

УДК 547.831.9; 615.276; 615.212

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ХИНОЛИН-2-КАРБОКСАМИДОВ****Бояршинов В.Д., Михалев А.И., Юшкова Т.А., Коньшина Т.А., Ухов С.В.,**
ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения России, Пермь, e-mail: perm@pfa.ru

Производные хинолин-2-карбоновой кислоты являются потенциальными биологически активными средствами с различной биологической активностью. В настоящей работе получены замещенные амиды хинолин-2-карбоновой кислоты в реакциях метилового эфира данной кислоты с ариламином при 170–180 °С в этиленгликоле или эквимолекулярных количеств хлорангидрида с ариламином в бензоле в присутствии триэтиламина. Структура полученных соединений установлена данными ЯМР ¹H спектроскопии. Чистота синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии. Определены физико-химические свойства целевых продуктов реакции. В опытах на животных определены противовоспалительная и анальгетическая активности соединений в сравнении с препаратом-эталоном – диклофенаком натрия. Разработанные методики синтеза амидов хинолин-2-карбоновых кислот могут быть использованы в препаративной органической химии для получения потенциально биологически активных веществ хинолинового ряда.

Ключевые слова: хинолин-2-карбоновая кислота, хинолин-2-карбоксамиды, противовоспалительная активность, анальгетическая активность

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY QUINOLINE-2-CARBOXAMIDES**Boyarshinov V.D., Mikhalev A.I., Yushkova T.A., Konshina T.A., Ukhov S.V.**
Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, e-mail: perm@pfa.ru

According to the literature data derivatives of quinoline-2-carboxylic acid include compounds exhibiting a different biological activity. In this work, substituted quinoline-2-carboxylic acid amides were synthesized in good yields by the reaction of the methyl quinoline-2-carboxylate with amines in ethylene glycol at 170–180 °C and quinoline-2-carboxylic (quinaldinic) acid chloride with amines in benzene at 50 °C. The structures of received compounds have been determined on the basic NMR ¹H spectral data. Purity of the synthesized compounds was confirmed by thin layer chromatography data. Physico-chemical properties of the final products were determined. In animal studies, was determined anti-inflammatory and analgesic activity compared to standard drug: diclofenac sodium. Developed technique of synthesis of quinoline -2-carboxylic acids amides can be used in preparative organic chemistry for obtaining bioactive substances potentially quinoline series.

Keywords: quinoline-2-carboxylic acid, quinoline-2-carboxamides, anti-inflammatory, analgesic activity

Актуальной задачей фармацевтической химии является поиск новых биологически активных веществ (БАВ) среди продуктов органического синтеза, а также изучение взаимосвязи структура – активность.

В 2012 году авторами путем микроволнового синтеза с использованием эквимолекулярных количеств фенолового эфира хинолин-2-карбоновой кислоты с замещёнными аминами при выдерживании в течение 1 часа исходных веществ в микроволновой установке при мощности 800 W получены ариламины хинолин-2-карбоновой кислоты с выходами 61–87%. Данные соединения при биологических испытаниях показали противотуберкулезную активность [4, 5].

В ранее проведенных исследованиях нами было выявлено, что амиды пиридин-2-карбоновой кислоты, которые являются структурными аналогами хинолин-2-карбоновой кислоты, обладают

противовоспалительной и анальгетической активностью [2]. Приведенные данные литературы свидетельствуют о том, что поиск биологически активных веществ среди производных хинолин-2-карбоновой кислоты является перспективным.

В продолжение предыдущих исследований и с целью поиска новых биологически активных соединений, обладающих противовоспалительной и анальгетической активностью среди производных хинолин-2-карбоновой кислоты, нами были получены новые амиды данной кислоты.

Целью исследования является разработка новых методик синтеза потенциально биологически активных соединений в ряду амидов хинолин-2-карбоновой кислоты на основе метилового эфира или хлорангидрида хинолин-2-карбоновой кислоты в реакциях с ариламинами и анализ результатов биологических испытаний полученных соединений.

Материалы и методы исследования

Структура полученных соединений подтверждена ЯМР ^1H -спектрами, записанными на спектрометре ЯМР MERCURY-300 фирмы Varian, (300 МГц), в DMSO-d_6 , внутренний стандарт – ГМДС. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе углерод четыреххлористый : ацетон (6 : 2), пятна детектировали парами йода. Данные элементного анализа синтезированных веществ соответствуют вычисленным значениям.

