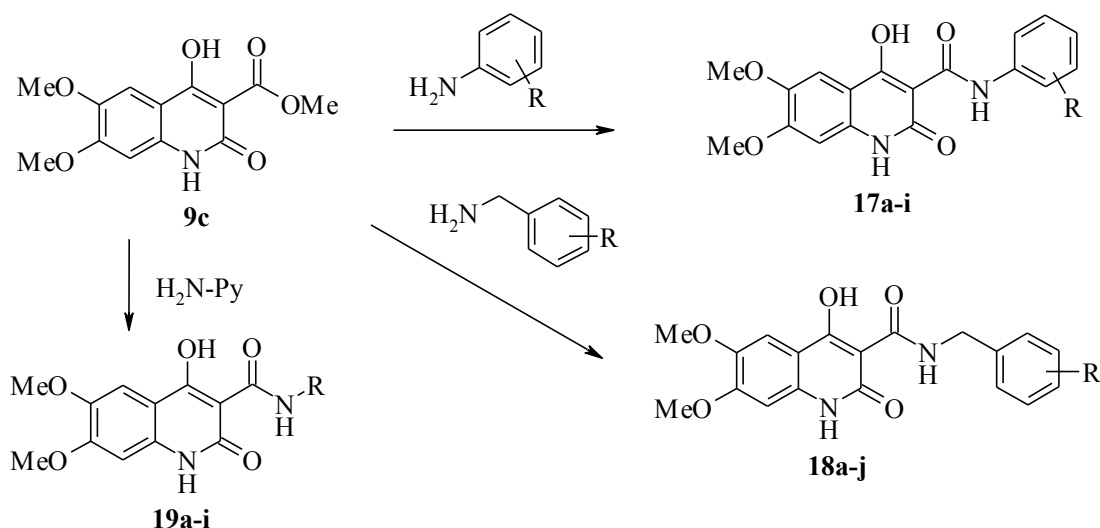


Рис. 2 Фрагменти спектрів ЯМР ^1H алкіламідних залишків аліламіду (**14c**) та 2,3-дибромпропіламіду (**16**)

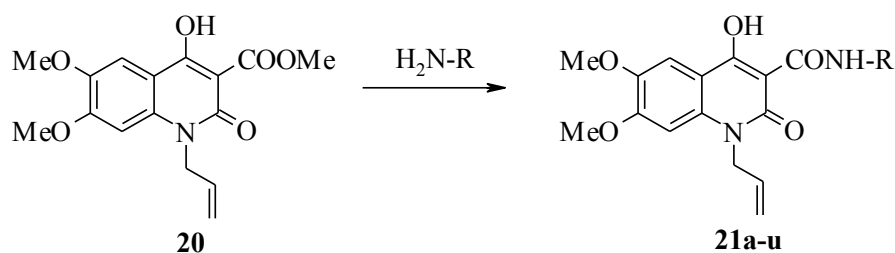
Наступним кроком наших досліджень стала модифікація базової структури **1** одночасно за двома напрямками – видалення N-алільного замісника та заміна N-діалкіламіноалкіламідних груп арил-, бензил- та гетерильними фрагментами. Для цього здійснено синтез серії відповідних амідів **17-19** (схема 5). Слід відмітити, що бензіламіди **18a-j** отримані аналогічно сполукам **14a-w**. Для запобігання утворення небажаної домішки хінолону **15**, амідування анілінами або амінопіридинами за запропонованою нами раніше методикою проводили в присутності невеликої кількості ДМФА (1-3 мл на 0,01 моль) та підтримували температуру реакційної суміші до 120 °С, хоча тривалість реакції при цьому збільшувалась від звичайних 2-5 до 30 хвилин.



- 17:** a R=H; b R=2-F; c R=3-F; d R=4-F; e R=2-Cl; f R=3-Cl; g R=3-Br; h R=2-Br-4-Me; i R=2-CF₃
18: a R=H; b R=2-F; c R=4-F; d R=2-Cl; e R=4-Cl; f R=4-Me; g R=2-OMe; h R=4-OMe;
 i R=3,4-(OMe)₂; j R=3-O-CH₂-O-4
19: a R = Py-4-іл; b R = Py-3-іл; c R = Py-2-іл; d R = 3-MePy-2-іл; e R = 4-MePy-2-іл;
 f R = 5-MePy-2-іл; g R = 6-MePy-2-іл; h R = піколіл-2; i R = піколіл-4

