

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

ПОИСК НОВЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ СРЕДИ БЕНЗИЛАМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

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: амидирование; 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды; анальгетическая активность

В качестве потенциальных анальгетиков осуществлен синтез серии бензиламидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонической кислоты. Обсуждаются спектры ЯМР ¹H полученных веществ. Фармакологические испытания показали, что метиленовый мостик, разделяющий фенильное ядро и ациклический амидный атом азота, способствует усилению обезболивающих свойств.

THE SEARCH OF NEW ANALGESICS AMONG 4-HYDROXY-6,7-DIMETHOXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID BENZYLAMIDES

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

The synthesis of a series of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid benzylamides as potential analgesics has been carried out. The NMR ¹H spectra of the substances obtained are discussed. The pharmacological research has shown that the methylene bridge separating the phenyl ring and acyclic amide atom of nitrogen promotes increasing of the analgesic properties.

ПОШУК НОВИХ АНАЛГЕТИКІВ СЕРЕД БЕНЗИЛАМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

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

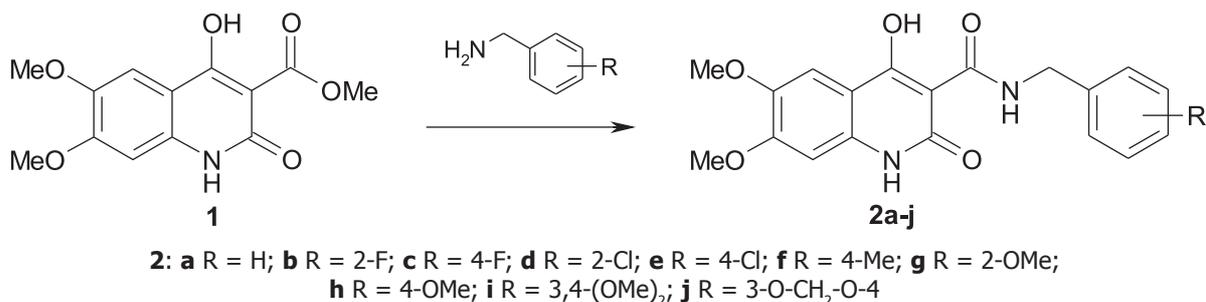
В якості потенційних анальгетиків здійснено синтез серії бензиламідів 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолін-3-карбонічної кислоти. Обговорюються спектри ЯМР ¹H одержаних речовин. Фармакологічні випробовування показали, що метиленовий місток, який розділяє фенільне ядро та ациклічний атом нітрогену, сприяє посиленню знеболюючих властивостей.

Боли различного происхождения, несомненно, являются наиболее частыми жалобами, с которыми в своей повседневной практике сталкиваются врачи самых разных медицинских специальностей. По данным Всемирной организации здравоохранения, даже в высокоразвитых странах боль по масштабам своего распространения вполне сопоставима с пандемией. Поэтому и неудивительно, что к настоящему времени в мире сложилась ситуация, при которой в глобальную и в высшей степени актуальную проблему превратилось не только детальное исследование причин и механизмов возникновения боли, но и создание новых, безопасных и эффективных средств борьбы с ней [1-3].

Интересными объектами исследования в этом плане являются 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды. Проводимое нами систематическое изучение физико-хи-

мических и биологических свойств соединений этого ряда убедительно показало перспективность выбранного направления – к настоящему времени уже выявлено несколько веществ, превосходящих по анальгетической активности известные лекарственные препараты при значительно меньшей токсичности и в более низких дозах [4-9]. Логическим продолжением этой комплексной работы и является данное сообщение, цель которого – проследить, каким образом отразится на обезболивающих свойствах переход от изученных ранее анилидов [6] 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбонической кислоты к её бензиламидам.

Синтез целевых соединений осуществлен взаимодействием метилового эфира **1** и соответствующих бензиламинов, используя в качестве растворителя смесь ДМФА и метанола в соотношении 85:15 (схема). ДМФА обеспечивает перевод



Схема

исходного эфира **1** в раствор, а метанол предохраняет его от разложения, не давая реакционной смеси нагреваться до слишком высокой температуры. При таких условиях амидирование протекает без заметных осложнений, а бензиламиды 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2a-j**) образуются с высокими выходами (табл. 1) и чистотой.

Все синтезированные бензиламиды **2a-j** (табл. 1) представляют собой бесцветные кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления, при комнатной температуре умеренно растворимые в ДМСО и ДМФА, мало растворимые в этиловом спирте и практически нерастворимые в воде. Для подтверждения их строения использованы элементный анализ (табл. 1) и спектроскопия ЯМР. Общее для всех полученных соединений 6,7-диметоксизамещенное 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолиновое ядро в спектрах ЯМР ¹H (табл. 2) дает типичную для такой молекулярной системы картину: в слабом поле находятся синглетные сигналы 4-ОН- и NH-групп (около 17 и 11,5 м.д. соответственно); в ароматической области расположены два синглета (7,26 и 6,87 м.д.), интенсивностью 1H каждый, соответствующие хинолоновым протонам H-5 и H-8; и, наконец, метоксигруппы резонируют в сильном

поле и проявляются двумя отдельными синглетами при 3,84 и 3,81 м.д. Появление в молекуле бензиламидного фрагмента также идентифицируется достаточно легко – здесь однотипными для всех образцов сигналами являются триплет ациклической NH-группы (около 10,6 м.д.) и дублет метиленового звена (в среднем 4,5 м.д.). Индивидуальные отличительные особенности в спектрах каждого из полученных бензиламидов **2a-j** определяются наличием, природой и местоположением заместителей в ароматическом ядре (см. табл. 2). Впрочем, мультиплетность и константы спин-спинового взаимодействия сигналов ароматических и алифатических протонов, относящихся к бензильным фрагментам, вполне типичны для рассматриваемых спиновых систем и трудностей при отнесении не вызывают.

Анальгетические свойства бензиламидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2a-j**) изучены на белых мышах весом 18-23 г с применением стандартной модели «уксуснокислых корчей» [10] и в сравнении известными ненаркотическими анальгетиками: анальгином, пироксикамом, ортофеном и набуметоном. Все испытуемые соединения вводили перорально в дозе 20 мг/кг в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80.

Таблица 1

Характеристики бензиламидов 2a-j

Соединение	Брутто-формула	Т.пл., °C	Найдено, %			Вычислено, %			Выход, %
			C	H	N	C	H	N	
2a	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅	272-274	64,33	5,04	8,02	64,40	5,12	7,91	95
2b	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₅	275-277	61,21	4,67	7,59	61,29	4,60	7,52	93
2c	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₅	279-281	61,36	4,68	7,61	61,29	4,60	7,52	96
2d	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₅	283-285	61,77	4,46	7,15	58,69	4,41	7,20	92
2e	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₅	287-289	61,75	4,48	7,24	58,69	4,41	7,20	98
2f	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅	286-288	65,31	5,54	7,53	65,21	5,47	7,60	97
2g	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₆	264-266	62,41	5,16	7,35	62,49	5,24	7,29	91
2h	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₆	277-279	62,43	5,15	7,22	62,49	5,24	7,29	92
2i	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₇	259-261	60,95	5,42	5,41	60,86	5,35	6,76	90
2j	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₇	299-301	60,24	4,47	6,96	60,30	4,55	7,03	98

Таблиця 2

Спектры ЯМР ^1H бензилами́дов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (2a-j)

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.					
	4-OH (1H, c)	1-NH (1H, c)	NH-Bn (1H, t)	H-5 (1H, c) H-8 (1H, c)	OMe (3H, c) OMe (3H, c)	Бензильный фрагмент (Bn)
2a	16,83	11,38	10,66 ($J = 5,2$)	См. Bn 6,90	3,85 3,81	7,38-7,25 (6H, м, H-5 + Ph); 4,58 (2H, д, $J = 5,9$, N-CH ₂)
2b	16,72	11,53	10,67 ($J = 5,6$)	См. Bn 6,87	3,84 3,81	7,46-7,14 (5H, м, H-5 + H-3',4',5',6'); 4,62 (2H, д, $J = 6,1$, N-CH ₂)
2c	16,79	11,47	10,65 ($J = 5,8$)	7,23 6,84	3,83 3,80	7,39 (2H, д, д, $J = 8,4$ и $5,6$, H-3',5'); 7,14 (2H, т, $J = 8,8$, H-2',6'); 4,55 (2H, д, $J = 6,0$, N-CH ₂)
2d	16,67	11,52	10,73 ($J = 5,9$)	7,25 6,87	3,84 3,80	7,50-7,29 (4H, м, H-3',4',5',6'); 4,64 (2H, д, $J = 6,2$, N-CH ₂)
2e	16,78	11,55	10,67 ($J = 5,9$)	7,26 6,87	3,84 3,80	7,41 (2H, д, $J = 9,5$, H-3',5'); 7,34 (2H, д, $J = 9,5$, H-2',6'); 4,56 (2H, д, $J = 5,9$, N-CH ₂)
2f	16,93	11,52	10,61 ($J = 5,7$)	7,27 6,87	3,84 3,81	7,22 (2H, д, $J = 8,0$, H-3',5'); 7,14 (2H, д, $J = 8,0$, H-2',6'); 4,51 (2H, д, $J = 6,2$, N-CH ₂); 2,27 (3H, с, 4'-CH ₃)
2g	16,97	11,50	10,65 ($J = 5,6$)	См. Bn 6,86	3,84 3,80	7,32-7,21 (3H, м, H-5 + H-3',4'); 7,02 (1H, д, $J = 7,9$, H-6'); 6,91 (1H, т, $J = 7,6$, H-5'); 4,51 (2H, д, $J = 5,9$, N-CH ₂); 3,83 (3H, с, 2'-OCH ₃)
2h	16,95	11,51	10,58 ($J = 5,6$)	7,27 6,87	3,84 3,81	7,29 (2H, д, $J = 8,8$, H-3',5'); 6,90 (2H, д, $J = 8,8$, H-2',6'); 4,49 (2H, д, $J = 5,9$, N-CH ₂); 3,73 (3H, с, 4'-OCH ₃)
2i	16,96	11,51	10,58 ($J = 5,7$)	7,27 См. Bn	3,84 3,80	6,97 (1H, д, $J = 1,4$, H-2'); 6,93-6,84 (3H, м, H-8 + H-5',6'); 4,48 (2H, д, $J = 5,8$, N-CH ₂); 3,74 (3H, с, OCH ₃); 3,72 (3H, с, OCH ₃)
2j	16,88	11,49	10,58 ($J = 5,5$)	7,26 См. Bn	3,83 3,80	6,91 (1H, с, H-2'); 6,88-6,82 (3H, м, H-8 + H-5',6'); 5,97 (2H, с, OCH ₂ O); 4,46 (2H, д, $J = 5,7$, N-CH ₂)

