

І.В. Українець, М.Ю. Голік, В.М. Кравченко, В.О. Паршиков¹
 НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ
 КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ С.І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО¹,
 СІМФЕРОПОЛЬ

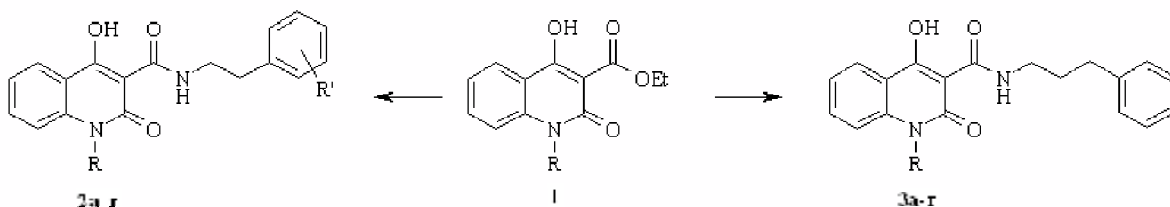
АРИЛАЛКІЛАМІДИ 1-*R*-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ. СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Продовжуючи пошук нових біологічно активних речовин серед сполук хінолонового ряду, здійснено синтез серії арилалкіламідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Вивчено діуретичні та протизапальні властивості одержаних речовин, обговорюються виявлені закономірності зв'язку "структура-активність".

КЛЮЧОВІ СЛОВА: арилалкіламіди, 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти, діуретики, протизапальна активність.

ВСТУП. Діуретики цілком заслужено відносять до життєво важливих лікарських засобів. Уже багато років препарати цієї фармакологічної групи традиційно застосовують при гострих отруєннях, нирковій чи серцевій недостатності та набряках мозку [2, 6, 8, 10, 13]. Однак в останні роки перелік показань до клінічного використання діуретичних засобів значно розширився, і тепер їх все частіше з успіхом застосовують у галузях, на перший погляд, мало пов'язаних з необхідністю посиленого сечовиділення, – онкології [7], трансплантології [12], а також при лікуванні таких захворювань, як муковісцидоз [10] чи епілепсія [9]. Зважаючи на те, що потреба в діуретиках з боку практичної медицини постійно зростає, пошук нових речовин з цим видом фармакологічної дії та створення на їх основі лікарських засобів, які б відповідали сучасним вимогам щодо ефективності та безпечності, залишається актуальним завданням медичної хімії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Хінолін як основу сполук, здатних посилювати сечовидільну функцію нирок, ще зовсім недавно вважали абсолютно безперспективним. Разом з тим, проведені нами широкі скринінгові дослідження з вивчення біологічних властивостей численних 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів дозволили виявити серед них і досить активні діуретики [15, 16], які навіть перевищували за специфічною дією відомі лікарські препарати при значно нижчій токсичності [3, 4]. Продовжуючи дослідження в даному напрямку, при взаємодії етилових естерів хінолін-3-карбонових кислот **1** з арилалкіламінами в киплячому етанолі нами здійснено синтез та вивчено біологічні властивості відповідних 2-арилетил- (**2а-т**) та 3-фенілпропіл- (**3а-г**) амідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот:



2: а R = R' = H; б R = Me, R' = H; в R = Et, R' = H; г R = All, R' = H; д R = Pr, R' = H; е R = Bu, R' = H;
 ж R = Am, R' = H; з R = H, R' = 4-Cl; и R = Me, R' = 4-Cl; і R = Et, R' = 4-Cl; к R = Pr, R' = 4-Cl;
 л R = H, R' = 4-OMe; м R = Me, R' = 4-OMe; н R = Et, R' = 4-OMe; о R = Pr, R' = 4-OMe;
 п R = H, R' = 3,4-(OMe)₂; р R = Me, R' = 3,4-(OMe)₂; с R = Et, R' = 3,4-(OMe)₂; т R = Pr, R' = 3,4-(OMe)₂
 3: а R = H; б R = Me; в R = Et; г R = Pr

© І.В. Українець, М.Ю. Голік, В.М. Кравченко,
 В.О. Паршиков, 2011.

Усі одержані 1-*R*-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксаміди (**2а-т**, **3а-г**) являють собою безбарвні кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, при кім-

натній температурі розчинні в ДМФА та ДМСО, мало розчинні в спиртах і практично не розчинні у воді (табл. 1). Їх хімічна будова підтверджена спектрами ЯМР ¹H (табл. 2).

