



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2025. Т. 25, вып. 1. С. 14–22

Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2025, vol. 25, iss. 1, pp. 14–22

<https://ichbe.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-1-14-22>, EDN: FHXBLA

Научная статья

УДК 547.831.3+547.814



Синтез новых гибридных молекул на основе производных 7-гидрокси-2,2,4-триметилгидрохинолинов

Я. А. Грибанова¹✉, А. Ю. Потапов¹, К. О. Карелина¹, А. И. Сливкин¹,
Х. С. Шихалиев¹, В. Ф. Селеменев¹, О. Б. Рудаков²

¹Воронежский государственный университет, Россия, 394018, г. Воронеж, Университетская пл., д. 1

²Воронежский государственный технический университет, Россия, 394006, г. Воронеж, ул. 20-летия Октября, д. 84

Грибанова Яна Александровна, аспирант кафедры органической химии, saharyanka@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-1704-6873>

Потапов Андрей Юрьевич, доктор химических наук, доцент кафедры органической химии, заведующий лабораторией органических добавок для процессов химического и электрохимического осаждения металлов и сплавов, применяемых в электронной промышленности, pistones@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8084-530X>

Карелина Кристина Олеговна, магистрант кафедры органической химии, kristina@ne-karenina.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7430-5966>

Сливкин Алексей Иванович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, slivkin@pharm.vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6934-0837>

Шихалиев Хидмет Сафарович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии, shikh1961@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6576-0305>

Селеменев Владимир Федорович, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии, common@chem.vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5061-2588>

Рудаков Олег Борисович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и химической технологии материалов, robi57@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2527-2857>

Аннотация. Среди конденсированных азагетероциклов хинолины давно привлекают внимание химиков. В первую очередь это связано с их широким спектром практически полезных свойств. Хинолины и их производные демонстрируют широкий спектр биологической активности, включая противомаларийную, противораковую, противовирусную, противогрибковую и противовоспалительную активность. Эти соединения также используются в качестве флуоресцентных зондов, люминесцентных меток и в производстве красителей. В ходе данной работы была получена серия пиридокумаринового ряда, которая была протестирована в качестве ингибиторов фактора свертываемости крови Ха и XIa. Метод синтеза предложенных соединений включает в себя конденсацию 7-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов и 7-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов с малонитрилом и арил(гетарил)альдегидами. Было установлено, что в результате данного взаимодействия образуются новые 4Н-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-карбонитрилы. Помимо этого, были получены новые производные 7-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина, имеющие в своей структуре арильный фрагмент в 4-положении, которые также использовались в качестве исходных соединений реакции аннелирования пиранового цикла. Пиридокумаринового ряда, полученные в ходе исследования, продемонстрировали многообещающую ингибирующую активность в отношении этих факторов свертывания, что делает их перспективными кандидатами для дальнейшего изучения в качестве потенциальных антикоагулянтных препаратов.

Ключевые слова: гидрокси-2,2,4-триметилгидрохинолины, 4Н-пирановый цикл, аннелирование

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания ВУЗам в сфере научной деятельности на 2023–2025 годы, проект № FZGU-2023-0009.

Для цитирования: Грибанова Я. А., Потапов А. Ю., Карелина К. О., Сливкин А. И., Шихалиев Х. С., Селеменев В. Ф., Рудаков О. Б. Синтез новых гибридных молекул на основе производных 7-гидрокси-2,2,4-триметилгидрохинолинов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2025. Т. 25, вып. 1. С. 14–22. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-1-14-22>, EDN: FHXBLA
Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Synthesis of new hybrid molecules based on 7-hydroxy-2,2,4-trimethylhydroquinoline derivatives

Ya. A. Gribanova¹✉, A. Yu. Potapov¹, K. O. Karelina¹, A. I. Slivkin¹,
Kh. S. Shikhaliyev¹, V. F. Selemenov¹, O. B. Rudakov²

© Грибанова Я. А., Потапов А. Ю., Карелина К. О., Сливкин А. И.,
Шихалиев Х. С., Селеменев В. Ф., Рудаков О. Б., 2025



¹Voronezh State University, 1 University Square, Voronezh 394018, Russia

²Voronezh State Technical University, 84 20th Anniversary of October St., Voronezh 394006, Russia

Yana A. Griбанова, sahyanka@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-1704-6873>

Andrey Yu. Potapov, pistones@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8084-530X>

Kristina O. Karelina, kristina@ne-karenina.ru, <https://orcid.org/0009-0003-7430-5966>

Aleksei I. Slivkin, slivkin@pharm.vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6934-0837>

Khidmet S. Shikhaliev, shikh1961@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6576-0305>

Vladimir F. Selemenov, common@chem.vsu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5061-2588>

Oleg B. Rudakov, robi57@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2527-2857>

Abstract. Among the fused azaheterocycles, quinolines have long attracted the attention of chemists. First of all, this is due to their wide range of practically useful properties. Quinolines and their derivatives exhibit a wide range of biological activities, including antimalarial, anticancer, antiviral, antifungal and anti-inflammatory activities. These compounds are also used as fluorescent probes, luminescent labels, and in dye production. In the course of this work, a series of pyridocoumarin systems have been obtained, which have been tested as inhibitors of blood clotting factors Xa and XIa. The method for the synthesis of the proposed compounds involves the condensation of 7-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolines and 7-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines with malononitrile and aryl(hetaryl)aldehydes. It has been found that as a result of this interaction, new 4H-pyrano[3,2-g]quinoline-3-carbonitriles are formed. In addition, new derivatives of 7-hydroxy-2,2,4-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline containing an aryl fragment in the 4-position have been obtained, which have been also used as starting compounds for the annelation reaction of the pyran ring. The pyridocoumarin systems obtained in the study have showed promising inhibitory activity against these coagulation factors, making them promising candidates for further study as potential anticoagulant drugs.

