

И. В. Украинец,* Н. Л. Березнякова, Л. А. Гриневич, В. Е. Кузьмин^а,
А. Г. Артеменко^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

177*. ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ СВЯЗИ
"СТРУКТУРА – ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ" В РЯДУ
N-R-АМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ
КИСЛОТ

С целью определения структурно-биологических закономерностей осуществлен синтез N-R-амидов хинолин-3-карбоновых кислот с *n*-метоксифенильным фрагментом в амидной части молекулы. Обсуждаются результаты исследования влияния полученных соединений на выделительную функцию почек. Используя систему симплексных дескрипторов и метод деревьев классификации, построена QSAR модель, пригодная для прогноза диуретической активности новых N-R-амидов хинолинкарбоновых кислот.

Ключевые слова: 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды, деревья классификации, диуретическая активность, молекулярные симплексы, QSAR.

Впервые способность проявлять выраженные диуретические свойства 4-гидроксихинолонами-2 была случайно обнаружена у арилалкилами́дов 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты около 20 лет назад [2]. Позже в процессе проведения расширенных скрининговых исследований аналогичный вид биологической активности был выявлен и у близких по строению амидированных производных 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-, а также 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3- карбоновых кислот [3–5] и [6, 7] соответственно. При этом удалось выявить несколько важных структурно-биологических закономерностей. Во-первых, показана необходимость наличия в амидной части молекулы арильного фрагмента. Во-вторых, экспериментально подтверждено существенное усиление мочегонного действия с приближением арильного кольца к амидному атому азота, т. е. в ряду 3-арилпропил-амид → 2-арилэтила́мид → бензила́мид → анили́д с одинаковыми заместителями в ароматическом цикле наиболее активным, как правило, оказывается анили́д. В-третьих, самое мощное положительное влияние на силу оказываемого диуретического эффекта отмечено со стороны *n*-метоксифенильного ядра. С учётом этих данных вполне закономерным представляется продолжение поиска новых потенциальных диуретиков в направлении, связанном в основном с модификацией хинолоновой части молекулы.

* Сообщение 176 см. [1].

Дополнительным стимулом для проведения такого исследования стал и тот факт, что за несколько последних десятилетий на мировом фармацевтическом рынке не появился ни один новый диуретик. Всё, что сейчас производится и поступает в продажу, это в основном давно известные фуросемид и гипотиазид или их ближайшие структурные аналоги.

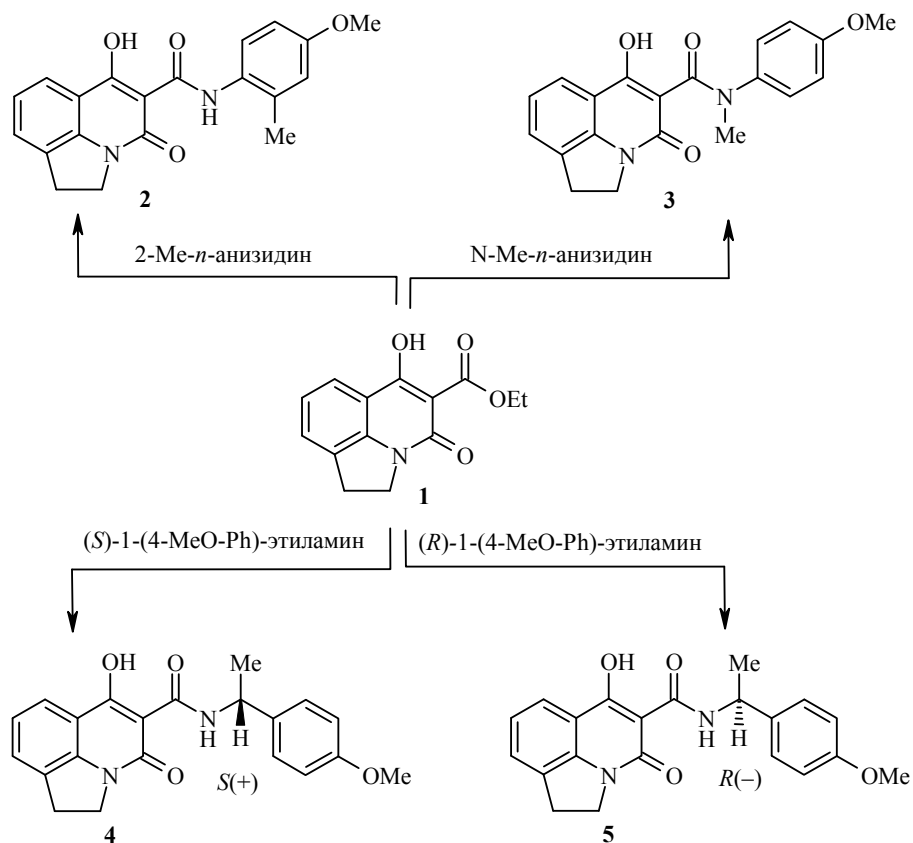
Между тем, по утверждениям практикующих врачей клиническая значимость мочегонных средств во многом еще недооценена. Диуретики по-прежнему сохраняют свои уверенные позиции в уже ставших для них традиционными областях медицины – таких, как, например, лечение артериальной гипертонии и, в то же время, перечень показаний к их применению неуклонно расширяется и пополняется.

В связи с этим, значительный интерес представляет принципиально новый класс потенциальных диуретиков, которым и являются производные 4-гидроксихинолона-2. Своеобразным подтверждением такого вывода может служить проведённое по программе PASS [8] прогнозирование биологических свойств соединений данного класса, в соответствии с которым вероятность появления мочегонных свойств у 4-гидроксихинолонов-2 равняется нулю. Другими словами, установленная экспериментально высокая диуретическая активность некоторых N-R-амидов 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот свидетельствует о том, что подобных по структуре диуретиков сегодня пока не существует.

Наиболее активные соединения были выявлены ранее среди N-R-амидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2- и 4-гидрокси-(или 4-метил-)2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот (*pKa* составляют 7.20, 7.16 и 7.15 соответственно [1]). Поэтому круг объектов исследования, представленных в настоящем сообщении, мы сознательно ограничили *n*-метоксифенильными производными амидов только тех хинолин-3-карбоновых кислот, кислотные свойства которых близки или выше [1].

