

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ՕՐԳԱՆԱԿԱՆ ԵՎ ԴԵՂԱԳՈՐԾԱԿԱՆ ՔԻՄԻԱՅԻ ԳԻՏԱՏԵԽՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԿԵՆՏՐՈՆ

ԻՄԱՆ ՍԱԲԱԽԻ

**ՊՈԼԻԶԻՂՐՈՔԻՆՈԼԻԿՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ ՑՕԳ-2
ԻԶՈՖԵՐՄԵՆՏԻ ՍԵԼԵԿՏԻՎ ԱՐԳԵԼԱԿԻՉՆԵՐԻ ԴԻԶԱՅՆ ԵՎ ՄԻՆԹԵԶ**

Բ.00.10 – «Կենսորգանական քիմիա» մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

Ս Ե Ղ Մ Ա Գ Ի Դ

ԵՐԵՎԱՆ - 2015

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

#

ИМАН САБАХИ

ДИЗАЙН И СИНТЕЗ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ЦОГ-2
ИЗОФЕРМЕНТА НА ОСНОВЕ ПОЛИГИДРОХИНОЛИНОВ

#

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности 02.00.10 – «Биоорганическая химия»

ЕРЕВАН - 2015

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում

Գիտական ղեկավար՝

ՀՀ ԳԱԱ թղթ.-անդամ, քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Վ.Օ. Թովուզյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

քիմ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր

Ա.Փ. Ենգոյան

քիմ. գիտ. . դոկտոր

Ա.Բ.Մարկոսյան

Առաջատար կազմակերպություն՝

ՀՀ ԳԱԱ “Հայկենսատեխնոլոգիա”ԳԱԿ

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2015 թ. դեկտեմբերի 18-ին ժամը 15⁰⁰-ի ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնում գործող ՀՀ ԲՈՀ-ի Օրգանական քիմիայի 010 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0014, ք. Երևան, Ազատության պող. 26):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ՀՀ ԳԱԱ ՕԴԲ ԳՏԿ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2015 թ. նոյեմբերի 18-ին:

Մասնագիտական խորհրդի գիտնական

քարտուղար, ք.գ.թ.

Գ.Մ. Մակարյան

Тема диссертации утверждена в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА

Научный руководитель:

Член-корр. НАН РА, доктор хим. наук, профессор

В.О.Топузян

#

Официальные оппоненты:

доктор хим. наук, профессор

А.П. Енгоян

доктор хим. наук

А.И. Маркосян#

#

Ведущая организация:

НТИ «Армбиотехнология» НАН РА

#

Защита диссертации состоится 18-го декабря 2015 г. в 15⁰⁰ часов на заседании Специализированного совета ВАК 010 по органической химии, действующего в Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА (0014, г. Ереван, пр. Азатутян, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НТИ ОФХ НАН РА.

Автореферат разослан 18-го ноября 2015 г.

Ученый секретарь

специализированного совета, к.х.н.

Г.М. Макарян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Одним из основных задач химии физиологически активных веществ является создание малотоксичных и высокоэффективных соединений, обладающих биологической активностью. Известно, что более 10 % применяемых лекарственных препаратов в своей структуре содержат пиридиновый остаток. Наряду с пиридинсодержащими соединениями, с точки зрения физиологической активности, большой интерес представляют также соединения, содержащие 1,4-дигидропиридиновый остаток. Последние привлекают исследователей как класс органических соединений с широким спектром биологической активности, а также как высокоэффективные ключевые основания для создания новых аналогов с заданными биологическими свойствами. Согласно литературным данным, к настоящему времени среди соединений содержащих 1,4-дигидропиридиновый остаток найдены вещества, которые либо проявляют способность блокировать каналы кальция либо обладают антигипертензивными, антиангинальными, противоопухолевыми, противовоспалительными, антитуберкулезными, а также анальгезирующими свойствами.

С другой стороны известно, что селективные ингибиторы изофермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) являются основным классом лекарственных препаратов, используемых при медикаментозном лечении ревматических заболеваний. Согласно литературным данным, к 20 годам жизни каждый второй житель России болеет тем или иным ревматическим заболеванием, а к 65 годам этот показатель достигает 100 %. По литературным данным, например, на Украине остеоартритом страдает 2,2 %, а ревматоидным артритом 0,4 % населения. Однако лекарственные препараты, применяемые сегодня для лечения ревматических заболеваний, обладают рядом серьезных побочных действий (осложнения со стороны органов желудочно-кишечного тракта). Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) селективно действующего на ЦОГ-2 могут привести к усилению повышения свертываемости крови, а следовательно, и к увеличению риска развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта. Поэтому в последние годы фармацевты стараются разработать новые НПВС, которые сохраняя эффективность действия должны быть более безопасны.

Исходя из вышесказанного, изыскание новых препаратов обладающих избирательными ингибирующими свойствами по отношению к ЦОГ-2 изоферменту является актуальным.

Цель работы. Изучение возможности применения реакции Ганча для синтеза заданных структур – 7,7-диметил-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-5(1H)-ов, содержащих сульфонилметильную группу и исследование их ингибиторных свойств по отношению к циклооксигеназным ферментам (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) с целью выявления их селективности к ЦОГ-2.

Научная новизна. Впервые с использованием модифицированной реакции Ганча – исходя из соответствующих халконов осуществлен синтез трех рядов соединений 7,7-диметил-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-5(1H)-ов – 7,8-дигидро-7,7-диметил-4-[(4-метил-сульфонил)фенил]-2-арилхинолин-5-(1H,4H,6H)-онов, их региоизомеров, а также алкиловых и арилалкиловых эфиров 1,4,5,6,7,8-гексагидро-7,7-диметил-2-арил-4-[(4-метилсульфонил)фенил]-5-оксахинолин-3-карбоновых кислот. Проведен анализ данных ингибирующих свойств синтезированных соединений с эталонным препаратом – целекоксибом. Изучена связь между химической структурой и ингибирующими свойствами по отношению как к ЦОГ-1, так и к ЦОГ-2 изоферментов.

Осуществлен молекулярный докинг в активный центр циклооксигеназы-2 сравнительно эффективных ингибиторов этого фермента.

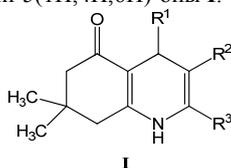
Практическая ценность. Разработаны простые по исполнению методы синтеза 7,7-диметил-4,6,7,8-тетрагидрохиолин-5(1H)-ов, которые позволяют получить соединения с заданной комбинацией заместителей и могут быть применены в синтетической органической химии. Найдены некоторые закономерности связи между химической структурой и ингибирующими свойствами по отношению к изомерным формам циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые могут быть использованы при создании новых лекарственных средств для лечения ревматических заболеваний.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 4-х статьях.

