

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
УКРАЇНЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ

---

На правах рукопису

ГОРОХОВА Ольга Вікторівна

**СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ТА  
БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ  
ПОХІДНИХ АЛКІЛ- ТА АРИЛАМІДІВ  
МАЛОНОВОЇ КИСЛОТИ**

15.00.02 - фармацевтична хімія і фармакогнозія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеню  
кандидата хімічних наук

Харків - 1993

46 28810

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармацевтичної хімії Української фармацевтичної академії.

Науковий керівник:

- доктор хімічних наук, доцент Українець Ігор Васильович

Офіційні опоненти:

- доктор хімічних наук, професор Болотов Валерій Васильович

- доктор фармацевтичних наук, професор Петюнін Генадій Павлович

Провідна організація: Державний науковий центр лікарських засобів  
(м. Харків)

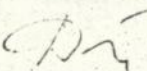
Захист дисертації відбудеться 24 " квітня 1993 р. о 10<sup>00</sup> години на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 088.09.01 при Українській фармацевтичній академії (310002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Української фармацевтичної академії.

Автореферат розісланий "24" квітня 1993 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої ради,

доктор фармацевтичних наук, професор

 Дмитрівський Д.І.

ЛНБ України ім.В.Стефаніка



00802888 (Y)

Актуальність проблеми. Важлива роль синтетичних лікарських засобів в загальній системі охорони здоров'я очевидна и не потребує особливого обґрунтування. Однак, для лікування цілого ряду захворювань до цього часу немає достатньо ефективних ліків. Крім того, не рідко засоби, що вже мають, не відповідають повністю пред'явленим вимогам по активності, нешкідливості, тривалості дії і т.д. В зв'язку з цим, необхідність постійного удосконалення лікарської терапії, зокрема шляхом створення більш активних і, що досить суттєво, менш токсичних препаратів, залишається однією з актуальних проблем сучасної фармацевтичної науки.

Цікавими об'єктами дослідження в цьому плані є похідні маленової кислоти. Практично необмежений синтетичний, а, отже, і фармацевтичний потенціал цієї молекулярної системи привертає увагу широкого кола вчених уже на протязі багатьох років. Достатньо великий об'єм досліджень по вивченню хімічних та біологічних властивостей похідних маленової кислоти проведено до цього часу в Українській фармацевтичній академії. Логічним розвитком виявлених при цьому закономірностей і є дана робота.

Дисертація виконана згідно з планом НДР Української фармацевтичної академії по проблемі МОЗ України ІО.06 "Фармація" (шифр теми ВН ІО.06.0018, номер державної реєстрації ОІ.86.0042142).

Мета роботи. Розробка шляхів синтезу ациклічних та гетероциклічних похідних маленової кислоти; пошук серед них сполук з протисудорожних, місцевоанестезуючої та антимікробної активності, а також встановлення можливого взаємозв'язку між їх структурою і фармакологічною дією.

#### Основні задачі дослідження.

- І. Розробити препаративні методи одержання і з'ясувати синтез:
  - оптично активних S(-) N,N'-ди-І-Фенілетиламідів-, N,N'-дибензиламідів- і ариламідів заміщених маленових кислот;
  - бензиламідів 3-ацетиламіно-4-оксохіназолін-2-іл оцтових кислот;
  - диалкіламіноалкіламідів I-R-2-оксо-4-гідроксихінолің-3-карбонових кислот, їх гідрохлоридів та галоїдалкілатів.
2. Вивчити реакцію 2-карбетоксиметил-4H-3,1-бензоксазін-4-ону з анілінами.
3. Використовуючи сучасні методи фізико-хімічних досліджень,

підтвердити структуру синтезованих сполук.

4. Провести фармакологічний скрінінг на виявлення протисудорожної, місцевоанестезуючої та антимікробної активності.

5. Для речовин, найбільш перспективних у плані створення лікарських препаратів, розробити методи якісного та кількісного аналізу.

Наукова новизна. Розроблено препаративний метод синтезу оптично чистих S(-) N,N'-ди-І-фенілетиламідів заміщених малонових кислот. Експериментально встановлено, що рацемати цих сполук існують у формі псевдорацемічних змішаних кристалів.

Проведено порівняльний аналіз альтернативних шляхів синтезу бензиламідів 3-аміно-4-оксохіназолін-2-іл карбонових кислот та їх ацильних похідних, на основі чого запропонована найбільш раціональна схема їх одержання.

Вивчена реакція 2-карбетоксиметил-4Н-3,І-бензоксазин-4-ону з анілінами. Встановлено, що в розчині поряд з "нормальними" продуктами конденсації, тобто відповідними 2-карбетоксиметил-3-арилхіназолін-4(3Н)-онами, утворюються і аніліди N-етоксималонілантранілової кислоти. Запропоновано механізм хімічних перетворень, які при цьому відбуваються. Встановлено, що на відміну від термолізу, конденсація 2-карбетоксиметил-4Н-3,І-бензоксазин-4-ону з орто-фенілендіаміном в середовищі безводного диетилового ефіру призводить до утворення 2-(2'-карбоксіфеніламіно)-3,4,5-тригідро-І,5-бенздіазепін-4(ІН)-ону, який при нагріванні вище температури плавлення циклізується в 2-оксо-3Н-І,5-бензодіазепіно-[4,5-Ь]-хіназолін-9(ІН)-он.

Запропоновано удосконалений метод виділення та очистки діалкіламіноалкіламідів І-Р-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот і на їх основі відповідних гідрохлоридів та галоїдалкілатів.

Фармакологічний скрінінг дозволив виявити в досліджуваних рядах сполук речовини з високою протисудорожною, місцевоанестезуючою та антимікробною активністю. Встановлено елементи взаємозв'язку між структурою одержаних речовин та їх біологічною дією.

Практична значимість роботи. Розроблено методи одержання невивчених у хімічному та біологічному відношеннях оптично активних симетричних та несиметричних діамідів малонових кислот; бензиламідів 3-аміно-4-оксохіназолін-2-іл карбонових кислот і їх ацильних похідних; діалкіламіноалкіламідів І-Р-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-

карбонових кислот та на їх основі відповідних гідрохлоридів і галоїдалкілатів.

Знайдені перспективні групи сполук для пошуку потенційних антиконвульсантів. Виявлені структурні фрагменти, які найбільш активно впливають на протисудорожні властивості цих речовин.

Для проведення доклінічних випробовувань запропоновані дві речовини: гідрохлорид 2-морфоліноетиламиду 1-етил-2-оксо-4-гідроксипіролідин-3-карбонової кислоти та йодетилат диетиламіноетиламиду 1-гексил-2-оксо-4-гідроксипіролідин-3-карбонової кислоти в якості потенційних місцевоанестезуючого та антимікробного засобів відповідно. Розроблені хімічні схеми виробництва субстанцій цих сполук, а також запропоновані методи їх якісного та кількісного аналізу.