Схема 5 Синтез анілідів, бензиламідів, піридиламідів і піколіламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

Ще однією спробою оптимізувати структуру **1** стало перетворення тільки амідної частини – в результаті синтезовані арил(гетарил)алкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти **21a-u**. Добра розчинність в спиртах вихідного метилового естеру 1-алілхінолін-3-карбонової кислоти **20** дозволяє проводити його амідування арил(гетарил)алкіламінами у відносно м'яких умовах, які повністю унеможливають термічне розкладання, характерне для заміщених в бензольній частині молекули хінолін-3-карбоксілатів (схема 6).



- 21 a** R = бензил; **b** R = 2-F-бензил; **c** R = 4-F-бензил; **d** R = 2-Cl-бензил; **e** R = 4-Cl-бензил;
f R = 4-Me-бензил; **g** R = 2-MeO-бензил; **h** R = 4-MeO-бензил; **i** R = 3,4-(MeO)₂-бензил;
j R = піпероніл; **k** R = фурфуріл; **l** R = тетрагідрофурфуріл; **m** R = піколіл-2; **n** R = піколіл-3;
o R = піколіл-4; **p** R = 1-Ph-етил; **q** R = 2-Ph-етил; **r** R = 2-(4-ClC₆H₄)-етил;
s R = 2-(4-MeOC₆H₄)-етил; **t** R = 2-(3,4-(MeO)₂C₆H₃)-етил; **u** R = 3-Ph-пропіл

Схема 6 Синтез арил(гетарил)алкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти **21a-u**

Наявність N-алільного замісника обумовлює ще один варіант модифікації базової молекули **1**, а саме здатності легко утворювати додатковий цикл в реакції з бромом. Нами на прикладі 2-метоксибензиламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-

диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти **21g** встановлено, що подібно до алкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, при додаванні еквівалентної кількості молекулярного бром у льодяній оцтовій кислоті відбувається галогеноциклізація у відповідний 2-бромометил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигідро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хінолін-4-карбоксамід **22** (схема 7), що підтверджено за характерними змінами спектрів ЯМР ^1H (рис. 3).

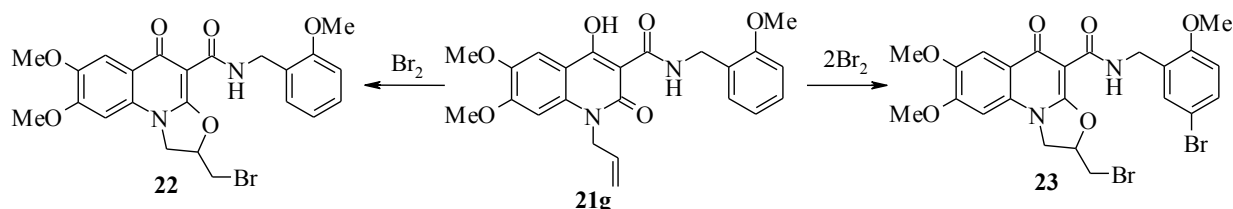


Схема 7 Реакція 2-метоксибензиламіду 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**21g**) з бромом

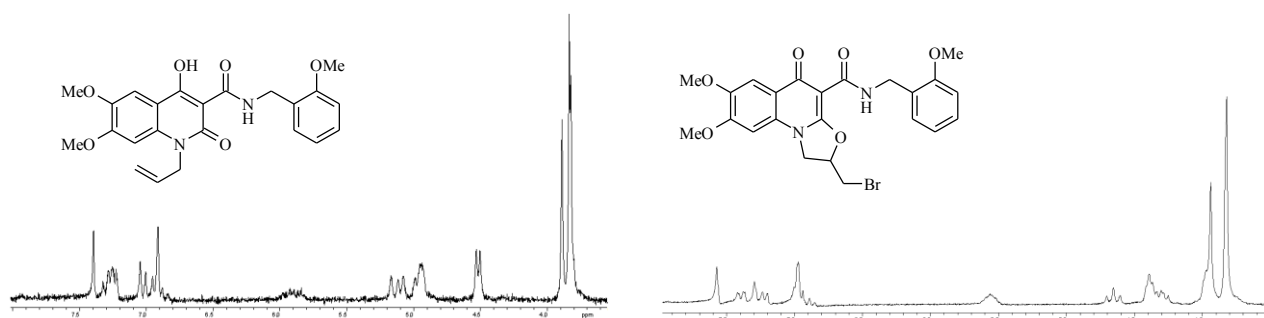


Рис. 3 Фрагменти спектрів ЯМР ^1H сполуки **21g** та 2-метоксибензиламіду 2-бромометил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигідро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хінолін-4-карбонової кислоти (**22**)

