

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДОЛЬСЬКИЙ Ілля Миколайович

УДК 54.057:547.831.4:547.831.6/.88

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА
БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
АЛКІЛПОХІДНИХ 2-МЕТИЛ-1Н-ХІНОЛІН-4-ОНІВ

15.00.02 – фармацевтична хімія і фармакогнозія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

ХАРКІВ – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник:

доктор хімічних наук, професор
Гриценко Іван Семенович
*Національний фармацевтичний
університет,
завідувач кафедри медичної хімії*

Офіційні опоненти:

доктор фармацевтичних наук, професор
Безуглий Петро Овксентійович
*Національний фармацевтичний
університет,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії*

доктор фармацевтичних наук, професор
Коваленко Сергій Іванович
*Запорізький державний медичний
університет,
професор кафедри фармацевтичної хімії*

Захист відбудеться « 19 » червня 2009 року о 10⁰⁰ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2009 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
професор

МАЛОШТАН Л.М.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Пошук біологічно активних речовин та створення на їх основі ефективних і безпечних лікарських субстанцій є актуальною задачею фармації і медицини. Перспективними сполуками в цьому аспекті зарекомендували себе похідні хінолін-4-онів, оскільки серед них знайдені речовини з антимікробною, протипаразитарною, протівірусною, протизапальною, нейротропною та іншими видами активності. Крім того, останнім часом дослідниками виділена велика кількість хінолонових алкалоїдів, які виявили широкий спектр фармакологічної активності при достатньо низькій токсичності.

Таким чином, одержання широких рядів синтетичних алкілпохідних хінолін-4-онів та дослідження їх біологічних властивостей дозволить більш досконало розкрити фармакологічний потенціал даного класу сполук, що є перспективним напрямком для створення оригінальних малотоксичних лікарських субстанцій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана у відповідності до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України “Хімічний синтез і аналіз біологічно-активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження” (номер державної реєстрації 0103U000475).

Мета і задачі дослідження. Основною метою роботи є розробка методів синтезу алкілпохідних 2-метил-1Н-хінолін-4-онів, вивчення їх фізико-хімічних і фармакологічних властивостей та дослідження закономірностей зв'язку “структура – біологічна активність”.

Для досягнення поставленої мети в роботі були поставлені такі завдання:

- розробити препаративні методи синтезу О- та N-алкілпохідних 2-метил-1Н-хінолін-4-онів, 3-N-R-амінометил-, 2-N-R-амінометил-хінолін-4-онів, 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів та на їх основі 4-хлор-, 4-тіо- та 4-амінопохідних;
- вивчити фізико-хімічні властивості та реакційну здатність синтезованих сполук;
- провести фармакологічні дослідження одержаних речовин і встановити закономірності зв'язку “структура – активність”;
- виділити найбільш перспективні біологічно активні сполуки для поглиблених фармакологічних досліджень та розробити для них методи якісного і кількісного аналізу.

Об'єкт дослідження – алкілпохідні 2-метил-1Н-хінолін-4-онів.

Предмет дослідження – розробка методів синтезу, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей алкілпохідних 2-метил-1Н-хінолін-4-онів.

Методи дослідження – методи органічного синтезу, хімічні, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (елементний аналіз, ІЧ-,

^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, ТШХ), методи дослідження біологічної активності сполук.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблені методи синтезу О- та N-алкілзаміщених 2-метилхінолін-4-онів, 3-N-R-амінометил-2-метилхінолін-4-онів, 2-N-R-амінометил-3-бензилхінолін-4-онів, 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів і на їх основі 4-хлор-, 4-тіо- та 4-амінопохідних.

Встановлено, що алкілювання 2-метилхінолін-4-онів амідами хлороцтової кислоти в системах ДМСО/ K_2CO_3 і ДМФА/NaOH відбувається з утворенням О-алкілпохідних.

Досліджено особливості конденсації алілацетооцтового естеру з аніліном і *o*-толуїдином в умовах реакції Конрада-Лімпаха при циклізації в поліфосфорній кислоті. Доведено, що за даних умов утворюються 2,4-диметил-2,3-дигідрофуоро[3,2-*c*]хіноліни.

Вперше досліджено реакційну здатність 3-алкілзаміщених похідних 2-метил-1Н-хінолін-4-онів в реакції бромовання. Встановлено, що при бромованні 3-бензил-2-метилхінолін-4-ону реакція протікає по метильній групі, а подальше бромовання призводить до утворення 3-бензил-6-бром-2-бромметилхінолін-4-ону.

Запропоновано способи одержання 2-N-R-амінометил-3-бензилхінолін-4-онів, які захищено двома патентами України на корисну модель.

В процесі виконання роботи синтезовано 105 нових сполук, серед яких знайдені речовини з ноотропною, антидепресивною та анксиолітичною активністю, а також виявлено певні закономірності зв'язку між хімічною будовою та фармакологічною дією досліджених речовин.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені методи синтезу та виявлені закономірності зв'язку “структура – активність” можуть бути використані в подальшому пошуку біологічно активних речовин з ноотропною, антидепресивною та анксиолітичною активностями серед похідних 2-метилхінолін-4-онів.

Результати наукових досліджень впроваджено в науково-дослідний та навчальний процес кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, кафедри органічної хімії Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету.

За результатами досліджень запропоновано для поглибленого фармакологічного дослідження 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, який проявляє виражену ноотропну та антидепресивну активність.

Особистий внесок здобувача. Автором проведено літературно-патентний пошук джерел інформації за темою дисертаційної роботи, виконано експериментальну синтетичну частину роботи, проведено ІЧ-спектральні вимірювання, ТШХ-дослідження та інтерпретацію ІЧ-, ЯМР- і мас-спектрів одержаних сполук, узагальнено результати біологічних досліджень, а також проведено аналіз зв'язку “хімічна будова –

фармакологічна дія”.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертації доповідався на VI Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2005), на науково-практичних конференціях: на X конференції “Молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України” (Одеса, 2007), “Створення, виробництво, стандартизація, фармакоеконімічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок” (Харків, 2006), “Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій” (Харків, 2006), “Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів” (Львів, 2008).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковані у 4 статтях, 7 тезах доповідей, одержано 2 патенти на корисну модель.

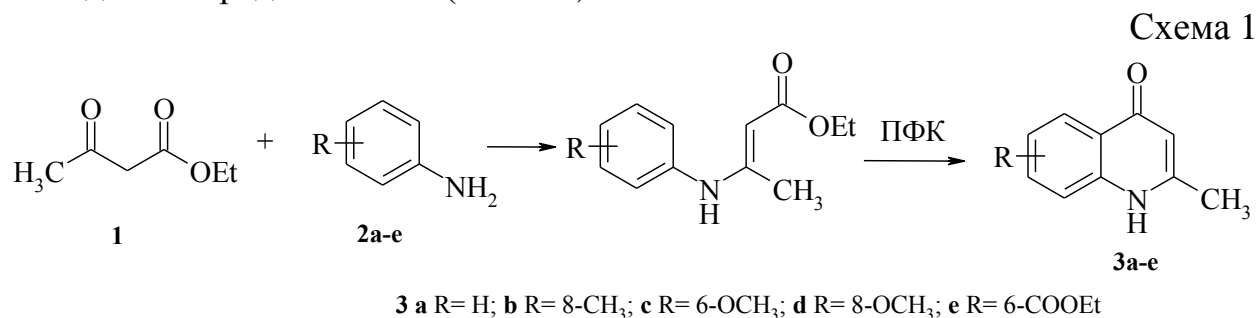
Структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку літературних джерел, додатків. Загальний обсяг дисертації складає 162 сторінки. Робота ілюстрована 59 схемами, 28 рисунками і 31 таблицею. Перелік використаних літературних джерел містить 157 найменувань, з яких 131 – іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

1. Синтез і фізико-хімічні властивості О- та N-алкілпохідних 2-метилхінолін-4-онів.

Аналіз літературних джерел свідчить, що для похідних хінолінів, які містять в своїй структурі залишки амідів карбонових кислот, притаманна виражена нейротропна дія, що дозволяє використовувати їх в фармакотерапії різноманітних захворювань ЦНС. Отже, з метою пошуку нових біологічно активних сполук в ряду алкілпохідних 2-метилхінолін-4-онів виявилось доцільним ввести в структуру молекули ацетамідний фрагмент. Як метод синтезу зазначених похідних була запропонована реакція алкілування 2-метилхінолін-4-онів амідами хлороцтової кислоти.

Для побудови структур вихідних 2-метилхінолін-4-онів **3a-e** проводили конденсацію ацетоцтового естеру **1** з ароматичними амінами **2a-e** за методом Конрада-Лімпаха (схема 1).

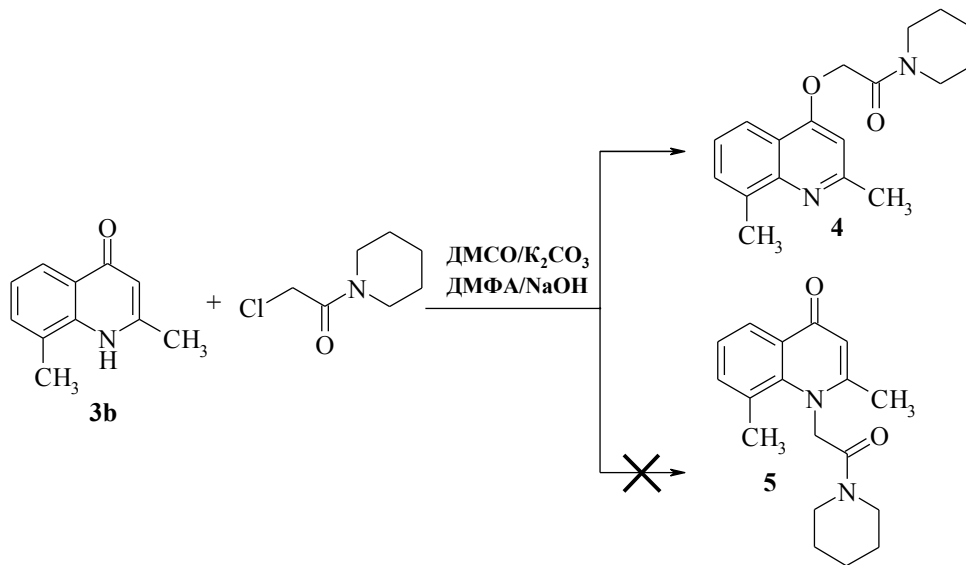


Відомо, що хінолін-4-они можуть існувати у вигляді двох таутомерних форм, внаслідок чого алкілування цих сполук може перебігати з утворенням як N-, так і O-алкілпохідних, або ж суміші обох ізомерів.

