

А. В. Иващенко¹⁻³, Е. С. Головина¹, М. Г. Кадиева¹,
О. Д. Митькин¹, И. М. Окунь²

АНТАГОНИСТЫ СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПОДТИПА 5-HT₆. VI. СИНТЕЗ И ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРА — АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-(ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ)ХИНОЛИНОВ

¹ Исследовательский институт химического разнообразия, 141401, г. Химки, Московской обл., Россия

² ChemDiv, Inc., 6605 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, USA

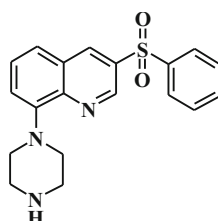
³ AllaChem LLC, 1835 E. Hallandale Beach Blvd., Hallandale Beach, FL 33009, USA

В продолжение поиска и разработки новых высокоэффективных лекарственных кандидатов — антагонистов 5-HT₆ рецепторов для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) нами синтезирован ряд новых производных 3-(фенилсульфонил)хинолина, осуществлен молекулярный докинг и изучен спектр их рецепторной активности. Установлено, что антагонистическая активность 3-(фенилсульфонил)хинолинов по отношению к 5-HT₆ рецепторам зависит от природы заместителей в положениях 4 и 8 гетероцикла. Для проявления изучаемого вида высокой активности целесообразно наличие в положении 8 третичного атома азота (в данном случае — фрагмент диметиламина или пиперазина), а в положении 4 — вторичного азота (фрагмент метиламина) или водорода. Наиболее перспективными явились *N,N*-диметил-3-(фенилсульфонил)хинолин-8-амин (**IV**, $K_i^f = 0,4$ нМ), 4-метиламино-8-диметиламино-3-(фенилсульфонил)хинолин (**XXII**, $K_i^f = 0,3$ нМ), *N*-метил-8-(пиперазин-1-ил)-3-(фенилсульфонил)хинолин-4-амин (**XXIII**, $K_i^f = 0,9$ нМ), при этом наибольшую селективность проявил антагонист **IV**, а наибольшую мультимодальность — антагонист **XXIII**.

Ключевые слова: 3-(фенилсульфонил)хинолин, 5-HT₆ рецепторы; антагонисты; фармакофорная модель; молекулярный докинг; взаимосвязь структура — активность.

Серотониновые 5-HT₆ рецепторы представляют собой привлекательную мишень для разработки новых лекарственных средств для лечения различных заболеваний и расстройств ЦНС [1 – 3]. Это подтверждается впечатляющим количеством публикаций [1 – 6] и патентов [7 – 9], касающихся лигандов 5-HT₆ рецепторов.

подавляющее большинство известных антагонистов 5-HT₆ рецепторов представляют собой соединения, содержащие сульфонильную группу. Примером таких соединений могут служить арилсульфонилхинолины, которым посвящено значительное число работ [10 – 23]. Особое внимание к ним обусловлено многолетними клиническими исследованиями селективного пикомолярного антагониста SB-742457 (**I**) [12] для лечения болезни Альцгеймера (БА) [24], структура которого соответствует (рис. 1) классической фармакофорной модели (ФМ)



I (SB-742457): $K_i^f = 0,23$ нМ

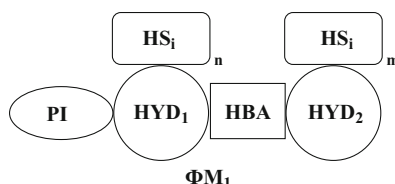


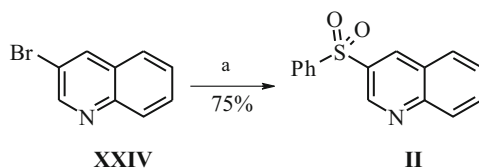
Рис. 1. Схема упрощенной фармакофорной модели ФМ₁ антагонистов 5-HT₆ рецепторов. HYD₁ и HYD₂ — одинаковые или различные гидрофобные области, представляющие собой ароматические или гетероциклические моно- или полициклы. HBA — акцептор водородных связей (обычно сульфонильная или сульфонамидная группа). PI — высокоосновная аминогруппа, способная протонироваться при физиологических pH. HS_i и HS_j-заместители, потенциально способные участвовать в гидрофобных или других межмолекулярных взаимодействиях с аминокислотами активного центра 5-HT₆ рецептора. Рисунок взят из [26, 27] и несколько модифицирован.

антагонистов 5-НТ₆ рецепторов [10, 25]. К сожалению, фаза II клинических испытаний по изучению эффективности лечения БА с помощью комбинации SB-742457 с донепезилом не была успешной [28].

В данной работе мы описываем синтез, фармакологический скрининг и взаимосвязь структура — 5-НТ₆ антагонистическая активность новых аналогов SB-742457 (I) хинолинового ряда II – XXIII, а также молекулярный докинг и селективность наиболее перспективных из полученных соединений.

Незамещенный 3-(фенилсульфонил)хинолин (II) мы получили взаимодействием 3-бромхинолина (XXIV) с фенилсульфинатом натрия в диметилсульфоксиде в присутствии йодида меди, N,N'-диметилэтилендиамина и диизопропилэтиламина (схема 1), по аналогии с [22].

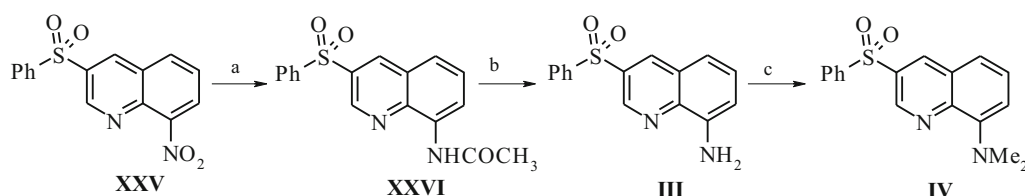
Схема 1



a) PhSO₂Na, CuI, (MeNHCH₂)₂, DIPEA, ДМСО, 100 °С, 12 ч

3-(Фенилсульфонил)хинолин-8-амины III и IV получены (схема 2), исходя из 8-нитро-3-(фенилсульфонил)хинолина (XXV), восстановлением которого железом в уксусной кислоте синтезирован ацетамид XXVI, который был гидролизован в кислой среде в амин III. Последний в условиях восстановительного аминирования формальдегида превращен в N,N-диметил-3-(фенилсульфонил)хинолин-8-амин (IV).

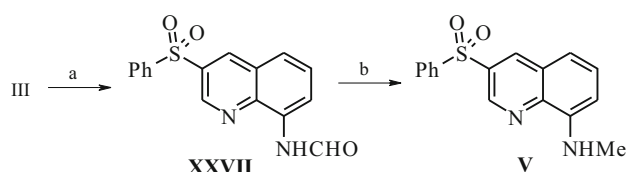
Схема 2



a) Fe, AcOH, 80 °С, 0,5 ч; b) HCl, диоксан, кипячение, 2 ч; c) CH₂O, NaBH₃CN, AcOH, MeCN, комнатная температура, 1 ч

Амин III действием муравьиной кислоты был превращен в формильное производное XXVII (схема 3), при восстановлении которого Me₂S·BH₃ был получен N-метил-3-(фенилсульфонил)хинолин-8-амин (V).

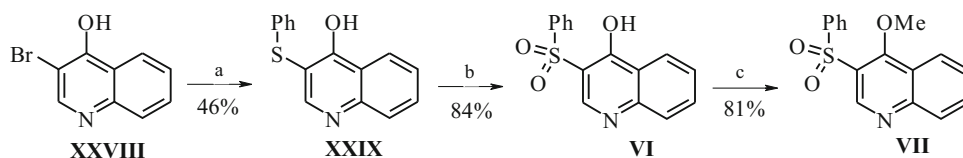
Схема 3



a) HCOOH, кипячение, 1 ч; b) Me₂S·BH₃, ТГФ, комнатная температура, 24 ч.

3-Бромхинолин-4-ол (XXVIII) под действием тиофенолята калия был переведен в 3-(фенилтио)хинолин-4-ол (XXIX) (схема 4), который затем был окислен перекисью водорода до 3-(фенилсульфонил)хинолин-4-ола (VI), а последний метилированием метилиодидом в присутствии карбоната серебра был превращен в 4-метокси-3-(фенилсульфонил)хинолин (VII).

Схема 4

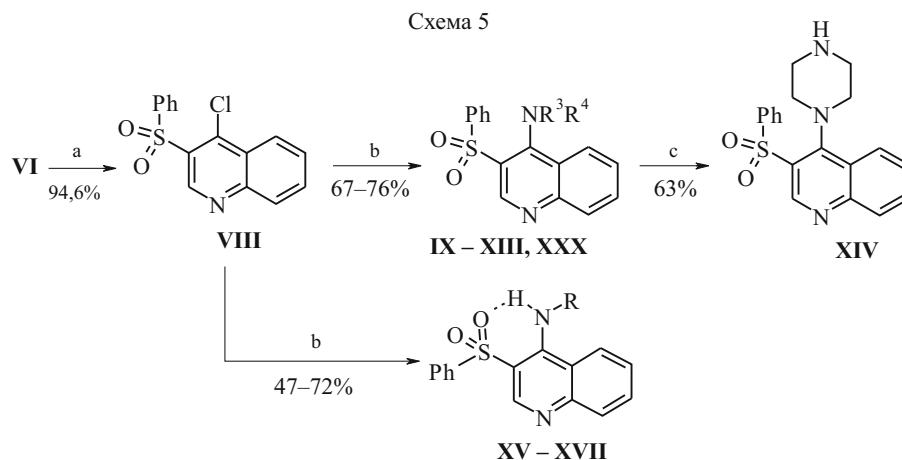


a) PhSK, ДМСО, 120 °С, MW, 3 ч; b) H₂O₂, AcOH, 75 °С, 3 ч; c) Ag₂CO₃, MeI, EtOH, комнатная температура, 24 ч

3-(Фенилсульфонил)хинолин-4-ол (VI) мы превратили в 3-(фенилсульфонил)-4-хлорхинолин (VIII) действием хлорокси фосфора по аналогии с [29] (схема 5), из которого взаимодействием со вторичными аминами был наработан ряд 3-(фенилсульфонил)хинолин-4-аминов (VIII – XIII, XXX).

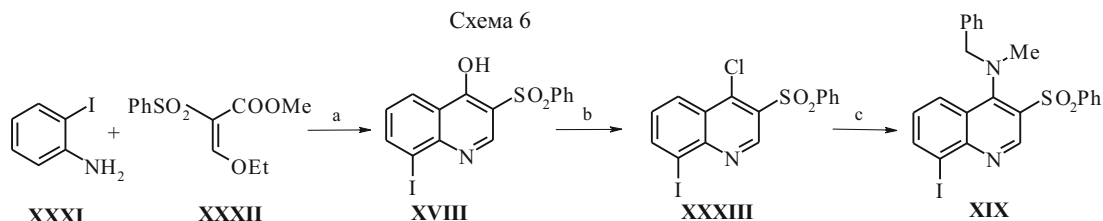
3-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-ил)хинолин (XIV) был получен снятием бок-защиты 4-(4-воспиперазин-1-ил)-3-(фенилсульфонил)хинолина (XXX) в кислой среде (этанольный раствор хлороводорода). Вторичные

3-(фенилсульфонил)хинолин-4-амины **XV** – **XVII** были получены при взаимодействии первичных аминов с 3-(фенилсульфонил)-4-хлорхинолином (**VIII**).



