

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441

АРИЛАЛКІЛАМІДИ 4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ. СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ

М.Ю.Голік, І.В.Українець, В.М.Кравченко, Т.В.Алексеева

Національний фармацевтичний університет

Керуючись методологією біоістеричних переміщень, ми здійснили синтез арилалкіламідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти як гідрованих аналогів описаних раніше хінолін-3-карбоксамідів. Біологічні дослідження показали, що характер впливу одержаних сполук на сечовивідну функцію нирок визначається на-самперед будовою амідного фрагменту.

У нинішніх умовах процес створення нового синтетичного лікарського препарату частіше за все розпочинається з пошуку структури-лідера, тобто сполуки, яка виявляє бажану фармакологічну активність на досить високому рівні [3]. Однак навіть за таких умов обрана речовина рідко коли відразу ж відповідає усім досить високим стандартам з ефективності та безпеки, що висувуються до лікарських засобів сучасною медициною. Тому, як правило, надалі слідує оптимізація відібраної структури-лідера, для чого можуть бути використані найрізноманітніші підходи. Найбільш розповсюдженим з них є методологія біоістеричних переміщень [5-8, 10-15] або заміна одного фрагменту молекули іншим, схожим не стільки за розміром чи об'ємом, скільки таким, що має аналогічні фізико-хімічні властивості, завдяки яким індукують близький фармакологічний ефект [2, 12]. Спробою застосувати саме цей підхід для покращення біологічних властивостей описаних нами нещодавно бензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот [1] і є дане повідомлення, мета якого прослідкувати, як позначиться на діуретичній активності зазначених сполук відновлення бензенової частини хінолонового ядра. Перехід від 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолінового ядра до 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолінового проведено нами в надії на те, що заміна виявиться біоістерною,

хоча цілком зрозуміло, що *a priori* гарантувати позитивний вплив такої модифікації неможливо.

Відносно низька розчинність вихідного етилового естеру 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (**1**) у нижчих спиртах зумовлює необхідність проводити його амідуння в розчинниках з більш високою розчинюючою здатністю. Зазвичай досить зручним у цьому відношенні є ДМФА. Однак, як виявилось, при кип'ятінні у ньому естер **1** швидко розкладається до 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохіноліну (втрачає етоксикарбонільне угруповання). Усунути цей недолік і тим самим позбутися самої можливості утворення небажаної домішки у кінцевих продуктах можна різними шляхами, наприклад, постійно контролювати температуру реакційної суміші, не допускаючи її підвищення за 100°C. Проте можливий і більш простий у виконанні варіант — кип'ятіння суміші етилового естеру **1** та відповідного арилалкіламіну в змішаному розчиннику, що складається з ДМФА та приблизно 20% метанолу. Саме цей метод і застосований нами в синтезі цільових об'єктів дослідження — арилалкіламідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (**2a-x**) (схема).

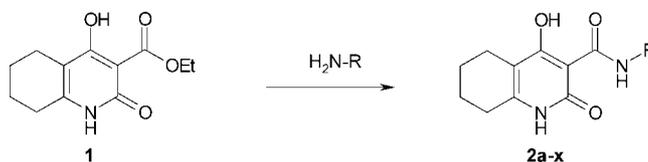


Схема:

2: **a** R = бензил; **б** R = 2-F-бензил; **в** R = 3-F-бензил;
г R = 4-F-бензил; **д** R = 2-Cl-бензил; **е** R = 4-Cl-бензил;
ж R = 4-Me-бензил; **з** R = 2-MeO-бензил; **и** R = 4-MeO-бензил;
і R = 3,4-(MeO)₂-бензил; **к** R = піпероніл; **л** R = фурфурил;
м R = тетрагідрофурфурил; **н** R = піколіл-2; **о** R = піколіл-3;
п R = піколіл-4; **р** R = 1-Ph-етил; **с** R = 2-Ph-етил;
т R = 2-(4-ClC₆H₄)-етил; **у** R = 2-(4-MeOC₆H₄)-етил;
ф R = 2-(3,4-(MeO)₂C₆H₃)-етил; **х** R = 3-Ph-пропіл.