Алкіламіди **1** з подвійним надлишком бром утворюють оксазоло[3,2-*a*]хінолінію триброміди. В той же час, спектр ЯМР ^1H сполуки **23**, що утворилась в результаті реакції 2-метоксибензиламіду **21g** з подвійним надлишком бром вказує, що у даному випадку після галогеноциклізації відбувається і бромовання ароматичного кільця бензольного фрагменту (рис. 4).

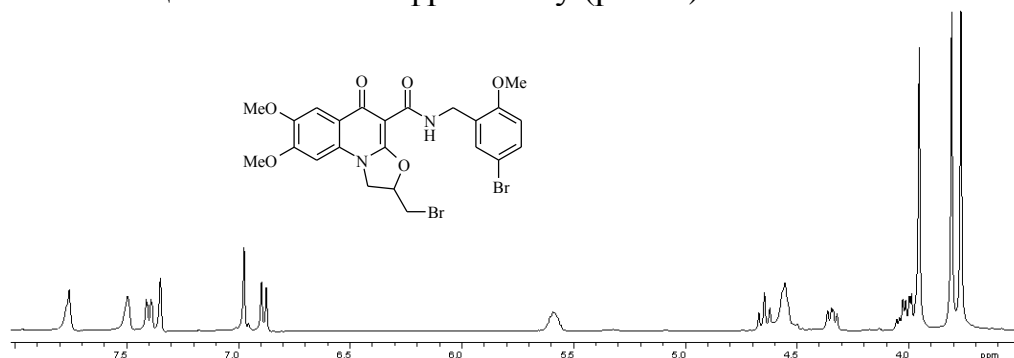


Рис. 4 Фрагмент спектру ЯМР ^1H 5-бром-2-метоксибензиламіду 2-бромометил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигідро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хінолін-4-карбонової кислоти (**23**)

Для встановлення положення атому бром у бензольному фрагменті 5-бром-2-метоксибензиламід 2-бромометил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигідро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хінолін-4-карбонової кислоти **23** застосовували спектроскопію ЯМР, зокрема ядерний ефект Оверхаузера (ЯЕО) (рис. 5). Звертає на себе увагу мультиплетність сигналів, що знаходяться в ароматичній області спектра: спостерігаються три синглети (7.78, 7.51 і 6.98 м.ч.) і два дублети (7.41 і 6.88 м.ч.). Після виключення двох синглетів, обумовлених протонами хінолонового ядра, для бензильного фрагмента залишаються один синглет і два дублети, що суттєво спрощує задачу, оскільки така комбінація сигналів повністю виключає теоретично можливе *орто*-заміщення. Де саме знаходиться атом бром – в *пара*-положенні до метоксильної або ациламінометильної групи – визначено за допомогою ЯЕО. Найбільш важливим для з'ясування структури отриманої сполуки виявилась наявність ЯЕО між синглетом метоксигрупи при 3.77 м.ч. і дублетом при 6.88 м.ч. Цей факт безсумнівно доводить, що зазначені метоксильна група і ароматичний протон знаходяться поряд один біля одного. Відповідно, атом бром має *пара*-орієнтацію по відношенню до метоксильної групи. В іншому випадку для сигналу з хімічним зсувом 6.88 м.ч. мультиплетність була б зовсім іншою. Крім того, було здійснено конкретне віднесення сигналів метоксильних груп, що знаходяться в хінолоновому ядрі.

