

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ДИАЛКИЛАМИНО(ХЛОР) АЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ И 5-БРОМ-2- ЗАМЕЩЕННЫХ ХИНОЛИН-4- КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Исаханян А.У.¹, Геворгян Г.А.¹, Степанян Г.М.¹, Пароникян Р.В.¹, Паносян Г.А.²

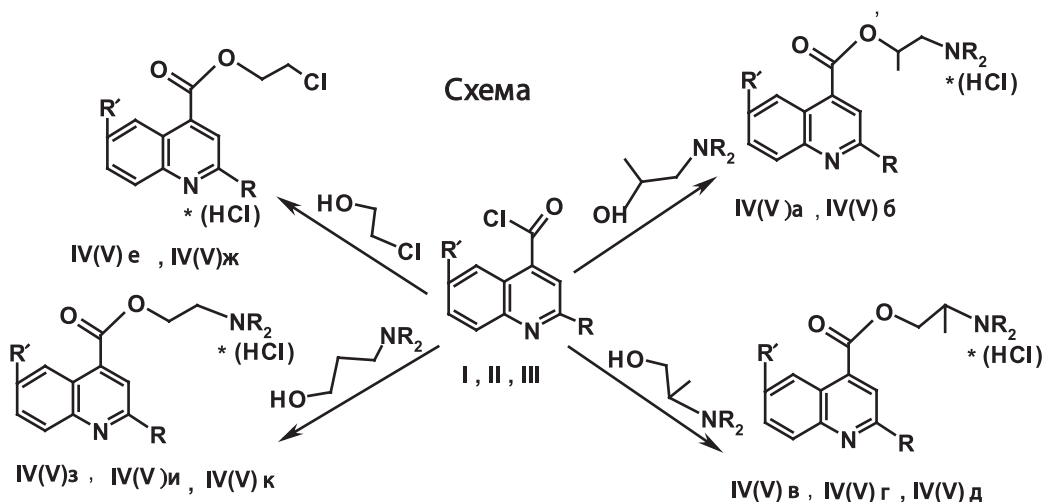
¹ Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна.

² Центр исследования строения молекул

Ключевые слова: О-ацилирование, этиленхлоргидрин, аминоалканол, 2-диметиламино-1-метил-,2-хлор-)этиловый, 2,3-диалкиламинопропиловый эфир, грам-положительных и грам-отрицательных микробов.

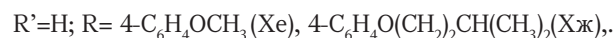
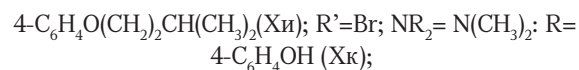
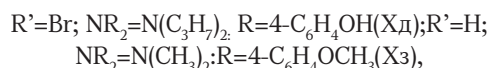
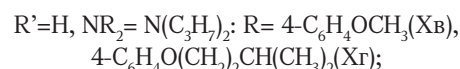
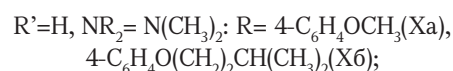


Ануш Исаханян



Перспективным направлением является поиск новых биологически активных веществ в ряду производных хиноли карбоновых кислот, среди которых выявлены соединения с антибактериальной активностью [1-5]. Сравнительно малоизученным являются сложные эфиры 2-замещенных хинолин-4-карбоновых кислот. Целью данного поиска является синтез новых антибактериальных средств в ряду производных цинхониновой кислоты на основе 2-замещенной и 5-бром-2-замещенной цинхониновой кислоты в реакциях O-ацилирования различных аминоалканолов.

Исходные 2-[4-(метокси-, 4-(3-метилбутоксид)фенил]хинолин-4- карбоновые кислоты получены по известной реакции Пфитцингера [6-9], которые по методу [10] превращены в их хлорангидриды (I,II,III). В результате реакции O-ацилирования соответствующих аминоалканолов и этиленхлоргидрина хлорангидридами хинолин-4-карбоновых кислот получены 2-диметиламино-1-метилэтиловые, 2-хлорэтиловые, 2-,3-диалкиламинопропиловые эфиры вышеуказанных кислот (IVa-к). Далее получены гидрохлориды (V a-к) по схеме.