Таблиця 1 – Характеристики арилалкіламідів
1-*R*-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (**2**, **3**)

| Сполука | Емпірична формула | Т. пл., °С | Знайдено, % | | | Вираховано, % | | | Вихід, % |
|-----------|---|------------|-------------|------|------|---------------|------|------|----------|
| | | | С | Н | N | С | Н | N | |
| 2а | C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 221–223 | 70,23 | 5,29 | 8,97 | 70,12 | 5,23 | 9,09 | 95 |
| 2б | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ | 114–116 | 70,88 | 5,75 | 8,76 | 70,79 | 5,63 | 8,69 | 93 |
| 2в | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ | 74–76 | 71,32 | 6,08 | 8,41 | 71,41 | 5,99 | 8,33 | 90 |
| 2г | C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ | 78–80 | 72,51 | 5,90 | 8,16 | 72,40 | 5,79 | 8,04 | 91 |
| 2д | C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ | 85–87 | 72,09 | 6,43 | 8,08 | 71,98 | 6,33 | 7,99 | 84 |
| 2е | C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃ | 69–71 | 72,63 | 6,57 | 7,58 | 72,51 | 6,64 | 7,69 | 87 |
| 2ж | C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ | 63–65 | 72,90 | 6,85 | 7,33 | 72,99 | 6,92 | 7,40 | 82 |
| 2з | C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ | 249–251 | 62,98 | 4,52 | 8,11 | 63,07 | 4,41 | 8,17 | 97 |
| 2и | C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ | 146–148 | 64,05 | 4,87 | 7,96 | 63,96 | 4,80 | 7,85 | 94 |
| 2і | C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ | 113–115 | 64,89 | 5,22 | 7,45 | 64,78 | 5,16 | 7,55 | 90 |
| 2к | C ₂₁ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ | 122–124 | 65,43 | 5,41 | 7,17 | 65,54 | 5,50 | 7,28 | 92 |
| 2л | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ | 227–229 | 67,56 | 5,47 | 8,36 | 67,45 | 5,36 | 8,28 | 94 |
| 2м | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄ | 121–123 | 68,29 | 5,81 | 8,00 | 68,17 | 5,72 | 7,95 | 88 |
| 2н | C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ | 108–110 | 68,93 | 6,13 | 7,57 | 68,84 | 6,05 | 7,65 | 85 |
| 2о | C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄ | 85–87 | 69,35 | 6,27 | 7,26 | 69,46 | 6,36 | 7,36 | 82 |
| 2п | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅ | 182–184 | 65,14 | 5,40 | 7,72 | 65,21 | 5,47 | 7,60 | 91 |
| 2р | C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₅ | 111–113 | 65,85 | 5,91 | 7,44 | 65,96 | 5,80 | 7,33 | 87 |
| 2с | C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₅ | 80–82 | 66,56 | 6,02 | 6,95 | 66,65 | 6,10 | 7,07 | 84 |
| 2т | C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₅ | 89–91 | 67,19 | 6,47 | 6,95 | 67,30 | 6,38 | 6,82 | 82 |
| 3а | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ | 164–166 | 70,88 | 5,74 | 8,56 | 70,79 | 5,63 | 8,69 | 89 |
| 3б | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ | 83–85 | 71,52 | 6,10 | 8,25 | 71,41 | 5,99 | 8,33 | 85 |
| 3в | C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ | 66–68 | 72,09 | 6,45 | 8,08 | 71,98 | 6,33 | 7,99 | 83 |
| 3г | C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃ | 78–80 | 72,43 | 6,57 | 7,78 | 72,51 | 6,64 | 7,69 | 86 |

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. Спектри ЯМР ¹H синтезованих речовин зареєстровано на спектрометрі Bruker AC-300, робоча частота складає 300 МГц, розчинник – ДМСО-*D*₆, внутрішній стандарт – ТМС.