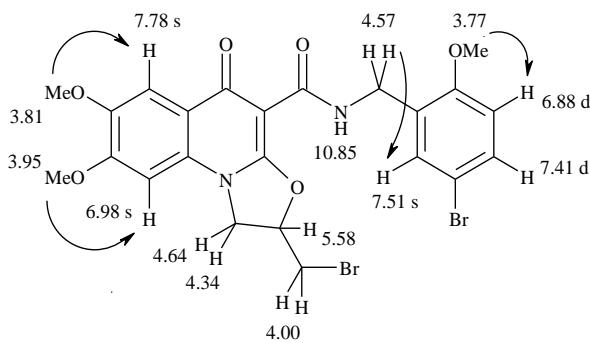


Рис. 5 Визначення положення атому бром у бензольному фрагменті аміду **23** за допомогою ЯЕО

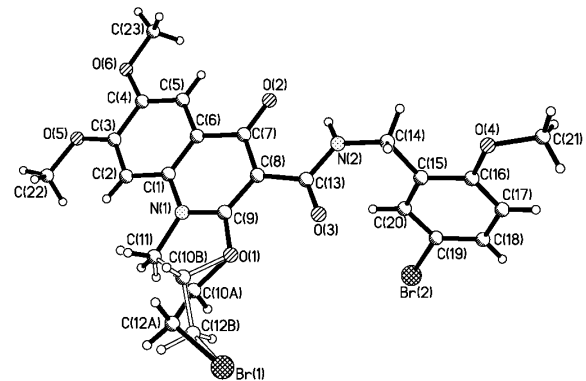


Рис. 6 Будова молекули 5-бром-2-метоксибензиламід **23**

Таким чином, існують всі підстави стверджувати, що продуктом реакції 2-метоксибензиламід **21g** з подвійним надлишком бром є 5-бром-2-метоксибензиламід 2-бромометил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигідро-5Н-оксазоло [3,2-*a*]хінолін-4-карбонової кислоти (**23**). Підтверджує цей висновок і проведений нами рентгеноструктурний аналіз (рис. 6), результати якого дозволяють також відзначити і деякі важливі особливості просторової будови 5-бром-2-метоксибензиламід **23**. Зокрема, бензопіридоновий фрагмент, атоми С(11), О(1), О(2), С(13), О(5) і О(6) цієї сполуки лежать в одній площині з точністю 0.02 Å. Довжини зв'язків в піридоновому і оксазольному циклах близькі до схожих за будовою речовин, що вивчалися раніше.

Фармакологічні дослідження синтезованих сполук проводили на кафедрі клінічної фармакології та фармакотерапії ДЗ «Луганський державний медичний університет» під керівництвом доктора мед. наук, проф. Савченкової Л. В.

Вивчення анальгетичної активності синтезованих N-R-амідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти проводили на двох моделях. Вплив сполук **14a-w**, **17a-i**, **18a-j**, **19a-i** на периферичну ноцицептивну систему вивчали на моделі "оцтовокислих корчів" у порівнянні з відомими препаратами (анальгін, піроксикам, ортофен, набуметон).

Аналіз результатів вивчення анальгетичної активності свідчить, що замісники при хіноліновому атомі нітрогену слабо впливають на знеболювальні властивості, а біологічна дія значною мірою залежить від будови N-R-амідного фрагмента. Так, алкіламіди **14a-w** виявили в експерименті незначні анальгетичні властивості. Встановлено, що гідроксилювання (**14q**, **14r**) чи гідроксиалкілювання (**14s**, **14t**) термінального атома карбону в алкільному фрагменті призводить до значного зниження активності. Перехід від алкіламідів нормальної будови до їх циклічних аналогів показав, що з подовженням алкільних ланцюгів знеболюючий ефект посилюється – *цикло*-пентил (**14v**) та *цикло*-гексил (**14w**) амідні активніші за своїх ациклічних попередників на 18 та 20%, відповідно.

Слід відзначити, що заміна алкільного залишку на арильний чи гетерильний приводить до посилення анальгетичних властивостей у всіх досліджуваних сполуках.

Так, всі піридиламіди **19a-i** тою чи іншою мірою виявили знеболюючий ефект. В ряду ізомерних незаміщених піридиламідів **19a-c** простежується чітка залежність анальгетичних властивостей від положення атома нітрогену в піридиновому фрагменті: $3 < 4 < 2$. С-метилування піридинового ядра іншої групи ізомерів – 2-N-ацилпіколінів **19d-g** сприяє у більшості випадків посиленню знеболюючої дії, однак у цілому ефект виявився незначним і, до того ж, малочутливим до положення метильної групи.

Заміна піридинового ядра в амідному фрагменті фенільним радикалом, як і передбачалося, виявилась біоізостерною. У цілому всі без виключення аніліди **17a-i** та бензиламіди **18a-j** проявляють анальгетичні властивості, причому найбільш активні з них – *мета*-фтор- (**17c**) і *орто*-трифторметильні (**17i**) похідні, а також бензиламід (**18a**) і пара-хлорбензиламід (**18e**).

