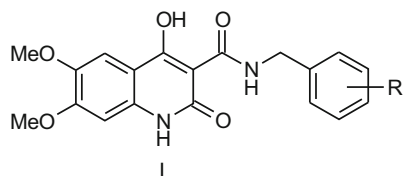


И. В. Украинец¹, Е. В. Моспанова², А. А. Давиденко³**БИОИЗОСТЕРИЧЕСКИЕ ПЕРЕМЕЩЕНИЯ КАК МЕТОД УСИЛЕНИЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОКСАМИДОВ**¹ Национальный фармацевтический университет, Украина, Харьков² Институт химических технологий Восточно-украинского национального университета им. Владимира Даля, Украина, Рубежное³ Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Украина, Винница

Руководствуясь принципами методологии биоизостерических перемещений, осуществлен синтез серии новых *N*-(гетарилметил)-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов. Фармакологические испытания показали, что замена фенильного ядра бензильного фрагмента в *N*-бензил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиде изостерным ему гетероциклом заметным повышением анальгетических свойств сопровождается только лишь в случае 3-пиридинового производного. Изомерные ему 2- и 4-замещенные пиридины по уровню обезболивающего эффекта близки базовому бензиламиду, тогда как для фурановых, тетрагидрофурановых и тиофеновых аналогов характерен существенный спад активности.

Ключевые слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды; синтез; амидирование; анальгетическая активность; биоизостерические перемещения.

Среди многочисленных производных 4-гидрокси-хинолин-2-онов, подвергнутых нами в течение нескольких последних лет тотальному фармакологическому скринингу с целью выявления новых высокоэффективных анальгетиков, удалось обнаружить различные типы перспективных структур [1 – 4]. Особый интерес среди них представляют 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды, отличающиеся не только выраженными анальгетическими свойствами при низкой токсичности, но и такими важными для будущего лекарственного вещества характеристиками, как достаточно простой синтез и устойчивость при хранении. Именно к этому классу химических соединений относятся изученные нами ранее бензиламиды 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты общей формулы I, многие из которых не уступают, а некоторые и превосходят по обезболивающему эффекту использованные при тестировании официально признанные ненаркотические анальгетики, причем в значительно более низких дозах [5].



В продолжение исследований в данном направлении в качестве одного из вариантов возможного улучшения фармакологических свойств бензиламидов I нами рассмотрен переход к их гетероциклическим аналогам — *N*-(гетарилметил)-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидам (III). Теоретическим обоснованием такой модификации послужила предложенная еще в начале прошлого века

концепция биоизостерических перемещений [6], ставшая впоследствии весьма продуктивной и успешной методологией поиска новых биологически активных веществ [7 – 11]. Руководствуясь ее принципами, мы произвели замену входящего в состав бензильного фрагмента амидов I фенильного кольца с химической точки зрения заведомо близкими ему по размерам, форме и электронной конфигурации (т.е. изостерными) пиридиновыми, фурановыми или тиофеновыми ядрами. Как такая замена отразится на анальгетических свойствах изучаемых соединений (т.е. окажется ли она еще и биоизостерной), однозначно можно ответить только на основании предпринятого нами эксперимента.

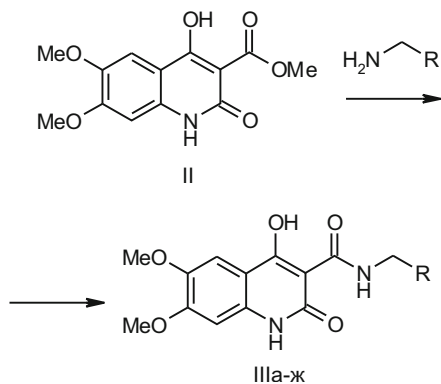
Синтез целевых объектов исследования осуществлен взаимодействием метилового эфира II и соответствующих гетарилметиламинов в кипящей смеси диметилформамида (ДМФА) и метанола в объемном соотношении 3:1. В таких условиях амидирование протекает без осложнений, а *N*-(гетарилметил)карбоксамиды IIIа – ж образуются с хорошими выходами (табл. 1). Следует подчеркнуть, что необходимость использования смешанного растворителя продиктована низкой растворимостью эфира II в обычных для таких

Таблица 1

Характеристики *N*-R-амидов IIIа – ж

Соединение	Брутто-формула	Т. пл., °С	Выход, %
IIIа	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅	283 – 285	92
IIIб	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅	277 – 279	97
IIIв	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅	280 – 282	95
IIIг	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₆	288 – 290	92
IIIд	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₆	264 – 266	95
IIIе	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₆	261 – 263	88
IIIж	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	315 – 317	94

случаев низших спиртах и крайней неустойчивостью его растворов при высоких температурах [12]. При этом обладающий высокой растворяющей способностью ДМФА, как основной компонент, обеспечивает удобный для работы перевод исходных и конечных продуктов в раствор, а легкокипящий метанол предотвращает перегрев реакционной смеси. В принципе, можно обойтись и самим ДМФА. Однако в таком случае следует строго контролировать температуру реакционной массы, которая не должна превышать 90 °С. В противном случае нежелательная деструкция исходного эфира II составит серьезную конкуренцию амидированию [13].



