

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА (4-ГИДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-ИЛ)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

И.В.Украинец, Е.В.Моспанова*, Т.В.Алексеева

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv@kharkov.ua

* Институт химических технологий Восточно-украинского национального университета им. Владимира Даля

Ключевые слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолины; гетарилуксусные кислоты; сложные эфиры; рентгеноструктурный анализ; противовоспалительное действие; анальгетическая активность

Продолжая поиск новых эффективных и безопасных средств борьбы с болью в ряду разнообразных производных 4-гидроксихинолин-2-онов, в круг изучаемых нами объектов были вовлечены (4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)уксусная кислота и серия ее сложных алкиловых эфиров. Все фармакологические эксперименты по изучению противовоспалительной и анальгетической активности синтезированных веществ были поставлены на белых мышах с использованием стандартных скрининговых моделей – «карагениновый отек» и «уксуснокислые корчи» соответственно. Выявлены соединения, не уступающие в антиэкссудативном и обезболивающем действии известному нестероидному противовоспалительному средству – диклофенаку. Кроме того, обнаружены важные структурно-биологические закономерности, представляющие интерес для дальнейших поисковых исследований в качестве исходного базиса. С помощью рентгеноструктурного анализа изучены особенности пространственного строения некоторых синтезированных продуктов. Проведен детальный сравнительный анализ рентгендифракционных данных наиболее активных анальгетиков, выявленных среди подвергнутых тестированию веществ – метил-(4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)ацетата и его этильного аналога. Инструментально доказано, что эти два соединения имеют практически идентичное пространственное строение, однотипную систему межмолекулярных водородных связей и одинаковую кристаллическую упаковку. При этом они проявляют обезболивающий эффект приблизительно одного уровня, однако сильно различаются по выраженности оказываемых противовоспалительных свойств. По результатам проведенного комплексного аналитико-биологического исследования сделан вывод о том, что при всей своей безусловной важности кристаллическое строение веществ – это далеко не единственный фактор, оказывающий существенное влияние на их фармакологические свойства.

THE STRUCTURE AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF (4-HYDROXY-1-METHYL-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-3-YL)ACETIC ACID AND ITS ESTERS

I.V.Ukrainets, O.V.Mospanova, T.V.Alexeeva

Key words: 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolines; hetarylacetic acids; complex esters; X-ray diffraction analysis; anti-inflammatory action; analgesic activity

Continuing the search of new effective and safe means for pain relief in the range of different derivatives of 4-hydroxyquinoline-2-ones (4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)acetic acid and series of its alkyl esters have been involved in the objects of our research. All pharmacological experiments in studying the anti-inflammatory and analgesic activity of the compounds synthesized have been carried out in white mice using standard screening models – «carrageenan edema» and «acetic acid writhing», respectively. Compounds that are not inferior to the anti-exudative and analgesic action of the known non-steroidal anti-inflammatory drug Diclofenac have been identified. In addition, the important structural and biological regularities, which are of interest for further research as a starting basis have been found. With the help of X-ray analysis the peculiarities of the spatial structure of some products synthesized have been studied. A detailed comparative analysis of X-ray diffraction data of the most active analgesics identified among the tested substances – methyl (4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl) acetate and its ethyl analogue has been performed. It is instrumentally confirmed that these two compounds have a substantially identical spatial structure, the same type of the intermolecular hydrogen bonds system and the same crystalline packing. However, they exhibit an analgesic effect approximately of the same level, but vary greatly in intensity of their anti-inflammatory properties. According to the results of the comprehensive analytical and biological studies the conclusion has been made that for all its undoubted importance the crystalline structure of substances is not the only factor that has a significant impact on their pharmacological properties.

БУДОВА І БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ (4-ГІДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-ИЛ)ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ЕСТЕРІВ

I.V.Українець, О.В.Моспанова, Т.В.Алексеева

Ключові слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиноліни; гетарилоцтові кислоти; складні естери; рентгеноструктурний аналіз; протизапальна дія; анальгетична активність

Продовжуючи пошук нових ефективних та безпечних засобів боротьби з болем у ряду різноманітних похідних 4-гидроксихінолін-2-онів, до кола досліджуваних об'єктів, нами були залучені (4-гидрокси-1-метил-