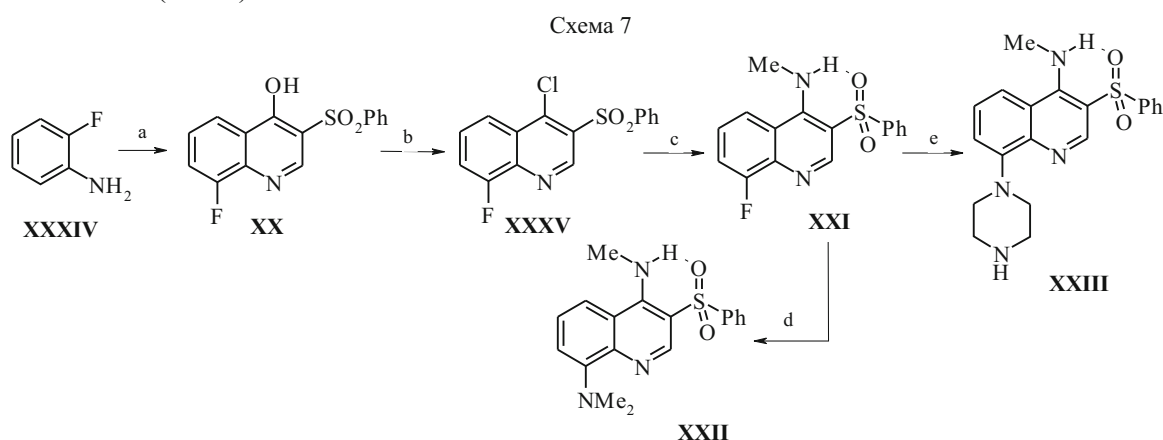
a) POCl_3 , кипячение, 0,5 ч; b) $\text{R}^3\text{R}^4\text{NH}$, *i*-PrOH, Et_3N , кипячение, 12 ч; c) HCl , EtOH, комнатная температура, 2 ч

Исходя из 2-йоданилина (**XXXI**) и метилового эфира 2-фенилсульфонил-3-этоксикарбиновой кислоты (**XXXII**) был получен 8-йод-3-(фенилсульфонил)хинолин-4-ол (**XVIII**), который в свою очередь был превращен действием оксалилхлорида в 4-хлорпроизводное **XXXIII**, а последний в результате взаимодействия с бензилметиламином привел к соединению **XIX** (схема 6).



a) Ph_2O , 250 – 270 °С, 6 ч; b) $(\text{COCl})_2$, CHCl_3 , кипячение, 3 ч; c) $\text{PhCH}_2\text{NMe}_2$, ДМФА, 80 °С, 2 ч

Соединения **XX** – **XXIII** получили, исходя из 2-фторанилина (**XXXIV**) и метилового эфира 2-фенилсульфонил-3-этоксикарбиновой кислоты (**XXXII**) (схема 7). Образующийся в результате этой реакции 3-(фенилсульфонил)-8-фторхинолин-4-ол (**XX**) действием оксалилхлорида превратили в 4-хлорпроизводное **XXXV**, и затем — в амин **XXI**. Последний взаимодействием с диметиламином или пиперазином в сульфолане превращен в 4-метил-амино-8-диметиламино-3-(фенилсульфонил)хинолин (**XXII**) или *N*-метил-3-(фенилсульфонил)-8-(пиперазин-1-ил)хинолин-4-амин (**XXIII**) соответственно.



a) **XXXII**, Ph_2O , 250 – 270 °С, 6 ч; b) $(\text{COCl})_2$, CHCl_3 , кипячение, 3 ч; c) NH_2Me , ТГФ, комнатная температура, 12 ч; d) $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$, Et_3N , сульфолан, 190 °С, MW, 2 ч; e) пиперазин, сульфолан, 180 °С, MW, 14 ч.

Экспериментальная химическая часть

Описанные в работе замещенные 3-(фенилсульфонил)хинолины **I** – **XXIII** синтезированы сотрудниками Исследовательского института химического разнообразия (Химки, Московской области).

Ход реакций контролировали методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ЖХ-МС). Процессы упаривания растворов либо сушки твердых образцов проводили при пониженном давлении.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (РСА), ^1H ЯМР спектроскопии и ЖХ-МС. По данным ЖХ-МС, чистота всех продуктов составляла не менее 98,0 %, а ^1H ЯМР спектры полностью подтверждали их структуру.

^1H ЯМР спектры соединений записаны в растворах DMSO-d_6 либо CDCl_3 на спектрометре Bruker DPX-400 (400 МГц, 27 °С). Хроматомасс спектры получены с помощью жидкостного хроматографа с высоким давлением Shimadzu 10Avr, с колонкой Waters XBridge C18 3,5 мкм (4,6 × 150 мм) и масс-спектрометра API 150 EX (λ , 220 и 254 нм).

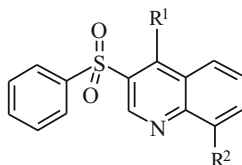
Расчеты энергетически стабильных конформаций исследованных соединений осуществляли методами молекулярной механики, используя алгоритм, являющийся частью программы DS ViewerPro 6.0 [30]. Минимизацию проводили до уровня сходимости 0,00001. Для обнаружения локальных энергетических минимумов циклы минимизации осуществляли, исходя из разных исходных конформаций молекулы, меняя заданный торсионный угол ρ .

3-(Фенилсульфонил)-8-(пиперазин-1-ил)хинолин (I) получен по [25].

3-(Фенилсульфонил)хинолин (II). К раствору *N,N'*-диметилендиамина (18 мг, 0,2 ммоль) в 1 мл ДМСО при перемешивании прибавляют 19 мг (0,1 ммоль) йодида меди. Перемешивают 5 мин, добавляют 0,42 мл воды. Смесь нагревают до 40 – 50 °С. Затем к реакционной смеси прибавляют 175 мкл *N,N*-диизопропилэтиламина, 0,33 г (2 ммоль) фенилсульфината натрия и 136 мкл (1 ммоль) 3-бромхинолина (**XXIV**), перемешивают в атмосфере аргона при температуре 100 °С в течение 12 ч. После этого реакционную смесь охлаждают до 20 °С и перемешивают при комнатной температуре еще в течение 5 ч. По мере перемешивания наблюдается выпадение желтоватого осадка 3-(фенилсульфонил)хинолина (**II**). Выход хинолина **II** составляет 200 мг (74 %). LCMS ($M + 1$) 270. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 9,29 (д, J 2 Гц, 1H), 8,83 (д, J 2 Гц, 1H), 8,18 (д, J 8,4 Гц, 1H), 8,05 (д, J 7,2 Гц, 2H), 7,98 (д, J 8 Гц, 1H), 7,90 (т, J 8 Гц, 1H), 7,70 (т, J 7,6 Гц, 1H), 7,62 (т, J 7, Гц, 1H), 7,56 (т, J 8 Гц, 2H).

Гидрохлорид 3-(фенилсульфонил)хинолин-8-амин (III·HCl). К раствору 792 мг (2,53 ммоль) 8-нитро-3-(фенилсульфонил)хинолина (**XXV**), полученного по [31], в 8,6 мл уксусной кислоты порционно добавляют 708 мг (12,7 ммоль) порошка Fe при 80 °С. Суспензию перемешивают 30 мин при этой же температуре, охлаждают, отфильтровывают. Осадок промывают уксусной кислотой, жидкость упаривают. Остаток растворяют в ди-

Антагонистическая активность 3-фенилсульфонилхинолинов I – XXIII



I – XXIII

Соединение	R ¹	R ²	K _f ⁱ , nM
I	H	пиперазин-1-ил	0,2
II	H	H	111,0
III	H	NH ₂	76,3
IV	H	Me ₂ N	0,4
V	H	MeNH	82,0
VI	HO	H	1164,7
VII	MeO	H	401,04
VIII	Cl	H	81,6
IX	Me ₂ N	H	1215,7
X	Et ₂ N	H	57,4
XI	пирролидин-1-ил	H	586,5
XII	пиперидин-1-ил	H	390,5
XIII	азепан-1-ил	H	440,2
XIV	пиперазин-1-ил		980,8
XV	MeNH	H	5,1
XVI	PhCH ₂ NH	H	337,6
XVII	PhNH	H	986,4
XVIII	OH	I	497,6
XIX	PhCH ₂ (Me)N	I	19,0
XX	OH	F	2106,9
XXI	MeNH	F	4,7
XXII	MeNH	Me ₂ N	0,3
XXIII	MeNH	пиперазин-1-ил	0,9

хлорметане, промывают 25 % водным раствором аммиака, органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают, упаривают досуха. 0,5 г (1,53 ммоль) полученного N-[3-(фенилсульфонил)хинолин-8-ил]ацетамида (XXVI) кипятят в смеси 50 мл 2 н. раствора соляной кислоты и 50 мл диоксана в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют к 200 мл 2N раствора карбоната натрия, экстрагируют этилацетатом (3 × 100), органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия (150 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, упаривают. Продукт реакции выделяют при помощи ЖХВД. Выделенное таким образом основание растворяют в смеси метанола с тетрагидрофураном, добавляют эквивалентное количество 2N раствора HCl в диоксане, гидрохлорид высаживают диэтиловым эфиром. Полученный осадок сиреневого цвета промывают диэтиловым эфиром. Получают 179 мг (41 %) гидрохлорида III. LCMS (M + 1) 285. ¹H ЯМР-спектр (DMCO-d₆), δ, м.д.: 9,16 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,09 (д, J 7,2 Гц, 2H), 7,72 (т, J 7,6 Гц, 1H), 7,65 (т, J 8 Гц, 2H), 7,55 (д, J 5,2 Гц, 2H), 7,32 (м, 1H).

N,N-Диметил-3-(фенилсульфонил)хинолин-8-амин (IV). К раствору 0,78 г (2,75 ммоль) гидрохлорида III в 14 мл ацетонитрила добавляют 2 мл (27,5 ммоль) формалина, 518 мг (8,25 ммоль) цианоборгидрида натрия и 0,2 мл уксусной кислоты. Смесь перемешивают при комнатной температуре 0,5 ч, затем добавляют еще 0,2 мл уксусной кислоты. Перемешивают еще 0,5 ч в тех же условиях. Продукт реакции экстрагируют диэтиловым эфиром, промывают 5 % водным раствором гидроксида натрия, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают, упаривают досуха. Желтый продукт выделяют при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюентом является смесь этилацетат — гексан (7:3). Получают 82 мг (10 %) амина IV. LCMS (M + 1) 313. ¹H ЯМР-спектр (DMCO-d₆), δ, м.д.: 9,15 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,07 (д, J 7,6 Гц, 2H), 7,67 (м, 4H), 7,56 (т, J 7,6 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 3,09 (с, 6H).

N-Метил-3-(фенилсульфонил)хинолин-8-амин (V). Смесь 568 мг (2 ммоль) гидрохлорида III и 1 мл муравьиной кислоты кипятят 1 ч, упаривают. К остатку прибавляют 1 мл хлороформа, промывают 10 % водным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой упаривают досуха, промывают этилацетатом. Получают 300 мг (48 %) N-[3-(фенилсульфонил)хинолин-8-ил]формамид (XXVII), к которому в 1,5 мл тетрагидрофурана добавляют боран — метилсульфидный комплекс. Смесь перемешивают в течение 10 ч при комнатной температуре, затем добавляют водный раствор гидрокарбоната натрия. Продукт реакции экстрагируют дихлорметаном, органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают, упаривают досуха. Продукт реакции выделяют при помощи колоночной хроматографии на силикагеле. Элюент — смесь гексан — этилацетат (4:1). Полученный осадок растворяют в 7 мл диоксана, прибавляют 0,33 г (1,44 ммоль) дихлордицианохинона, кипятят 0,5 ч. Целевое соединение выделяют при помощи ЖХВД, затем промывают ацетоном. Получают 45 мг (6 %) амина V. LCMS (M+1) 399. ¹H ЯМР-спектр (DMCO-d₆), δ, м.д.: 9,03 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,05 (д, J 7,2 Гц, 2H), 7,68 (т, J 7,6 Гц, 1H), 7,62 (т, J 7,6 Гц, 2H), 7,49 (т, J 8 Гц, 1H), 7,22 (д, J 8,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J 8 Гц, 1H), 2,93 (с, 3H).

