

И. В. Украинец*, Е. В. Моспанова^а, Л. В. Савченкова^б,
С. И. Янкович^б

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

195*. СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ОСНОВЕ 4-(ГЕТАРИЛМЕТИЛ)АМИНО-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО- ХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

С использованием методологии биоизостерической замены осуществлен синтез серии 4-(гетарилметил)амино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Экспериментально подтверждено, что в некоторых случаях ароматическое ядро в бензильном фрагменте 4-бензиламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты может быть заменено изостерным ему гетероциклом без снижения анальгетических свойств.

Ключевые слова: 4-N-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, анальгетическая активность, биоизостерическая замена.

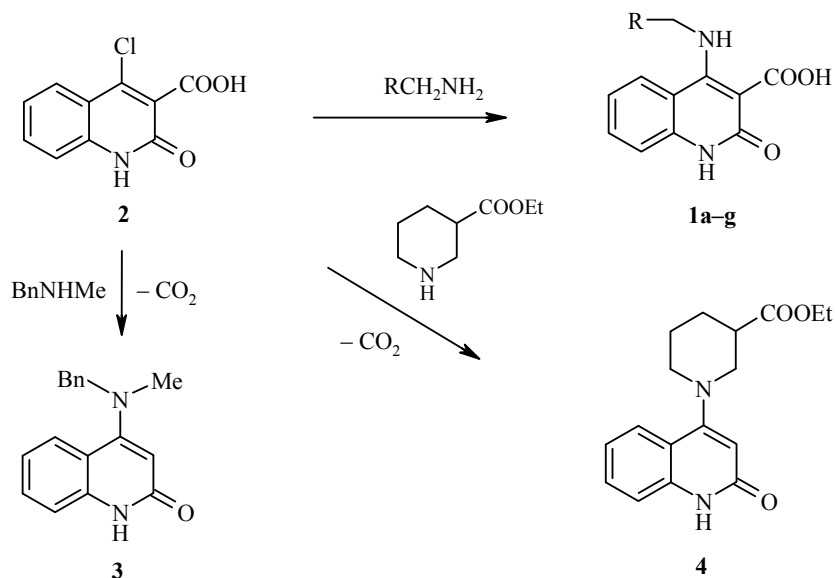
Предложенная ещё в начале прошлого века [2] концепция биоизостерической замены и в настоящее время остается одним из наиболее мощных средств создания эффективных и безопасных лекарственных средств [3–12]. Её использование позволяет не только оптимизировать уже известные биологически активные вещества, но и выявлять при этом новые структуры с аналогичными или близкими свойствами и тем самым повышать патентную защиту будущего лекарства.

Ранее нами было установлено, что модификация обладающей высокой анальгетической активностью 4-бензиламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты введением различных заместителей в её бензильный фрагмент, этерификацией или удалением карбоксильной группы, алкилированием атома азота в положении 1, а также заменой метиленового звена этиленовой или пропиленовой цепочками желаемого результата не даёт [13]. В настоящем исследовании мы предприняли ещё одну попытку найти высокоактивные аналоги структуры-лидера, но уже несколько иным путем, а именно классической изостерической заменой бензольного ядра сходными с ним по многим физико-химическим характеристикам гетероциклами. Таковыми, как известно [2], являются пиридин, тиофен и в какой-то мере фуран.

Целевые 4-(гетарилметил)амино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты **1a–f** (табл. 1) синтезированы по стандартной методике [13],

* Сообщение 194 см. [1].

2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислотой (**2**) в исключаяющих декарбосилирование условиях. Параллельно с гетарилметил-аминозамещёнными кислотами **1a-f** получено циклогексильное производное **1g**.



