



Оригинальная статья / Research article

Синтез и антигипоксическая активность 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин- 4-карбоновых кислот и продуктов их реакции с замещенными гидразинами

К. В. Намятова¹, С. С. Зыкова^{1✉}, Д. С. Овчинников², С. Н. Шуров²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России), 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (ПГНИУ), 614068, Россия, г. Пермь, ул. Букирева, д. 15

✉ Контактное лицо: Зыкова Светлана Сергеевна. E-mail: zykova.sv@rambler.ru

ORCID: К. В. Намятова – <https://orcid.org/0000-0001-7529-9746>; С. С. Зыкова – <https://orcid.org/0000-0002-7395-4951>;
Д. С. Овчинников – <https://orcid.org/0000-0003-2936-5460>; С. Н. Шуров – <https://orcid.org/0000-0002-6293-9246>.

Статья поступила: 17.11.2023

Статья принята в печать: 08.12.2023

Статья опубликована: 27.12.2023

Резюме

Введение. Гипоксия представляет собой нарушение окислительных процессов в тканях, возникающие при недостаточном поступлении в них кислорода или при нарушении его утилизации в процессе биологического окисления. Хроническое гипоксическое повреждение играет важную роль в возникновении и развитии различных заболеваний, что обуславливает необходимость синтеза новых соединений, обладающих антигипоксической активностью.

Цель. Целью данного исследования является синтез и исследование антигипоксической активности 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот и продуктов их реакции с замещенными гидразинами.

Материалы и методы. 2-Арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты (I–VI) получены с высокими выходами в результате взаимодействия 4-ароил-2,4-диоксобутановых кислот с 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-еноном. Взаимодействием 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с бензил- и (2-фенилэтил)гидразинами получены 5-арил-2-бензил- и 2-(2-фенилэтил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-оны (VII–XII). В результате было синтезировано 12 соединений. Изучение антигипоксической активности полученных соединений проводилось *in vivo* на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией.

Результаты и обсуждение. Синтезированные соединения были исследованы на наличие антигипоксического действия. Наиболее выраженная антигипоксическая активность характерна для соединений VI и VIII, имеющих в *para*-положении фенильного заместителя при C⁵ метоксигруппу и метильный радикал соответственно. Наличие хлора в структуре соединения III, фтора у соединения X и отсутствие заместителей (соединения I и VII) способствуют прогипоксическому действию. По результатам исследования как хинолинкарбоновые кислоты, так и пиридоциннолины являются потенциальными антигипоксантами.

Заключение. Проведен сравнительный анализ антигипоксической активности синтезированных соединений, установлена взаимосвязь между их структурой и выраженностью действия, выявлены наиболее активные вещества.

Ключевые слова: хинолинкарбоновые кислоты, пиридоциннолины, антигипоксическая активность, гипоксия, гетероцикл

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. К. В. Намятова, Д. С. Овчинников, С. Н. Шуров синтезировали соединения. С. С. Зыкова, К. В. Намятова провели исследование антигипоксической активности соединений. Все авторы участвовали в обсуждении результатов и написании текста статьи.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное использование» 2022 г.

Соответствие принципам этики. Исследования проведены с разрешения этического комитета Пермской государственной фармацевтической академии (протокол № 4 от 20.05.2022).

Для цитирования: Намятова К. В., Зыкова С. С., Овчинников Д. С., Шуров С. Н. Синтез и антигипоксическая активность 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот и продуктов их реакции с замещенными гидразинами. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4–1):28–33. [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1654](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1654)

Synthesis and Antihypoxic Activity of 2-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic Acids and Their Reaction Products with Substituted Hydrazines

Kristina V. Namyatova¹, Svetlana S. Zykova^{1✉}, Dmitrii S. Ovchinnikov², Sergey N. Shurov²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Poleyaya str., Perm, 614990, Russia

² Perm State University, 15, Bukireva str., Perm, 614068, Russia

✉ Corresponding author: Svetlana S. Zykova. E-mail: zykova.sv@rambler.ru

© Намятова К. В., Зыкова С. С., Овчинников Д. С., Шуров С. Н., 2023

© Namyatova K. V., Zykova S. S., Ovchinnikov D. S., Shurov S. N., 2023

ORCID: Kristina V. Namyatova – <https://orcid.org/0000-0001-7529-9746>; Svetlana S. Zykova – <https://orcid.org/0000-0002-7395-4951>;
Dmitrii S. Ovchinnikov – <https://orcid.org/0000-0003-2936-5460>; Sergey N. Shurov – <https://orcid.org/0000-0002-6293-9246>.