З метою дослідження напрямку протікання реакції в якості вихідних

сполук використовували 2,8-диметилхінолін-4-он **3b** і піперидиламід хлороцтової кислоти. Реакцію проводили у системах ДМСО/К₂СО₃ та ДМФА/NaOH при температурі 70-80°C. Результатом такої взаємодії може бути утворення продукту О-алкілування **4**, N-алкілування **5** або їх суміші (схема 2).

Схема 2



Для встановлення напрямку алкілування нами були використані методи ¹H-, ¹³C-ЯМР-спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу. Аналіз спектрів ЯМР ¹H і ¹³C не дозволяє зробити однозначний висновок, по якому з напрямків протікає реакція алкілування, тому що піперидиламід (2,8-диметилхінолін-4-іл)оксицтової кислоти **4** і 2,8-диметил-1-(2-оксо-2-піперидин-1-ілетил)-1H-хінолін-4-он **5** є структурними ізомерами і дані ЯМР-спектроскопії можна рівноімовірно віднести до обох з цих структур. Тому нами був проведений рентгеноструктурний аналіз продукту взаємодії 2,8-диметилхінолін-4-ону з піперидиламідом хлороцтової кислоти. Як видно з рентгенограми (рис. 1), реакція протікає з утворенням сполуки **4**, тобто продукту О-алкілування.

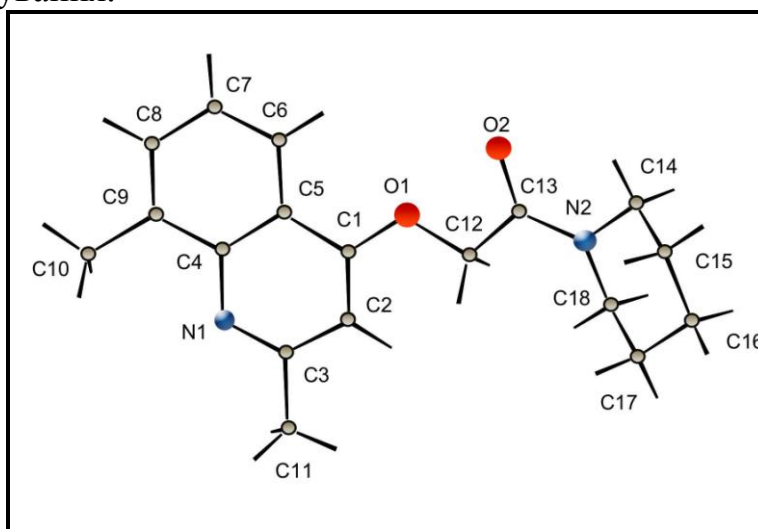
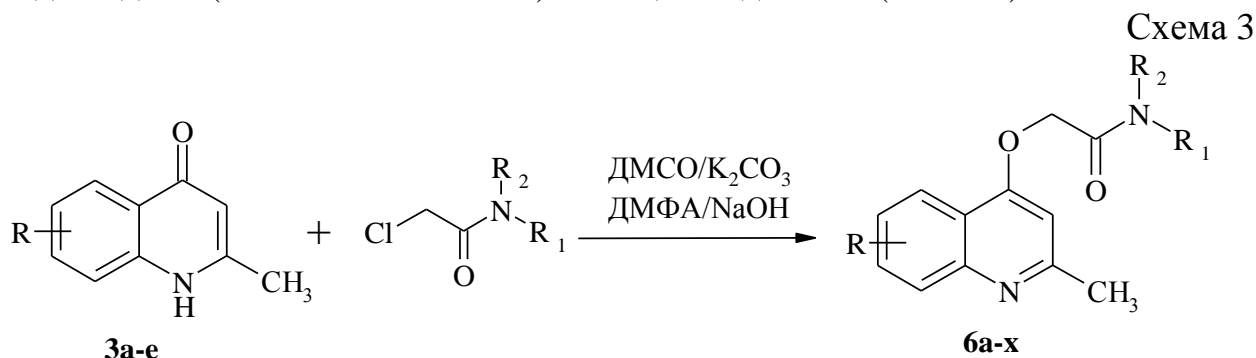


Рис. 1. Загальний вигляд молекули продукту взаємодії 2,8-диметилхінолін-4-ону з піперидиламідом хлороцтової кислоти.

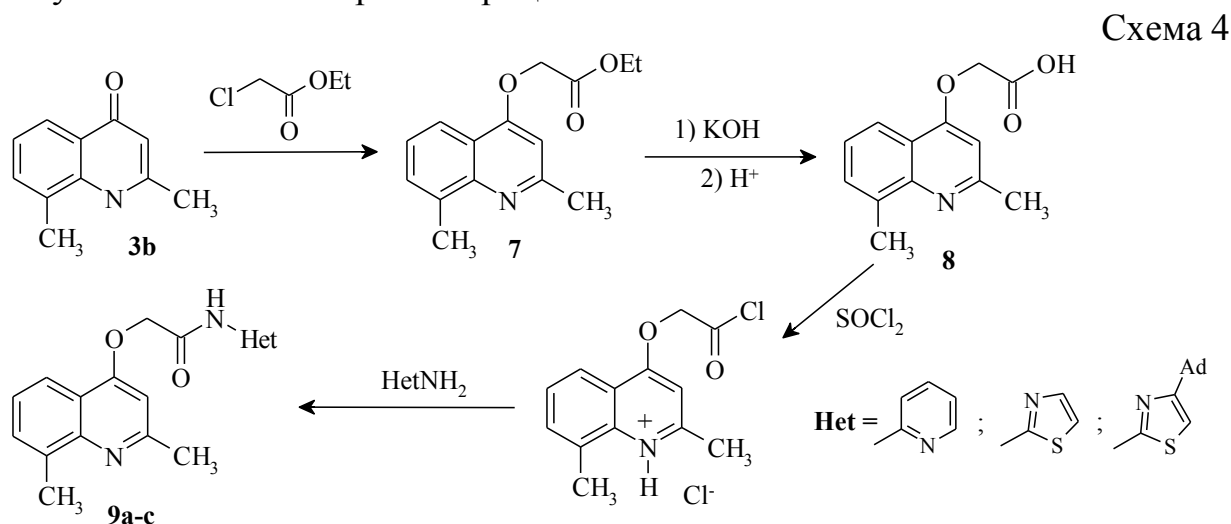
Використовуючи в якості вихідних сполук 2-метилхінолін-4-они **3a-e** та заміщені аміді хлороцтової кислоти нами був синтезований ряд відповідних (2-метилхінолін-4-іл)оксиацетамідів **6a-x** (схема 3).



- 6 a** R = H, R₁ = H; **b** R = H, R₁ = CH₂C₆H₅; **c** R = H, R₁ = 2'-CH₃C₆H₄; **d** R = H, R₁ = 3'-CH₃C₆H₄;
e R = H, R₁+R₂ = піперидил; **f** R = 8-CH₃, R₁ = H; **g** R = 8-CH₃, R₁ = CH₃; **h** R = 8-CH₃, R₁ = CH₂C₆H₅;
i R = 8-CH₃, R₁ = C₆H₅; **j** R = 8-CH₃, R₁ = 2'-CH₃C₆H₄; **k** R = 8-CH₃, R₁ = 3'-CH₃C₆H₄;
l R = 8-CH₃, R₁ = 4'-CH₃C₆H₄; **m** R = 8-CH₃, R₁ = 2'-CH₃OC₆H₄; **n** R = 8-CH₃, R₁ = 4'-BrC₆H₄;
o R = 8-OCH₃, R₁ = H; **p** R = 8-OCH₃, R₁ = CH₃; **q** R = 8-OCH₃, R₁ = CH₂C₆H₅; **r** R = 8-OCH₃, R₁ = C₆H₅;
s R = 8-OCH₃, R₁ = 2'-CH₃C₆H₄; **t** R = 8-OCH₃, R₁ = 3'-CH₃C₆H₄; **u** R = 6-OCH₃, R₁ = H;
v R = 6-COOEt, R₁ = H; **w** R = 6-COOEt, R₁ = CH₂C₆H₅; **x** R = 6-COOEt, R₁ = 3'-CH₃C₆H₄.