Таблиця 1

Характеристики арилалкіламідів 2а-х

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С (ДМФА)	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %	Діуретична активність*, % до контролю
			С	Н	N	С	Н	N		
2а	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃	217-219	68,56	6,17	9,46	68,44	6,08	9,39	92	-8
2б	C ₁₇ H ₁₇ FN ₂ O ₃	189-191	64,43	5,33	8,95	64,55	5,42	8,86	87	-17
2в	C ₁₇ H ₁₇ FN ₂ O ₃	201-203	64,44	5,30	8,79	64,55	5,42	8,86	90	+25
2г	C ₁₇ H ₁₇ FN ₂ O ₃	214-216	64,63	5,48	8,78	64,55	5,42	8,86	94	-69
2д	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	218-220	61,27	5,08	8,51	61,36	5,15	8,42	88	+6
2е	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	231-233	61,40	5,23	8,53	61,36	5,15	8,42	96	+2
2ж	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	210-212	69,32	6,54	9,08	69,21	6,45	8,97	92	-35
2з	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄	200-202	65,76	6,20	8,59	65,84	6,14	8,53	84	-24
2и	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄	191-193	65,91	6,22	8,61	65,84	6,14	8,53	90	-60
2і	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₅	194-196	63,78	6,27	7,74	63,68	6,19	7,82	89	+6
2к	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅	205-207	63,04	5,23	8,25	63,15	5,30	8,18	87	-66
2л	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄	226-228	62,58	5,66	9,80	62,49	5,59	9,72	91	-13
2м	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₄	237-239	61,54	6,81	9,49	61,63	6,90	9,58	83	+58
2н	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	241-243	64,13	5,78	13,96	64,20	5,72	14,04	85	-65
2о	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	245-247	64,15	5,81	13,95	64,20	5,72	14,04	90	-21
2п	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	230-232	64,32	5,80	14,11	64,20	5,72	14,04	92	-4
2р	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	233-235	69,13	6,57	9,09	69,21	6,45	8,97	80	-11
2с	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	238-240	69,11	6,56	9,06	69,21	6,45	8,97	89	-24
2т	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	254-256	62,43	5,64	7,97	62,34	5,52	8,08	90	+1
2у	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄	222-224	66,76	6,40	8,12	66,65	6,48	8,18	88	+7
2ф	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅	207-209	64,43	6,41	7,44	64,50	6,50	7,52	85	+6
2х	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃	185-187	70,04	6,88	8,49	69,92	6,79	8,58	86	-33
	Гіпотіазид	—	—	—	—	—	—	—	—	+59

* "+" — Посилення, "-" — пригнічення діурезу по відношенню до контролю, прийнятому за 100%.

Всі синтезовані нами арилалкіламиди **2а-х** є безбарвними кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення, при кімнатній температурі помірно розчинні в ДМФА та ДМСО, мало розчинні в спиртах і практично нерозчинні у воді, діетиловому етері та гексані (табл. 1). Їх структура підтверджена спектрами ЯМР ¹H (табл. 2), аналіз яких показує, що в розчині ДМСО-*d*₆ досліджувані сполуки існують виключно в 4-гідрокси-2-оксоформі. Свідченням цього є зумовлені протонами 4-ОН-груп синглетні сигнали інтенсивністю 1H в характерній для енолів [9] області — 15,75-16,10 м.д.

Сигнали протонів інших функціональних груп в цілому інтерпретуються досить легко. Певні труднощі виникають лише при спробі зробити віднесення сигналів протонів конкретно тієї чи іншої метиленової ланки 1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолінового ядра. До того ж один з них (як виявилось 8-CH₂-групи) взагалі співпав з сигналами залишкових протонів розчинника. Однак,

застосувавши один з добре відомих спеціальних прийомів ЯМР, а саме гомоядерний ефект Оверхаузера [9], зазначену проблему вдалося вирішити досить просто.

Діуретичні властивості арилалкіламідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (**2а-х**) вивчали на безпородних білих щурах вагою 180-200 г з використанням загальноприйнятої методики [4]. Вводили досліджувані сполуки перорально в дозі 20 мг/кг, препарат порівняння гіпотіазид (40 мг/кг = ЕД₅₀), діурез реєстрували через 4 год. Аналіз наведених у табл. 1 експериментальних даних показує, що відновлення бензенової частини молекули 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів на сечогінних властивостях позначається зовсім неоднозначно. Так, у більшості випадків спостерігається тенденція до появи антидіуретичної дії, яка може бути і досить вираженою, як, наприклад, у 4-фторбензил- **2г**, 4-метоксибензил- **2и**, піпероніл- **2к** та піколіл-2- **2н** амідів. Разом з тим, виявлені

