

СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНА ДІЯ АЛКІЛАМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

З метою виявлення нових закономірностей зв'язку "структура–діуретична активність" в ряду амідованих похідних хінолін-3-карбонових кислот здійснено синтез алкіламідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонових кислот. Проведені біологічні випробування показали, що введення алкільних груп в амідний фрагмент з одночасним відновленням бензенової частини молекули призводить до спаду діуретичних властивостей хінолін-3-карбоксамідів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: біоізостеричні переміщення, 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідро-хінолін-3-карбоксаміди, діуретична активність.

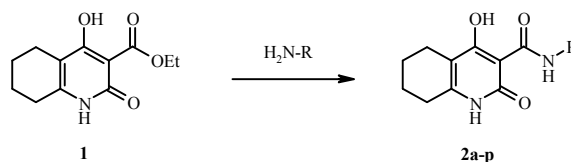
ВСТУП. Запропонований Ірвінгом Ленгмюром ще на початку ХХ століття термін "ізоостери" стосувався виключно "молекул або іонів, які мають однакову кількість атомів та однакову кількість і розташування електронів" [1]. Звідси ізоостеричні переміщення означали заміну атома чи їх групи на подібну за розміром або валентністю. Якщо ж при цьому зберігалася й фізіологічна активність, то заміну називали "біоізостеричною". Однак за наших часів термін "біоізостер" став ширшим і тепер стосується також сполук, одержаних шляхом заміни їх фрагментів на, здавалося б, зовсім "несхожі" угруповання. Головна умова – збереження біологічних властивостей базової структури [9]. В цілому концепція біоізостеричних переміщень виявилася досить продуктивною і зараз є одним з найбільш ефективних методів пошуку та створення нових лікарських засобів з покращеними властивостями [4, 5, 7, 8, 10–14].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Після виявлення діуретичних властивостей у 4-*R*-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів [3] нами розпочато широкі дослідження з пошуку структур-лідерів, які були б придатні для подальшого поглибленого вивчення та відповідали б сучасним вимогам до потенційних лікарських препаратів. Одним з фрагментів цієї комплексної роботи і є дане повідомлення, присвячене відновленим аналогам досліджуваного ряду сполук. Слід зазначити, що, хоча заміна хіно-

© М. Ю. Голік, І. В. Українець, В. М. Кравченко, Л. О. Петрушова, 2012.

лінового ядра гексагідрохіноліновим і проведена за методологією біоізостеричних переміщень, однак це зовсім не означає, що така модифікація дійсно виявиться успішною. Дати остаточну відповідь зможе тільки експеримент.

Об'єкти дослідження – алкіламідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (**2a-p**) – синтезовано шляхом амідування етилового естеру **1** відповідними первинними алкіламінами в умовах, що визначаються фізичними властивостями амінів, за такою схемою:



2: а R=CH₃; б R=C₂H₅; в R=CH₂CH=CH₂; г R=C₃H₇; д R=*i*-C₃H₇; е R=C₄H₉; ж R=*i*-C₄H₉; з R=*s*-C₄H₉; и R=C₅H₁₁; і R=*i*-C₅H₁₁; к R=C₆H₁₃; л R=C₇H₁₅; м R=C₈H₁₇; н R=C₉H₁₉; о R=C₁₀H₂₁; п R=C₁₁H₂₃; р R=C₁₂H₂₅

Схема.

Одержані алкіламідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (**2a-p**) є безбарвними кристалічними речовинами, помірно розчинними в ДМФА та ДМСО, малорозчинними в етанолі й практично нерозчинними у воді, діетиловому естері та гексані (табл. 1). Для підтвердження їх хімічної будови використано спектроскопію ЯМР ¹H (табл. 2). Характерною особливістю спектрів ЯМР ¹H алкіламідів **2a-p** є те, що метиленові ланки гексагідрохінолінового ядра проявля-

Таблиця 1 – Характеристики алкіламідів
4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбоної кислоти (2а-р)