Keywords: hydroxy-2,2,4-trimethylhydroquinolines, 4H-pyran ring, annelation

Acknowledgments. The study received financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of State Contract with universities regarding scientific research in 2023–2025, project no. FZGU-2023-0009.

For citation: Griбанова Ya. A., Potapov A. Yu., Karelina K. O., Slivkin A. I., Shikhaliev Kh. S., Selemenov V. F., Rudakov O. B. Synthesis of new hybrid molecules based on 7-hydroxy-2,2,4-trimethylhydroquinoline derivatives. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2025, vol. 25, iss. 1, pp. 14–22 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-1-14-22>, EDN: FHXBLA

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

Хинолин и его производные – одни из важнейших биологически активных гетероциклических соединений, которые нашли свое применение в самых разных отраслях [1–4]. В течение последнего десятилетия было показано, что производные хинолина являются полезными исходными материалами и строительными блоками для синтеза большого разнообразия функционализированных многоядерных гетероциклических систем, которые обладают широким спектром биологической активности, включая противогрибковое, противовирусное, противоопухолевое и противовоспалительное действие и т. д. [5–9]. Это делает их перспективными для создания новых лекарственных препаратов и терапевтических стратегий. Именно поэтому большой интерес к производным хино-

лина стимулирует разработку новых селективных методов получения линейно связанных и конденсированных систем на их основе.

Кроме того, актуальность данного направления связана с тем, что сочетание гидрохинолинового фрагмента с другими гетероциклами приводит к созданию новых гибридных молекул, которые могут обладать более широким спектром практически полезных свойств. В частности, данный подход представляется весьма перспективным в рамках поиска высокоэффективных ингибиторов факторов свертываемости крови Ха и XIa на основе гибридизации пиранового и хинолинового цикла различной степени гидрированности [10–14]. В качестве примера молекулы данного типа возможно использование 2H-пирано[3,2-g]хинолиновых систем (рис. 1), подробно описанных в работе [15], а также 4H-пирано[3,2-g]хинолинового фрагмента (рис. 2).

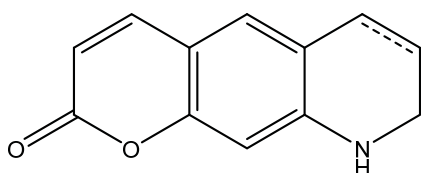


Рис. 1. 2H-пирано[3,2-g]хинолин
Fig. 1. 2H-pyrano[3,2-g]quinoline

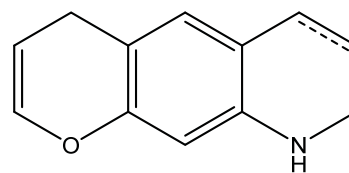


Рис. 2. 4H-пирано[3,2-g]хинолин
Fig. 2. 4H-pyrano[3,2-g]quinoline



Целью настоящего исследования является получение новых замещенных 4Н-пирано[3,2-*g*]хинолиновых систем различной степени гидрированности и исследование их ингибирующей активности в отношении факторов свертываемости крови Ха и XIa.

Материалы и методы

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометрах «Agilent MR 400+» (рабочая частота 400 МГц), «Bruker AM300» (рабочая частота 300 МГц), «Bruker DRX500» (рабочая частота 500 МГц) в нормальных условиях, растворитель – ДМСО- d_6 . Масс-спектры высокого разрешения получали на приборе «Agilent Technologies 1260 infinity» с времяпролетным детектором масс «Agilent 6230 TOF LC/MS» в условиях ионизации электрораспылением (ESI) и регистрации положительных ионов (давление газораспылителя (N_2) 20 psi, скорость потока газосушителя 6 мл \times мин $^{-1}$, температура газа 325 $^\circ\text{C}$; напряжение на капилляре 4.0 кВ, напряжение на фрагментаторе +191 В, напряжение на скиммере +66 В, параметр OctRF 750 В; диапазон обнаружения масс 50–2000 Да; колонка Poroshell 120 EC-C18 (4.6 \times 50 мм, 2.7 мкм), градиентное элюирование смесью ацетонитрил–вода, содержащей 0.1% муравьиной кислоты (градиент MeCN от 60 до 98% за 3 мин, скорость потока элюента 0.4 мл \times мин $^{-1}$). Результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения MassHunter Workstation/Data Acquisition V.06.00. Температуры плавления определяли с помощью аппарата «Stuart SMP30». Контроль за ходом реакций, чистоты исходных соединений и полученных продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F254 (элюенты – хлороформ, метанол и их смеси в различных соотношениях). Хроматограммы проявляли в УФ-свете или парах иода. Исходные 1,2,2,4-тетраметил-1,2-ди- и 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-олы **1a-c** были приобретены в компании Alinda Chemical.

Методика синтеза 4Н-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-карбонитрилов **2a-e** и **5a,b** (Общая)

Смесь 0,002 моль соответствующего 7-гидрокси-гидрохинолина **1a-c**, **4a,b**, 0,002 моль альдегида, 0,002 моль малонитрила, 0,004 моль пиперидина и 10 мл изопропилового спирта кипятили с обратным холодильником 10–16 ч (контроль по ТСХ). После охлаждения реакционной массы выпавший осадок фильтро-

вали, промывали изопропиловым спиртом и перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт – диметилформамид. Выход 60–72%.

