

И. В. Украинец*, Е. В. Моспанова^а, А. А. Давиденко^б, А. А. Ткач,
О. В. Горохова

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

179*. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-ГИДРОКСИ-1-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН- 3-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ЕЁ ПРОИЗВОДНЫХ

Осуществлён синтез, изучено строение и кислотные свойства 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты. Предложены препаративные методики её этерификации и амидирования. Приводятся результаты изучения противовоспалительных свойств синтезированных соединений.

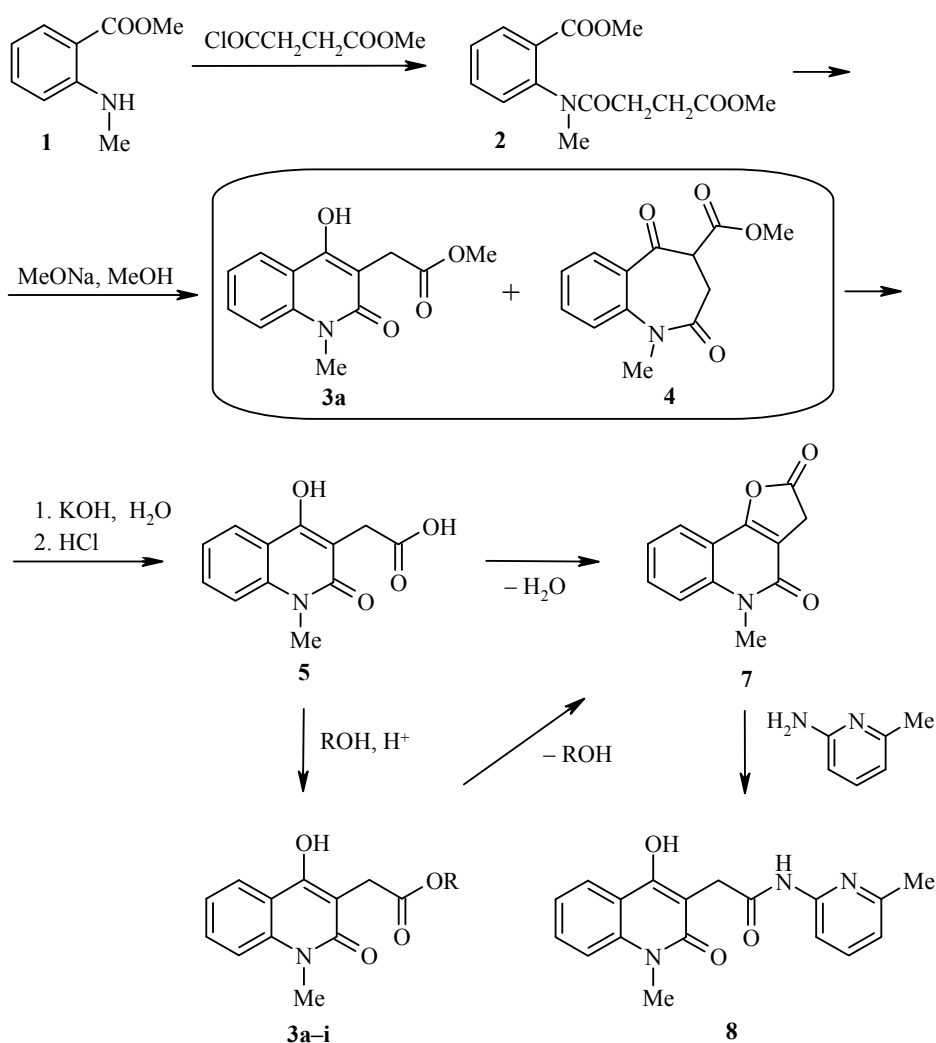
Ключевые слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусные кислоты, амидирование, противовоспалительная активность, РСА, этерификация.

Боль и воспаление относятся к наиболее распространённым симптомам, сопровождающим многочисленные патологические состояния. Для устранения этих проявлений в настоящее время широко используются нестероидные противовоспалительные средства [2, 3]. При всех своих положительных качествах большинство препаратов этой группы, к сожалению, не лишены и существенных недостатков, ограничивающих их практическое применение и снижающих эффективность фармакотерапии воспалительных заболеваний в целом. Прежде всего, к таковым относятся высокая токсичность, порой недостаточная активность и, кроме того, ряд побочных эффектов – язвеногенное действие, повышение артериального давления, нарушения кроветворения и др. Исходя из этого, проблема изыскания новых противовоспалительных средств, отвечающих все более возрастающим требованиям эффективности и безопасности, не теряет своей актуальности.

Предпосылкой к проведению настоящего исследования стали обнаруженные нами ранее противовоспалительные свойства производных 1Н-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты, причём, если её сложные эфиры высокой активностью не отличались [4], 6-метилпиридин-2-иламид продемонстрировал антиэкссудативный эффект выше вольтарена при значительно более низкой токсичности [5]. С целью установления структурно-биологических закономерностей в этом ряду

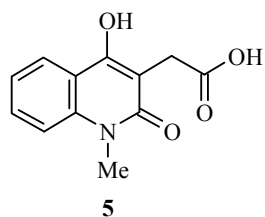
* Сообщение 178 см. [1].