2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-іл)оцтова кислота та серія її алкілових естерів. Усі фармакологічні експерименти з вивчення протизапальної та анальгетичної активності синтезованих речовин були поставлені на білих мишах з використанням стандартних скринінгових моделей – «карагеніновий набряк» та «оцтовокислі корчі» відповідно. Виявлені сполуки, що за антиексудативною та знеболюючою дією не поступаються відомому нестероїдному протизапальному засобу – диклофенаку. Крім того, знайдені важливі структурно-біологічні закономірності, що представляють інтерес для подальших пошукових досліджень як вихідний базис. За допомогою рентгеноструктурного аналізу вивчені особливості просторової будови деяких синтезованих продуктів. Проведено детальний порівняльний аналіз рентгенодифракційних даних найбільш активних анальгетиків, виявлених серед підданих тестуванню речовин – метил-(4-гідрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-іл)ацетату та його етильного аналога. Інструментально доведено, що ці дві сполуки мають практично ідентичну просторову будову, однотипну систему міжмолекулярних водневих зв'язків та однакову кристалічну упаковку. При цьому вони проявляють знеболюючий ефект приблизно одного рівня, але сильно відрізняються за виразністю спричинених протизапальних властивостей. За результатами проведеного комплексного аналітико-біологічного дослідження зроблено висновок про те, що при всій своїй безумовній важливості кристалічна будова речовин – це далеко не єдиний фактор, що суттєво впливає на їхні фармакологічні властивості.

Боль и воспаление относятся к наиболее распространенным симптомам, которые сопровождают многочисленные заболевания и патологические состояния. Для устранения этих проявлений в настоящее время широко используются лекарственные препараты из группы нестероидных противовоспалительных средства, среди которых важное место занимают производные арил- и гетарилуксусных кислот – Диклофенак, Ацеклофенак, Индометацин, Клинорил, Этодолак и др. [1, 2]. Принимая во внимание этот факт, а также учитывая высокие анальгетические и противовоспалительные свойства многочисленных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот и их производных [3-9], вовлечение в круг проводимого нами поиска новых эффективных средств борьбы с болью (4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)уксусной кислоты и ее сложных эфиров представляется логичным и закономерным.

Синтез исходной (4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)уксусной кислоты (**1**) осуществлен ацилированием метил-*N*-метилантрацилатата β-метоксикарбонил-пропионилхлоридом с последующей обработкой промежуточного анилада натрия метилатом в метиловом спирте. Образующаяся в процессе этой реакции смесь метиловых эфиров (хинолин-3-ил)уксусной и бензазепин-4-карбоновой кислот при обработке водным раствором КОН подвергается гидролизу и рециклизации в один и тот же конечный продукт – целевую (хинолин-3-ил)уксусную кислоту **1** [10]. Катализируемая кислотами этерификация этого соединения первичными алифатическими спиртами с высокими выходами дает соответствующие

алкил-(4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)ацетаты (**2a-i**), представляющие интерес для фармакологических испытаний (схема).

Тестирование противовоспалительных свойств синтезированных соединений проведено на модели каррагенинового отека у мышей [11], позволяющей судить о влиянии исследуемых веществ на экссудативную фазу острого асептического воспаления. В качестве препарата сравнения использовано классическое нестероидное противовоспалительное средство – диклофенак в дозе 8 мг/кг, соответствующей ED₅₀ этого препарата на данной экспериментальной модели [12]. Изучаемые вещества вводились перорально в виде тонких водных суспензий, стабилизированных твином-80, в эквимолярных диклофенаку дозах и в объемах не более 0,3 мл на 10 г массы животного. Полученные при этом результаты показывают, что исходная (хинолин-3-ил)уксусная кислота **1** в эквимолярной диклофенаку дозе способна снижать величину каррагенинового отека на 23,1% (табл. 1). Несколько более удачно на антиэкссудативных свойствах отразилась этерификация карбоксильной группы. Так, среди изученных эфиров **2a-i** обнаружены вещества примерно одного уровня активности с диклофенаком, причем переход от соединений с нормальными *O*-алкильными цепями к производным *изо*-строения приводит к почти полной утрате противовоспалительного эффекта.