Таблиця 2

Спектри ЯМР ^1H арилалкіламідів 2а-х

Сполука	ОН (1H, с)	NH хіноліну (1H, с)	NH-Alk (1H)	CH ₂ хінолону*		R
				5-CH ₂ (2H, м)	6,7-CH ₂ (4H, м)	
2а	15,96	11,47	10,68 т	2,31	1,66	7,31 (5H, с, Ph); 4,56 (2H, д, NCH ₂)
2б	15,84	11,50	10,66 т	2,30	1,67	7,39-7,26 (4H, м, H-3',4',5',6'); 4,59 (2H, д, NCH ₂)
2в	15,88	11,51	10,69 т	2,32	1,67	7,42-7,01 (4H, м, H-2',4',5',6'); 4,55 (2H, д, NCH ₂)
2г	15,90	11,51	10,62 т	2,30	1,66	7,35 (2H, т, H-3',5'); 7,14 (2H, т, H-2',6'); 4,52 (2H, д, NCH ₂)
2д	15,79	11,52	10,66 т	2,32	1,64	7,45 (1H, д, H-3'); 7,36-7,29 (3H, м, H-4',5',6'); 4,61 (2H, д, NCH ₂)
2е	15,92	11,54	10,65 т	2,32	1,65	7,39 (2H, д, H-3',5'); 7,31 (2H, д, H-2',6'); 4,52 (2H, д, NCH ₂)
2ж	15,90	11,58	10,64 т	2,33	1,66	7,19 (2H, д, H-2',6'); 7,11 (2H, д, H-3',5'); 4,50 (2H, д, NCH ₂); 2,24 (3H, с, CH ₃)
2з	15,93	11,52	10,68 т	2,33	1,65	7,24-7,01 (3H, м, H-3',4',5',6'); 6,90 (1H, т, H-5'), 4,51 (2H, д, NCH ₂); 3,83 (3H, с, OCH ₃)
2и	15,96	11,54	10,65 т	2,31	1,65	7,22 (2H, д, H-3',5'); 6,91 (2H, д, H-2',6'); 4,50 (2H, д, NCH ₂); 3,68 (3H, с, OCH ₃)
2і	15,99	11,56	10,67 т	2,30	1,66	6,92 (1H, с, H-2'); 6,87 (2H, м, H-5',6'); 4,49 (2H, д, NCH ₂); 3,70 (3H, с, OCH ₃); 3,68 (3H, с, OCH ₃)
2к	16,00	11,57	10,63 т	2,32	1,67	6,95 (1H, с, H-2'); 6,83 (2H, д, H-5',6'); 5,96 (2H, с, OCH ₂ O); 4,48 (2H, д, NCH ₂)
2л	15,95	11,56	10,66 т	2,33	1,66	7,58 (1H, д, H-5'); 6,40 (1H, т, H-4'); 6,30 (1H, д, H-3'); 4,52 (2H, д, NCH ₂)
2м	15,97	11,54	10,63 т	2,30	1,65	3,91 (1H, м, OCH); 3,76-3,40 (4H, м, NCH ₂ + OCH ₂); 1,92-1,41 (4H, м, 3'-CH ₂ + 4'-CH ₂)
2н	15,95	11,47	10,81 т	2,31	1,66	8,52 (1H, д, H-6'); 7,77 (1H, т, H-4'); 7,30 (2H, м, H-3',5'); 4,63 (2H, д, NCH ₂)
2о	15,83	11,50	10,66 т	2,29	1,65	8,55 (1H, с, H-2'); 8,50 (1H, д, H-6'); 7,72 (1H, д, H-4'); 7,35 (1H, т, H-5'); 4,57 (2H, д, NCH ₂)
2п	15,75	11,54	10,72 т	2,31	1,67	8,50 (2H, д, H-2',6'); 7,28 (2H, д, H-3',5'); 4,56 (2H, д, NCH ₂)
2р	15,97	11,56	10,74 д	2,32	1,67	7,39 (5H, м, Ph); 5,13 (1H, м, CH-Ph); 1,50 (3H, д, CH ₃)
2с	16,10	11,43	10,29 т	2,30	1,65	7,25 (5H, м, Ph); 3,55 (2H, к, NCH ₂); 2,82 (2H, т, CH ₂ -Ph)
2т	16,08	11,54	10,28 т	2,32	1,66	7,28 (2H, д, H-3',5'); 7,17 (2H, д, H-2',6'); 3,54 (2H, к, NCH ₂); 2,82 (2H, т, CH ₂ -Ar)
2у	15,94	11,48	10,39 т	2,30	1,65	7,13 (2H, д, H-3',5'); 6,81 (2H, д, H-2',6'); 3,69 (3H, с, OCH ₃); 3,52 (2H, к, NCH ₂); 2,73 (2H, т, CH ₂ -Ar)
2ф	15,99	11,45	10,23 т	2,29	1,65	6,79 (2H, м, H-2',5'); 6,70 (1H, д, H-6'); 3,68 (3H, с, OCH ₃); 3,65 (3H, с, OCH ₃); 3,54 (2H, к, NCH ₂); 2,72 (2H, т, CH ₂ -Ar)
2х	16,06	11,56	10,25 т	2,31	1,66	7,18 (5H, м, Ph); 3,20 (2H, к, NCH ₂); 2,57 (2H, т, CH ₂ -Ar); 1,81 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂)

* Мультиплетний сигнал протонів 8-CH₂-групи хінолону в амідах **2а-х** співпадає з сигналами залишкових протонів розчинника (2,50 м.д.).