Апробація роботи. Основний зміст дисертації доповідався на республіканській науковій конференції "Реалізація наукових досягнень в практичній фармації" (Харків, 1991), науково-практичній конференції "Лікарські засоби України. Синтез, наукові дослідження, виробництво, реалізація" (Харків, 1992).

Публікації. Матеріали дисертації відображені в 1 авторському свідоцтві СРСР, 4 статтях, 10 депонованих рукописах та 3 тезах доповідей.

Об'єм та структура дисертації. Дисертація складається з вступу, трьох глав, загальних висновків, списку літератури, що включає 74 найменувань, та додатку. Загальний об'єм дисертації складає 94 сторінки машинописного тексту, в тому числі 12 таблиць та 12 малюнків.

В першій главі приведені дані по синтезу та біологічним властивостям оптично активних S(-) N,N'-ди-1-фенілетиламідів заміщених малонових кислот, а також N,N'-дибензиламідів алкілмалонових кислот і бензиламідів п-заміщених анілідів децилмаленової кислоти.

Друга глава присвячена розробці оптимального шляху синтезу бензиламідів 3-аміно-4-оксопіролідин-2-іл карбонових кислот та їх ацильних похідних; дослідженню поведінки 2-карбетоксиметил-4Н-3,1-бензоксезин-4-ону в реакціях з анілінами, а також вивчено протисудорожних властивостей синтезованих сполук.

В третій главі наводяться дані по синтезу та вивченню біологічних властивостей діалкіламіноалкіламідів 1-Р-2-оксо-4-гідроксипіролідин-3-карбонових кислот, їх гідрохлоридів та галоїдалкілатів.

В додатку приведені спектральні характеристики синтезованих

сполук; методи синтезу, якісного і кількісного аналізу гідрохлориду 2-морфоліноетиламиду I-етил- та йодетилату диетиламіноетиламиду I-гексил-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-карбонових кислот, запропонованих для розширеного фармакологічного вивчення в якості потенційних місцевонаестезуючого та протимікробного засобів відповідно.

### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

#### I. Синтез і дослідження арилалкіламідів заміщених малонових кислот

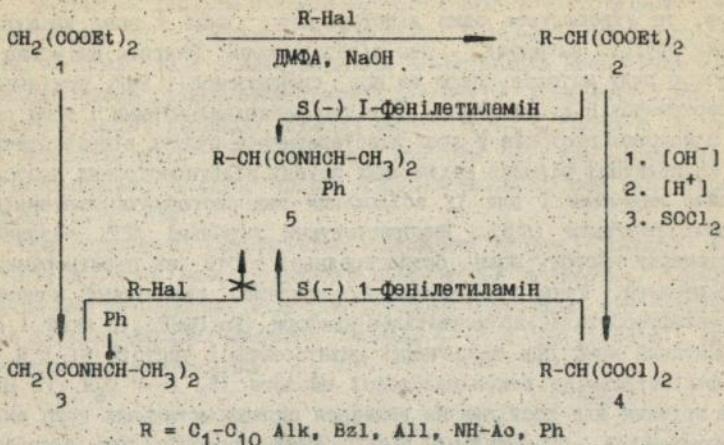
Проведене раніше вивчення біологічних властивостей енантіомерів N,N'-ди-I-фенілетиламіду маленової кислоти показало, що обидва вони є досить активними антиконвульсантами. В той же час, якщо R-ізомер усував лише деякі фази судорожної реакції, то S-ізомер в тій же дозі повністю захищав тварин від розвитку судорог, викликаних коразолом.

З іншого боку, високі протисудорожні властивості виявляють N,N'-добензиламиди заміщених маленових кислот. Причому експериментально встановлено, що даний вид активності найбільш виражений у моноалкільних похідних.

В зв'язку з цим уявляється доцільним ввести в метиленову групу S(-) N,N'-ди-I-фенілетиламіду маленової кислоти (3) алкільні замісники і простежити вплив цієї видозміни структури на вияв протисудорожної активності.

При дослідженні альтернативних шляхів синтезу N,N'-добензиламідів алкілмаленових кислот було встановлено, що найбільш раціональним з них є алкілювання попередньо виділеного N,N'-добензиламиду маленової кислоти алкілгалогенідами в середовищі ДМФА в присутності гідроксиду натрію. Однак, як виявилось, S(-) N,N'-ди-I-фенілетиламід 3 в таких умовах не алкілюється, очевидно, з причини стеричних перешкод (Схема 1). Крім того, необхідність використання сильних лугів тягне за собою можливість рацемізації. Виходячи з цього, цільові диаміди 5 були одержані емідуванням відповідних диетилмалонатів 2 S(-) I-фенілетиламіном без використання сильноосновних каталізаторів.

Слід зазначити, що маленові ефіри 2 з алкільними замісниками в чотири і більше вуглецевих атомів емідуються з великими труднощами



(для досягнення задовільних виходів необхідне кип'ятіння протягом 40-50 г). Тому в даному випадку більш раціонально в якості ацилюючих агентів використовувати дихлорангідриди 4, що крім збільшення виходів кінцевих продуктів дозволяє скоротити витрати дорогоцінного оптично чистого S(-) I-фенілетиламіну.

Враховуючи структурні особливості синтезованих сполук (наявність  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  алкільних груп, I-фенілетиламідні залишки і оптична активність), для підтвердження їх будови нами використані ІЧ і ПМР спектроскопія, а також поляриметрія. Чистота контролювалась методом ТШХ в різних системах розчинників.

Однак, при роботі з оптично активними речовинами повна їх хімічна індивідуальність не є гарантією чистоти в стереохімічному значенні. В таких випадках необхідно знати і оптичну чистоту.

В синтезі діамідів 5 нами використаний оптично чистий S(-) I-фенілетиламін ( $[\alpha]_D^{24} -39^\circ$ ), який, як відомо, має досить високий ступінь оптичної стійкості і при ацилюванні не рацемізується. Не зважаючи на це, численність семих різноманітних факторів, які викликають рацемізацію оптично активних речовин, зумовлює необхідність перевірки оптичної чистоти діамідів 5.

В наш час використовується декілька методів визначення оптичної (енантіомерної) чистоти. Частіше за все в речовину, енантіомерну чистоту якої хочуть визначити, дією підходящого оптично чистого

реагенту вводять додаткову хіральність. Якщо речовина була оптично чистою, то утворюється один діастереомер, якщо ж вона вміщувала домішку другого антиподу, - два діастереомери. Виявити це можна за допомогою ряду методів, перш за все спектроскопії ЯМР, оскільки в діастереомерах Н-атоми стають магнітно нееквівалентними і тому сигнали однакових протонів у двох діастереомерів будуть відрізнятися.