2-амино-6,8,8,9-тетраметил-4-(*p*-толил)-8,9-дигидро-4Н-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-карбонитрил (2a**).** Спектр ЯМР ^1H , (500 МГц, δ , м.д., J/Гц): 1.21 (с, 3H, $\text{CH}_3(8)$), 1.23 (с, 3H, $\text{CH}_3(8)$), 1.73 (с, 3H, $\text{CH}_3(6)$), 2.25 (с, 3H, $\text{CH}_3(\text{толил})$), 2.70 (с, 3H, $\text{CH}_3(9)$), 4.50 (с, 1H, $\text{CH}(4)$), 5.28 (с, 1H, $\text{CH}(7)$), 6.02 (с, 1H, CH аром), 6.56 (с, 1H, CH аром), 6.76 (с, 2H, NH_2), 7.04–7.07 (м, 2H, CH аром), 7.09–7.12 (м, 2H, CH аром). Масс-спектр, найдено: m/z 372.2066 $[\text{M} + \text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}$: 372.2072.

2-амино-4-(2,4-дихлорфенил)-6,8,8,9-тетраметил-8,9-дигидро-4Н-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-карбонитрил (2b**).** Спектр ЯМР ^1H , (300 МГц, δ , м.д., J/Гц): 1.20–1.24 (м, 6H, $2\text{CH}_3(8)$), 1.71 (с, 3H, $\text{CH}_3(6)$), 2.71 (с, 3H, $\text{CH}_3(9)$), 5.08 (с, 1H, $\text{CH}(4)$), 5.29 (с, 1H, $\text{CH}(7)$), 6.03 (с, 1H, CH аром), 6.52 (с, 1H, CH аром), 6.92 (с, 2H, NH_2), 7.18–7.22 (м, 1H, CH аром), 7.38–7.42 (м, 1H, CH аром), 7.59 (с, 1H, CH аром). Масс-спектр, найдено: m/z 426.1137 $[\text{M} + \text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$: 426.1135.

2-амино-4-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-6,8,8,9-тетраметил-8,9-дигидро-4Н-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-карбонитрил (2c**).** Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 1.18–1.22 (м, 6H, $2\text{CH}_3(8)$), 1.74 (с, 3H, $\text{CH}_3(6)$), 2.68 (с, 3H, $\text{CH}_3(9)$), 4.15–4.21 (м, 4H, $2\text{CH}_2(\text{диоксин})$), 4.41 (с, 1H, $\text{CH}(4)$), 5.28 (с, 1H, $\text{CH}(7)$), 6.01 (с, 1H, CH аром), 6.57–6.63 (м, 3H, CH аром+ NH_2), 6.69–6.75 (м, 3H, аром). Масс-спектр, найдено: m/z 416.1967 $[\text{M} + \text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: 416.1970.

2-амино-4-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-6,8,8-триметил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-карбонитрил (2d**).** Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 1.02*, 1.05 (оба с, 6H, $2\text{CH}_3(8)$), 1.13–1.21 (м, 4H, $\text{CH}_3(6)$ + 1H, $\text{CH}_2(7)$), 1.58–1.66 (м, 1H, $\text{CH}_2(7)$), 2.65–2.73 (м, 1H, $\text{CH}(6)$), 4.15–4.23 (м, 4H, $2\text{CH}_2(\text{диоксин})$), 4.36 (с, 1H, $\text{CH}(4)$), 5.68 (с, 1H, NH), 6.08 (с, 1H, CH аром), 6.55–6.77 (м, 6H, NH_2 +4CH аром). Масс-спектр, найдено: m/z 404.1974 $[\text{M} + \text{H}]^+$, вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: 404.1970.

2-амино-4-(1Н-индол-3-ил)-6,8,8,9-тетраметил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пирано[3,2-*g*]хинолин-3-карбонитрил (2e**).** Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 1.02*, 1.04 (оба с, 3H, $\text{CH}_3(8)$), 1.09, 1.11* (оба с, 3H, $\text{CH}_3(8)$), 1.17*,



1.19 (оба с, 3H, CH₃(6)), 1.22–1.33 и 1.63–1.74 (оба м. по 1H, CH₂(7)), 2.60–2.75 (м, 4H, CH₃(9) + 1H, CH(6)), 4.77*, 4.79 (оба с, 1H, CH(4)), 6.07 (с, 1H, CH аром), 6.56 (с, 2H, NH₂), 6.66–6.78 (м, 1H, CH аром), 6.81–6.90 (м, 1H, CH аром), 6.96–7.04 (м, 1H, CH аром), 7.19–7.36 (м, 3H, 2CH аром + CH пиррол), 10.79 (уш.с, 1H, NH пиррол). Масс-спектр, найдено: m/z 399.2186 [M + H]⁺, вычислено для C₂₅H₂₆N₄O: 399.2181.

2-амино-4-(4-метоксифенил)-6,8,8-триметил-6-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пирано[3,2-г]хинолин-3-карбонитрил (5а). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, δ, м.д., J/Гц): 0.50 (с, 3H, CH₃(8)), 1.08*, 1.12 (оба с, 3H, CH₃(8)), 1.39, 1.48* (оба с, 3H, CH₃(6)), 1.71–1.77 и 2.20–2.26 (оба м. по 1H, CH₂(7)), 3.70 (м, 3H, OCH₃), 4.48, 4.50* (оба с, 1H, CH(4)), 5.82 (с, 1H, NH), 6.20–6.22 (м, 1H, CH аром), 6.67–6.76 (м, 1H, CH аром), 6.80–6.86 (м, 2H, CH аром), 7.02–7.14 (м, 8H, NH₂ + CH аром), 7.18–7.24 (м, 1H, CH аром). Масс-спектр, найдено: m/z 452.2327 [M + H]⁺, вычислено для C₂₉H₂₉N₃O₂: 452.2334.