Сполука	Емпірична формула	Т. пл., °С	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %	Діуретична активність, % до контролю
			С	Н	N	С	Н	N		
2а	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₃	269–271	59,57	6,44	12,52	59,45	6,35	12,60	93	-16
2б	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃	260–262	59,89	6,75	11,77	61,00	6,83	11,86	90	+7
2в	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃	231–233	62,96	6,62	11,39	62,89	6,50	11,28	95	+1
2г	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃	236–238	62,47	7,33	11,07	62,38	7,25	11,19	92	-32
2д	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃	263–265	62,45	7,36	11,25	62,38	7,25	11,19	81	-10
2е	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	201–203	63,54	7,52	10,50	63,62	7,63	10,60	88	-31
2ж	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	238–240	63,56	7,69	10,52	63,62	7,63	10,60	92	+9
2з	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃	205–207	63,70	7,71	10,68	63,62	7,63	10,60	80	+20
2и	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	182–184	64,84	8,05	10,57	64,73	7,97	10,66	86	-14
2і	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	187–189	64,65	7,90	10,55	64,73	7,97	10,66	89	+11
2к	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₃	166–168	65,82	8,38	9,67	65,73	8,27	9,58	83	+2
2л	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₃	173–175	66,73	8,64	9,06	66,64	8,55	9,14	85	+25
2м	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₃	170–172	67,39	8,72	8,66	67,47	8,81	8,74	87	-68
2н	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₃	154–156	68,33	8,95	8,44	68,23	9,04	8,38	85	-32
2о	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₃	145–147	68,85	9,18	7,92	68,93	9,26	8,04	90	+31
2п	C ₂₁ H ₃₄ N ₂ O ₃	139–141	69,48	9,56	7,80	69,58	9,45	7,73	86	+18
2р	C ₂₂ H ₃₆ N ₂ O ₃	133–135	70,11	9,53	7,53	70,18	9,64	7,44	93	-8
	Гіпотіазид	–	–	–	–	–	–	–	–	+62

Примітка. “+” – посилення, “-” – пригнічення діурезу відносно контролю, взятого за 100 %.

Таблиця 2 – Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук, δ, м.д.

Сполука	ОН (1H, c)	NH хіноліну (1H, c)	NH-Alk (1H)	CH ₂ хінолону*		R
				5-CH ₂ (2H, м)	6,7-CH ₂ (4H, м)	
2а	16,13	11,46	10,12 к	2,34	1,65	2,87 (3H, д, CH ₃)
2б	16,21	11,43	10,19 т	2,30	1,66	3,31 (2H, кв, NCH ₂); 1,13 (3H, т, CH ₃)
2в	15,97	11,49	10,36 т	2,31	1,66	5,94 (1H, м, CH); 5,13 (2H, м, =CH ₂); 3,95 (2H, т, NHCH ₂)
2г	16,23	11,48	10,17 т	2,29	1,64	3,23 (2H, к, NCH ₂); 1,52 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0,88 (3H, т, CH ₃)
2д	16,20	11,42	10,18 т	2,31	1,67	4,05 (1H, м, CH); 1,17 (6H, д, 2CH ₃)
2е	16,21	11,41	10,25 т	2,32	1,67	3,32 (2H, к, NCH ₂); 1,44 (4H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0,91 (3H, т, CH ₃)
2ж	16,18	11,44	10,34 т	2,32	1,67	3,21 (2H, т, NCH ₂); 1,90 (1H, м, CH); 0,91 (6H, д, 2CH ₃)
2з	16,23	11,42	10,20 д	2,30	1,65	3,87 (1H, м, CH); 1,51 (2H, кв, CH ₂ CH ₃); 1,16 (3H, д, NCHCH ₃); 0,87 (3H, т, CH ₂ CH ₃)
2и	16,18	11,44	10,23 т	2,29	1,64	3,28 (2H, к, NCH ₂); 1,50 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,27 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0,87 (3H, т, CH ₃)
2і	16,15	11,41	10,22 т	2,29	1,65	3,30 (2H, к, NCH ₂); 1,56 (1H, м, CH); 1,39 (2H, к, NCH ₂ CH ₂); 0,89 (6H, д, 2CH ₃)
2к	16,19	11,46	10,23 т	2,30	1,66	3,28 (2H, к, NCH ₂); 1,50 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,28 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0,84 (3H, т, CH ₃)
2л	16,18	11,43	10,21 т	2,29	1,65	3,29 (2H, к, NCH ₂); 1,49 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,27 (8H, м, (CH ₂) ₄ CH ₃); 0,83 (3H, т, CH ₃)
2м	16,20	11,44	10,22 т	2,28	1,66	3,28 (2H, к, NCH ₂); 1,48 (2H, кв, J=NCH ₂ CH ₂); 1,26 (10H, м, (CH ₂) ₅ CH ₃); 0,82 (3H, т, J=CH ₃)
2н	16,18	11,43	10,22 т	2,28	1,66	3,28 (2H, к, NCH ₂); 1,49 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,24 (12H, м, (CH ₂) ₆ CH ₃); 0,83 (3H, т, CH ₃)
2о	16,20	11,43	10,21 т	2,29	1,67	3,29 (2H, к, NCH ₂); 1,50 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,21 (14H, м, (CH ₂) ₇ CH ₃); 0,82 (3H, т, CH ₃)
2п	16,17	11,44	10,22 т	2,30	1,66	3,28 (2H, к, NCH ₂); 1,48 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,22 (16H, м, (CH ₂) ₈ CH ₃); 0,81 (3H, т, CH ₃)
2р	16,15	11,38	10,23 т	2,32	1,68	3,30 (2H, к, NCH ₂); 1,49 (2H, кв, NCH ₂ CH ₂); 1,24 (18H, м, (CH ₂) ₉ CH ₃); 0,82 (3H, т, CH ₃)