1 a R = Py-2-ил, **b** R = Py-3-ил, **c** R = Py-4-ил, **d** R = фуран-2-ил,
e R = 5-Ме-фуран-2-ил, **f** R = тиофен-2-ил, **g** R = *cyclo*-C₆H₁₁

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C (этанол)	Выход, %	Анальгетическая-активность* (уменьшение количества "корчей", %)
		C	H	N			
1a	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	64.96	4.37	14.31	234–236 (разл.)	91	21.8
		65.08	4.44	14.23			
1b	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	65.12	4.50	14.18	225–227 (разл.)	92	65.4
		65.08	4.44	14.23			
1c	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	65.17	4.56	14.34	252–254 (разл.)	94	34.9
		65.08	4.44	14.23			
1d	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₄	63.49	4.37	9.76	236–238 (разл.)	89	39.5
		63.38	4.25	9.85			
1e	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄	64.33	4.65	9.47	211–213 (разл.)	85	39.5
		64.42	4.73	9.39			
1f	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	60.10	4.12	9.26	239–241 (разл.)	84	49.1
		59.99	4.03	9.33			
1g	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃	67.87	6.63	9.38	193–195 (разл.)	80	46.5
		67.98	6.71	9.33			
3	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O	77.38	6.19	10.54	188–190	78	40.3
		77.25	6.10	10.60			
4	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃	68.09	6.84	9.21	87–89	73	16.2
		67.98	6.71	9.33			

* 4-Бензиламино-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота на этой же модели демонстрирует уменьшение количества "корчей" на 69.8% по сравнению с контролем. Также была изучена реакция 4-хлоркислоты **2** с некоторыми вторичными

аминами. К сожалению, соответствующие хинолин-3-карбоновые кислоты с третичными аминогруппами в положении 4 оказались крайне неустойчивыми веществами, легко декарбоксилирующимися в кипящем этаноле сразу же после образования. В результате выделить удалось всего лишь 4-N-R,R'-аминохинолин-2-оны **3** и **4**. Проведённые эксперименты позволили выяснить, что 4-амино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты относительно стабильны только при наличии в аминогруппе хотя бы одного протона. Кроме того, полученные вещества сами представляют интерес для фармакологических испытаний в качестве отдельного типа новых структурных аналогов базовой молекулы. И все же, изначально поставленная вполне конкретная задача данного эксперимента – выяснить роль 4-NH-протона в процессе связывания 4-бензиламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты с биологической мишенью – пока так и осталась нерешенной.

Для подтверждения строения всех синтезированных нами соединений использована спектроскопия ЯМР ^1H (табл. 2). Здесь необходимо отметить, что реакция 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**) с пиколиламидами может проходить не однозначно. Известно, например, что пиридиламиды 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот довольно легко образуются при взаимодействии соответствующих 1-R-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот с аминопиридинами [14].