Received: 17.11.2023 Revised: 08.12.2023 Published: 27.12.2023

Abstract

Introduction. Hypoxia is a violation of oxidative processes in tissues that occur when oxygen is insufficiently supplied to them or when its utilization is disrupted during biological oxidation. Chronic hypoxic damage plays an important role in the occurrence and development of various diseases, which necessitates the synthesis of new compounds with antihypoxic activity.

Aim. The purpose of this study is to synthesize and investigate the antihypoxic activity of 2-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acids and their reaction products with substituted hydrazines.

Materials and methods. 2-Aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acids (I–VI) were obtained with high yields as a result of the interaction of 4-aryl-2,4-dioxobutane acids with 3-amino-5,5-dimethylcyclohex-2-enone. Interaction of 2-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acids with benzyl- and (2-phenylethyl)hydrazines 5-aryl-2-benzyl- and 2-(2-phenylethyl)-8,8-dimethyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]cinnoline-3-ones (VII–XII) were obtained. As a result, 12 compounds were synthesized. The study of the antihypoxic activity of the obtained compounds was carried out *in vivo* on a model of normobaric hypoxia with hypercapnia.

Results and discussion. The synthesized compounds were tested for the presence of antihypoxic action. The most pronounced antihypoxic activity is characteristic of compounds VI and VIII, which have a methoxy group and a methyl radical in the *para*-position of the phenyl substituent at C⁵, respectively. The presence of chlorine in the structure of compound III, fluorine in compound X and the absence of substituents (compounds I and VII) contribute to the prohypoxic effect. According to the results of the study, both quinolinecarboxylic acids and pyridocinnolines are potential antihypoxants.

Conclusion. A comparative analysis of the antihypoxic activity of the synthesized compounds was carried out, the relationship between their structure and severity of action was established, the most active substances were identified.

Keywords: quinolinecarboxylic acids, pyridocinnolines, antihypoxic activity, hypoxia, heterocycle

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Kristina V. Namyatova, Dmitrii S. Ovchinnikov, Sergey N. Shurov synthesized compounds. Svetlana S. Zykova, Kristina V. Namyatova conducted a study of the antihypoxic activity of the compounds. All authors participated in the discussion of the results and writing of the text of the article.

Funding. The study was carried out with the financial support of the Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use", 2023.

Compliance with the principles of ethics. The studies were conducted with permission from the ethics committee of the Perm State Pharmaceutical Academy (protocol No. 4 of May 20, 2022).

For citation: Namyatova K. V., Zykova S. S., Ovchinnikov D. S., Shurov S. N. Synthesis and antihypoxic activity of 2-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acids and their reaction products with substituted hydrazines. *Drug development & registration*. 2023;12(4–1):28–33. (In Russ.) [https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4\(1\)-1654](https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-4(1)-1654)

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия – это нарушение окислительных процессов в тканях, возникающие при недостаточном поступлении в них кислорода или при нарушении его утилизации в процессе биологического окисления [1, 2]. Кратковременная гипоксия (не более 24 часов) выполняет адаптационную функцию путем активации фактора, индуцируемого гипоксией, регулируя экспрессию многих генов, которые обеспечивают выживание клеток в условиях низкого содержания кислорода [3, 4]. Хроническое гипоксическое повреждение (более 48 часов) играет важную роль в возникновении и развитии различных заболеваний, таких как новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз [5–8]. Наиболее подверженными гипоксии являются клетки мозга [9, 10], клетки поджелудочной железы [11], кардиомиоциты [12].

В качестве объектов исследования были взяты 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты (I–VI) и 5-арил-2-бензил- и 2-(2-фенилэтил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пи-

ридо[4,3,2-de]циннолин-3-оны (VII–XII). Ранее у близких по структуре соединений была обнаружена антигипоксическая активность [13].

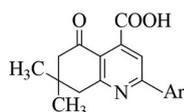
Целью исследования является синтез 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот и продуктов их реакции с замещенными гидразинами, а также сравнительный анализ антигипоксической активности хинолинкарбоновых кислот (I–VI) и пиридоциннолинов (VII–XII).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная химическая часть

2-Арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты (I–VI) получены с высокими выходами в результате взаимодействия 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот с 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-еноном [14].

Общая структурная формула 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот представлена на рисунке 1.