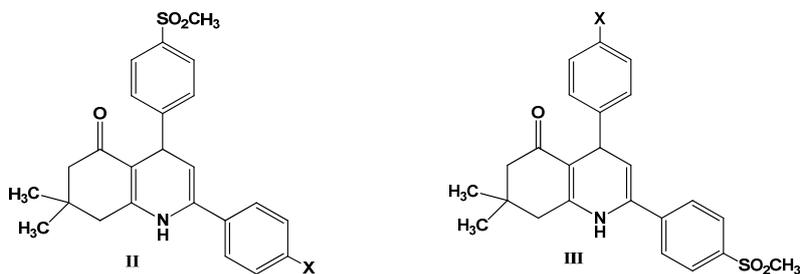
Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 116 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, 19-и таблиц и 12-х рисунков, списка цитируемой литературы (197 библиографических ссылок).

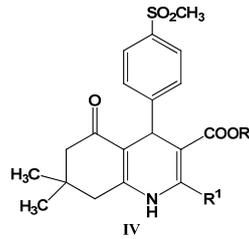
СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Производные 1,4-дигидропиридина проявляют широкий спектр биологической активности. Исходя из этого, с целью создания новых антагонистов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 ферментов, нами выбраны соединения, содержащие 1,4-дигидропиридиновый остаток, конденсированный с функционально замещенным циклогексановым циклом – 8-дигидро-7,7-диметилхиолин-5(1H,4H,6H)-оны **I**.

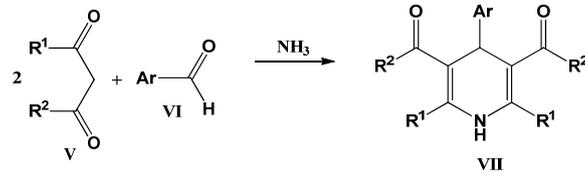


Согласно литературным данным, введение в молекулу остатка сульфокислоты повышает антагонистические свойства соединения по отношению к ферменту циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). В связи с этим нами был планирован синтез таких полигидрохиолинов, которые в молекуле содержали бы метилсульфонильную группу (**II-IV**).

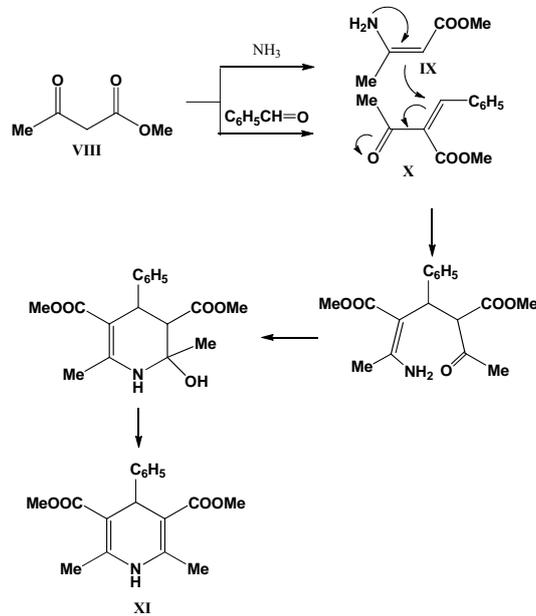




Для синтеза целевых соединений **II-IV** выбрана реакция Ганча. Отметим, что эта реакция является трехкомпонентной и протекает взаимодействием двух эквивалентов дикарбонильного соединения **V** с альдегидом **VI** в присутствии аммиака и приводит к производным 1,4-дигидропиридина **VII**.



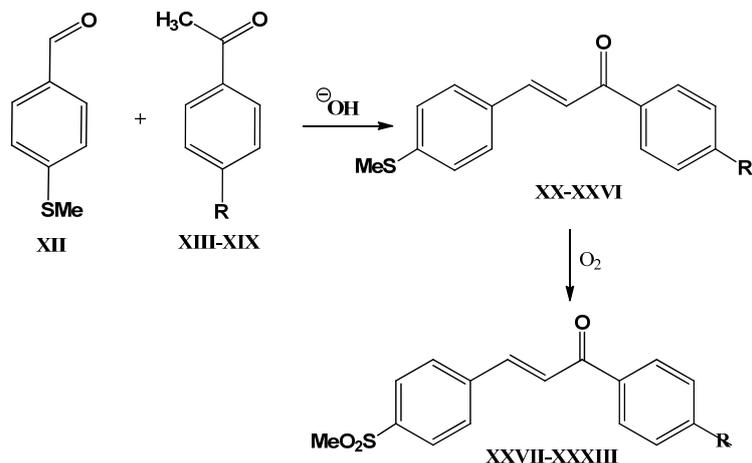
Данные о механизме реакции Ганча в литературе были получены на примере взаимодействия ацетоуксусного эфира **VIII**, бензальдегида и аммиака. Согласно полученным данным, интермедиатами этого процесса являются продукты взаимодействия эфира **VIII** с аммиаком (аминокрононовый эфир **IX**) и с бензальдегидом (халкон **X**).



Исходя из этого синтез целевых соединений **II-IV** осуществлен с применением соответствующего халкона. Такой подход дает возможность однозначно ввести в нужное положение целевых молекул нужный заместитель, как, например, метилсульфонильную группу.

1. Синтез 7,8-дигидро-7,7-диметил-4-(4-метилсульфонилфенил)-2-арилхинолин-5-(1H,4H,6H)-онов

1-(4-Метилтиофенил)-3-(4-замещенный фенил)-2-пропен-1-оны **XX-XXVI** синтезированы конденсацией Клайзена-Шмидта, взаимодействием 4-метилтиобензальдегида (**XII**) с 4-замещенными ацетофенонами **XIII-XIX** в присутствии едкого натра в среде метанола.