Соединения (Va-к)-кристаллические вещества с ярко желтой окраской, строение которых подтверждено методом ЯМР¹H и данными ИК спектроскопии. В ИК спектрах сложных эфиров наблюдаются сильные полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы при 1700-1725 см⁻¹, валентные колебания группы C-O простого эфира в области 1100-1110 см⁻¹, колебания ⁺NH гидрохлорида в области 2400-2600 см⁻¹. В спектрах ЯМР¹H присутствует широкий синглет протонов гидрохлоридов при 10.81, 11.40, 12.08 м.д., набор сигналов хинолинового, бензольного колец.

Таблица 1

Антибактериальная активность соединений (Va-и)

Соединения	Величина диаметра зон угнетения роста микробов в мм			
	Staphylococcus aureus		Sh.lexneri 6858	E. coli 0-55
	209p	1		
Va	15,0±1,0	16,0±2,0	17,3±1,2	17,0±1,0
Vб	12,3±0,6	12,0±1,0	16,6±0,6	15,0±1,0
Vв	18,0±2,0	17,0±1,0	16,3±1,5	16,6±0,6
Vг	11,0±1,0	12,3±0,6	11,0±0	10,0±0
Vд	12,3±0,6	10,0±0	10,0±0	10,0±0
Ve	11,0±0	11,6±0,6	12,3±0,6	12,0±1,0
Vж	10,0±0	10,3±0,6	12,0±1,0	11,3±0,6
Vз	17,6±1,3	16,3±0,6	21,0±2,0	21,3±1,5
Vi	11,0±1,0	12,3±0,	10,0±0	10,0±0
Фуразолидон	25,0±2,0	4,0±1,0	4,6±1,0	24,3±0,6

Экспериментальная фармакологическая часть

Антибактериальную активность соединений (Ха-к) изучали по методике [11] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В опытах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p,1) и грамотрицательные палочки (*Sh. Fleeneri* 6858, *E. Coli* 0-55). Соединения испытывали в разведении 1:20, приготовленной в ДМСО. В чашки Петри одинокового диаметра с ровным и плоским дном, установленные на горизонтальном столике разливали расплавленные агаровые среды в два слоя. Для нижнего слоя использовали незасеянную среду (10 мл), а для верхнего слоя – агаровую среду (5 мл), предварительно засеянную соответствующей тест-культурой. Температура расплавленной для засева среды составляла 48–50 °С. После застывания засеянного агара на его поверхности на расстоянии около 28 мм от центра чашки раставляли 6 стерильных цилиндров из нержавеющей стали. Все цилиндрики одинакового веса и размера с высотой 10 мм и внутренним диаметром 6 мм. В цилиндрики каждой чашки одновременно пипеткой вносили по 0,1 мл раствора испытуемого соединения. Чашки в течении 2 часов выдерживали при комнатной температуре, после чего инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течении 20–24 часов. Учет результатов проводили по диаметру (d, мм) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединений. Диаметры зон измеряли с большой точностью при помощи линейки или фотоувеличителя. Опыты повторяли не менее 3 раза. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента-Фишера. В качестве положительного контроля использовали известный лекарственный препарат фуразолидон [1] в таблетках, с учетом чистого вещества, производства ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов». Республика Беларусь, г. Борисово.

Результаты и их обсуждения

Исследования антибактериальной активности соединений (Va-и) показали (таблица 1), что они обладают противомикробным свойством. Выяснилось, что соединения (Vб,г,ж,и) с 4-(3-метилбутокси)фенильным радикалом в положении 2 хинолинового кольца проявляют слабую антибактериальную активность, подавляя рост использованных микроорганизмов в зоне диаметром 10–13 мм. При замене в положении 2 хинолинового кольца 4-(3-метилбутокси)фенильного радикала на 4-метоксифенильный (Va,в,з) активность веществ значительно повышается (d=17–21 мм). Введение 4-гидроксифенильного радикала приводит к заметному снижению активности соединений (Vд). Как видно из таблицы, аминоалкильная часть молекулы сильно влияет на активность соединений. Так, в соединениях (Ve,ж) отсутствует третичная аминная (-NR₂) груп-

па, антибактериальная активность резко падает, хотя присутствуют другие фармакофорные группы (сложноэфирная, 2-метоксифенильная, хинолиновая). Это позволяет нам сделать вывод, что именно третичная аминная (-NR₂) группа способствует появлению активности. Однако, следует отметить, что изученные соединения по активности уступают контрольному препарату фуразолидону (d = 24–25 мм).