А вот для анальгетических свойств (хинолин-3-ил)уксусной кислоты **1** и ее сложных эфиров **2a-i** эта структурно-биологическая закономерность уже не характерна. Хотя и здесь большинство эфиров оказалось гораздо активнее исход-

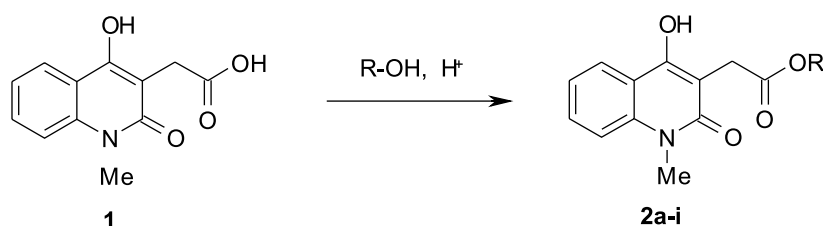


Таблица 1

Биологические свойства (хинолин-3-ил)уксусной кислоты **1** и ее сложных эфиров **2a-i**

Соединение	R	Противовоспалительная активность (снижение отека, %)	Анальгетическая активность (уменьшение количества «уксуснокислых корчей», %)
1	–	23.1	28.5
2a	Me	12.7	64.2
2b	Et	45.5	54.4
2c	All	52.5	24.1
2d	Pr	20.4	33.9
2e	<i>i</i> -Pr	3.1	39.3
2f	Bu	46.2	50.2
2g	<i>i</i> -Bu	27.3	50.2
2h	C ₅ H ₁₁	44.5	35.9
2i	<i>i</i> -C ₅ H ₁₁	9.6	22.1
Диклофенак (8 мг/кг)		49.8	–
Диклофенак (5 мг/кг)		–	51.6

ной кислоты. В экспериментах использована классическая модель «уксуснокислых корчей» [11]. Испытуемые вещества вводились перорально в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80 в дозе 5 мг/кг, соответствующей ED₅₀ диклофенака [12].

Рентгеноструктурное исследование пространственного строения самого мощного анальгетика из представленной группы сложных эфиров – метилхинолинилацетата **2a** позволило установить, что хинолоновое ядро в молекуле этого соединения не вполне планарно: торсионный угол C(1)–N(1)–C(9)–C(8) составляет -5.8(2)° (рис. 1, табл. 2, 3). При этом возникает укороченный внутримолекулярный контакт Н(5)...О(2) 2,40 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [13] 2,46 Å). Метоксикарбонильный фрагмент заместителя при атоме С(8) расположен ортогонально плоскости бицикла и несколько развернут относительно связи С(8)–С(10) [торсионные углы C(7)–C(8)–C(10)–C(11) 93,9(1)° и C(8)–C(10)–C(11)–O(3) -19,7(2)°]. Метильная группа этого фрагмента находится в *ар*-кон-

формации относительно связи С(10)–С(11) [торсионный угол C(12)–O(4)–C(11)–C(10) составляет 178,3(1)°].

Между атомами метильной группы при атоме N(1), соседней карбонильной группой C(9)–O(1) и атомом водорода в *peri*-положении бензольной части хинолонового кольца обнаружено достаточно сильное отталкивание, о чем свидетельствуют укороченные внутримолекулярные контакты Н(2)...С(13) 2,53 Å (2,87 Å), Н(2)...Н(13с) 2,27 Å (2,34 Å), Н(13с)...С(2) 2,74 Å (2,87 Å) и Н(13а)...О(1) 2,24 Å (2,46 Å).

В кристалле молекулы метилового эфира (4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)уксусной кислоты (**2a**) образуются бесконечные зигзагообразные цепочки (рис. 2) вдоль кристаллографического направления [0 0 1] за счет межмолекулярной водородной связи O(2)–Н...O(1)' (x, 0,5 – y, 0,5 + z) Н...О 1,76 Å, О–Н...О 160°. Образование этой водородной связи, по-видимому, обуславливает удлинение связи С(9)–O(1) до 1,251(1) Å по сравнению с ее средним значением [14] 1,210 Å.

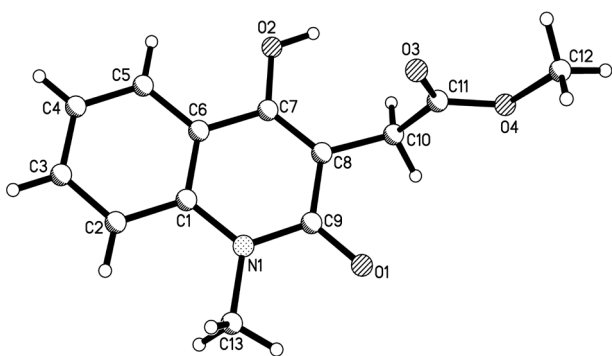


Рис. 1. Строение молекулы метилхинолинилацетата **2a** с нумерацией атомов.

