

И. В. Украинец*, О. В. Бевз, Е. В. Моспанова^а,
Л. В. Савченкова^б, С. И. Янкович^б

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

202*. СИНТЕЗ, ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛКИЛАМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО- 1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В продолжение поиска потенциальных анальгетиков среди производных 4-гидроксихинолонов-2 предложен препаративный способ получения и осуществлён синтез алкиламидов 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Показано, что бромирование аллиламида 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты эквивалентом молекулярного брома не сопровождается галогенизацией, а протекает как обычное присоединение галогена к двойной аллильной связи. Приводятся результаты изучения анальгетических свойств полученных соединений.

Ключевые слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды, амидирование, анальгетическая активность, бромирование.

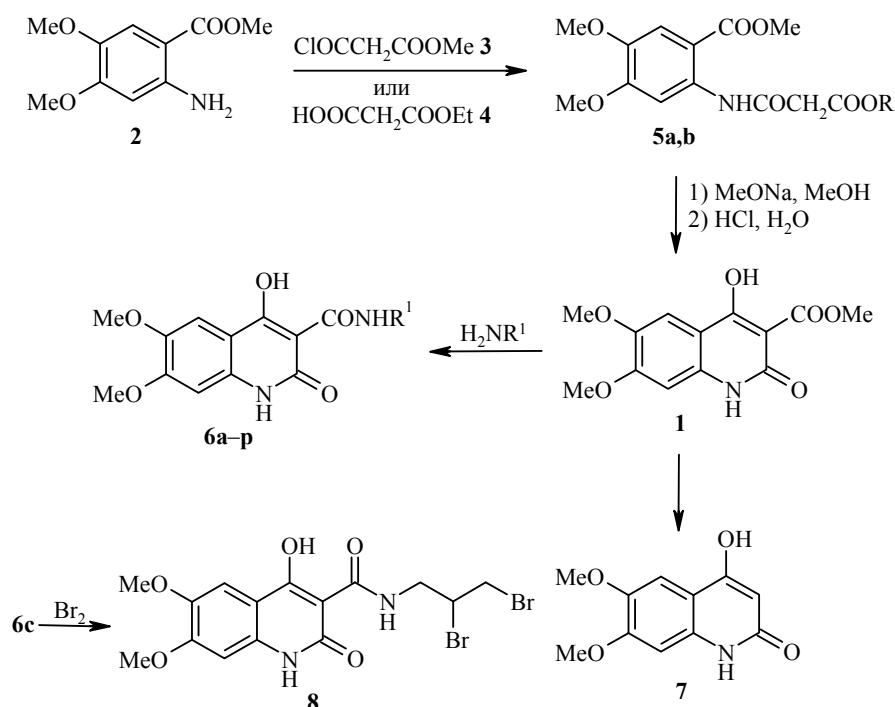
Боль является самым распространённым симптомом, с которым люди обращаются за медицинской помощью. Поэтому неудивительно, что обезболивающие средства представляют собой одну из наиболее востребованных категорий лекарств [2–4]. Между тем все имеющиеся на сегодняшний день в медицинском арсенале препараты данной фармакологической группы, к сожалению, пока ещё весьма далеки от совершенства [5–7]. По этой причине поиск способных купировать боль веществ и создание на их основе новых анальгетиков, отвечающих современным требованиям эффективности и безопасности, является одной из важнейших задач химии лекарственных средств.

Выраженные обезболивающие свойства были недавно обнаружены у алкиламидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты [8]. Для развития этого нового для производных 4-гидроксихинолонов-2 фармацевтического направления несомненный интерес представляет химическая модификация указанных соединений. Как минимум по результатам такого исследования можно определить теоретически важные для последующих изысканий закономерности связи структура–активность. В случае же удачи (элемент случайности всегда присутствует в подобных работах) вполне реально выявление новых перспективных структур-лидеров, имеющих для решения обозначенной выше проблемы уже практическую значимость.

Вариантов химической трансформации алкиламидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, конечно же, можно предложить достаточно много. А начать, на наш взгляд, наиболее рационально с самого простого – удаления из базовой молекулы 1-*N*-аллильного заместителя.