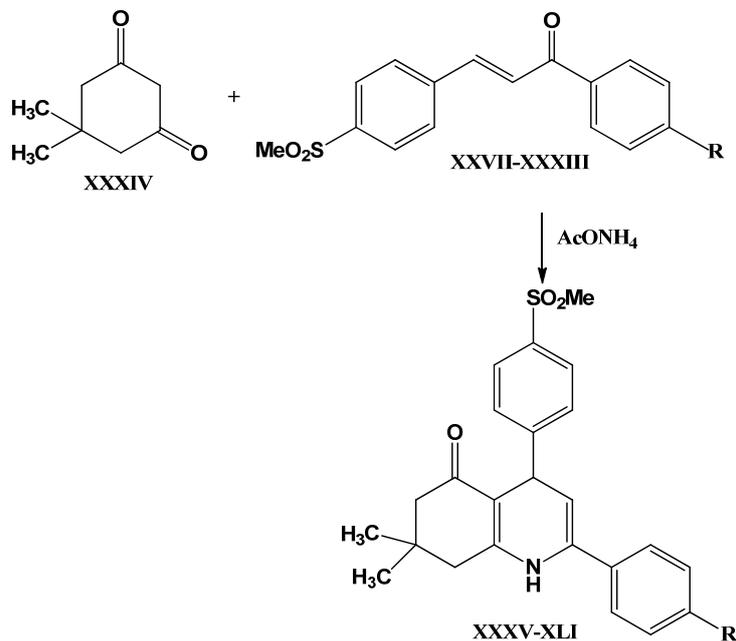
XX, XXVII R= H; **XXI, XXVIII** R= Me; **XXII, XXIX** R= OMe; **XXIII, XXX** R=F; **XXIV, XXXI** R= Cl; **XXV, XXXII** R= Br; **XXVI, XXXIII** R= NO₂.

Полученные таким образом халконы **XX-XXVI** окислением оксоном ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) превращены в соответствующие метилсульфонильные производные **XXVII-XXXIII**.

Согласно данным ЯМР H^1 спектров все синтезированные халконы имеют *транс*-конфигурацию.

Халконы **XXVII-XXXIII** применялись для синтеза 7,8-дигидро-7,7-диметил-4-(4-метилсульфонилфенил)-2-арилхинолин-5-(1H,4H,6H)-онов **XXXV-XLI**. При этом взаимодействие 5,5-диметил-1,3-циклогександиона (димедона **XXXIV**) с халконами был осуществлен при кипячении в метаноле в присутствии ацетата аммония в течение 12 ч. Нужно отметить, что электроноакцепторные заместители в *n*-положении бензольного кольца при C-3 углеродном атоме 1-(4-метилсульфонилфенил)-3-(4-замещенных фенил)-2-пропен-1-онов способствуют протеканию реакции. Так, в случае

1-(4-метилсульфонилфенил)-3-(4-нитрофенил)-2-пропен-1-она (XXXIII) реакция начинается уже при комнатной температуре (контроль по ТСХ) и кипячение реакционной смеси в течение 12 ч приводит к образованию целевого продукта XLI с выходом 93%, в то время как реакция с 1-(4-метилсульфонилфенил)-3-толил-2-пропен-1-оном (XXVIII) в условиях кипячения в течение 12 ч приводит лишь к 48 %-ному выходу целевого полигидрохинолина XXXVI.



XXXV R= H; XXXVI R= Me; XXXVII R= OMe; XXXVIII R= F; XXXIX R= Cl; XL R= Br; XLI R= NO₂.

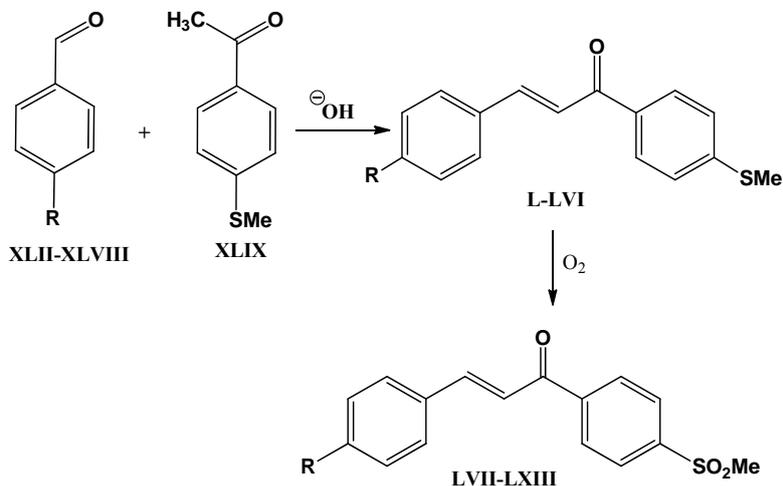
В ИК спектрах соединений XXXV-XLI присутствуют полосы поглощения при 1400 и 1600 см⁻¹, обусловленные валентными колебаниями C=C связи, SO₂ группы – при 1150 и 1300 см⁻¹, C=O группы – при 1654-1685 см⁻¹ и NH группы – при 3028-3356 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H соединений XXXV-XLI, кроме сигналов ароматических протонов, присутствуют два синглетных сигнала протонов двух метильных групп в положении 7 гетероцикла при 1,05-1,07 и 1,15-1,17 м.д., дублетный сигнал метинового протона в положении 4 пиридинового кольца при 4,87-4,91 м.д., дублетный сигнал водородного атома в положении 3 того же кольца при 5,15-5,39 м.д., сигнал протона NH группы в положении 1 гетероцикла при 5,77-5,98 м.д., а также синглетный сигнал протонов SO₂CH₃ группы при 3,03-3,05 м.д.

В масс-спектрах этих же соединений присутствуют пики молекулярных ионов.

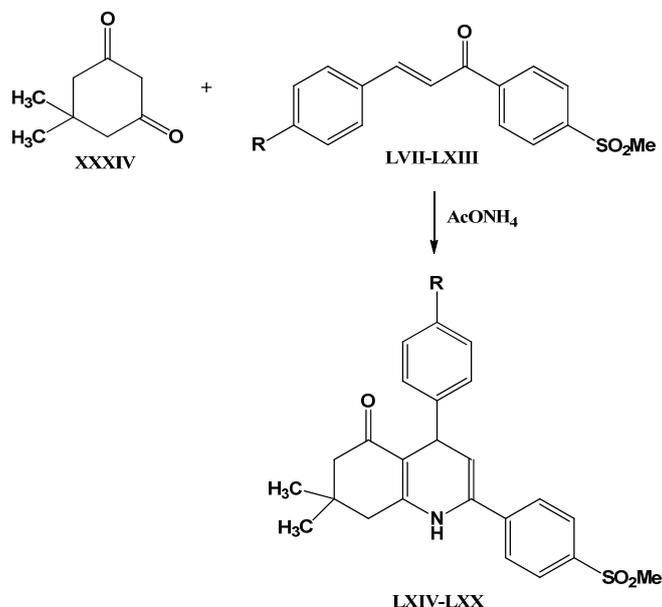
2. Синтез 7,8-дигидро-7,7-диметил-4-(4-замещенныхфенил)-2-(4-метилсульфонилфенил)хинолин-5-(1H,4H,6H)-онов

Синтез региоизомеров вышеприведенных полигидрохинолинов осуществлен исходя из халконов **LVII-LXIII**. Последние синтезированы окислением оксоном соответствующих метилтиофенильных аналогов **L-LVI**. Халконы **L-LVI** были получены взаимодействием *n*-замещенных бензальдегидов **XLII-XLVIII** с 4-метилтиоацетофеноном (**XLIX**) в присутствии щелочи.



