

И. В. Украинец*, К. В. Андреева,
О. В. Горохова, В. Н. Кравченко

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

221*. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3-(3-АЛКИЛКАРБАМОИЛ-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО- ХИНОЛИН-1-ИЛ)ПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ

Предложен простой метод получения и осуществлён синтез серии 3-(3-алкилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-1-ил)пропановых кислот. Проведён сравнительный анализ анальгетических и диуретических свойств полученных соединений и их синтетических предшественников – соответствующих 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов.

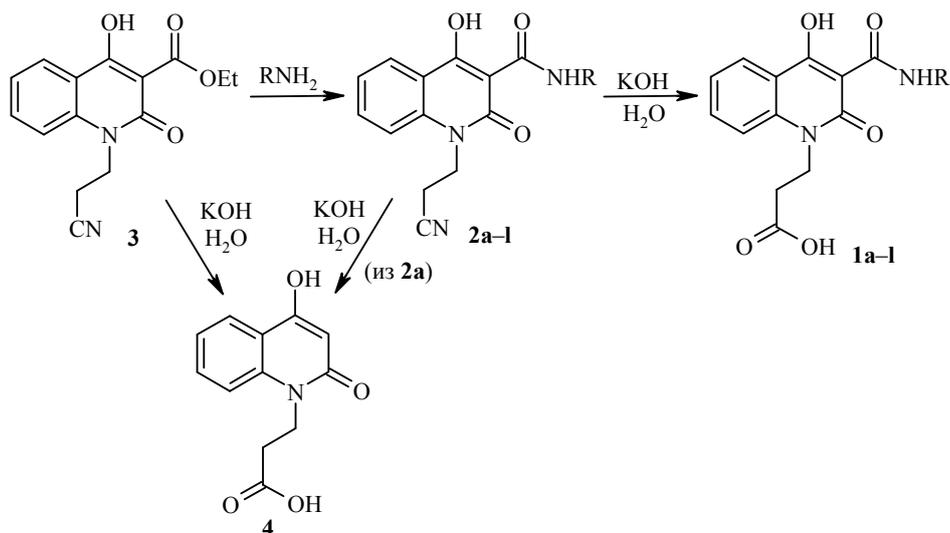
Ключевые слова: 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамиды, 3-(1-хинолинил)пропановые кислоты, анальгетическая активность, диуретики.

Арил(гетарил)пропановые кислоты и их производные обладают чрезвычайно широким спектром биологических свойств, благодаря чему стали основой многочисленных жизненно необходимых лекарственных препаратов из различных фармакологических групп [2–4]. Например, только среди разрешённых к медицинскому применению и относящихся к ненаркотическим анальгетикам нестероидных противовоспалительных средств таких соединений насчитывается около двух десятков [5]. Данное обстоятельство и послужило предпосылкой для вовлечения в круг проводимых нами исследований, посвящённых поиску новых эффективных обезболивающих средств в ряду производных 4-гидроксихинолона-2, синтетически легкодоступных 3-(1-хинолинил)пропановых кислот. Ещё одним фактором, повлиявшим на выбор в качестве объектов изучения именно этих соединений, стала очень важная для работ такого типа возможность практически неограниченной структурной модификации, что позволит не только выявить перспективные структуры-лидеры, но и при необходимости целенаправленно улучшить их свойства путём несложных химических преобразований.

Синтез целевых 3-(3-алкилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-1-ил)пропановых кислот **1a–1** осуществлён щелочным гидролизом соответствующих 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов **2a–1**, в свою очередь получаемых взаимодействием этилового эфира **3** с аммиаком или алкиламинами. В большинстве случаев эта синтетическая схема даёт вполне приемлемые результаты – выходы и степень чистоты конечных продуктов остаются достаточно высокими (табл. 1).

Некоторые трудности возникают лишь при синтезе незамещённого амида 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2a**). Сложные эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот обладают высокой реакционной способностью [6] и с многими *N*-нуклеофилами легко образуют разнообразные амидные производные. Однако

* Сообщение 220 см. [1].



1, 2 a R = H, b R = Me, c R = Et, d R = аллил, e R = Pr, f R = *i*-Pr, g R = Bu, h R = *i*-Bu, i R = *s*-Bu, j R = C₅H₁₁, k R = *i*-C₅H₁₁, l R = C₆H₁₃

по отношению к аммиаку они (и цианоэтильное производное **3** в том числе) проявляют на удивление избирательную инертность. Эта проблема подробно рассматривалась нами ранее [7], в результате чего было найдено её простое и эффективное решение с успехом использованное и в синтезе амида **2a**.