На практиці різниця в хімічних зсувах діастереотопних протонів звичайно невелика і для її збільшення використовують лантаноїдні зсуваючі реагенти (ЛЗР). Використовуючи хіральні ЛЗР, визначати енантіомерну чистоту можна безпосередньо, тобто без перетворення в діастереомери. Таким реагентом є, зокрема, європейський комплекс  $3\text{-}[(\text{гептафторбутил)гідроксиметиле}]\text{камфори (Eu}(\text{ГФЕК})_3)$ , який і був використаний нами при визначенні енантіомерної чистоти S(-) N,N'-ди-І-фенілетиламіду гексилмалонової кислоти (5, R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>). Найбільш зручним для дослідження виявився сигнал метильних груп амідних фрагментів. Спектральні лінії інших протонів при додаванні Eu(ГФЕК)<sub>3</sub> сильно поширюються, їх структура губиться, внаслідок чого використання для структурних віднесень стає неможливим.

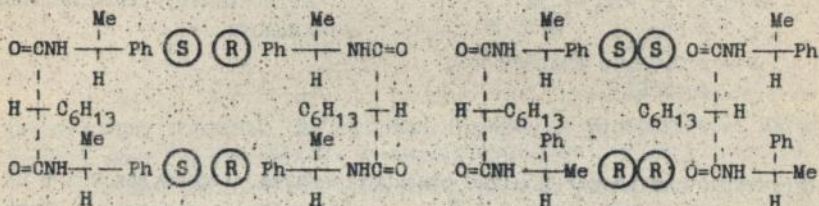
Як видно з наведених на Мал. I даних, після додавання Eu(ГФЕК)<sub>3</sub> (ЛЗР/субстрат = 2/1) сигнал метильних груп в спектрі ПМР діаміду 5 стає дубльованим, причому співвідношення інтегральних інтенсивностей цих сигналів (1:1) показує на рівні кількості обох енантіомерів. Спосіб одержання діаміду 5 - амідування диетилового ефіру 2 або дихлорангідриду 4 - при цьому помітного впливу не виявляє. Іншими словами, на основі проведеного експерименту можна зробити висновок, що досліджувана речовина являє собою рацемат. Однак, такий висновок не пов'язується з даними поляриметричних досліджень, які показують, що діамід 5 - оптично активна речовина і, значить, дублювання сигналу метильних груп після додавання Eu(ГФЕК)<sub>3</sub> викликане не рацемізацією, а іншими причинами. Очевидно метильні групи стають діастереотопними в результаті утворення нерівноцінних комплексів між зсуваючим реагентом і комплексуючими групами (CONH) діаміду 5, що і зумовлює появу в спектрі двох різних сигналів. Однією з причин такого з'явлення, ймовірно, можна вважати стеричні перешкоди як з боку ЛЗР, так і з боку субстрату.

Таким чином, спектроскопія ЯМР, на жаль, не дозволяє контролювати оптичну чистоту діамідів 5 (по крайній мірі за допомогою вищезазначеного ЛЗР).

Достатньо хороших ознак повної оптичної чистоти може служити одержання обох антиподів з однаковим значенням оптичного обертання, особливо якщо обидва антиподи одержувались незалежним шляхом з використанням різних асиметричних реагентів. У зв'язку з цим нами проведено синтез антиподу діаміду 5 ( $R = C_6H_{13}$ ), тобто R (+) N,N'-ди-І-фенілетиламіду гексилмалонової кислоти (6). При цьому був також використаний оптично чистий І-фенілетиламін, але вже R-конфігурації ( $[\alpha]_D^{24} +39^\circ$ ).

При порівнянні властивостей одержаних сполук (Схема 2) встановлено, що вони мають однакові температури плавлення, ідентичні спектри ПМР та однакові величини питомого обертання, які відрізняються тільки знаками. Значить, діаміди 5 ( $R = C_6H_{13}$ ) та 6 є оптично чистими енантіомерами:

Схема 2

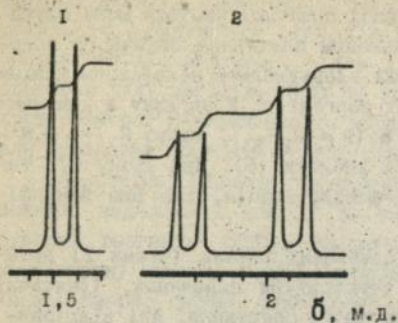


<p>5. S-енантіомер Т.пл. <math>190^\circ\text{C}</math> <math>[\alpha]^{24} -102,6^\circ</math> втОН, <math>\alpha = 2</math></p>	<p>6. R-енантіомер Т.пл. <math>190^\circ\text{C}</math> <math>[\alpha]^{24} +102,6^\circ</math> втОН, <math>\alpha = 2</math></p>	<p>7. Мезо-форма</p>	<p>8. Мезо-форма</p>
---	---	----------------------	----------------------

Розчиненням еквімолярної кількості цих речовин в хлористому метилени з наступним упарюванням розчину одержано рацемічний N,N'-ди-І-фенілетиламід гексилмалонової кислоти, який існує у формі псевдорацемічних змішаних кристалів, про що свідчить наведена нижче діаграма плавлення (Мал. 2).

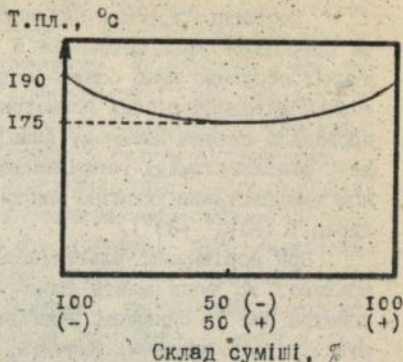
Необхідно підкреслити, що одержати рацемічні N,N'-ди-І-фенілетиламіди монозаміщених малонових кислот амідуванням відповідних діетилмалонатів (+) І-фенілетиламіном неможливо. В таких випадках поряд з енантіомерами будуть утворюватись і дві оптично недіяльні мезо-форми (7 і 8, Схема 2).

В формулах 5 і 6 атом вуглецю метиленової групи малонової кислоти явно не асиметричний, оскільки зверху і знизу знаходяться



Мал. 1. Фрагменти спектрів ПМР  
(сигнали протонів  $\text{CH}_3$ -груп)  
аміду 5 ( $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{13}$ ):

- 1 - в  $\text{SiCl}_4$ ;
- 2 - в  $\text{SiCl}_4$  з додаванням  
 $\text{Eu}(\text{ГФЕК})_3$ .