3-(Фенилсульфонил)хинолин-4-ол (VI). Раствор 0,6 г (2,7 ммоль) 3-бромхинолин-4-ола (XXVIII) и 0,4 г (2,7 ммоль) тиофенолята калия в 8 мл DMCO нагревают в микроволновой печи при 120 °С 3 ч. Затем реакционную смесь выливают в воду (50 мл), выпавший осадок отфильтровывают и хроматографируют на силикагеле (элюент — смесь тетрагидрофуран — метанол, 9:1, R_f = 0,9). Получают 0,31 г (46 %) соединения XXIX. ЖХ-МС (M + 1) 255. ¹H ЯМР (DMCO-d₆), δ: 8,37 (с, 1H), 8,12 (д, J 8 Гц, 1H), 7,70 (т, J 8 Гц, 1H), 7,62 (д, J 7,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J 7,6 Гц, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,23 (м, 2H), 7,11 (м, 2H). Смесь 0,38 г (1,85 ммоль) соединения XXIX и 1,26 мл (11 ммоль) 30 % раствора перекиси водорода перемешивают в 20 мл уксусной кислоты 3 ч при 75 °С в течение 10 ч при комнатной температуре. По истечении указанного времени смесь упаривают досуха, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают, упаривают досуха. Продукт реакции выделяют при помощи колоночной хроматографии (элюент — смесь этилацетат — гексан 7:3, R_f = 0,35). Получают 30 мг (83,5 %) 3-(фенилсульфонил)хинолин-4-ола (VI). LCMS (M + 1) 286. ¹H ЯМР (DMCO-d₆), δ: 12,77 (м, 1H), 8,75 (д, J 6,8 Гц, 1H), 8,04 (м, 3H), 7,76 (т, J 7,2 Гц, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,63 (д, J 7,2 Гц, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,44 (т, J 7,6 Гц, 1H). Характеристика кристалла, исследованного методом РСА (рис. 2); брутто-формула — C₁₅H₁₁NO₃S, молекулярная масса — 285,31, температура/К — 100. Кристаллическая решетка — триклинная. Пространственные группы (группы симметрии) — P-1. Размер ячейки кристаллической решетки: a/Å — 6,5405(6); b/Å — 7,4390(6); c/Å — 13,2018(11); α/° — 89,4500(10); β/° — 89,8660(10); γ/° — 71,6780(10); Объем/Å³ — 609,74(9); Z — 2; ρ_{расч}, мг/м³ — 1,554. Коэффициент абсорбции, м/мм⁻¹ — 0,272. F(000) — 296,0. Размер кристалла/мм³ — 0,5 × 0,2 × 0,2. 2Θ диапазон сбора данных — 3,08 — 60,02°. Диапазоны индексов — -9 ≤ h ≤ 9, -10 ≤ k ≤ 10, -18 ≤ l ≤ 18. Собранных рефлексов — 7092. Независимых рефлексов — 3480 [R(int) = 0,0223]. Данные/ограничения/параметры — 3480/0/185. Наблюдаемых рефлексов — 3030. Критерий согласия F² — 1,094. Конечные R индексы [I ≥ 2σ (I)] — R₁ 0,0411, wR₂ = 0,1088. Конечные R индексы [для всех данных] — R₁ = 0,0472, wR₂ = 0,1154. Наибольший перепад пик/падение / e Å⁻³ — 0,51/- 45.

4-Метокси-3-(фенилсульфонил)хинолин (VII). К раствору 182 мг (0,64 ммоль) хинолинола VI в 21 мл ацетонитрила добавляют 0,75 мл этилового спирта, 1,2 мл (19,2 ммоль) метилиодида и 1,76 г (6,4 ммоль) карбоната серебра при комнатной температуре. Перемешивают сутки при комнатной температуре. Добавляют силикагель. Отфильтровывают, нерастворимые примеси промывают этилацетатом. Маточный раствор упаривают, целевой

продукт выделяют при помощи колоночной хроматографии. Элюентом является смесь этилацетат — гексан 1:20 ($R_f = 0,4$). Получают 155 мг (81 %) продукта **VII**. ЖХ-МС ($M + 1$) 300. ^1H ЯМР-спектр (DMCO-d_6), δ , м.д.: 8,87 (с, 1H), 8,13 (д, J 8 Гц, 1H), 8,03 (д, J 7,6 Гц, 2H), 7,85 (т, J 7,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J 8,4 Гц, 1H), 7,65 (т, J 7,2 Гц, 1H), 7,57 (т, J 8 Гц, 2H), 7,51 (т, J 7,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H).

3-(Фенилсульфонил)-4-хлорхинолин (VIII). Смесь 0,85 г (3 ммоль) хинолинола **VI** и 3 мл хлорокиси фосфора кипятят 30 мин, выливают на лед, добавляют 1,5 – 2 мл водного аммиака. Продукт реакции экстрагируют диэтиловым эфиром, перекристаллизовывают из гексана. Получают 0,862 г (95 %) хлорхинолина **VIII**. LCMS ($M + 1$) 304,5.

Общий способ получения замещенных 3-(фенилсульфонил)хинолин-4-аминов (IX – XIII, XVI, XVII). Смесь 0,1 г (0,33 ммоль) хлорхинолина **VIII**, 0,33 ммоль соответствующего амина в виде основания или гидрохлорида и 45 мкл (0,33 ммоль) триэтиламина в 3 мл 2-пропанола кипятят ночь. Продукт реакции выделяют при помощи ЖХВД. Выход аминов (**IX – XIII, XVI, XVII**) 65 – 76 %.

***N,N*-Диметил-3-(фенилсульфонил)хинолин-4-амин (IX)**: ЖХ-МС $M + 1$ 313 ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 9,58 (с, 1H), 8,21 (д, J 8,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J 8,8 Гц, 1H), 7,92 (м, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,56 (м, 4H), 2,76 (с, 6H).

***N,N*-Диэтил-3-(фенилсульфонил)хинолин-4-амин (X)**: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 9,41 (с, 1H), 8,12 (м, 2H), 7,91 (м, 3H), 7,66 (м, 4H), 3,30 (к, J 7,2 Гц, 4H), 0,57 (т, J 7,2 Гц, 6H).

4-(Пирролидин-1-ил)-3-(фенилсульфонил)хинолин (XI): ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 9,32 (с, 1H), 8,15 (д, J 8,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J 8,4 Гц, 1H), 7,89 (м, 3H), 7,67 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 2,99 (т, J 6,0 Гц, 4H), 1,93 (т, J 6,0 Гц, 4H).

4-(Пиперидин-1-ил)-3-(фенилсульфонил)хинолин (XII): ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 9,39 (с, 1H), 8,31 (д, J 8,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J 8,4 Гц, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,86 (м, 2H), 7,70 (м, 2H), 7,61 (м, 2H), 3,05 (т, J 4,6 Гц, 4H), 1,50 (м, 2H), 1,30 (м, 4H).

4-(Азепан-1-ил)-3-(фенилсульфонил)хинолин (XIII): ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 9,37 (с, 1H), 8,17 (д, J 8,8 Гц, 2H), 7,93 (т, J 7,6 Гц, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,71 (м, 2H).

***N*-Бензил-3-(фенилсульфонил)хинолин-4-амин (XVI)**: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 8,91 (с, 1H), 8,30 (д, J 8,4 Гц, 1H), 7,85 (м, 3H), 7,76 (т, J 7,6 Гц, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,55 (м, 2H), 7,43 (т, J 7,6 Гц, 1H), 7,34 (м, 3H), 7,24 (м, 2H), 5,00 (д, J 5,6 Гц, 2H).

***N*-Фенил-3-(фенилсульфонил)хинолин-4-амин (XVII)**: ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц): 9,25 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,01 (д, J 8,4 Гц, 1H), 7,93 (д, J 8,0 Гц, 2H), 7,78 (т, J 7,4 Гц, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,42 (т, J 7,6 Гц, 2H), 7,35 (т, J 7,4 Гц, 1H), 7,12 (т, J 7,6 Гц, 2H), 6,96 (т, J 7,4 Гц, 1H), 6,66 (д, J 7,2 Гц, 2H).

4-(Пиперазин-1-ил)-3-(фенилсульфонил)хинолин (XIV). Раствор 0,3 г (0,66 ммоль) хлорхинолина **VIII**, 0,186 г (1 ммоль) Вос-пиперазина и 0,15 мл (1,1 ммоль) триэтиламина в 10 мл 2-пропанола кипятят ночь. Затем охлаждают и упаривают досуха. Полученный 4-(4-Вос-пиперазин-1-ил)-3-(фенилсульфонил)хинолин (**XXX**) растворяют в 10 мл дихлорметана, добавляют 1 мл спиртового раствора хлороводорода (200 мг/1 мл) и перемешивают 2 ч при комнатной температуре. По мере перемешивания выпадает осадок, который отфильтровывают, растворяют в 10 мл воды, добавляют насыщенный раствор гидрокарбоната натрия до $\text{pH} > 7$ и экстрагируют продукт **XIV** дихлорметаном. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают и упаривают. Получают 147 мг (63 %) соединения **XIV**. LCMS ($M + 1$) 354. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ : 9,55 (с, 1H), 8,25 (дд, J_1 24,8 Гц, J_2 7,2 Гц, 2H), 7,88 (м, 3H), 7,59 (м, 2H), 7,52 (м, 2H), 3,17 (с, 4H), 2,77 (с, 4H).

***N*-Метил-3-(фенилсульфонил)хинолин-4-амин (XV)**. Смесь 30 мг (0,1 ммоль) хлорхинолина **VIII**, 31 мг (0,1 ммоль) 20 % водного раствора метиламина и 14 мкл (0,1 ммоль) триэтиламина в 1 мл 2-пропанола кипятят ночь. По мере охлаждения выпадает целевой продукт. Получают 14 мг (47 %) соединения **XV**. LCMS $M + 1$ 299 ^1H ЯМР (CDCl_3): 9,01 (с, 1H), 8,26 (д, J 8,4 Гц, 1H), 7,97 (м, 3H), 7,71 (т, J 7,6 Гц, 1H), 7,67 (уш., 1H), 7,59 (т, J 7,2 Гц, 1H), 7,51 (т, J 7,6 Гц, 2H), 7,42 (т, J 7,6 Гц, 1H), 3,45 (д, J 5,6 Гц, 3H).

8-Йод-3-(фенилсульфонил)хинолин-4-ол (XVIII). Смешивают 7,15 г (32,6 ммоль) 2-йоданилина (**XXXI**) и 9,79 г (36,3 ммоль) метилового эфира 2-(фенилсульфонил)-3-этоксикариловой кислоты (**XXXII**) в 20 мл дифенилового эфира. Реакционную массу перемешивают в открытой колбе 6 ч при 250 – 270 °С. Первые 30 мин происходит отгонка этанола. Полноту протекания реакции контролируют методом ЖХ-МС. После завершения реакции смесь охлаждают, разбавляют 20 мл диэтилового эфира, осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром и высушивают в вакууме. Получают 6,62 г (49,3 %) хинолинола **XVIII**. LCMS ($M + 1$) 412. ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ 11,57 (уш. с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,27 (д, J 7,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J 8,0 Гц, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,65 (м, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,21 (т, J 7,6 Гц, 1H). Характеристика кристалла, исследованного методом РСА (рис. 3); брутто-формула — $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{INO}_3\text{S}$, молекулярная масса — 411,20, температура/К — 100(2), длина волны — 0,71073 Å. Кристаллическая решетка — ромбическая. Пространственные группы (группы симметрии) — $Pbca$. Размер ячейки кристаллической решетки: $a = 12,4311(16)$ Å; $b = 12,8322(16)$ Å; $c = 17,366(2)$ Å; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90^\circ$; $\gamma = 90^\circ$; объем/Å³ — 2770,1(6); Z — 8; $\rho_{\text{расч.}}$, мг/м³ — 1,972. Коэффициент абсорбции, м/мм⁻¹ — 2,471. $F(000)$ — 1600. Размер кристалла, мм³ — 0,22 × 0,20 × 0,15. 2 Θ диапазон сбора данных — 2,35 – 30,00°. Диапазоны индексов — $-17 \leq h \leq 17$, $-18 \leq k \leq 18$, $-24 \leq l \leq 24$. Собранных рефлексов — 32 826. Независимых рефлексов — 4015 [$R(\text{int}) = 0,0210$]. Завершенность при $\Theta = 30,00^\circ$ — 99,6 %. Коррекция абсорбции — полуэмпирическая из

эквивалентов. Максимальная и минимальная трансмиссия — 0,708 и 0,612. Уточняющий метод — полноматричный метод наименьших квадратов с использованием F^2 . Данные/ограничения/параметры — 4015/0/190. Критерий согласия $F^2 - 1,001$. Конечные R индексы [для 3657 рефлексов с $> 2\sigma$ (I)] — $R_1 = 0,0389$, $wR_2 = 0,0757$. Конечные R индексы [для всех данных] — $R_1 = 0,0437$, $wR_2 = 0,0778$. Наибольший перепад пик/падение / $e \text{ \AA}^{-3} - 0,706$ и $- 1,422$.