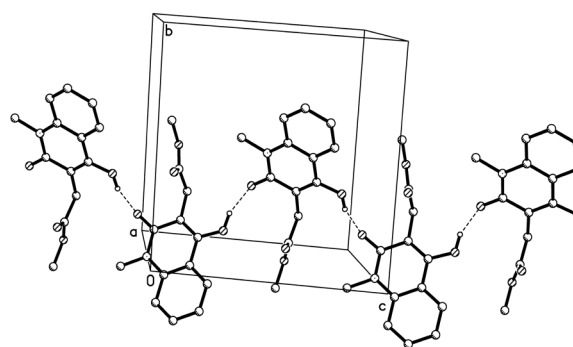


Рис. 2. Бесконечные цепочки, образованные в кристалле молекулами метилхинолинилацетата **2a**. Пунктирными линиями обозначены межмолекулярные водородные связи.

Таблица 2

Длины связей (Å) в структуре метилхинолинилацетата **2a**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N(1)-C(9)	1.375(2)	N(1)-C(1)	1.394(2)
N(1)-C(13)	1.465(2)	O(1)-C(9)	1.251(1)
O(2)-C(7)	1.345(1)	O(3)-C(11)	1.196(1)
O(4)-C(11)	1.335(1)	O(4)-C(12)	1.438(2)
C(1)-C(6)	1.400(2)	C(1)-C(2)	1.402(2)
C(2)-C(3)	1.377(2)	C(3)-C(4)	1.379(2)
C(4)-C(5)	1.366(2)	C(5)-C(6)	1.405(2)
C(6)-C(7)	1.433(2)	C(7)-C(8)	1.357(2)
C(8)-C(9)	1.437(2)	C(8)-C(10)	1.502(2)
C(10)-C(11)	1.498(2)		

Также в кристалле обнаружена система межмолекулярных С–Н...π водородных связей: C(12)–H(12a)...C(5)' (*x*, 0,5 - *y*, -0,5 + *z*) Н...π 2,78 Å, С–Н...π 172°; C(13)–H(13a)...C(11)' (*x*, 0,5 - *y*, -0,5 + *z*) Н...π 2,84 Å, С–Н...π 138° и C(13)–H(13b)...C(5)' (-*x*, 1 - *y*, 1 - *z*) Н...π 2,81 Å, С–Н...π 148°.

Сравнительный анализ рентгенодифракционных данных метилхинолинилацетата **2a** и его изученного ранее этильного аналога **2b** [15] обнаруживает удивительное сходство не только особенностей пространственного строения этих соединений, но и их кристаллической упаковки. В связи с этим и с учетом описанных ранее примеров существенного влияния кристаллического строения 4-гидроксихинолин-2-онов на их биологическую активность [16–18] близкие анальгетические свойства метил-(4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)ацетата (**2a**) и его этильного аналога **2b** представляются вполне закономерными. Вместе с тем, значительные различия в оказываемом этими веществами противовоспалительном действии служат убедительным доказательством того, что кристаллическое строение хоть и важный, но далеко не единственный фактор, влияющий на фармакологические свойства субстанции.

Экспериментальная часть

Подробные методики получения, физико-химические и спектральные характеристики (4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)уксусной кислоты (**1**) и ее сложных эфиров **2a-i** приведены в работе [10].

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы метилхинолинилацетата **2a** моноклинные (метиловый спирт), при 20°C *a* = 9,079(1), *b* = 11,490(1), *c* = 11,407(1) Å, β = 105,27(1)°, *V* = 1147,9(3) Å³, *M_r* = 247,24, *Z* = 4, пространственная группа P2₁/c, *d_{выч}* = 1,431 г/см³, μ(МоК_α) = 0,107 мм⁻¹, F(000) = 520. Параметры элементарной ячейки и интенсивности

Таблица 3

Валентные углы (град.) в структуре метилхинолинилацетата **2a**

Валентный угол	ω, град.	Валентный угол	ω, град.
C(9)-N(1)-C(1)	122.2(1)	C(9)-N(1)-C(13)	117.9(1)
C(1)-N(1)-C(13)	119.9(1)	C(11)-O(4)-C(12)	116.5(1)
N(1)-C(1)-C(6)	119.3(1)	N(1)-C(1)-C(2)	121.6(1)
C(6)-C(1)-C(2)	119.1(1)	C(3)-C(2)-C(1)	119.9(1)
C(2)-C(3)-C(4)	121.1(1)	C(5)-C(4)-C(3)	119.9(1)
C(4)-C(5)-C(6)	120.7(1)	C(1)-C(6)-C(5)	119.4(1)
C(1)-C(6)-C(7)	118.7(1)	C(5)-C(6)-C(7)	121.9(1)
O(2)-C(7)-C(8)	125.3(1)	O(2)-C(7)-C(6)	113.6(1)
C(8)-C(7)-C(6)	121.2(1)	C(7)-C(8)-C(9)	119.8(1)
C(7)-C(8)-C(10)	124.2(1)	C(9)-C(8)-C(10)	116.1(1)
O(1)-C(9)-N(1)	119.5(1)	O(1)-C(9)-C(8)	121.8(1)
N(1)-C(9)-C(8)	118.7(1)	C(11)-C(10)-C(8)	114.0(1)
O(3)-C(11)-O(4)	124.1(1)	O(3)-C(11)-C(10)	125.9(1)
O(4)-C(11)-C(10)	110.0(1)		