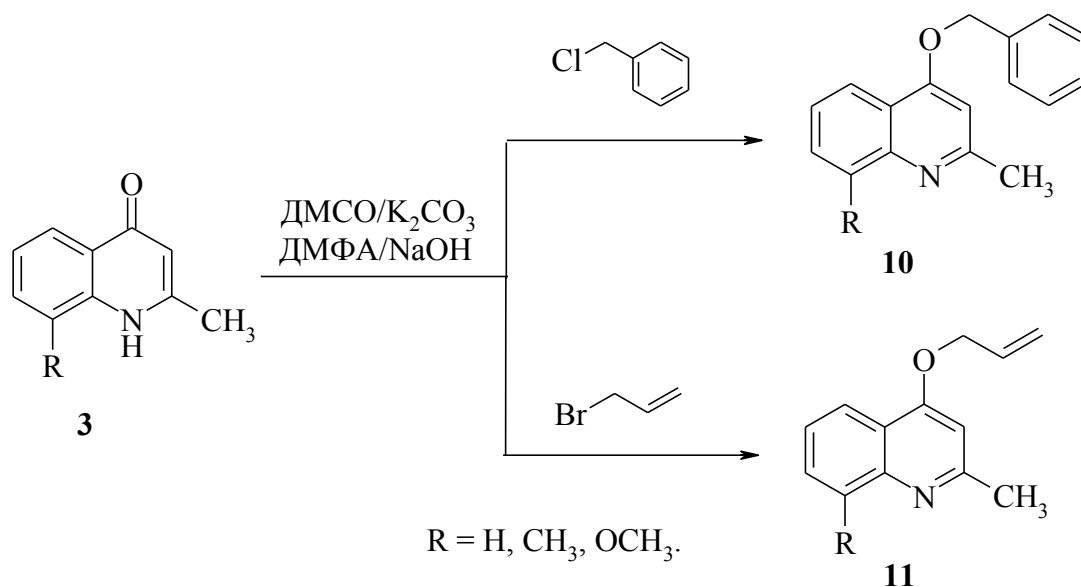
Враховуючи неможливість використання амідів хлороцтової кислоти з азотовмісними гетероциклічними замісниками в реакції алкілування для одержання відповідних (2-метилхінолін-4-іл)оксиацетамідів, з метою доповнення ряду синтезованих похідних був запропонований спосіб одержання (2,8-диметилхінолін-4-іл)оксиацетамідів **9a-c** виходячи з відповідної кислоти **8** (схема 4). Слід зауважити, що численні спроби синтезу цільових амідів безпосередньо взаємодією етилового естеру **7** з відповідними амінами бажаних результатів не принесли.

Реакцію проводили взаємодією (2,8-диметилхінолін-4-іл)оксиоцтової кислоти **8** з тіонілхлоридом в середовищі хлороформу. Одержаний хлорангідрид без попереднього виділення вводили в реакцію з гетероциклічними амінами, в результаті чого були виділені цільові аміді **9a-c**. Вихідну кислоту **8** одержували лужним гідролізом відповідного етилового естеру **7**, який був синтезований алкілуванням 2-метилхінолін-4-ону **3b** етиловим естером хлороцтової кислоти.



З метою подальшого пошуку біологічно активних сполук серед О-алкілпохідних 2-метилхінолін-4-онів, використовуючи в якості алкілюючих реагентів алілбромід та бензилхлорид, нами були синтезовані відповідні бензилові **10** та алілові **11** етери 4-гідрокси-2-метилхінолінів (схема 5).

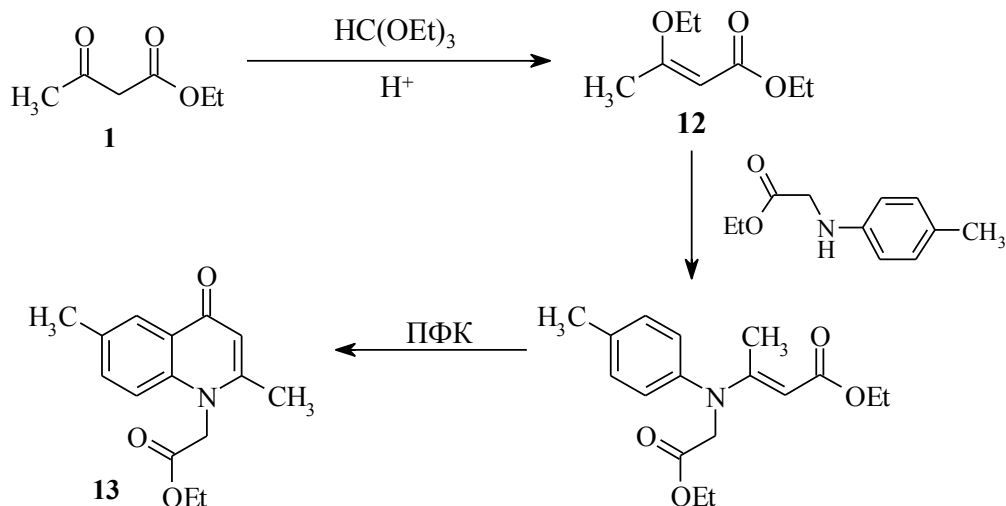
Схема 5



З літературних джерел відомо, що більшість біологічно активних похідних хінолонів природного походження містять алкільні замісники при атомі азоту. Враховуючи, що в результаті алкілювання 2-метилхінолін-4-онів нами були одержані О-алкілзаміщені продукти, цікавим з точки зору дослідження зв'язку “структура – дія” виявилось здійснити синтез N-алкілзаміщених похідних хінолін-4-ону.

Одним із основних способів синтезу N-алкілхінолін-4-онів є реакція N-заміщених ізатових ангідридів з кетонами. Але суттєвим недоліком цього методу є необхідність використання для одержання вихідних ізатових ангідридів важкодоступних і токсичних реагентів, а також сполук, що є прекурсорами. Нами запропоновано метод синтезу N-алкілпохідних хінолону виходячи з N-заміщених анілінів та ацетооцтового естеру.

Здійснити синтез етилового естеру (2,6-диметил-4-оксохінолін-1-іл)оцтової кислоти **13** вдалось конденсацією етил-*транс*-3-етоксикротононату **12** з етиловим естером N-(*n*-метилфеніл)гліцину (схема 6). Одержаний таким чином проміжний продукт без попереднього виділення циклізується у відповідний етиловий естер (2,6-диметил-4-оксохінолін-1-іл)оцтової кислоти **13** при нагріванні у поліфосфорній кислоті. Вихідний етил-*транс*-3-етоксикротононату **12** синтезували з ацетооцтового естеру **1** за стандартних умов взаємодії β-дикарбонільних сполук з ортоестерами.



2. Синтез і фізико-хімічні властивості 3-алкілзаміщених 2-метилхінолін-4-онів та їх похідних.

Відомо, що фрагмент хінолін-4-ону входить до структури багатьох сполук як синтетичного, так і природного походження, що проявляють антибактеріальну активність. Але аналіз літературних джерел показав, що алкілпохідні хінолонів залишаються маловивченим класом сполук з точки зору їх антимікробних властивостей. Крім того, введення в структуру молекули алкільних замісників з різною довжиною ланцюга дозволяє змінювати фізико-хімічні характеристики сполук, що може значною мірою впливати на їх біологічні властивості. Отже, з метою пошуку нових біологічно активних речовин антибактеріальної дії та дослідження зв'язку “структура – активність” нами був синтезований ряд 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів **15**.

Синтез хінолонової системи з замісниками в положенні 3, як і у випадку незаміщених 2-метилхінолін-4-онів **3**, здійснювали за методом Конрада-Лімпаха, використовуючи в якості дикарбонільних компонентів відповідні алкілацетооцтові естери **14** (схема 7).

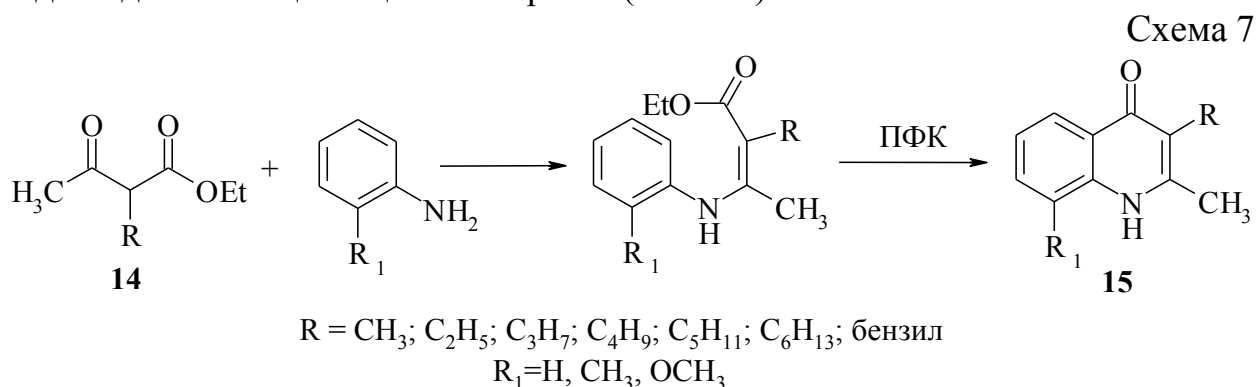
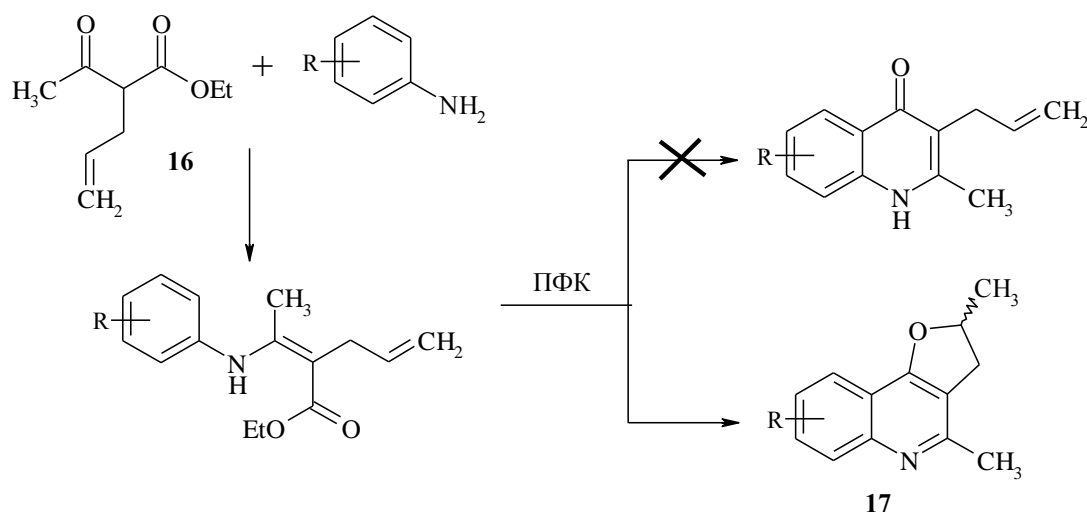