Арилалкіламід 1-*R*-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (**2**, **3**). Загальна методика одержання. До розчину 0,01 моль етилового естеру хінолін-3-карбоної кислоти **1** в 20 мл етанолу додають 0,011 моль відповідного арилалкіламіну і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують, додають 100 мл холодної води і підкислюють HCl до pH=4,5. Осад амідів **2** чи **3** відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Кристалізують з етанолу.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Діуретичні властивості одержаних арилалкіламідів **2**, **3** вивчали на безпородних білих щурах масою 180–200 г за стандартною методикою [5]. До-

сліджувати сполуки вводили *per os* в дозі 20 мг/кг у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Препарат порівняння – гіпотіазид – застосовували у його ефективній дозі (40 мг/кг), діурез реєстрували через 4 год.

Аналіз одержаних при цьому даних (табл. 3) показує, що з переходом від бензиламідів 1-*R*-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот до 2-арилетильних **2** чи 3-фенілпропільних **3** аналогів сечогінна дія суттєво послаблюється. Говорячи інакше, одержано ще одне експериментальне підтвердження зробленого нами раніше висновку про негативний вплив на діуретичну активність хінолін-3-карбоксамідів віддалення ароматичного ядра від амідного атома нітрогену [15, 16]. Разом із тим, виявлено декілька цілком несподіваних винятків з цього правила. Так, зокрема, 4-метоксифенілетиламід **2н** і, що більш цікаво, 3-фенілпропіламіди **3а** та **3в** продемонстрували досить виражене посилення сечовидільної функції нирок.

Протизапальні властивості арилалкіламідів **2** і **3** вивчено, зважаючи на їх структурну схожість з високоактивними гетариламидами 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот [14]. Випробовування проведено за відомою методикою [1] на білих безо-