L, LVII R= H; **LI, LVIII** R=Me; **LII, LIX** R= OMe; **LIII, LX** R= F; **LIV, LXI** R=Cl; **LV, LXII** R= Br; **LVI, LXIII** R= NO₂.

Региоизомерные 4-[7,7-диметил-5-оксо-4-(замещенный фенил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-2-ил]фенилметансульфонаты **LXIV-CXX** синтезированы взаимодействием димедона **XXXIV** с соответствующими халконами **LVII-LXIII** в среде метанола. В этом случае также в качестве донора аммиака был использован ацетат аммония. Согласно полученным данным, на выход образующихся полигидрохинолинов **LXIV-LXX** оказывает влияние характер заместителя в ароматическом кольце халкона (**R**) – электроакцепторные заместители (**R**= Cl, Br, F, NO₂) способствуют повышению выходов целевых продуктов.



LXIV R=H; **LXV** R= Me; **LXVI** R=OMe; **LXVII** R= Cl; **LXVIII** R= Br; **LXIX** R= F;
LXX R= NO₂.

В ИК спектрах полученных соединений **LXIV-LXX** присутствуют полосы поглощений при 1400 и 1600 см⁻¹ обусловленные валентными колебаниями C=C связи, SO₂ группы – при 1150 и 1300 см⁻¹, C=O группы – при 1661-1669 см⁻¹ и NH группы – при 3198-3390 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H синтезированных соединений **LXIV-LXX**, кроме сигналов ароматических протонов, присутствуют два синглетных сигнала протонов двух метильных групп в положении 7 гетероцикла при 0,98-1,08 и 1,06-1,15 м.д., два дублетных сигнала протонов в положениях 3 и 4 пиридинового кольца при 4,66-4,86 м.д. и 4,69-5,44 м.д., сигнал протона NH группы в положении 1 гетероцикла при 5,27-5,88 м.д., а также синглетный сигнал протонов SO₂CH₃ группы при 3,01-3,08 м.д.

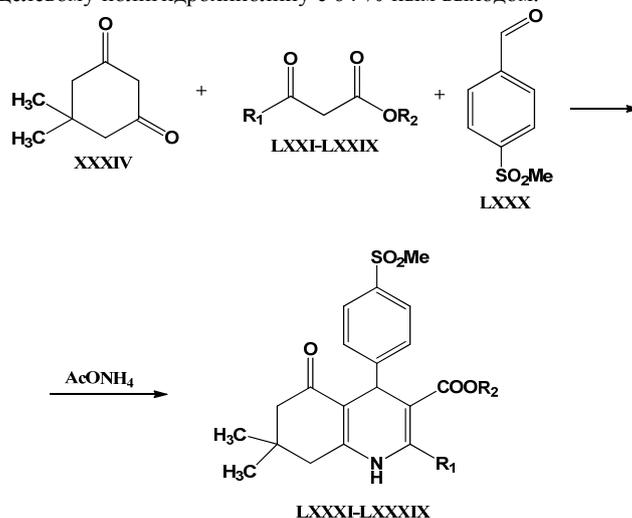
В масс-спектрах соединений **LXIV-LXX** присутствуют пики молекулярных ионов.

3. Синтез алкиловых и арилалкиловых эфиров 2-замещенных 7,7-диметил-4-[4-(метилсульфонил)фенил]-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновых кислот

Синтез следующего ряда полигидрохинолинов – алкиловых и арилалкиловых эфиров 2-замещенных 7,7-диметил-4-[4-(метилсульфонил)фенил]-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновых кислот **LXXXI-LXXXIX** был осуществлен

взаимодействием димедона (XXXIV), диоксо соединений LXXI-LXXIX и 4-(метилсульфонил)бензальдегида (LXXX) в среде метанола. В качестве донора аммиака использован ацетат аммония.

Выходы синтезированных таким образом полигидрохинолинов LXXXI-LXXXIX высокие и составляют 54-96 %. Относительно низкие выходы (54 %) получены при использовании в качестве диоксо соединения метиловых эфиров 3-оксоизогептановой (LXXV) и 3-оксогептановой (LXXVII) кислот, а также при применении амида монометилового эфира малоновой кислоты (LXXII) реакция с которым приводит к целевому полигидрохинолину с 64 %-ным выходом.



LXXI, LXXXI $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$. LXXII, LXXXII $R_1 = \text{NH}_2$, $R_2 = \text{CH}_3$. LXXIII, LXXXIII $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$. LXXIV, LXXXIV $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$. LXXV, LXXXV $R_1 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $R_2 = \text{CH}_3$. LXXVI, LXXXVI $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{CH}_3$. LXXVII, LXXXVII $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$. LXXVIII, LXXXVIII $R_1 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$. LXXIX, LXXXIX $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$.

В ИК спектрах полученных соединений LXXXI-LXXXIX присутствуют полосы поглощений, обусловленные валентными колебаниями C=C связи при 1400 и 1600 cm^{-1} , SO_2 группы – при 1150 и 1300 cm^{-1} , C=O группы в 5-ом положении гетероцикла при 1657-1697 cm^{-1} , карбонила сложноэфирной группы при 1705-1715 cm^{-1} и NH группы – при 3305-3359 cm^{-1} .

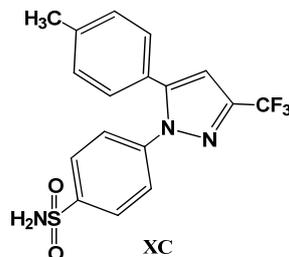
В спектрах ЯМР ^1H соединений LXXXI-LXXXIX, кроме сигналов ароматических протонов и алкильных протонов сложноэфирных групп, а также заместителей в положении 2 гетероцикла, присутствуют два синглетных сигнала протонов двух метильных групп в положении 7 гетероцикла при 0,88-0,99 м.д. и 1,04-1,14 м.д., два дублетных сигнала протонов в положениях 6 и 8 пиридинового кольца при 2,12-2,32 м.д. и 2,20-2,42 м.д., синглетный сигнал протонов метильной группы SO_2CH_3 при 2,96-3,07 м.д., а также два синглетных сигнала в положении 4 и сигнал

протона NH группы находящегося в положении 1 гетероцикла при 5,10-5,28 м.д. и 4,81-7,09 м.д. соответственно.

В масс-спектрах соединений **LXXXI-LXXXIX** присутствуют пики молекулярных ионов.

4. Исследование ингибирующих свойств производных полигидрохинолинов по отношению к изоферментам ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Исследованы ингибирующие свойства синтезированных трех рядов полигидрохинолина по отношению к обоим изоформам фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Полученные данные обобщены в табл. 1 и 2. Для сравнения выбран препарат целекоксиб (**XC**), известный как селективный ингибитор ЦОГ-2 изофермента.