N-Бензил-8-йод-N-метил-3-(фенилсульфонил)хинолин-4-амин (XIX). 411 мг (1 ммоль) соединения XVIII смешивают с 15 мл дихлорметана, добавляют 0,85 мл (10 ммоль) оксалилхлорида и 1 каплю ДМФА. Смесь кипятят 8 ч до полного растворения осадка. После завершения реакции раствор упаривают, остаток растворяют в 20 мл дихлорметана, промывают ледяной водой, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают и упаривают. Выход 8-йод-4-хлор-3-(фенилсульфонил)хинолина (XXXIII) 420 мг (98 %). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 9,71 (с, 1H), 8,53 (дд, J_1 7,6 Гц, J_2 1,2 Гц, 1H), 8,36 (дд, J_1 8,4 Гц, J_2 1,2 Гц, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,65 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,43 (дд, J_1 8,4 Гц, J_2 7,6 Гц, 1H). Раствор 304 мг (0,71 ммоль) полученного продукта XXXIII в 3 мл ДМФА нагревают 2 ч при 80 °С при перемешивании с 100 мкл (0,71 ммоль) триэтиламина и 93 мкл (0,72 ммоль) бензилметиламина. После охлаждения смесь выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме. Получают 356 мг (98 %) амина XIX. ЖХ-МС (M + 1) 515. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ 9,41 (с, 1H), 8,47 (д, J 7,2 Гц, 1H), 7,93 (м, 2H), 7,69 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 7,29 (м, 4H), 7,23 (м, 2H), 4,40 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).

3-(Фенилсульфонил)-8-фторхинолин-4-ол (XX). Смешивают 3,82 г (0,0344 моль, 1 экв.) 2-фторанилина (XXXIV) и 9,59 г (0,0355 моль, 1,03 экв.) эфира XXXII в 21,5 мл дифенилового эфира. Реакционную массу перемешивают в открытой колбе 6 ч при температуре 250 – 270 °С. Первые полчаса происходит отгонка этанола. После завершения реакции смесь охлаждают и отфильтровывают образовавшийся осадок. Осадок растворяют в этаноле и раствор подвергают кипячению с активированным углем. После отделения активированного угля этанол упаривают, продукт очищают методом флэш-хроматографии, используя в качестве элюента градиент системы растворителей хлороформ : этилацетат = от 10:1 до 5:1. Получают 345 мг (3,3 %) фторхинолин-4-ола (XX). LCMS (M + 1) 305. Характеристика кристалла, исследованного методом PCA (рис. 4): брутто-формула — $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_3\text{S}$, молекулярная масса — 303,30, температура/К — 120(2), длина волны — 0,71073 Å. Кристаллическая решетка — моноклинная. Пространственные группы (группы симметрии) — P 21/n. Размер ячейки кристаллической решетки: $a = 6,3905(16)$ Å; $b = 18,849(5)$ Å; $c = 10,519(3)$ Å; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 100,45(3)^\circ$; $\gamma = 90^\circ$; объем/Å³ — 1246,1(6); Z — 4; $\rho_{\text{расч.}}$, мг/м³ — 1,617. Коэффициент абсорбции, м/мм⁻¹ — 0,282 мм⁻¹. F(000) — 624. Размер кристалла/мм³ — 0,22 × 0,15 × 0,09. 2 θ диапазон сбора данных — 2,16 – 29,00°. Диапазоны индексов — $-8 \leq h \leq 8$, $-25 \leq k \leq 24$, $-14 \leq l \leq 14$. Собранных рефлексов — 13513. Независимых рефлексов — 3316[R(int) = 0,0210]. Завершенность при $\Theta = 29,00^\circ$ — 99,7 %. Коррекция абсорбции — полуэмпирическая из эквивалентов. Максимальная и минимальная трансмиссия — 0,99 и 0,91. Уточняющий метод — полноматричный метод наименьших квадратов с использованием F^2 . Данные/ограничения/параметры — 3316/0/194. Критерий согласия $F^2 - 1,004$. Конечные R индексы [для 3067 рефлексов с $I > 2\sigma$ (I)] — $R_1 = 0,0356$, $wR_2 = 0,0780$. Конечные R индексы [для всех данных] — $R_1 = 0,0383$, $wR_2 = 0,0803$. Наибольший перепад пик/падение / $e \text{ \AA}^{-3} - 0,750/- 0,464$.

N-Метил-3-(фенилсульфонил)-8-фторхинолин-4-амин (XXI). Фторхинолинол XX (340 мг, 1,12 ммоль) смешивают с 1,92 мл (22,4 ммоль) оксалилхлорида в 12 мл хлороформа. Реакционную массу кипятят 3 ч. После завершения реакции смесь упаривают для удаления хлороформа и избытка оксалилхлорида. Полученный остаток промывают эфиром и получают 310 мг (85 %) 4-хлор-3-(фенилсульфонил)-8-фторхинолина (XXXV), который (305 мг, 0,95 ммоль) суспендируют в 6,1 мл ТГФ, добавляют 835 мкл (1,99 ммоль) раствора метиламина в ТГФ (концентрация — 74 мг/мл). Реакцию проводят в течение 12 ч при перемешивании при комнатной температуре. После завершения реакции осадок отфильтровывают, растворяют его в дихлорметане, промывают водой, органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, упаривают. Получают 250 мг (83 %) амина XXI. LCMS (M + 1) 317. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 9,04 (с, 1H), 8,05 (д, J 8,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J 7,6 Гц, 2H), 7,78 (уш. с, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,42 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 3,45 (д, J 5,2 Гц, 3H). Характеристика кристалла, исследованного методом PCA (рис. 5): брутто-формула — $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{FS}$, молекулярный вес — 316,34, температура/К — 173,15. Кристаллическая решетка — триклинная. Пространственные группы (группы симметрии) — P-1. Размер ячейки кристаллической решетки: $a/\text{Å} - 7,5113(16)$; $b/\text{Å} - 8,6959(18)$; $c/\text{Å} - 10,873(2)$; $\alpha^\circ - 100,740(4)$; $\beta^\circ - 96,346(4)$; $\gamma^\circ - 100,106(4)$; объем/Å³ — 679,3(2); Z — 2; $\rho_{\text{расч.}}$, мг/м³ — 1,546. Коэффициент абсорбции, м/мм⁻¹ — 0,259. F(000) — 328,0. Размер кристалла/мм³ — 0,5 × 0,3 × 0,3. 2 θ диапазон сбора данных — 3,86 – 56,56°. Диапазоны индексов — $-10 \leq h \leq 10$, $-11 \leq k \leq 11$, $-14 \leq l \leq 14$. Собранных рефлексов — 7670. Независимых рефлексов — 3359[R(int) = 0,0353]. Данные/ограничения/параметры — 3359/0/204. Критерий согласия $F^2 - 1,208$. Конечные R индексы [$I \geq 2\sigma$ (I)] — $R_1 = 0,0594$, $wR_2 = 0,1219$. Конечные R индексы [для всех данных] — $R_1 = 0,0707$, $wR_2 = 0,1263$. Наибольший перепад пик/падение / $e \text{ \AA}^{-3} - 0,48/- 0,48$.

4-Метиламино-8-диметиламино-3-(фенилсульфонил)хинолин (XXII). К смеси 120 мг амина XXI (0,38 ммоль) и 310 мг диметиламина гидрохлорида (3,8 ммоль) в 4,3 мл сульфолана прибавляют 527 мкл триэтиламин (3,8 ммоль), смесь нагревают в микроволновой печи 2 ч при 190 °С. Охлаждают, добавляют воду, продукт

реакции экстрагируют дихлорметаном, органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают, упаривают досуха. Продукт реакции выделяют при помощи HPLC, затем растворяют в минимальном количестве ацетона, добавляют раствор хлороводорода в этилацетате, соль высаживают добавлением диэтилового эфира. Выход соединения **XXII** 50 мг (35 %). LCMS (M + 1) 342. ¹H ЯМР (DMSO-D₆, 400 МГц) δ 13,67 – 12,89 (уш, 1H), 9,00 – 8,45 (уш, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,36 (д, J 8,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J 7,6 Гц, 2H), 7,90 (д, J 7,6 Гц, 1H), 7,77 (т, J 7,2 Гц, 1H), 7,68 (т, J 8 Гц, 2H), 7,62 (т, J 8 Гц, 1H), 3,45 (д, J 5,6 Гц, 3H), 2,91 (с, 6H).

N-Метил-8-(пиперазин-1-ил)-3-(фенилсульфонил)хинолин-4-амин дигидрохлорид (XXIII · 2HCl). 210 мг амина **XXI** (0,665 ммоль) и 572 мг (6,65 ммоль, 10 экв.) пиперазина растворяют в 7,5 мл сульфолана. Смесь перемешивают 14 ч при 180 °С. Полноту протекания реакции контролируют методом ЖХ-МС. После завершения реакции к реакционной массе добавляют воду, продукт реакции экстрагируют дихлорметаном, органический слой отделяют, сушат над безводным сульфатом натрия, отфильтровывают, упаривают. Продукт реакции выделяют при помощи ЖХВД. Получают 172 мг трифторацетата (**XXIII·2CF₃CO₂H**), который растворяют в 5 мл ацетона и высаживают в виде дигидрохлорида **XXIII** прибавлением 180 мкл раствора HCl в диоксане. Получают 103 мг (66 %) дигидрохлорида **XXIII**. ЖХ-МС (M + 1) 456. ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ 9,46 (уш. с, 2H), 8,91 (с, 1H), 8,40 (д, J 7,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J 6,8 Гц, 2H), 7,82 (т, J 7,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J 7,2 Гц, 1H), 7,68 (м, 3H), 3,49 (уш. м, 7H), 3,20 (уш. м, 4H).

Экспериментальная биологическая часть

Функциональный анализ активности лигандов по отношению к 5-HT₆ рецепторам. В экспериментах использовали НЕК-293 клетки (Etogen Scientific, США), стабильно экспрессирующие рекомбинантные человеческие 5-HT₆ рецепторы, с индуцируемой тетрациклином T-Rex системой (Invitrogen, США). Содержание цАМФ определяли с помощью технологии LANCE® (Lanthanide chelate excite) для определения цАМФ, разработанной компанией Perkin-Elmer (Waltham, США), в соответствии с протоколами [32]. В качестве стандарта использовали известный 5-HT₆ антагонист SB-742457 [33].

