

В. Д. Бояршинов, А. И. Михалев, Т. А. Юшкова, С. В. Ухов, Т. М. Коньшина

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АРИЛОВЫХ ЭФИРОВ И АМИДОВ ХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения России, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2; e-mail: perm@pfa.ru, тел. (342) 233-55-01

По данным литературы производные хинолин-4-карбоновой кислоты обладают противовоспалительной и анальгетической активностью. В то же время их структурные аналоги амиды и эфиры хинолин-2-карбоновой кислоты являются недостаточно изученными. В настоящей работе реакцией хлорангидрида хинолин-2-карбоновой кислоты с фенолом или ариламином получены соответственно эфиры или замещенные амиды хинолин-2-карбоновой кислоты. Структура полученных соединений подтверждена данными спектроскопии. Чистота синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии. Определены физико-химические свойства целевых продуктов реакции. В опытах на животных определена противовоспалительная и анальгетическая активность в сравнении с препаратом эталоном — диклофенаком натрия. Разработанные методики синтеза производных хинолин-2-карбоновой кислоты могут быть использованы в препаративной органической химии для получения потенциально биологически активных веществ хинолинового ряда.

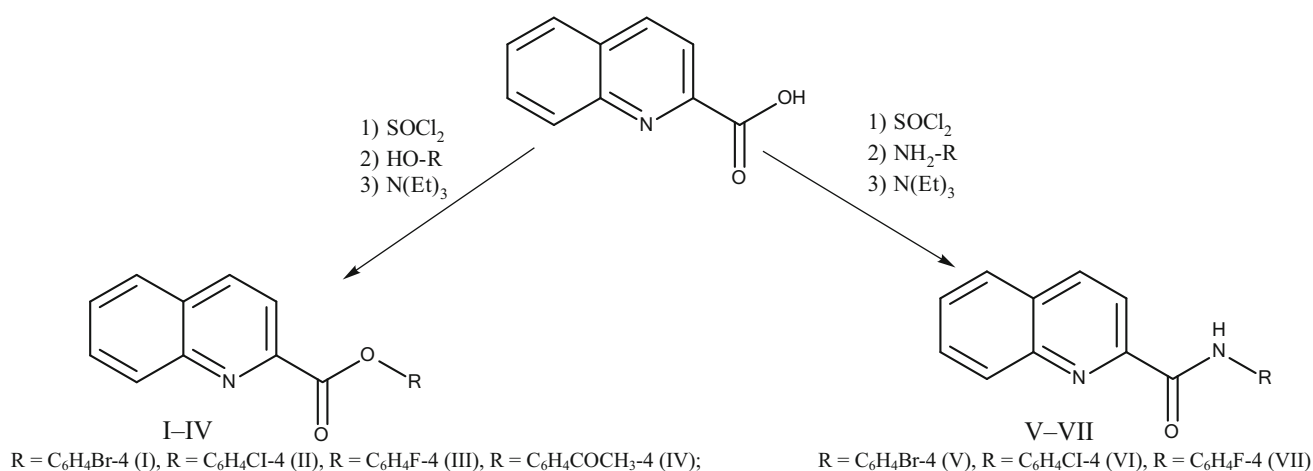
**Ключевые слова:** хинолин-2-карбоновая кислота; ариловые эфиры хинолин-2-карбоновой кислоты; амиды хинолин-2-карбоновой кислоты; противовоспалительная активность; анальгетическая активность.

Целенаправленный синтез новых потенциально биологически активных веществ (БАВ), обладающих противовоспалительной, анальгетической активностью, изучение взаимосвязи структура — активность является актуальной задачей фармацевтической химии. Весьма перспективным направлением является поиск новых БАВ в ряду производных хинолин-2-карбоновой (хинальдиновой) кислоты. В ранее проведенных нами исследованиях было установлено, что структурные аналоги вышеназванных соединений, а именно замещенные амиды 2-хлорхинолин-4-карбоновой (цинхониновой) кислоты в опытах на животных обладают противовоспалительной активностью в дозе 50 мг/кг [1]. Амиды 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновой кислоты в дозе 25 мг/кг также проявляют противовоспалительную и анальгетическую актив-

ность [2]. Приведенные данные литературы свидетельствуют о том, что среди производных хинолин-4-карбоновых кислот имеются биологически активные вещества. В то же время мало изученными являются амиды и эфиры хинолин-2-карбоновой кислоты на наличие данных видов активности.

Целью исследования стала разработка методик синтеза новых потенциально биологически активных соединений в ряду производных хинолин-2-карбоновой кислоты на основе хлорангидрида хинолин-2-карбоновой кислоты в реакции с фенолом или ариламином, изучение их физико-химических свойств, анализ результатов биологических испытаний полученных соединений в сравнении с активностью препарата-эталона, выявление взаимосвязи структура — активность в данных рядах соединений.

Схема



В ходе опытов установлено, что при нагревании эквивалентных количеств хлорангидрида хинолин-2-карбоновой кислоты с ариламином или фенолом в бензоле в присутствии триэтиламина образуются соответственно ариловые эфиры (I – IV) или замещённые амиды (V – VII) хинолин-2-карбоновой кислоты (схема).

Полученные соединения (I – VII) — это бесцветные кристаллические вещества, не растворимые в воде и растворимые при нагревании в органических растворителях — диоксане, ДМФА. Свойства полученных соединений представлены в табл. 1.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ , снятых в  $\text{DMSO-d}_6$ , имеются характерные сигналы протонов  $\delta$ , м.д.: 10,57 – 10,88 (с, 1H, NH-амид) для соединений V – VII и группа линий ароматических и гетероциклических протонов в области 7,22 – 8,64. В ИК-спектрах соединений I – IV имеются характерные полосы поглощения 1740 – 1764 (CO); 1076 – 1296 (C-O-Ar), а в спектрах соединений V – VII — 1528 – 1696 (CO); 3344 – 3360 (NH-амид)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Экспериментальная химическая часть

Структура полученных соединений подтверждена спектральными методами анализа. ЯМР  $^1\text{H}$  спектры записаны на спектрометре ЯМР MERCURY-300 фирмы Varian (300 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ГМДС. ИК-спектры сняты на ИК-спектрометре SPECORD M-80 (Германия) в вазелиновом масле. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе углерод четыреххлористый — ацетон (6:1), пятна детектировали парами йода. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям.

**Общая методика получения ариловых эфиров хинолин-2-карбоновой кислоты (I – IV).** К 1,73 г (0,01 моль) хинолин-2-карбоновой кислоты прибавляют 20 – 30 мл тионилхлорида и нагревают на водяной бане 3 ч. Избыток тионилхлорида отгоняют в вакууме. К охлажденной реакционной массе прибавляют 0,01 моль соответствующего фенола, растворенного в 40 – 50 мл бензола и 3 – 4 мл триэтиламина. Реакционную массу нагревают на водяной бане в течение 1 ч.

Таблица 1  
Характеристики ариловых эфиров и замещённых амидов хинолин-2-карбоновой кислоты (I – VII)

Соединение	R	Брутто-формула	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	Выход, %	$R_f^*$
I	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}-4$	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$	140 – 141	78	0,77
II	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-4$	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$	117 – 118	89	0,73
III	$\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-4$	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O}$	128 – 129	72	0,71
IV	$\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_3-4$	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	139 – 140	79	0,72
V	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}-4$	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$	126 – 127	71	0,82
VI	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-4$	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$	123 – 124	77	0,75
VII	$\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-4$	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$	107 – 108	80	0,72

\* В системе углерод четыреххлористый — ацетон (6:1).

Бензол и летучие продукты отгоняют с водяным паром. Остаток обрабатывают 10 % раствором  $\text{NaHCO}_3$ , отфильтровывают и перекристаллизовывают из диоксана. Выходы продуктов реакций составляют 72 – 89 %.

**Общая методика получения амидов хинолин-2-карбоновой кислоты (V – VII).** К 1,73 г (0,01 моль) хинолин-2-карбоновой кислоты прибавляют 20 – 30 мл тионилхлорида и нагревают на водяной бане 3 ч. Избыток тионилхлорида отгоняют в вакууме. К охлажденной реакционной массе прибавляют 0,01 моль соответствующего ариламина, растворенного в 40 – 50 мл бензола и 3 – 4 мл триэтиламина. Реакционную массу нагревают на водяной бане в течение 1 ч. Бензол и летучие продукты отгоняют с водяным паром. Остаток обрабатывают 10 % раствором  $\text{NaHCO}_3$ , отфильтровывают и перекристаллизовывают из диоксана. Выходы продуктов реакций составляют 71 – 80 %.

#### Экспериментальная биологическая часть

Испытания синтезированных соединений на противовоспалительную и анальгетическую активность проведены согласно методическим указаниям “Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ” [3]. Результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента, эффект считали достоверным при  $p \leq 0,05$  [4]. Анализ результатов биологических испытаний апробированных соединений проведен в сравнении с диклофенаком натрия (вольтареном). Последний применяли в виде раствора для внутримышечного введения 25 мг/мл, производитель Novartis Pharma Stein AG, Швейцария.

Противовоспалительная активность (ПВА) соединений (I – III, V – VII) изучена на белых крысах обоего пола массой 180 – 220 г на каррагениновой модели воспаления, создаваемой субплантарным введением в заднюю лапу крыс 0,1 мл 1 % водного раствора каррагенина. Исследуемое вещество или диклофенак натрия вводили внутривентриально (в/в) в дозе 25 мг/кг в виде водной суспензии с твин-80, за 1 ч до моделирования воспаления. Прирост объема воспалённой стопы оценивали онкометрически через 3 и 5 ч после введения флогогенного агента и вычисляли процент торможения отёка к контролю. Проведено 8 опытов, в каждой группе было по 5 животных. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Исследования показали, что апробированные соединения при в/в введении в дозе 25 мг/кг после введения флогогенного агента тормозят развитие отека через 3 ч в пределах 25,70 – 88,99 и 5 ч в пределах 26,39 – 100 %. В опытах противовоспалительный эффект соединения II снижается через 5 ч, а для соединений I, III, V, VI, VII сохраняется через 3 и 5 ч. ПВА — на уровне диклофенака натрия в этой же дозе для соединений I, II, V – VII через 3 ч наблюдения и для соединений I, V, VII — через 5 ч. При этом на проявление

## Противовоспалительная активность эфиров и амидов хинолин-2-карбоновой кислоты (I – III, V – VII)

Соединение	R	Доза, мг/кг	ПВА, % торможения отека к контролю после введения каррагинена через	
			3 ч	5 ч
I	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-4	25	88,99 <sup>*****+</sup>	100 <sup>**+</sup>
II	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-4	25	77,90 <sup>*****+</sup>	26,39 <sup>*</sup>
III	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F-4	25	25,70 <sup>*</sup>	38,96 <sup>***</sup>
V	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-4	25	84,01 <sup>*****+</sup>	90,20 <sup>*****+</sup>
VI	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-4	25	60,30 <sup>*****+</sup>	79,10 <sup>*****</sup>
VII	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F-4	25	86,48 <sup>*****+</sup>	84,94 <sup>*****+</sup>
Диклофенак натрия	...	25	70,26 <sup>****+</sup>	94,86 <sup>*****</sup>
Процент прироста объема стопы в контроле	...	...	94,73 ± 9,41	70,71 ± 6,22

\*  $p > 0,05$ ; \*\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,02$ ; \*\*\*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с контролем, +  $p > 0,05$  по сравнению с диклофенаком натрия.

## Анальгетическая активность эфиров и амидов хинолин-2-карбоновой кислоты (I – III, V – VII)

Соединение	R	Доза, мг/кг	АА по тесту “уксусные корчи”		
			количество корчей в опыте	количество корчей в контроле	% уменьшения корчей к контролю
I	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-4	25	13,17 ± 5,00	34,67 ± 4,64	62,02 <sup>****+</sup>
II	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-4	25	20,20 ± 6,37	35,00 ± 4,64	42,29 <sup>**+</sup>
III	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F-4	25	40,83 ± 6,33	35,00 ± 4,64	-16,67 <sup>*</sup>
V	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br-4	25	21,00 ± 3,44	34,67 ± 4,64	39,42 <sup>**+</sup>
VI	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-4	25	16,80 ± 1,50	25,0 ± 2,30	32,60 <sup>***+</sup>
VII	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F-4	25	13,00 ± 4,64	28,00 ± 3,70	53,57 <sup>****+</sup>
Диклофенак натрия	...	25	10,83 ± 3,09	35,00 ± 4,64	69,05 <sup>*****+</sup>

\*  $p > 0,05$ ; \*\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,02$ ; \*\*\*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с контролем, +  $p > 0,05$  по сравнению с диклофенаком натрия.

ние противовоспалительного эффекта влияет наличие галогена в ароматическом кольце ариловых эфиров.

Анальгетическая активность (АА) соединений I – III, V – VII и диклофенака натрия изучена на модели “уксусных корчей” на беспородных белых мышах обоего пола массой 22 – 24 г. Мышам в/б вводили 0,75 % водный раствор уксусной кислоты из расчета 0,1 мл на 10 г массы и подсчитывали количество корчей в течение 15 мин. Исследуемые вещества в дозе 25 мг/кг вводили в/б в виде водной суспензии с твин-80 за 1 ч до в/б введения уксусной кислоты, а препарат сравнения — в дозе 25 мг/кг. Результаты оценивали по способности тормозить количество корчей по сравнению с контрольными животными, получавшими растворитель. Каждое соединение исследовали на 6 животных. Данные опытов представлены в табл. 3.

Из приведенных данных табл. 3 следует, что соединения I, II, V, VI, VII достоверно вызывают защиту мышей от корчей на уровне диклофенака натрия. Анальгетическая активность ариловых эфиров несколько выше, чем таковая замещенных амидов хинолин-2-карбоновой кислоты. Результаты АА соединения III не достоверны ( $p > 0,05$ ). На проявление анальгетического эффекта (соединения I и VII) оказывает влияние наличие брома или фтора в ароматическом кольце.

Биологические испытания синтезированных эфиров и амидов показывали, что большинство апробированных соединений в опытах обладают противовоспалительной и анальгетической активностью, однако соединение III оказалось менее активным по ПВА и АА по сравнению с другими.

В ходе проведенного исследования установлено, что при нагревании хлорангидрида хинолин-2-карбоновой кислоты с фенолам или ариламином образуются соответствующие эфиры и амиды хинолин-2-карбоновой кислоты с выходами 71 – 89 %. Данные соединения в опытах на животных при внутрибрюшинном введении в дозе 25 мг/кг обладают противовоспалительной и анальгетической активностью, которая сравнима с таковой диклофенака натрия. Активность зависит от наличия галогена в ароматическом кольце. Поиск новых биологически активных соединений в ряду производных хинолин-2-карбоновых кислот является перспективным.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. В. Павлова, А. И. Михалев, М. Е. Коньшин и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(8), 27 – 28 (2002); *Pharm. Chem. J.*, **36**(8), 425 – 427 (2002).

2. А. Н. Дубровин, А. И. Михалев, С. В. Ухов и др., *Современные проблемы науки и образования*, № 4, (2012); (электронный научный журнал ISSN 1817-6321 URL: режим доступа <http://www.science-education.ru/104-6630> (дата обращения: 20.02.2015).
3. А. Н. Мионов, *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, часть 1, Министерст-  
во здравоохранения и социального развития РФ, ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва (2012).
4. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медгиз Ленинград (1963).

Поступила 03.03.15

## SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ARYL ESTERS AND AMIDES OF QUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID

V. D. Boyarshinov, A. I. Mikhalev, T. A. Yushkova, S. V. Ukhov, and T. M. Kon'shina\*

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990, Russia

\* e-mail: perm@pfa.ru

According to the literature, derivatives of quinoline-4-carboxylic acids have anti-inflammatory and analgesic activity. At the same time, their structural analogs – amides and esters of quinoline-2-carboxylic acids – are still not sufficiently studied. In this work, the reactions of quinoline-2-carboxylic acid chloride with phenol and arylamine were used to obtain esters and substituted amides of quinoline-2-carboxylic acid, respectively. The proposed structures of obtained compounds were confirmed by spectroscopic data. The purity of the synthesized compounds was confirmed by thin-layer chromatography. Physicochemical properties of the target products of reactions were determined. Experiments on animals were used to determine the anti-inflammatory and analgesic activity in comparison to diclofenac sodium. Methods developed for the synthesis of quinoline-2-carboxylic acid derivatives can be used in preparative organic chemistry for obtaining of potentially bioactive substances of quinoline series.

**Keywords:** quinoline-2-carboxylic acid; aryl esters of quinoline-2-carboxylic acid; amides of quinoline-2-carboxylic acid; anti-inflammatory activity; analgesic activity.