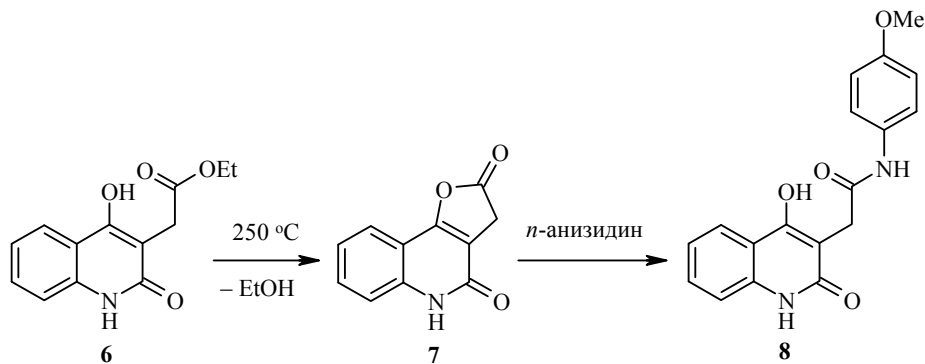
Представляющие интерес для фармакологических испытаний *n*-метоксизамещённые 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоксамиды **2** и **3** с метильными группами, соответственно, в ароматическом амидном ядре и при терминальном атоме азота получены нагреванием эквимолярных количеств эфира **1** и коммерчески доступных *n*-анилидинов по известной методике [5]. Вторичные амины ацилируются несколько сложнее, поэтому в случае N-метильного производного продолжительность реакции увеличена до 30 мин. Несмотря на стерические осложнения для реакции оптически активных (*S*)- и (*R*)-1-(4-метоксифенил)этиламина с эфиром **1** столь жёсткие условия уже не требуются – амидирование достаточно гладко проходит и в кипящем этаноле. Синтезированные таким образом амиды **4** и **5** имеют одну и ту же температуру плавления, совершенно идентичные спектры ЯМР ¹H и одинаковые значения удельного вращения, различающиеся только знаками (см. табл. 1 и 2). Поскольку антиподы **4** и **5** получены независимым путём и с применением разных асимметрических реагентов, есть все основания считать их оптически чистыми энантиомерами. А наблюдаемое изменение вращения растворами этих веществ плоскости поляризации в противоположную сторону по сравнению с исходными аминами следует констатировать только лишь как любопытный факт. Как было уже неоднократно доказано [9, 10],

ни рацемизация, ни, тем более, обращение конфигурации в аналогичных синтезах не происходят. Да и в принципе, пространственная конфигурация вещества никак не связана с направлением вращения его растворами плоскости поляризации [11].

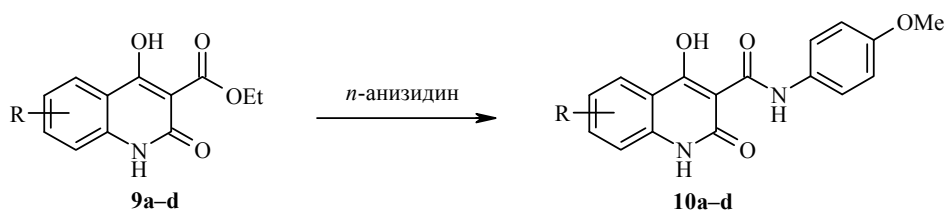


Изучение по стандартной методике [12] биологических свойств амидов **2–5** показало (табл. 1), что метилирование амидных фрагментов 4-метоксианилида или 4-метоксибензиламида 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты в целом представляет собой вариант крайне нежелательной химической модификации. Во всех без исключения случаях зафиксирована полная утрата мочегонной активности по сравнению с исходными неметилированными соединениями и даже появление мощного антидиуретического эффекта. Так, например, (*S*)-1-(4-метоксифенил)этиламид **4** значительно превосходит по специфической активности десмопрессин – медицинский препарат, содержащий в качестве действующего начала синтетический аналог антидиуретического гормона вазопрессина [13].

Угнетающим мочевыделительную функцию почек соединением, хотя и в менее выраженной форме, оказался и 4-метоксианилид 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты (**8**), полученный по приведённой ниже схеме из соответствующего эфира **6** с промежуточным превращением его в более реакционноспособный 2,3,4,5-тетрагидрофуро[3,2-*c*]хинолин-2,4-дион (**7**) [14]:



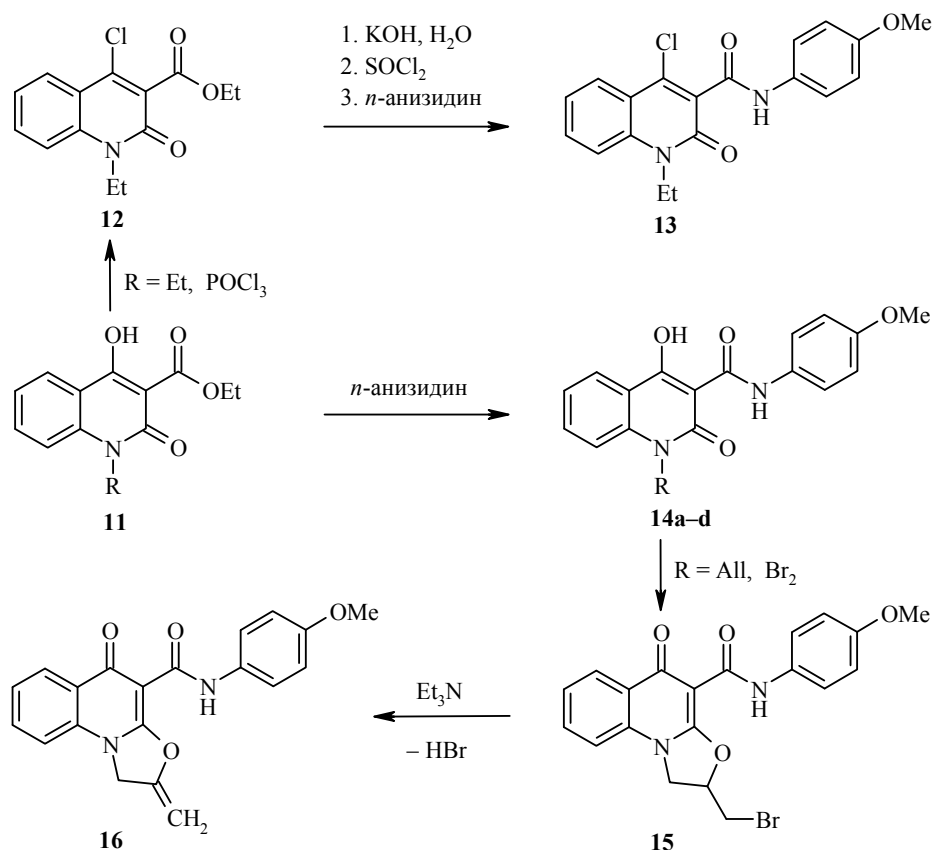
Появление диуретической активности отмечено у 4-метоксианилидов галогензамещенных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **10**. Установлено, что на биологические свойства соединений этой серии весьма существенно влияют как природа галогена, так и его положение в бензольной части хинолонового ядра. В частности, 6-хлорпроизводное **10a** значительно активнее своих 6- и 6,8-бромированных аналогов **10c,d**, тогда как его 7-хлорзамещенный изомер **10b** уже является слабым антидиуретиком.