Клетки культивировали в белых 384-луночных планшетах Corning (Lowell, США), при 37 °С, в атмосфере воздух/CO₂ (соотношение, %, 95:5), в среде T-Rex DMEM (ПанЭко, Россия) + 10 % FBS (GIBCO) + пенициллин/стрептомицин (ПанЭко) + бласцитидин (Invitrogen) + флеомицин (Invitrogen). Для активации экспрессии 5-HT₆ рецепторов по рекомендации производителя, за 24 ч до начала эксперимента, к среде добавляли тетрациклина гидрохлорид. Клетки обрабатывали в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем тест-набора LANCE (Perkin-Elmer, Waltham, США). Флуоресцентные сигналы измеряли при 615 и 665 нм (длина волны возбуждения – 340 нм) в белых 384-луночных планшетах Corning, используя многорежимный флуориметр для прочтения планшетов VICTOR2V (PerkinElmer, США).

Для синтезированных соединений установили (табл. 1) величины $K_i = IC_{50}/(1 + L/K_D)$, где IC₅₀ — концентрация ингибитора, при которой активность активированной серотонином аденилатциклазы снижается на 50 % от исходной, L — концентрация серотонина, при которой проводятся измерения (10 нМ) и K_D — кажущаяся константа связывания серотонина, количественно соответствующая EC₅₀ серотонина и определенная из кривых титрования клеток серотонином как полумаксимальная концентрация стимуляции накопления цАМФ.

Радиолигандный анализ активности лигандов по отношению к рецепторам. Эксперименты выполнены фирмой MDS Pharma (в настоящее время Eurofins Scientific, США) в условиях конкурентного радиолигандного связывания при концентрации исследуемых лигандов 1 мкМ в соответствии с протоколами, кратко описанными в [34]. Спектры фармакологической активности 8-пиперазин-1-ил- (**I**), 8-диметиламино- (**IV**), 8-диметиламино-4-метиламино- (**XXII**) и 4-метиламино-8-пиперазин-1-ил-3-(фенилсульфонил)хинолина (**XXIII**) представлены соответственно на рис. 6 – 9.

Функциональный анализ гистаминовых H₃ рецепторов. Эксперименты выполнены фирмой Eurofins Scientific по своим разработанным и валидированным методикам. Результаты испытаний лиганда **XXIII · 2HCl** представлены на рис. 10.

Функциональный анализ серотониновых 5-HT_{2B} рецепторов. Эксперименты проводили по методике, описанной в [35]. Функциональную активность соединения **XXIII** по отношению к рекомбинантному человеческому 5-HT_{2B} рецептору, экспрессированному в CHO-K1 клетках (клетки из яичника китайского хомячка), определяли по его способности либо самостоятельно стимулировать (агонизм), либо блокировать стимуляцию 5-HT_{2B} рецепторов, вызванную серотонином (антагонизм). Тестируемое соединение в разных концентрациях инкубировали с клетками (5 · 10⁵ клеток/мл) в среде в течение 30 мин при 37 °С. В экспериментах по антагонизму к смеси клеток и соединения еще добавляли 5 нМ серотонин. Индуцированное соединением или серотонином накопление в клетках инозитолфосфата определяли по разрешенному по времени резонансному переносу энергии (TR-FRET) между хромофорами с помощью IP-One Kit(CysBio, USA) в соответствии с протоколом производителя. Результаты испытаний представлены на рис. 11.

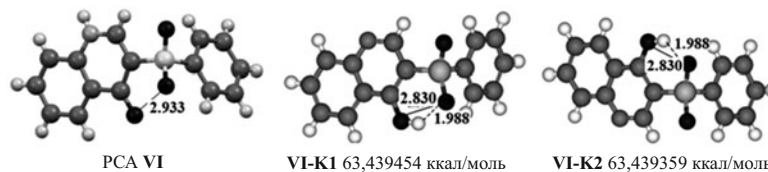


Рис. 2. 3D-структуры 3-фенилсульфонилхинолин-4-ола (VI), полученная из данных PCA, и его конформеров VI-K1 и VI-K2, полученные минимизацией свободных энергий. Межатомные расстояния приведены в Å.

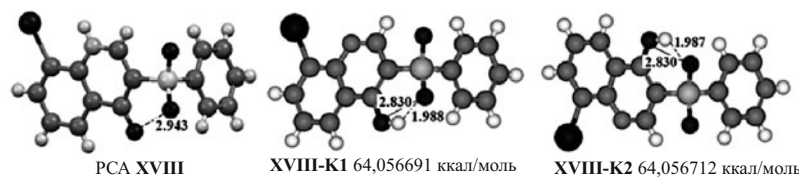


Рис. 3. 3D-структуры 8-йод-3-фенилсульфонилхинолин-4-ола (XVIII), полученные из данных PCA, и его конформеров XVIII-K1 и XVIII-K2, полученные минимизацией свободных энергий. Межатомные расстояния приведены в Å.

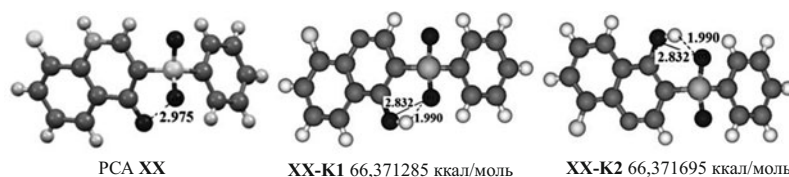


Рис. 4. 3D-структуры 3-фенилсульфонил-8-фторхинолин-4-ола (XX), полученная из данных PCA, и его конформеров XX-K1 и XX-K2, полученные минимизацией свободных энергий. Межатомные расстояния приведены в Å.

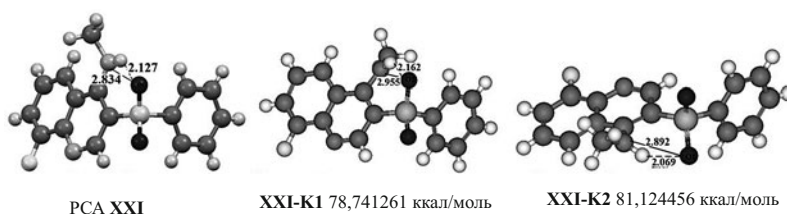


Рис. 5. 3D структуры метил-(3-фенилсульфонил-8-фторхинолин-4-ил)амин (XXI), полученные из данных PCA, и его конформеров XXI-K1 и XXI-K2, полученные минимизацией свободных энергий. Межатомные расстояния приведены в Å.

Молекулярный докинг

Моделирование трехмерной структуры человеческого 5-HT₆ рецептора осуществлялось с помощью пакета SYBYL 8.1 (Tripos, США) на основании известной рентгенокристаллографической структуры индюшачьего β₁ адренергического рецептора в комплексе с цианопиндололом (код доступа в базе PDB — 2VT4), в которой аминокислотная последовательность адренергического рецептора была заменена (после соответствующей процедуры алаймента) на последовательность 5-HT₆ рецептора. Трехмерная структура была подвергнута процедуре минимизации энергии, используя силовое поле AMBER с зарядами Гастайгера-Хьюкеля. Минимизация проводилась до достижения градиента энергии 0,05 ккал/мол путем 10 циклов нагрева до 600 °С и охлаждения до 200 °С.

Докинг молекул лигандов в активный центр рецептора осуществляли с помощью пакета SurFlexDock. Полученный лиганд-рецепторный комплекс также подвергали процедуре нескольких раундов “нагрева – охлаждения”, что позволяло молекуле лиганда и аминокислотам в центре связывания принять энергетически наиболее выгодные положения. Компьютерные модели комплексов для двух конформеров K1 и K2 лигандов VI, XXI и XVIII представлены на рис. 12 и 13.

Результаты и их обсуждение

Антагонистическая активность 3-(фенилсульфонил)хинолинов I – XXI по отношению к 5-HT₆ рецепторам сильно зависит от природы заместителей в положениях 4 и 8 гетероцикла. Так, в ряду 3-(фенилсульфонил)-хинолин-8-аминов III – V наиболее активным является пиколярный *N,N*-диметил-3-(фенилсульфонил)хинолин-8-амин (IV) с $K_i^f = 0,4$ нМ, который соответственно в 86 и 100 раз активнее 8-амино- III и 8-метиламино-

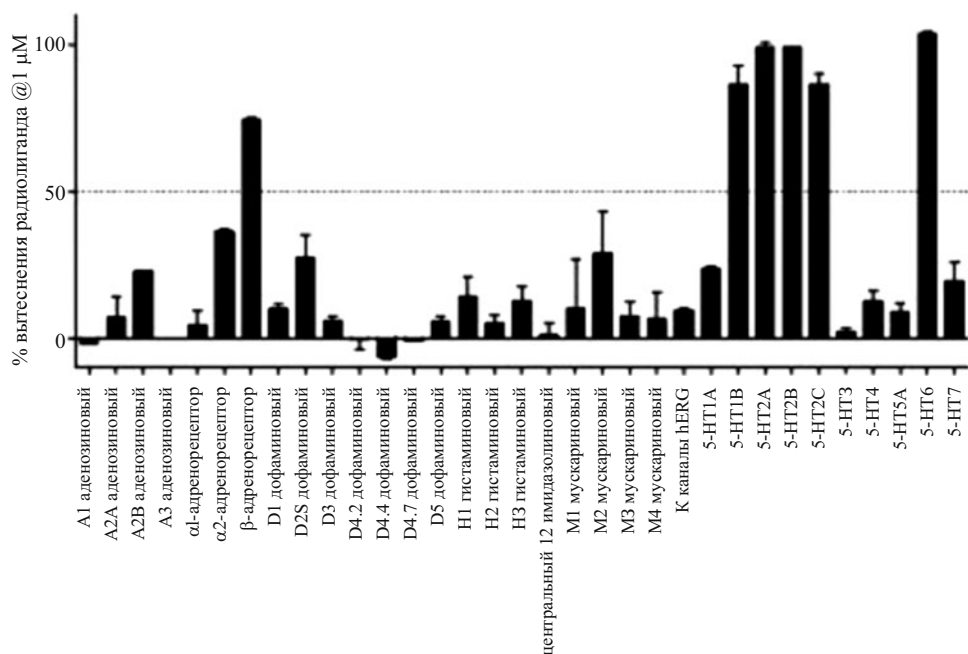


Рис. 6. Способность соединения I вытеснять радиолиганды [34] различных рецепторов.

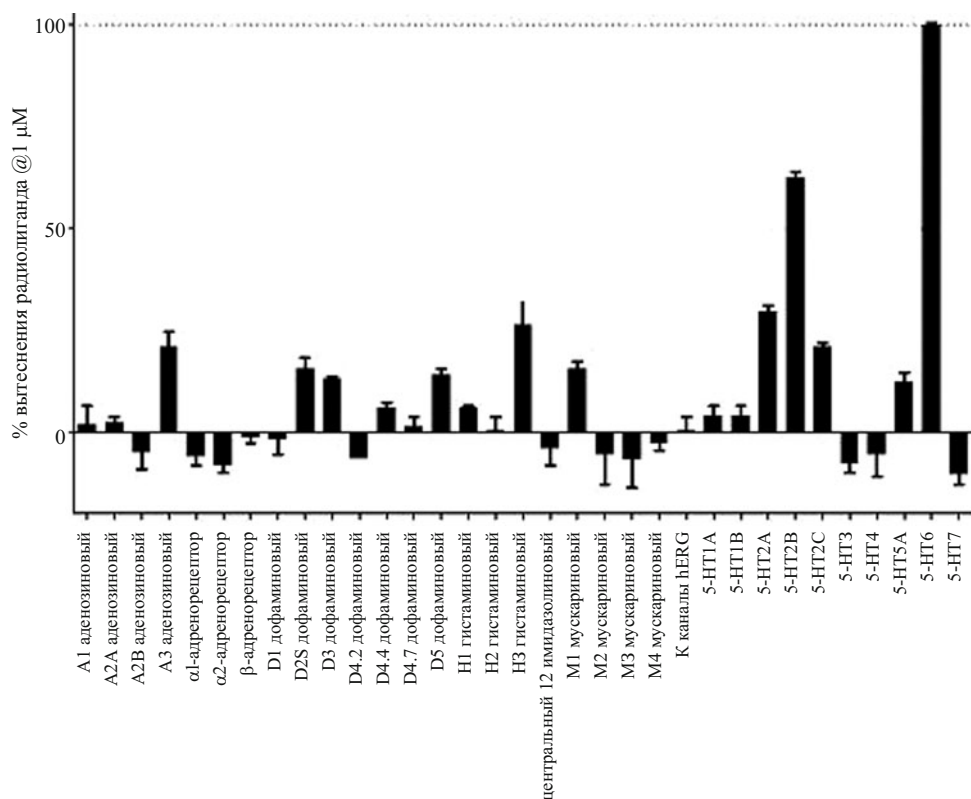


Рис. 7. Способность соединения IV вытеснять радиолиганды [34] различных рецепторов.

производного V и в ~ 140 раз активнее незамещенного 3-(фенилсульфонил)хинолина (II) с $K_i^f = 111$ нМ. Заметим, что активность соединения IV, не содержащего фрагмента PI и соответствующего ФМ₂ (рис. 14), сопоставима с активностью SB-742457 (I) с $K_i^f = 0,2$ нМ, соответствующего ФМ₁ (рис. 1).

В ряду N-замещенных 3-(фенилсульфонил)хинолин-4-аминов VI – XVII наиболее активным антагонистом оказался N-метил-3-(фенилсульфонил)хинолин-4-амин (XV) с $K_i^f = 5,1$ нМ. Переход от этого производного к бензильному XVI и фенильному XVII аналогам, как и к соединениям VII – XIV, содержащим в положении 4 третичные аминогруппы, сопровождается драматическим снижением их активности. Например, 4-диэтиламино-

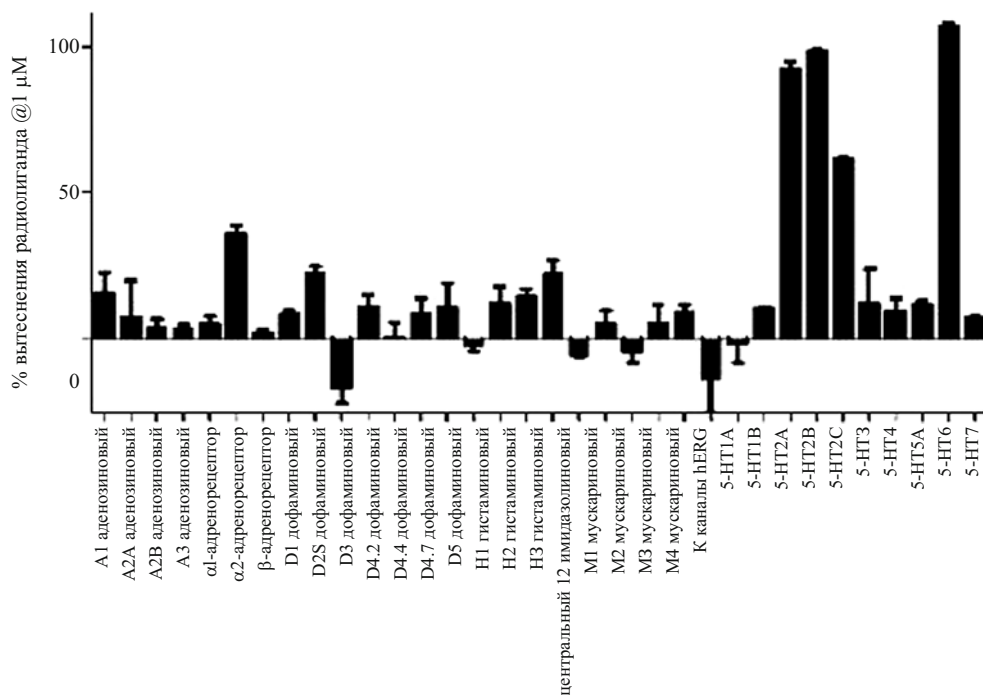


Рис. 8. Способность соединения XXII вытеснять радиолиганды [34] различных рецепторов.

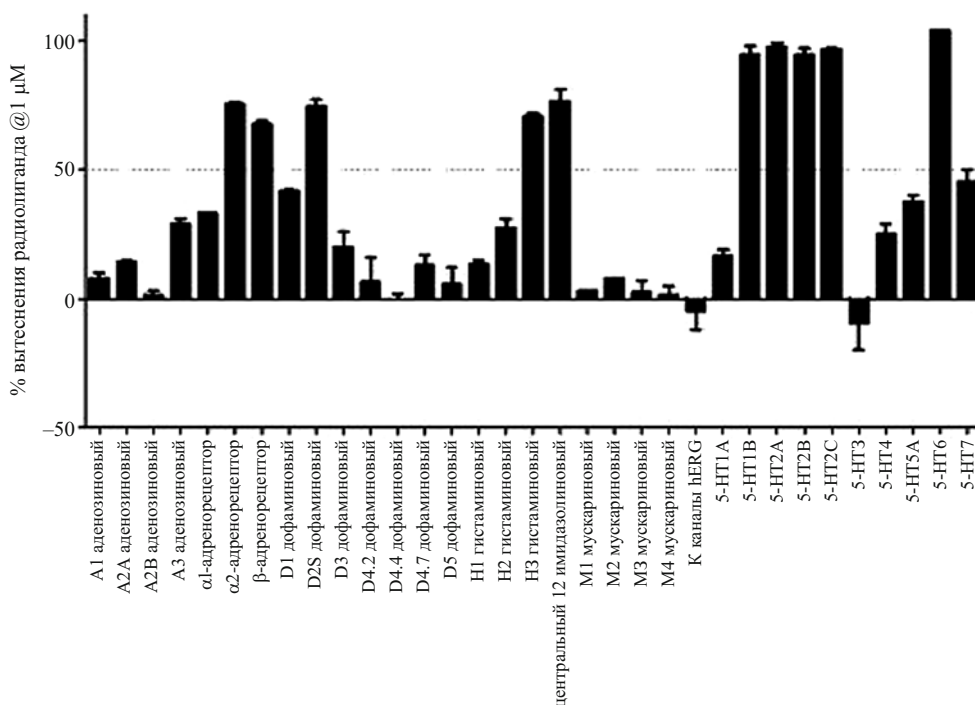


Рис. 9. Способность соединения XXIII вытеснять радиолиганды [34] различных рецепторов.

вый аналог X с $K_i^f = 57,4$ нМ более чем в 11 раз уступает по активности соединению XV, а 4-диметиламинный аналог с $K_i^f = 1215,7$ нМ — более чем в 238 раз.

N-Метил-3-(фенилсульфонил)-8-фторхиолин-4-амин XXI и 4-метиламино-8-диметиламино-3-(фенилсульфонил)хиолин (XXII), соответствуют, как и соединение XV, ФМ₃ (рис. 15). Эти активные производные XXI с $K_i^f = 4,7$ нМ и XXII с $K_i^f = 0,3$ нМ по данным PCA (рис. 5), 3D компьютерного моделирования и молекулярного докинга (рис. 9) стабилизированы внутримолекулярными водородными связями и содержат в качестве донора внутримолекулярной водородной связи метиламиногруппу. N-Метил-8-(пиперазин-1-ил)-3-(фенилсульфонил)хиолин-4-амин XXIII с $K_i^f = 0,9$ нМ несколько уступает по активности лиганду XXII несмотря на то, что

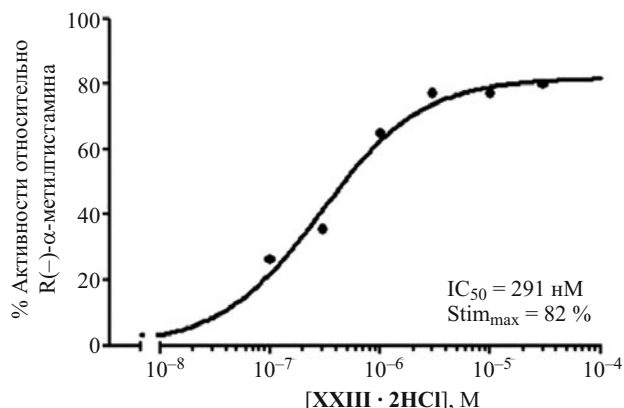


Рис. 10. Активация H_3 гистаминового рецептора лигандом **XXIII · 2HCl**. Активность определяли по стимуляции связывания гуанозин 5'- γ [355]трифосфата с мембранами CHO-K1 клеток с экспрессивным H_3 рецептором (см. Методику). За 100 % принята активация рецептора R(-)- α -метилгистамином (3 μ M).

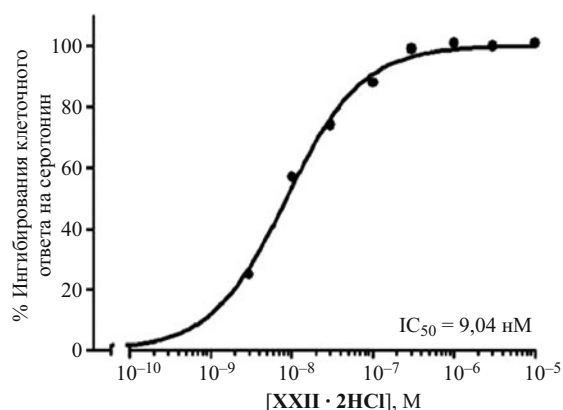


Рис. 11. Блокада соединением **XXIII · 2HCl** клеточного ответа, вызванного 5 нМ серотонином. Активность рецепторной стимуляции серотонином определяли по накоплению инозитол фосфата клетками с экспрессированным 5- HT_{2B} рецептором.

он также стабилизирован ВВС, содержит основной атом пиперазинового цикла (фрагмент PI) и соответствует фармакофорной модели ФМ₄ (рис. 15).

Интересно отметить, что 3-(фенилсульфонил)хинолин-4-олы **VI**, **XVIII** и **XX** по данным PCA (рис. 2 – 4), 3D компьютерного моделирования и молекулярного докинга (рис. 13) также стабилизированы внутримолекулярными водородными связями и соответствуют ФМ₃. В этих производных роль донора внутримолекулярной водородной связи (ИВВД) выполняет гидроксильная группа. Однако исследование их антагонистической активности по отношению к 5- HT_6 рецепторам показало, что они значительно уступают по активности своим аналогам **XV**, **XXI** – **XXIII**, содержащих в качестве донора внутримолекулярной водородной связи метиламиногруппу.

Так, например, 3-(фенилсульфонил)хинолин-4-ол **VI** с $K_i^f = 1164,7$ нМ в 228 раз менее активен *N*-метил-3-(фенилсульфонил)хинолин-4-амина **XV** с $K_i^f = 5,1$ нМ, а 3-(фенилсульфонил)-8-фторхинолин-4-ол **XX** с $K_i^f = 2106,9$ нМ в 448 раз менее активен *N*-метил-3-(фенилсульфонил)-8-фторхинолин-4-амина **XV** с $K_i^f = 5,1$ нМ. Более того, соединения **VI**, **XVIII** и **XX** уступают по активности даже незамещенному 3-(фенилсульфонил)хинолину **II** с $K_i^f = 111$ нМ, а также 4-метокси- **VII** с $K_i^f = 401$ нМ, 3-(фенилсульфонил)-4-хлорхинолину **VIII** с $K_i^f = 81,6$ нМ и производным **X** – **XIV**, **XIX**, содержащим в положении 4 третичную аминогруппу. Заметим, что молекулы этих соединений не стабилизированы внутримолекулярными водородными связями и соответствуют ФМ₂.

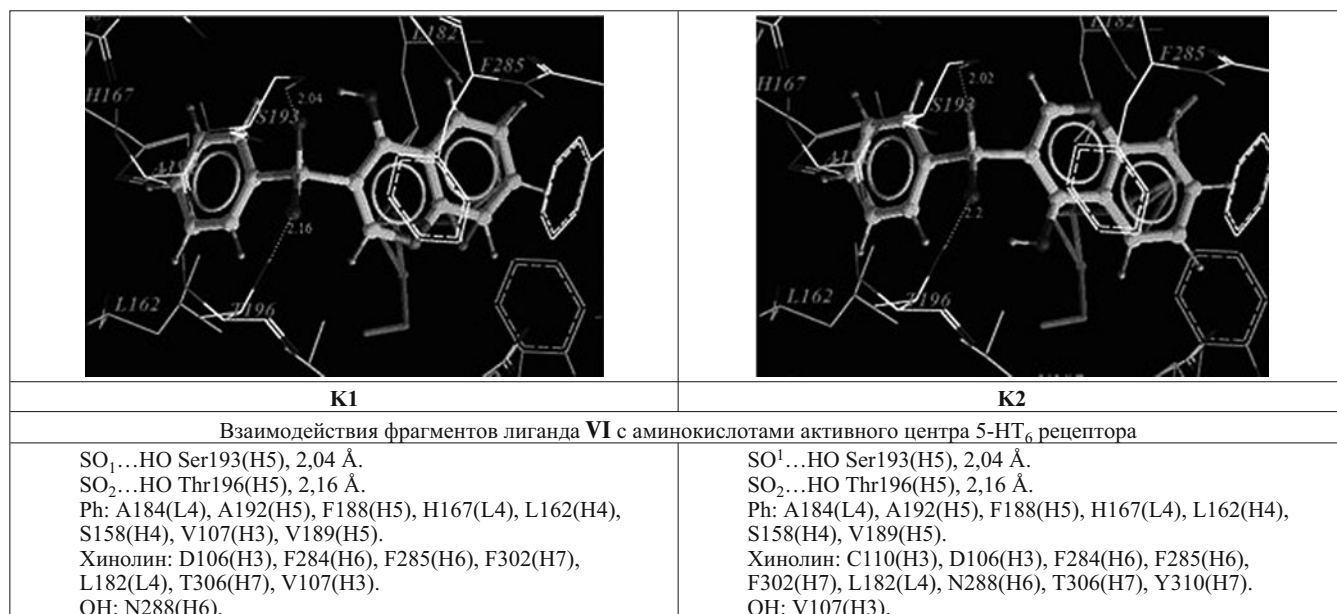


Рис. 12. Компьютерные модели комплексов конформеров **K1** и **K2** лиганда **VI** с 5- HT_6 рецептором.

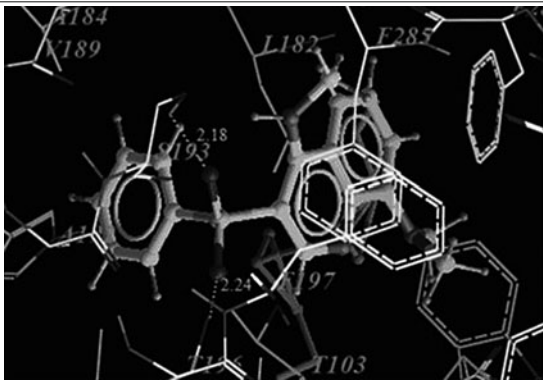
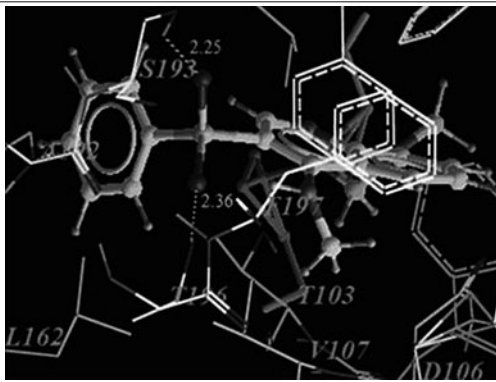
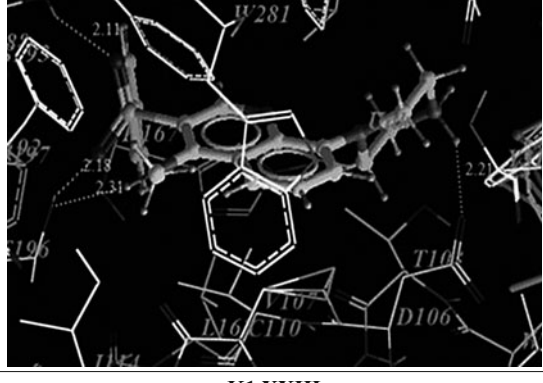
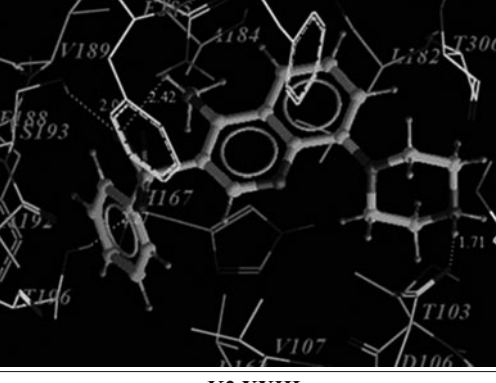
	
K1 XXII	K2 XXII
Взаимодействие фрагментов лиганда XXII с аминокислотами активного центра 5-НТ ₆ рецептора	
SO ¹ ...HO Ser193(H5), 2,18 Å. SO ² ...HO Thr196(H5), 2,24 Å. Ph: A184(L4), A192(H5), F188(H5), L162(H4), V107(H3), V189(H5). Хинолин: F284(H6), L182(L4), T306(H7), V107(H3). HN-Me: F284(H6), N288(H6). NMe ₂ : D106(H3), T306(H7), W102(H3), Y310(H7).	SO ¹ ...HO Ser193(H5), 2,25 Å. SO ² ...HO Thr196(H5), 2,36 Å. Ph: A184(L4), A192(H5), H167(L4), F188(H5), L162(H4), V107(H3), V189(H5). Хинолин: F284(H6), L182(L4), V107(H3). HN-Me: C110(H3), F285(H6), T196(H5), V107(H3). HN-Me: C110(H3), F285(H6) NMe ₂ : D106(H3), L182(L4), T103(H3), T306(H7), W102(H3).
	
K1 XXIII	K2 XXIII
Взаимодействие фрагментов лиганда XXIII с аминокислотами активного центра 5-НТ ₆ рецептора	
SO ¹ ...HO Ser193(H5), 2,11 Å. SO ² ...HO Thr196(H5), 2,18 Å. H ₂ N ⁺ -O ₂ C Asp106(H3), 2,21 Å. MeNH...O Thr196(H5), 2,31 Å. Ph: A192(H5), F188(H5), H167(L4), L162(H4), V189(H5). Хинолин: C110(H3), F284(H6), F285(H6), L182(L4), N288(H6), V107(H3). HN-Me: F285(H6). Пиперазин: D106(H3), L182(L4), T306(H7), W102(H3), Y310(H7).	SO ¹ ...HO Ser193(H5), 2,07 Å. SO ² ...HO Thr196(H5), 2,27 Å. H ₂ N ⁺ -O ₂ C Asp106(H3), 1,71 Å. Ph: A192(H5), F188(H5), L162(H4), V107(H3). Хинолин: F284(H6), F302(H7), L182(L4), N288(H6), V107(H3). HN-Me: A184(L4), L182(L4), N288(H6), V189(H5). Пиперазин: T103(H3), T306(H7), W102(H3), Y310(H7).

Рис. 13. Компьютерные модели комплексов конформеров **K1** и **K2** лигандов **XXII** и **XXIII** с 5-НТ₆ рецептором.

Соответствие производных **VI**, **XXII** и **XXIII**, стабилизированных внутримолекулярными водородными связями, ФМ₃ и ФМ₄ (рис. 15) согласуется со строением компьютерных моделей лиганд-рецепторных комплексов, полученных в 3D компьютерном моделировании и молекулярном докинге (рис. 12, 13). Согласно этим данным, внутримолекулярные водородные связи, характерные для этих молекул в свободной форме, сохраняются и в лиганд-рецепторном комплексе, и все их фрагменты участвуют во взаимодействии с аминокислотами активного центра 5-НТ₆ рецептора.

В компьютерной модели комплекса соединения **VI** с 5-НТ₆ рецептором конформеры **K1 VI** и **K2 VI** взаимодействуют соответственно с 18 и 19 аминокислотами активного центра 5-НТ₆ рецептора (рис. 12). В компьютерной модели комплекса лиганда **XXII** с 5-НТ₆ рецептором конформер **K1 XXII** взаимодействует с 18, а конформер **K2 XXII** — с 21 аминокислотой 5-НТ₆ рецептора (рис. 13). Аналогичная картина наблюдается и в компьютерной модели комплекса лиганда **XXIII** с 5-НТ₆ рецептором. В этом случае конформер **XXIII K1** взаимодействует с 21, а конформер **XXIII K2** — с 20 аминокислотами.

В компьютерных моделях комплексов соединений **VI**, **XXII** и **XXIII** НВА (SO₂) формирует водородные связи с гидроксильными группами аминокислот Ser193(H5) и Thr196(H5) за счет атомов кислорода. Отметим, что в

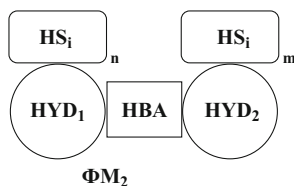


Рис. 14. Схема упрощенной фармакофорной модели ΦM_2 , HYD_1 , HYD_2 , HBA , PI , HS_i и HS_j имеют то же значение, что и в ΦM_1 (рис. 1). Рисунок взят из [29] и несколько модифицирован.

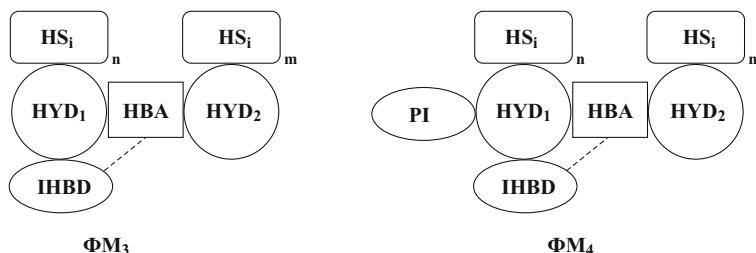


Рис. 15. Схемы упрощенных фармакофорных моделей ΦM_3 и ΦM_4 , HYD_1 , HYD_2 , HBA , PI , HS_i и HS_j имеют то же значение, что и в ΦM_1 (рис. 1). $IHBD$ — донор внутримолекулярной водородной связи. Рисунки взяты из [29] и несколько модифицированы.

случае производного **XXIII** наблюдается ионное взаимодействие между атомом азота пиперазинового цикла (фрагмент PI) и анионом Asp106(H3), характерное для антагонистов, соответствующих ΦM_1 (рис. 1) [10, 25].

В компьютерных моделях комплексов соединений **VI**, **XXII** и **XXIII** наблюдаются отличия в аминокислотном окружении отдельных фрагментов различных конформеров. Например, метиламиногруппа конформера **XXII K1** взаимодействует с F284 и N288 трансмембранного домена H6, в то время, как эта группа конформера **XXII K2** взаимодействует с 4-мя аминокислотами, в том числе F285(H6) и дополнительно с аминокислотами C110(H3), V107(H3) и T196(H5). Диметиламиногруппы конформеров 1 и 2 взаимодействуют с D106(H3), T306(H7), W102(H3). Различие состоит в том, что конформер **XXII K1** дополнительно взаимодействует еще с Y310(H7), а конформер **XXII K2** – с L182(L4), T103(H3). Хиолиновый фрагмент конформеров **XXII K1** и **XXII K2** взаимодействует с аминокислотами F284(H6), L182(L4), V107(H3), причем конформер **XXII K1** дополнительно взаимодействует еще с T306(H7). И, наконец, фенильный фрагмент конформеров **XXII K1** и **XXII K2** взаимодействует с аминокислотами A184(L4), A192(H5), F188(H5), L162(H4), V107(H3) и V189(H5), причем конформер **XXII K2** дополнительно взаимодействует еще с H167(L4).