Анальгетичну активність усіх синтезованих арилалкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти **21a-u** вивчали на моделі подразнення електричним струмом слизової оболонки прямої кишки щурів.

Речовин, що перевищували за специфічною активністю препарати порівняння диклофенак і кеторолак, виявлено дві: 4-хлорбензиламід **21e** і фурфуриламід **21k**. Увагу слід звернути також на цікаву для подальшого цілеспрямованого пошуку нових анальгетиків закономірність, що чітко відстежується в усіх групах сполук з одним і тим же ароматичним ядром в арилалкіламідному фрагменті: посилення активності в ряду бензилпохідне **21a** → 2-фенілетилпохідне **21q** → 3-фенілпропілпохідне **21u**; 4-хлорбензилпохідне **21e** → 2-(4-хлорфеніл)етилпохідне **21r** і ін. У ході дослідження було відмічено, що з віддаленням ароматичного замісника від амідного атома нітрогену анальгетичні властивості відповідних арилалкіламідів 1-

аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти помітно знижуються.

Антигіпоксичну активність гідрохлоридів діалкіламіноалкіламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**13a-p**) вивчали на моделі гострої гемічної гіпоксії.

За результатами фармакологічного скринінгу гідрохлоридів **13a-p** встановлено, що видалення з базової сполуки **1** N-алільного замісника призвело до збільшення антигіпоксичної властивості практично всіх синтезованих речовин. Доведено, що довжина вуглецевого ланцюга, який поділяє амідні і третинний атом нітрогену у карбоксильному фрагменті, впливає на активність неоднозначно. У той же час, видалення одного або двох алкільних замісників при термінальному атомі нітрогену посилює активність, а введення гідроксильної групи в моноетильному фрагменті значно зменшує ефект. Найбільш вдалим є наявність при термінальному атомі нітрогену циклоалкільних або гетероциклічних замісників.

Тому, найбільш перспективними серед синтезованих сполук виявились 2-піперазин-1-ілетиламід **13i** та 3-морфолін-4-ілпропіламід **13o** 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, які втричі активніші ніж препарат порівняння (мексидол) і здатні подовжувати життя піддослідних тварин в 3-7 разів порівняно з контрольною групою.

За результатами вивчення гострої токсичності та встановлення ЕД₅₀ для подальших фармакологічних досліджень в якості активного антигіпоксичного нами рекомендований гідрохлорид 3-морфолін-4-ілпропіламіду 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**13o**).

Розділ 4. Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення субстанції нового потенційного антигіпоксичного лікарського засобу.

Фармакологічні дослідження гідрохлоридів N-R-амідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти показали їх високий рівень антигіпоксичної активності, що є передумовою створення на їх основі перспективних лікарських препаратів для підвищення стійкості організму до нестачі кисню. У результаті одну з таких речовин, а саме гідрохлорид 3-морфолін-4-ілпропіламіду 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**13o**), рекомендовано до поглибленого вивчення як потенційний антигіпоксичний засіб.

Для ідентифікації субстанції рекомендовано використовувати фізико-хімічні методи – ЯМР ¹H та ІЧ-спектроскопію, тонкошарову хроматографію та ряд хімічних реакцій: з розчином феруму (III) хлориду (червоне забарвлення), розчином калію йодобісмутату (оранжево-червоний осад), фармакопейну реакцію на хлориди.

Запропоновано кількісний вміст діючої речовини визначати методом кислотного титрування у неводному середовищі, використовуючи як індикатор кристалічний фіолетовий.

ВИСНОВКИ

У роботі наведено експериментальне вирішення наукової задачі з синтезу нових біологічно активних речовин на основі 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів. Вперше здійснено синтез, вивчено фізико-хімічні та фармакологічні властивості нових похідних 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, серед яких виявлено активні антигіпоксанти та анальгетики.