соединений нами получены N-метилированные аналоги описанных ранее производных. Для этого метиловый эфир N-метилантраниловой кислоты (**1**) ацилировали β-метоксикарбонилпропионилхлоридом, после чего образовавшийся анирид **2** обрабатывали метилатом натрия в метиловом спирте. Как известно [6], такие реакции обычно приводят к образованию смеси двух гетероциклов: хинолина **3** и бензазепина **4**, хотя при осуществлении сложноэфирной конденсации в относительно более высококипящем толуоле не исключено образование ещё и незначительного количества бихинолина [7]. Тем не менее, если синтез проводился с целью получения именно хинолиновых производных, то разделять реакционную смесь не обязательно и даже нерационально, поскольку щелочной гидролиз сложных эфиров и хинолин- и бензазепинкарбоновых кислот **3a** и **4** даёт один и тот же конечный продукт [6, 8] – в данном случае 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксуную кислоту (**5**).



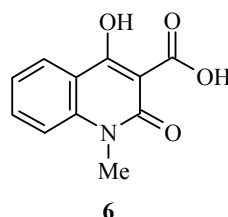
3 a R = Me, **b** R = Et, **c** R = CH₂CH=CH₂, **d** R = Pr, **e** R = *i*-Pr, **f** R = Bu,
g R = *i*-Bu, **h** R = C₅H₁₁, **i** R = *i*-C₅H₁₁

При сравнении кислотных свойств 1Н-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты и её ближайшего гомолога – соответствующей хинолин-3-илуксусной кислоты – было замечено, что разделяющий карбоксильную группу и хинолоновое ядро метиленовый мостик вопреки всем ожиданиям не снижает, а наоборот, усиливает более чем на порядок кислотность COOH и почти на 2 порядка групп 4-ОН. Предполагалось, что причина этого необычного эффекта кроется в невозможности реакционных центров хинолинуксусной кислоты образовывать прочные внутримолекулярные водородные связи, благодаря чему их кислотные свойства заметно возрастают [9]. Аналогичная зависимость сохраняется и в паре N-метилзамещённых производных **5** и **6**.



$$\text{pKa}^{\text{COOH}} = 6.13 \pm 0.04$$

$$\text{pKa}^{4\text{-OH}} = 11.70 \pm 0.10$$



$$\text{pKa}^{\text{COOH}} = 7.49 \pm 0.01$$

$$\text{pKa}^{4\text{-OH}} = 13.35 \pm 0.08$$

Проведённые нами рентгеноструктурные исследования показали, что у 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты (**5**) (см. рисунок, табл. 1 и 2) и у её этилового эфира **3b** [10] действительно формируются совершенно иные системы водородных связей (в основном межмолекулярных), чем у соответствующих карбокси- [11] и алкоксикарбонилхинолинов [12].

Так, в частности, обнаружено, что в симметрически независимой части элементарной ячейки кислоты **5** находятся две молекулы (**A** и **B**), различающиеся некоторыми геометрическими параметрами. Бициклический фрагмент в обеих молекулах плоский с точностью 0.02 Å. Планарная карбоксильная группа при атоме C(10) расположена практически перпендикулярно плоскости бицикла (торсионный угол C(9)–C(8)–C(10)–C(11) 77.3(1)° в молекуле **A** и –92.1(1)° в **B**) и несколько некопланарна связи C(8)–C(10) (торсионный угол C(8)–C(10)–C(11)–O(3) 8.5(2)° в **A** и 10.8(2)° в **B**).

Атом водорода 4-гидрокси группы в молекуле **A** развернут в сторону заместителя при атоме C(8), что приводит к возникновению всего лишь укороченных внутримолекулярных контактов H(10B)···H(20A) 2.13 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.34 Å [13]) и H(5A)···O(2A) 2.39 Å (2.46 Å). Заметное отталкивание между пространственно сближенными заместителями вызывает увеличение валентных углов C(7)–C(8)–C(10) и O(2)–C(7)–C(8) до 124.4(1)° и 125.3(1)°, а также уменьшение углов C(9)–C(8)–C(10) и O(2)–C(7)–C(6) до 115.8(1)° и 113.6(1)° соответственно.

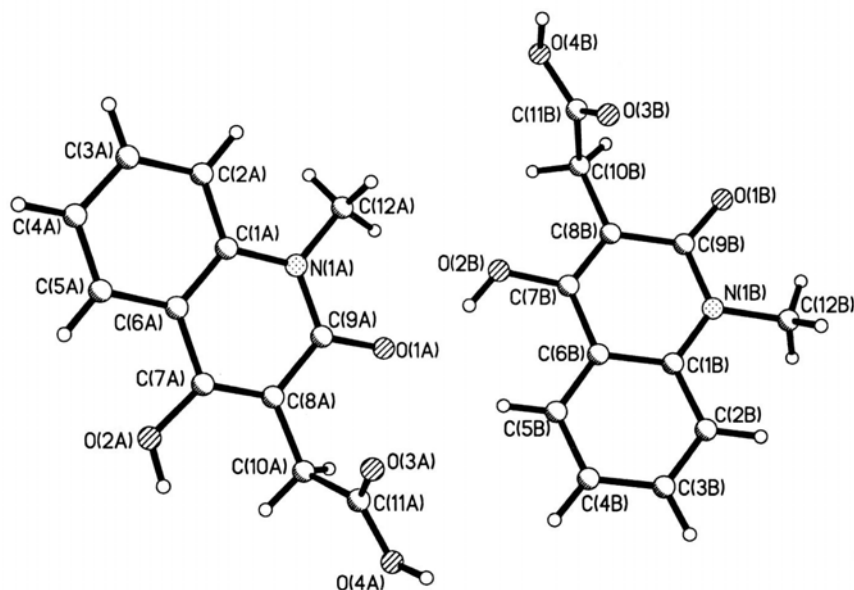


Рис. 1. Строение молекул **A** и **B** хинолинуксусной кислоты **5** с нумерацией атомов