Для всех соединений определяли значения $IC_{50\%}$ – концентрация испытуемого вещества, ингибирующая фермент на 50%. Определены также индексы селективности (IS), исходя из соотношения $IC_{50\%}$ ЦОГ-2 / $IC_{50\%}$ ЦОГ-1.

Согласно данным табл. 1 и 2, все изученные вещества (**XXXV-XLI**, **LXIV-LXX** и **LXXXI-LXXXIX**) являются ингибиторами обоих изоферментов циклооксигеназы. Кроме того, они в основном проявляют специфичность по отношению к изоферменту ЦОГ-2. Исключением является только 7,8-дигидро-7,7-диметил-4-(4-(метилсульфонилфенил)-2-(4-нитрофенил)хинолин-5-(1H,4H,6H)-он (**XLI**), индекс селективности которого меньше единицы (табл.1).

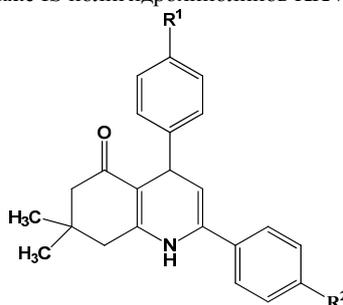
Данные табл. 1 показывают, что в случае изофермента ЦОГ-1 синтезированные соединения по ингибирующим свойствам превосходят контрольный препарат целекоксиб до 9,7 раза и среди них самым активным является 7,8-дигидро-7,7-диметил-2-(4-метилсульфонил)-4-*n*-толилхинолин-5-(1H,4H,6H)-он (**LXV**). В случае же изофермента ЦОГ-2 синтезированные вещества по ингибирующим свойствам уступают целекоксиму. Сравнение данных, приведенных в табл.1 показывает, что местоположение метилсульфонилфенильной группы в гетероцикле (2 или 4) почти не влияет на ингибирующую активность по отношению к ЦОГ-1 изофермента (ср. данные соединений **XVII-XXXIII** с **LXIV-LXX**). Тот же эффект наблюдается при сравнении данных по ингибированию ЦОГ-2 изофермента. Очевидно также, что на ингибирующие свойства влияет характер заместителей в *n*-положении ароматического кольца (H, Me, OMe, F, Cl, Br и NO₂).

Так, как видно из данных приведенных в табл.1, электронодонорные заместители (Me, OMe) способствуют ингибирующим свойствам соединений, осо-

бенно по отношению к ЦОГ-2 изофермента (ср. соединения **LXIV-LXVI**). Из полигидрохинолинов **XXVII-XXXII** и **LXIV-LXX** сравнительно большую специфичность (IS = 97,6) по отношению к изоферменту ЦОГ-2 проявляет 7,8-дигидро-7,7-диметил-2-(4-метилсульфонилфенил)хинолин-5-(1H,4H, 6H)-он (**LXVI**).

Таблица 1

Данные IC_{50%}, (M), а также IS полигидрохинолинов **XXVII-XXXIII** и **LXIV-LXX**



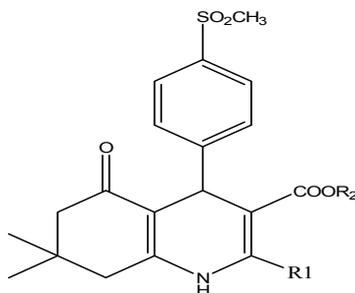
Соединение	R ₁	R ₂	IC _{50%} , M		Индекс Селективности (IS)
			ЦОГ-1	ЦОГ-2	
XXVII	SO ₂ Me	H	3,6	1,16	3,1
XXVIII	SO ₂ Me	Me	2,9	1,30	2,2
XXIX	SO ₂ Me	OMe	18,7	0,3	62,3
XXX	SO ₂ Me	F	14,2	1,0	14,2
XXXI	SO ₂ Me	Cl	21,6	6,9	3,1
XXXII	SO ₂ Me	Br	17,9	13,2	1,3
XXXIII	SO ₂ Me	NO ₂	18,6	24,9	0,7
LXIV	H	SO ₂ Me	2,6	0,8	3,3
LXV	Me	SO ₂ Me	2,5	0,45	5,6
LXVI	OMe	SO ₂ Me	16,6	0,17	97,6
LXVII	F	SO ₂ Me	12,9	0,3	43
LXVIII	Cl	SO ₂ Me	18,7	4,9	3,8
LXIX	Br	SO ₂ Me	20,9	10,1	2,1
LXX	NO ₂	SO ₂ Me	17,6	16,6	1,1
Целекоксиб			24,3	0,06	405

При сравнении данных по ингибированию изофермента циклооксигеназы третьего ряда синтезированных соединений **LXXXI-LXXXIX** (табл. 2) становится очевидным, что структурные изменения в алкильных заместителях (Me, Et, *изо*-Pr или *трет*-Bu) в положении 2 гетероцикла (R¹) и сложноэфирной группы (R²) незначительно влияют на искомую активность как в случае ЦОГ-1, так и ЦОГ-2 изоферментов (ср. данные табл.2 соединения **LXXXI, LXXXIV-LXXXVIII**). Однако,

введение заместителей в указанные положения ароматического кольца уменьшает ингибирующие свойства соединений **LXXXIII**, **LXXXIX**. Этот эффект более существенно проявляется в случае ЦОГ-2 изофермента.

Таблица 2

Данные $IC_{50\%}$, (M), а также ИС полигидрохинолинов **LXXXI-LXXXIX**



Соединение	R ¹	R ²	IC _{50%} , M		Индекс Селективности (ИС)
			ЦОГ-1	ЦОГ-2	
LXXXI	CH ₃	CH ₃	30,2	0,48	62,9
LXXXII	H ₂ N	CH ₃	31,0	0,44	70,4
LXXXIII	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	22,9	<100	-
LXXXIV	CH ₃	C(CH ₃) ₃	25,5	0,40	63,7
LXXXV	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	27,6	0,62	43,1
LXXXVI	C ₂ H ₅	CH ₃	30,7	0,59	52,1
LXXXVII	CH ₃	C ₂ H ₅	27,6	0,3	92,0
LXXXVIII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	25,2	1,38	18,2
LXXXIX	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	46,1	<100	-
Целекоксиб			24,3	0,06	405

Данные табл. 2 показывают также, что синтезированные соединения **LXXXI-LXXXIX** по ингибирующим свойствам в случае ЦОГ-1 изофермента почти не уступают контрольному препарату целекоксибу. Однако, по отношению к ЦОГ-2 изоферменту, эти вещества по ингибирующим свойствам уступают целекоксибу в 5-23 раза. Несмотря на это, все синтезированные соединения этого ряда проявляют специфичность к изоферменту ЦОГ-2. Среди них сравнительно эффективным является этиловый эфир 1,4,5,6,7,8-гексагидро-2,7,7-триметил-4-(4-метилсульфонилфенил)-5-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (**LXXXVII**), который по индексу селективности уступает контрольному препарату в 4,4 раза.