Схема 7

Як з'ясувалось, нетипово в умовах реакції Конрада-Лімпаха проявив себе алілацетооцтовий естер **16**. При аналізі даних ПМР і ¹³C ЯМР спектроскопії виділеного продукту реакції було встановлено, що при конденсації алілацетооцтового естеру з ароматичними амінами на відміну від

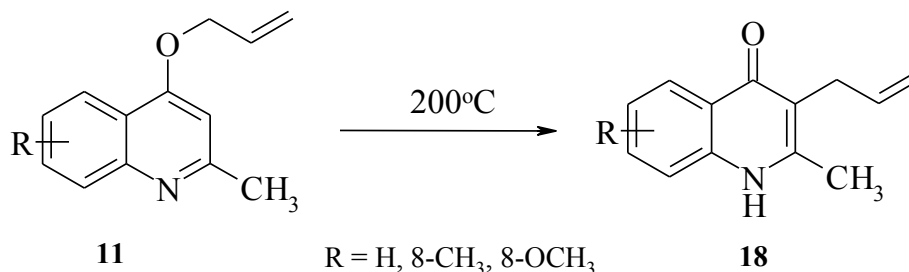
інших алкілацетооцтових естерів поряд з утворенням хінолонової системи відбувається циклізація алільного фрагменту з утворенням дигідрофуранового циклу. В даному випадку кінцевими продуктами є 2,4-диметил-2,3-дигідрофуро[3,2-с]хіноліни **17** (схема 8).

Схема 8



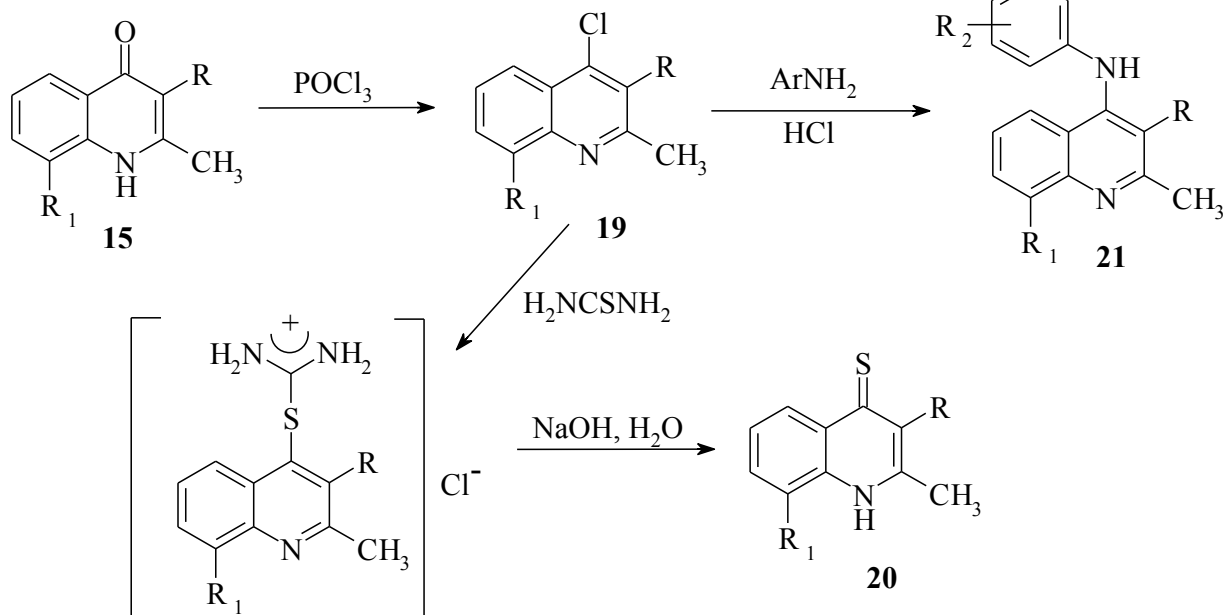
Виходячи з наведеного, для одержання 3-аліл-2-метилхінолін-4-онів **18** нами запропоновано інший підхід, а саме, термічне перегрупування Кляйзена алілових етерів 4-гідрокси-2-метилхінолінів **11** у відповідні 3-аліл-2-метилхінолін-4-они **18** (схема 9).

Схема 9



Результати проведених для 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів мікробіологічних досліджень показали, що зазначені похідні проявляють помірну антимікробну активність. Отже, з метою подальшого пошуку біологічно активних сполук антимікробної дії виходячи з 3-алкілзаміщених 2-метилхінолін-4-онів був здійснений синтез 3-алкіл-2-метил-4-хлорхінолінів та на їх основі відповідних хінолін-4-тіонів і 4-амінохінолінів.

Цільові 3-алкіл-2-метил-4-хлорхіноліни **19** були одержані при кип'ятінні 3-алкілзаміщених 2-метилхінолін-4-онів **15** в середовищі фосфору оксихлориду (схема 10). Одержані 4-хлорпохідні **19** в результаті реакції з тіосечовиною утворюють відповідні солі S-хінолілізотіуронію, лужним гідролізом яких були синтезовані цільові 3-алкіл-2-метилхінолін-4-тіони **20**.



4-Ариламинохіноліни **21** були синтезовані при кип'ятінні відповідних 4-хлорпохідних **19** та ароматичних амінів в середовищі етанолу при кислотному каталізі. Слід підкреслити, що при спробах проведення реакції 2-метил-4-хлорхінолінів **19** з амінами в умовах термолізу, за реакцією Ульмана та її модифікаціями з використанням різних основ виділити цільові 4-амінохіноліни **21** не вдалось. Проведені квантово-хімічні розрахунки свідчать, що підвищення реакційної здатності 2-метил-4-хлорхінолінів в реакціях нуклеофільного заміщення при кислотному каталізі обумовлене, по-перше, зниженням електронної густини на атомі вуглецю у положенні 4, і по-друге, значною поляризацією зв'язку хлор–вуглець у катіоні хінолінію внаслідок зменшення електронної густини на атомі галогену.

Перспективним напрямком створення нових лікарських препаратів є пошук біологічно активних речовин, що впливають на серотонінергічні процеси. Аналіз зв'язку “структура – дія” відомих лігандів серотонінових рецепторів свідчить, що для реалізації зазначеної взаємодії важливими критеріями є наявність ароматичної або азотовмісної гетероциклічної системи та амінного компоненту (основного центру), які поєднані між собою однією або декількома метиленовими групами (лінкером). Тому синтез похідних хінолонів, які містили б аміноалкільні замісники в положенні 3 і були, таким чином, структурними аналогами відомих агоністів (антагоністів) серотонінових рецепторів, виявився перспективним (рис. 2).

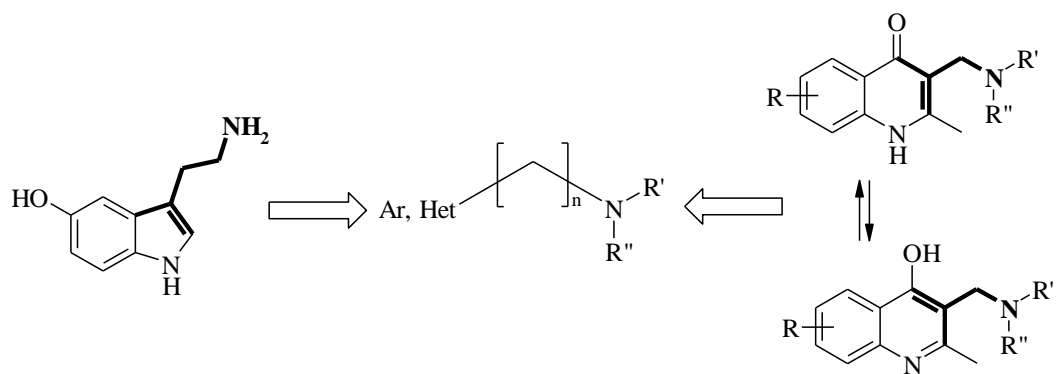


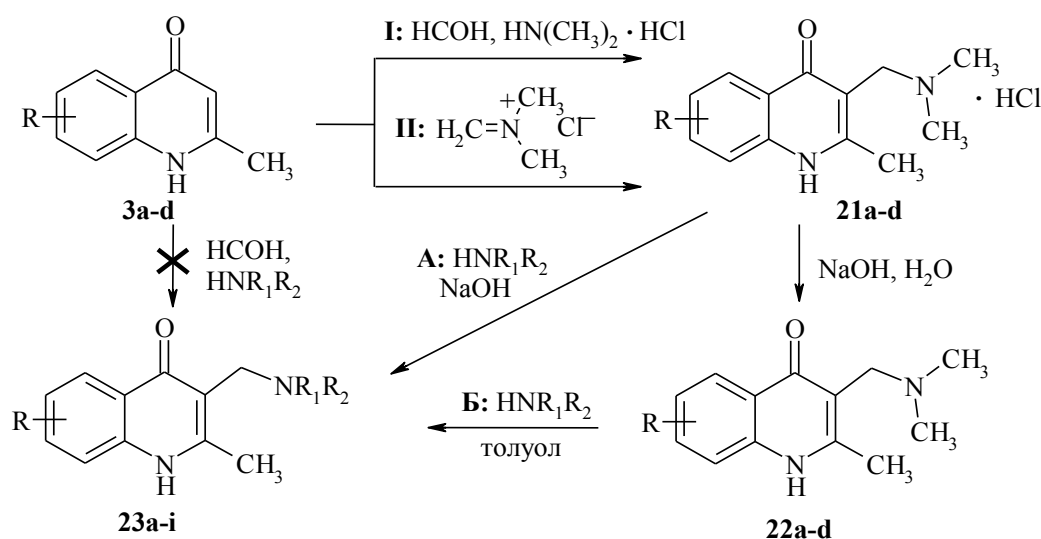
Рис. 2. Загальна структура лігандів серотонінових рецепторів.