III: R = Ру-2-ил (а), Ру-3-ил (б), Ру-4-ил (в), фуран-2-ил (г), 5-Ме-фуран-2-ил (д), тетрагидрофуран-2-ил (е), тиофен-2-ил (ж).

Все полученные амиды IIIa – ж представляют собой бесцветные кристаллические вещества, при комнатной температуре малорастворимые в ДМФА, практически не растворимые в этаноле и воде. Их строение подтверждено данными элементного анализа и спектрами ¹H ЯМР. Наличие всех без исключения содержа-

щих протоны функциональных групп в исследуемых соединениях удастся идентифицировать без каких-либо трудностей по соответствующим химическим сдвигам, мультиплетности, константам спин-спинового взаимодействия и интегральной интенсивности обусловленных ими сигналов (табл. 2).

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Varian Mercury-400 (США), рабочая частота 200 МГц, растворитель ДМСО-d₆, внутренний стандарт тетраметилсилан. Элементный анализ проводили на микроанализаторе EuroVector EA-3000 (Великобритания). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным. Температуры плавления определяли в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart (Великобритания). Исходный метиловый эфир II получали по известной методике [13].

N-(Гетарилметил)-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды (IIIa – ж).

Общая методика. К раствору 2,79 г (0,01 моль) метилового эфира II в 15 мл ДМФА прибавляют 0,011 моль соответствующего гетарилметиламина, 5 мл метанола и кипятят с обратным холодильником 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют холодной водой, подкисляют уксусной кислотой до pH ≈ 4. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой и сушат на воздухе. Кристаллизуют из ДМФА.

Экспериментальная биологическая часть

Все описанные в данной работе биологические исследования проведены в полном соответствии с Евро-

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H *N*-R-амидов IIIa – ж

Соединение	Химические сдвиги, δ, м.д.
IIIa	16,86 (с, 1H, 4-OH), 11,48 (с, 1H, 1-NH), 10,85 (т, 1H, J 5,1 Гц, 3-CONH), 8,54 (д, 1H, J 4,6 Гц, H-6'), 7,77 (тд, 1H, J 7,9 и 1,4 Гц, H-4'), 7,37 (д, 1H, J 7,9 Гц, H-3'), 7,29 (т, 1H, J 5,2 Гц, H-5'), 7,25 (с, 1H, H-5), 6,88 (с, 1H, H-8), 4,68 (д, 2H, J 6,0 Гц, CONHCH ₂), 3,84 (с, 3H, OMe), 3,81 (с, 3H, OMe).
IIIб	16,61 (с, 1H, 4-OH), 11,51 (с, 1H, 1-NH), 10,73 (т, 1H, J 5,3 Гц, 3-CONH), 8,57 (с, 1H, H-2'), 8,44 (д, 1H, J 3,6 Гц, H-6'), 7,74 (д, 1H, J 7,6 Гц, H-4'), 7,31 (т, 1H, J 4,8 Гц, H-5'), 7,25 (с, 1H, H-5), 6,82 (с, 1H, H-8), 4,62 (д, 2H, J 5,6 Гц, CONHCH ₂), 3,88 (с, 3H, OMe), 3,84 (с, 3H, OMe).
IIIв	16,57 (с, 1H, 4-OH), 11,43 (с, 1H, 1-NH), 10,74 (т, 1H, J 5,0 Гц, 3-CONH), 8,51 (дд, 2H, J 3,8 и 1,7 Гц, H-2',6'), 7,37 (дд, 2H, J 3,8 и 1,7 Гц, H-3',5'), 7,30 (с, 1H, H-5), 6,91 (с, 1H, H-8), 4,62 (д, 2H, J 6,1 Гц, CONHCH ₂), 3,86 (с, 3H, OMe), 3,82 (с, 3H, OMe).
IIIг	16,72 (с, 1H, 4-OH), 11,56 (с, 1H, 1-NH), 10,58 (т, 1H, J 5,8 Гц, 3-CONH), 7,59 (д, 1H, J 2,5 Гц, H-5'), 7,27 (с, 1H, H-5), 6,88 (с, 1H, H-8), 6,41 (т, 1H, J 2,4 Гц, H-4'), 6,34 (д, 1H, J 2,9 Гц, H-3'), 4,57 (д, 2H, J 5,8 Гц, CONHCH ₂), 3,84 (с, 3H, OMe), 3,81 (с, 3H, OMe).
IIIд	16,65 (с, 1H, 4-OH), 11,49 (с, 1H, 1-NH), 10,63 (т, 1H, J 5,6 Гц, 3-CONH), 7,28 (с, 1H, H-5), 6,86 (с, 1H, H-8), 6,22 (д, 1H, J 2,4 Гц, H-4'), 6,03 (д, 1H, J 2,4 Гц, H-3'), 4,56 (д, 2H, J 5,7 Гц, CONHCH ₂), 3,87 (с, 3H, OMe), 3,85 (с, 3H, OMe), 2,26 (с, 3H, Me-5').
IIIе	17,01 (с, 1H, 4-OH), 11,47 (с, 1H, 1-NH), 10,39 (т, 1H, J 5,6 Гц, 3-CONH), 7,26 (с, 1H, H-5), 6,87 (с, 1H, H-8), 3,98 (кв, 1H, J 6,3 Гц, OCH ₂ N), 3,84 (с, 3H, OMe), 3,81 (с, 3H, OMe), 3,78 – 3,27 (м, 4H, NCH ₂ + OCH ₂), 1,96 – 1,50 (4H, м, CH ₂ – 3',4').
IIIж	16,75 (с, 1H, 4-OH), 11,50 (с, 1H, 1-NH), 10,61 (т, 1H, J 5,7 Гц, 3-CONH), 7,44 (д, 1H, J 4,7 Гц, H-5'), 7,28 (с, 1H, H-5), 7,08 (д, 1H, J 4,6 Гц, H-3'), 6,97 (т, 1H, J 4,3 Гц, H-4'), 6,86 (с, 1H, H-8), 4,59 (д, 2H, J 5,6 Гц, CONHCH ₂), 3,86 (с, 3H, OMe), 3,83 (с, 3H, OMe).