* Сообщение 201 см. [1].

Основа всей синтетической схемы – метиловый эфир 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) получен ацилированием коммерчески доступного 4,5-диметоксиметилантранилата (**2**) метилмалонилхлоридом (**3**) в присутствии триэтиламина или моноэтиловым эфиром малоновой кислоты (**4**) в присутствии *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида с последующей гетероциклизацией промежуточных анилидов **5a,b** в условиях катализируемой основаниями сложноэфирной конденсации. Сразу же отметим, что при использовании в качестве основного катализатора метилата натрия в метиловом спирте циклизация этилового эфира 4,5-диметокси-2-[(3-метокси-3-оксопропаноил)амино]бензойной кислоты (**5b**) сопровождается переэтерификацией. Таким образом, независимо от использованного ацилирующего агента, конечным продуктом реакции является одно и то же вещество – метиловый эфир **1**. Предпочтение, однако, следует отдать моноэфиру **4**, так как карбодиимидный метод обеспечивает не только более высокий выход эфира **1**, но и настолько высокую его чистоту (см. экспериментальную часть), что отпадает необходимость в дополнительной очистке.



5 a R = Me, **b** R = Et; **6 a** R¹ = Me, **b** R¹ = Et, **c** R¹ = All, **d** R¹ = Pr, **e** R¹ = 2-Pr, **f** R¹ = Bu, **g** R¹ = *i*-Bu, **h** R¹ = C₅H₁₁, **i** R¹ = *i*-C₅H₁₁, **j** R¹ = C₆H₁₃, **k** R¹ = C₇H₁₅, **l** R¹ = C₈H₁₇, **m** R¹ = C₉H₁₉, **n** R¹ = C₁₀H₂₁, **o** R¹ = C₁₁H₂₃, **p** R¹ = C₁₂H₂₅

Сложные эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот обладают высокой реакционной способностью [9, 10], благодаря чему их превращение в различные *N*-R-амиды трудностей обычно не вызывает. Поэтому проблемы, возникшие при амидировании первичными алкиламидами диметоксизамещённого эфира **1**, в значительной степени оказались неожиданными. Так, после проведения синтеза в кипящем ДМФА, используемом по причине низкой растворимости эфира **1** в других органических растворителях, наряду с целевыми алкиламидами **6** зафиксировано образование заметного количества 4-гидрокси-6,7-диметокси-1*H*-хинолин-2-она (**7**), легко

идентифицируемого по обусловленному протоном Н-3 характеристическому синглету при 5.59 м. д. в спектре ЯМР ^1H . Со столь ярко выраженной склонностью 3-алкоксикарбонил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов к деструкции в относительно мягких условиях мы столкнулись впервые. Интересно, что для утраты эфиром **1** метоксикарбонильной группировки присутствие в реакционной смеси основания в виде алкиламина совсем не обязательно. Как оказалось, разложение происходит уже через несколько минут кипячения в ДМФА (использовались два растворителя: "ч" и безводный для пептидного синтеза, т. е. практически свободный от аминов и с содержанием воды не более 0.02%). Вряд ли наблюдаемый эффект вызван специфическим влиянием ДМФА, поскольку совершенно аналогичную трансформацию эфир **1** претерпевает и в кипящем сухом бромбензоле или ксилоле.

На основании имеющихся данных трудно дать однозначное объяснение необычному поведению диметоксизамещённого эфира **1** при нагревании в высококипящих растворителях.

А вот возникшая проблема с получением алкиламидов **6с-р** решена довольно просто – для предотвращения нежелательной деструкции эфира **1** в хинолон **7** достаточным оказалось проводить амидирование при более низкой температуре. Практически это можно сделать разными способами: например, поддерживать температуру реакционной смеси в интервале 80–100 °С или же просто проводить реакцию в кипящем смешанном растворителе, содержащем помимо ДМФА около 15% метилового спирта.

В результате целевые алкиламиды **6а-р** получены с высокими выходами и чистотой (табл. 1). Все они представляют собой бесцветные кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления, при комнатной температуре умеренно растворимые в ДМФА и ДМСО и практически не растворимые в воде. Для подтверждения строения синтезированных соединений использована спектроскопия ЯМР ^1H (табл. 2).

