

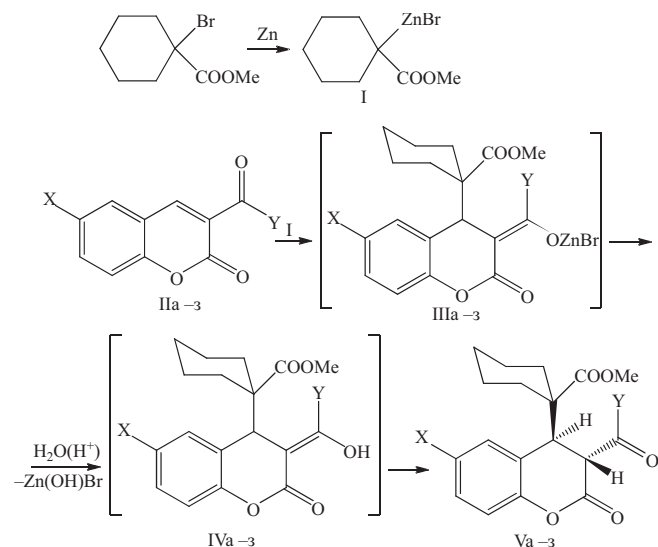
СИНТЕЗ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4-(1-МЕТОКСИКАРБОНИЛЦИКЛОГЕКСИЛ)- И 6-БРОМ-4-(1-МЕТОКСИКАРБОНИЛЦИКЛОГЕКСИЛ)-2- ОКСОХРОМАН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 614990, Пермь, ул. Букирева, 15, e-mail: kirillov@psu.ru

Метил-1-бромциклогексанкарбоксилат взаимодействует с цинком и производными 2-оксохромен- или 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот с образованием производных 4-(1-метоксикарбонилциклогексил)- или 6-бром-4-(1-метоксикарбонилциклогексил)-2-оксохромен-3-карбоновых кислот, проявляющих антиноцицептивную активность.

Ключевые слова: оксохроманкарбоксилаты; реакция Реформатского; антиноцицептивная активность.

Ранее установлено, что алициклические реактивы Реформатского присоединяются к активированной двойной углерод-углеродной связи производных 2-оксохромен-3-карбоновых кислот [1 – 3]. Нами изучено взаимодействие реактива Реформатского (I), полученного из метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты и цинка, с метиловыми и этиловыми эфирами, а также с морфолидами и пиперидидами 2-оксохромен- и 6-бром-2-оксохромен-3-карбоновых кислот (IIa – з). Как показали исследования, реактив I присоединяется к соединениям IIa – з с образованием интермедиатов IIIa – з, и после разложения реакционной массы получили производные 4-(1-метоксикарбонилциклогексил)- или 6-бром-4-(1-метоксикарбонилциклогексил)-2-оксохромен-3-карбоновых кислот Va – з.



II – V: X = H, Y = OMe (a), OEt (б), пиперидин-1-ил (в), морфолин-4-ил (г); X = Br, Y = OMe (д), OEt (е), пиперидин-1-ил (ж), морфолин-4-ил (з).

Состав и строение соединений Va – з было подтверждено данными элементного анализа и ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В ИК-спектрах соединений Va – з присутствуют характеристические полосы лактонных и сложноэфирных карбонильных групп в области 1764 – 1784 и 1706 – 1746 см⁻¹, а также амидных кар-

бонильных групп в соединениях Vв, г, ж, з в области 1631 – 1638 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H имеется 1 набор сигналов, что свидетельствует об образовании полученных соединений в виде 1 диастереомера. Наиболее характерными сигналами являются дублеты метиновых протонов в области 3,11 – 3,48 и 3,95 – 4,23 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия (KCCB) < 1,5 Гц. Исходя из литературных данных [1] можно предположить, что молекулы соединений Va – з существуют в виде диастереомеров с аксиальной ориентацией заместителей у атомов C³ и C⁴.

Так как карбоновые кислоты и их производные часто проявляют анальгетическую активность [4], нами была изучена антиноцицептивная активность синтезированных соединений.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры соединений Va – з получены на Фурье-спектрометре Spectrum Two фирмы PerkinElmer в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H растворов этих соединений в CDCl₃ записаны на спектрометре Mercury Plus-300 (300 МГц), внутренний стандарт — ГМДС. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Общая методика получения соединений (Va – з).

Смесь 1,5 г измельченного в мелкую стружку цинка, каталитического количества сулемы, 5 ммоль производных 2-оксохромен-3-карбоновых кислот, 7 ммоль метилового эфира 1-бромциклогексанкарбоновой кислоты, 20 мл бензола, 10 мл этилацетата, 1 мл гексаметилфосфотриамида кипятят в течение 4 ч, охлаждают, сливают с избытка цинка и разлагают 5 % раствором уксусной кислоты. Органический слой отделяют, из водного слоя продукты реакции дважды экстрагируют этилацетатом. После высушивания экстракта безводным сульфатом натрия растворители отгоняют и полученные соединения перекристаллизовывают из этанола (соединения Va – е) или этилацетата (соединения Vж, з).