Следующая стадия – щелочной гидролиз нитрилов **2a-1** до кислот **1a-1**, как правило, протекает без заметных осложнений. Нежелательная деструкция амидной группы если и происходит, то в незначительной степени и ею можно пренебречь. Исключение составляет всё тот же незамещённый амид **2a**. В отличие от алкиламинов **2b-1**, гидролиз соединения **2a** в аналогичных условиях сопровождается более глубокими преобразованиями, затрагивающими не только нитрильный, но в значительной мере и карбамоильный фрагмент молекулы. В итоге выход целевой кислоты **1a** составляет около 20% (по данным спектра ЯМР ¹H реакционной смеси). Основным же продуктом этой реакции является 3-(4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-1-ил)пропановая кислота (**4**), аналитический образец которой получен гидролизом с одновременным декарбоксилированием эфира **3**.

Все синтезированные нами кислоты **1b-1** и нитрилы **2a-1** представляют собой белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления (табл. 1), хорошо растворимые в ДМСО, ДМФА и горячих спиртах, практически нерастворимые в воде. Их строение подтверждено спектрами ЯМР ¹H (табл. 2). Переход от нитрилов **2** к соответствующим кислотам **1** на спектрах ЯМР ¹H отражается незначительно и в целом они остаются весьма схожими. Тем не менее отличительные особенности в них тоже имеются. Прежде всего, это, конечно же, закономерное появление в слабом поле уширенного синглета, обусловленного протоном карбоксильной группы. Обращает на себя внимание и ароматическая область. В частности, в спектрах ЯМР ¹H нитрилов **2a-1** сигнал протона Н-8 претерпевает заметный парамагнитный сдвиг (очевидно сказывается сильная магнитная анизотропия близлежащей группы C≡N), вследствие чего протоны Н-7 и Н-8 проявляются одним общим узким мультиплетом. Для сравнения

Физико-химические характеристики хинолинилпропановых кислот 1b–l и нитрилов 2a–l

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (EtOH)	Выход, %	АА*, %	ДА**, %
		С	Н	N				
1b	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₅	<u>57.84</u>	<u>4.78</u>	<u>9.56</u>	220–222	91	35	39
		57.93	4.86	9.65				
1c	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅	<u>59.28</u>	<u>5.39</u>	<u>9.13</u>	231–233	90	28	28
		59.21	5.30	9.21				
1d	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₅	<u>60.89</u>	<u>5.20</u>	<u>8.94</u>	215–217	87	73	80
		60.76	5.10	8.86				
1e	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅	<u>60.45</u>	<u>5.76</u>	<u>8.74</u>	186–188	92	0	14
		60.37	5.70	8.80				
1f	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅	<u>60.29</u>	<u>5.58</u>	<u>8.87</u>	179–181	93	40	22
		60.37	5.70	8.80				
1g	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>61.53</u>	<u>6.14</u>	<u>8.35</u>	165–167	85	33	15
		61.44	6.07	8.43				
1h	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>61.55</u>	<u>6.15</u>	<u>8.51</u>	174–176	89	0	42
		61.44	6.07	8.43				
1i	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>61.37</u>	<u>5.96</u>	<u>8.54</u>	131–133	86	10	21
		61.44	6.07	8.43				
1j	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅	<u>62.50</u>	<u>6.51</u>	<u>7.98</u>	122–124	89	40	37
		62.42	6.40	8.09				
1k	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅	<u>62.49</u>	<u>6.48</u>	<u>8.16</u>	133–135	92	20	88
		62.42	6.40	8.09				
1l	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₅	<u>63.40</u>	<u>6.65</u>	<u>7.84</u>	127–129	90	17	36
		63.32	6.71	7.77				
2a	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃	<u>60.76</u>	<u>4.24</u>	<u>16.40</u>	251–253	82	70	53
		60.70	4.31	16.33				
2b	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃	<u>62.08</u>	<u>4.70</u>	<u>15.41</u>	174–176	98	36	34
		61.99	4.83	15.49				
2c	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>63.05</u>	<u>5.22</u>	<u>14.62</u>	158–160	95	44	35
		63.15	5.30	14.73				
2d	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>64.74</u>	<u>5.17</u>	<u>14.04</u>	140–142	96	59	63
		64.64	5.09	14.13				
2e	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>64.26</u>	<u>5.79</u>	<u>14.10</u>	131–133	93	51	22
		64.20	5.72	14.04				
2f	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>64.11</u>	<u>5.60</u>	<u>13.93</u>	144–146	87	38	28
		64.20	5.72	14.04				
2g	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>65.08</u>	<u>6.06</u>	<u>13.51</u>	118–120	93	18	24
		65.16	6.11	13.41				
2h	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>65.07</u>	<u>6.02</u>	<u>13.49</u>	126–128	96	62	10
		65.16	6.11	13.41				
2i	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>65.23</u>	<u>6.20</u>	<u>13.53</u>	114–116	88	64	29
		65.16	6.11	13.41				
2j	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>65.93</u>	<u>6.55</u>	<u>12.77</u>	101–103	94	38	68
		66.04	6.47	12.84				
2k	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>65.95</u>	<u>6.53</u>	<u>12.89</u>	109–111	95	42	57
		66.04	6.47	12.84				
2l	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>66.92</u>	<u>6.88</u>	<u>12.22</u>	90–92	92	47	40
		66.84	6.79	12.31				
	Метамизол натрия	–	–	–	–	–	50	–
	Гидрохлортиазид	–	–	–	–	–	–	51