Способность образовывать различные таутомерные формы и, как следствие, далеко не всегда предсказуемое поведение в тривиальных реакциях служат хорошим стимулом для вовлечения 4-гидроксихинолонов-2 в самые разнообразные химические превращения. Чаще всего внимание привлекают реакции, завершающиеся эффектным формированием новых гетероциклов. В качестве примера можно привести бромирование 1-*N*- или 3-*C*-аллилзамещённых производных, протекающее как галогенциклизация в оксазоло- [11] или фуорохинолоны [12] соответственно. Каким образом отразится на данной реакции разделение аллильного и хинолонового фрагментов карбамидной группой, мы попытались выяснить, подвергнув бромированию аллиламид 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**6с**).

После добавления эквивалентного количества молекулярного брома к раствору аллиламида **6с** в ледяной уксусной кислоте бурая окраска исчезает практически мгновенно. После разбавления реакционной смеси водой выделен бесцветный продукт, спектр ЯМР ^1H которого свидетельствует о том, что все изменения коснулись исключительно аллильной части молекулы. Говоря иначе, наличие карбамидного мостика между аллильной группой и 4-гидроксихинолин-2-оновым ядром блокирует возможность протекания реакции по типу галогенциклизации. В результате бромирование проходит всего лишь как классическое присоединение галогена к олефиновой связи и

Характеристики алкиламидов **ба–р**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (ДМФА)	Выход, %	Анальгетическая активность*
		С	Н	N			
6a	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₅	<u>56.23</u> 56.11	<u>5.15</u> 5.07	<u>9.94</u> 10.07	323–325	98	18.8
6b	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₅	<u>57.62</u> 57.53	<u>5.61</u> 5.52	<u>9.47</u> 9.58	270–272	96	22.6
6c	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅	<u>59.32</u> 59.21	<u>5.43</u> 5.30	<u>9.14</u> 9.21	276–278	96	36.5
6d	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₅	<u>58.74</u> 58.82	<u>5.81</u> 5.92	<u>9.08</u> 9.15	281–283	93	60.6
6e	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₅	<u>58.90</u> 58.82	<u>5.83</u> 5.92	<u>9.26</u> 9.15	255–257	88	24.2
6f	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>60.11</u> 59.99	<u>6.38</u> 6.29	<u>8.85</u> 8.74	242–244	92	32.9
6g	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>60.06</u> 59.99	<u>6.35</u> 6.29	<u>8.83</u> 8.74	280–282	93	28.5
6h	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₅	<u>60.94</u> 61.07	<u>6.55</u> 6.63	<u>8.30</u> 8.38	246–248	90	25.1
6i	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₅	<u>61.15</u> 61.07	<u>6.52</u> 6.63	<u>8.27</u> 8.38	259–261	88	48.1
6j	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₅	<u>62.18</u> 62.05	<u>7.01</u> 6.94	<u>7.95</u> 8.04	243–245	91	14.4
6k	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₅	<u>63.09</u> 62.97	<u>7.30</u> 7.23	<u>7.84</u> 7.73	238–240	85	43.9
6l	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₅	<u>63.72</u> 63.81	<u>7.43</u> 7.50	<u>7.36</u> 7.44	234–236	89	28.5
6m	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₅	<u>64.74</u> 64.60	<u>7.85</u> 7.74	<u>7.11</u> 7.17	230–232	90	32.9
6n	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₅	<u>65.40</u> 65.32	<u>8.08</u> 7.97	<u>7.02</u> 6.93	228–230	86	35.1
6o	C ₂₃ H ₃₄ N ₂ O ₅	<u>65.94</u> 66.01	<u>8.06</u> 8.19	<u>6.58</u> 6.69	225–227	92	44.3
6p	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₅	<u>66.52</u> 66.64	<u>8.30</u> 8.39	<u>6.36</u> 6.48	222–224	94	41.9
Метамизол натрий		–	–	–	–	–	35.1

* Уменьшение количества "уксуснокислых корчей" по сравнению с контролем, %.