Таким образом, связь структура-активность *in vitro* исследования ингибирующих свойств синтезированных соединений показывает, что гексагидрохинолиновый остаток является хорошим носителем для создания селективных ингибиторов ЦОГ-2 изофермента.

5. Молекулярный докинг соединений с сравнительно высоким селективным индексом

С целью выяснения способа взаимодействия сравнительно селективных из синтезированных лигандов (**LXVI**, **LXXXVII**), исследованы модели их молекулярного докинга с изоферментом ЦОГ-2.

Молекулярное моделирование 7,8-дигидро-2-(4-метоксифенил)-7,7-диметил-(4-метилсульфонилфенил)хинолин-5-(1*H*,4*H*,6*H*)-она (**LXVI**) докированный с активным центром ЦОГ-2 изофермента (рис.1) показывает, что SO₂Me заместитель в положении 2 фенильного кольца гексагидрохинолина ориентирован на второй карман изофермента. Один из кислородных атомов указанной группы образует водородную связь с амино группой гуанидинового остатка Arg 513 (расстояние 3,1 Å), тогда как другой атом кислорода SO₂Me-группы находится вблизи NH-группы имидазольного остатка His 90 (расстояние 3,0 Å).

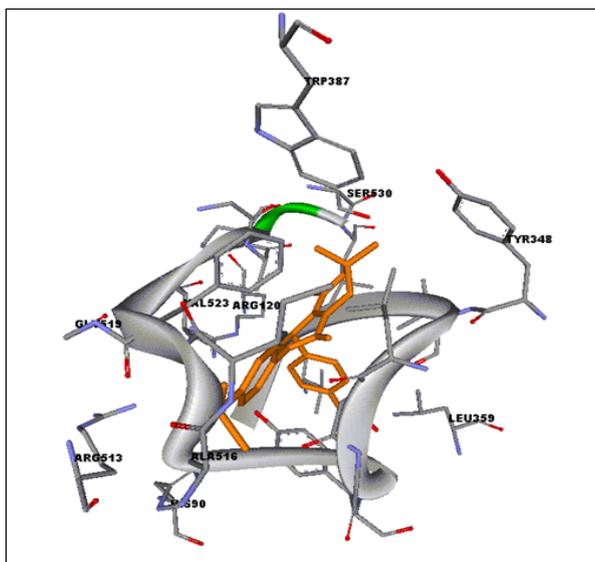


Рис. 1. Модель молекулярного докинга 7,8-дигидро-2-(4-метоксифенил)-7,7-диметил-(4-(метилсульфонилфенил)хинолин-5-(1*H*,4*H*,6*H*)-она (**LXVI**) (оранж) в активном центре изофермента ЦОГ-2. Атомы водорода аминокислотных остатков удалены с целью упрощения рисунка.

Кроме того, NH-группа гексагидрохинолинового цикла лиганда **LXVI** находится поблизости к карбонильной группе Val 349 (расстояние 3,9 Å). Результаты докинга (рис. 1) показывают также, что карбонильная группа 5-оксогексагидрохино-

линового остатка соединения **LXVI**, через водородную связь взаимодействует с остатком Arg 120 активного центра ЦОГ-2 изофермента (расстояние 3,0 Å).

Полученные нами результаты докинга лиганда **LXVI** с изоферментом ЦОГ-2 совпадают с литературными данными, где отмечается, что нестероидные противовоспалительные средства специфически и обратимо связываются с Arg 120 активного центра изофермента, блокируя циклооксигеназную активность.

Для моделирования молекулярного докинга с активным центром изофермента ЦОГ-2 из ряда гексагидрохиолин-3-карбоновых кислот был выбран этиловый эфир 1,4,5,6,7,8-гексагидро-2,7,7-триметил-4-[4-(метилсульфонил)фенил]-5-оксохиолин-3-карбоновой кислоты (**LXXXVII**). Полученные данные представленные на рис. 2, свидетельствуют о том, что SO₂Me группа соединения **LXXXVII** находится глубоко внутри активного центра изофермента ЦОГ-2 и образует водородные связи с Arg 513 (расстояние 5,8 Å) и His 90 (расстояние 3,1 Å).

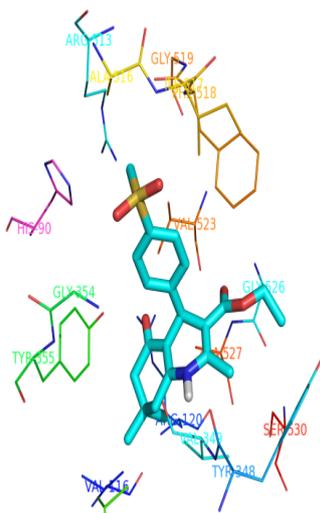


Рис. 2. Модель молекулярного докинга этилового эфира 1,4,5,6,7,8-гексагидро-2,7,7-триметил-4-[4-(метилсульфонил)фенил]-5-оксохиолин-3-карбоновой кислоты (**LXXXVII**) (синий) в активном центре изофермента ЦОГ-2. Атомы водорода аминокислотных остатков удалены с целью упрощения рисунка.

Кроме этого, в случае лиганда **LXXXVII** также наблюдается взаимодействие NH-группы 1,4-дигидропиридинового остатка с карбонильной группой Val 349 (расстояние 2,8 Å). С другой стороны, карбонильная группа эфирного остатка в положении 3 гетероцикла связывается с Arg 120 (расстояние 3,9 Å) через водородную связь.

Изучение молекулярного докинга совместно с экспериментальными данными, полученными при *in vitro* исследованиях, показывает, что выбранное нами гексагидрохиолиновое основание в сочетании с метилсульфонилфенильной группой обладает фармакофорными свойствами по отношению к изоферменту ЦОГ-2 и вполне

может служить основой при конструировании селективных ингибиторов этого фермента.