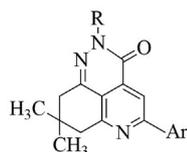
Ar = C₆H₅ (I), *n*-CH₃C₆H₄ (II), *n*-ClC₆H₄ (III),
n-FC₆H₄ (IV), *n*-BrC₆H₄ (V), *n*-CH₃OC₆H₄ (VI)

Рисунок 1. Общая структурная формула 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот

Figure 1. General structural formula of 2-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acids

Взаимодействием 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот с бензил- и (2-фенилэтил)гидразинами получены 5-арил-2-бензил- и 2-(2-фенилэтил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны (VII–XII).

Общая структурная формула 5-арил-2-бензил/2-(2-фенилэтил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов представлена на рисунке 2.



R = -CH₂C₆H₅ (VIII, X, XII), -(CH₂)₂C₆H₅ (VII, IX, XI)
Ar = -C₆H₅ (VII), *n*-CH₃C₆H₄ (VIII), *n*-ClC₆H₄ (IX), *n*-FC₆H₄ (X),
n-BrC₆H₄ (XI), *n*-CH₃OC₆H₄ (XII)

Рисунок 2. Общая структурная формула 5-арил-2-бензил/2-(2-фенилэтил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-онов

Figure 2. General structural formula of 5-aryl-2-benzyl/2-(2-phenylethyl)-8,8-dimethyl-3,7,8,9-tetrahydro-2*H*-pyrido[4,3,2-*de*]cinnoline-3-ones

Соединения VII–XII были получены впервые, методики их синтеза приведены ниже.

8,8-Диметил-5-фенил-2-(2-фенилэтил)-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-он (VII). Смесь 1.0 г (3.4 ммоль) 7,7-диметил-5-оксо-2-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4-карбоновой кислоты (соединение I) и 0.70 г (5.1 ммоль) 2-фенилэтилгидразина кипятят в 15 мл ацетонитрила в течение 2 ч. Реакционную массу охлаждают до 0 °С, осадок отфильтровывают, и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 1.20 г (89%), т.пл. = 148–149 °С. Вычислено, %: С = 78.96, Н = 6.47, N = 10.62. C₂₆H₂₅N₃O. Найдено, %: С = 78.83, Н = 6.59, N = 10.78. ¹H ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1652 (C=O). ЯМР-спектр (δ, м.д., ДМСО-*d*₆): 1.06 {с, 6H, [C⁷(CH₃)₂]}, 2.73 (с, 2H, C⁶H₂), 3.05 (с, 2H, C⁸H₂), 3.08 (т, 2H, C₆H₅CH₂), 4.36 (т, 2H, N₂—CH₂), 7.17...7.27 (гр. сигн., 5H, C₆H₅CH₂), 7.48...7.56 (гр. сигн., 3H, *m*+*n*-C₆H₄), 8.20...8.21 (д, 2H, *o*-C₆H₄), 8.32 (с, 1H, C³H). ¹³C ЯМР-спектр (δ, м.д., ДМСО-*d*₆): 27.5 [C⁷(CH₃)₂], 32.1 (C⁸), 33.7 C₆H₅CH₂), 41.7 (C⁶), 45.3 (C⁷), 51.4

(N²—CH₂), 111.8 (C⁴), 118.2 (C^{10a}), 126.9...138.2 (2 C₆H₅ + C^{3a}), 144.0 (C¹⁰), 157.1 (C⁵), 157.5 (C³), 159.9 (C^{6a}).

2-Бензил-8,8-диметил-5-(*n*-толил)-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-он (VIII). Получен аналогично соединению VII из 1.0 г (3.2 ммоль) 7,7-диметил-2-(*n*-метилфенил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты (соединение II). Выход 1.1 г (94%), т.пл. 171–172 °С. Найдено, %: С = 79.12, Н = 6.32, N = 10.43. C₂₆H₂₅N₃O. Вычислено, %: С = 78.96, Н = 6.37, N = 10.62. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1646 (C=O). ¹H ЯМР-спектр (δ, м.д., ДМСО-*d*₆): 1.08 {с, 6H, [C⁷(CH₃)₂]}, 2.76 (с, 2H, C⁶H₂), 3.06 (с, 2H, C⁸H₂), 5.37 (с, 2H, C⁶H₅CH₂), 7.61...8.23 (гр. сигн., 10H, 2C₆H₅), 8.37 (с, 1H, C³H). ¹³C ЯМР-спектр (δ, м.д., ДМСО-*d*₆): 27.5 [C⁷(CH₃)₂], 32.1 (C⁸), 41.5 (C⁶), 45.3 (C⁷), 53.8 (C₆H₅CH₂), 111.9 (C³), 118.9 (C^{10a}), 132.9 (C^{3a}), 126.7...137. (2 C₆H₅), 144.6 (C¹⁰), 157.1 (C⁵), 157.6 (C³), 160.0 (C^{6a}).