Метил-4-[(1-метоксикарбонил)циклогексил]-2-оксохромен-3-карбоксилат (Va). Выход 0,64 г (37 %), т.

пл. 81 – 82 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1784, 1745, 1718 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,97 – 2,25, [м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$], 3,48 (д, 1H, C^4H , J 0,9 Гц), 3,59 (с, 3H, MeO), 3,66 (с, 3H, MeO), 3,98 (д, 1H, C^3H , J 0,9 Гц), 7,05 – 7,34 (м, 4H, Ar). $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$.

Этил-4-[(1-метоксикарбонил)циклогексил]-2-оксохроман-3-карбоксилат (Vб). Выход 0,77 г (43 %), т. пл. 53 – 54 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1772, 1721 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,91 – 2,26 [м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$], 0,99 (т, 3H, OCH_2CH_3 , J 7,2 Гц), 3,45 (с*, 1H, C^4H), 3,67 (с, 3H, MeO), 3,98 (с*, 1H, C_3H), 3,91 – 4,12 (м, 2H, OCH_2), 7,05 – 7,31 (м, 4H, Ar). $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$.

(Здесь и далее знак с* означает, что, так как КССВ меньше 0,6 Гц, сигналы протонов пишутся синглетами вместо дублетов).

Метил-1-[2-оксо-3-(пиперидин-1-илкарбонил)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]циклогексанкарбоксилат (Vв). Выход 1,47 г (74 %), т. пл. 155 – 157 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1777, 1715, 1631 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,98 – 2,22 м, [16H, $(\text{CH}_2)_5$, $(\text{CH}_2)_3$], 3,14 (с*, 1H, C^4H), 3,36 – 3,44 [м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)$], 3,69 (с, 3H, MeO), 4,21 (с*, 1H, C^3H), 7,06 – 7,33 м (4H, Ar). $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5$.

Метил-1-[3-(морфолин-4-илкарбонил)-2-оксо-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]циклогексанкарбоксилат (Vг). Выход 1,38 г (69 %), т. пл. 170 – 171 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1764, 1715, 1638 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,99 – 2,23 [м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$], 3,16 (д, 1H, C^4H , J 0,9 Гц), 3,28 – 3,76 (м, 8H, протоны морфолинового цикла), 3,69 (с, 3H, MeO), 4,19 (д, 1H, C^3H , J 0,9 Гц), 7,06 – 7,35 (м, 4H, Ar). $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_6$.

Метил-6-бром-4-[(1-метоксикарбонил)циклогексил]-2-оксохроман-3-карбоксилат (Vд). Выход 1,06 г (52 %), т. пл. 147 – 148 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1774, 1746, 1706 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,06 – 2,24 [м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$], 3,43 (д, 1H, C^4H , J 1,2 Гц), 3,62 (с, 3H, MeO), 3,66 (с, 3H, MeO), 3,98 (д, 1H, C^3H , J 1,2 Гц), 6,95 д, 7,27 с, 7,42 д (3H, Ar, J 8,7 Гц). $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrO}_6$.

Этил-6-бром-4-[(1-метоксикарбонил)циклогексил]-2-оксохроман-3-карбоксилат (Ve). Выход 1,63 г (77 %), т. пл. 107 – 108 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1782, 1737, 1711 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0,99 – 2,25 [м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$], 1,06 (т, 3H, OCH_2CH_3 , J 7,2 Гц), 3,41

(д, 1H, C^4H , J 0,9 Гц), 3,66 (с, 3H, MeO), 3,95 (д, 1H, C^3H , J 0,9 Гц), 3,97 – 4,14 (м, 2H, OCH_2), 6,95 д, 7,27 с, 7,42 д (3H, Ar, J 8,4 Гц). $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrO}_6$.

Метил-1-[6-бром-2-оксо-3-(пиперидин-1-илкарбонил)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]циклогексанкарбоксилат (Vж). Выход 1,47 г (65 %), т. пл. 166 – 167 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1761, 1724, 1633 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,07 – 2,21 [м, 16H, $(\text{CH}_2)_5$, $(\text{CH}_2)_3$], 3,08 (д, 1H, C^4H , J 0,6 Гц), 3,36 – 3,48 [м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 3,69 (с, 3H, MeO), 4,23 (д, 1H, C^3H , J 0,6 Гц), 6,96 д, 7,22 с, 7,40 д (3H, Ar, J 8,4 Гц). $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BrNO}_5$.

Метил-1-[6-бром-3-(морфолин-4-илкарбонил)-2-оксо-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]циклогексанкарбоксилат (Vз). Выход 2,06 г (86 %), т. пл. 186 – 187 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1771, 1714, 1635 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1,02 – 2,22 [м, 10H, $(\text{CH}_2)_5$], 3,11 (с*, 1H, C^4H), 3,29 – 3,76 (м, 8H, протоны морфолинового цикла), 3,69 (с, 3H, MeO), 4,20 (с*, 1H, C^3H), 6,96 д, 7,26 с, 7,42 д (3H, Ar, J 8,7 Гц). $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrNO}_6$.