Результаты исследования и их обсуждение

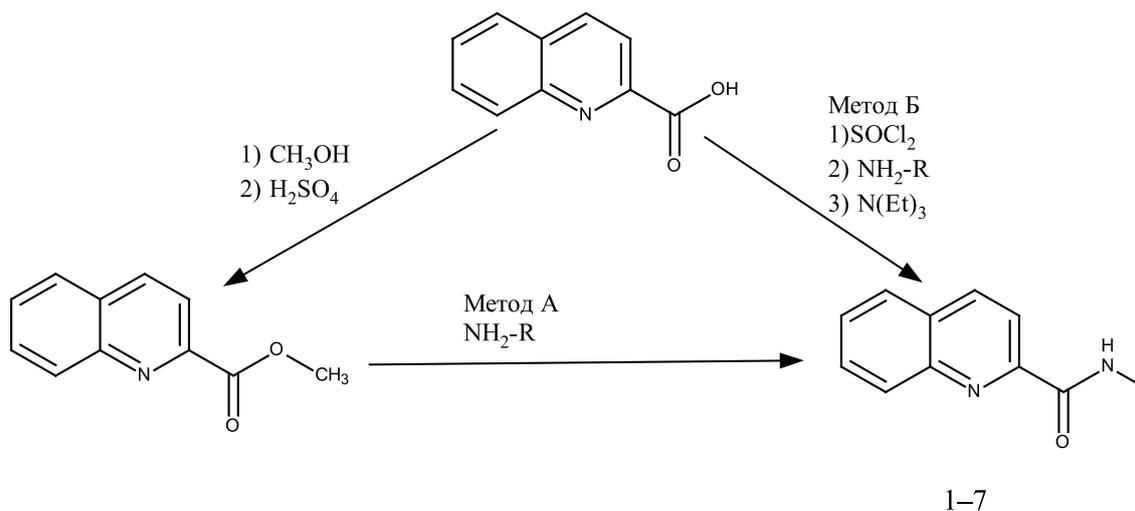
В ходе опытов было установлено, что при нагревании метилового эфира хинолин-2-карбоновой кислоты с ариламином при $170\text{--}180^\circ\text{C}$ в этиленгликоле образуются соответствующие замещённые амиды хинолин-2-карбоновой кислоты (1–7) по методу А. При нагревании эквимолекулярных количеств хлорангирида хинолин-2-карбоновой кислоты с ариламином в бензоле в присутствии триэтиламина по методу Б образуются соответствующие замещённые амиды хинолин-2-карбоновой кислоты (1–7) по схеме:

бавляют (0,01 моль) соответствующего ариламина, 5 мл этиленгликоля и смесь нагревают при $150\text{--}170^\circ\text{C}$ в течение 3 ч. Охлаждают, разбавляют водой, остаток, отфильтровывают и перекристаллизовывают из диоксана. Выходы продуктов реакций составляют 60–80%.

Общая методика получения амидов хинолин-2-карбоновой кислоты (1–7).

Метод Б

К 1,73 г (0,01 моль) хинолин-2-карбоновой кислоты прибавляют 20–30 мл тионилхлорида и нагревают на водяной бане 3 часа. Избыток тионилхлорида отгоняют в вакууме. К охлажденной реакционной массе прибавляют 0,01 моль соответствующего амина, растворенного в 40–50 мл бензола и 3–4 мл триэтиламина. Реакционную массу нагревают на водяной бане в течение 1 часа. Бензол и летучие продукты отгоняют с водяным паром. Остаток обрабатывают 10% раствором NaHCO_3 , отфильтровывают и перекристаллизовывают из диоксана. Выходы продуктов ре-



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{-2,6-Cl-4}$ (1), $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2\text{-2,4}$ (2), $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{Br-3}$ (3), $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-2}$ (4),
 $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-3}$ (5), $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{F-2}$ (6), $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5\text{-4}$ (7)

Полученные соединения (1–7) – это белые кристаллические вещества, нерастворимые в воде и растворимые при нагревании в органических растворителях: диоксане, ДМФА, которые представлены в табл. 1.

Общая методика получения амидов хинолин-2-карбоновой кислоты (1–7).

Метод А

К 1,87 г (0,01 моль) метилового эфира хинолин-2-карбоновой кислоты при-

акций составляют 71–89%. Температуры плавления целевых продуктов реакции полученных по методу А и по методу Б являются идентичными.

Структура полученных соединений 1–7 подтверждена данными ЯМР ^1H - спектров. В спектрах ЯМР ^1H имеются характерные сигналы протонов δ , м.д.: 10,54–10,94 (1 H, с., NH-амид) и группа линий ароматических и гетероциклических протонов в области 7,19–8,67.