8,8-Диметил-5-(*n*-хлорфенил)-2-(2-фенилэтил)-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-он (IX). Получен аналогично соединению VII из 1.10 г (3.3 ммоль) 7,7-диметил-5-оксо-2-(*n*-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4-карбоновой кислоты (соединение III) и 0.45 г (3.3 ммоль) 2-фенилэтилгидразина. Выход 1.21 г (88%), т.пл. = 141–142 °С. Найдено, %: С = 72.52, Н = 5.57, N = 9.88. C₂₆H₂₄ClN₃O. Вычислено, %: С = 72.63, Н = 5.63, N = 9.77. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1651 (C=O). ЯМР-спектр (δ, м.д., ДМСО-*d*₆): 1.07 {с, 6H, [C⁷(CH₃)₂]}, 2.74 (с, 2H, C⁶H₂), 3.06 (с, 2H, C⁸H₂), 3.09 (т, 2H, C₆H₅CH₂), 4.38 (т, 2H, N₂—CH₂), 7.17...7.27 (гр. сигн., 5H, C₆H₅CH₂), 7.61...7.56 (д, 2H, C₆H₄), 8.25 (д, 2H, *o*-C₆H₄), 8.36 (с, 1H, C³H). ¹³C ЯМР-спектр (δ, м.д., ДМСО-*d*₆): 27.5 [C⁷(CH₃)₂], 32.1 (C⁸), 33.7 C₆H₅CH₂), 41.7 (C⁶), 45.2 (C⁷), 51.4 (N²—CH₂), 112.0 (C⁴), 118.5 (C^{10a}), 126.2...138.2 (C₆H₅ + C₆H₄ + C^{3a}), 144.0 (C¹⁰), 155.6 (C⁵), 157.5 (C³), 160.0 (C^{6a}).

2-бензил-8,8-диметил-5-(*n*-фторфенил)-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-он (X). Получен аналогично соединению VII из 1.0 г (0.003 моль) 7,7-диметил-5-оксо-2-(*n*-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновой кислоты (соединение IV). Выход 0.68 г (56%), т.пл. = 194–196 °С. Найдено, %: С = 74.99, Н = 5.38, N = 10.59. C₂₅H₂₂FN₃O. Вычислено, %: С = 75.17, Н = 5.55, N = 10.52. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1646 (C=O). ¹H ЯМР-спектр (δ, м.д., ДМСО-*d*₆): 1.07 {с, 6H, [C⁷(CH₃)₂]}, 2.76 (с, 2H, C⁶H₂), 3.05 (с, 2H, C⁸H₂), 5.34(с, 2H, C⁶H₅CH₂), 7.26...8.28 (гр. сигн., 9H, C₆H₅ + C₆H₄), 8.36 (с, 1H, C³H). ¹³C ЯМР-спектр (δ, м.д., ДМСО-*d*₆): 27.5 [C⁷(CH₃)₂], 32.1 (C⁸), 41.7 (C⁶), 45.3 (C⁷), 53.8 (C₆H₅CH₂), 112.0 (C³), 118.2 (C^{10a}), 132.9 (C^{3a}), 126.7...137. (2 C₆H₅), 144.6 (C¹⁰), 157.5 (C⁵), 160.1 (C³), 164.5 (C^{6a}).

8,8-диметил-5-(*n*-бромфенил)-2-(2-фенилэтил)-3,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-он (XI). Получен аналогично соединению VII из 1.10 г (2.9 ммоль) 7,7-диметил-5-оксо-2-(*n*-бромфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4-карбоновой кислоты (соеди-

