

Рекомендована д.х.н., професором С.М.Коваленком

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

СИНТЕЗ ТА АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ГІДРОКСИ-, АЛКОКСИ- І ЦИКЛОАЛКІЛАМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

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

Національний фармацевтичний університет
Луганський державний медичний університет
Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету ім. Володимира Даля

Запропоновано простий у виконанні метод синтезу N-R-амідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, який дозволяє одержувати цільові сполуки з високими виходами та чистотою. Наводяться результати вивчення аналгетичних властивостей синтезованих речовин.

Розширене вивчення біологічних властивостей заміщених у бензеновій частині гетероциклічного ядра хінолін-3-карбонових кислот та їх похідних відкрило перспективу створення на основі зазначених сполук високоактивних та низькотоксичних аналгетиків [1]. Подальший, вже цілеспрямований пошук знеболюючих засобів серед алкіл- та гетариламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти тільки підтвердив правильність обраного нами напрямку [3]. Інтерес до саме таких сполук викликаний ще й близькістю їх будови до вже давно відомих лікарських препаратів, зокрема, набуметону (**1**). Створено цей нестероїдний протизапальний засіб вже близько 40 років тому [9]. Однак завдяки вираженим аналгетичним властивостям [2] він і нині широко застосовується практичною медициною для усунення болю різного походження [5, 7, 8, 11-13], причому все частіше у вигляді новітніх лікарських форм (у тому числі й наночасток [6]), які забезпечують доставку ліків безпосередньо в орган-мішень [10] і тим самим дозволяють уникати більшості побічних ефектів (схема 1).

З метою виявлення важливих для подальших досліджень структурно-біологічних закономірностей ми здійснили синтез та вивчили аналгетичні властивості серії нових гідрокси-, алкокси- та циклоалкіламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**3а-ж**) (схема 2).

При проведенні амідуювання слід пам'ятати про те, що, перебуваючи в розчині, більшість нижчих естерів заміщених 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот при температурах 130-150°C досить легко втрачає естерне угруповання з наступним декарбоксілюванням [14]. Не став виключенням з цього правила і використаний нами як вихідний продукт метиловий естер **2**. Швидше навпаки, завдяки двом метоксильним групам схильність до розкладання у нього навіть підвищилась. Ще більше ускладнила ситуацію низька розчинність естеру **2** у більшості органічних розчинників, оскільки придатними виявились лише деякі з них, зокрема киплячий ДМФА. Одержати цільові N-R-аміди **3а-ж** з високими вихода-

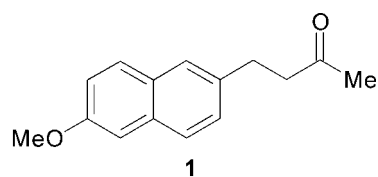


Схема 1

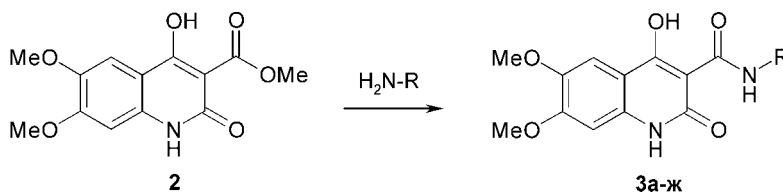


Схема 2

3: **а** R = 2-Гідроксіетил; **б** R = 3-гідроксипропіл; **в** R = 3-метоксипропіл; **г** R = 3-ізо-пропоксипропіл; **д** R = цикло-пропіл; **е** R = цикло-пентил; **ж** R = цикло-гексиль

Таблиця 1

Характеристики N-R-амідів 3а-ж

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %
			С	Н	N	С	Н	N	
3а	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₆	292-294	54,65	5,30	8,97	54,54	5,23	9,09	94
3б	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₆	275-277	55,97	5,72	8,76	55,90	5,63	8,69	91
3в	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₆	246-248	57,04	5,87	8,25	57,14	5,99	8,33	90
3г	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₆	230-232	59,45	6,73	7,58	59,33	6,64	7,69	92
3д	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅	201-203	59,13	5,22	9,29	59,21	5,30	9,21	83
3е	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅	279-281	61,36	5,95	8,33	61,44	6,07	8,43	89
3ж	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅	274-276	62,50	6,52	7,98	62,42	6,40	8,09	86

ми та чистотою і уникнути при цьому небажаного розкладання естеру **2** до 4-гідрокси-2-оксо-6,7-диметокси-1,2-дигідрохіноліну нам вдалось завдяки простому удосконаленню синтетичної методики для збереження високої розчинювальної здатності ДМФА і разом з тим зниження температури реакційної суміші додати 15-20% низькокиплячого розчинника, наприклад, метанолу.

Всі синтезовані таким чином N-R-аміди 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**3а-ж**) є безбарвними кристалічними речовинами з чіткими температурами плавлення, за нормальних умов розчинних у ДМФА та ДМСО, мало розчинних у спирті, практично нерозчинних у воді, дієтиловому етері та гексані (табл. 1). Для підтвердження їх будови використані спектри ЯМР ¹H (табл. 2), інтерпретація сигналів в яких труднощів не викликає.

Аналгетичні властивості одержаних N-R-амідів **3а-ж** вивчали на білих нелінійних мишах вагою 18-23 г (по 6 тварин на кожен сполуку) на стандартній моделі "оцтовокислих корчів" [4]. Досліджувані речовини вводили перорально у дозі

20 мг/кг у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Препаратами порівняння слугували відомі аналгетики: анальгін (55 мг/кг = ED₅₀ для даної моделі); піроксикам (92 мг/кг = ED₅₀ і 20 мг/кг); ортофен (5 мг/кг = ED₅₀) та структурно близький набуметон (50 мг/кг).

Порівняльний аналіз одержаних експериментальних даних (табл. 3) з результатами попередніх досліджень показує, що гідроксилування (аміди **3а,б**) чи гідроксіалкілювання (аміди **3в,г**) термінального атома карбону в алкільному фрагменті відповідних алкіламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти призводить до значного спаду знеболюючої активності. Перехід від алкіламідів нормальної будови до їх циклічних аналогів не настільки однозначний. Так, у випадку з пропільними похідними зазначена трансформація супроводжується повною втратою аналгетичних властивостей: від 60% у *n*-пропіламіду до нуля у *цикло*-пропіламіду **3д**. Однак з подовженням алкільних ланцюгів ефект змінюється на протилежний — *цикло*-пентил (**3е**) та *цикло*-гексил (**3ж**) аміди активніші за свої ацик-

Таблиця 2

Спектри ЯМР ¹H N-R-амідів 3а-ж

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.д.					
	4-OH (1H, c)	NH (1H, c)	NH-R (1H)	H-5 (1H, c) / H-8 (1H, c)	OMe (3H, c) / OMe (3H, c)	R
3а	17,11	11,43	10,38 т	7,24 / 6,85	3,86 / 3,83	4,79 (1H, т, OH); 3,57 (2H, к, NCH ₂); 3,44 (2H, к, NCH ₂ CH ₂)
3б	17,09	11,48	10,31 т	7,25 / 6,84	3,84 / 3,81	4,48 (1H, т, OH); 3,41 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ O); 1,68 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ O)
3в	17,14	11,50	10,33 т	7,27 / 6,88	3,85 / 3,82	3,40 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ O); 3,26 (3H, с, OCH ₃); 1,797 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ O)
3г	17,16	11,49	10,30 т	7,28 / 6,86	3,85 / 3,82	3,52 (1H, м, CH); 3,40 (4H, м, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ O); 1,72 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂ CH ₂); 1,08 (6H, д, 2CH ₃)
3д	16,98	11,48	10,27 д	7,27 / 6,86	3,87 / 3,84	2,91 (1H, м, CH); 0,79 (2H, м, CH ₂ циклопропану); 0,59 (2H, м, CH ₂ циклопропану)
3е	17,10	11,42	10,36 д	7,25 / 6,87	3,85 / 3,82	4,21 (1H, м, CH); 2,00-1,42 (8H, м, (CH ₂) ₄ циклопентану)
3ж	17,12	11,45	10,37 д	7,27 / 6,90	3,88 / 3,85	3,78 (1H, м, CH); 1,90-1,11 (10H, м, (CH ₂) ₅ циклогексану)

Таблиця 3
Аналгетична активність N-R-амідів За-ж та препаратів порівняння на моделі “оцтовокислих корчів”

Сполука	Аналгетична активність	
	середня кількість корчів	%
За	63,1±2,2	23,8
Зб	71,6±1,5	13,6
Зв	75,8±1,7	5,4
Зг	64,5±1,8	22,2
Зд	83,2±1,7	0
Зе	51,5±1,7	37,9
Зж	54,1±1,9	34,7
Анальгін (55 мг/кг)	53,8±1,4	35,1
Піроксикам (20 мг/кг)	54,3±1,4	34,6
Піроксикам (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	—

лічні попередники на 18 та 20% відповідно. В цілому ж слід зазначити, що хоча N-R-аміди **За-ж** і не поступаються в активності класичному знеболюючому препарату анальгину у значно нижчій дозі, подальше їх фармакологічне вивчення на-вряд чи має якісь практичні перспективи, оскільки ряд інших відомих аналгетиків значно ефек-

тивніше за них (табл. 3). Разом з тим теоретичне значення проведеного дослідження безсумнівне і буде використане в подальшому цілеспрямованому пошуку нових засобів боротьби з болем.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H синтезованих речовин за-реєстровані на приладі Varian Mercury-VX-200 (робоча частота складає 200 МГц). В усіх випадках розчинник ДМСО-D₆, внутрішній стандарт — ТМС.

N-R-Аміди 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (За-ж). Загальна методика одержання. До розчину 2,79 г (0,01 Моль) метилового естеру 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**2**) у суміші з 30 мл ДМФА та 5 мл метанолу додають 0,011 Моль відповідного аміну і кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою, після чого підкислюють розведеною HCl до pH 4-4,5. Осад аміду **За-ж**, який при цьому виділяється, відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Кристалізують з ДМФА.

ВИСНОВКИ

1. За розробленим способом, який дозволяє уникати утворення небажаної специфічної домішки, здійснено синтез серії нових алкіламідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти.

2. Фармакологічні випробовування дозволили виявити певні закономірності “структура-активність”, важливі для подальшого пошуку серед хінолін-3-карбоксамідів аналгетиків з покращеними властивостями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Давиденко О.О. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність заміщених 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот і їх похідних: Дис. ... канд. фарм. наук. — Х., 2011. — 169 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: РИИ “Новая волна”: Издатель Умеренков, 2009. — С. 163-181.
3. Моспанова О.В., Українець І.В., Бевз О.В. та ін. // Вісник фармації. — 2011. — №2 (66). — С. 29-31.
4. Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.М. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації. / Ред. О.В. Стефанов. — К.: Авіценна, 2001. — С. 307-320.
5. Foley D., Bailey P., Pieri M., Meredith D. // Org. Biomol. Chem. — 2009. — Vol. 7, №6. — P. 1064-1067.
6. He L., Yao L., Liu F. et al. // J. Nanosci. Nanotechnol. — 2010. — Vol. 10, №10. — P. 6348-6355.
7. Ike R.W., Bole G.G. // Arthritis Rheum. — 2009. — Vol. 61, №8. — P. 1130-1132.
8. Kim J., Lee E.Y., Koh E.M. et al. // Clin. Ther. — 2009. — Vol. 31, №12. — P. 2860-2872.
9. Kleemann A., Engel J. Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications. — Stuttgart: Georg Thime Verlag, 2001. — Multimedia Viewer. — Version 2.00.
10. Manjanna K.M., Shivakumar B., Pramod Kumar T.M. // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. — 2010. — Vol. 27, №6. — P. 509-545.
11. Matsumoto K., Nemoto E., Hasegawa T. et al. // Biol. Pharm. Bull. — 2011. — Vol. 34, №5. — P. 734-739.
12. Paul S., Das N., Ghosh S. // J. Nepal Med. Assoc. — 2009. — Vol. 48, №174. — P. 121-125.
13. Peterson K., McDonagh M., Thakurta S. et al. Drug Class Review: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. — Portland (OR): Oregon Health & Science University, 2010. — P. 3-72.

14. Ukrainets I.V., Sidorenko L.V., Petrushova L.A., Gorokhova O.V. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 2006. — Vol. 42, №1. — P. 64-69.

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОКСИ-, АЛКОКСИ- И ЦИКЛОАЛКИЛАМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОКИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

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

Предложен простой в исполнении метод синтеза N-R-амидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, позволяющий получать целевые соединения с высокими выходами и чистотой. Приводятся результаты изучения анальгетических свойств синтезированных веществ.

UDC 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

SYNTHESIS AND THE ANALGESIC ACTIVITY OF 4-HYDROXY-6,7-DIMETHOXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID HYDROXY-, ALKOXY- AND CYCLOALKYLAMIDES

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

A simple method, which allows to obtain the target compounds with high yields and purity, has been offered for the synthesis of 4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid N-R-amides. The results of studying the analgesic properties of the substances synthesized are presented.