Таблица 1

Характеристики замещенных амидов хинолин-2-карбоновой кислоты (1–7)

Соединение	R	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	Выход, % метод А	Выход, % метод Б	Rf*
1	C ₆ H ₂ Br ₂ -2,6-Cl-4	C ₁₆ H ₉ Br ₂ ClN ₂ O	130–131	60	77	0,36
2	C ₆ H ₃ Cl ₂ -2,4	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O	159–160	76	82	0,40
3	C ₆ H ₄ Br-3	C ₁₆ H ₁₁ BrN ₂ O	134–135	80	89	0,82
4	C ₆ H ₄ Cl-2	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O	110–112	72	82	0,70
5	C ₆ H ₄ Cl-3	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O	112–113	76	79	0,82
6	C ₆ H ₄ F-2	C ₁₆ H ₁₁ FN ₂ O	103–104	63	71	0,80
7	C ₆ H ₄ COOC ₂ H ₅ -4	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃	152–153	67	80	0,75

Примечание. *в системе углерод четыреххлористый : ацетон (6: 2).

Биологические исследования

Испытания синтезированных соединений на противовоспалительную и анальгетическую активность проведены согласно методическим указаниям «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [3]. Результаты обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента, эффект считали достоверным при $p \leq 0,05$ [1]. В качестве эталона сравнения биологической активности соединений использован диклофенак натрия (вольтарен).

Противовоспалительная активность (ПВА) соединений (1–6) изучена на бе-

лых 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 дозе 25 мг/кг в виде водной суспензии с твин-80, за один час до моделирования воспаления. Прирост объема воспаленной стопы оценивали онкометрически через 3 и 5 часов после введения флогогенного агента и вычисляли процент торможения отека к контролю. Проведено 8 опытов, в каждой группе было по 5 животных. Полученные результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Противовоспалительная активность амидов хинолин-2-карбоновых кислот (1–6)

Соединение/препарат – эталон	R	ПВА, % торможения отека к контролю после введения каррагенина через		
		Доза, мг/кг	3 ч	5 ч
1	C ₆ H ₄ Br ₂ -2,6-Cl-4	25	33,32*	34,00**
2	C ₆ H ₃ Cl ₂ -2,4	25	46,40** +	55,40*****
3	C ₆ H ₄ Br-3	25	35,99***	1,21*
4	C ₆ H ₄ Cl-2	25	86,48***** +	84,94***** +
5	C ₆ H ₄ Cl-3	25	39,87** +	6,84*
6	C ₆ H ₄ F-2	25	81,26***** +	94,11***** +
Диклофенак натрия	...	25	70,26****	94,86****
Процент прироста объема стопы в контроле	94,73 ± 9,41	70,71 ± 6,22

Примечания: * $p > 0,05$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,02$; **** $p < 0,01$; ***** $p < 0,001$ по сравнению с контролем,

+ $p > 0,05$ по сравнению с диклофенаком натрия.

Таблица 3

Анальгетическая активность амидов хинолин-2-карбоновых кислот (2, 4, 6)

Соединение/препарат – эталон	R	Доза, мг/кг	АА по тесту «уксусные корчи»		
			количество корчей в опыте	количество корчей в контроле	процент уменьшения корчей к контролю
2	C ₆ H ₃ Cl ₂ -2,4	25	16,0 ± 5,9	25,0 ± 2,3	36,0*
4	C ₆ H ₄ Cl-2	25	14,0 ± 6,0	34,8 ± 4,6	59,6* +
6	C ₆ H ₄ F-2	25	12,8 ± 4,5	35,0 ± 2,4	63,6 ** +
Диклофенак натрия	...	25	10,8 ± 3,1	35,0 ± 2,4	69,0 **

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ по сравнению с контролем; + $p > 0,05$ по сравнению с диклофенаком натрия.

Исследования показали, что соединения 2, 4, 6 при внутрибрюшинном пути введения в дозе 25 мг/кг после введения флогогенного агента тормозят развитие отека через 3 часа на 33,32–86,48% и 5 часов на 1,21–94,11%. Противовоспалительный эффект соединений 3, 5 снижается в опытах через 5 часов. Наиболее активными по противовоспалительному действию являются N-(2-хлорфенил)хинолин-2-карбоксамид и N-(2-фторфенил)хинолин-2-карбоксамид (4, 6), которые снижают отек соответственно через 3 часа на 86,48 и 81,26% и через 5 часов на 84,94 и 94,11%, при этом их активность соответствует таковой диклофенака натрия. Наличие хлора или фтора в положении 2 ароматического кольца, соединений 4 и 6 ведет к увеличению противовоспалительной активности в сравнении с другими амидами данного ряда. Для соединений 1, 3, 5 получены недостоверные результаты ПВА.