заканчивается образованием 2,3-дибромпропиламида 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**8**).

Анальгетические свойства полученных алкиламидов **ба–р** изучали на стандартной модели "уксуснокислых корчей" [13, 14], детально описанной нами ранее [15]. Эксперименты проведены на беспородных белых мышах весом 18–23 г, тестируемые вещества вводили перорально в дозе 20 мг/кг. В качестве препарата сравнения использован классический анальгетик метамизол натрий [6] при том же способе введения и в дозе 55 мг/кг, соответствующей ED₅₀ этого препарата именно на модели "уксуснокислых корчей" [16].

Спектры ЯМР ¹H алкиламинов 4-гидрокси-6,7-диметоксн-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты ба-р

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)										R	
	4-OH (1H, с)	1-NH (1H, с)	NH-R (1H)	H Ar		6,7-(OMe) ₂		3.81 (3H, с)	3.81 (3H, т, J = 4.8, CH ₃)	3.81 (3H, т, J = 7.1, NCH ₂)		3.81 (3H, т, J = 7.1, NCH ₃)
				H-5 (1H, с)	H-8 (1H, с)	H-5 (3H, с)	H-8 (3H, с)					
6a	17.13	11.53	10.13 (к, J = 4.8)	7.27	6.86	3.84	3.81	2.87 (3H, д, J = 4.8, CH ₃)	3.37 (2H, кв, J = 7.1, NCH ₂)	1.16 (3H, т, J = 7.1, CH ₃)		
6b	17.15	11.47	10.27 (т, J = 5.0)	7.26	6.87	3.84	3.81	5.94 (1H, м, CH); 5.22 (1H, д, к, J = 17.7, J = 1.5, <i>trans</i> -NCH ₂ CH=CH);				
6c	16.89	11.32	10.40 (т, J = 5.6)	7.26	6.87	3.84	3.81	5.14 (1H, д, к, J = 10.9, J = 1.5, <i>cis</i> -NCH ₂ CH=CH);				
6d	17.14	11.49	10.31 (т, J = 5.4)	7.26	6.86	3.84	3.80	3.99 (2H, т, J = 5.6, J = 1.5, NCH ₂ CH=CH ₂)				
6e	17.13	11.45	10.23 (т, J = 7.5)	7.25	6.87	3.84	3.81	3.31 (2H, к, J = 6.6, NCH ₂); 1.56 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.91 (3H, т, J = 7.3, CH ₃)				
6f	17.14	11.49	10.28 (т, J = 5.6)	7.27	6.87	3.84	3.81	4.08 (1H, м, CH); 1.21 (6H, д, J = 6.8, 2CH ₃)				
6g	17.12	11.48	10.40 (т, J = 5.8)	7.26	6.87	3.83	3.80	3.35 (2H, к, J = 6.3, NCH ₂); 1.55 (2H, кв, J = 7.0, CH ₂ CH ₂ CH ₃);				
6h	17.14	11.47	10.29 (т, J = 5.8)	7.26	6.87	3.84	3.81	1.36 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.91 (3H, т, J = 7.3, CH ₃)				
6i	17.11	11.45	10.28 (т, J = 5.7)	7.25	6.86	3.83	3.80	3.18 (2H, т, J = 6.4, NCH ₂); 1.84 (1H, м, CH); 0.92 (6H, д, J = 6.8, 2CH ₃)				
6j	17.14	11.47	10.30 (т, J = 5.6)	7.26	6.86	3.84	3.80	3.33 (2H, к, J = 6.5, NCH ₂); 1.55 (2H, кв, J = 6.8, NCH ₂ CH ₂);				
6k	17.14	11.47	10.29 (т, J = 5.5)	7.27	6.87	3.84	3.81	1.38-1.26 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.87 (3H, т, J = 6.8, CH ₃)				
6l	17.14	11.47	10.28 (т, J = 5.6)	7.30	6.89	3.85	3.82	3.36 (2H, к, J = 6.8, NCH ₂); 1.63 (1H, м, CH);				
6m	17.15	11.47	10.30 (т, J = 5.6)	7.27	6.87	3.84	3.81	1.44 (2H, к, J = 7.1, NCH ₂ CH ₂); 0.91 (6H, д, J = 6.4, 2CH ₃)				
6n	17.15	11.48	10.30 (т, J = 5.4)	7.27	6.87	3.84	3.81	3.33 (2H, к, J = 6.3, NCH ₂); 1.54 (2H, кв, J = 6.7, NCH ₂ CH ₂);				
6o	17.15	11.47	10.30 (т, J = 5.4)	7.27	6.87	3.84	3.81	1.36-1.22 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.86 (3H, т, J = 6.7, CH ₃)				
6p	17.15	11.47	10.30 (т, J = 5.5)	7.27	6.87	3.84	3.81	3.33 (2H, к, J = 6.3, NCH ₂); 1.54 (2H, кв, J = 6.4, NCH ₂ CH ₂);				
								1.36-1.21 (8H, м, (CH ₂) ₄ CH ₃); 0.85 (3H, т, J = 6.4, CH ₃)				
								3.35 (2H, к, J = 6.4, NCH ₂); 1.56 (2H, кв, J = 6.8, NCH ₂ CH ₂);				
								1.35-1.22 (10H, м, (CH ₂) ₅ CH ₃); 0.85 (3H, т, J = 6.7, CH ₃)				
								3.33 (2H, к, J = 6.4, NCH ₂); 1.54 (2H, кв, J = 6.8, NCH ₂ CH ₂);				
								1.32-1.21 (12H, м, (CH ₂) ₆ CH ₃); 0.84 (3H, т, J = 6.6, CH ₃)				
								3.33 (2H, к, J = 6.6, NCH ₂); 1.54 (2H, кв, J = 6.7, NCH ₂ CH ₂);				
								1.31-1.20 (14H, м, (CH ₂) ₇ CH ₃); 0.83 (3H, т, J = 6.6, CH ₃)				
								3.33 (2H, к, J = 6.4, NCH ₂); 1.54 (2H, кв, J = 6.5, NCH ₂ CH ₂);				
								1.30-1.19 (16H, м, (CH ₂) ₈ CH ₃); 0.83 (3H, т, J = 6.4, CH ₃)				
								3.34 (2H, к, J = 6.3, NCH ₂); 1.54 (2H, кв, J = 6.5, NCH ₂ CH ₂);				
								1.30-1.18 (18H, м, (CH ₂) ₉ CH ₃); 0.83 (3H, т, J = 6.5, CH ₃)				