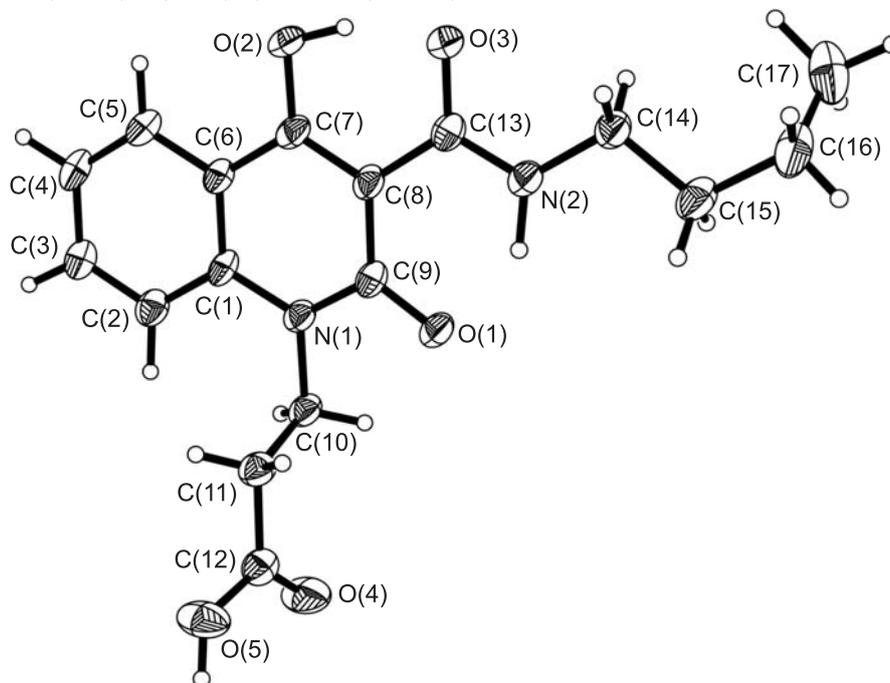
* Анальгетическая активность – уменьшение количества "укусно-кислых корчей" по сравнению с контролем.

** Диуретическая активность – усиление диуреза по отношению к контролю, принятому за 100%.

отметим, что влияние карбоксильной группы оказалось не столь существенным (возможно из-за образования ассоциатов с растворителем) и в спектрах ЯМР ^1H кислот **1b–l** ароматические протоны дают классическую для спиновой системы АМРХ картину, состоящую из хорошо разрешённых сигналов: двух дублетов и двух триплетов (табл. 2). Различия в силе дезэкранирующего эффекта, оказываемого нитрильной и карбоксильной группами, отражаются также и на положениях резонансных сигналов протонов связанных с ними метиленовых групп – в спектрах нитрилов **2a–l** они сдвинуты в среднем на 0.36 м. д. в слабое поле по сравнению с их положением в спектрах кислот **1b–l**.