Гарантированно исключить возможность протекания аналогичных превращений при переходе к пиколиламидам нельзя. Более того, спектры ЯМР ^1H полученных в этом случае веществ **1a–c** и заведомо синтезированных пиколиламидов 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты [15] внешне оказались очень похожими, что и не удивительно для изомерных веществ с однотипными спиновыми системами. Поэтому для однозначного установления строения продуктов реакции 4-хлоркислоты **2** с пиколиламидами на одном из образцов мы провели более детальные исследования методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Так, в протонном спектре 2-оксо-4-[(пиридин-3-илметил)амино]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1b**) в слабом поле содержатся сигналы трёх подвижных протонов (два синглета и один триплет), исчезающие при добавлении тяжелой воды. Кроме этого присутствуют 8 сигналов интенсивностью 1H каждый и с различной мультиплетностью, обусловленных ароматическими протонами хинолонового фрагмента и пиридинового кольца, а также дублет протонов метиленового звена. Точное отнесение протонных сигналов удастся сделать на основании корреляций в спектре COSY. Для интерпретации сигналов углерода в спектре ЯМР ^{13}C мы дополнительно измеряли двумерные спектры гетероядерной корреляции через одну (HMQC) и через 2–3 (HMBC) химические связи. Координаты найденных при этом кросс-пиков приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H 4-N-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов **1a–g**, **3**, **4**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1a	16.54 (1H, с, COOH); 11.99 (1H, с, 1-NH); 11.78 (1H, т, $J = 4.7$, 4-NH); 8.61 (1H, д, $J = 4.8$, H'-6); 8.32 (1H, д, $J = 8.6$, H-5); 7.83 (1H, т. д, $J = 7.6$ и $J = 2.5$, H'-4); 7.67 (1H, т. д, $J = 7.8$ и $J = 1.5$, H-7); 7.48 (1H, д, $J = 7.8$, H'-3); 7.40 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.34 (1H, т, $J = 6.8$, H'-5); 7.25 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 5.24 (2H, д, $J = 4.9$, NCH ₂)
1b	16.66 (1H, с, COOH); 12.10 (1H, с, 1-NH); 11.35 (1H, т, $J = 4.8$, 4-NH); 8.66 (1H, с, H-2'); 8.55 (1H, д, $J = 4.4$, H-6'); 8.26 (1H, д, $J = 8.8$, H-5); 7.86 (1H, д, $J = 7.6$, H-4'); 7.67 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 7.45 (1H, т, $J = 6.6$, H-5'); 7.41 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.27 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 5.25 (2H, д, $J = 5.0$, NCH ₂)
1c	16.68 (1H, с, COOH); 12.11 (1H, с, 1-NH); 11.47 (1H, т, $J = 5.6$, 4-NH); 8.58 (2H, д, $J = 4.8$, H-2',6'); 8.11 (1H, д, $J = 8.7$, H-5); 7.66 (1H, д, $J = 7.5$, H-7); 7.46 (2H, д, $J = 4.8$, H-3',5'); 7.40 (1H, д, $J = 7.9$, H-8); 7.20 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 5.16 (2H, д, $J = 5.8$, NCH ₂)
1d	16.60 (1H, с, COOH); 12.08 (1H, с, 1-NH); 11.27 (1H, т, $J = 4.9$, 4-NH); 8.26 (1H, д, $J = 8.5$, H-5); 7.69 (2H, м, H-7 + H-5'); 7.41 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.28 (1H, т, $J = 7.7$, H-6); 6.47 (2H, м, H-3',4'); 5.11 (2H, д, $J = 5.1$, NCH ₂)
1e	16.59 (1H, с, COOH); 12.05 (1H, с, 1-NH); 11.26 (1H, т, $J = 4.8$, 4-NH); 8.26 (1H, д, $J = 8.7$, H-5); 7.69 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.41 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.28 (1H, т, $J = 7.7$, H-6); 6.35 (1H, д, $J = 2.9$, H-4'); 6.06 (1H, д, $J = 2.9$, H-3'); 5.04 (2H, д, $J = 4.8$, NCH ₂); 2.24 (3H, с, CH ₃)
1f	16.63 (1H, с, COOH); 12.09 (1H, с, 1-NH); 11.35 (1H, т, $J = 5.1$, 4-NH); 8.27 (1H, д, $J = 8.6$, H-5); 7.69 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.53 (1H, д. д, $J = 5.1$ и $J = 1.1$, H-5'); 7.41 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.26 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 7.18 (1H, д, $J = 3.4$, H-3'); 7.04 (1H, т, $J = 4.3$, H-4'); 5.30 (2H, д, $J = 5.1$, NCH ₂)
1g	16.65 (1H, с, COOH); 11.96 (1H, с, 1-NH); 11.18 (1H, т, $J = 5.0$, 4-NH); 8.22 (1H, д, $J = 8.7$, H-5); 7.67 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.38 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.26 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 3.72 (2H, т, $J = 5.3$, NCH ₂); 1.87–1.53 (6H, м, 3,4,5-CH ₂); 1.31–0.90 (5H, м, CH ₂ CHCH ₂)
3	11.29 (1H, с, NH); 7.72 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.44 (1H, т, $J = 7.5$, H-7); 7.35 (5H, м, H-C ₆ H ₅); 7.28 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.09 (1H, т, $J = 7.7$, H-6); 5.80 (1H, с, H-3); 4.35 (2H, с, NCH ₂); 2.71 (3H, с, CH ₃)
4	11.34 (1H, с, NH); 7.65 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 7.44 (1H, т, $J = 7.5$, H-7); 7.27 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.14 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 5.85 (1H, с, H-3); 4.08 (2H, к, $J = 7.1$, OCH ₂); 3.40 (1H, м, NCH ₂ CH-CO); 3.21 (1H, м, NCH ₂ CH-CO); 3.00–2.70 (3H, м, NCH ₂ CH-CO + CH ₂ -6'); 1.89 (2H, м, CH ₂ -4'); 1.64 (2H, м, CH ₂ -5'); 1.16 (3H, т, $J = 7.1$, CH ₃)