11982 отражений (3335 независимых, *R_{int}* = 0,031) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (МоК_α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω-сканирование, 2θ_{макс} = 60°).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [19]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели «наездника» с *U_{изо}* = *n U_{эkv}* (*n* = 1,5 для метильных и гидроксильной групп и *n* = 1,2 для остальных атомов водорода). Атом водорода, участвующий в образовании водородной связи, уточнен изотропно. Структура уточнена по *F²* полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до *wR₂* = 0.082 по 3295 отражениям (*R₁* = 0,035 по 1454 отражениям с *F* > 4σ(*F*), *S* = 0,723). Межатомные расстояния и валентные углы приведены в табл. 2 и 3 соответственно.

Полная кристаллографическая информация о структуре метилового эфира (4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)уксусной кислоты (**2a**) приведена в работе [20].

Выводы

1. Изучены противовоспалительная и анальгетическая активность (4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)уксусной кислоты и серии ее сложных эфиров.

2. Экспериментально доказано, что имея практически идентичные пространственное строение, систему межмолекулярных водородных связей и кристаллическую упаковку, некоторые из алкил-(4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)ацетатов могут довольно сильно различаться в биологических свойствах.

Литература

1. Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D. *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications of the most relevant APIs; 5th Revised edition.* – Stuttgart: Thieme, 2008. – 1800 p.
2. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* – М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2008. – 1206 с.
3. Collin X., Robert J.M., Duflos M. et al. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 53, №3. – P. 417-423.
4. Ukrainets I.V., Davidenko A.A., Mospanova E.V. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2010. – Vol. 46, №5. – P. 559-568.
5. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Davidenko A.A., Shishkina S.V. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2010. – Vol. 46, №9. – P. 1084-1095.
6. Ukrainets I.V., Bezv O.V., Mospanova E.V. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2012. – Vol. 48, №2. – P. 320-326.
7. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Andreeva X.V., Sim G. // *Int. J. Pharm. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 1, №3. – P. 34-40.
8. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Andreeva K.V., Kravchenko V.N. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2012. – Vol. 48, №12. – P. 1809-1816. – DOI: 10.1007/s10593-013-1213-5
9. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Andreeva K.V. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 49, №6. – P. 867-871.
10. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Davidenko A.A. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2010. – Vol. 46, №8. – P. 947-956.
11. Vogel H.G. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays.* – Berlin: Springer; 2008. – 2071 p.
12. Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либерман С.С. *Лекарственная терапия воспалительного процесса.* – М.: Медицина, 1988. – С. 60-63.
13. Зефиоров Ю.В. // *Кристаллография.* – 1997. – Т. 42, №5. – С. 936-958.
14. Burgi H.-B., Dunitz J.D. *Structure correlation.* – Weinheim: VCH, 1994. – Vol. 2. – P. 741-784.
15. Ukrainets I.V., Shishkina S.V., Shishkin O.V. et al. // *Acta Crystallogr. Sect. E.* – 2009. – Vol. E65. – P. o968.
16. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Davidenko A.A., Shishkina S.V. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2010. – Vol. 46, №11. – P. 1371-1379.
17. Українець І.В., Моспанова О.В., Гриневич Л.О., Колісник О.В. // *Медична хімія.* – 2010. – Т. 12, №2 (43). – С. 68-72.
18. Українець І.В., Моспанова Е.В., Баумер В.Н. // *ЖОФХ.* – 2012. – Т. 10, вып. 1 (37). – С. 66-71.
19. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr., Sect. A.* – 2008. – Vol. A64. – P. 112-122.
20. Shishkina S.V., Shishkin O.V., Ukrainets I.V., Mospanova E.V. // *Acta Crystallogr. Sect. E.* – 2010. – Vol. E66. – P. o3195.

Надійшла до редакції 12.06.2013 р.