2-амино-4,6-бис(4-хлорфенил)-6,8,8-триметил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пирано[3,2-г]хинолин-3-карбонитрил (5b). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, δ, м.д., J/Гц): 0.48 (с, 3H, CH₃(8)), 1.06 (с, 3H, CH₃(8)), 1.35 (с, 3H, CH₃(6)), 1.68–1.74 и 2.16–2.22 (оба м. по 1H, CH₂(7)), 4.54 (с, 1H, CH(4)), 5.90 (с, 1H, CH аром), 6.19 (с, 1H, CH аром), 6.68 (с, 1H, NH), 6.87 (с, 2H, NH₂), 7.03–7.07 (м, 2H, CH аром), 7.13–7.17 (м, 2H, CH аром), 7.21–7.25 (м, 2H, CH аром), 7.29–7.33 (м, 2H, CH аром). Масс-спектр, найдено: m/z 490.1446 [M + H]⁺, вычислено для C₂₈H₂₅Cl₂N₃O: 490.1449.

Методика синтеза 4-арил-7-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов (4a,b)

Смесь 0.025 моль соответствующего 7-метокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина **3а** и 50 мл бензола (хлорбензола) перемешивали в колбе при охлаждении с обратным холодильником. В смесь частями вносили 0.1 моль бромистого алюминия в качестве катализатора. После 12 ч перемешивания смеси ее перенесли в стакан со льдом. Далее отделяли бензольный слой, водный раствор экстрагировали бензолом. Полученный раствор упаривали досуха на ротаторном испарителе. Полученный остаток перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Выход 56–60%.

7-гидрокси-4-фенил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (4a). Спектр

ЯМР ¹H, (500 МГц, δ, м.д., J/Гц): 0.56 (с, 3H, CH₃(2)), 1.04 (д, 6H×0.5, J=6.1, 2CH₃ (i-PrOH)), 1.11 (с, 3H, CH₃(2)), 1.55 (с, 3H, CH₃(4)), 1.78 и 2.22 (оба д, по 1H, J=13.5, CH₂(3)), 3.75–3.81 (м, 1H×0.5, CH (i-PrOH)), 4.34 (д, 1H×0.5, J=4.2, OH (i-PrOH)), 5.39 (с, 1H, NH), 5.97–6.00 (м, 2H, CH аром), 6.75 (д, 1H, J=8.0, CH аром), 7.06–7.10 (м, 1H, CH аром), 7.12–7.15 (м, 2H, CH аром), 7.17–7.21 (м, 2H, CH аром), 8.78 (с, 1H, OH). Масс-спектр, найдено: m/z 268.1701 [M + H]⁺, вычислено для C₁₈H₂₁NO: 268.1697.

7-гидрокси-4-хлорфенил-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (4b). Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, δ, м.д., J/Гц): 0.55 (с, 3H, CH₃(2)), 1.09 (с, 3H, CH₃(2)), 1.51 (с, 3H, CH₃(4)), 1.76 и 2.18 (оба д, по 1H, J=13.5, CH₂(3)), 5.43 (с, 1H, NH), 5.95–6.00 (м, 2H, CH аром), 6.73 (д, 1H, J=8.0, CH аром), 7.11–7.15 (м, 2H, CH аром), 7.21–7.25 (м, 2H, CH аром), 8.79 (с, 1H, OH). Масс-спектр, найдено: m/z 302.1311 [M + H]⁺, вычислено для C₁₈H₂₀ClNO: 302.1307

**Минорные сигналы диастереоизомерных протонов.*

Ингибирующая активность соединений 2a-e и 5a в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa

При исследовании ингибирования факторов свертывания крови Ха и XIa синтезированными соединениями измеряли кинетику гидролиза субстратов, специфичных для каждого из этих ферментов, в присутствии этих соединений. В случае фактора Ха использовали специфичный низкомолекулярный хромогенный субстрат S2765 (Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA•2HCl), а для фактора XIa – субстрат S2366 (pyroGlu-Pro-ArgpNA•HCl) (оба «Chromogenix», США).

В лунки 96-луночного планшета вносили буфер, содержащий 140 mM NaCl, 20 mM HEPES и 0.1% ПЭГ 6000 (pH 8.0), добавляли фактор Ха (конечная концентрация 2.5 нмоль·л⁻¹) или XIa (конечная концентрация 0.8 нмоль·л⁻¹), субстрат S2765 (конечная концентрация 200 мкмоль·л⁻¹) или S2366 (конечная концентрация 200 мкмоль·л⁻¹) и раствор исследуемого соединения в ДМСО (конечная концентрация 30 мкмоль·л⁻¹, содержание ДМСО в лунке не более 2%). Кинетику образования 4-нитроанилина измеряли с помощью микропланшетного ридера «THERMOmax Microplate Reader» («Molecular Devices Corporation», США) по поглощению света с длиной волны 405 нм. Начальную скорость расщепления субстрата определяли по начальному наклону кривой



образования 4-нитроанилина. Скорость расщепления субстрата ферментом в присутствии ингибитора выражали в процентах по отношению к скорости расщепления субстрата в

отсутствие ингибитора. Полученные данные приведены в таблице. Результаты обрабатывали с помощью программ GraphPad Prism и OriginPro 8.