9, 10 a R = 6-Cl, **b** R = 7-Cl, **c** R = 6-Br, **d** R = 6,8-Br₂

Замена группы 4-ОН в 4-гидрокси-2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоте на хлор сопровождается усилением кислотности более чем на порядок. Однако на активности 4-метоксианилида **13** такое изменение в строении исходной кислоты практически не сказывается.

Более удачным методом модификации хинолоновой структуры можно признать введение заместителей в положение 1. Например, если незамещенный аниlid **14a** проявляет достаточно высокое антидиуретическое действие, то у его 1-N-бензильного производного **14c** этот эффект заметно ниже, а с переходом к 1-N-фенилзамещенному продукту **14d** получаем вещество, которое уже хоть и незначительно, но всё же превосходит по уровню мочегонной активности гипотиазид. Не уступает в активности этому известному лекарственному препарату, причём в 4 раза меньшей дозе, и 4-метоксианиlid 1-аллил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**14b**). Вместе с тем, достраивание к хинолоновому ядру оксазольного цикла, осуществляемое путём бромирования 1-N-аллильного производного **14b** молекулярным бромом, влечёт за собой спад диуретических свойств. В результате ни 2-бромметилоксазолохинолон **15**, ни продукт его дегидробромирования – метиленоксазолохинолон **16** – высокой активностью не отличаются.

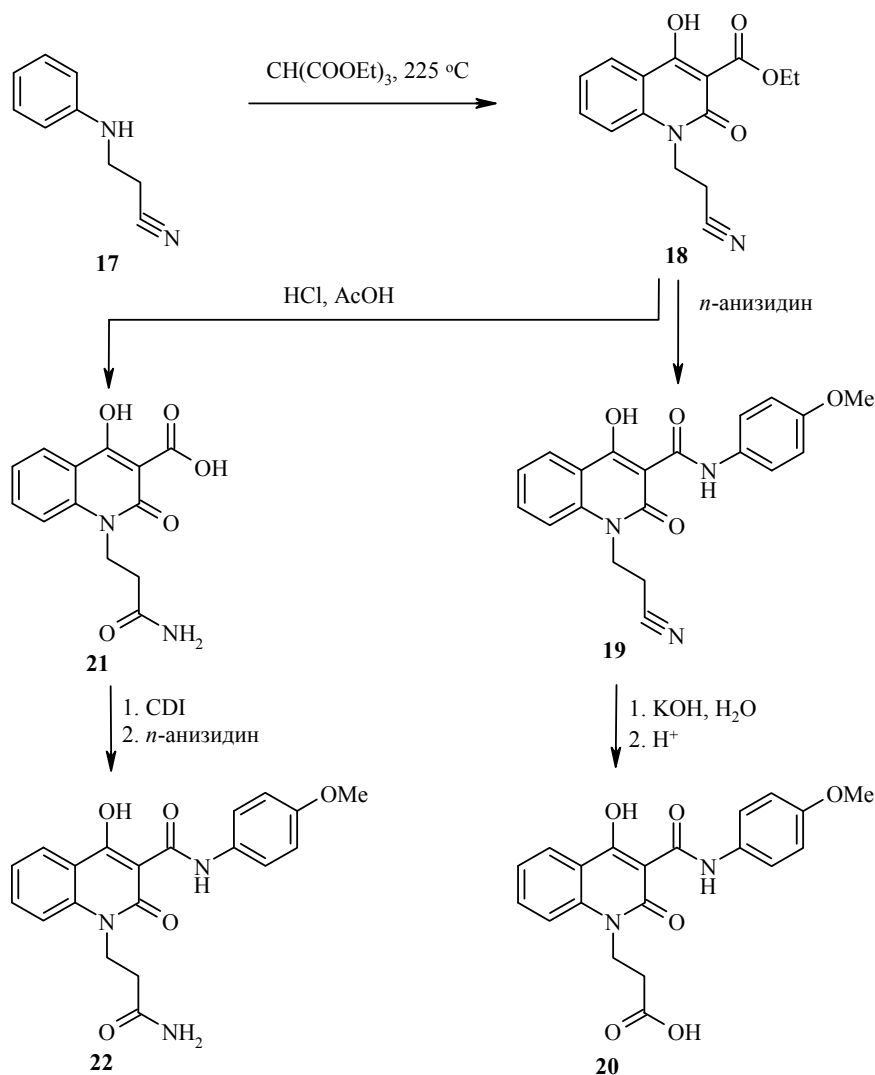


14 a R = H, b R = CH₂CH=CH₂, c R = CH₂Ph, d R = Ph

В ряду 4-метоксианилидов 1-замещенных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот особо следует отметить производные 3-(хинолин-1-ил)пропионовой кислоты. Синтез соединений такого типа удобно начинать с конденсации 3-фениламинопропионитрила (17) с триэтилметантрикарбоксилатом. Полученный таким образом этиловый эфир 1-(2-цианоэтил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (18) далее легко амидируется *n*-анизидином до анилида 19, который, в свою очередь, щёлочным гидролизом можно превратить в хинолин-1-илпропионовую кислоту 20. Гидролиз сложных эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот смесью хлористоводородной и уксусной кислот с низким содержанием воды – один из наиболее удачных методов препаративного получения соответствующих хинолин-3-карбоновых кислот [15] – в случае эфира 18 сопровождается параллельно проходящей гидратацией нитрильной группы и приводит в конечном итоге к 1-(2-карбамоилэтил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоте (21) [1]. Последующее превращение кислоты 21 в 4-метоксианилид 22 трудностей не вызывает, следует лишь помнить,

что из-за чрезвычайно высокой склонности 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигид-

рохинолин-3-карбоновых кислот к декарбоксилированию синтеза на их основе нужно проводить сразу же после растворения, причём без применения сильного нагрева. Интересно, что из всех 4-метоксианилидов этой серии высокую диуретическую активность продемонстрировал только продукт со свободной карбоксильной группой в 1-N-алкильном фрагменте, то есть кислота **20**. Присутствие такого заместителя в анилидной части молекулы, как известно [7], вызывает совершенно противоположный эффект независимо от его положения в ароматическом кольце.