Сравнительный анализ результатов биологических испытаний алкиламидов **6a–p** (табл. 1) и их аллилзамещённых аналогов [8] показывает, что предпринятое нами удаление 1-*N*-аллильного фрагмента в одних случаях вполне закономерно приводит к некоторому усилению анальгетических свойств (амиды **6d,i,k,n–p**), в других, наоборот, к их снижению (амиды **6a,h**). Однако более интересен, на наш взгляд, тот факт, что полной или хотя бы значительной утраты активности при этом не зафиксировано ни в одном случае. Следовательно, есть все основания предположить, что заместители при хинолиновом атоме азота в целом слабо влияют на обезболивающие свойства 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов. В гораздо большей степени их биологический эффект зависит от строения *N*-R-амидного фрагмента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометрах Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) (алкиламиды **6a–p**) и Varian Mercury-400 (400 МГц) (метилловый эфир **1**). Для всех соединений растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Анализ чистоты образцов метилового эфира **1**, полученных различными способами, проведён методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Waters Alliance 2690 с фотодиодной матрицей Waters PAD 996 в качестве детектора. Условия хроматографирования: колонка – Symmetry C8 (Nova Pak C8) размером 3.9×150 мм; скорость потока подвижной фазы – 1 мл/мин; температура колонки – 40 °С; объём инъекции 20 мкл; детекция при длине волны 232 нм. Состав подвижной фазы: 65% ацетонитрила, 35% водного раствора перхлората аммония (5 мл 70% хлорной кислоты и 25% раствора аммиака до pH 2.5–3.0 на 1 л раствора).