Аналогичные различия наблюдаются и в аминокислотном окружении отдельных фрагментов конформеров **K1** и **K2** соединений **VI** и **XXIII K1** и **XXIII K2**.

Фармакологический скрининг соединений **I**, **IV**, **XXII** и **XXIII** на панели, включающей более 30 рецепторов (рис. 6 – 9), показал, что все они являются мультимодальными лигандами. Так SB-742457 (рис. 6) в условиях конкурентного радиолигандного связывания при концентрации 1 мкМ взаимодействует с серотониновыми 5-HT_{1B} (87%), 5-HT_{2A} (99%), 5-HT_{2B} (99%), 5-HT_{2C} (86%) и 5-HT₆ (103%) рецепторами и β-адренорецепторами (74%). В указанных условиях SB-742457 не проявил заметной активности (вытеснение радиолигандов менее 50%) по отношению к аденозиновым рецепторам, адренорецепторам, а также дофаминовым, гистаминовым, имидазолиновым, мускариновым и некоторым серотониновым (5-HT_{1A}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT₇) рецепторам, а также к человеческому калиевому каналу hERG (human ether-a-go-go-related gene).

4-Метиламино-8-диметиламино-3-(фенилсульфонил)хиолин **XXI, I** в отличие от SB-742457, в аналогичных условиях не проявил активность по отношению к серотониновым 5-HT_{1B} рецепторам (рис. 8). Наряду с 5-HT₆ рецептором ($K_i^b = 0,11$ нМ, $K_i^f = 0,33$ нМ) соединение **XXII** активно также по отношению к 5-HT_{2A} рецепторам ($K_i^b = 24$ нМ), 5-HT_{2B} рецепторам ($K_i^b = 18$ нМ) и 5-HT_{2C} рецепторам ($K_i^b = 270$ нМ).

Амин **XXIII** продемонстрировал широкий спектр фармакологической активности (рис. 9). Этот мультимодальный лиганд **XXIII** имеет пикомолярную активность по отношению к серотониновым 5-HT₆ ($IC_{50}^b = 0,116$ нМ) и 5-HT_{2A} ($IC_{50}^b = 0,318$ нМ) рецепторам и наномолярную активность по отношению к серотониновым 5-HT_{2B} (антагонист с $IC_{50}^b = 33$ нМ), 5-HT_{2C} ($IC_{50}^b = 25$ нМ), 5-HT₇ ($IC_{50}^b = 537$ нМ), адрено α_{2A} ($IC_{50}^b = 177$ нМ), α_{2B} ($IC_{50}^b = 321$ нМ), α_{2C} ($IC_{50}^b = 951$ нМ), β₁ ($IC_{50}^b = 668$ нМ), дофаминовым D₁ ($IC_{50}^b = 748$ нМ), D_{2S} ($IC_{50}^b = 298$ нМ), гистаминовым H₃ ($IC_{50}^b = 496,8$ нМ) и центральным имидазолиновым I₂ ($IC_{50}^b = 292$ нМ) рецепторам. Исследование его активности по отношению к гистаминовым H₃ рецепторам (рис. 10) в условиях конкурентного радиолигандного связывания показало, что он на 82% является агонистом с $IC_{50}^b = 291$ нМ. По отношению к 5-HT_{2B} рецепторам (рис. 11) данное соединение является антагонистом с $IC_{50}^b = 8,58$ нМ ($K_i^b = 5,46$ нМ).

В ряду соединений **I**, **IV**, **XXII** и **XXIII** наиболее селективным по отношению к 5-HT₆ рецепторам оказался пикомолярный *N,N*-диметил-3-(фенилсульфонил)хиолин-8-амин **IV** с $K_i^b = 0,4$ нМ (рис. 7), который при кон-

центрации 1 мкМ на исследованной панели наряду с 5-HT₆ рецепторной активностью (110 %) проявил заметную активность по отношению к 5-HT_{2B} рецепторам (69 %).

В результате синтеза и фармакологического скрининга замещенных 3-фенилсульфонилхинолинов получены новые антагонисты 5-HT₆ рецепторов, действующие в пиколярных концентрациях и представляющие собой селективный IV, псевдоселективный XXII и мультимодальный XXIII лиганды, соответствующие по данным молекулярного докинга фармакофорным моделям ФМ₂, ФМ₃ и ФМ₄. Показано, что повышенной активностью по отношению к 5-HT₆ рецепторам обладают соединения, молекулы которых стабилизированы внутримолекулярными водородными связями. Причем наиболее эффективными являются производные, содержащие метиламиногруппу в качестве донора внутримолекулярной водородной связи а соединения, содержащие вместо этого гидроксильный фрагмент, являются малоперспективными.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Pharmacology of 5-HT₆ receptors*, Part I, (*Int. Rev. Neurobiol.*, 2010, 95), Ed. F. Borsini (ed.), Academic Press (2010).
2. *Pharmacology of 5-HT₆ receptors*, Part II, (*Int. Rev. Neurobiol.*, 2011, 96), F. Borsini (ed.), Academic Press, March (2011).
3. C. A. Marsden, M. V. King, K. C. Fone, *Neuropharmacol.*, **61**, 400 – 407 (2011).
4. D. Marazziti, S. Baroni, M. C. Dell'Osso, et al., *Cur. Med. Chem.*, **18**, 2783 – 2790 (2011).
5. X. Codony, J. M. Vela, M. J. Ramirez, *Cur. Opin. Pharmacol.*, **11**, 94 – 100 (2011).
6. A. V. Ivashchenko, Y. A. Ivanenkov, *Cur. Bioact. Compd.*, **9**(1), 64 – 100 (2013).
7. A. V. Ivachtchenko, Y. A. Ivanenkov, S. E. Tkachenko, *Expert Opin. Ther. Patents*, **20**, 1171 – 1196 (2010).
8. A. V. Ivachtchenko, Y. A. Ivanenkov, *Expert Opin. Ther. Patents*, **22**, 917 – 964 (2012).
9. A. V. Ivachtchenko, Y. A. Ivanenkov, A. V. Skorenko, *Expert Opin. Ther. Patents*, **22**, 1123 – 1168 (2012).
10. J. Holenz, R. Merce, J. L. Diaz, et al., *J. Med. Chem.*, **48**, 1781 – 1795 (2005).
11. Международный патент 2005 / 095346; *Chem. Abstr.*, **143**, 386931 (2005).
12. Международный патент 2009 / 019286; *Chem. Abstr.*, **150**, 214191 (2009).
13. Международный патент 2008 / 116831; *Chem. Abstr.*, **149**, 425817 (2008).
14. Международный патент 2005 / 113539; *Chem. Abstr.*, **144**, 22823 (2005).
15. Международный патент 2003 / 080580; *Chem. Abstr.*, **139**, 292163 (2003).
16. Международный патент 2005 / 026125; *Chem. Abstr.*, **142**, 336394 (2005).
17. N. Upton, T. T. Chuang, A. J. Hunter, D. J. Virley, *Neurotherapeutics*, **5**, 458 – 469 (2008).
18. N. C. Johnson, *Drugs Fut.*, **33**(A), L05 (2008).
19. Международный патент 2006 / 053785; *Chem. Abstr.*, **145**, 8187 (2006).
20. Международный патент 2003 / 080608; *Chem. Abstr.*, **139**, 292272 (2003).
21. Международный патент 2004 / 000828; *Chem. Abstr.*, **140**, 42036 (2004).
22. J. Holenz, P. J. Pauwels, J. L. Diaz, et al., *Drug Discov. Today*, **11**, 283 – 299 (2006).
23. Международный патент 2003 / 062205; *Chem. Abstr.*, **139**, 149539 (2003).
24. G. Maher-Edwards, M. Zvartau-Hind, A. J. Hunter, et al., *Cur. Alzh. Res.*, **7**, 374 – 385 (2010).
25. M. L. Lopez-Rodriguez, B. Benhamu, T. de la Fuente, et al., *J. Med. Chem.*, **48**, 4216 – 4219 (2005).
26. A. В. Ивашенко, Е. С. Головина, М. Г. Кадиева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(10), 18 – 25 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(10), 595 – 602 (2012).
27. A. V. Ivachtchenko, M. G. Kadieva, O. D. Mitkin, I. M. Okun, *The 6th International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" (CNCH-2012)*, Kharkiv, Ukraine, P-127 (2012).
28. G. Maher-Edwards, R. Dixon, J. Hunter, et al., *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, **26**, 536 – 544 (2011).
29. C. E. Kaslow, W. R. Clark, *J. Org. Chem.*, **18**(1), 55 – 58 (1953).
30. http://www.electrochem.cn/~cheminfo/aids/molecular_graphics/DS_ViewerPro/DSVPMolecularOverlay.pdf.
31. Международный патент 2007 / 039238; *Chem. Abstr.*, **146**, 402011 (2007).
32. P. Kasila, H. Harney, http://las.perkinelmer.com/Content/RelatedMaterials/Posters/PST_LANCEcAMPGasGaiCoupledReceptors.pdf
33. N. Upton, T. T. Chuang, A. J. Hunter, D. J. Virley, *Neurotherapeutics*, **5**(3), 458 – 469 (2008).
34. I. Okun, S. Tkachenko, A. Khvat, et al., *Cur. Alzheimer Res.*, **7**, 97 – 112 (2010).
35. J. Y. Zhang, D. M. Kowal, S. P. Nawoschik, et al., *Assay Drug Dev. Technol.*, **6**, 39 – 53 (2008).

Поступила 21.01.13

ANTAGONISTS OF SEROTONIN 5-HT₆ RECEPTORS. VI. SUBSTITUTED 3-(PHENYLSULFONYL)QUINOLINES: SYNTHESIS AND STRUCTURE – ACTIVITY RELATIONSHIPS

A. V. Ivashchenko 1,2,3, E. S. Golovina 1, M. G. Kadieva 1, O. D. Mitkin 1. and I. M. Okun 2

¹ Chemical Diversity Research Institute, Khimki, Moscow oblast, 141401 Russia

² ChemDiv, Inc., 6605 Nancy Ridge Drive, 92121 San Diego, CA, United States

³ AllaChem LLC, 1835 E. Hallandale Beach Blvd., 33009 Hallandale Beach, FL, United States

In continuation of the R&D of new high-efficacy drugs based on 5-HT₆ receptor antagonists for the treatment of CNS disorders, we have synthesized a series of new 3-(phenylsulfonyl)quinoline derivatives, performed their molecular docking, and studied the spectrum of receptor activity. It is established that the antagonist activity of 3-(phenylsulfonyl)quinolones with respect to depends on the nature of substituents in positions 4 and 8 of the heterocycle. For high activity of the given type, it is expedient to introduce a tertiary nitrogen atom (dimethylamine or piperazine fragment) in position 8 and secondary nitrogen (methylamine fragment) in position 4. The most promising substituents are N,N-dimethyl-3-(phenylsulfonyl)quinoline-8-amine (IV, 0.4 nM), 4-methylamino-8-dimethylamino-3-(phenylsulfonyl)quinoline (XXII, 0.3 nM), N-methyl-8-(piperazin-1-yl)-3-(phenylsulfonyl)quinoline-4-amine (XXIII, 0.9 nM). Among these, the maximum selectivity was observed for compound IV, while the maximum multimodality was observed for compound XXIII.

Keywords: 3-(phenylsulfonyl)quinolone; 5-HT₆ receptors; antagonists; pharmacophore model; molecular docking; structure – activity relationship