В молекуле **B** атом водорода 4-гидрокси группы ориентирован в сторону бензольного кольца, что также обуславливает появление укороченных внутримолекулярных контактов $\text{H}(5\text{B}) \cdots \text{H}(2\text{OB})$ 2.06 (2.34) и $\text{H}(10\text{D}) \cdots \text{O}(2\text{B})$ 2.41 Å (2.46 Å). При этом изменения экзоциклических валентных углов при атоме $\text{C}(7)$ по сравнению с молекулой **A** происходят в противоположном направлении – угол $\text{O}(2) - \text{C}(7) - \text{C}(8)$ уменьшается до $116.0(1)^\circ$, а угол $\text{O}(2) - \text{C}(7) - \text{C}(6)$ увеличивается до $123.1(1)^\circ$, хотя углы при атоме $\text{C}(8)$ остаются близкими к 120° .

Таблица 1

Длины связей (*l*) в структуре хинолинуксусной кислоты **5**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N(1A)–C(9A)	1.384(2)	N(1A)–C(1A)	1.400(2)
N(1A)–C(12A)	1.466(2)	O(1A)–C(9A)	1.254(1)
O(2A)–C(7A)	1.347(1)	O(3A)–C(11A)	1.222(2)
O(4A)–C(11A)	1.316(2)	C(1A)–C(6A)	1.408(2)
C(1A)–C(2A)	1.412(2)	C(2A)–C(3A)	1.380(2)
C(3A)–C(4A)	1.384(2)	C(4A)–C(5A)	1.375(2)
C(5A)–C(6A)	1.409(2)	C(6A)–C(7A)	1.445(2)
C(7A)–C(8A)	1.360(2)	C(8A)–C(9A)	1.445(2)
C(8A)–C(10A)	1.503(2)	C(10A)–C(11A)	1.497(2)
N(1B)–C(9B)	1.377(2)	N(1B)–C(1B)	1.395(2)
N(1B)–C(12B)	1.473(2)	O(1B)–C(9B)	1.252(1)
O(2B)–C(7B)	1.343(1)	O(3B)–C(11B)	1.223(2)
O(4B)–C(11B)	1.318(2)	C(1B)–C(2B)	1.409(2)
C(1B)–C(6B)	1.415(2)	C(2B)–C(3B)	1.377(2)
C(3B)–C(4B)	1.387(2)	C(4B)–C(5B)	1.382(2)
C(5B)–C(6B)	1.404(2)	C(6B)–C(7B)	1.445(2)
C(7B)–C(8B)	1.360(2)	C(8B)–C(9B)	1.437(2)
C(8B)–C(10B)	1.503(2)	C(10B)–C(11B)	1.505(2)

Валентные углы (ω) в структуре хиолинукусной кислоты **5**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(9A)–N(1A)–C(1A)	122.35(9)	C(9B)–N(1B)–C(1B)	122.29(10)
C(9A)–N(1A)–C(12A)	118.06(11)	C(9B)–N(1B)–C(12B)	118.08(11)
C(1A)–N(1A)–C(12A)	119.60(11)	C(1B)–N(1B)–C(12B)	119.62(11)
N(1A)–C(1A)–C(6A)	118.99(10)	N(1B)–C(1B)–C(2B)	120.89(11)
N(1A)–C(1A)–C(2A)	122.41(11)	N(1B)–C(1B)–C(6B)	119.85(10)
C(6A)–C(1A)–C(2A)	118.59(12)	C(2B)–C(1B)–C(6B)	119.27(11)
C(3A)–C(2A)–C(1A)	120.50(13)	C(3B)–C(2B)–C(1B)	119.91(13)
C(2A)–C(3A)–C(4A)	121.06(13)	C(2B)–C(3B)–C(4B)	121.19(14)
C(5A)–C(4A)–C(3A)	119.30(14)	C(5B)–C(4B)–C(3B)	119.85(13)
C(4A)–C(5A)–C(6A)	121.41(14)	C(4B)–C(5B)–C(6B)	120.60(13)
C(1A)–C(6A)–C(5A)	119.12(12)	C(5B)–C(6B)–C(1B)	119.15(12)
C(1A)–C(6A)–C(7A)	118.92(10)	C(5B)–C(6B)–C(7B)	123.05(11)
C(5A)–C(6A)–C(7A)	121.96(11)	C(1B)–C(6B)–C(7B)	117.80(10)
O(2A)–C(7A)–C(8A)	125.34(11)	O(2B)–C(7B)–C(8B)	116.02(11)
O(2A)–C(7A)–C(6A)	113.60(10)	O(2B)–C(7B)–C(6B)	123.06(10)
C(8A)–C(7A)–C(6A)	121.05(10)	C(8B)–C(7B)–C(6B)	120.92(10)
C(7A)–C(8A)–C(9A)	119.83(11)	C(7B)–C(8B)–C(9B)	120.73(11)
C(7A)–C(8A)–C(10A)	124.37(10)	C(7B)–C(8B)–C(10B)	120.21(11)
C(9A)–C(8A)–C(10A)	115.76(10)	C(9B)–C(8B)–C(10B)	119.05(10)
O(1A)–C(9A)–N(1A)	121.18(10)	O(1B)–C(9B)–N(1B)	119.05(10)
O(1A)–C(9A)–C(8A)	120.22(11)	O(1B)–C(9B)–C(8B)	122.67(11)
N(1A)–C(9A)–C(8A)	118.59(10)	N(1B)–C(9B)–C(8B)	118.27(10)
C(11A)–C(10A)–C(8A)	113.11(10)	C(8B)–C(10B)–C(11B)	113.69(11)
O(3A)–C(11A)–O(4A)	122.76(12)	O(3B)–C(11B)–O(4B)	122.84(12)
O(3A)–C(11A)–C(10A)	123.69(11)	O(3B)–C(11B)–C(10B)	123.51(11)
O(4A)–C(11A)–C(10A)	113.55(11)	O(4B)–C(11B)–C(10B)	113.64(12)