Ингибирующая активность соединений 2a-e, 5a и ривороксабана в отношении факторов свертывания крови Xa и XIa

Table. Inhibitory activity of compounds 2a-e, 5a and rivoroxaban against blood coagulation factors Xa and XIa

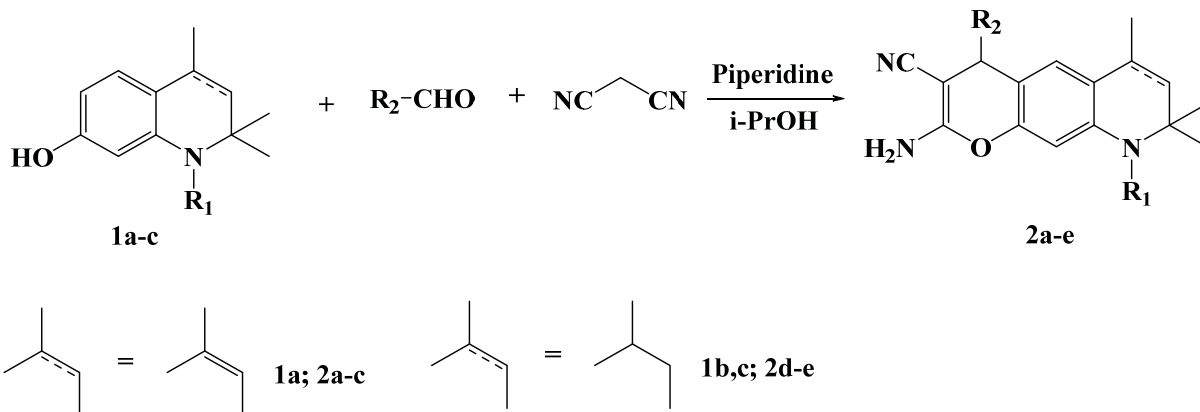
№	Активность фактора в присутствии ингибитора по отношению к активности в отсутствие ингибитора, % / Factor activity in the presence of an inhibitor relative to activity in the absence of an inhibitor, %	
	Фактора Xa / Factor Xa	Фактора XIa / Factor XIa
2a	95	103
2b	84	101
2c	71	102
2d	86	43
2e	86	105
5a	98	99
Ривароксабан	6	92

Результаты и их обсуждение

Была разработана методика синтеза новых пирано[3,2-g]хинолиновых систем на основе доступных 1,2,2,4-тетраметилхинолин-7-олов различной степени гидрирования.

В работе [16] приводятся примеры трехкомпонентной конденсации производных циануксусного эфира с 3-гидрокси-N-замещенными анилинами и ароматическими альдегидами, приводящие к аннелированию 4Н-пиранового цикла.

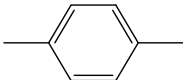
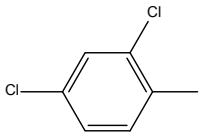
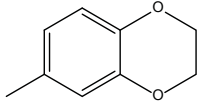
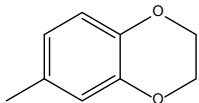
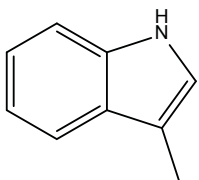
Нами установлено, что в подобном трехкомпонентном взаимодействии производных 7-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина **1a** и 7-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов **1b,c** с малонитрилом и арил(гетарил)альдегидами образуются новые 4Н-пирано[3,2-g]хинолин-3-карбонитрилы **2a-e**. Реакцию проводили при кипячении смеси реагентов в изопропиловом спирте в присутствии двух эквимолей пиперидина.



В ЯМР ^1H спектрах соединений **2a-e**, по сравнению со спектрами исходных 7-гидрокси-дигидрохинолинов, отсутствуют сигналы протонов гидроксильных групп, при этом наблюдаются ароматические протоны новых арильных заместителей, а также NH_2 -группы.

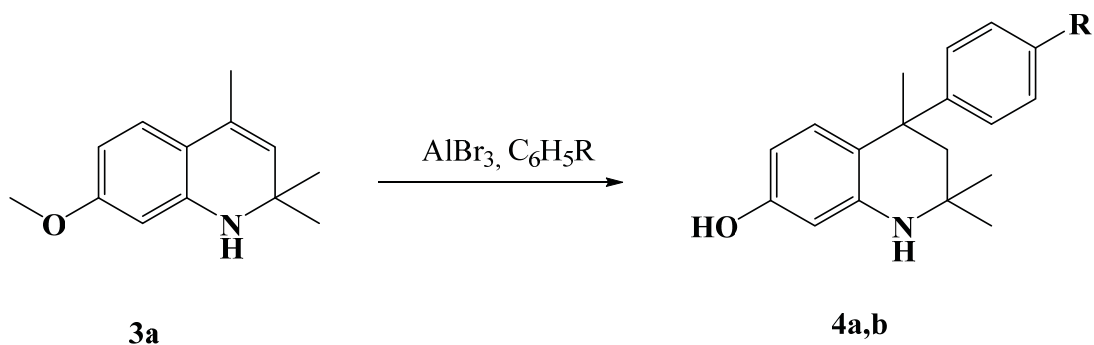
Помимо этого, на спектрах соединений **2d,e** можно заметить раздвоение сигналов метильных групп и C(4) протона пиранохинолинового цикла, что обусловлено наличием двух хиральных центров и образованием смеси диастереомеров.