Анальгетическая активность (АА) соединений (2, 4, 6) и препарата эталона изучена на модели «уксусных корчей» на беспородных белых мышах обоего пола массой 22–24 г. Мышам внутрибрюшинно вводили 0,75% водный раствор уксусной кислоты из расчета 0,1 мл на 10 г массы животного и подсчитывали количество корчей в течение 15 минут. Исследуемые вещества и диклофенак натрия в дозе 25 мг/кг вводили внутрибрюшинно в виде водной суспензии с твин-80 за час до введения уксусной кислоты. 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 данных, приведенных в табл. 3, следует, что наиболее активные соединения (2, 4, 6) вызывают защиту мышей от корчей в пределах 36,0–63,6%. Наличие двух атомов хлора в ароматическом кольце (соед. 2) ведет к снижению анальгетической активности.

Таким образом, результаты исследования показывают, что полученные соединения 2, 4, 6 в опытах на животных обладают противовоспалительной и анальгетической активностью.

Выводы

1. При нагревании метилового эфира или хлорангидрида хинолин-2-карбоновой кислоты с ариламином с хорошими выходами образуются соответствующие хинолин-2-карбоксамиды.

2. Структура полученных соединений подтверждена данными ЯМР ¹H-спектров, а индивидуальность установлена с помощью ТСХ.

3. Фармакологические исследования на животных показали, что некоторые апробированные соединения в дозе 25 мг/кг при внутрибрюшинном введении обладают противовоспалительной и анальгетической активностью, сравнимой с таковой диклофенака натрия.

4. Поиск новых биологически активных соединений в данном ряду является перспективным.

Список литературы

1. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – 2-е изд. – Л.: Медгиз, – 1963. – С. 81–106.

2. Бояршинов В.Д., Михалев А.И., Ухов С.В., Юшкова Т.А., Махмудов Р.Р. Синтез, свойства и биологическая активность амидов пиридин-2-карбоновой кислоты // *Фундаментальные исследования* – 2014. – Часть 3. – № 9. – С. 606–610.

3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

4. Bobal P., Sujan J., Otevrel J., Imramovsky A., Padelkova Z., Jampilek J. Microwave-assisted synthesis of new substituted anilides of quinaldic acid // *Molecules* – 2012. – № 17. – P. 1292–1306.

5. Gonec T., Bobal P., Sujan J., Pesko M., Guo J., Kralova K., Pavlacka L., Vesely L., Kreckova E., Kos J., Coffey A., Kollar P., Imramovsky A., Placek L., Jampilek J. Investigating the spectrum of biological activity of substituted quinoline-2-carboxamides and their isosteres // *Molecules* – 2012. – № 17. – P. 613–644.

References

1. Belenkij M.L., Jelementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo jeffekta, 2-e izd., L.: Medgiz, 1963. pp. 81–106.

2. Bojarshinov V.D., Mihalev A.I., Uhov S.V., Jushkova T.A., Mahmudov R.R. Sintez, svojstva i biologicheskaja

aktivnost amidov piridin-2-karbonovoj kisloty // *Fundamentalnye issledovaniya* 2014. Chast 3. no. 9. pp. 606–610.

3. *Rukovodstvo po jeksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv / pod obshhej red. R.U. Habrieva. Izd. 2-e, pererab. i dop. / – M.: Medicina. 2005. 832 p.*

4. Bobal P., Sujan J., Otevrel J., Imramovsky A., Padelkova Z., Jampilek J. Microwave-assisted synthesis of new substituted anilides of quinaldic acid // *Molecules* 2012. 17. pp. 1292–1306.

5. Gonec T., Bobal P., Sujan J., Pesko M., Guo J., Kralova K., Pavlacka L., Vesely L., Kreckova E., Kos J., Coffey A., Kollar P., Imramovsky A., Placek L., Jampilek J. Investigating the spectrum of biological activity of substituted quinoline-2-carboxamides and their isosteres // *Molecules* 2012. 17. pp. 613–644.

Рецензенты:

Хомов Ю.А., д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической химии ФДПО и ФЗО, ГБОУ ВПО ПГФА Министерства здравоохранения России, г. Пермь;

Игидов Н.М., д.фарм.н., профессор кафедры общей и органической химии, ГБОУ ВПО ПГФА Министерства здравоохранения России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 10.03.2015.