Пространственное строение 3-(3-алкилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-1-ил)пропановых кислот изучено с помощью РСА на примере *n*-бутильного производного **1g** (рисунок). При этом установлено, что хинолоновый фрагмент, а также атомы O(1), O(2), C(13), O(3), N(2) и C(14) изучаемой молекулы лежат в одной плоскости с точностью 0.03 Å. Вероятно это обусловлено наличием двух сильных внутримолекулярных водородных связей: O(2)–H(2O)···O(3) (H···O 1.55 Å, O–H···O 159°) и N(2)–H(2N)···O(1) (H···O 1.81 Å, N–H···O 139°). Их образование наряду с присутствием межмолекулярной водородной связи O(5)–H(5O)···O(3)' ((*x*, *y*, 1+*z*) H···O 1.85 Å, O–H···O 149°) приводит к значительному удлинению связей C(9)–O(1) до 1.248(3) Å и C(13)–O(3) до 1.274(3) Å по сравнению с их средним значением 1.210 Å [8].

Атом N(2) и бутильный фрагмент находятся в *ap-ap*-(–*sc*)-конформации (торсионные углы C(13)–N(2)–C(14)–C(15) –172.7(2)°, N(2)–C(14)–C(15)–C(16) –178.1(2)°, C(14)–C(15)–C(16)–C(17) –62.4(3)°), что, очевидно, способствует возникновению укороченных внутримолекулярных контактов H(14a)···C(17) 2.81 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 Å [9]), H(14a)···H(17a) 2.22 Å (2.34 Å) и H(17a)···C(14) 2.77 Å (2.87 Å).



Строение молекулы соединения **1g** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Спектры ЯМР ^1H хиолинилпропановых кислот **1b–l** и нитрилов **2a–l**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*								R
	4-OH (1H, с)	CONHR (1H)	H Ar				1-NCH ₂ CH ₂		
			H-5 (1H, д)	H-6 (1H, т)	H-7 (1H, т)	H-8 (1H, д)	NCH ₂ (2H, т)	NCH ₂ CH ₂ (2H, т)	
1b	17.53	10.14 (к, $J = 4.8$)	8.08 ($J = 8.0$)	7.35 ($J = 7.4$)	7.78 ($J = 7.8$)	7.65 ($J = 8.5$)	4.45 ($J = 7.7$)	2.56 ($J = 7.7$)	2.89 (3H, д, $J = 4.8$, CH ₃)
1c	17.52	10.25 (т, $J = 5.4$)	8.08 ($J = 8.1$)	7.34 ($J = 7.5$)	7.78 ($J = 7.8$)	7.66 ($J = 8.5$)	4.44 ($J = 7.8$)	2.56 ($J = 7.8$)	3.38 (2H, кв, $J = 6.6$, CH ₂ CH ₃); 1.16 (3H, т, $J = 7.1$, CH ₂ CH ₃)
1d	17.29	10.40 (т, $J = 5.5$)	8.08 ($J = 8.0$)	7.36 ($J = 7.6$)	7.79 ($J = 7.8$)	7.67 ($J = 8.6$)	4.45 ($J = 7.8$)	2.56 ($J = 7.8$)	6.02–5.86 (1H, м, CH ₂ CH=); 5.22 (1H, д, к, $J = 17.1$, $J = 1.5$, <i>транс</i> -CH=C $\overline{\text{H}}\text{H}$); 5.15 (1H, д, к, $J = 10.2$, $J = 1.5$, <i>цис</i> -CH=C $\overline{\text{H}}\text{H}$); 4.01 (2H, т, $J = 5.5$, NCH ₂)
1e	17.52	10.31 (т, $J = 5.5$)	8.08 ($J = 8.1$)	7.35 ($J = 7.5$)	7.78 ($J = 7.7$)	7.66 ($J = 8.6$)	4.44 ($J = 7.8$)	2.56 ($J = 7.8$)	3.34 (2H, к, $J = 6.4$, NCH ₂); 1.61–1.52 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.91 (3H, т, $J = 7.5$, CH ₃)
1f	17.47	10.21 (д, $J = 7.5$)	8.08 ($J = 8.0$)	7.34 ($J = 7.4$)	7.77 ($J = 7.8$)	7.65 ($J = 8.4$)	4.42 ($J = 7.8$)	2.56 ($J = 7.8$)	4.19–4.00 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 1.22 (6H, д, $J = 6.7$, CH(CH ₃) ₂)
1g	17.48	10.26 (т, $J = 5.6$)	8.05 ($J = 8.1$)	7.34 ($J = 7.5$)	7.76 ($J = 7.7$)	7.64 ($J = 8.5$)	4.42 ($J = 7.9$)	2.55 ($J = 7.9$)	3.37 (2H, к, $J = 7.0$, NCH ₂); 1.53 (2H, кв, $J = 7.1$, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.37–1.29 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.90 (3H, т, $J = 7.3$, CH ₃)
1h	17.48	10.37 (т, $J = 5.8$)	8.08 ($J = 8.0$)	7.35 ($J = 7.5$)	7.78 ($J = 7.8$)	7.66 ($J = 8.5$)	4.44 ($J = 7.8$)	2.57 ($J = 7.8$)	3.21 (2H, т, $J = 6.2$, NCH ₂); 1.95–1.75 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 0.92 (6H, д, $J = 6.8$, CH(CH ₃) ₂)
1i	17.50	10.23 (д, $J = 7.8$)	8.08 ($J = 8.0$)	7.35 ($J = 7.5$)	7.78 ($J = 7.8$)	7.66 ($J = 8.5$)	4.44 ($J = 7.8$)	2.57 ($J = 7.8$)	4.02–3.88 (1H, м, NCH); 1.55 (2H, кв, $J = 7.1$, CH ₂ CH ₃); 1.18 (3H, д, $J = 6.6$, NCHCH ₃); 0.89 (3H, т, $J = 7.4$, CH ₂ CH ₃)
1j	17.49	10.27 (т, $J = 5.8$)	8.07 ($J = 8.0$)	7.34 ($J = 7.5$)	7.78 ($J = 7.8$)	7.65 ($J = 8.5$)	4.43 ($J = 7.8$)	2.56 ($J = 7.8$)	3.36 (2H, к, $J = 6.5$, NCH ₂); 1.55 (2H, кв, $J = 6.6$, NCH ₂ CH ₂); 1.35–1.24 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.87 (3H, т, $J = 6.6$, CH ₃)
1k	17.48	10.26 (т, $J = 5.3$)	8.06 ($J = 8.1$)	7.34 ($J = 7.5$)	7.76 ($J = 7.8$)	7.64 ($J = 8.6$)	4.42 ($J = 7.9$)	2.55 ($J = 7.9$)	3.37 (2H, к, $J = 6.6$, NCH ₂); 1.68–1.56 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 1.44 (2H, к, $J = 7.0$, NCH ₂ CH ₂); 0.90 (6H, д, $J = 6.6$, CH(CH ₃) ₂)
1l	17.47	10.25 (т, $J = 5.6$)	8.05 ($J = 8.1$)	7.32 ($J = 7.5$)	7.76 ($J = 7.8$)	7.63 ($J = 8.6$)	4.42 ($J = 7.8$)	2.58 ($J = 7.8$)	3.34 (2H, к, $J = 6.2$, NCH ₂); 1.53 (2H, кв, $J = 6.4$, NCH ₂ CH ₂); 1.34–1.20 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.84 (3H, т, $J = 6.5$, CH ₃)