Таким образом, синтез новых производных в ряду диалкиламиноалкиловых эфиров цинхониновой кислоты и поиск среди них соединений, обладающих антибактериальной активностью нами будут продолжаться.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрометре NICOLET AVATAR 330 FT-IR. Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометре Mercury VX-300 (300.08 МГц), в смеси ДМСО-d₆-CF₃COOD внутренний стандарт – ТМС. Температура плавления полученных веществ определялась на приборе «Boetius». Контроль индивидуальности веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках «Silufol-254» в системе 1-бутанол–этанол–уксусная кислота–вода, 8:2:1:3, проявитель – пары йода. 2-Замещенные хинолин-4-карбоновые кислоты получены по методу [6], хлорангидриды (I, II, III) – по [10].

Гидрохлориды аминоалкиловых эфиров 2-замещенных хинолин-4-карбоновых кислот (Va-к). К раствору (0,046 моль) хлорангидрида соответствующей кислоты (I, II, III) в 35 мл сухого бензола. при охлаждении постепенно прикапывали 0,061 моль аминопропанола в 35 мл сухого бензола. Смесь кипятили на водяной бане 6–7 ч., охлаждали и медленно прибавляли по каплям 10 мл насыщенного раствора карбоната калия. Бензольный слой отделяли, а водный экстрагировали бензолом (3×50 мл). Объединенные бензольные экстракты сушили безводным сульфатом натрия. После отгонки бензола получали основания (IV а-к) маслообразные вещества. К эфирному раствору (IV а-к) при охлаждении медленно прикапывали 10 мл насыщенного эфирного раствора HCl (до pH 1). Осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из абсолютного ацетона.

Гидрохлорид 2-диметиламино-1-метилэтилового эфира 2-(4-метокси)фенил]хинолин-4-карбоновой кислоты (Va). Выход 73 %, т.пл. 167–170 °С, R_f 0.55. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1715 (COO). Спектр ЯМР ¹H δ, м.д.: 1.54 д (3H, CH₃CH, J 6.3 Гц); 2.88–2.89 оба д (по 3H, N(CH₃)₂, J 3.0 Гц); 3.47 д.д.д. (1H, CH₂, J₁ 14.0, J₂ 6.7, J₃ 2.3 Гц); 3.66 д.д.д. (1H, CH₂, J₁ 14.0, J₂ 9.2, J₃ 3.5 Гц); 3.90 с (3H, OCH₃); 5.72 м (1H, OCH); 7.03–7.039 и 8.45–8.50 (2H, оба м, C₆H₄OCH₃); 7.63 д.д.д. (1H, C₆H₄, J₁ 8.5, J₂ 6.8, J₃ 1.4 Гц); 7.79 д.д.д. (1H, C₆H₄, J₁ 8.6, J₂ 6.8, J₃ 1.5 Гц); 8.31 д.д. (1H,

C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 1.4 Гц); 8.63 д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 1.5 Гц); 8.87 с (1H, H-3); 12.16 ш (1H, HCl). Найдено, %: C 65.90; H 5.94; N 6.96; Cl 8.84. $C_{22}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 65.91; H 5.99; N 6.99; Cl 8.86.