також і речовини (тетрагідрофурфуриламід **2м**), які за специфічною дією не поступаються гіпотіазидові, незважаючи на значно меншу дозу.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H синтезованих речовин зареєстровані на приладі Bruker AC-300 (робоча частота складає 300 МГц). В усіх випадках розчинник ДМСО- D_6 , внутрішній стандарт — ТМС.

Арилалкіламиди 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (2а-х). За-

гальна методика одержання. До розчину 2,37 г (0,01 Моль) естеру **2** в суміші 24 мл ДМФА та 6 мл метилового спирту додають 0,011 Моль відповідного арилалкіламіну і кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою і підкислюють HCl до pH ~ 4,5 (у випадку піколіламінів **2н-п** використовують оцтову кислоту). Осад аміду **2** відфільтровують, промивають водою, сушать.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено зручний метод синтезу арилалкіламідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти, який дозволяє одержувати цільові сполуки з високими виходами та чистотою.

2. Результати проведених фармакологічних випробувань показали, що залежно від будови амідного залишку досліджувані речовини можуть як пригнічувати, так і стимулювати сечовивідну функцію нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Голік М.Ю., Українець І.В., Кравченко В.М., Колісник О.В. // Вісник фармації. — 2011. — №1 (65). — С. 33-37.
2. Зефірова О.Н., Зефіров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. — 2002. — Т. 43, №4. — С. 251-256.
3. Кубинь Г. // Рос. хим. журн. (журн. Рос. хим. общ-ва им. Д.И.Менделеева). — 2006. — Т. 50, №2. — С. 5-17.
4. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 103-104.
5. Buchholz M., Hamann A., Aust S. et al. // J. Med. Chem. — 2009. — Vol. 52, №22. — P. 7069-7080.
6. Devereux M., Popelier P.L. // Curr. Top. Med. Chem. — 2010. — Vol. 10, №6. — P. 657-668.
7. Devereux M., Popelier P.L., McLay I.M. // J. Comput. Chem. — 2009. — Vol. 30, №8. — P. 1300-1318.
8. Doyon J., Coesemans E., Boeckx S. et al. // Chem. Med. Chem. — 2008. — Vol. 3, №4. — P. 660-669.
9. Gunther H. NMR Spectroscopy: Basis principles, concepts, and applications in Chemistry. — Chichester: John Wiley and Sons Ltd., 1995. — 602 p.
10. Holmes C.P., Li X., Pan Y. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18, №8. — P. 2719-2724.
11. Hutchinson D.K., Flentge C.A., Donner P.L. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2011. — Vol. 21, №6. — P. 1876-1879.
12. King F.D. Medicinal Chemistry: Principles and Practice. — Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2002. — 447 p.
13. Large J.M., Torr J.E., Raynaud F.I. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2011. — Vol. 19, №2. — P. 836-851.
14. Macchiarulo A., Nuti R., Eren G., Pellicciari R. // J. Chem. Inf. Model. — 2009. — Vol. 49, №4. — P. 900-912.
15. Schneider G., Geppert T., Hartenfeller M. et al. // Future. Med. Chem. — 2011. — Vol. 3, №4. — P. 415-424.

УДК 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441

АРИЛАЛКИЛАМИДЫ 4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ. СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Н.Ю.Голік, І.В.Українець, В.Н.Кравченко, Т.В.Алексеева
Руководствуясь методологией биоизостерических перемещений, мы осуществили синтез арилалкиламидов 4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти в качестве гидрированных аналогов описанных ранее хинолин-3-карбоксамидов. Биологические исследования показали, что характер влияния полученных соединений на мочевыделительную функцию почек определяется, прежде всего, строением амидного фрагмента.

UDC 54.057:542.951.1:547.831.9:615.28:616.441

ARYLALKYLAMIDES OF 4-HYDROXY-2-OXO-1,2,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID. SYNTHESIS AND DIURETIC ACTIVITY

M.Yu.Golik, I.V.Ukrainets, V.M.Kravchenko, T.V.Alexeeva
By the bioisosteric replacements methodology the synthesis of 4-hydroxy-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylic acid arylalkylamides as hydrogenated analogues of the quinoline-3-carboxamides described earlier has been carried out. The biological investigation has shown that the character of influence of the compounds obtained on the urinary function of the kidneys is determined, first of all by the structure of the amide fragment.