Таблица 3
Анальгетическая активность *N*-*R*-амидов Ша – ж и препаратов сравнения на модели укуснокислых “корчей” у мышей

Соединение	Анальгетическая активность	
	среднее количество “корчей”	%
Ша	27,1 ± 1,1**	67,4
Шб	18,3 ± 1,0**	78,0
Шв	30,6 ± 1,4*	63,2
Шг	50,3 ± 2,3	39,5
Шд	46,4 ± 1,6	44,2
Ше	44,5 ± 1,8*	46,5
Шж	74,2 ± 3,4	21,8
I (R = H)	27,8 ± 1,1*	66,6
Анальгин (55 мг/кг)	53,8 ± 1,4**	35,1
Пироксикам (92 мг/кг)	41,6 ± 1,8*	50,0
Диклофенак (5 мг/кг)	40,1 ± 2,3**	51,6
Набутетон (50 мг/кг)	41,0 ± 3,3*	50,6
Контроль	83,2 ± 1,3	–

* Различия достоверны при $p < 0,05$ по сравнению с контролем, ** различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$), пироксикамом ($p < 0,01$) и набутетонном ($p < 0,05$).

пейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей и Законом Украины № 3447-IV “О защите животных от жестокого поведения” (2006).

Анальгетические свойства гетарилметиламидов Ша – ж изучали на белых нелинейных мышцах-самцах массой 18 – 23 г (по 10 животных на каждое тестируемое вещество), используя стандартную модель укуснокислых “корчей” [14]. Ноцицептивный эффект воспроизводили внутрибрюшинной инъекцией 0,6 % раствора укусной кислоты из расчета 0,1 мл на 10 г массы животного через 1 ч после введения исследуемого образца. За животными наблюдали 20 мин, подсчитывая количество “корчей”. Анальгетическое действие оценивали по способности веществ уменьшать количество “корчей” в исследуемых группах по сравнению с контролем и выражали в процентах (табл. 3). Тестирование проведено в сравнении с базовой структурой — бензиламидом I (R = H) [5], а также с известными ненаркотическими анальгетиками: анальгином (Дарница, Украина), пироксикамом (Jenapharm, ФРГ), диклофенаком (KRK, Словения) и набутетонном (SmithKline Beecham, ФРГ). Все испытуемые гетарилметиламиды Ша – ж и бензиламид I вводили перорально в скрининговой дозе 20 мг/кг в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80. Лекарственные препараты применяли аналогично или в виде водных растворов в дозах, соответствующих их ED₅₀ для данной экспериментальной модели [15]. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество воды и твина-80. Результаты всех биологических испытаний обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Представленные в табл. 3 результаты фармакологических испытаний позволяют утверждать, что в целом

переход от бензиламидами 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты к их *N*-(гетарилметил)замещенным аналогам действительно оказался биоизостерным, поскольку обезболивающие свойства в той или иной степени проявили все без исключения вещества. Тем не менее замену фенольного заместителя в амидном фрагменте тетрагидрофурановым (Ше), фурановым (Шг, д) и, особенно, тиофеновым (Шж) ядром, приводящую к заметному спаду анальгетической активности, следует признать неудачной. И, наоборот, осуществленное нами на примере амидов I и III биоизостерическое перемещение Ph → Py представляет уже не только теоретический интерес, т.к. пиколиламида Ша – в показали себя достаточно мощными и заслуживающими более пристального внимания анальгетиками. Как оказалось, в данном случае сила оказываемого эффекта определяется положением гетероатома в пиридиновом цикле и меняется в порядке 4-Py ≤ Ph ≈ 2-Py < 3-Py. Существенное усиление обезболивающих свойств у 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-*N*-(пиридин-3-илметил)-1,2-дигидрохиолин-3-карбоксамид (Шб) послужило на данном этапе веским аргументом для выбора этого соединения в качестве структуры-лидера для дальнейших углубленных исследований в качестве перспективного анальгетика.

ЛИТЕРАТУРА

1. I. V. Ukrainets, A. A. Davidenko, E. V. Mospanova, et al., *Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**(5), 559 – 568 (2010).
2. I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, L. V. Savchenkova and S. I. Yankovich, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **47**(1), 67 – 73 (2011).
3. I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, N. A. Jaradat, et al., *Chem. Heterocycl. Comp.*, **48**(9), 1347 – 1356 (2012).
4. I. V. Ukrainets, K. V. Andreeva, O. V. Gorokhova and V. N. Kravchenko, *Chem. Heterocycl. Comp.*, **48**(12), 1809 – 1816 (2012).
5. Е. В. Моспанова, И. В. Украинец, О. В. Бевз и др., *Ж. орган. и фармац. химии*, **10**(2), 50 – 53 (2012).
6. О. Н. Зефирова, Н. С. Зефилов, *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия*, **43**(4), 251 – 256 (2002).
7. F. D. King, *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, Royal Society of Chemistry, Cambridge (2002).
8. K. Pegklidou, C. Koukoulitsa, I. Nicolaou and V. J. Demopoulos, *Bioorg. Med. Chem.*, **18**(6), 2107 – 2014 (2010).
9. A. Srivastava, B. Varghese and D. Loganathan, *Chemistry*, **19**(52), 17720 – 17732 (2013).
10. D. Zhang, X. Zhang, J. Ai, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **21**(21), 6804 – 6820 (2013).
11. D. Schade, J. Kotthaus, L. Riebling, et al., *J. Med. Chem.*, **57**(3) 759 – 769 (2014).
12. I. V. Ukrainets, O. V. Gorokhova, X. V. Andreeva, and N. Yu. Golik, *Ж. орган. и фармац. химии*, **11**(3), 32 – 35 (2013).
13. I. V. Ukrainets, O. V. Bevz, E. V. Mospanova, et al., *Chem. Heterocycl. Comp.*, **48**(2), 320 – 326 (2012).
14. H. G. Vogel (ed.), *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, Springer, Berlin (2008), pp. 1030 – 1032.
15. Я. А. Сигидин, Г. Я. Шварц, А. П. Арзамасцев, С. С. Либман, *Лекарственная терапия воспалительного процесса (экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов)*, Медицина, Москва (1988), сс. 62 – 63.

Поступила 12.03.14

USING BIOISOSTERIC REPLACEMENTS FOR ENHANCEMENT OF THE ANALGESIC PROPERTIES OF 4-HYDROXY-6,7-DIMETHOXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXAMIDES

I. V. Ukrainets¹, E. V. Mospanova², and A. A. Davidenko³

¹ National University of Pharmacy, 61002 Kharkiv, Ukraine;

² Chemical Technologies Institute, Vladimir Dal Eastern-Ukrainian National University, 93009 Rubizhne, Lugansk oblast, Ukraine;

³ N. I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, 21000 Vinnitsa, Ukraine

According to principles of the bioisosteric replacement methodology, a series of new N-(hetaryl)methyl)-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamides has been synthesized. Pharmacological trials showed that replacement of the phenyl ring of the benzyl fragment in N-benzyl-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamides by the isosteric heterocycle leads to a noticeable increase in analgesic activity only in the case of 3-pyridine derivatives. The corresponding isomeric 2- and 4-substituted pyridines are close to the basic benzylamide in the level of analgesic properties, whereas furan, tetrahydrofuran, and thiophene analogs are characterized by a significant decrease in the analgesic activity.

Keywords: 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamides; synthesis; amidation; analgesic activity; bioisosteric replacements.