

УДК 547.833

## СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 3-ЦІАНОХІНОЛІНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНО АКТИВНИХ ІНГІБІТОРІВ ПРОТЕЇНКІНАЗ.

Хомутник Я.Я., Онисько М.Ю., Лендел В.Г.

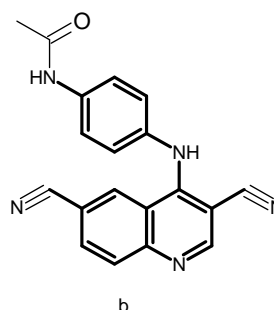
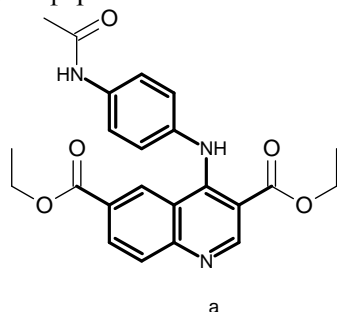
Ужгородський національний університет, м. Ужгород, вул. О. Фединця, 53/1,

Хімія біологічно активних речовин в останні декілька років вийшла на перспективно новий рівень. Завдяки застосуванню молекулярного докінгу, квантово-хімічних розрахунків в нових програмах досягнуто високої точності при прогнозуванні біологічної активності методом віртуального скринінгу.

Одні з найперспективніших цілей для даних пошуків є препарати для лікування раку, які являються інгібіторами протеїнкіназ, зокрема, казеїнкінази 2 (СК-2), важливого фактору при клітинній поліферації. Для даних цілей створені бази даних протеїнів [PBD-protein data bank] ([www.pbd.org](http://www.pbd.org)) де можна знайти розраховані образи молекул ферментів. Як інгібітори

досліджувалися декілька перспективних структур [1, 2], серед яких активними виявилися 3-ціано і 3-карбетокси заміщені хіноліни.

В роботі [2] описані результати віртуального скринінгу для карбетокси похідних хіноліну, з наступною перевіркою активності *in vitro*. Найбільш активними виявилися симетричні 3,6-дикарбетокси хіноліни. Зокрема найвищу інгібуючу здатність проявив *N*{4-[(3,6-дикарбетоксихінолін-4-іл)аміно]феніл}ацетамід (а). Вказано також, що найбільший вклад в ліганд-субстрат взаємодію дає хіноліновий фрагмент, який виділений у структурах **a** і **b**.

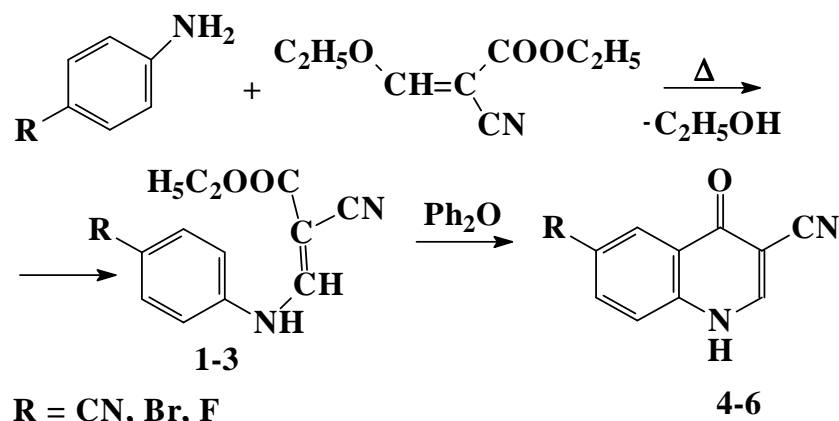


В патенті [3-6] проводилася перевірка деяких 3-ціанхінолінів з результатом високої ефективності інгібуння протеїнкіназ. Об'єднавши вихідні дані різних літературних джерел було вирішено синтезувати аналог (а) замінивши карбетокси-групи на ціаногрупи отримавши симетричний 3,6-диціанохінолін (b).