Гидрохлорид 2-диметиламино-1-метилэтилового эфира 2-[4-(3-метилбутоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты(Vб)]. Выход 71 %, т.пл.163-165°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1711(COO). Спектр ЯМР¹H δ , м. д.: 1.00 д (6H, $(CH_3)_2CHCH_2CH_2O$, J 6.6 Гц); 1.16 д (3H, $CH_3CH_2CH_2CH_2O$, J 6.6 Гц); 2.81-2.84 оба д (по 3H, $N(CH_3)_2$, $N(CH_3)_2$, J 4.9 Гц); 2.95 д.д.д. (1H, N CH_2 , J_1 13.0, J_2 9.7, J_3 3.9 Гц); 3.07 д.д.д. (1H, NCH_2 , J_1 13.0, J_2 6.3, J_3 2.6 Гц); 4.09 т (2H, OCH_2 , J 6.6 Гц); 4.16 д.к.д. (1H, OCH , J_1 9.7, J_2 6.3, J_3 2.6 Гц); 7.00-7.05 и 8.25-8.30 оба м (по 2H, $C_6H_4OC_5H_{11}$); 7.62 д.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 6.8, J_3 1.4 Гц); 7.79 д.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 6.8, J_3 1.5 Гц); 8.39 д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.4 Гц); 8.43 с (1H, H-3); 8.76 д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 1.5 Гц); 10.81 ш (1H, HCl). Найдено, %: C 68.32; H 7.21; N 6.10; Cl 7.75. $C_{26}H_{32}N_2O_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 68.34; H 57.22; N 6.13; Cl 7.77.

Гидрохлорид 2-дипропиламинопропилового эфира 2-(4-метокси)фенил]хинолин-4-карбоновой кислоты(Vв). Выход 76 %, т.пл.188-189°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1714(COO). Спектр ЯМР¹H δ , м. д.: 0.95 и 1.01 оба т (по 3H, $CH_3CH_2CH_2$, J 7.3 Гц); 1.55 д (3H CH_3CH , J 6.8 Гц); 1.82-2.08 м (4H, $N(CH_2CH_2CH_3)_2$); 2.96-3.26 м. (4H, $N(CH_2CH_2CH_3)_2$); 3.90 с (3H, OCH_3); 4.02 м (1H, OCH); 4.77 д.д. (1H, CH_2CH , J_1 12.6, J_2 4.1 Гц); 4.87 д.д. (1H, CH_2CH , J_1 12.6, J_2 5.3 Гц Гц); 7.03-7.08 и 8.36-8.41 оба м (по 2H, $C_6H_4OCH_3$); 7.64 д.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 6.9, J_3 1.4 Гц); 7.81 д.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 6.8, J_3 1.5 Гц); 8.34 д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 1.4 Гц); 8.65 с (1H, H-3); 8.66 д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 1.5 Гц); 12.08 ш (1H, HCl). Найдено, %: C 68.30; H 7.20; N 6.12; Cl 7.76. $C_{26}H_{32}N_2O_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 68.34; H 7.22; N 6.13; Cl 7.77.

Гидрохлорид 2-дипропиламинопропилового эфира 2-[4-(3-метилбутоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты(Vг)]. Выход 78 %, т.пл.198-199°C, R_f 0.56. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1713(COO). Спектр ЯМР¹H δ , м. д.: 0.95 и 1.01 оба т. (по 3H, $CH_3CH_2CH_2$, J 7.3 Гц); 1.00 д (6H, $(CH_3)_2CHCH_2CH_2O$, J 6.6 Гц); 1.16 д. (3H, CH_3CHO , J 6.3 Гц); 1.53 д. (3H, CH_3CH , J 6.3 Гц); 1.70 к (2H, $(CH_3)_2CHCH_2CH_2O$, J 6.6 Гц); 1.78-1.91 м (4H, $N(CH_2CH_2CH_3)_2$); 1.88 н (1H, $(CH_3)_2CHCH_2CH_2O$, J 6.6 Гц); 3.01-3.19 м. (4H, $N(CH_2CH_2CH_3)_2$); 3.38-3.47 и 3.60-3.70 оба м. (по 1H, OCH_2); 5.62 м (1H, $CHCH_3$); 7.00-7.05 и 8.25-8.30 оба м. (по 2H, $C_6H_4OC_5H_{11}$); 7.62 д.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 6.8, J_3 1.4 Гц); 7.79 д.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 6.8, J_3 1.5 Гц); 8.39 д.д (1H, C_6H_4 , J_1 8.4 Гц); 8.43 с (1H, H-3); 8.76 д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 1.5 Гц); 10.81 ш (1H, HCl). Найдено, %: C 70.21; H 8.00; N 5.44; Cl 6.90. $C_{30}H_{40}N_2O_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 70.24; H 8.00; N 5.46; Cl 6.92.