нение V) и 0.39 г (2.9 ммоль) 2-фенилэтилгидразина. Выход 1.40 г (90 %), т.пл. = 155–156 °С. Найдено, %: С = 65.62, Н = 5.17, N = 8.98. $C_{26}H_{24}BrN_3O$. Вычислено, %: С = 65.83, Н = 5.10, N = 8.86. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1660 ($C^3=O$). ЯМР-спектр (δ , м.д., ДМСО- d_6): 1.06 {с, 6H, $[C^7(CH_3)_2]$ }, 2.73 (с, 2H, C^6H_2), 3.05 (с, 2H, C^8H_2), 3.08 (т, 2H, $C_6H_5CH_2$), 4.37 (т, 2H, N_2-CH_2), 7.16...7.27 (гр. сигн., 5H, $C_6H_5CH_2$), 7.72 (д, 2H, $m+n-C_6H_4$), 8.17 (д, 2H, $o-C_6H_4$), 8.35 (с, 1H, C^3H). ^{13}C ЯМР-спектр (δ , м.д., ДМСО- d_6): 27.5 [$C^8(CH_3)_2$], 32.1 (C^8), 33.7 ($C_6H_5CH_2$), 41.7 (C^7), 45.2 (C^9), 51.4 (N^2-CH_2), 112.0 (C^4), 118.5 (C^{10a}), 123.1 (C^{3a}), 126.3...138.2 ($C_6H_5 + C_6H_4$), 143.9 (C^{10}), 155.7 (C^5), 157.5 (C^3), 160.0 (C^{6a}).

2-бензил-8,8-диметил-5-(*n*-метоксифенил)-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-он (XII). Получен аналогично соединению VII из 1.0 г (3.1 ммоль) 7,7-диметил-5-оксо-2-(*n*-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4-карбоновой кислоты (соединение VI). Выход 1.16 г (91 %), т.пл. = 189–191 °С. Найдено, %: С = 75.99, Н = 5.99, N = 10.09. $C_{26}H_{25}N_3O_2$. Вычислено, %: С = 75.89, Н = 6.12, N = 10.21. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1645 ($C^3=O$). 1H ЯМР-спектр (δ , м.д., ДМСО- d_6): 1.08 {с, 6H, $[C^7(CH_3)_2]$ }, 2.75 (с, 2H, C^6H_2), 3.07 (с, 2H, C^8H_2), 3.98 (с, 3H, CH_3O), 5.38 (с, 2H, $C_6H_5CH_2$), 7.04 (д, 2H, *m*-H, $C_6H_4OCH_3$, $J=7.4$ Гц), 7.19 (т, 1H, *n*-H, C_6H_5), 7.25 (т, 2H, *m*-H, C_6H_5 , $J=7.4$ Гц), 7.32 (м, 2H, *o*-H, C_6H_5), 7.93 (д, 2H, *o*-H, $C_6H_4OCH_3$, $J=7.4$ Гц), 8.37 (с, 1H, C^3H).

ИК-спектры синтезированных соединений записаны на спектрофотометре SpectrumTwo в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III HD (400 МГц по протонам и 100 МГц по ядрам ^{13}C). Внутренний стандарт – сигнал остаточных протонов в ДМСО- d_6 (2.50 м.д. для 1H ЯМР-спектра) и сигнал углерода метильной группы 39.52 м.д. для спектра ЯМР ^{13}C). Температуры плавления определены на приборе SMP40. Элементный анализ синтезированных соединений выполнен на CHNS анализаторе Elementar Vario MICRO cube.

Экспериментальная фармакологическая часть

Исследование антигипоксической активности проводилось *in vivo* на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией¹. Эксперимент поставлен на белых нелинейных лабораторных мышах обоего пола массой 23–26 г с разрешения этического комитета Пермской государственной фармацевтической академии (протокол № 4 от 20.05.2022). Животные выращены в виварии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава РФ, находились на стандартном рационе вивария и имели свободный доступ к воде. На каждое тестируемое

¹ Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. 440 с.

соединение была выделена группа мышей (6 особей, из которых 3 самца и 3 самки). Контрольной группе мышей был введен 1%-й крахмал. В качестве эталона сравнения была взята янтарная кислота. Количество мышей, использованных в процессе эксперимента, составило 84 особи. Исследуемые вещества, предварительно растворенные в 1%-м крахмале, вводились внутривенно и однократно в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения в герметичную камеру. Животных помещали по одному в герметически закрытые камеры из прозрачного стекла объемом 250 мл. Отсчет времени проводили с момента герметизации камер. Антигипоксический эффект оценивали по продолжительности жизни мышей в минутах по сравнению с контролем и путем расчета прироста или убыли времени жизни по отношению к контрольной группе в % по формуле:

$$\% = \frac{T_0 - T_x}{T_0} \cdot 100,$$

где T_0 – среднее время продолжительности жизни контрольной группы, мин; T_x – среднее время продолжительности жизни исследуемой группы, мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования антигипоксической активности синтезированных соединений (I–XII) представлены в таблице 1 в виде среднего времени продолжительности жизни и стандартного отклонения. Для определения уровня значимости (*p*) был рассчитан *t*-критерий Стьюдента. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Наиболее выраженная антигипоксическая активность характерна для соединений VI и VIII, имеющих в *para*-положении фенильного заместителя при C^5 метоксигруппу и метильный радикал соответственно. Следует отметить, что хинолинкарбоновая кислота VI способствует наибольшему увеличению продолжительности жизни животных среди всех объектов исследования. Однако пиридоциннолин XII с аналогичным заместителем является слабым антигипоксикантом. Наличие хлора в структуре соединения III, фтора у соединения X и отсутствие заместителей (соединения I и VII) способствуют прогипоксическому действию. В то же время атом хлора в молекуле пиридоциннолина IX демонстрирует противоположное действие (является прогипоксикантом). Хинолинкарбоновые кислоты II, IV и V, содержащие метильную группу, атом фтора и брома в *para*-положении фенильного заместителя при C^2 , являются слабыми антигипоксикантами.

По результатам исследования можно сделать вывод, что потенциальными антигипоксикантами являются как 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновые кислоты, так и 5-арил-2-бензил/2-(2-фенилэтил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-*de*]циннолин-3-оны.

Таблица 1. Антигипоксическая активность 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот и 5-арил-2-бензил/2-(2-фенилэтил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов

Table 1. Antihypoxic activity of 2-aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acids and 5-aryl-2-benzyl/2-(2-phenylethyl)-8,8-dimethyl-3,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-de]cinnoline-3-ones

Соединение Compounds	R	Ar	Продолжительность жизни мышей, мин Life span of mice, min	Прирост / убыль времени жизни, % к контролю Increase / decrease in life time, % to control	Результат Result
I	–	C ₆ H ₅	23,12 ± 1,48	–3,02	Прогиппоксant Prohypoxant
II	–	<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	25,29 ± 2,43	6,08	Антигиппоксant Antihypoxant
III	–	<i>n</i> -ClC ₆ H ₄	22,59 ± 0,69*	–5,24	Прогиппоксant Prohypoxant
IV	–	<i>n</i> -FC ₆ H ₄	25,43 ± 2,98	6,67	Антигиппоксant Antihypoxant
Контроль ¹ Control ¹	–	–	23,84 ± 0,56	–	–
V	–	<i>n</i> -BrC ₆ H ₄	26,86 ± 1,70	0,67	Антигиппоксant Antihypoxant
VI	–	<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	32,98 ± 2,78	23,61	Антигиппоксant Antihypoxant
Контроль ² Control ²	–	–	26,68 ± 0,82	–	–
VII	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	24,33 ± 1,97	–5,04	Прогиппоксant Prohypoxant
VIII	CH ₂ C ₆ H ₅	<i>n</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	30,17 ± 3,43	17,76	Антигиппоксant Antihypoxant
IX	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	<i>n</i> -ClC ₆ H ₄	27,88 ± 4,89	8,82	Антигиппоксant Antihypoxant
X	CH ₂ C ₆ H ₅	<i>n</i> -FC ₆ H ₄	24,17 ± 1,47	–5,66	Прогиппоксant Prohypoxant
XI	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	<i>n</i> -BrC ₆ H ₄	25,95 ± 3,71	1,29	Антигиппоксant Antihypoxant
XII	CH ₂ C ₆ H ₅	<i>n</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	26,17 ± 2,40	2,15	Антигиппоксant Antihypoxant
Контроль ³ Control ³	–	–	25,62 ± 1,08	–	–
Янтарная кислота Succinic acid	–	–	–	65,4	Антигиппоксant Antihypoxant

Примечание. Поскольку эксперимент был проведен в разные дни, время жизни в % для соединений рассчитывалось относительно контроля:

¹ I–IV.

² V–VI.

³ VII–XII.

* Соответствует $p < 0,05$.

Note. Since the experiment was carried out on different days, the lifetime in % for the compounds was calculated relative to the control:

¹ I–IV.

² V–VI.

³ VII–XII.