Таблиця 2 – Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук, д, м.д.*

| Сполука | N-(CH ₂) _n -Ar | R |
|-----------|---|---|
| 2а | 7,17 (5H, м, Ph); 3,65 (2H, к, NCH ₂); 2,93 (2H, т, CH ₂ Ph) | 11,95 (1H, с, NH) |
| 2б | 7,10 (5H, м, Ph); 3,60 (2H, к, NCH ₂); 2,88 (2H, т, CH ₂ Ph) | 3,71 (3H, с, NMe) |
| 2в | 7,11 (5H, м, Ph); 3,62 (2H, к, NCH ₂); 2,89 (2H, т, CH ₂ Ph) | 4,30 (2H, к, NCH ₂); 1,32 (3H, т, Me) |
| 2г | 7,13 (5H, м, Ph); 3,63 (2H, к, NCH ₂); 2,90 (2H, т, CH ₂ Ph) | 5,93 (1H, м, CH=CH ₂); 5,10 (1H, д, =CH- <i>cis</i>); 5,02 (1H, д, NCH ₂ CH=CH- <i>trans</i>); 4,86 (2H, м, NCH ₂) |
| 2д | 7,10 (5H, м, Ph); 3,61 (2H, к, NCH ₂); 2,92 (2H, т, CH ₂ Ph) | 4,24 (2H, т, NCH ₂); 1,79 (2H, м, CH ₂ Me); 1,08 (3H, т, Me) |
| 2е | 7,13 (5H, м, Ph); 3,61 (2H, к, NCH ₂); 2,89 (2H, т, CH ₂ Ph) | 4,20 (2H, т, NCH ₂); 1,63 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,39 (2H, м, CH ₂ Me); 0,91 (3H, т, Me) |
| 2ж | 7,11 (5H, м, Ph); 3,64 (2H, к, NCH ₂); 2,92 (2H, т, CH ₂ Ph) | 4,22 (2H, т, NCH ₂); 1,61 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,38 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 0,90 (3H, т, Me) |
| 2з | 7,29 (4H, д, д, H аром.); 3,65 (2H, к, NCH ₂); 2,91 (2H, т, CH ₂) | 11,70 (1H, с, NH) |
| 2и | 7,27 (4H, д, д, H аром.); 3,64 (2H, к, NCH ₂); 2,93 (2H, т, CH ₂) | 3,72 (3H, с, NMe) |
| 2і | 7,29 (4H, д, д, H аром.); 3,66 (2H, к, NCH ₂); 2,94 (2H, т, CH ₂) | 4,31 (2H, к, NCH ₂); 1,30 (3H, т, Me) |
| 2к | 7,28 (4H, д, д, H аром.); 3,68 (2H, к, NCH ₂); 2,95 (2H, т, CH ₂) | 4,20 (2H, т, NCH ₂); 1,73 (2H, м, CH ₂ Me); 1,05 (3H, т, Me) |
| 2л | 7,18 (2H, д, H-3',5'); 6,82 (2H, д, H-2',6'); 3,79 (3H, с, OMe); 3,60 (2H, к, NCH ₂); 2,86 (2H, т, CH ₂ Ar) | 11,69 (1H, с, NH) |
| 2м | 7,16 (2H, д, H-3',5'); 6,82 (2H, д, H-2',6'); 3,79 (3H, с, OMe); 3,61 (2H, к, NCH ₂); 2,89 (2H, т, CH ₂ Ar) | 3,68 (3H, с, NMe) |
| 2н | 7,18 (2H, д, H-3',5'); 6,80 (2H, д, H-2',6'); 3,78 (3H, с, OMe); 3,61 (2H, к, NCH ₂); 2,88 (2H, т, CH ₂ Ar) | 4,31 (2H, к, NCH ₂); 1,30 (3H, т, Me) |
| 2о | 7,19 (2H, д, H-3',5'); 6,81 (2H, д, H-2',6'); 3,79 (3H, с, OMe); 3,62 (2H, к, NCH ₂); 2,89 (2H, т, CH ₂ Ar) | 4,20 (2H, т, NCH ₂); 1,74 (2H, м, CH ₂ Me); 1,05 (3H, т, Me) |
| 2п | 6,80 (3H, м, H аром.); 3,83 (3H, с, OMe); 3,79 (3H, с, OMe); 3,64 (2H, к, NCH ₂); 2,85 (2H, т, CH ₂ Ar) | 11,70 (1H, с, NH) |
| 2р | 6,81 (3H, м, H аром.); 3,82 (3H, с, OMe); 3,80 (3H, с, OMe); 3,62 (2H, к, NCH ₂); 2,88 (2H, т, CH ₂ Ar) | 3,67 (3H, с, NMe) |
| 2с | 6,81 (3H, м, H аром.); 3,84 (3H, с, OMe); 3,81 (3H, с, OMe); 3,66 (2H, к, NCH ₂); 2,85 (2H, т, CH ₂ Ar) | 4,31 (2H, к, NCH ₂); 1,31 (3H, т, Me) |
| 2т | 6,80 (3H, м, H аром.); 3,82 (3H, с, OMe); 3,80 (3H, с, OMe); 3,63 (2H, к, NCH ₂); 2,86 (2H, т, CH ₂ Ar) | 4,21 (2H, т, NCH ₂); 1,73 (2H, м, CH ₂ Me); 1,05 (3H, т, Me) |
| 3а | 7,20 (5H, м, Ph); 3,45 (2H, к, NCH ₂); 2,72 (2H, т, CH ₂ Ph); 1,99 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂) | 11,86 (1H, с, NH) |
| 3б | 7,22 (5H, м, Ph); 3,43 (2H, к, NCH ₂); 2,73 (2H, т, CH ₂ Ph); 2,00 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂) | 3,70 (3H, с, NMe) |
| 3в | 7,21 (5H, м, Ph); 3,47 (2H, к, NCH ₂); 2,75 (2H, т, CH ₂ Ph); 2,00 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂) | 4,33 (2H, к, NCH ₂); 1,37 (3H, т, Me) |
| 3г | 7,23 (5H, м, Ph); 3,44 (2H, к, NCH ₂); 2,74 (2H, т, CH ₂ Ph); 2,00 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂) | 4,23 (2H, т, NCH ₂); 1,76 (2H, м, CH ₂ Me); 1,07 (3H, т, Me) |

Примітка. * – протони 4-ОН-груп проявляються синглетами інтенсивністю 1H у слабкому полі при 17,40–16,97 м.д., протони NH-груп – триплетами інтенсивністю 1H при 10,42–10,30 м.д. Сигнали протонів хінолонового фрагмента мають вигляд: H-5 – дублет при 8,20–8,00 м.д.; H-7 – триплет при 7,72–7,53 м.д.; H-8 – дублет при 7,50–7,34 м.д.; H-6 – триплет при 7,30–7,18 м.д.

