

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫЕ АНИЛИДЫ 4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО- 1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Е.В.Моспанова, И.В.Украинец*, О.В.Бевз*, Л.В.Савченкова**, С.И.Янкович**

Институт химических технологий Восточно-украинского национального университета
им. Владимира Даля

93003, г. Рубежное, ул. Ленина, 31. E-mail: elena_mospanova@list.ru

* Национальный фармацевтический университет

** Луганский государственный медицинский университет

Ключевые слова: анилиды; 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты; биоизостерические перемещения; анальгетики

В соответствии с принципами методологии биоизостерических перемещений осуществлен синтез галогензамещенных анилидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. По результатам фармакологических испытаний установлено, что в некоторых случаях замена пиридинового цикла в амидном фрагменте изостерным ему ароматическим фенильным ядром сопровождается повышением анальгетических свойств.

HALOGEN SUBSTITUTED ANILIDES OF 4-HYDROXY-6,7-DIMETHOXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES

O.V.Mospanova, I.V.Ukrainets, O.V.Bevz, L.V.Savchenkova, S.I.Yankovich

In accordance with the principles of bioisosteric replacement methodology, the synthesis of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid halogen substituted anilides has been carried out. By the results of pharmacological tests it has been found that in some cases the replacement of a pyridine cycle in the amide fragment by the aromatic phenyl nucleus, which is isosteric to it, is accompanied by increase of analgesic properties.

ГАЛОГЕНОЗАМІЩЕНІ АНІЛІДИ 4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ. СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

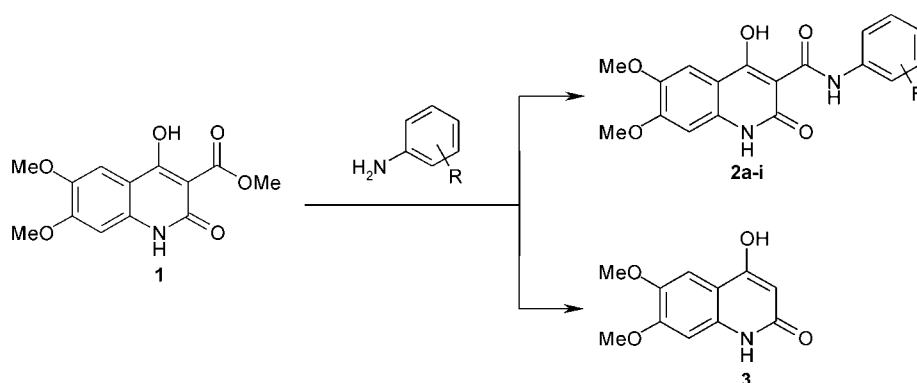
О.В.Моспанова, І.В.Українець, О.В.Бевз, Л.В.Савченкова, С.І.Янкович

Згідно з принципами методології біоізоістеричних переміщень здійснено синтез галогенозаміщених анілідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоної кислоти. За результатами фармакологічних випробовувань встановлено, що в деяких випадках заміна піридинового циклу в амідному фрагменті ізостерним йому ароматичним фенільним ядром супроводжується підвищенням анальгетичних властивостей.

При изучении биологических свойств пиридил-амидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, синтезированных в качестве близких структурных аналогов хорошо известных в медицинской практике нестероидных противовоспалительных средств оксикамового ряда, были обнаружены вещества, превышающие по анальгетической активности пироксикам в значительно более низких дозах [1]. С целью поиска среди хинолин-3-карбоксамидов новых более эффективных средств борьбы с болью нами предложено сообщение, посвященное галогензамещенным анилидам 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2a-i**).

Теоретической предпосылкой к проведению такого рода исследования послужила давно и плодотворно используемая в медицинской химии ме-

тодология биоизостерических перемещений [2-12]. В классическом варианте реализация этого подхода представляет собой замену атома или группы атомов другими, имеющими приблизительно одинаковый размер, форму и подобную электронную конфигурацию [13]. Предполагается, что после такой модификации вещество будет обладать близким к изначальной структуре и, возможно, более выраженным биологическим эффектом [14]. Руководствуясь именно этими соображениями, мы осуществили замену пиридинового цикла в описанных ранее пиридиламидах 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты [1] биоизостерным ему фенильным ядром и, кроме того, одновременно проследили влияние на анальгетическую активность природы и местоположения галогена. Для этого ме-



2: a R = H; b R = 2-F; c R = 3-F; d R = 4-F; e R = 2-Cl; f R = 3-Cl;
g R = 3-Br; h R = 2-Br-4-Me; i R = 2-CF₃

Схема

тиловый эфир **1** подвергали взаимодействию с соответствующими анилинами (схема) по ставшей уже традиционной методике, т.е. в условиях термолиты в присутствии небольшого количества ДМФА или другого высококипящего растворителя.