Экспериментальная биологическая часть

Антиноцицептивную активность синтезированных соединений Vв – з изучали на беспородных белых мышах-самцах массой 18 – 22 г по методу термического раздражения лап [6]. Каждое соединение испытывали на 10 животных. В опытах использовались животные с исходным латентным временем оборонительного рефлекса не более 15 с. Исследуемые соединения вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг, а метамизол натрия – в дозе 93 мг/кг [7] за 0,5 ч до помещения мышей на нагретую до 53,5 °С металлическую пластинку. Показателем изменения болевой чувствительности служила измеряемая в секундах длительность пребывания животных на горячей пластине до момента облизывания ими задних лапок. Эффект оценивали через 0,5, 1, 2 и 2,5 ч после введения соединений. В качестве препарата сравнения использовали метамизол натрия. Контрольным мышам вводили эквивалентное количество 2 % раствора крахмальной слизи.

Острую токсичность изучали на белых мышах массой 18 – 22 г при однократном внутривентриальном вве-

Антиноцицептивная активность синтезированных соединений

Соединение	X	Y	Время оборонительного рефлекса на пике действия, с	Статистически значимые отличия от контроля
Vв	H	Пиперидин-1-ил	20,58 ± 2,03	$p < 0,01$
Vг	H	Морфолин-4-ил	19,75 ± 0,60	$p < 0,02$
Vд	Br	OMe	16,00 ± 1,59	$p < 0,05$
Ve	Br	OEt	17,17 ± 3,33	$p < 0,10$
Vж	Br	Пиперидин-1-ил	16,23 ± 4,87	$p < 0,25$
Vз	Br	Морфолин-4-ил	16,40 ± 1,98	$p < 0,05$
Метамизол натрия	-	-	16,33 ± 3,02	$p < 0,10$
Контроль, 2% крахмальная слизь	-	-	10,20 ± 0,37	-

p — в сравнении с метамизолом натрия.

дении соединений с учетом гибели животных в течение 24 ч, ЛД₅₀ определяли с помощью экспресс-метода [8].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента при $p \leq 0,05$ [9].

Как видно из таблицы, исследуемые соединения обладают антиноцицептивной активностью, при этом латентный период ноцицепции составляет 16,0 – 20,58 с против 10,20 с в контроле. Они вызывают увеличение времени оборонительного рефлекса на пике действия более чем на 50% по сравнению с исходными данными. Антиноцицептивная активность соединений Vд и Vз практически одинакова, а соединений Vв, Vг — превышает на 26 и 21 % антиноцицептивную активность эталонного препарата метамизола натрия соответственно. При сравнении антиноцицептивной активности соединений Vв и Vж, а также Vг и Vз было показано, что введение брома в ароматический цикл молекулы снижает эту активность.

Изучение острой токсичности соединений Vв – з показало, что их токсичность находится в пределах от 500 до 1500 мг/кг. По классификации К. К. Сидорова [5] соединения относятся к малотоксичным, а по ГОС-Ту — к умеренно опасным.

Таким образом, исследования показали перспективность поиска антиноцицептивной активности в ряду производных хроманкарбоновых кислот.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13 – 03 – 96010).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Щепин, Д. В. Фотин, В. В. Фотин, и др., *Ж. орган. химии*, **74**(7), 1195 – 1197 (2004).
2. В. В. Щепин, Н. Ф. Кириллов, М. И. Вахрин и др., *Ж. орган. химии*, **76**(7), 1194 – 1197 (2006).
3. В. В. Щепин, Н. Ф. Кириллов, М. И. Вахрин и др., *Ж. орган. химии*, **43**(10), 1545 – 1547 (2007).
4. Р. С. Вартамян, *Синтез основных лекарственных средств*, МИА, Москва (2004), сс. 61 – 81.
5. К. К. Сидоров, *Токсикология новых промышленных химических веществ*, Медицина, Москва (1973), вып. 3, сс. 47 – 51.
6. N. V. Eddy, D. J. Leimbach, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **107**(3), 385 – 393 (1953).
7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000).
8. В. Б. Прозоровский, *Практическое пособие по ускоренному определению среднеэффективных доз и концентраций биологически активных веществ*, НПП — Наука, Санкт-Петербург (1992), сс. 81 – 106.
9. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медгиз, Ленинград (1963).

Поступила 12.09.14

SYNTHESIS AND ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF 4-(1-METHOXYCARBONYLCYCLOHEXYL)- AND 6-BROMO-4-(1-METHOXYCARBONYLCYCLOHEXYL)-2-OXOCHROMAN-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

N. F. Kirillov*, R. R. Makhmudov, E. A. Nikiforova, and L. G. Mardanova

Perm State University, Perm, 614990Russia

* e-mail: kirillov@psu.ru

Methyl 1-bromocyclohexanecarboxylate reacts with zinc and 2-oxochromen- or 6-bromo-2-oxochromenecarboxylic acid derivatives to form 4-(1-methoxycarbonylcyclohexyl)- or 6-bromo-4-(1-methoxycarbonylcyclohexyl)-2-oxochroman-3-carboxylic acid derivatives possessing antinociceptive activity.

Keywords: oxochromanecarboxylates; Reformatsky reaction; antinociceptive activity.