Мал. 2. Діаграма плавлення сумі-  
ші енантіомерів *N,N'*-ди-1-фе-  
нілетиламіду гексилгалонової  
кислоти.

структурно- та конфігураційно-однакові залишки. У формулах 7 і 8 ці залишки як і раніше однакові, але конфігураційно - протилежні. Така різниця, як відомо, не створює оптичної активності - вказаний атом вуглецю псевдоасиметричний, - але передбачає можливість утворення двох мезо-форм.

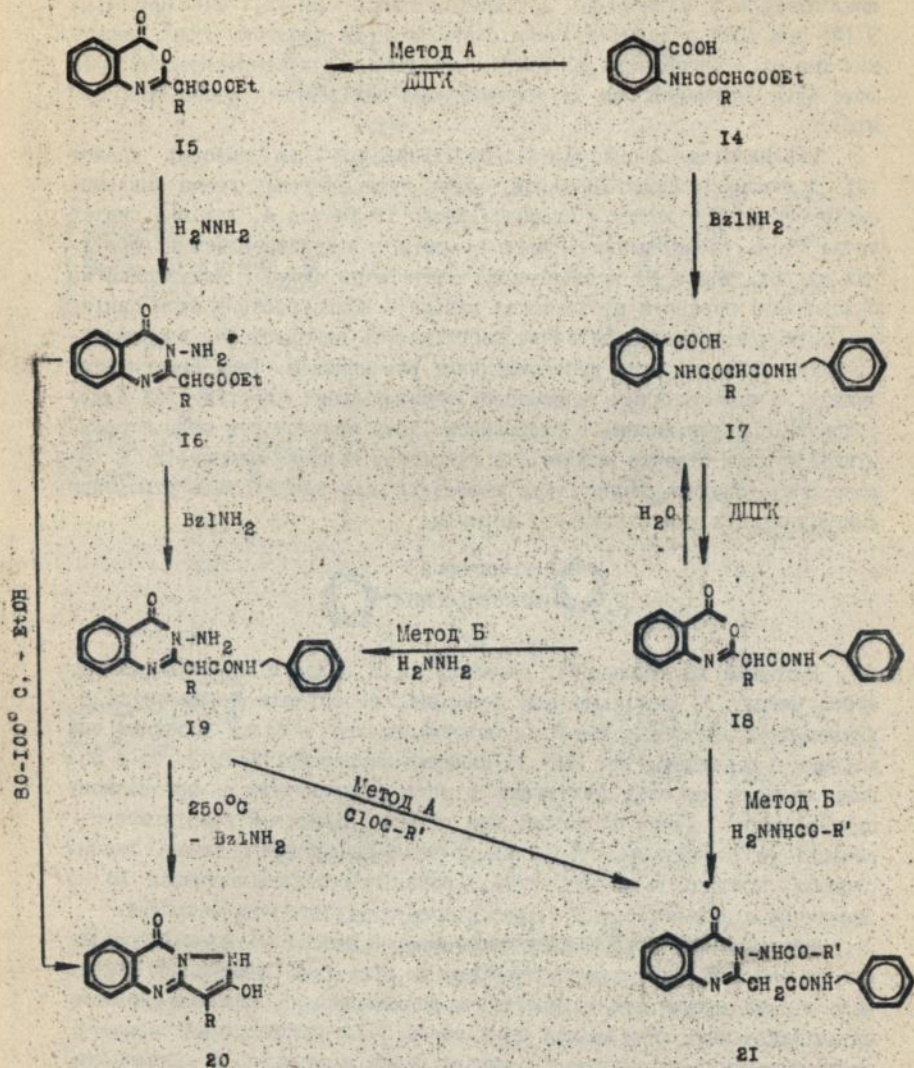
Слід зазначити, що визначення просторової конфігурації діамідів 5 нами не проводилось, так як такого роду дослідження виходять за рамки даної роботи. Однак, оскільки в ході утворення діамідів 5 хіральні центри не зачіпаються, то, очевидно, можна однозначно стверджувати, що продукти мають ту ж конфігурацію, що і вихідний *S*(-) 1-фенілетиламін.

Вивчення біологічної активності одержаних речовин підтвердило правильність їх вибору в якості об'єктів дослідження. Практично всі вони показали виражену захисну дію при коразолових судорогах у щурів, виявляючи в той же час низьку токсичність.

На протязі багатьох років і до цього часу велику увагу дослідників привертає проблема вибіркової дії ліків у відношенні ЦНС. Як відомо, її вирішення пов'язане, крім всього, зі збільшенням здатності речовин переборювати гемато-енцефалічний бар'єр. Одним з





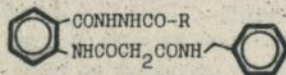


R = H, Me

R' = Me, Ph, Ar або заміщений Ar

вже при 80°C ефіри 16 циклізуються в піразоли 20. Бензиламиди 19 циклізуються у відповідні 2-гідроксипіразоло-3R-(5,1-b)-хіназолін-9(1H)-они (20) з елімінуванням бензиламіну в набагато більш жорстких умовах - нагрівання до 250°C, а гідразиноліз бензоксазінонів 18 може бути здійснений без їх попереднього виділення з реакційної суміші.

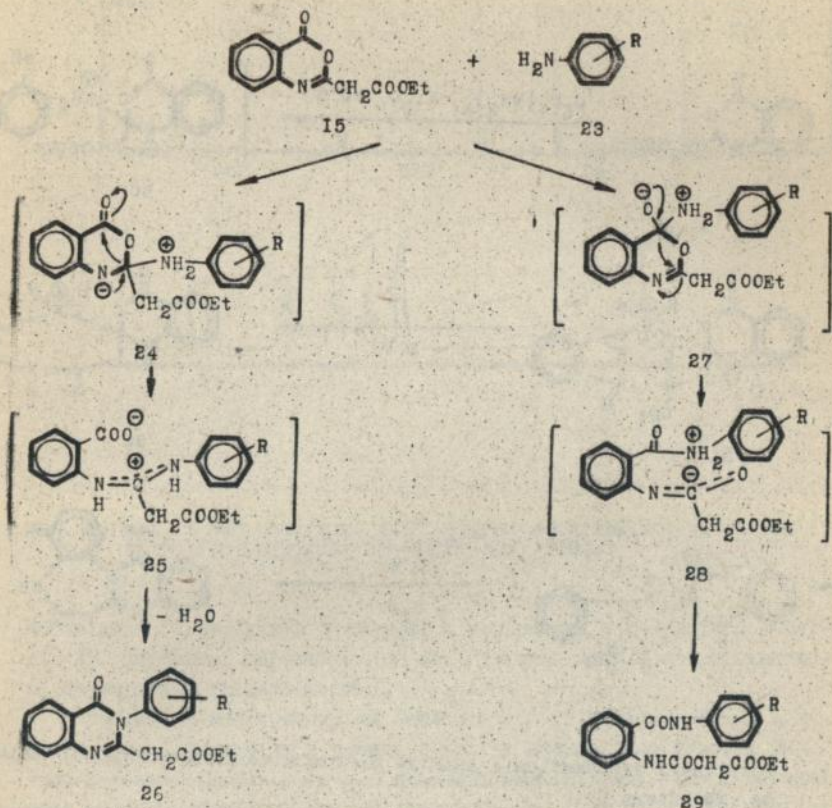
Бензиламиди 3-ациламіно-4-оксохіназолін-2-іл оцтових кислот (21) з бензоксазінону 18 також можуть бути одержані двома шляхами: ацилюванням проміжного 3-амінопохідного 19 (метод А, лінійна синтетична схема) або безпосередньою взаємодією з гідразидами відповідних кислот (метод Б, конвергентна синтетична схема). Незважаючи на безсумнівні переваги в більшості випадків конвергентних схем синтезу, останній спосіб передбачає необхідність використання надзвичайно сухих і, крім того, висококиплячих розчинників. Такі вимоги викликані, з одного боку, пониженням нуклеофільних властивостей ацилгідразинів в порівнянні з гідрaziном. Тому присутність води в реакційній суміші створює можливість гідролізу бензоксазінону 18. З іншого боку, висока температура необхідна для запобігання утворенню ациклічних похідних загальної формули:



22

Виходячи зі сказаного, перевагу слід віддати лінійній схемі, тобто методу А, оскільки він дозволяє синтезувати бензиламиди 3-ациламіно-4-оксохіназолін-2-іл оцтових кислот з більш високими виходами (в середньому на 15%) та меншими затратами. Крім того, в даному випадку не слід нехтувати і загальноприйнятим в органічному синтезі стратегічним правилом, яке вимагає відносити найбільш суперечливі та ризиковані стадії на початок синтетичної схеми. Іншими словами, можливість неоднозначної поведінки бензоксазінонів 18 на заключній стадії методу Б ще раз підтверджує переваги методу А.

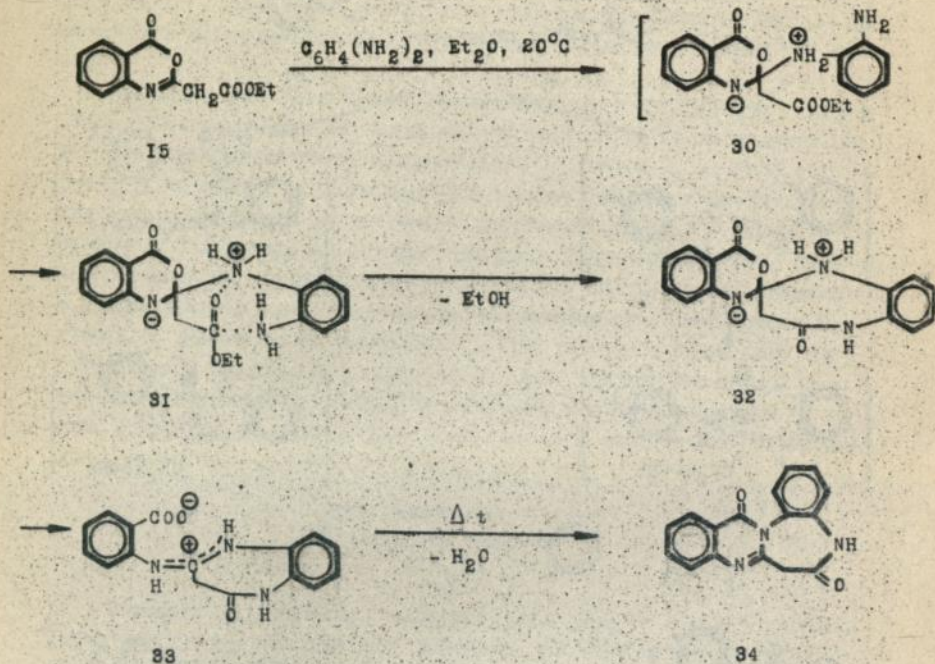
Вивчення протисудорожних властивостей амідів 21 дозволило відмітити високий протисудорожний ефект у орто-галогідзаміщених похідних, які за активністю не поступаються хлоракону. Найбільш виражену антиконвульсивну дію виявив бензиламід 3-(4'-нітробензоїламіно)-4-оксохіназолін-2-іл оцтової кислоти, який перевищує за активністю фенобарбітал.



Таким чином, проведене дослідження відкриває перспективу створення нових потенційних антиконвульсантів в ряду похідних 3-ациламіно-4-оксохіназолін-2-іл оцтових кислот.

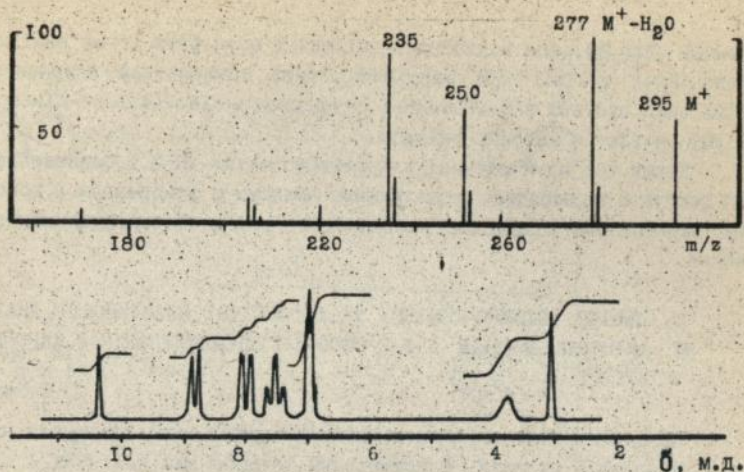
Раніше нами було встановлено, що кип'ятіння бензоксазину 15 з ариламинами в середовищі сухого ДМФА призводить до 2-карбетоксиметил-3-арилхіназолін-4(3Н)-онів (26). Однак, більш детальне вивчення продуктів цієї реакції показало, що при цьому в незначній кількості (по даним спектрів ПМР реакційної суміші від 3-5% у випадку аніліну та його п-заміщених аналогів до 15% для орто-

Схема 7



толуїдину) утворюються і аніліди N-етоксималонілантранилової кислоти (29, Схема 6).