№	R ₁	R ₂	t _{пл} , °C / t _м °C	Выход, % / Yield, %
2a	CH ₃		208–210	72
2b	CH ₃		222–224	65
2c	CH ₃		237–239	61
2d	H		155–158	63
2e	CH ₃		230–233	60

С целью расширения библиотеки производных гидроксифинолинов для дальнейшей конденсации с ариальдегидами была использована реакция, основанная на взаимодействии соответствующего 7-метокси-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин **3a** с бензолом (хлорбензолом) в присутствии безводного бромистого алюминия в качестве катализатора. Установ-

лено, что при применении четырехкратного избытка бромистого алюминия наряду с присоединением ароматического ядра по двойной связи дигидрохинолина **3a** происходит деметилирование метоксигруппы. Таким образом, были получены 4-арил-7-гидрокси-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **4a,b**, с выходом 56–60%.



№	R ₁	t _{пл} , °C / t _м °C	Выход, % / Yield, %
4a	H	73–76	60
4b	Cl	110–113	56

Соединения **4a,b** представляют собой кристаллические вещества белого цвета, состав которых подтверждается данными хромато-

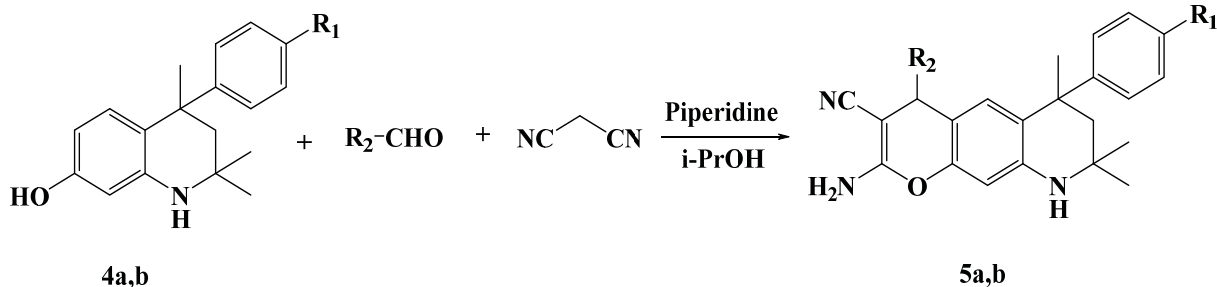
масс-спектрометрии (LC-MS). Структура этих веществ доказана методом ЯМР ¹H спектроскопии. В спектре **4a,b**, в отличие от исходного



дигидрохинолина **3a**, отсутствует сигнал СН протона третьего положения хинолинового цикла, а наблюдаются два сигнала протонов CH_2 -группы в виде двух дублетов при 1.71–1.72 и 2.64 и 2.65 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 13.5 Гц и сигналы ароматических протонов, соответствующих 4-арильному заместителю. Кроме того, 4-фенил-7-гидрокси-

2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин **4a**, по данным ЯМР ^1H спектроскопии, содержит в своей структуре сольватированный изопропиловый спирт.

Для полученных 7-гидроксихинолинов **4a,b** также была осуществлена реакция аннелирования в трехкомпонентной системе с малонитрилом и ариальдегидами.



В результате данного взаимодействия были выделены 2-амино-4-(4-метоксифенил)-6,8,8-триметил-6-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пи-

рано[3,2-г]хинолин-3-карбонитрил **5a** и 2-амино-4,6-бис(4-хлорфенил)-6,8,8-триметил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пирано[3,2-г]хинолин-3-карбонитрил **5b**.

№	R ₁	R ₂	t _{пл} , °C / t _м °C	Выход, % / Yield, %
5a	H		150–155	63
5b	Cl		245–247	65

В ЯМР ^1H спектрах соединений **5a,b** также отсутствуют сигналы протонов гидроксильных групп, при этом наблюдаются ароматические протоны новых арильных заместителей и NH_2 -группы. 4Н-пирано[3,2-г]хинолин-3-карбонитрил **5a** выделен в виде смеси диастереомеров, о чем свидетельствует наличие двойных наборов сигналов протонов метильных групп и протона в четвертом положении пиранохинолинового трицикла.

Для полученных соединений **2a-e** и **5a** был осуществлен первичный скрининг *in vitro* с целью выявления соединений, наиболее подходящих для ингибирования факторов свертываемости крови Ха и XIa. В качестве препарата сравнения использовали применяемый в клинической практике пероральный антикоагулянт ривароксабан, селективно ингибирующий фактор Ха и почти не влияющий на фактор XIa (см. таблицу).

Вопреки нашим предположениям, основным на результатах исследований антикоа-

гулянтной активности родственных структур, большинство исследованных соединений не проявило антикоагулянтной активности. Только соединение **2d** продемонстрировало умеренный результат по отношению к ингибированию фактора XIa.

Заключение

Таким образом, был получен ряд принципиально новых гибридных молекул на основе производных хинолина, содержащих в себе 4Н-пирано[3,2-г]хинолиновый фрагмент, и протестирована их ингибирующая активность в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa. На основе имеющихся данных планируется продолжить исследования в области рационального молекулярного дизайна эффективных антикоагулянтов для свёртывания крови, относящихся к производным 4Н-пирано[3,2-г]хинолина.