родних щурах масою 180–200 г на моделі карагенінового набряку. Синтезовані речовини вводили перорально в дозі 8 мг/кг (ефективна доза препарату порівняння – ортофену) за 1 год до ін'єкції карагеніну. Антиексудативну дію оцінювали онкометрично через 2 год (максимум розвитку викликаного карагеніном набряку). Наведені в таблиці 3 дані свідчать

про те, що з подовженням вуглеводного ланцюжка, який розділяє ароматичне кільце та атом нітрогену в амідному фрагменті 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів на одну (арилетиламід **2**) чи дві (фенілпропіламід **3**) метиленові ланки, антиексудативний ефект, на відміну від діуретичного, помітно зростає.

Таблиця 3 – Біологічні властивості синтезованих сполук

| Сполука | Діуретична активність | | Протизапальна активність | |
|------------|--------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | об'єм виділеної сечі, мл | % до контролю* | величина набряку, ум. од. | % до контролю* |
| 2a | 1,92±0,21 | -23 | 1,63±0,09 | -25 |
| 2б | 2,14±0,23 | -14 | 1,78±0,12 | -18 |
| 2в | 2,26±0,18 | -9 | 1,72±0,07 | -21 |
| 2г | 2,34±0,19 | -6 | 1,89±0,15 | -13 |
| 2д | 2,01±0,15 | -19 | 1,85±0,11 | -15 |
| 2е | 1,96±0,17 | -21 | 1,59±0,12 | -27 |
| 2ж | 1,79±0,12 | -28 | 1,74±0,14 | -20 |
| 2з | 1,20±0,10 | -52 | 2,20±0,19 | +1 |
| 2и | 2,50±0,22 | 1 | 1,43±0,08 | -34 |
| 2і | 2,49±0,18 | 0 | 1,70±0,11 | -22 |
| 2к | 2,29±0,15 | -8 | 1,91±0,10 | -12 |
| 2л | 2,19±0,11 | -12 | 2,04±0,13 | -6 |
| 2м | 2,32±0,21 | -7 | 1,96±0,09 | -10 |
| 2н | 3,28±0,26 | +32 | 2,16±0,18 | -1 |
| 2о | 0,50±0,04 | -80 | 2,14±0,15 | -2 |
| 2п | 2,88±0,23 | +16 | 2,35±0,21 | +8 |
| 2р | 1,69±0,17 | -32 | 1,46±0,13 | -33 |
| 2с | 1,79±0,09 | -28 | 1,85±0,12 | -15 |
| 2т | 2,68±0,17 | +8 | 1,61±0,10 | -26 |
| 3a | 3,19±0,30 | +28 | 1,87±0,12 | -14 |
| 3б | 2,33±0,21 | -6 | 1,83±0,09 | -16 |
| 3в | 3,34±0,25 | +34 | 1,59±0,07 | -27 |
| 3г | 2,26±0,17 | -9 | 2,37±0,13 | +9 |
| Гіпотіазид | 3,77±0,28 | +51 | – | – |
| Ортофен | – | – | 1,24±0,05 | -43 |

Примітка. * "+" – посилення, "-" – пригнічення діурезу чи карагенінового набряку відносно контролю, взятого за 100 %.

ВИСНОВКИ. 1. Здійснено синтез нових 2-арилетил- та 3-фенілпропілариламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, будову яких підтверджено спектрами ЯМР ¹H.