Одержані результати свідчать, що всі досліджені аміни атакують бензоксазирон 15 переважно по вуглецевому атому C=N, а не C=O-групи, ймовірно, завдяки підвищеній стійкості біполярних проміжних інтермедіатів 24, які утворюються при атаці ариламинами по імінному C-атому. Як відомо, дециклізація таких інтермедіатів в сполуки типу 25 з "переносом" негативного заряду від азоту до O-атому більш сприятлива, ніж дециклізація біполярних проміжних 27, виникаючих при атаці по карбонільному атому вуглецю бензоксазирону 15, в продукти типу 28 з "переносом" негативного заряду від більш електронегативного кисню до N-атому. І тільки у випадку орто-толуїдину відмічається декілька більш виражене обертання напрямку атаки, можливо, з причини стеричного зменшення нуклеофільності аміногрупи під впливом орто-метильного замісника. В інтермедіатах 28 відбувається



Мал. 3. Мас- і ПМР спектри 2-(2'-карбоксіфеніламіно)-3,4,5-тригідро-1,5-бензодиазепін-4(ІН)-ону (33).

переміщення протону між N-атомами з утворенням в результаті анілідів 29. Внутрішні амідинові солі 25 в умовах синтезу легко циклодегідратуються в хіназолони 26.

Раніше ми встановили, що ацилантраніл 15 з еквімолярною кількістю о-фенілендіаміну в умовах піролізу несподівано утворює ІН-2-оксо-3-(бензімідазоліл-2)-4-гідроксихінолін. Цікаво, що в розчині дана реакція протікає зовсім іншим шляхом (Схема 7). Так, після взаємодії бензоксазину 15 з о-фенілендіаміном в сухому диетиловому ефірі вже при кімнатній температурі з кількісним виходом виділено аддукт 33, ідентифікований нами методами мас- і ПМР-спектроскопії як внутрішня амідинова сіль (Мал. 3). Значить, і в даному випадку нуклеофільна атака проходить по імінному С-атому. Підвищення реакційної здатності етоксикарбонільної групи інтермедіату 30, який при цьому утворюється, ймовірно, за рахунок утворення квазіциклического перехідного стану 31, супроводжується внутрішньолекулярним ацилуванням другої аміногрупи о-фенілендіаміну і приводить до продукту 32. Подібно до інтермедіатів 24, цей біциклический продукт розкривається, утворюючи в результаті внутрішню амі-

динову сіль 33, яка відносно стабільна і може бути легко виділена з реакційної суміші. При нагріванні вище температури плавлення ця сіль циклізується в 2-оксо-3Н-1,5-бензодиазепіно-[4,5-*b*]-хіназолін-9(1Н)-он (34) з високим виходом.

Таким чином, в розчині 2-карботоксиметил-4Н-3,1-бензоксазип-4-он реагує з первинними ароматичними амінами з утворенням в основному "нормальних" продуктів конденсації, тобто відповідних хіназолінонів.

### 3. СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ДИАЛКІЛАМІНОАЛКІЛАМІДІВ 1-*R*-2-ОКСО-4-ГІДРОКСИХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Серед числених гетероциклічних продуктів, які одержують на основі маленової кислоти, безсумнівний інтерес для хімічних і біологічних досліджень становлять похідні 2-оксо-4-гідроксихіноліну. Великий об'єм досліджень в цьому ряду сполук проведено на кафедрі фармацевтичної хімії Української фармацевтичної академії. Особливо слід відмітити гідрохлорид діетиламіноетиламідів 1-пропіл-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти, який під назвою хіноксикаїн проходить зараз доклінічні випробування як потенційний місцевонаестезуючий засіб.

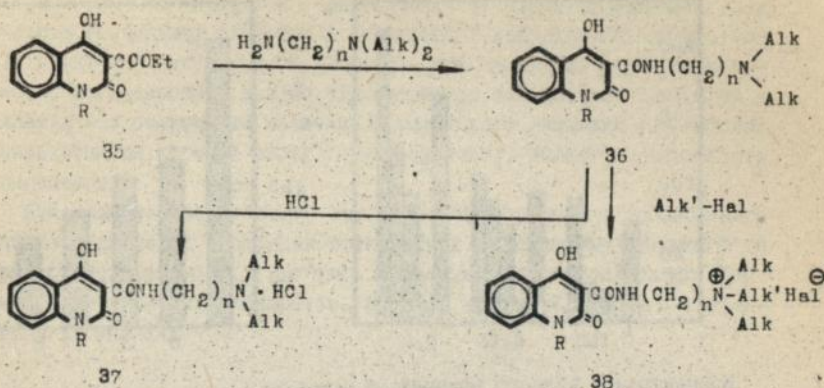
Крім того, щороку з друку виходить велика кількість робіт, присвячених пошуку нових протимікробних засобів серед похідних хінолін-3-карбонової кислоти. Високу антимікробну дію виявляють також речовини інших класів, зокрема ті, що мають у своїй структурі залишки четвертинних амонієвих основ і відносяться до групи детергентів (церігель, етоній, роккал та інш.).

Тому уявляється доцільним здійснити синтез та вивчити місцевонаестезуючі та протимікробні властивості відповідно гідрохлоридів і галоїдалкілатів діалкіламіноалкіламідів 1-*R*-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот.

Однак, як виявилось, запропонований нами раніше метод виділення та очистки сполук такого роду має ряд суттєвих недоліків, основним з яких є значне пониження виходів у випадку 1-алкілзаміщених похідних та наявність в кінцевих продуктах кристалізаційної води.

Уникнути цих недоліків вдалось при використанні іншого методу синтезу, який передбачає попереднє виділення діалкіламіноалкілами-

Схема 8



R = H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> Alk; n = 2, 3; Hal = Cl, Br, I;

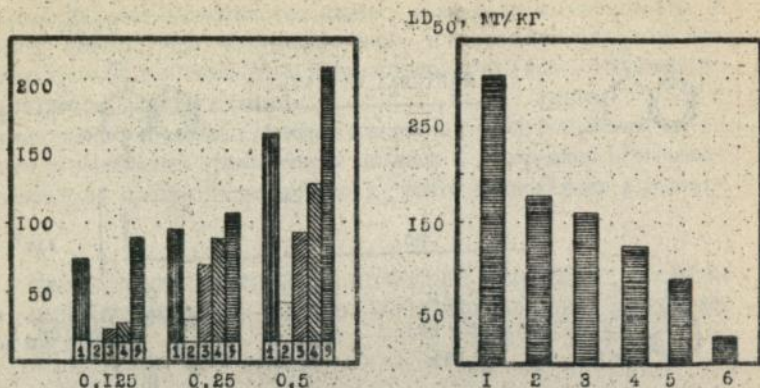
Alk = Me, Et, морфолін, піперидин; Alk' = C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alk

дів-основ (36), які потім вже можна перетворити в гідрохлориди (37) або галоїдалкілати (38) з високими виходами в умовах, що виключають утворення кристалогідратів (Схема 8).