Аналіз літературних джерел свідчить, що 2-метилхінолін-4-они при взаємодії з вторинними амінами в класичних умовах реакції Маніха достатньо легко утворюють 3-амінометильні похідні. Відомо також, що основи Маніха можуть використовуватись як алкілюючі агенти в реакціях з амінами і метиленактивними сполуками. Особливо легко таке алкілювання відбувається в тому випадку, якщо основа Маніха утворена аміном, який згодом може легко відщеплюватися, наприклад, диметиламіном.

Гідрохлориди 3-диметиламінометил-2-метилхінолін-4-онів **21a-d** нами були одержані двома способами: кип'ятінням в етанолі 2-метилхінолін-4-онів **3a-d** з формальдегідом і гідрохлоридом диметиламіну (спосіб I), а також амінометилуванням 2-метилхінолін-4-онів **3a-d** хлоридом N,N-диметилметиленамонію (спосіб II) (схема 11). Застосування солей імінію дозволяє спростити проведення реакції, а також підвищити вихід цільових продуктів.

Одержана сіль **21a** при кип'ятінні в толуолі у присутності NaOH легко вступає в реакцію переамінування з аліфатичними та ароматичними амінами, утворюючи цільові 3-N-R-амінометилхінолони **23a-i** (спосіб А).

Схема 11



22 a R=H; **b** R=8-CH₃; **c** R=6-OCH₃; **d** R=8-OCH₃

23 a R=H, R₁=R₂=Et; **b** R₁=Bn, R=R₂=H; **c** R₁=Ph, R=R₂=H; **d** R₁=2'-MeC₆H₄, R=R₂=H; **e** R₁=3'-MeC₆H₄, R=R₂=H; **f** R₁=4'-MeC₆H₄; R=R₂=H; **g** R₁=3',4'-диMeC₆H₃, R=R₂=H; **h** R₁=4'-COOEtC₆H₄, R=R₂=H; **i** R₁=2'-піридил, R=R₂=H

Сполуки **23a-i** можна одержати через стадію виділення основи **22a** з подальшою дією амінів в киплячому толуолі (спосіб Б). Проте сумарний вихід кінцевих продуктів за цим способом в перерахунку на гідрохлорид **21a** виявився нижчим, ніж виходи синтезів з використанням безпосередньо самого гідрохлориду **21a**.

Незаміщений 3-амінометил-2-метилхінолін-4-он був одержаний за методом Габріеля.

3. Дослідження реакції бромовання 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів та синтез 2-N-R-амінометильних похідних.

Продовжуючи дослідження в напрямку синтезу похідних 2-метилхінолін-4-онів з амінометильними замісниками виявилось цікавим ввести амінометильний фрагмент в положення 2 хінолонового циклу. Для досягнення поставленої мети нами була досліджена реакція бромовання 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів. Виходячи з хімічної структури зазначених похідних, можливо припустити протікання реакції бромовання за двома напрямками, а саме: заміщення по радикальному механізму за участю алкільних замісників в положеннях С-2 та С-3 та електрофільне заміщення в ароматичному кільці (рис. 3).

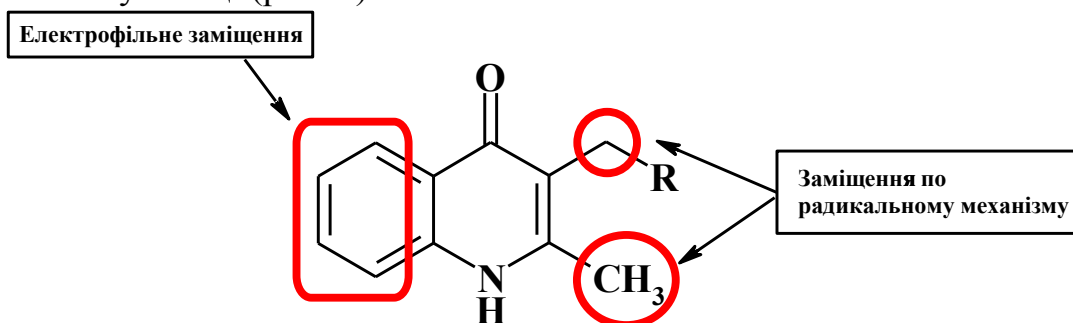
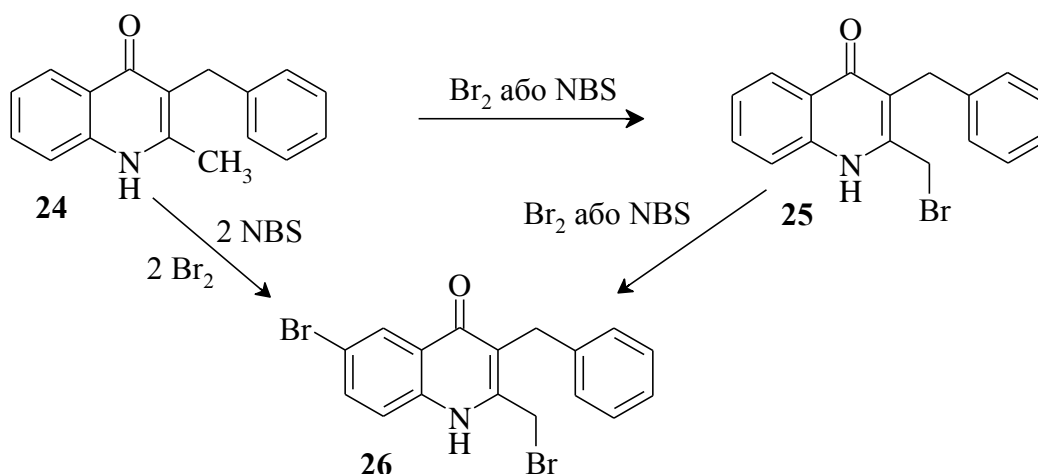


Рис.3. Можливі напрямки бромовання 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів.

В якості вихідної сполуки для дослідження напрямку протікання реакції бромовання було обрано 3-бензил-2-метилхінолін-4-он **24**. Бромовання проводили бромом або N-бромсукцинімідом в середовищі льодяної оцтової кислоти або хлороформу (схема 12).

Схема 12



Напрямок протікання реакції бромовання 3-бензил-2-метилхінолін-4-ону визначили за допомогою даних ПМР спектроскопії. При порівнянні спектрів одержаної сполуки (рис. 4) і вихідного 3-бензил-2-метилхінолін-4-ону **24** було встановлено, що заміщення відбувається регіоселективно по метильній групі в положенні 2 хінолонового кільця з утворенням відповідного 3-бензил-2-бромметилхінолін-4-ону **25**.