Метилловый эфир 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1). А. К раствору 2.11 г (10 ммоль) метилового эфира 2-амино-4,5-диметоксибензойной кислоты (**2**) в 20 мл CH_2Cl_2 прибавляют 1.54 мл (11 ммоль) триэтиламина, а затем при охлаждении и перемешивании по каплям 1.18 мл (11 ммоль) метилмалонилхлорида (**3**) и оставляют при комнатной температуре на 5 ч. Реакционную смесь разбавляют холодной водой и тщательно перемешивают. Органический слой отделяют, сушат над безводным CaCl_2 , растворитель отгоняют (в конце при пониженном давлении). К остатку (анилид **5a**) прибавляют раствор метилата натрия (из 0.69 г (30 ммоль) металлического натрия и 15 мл абсолютного MeOH), доводят до кипения и оставляют на 10–12 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь холодной водой и подкисляют разбавленной (1:1) HCl до pH 4.5–5. Осадок эфира **1** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.23 г (81%). Содержание основного вещества в неочищенном продукте по данным ВЭЖХ составляет 93.2%. После перекристаллизации из MeOH т. пл. 245 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 13.94 (1H, с, OH); 11.28 (1H, с, NH); 7.24 (1H, с, H-5); 6.74 (1H, с, H-8); 3.92 (3H, с, OCH₃); 3.89 (3H, с, OCH₃); 3.85 (3H, с, OCH₃). Найдено, %: C 55.80; H 4.55; N 4.93. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 55.92; H 4.69; N 5.02.

Б. К раствору 2.11 г (10 ммоль) метилового эфира 2-амино-4,5-диметоксибензойной кислоты (**2**) и 2.06 г (10 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида в 30 мл CH_2Cl_2 при охлаждении и перемешивании по каплям прибавляют 1.32 г (10 ммоль) моноэтилового эфира малоновой кислоты (**4**). Оставляют при комнатной температуре на 6–8 ч. Образовавшийся осадок *N,N'*-дициклогексилмочевины отфильтровывают, промывают на фильтре CH_2Cl_2 , после чего растворитель из фильтра отгоняют на водяной бане (в конце – при пониженном давлении). К остатку (анилид **5b**) прибавляют раствор метилата натрия (из 0.69 г (30 ммоль) металлического натрия и 15 мл абсолютного MeOH), доводят до кипения и оставляют на 10–

12 ч при комнатной температуре. К остывшей реакционной смеси прибавляют 60 мл холодной воды. При этом небольшое количество вещества (примесь N,N' -дициклогексилмочевины) остается нерастворённым. Полученный раствор чистят углём, фильтруют. Фильтрат подкисляют разбавленной (1:1) HCl до pH 4.5–5.0. Выделившийся осадок эфира **1** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.59 г (93%). Содержание основного вещества составляет 99.4%.

Спектры ЯМР ^1H образцов метилового эфира **1**, полученных различными методами, идентичны.

Метиламид 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (6a). Суспензию 2.79 г (0.01 моль) метилового эфира **1** в 20 мл ДМФА насыщают газообразным метиламином (осадок при этом быстро растворяется) и оставляют при комнатной температуре на 3 ч. Реакционную смесь разбавляют холодной водой и подкисляют разбавленной (1:1) HCl до pH 4.5–5.0. Выделившийся осадок амида **6a** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Этиламид 6b синтезирован по аналогичной методике.

Алкиламыды 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты 6с–р (общая методика). К смеси 2.79 г (10 ммоль) метилового эфира **1**, 30 мл ДМФА и 5 мл MeOH прибавляют 11 ммоль соответствующего алкиламина и кипятят с обратным холодильником 3 ч (в случае *изо*-пропиламина продолжительность реакции увеличивают до 6 ч). Последующую обработку реакционной смеси и выделение конечного продукта проводят по методике получения соединения **6a**.