* Corresponds to $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен сравнительный анализ антигипоксической активности синтезированных 2-арил-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот (I–VI) и 5-арил-2-бензил- и 2-(2-фенилэтил)-8,8-диметил-3,7,8,9-тетрагидро-2H-пиридо[4,3,2-de]циннолин-3-онов (VII–XII) и установлена взаимосвязь между их структурой и степенью антигипоксического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

- Черешнев В. А., Шилов Ю. И., Черешнева М. В., Самоделькин Е. И., Гаврилова Т. В., Гусев Е. Ю., Гуляева И. Л. Экспериментальные модели в патологии. 2-е издание. Пермь: Пермский государственный национальный исследовательский университет; 2014. 168 с.
- Abou Khouzam R., Zaarour R. F., Brodaczewska K., Azakir B., Venkatesh G. H., Thiery J., Terry S., Chouaib S. The Effect of Hypoxia and Hypoxia-Associated Pathways in the Regulation of Antitumor Response: Friends or Foes? *Frontiers in Immunology*. 2022;13: 828875. DOI: 10.3389/fimmu.2022.828875.

3. Yfantis A., Mylonis I., Chachami G., Nikolaidis M., Amoutzias G. D., Paraskeva E., Simos G. Transcriptional response to hypoxia: the role of HIF-1-associated co-regulators. *Cells*. 2023;12(5):798. DOI: 10.3390/cells12050798.
4. Liu Q., Palmgren V. A. C., Danen E. H. J., Le Dévédec S. E. Acute vs. chronic vs. intermittent hypoxia in breast Cancer: a review on its application in in vitro research. *Molecular Biology Reports*. 2022;49(11):10961–10973. DOI: 10.1007/s11033-022-07802-6.
5. Wang J., Zhao B., Che J., Shang P. Hypoxia pathway in osteoporosis: laboratory data for clinical prospects. *International journal of environmental research public health*. 2023;20(4):3129. DOI: 10.3390/ijerph20043129.
6. Wu J., Song J., Yin X., Tang J., Zhang J., Wang X., Ji Y., Zhao Y., Chen D., Sheng J., Bai X., Liang T. Recent advancements of nanotechnology-based strategies for overcoming tumor microenvironment hypoxia. *Front in bioscience*. 2022;27(5):145. DOI: 10.31083/j.fbl2705145.
7. Carreres L., Mercey-Ressejac M., Kurma K., Ghelfi J., Fournier C., Manches O., Chuffart F., Rousseaux S., Minoves M., Decaens T., Lerat H., Macek Jilkova Z. Chronic Intermittent Hypoxia Increases Cell Proliferation in Hepatocellular Carcinoma. *Cells*. 2022;11(13):2051. DOI: 10.3390/cells11132051.
8. Jing X., Yang F., Shao C., Wei K., Xie M., Shen H., Shu Y. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Molecular Cancer*. 2019;18:157. DOI: 10.1186/s12943-019-1089-9.
9. Godoy D. A., Lubillo S., Rabinstein A. A. Pathophysiology and Management of Intracranial Hypertension and Tissular Brain Hypoxia After Severe Traumatic Brain Injury: An Integrative Approach. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2018;29(2):195–212. DOI: 10.1016/j.nec.2017.12.001.
10. Сапожникова Т. А., Макара Н. С., Габдрахманова С. Ф., Хисамудинова Р. Ю. Изучение ноотропной и антигипоксической активности 5-амино-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0_{2,6}]декан-4-она. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019;8(1): 86–90. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-86-90.
11. Morioka F., Tani N., Ikeda T., Hirokawa T., Ikeda K., Shida A., Aoki Y., Ishikawa T. Morphological and biochemical changes in the pancreas associated with acute systemic hypoxia. *Human Cell*. 2021;34(2):400–418. DOI: 10.1007/s13577-020-00481-0.
12. Zhao R.-Z., Jiang S., Ru N.-Y. Comparison of hypoxic effects induced by chemical and physical hypoxia on cardiomyocytes. *Canadian Journal Physiology and Pharmacology*. 2019;97:980–988. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0092.
13. Зыкова С. С., Намятова К. В., Ганькова К. Л., Лысцова Е. А., Шаврина Т. В., Шуров С. Н. Антигипоксическая активность 2,5-диарил-8,8-диметил-3,6,7,8-тетрагидро-2Н-пиридо[4,3,2-*de*]хиннолин-3-онов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11-4(1):22–26. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-22-26.
14. Руденко Д. А., Шуров С. Н., Кодесс М. И., Ежикова М. А., Васянин А. Н. Синтез 2-замещенных 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот. *Журнал органической химии*. 2012;48(6):803–807.
5. Wang J., Zhao B., Che J., Shang P. Hypoxia pathway in osteoporosis: laboratory data for clinical prospects. *International journal of environmental research public health*. 2023;20(4):3129. DOI: 10.3390/ijerph20043129.
6. Wu J., Song J., Yin X., Tang J., Zhang J., Wang X., Ji Y., Zhao Y., Chen D., Sheng J., Bai X., Liang T. Recent advancements of nanotechnology-based strategies for overcoming tumor microenvironment hypoxia. *Front in bioscience*. 2022;27(5):145. DOI: 10.31083/j.fbl2705145.
7. Carreres L., Mercey-Ressejac M., Kurma K., Ghelfi J., Fournier C., Manches O., Chuffart F., Rousseaux S., Minoves M., Decaens T., Lerat H., Macek Jilkova Z. Chronic Intermittent Hypoxia Increases Cell Proliferation in Hepatocellular Carcinoma. *Cells*. 2022;11(13):2051. DOI: 10.3390/cells11132051.
8. Jing X., Yang F., Shao C., Wei K., Xie M., Shen H., Shu Y. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Molecular Cancer*. 2019;18:157. DOI: 10.1186/s12943-019-1089-9.
9. Godoy D. A., Lubillo S., Rabinstein A. A. Pathophysiology and Management of Intracranial Hypertension and Tissular Brain Hypoxia After Severe Traumatic Brain Injury: An Integrative Approach. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2018;29(2):195–212. DOI: 10.1016/j.nec.2017.12.001.
10. Сапожникова Т. А., Макара Н. С., Габдрахманова С. Ф., Хисамудинова Р. Ю. Study of nootropic and anti-hypoxic activity of 5-amino-3-exo-azatricyclo[5.2.1.0_{2,6}]decan-4-on. *Drug development & registration*. 2019;8(1):86–90. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-86-90.
11. Morioka F., Tani N., Ikeda T., Hirokawa T., Ikeda K., Shida A., Aoki Y., Ishikawa T. Morphological and biochemical changes in the pancreas associated with acute systemic hypoxia. *Human Cell*. 2021;34(2):400–418. DOI: 10.1007/s13577-020-00481-0.
12. Zhao R.-Z., Jiang S., Ru N.-Y. Comparison of hypoxic effects induced by chemical and physical hypoxia on cardiomyocytes. *Canadian Journal Physiology and Pharmacology*. 2019;97:980–988. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0092.
13. Zykova S. S., Namyatova K. V., Pankova K. L., Lysova E. A., Shavrina T. V., Shurov S. N. Antihypoxic activity of 2,5-diaryl-8,8-dimethyl-3,6,7,8-tetrahydro-2H-pyrido[4,3,2-*de*]quinoline-3-ones. *Drug development & registration*. 2022;11(4–1):22–26. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-4(1)-22-26.
14. Rudenko D. A., Shurov S. N., Codess M. I., Yezhikova M. A., Vasyanin A. N. Synthesis of 2-substituted 7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-4-carboxylic acids. *The Journal of Organic Chemistry*. 2012;48(6):803–807. (In Russ.)