Примітка. * – мультиплетний сигнал протонів 8-CH₂-групи хінолону в амідах **2а-р** збігається із сигналами залишкових протонів розчинника (2,50 м.д.).

ються трьома окремими мультиплетами інтенсивністю 2, 2 та 4Н кожний, причому перший з них, на жаль, збігся із сигналами залишкових протонів розчинника. Однак це не завадило провести аналіз спектрів – точні віднесення означених сигналів зроблено за допомогою гомоядерного ефекту Оверхаузера [6].

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. Спектри ЯМР ¹H синтезованих речовин зареєстровано на спектрометрі Bruker AC-300, робоча частота складає 300 МГц, розчинник – ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС.

Метиламід 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (**2a**). Розчин 2,37 г (0,01 моль) етилового естеру **1** в 30 мл етанолу насичують газоподібним метиламіном і залишають при кімнатній температурі на 3–4 год. Після цього реакційну суміш розбавляють холодною водою і підкислюють розведеною (1:1) НСІ до рН≈4,5. Осад метиламіду **2a** відфільтровують, промивають на фільтрі декілька разів холодною водою, сушать. Кристалізують з етанолу.

Етиламід **2b** одержано за аналогічною методикою.

Алкиламіди 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти **2в-р** (загальна методика). До розчину 2,37 г (0,01 моль) етилового естеру **1** в 20 мл етанолу додають 0,011 моль відповідного алкіламіну і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 год (у випадку *ізо*-пропіламіну тривалість реакції збільшують до 6 год). Наступну обробку реакційної суміші та виділення кінцевого продукту

проводять за методикою попереднього досліду.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Вплив синтезованих алкіламідів **2a-р** на сечовивідну функцію нирок вивчали на безпородних білих щурах масою 180–200 г за стандартною методикою [2] при пероральному способі введення (20 мг/кг) та порівняно з гіпотіазидом (40 мг/кг). Реєстрацію діурезу здійснювали через 4 год.

Одержані експериментальні дані (табл. 1) переконливо свідчать про те, що відновлення бензенової частини молекули 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів призводить до практично повної втрати сечогінних властивостей, а в окремих випадках (наприклад октиламід **2m**) – навіть до появи вираженої антидіуретичної дії. Таким чином, є всі підстави стверджувати, що принаймні стосовно впливу на діурез 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолінова та 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолінова молекулярні системи не є біоізостерними.

ВИСНОВКИ. 1. Запропоновано препаративні методики одержання та здійснено синтез серії нових алкіламідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти, будову яких підтверджено спектрами ЯМР ¹H.