Связи C(8)–C(7) 1.360(2) в **A** и **B**, а также O(1)–C(9) 1.254(1) в **A** и 1.252(1) Å в **B** удлинены по сравнению с их средними значениями [14] 1.326 и 1.210 Å, соответственно, а связь C(8)–C(9) 1.445(2) в **A** и 1.437(2) Å в **B** укорочена (среднее значение 1.455 Å), чему способствует образование межмолекулярных водородных связей O(2A)–H(2OA)···O(1B)' ($x-1, y, z-1$) H···O 1.75 Å, O–H···O 162° и O(2B)–H(2OB)···O(1A)' H···O 1.80 Å, O–H···O 156°. Следует отметить, что длина связи O(2)–C(7) 1.347(1) Å **A** и 1.343(1) Å **B** сравнима с её средним значением 1.333 Å. Аналогичный эффект наблюдался и в ранее изученных близких по структуре соединениях [10, 15].

Между атомами N-метильного заместителя и соседними карбонильной группой и атомом водорода в *перу*-положении бензольного кольца обнаружено достаточно сильное отталкивание [укороченные внутримолекулярные контакты H(2)···C(12) 2.56 в **A** и 2.50 в **B** (2.87); H(2)···H(12C) 2.11 в **A** и 2.31 в **B** (2.34); H(12C)···C(2) 2.59 в **A** и 2.78 в **B** (2.87); H(12B)···O(1) 2.29 в **A** и 2.19 Å в **B** (2.46 Å)].

Таблица 3

Характеристики сложных эфиров 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты 3a-i*

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	Противо-воспалительная активность. Снижение отёка, %
		С	Н	Н			
3a	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	<u>63.23</u> 63.15	<u>5.41</u> 5.30	<u>5.57</u> 5.66	179–181	96	12.7
3b	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	<u>64.47</u> 64.36	<u>5.88</u> 5.79	<u>5.43</u> 5.36	184–186	93	45.5
3c	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄	<u>66.05</u> 65.93	<u>5.64</u> 5.53	<u>5.21</u> 5.13	131–133	94	52.5
3d	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	<u>65.36</u> 65.44	<u>6.13</u> 6.22	<u>4.97</u> 5.09	138–140	91	20.4
3e	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	<u>65.56</u> 65.44	<u>6.17</u> 6.22	<u>5.00</u> 5.09	177–179	80	3.1
3f	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	<u>66.32</u> 66.42	<u>6.71</u> 6.62	<u>4.95</u> 4.84	164–166	89	46.2
3g	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	<u>66.30</u> 66.42	<u>6.54</u> 6.62	<u>4.77</u> 4.84	109–111	90	27.3
3h	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	<u>67.44</u> 67.31	<u>7.10</u> 6.98	<u>4.54</u> 4.62	95–97	88	44.5
3i	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	<u>67.42</u> 67.31	<u>7.09</u> 6.98	<u>4.51</u> 4.62	106–108	85	9.6

* Противовоспалительная активность (снижение отёка, %) препарата сравнения вольтарена 49.8.

В кристалле молекулы кислоты **5** образуют димеры за счёт межмолекулярных водородных связей O(4A)–H(4OA)···O(3A)' (1–x, 1–y, 1–z) H···O 1.75 Å, O–H···O 177° и O(4B)–H(4OB)···O(3B)' (2–x, –y, 2–z) H···O 1.77 Å, O–H···O 175°. Образование димеров, по-видимому, обуславливает некоторое удлинение связи O(3)–C(11) до 1.222(2) в **A** и до 1.223(2) Å в **B** по сравнению с её средним значением 1.210 Å. Димеры, в свою очередь, образуют бесконечные цепочки вдоль кристаллографического направления [1 0 1] за счёт упомянутых выше межмолекулярных водородных связей O(2A)–H(2OA)···O(1B)' и O(2B)–H(2OB)···O(1A)'. В кристалле обнаружена межмолекулярная водородная связь C(10A)–H(10B)···O(1B)' (x–1, y, z–1) H···O 2.33 Å, C–H···O 153°, а также межмолекулярные укороченные контакты H(12D)···C(5B)' (2–x, 1–y, 2–z) 2.83 (2.87) и H(12D)···C(6B)' (2–x, 1–y, 2–z) 2.74 Å (2.87 Å).