CDI – N,N'-карбонилдимидазол

Принимая во внимание результаты проведённого фармакологического тестирования, необходимо признать, что кислотность исходных хинолин-карбоновых кислот, послужившая одним из основных критериев при отборе веществ-кандидатов для данного исследования, никоим образом не связана с диуретическими свойствами полученных на их основе 4-метоксифенилзамещённых амидов.

Таблица 1

Характеристики N-R-амидов хиолинкарбоновых кислот

Со-единение*	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С**	Выход, %	Диуретическая активность, % к контролю ***
		С	Н	Н			
2	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>68.69</u>	<u>5.27</u>	<u>7.88</u>	207–209	94	– 39
		68.56	5.18	8.00			
3	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>68.66</u>	<u>5.25</u>	<u>7.93</u>	196–198	75	– 35
		68.56	5.18	8.00			
4	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	<u>69.30</u>	<u>5.62</u>	<u>7.76</u>	118–120	92	– 74
		69.22	5.53	7.69			
5	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	<u>69.34</u>	<u>5.64</u>	<u>7.78</u>	118–120	90	– 50
		69.22	5.53	7.69			
8	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>66.53</u>	<u>5.08</u>	<u>8.55</u>	265–267	91	– 15
		66.66	4.97	8.64			
10a	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₄	<u>59.35</u>	<u>3.91</u>	<u>8.20</u>	337–339	95	+ 38
		59.23	3.80	8.13			
10b	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₄	<u>59.32</u>	<u>3.87</u>	<u>8.22</u>	330–332	89	– 15
		59.23	3.80	8.13			
10c	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₄	<u>52.58</u>	<u>3.29</u>	<u>7.11</u>	334–336	93	+ 15
		52.46	3.37	7.20			
10d	C ₁₇ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O ₄	<u>43.55</u>	<u>2.47</u>	<u>6.06</u>	221–223	90	+ 7
		43.62	2.58	5.98			
13	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	<u>64.08</u>	<u>4.93</u>	<u>7.74</u>	203–205	88	+ 15
		63.96	4.80	7.85			
14a	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>65.69</u>	<u>4.47</u>	<u>8.94</u>	273–275	83	– 39
		65.80	4.55	9.03			
14b	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>68.42</u>	<u>5.07</u>	<u>8.12</u>	140–142	86	+ 55
		68.56	5.18	8.00			
14c	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	<u>71.85</u>	<u>4.91</u>	<u>6.92</u>	152–154	88	– 15
		71.99	5.03	7.00			
14d	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>71.58</u>	<u>4.84</u>	<u>7.33</u>	224–226	90	+ 58
		71.49	4.70	7.25			
15	C ₂₀ H ₁₇ BrN ₂ O ₄	<u>55.84</u>	<u>4.10</u>	<u>6.46</u>	227–229	91	+ 11
		55.96	3.99	6.53			
16	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>68.85</u>	<u>4.49</u>	<u>8.12</u>	179–181	96	+ 27
		68.96	4.63	8.04			
19	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄	<u>66.24</u>	<u>4.81</u>	<u>11.68</u>	183–185	87	– 8
		66.11	4.72	11.56			
20	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆	<u>62.75</u>	<u>4.86</u>	<u>7.44</u>	197–199	83	+ 61
		62.82	4.74	7.33			
22	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅	<u>63.10</u>	<u>4.94</u>	<u>10.91</u>	236–238	86	– 39
		62.99	5.02	11.02			
	Гипотиазид	–	–	–	–	–	+ 52

* Соединение **4** – $[\alpha]_D^{20} + 27.2^\circ$ ($c = 5$, ДМФА), соединение **5** – $[\alpha]_D^{20} - 27.2^\circ$ ($c = 5$, ДМФА).

** Растворители: ДМФА (соединения **2, 10a–d, 14a–d, 19, 20, 22**) и этанол (соединения **3–5, 8, 13, 15, 16**).

*** "+" – Усиление, "-" – угнетение диуреза по отношению к контролю, принятому за 100%.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H N-R-амидов хиолинкарбоновых кислот