Слід підкреслити, що виділення діалкіламіноалкіламідів-основ у чистому вигляді часто утруднене з причини їх низьких температур плавлення. Тому в препаративному відношенні більш доцільно видобувати їх з реакційної суміші підходящим органічним розчинником (наприклад, бензолом), а потім вже надавати подальшим хімічним перетворенням безпосередньо в розчиннику або після його видалення.

Враховуючи структурні особливості досліджуваних речовин (нааяність 2-оксо-4-гідроксихінолінової системи і декількох алкільних замісників), для підтвердження їх будови нами використана спектроскопія ПМР, яка дозволяє надійно інтерпретувати наявність практично усіх функціональних груп.

Вивчення місцевоанестезуючої активності амідів 37 проведено на моделі інфільтраційної анестезії. Узагальнюючи результати проведених досліджень, з усієї групи речовин можна виділити лише гідрохлорид 2-морфоліноетиламіду 1-етил-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти. Як видно з наведених на Мал. 4 даних, ця сполука переважає за активністю місцеві анестетики, що використовуються в медичній практиці, хоча декілька і поступається своєму структурному



Концентрація водного розчину, %

- |                |                 |
|----------------|-----------------|
| 1 - сполука 37 | 4 - лідокаїн    |
| 2 - новокаїн   | 5 - хіноксикаїн |
| 3 - тримекаїн  | 6 - дикаїн      |

Мал. 4. Місцевонастезуюча активність і гостра токсичність гідрохлориду 2-морфоліноетиламиду 1-етил-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (37, R = Alk = Et).

аналогу хіноксикаїну. Особливо цінною його властивістю є те, що поряд з достатньо високою активністю, ця сполука має досить низьку токсичність: LD<sub>50</sub> = 301 мг/кг (білі миші, внутрішньоочеревинно), значно переважаючи за цим показником всі препарати порівняння, у тому числі, і хіноксикаїн (Мал. 4).

Антимікробна активність галоїдалкілатів діалкіламіноалкіламідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (38) вивчена із відношення до наступних тест-штамів: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Bacillus subtilis* (ATCC 7241).

З усіх досліджених речовин найбільш цікаві властивості виявлені у похідних 1-гексил-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонової кислоти (38, R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>). Для них характерна здатність проявляти вибіркову антимікробну дію, яку можна зіставити з активністю антибіотиків, по відношенню до *St. aureus*. Наприклад, для сполук 38 (R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; n = 2; Alk = Et; Hal = I; Alk' = Me або Et) мінімальна концентрація, що стримує ріст вказаної тест-культури, становить 3,90 і 1,95 мкг/мл відповідно.

Аналізуючи результати проведених досліджень, можна виділити

найбільш важливі фрагменти в структурі сполук 38, які активно впливають на вияв антимікробної активності. В цьому відношенні слід відмітити гексильний замісник в положенні I хінолінового циклу, наявність якого є визначальним фактором для виявлення речовинами вібіркової антимікробної дії по відношенню до *St. aureus*. Замісники в алкіламідному залишку та величина метилового ланцюжка між амідним та четвертинним атомами азоту такого суттєвого впливу на активність не справляють.

Все вищесказане зумовлює необхідність подальшого поглибленого вивчення відмічених сполук як потенційних місцевонаестезуючого та антимікробного засобів, у зв'язку з чим нами розроблені схеми одержання субстанцій цих препаратів, а також методики якісного і кількісного їх аналізу.

### ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез біологічно активних сполук в ряду похідних маленової кислоти: S(-) N,N'-ди-I-Фенілетиламідів- і N,N'-дибензиламідів заміщених маленових кислот; бензиламідів п-заміщених анілідів децилмаленової і 3-аміно-4-оксохіназолін-2-іл оцтової кислот; диалкіламіноалкіламідів I-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот, їх гідрохлоридів та галоїдалкілатів.

2. Розроблено препаративні методи одержання і здійснено цілеспрямований синтез оптично чистих S(-) ди-I-Фенілетиламідів заміщених маленових кислот, N,N'-дибензиламідів алкілмаленових кислот і бензиламідів п-заміщених анілідів децилмаленової кислоти в якості потенційних актиконвульсантів.

3. Вперше одержані рацемати N,N'-ди-I-Фенілетиламідів алкілмаленових кислот. Експериментально встановлено, що вони існують у формі псевдорацемічних змішаних кристалів.

4. Проведено порівняльний аналіз альтернативних шляхів синтезу бензиламідів 3-аміно-4-оксохіназолін-2-іл карбонових кислот та їх ацильних похідних, на основі чого запропонована найбільш раціональна схема їх одержання.

5. Показана можливість і визначені умови перетворення бензиламідів 3-аміно-4-оксохіназолін-2-іл карбонових кислот в 2-гідроксипіразоло-3R-[5,I-b]-хіназолін-9(II)-они.

6. Вивчена реакція 2-карбетоксиметил-4N-3,I-бензоксазин-4-ону

з анілінами. Встановлено, що при цьому поряд з 2-карбетоксиметил-3-арилхіназолін-4(3Н)-онами утворюються і аніліди N-етоксималонілдантранілової кислоти. Запропоновано механізм хімічних перетворень, які при цьому відбуваються.

7. На прикладі конденсації 2-карбетоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-ону з о-фенілєндиаміном в розчині показано, що реакція вказаного ацилдантранілу з анілінами проходить через стадію утворення внутрішніх амідінових солей, які в умовах синтезу циклодєгідратуються у відповідні 2-карбетоксиметил-3-арилхіназолін-4(3Н)-они, а у випадку о-фенілєндиаміну - в 2-оксо-3Н-1,5-бензодіазепіно-[4,5-в]-хіназолін-9(ІН)-он.

8. Фармакологічні випробування синтезованих похідних малонової кислоти свідчать про перспективу пошуку в досліджуваних рядах сполук речовин з високою протисудорожною, місцевоанестезуючою та антимікробною активністю.

Виходячи з порівняльної оцінки біологічних властивостей синтезованих сполук та відомих лікарських препаратів, для поглиблених фармакологічних досліджень запропоновані: гідрохлорид 2-морфоліноетиламиду І-етил- і йодетилат діетиламіоетиламиду І-гексил-2-оксо-4-гідроксигінолін-3-карбонових кислот в якості потенційних місцевоанестезуючого та антимікробного засобів відповідно. Розроблені методи якісного і кількісного аналізу субстанцій цих сполук.

9. Встановлені певні закономірності зв'язку "структура - дія", в результаті чого запропоновані рекомендації для цілеспрямованого синтезу протисудорожних, місцевоанестезуючих і антимікробних засобів.