Гидрохлорид 2-дипропиламинопропилового эфира 5-бром-2-(4-гидроксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты(Vд). Выход 64 %, т.пл. 206-207°C, R_f 0.53. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1713(COO). Спектр ЯМР¹H δ , м. д.: 0.95 и 1.01 оба т (по 3H, $CH_3CH_2CH_2$, J 7.3 Гц); 1.55 д (3H, CH_3CH , J 6.8 Гц); 1.82-2.08 м (4H, $N(CH_2CH_2CH_3)_2$); 2.96-3.26 м. (4H, $N(CH_2CH_2CH_3)_2$); 3.90 с (3H, OCH_3); 4.02 м (1H, OCH); 4.77 д.д. (1H, CH_2CH , J_1 12.6, J_2 4.1 Гц); 4.87 д.д. (1H, CH_2CH , J_1 12.6, J_2 5.3 Гц Гц); 6.88-6.93 и 8.17-8.22 оба м (по 2H, C_6H_4OH); 7.84 д.д. (1H, C_6H_3Br , J_1 8.9, J_2 2.28 Гц); 8.00 д. (1H, C_6H_3Br , J_1 8.9 Гц); 8.66 с (1H, H-3); 8.89 д. (1H, C_6H_3Br , J_2 2.2 Гц); 9.71 ш (1H, OH); 11.40 ш (1H, HCl). Найдено, %: C 57.50; H 5.73; N 5.33; Cl 6.79. $C_{25}H_{29}BrN_2O_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 57.52; H 5.75; N 5.36; Cl 6.80.

Гидрохлорид 2-хлорэтилового эфира 2-(4-метокси)фенил]хинолин-4-карбоновой кислоты(Ve). Выход 91 %, т.пл.167-169°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1722(COO). Спектр ЯМР¹H δ , м. д.: 3.89 с (3H, OCH_3); 3.99 м (2H, OCH_2CH_2Cl); 4.71 м (2H, OCH_2CH_2Cl); 7.02-7.70 и 8.21-8.26 оба м (по 2H, $C_6H_4OCH_3$); 7.61 д.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.6, J_2 6.8, J_3 1.4 Гц); 7.78 м (1H, C_6H_4); 8.24 д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.6, J_2 1.4 Гц); 8.44 с (1H, H-3); 8.66 д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 1.5 Гц); 11.34 ш (1H, HCl). Найдено, %: C 66.76; H 4.71; N 4.09; Cl 10.36. $C_{19}H_{16}ClNO_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 66.77; H 4.72; N 4.10; Cl 10.37.

Гидрохлорид 2-хлорэтилового эфира 2-[4-(3-метилбутоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты(Vж)]. Выход 93 %, т.пл.170-172°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1723(COO). Спектр ЯМР¹H δ , м. д.: 1.00 д. (6H, $(CH_3)_2CHCH_2CH_2O$, J 6.6 Гц); 1.71 к (2H, $(CH_3)_2CHCH_2CH_2O$, J 6.6 Гц); 1.89 н (1H, $(CH_3)_2CHCH_2CH_2O$, J 6.6 Гц); 3.98 м (2H, OCH_2CH_2Cl); 4.08 т (2H, $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, J 6.6 Гц); 4.71 м (2H, OCH_2CH_2Cl); 7.00-7.05 и 8.25-8.30 оба м. (по 2H, $C_6H_4OC_5H_{11}$); 7.62 д.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.45, J_2 6.8, J_3 1.5 Гц); 7.79 д.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 6.8, J_3 1.5 Гц); 8.30 д.д (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 1.5 Гц); 8.44 с (1H, H-3); 8.66 д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 1.5 Гц); 11.34 ш (1H, HCl). Найдено, %: C 69.42; H 6.07; N 3.51; Cl 8.90. $C_{23}H_{24}ClNO_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 69.43; H 6.08; N 3.52; Cl 8.91.