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)
1	2
2	16.76 (1H, с, 1-OH); 12.33 (1H, с NH); 7.88 (1H, д, J = 8.9, H-6'); 7.71 (1H, д, J = 8.1, H-9); 7.59 (1H, д, J = 7.0, H-7); 7.26 (1H, т, J = 7.7, H-8); 6.88 (1H, с, H-3'); 6.79 (1H, д, J = 8.9, H-5'); 4.35 (2H, т, J = 7.8, NCH ₂); 3.73 (3H, с, OCH ₃); 3.39 (2H, т, J = 7.8, NCH ₂ CH ₂); 2.30 (3H, с, 2'-CH ₃)
3	11.00 (1H, с, 1-OH); 7.54 (1H, д, J = 7.8, H-9); 7.31 (1H, д, J = 7.1, H-7); 7.21 (2H, д, J = 8.5, H-2',6'); 7.03 (1H, т, J = 7.8, H-8); 6.74 (2H, д, J = 8.5, H-3',5'); 4.08 (2H, т, J = 7.8, NCH ₂); 3.61 (3H, с, OCH ₃); 3.28 (2H, т, J = 7.8, NCH ₂ CH ₂); 3.20 (3H, с, NCH ₃)
4	16.84 (1H, с, 1-OH); 10.77 (1H, д, J = 7.6, NH); 7.65 (1H, д, J = 8.1, H-9); 7.55 (1H, д, J = 7.1, H-7); 7.31 (2H, д, J = 8.7, H-2',6'); 7.20 (1H, т, J = 7.8, H-8); 6.91 (2H, д, J = 8.7, H-3',5'); 5.09 (1H, кв, J = 7.2, NHCH); 4.27 (2H, т, J = 7.9, NCH ₂); 3.72 (3H, с, OCH ₃); 3.36 (2H, т, J = 7.9, NCH ₂ CH ₂); 1.49 (3H, д, J = 7.2, CHCH ₃)
5	16.84 (1H, с, 1-OH); 10.77 (1H, д, J = 7.6, NH); 7.65 (1H, д, J = 8.1, H-9); 7.55 (1H, д, J = 7.1, H-7); 7.31 (2H, д, J = 8.7, H-2',6'); 7.20 (1H, т, J = 7.8, H-8); 6.91 (2H, д, J = 8.7, H-3',5'); 5.09 (1H, кв, J = 7.2, NHCH); 4.27 (2H, т, J = 7.9, NCH ₂); 3.72 (3H, с, OCH ₃); 3.36 (2H, т, J = 7.9, NCH ₂ CH ₂); 1.49 (3H, д, J = 7.2, CHCH ₃)
8	11.40 (1H, с, 4-OH); 10.92 (1H, с, NH); 10.08 (1H, с, CH ₂ CONH); 7.88 (1H, д, J = 8.0, H-5); 7.49 (3H, м, H-7 + H-2',6'); 7.28 (1H, д, J = 8.1, H-8); 7.17 (1H, т, J = 7.7, H-6); 6.86 (2H, д, J = 9.0, H-3',5'); 3.73 (3H, с, OCH ₃); 3.71 (2H, с, CH ₂)
10a	16.68 (1H, с, 4-OH); 12.34 (1H, с, NH); 12.08 (1H, с, NH); 7.91 (1H, с, H-5); 7.71 (1H, д, J = 8.5, H-7); 7.54 (2H, д, J = 8.7, H-2',6'); 7.40 (1H, д, J = 8.4, H-8); 6.95 (2H, д, J = 8.7, H-3',5'); 3.75 (3H, с, OCH ₃)
10b	16.60 (1H, с, 4-OH); 12.27 (1H, с, NH); 12.03 (1H, с, NH); 7.97 (1H, д, J = 8.4, H-5); 7.55 (2H, д, J = 8.8, H-2',6'); 7.40 (1H, с, H-8); 7.32 (1H, д, J = 8.4, H-6); 6.94 (2H, д, J = 8.8, H-3',5'); 3.75 (3H, с, OCH ₃)
10c	16.67 (1H, с, 4-OH); 12.34 (1H, с, NH); 12.12 (1H, с, NH); 8.05 (1H, с, H-5); 7.84 (1H, д, J = 8.8, H-7); 7.55 (2H, д, J = 8.6, H-2',6'); 7.34 (1H, д, J = 8.8, H-8); 6.96 (2H, д, J = 8.6, H-3',5'); 3.75 (3H, с, OCH ₃)
10d	16.92 (1H, с, 4-OH); 12.19 (1H, с, NH); 10.76 (1H, с, NH); 8.18 (1H, с, H-5); 8.10 (1H, с, H-7); 7.53 (2H, д, J = 8.8, H-2',6'); 6.96 (2H, д, J = 8.8, H-3',5'); 3.77 (3H, с, OCH ₃)
13	10.34 (1H, с, NH); 8.06 (1H, д, J = 8.1, H-5); 7.80 (1H, т, J = 7.8, H-7); 7.72 (1H, д, J = 8.4, H-8); 7.57 (2H, д, J = 8.9, H-2',6'); 7.44 (1H, т, J = 7.3, H-6); 6.92 (2H, д, J = 8.9, H-3',5'); 4.34 (2H, к, J = 7.2, NCH ₂); 3.74 (3H, с, OCH ₃); 1.25 (3H, т, J = 7.2, NCH ₂ CH ₃)
14a	16.30 (1H, с, 4-OH); 12.42 (1H, с, NH); 11.93 (1H, с, NH); 7.96 (1H, д, J = 8.0, H-5); 7.69 (1H, т, J = 7.8, H-7); 7.57 (2H, д, J = 8.8, H-2',6'); 7.40 (1H, д, J = 8.1, H-8); 7.26 (1H, т, J = 7.6, H-6); 6.93 (2H, д, J = 8.8, H-3',5'); 3.75 (3H, с, OCH ₃)
14b	16.22 (1H, с, 4-OH); 12.30 (1H, с, NH); 8.09 (1H, д, J = 7.9, H-5); 7.83 (1H, т, J = 7.8, H-7); 7.67 (2H, д, J = 8.9, H-2',6'); 7.54 (1H, д, J = 8.2, H-8); 7.39 (1H, т, J = 7.5, H-6); 6.96 (2H, д, J = 8.9, H-3',5'); 5.95 (1H, м, CH=CH ₂); 5.14 (1H, д, J = 10.6, NCH ₂ CH=CH- <i>cis</i>); 5.02 (1H, д, J = 17.8, NCH ₂ CH=CH- <i>trans</i>); 4.93 (2H, с, NCH ₂); 3.74 (3H, с, OCH ₃)
14c	16.92 (1H, с, 4-OH); 12.41 (1H, с, NH); 8.12 (1H, д, J = 7.9, H-5); 7.70 (1H, т, J = 7.7, H-7); 7.58 (2H, д, J = 9.0, H-2',6'); 7.47 (1H, д, J = 8.5, H-8); 7.34 (1H, т, J = 7.6, H-6); 7.27-7.16 (5H, м, C ₆ H ₅); 6.94 (2H, д, J = 9.0, H-3',5'); 5.57 (2H, с, CH ₂); 3.73 (3H, с, OCH ₃)

Окончание таблицы 2

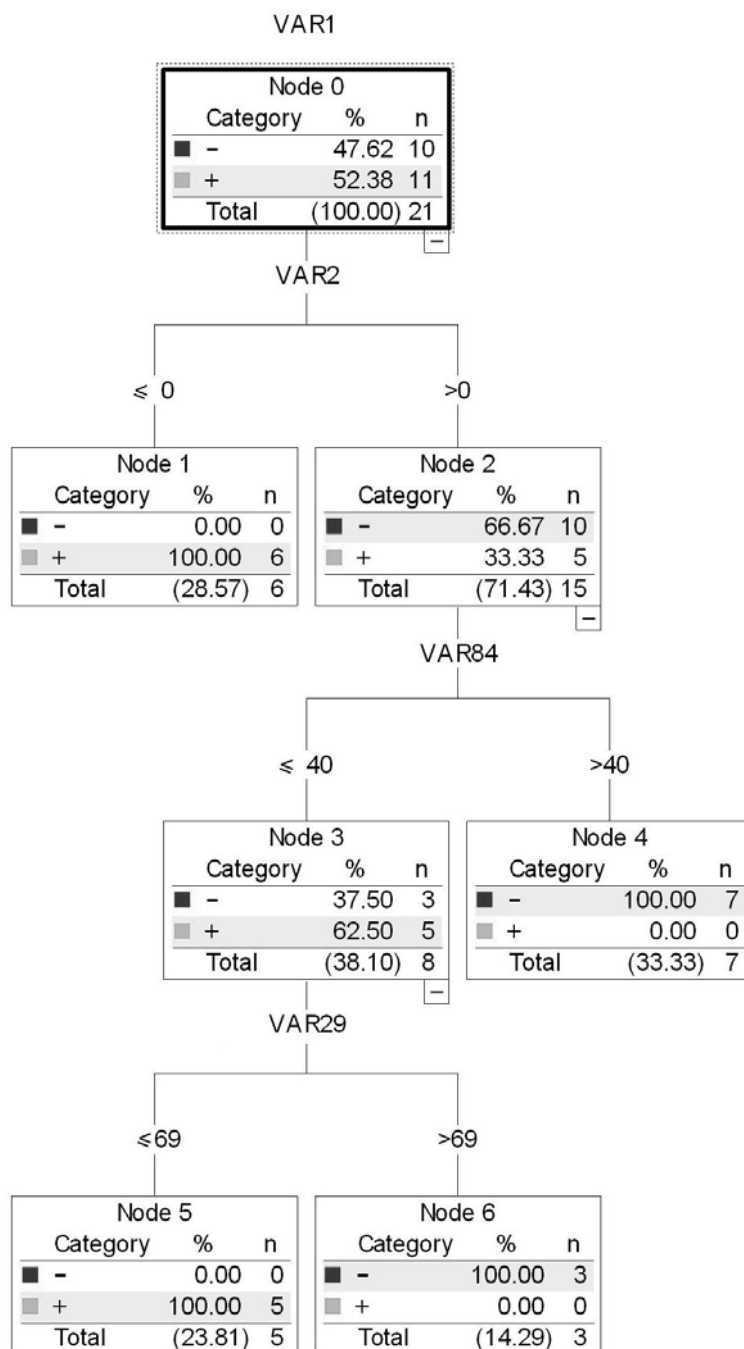
1

2

14d	16.93 (1H, c, 4-OH); 12.24 (1H, c, NH); 8.15 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.70–7.32 (9H, м, H-6,7,2',6' + C ₆ H ₅); 6.93 (2H, д, $J = 8.7$, H-3',5'); 6.58 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 3.73 (3H, c, OCH ₃)
15	12.33 (1H, c, NH); 8.25 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 7.81 (1H, т, $J = 7.3$, H-8); 7.58 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'); 7.56 (1H, д, $J = 8.5$, H-9); 7.48 (1H, т, $J = 7.3$, H-7); 6.88 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 5.68 (1H, м, NCH ₂ CHO); 4.68 (1H, т, $J = 9.8$, NCH); 4.31 (1H, д, д, $J = 6.6$ и $J = 9.7$, NCH); 4.02 (2H, м, CH ₂ Br); 3.72 (3H, c, OCH ₃)
16	12.24 (1H, c, NH); 8.27 (1H, д, $J = 8.2$, H-6); 7.83 (1H, т, $J = 7.8$, H-8); 7.60 (2H, д, $J = 9.1$, H-2',6'); 7.54–7.43 (2H, м, H-7 + H-9); 6.90 (2H, д, $J = 9.1$, H-3',5'); 5.20 (2H, т, $J = 2.3$, NCH ₂); 5.14 (1H, м, =CH- <i>trans</i>); 4.86 (1H, м, =CH- <i>cis</i>); 3.72 (3H, c, OCH ₃)
19	16.84 (1H, c, 4-OH); 12.29 (1H, c, NH); 8.13 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.82 (2H, м, H-7 + H-8); 7.57 (2H, д, $J = 9.1$, H-2',6'); 7.40 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 6.95 (2H, д, $J = 9.1$, H-3',5'); 4.59 (2H, т, $J = 6.8$, NCH ₂); 3.74 (3H, c, OCH ₃); 2.97 (2H, т, $J = 6.8$, CH ₂ C≡N)
20	16.73 (1H, c, 4-OH); 12.47 (1H, уш. c, COOH); 12.37 (1H, c, NH); 8.08 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.79 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.68 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.55 (2H, д, $J = 9.0$, H-2',6'); 7.35 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 6.93 (2H, д, $J = 9.0$, H-3',5'); 4.48 (2H, т, $J = 7.8$, NCH ₂); 3.73 (3H, c, OCH ₃); 2.60 (2H, т, $J = 7.8$, CH ₂ C≡N)
22	16.75 (1H, c, 4-OH); 12.44 (1H, c, NH); 8.12 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.82 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.70 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.58 (2H, д, $J = 9.2$, H-2',6'); 7.46 (1H, c, CH ₂ CONH); 7.38 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 6.98 (1H, c, CH ₂ CONH); 6.90 (2H, д, $J = 9.2$, H-3',5'); 4.47 (2H, т, $J = 7.7$, NCH ₂); 3.74 (3H, c, OCH ₃); 2.43 (2H, т, $J = 7.6$, CH ₂ C≡N)

На этом основании нами предпринята попытка выявить наиболее важные молекулярные параметры хинолоновых соединений, определяющие их диуретическую активность, с помощью методологии QSAR. Для построения QSAR моделей была использована система симплексных дескрипторов молекулярной структуры, хорошо зарекомендовавшая себя как инструмент решения разнообразных задач "структура–активность" [16–18]. Сначала был использован метод частичных наименьших квадратов (PLS) [19], относящийся к линейным методам статистического анализа. Однако адекватные модели, включающие все соединения обучающей выборки, этим методом, к сожалению, получить так и не удалось.

Более удачным оказался привлечённый нами в качестве статистического инструмента нелинейный метод деревьев классификации [20], позволяющий в наглядном графическом виде представить влияние структуры исследуемых соединений на их диуретическую активность (рисунок). В данной модели рассматривались два класса диуретиков: 1) у которых активность относительно контроля была отрицательной (неактивные соединения – класс "-"); 2) у которых соответствующая активность была положительной (активные соединения – класс "+"). Таким образом, все рассматриваемые соединения были разделены на две примерно одинаковые группы (см. табл. 1). Кроме этого, в класс активных веществ были добавлены изученные ранее, обладающие выраженными диуретическими свойствами и послужившие предпосылкой для настоящего исследования *n*-метоксианилиды 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2- и 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [5] и [7] соответственно.



2D-QSAR модель, описывающая влияние структуры N-R-амидов хинолинкарбоновых кислот на их диуретическую активность

Как видно на рисунке, полученное дерево позволяет безошибочно классифицировать 21 исследуемое соединение на основе всего трёх структурных параметров (var2, var29 и var84), отобранных QSAR моделью из более, чем двухсот симплексных дескрипторов. Именно эти параметры в сочетании друг с другом позволяют провести безошибочную классификацию.

В каждом прямоугольнике (вершина дерева – Node) показано, сколько соединений классов "-" и "+" осталось после предыдущего шага. В конечных прямоугольниках (Node 1, 4, 5 и 6) присутствуют соединения только одного класса. Каждое разветвление дерева соответствует определенному условию. Например, на выходе из Node 3 находящиеся в нём 8 молекул разбиваются на две группы в соответствии со значением параметра var29: если он меньше либо равен 69 – переход в Node 5, в противном случае – переход в Node 6.

Node 0 соответствует исходной ситуации – 10 неактивных молекул и 11 активных. Далее происходит последовательная классификация в зависимости от значений симплексных дескрипторов – var2, var29 и var84. Для каждой молекулы классификация ("движение по ветвям дерева") заканчивается в какой-либо конечной вершине (Node 1, 4, 5 или 6).

Из анализа полученного дерева можно заключить, что в группе исследованных соединений активными являются те, у которых структурный параметр var2 = 0 или те, у которых var2 > 0, но при этом var84 ≤ 40 и var29 ≤ 69.

Структурные параметры var2, var29 и var84 характеризуют количество определённых молекулярных фрагментов, представленных в табл. 3. Как видно из данной таблицы, параметру var2 соответствует связный ароматический фрагмент, который составляют атомы двух типов с характеристикой липофильности $-0.5 < \log P \leq 0$ и $0 < \log P \leq 0.5$. Параметру var29 соответствует молекулярный фрагмент, состоящий из атомов с теми же характеристиками липофильности, но уже несвязный. Параметру var84 соответствует несвязный молекулярный фрагмент, в который входят атомы четырех типов с точки зрения распределения частичных зарядов на них: $q_A \leq -0.1$, $0.05 < q_E \leq 0.1$, $0.1 < q_F$ и $0 < q_D \leq 0.05$.

Таблица 3

Молекулярные фрагменты, количества которых определяют диуретическую активность

var2 Связный симплекс, разбивка по липофильности	var84 Несвязный симплекс, разбивка по зарядам	var29 Несвязный симплекс, разбивка по липофильности
		

Группы по липофильности, в зависимости от липофильностей на атомах:
 $A \leq -1 < B \leq -0.5 < C \leq 0 < D \leq 0.5 < E \leq 1 < F$.

Группы по зарядам, в зависимости от зарядов на атомах:
 $A \leq -0.1 < B \leq -0.05 < C \leq 0 < D \leq 0.05 < E \leq 0.1 < F$.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в

целом направленность влияния N-R-амидов **2–22** на мочевиделительную функцию почек определяется не наличием того или иного молекулярного фрагмента, а сочетанием атомов с фиксированным распределением липофильности и частичных зарядов. Это несколько затрудняет интерпретацию полученных зависимостей, так как указанным выше условиям могут соответствовать самые разнообразные структурные фрагменты. К сожалению, ограниченность выборки исследованных соединений не позволяет делать общие выводы о взаимозависимости между структурой и мочегонными свойствами. Тем не менее, направление влияния каждого конкретного молекулярного фрагмента на диурез прослеживается четко, следовательно, полученная QSAR модель вполне пригодна для прогноза биологической активности новых производных N-R-амидов хиолинкарбоновых кислот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. В синтезах описанных в данной работе соединений использованы коммерческие 2-метил- и N-метил-*n*-анизидины, а также 3-фениламинопропионитрил фирмы Aldrich; (*S*)- и (*R*)-1-(4-метоксифенил)этиламин с оптической чистотой в обоих случаях не менее 99%, триэтилметантрикарбоксилат, безводный ДМФА для пептидного синтеза и N,N'-карбонилдиимидазол фирмы Fluka.

Замещённые анилиды и 1-(4-метоксифенил)этиламиды 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хиолин-2-карбоновой кислоты 2–5 получают амидированием эфира **1** соответствующими анилинами или 1-(4-метоксифенил)этиламинами по методикам работ [5] или [4].

4-Метоксианилид 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-илуксусной кислоты (8) синтезируют из эфира **6** и *n*-анизидина по известной методике [15].

4-Метоксианилиды 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот 10 и 14 получают реакцией эфиров **9** или **11** с *n*-анизидином в условиях термоллиза в присутствии небольшого количества ДМФА [5].

4-Метоксианилид 2-оксо-1-этил-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (13) получают из 2-оксо-1-этил-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты [21] и *n*-анизидина по методике работы [22].

4-Метоксианилид 2-бромометил-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хиолин-4-карбоновой кислоты (15) синтезируют галогенциклизацией 4-метоксианилида **14b**, описанной в работе [23].

4-Метоксианилид 2-метилен-5-оксо-1,2-дигидро-5Н-оксазоло[3,2-*a*]хиолин-4-карбоновой кислоты (16) получают дегидробромированием 2-бромометилноксазолохинолона **15** по методике работы [24].

Этиловый эфир 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (18). В 23.2 мл (0.11 моль) триэтилметантрикарбоксилата, нагретого до 215 °С, при перемешивании небольшими порциями прибавляют 14.6 г (0.1 моль) 3-фениламинопропионитрила (**17**) таким образом, чтобы температура реакционной смеси поддерживалась в пределах ± 5 °С от начальной. Выделяющийся в процессе реакции этанол отгоняется через подходящий дефлегматор. После прибавления всего 3-фениламинопропионитрила реакционную смесь выдерживают 10–15 мин при той же температуре, после чего охлаждают. Прибавляют 300 мл 10% водного раствора Na_2CO_3 и нагревают до 70–80 °С. Полученный раствор очищают углем, фильтруют. После охлаждения фильтрат

подкисляют разведённой (1:1) HCl до pH 4.5–5.0. Осадок эфира **18** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 24.6 г (85%). Т. пл. 161–163 °С (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 13.23 (1H, с, OH); 8.08 (1H, д, д, J = 8.0 и J = 1.3, H-5); 7.74 (1H, т. д, J = 7.8 и J = 1.5, H-7); 7.67 (1H, д, J = 8.3, H-8); 7.31 (1H, т. д, J = 7.2 и J = 1.6, H-6); 4.45 (2H, т, J = 6.9, NCH₂); 4.32 (2H, к, J = 7.2, OCH₂); 2.88 (2H, т, J = 6.9, NCH₂CH₂); 1.29 (3H, т, J = 7.2, OCH₂CH₃). Найдено, %: С 62.81; Н 5.06; N 9.88. C₁₅H₁₄N₂O₄. Вычислено, %: С 62.93; Н 4.93; N 9.78.

4-Метоксианилид 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (19) получают из эфира **18** и *n*-анизидина при нагревании в присутствии небольшого количества ДМФА [5].

4-Метоксианилид 4-гидрокси-1-(2-карбоксиил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (20). Смесь 3.63 г (0.01 моль) нитрила **19**, 5 г KOH и 100 мл воды кипятят до прекращения выделения NH₃ (~4 ч). Охлаждают и фильтруют. Фильтрат подкисляют HCl до pH 3. Выделившийся осадок кислоты **20** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

4-Метоксианилид 4-гидрокси-1-(2-карбамоилэтил)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (22). К раствору 2.76 г (0.01 моль) кислоты **21** в 30 мл безводного ДМФА прибавляют 1.78 г (0.011 моль) N,N'-карбонилдиимидазола и, защищая от влаги воздуха CaCl₂-трубкой, выдерживают при температуре не выше 40 °С до прекращения выделения CO₂ – около 2 ч. Затем прибавляют 1.23 г (0.01 моль) *n*-анизидина, нагревают реакцию смесь до 90 °С и выдерживают при этой температуре в течение 2 ч, после чего охлаждают и разбавляют подкисленной HCl водой. Выделившийся осадок анилида **22** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, А. А. Давиденко, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, *ХТС*, 706 (2010).
2. И. В. Украинец, Дис. канд. фармац. наук, Харьков, 1988.
3. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Е. В. Моспанова, *ХТС*, 1015 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 856 (2007)].
4. Н. Л. Березнякова, Е. В. Моспанова, И. В. Украинец, О. В. Горохова, *Журн. орг. фарм. хим.*, **5**, вып. 4 (20), 49 (2007).
5. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Н. Л. Березнякова, О. И. Набока, *ХТС*, 1808 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1532 (2007)].
6. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, В. Н. Кравченко, *ХТС*, 78 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 64 (2008)].
7. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, О. И. Набока, *ХТС*, 239 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 178 (2008)].
8. <http://www.ibmc.msk.ru/PASS/> или <http://ibmc.p450.ru/PASS/>
9. И. В. Украинец, С. Г. Таран, Н. В. Лиханова, В. Б. Рыбаков, О. В. Горохова, Джарадат Нидаль Амин, *ХТС*, 55 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 49 (2000)].
10. И. В. Украинец, С. Г. Таран, Н. В. Лиханова, Джарадат Нидаль Амин, О. В. Шишкин, *ХТС*, 64 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 56 (2000)].
11. В. М. Потапов, *Стереохимия*, Химия, Москва, 1988, с. 464.
12. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Москва, 2000, с. 103.
13. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая волна: издатель

- Умеренков, Москва, 2009, с. 545.
14. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. Л. Каменецкая, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, А. В. Туров, *ХТС*, 1532 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 1319 (2000)].
 15. S. Jönsson, G. Andersson, T. Fex, T. Fristedt, G. Hedlund, K. Jansson, L. Abramo, I. Fritzson, O. Pekarski, A. Runström, H. Sandin, I. Thuvesson, A. Björk, *J. Med. Chem.*, **47**, 2075 (2004).
 16. V. E. Kuz'min, A. G. Artemenko, P. G. Polischuk, E. N. Muratov, A. I. Khromov, A. V. Liahovski, S. A. Andronati, S. Yu. Makan, *J. Mol. Mod.*, **11**, 457 (2005).
 17. V. Kuz'min, A. Artemenko, E. Muratov, *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **22**, 403 (2008).
 18. V. E. Kuz'min, P. G. Polischuk, A. G. Artemenko, S. Yu. Makan, S. A. Andronati, *SAR and QSAR in Env. Res.*, **19**, No. 3–4, 213 (2008).
 19. S. Rannar, F. Lindgren, P. Geladi, S. Wold, *J. Chemometr.*, **8**, 111 (1994).
 20. L. Breiman, J. H. Friedman, R. A. Olshen, C. T. Stone, *Classification and Regression Trees*, Wadsworth & Brooks/Cole Advanced Books & Software, Pacific Grove, CA, 1984.
 21. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Н. А. Марусенко, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. И. Филимонова, С. М. Ивков, *ХТС*, 195 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 167 (1995)].
 22. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат, *ХТС*, 542 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 475 (2006)].
 23. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, А. В. Туров, С. В. Шишкина, *ХТС*, 1034 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 871 (2007)].
 24. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, А. В. Туров, *ХТС*, 736 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 617 (2007)].

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

Поступило 13.05.2009

^aФизико-химический институт
им. А. В. Богатского НАН Украины,
Одесса 65080, Украина
e-mail: physchem@paco.net