1. Розроблено новий метод синтезу естерів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, який базується на використанні як ацилюючого агенту моноетилового естеру малонової кислоти в присутності *N,N'*-дициклогексилкарбодііміду, відрізняється високими виходами і чистотою кінцевих продуктів та дозволяє легко позбавлятися специфічних домішок.
2. Запропоновано препаративний спосіб одержання та здійснено синтез серії незаміщених в хіноліновому ядрі алкіл-, арил-, арилалкіл- та гетериламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти. Встановлено, що при проведенні реакції амідуювання в ДМФА або його суміші з метанолом важливе дотримання температурного режиму для запобігання небажаної деструкції вихідного естеру до 4-гідрокси-6,7-диметокси-1*H*-хінолону.
3. На прикладі реакції аліламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти з бромом показано, що наявність карбамідного містка між алільною групою та 4-гідроксихінолін-2-оновим ядром унеможлиблює перебіг реакції за типом галогеноциклізації і проходить як звичайне приєднання броду до подвійного алільного зв'язку.
4. Як варіант хімічної модифікації виключно в амідній частині молекули вивчених раніше 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів здійснено синтез арилалкілзаміщених аналогів. Показано, що подібно алкіламідам тієї ж кислоти, отримані арилалкіламіди під дією еквіваленту молекулярного броду галогеноциклізуються у відповідні 2-бромометил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигідро-5*H*-оксазоло[3,2-*a*]хінолін-4-карбоксаміди. Однак, з надлишком броду реакція протікає інакше і після звичайного первинного замикання оксазольного циклу далі надлишковий бром витрачається на бродування ароматичного кільця амідного фрагменту.
5. Структура всіх синтезованих сполук підтверджена спектрами ЯМР ¹H та елементним аналізом, а на окремих прикладах рентгеноструктурним аналізом, за результатами якого вивчені особливості просторової будови 5-бром-2-метоксибензиламідів 2-бромометил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигідро-5*H*-оксазоло[3,2-*a*]хінолін-4-карбонової кислоти.
6. Результати фармакологічного скринінгу дозволили виявити серед синтезованих речовин сполуки з високою антигіпоксичною та анальгетичною активністю і дали змогу виявити закономірності взаємозв'язку між структурою та біологічною дією серед 1-*R*-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів. Встановлено, що на анальгетичні властивості впливає характер амідного залишку, а видалення *N*-алільного замісника призводить до суттєво зростання антигіпоксичної активності.

7. Для подальших біологічних досліджень як перспективний антигіпоксанти запропонований гідрохлорид 3-морфолін-4-ілпропіламіду 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, для якого розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. 4-Гидроксихинолоны-2. **199***. Использование *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида в синтезе этиловых эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот / И. В. Українець, Н. Ю. Голик, О. В. Бевз, О. В. Горохова // Химия гетероцикл. соедин. – 2011. – № 7. – С. 1018–1023 (*Особистий внесок – здійснено синтез та проведено інтерпретацію спектральних досліджень*).
2. Галогензамещенные анилиды 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Синтез и биологические свойства / Е. В. Моспанова, И. В. Українець, О. В. Бевз, Л. В. Савченкова, С. И. Янкович // Журнал орган. та фармац. хімії. – 2011. – Т. 9, вип. 3 (35). – С. 56–59 (*Особистий внесок – здійснено синтез, проведено аналіз результатів фізико-хімічних та біологічних досліджень*).
3. Поиск новых анальгетиков в ряду пиридиламидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти / О. В. Моспанова, І. В. Українець, О. В. Бевз, Л. В. Савченкова, С. І. Янкович // Вісник фармації. – 2011. – № 2 (66). – С. 29–31 (*Особистий внесок – здійснено синтез та проведено аналіз результатів біологічних досліджень*).
4. Синтез та анальгетична активність гідрокси-, алкокси- і циклоалкіламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти / О. В. Бевз, С. І. Янкович, О. В. Моспанова, І. В. Українець, Л. В. Савченкова // Вісник фармації. – № 4 (68) – 2011. – С. 45–48 (*Особистий внесок – здійснено синтез, проведено аналіз спектральних та біологічних досліджень*).
5. 4-Гидроксихинолоны-2. **202***. Синтез, химические и биологические свойства алкиламидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты / И. В. Українець, О. В. Бевз, Е. В. Моспанова, Л. В. Савченкова, С. И. Янкович // Химия гетероцикл. соедин. – 2012. – № 2. – С. 339–346 (*Особистий внесок – здійснено синтез та проведено аналіз результатів біологічних досліджень*).
6. Поиск новых анальгетиков среди бензиламидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты / Е. В. Моспанова, И. В. Українець, О. В. Бевз, Л. В. Савченкова, С. И. Янкович // Журнал орган. та фармац. хімії. – 2012. – Т. 10, вип. 2 (38). – С. 50–53 (*Особистий внесок – здійснено синтез, проведено аналіз результатів біологічних досліджень*).
7. 4-Гидроксихинолоны-2. **204**. Арилалкіламіди 1-аллил-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти. Синтез, бромирование и анальгетические свойства / И. В. Українець, Е. В. Моспанова, Н. А. Джарадат, О. В. Бевз, А. В. Туров // Химия гетероцикл. соедин. – 2012. –

№ 9. – С. 1445–1455 (*Особистий внесок – здійснено синтез, проведено аналіз результатів структурних досліджень*).

8. Патент на винахід 97746 С2 Україна, МПК С 07 D 215/22, А 61 К 31/4704, С 07 D 215/56, А 61 Р 39/06. Гідрохлориди N-R-амідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, які виявляють антигіпоксичну активність / Українець І. В., Бевз О. В., Моспанова О. В.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № а 201014014; заявл. 24.11.2010; опубл. 12.03.2012, Бюл. № 5 (*Особистий внесок – здійснено синтез*).

9. Патент на винахід 97749 С2 Україна, МПК С 07 D 215/22, А 61 К 31/4704, С 07 D 215/56, А 61 Р 29/00. N-R-аміди 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, які виявляють анальгетичну активність / Українець І. В., Бевз О. В., Моспанова О. В., Савченкова Л. В., Янкович С. І.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № а 201014919; заявл. 13.12.2010; опубл. 12.03.2012, Бюл. № 5 (*Особистий внесок – здійснено синтез*).

10. Застосування N,N'-дициклогексилкарбодііміду в синтезі 4-гідрокси-3-етоксикарбоніл-2-оксо-1,2-дигідрохінолінів / М. Ю. Голік, І. В. Українець, О. В. Бевз, О. В. Горохова // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, Харків, 15-17 верес. 2010 р. / М-во охорони здоров'я України, Нац. фармац. ун-т; ред. кол.: В. П. Черних (голова) та ін.; уклад.: Н. А. Третьякова та ін. – Х. : НФаУ, 2010. – Т. 1. – С. 29.

11. Пошук нових анальгетиків в ряду алкіламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти / О. В. Бевз, С. І. Янкович, І. В. Українець, Л. В. Савченкова // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених, присвяч. 140-річчю з дня народж. д-ра фармац. та хім. наук, проф. М. О. Валяшка, м. Харків 21 квітн. 2011 р. – Х. : НФаУ, 2011. – С. 6.

12. Моспанова Е. В. Бромирование N-R-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты / Е. В. Моспанова, И. В. Украинец, О. В. Бевз // Успехи синтеза и комплексообразования : материалы всероссийской науч. конф. с междунар. участием, 18-22 апр. 2011 г. – М. : РУДН, 2011. – С. 186.

13. Синтез и анальгетические свойства пиридиламидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты / Е. В. Моспанова, И. В. Украинец, О. В. Бевз, Л. В. Савченкова, С. И. Янкович // тез. докл. науч.-практ. конф. Биологически активные вещества: фундаментальне и прикладне вопросы получения и применения : 23-28 мая, 2011, Новый Свет, Украина. – К.: Издатель В. С. Мартынюк, 2011. – С. 125–126.

14. Синтез, хімічні та біологічні властивості арилалкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти / І. В. Українець, О. В. Бевз, О. В. Моспанова, В. М. Кравченко // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : матеріали 4-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29-30 верес. 2011 р. – Тернопіль. : Укрмедкнига, 2011. – С. 22–23.

15. Бевз О. В. Анальгетическая активность новых гидроксо-, алкокси-, и циклоалкиламидов 4-гидроксо-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты / О. В. Бевз, С. И. Янкович // X Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії : зб. тез, 17-19 квіт. – Х., 2012. – С. 5.

16. Mospanova Ye. V. "Bioisosteric replacement" as a way to optimize the quinolone analgesics / Ye. V. Mospanova, O. V. Bevz, I. V. Ukrainets // Chemistry Of Nitrogen Containing Heterocycles : Book of abstracts VI International Conference CNCH-2012, 12th - 16th November. – Kharkiv, 2012 – P. 43.

Криванич О.В. Синтез новых биологично активных речовин на основі 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія і фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2015.

Робота присвячена пошуку нових біологічно активних речовин в ряду заміщених 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот та їх похідних. Запропоновано препаративні способи одержання і здійснено синтез зазначених сполук. Вивчено реакцію бромовання сполук, що містять алільний фрагмент. Структура синтезованих сполук доведена елементним аналізом, спектрами ЯМР ^1H , а в окремих випадках – рентгеноструктурним аналізом. Вивчено антигіпоксичні та анальгетичні властивості синтезованих речовин, що дало змогу виявити закономірності взаємозв'язку "хімічна будова – біологічна дія" та рекомендувати для подальшого дослідження гідрохлорид 3-морфолін-4-ілпропіламіду 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти як перспективний антигіпоксикант.

Ключові слова: амід, 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти, синтез, РСА, антигіпоксиканти, анальгетики.

Криванич О.В. Синтез новых биологически активных веществ на основе 4-гидроксо-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксамидов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет, МЗ Украины, Харьков, 2015.

Работа посвящена поиску новых биологически активных соединений в ряду замещенных 4-гидроксо-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот и их производных.

В процессе выполнения синтетической части работы предложены препаративные способы получения и осуществлен синтез большой группы N-R-амидов 4-гидроксо-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты. Изучены физико-химические свойства синтезированных соединений.

Разработан новый метод получения сложных эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот, основанный на использовании в качестве ацилирующего агента моноэтилового эфира малоновой кислоты в присутствии *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида и отличающийся высокими выходами и чистотой конечных продуктов. Предложены практические рекомендации, позволяющие легко избавляться от специфических примесей.

Изучена реакция бромирования аллиламида 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты и доказано, что при действии эквивалента молекулярного брома происходит обычное присоединение галогена к двойной аллильной связи. Установлено, что в случае бромирования арилалкиламидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты под воздействием эквивалента молекулярного брома происходит галогенциклизация в соответствующие 2-бромометил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хиолин-4-карбоксамиды. В то же время с избытком брома реакция проходит иначе и после первоначального замыкания оксазольного цикла избыточный бром расходуется на бромирование ароматического ядра амидного фрагмента.

Для подтверждения строения синтезированных соединений использованы элементный анализ, спектроскопия ЯМР ^1H , встречный синтез и в отдельных случаях – рентгеноструктурный анализ.

Проведенные фармакологические испытания позволили обнаружить среди гидрохлоридов диалкиламиноалкиламидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот вещества с антигипоксическими свойствами, а в ряду *N-R*-амидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот – вещества с высокой анальгетической активностью. В результате установлены определенные закономерности взаимосвязи “структура – биологическая активность”, а для углубленного исследования, как перспективный антигипоксикант, рекомендован гидрохлорид 3-морфолин-4-илпропиламид 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты.

Для идентификации этого вещества предложены ЯМР ^1H и ИК-спектроскопия, метод тонкослойной хроматографии, а также ряд химических реакций: с раствором железа (III) хлорида (красное окрашивание), реактивом Драгендорфа (оранжево-красный осадок), фармакопейная реакция на хлориды. Для количественного определения действующего вещества в субстанции гидрохлорида 3-морфолин-4-илпропиламида 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты рекомендован метод кислотно-основного титрования в неводной среде. Конечную точку титрования определяли с помощью индикатора кристаллического фиолетового. Применение данного метода подтверждено рассчитанной неопределенностью методики, которая составляет 0,56 %.

Ключевые слова: амиды, 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновые кислоты, синтез, PСA, антигипоксанты, анальгетики.

Kryvanych O.V. Synthesis of new biologically active substances based on 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamides – 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, 2015.

The paper is devoted to the search for new biologically active substances among of substituted 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids and their derivatives. Preparative methods of obtaining have been suggested and synthesis of these compounds has been carried out. The reaction of bromination of compounds containing the allyl fragment has been studied. Their structure has been confirmed by elemental analysis, NMR ^1H spectra, and in some cases by X-ray diffraction analysis. The antihypoxic and analgesic properties of the substances synthesized have been studied. It allows to reveal the “chemical structure – biological action” relationships and recommend 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (3-morpholin-4-ylpropyl)-amide hydrochloride as a promising antihypoxant for further study.

Keywords: amides, 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids, synthesis, X-ray diffraction analysis, antihypoxants, analgesics.