Представляющие интерес для фармакологических испытаний сложные эфиры 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты **3a–i** (табл. 3 и 4) с высокими выходами получены из хинолинуксусной кислоты **5** обычной кислотокатализируемой этерификацией, апробированной на 1Н-производных [4].

Спектры ЯМР ¹H сложных эфиров 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты 3a-i

Соединение	ОН (1H, c)	Хинолоновое ядро				CH ₂ COOR (2H, c)	N-CH ₃ (3H, c)	R
		Химические сдвиги, δ, м.д. (J, Гц)						
		H-5 (1H, д, д)	H-7 (1H, т, д)	H-8 (1H, д)	H-6 (1H, т, д)			
3a	10.23	8.00 (J=8.2 и J=1.5)	7.59 (J=7.7 и J=1.6)	7.45 (J=8.6)	7.24 (J=7.6 и J=1.3)	3.65	3.59	3.57 (3H, c, CH ₃)
3b	10.31	8.00 (J=8.1 и J=1.5)	7.59 (J=7.7 и J=1.5)	7.47 (J=8.5)	7.26 (J=7.5 и J=1.3)	3.66	3.57	4.03 (2H, к, J = 7.1, OCH ₂); 1.15 (3H, т, J=7.1, CH ₃)
3c	10.34	8.01 (J=8.1 и J=1.4)	7.60 (J=7.8 и J=1.5)	7.46 (J=8.4)	7.25 (J=7.6 и J=1.4)	3.67	3.58	5.89 (1H, м, CH=CH ₂); 5.28 (1H, д, J = 17.5, NCH ₂ CH=CH-trans); 5.17 (1H, д, J = 10.4, CH ₂ CH=CH-cis); 4.54 (2H, д, J=5.3, NCH ₂)
3d	10.09	8.01 (J=8.0 и J=1.5)	7.60 (J=7.7 и J=1.6)	7.46 (J=8.6)	7.24 (J=7.5 и J=1.3)	3.63	3.57	3.97 (2H, т, J = 6.7, OCH ₂); 1.56 (2H, м, OCH ₂ CH ₂); 0.86 (3H, т, J=7.5, CH ₃)
3e	10.21	8.00 (J=8.1 и J=1.4)	7.59 (J=7.8 и J=1.6)	7.46 (J=8.5)	7.24 (J=7.5 и J=1.2)	3.59	3.57	4.88 (1H, м, CH); 1.18 (6H, д, J=6.2, 2CH ₃)
3f	10.29	8.01 (J=8.0 и J=1.4)	7.59 (J=7.8 и J=1.6)	7.45 (J=8.4)	7.24 (J=7.6 и J=1.3)	3.63	3.57	4.04 (2H, т, J=6.8, OCH ₂); 1.54 (2H, кв, J=7.0, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.31 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.86 (3H, т, J=7.3, CH ₃)
3g	10.28	8.01 (J=8.0 и J=1.6)	7.60 (J=7.8 и J=1.4)	7.46 (J=8.5)	7.24 (J=7.6 и J=1.2)	3.65	3.57	3.81 (2H, д, J = 6.1, OCH ₂); 1.84 (1H, м, CH); 0.85 (6H, д, J=6.8, 2CH ₃)
3h	10.26	8.00 (J=8.1 и J=1.5)	7.59 (J=7.7 и J=1.6)	7.45 (J=8.6)	7.24 (J=7.5 и J=1.3)	3.63	3.57	4.00 (2H, т, J=6.6, OCH ₂); 1.55 (2H, кв, J=6.8, OCH ₂ CH ₂); 1.26 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.82 (3H, т, J=6.8, CH ₃)
3i	10.22	8.00 (J=8.0 и J=1.5)	7.59 (J=7.7 и J=1.4)	7.45 (J=8.5)	7.24 (J=7.5 и J=1.3)	3.64	3.57	4.01 (2H, т, J=6.4, OCH ₂); 1.46 (1H, м, CH); 1.25 (2H, к, J=6.5, OCH ₂ CH ₂); 0.88 (6H, д, J=6.7, 2CH ₃)

Предполагалось, что хорошо зарекомендовавший себя метод получения N-R-амидов 1Н-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты также окажется приемлемым для синтеза N-алкилзамещенных аналогов. Поскольку ни 1Н-хинолинуксусная кислота, ни её сложные эфиры напрямую не амидируются, то для повышения ацилирующей способности было предложено предварительно превращать их различными путями в высокоэлектрофильный 1Н-3,5-дигидрофуоро[3,2-с]хинолин-2,4-дион [16]. Однако попытки применить эти известные методики к хинолинуксусной кислоте **5** успехом не увенчались. Как оказалось, при её обработке конденсирующими агентами (хлористый тионил, N,N'-дихлорогексилкарбодиимид или N,N'-карбонилдиимидазол) помимо формирования ангидрида **7** происходят более глубокие химические преобразования. В итоге получается имеющая интенсивное красное окрашивание (вероятно за счёт образования цианиновых красителей) трудноидентифицируемая смесь различных продуктов.