2. Усі одержані речовини піддано біологічному скринінгу на виявлення сечогінних та антиексудативних властивостей. Виявлено закономірності взаємозв'язку "структура–активність", цікаві для подальшого пошуку нових діуретиків та антифлогістиків серед похідних хіноліну.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби / [С. М. Дроговоз, І. А. Зупанець, М. А. Мохорт та ін.]; за ред. О. В. Стефанова // Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації. – К. : Авіцена, 2001. – С. 292–306.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М. : РИА “Новая волна” : Издатель Умеренков, 2009. – С. 498–514.
3. Пат. 85952 Україна, МПК C07D 215/22, A61K 31/47. Аніліди 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, які виявляють діуретичну активність / І. В. Українець, Н. Л. Березнякова, В. О. Паршиков, О. І. Набока. – Опубл. 10.03.09, Бюл. № 5.
4. Пат. 86286 Україна, МПК C07D 215/22, A61K 31/47. N-R-Аміди 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло[3,2,1-ij]-хінолін-2-карбонової кислоти, які виявляють діуретичну активність / І. В. Українець, Н. Л. Березнякова, О. В. Моспанова, О. І. Набока. – Опубл. 10.04.09, Бюл. № 7.
5. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М. : Медицина, 2000. – С. 103–104.
6. Adverse drug events in hospitalized patients with chronic kidney disease / Y. Hassan, R. J. Al-Ramahi, N. A. Aziz, R. Ghazali // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2010. – **48**, № 9. – P. 571–576.
7. Characterization of cell death induced by ethacrynic acid in a human colon cancer cell line DLD-1 and suppression by N-acetyl-L-cysteine / S. Aizawa, K. Ookawa, T. Kudo [et al.] // Cancer Sci. – 2003. – **94**, № 10. – P. 886–393.
8. Jenter J. C. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure / J. C. Jentzer, T. A. Dewald, A. F. Hernandez // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – **56**, № 19. – P. 1527–1534.
9. Margineanu D. G. Differential effects of cation-chloride co-transport-blocking diuretics in a rat hippocampal slice model of epilepsy / D. G. Margineanu, H. Klitgaard // Epilepsy Res. – 2006. – **69**, № 2. – P. 93–99.
10. Nebulizer performance: AFLM study. Association Francaise de Lutte contre la Mucoviscidose / F. Faurisson, J. F. Dessanges, A. Grimfeld [et al.] // Respiration. – 1995. – **62**, Suppl. 1. – P. 13–18.
11. Platelet-Large Cell Ratio and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study / G. De Luca, M. Santagostino, G. G. Secco [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. – 2010. – **30**, № 4. – P. 426–433.
12. Risk of cardiovascular disease associated with refractory hypertension in renal transplant recipients / G. Fernandez-Fresnedo, M. Gago-Fraile, C. Gomez-Alamillo [et al.] // Transplant. Proc. – 2010. – **42**, № 8. – P. 2908–2909.
13. Safety and Tolerability of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren: A Pooled Analysis of Clinical Experience in More Than 12,000 Patients With Hypertension / W. B. White, R. Bresalier, A. P. Kaplan [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2010. – **12**, № 10. – P. 765–775.
14. Synthesis of N-Pyridinyl(methyl)-1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxoquinoline-3-carboxamides and analogues and their anti-inflammatory activity in mice and rats / X. Collin, J. M. Robert, M. Duflos [et al.] // J. Pharm. Pharmacol. – 2001. – **53**, № 3. – P. 417–423.
15. 4-Hydroxy-2-quinolones. 138. Synthesis and study of structure – biological activity relationships in a series of 1-hydroxy-3-oxo-5,6-dihydro-3H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-2-carboxylic acid anilides / I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, N. L. Bereznyakova, O. I. Naboka // Chem. Heterocycl. Comp. – 2007. – **43**, № 12. – P. 1532–1539.
16. 4-Hydroxy-2-quinolones. 142. 4-Methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid anilides as potential diuretics / I. V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, V. A. Parshikov, O. I. Naboka // Chem. Heterocycl. Comp. – 2008. – **44**, № 2. – P. 178–183.

І.В. Українець, Н.Ю. Голик, В.Н. Кравченко, В.А. Паршиков¹
 НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ
 КРЫМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
 ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО¹, СИМФЕРОПОЛЬ

АРИЛАЛКИЛАМИДЫ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Резюме

Продолжая поиск новых биологически активных веществ среди соединений хинолонового ряда, осуществлен синтез серии арилалкиламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Изучены диуретические и противовоспалительные свойства полученных веществ, обсуждаются обнаруженные закономерности связи “структура–активность”.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: арилалкиламиды, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, диуретики, противовоспалительная активность.

I.V. Ukrayinets, M.Yu. Holik, V.M. Kravchenko, V.O. Parshykov¹
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV
S.I. HEORHIYEVSKYI CRIMEAN STATE MEDICAL UNIVERSITY¹, SIMFEROPOL

ARYLALKYLAMIDES OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY

Summary

To continue the search of biologically active substances the synthesis of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids arylalkylamides has been carried out. The diuretic and anti-inflammatory properties of the obtained substances have been studied and the revealed regularities of the relation "structure-activity" are discussed.

KEY WORDS: **arylalkylamides, 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids, diuretics, anti-inflammatory activity.**

Отримано 20.12.10

Адреса для листування: І.В. Українець, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.