Следует, однако, помнить о высокой склонности находящегося в растворе исходного эфира **1** к разложению до 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолина (**3**). Поэтому во избежание образования этой специфической примеси, необходимо строго контролировать температуру реакционной смеси — она не должна превышать 120°C, хотя продолжительность реакции при этом возрастает с обычных 2-5 мин до получаса. Все полученные анилиды **2a-i** (табл. 1) представляют собой бесцветные кристаллические вещества с четкими температурами плавления, при комнатной температуре умеренно растворимые в ДМСО и ДМФА, практически нерастворимые в этиловом спирте, гексане и воде. Их строение подтверждено элементным анализом и спектрами ЯМР ¹H (табл. 2), позволяющими надежно идентифицировать все содержащие протоны функциональные группы.

Анальгетическую активность галогензамещенных анилидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2a-i**) изучали на белых нелинейных мышах весом 18-

23 г (по 6 животных на каждое вещество) с применением общепринятой скрининговой модели “уксуснокислых корчей” [15]. Все испытуемые соединения вводили перорально в дозе 20 мг/кг в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80. В качестве препаратов сравнения использованы наиболее известные ненаркотические анальгетики: аналгин (55 мг/кг = ED₅₀ для данной модели [16]); пироксикам (92 мг/кг = ED₅₀ и 20 мг/кг); ортофен (5 мг/кг = ED₅₀) и набуметон (50 мг/кг).

Приведенные в табл. 3 данные фармакологических испытаний свидетельствуют о том, что замена пиридинового ядра в амидном фрагменте 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов галогензамещенным фенильным кольцом, как и предполагалось, оказалась биоизостерной. В целом все без исключения анилиды **2a-i** действительно проявляют обезболивающие свойства, причем у наиболее активных из них — *мета*-фтор- (**2c**) и *орто*-трифторметильного (**2i**) производных — анальгетический эффект возрос примерно на 10% по сравнению с изученными ранее пиридиновыми аналогами [1]. Особо следует отметить тот факт, что, несмотря на значительно более низкие (за исключением ортофена) дозы, указанные соединения по силе специ-

Таблица 1

Характеристики анилидов (2a-i)

Соединение	Брутто-формула	Т.пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			Выход, %
			C	H	N	C	H	N	
2a	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₅	287-289	63,42	4,65	8,13	63,53	4,74	8,23	90
2b	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₅	248-250	60,46	4,34	7,76	60,34	4,22	7,82	83
2c	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₅	284-286	60,45	4,33	7,87	60,34	4,22	7,82	89
2d	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₅	280-282	60,27	4,35	7,91	60,34	4,22	7,82	92
2e	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₅	291-293	57,78	4,14	7,56	57,69	4,03	7,47	81
2f	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₅	286-288	57,60	3,91	7,38	57,69	4,03	7,47	88
2g	C ₁₈ H ₁₅ BrN ₂ O ₅	293-295	51,45	3,52	6,57	51,57	3,61	6,68	93
2h	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₅	277-279	52,78	4,08	6,41	52,67	3,95	6,47	80
2i	C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₅	259-261	55,77	3,63	6,95	55,89	3,70	6,86	82

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H анилидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (2a-i)

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.					
	4-OH (1H, c)	NH (1H, c)	NH-R (1H, c)	H-5 (1H, c) H-8 (1H, c)	OMe (3H, c) OMe (3H, c)	R
2a	16,29	12,66	11,73	7,30 6,92	3,86 3,83	7,62 (2H, д, J = 8,4, H-2',6'); 7,39 (2H, т, J = 8,0, H-3',5'); 7,15 (1H, т, J = 7,5, H-4')
2b	15,98	12,87	11,76	См. R 6,92	3,86 3,83	8,26 (1H, т, J = 7,9, H-3'); 7,37-7,14 (4H, м, H-5,4',5',6')
2c	15,97	12,82	11,78	7,30 6,91	3,86 3,83	7,63 (1H, д, J = 11,3, H-2'); 7,47-7,35 (2H, м, H-4',6'); 6,98 (1H, т, J = 8,1, H-5')
2d	16,20	12,65	11,76	7,31 6,92	3,87 3,83	7,65 (2H, д,д, J = 8,9 и 5,0, H-2',6'); 7,21 (2H, т, J = 8,9, H-3',5')
2e	15,94	12,98	11,66	7,24 6,86	3,84 3,81	8,32 (1H, д, J = 8,3, H-6'); 7,51 (1H, д, J = 7,8, H-3'); 7,35 (1H, т, J = 8,0, H-4'); 7,15 (1H, т, J = 7,7, H-5')
2f	15,93	12,80	11,76	7,29 6,90	3,85 3,82	7,84 (1H, с, H-2'); 7,45 (1H, д, J = 7,9, H-6'); 7,38 (1H, т, J = 7,8, H-5'); 7,19 (1H, д, J = 7,9, H-4')
2g	15,94	12,80	11,79	См. R 6,91	3,86 3,83	7,99 (1H, с, H-2'); 7,50 (1H, д, J = 7,7, H-6'); 7,32 (3H, м, H-5,4',5')
2h	16,09	12,74	11,66	7,27 6,89	3,85 3,82	8,09 (1H, д, J = 8,4, H-6'); 7,51 (1H, с, H-3'); 7,19 (1H, д, J = 8,4, H-5'); 2,28 (3H, с, Me)
2i	15,92	12,88	11,77	7,29 6,89	3,87 3,83	8,11 (1H, д, J = 8,4, H-6'); 7,77 (1H, д, J = 7,9, H-3'); 7,69 (1H, т, J = 7,9, H-4'); 7,41 (1H, т, J = 7,7, H-5')

Таблица 3

Биологические свойства анилидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (2a-i)

Соединение	Анальгетическая активность	
	среднее количество судорог	%
2a	57,8 \pm 3,1	30,3
2b	46,3 \pm 2,2	44,1
2c	42,3 \pm 1,9	49,0
2d	55,1 \pm 1,5	33,5
2e	67,1 \pm 2,3	19,0
2f	70,8 \pm 1,3	14,6
2g	52,8 \pm 1,4	36,3
2h	49,8 \pm 1,3	39,9
2i	42,5 \pm 2,3	48,7
Анальгин (55 мг/кг)	53,8 \pm 1,4	35,1
Пироксикам (20 мг/кг)	54,3 \pm 1,4	34,6
Пироксикам (92 мг/кг)	41,6 \pm 1,8	50,0
Ортофен (5 мг/кг)	40,1 \pm 2,3	51,6
Набуметон (50 мг/кг)	41,0 \pm 3,3	50,6
Контроль	83,2 \pm 1,3	-

фического действия не уступают ни одному из использованных в эксперименте референс-препаратов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WM-360 (360 МГц) в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ТМС.

Анилиды 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (2a-i). Общая методика получения. Смесь 2,79 г (0,01 Моль) метилового эфира 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**), 0,01 Моль соответствующего анилина и 1 мл ДМФА выдерживают на металлической бане из сплава Вуда при температуре 120°C в течение 30 мин. При этом исходные реагенты вначале переходят в раствор, из которого через некоторое время начинает выкристаллизовываться конечный продукт. Нагрев прекращают, после чего к еще горячей реакционной смеси небольшими порциями осторожно прибавляют 30 мл этилового спирта и тщательно перемешивают. Осадок амида **2a-i** отфильтровывают, промывают этанолом, сушат. Кристаллизуют из ДМФА.

Выводы

1. Руководствуясь методологией биоизостерических перемещений, в качестве потенциальных анальгетиков, мы получили анилиновые аналоги изученных ранее пиридиламов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты.

2. Фармакологические испытания показали, что замена пиридинового ядра галогензамещенным фенильным кольцом не только является биоизостерной, но и приводит к усилению анальгетических свойств.

Литература

1. Моспанова О.В., Українець І.В., Бевз О.В. та ін. // Вісник фармації. — 2011. — №2 (66). — С. 29-31.
2. Zhan P., Liu X. // *Expert Opin. Ther. Pat.* — 2011. — Vol. 21, №5. — P. 717-796.
3. Pala N., Dallochio R., Dessi A. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2011. — Vol. 21, №8. — P. 2515-2520.
4. Messaoudi S., Hamze A., Provot O. et al. // *Chem. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 6, №3. — P. 488-497.
5. Maestrup E.G., Wiese C., Schepmann D. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 19, №1. — P. 393-405.
6. Ou Y., Guo X.L., Zhai L. et al. // *Pharmazie.* — 2010. — Vol. 65, №10. — P. 755-759.
7. Ivanenkov Y.A., Balakin K.V., Lavrovsky Y. // *Mini Rev. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 11, №1. — P. 55-78.
8. Wu R., Smidansky E.D., Oh H.S. et al. // *J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 53, №22. — P. 7958-7966.
9. Familiar O., Munier-Lehmann H., Ainsa J.A. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 45, №12. — P. 5910-5918.
10. Hiss J.A., Hartenfeller M., Schneider G. // *Curr. Pharm. Des.* — 2010. — Vol. 16, №15. — P. 1656-1665.
11. Volle J.N., Filippini D., Krawczy B. et al. // *Org. Biomol. Chem.* — 2010. — Vol. 8, №6. — P. 1438-1444.
12. Mouchlis V.D., Mavromoustakos T.M., Kokotos G. // *J. Comput. Aided Mol. Des.* — 2010. — Vol. 24, №2. — P. 107-115.
13. Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* — 2002. — Т. 43, №4. — С. 251-256.
14. King F.D. *Medicinal Chemistry: Principles and Practice.* — Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2002. — 447 p.
15. Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.М. / У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації; За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 307-320.
16. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либерман С.С. *Лекарственная терапия воспалительного процесса.* — М.: Медицина, 1988. — С. 62-63.

Надійшла до редакції 01.12.2010 р.