Не оправдал себя и представлявший в синтезе 1Н-производного препаративное значение термолит низших алкиловых эфиров – N-метилзамещённый ангидрид **7** с удовлетворительной степенью чистоты не удалось получить и этим методом. В этом случае понять причину помогли дериватографические исследования.

Как видно из представленных выше дериватограмм, при сухом нагреве этилового эфира 1Н-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты фиксируются два последовательных процесса, чётко разделённые интервалом температур примерно в 40 °С (рис. 2, *a*). Первый из них происходит в промежутке между 195 и 227 °С, сопровождается потерей

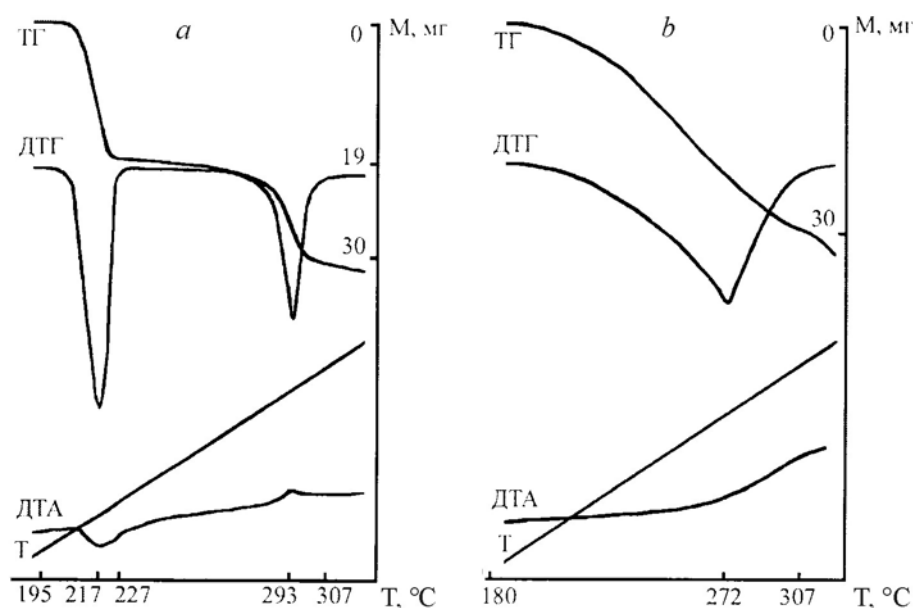


Рис. 2. Дериватограммы этилового эфира 1Н-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты (*a*) и его N-метилзамещённого аналога **3b** (*b*):

T – кривая термического анализа, ДТА – кривая дифференциально-термического анализа, ТГ – термогравиметрическая кривая, ДТГ – дифференциальная термогравиметрическая кривая. Навески 100 мг

около 19% массы и соответствует выделению этанола, т. е. замыканию гидрофуранового цикла. Второй начинается при гораздо более высокой температуре в 270 °С и, судя по потере ещё приблизительно 12% массы, представляет собой декарбонилирование первоначально образовавшегося 1Н-3,5-дигидрофуро[3,2-с]хинолин-2,4-диона.

Термическое поведение этилового эфира 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты (**3b**) оказалось совершенно иным – здесь не наблюдаются какие-либо температурные различия между гетероциклизацией и декарбонилированием, которые протекают как единый процесс (рис. 2, *b*). В результате вместо ангидрида **7** получаем смесь окрашенных побочных продуктов.

Тем не менее, после незначительной доработки известной методики нам удалось осуществить синтез 6-метилпиридин-2-иламида 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты (**8**) с высоким выходом и чистотой. Для этого проводимые отдельно две реакции – превращение сложного эфира в ангидрид и амидирование – объединили в одну стадию, т. е. просто подвергли термолизу при 190–200 °С в течение 20 мин смесь эквимольных количеств этилового эфира **3b** и 2-амино-6-метилпиридина. Конечно же промежуточное образование ангидрида **7** и в таких условиях не вызывает сомнений. Однако присутствующий в реакционной смеси гетариламин сразу же реагирует с ним, формируя химически достаточно инертный конечный амид **8**, предотвращая тем самым нежелательные побочные процессы.

При поиске противовоспалительных средств одним из характерных и определяющих критериев эффективности является антиэкссудативное действие. В связи с этим, тестирование биологических свойств синтезированных соединений мы начали с изучения их влияния на экссудативную фазу острого асептического воспаления. Исследования проведены на модели каррагенинового отека у мышей [17]. В качестве препарата сравнения использовано классическое нестероидное противовоспалительное средство – вольтарен (диклофенак натрия) [2] в дозе 8 мг/кг (ED₅₀). Полученные результаты позволяют в целом констатировать положительный эффект от введения N-метильной группы. Например, исходная хинолинуксусная кислота **5** в эквимольной вольтарену дозе способна снижать отек на 23.1%, заметно превосходя по этому показателю неалкилированный аналог [4]. Ещё более удачно проведенная модификация отразилась на антиэкссудативных свойствах сложных эфиров (табл. 3), среди которых обнаружены вещества, практически не уступающие в активности вольтарену (эфиры **3b,f,h**) и даже несколько превосходящие его (аллиловый эфир **3c**). В этом же ряду соединений выявлена интересная закономерность – переход от эфиров с нормальными алкильными цепями к производным *изо*-строения сопровождается почти полной утратой противовоспалительного действия.