Список литературы

- Katritzky A. R., Rachwal S., Rachwal B. Recent progress in the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines // *Tetrahedron*. 1996. Vol. 52. P. 15031–15070. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(96\)00911-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(96)00911-8)
- Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / под ред. В. Г. Карцева. Т. 6. Хинолины: химия и биологическая активность. М. : МБФНП (ICSPF) Press, 2007. 744 с. (Серия InterBioScreen).
- Шмырева Ж. В. 2,2,4-Триметилгидрохинолины. Воронеж : Изд-во Воронеж. ун-та, 2000. 124 с.
- Meunier B. Hybrid molecules with a dual mode of action: Dream or reality? // *Acc. Chem. Res.* 2007. Vol. 41, № 1. P. 69–77. <https://doi.org/10.1021/ar7000843>
- Miles T. J., Hennessy A. J., Bax B., Brooks G., Brown B. S., Brown P., Cailleau N., Chen D., Dabbs S., Davies D. T., Esken J. M., Giordano I., Hoover J. L., Huang J., Jones G. E., Sukmar S. K., Spitzfaden C., Markwell R. E., Minthorn E. A., Rittenhouse S., Gwynn M. N., Pearson N. D. Novel tricyclics (e.g., GSK945237) as potent inhibitors of bacterial type IIA topoisomerases // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. Vol. 26, № 10. P. 2464–2469. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.03.106>
- Schrader K. K., Avolio F., Andolfi A., Cimmino A., Evidente A. Ungeremine and its hemisynthesized analogues as bactericides against *Flavobacterium columnare* // *J. Agric. Food Chem.* 2013. Vol. 61, № 6. P. 1179–1183. <https://doi.org/10.1021/jf304586j>
- Tsuji K., Tsubouchi H., Ishikawa H. Synthesis and antibacterial activities of optically active substituted 1,2-dihydro-6-oxo-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-5-carboxylic acids // *Chem. Pharm. Bull.* 1995. Vol. 43, № 10. P. 1678–1682. <https://doi.org/10.1248/cpb.43.1678>
- Ishikawa H., Miyamoto H., Ueda H., Tamaoka H., Tomimaga M., Nakadawa K. Studies on antibacterial agents. II. Synthesis and antibacterial activities of substituted 1,2-dihydro-6-oxo-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-5-carboxylic acids // *Chem. Pharm. Bull.* 1990. Vol. 38, № 9. P. 2459–2462. <https://doi.org/10.1248/cpb.38.2459>
- Al-Said N. H., Shawakfeh K. Q., Abdullah W. N. Cyclization of free radicals at the C-7 position of ethyl indole-2-carboxylate derivatives: An entry to a new class of duocarmycin analogues // *Molecules*. 2005. № 10. P. 1446–1457. <https://doi.org/10.3390/10121446>
- Wong P. C., Quan M. L., Watson C. A., Crain E. J., Harpel M. R., Rendina A. R., Luettgen J. M., Wexler R. R., Schumacher W. A., Seiffert D. A. In vitro, antithrombotic and bleeding time studies of BMS-654457, a small-molecule, reversible and direct inhibitor of factor XIa // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2015. № 40. P. 416–423. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1258-7>
- Pinto D. J. P., Orwat M. J., Smith L. M., Quan M. L., Lam P. Y. S., Rossi K. A., Apedo A., Bozarth J. M., Wu Y., Zheng J. J., Xin B., Toussaint N., Stetsko P., Gudmundsson O., Maxwell B., Crain E. J., Wong P. C., Lou Z., Harper T. W., Chacko S. A. Discovery of a parenteral small molecule coagulation factor XIa inhibitor clinical candidate (BMS-962212) // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60, № 23. P. 9703–9723. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01171>
- Amin K. M., Gawad N. M. A., Rahman D. E. A., ElAshry M. K. M. New series of 6-substituted coumarin derivatives as effective factor Xa inhibitors: Synthesis, in vivo antithrombotic evaluation and molecular docking // *Bioorg. Chem.* 2014. Vol. 52. P. 31–43. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2013.11.002>
- Santana-Romo F., Lagos C. F., Duarte Y., Castillo F., Moglie Ya., Maestro M. A., Charbe N., Zacconi F. C. Innovative Three-step microwave-promoted synthesis of N-propargyltetrahydroquinoline and 1,2,3-triazole derivatives as a potential factor Xa (FXa) inhibitors: Drug design, synthesis, and biological evaluation // *Molecules*. 2020. Vol. 25, № 3. 491 p. <https://doi.org/10.3390/molecules25030491>
- Wissel G., Wissel G., Kudryavtsev P., Ghemtio L., Tam-mela P., Wipf P., Yliperttula M., Finel M., Urtti A., Kidron H., Xhaard H. Exploring the structure-activity relationships of ABCC2 modulators using a screening approach // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 23, № 13. P. 3513–3525. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.04.029>
- Потапов А. Ю., Папонов Б. В., Подоплелова Н. А., Пантелеев М. А., Поликарчук В. А., Леденева И. В., Столповская Н. В., Крыльский Д. В., Шихалиев Х. С. Синтез и исследование новых ингибиторов факторов свертывания крови Ха и XIa ряда 2Н-пиранохинолин-2-онов // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2021. Т. 70, № 3. С. 492–497.
- Zhang H., Fang X., Meng Q., Mao Y., Xu Y., Fan T., An J., Huang Z. Design, synthesis and characterization of potent microtubule inhibitors with dual anti-proliferative and anti-angiogenic activities // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. № 157. P. 380–396. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.043>

References

- Katritzky A. R., Rachwal S., Rachwal B. Recent progress in the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron*, 1996, vol. 52, pp. 15031–15070. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(96\)00911-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(96)00911-8)
- Izbrannyye metody sinteza i modifikatsii geterotsiklov. Pod red. V. G. Kartseva. T. 6. Khinolin: khimiya i biologicheskaya aktivnost'* [Kartsev V. G., ed. Selected methods for the synthesis and modification of heterocycles. Vol. 6 "Quinolines: Chemistry and biological activity"] (Ser. InterBioScreen). Moscow, ICSPF Press, 2007. 744 p. (in Russian).
- Shmyreva Zh. V. 2,2,4-Trimetilgidrokhinolin [2,2,4-Trimethylhydroquinolines]. Voronezh, Voronezh State University Publ., 2000. 124 p. (in Russian).