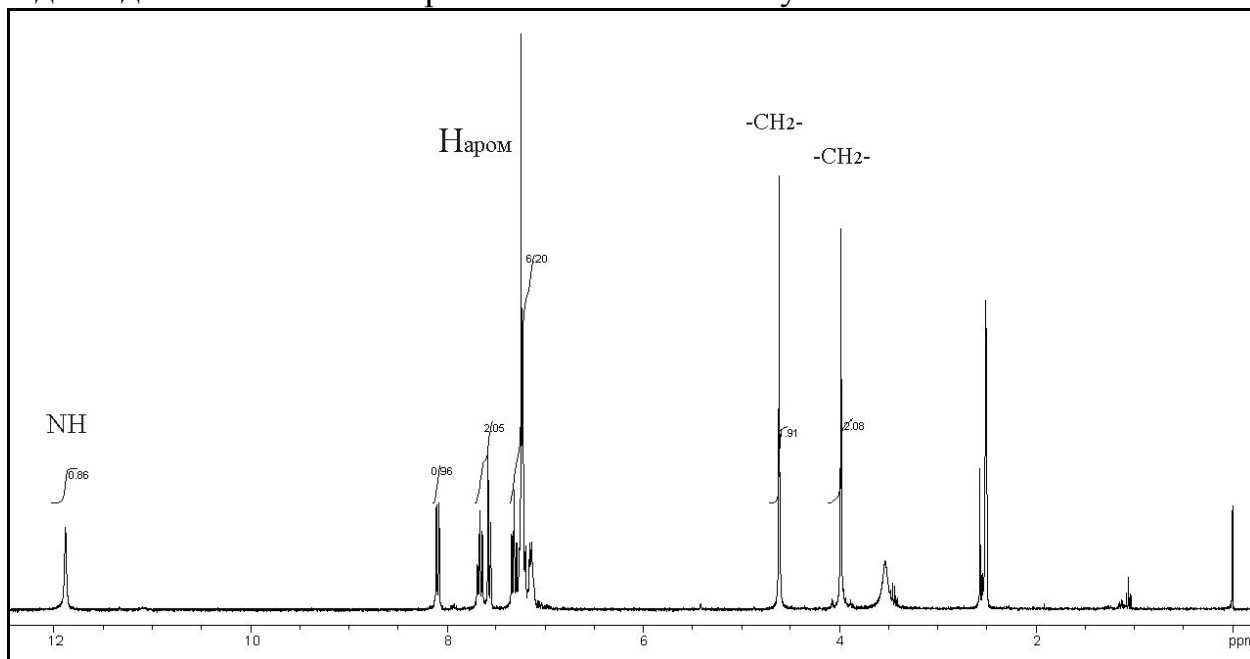


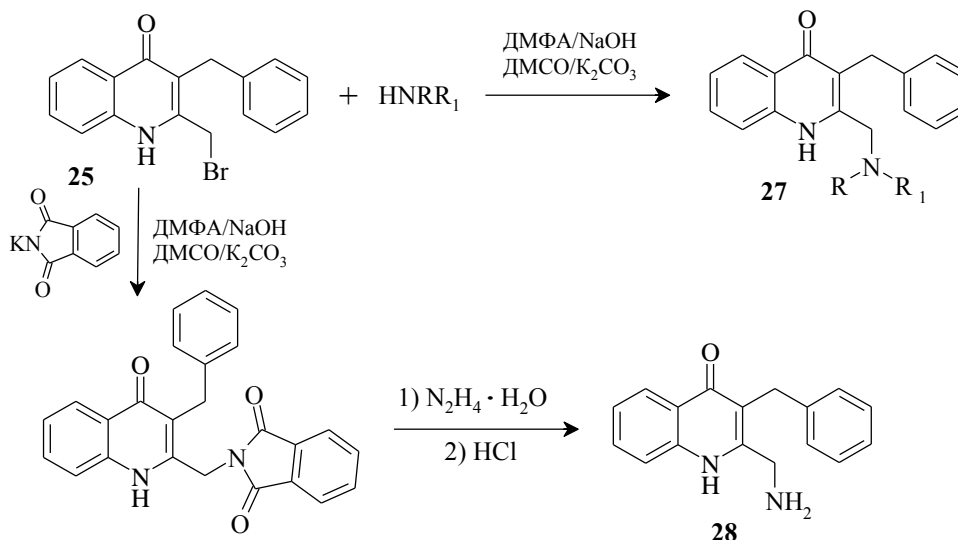
Рис. 4. ПМР спектр 3-бензил-2-бромметилхінолін-4-ону **25**.

При бромованні 2-метилхінолін-4-онів з іншими алкільними замісниками (метильний, пропільний, бутильний) в положенні 3 в якості основних продуктів реакції також були ідентифіковані відповідні 2-бромметильні похідні, але в цих випадках реакція протікає менш регіоселективно.

При аналізі даних ПМР спектроскопії сполуки, яку виділили при подальшому бромованні 3-бензил-2-бромметилхінолін-4-ону **25**, нами було встановлено, що неочікуваним продуктом такої реакції є 6-бромзаміщене похідне **26** (схема 12).

Слід підкреслити, що при бромованні 3-бензил-2-метилхінолін-4-ону **24** одразу подвійною кількістю бромуючого реагенту в якості продукту, як і у випадку послідовного заміщення, утворюється 3-бензил-6-бром-2-бромметилхінолін-4-он **26**.

Синтезований 3-бензил-2-бромметилхінолін-4-он **25** був нами використаний в реакції з різними амінами (схема 13), в результаті чого було одержано ряд відповідних 2-N-R-амінометил-3-бензилхінолін-4-онів **27**. За методом Габріеля був синтезований незаміщений 2-амінометил-3-бензилхінолін-4-ону **28**. Способи синтезу 2-N-R-амінометил-3-бензилхінолін-4-онів захищено двома патентами України на корисну модель.



3. Біологічні властивості алкілзаміщених 2-метилхінолін-4-онів та їх похідних.

З метою вивчення біологічних властивостей синтезованих сполук нами були проведені дослідження гострої токсичності та скринінгові дослідження ноотропної, антидепресивної та анксиолітичної активності для 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів, досліджено вплив 2,8-диметилхінолін-4-ілоксиацетамідів на тривалість тіопенталового сну у щурів, а також проведено мікробіологічний скринінг для 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів і синтезованих на їх основі 4-хлор-, 4-тіо- та 4-амінопохідних.

Гостра токсичність 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів була досліджена на базі ЦНДЛ НФаУ під керівництвом проф. Л.В. Яковлевої за експрес-методом Т.В. Пастушенка при одноразовому пероральному введенні мишам досліджуваної сполуки. Отримані результати свідчать, що для даного класу сполук характерна низька токсичність (ЛД₅₀ складає >10000 мг/кг), тобто за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова вони належать до V класу – практично нетоксичних речовин.

Скринінгові дослідження впливу 3-амінометильних похідних 2-метилхінолін-4-онів на функції ЦНС було проведене під керівництвом проф. С.Ю. Штриголя за особистою участю дисертанта на білих мишах за стандартними поведінковими тестами. Речовини вводили в дозах 10 та 100 мг/кг внутрішньоочеревинно.

Для дослідження впливу 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів на пам'ять піддослідних тварин була використана методика “Умовна реакція пасивного уникнення”, для вивчення загального впливу на емоційний стан тварин та їх тривожність – тести “Піднесений хрестоподібний лабіринт” і “Відкрите поле”. Антидепресивні властивості досліджуваних похідних оцінювали за тестом поведінкового відчаю Порсолта. Вплив на м'язовий тонус та координацію рухів виявляли в умовах тесту “Стрижень, що обертається”.

Результати тесту “Умовна реакція пасивного уникнення” свідчать, що для 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів притаманна виражена ноотропна (антиамнестична) активність. При цьому особливу увагу привертають сполуки **23c**, **22c** і **22b**, які в дозах 10 мг/кг за рівнем своєї активності перевершують препарат порівняння пірацетам (рис. 5). Слід відмітити, що сполука **23i** з гетерильним замісником в аміноалкільному фрагменті та 3-диметиламінометил-2-метилхінолін-4-он з метоксильним замісником в положенні 8 хінолонового кільця **22d** не чинять істотного впливу на пам’ять піддослідних тварин.

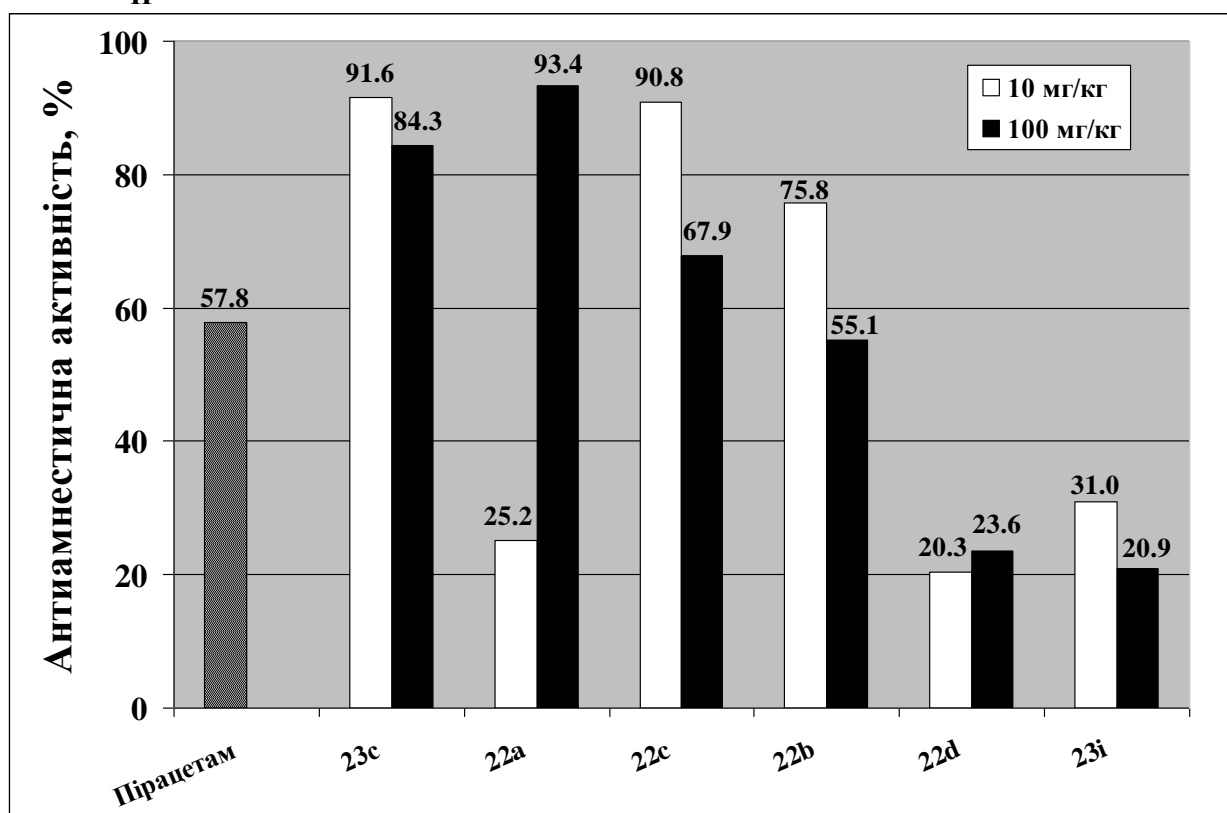
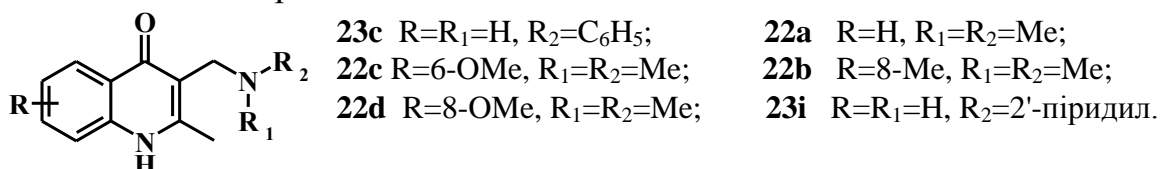


Рис.5. Ноотропна активність 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів за тестом “Умовна реакція пасивного уникнення”.

При дослідженні антидепресивних властивостей було встановлено, що серед досліджених похідних виражену дію проявляє 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он **23c**, який в дозі 100 мг/кг після трикратного введення за антидепресивною дією майже у 4,5 рази перевершує препарат порівняння меліпрамін (рис. 6).

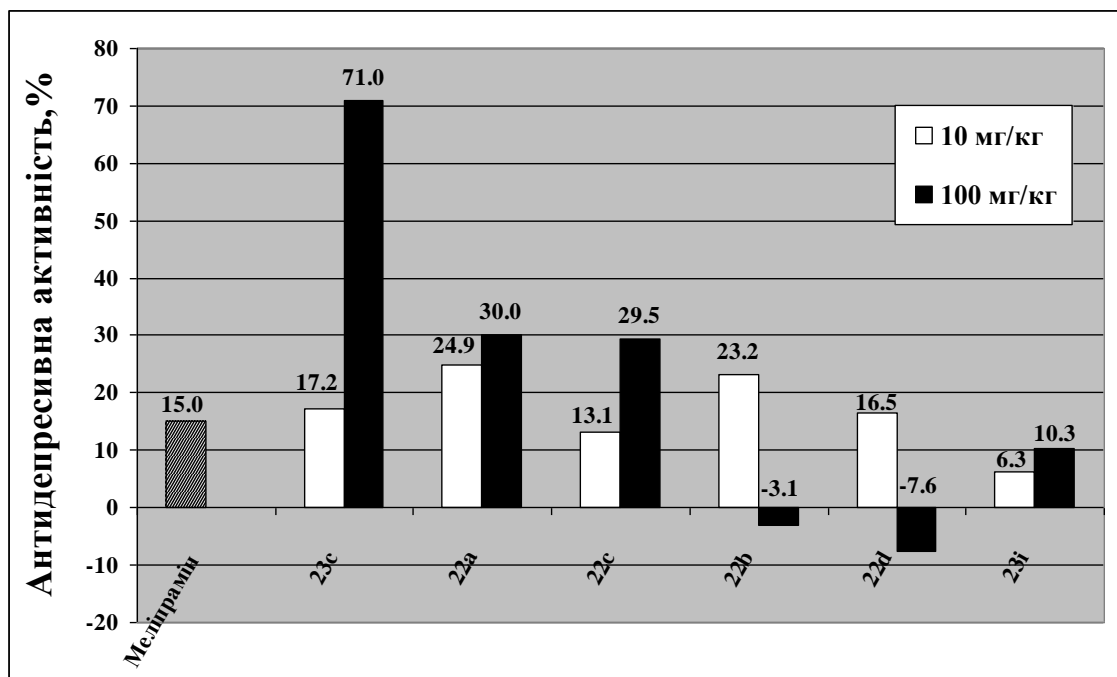


Рис. 6. Антидепресивна активність 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів.

При дослідженні впливу 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів на тривожність піддослідних тварин в тесті “Піднесений хрестоподібний лабіринт” особливу увагу привернули похідні 3-диметиламінометил-2-метилхінолін-4-ону з метоксигрупою в положенні 6 та з метильною – в положенні 8 хінолонового кільця. Для 8-метилпохідного **22b** встановлено, що при введенні в дозі 10 мг/кг загальний час перебування мишей в освітлених рукавах лабіринту порівняно з показником групи синхронного контролю вірогідно збільшується в 1,7 рази, що свідчить про виражену анксиолітичну дію досліджуваної речовини. Сполука **22с**, навпаки, виявила анксиогенну дію, оскільки тварини в 2,7 рази менше часу проводили в освітлених частинах лабіринту, що свідчить про підвищення їх тривожності.

Таким чином, аналіз результатів вивчення впливу 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів на функції ЦНС свідчить, що для даного класу сполук притаманна ноотропна (антиамнестична) дія, яка в деяких випадках значно перевищує активність препарату порівняння пірацетаму. Крім того, окремі сполуки поєднують ноотропну дію з антидепресивною (сполука **23с**) або з анксиолітичною (сполука **22b**).

Проведені дослідження дозволили рекомендувати для поглибленого фармакологічного вивчення 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он **23с**, який при низькій токсичності за ноотропною активністю перевершує препарат порівняння пірацетам і за антидепресивною дією – препарат порівняння меліпрамін. Для зазначеної речовини запропоновані методики визначення тотожності (хімічні та спектральні методи) та кількісного вмісту основної речовини в субстанції даної сполуки (ацидиметричне титрування в неводному середовищі), які можна використати в підготовці аналітичної нормативної документації.

Дослідження нейротропної дії (2,8-диметилхінолін-4-іл)оксиацетамідів було проведене за тестом взаємодії з тіопенталом натрію на кафедрі фармакотерапії НФаУ під керівництвом проф. Самури Б.А. Отримані результати дозволили виявити сполуки, що вірогідно подовжували час тіопенталового сну на рівні препарату порівняння аміназину, а також встановити певний зв'язок між хімічною будовою та рівнем активності.

Дослідження антимікробної активності для 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів та синтезованих на їх основі 4-хлор-, 4-тіо- та 4-амінопохідних були проведені на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НФаУ під керівництвом проф. Дикого І.Л. за методами серійних розведень та дифузії в агар. Отримані результати свідчать, що майже всі досліджені сполуки відносно стандартних референс-штамів проявляють помірну антимікробну активність. Але слід відзначити виражену антистафілококову активність гідрохлоридів 3-алкіл-2-метил-4-хлорхінолінів, що може бути пояснено більшою розчинністю зазначених речовин у воді порівняно з іншими дослідженими сполуками.

Висновки

1. З метою пошуку нових біологічно активних речовин розроблено препаративні методи синтезу О- та N-алкілпохідних 2-метилхінолін-4-онів, 3-N-R-амінометил-2-метилхінолін-4-онів, 2-N-R-амінометил-3-бензилхінолін-4-онів, 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів і на їх основі 4-хлор-, 4-тіо- та 4-амінопохідних.
2. Доведено, що алкілування 2-метилхінолін-4-онів амідами хлороцтової кислоти в системах ДМСО/К₂СО₃ і ДМФА/NaOH відбувається з утворенням О-алкілпохідних хінолінів. Для одержання N-алкіл-2-метилхінолін-4-онів розроблено метод синтезу виходячи з N-заміщених анілінів.
3. Досліджено конденсацію алкілацетооцтових естерів в умовах реакції Конрада-Лімпах. Встановлено, що бензил- та алкілацетооцтові естери утворюють 3-заміщені 2-метилхінолін-4-они, а алілацетооцтовий естер в даних умовах циклізується з утворенням 2,3-дигідрофуоро[3,2-с]хінолінів.
4. Вперше досліджено реакцію бромовання 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів. Встановлено, що при бромованні 3-бензил-2-метилхінолін-4-ону реакція протікає по метильній групі, а подальше бромовання призводить до утворення 3-бензил-6-бром-2-бромметилхінолін-4-ону.
5. В процесі виконання роботи синтезовано 105 нових сполук, будова яких підтверджена методами елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР-спектроскопії, мас-спектрометрії та рентгеноструктурного аналізу.
6. Проведено скринінгові дослідження ноотропної, антидепресивної та анксиолітичної активності 3-амінометильних похідних 2-метилхінолін-4-онів. Встановлено, що для даного класу сполук притаманна ноотропна (антиамнестична) активність, а деякі похідні поєднують ноотропну дію з антидепресивною або анксиолітичною. Виявлені певні закономірності

зв'язку між хімічною структурою досліджених 3-амінометильних похідних хінолін-4-онів та характером їх впливу на ЦНС.

7. Проведено дослідження впливу (2,8-диметилхінолін-4-іл)оксиацетамідів на тривалість тіопенталового сну у щурів та виявлено сполуки, що проявляють активність на рівні препарату порівняння аміназину.
8. Досліджено антимікробні властивості 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів та їх 4-хлор-, 4-тіо- та 4-амінопохідних. Встановлено, що практично всі досліджені сполуки проявляють помірну антимікробну активність.
9. Для подальших фармакологічних досліджень рекомендовано 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, який при низькій токсичності проявляє виражену ноотропну та антидепресивну активність. Запропоновані методики визначення тотожності та кількісного вмісту основної речовини в субстанції цієї сполуки, які можуть бути використані при підготовці аналітичної нормативної документації.

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. 3-Диметиламінометил-2-метил-1Н-хінолін-4-он – ефективний реагент в синтезі 3-амінометилзамещених хінолонов / В.А. Зубков, И.С. Гриценко, С.Г. Таран, И.Н. Подольский, О.Л. Каменецкая // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2005.– Т. 3, № 2 (10). – С. 23-27. *(Особистий внесок – здійснення синтезу, участь в оформленні роботи).*

2. Синтез, фізико-хімічні та мікробіологічні властивості 3-алкілпохідних 2-метилхінолін-4-онів / І.М. Подольський, І.С. Гриценко, В.О. Зубков, М.М. Велика, Л.Ф. Силаєва // Вісник фармації. – 2008. – №3 (55). – С. 4-8. *(Особистий внесок – здійснення синтезу, аналіз результатів фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень, оформлення роботи).*

3. Алкилирование 2-метилхінолін-4-онов амидами хлоруксусной кислоти / В.А. Зубков, И.С. Гриценко, И.Н. Подольский, Е.А. Таран // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008.– Т. 6, № 3 (23). – С. 48-52. *(Особистий внесок – здійснення синтезу, аналіз результатів фізико-хімічних досліджень).*

4. Синтез і антимікробна активність 2-метил-4-хлорхінолінів та 2-метилхінолін-4-тіонів / І.С. Гриценко, В.О. Зубков, І.М. Подольський, К.А. Таран // Фармацевтичний часопис.– 2008.– № 4.– С. 10-14. *(Особистий внесок – здійснення синтезу, аналіз результатів фізико-хімічних та мікробіологічних досліджень, оформлення роботи).*

5. Патент на корисну модель №34399 Україна, МПК(2006) C07D215/00. Спосіб одержання 2-N-R-амінометил-3-бензилхінолін-4-онів / В.О. Зубков, І.С. Гриценко, І.М. Подольський; заявник і патентовласник Нац. фарм. ун-т. – Заявл. 11.03.08; опубл. 11.08.08, Бюл. № 15. *(Особистий внесок – здійснення синтезу, аналіз результатів фізико-хімічних досліджень).*

6. Патент на корисну модель №34400 Україна, МПК(2006) C07D215/00. Спосіб одержання амінометильних похідних 3-алкілхінолін-4-онів / В.О. Зубков, І.С. Гриценко, І.М. Подольський; заявник і патентовласник Нац. фарм. ун-т. – Заявл. 11.03.08; опубл. 11.08.08, Бюл.

№ 15. (*Особистий внесок – здійснення синтезу, аналіз результатів фізико-хімічних досліджень*).

7. Синтез 6-R-8-R₁-2-метил-4-оксохинолин-1-уксусных кислот / В.А. Зубков, И.Н. Подольский, С.Г. Таран, О.Л. Каменецкая // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України : матеріали VI Нац. з'їзду фармацевтів України, 28-30 верес. 2005 р., м.Харків. – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 86-87.

8. Синтез 3-алкілпохідних 2-метил-1Н-хінолін-4-ону / І.С. Гриценко, І.М. Подольський, В.О. Зубков, К.А. Таран // Науково-технічний прогрес і оптимізація технології процесів створення лікарських препаратів : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квіт. 2006 р. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 8.

9. A study of alkylation of 2-methylquinoline-4-ones / V.A. Zubkov, I.S. Gritsenko, I.N. Podolsky, E.A. Taran // International conference on chemistry of nitrogen containing heterocycles : book of abstracts, October 2-7, 2006. – Kharkiv, 2006. – P. 144.

10. Синтез нових похідних хіноліну – анілідів (8-R-2-метил-4-хінолілокси)оцтових кислот / І.С. Гриценко, В.О. Зубков, І.М. Подольський, К.А. Таран, О.Л. Каменецька // Створення, виробництво, стандартизація, фармакоекономічні дослідження лікарських засобів та біологічно активних добавок : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., 12-13 жовт. 2006 р., м.Харків. – Х.: Вид-во НФаУ, 2006. – С. 12-13.

11. Подольський І.М. Синтез амінометильних похідних 4-оксохіноліну – потенційних лігандів серотонінових рецепторів / І.М. Подольський, В.О. Зубков // X Конференція молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України : тез. доп., 16-17 жовт. 2007 р. – Одеса: Вид-во “Внешрекламсервис”, 2007. – С. 45.

12. Особливості конденсації α -алілацетооцтового естеру в умовах реакції Конрада-Лімпаха / В.О. Зубков, І.М. Подольський, І.С. Гриценко, К.А. Таран // Сьогодення та майбутнє фармації : тез. доп., 16-19 квіт. 2008 р., м.Харків. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 47.

13. Зубков В.О. Дослідження реакцій 4-хлорпохідних 3-алкіл-2-метилхінолінів з N- і S-нуклеофілами / В.О. Зубков, І.М. Подольський, І.С. Гриценко // Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів : тез. доп. Нац. наук.-техн. конф. з міжнар. участю, 15-18 жовт. 2008 р. – Львів, 2008 – С. 99.

АНОТАЦІЯ

Подольський І.М. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості алкілпохідних 2-метил-1Н-хінолін-4-онів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2009.

З метою пошуку нових біологічно активних речовин розроблено препаративні методи синтезу O- та N-алкілпохідних 2-метилхінолін-4-онів,

3-N-R-амінометил-2-метилхінолін-4-онів, 2-N-R-амінометил-3-бензилхінолін-4-онів, 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів і на їх основі 4-хлор-, 4-тіо- та 4-амінопохідних.

Проведено дослідження ноотропної, антидепресивної та анксиолітичної активності 3-амінометильних похідних 2-метилхінолін-4-онів. Встановлено, що для даного класу сполук притаманна ноотропна (антиамнестична) активність, а деякі похідні поєднують ноотропну дію з антидепресивною або анксиолітичною. Виявлені певні закономірності зв'язку між хімічною структурою досліджених 3-амінометильних похідних хінолін-4-онів та характером їх впливу на ЦНС. Проведено дослідження впливу (2,8-диметилхінолін-4-іл)оксиацетамідів на тривалість тіопенталового сну у щурів, а також досліджено антимікробні властивості 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів та їх 4-хлор-, 4-тіо- та 4-амінопохідних. Для поглиблених досліджень рекомендовано 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-он, який показав високу ноотропну та антидепресивну активність.

Ключові слова: алкілпохідні 2-метилхінолін-4-онів, амінометилхінолоні, ноотропна дія, антидепресивна активність, антимікробні властивості.

АННОТАЦІЯ

Подольский И.Н. Синтез, физико-химические и биологические свойства алкилпроизводных 2-метил-1Н-хинолин-4-онов. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2009.

Работа посвящена поиску биологически активных веществ в ряду алкилпроизводных 2-метилхинолин-4-онов. При этом исследовано направление реакции алкилирования 2-метилхинолин-4-онов алкилгалогенидами в системах ДМСО/К₂СО₃ и ДМФА/NaOH. При помощи рентгеноструктурного анализа установлено, что в данных условиях реакция протекает с образованием О-алкилпроизводных хинолинов. Предложен способ получения N-алкил-2-метилхинолин-4-онов, используя в качестве исходных продуктов N-замещенные анилины. Конденсацией алкилзамещенных ацетоуксусных эфиров с ароматическими аминами по методу Конрада-Лимпах осуществлен синтез ряда 3-алкил-2-метилхинолин-4-онов. Исследованы особенности конденсации аллилацетоуксусного эфира в данных условиях протекания реакции и установлено, что конечными продуктами такого взаимодействия являются 2,4-диметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-с]хинолины. В условиях реакции Манниха получены гидрохлориды 3-диметиламинометил-2-метилхинолин-4-онов – эффективные реагенты для синтеза 3-амінометил-2-метилхінолін-4-онів. Впервые исследована реакция бромирования 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів. Используя полученный 3-бензил-2-бромметилхинолин-4-он в реакциях с аминами получен ряд 2-амінометил-3-бензилхінолін-4-онів. Исходя из 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів получены соответствующие 4-хлорпроизводные,

которые были использованы для получения 4-аминохинолинов и хинолин-4-тионов.

Микробиологическое исследование 3-алкил-2-метилхинолин-4-онов и синтезированных на их основе производных показало наличие у данных классов соединений умеренной антимикробной активности. Исследовано влияние (2,8-диметилхинолин-4-ил)оксиацетамидов на продолжительность тиопенталового наркоза у крыс и выявлены соединения, которые проявляли активность на уровне препарата сравнения аминазина. Для 3-аминометил-2-метилхинолин-4-онов было проведено исследование острой токсичности, ноотропной, антидепрессивной и анксиолитической активности. Полученные результаты показали, что для данного класса соединений при низкой токсичности характерно наличие выраженной ноотропной активности, а некоторые соединения сочетали ноотропное действие с антидепрессивным или анксиолитическим. Для углубленного изучения предложен 2-метил-3-фениламинометилхинолин-4-он, который проявляет выраженную ноотропную и антидепрессивную активность при низкой токсичности.

Ключевые слова: алкилпроизводные 2-метилхинолин-4-онов, аминометилхинолоны, ноотропное действие, антидепрессивная активность, антимикробные свойства.

SUMMARY

Podolsky I.N. Synthesis, physico-chemical and biological properties of alkylderivatives of 2-methyl-1H-quinolin-4-ones. – Manuscript.

The thesis for Candidate's Degree in Pharmacy in Speciality 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – National pharmaceutical university, Kharkiv, 2009.

Preparative methods of synthesis of O- and N-alkylderivatives of 2-methylquinolones, 3-N-R-aminomethyl-2-methylquinolin-4-ones, 2-N-R-amino-methyl-3-benzylquinolin-4-ones, 3-alkyl-2-methylquinolin-4-ones and their 4-chloro-, 4-thio- and 4-aminoderivatives have been elaborated with the purpose of new biologically active substances search.

Investigation of nootropic, antidepressive and anxiolytic activity of 3-aminomethylderivatives of 2-methylquinolin-4-ones has been carried out. It has been shown that nootropic (anti-amnesic) activity is inherent for this class of compounds. In addition, some of examined derivatives combine nootropic and antidepressive or anxiolytic activity. Moreover, certain regularities of structure – biological activity relationships have been revealed. The influence of (2,8-dimethylquinolin-4-yl)oxyacetamides on thiopental narcosis duration has been studied. Antimicrobial properties of 3-alkyl-2-methylquinolin-4-ones and their 4-chloro-, 4-thio- and 4-aminoderivatives has been investigated. As a result, 2-methyl-3-phenylaminomethylquinolin-4-one has been recommended for profound biological researches as potential remedy with nootropic and antidepressive action.

Key words: alkylderivatives of 2-methylquinolin-4-ones, aminomethylquinolones, nootropic action, antidepressive activity, antimicrobial properties.