Следует всё же отметить, что N-метилирование хинолонового ядра далеко не всегда положительно отражается на биологических свойствах. В частности, 6-метилпиридин-2-иламид **8** угнетает каррагениновый отёк только на 40.3%, что можно расценивать как значительный спад активности, поскольку у 1Н-производного этот показатель составлял 53.0% [5].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений получали на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Исследование кислотно-основных равновесий проводили по методике [18], растворитель 80% водный диоксан. Для приготовления смешанного растворителя применяли свежеперегнанный бидистиллят, освобождённый от CO_2 , и диоксан для УФ спектроскопии фирмы Labscan. Титрантом служил 0.01 М водный раствор КОН, свободный от CO_2 . Концентрация титруемых растворов составляла $0.0005 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ в точке полунейтрализации. Потенциометрическое титрование осуществляли на стационарном рН-метре SevenEasy S-20-K Mettler Toledo с использованием комбинированного электрода InLab 413 при 25 °С. Титрование для каждого соединения проводили трижды. Точность полученных результатов оценивали методом математической статистики [19]. Дериватографические исследования этилового эфира 1Н-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты и ее N-метилзамещенного аналога **3b** проводили на комплексном термохимическом приборе Derivatograf Q-1500 D в платиновом тигле с крышкой, скорость нагрева 5 °С/мин. В работе использовали коммерческий метиловый эфир N-метил-антрапиловой кислоты (**1**) фирмы Fluka.

4-Гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусная кислота (5). К смеси 16.52 г (0.1 моль) метилового эфира N-метилантрапиловой кислоты (**1**) и 14 мл (0.1 моль) триэтиламина в 150 мл CH_2Cl_2 при охлаждении и перемешивании по каплям прибавляют 16.56 г (0.11 моль) β -метоксикарбонилпропионилхлорида и оставляют на 7–8 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывают холодной водой ($2 \times 200 \text{ мл}$). После тщательного перемешивания органический слой отделяют. Растворитель отгоняют (в конце при пониженном давлении), одновременно удаляя оставшуюся воду в виде азеотропа. К остатку (анилид **2**) прибавляют раствор метилата натрия (из 4.6 г (0.2 моль) металлического натрия и 100 мл абсолютного метанола) и кипятят 4 ч. Охлаждают. К полученной смеси метиловых эфиров хинолин- и бензазепинкарбоновых кислот **3a** и **4** прибавляют раствор 11.22 г (0.2 моль) КОН в 200 мл воды, после чего кипятят 5 ч с одновременной отгонкой основной массы метанола. Реакционную смесь охлаждают и подкисляют разведенной (1:1) HCl до $\text{pH} \approx 4$. Осадок кислоты **5** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 14.22 г (61%). После перекристаллизации из этанола т. пл. 248–250 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): протоны группы COOH из-за быстрого дейтерообмена в спектре не проявляются; 10.67 (1H, уш. с, 4-OH); 8.00 (1H, д. д, $J = 8.0$ и $J = 1.5$, H-5); 7.58 (1H, т. д, $J = 7.7$ и $J = 1.5$, H-7); 7.44 (1H, д, $J = 8.6$, H-8); 7.23 (1H, т. д, $J = 7.6$ и $J = 1.3$, H-6); 3.59 (2H, с, CH_2COOH); 3.57 (3H, с, NCH_3). Найдено, %: С 61.93; Н 4.84; N 6.11. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 61.80; Н 4.75; N 6.01.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы хинолинуксусной кислоты **5** триклинные (этанол), при 20 °С: $a = 7.493(2)$, $b = 12.196(3)$, $c = 12.356(2)$ Å, $\alpha = 96.49(2)^\circ$, $\beta = 103.58(2)^\circ$, $\gamma = 92.60(2)^\circ$, $V = 1087.5(4)$ Å³, $M_r = 233.22$, $Z = 4$, пространственная группа $P\bar{1}$, $d_{\text{выч}} = 1.424 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.108 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 488$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 23 952 отражений (4981 независимое, $R_{\text{int}} = 0.026$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [20]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.099$ по

4949 отражениям ($R_1 = 0.035$ по 3327 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.974$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент CCDC 756716. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2 соответственно.

Сложные эфиры 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты 3a–i (общая методика). К раствору 2.33 г (0.01 моль) хинолинуксусной кислоты **5** в 20 мл соответствующего спирта прибавляют 2–3 капли конц. H_2SO_4 и кипятят 5 ч. Охлаждают и выливают в холодную воду (при получении эфиров **3f–i** избыток несмешивающегося с водой спирта предварительно удаляют при пониженном давлении). Выделившийся осадок эфира **3** (табл. 3 и 4) отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат.