4. Meunier B. Hybrid molecules with a dual mode of action: Dream or reality? *Acc. Chem. Res.*, 2007, vol. 41, no. 1, pp. 69–77. <https://doi.org/10.1021/ar7000843>
5. Miles T. J., Hennessy A. J., Bax B., Brooks G., Brown B. S., Brown P., Cailleau N., Chen D., Dabbs S., Davies D. T., Esken J. M., Giordano I., Hoover J. L., Huang J., Jones G. E., Sukmar S. K., Spitzfaden C., Markwell R. E., Minthorn E. A., Rittenhouse S., Gwynn M. N., Pearson N. D. Novel tricyclics (e.g., GSK945237) as potent inhibitors of bacterial type IIA topoisomerases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, vol. 26, no. 10, pp. 2464–2469. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.03.106>
6. Schrader K. K., Avolio F., Andolfi A., Cimmino A., Evidente A. Ungeremine and its hemisynthesized analogues as bactericides against *Flavobacterium columnare*. *J. Agric. Food Chem.*, 2013, vol. 61, no. 6, pp. 1179–1183. <https://doi.org/10.1021/jf304586j>
7. Tsuji K., Tsubouchi H., Ishikawa H. Synthesis and antibacterial activities of optically active substituted 1,2-dihydro-6-oxo-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-5-carboxylic acids. *Chem. Pharm. Bull.*, 1995, vol. 43, no. 10, pp. 1678–1682. <https://doi.org/10.1248/cpb.43.1678>
8. Ishikawa H., Miyamoto H., Ueda H., Tamaoka H., Tominaga M., Nakadawa K. Studies on antibacterial agents. II. Synthesis and antibacterial activities of substituted 1,2-dihydro-6-oxo-6H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-5-carboxylic acids. *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, vol. 38, no. 9, pp. 2459–2462. <https://doi.org/10.1248/cpb.38.2459>
9. Al-Said N. H., Shawakfeh K. Q., Abdullah W. N. Cyclization of free radicals at the C-7 position of ethyl indole-2-carboxylate derivatives: An entry to a new class of duocarmycin analogues. *Molecules*, 2005, no. 10, pp. 1446–1457. <https://doi.org/10.3390/10121446>
10. Wong P. C., Quan M. L., Watson C. A., Crain E. J., Harpel M. R., Rendina A. R., Luetgen J. M., Wexler R. R., Schumacher W. A., Seiffert D. A. In vitro, antithrombotic and bleeding time studies of BMS-654457, a small-molecule, reversible and direct inhibitor of factor Xa. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2015, no. 40, pp. 416–423. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1258-7>
11. Pinto D. J. P., Orwat M. J., Smith L. M., Quan M. L., Lam P. Y. S., Rossi K. A., Apedo A., Bozarth J. M., Wu Y., Zheng J. J., Xin B., Toussaint N., Stetsko P., Gudmundsson O., Maxwell B., Crain E. J., Wong P. C., Lou Z., Harper T. W., Chacko S. A. Discovery of a parenteral small molecule coagulation factor XIa inhibitor clinical candidate (BMS-962212). *J. Med. Chem.*, 2017, vol. 60, no. 23, pp. 9703–9723. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01171>
12. Amin K. M., Gawad N. M. A., Rahman D. E. A., El Ashry M. K. New series of 6-substituted coumarin derivatives as effective factor Xa inhibitors: Synthesis, in vivo antithrombotic evaluation and molecular docking. *Bioorg. Chem.*, 2014, vol. 52, pp. 31–43. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2013.11.002>
13. Santana-Romo F., Lagos C. F., Duarte Y., Castillo F., Moglie Ya., Maestro M. A., Charbe N., Zacconi F. C. Innovative three-step microwave-promoted synthesis of N-propargyltetrahydroquinoline and 1,2,3-triazole derivatives as a potential factor Xa (FXa) inhibitors: Drug design, synthesis, and biological evaluation. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 3. 491 p. <https://doi.org/10.3390/molecules25030491>
14. Wissel G., Kudryavtsev P., Ghemtio L., Tammela P., Wipf P., Yliperttula M., Finel M., Urtti A., Kidron H., Xhaard H. Exploring the structure-activity relationships of ABCC2 modulators using a screening approach. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 23, no. 13, pp. 3513–3525. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.04.029>
15. Potapov A. Yu., Paponov B. V., Podoplelova N. A., Panteleyev M. A., Polikarchuk V. A., Ledeneva I. V., Stolpovskaya N. V., Kryl'skiy D. V., Shikhaliev Kh. S. Synthesis and study of new 2H-pyranoquinolin-2-one-based inhibitors of blood coagulation factors Xa and Xia. *Russ. Chem. Bull. International Edition*, 2021, vol. 70, no. 3, pp. 492–497 (in Russian).
16. Zhang H., Fang X., Meng Q., Mao Y., Xu Y., Fan T., An J., Huang Z. Design, synthesis and characterization of potent microtubule inhibitors with dual antiproliferative and anti-angiogenic activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, no. 157, pp. 380–396. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.043>

Поступила в редакцию 25.07.2024; одобрена после рецензирования 11.11.2024;
принята к публикации 14.11.2024; опубликована 31.03.2025
The article was submitted 25.07.2024; approved after reviewing 11.11.2024;
accepted for publication 14.11.2024; published 31.03.2025