Референс-препараты использованы в дозах, соответствующих их ED₅₀ для данной скрининговой модели.

Анализ полученных экспериментальных данных (табл. 3) показывает, что все без исключения синтезированные нами соединения действительно проявляют анальгетический эффект. При этом многие из них практически не уступают, а некоторые – в частности, бензиламиды **2a,e,i,j** – даже превосходят по обезболивающей активности большинство использованных при тестировании официально признанных анальгетиков, причем в значительно более низких дозах. Особого внимания заслуживает тот факт, что по сравнению с изученными ранее анилидами 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты [6] бензиламиды **2** с теми же заместителями в ароматическом кольце оказались более активными. Другими словами, с удалением арильного ядра от амидного атома азота всего лишь на одно метиленовое звено анальгетические свойства заметно возрастают, что представляет интерес для дальнейшего целенаправленного поиска новых потенциальных средств борьбы с болью в изучаемом ряду соединений.

Таблиця 3

Биологические свойства бензилами́дов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (2a-j)

Соединение	Анальгетическая активность	
	среднее количество корчей	%
2a	27,8±1,1	66,6
2b	57,8±2,1	30,3
2c	46,0±1,5	44,5
2d	45,1±4,5	45,5
2e	38,1±1,0	54,0
2f	72,6±1,1	12,4
2g	51,6±4,0	37,7
2h	53,5±0,7	36,5
2i	38,5±0,7	53,6
2j	38,6±1,4	53,4
Анальгин (55 мг/кг)	53,8±1,4	35,1
Пироксикам (92 мг/кг)	41,6±1,8	50,0
Ортофен (5 мг/кг)	40,1±2,3	51,6
Набуметон (50 мг/кг)	41,0±3,3	50,6
Контроль	83,2±1,3	–

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H синтезованих сполучень записані на приладі Bruker WM-360 (360 МГц) в розчині $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт ТМС.

Бензиламиди 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (2a-j). **Обща методика отримання.** К розчину 2,79 г (0,01 моль) метилового ефіра 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**1**) в 28 мл ДМФА прибавляють 5 мл метилового спирта, 0,011 моль відповідного бензиламіна і кип'ятять з обернаним холодильником в течение 2 ч. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою і підкис-

ляють розведеною HCl до рН 4-4,5. Виділений осадок бензиламида **2a-j** отфільтровують, промивають водою, сушать. Кристалізують з ДМФА.

Висновки

1. Предложено препаративний метод отримання серії бензиламидів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, будова яких підтверджено спектрами ЯМР ^1H .

2. Виявлені при біологічних випробуваннях закономірності зв'язу «структура – активність» представляють інтерес як основа для подальшої хімічної модифікації хінолінових анальгетиків.

Література

1. *Pain Management – Current Issue and Opinions*, G.B. Racz and C.E. Noe (Ed.). – Rijeka (Croatia): InTech, 2011. – 554 p.
2. Sarzi-Puttini P., Vellucci R., Zuccaro S.M. et al. // *Clin. Drug Investig.* – 2012. – Suppl. 32, №1. – P. 21-33.
3. Bond M. // *Pain Res. Manag.* – 2011. – Vol. 16, №6. – P. 404-406.
4. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Davidenko A.A., Shishkina S.V. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2010. – Vol. 46, №9. – P. 1084-1095.
5. Моспанова О.В., Українець І.В., Бевз О.В. та ін. // *Вісник фармації*. – 2011. – №2 (66). – С. 29-31.
6. Моспанова Е.В., Українець І.В., Бевз О.В. и др. // *ЖОФХ*. – 2011. – Т. 9, вып. 3 (35). – С. 56-59.
7. Пат. 97749 (2012) Україна // Б.В. – 2012. – №5.
8. Пат. 97751 (2012) Україна // Б.В. – 2012. – №5.
9. Українець І.В., Бевз О.В., Моспанова Е.В. и др. // *ХГС*. – 2012. – №2. – С. 339-346.
10. Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.М. // *У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / Під ред. О.В. Стефанова*. – К.: Авіценна, 2001. – С. 307-320.

Надійшла до редакції 16.02.2012 р.