4-Гидрокси-6,7-диметокси-1H-хинолин-2-он (7). Раствор 2.65 г (0.01 моль) 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты [17] в 15 мл ДМФА кипятят до прекращения выделения CO_2 (около 10 мин), после чего охлаждают и разбавляют холодной водой. Осадок хинолинона **7** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.07 г (94%). Т. пл. 403–405 °С (ДМФА–EtOH, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.11 (1H, с, OH); 10.95 (1H, с, NH); 7.13 (1H, с, H-5); 6.78 (1H, с, H-8); 5.59 (1H, с, H-3); 3.77 (3H, с, OCH_3); 3.75 (3H, с, OCH_3). Найдено, %: C 59.67; H 4.94; N 6.25. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 59.73; H 5.01; N 6.33.

2,3-Дибромпропиламид 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (8). К раствору 3.04 г (0.01 моль) аллиламида 4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**6c**) в 50 мл ледяной уксусной кислоты при интенсивном перемешивании прибавляют раствор 0.52 мл (0.01 моль) брома в 5 мл того же растворителя. Бурая окраска брома при этом сразу же исчезает. Реакционную смесь разбавляют холодной водой, выделившийся бесцветный осадок 2,3-дибромпропиламида **8** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3.80 г (82%). Т. пл. 255–257 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 16.63 (1H, с, OH); 11.67 (1H, с, NH); 10.65 (1H, т, $J = 6.2$, NHCH_2); 7.25 (1H, с, H-5); 6.87 (1H, с, H-8); 4.64 (1H, м, NCH_2CH); 3.95 (4H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_2\text{Br}$); 3.84 (3H, с, OCH_3); 3.80 (3H, с, OCH_3). Найдено, %: C 38.73; H 3.35; N 5.91. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 38.82; H 3.47; N 6.04.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, А. Л. Шемчук, В. Н. Кравченко, *XTC*, 1364 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1122 (2011).]
2. I. Rundshagen, *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.*, **45**, 304 (2010).
3. K. D. Rainsford, W. F. Kean, G. E. Ehrlich, *Curr. Med. Res. Opin.*, **24**, 2967 (2008).
4. G. McCleane, *Anesthesiol. Clin.*, **25**, 825 (2007).
5. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances. Synthesis, Patents, Applications*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001.
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая Волна, Москва, 2009, с. 143.

7. *The Essence of Analgesia and Analgesics*, R. S. Sinatra, J. S. Jahr, J. M. Watkins-Pitchford (Eds.), Cambridge University Press, Cambridge, 2010.
8. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, А. А. Давиденко, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1345 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1084 (2010).]
9. S. Jönsson, G. Andersson, T. Fex, T. Fristedt, G. Hedlund, K. Jansson, L. Abramo, I. Fritzon, O. Pekarski, A. Runström, H. Sandin, I. Thuvesson, A. Björk, *J. Med. Chem.*, **47**, 2075 (2004).
10. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, О. В. Шишкин, *ХГС*, 1503 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1275 (2007).]
11. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, А. В. Туров, *ХГС*, 736 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 617 (2007).]
12. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, О. В. Горохова, А. В. Туров, *ХГС*, 1677 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1426 (2007).]
13. М. А. Мохорт, Л. В. Яковлева, О. М. Шаповал, в кн. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації*, під ред. О. В. Стефанова, Авіцена, Київ, 2001, с. 307.
14. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, ППП Типография "Наука", Москва, 2000, с. 40.
15. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Л. В. Савченкова, С. И. Янкович, *ХГС*, 90 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 67 (2011).]
16. Я. А. Сигидин, Г. Я. Шварц, А. П. Арзамасцев, С. С. Либерман, *Лекарственная терапия воспалительного процесса (экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов)*, Медицина, Москва, 1988, с. 62.
17. И. В. Украинец, А. А. Давиденко, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, *ХГС*, 706 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 559 (2010).]

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

Поступило 24.02.2011

^aИнститут химических технологий
восточноукраинского национального университета
им. Владимира Даля,
ул. Ленина, 31, Рубежное 93003, Украина
e-mail: elend_mospanova@list.ru

^bЛуганский государственный медицинский университет,
кв. 50-летия Оборона Луганска, 1, Луганск 91045, Украина
e-mail: slv.05@mail.ru