REFERENCES

1. Chereshevnev V. A., Shilov U. I., Cheresheva M. V., Samodelkin E. I., Gavrilova T. V., Gusev E. U., Gulyaeva I. L. Experimental models in pathology. 2nd edition. Perm: Perm State National Research University; 2014. 168 p. (In Russ.)
2. Abou Khouzam R., Zaarour R. F., Brodaczewska K., Azakir B., Venkatesh G. H., Thiery J., Terry S., Chouaib S. The Effect of Hypoxia and Hypoxia-Associated Pathways in the Regulation of Antitumor Response: Friends or Foes? *Frontiers in Immunology*. 2022;13: 828875. DOI: 10.3389/fimmu.2022.828875.
3. Yfantis A., Mylonis I., Chachami G., Nikolaidis M., Amoutzias G. D., Paraskeva E., Simos G. Transcriptional response to hypoxia: the role of HIF-1-associated co-regulators. *Cells*. 2023;12(5):798. DOI: 10.3390/cells12050798.
4. Liu Q., Palmgren V. A. C., Danen E. H. J., Le Dévédec S. E. Acute vs. chronic vs. intermittent hypoxia in breast Cancer: a review on its application in in vitro research. *Molecular Biology Reports*. 2022;49(11):10961–10973. DOI: 10.1007/s11033-022-07802-6.