Основний зміст дисертації опубліковувано в роботах:

1. Использование растений в терапии судорог и эпилепсии. (Обзор литературы) // П.А.Безуглий, И.В.Украинец, В.А.Георгиянц, О.В.Горохова // Харьковский гос. фармац. ин-т. - Харьков, 1990. - 17 с. - Библиограф.: 44 назв. - Деп. в УкрНИИТИ 05.12.90, № 1966-ук 90.
2. Эффективный синтез сложных эфиров N-алкилдантраниловых кислот / И.В.Украинец, П.А.Безуглий, О.В.Горохова и др. // Харьковский гос. фармац. ин-т. - Харьков, 1990. - 5 с. - Библиограф.: 16 назв. - Деп. в УкрНИИТИ 05.12.90, № 1967-ук 90.
3. Синтез и физико-химические свойства бензиламидов малонаниловых

кислот / П.А.Безуглый, И.В.Украинец, В.А.Георгиянц и др. // Харьковский гос. фармац. ин-т. - 1990. - 14 с. Библиограф.: 15 назв. - Деп. в УкрНИИНТИ 05.12.90, № 1968-Ук 90.

4. А.с. 1755554 СССР, МКИ<sup>5</sup> с 07 с 233/25, А 61 К 31/165. Бензил-амид 4-метоксималонаниловой кислоты, проявляющий противосудорожную активность / П.А.Безуглый, И.В.Украинец, В.А.Георгиянц и др. (СССР). - № 4876616/04; Заявлено 23.10.90.
5. Хлорангидриды моноэтиловых эфиров алкилзамещенных малоновых кислот - доступные ацилирующие агенты / И.В.Украинец, О.В.Горохова, В.А.Георгиянц и др. // Харьковский гос. фармац. ин-т. - Харьков, 1991. - 6 с. - Библиограф.: 3 назв. - Деп. в УкрНИИНТИ 22.03.91, № 367-Ук 91.
6. Перспективы создания новых противосудорожных средств в ряду диамидов малоновых кислот / И.В.Украинец, В.А.Георгиянц, О.В.Горохова и др. // Реализация научных достижений в практической фармации: Тез. докл. респ. науч. конф., Харьков, 16-18 окт. 1991 г. - Харьков, 1991. - С. 142.
7. 2-Карбоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он. 2. Гидразинолиз / И.В.Украинец, П.А.Безуглый, В.И.Трескач и др. // Химия гетероцикл. соединений. - 1991. - № 8. - С. 1128-1130.
8. Синтез ангидрида моноэтилового эфира малоновой кислоты / И.В.Украинец, О.В.Горохова, П.А.Безуглый и др. // Харьковский гос. фармац. ин-т. - Харьков, 1991. - 4 с. - Библиограф.: 5 назв. - Деп. в УкрНИИНТИ 13.06.91, № 871-Ук 91.
9. 2-Оксо-4-оксихинолины. Распространение в природе, синтез, физико-химические и биологические свойства. (Обзор литературы) / И.В.Украинец, П.А.Безуглый, С.В.Слободзян и др. // Харьковский гос. фармац. ин-т. - Харьков, 1991. - 20 с. - Библиограф.: 90 назв. - Деп. в УкрНИИНТИ 13.06.91, № 870-Ук 91.
10. Новые антиконвульсанты. (Обзор литературы) / П.А.Безуглый, В.А.Георгиянц, И.В.Украинец и др. // Харьковский гос. фармац. ин-т. - Харьков, 1992. - 30 с. - Библиограф.: 109 назв. - Рус. - Деп. в УкрИНТЭИ 28.02.92, № 261-Ук 92.
11. Перспективы создания новых антиконвульсантов на основе оптически активных производных малоновых кислот / И.В.Украинец, В.А.Георгиянц, О.В.Горохова и др. // Лекарственные средства Украины: Синтез, научные исследования, производство, реализация: Тез. докл. науч.-практич. конф. 23-24 сент. 1992 г. - Харьков, 1992. - С. 138.

12. Синтез, физико-химические и биологические свойства галоидалкилатов I-замещенных 2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот / И.В.Украинец, О.В.Горохова, В.А.Георгиянц, Л.Ф.Силаева // Там же. - С. 139.
13. 4-Оксихинолоны-2. 6. Синтез, химические превращения и биологические свойства диалкиламино-, окси- и галоидалкилатов 4-оксихинолон-2-карбоновой-3-кислоты / И.В.Украинец, П.А.Везуглий, О.В.Горохова и др. // Химия гетероцикл. соединений. - 1993. - № 1. - С. 100-104.
14. 2-Карбоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он. 4. Реакция с анилинами / И.В.Украинец, С.Г.Таран, О.В.Горохова и др. // Химия гетероцикл. соединений. - 1993. - № 10. - С.
15. Азгетероциклы как структурный фрагмент потенциальных антиконвульсантов. (Обзор литературы) / В.А.Георгиянц, И.В.Украинец, О.В.Горохова, П.А.Везуглий; Украинская Фармац. академия. - Харьков, 1993. - Рус. - 12 с. - Библиограф.: 44 назв. - Деп. в УкрИНТЭИ 30.03.93, № 706 Ук-93.
16. 4-Оксихинолоны-2. 14. Создание новых антимикробных средств на основе галоидалкилатов I-R-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот / И.В.Украинец, В.А.Георгиянц, О.В.Горохова и др.; Украинская фармац. академия. - Харьков, 1993. - Рус. - 10 с. - Библиограф.: 9 назв. - Деп. в УкрИНТЭИ 30.03.93, № 708 Ук-93.
17. 2-Карбоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он. 5. Противосудорожные свойства бензиламидов 3-ацетиламино-4-оксохинозолин-2-ил уксусных кислот / И.В.Украинец, В.А.Георгиянц, О.В.Горохова и др.; Украинская фармац. академия. - Харьков, 1993. - Рус. - 6 с. - Библиограф.: 10 назв. - Деп. в УкрИНТЭИ 30.03.93, № 707 Ук-93.
18. 2-Карбоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он. 6. Синтез некоторых новых бензиламидов 3-ацетиламино-4-оксохинозолин-2-ил уксусных кислот как возможных противосудорожных агентов / И.В.Украинец, О.В.Горохова, С.Г.Таран и др. // Химия гетероцикл. соединений. - 1993. - № 12. - С.

Підп. до друку 10.11.88. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Папір. друк. Друк офсетний.  
Умовн. друк. арк. 20 Умовн. фарбо-відб. 1,5 Облік.-вид. арк. 20  
Тираж 100 прим: Зам. № 229. Безплатно.

---

Харківське орендне поліграфічне підприємство.  
310093, Харків, вул. Свердлова, 115.



464660

AB 28818

**AB 28.818**