2. Вивчення впливу синтезованих речовин на сечовивідну функцію нирок показало, що в цілому після гідрування бензинового фрагмента хінолін-3-карбоксаміди втрачають здатність посилювати діурез.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зефирова О. Н. Об истории возникновения и развития концепции биоизостеризма / О. Н. Зефирова, Н. С. Зефиров // Вестн. Моск. ун-та. – 2002. – **43**, № 4. – С. 251–256. – (Серия “Химия”).
2. Сернов Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура – М.: Медицина, 2000. – С. 103–104.
3. Українець І. В. 4-Гідроксихинолини-2. 121. Синтез и биологические свойства алкиламидов 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3H-пірроло[3,2,1-*i,j*]хінолін-2-карбонової кислоти / І. В. Українець, Н. Л. Березнякова, Е. В. Моспанова // Химия гетероцикл. соединений. – 2007. – № 7. – С. 1015–1022.
4. Devereux M. Quantum Isostere Database: a web-based tool using quantum chemical topology to predict bioisosteric replacements for drug design / M. Devereux, P. L. Popelier, I. M. McLay // J. Chem. Inf. Model. – 2009. – **49**, № 6. – P. 1497–1513.

5. Dihydropyridine neuropeptide Y Y1 receptor antagonists 2. bioisosteric urea replacements / G. S. Poindexter, M. A. Bruce, J. G. Breitenbucher [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – **12**, № 2. – P. 507–521.
6. Gunther H. NMR Spectroscopy: Basis principles, concepts, and applications in Chemistry / H. Gunther. – Chichester : John Wiley and Sons Ltd., 1995. – 602 p.
7. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 2. Modification of fatty acid anilide ACAT inhibitors: bioisosteric replacement of the amide bond / W. H. Roark, B. D. Roth, A. Holmes [et al.] // J. Med. Chem. – 1993. – **36**, № 11. – P. 1662–1668.
8. Investigation of potential bioisosteric replacements for the carboxyl groups of peptidomimetic inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B: identification of a tetrazole-containing inhibitor with cellular activity / C. Liljebriis, S. D. Larsen, D. Ogg [et al.] // J. Med. Chem. – 2002. – **45**, № 9. – P. 1785–1798.
9. King F. D. Medicinal Chemistry: Principles and

Practice / F. D. King. – Cambridge : Royal Society of Chemistry, 2002. – 447 p.

10. Polanski J. A search for new glucophores by isosteric replacement of carboxylic function / J. Polanski, K. Jarzembek, V. Lysiak // Acta Pol. Pharm. – 2000. – Suppl. 57. – P. 80–81.

11. Preparation and evaluation of trisubstituted pyrimidines as phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors. 3-Hydroxyphenol analogues and bioisosteric replacements / J. M. Large, J. E. Torr, F. I. Raynaud [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – **19**, № 2. – P. 836–851.

12. Villar H. O. Computational techniques in fragment based drug discovery / H. O. Villar, M. R. Hansen // Curr. Top. Med. Chem. – 2007. – **7**, № 15. – P. 1509–1513.

13. Wagener M. The quest for bioisosteric replacements / M. Wagener J. P. Lommerse // J. Chem. Inf. Model. – 2006. – **46**, № 2. – P. 677–685.

14. Wassermann A. M. Large-scale exploration of bioisosteric replacements on the basis of matched molecular pairs / A. M. Wassermann, J. Bajorath // Future Med. Chem. – 2011. – **3**, № 4. – P. 425–436.

М. Ю. Голик, И. В. Українець, В. Н. Кравченко, Л. А. Петрушова
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛКИЛАМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Резюме

С целью выявления новых закономерностей связи “структура–диуретическая активность” в ряду амидированных производных хинолин-3-карбоновых кислот осуществлен синтез алкиламида 4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновых кислот. Проведенные биологические испытания показали, что введение алкильных групп в амидный фрагмент с одновременным восстановлением бензольной части молекулы приводит к спаду диуретических свойств хинолин-3-карбоксамидов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биоизостерические перемещения, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды, диуретическая активность.

M. Yu. Holik, I. V. Ukrainets, V. M. Kravchenko, L. O. Petrushova
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

SYNTHESIS AND DIURETIC ACTION OF 4-HYDROXY-2-OXO-1,2,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID ALKYLAMIDES

Summary

To identify new patterns of “structure–diuretic activity” relations among the amidated derivatives of quinoline-3-carboxylic acids the synthesis of 4-hydroxy-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylic acid alkylamides were carried out. The conducted biological tests showed that introduction of alkyl groups into the amide fragment with simultaneous hydrogenation of benzene part of molecule leads to a decrease of diuretic properties of the quinoline-3-carboxamides.

KEY WORDS: bioisosteric replacements, 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxamides, diuretic activity.

Отримано 20.06.11

Адреса для листування: І. В. Українець, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна, e-mail: uiv@kharkov.ua.