6-Метилпиридин-2-иламид 4-гидрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоты (8). Смесь, приготовленную из 2.61 г (0.01 моль) этилового эфира **3b** и 1.08 г (0.01 моль) 2-амино-6-метилпиридина, выдерживают на металлической бане из сплава Вуда при температуре 200 °С в течение 20 мин. При этом через некоторое время конечный продукт начинает кристаллизоваться из реакционной массы, которую по окончании амидирования охлаждают и тщательно растирают с 20 мл этанола. Осадок амида **8** отфильтровывают, промывают холодным этанолом, сушат. Выход 2.81 г (87%). Т. пл. 272–274 °С (ДМФА). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.59 (1H, уш. с, 4-OH); 10.43 (1H, с, NH); 8.00 (1H, д, $J = 8.1$, H-5); 7.81 (1H, д, $J = 8.2$, H-3'); 7.60 (2H, м, H-7 + H-4'); 7.48 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.26 (1H, т, $J = 7.3$, H-6); 6.92 (1H, д, $J = 7.3$, H-5'); 3.76 (2H, с, CH_2COOH); 3.57 (3H, с, NCH_3); 2.39 (3H, с, 6'- CH_3). Найдено, %: C 66.72; H 5.21; N 12.87. $C_{18}H_{17}N_3O_3$. Вычислено, %: C 66.86; H 5.30; N 13.00.

Изучение противовоспалительной активности на модели каррагенинового отёка у мышей. Эксперименты проведены на белых нелинейных мышах массой 18–22 г. Изучаемые вещества вводят перорально в виде тонких водных суспензий, стабилизированных твином-80, в эквимольных вольтарену дозах и в объёмах не более 0.3 мл на 10 г массы животного. Каждое вещество исследуют на 6 животных, имеющих одинаковую (в пределах ± 0.5 г) массу тела. Контрольной группе вводят очищенную воду в тех же объёмах. Через 1 ч после введения тестируемых соединений у животных моделируют асептическое воспаление путём подкожного ввода в заднюю правую лапку 0.05 мл свежеприготовленного 1% раствора каррагенина. Через 3 ч животных забивают дислокацией шейных позвонков и ампутируют задние лапки на уровне тазобедренных суставов. Абсолютную величину отёка в каждом опыте вычисляют по разнице в массе между отёчной и здоровой лапками. Специфическую активность изучаемых веществ оценивают по их способности уменьшать развитие отёка в сравнении с контролем и выражают в процентах. Статистическую обработку экспериментальных данных проводят с использованием методов вариационной статистики [21]. Достоверность полученных результатов определяют в соответствии с t-критерием Стьюдента [22].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, А. А. Ткач, В. В. Кравцова, В. И. Мамчур, Е. Ю. Коваленко, *XTC*, 1050 (2010).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая волна: издатель Умеренков, Москва, 2009, с. 163.
3. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances. Synthesis, Patents, Applications, Multimedia Viewer*, Version 2.00, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001.

4. И. В. Украинец, О. Л. Каменецкая, С. Г. Таран, И. Ю. Петухова, Л. Н. Воронина, *ХГС*, 104 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 100 (2001)].
5. О. Л. Каменецкая, Дис. канд. фармац. наук, Харьков, 2001.
6. T. A. Geissman, A. K. Cho, *J. Org. Chem.*, **24**, 41 (1959).
7. И. В. Украинец, А. А. Ткач, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1033 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 828 (2008)].
8. M. Ramesh, P. Shanmugam, *Indian J. Chem.*, **24B**, 602 (1985).
9. И. В. Украинец, А. А. Давиденко, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, *ХГС*, 706 (2010).
10. I. V. Ukrainets, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, A. A. Davidenko, A. A. Tkach, *Acta Crystallogr.*, **E65**, o968 (2009).
11. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, Abdel Naser Dakkah, L. V. Sidorenko, *Acta Crystallogr.*, **E58**, o254 (2002).
12. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, С. В. Шишкина, *ХГС*, 1359 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1154 (2007)].
13. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
14. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
15. L. Jurd, M. Benson, R. Y. Wong, *Aust. J. Chem.*, **36**, 759 (1983).
16. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. Л. Каменецкая, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, А. В. Туров, *ХГС*, 1532 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 1319 (2000)].
17. С. М. Дрововоз, І. А. Зупанець, М. А. Мохорт, Л. В. Яковлева, Б. М. Клебанов, в кн. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації*, под ред. О. В. Стефанова, Авіцена, Київ, 2001, с. 292.
18. А. Альберт, Е. Сергент, *Константы ионизации кислот и оснований*, Химия, Москва, 1964.
19. Е. Н. Львовский, *Статистические методы построения эмпирических формул*, Высшая школа, Москва, 1988, с. 41.
20. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*, Rev. 5.1 (1998).
21. С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич, *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel*, Морион, Киев, 2000.
22. Г. Ф. Лакин, *Биометрия*, Высшая школа, Москва, 1990.

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

Поступило 01.07.2009

^aИнститут химических технологий
Восточно-украинского национального университета
им. Владимира Даля, Рубежное 93003, Украина
e-mail: mospanov@rune.lg.ua

^bВинницкий национальный медицинский университет
им. Н. И. Пирогова, Винница 21018, Украина
e-mail: almusel@mail.ru