Гидрохлорид 3-диметиламинопропилового эфира 2-(4-метокси)фенил]хинолин-4-карбоновой кислоты(Vз). Выход 69%, т.пл.157-158°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1714(COO). Спектр ЯМР¹H δ , м. д.: 2.34 -2.43 м (2H, $OCH_2CH_2CH_3$); 2.81 д (6H, $N(CH_3)_2$, J 4.9 Гц); 3.26-3.33 м (2H, NCH_2); 3.90 с (3H, OCH_3); 4.58 т (2H, OCH_2 , J 6.1 Гц); 7.04-7.09 и 8.33-8.38 оба м (по 2H, $C_6H_4OCH_3$); 7.64 д.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 6.8, J_3 1.4 Гц); 7.79 д.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.6, J_2 6.8, J_3 1.5 Гц); 8.28 д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 1.4 Гц); 8.53 с (1H, H-3); 8.63 д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 1.5 Гц); 12.08 ш (1H, HCl). Найдено, %: C 65.73; H 6.21; N 6.96; Cl 8.83. $C_{22}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: C 65.75; H 6.22; N 6.97; Cl 8.84.

Гидрохлорид 3-диметиламинопропилового эфира 2-[4-(3-метилбутоксифенил)хинолин-4-карбоновой кислоты(Ви)]. Выход 70 %, т.пл.166-167°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1713 (COO). Спектр ЯМР¹H δ , м. д.: 1.00 д. (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, J 6.6 Гц); 1.70 к (2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, J 6.6 Гц); 1.82-1.96 м (3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ и $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.77 д (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, J 4.6 Гц); 3.10-3.16 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.56 т (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, J 5.8 Гц); 4.06 т (2H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, J 6.6 Гц); 6.97-7.00 и 8.17-8.22 оба м (по 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$); 7.53 д.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 6.8, J_3 1.5 Гц); 7.69.д.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 6.8, J_3 1.5 Гц); 8.09 д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 1.5 Гц); 8.39 с (1H, H-3); 8.78.д.д. (1H, C_6H_4 , J_1 8.5, J_2 1.5 Гц); 11.34 ш (1H, HCl). Найдено, %: C 68.33; H 7.21; N 6.11; Cl 7.76. $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 68.34; H 7.22; N 6.13; Cl 7.77.

Гидрохлорид 3-диметиламинопропилового эфира 2-(4-гидрокси)фенил]хинолин-4-карбоновой кислоты(Вк)]. Выход 69 %, т.пл.207-209°C, R_f 0.55. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1724 (COO). Спектр ЯМР¹H δ , м. д.: 2.34-2.43 м (2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.81 д (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, J 4.9 Гц); 3.26-3.33 м (2H, NCH_2), 3.90 с (3H, OCH_3); 4.58 т (2H, OCH_2 , J 6.1 Гц); 6.88-6.93 и 8.17-8.22 оба м (по 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$); 7.84 д.д.(1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}$, J_1 8.9, J_2 2.28 Гц); 8.00 д.(1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}$, J_1 8.9 Гц); 8.66 с (1H, H-3); 8.89 д. (1H, $\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}$, J 2.2 Гц); 9.71 ш (1H, OH); 11.40 ш (1H, HCl). Найдено, %: C 55.80; H 4.85; N 3.10; Cl 7.84. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: C 55.81; H 4.87; N 3.10; Cl 7.86.