Полученные корреляции были использованы для отнесения сигналов углерода. Поскольку локализация пиколинового фрагмента в исследуемом веществе заранее неизвестна, выводы о его структуре можно сделать на основании имеющихся корреляций в спектре НМВС. Наиболее важной при этом является корреляция, найденная между сигналом протонов метиленовой группы, поглощающих при 5.25 м. д., и сигналом атома углерода C-4 кинолинового фрагмента при 160.60 м. д. (см. схему ниже). Эта корреляция однозначно указывает на то, что анализируемый образец является именно 2-оксо-4-[(пиридин-3-илметил)амино]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислотой (**1b**), а не изомерным ей пиколил-3-амидом 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты.

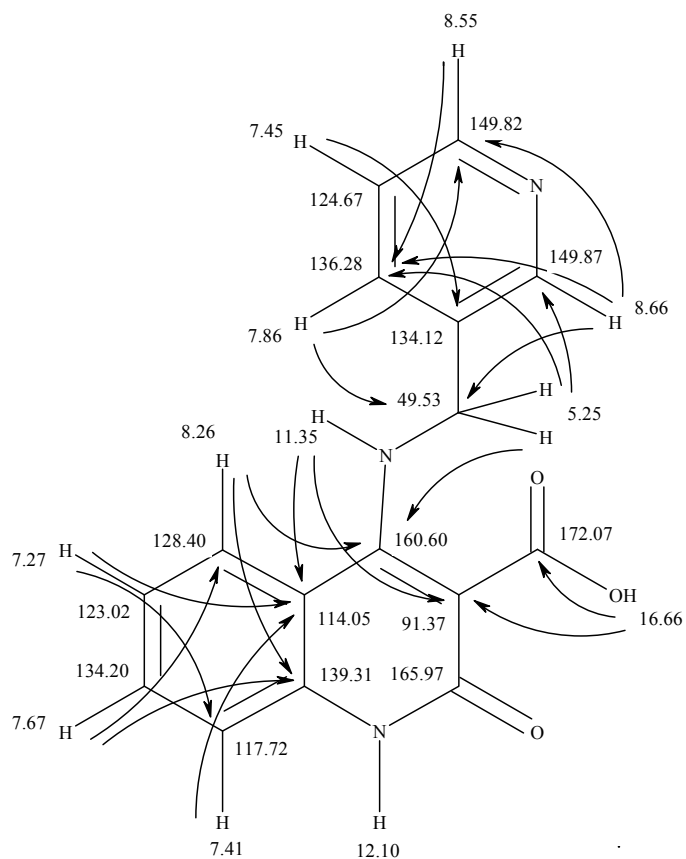


Таблица 3

Координаты кросс-пиков в двумерных спектрах НМQC и НМBC, найденных для соединения 1b

¹ H сигнал, δ, м. д.	Положения кросс-пиков в измерении ¹³ C	
	НМQC	НМBC
16.66	–	172.07; 91.37
12.10	–	–
11.35	–	114.05; 91.37
8.66	149.87	49.53; 136.28; 149.82
8.55	149.82	136.28; 149.87
8.26	128.40	160.60; 139.31; 134.20
7.86	136.28	49.53; 149.82
7.67	134.20	139.31; 128.40
7.45	124.62	149.82; 134.12
7.41	117.72	123.02; 114.05
7.27	123.02	117.72; 114.05
5.25	49.53	160.60; 149.87; 134.12; 136.28

Анальгетическую активность всех синтезированных соединений изучали на беспородных белых мышах весом 18–23 г, используя классическую скрининговую модель "уксуснокислых корчей" (см. экспериментальную часть). Анализ представленных в табл. 1 данных показывает, что предпринятая нами замена ароматического ядра бензильного фрагмента в представленной как структура-лидер 4-бензил-амино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоте изостерным ему гетероциклом в основном сопровождается некоторым снижением обезболивающих свойств. В случае пиридиновых производных чётко прослеживается зависимость силы оказываемого эффекта от положения атома азота. Так, пиридин-3-илметиламинозамещённая кислота **1b** практически не отличается по активности от бензильного аналога, тогда как *орто*-изомер **1a** уступает ему более, чем в три раза.

У бензола гораздо больше схожих физических и химических характеристик с тиофеном, чем с фураном [2]. Отсюда вполне закономерным представляется тот факт, что и по биологическим свойствам к бензильной структуре-лидеру заметно ближе именно тиофенметильное производное **1f**, а не фурфурильные аналоги **1d,e**.

Отдельного внимания заслуживает циклогексилметиламинозамещённая кислота **1g** и, прежде всего, тем, что сохраняет довольно сильное влияние на болевую реакцию, несмотря на значительную конформационную перестройку 4-N-фрагмента по сравнению с плоским бензильным прототипом. Этот пример свидетельствует о возможных перспективах развития данного направления с вовлечением в круг изучаемых объектов гидрированных аналогов других молекулярных систем, в том числе и гетероциклических.

К выводу о необходимости продолжения исследований мы пришли и после тестирования 4-N-R,R'-аминохинолин-2-онов **3** и **4**. Основанием для этого послужила неожиданно высокая анальгетическая активность, продемонстрированная 4-(бензилметиламино)-1H-хинолин-2-оном (**3**). Ранее считалось [13], что удаление из молекулы карбоксильной группы неизбежно влечёт за собой существенный спад обезболивающих свойств. Однако как оказалось, для 4-аминохинолин-2-онов с двумя заместителями в 4-аминогруппе наличие 3-карбоксильной группы уже не всегда является обязательным.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C 2-оксо-4-[(пиридин-3-илметил)амино]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1b**), эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР ^1H COSY, а также гетероядерные корреляционные спектры НМQC и НМBC зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно). Все двумерные эксперименты проводились с градиентной селекцией полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало $^1J_{\text{CH}} = 140$ и $^{2-3}J_{\text{CH}} = 8$ Гц. Количество инкрементов в спектрах COSY и НМQC составило 128, а в спектрах НМBC – 400. Спектры ЯМР ^1H остальных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц). Во всех случаях растворитель ДМСO- d_6 , внутренний стандарт ТМС.

2-Оксо-4-[(пиридин-3-илметил)амино]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая

кислота (1b). К раствору 2.23 г (10 ммоль) 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**2**) в 20 мл этанола прибавляют 1.4 мл (10 ммоль) триэтиламина, затем 1.12 мл (11 ммоль) 3-пиколиламина и кипятят 3 ч. Охлаждают. Выпавшие кристаллы хиолин-3-карбоновой кислоты **1b** отфильтровывают, промывают холодной водой, затем этанолом, сушат. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 172.07 (COOH); 165.97 (2-C=O); 160.60 (C-4); 149.87 (C-2'); 149.82 (C-6'); 139.31 (C-8a); 136.28 (C-4'); 134.20 (C-7); 134.12 (C-3'); 128.40 (C-5); 124.67 (C-5'); 123.02 (C-6); 117.72 (C-8); 114.05 (C-4a); 91.37 (C-3); 49.53 (NCH₂).

Остальные хиолин-3-карбоновые кислоты общей формулы **1**, а также 4-N-R,R'-аминохиолин-2-оны **3** и **4** (табл. 1) получают по аналогичной методике. При выделении 4-N-R,R'-аминохиолин-2-онов **3** и **4** реакционную смесь предварительно разбавляют холодной водой, после чего выделившийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат.

Анальгетическую активность синтезированных соединений изучали на модели "уксуснокислых корчей" [16]. Внутривнутрибрюшинное введение раствора уксусной кислоты благоприятствует общей активации ноцицептивной системы и местному высвобождению брадикинина, гистамина, серотонина, простагландинов и лейкотриенов, что приводит к развитию самопроизвольных сокращений брюшных мышц живота – "корчей", которые сопровождаются вытягиванием задних конечностей и изгибанием спины. "Корчи" вызывают 0.6% раствором уксусной кислоты в расчёте 0.1 мл на 10 г массы животного, который вводят внутривнутрибрюшинно через 1 ч после перорального введения исследуемых веществ в дозе 20 мг/кг. За подопытными животными (по 6 беспородных белых мышей на каждое тестируемое вещество) наблюдают в течение 20 мин, подсчитывая при этом количество "корчей". Анальгетическую активность оценивают по способности вещества уменьшать количество "корчей" в подопытной группе животных по сравнению с контрольной и выражают в процентах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, К. В. Андреева, О. В. Горохова, *XГС*, 1806 (2010).
2. О. Н. Зефирова, Н. С. Зефиров, *Вестн. Моск. ун-та, Сер. 2. Химия*, **43**, 251 (2002).
3. M. Devereux, P. L. Popelier, *Curr. Top. Med. Chem.*, **10**, 657 (2010).
4. M. Buchholz, A. Hamann, S. Aust, W. Brandt, L. Böhme, T. Hoffmann, S. Schilling, H. U. Demuth, U. Heiser, *J. Med. Chem.*, **52**, 7069 (2009).
5. A. E. Kümmerle, J. M. Raimundo, C. M. Leal, G. S. da Silva, T. L. Balliano, M. A. Pereira, C. A. de Simone, R. T. Sudo, G. Zapata-Sudo, C. A. Fraga, E. J. Barreiro, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 4004 (2009).
6. M. Krier, M. C. Hutter, *J. Chem. Inf. Model.*, **49**, 1280 (2009).
7. M. Devereux, P. L. Popelier, I. M. McLay, *J. Chem. Inf. Model.*, **49**, 1497 (2009).
8. C. P. Holmes, X. Li, Y. Pan, C. Xu, A. Bhandari, C. M. Moody, J. A. Miguel, S. W. Ferla, M. N. de Francisco, B. T. Frederick, S. Zhou, N. Macher, L. Jang, J. D. Irvine, J. R. Grove, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 2719 (2008).
9. Y. S. Tsantrizos, *Acc. Chem. Res.*, **41**, 1252 (2008).
10. E. Muraglia, S. Altamura, D. Branca, O. Cecchetti, F. Ferrigno, M. V. Orsale, M. C. Palumbi, M. Rowley, R. Scarpelli, C. Steinkühler, P. Jones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 6083 (2008).
11. R. Pellicciari, M. Marinozzi, A. Macchiarulo, M. C. Fulco, J. Gafarova, M. Serpi, G. Giorgi, S. Nielsen, C. Thomsen, *J. Med. Chem.*, **50**, 4630 (2007).

12. M. Wagener, J. P. Lommerse, *J. Chem. Inf. Model.*, **46**, 677 (2006).
13. И. В. Українець, Е. В. Моспанова, А. А. Давиденко, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1690 (2010).
14. И. В. Українець, Л. В. Сидоренко, С. В. Слободзян, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *ХГС*, 1362 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1158 (2005)].
15. І. В. Українець, С. А. Ель Каяль, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Т. В. Алексеева, *Вісник фармації*, № 1 (41), 10 (2005).
16. М. А. Мохорт, Л. В. Яковлева, О. М. Шаповал, в кн. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації*, под ред. О. В. Стефанова, Авіцена, Київ, 2001, с. 307.

Национальный фармацевтический университет,
Харьков 61002, ул. Пушкина, 53, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 22.06.2010

^aИнститут химических технологий
Восточно-украинского национального университета
им. Владимира Даля, Рубежное 93003, Украина
e-mail: mospanov@rune.lg.ua

^bЛуганский государственный медицинский
университет, Луганск 91045, Украина
e-mail: slv.05@mail.ru