Паралельно проводився синтез 6-галогено-3-ціанхінолінів які також проявляють високу інгібуючу активність. Для цього було розроблено та удосконалено

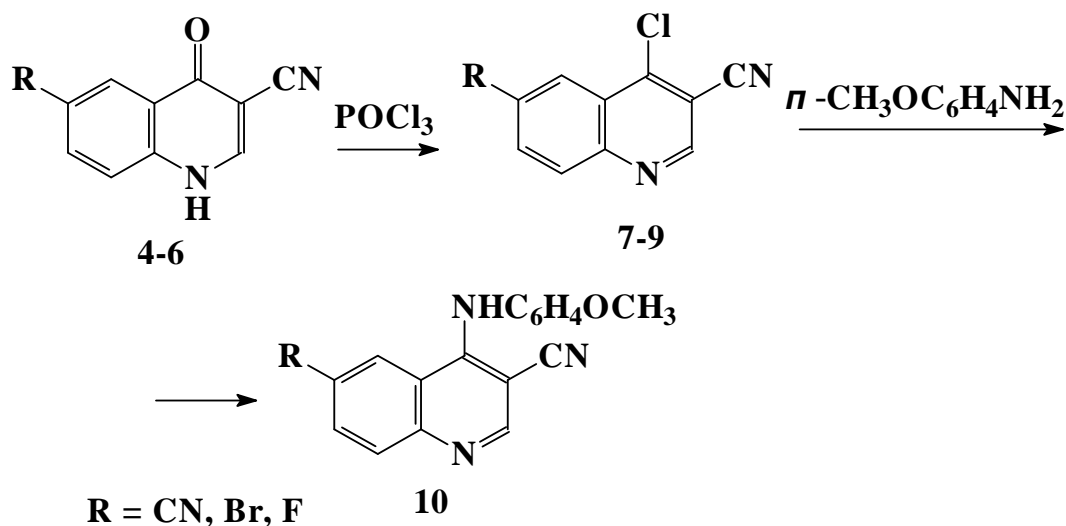
синтези вихідних речовин для комбінаторних синтезів. Основну увагу в синтезі акцентувалося на отриманні білдинг блоків (7, 8, 9), з яких методами комбінаторного синтезу легко отримуються бібліотеки сполук, необхідні для перевірки біологічної активності.

Синтез сполук проводився за видозміненою реакцією Гоулда-Джобса [7], модифікованою для використання етил-2-ціано-3-етоксиакрилату.



Для досягнення максимальної компліментарності із зв'язувальними сайтами необхідно модифікувати замісник у положенні 4. Під дією оксихлориду фосфору

6-ціано(галогено)-3-ціанохінолони-4 переведено у 6-ціано(галогено)-4-хлор-3-ціанохіноліни з подальшим амінолізом. В якості амінів нами вибрані заміщені аніліни.



Отже, нами синтезовано речовини з потенційною фізіологічною активністю. Удосконалені методи синтезу білдинг блоків, для наступного створення бібліотеки сполук для можливої перевірки протиракової дії.

#### Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  записані на спектрометрі "Varian VXR-300" (300 МГц) в суміші ДМСО- $d_6$  і  $\text{CCl}_4$ , внутрішній стандарт ТМС. Дані температур топлень та виходів сполук **1-11** приведені у таблицях 1-4.

**Етилові естери  $\alpha$ -ціано- $\beta$ -анілінакрилової кислоти (1-3).** 0,035 Моль заміщеного аніліну сплавають з 0,0385 моль етил-2-ціано-3-етоксиакрилату при  $100^\circ\text{C}$  і витримується 30 хв. Продукт не виділяється і

одразу використовується в наступному синтезі.

**3-Ціано-4-хінолони (4-7).** В киплячий дифеніловий етер (50 мл) вносять етиловий естер  $\alpha$ -ціано- $\beta$ -анілін акрилової кислоти отриманий в попередній стадії. Кип'ять 3 години. Суміш охолоджують фільтрують, промивають осад на фільтрі оцтовою кислотою і гексаном. **Сполука 4.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$  (Гц) : 7,3 (1H, д,  $J=7$ , H-7), 7,8 (1H, с, H-2), 8,1 (1H, д,  $J=7$ , H-8), 8,5 (1H, с, H-5), 12,3 (1H, с, NH). Знайдено, %: N 20,98.  $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$ . Вирахувано, % :N 21,53.

**4-Хлор-3-ціанохіноліни (7-9).** До 0,01 моль 3-ціано-4-хінолону додають 5мл оксихлориду фосфору. Кип'ять 5,5 годин. Надлишок  $\text{POCl}_3$  відганяють, залишок виливають у воду з льодом. Кристалізують із етилацетату.

**Сполука 8.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$  (Гц) : 7,8 (1H, д,  $J=7$ , H-7), 8,8 (1H, с, H-5), 8,9 (1H, с, H-5), 9,1 (1H, д,  $J=7$ , H-8). Знайдено, %: N 10,05.  $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{ClBrN}_2$ . Вираховано, % :N 10,47.

**4-Феніламіно-3-ціанохіноліни (10-11).** До 10 ммоль 4-хлор-3-ціанохіноліну, 10,5 ммоль аніліну додають 5мл ДМФА кип'ять 5 хв прикапують 20 ммоль триетиламіну. Осад жовтого кольору фільтрують, перекристалізують із ДМФА.

Таблиця 1.

**Етилові естери  $\alpha$ -ціано- $\beta$ -анілінакрилової кислоти (1-3)**

Сполука	$T_{\text{top}}$	Вихід %	
1	6-CN	207	60
2	6-F	112	87
3	6-Br	110	79

Таблиця 2.

**3-Ціано-4-хіноліни (4-7).**

Сполука	$T_{\text{top}}$	Вихід %	
4	6-CN	360	80
5	6-F	347	50
6	6-Br	320	60

Таблиця 3.

**4-Хлор-3-ціанохіноліни (7-9).**

Сполука	$T_{\text{top}}$	Вихід %	
7	6-CN	222- 224	50
8	6-F	137	60
9	6-Br	160	45

Таблиця 4.

**4-Хлор-3-ціанохіноліни (10-11).**

Сполука	$T_{\text{top}}$	Вихід %	
10	6-F	208- 210	75

### Література

1. А.О.Приходько Г.Г. Дубиніна С.М. Головач С. М.Ярмолюк. Інгібітори протеїнкінази СК2.// *Ukrainica Bioorganica Acta* 1—2 (2004) 39—48.
2. В. М. Сапелкін, А. Г. Голуб, О. Я. Яковенко, В. Г. Бджола, С. М. Ярмолюк. Пошук інгібіторів протеїнкінази СК2 серед похідних 3-карбетокси-4-амінохіноліну // *Ukrainica Bioorganica Acta* 1 (2005) P. 28—32.
3. United State Patent 6,002,008 Substituted 3-cyanoquinolines. Allan Wishner, Bernard D .at al. Other. 1999
4. United State Patent 6,297,258. Substituted 3-cyanoquinoline Hamann; Philip R August 1, 2000
5. US6,288,082 Substituted 3-cyanoquinolines Wihsner, Tsou; Hwei-Ru, Berger; Dan M 2001.
6. US 6,821,988 3-cyanoquinolines as inhibitors of EGF-R and HER2 kinases Overbeek-Klumpers; Elsebe Geraldine 2004.
7. Синтезы органических препаратов // Сборник 4. — М., 1953. — С. 240—242

## PREPARATION 3-CYANOQUINOLINES DERIVATIVES AS POTENTIAL ACTIVES PROTEINKINASES INGIBITOR

**Khomutnyk Ya. Ya., Onysko M.Yu., Lendel V.G.**

Substituted-3-cyano-4-chloroquinolones were prepared from appropriate anilines under Gould-Jobs reaction condition. Obtained quinolones were converted to corresponding 6-substituted-3-cyano-4-chloroquinolines usefull as synthon for preparation protein kinases ingibitor