📖 ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д., Лекарственные средства, Новая волна, Москва, 2010, 842-847, 851.
2. Новиков М.В., Михалев А.И., Новикова В.В. Фармация 2008, 6, 55. Янборисова О.А., Коньшина Т.М., Работников Ю.
3. М. Хим-фарм. ж.1995, 29,6, 32.
4. Сухова Н.М., Лукевиц Э. Хим-фарм. ж. 1991, 25,12, 75.
5. Падейская Е.Н. Хим-фарм. ж. 2001, 3, 5, 55.
6. Моисеев И.К., Земцова М.Н., Трахтенберг П.Л., Куликова Д.А., Скобкина Г.Н., Нещадим Г.Н., Остапчук Н.В. Хим-фарм. ж. 2010, 44,10, 1448.
7. Гирева Р.Н., Алешина Г.А., Резниченко Л.А., Кочергин П.М. Хим-фарм. ж.1974, 8,10, 24.
8. Резниченко Л.А., Александрова Е.В., Кочергин П.М. Хим-фарм. ж.2000, 4,7, 31.
9. Дубровин А.Н., Михалев А.И., Ухов С.В., Данилов Ю.Л., Вахрин М.И., Тихонова Н.Е. 'Академия естествознания «фундаментальные исследования 2013, часть 3, 6.
10. Титце, Айхер, Препаративная органическая химия, Москва, 1999, 128.
11. Першин Г.Н., Методы экспериментальной химиотерапии, М.: Медицина, 1971, 507.

📖 ԱՄՓՈՓՈՒՏ

2-ՏԵՂԱԿԱԿԱԿԱԾ, 5-ԲՐՈՄ- 2-ՏԵՂԱԿԱԿԱԿԱԾ ՔԻՆՈԼԻՆ-4-ԿԱՐԲՈՆԱԹՈՒՆՆԵՐԻ ԴԻԱԿԻԼԱՄԻՆՆԱ(ՔԼՈՐ)ԱԿԻԼԱՅԻՆ ԷՍԹԵՐՆԵՐԻ ՀԻԳՐՈՔԼՈՐԻԴՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ: ՀԱԿԱՄԱՆՐԷԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Իսախանյան Ա.Ա.¹, Գևորգյան Գ.Ա.¹, Սրեյանյան Հ.Մ.¹, Պարոնիկյան Ռ.Վ.¹, Փանոսյան Գ.Ա.²

¹ Նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ, ՀՀ ԳԱԱ

² Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտաարևմտադրական կենտրոն, ՀՀ ԳԱԱ

2-Տեղակալված, 5-բրոմ-2-տեղակալված քինոլին-4-կարբոնաթթուների քլորանիդրիդներով որոշ ամինաակալանոլների և էթիլենքլորիդի Օ-ացիլացման ռեակցիաները բերել են համապատասխան թթուների 2-դիմեթիլամինա-1-մեթիլէթիլային, 2-քլորէթիլային, 2,3-դիակիլամինա-1-մեթիլէթիլային և 2,3-դիակիլամինա-1-մեթիլէթիլային էստրների սինթեզին:

Վերջինների հակամանրէական ակտիվության ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ որոշ միացություններ նրանց շարքից օժտված են նշված ակտիվությամբ գրամ-դրական և գրամ-բացասական միկրոբների նկատմամբ: Հայտնաբերված են օրինաչափություններ կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև:

📖 RESUME

SYNTHESIS AND STADY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF HYDROCHLORIDES DIALKYLAMINO(CHLOR)ALKYL ESTERS OF 2-SUBSTITUTED, 5-BROM- 2-SUBSTITUTED QUINOLIN-4-CARBOCSILIC ACIDS

Isakhanyan A.U.¹, Gevorgjan G.A.¹, Stepanyan H.M.¹, Paronikyan R.V.¹, Panosyan G.A.²

¹ A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry

² Molecular Structure Research Center, NAS RA

By O-acylation of some aminoalkanols and ethylenchlorhydrin with 2-substituted and 5-brom-2-substituted quinolin-4-carboxylic acids chlorides have been prepared (2-dimethylamino-1-methyl, 2-chlor)ethyl and 2,3-dialkylaminopropyl esters of corresponding carboxylic acids. By interaction of esters with HCl gas in absolute ether are obtained aminoalkyl esters hydrochlorides. Structures of synthesized compounds were identified by IR and NMR 1H spectroscopy. Some of the synthesized aminoesters hydrochlorides showed antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria.