

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 547.831.7

ПОШУК НЕЙРОТРОПНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН У РЯДУ 2-(2,8-ДИМЕТИЛХІНОЛІН-4-ІЛОКСІ)АЦЕТАМІДІВ

В.О.Зубков, І.С.Гриценко, І.М.Подольський, Б.А.Самура, В.О.Ніколаєв

Національний фармацевтичний університет

З метою пошуку нових біологічно активних речовин серед похідних хіноліну здійснено синтез амідів 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти. За результатами проведеного фармакологічного скринінгу встановлено, що більшість досліджених сполук проявляє нейротропну активність, що свідчить про перспективність пошуку БАР, які здатні впливати на функції ЦНС, у ряду амідів 2-(2-метилхінолін-4-ілокси)оцтових кислот.

У сучасній медичній практиці в якості ефективних лікарських засобів ноотропної дії використовуються препарати з групи так званих "рацетамів" (пірацетам, оксирацетам, прамірацетам та ін.), більшість яких за своєю хімічною будовою є похідними амідів гетерілоцтових кислот, а саме піролідинацетаміду [4, 6, 10]. Окрім того, з літературних джерел відомо, що для деяких похідних 4-гідроксихінолінів та хінолін-4-онів, які містять у своїй структурі залишки амідів карбонових кислот, притаманна виражена нейротропна дія [8, 9], що може використовуватись при лікуванні різноманітних захворювань центральної нервової системи. Враховуючи вищевказане, виявилось цікавим поєднати ацетамідну групу з фрагментом 4-гідрокси-2-метилхіноліну, а саме здійснити синтез 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)ацетамідів та провести скринінгове дослідження на виявлення у них нейротропних властивостей.

Як метод синтезу цільових сполук було запропоновано алкілювання 2,8-диметилхінолін-4-ону відповідними амідами хлороцтової кислоти. Раніше нами було показано [2], що в результаті реакції 2-метилхінолін-4-онів з різноманітними хлорацетамідами в умовах основного каталізу відбувається утворення продуктів О-алкілювання, а саме 2-(2-метилхінолін-4-ілокси)ацетамідів.

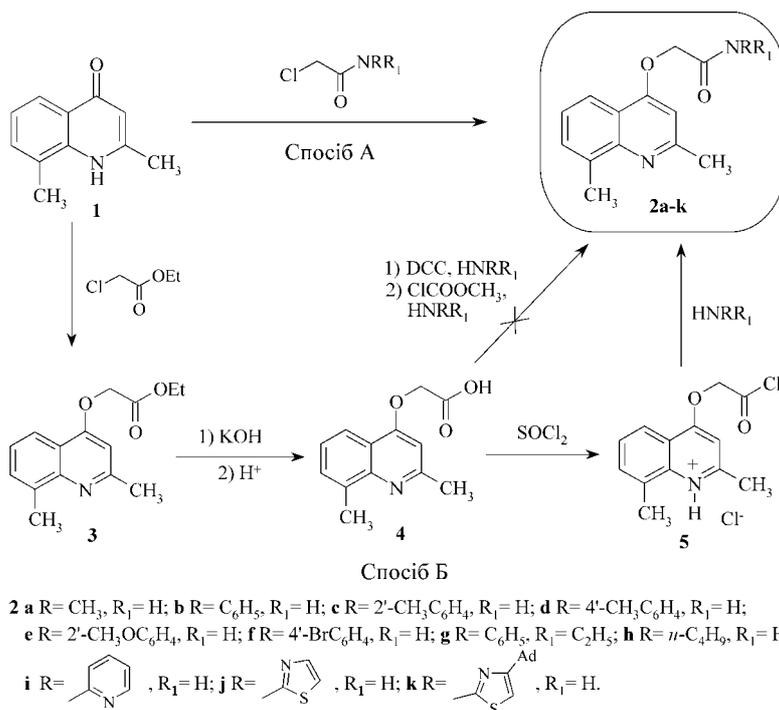
Використовуючи в якості вихідних сполук 2,8-диметилхінолін-4-он **1** та відповідні аміди хлороцтової кислоти за раніше запропонованою нами методикою [2], ми синтезували ряд заміщених 2-(2,8-ди-

метилхінолін-4-ілокси)ацетамідів **2a-f** (спосіб А, схема).

Зазначений спосіб одержання цільових сполук взагалі є зручним, але він має певні недоліки. По-перше, за даних умов синтезу неможливо використовувати в якості алкілюючих реагентів N-заміщені амідні хлороцтової кислоти, що містять у своїй структурі нуклеофільні центри, здатні конкурувати з 4-гідрокси-2,8-диметилхіноліном у реакціях алкілювання. По-друге, одержання систематичних рядів 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)ацетамідів зазначеним методом потребує участі в реакції безпосередньо самих амідів хлороцтової кислоти. Це набуває особливого значення, якщо амідні галогеноцтових кислот є дорогими або комерційно недоступними. Отже, враховуючи вищевказане, доцільно було запропонувати інший метод синтезу цільових 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)ацетамідів, виходячи з відповідної кислоти або її реакційноздатних похідних.

Спроба використання для синтезу цільових сполук етилового естеру 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти безпосередньо в реакції амінолізу з алкіл-, арил- та гетериламінами в різних умовах результатів не принесла. Тому нашу увагу привернула власне 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтова кислота, оскільки наявність вільної карбоксильної групи дає широкі можливості для її активації в реакціях з амінами за допомогою різноманітних реагентів [5, 7, 11]. Цікавим є той факт, що амідування кислоти **4** при використанні таких загальноновизнаних та ефективних активуючих агентів як N,N'-дициклогексилкарбодіїмід та метилхлорформіат, на жаль, виявилось безрезультатним.

Синтезувати цільові сполуки **2g-k** вдалось через стадію одержання з 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти **4** відповідного хлорангідриду **5**, який без додаткового виділення використовували в реакції з амінами (спосіб Б, схема). Цілком законномірно, що виходи кінцевих сполук за запропонованим нами способом Б в перерахунку



Схема

на вихідний 2,8-диметилхінолін-4-он нижчі, ніж при безпосередньому алкілуванні амідами хлороцтової кислоти (табл. 1). Але цей метод дозволяє компенсувати вищезазначені недоліки способу А, що дає певну свободу у виборі синтетичних підходів до одержання похідних зазначеного класу сполук.

Синтезовані 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетаміди **2a-k** являють собою білі кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, розчинні в полярних органічних розчинниках і практично нерозчинні у воді. Будову одержаних сполук підтверджено за допомогою ПМР-спектроскопії (табл. 2).

Для скринінгового дослідження нейротропних властивостей одержаних 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетамідів був обраний тест взаємодії з тіопентал-натрієм [3]. Вивчення активності проводилось на 70 білих щурах обох статей лінії Вістар масою 180-220 г. Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково в еквімолярних дозах по відношенню до препарату порівняння аміназину у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Отримані результати порівнювали з потенціуючою дією аміназину або зі збуджуючою дією кофеїну. Всі експериментальні дані були оброблені мето-

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетамідів 2a-k

Сполука	R	R'	Брутто-формула	Т.пл., °C	Спосіб	Вихід, %
2a	CH ₃	H	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂	176-178	A	56
2b	C ₆ H ₅	H	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂	228-230	A (Б)	59 (43)
2c	2'-CH ₃ C ₆ H ₄	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂	190-192	A (Б)	52 (45)
2d	4'-CH ₃ C ₆ H ₄	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂	214-216	A	61
2e	2'-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	200-202	A	55
2f	4'-BrC ₆ H ₄	H	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	218-220	A	63
2g	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ *HCl	190-192	Б	36
2h	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	152-154	Б	41
2i		H	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	196-198	Б	48
2j		H	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	224-226	Б	46
2k		H	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	234-236	Б	55

Спектри ПМР 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетамідів 2a-k

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.			
	NH аміду (1H, с)	Наром	CH ₂ (2H, с)	інші протони
2a	8,00 (уш.)	8,15 (1H, д); 7,54 (1H, д); 7,36 (1H, т); 6,85 (1H, с)	4,71	2,71 (3H, д); 2,65 (3H, с); 2,60 (3H, с)
2b	10,23	8,06 (1H, д); 7,64...7,53 (3H, м); 7,41...7,28 (3H, м); 7,07 (1H, т); 6,88 (1H, с)	4,97	2,65 (3H, с); 2,59 (3H, с)
2c	9,62	8,13 (1H, д); 7,55 (1H, д); 7,43...7,33 (2H, м); 7,25...7,07 (3H, м); 6,92 (1H, с)	4,99	2,65 (3H, с); 2,61 (3H, с); 2,20 (3H, с)
2d	9,97	8,07 (1H, д); 7,56...7,47 (3H, м); 7,36 (1H, т); 7,12 (2H, д); 6,88 (1H, с)	4,94	2,66 (3H, с); 2,60 (3H, с); 2,26 (3H, с)
2e	9,39	8,08 (2H, т); 7,58 (1H, д); 7,45 (1H, т); 7,16...7,06 (2H, м); 7,00...6,89 (2H, м)	4,99	3,87 (3H, с); 2,66 (3H, с); 2,60 (3H, с)
2f	10,37	8,06 (1H, д); 7,64...7,47 (5H, м); 7,37 (1H, т); 6,88 (1H, с)	4,98	2,65 (3H, с); 2,59 (3H, с)
2g	—	8,08 (1H, д); 7,89 (1H, д); 7,68 (1H, т); 7,53...7,42 (5H, м); 7,30 (1H, с)	4,98	3,69 (3H, кв); 2,92 (3H, с); 2,77 (3H, с); 1,03 (2H, т)
2h	8,21...8,07 (2H, м); 7,54 (1H, д); 7,36 (1H, т); 6,82 (1H, с)		4,71	3,15 (2H, кв); 2,64 (3H, с); 2,58 (3H, с); 1,50...1,17 (4H, м); 0,86 (3H, т)
2i	10,71	8,34 (1H, д); 8,03 (2H, т); 7,79 (1H, т); 7,55 (1H, д); 7,37 (1H, т); 7,12 (1H, т); 6,85 (1H, с)	5,08	2,65 (3H, с); 2,58 (3H, с)
2j	11,60 (уш.)	8,03 (1H, д); 7,57...7,49 (2H, м); 7,37 (1H, т); 7,25 (1H, д); 6,86 (1H, с)	5,13	2,64 (3H, с); 2,58 (3H, с)
2k	12,50	8,01 (1H, д); 7,55 (1H, д); 7,37 (1H, т); 6,84 (1H, с); 6,71 (1H, с)	5,09	2,64 (3H, с); 2,58 (3H, с); 2,05...1,95 (3H, м); 1,90...1,82 (6H, м); 1,74...1,61 (6H, м)

дом варіаційної статистики з урахуванням t-критерію Стюдента [1].

Аналіз отриманих результатів свідчить, що більшість досліджених 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетамідів **2a-g** посилює снодійний ефект тіопентал-натрію (табл. 3).

Особливу увагу привертає *n*-броманлід 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)оцтової кислоти **2f**, який збільшував тривалість тіопенталового наркозу на 78,0% відносно групи контролю ($p < 0,001$) та за своєю активністю перевершував препарат порів-

няння аміназин на 16,6%. Також виражену нейротропну дію проявили аніліди **2c** і **2e** відповідно з метильним та метоксильним замісниками в *орто*-положенні фенольного радикалу. Цікаво відмітити, що в даному випадку на прояв фармакологічної дії впливає не тільки характер замісника в зазначеному фрагменті, а і його положення. Так, *орто*-метиланлід **2c** проявив активність на рівні препарату порівняння аміназину (69,2%), при тому що *пара*-заміщений ізомер **2d** взагалі не виявив впливу на тривалість наркозу. Загалом отримані результати свідчать про перспективність подальшого пошуку БАР нейротропної дії в ряду заміщених амідів 2-(2-метилхінолін-4-ілоксі)оцтових кислот.

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО- D_6 на приладі Varian VXR-300, робоча частота — 300 МГц, внутрішній стандарт — ТМС.

Загальна методика одержання 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетамідів 2a-f (спосіб А). До суспензії 1,73 г (0,01 Моль) 2,8-диметилхінолін-4-ону **1** і 1,52 г (0,011 Моль) безводного карбонату калію в 10 мл диметилсульфоксиду додають 0,011 Моль відповідного аміду хлороцтової кислоти. Суміш при перемішуванні нагрівають протягом 5-6 год при температурі 70-80°C, охолоджують і виливають у 150-200 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують і кристалізують з підходящого розчинника.

Етиловий естер 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)оцтової кислоти 3. До суспензії 17,3 г (0,1 Моль) 2,8-диметилхінолін-4-ону **1** і 15,2 г (0,11 Моль)

Таблиця 3

Нейротропна активність

2-(2,8-диметилхінолін-4-ілоксі)ацетамідів 2a-g за тестом взаємодії з тіопентал-натрієм ($n=7$)

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість сну, хв	Активність, %
2a	4,1	68,71±4,83	94,9
2b	5,1	87,14±4,90*	120,3
2c	5,4	122,57±10,82**	169,2
2d	5,4	71,14±4,62	98,2
2e	5,6	101,86±6,82**	140,6
2f	6,5	128,93±7,31***	178,0
2g	6,2	90,53±2,89	125,0
Аміназин	5,0	116,90±6,21***	161,4
Кофеїн	10,0	37,86±1,47***	52,3
Контроль	—	72,43±3,37	100,0

Примітка. Достовірні відмінності по відношенню до групи контролю: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ за t-критерієм Стюдента.

безводного карбонату калію в 80-100 мл диметилсульфоксиду додають 11,8 мл (0,11 Моль) етилового естеру хлороцтової кислоти. Суміш при перемішуванні нагрівають протягом 5-6 год при температурі 70-80°C, охолоджують і виливають у 450-500 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують і кристалізують з етанолу. Одержують 18,8 г етилового естеру 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти **3** у вигляді білого аморфного порошку. Вихід — 77%. Т.пл. — 94-95°C.

2-(2,8-Диметилхінолін-4-ілокси)оцтова кислота 4. До розчину 12,25 г (0,05 Моль) етилового естеру 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти **3** в 80 мл етанолу додають 3,35 г (0,06 Моль) КОН і кип'ятять протягом 3-4 год. Після охолодження реакційну суміш підкислюють до рН=5-6 льодяною оцтовою кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують і кристалізують з етанолу. Одержують 9,5 г 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти **4** у вигляді білих кристалів. Вихід — 82%. Т.пл. — 194-196°C.

Загальна методика одержання 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)ацетамідів 2g-k (спосіб Б). До суспензії 2,31 г (0,01 Моль) 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти **4** в 20 мл хлороформу при охолодженні до 0°C додають 0,87 мл (0,012 Моль)

тіонілхлориду. Суміш витримують при перемішуванні протягом 2 год при кімнатній температурі. До одержаного хлорангідриду **5** додають 0,012 Моль відповідного аміну і реакційну суміш перемішують протягом 2 год, хлороформ упарюють під вакуумом, до залишку додають 50 мл води і підлюжують суміш розчином натрію гідроксиду до рН=8-9. Осад, що утворився, відфільтровують і кристалізують з підходящого розчинника.

ВИСНОВКИ

1. З метою пошуку БАР серед похідних 4-гідрокси-2-метилхіноліну одержано ряд нових 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)ацетамідів. Синтез цільових сполук здійснено двома способами: алкілуванням 2,8-диметилхінолін-4-ону амідами хлороцтової кислоти та амідуванням 2-(2,8-диметилхінолін-4-ілокси)оцтової кислоти. Наведено переваги та недоліки кожного із зазначених методів.

2. Для синтезованих сполук було проведено скринінгове дослідження нейротропної активності за тестом взаємодії з тіопентал-натрієм. Серед досліджених хінолінів знайдені речовини з вираженою нейротропною дією, що дає підстави розглядати аміди 2-(2-метилхінолін-4-ілокси)оцтових кислот як перспективні агенти, здатні впливати на функції ЦНС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленький М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта.* — 2-е изд. — Л.: Медицина, 1963. — 148 с.
2. Зубков В.А., Гриценко И.С., Подольский И.Н. и др. // *ЖОФХ.* — 2008. — Т. 6, №3 (23). — С. 48-52.
3. Сернов Л.Н., Гацуря В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии.* — М.: Медицина, 2000. — 320 с.
4. Титова Н.В. // *Русс. мед. журн.* — 2007. — Т. 15, №24. — С. 1846-1850.
5. Han S.Y., Kim Y.A. // *Tetrahedron.* — 2004. — Vol. 60, №11. — P. 2447-2467.
6. Jones R.W., Morris K., Nutt D. *Cognition Enhancers: Drugs and the Future — Brain Science, Addiction and Society / Eds D.Nutt, R.W.Robbins, G.V.Stimson et al.* — Academic Press, 2007. — P. 241-283.
7. Montalbetti C.A., Falque V. // *Tetrahedron.* — 2005. — Vol. 61, №46. — P. 10827-10852.
8. Patent 4728647 USA, A 61 K 31/47, C 07 D 215/22 / J.Benavides, M.C.Dubroeuq, G.Le Fur et al. — Appl. №867474. — Date of Pat. 01.03.1988.
9. Patent EP 1886996, C 07 D 215/06, A 61 K 31/47 / J.Falco, A.Palomer, A.Gugletta. — Appl. №06118720.9. — Date of Pat. 13.02.2008.
10. Shorvon S. // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358, №9296. — P. 1885-1892.
11. Valeur E., Bradley M. // *Tetrahedron.* — 2007. — Vol. 63, №36. — P. 8855-8871.

УДК 547.831.7

ПОИСК НЕЙРОТРОПНО АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ 2-(2,8-ДИМЕТИЛХИНОЛИН-4-ИЛОКСИ)АЦЕТАМИДОВ

В.А.Зубков, И.С.Гриценко, И.Н.Подольский, Б.А.Самура, В.А.Николаев

С целью поиска новых биологически активных веществ среди производных хинолина осуществлен синтез амидов 2-(2,8-диметилхинолин-4-илокси)уксусной кислоты. По результатам проведенного фармакологического скрининга установлено, что большинство исследованных соединений проявляет нейротропную активность, что свидетельствует о перспективности поиска БАВ, способных влиять на функции ЦНС, в ряду амидов 2-(2-метилхинолин-4-илокси)уксусных кислот.

UDC 547.831.7

SEARCH FOR NEUROTROPICALLY ACTIVE COMPOUNDS AMONG 2-(2,8-DIMETHYLQUINOLIN-4-YLOXY) ACETAMIDES

V.O.Zubkov, I.S.Gritsenko, I.M.Podolsky, B.A.Samura, V.O.Nikolayev

The synthesis of 2-(2,8-dimethylquinolin-4-yloxy)acetic acid amides has been done with the purpose of searching new biologically active substances among quinoline derivatives. It has been determined that the majority of the compounds examined have shown a marked neurotropic activity according to the pharmacological screening results. This fact confirms the prospectiveness of searching neurotropically active substances, which can have the effect on the CNS, among amides of 2-(2-methylquinolin-4-yloxy)acetic acids.