ВЫВОДЫ

1. Показана применимость реакции Ганча для синтеза полигидрохинолинов исходя из дизамещенных халконов, что позволяет однозначно ввести необходимый заместитель в нужное положение целевых молекул.
2. Найдено, что синтезированные полигидрохинолины проявляют ингибирующие свойства по отношению к ЦОГ-1 и ЦОГ-2 изоферментам.
3. Установлено, что все синтезированные вещества, в основном, проявляют селективность по отношению к ЦОГ-2 изомерменту.
4. Найдены некоторые закономерности связи между химической структурой и ингибирующими свойствами синтезированных полигидрохинолинов.
5. На основании молекулярного докинга определены особенности комплексообразования сравнительно высокоселективных лигандов с ЦОГ-2 изоферментом.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

1. Sabakhi I. Exploring and comparing the methods of synthesis dihydropyridin compounds. Life sci. J., 2013, v.10, No 1, p.245-252.
2. Sabakhi I. Study and comparison catalysts that use in producing 1,4-dihydropyridine derivatives compounds. Life sci. j., 2013, v.10, No 1, p.594-599.
3. Zarghi A., Sabakhi I., Topuzyan V., Hajimahdi Z., Daraie B. Design, synthesis and biological evaluation of 5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline derivatives as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Iran. J. Pharm. Res., 2014, v.13, p.61-69.
4. Sabakhi I., Topuzyan V., Hajimahdi Z., Daraie B. Arefia H., Zarghi A. Design, Synthesis and Biological Evaluation of new 1,4-Dihydropyridine (DHP) Derivatives as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. Iran. J. Pharm. Res., 2015, v.14, p. 1087-1093.

ԻՄԱՆ ՍԱԲԱԽԻ

ՊՈԼԻԶԻԴՐՈՔԻՆՈԼԻՆՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ ՑՕԳ-2 ԻԶՈՖԵՐՄԵՆՏԻ ՍԵԼԵԿՏԻՎ ԱՐԳԵԼԱԿԻՉՆԵՐԻ ԴԻԶԱՅՆ ԵՎ ՍԻՆԹԵԶ

Ամփոփագիր

Ելնելով գրականության սովյալներից նախագծվել են ցիկլոօքսիգենազայի երկու իզոֆերմենտների (ՑՕԳ-1 և ՑՕԳ-2) ինհիբիտորներ, հիմնված պոլի-հիդրոքսիմոլիսային համակարգի վրա: Նախատեսվել է երեք շարքի՝ 7,8-դիհիդրո-7,7-դիմեթիլ-4-(4-մեթիլսուլֆոնիլֆենիլ)-2-արիլիմոլին-5-(1H,4H,6H)-ոնների, դրանց ռեգիոիզոմեր հանդիսացող 7,8-դիհիդրո-7,7-դիմեթիլ-4-(4-տեղակալված ֆենիլ)-2-(4-մեթիլսուլֆոնիլֆենիլ)արիլիմոլին-5-(1H,4H,6H)-ոնների ինչպես նաև 2-տեղակալված 7,7-դիմեթիլ-4-(4-մեթիլսուլֆոնիլֆենիլ)-5-օքսո-1,4,5,6,7,8-հեքսա-հիդրոքսիմոլին կարբոնաթթուների էսթերների շարքի միացությունների սինթեզ, որոնց մոլեկուլում, որպես պարտադիր պայման, անհրաժեշտ է ունենալ մեթիլ-սուլֆոնիլ խումբը:

Նպատակային միացությունների ստացման համար օգտագործվել է դի-հիդրոպիրիդինների սինթեզի Հանչի մոդիֆիկացված եղանակը: Այս դեպքում սինթեզն իրականացվել է ելնելով (E)-3-(4-տեղակալված ֆենիլ)-1-(4-մեթիլ-սուլֆոնիլֆենիլ)պրոպ-2-են-1-ոններից կամ դրանց ռեգիոիզոմեր (E)-1-(4-տեղակալված ֆենիլ)-1-(4-մեթիլսուլֆոնիլֆենիլ)պրոպ-2-են-1-ոններից: Նման մոտեցումը հնարավորություն է տվել նպատակային միացություններում մեթիլսուլֆոնիլային խումբը մտցնելու պոլիհիդրոքսիմոլինի 2- կամ 4-դիրքում գտնվող արոմատիկ օդակներ: Նշված խալկոնների սինթեզն իրականացվել է օքսոնով՝ համապատասխան մեթիլթիոտեղակալված միացությունների օքսիդացմամբ:

7,8-Դիհիդրո-7,7-դիմեթիլ-4-(4-մեթիլսուլֆոնիլֆենիլ)-2-արիլիմոլին-5-(1H,4H,6H)-ոնների և դրանց ռեգիոիզոմերների սինթեզն իրականացվել է վերոհիշյալ խալկոնները փոխազդեցության մեջ դնելով դիմեդոնի հետ՝ ամոնիումի ագետատի ներկայությամբ էթանոլի միջավայրում: Պարզվել է, որ էլեկտրոբացասական տեղալիչներ պարունակող խալկոնների դեպքում նպատակային պոլիհիդրոքսիմոլինների էլքերը համեմատաբար բարձր են:

Նախատեսված միացությունների երրորդ շարքի սինթեզն իրականացվել է ելնելով դիմեդոնի, մի շարք դիկարբոնիլային միացությունների (ացետիլքացախաթթվի մեթիլ-, էթիլ-, բենզիլ- և էթ-բուրիլէսթերներ, մալոնաթթվի մոնոամիդի մեթիլէսթեր, 3-օքսոպենտանաթթվի մեթիլէսթեր, 4-մեթիլ-3-օքսոպենտանաթթվի մեթիլէսթեր և 3-օքսո-3-ֆենիլպրոպիոնաթթվի էթիլէսթեր) և 4-մեթանսուլֆոնիլբենզալդեհիդի փոխազդեցությունից ամոնիումի ագետատի ներկայությամբ

մեթանոլի միջավայրում: Այս ճանապարհով սինթեզված 2-տեղակալված 7,7-դիմեթիլ-4-(4-մեթիլսուլֆոնիլֆենիլ)-5-օքսո-1,4,5,6,7,8-հեքսահիդրոքինոլին-3-կարբոնաթթուների ալկիլ և արիլալկիլ էսթերների էլքերը կազմել են 54-96 %: Համեմատաբար ցածր էլքեր (54 %) ստացվել են, երբ որպես դիկարբոնիլային միացություններ օգտագործվել են 3-օքսոհեպտանային և 3-օքսոհեպտանային թթուների մեթիլ էսթերները:

Սինթեզված բոլոր միացությունների կառուցվածքը հաստատվել է ֆիզիկո-քիմիական ժամանակակից մեթոդներով (ԻՄ, ՄՄՌ Ի¹, ՄՄ):

Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների՝ ՑՕԳ-1 ու ՑՕԳ-2 իզոմերներին հանդեպ ընկճող հատկությունները: Որպես ստանդարտ ընտրված է հայտնի պրեպարատ ցելեկոկսիբը: Ստացված արդյունքների վերլուծությունը հնարավորություն է տվել գտնել քիմիական կառուցվածքի և ընկճող հատկությունների միջև կապի մի շարք օրինաչափություններ: Մասնավորապես պարզվել է, որ սինթեզված բոլոր միացությունները ցուցաբերում են ընտրողականություն ՑՈԳ-2 իզոմերների հանդեպ: Պարզվել է նաև, որ դրանք ՑՕԳ-1 իզոմերների նկատմամբ իրենց ընկճող հատկություններով հիմնականում գերազանցում են համեմատական դեղամիջոց ցելեկոկսիբը: Սինթեզված առաջին երկու շարքերի ՑՕԳ-1 և ՑՕԳ-2 իզոմերների ընկճող հատկությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ մեթիլսուլֆոնիլ խմբի տեղադրումը (հետերոցիկլային մնացորդի 2- կամ 4-դիրքերի արմատիկ օղակում) էական ազդեցություն չի ցուցաբերում նյութի ակտիվության վրա: Պարզվել է նաև, որ էլեկտրոնոդոնոր տեղակալիչները (Me, OMe) նպաստում են նյութերի հակացիկլոօքսիդենագային հատկության դրսևորմանը:

Սինթեզված երրորդ շարքի նյութերի in vitro հակացիկլոօքսիդենագային հատկությունների ուսումնասիրությունից պարզվել է, որ էսթերային խմբում ալկիլային մնացորդի կառուցվածքի փոփոխությունը փոքր ազդեցություն է ունենում նյութերի ընկճող հատկությունների վրա: Մինչդեռ նույն տեղում արմատիկ օղակի մուտքը զգալի նվազեցնում է նյութի ընկճող հատկությունը՝ հատկապես ՑՕԳ-2 իզոմերների հանդեպ:

ՑՕԳ-2 իզոմերների հանդեպ համեմատաբար բարձր ընտրողականությամբ են օժտված 7,8-դիհիդրո-7,7-դիմեթիլ-2-(4-մեթիլսուլֆոնիլ)-4-տոլիլխինոլին-5-(1H,4H,6H)-ոնը և 1,4,5,6,7,8-հեքսահիդրո-2,7,7-տրիմեթիլ-4-(4-մեթիլսուլֆոնիլֆենիլ)-5-օքսոխինոլին-3-կարբոնաթթվի էթիլ էսթերը:

Իրականացվել է ՑՕԳ-2 իզոմերների հանդեպ համեմատաբար բարձր ընտրողականություն ցուցաբերող երկու միացությունների մոլեկուլային դոկինգը, որի արդյունքում բացահայտվել են նշված իզոմերների հետ դրանց կոմպլեքսագոյացման որոշ առանձնահատկությունները:

DESIGN AND SYNTHESIS OF COX-2- ISOENZYME'S
SELECTIVE INHIBITORS BASED ON
POLYHYDROQUINOLINES

Summary

Proceeding from literature data, two isoenzyme (COX-1 and COX-2) inhibitors of cyclooxygenase have been designed, based on polyhydroquinoline system. Three rows of 7,8-dihydro-7,7-dimethyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-arylquinolin-5-(1H,4H,6H)-ones were intended, their regioisomeric 7,8-dihydro-7,7-dimethyl--4-(4-substituted phenyl)-2-(4-(methylsulfonylphenyl)arylquinolin-5(1*H*,4*H*,6*H*)-one, as well as 2-substituted 7,7-dimethyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline carbonic acid esters synthesised of kind of combinations, in their molecule, as a mandatory condition, it is necessary to have the methylsulfonyl group.

To obtain targeted compounds the modified method of Hantzsch's dihydropyridin synthesis is used. In this case the synthesis was implemented based on (E)-3-(4-substituted phenyl)-1-(4-methylsulfonylphenyl)prop-2-en-1-one or their regioisomeric (E)-1-(4-substituted phenyl)-1-(4-methylsulfonylphenyl)prop-2-en-1-ones. Such approach enables within targeted compounds to insert the methylsulfonyl group into the polyhydroquinoline 2- or 4-aromatic cycles. The Chalcon synthesis mentioned is implemented with oxo with oxidation of corresponding methylthio substituted compounds.

7,8-Dihydro-7,7-dimethyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-2-arylquinolin-5-(1H,4H,6H)-ones and their regioisomeric synthesis is implemented with interacting the above mentioned chalcones with dimedone by the presence of ammonium acetate within Ethanol media. It turned out that in case of chalcones containing electronegative substituents, the yields of targeted polyhydroquinolines are comparatively higher.

The third row synthesis of the planned compounds is implemented based on dimedone, a number of dicarbonyl compounds acetoacetic acid methyl, ethyl, benzyl and *tert*-butyl esters, amide of monomethyl malonic ester, 3-oxoheptanoic ethyl esters) and the interaction of 4-methylsulfonylbenzaldehyde at the presence of ammonium acetate within methanol media. In this way, the yields of the synthesized 2-substituted 7,7-dimethyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylic acid alkyl and arylalkyl esters are 54-96%. Comparatively low yields (54%) were obtained, when 3-oxoisheptanoic and 3-oxoheptanoic methyl esters were used as dicarbonyl compounds.

The structures of all synthesized compounds are verified by physico-chemical modern methods (IR, ¹H NMR and mass-spectra).

The depressing features of synthesized compounds against COX-1 and COX-2 have been investigated.

As a standard the known preparation Celecoxib has been selected. The study of the obtained results provided the possibility to find a number of relating patterns between the

chemical structure and depressing features. Especially it was found that the all synthesized compounds show selectivity towards COX-2 enzyme. It was also revealed that with their depressing features towards COX-1 enzyme, they basically exceed the comparative medicine Celecoxib. The study of the depressing features of synthesized first two rows of COX-1 and COX-2 enzymes has shown that the installation of methylsulfonyl group (heterocycle residue 2 or in 4 positions aromatic ring) does not show significant effect over the activity of the substance. It was also found that electron donating substituents (Me, OMe) promote the reveal of anticyclooxygenase feature of the substance.

By synthesized third row and in vitro anticyclooxygenase features was clarified that in the esters group the change of the residue structure has small effect on the depressing features of substances. While the insertion of aromatic ring at the same place significantly lowers the depressing feature of the substance especially towards the COX-2 enzyme.

Towards COX-2 enzyme, comparatively higher selectivity have 7,8-dihydro-7,7-dimethyl-2-(4-methylsulfonyl)-4-tolylquinoline-5-(1H,4H,6H)-one **1** 1,4,5,6,7,8-hexahydro-2,7,7-trimethyl-4-(4-methylsulfonylphenyl)-5-oxoquinoline-3-carbonyl ethyl ester.

Docking of two compounds with comparatively higher selectivity towards COX-2 enzyme was implemented, the result of which revealed some complexation characteristics with the mentioned enzymes.