2a	17.96	См. R	8.08 (<i>J</i> = 7.9)	7.36 (<i>J</i> = 6.8)	7.84–7.70 (2H, м)	4.52 (<i>J</i> = 7.0)	2.92 (<i>J</i> = 7.0)	9.52 (1H, с) и 8.64 (1H, с, NH ₂)
2b	17.61	10.03 (к, <i>J</i> = 4.8)	8.07 (<i>J</i> = 8.0)	7.35 (<i>J</i> = 6.7)	7.80–7.73 (2H, м)	4.52 (<i>J</i> = 6.9)	2.93 (<i>J</i> = 6.9)	2.86 (3H, д, <i>J</i> = 4.8, CH ₃)
2c	17.62	10.16 (т, <i>J</i> = 5.4)	8.08 (<i>J</i> = 8.0)	7.36 (<i>J</i> = 6.6)	7.80–7.74 (2H, м)	4.52 (<i>J</i> = 7.0)	2.92 (<i>J</i> = 7.0)	3.41 (2H, кв, <i>J</i> = 6.6, NCH ₂ CH ₃); 1.16 (3H, т, <i>J</i> = 7.2, CH ₂ CH ₃)
2d	17.37	10.32 (т, <i>J</i> = 5.4)	8.10 (<i>J</i> = 8.0)	7.38 (<i>J</i> = 6.7)	7.82–7.76 (2H, м)	4.55 (<i>J</i> = 6.9)	2.94 (<i>J</i> = 6.9)	6.01–5.87 (1H, м, CH ₂ CH=); 5.22 (1H, д, к, <i>J</i> = 17.0, <i>J</i> = 1.6, <i>транс</i> -CH=CHH); 5.15 (1H, д, к, <i>J</i> = 10.1, <i>J</i> = 1.6, <i>цис</i> -CH=CHH); 4.02 (2H, т, <i>J</i> = 5.4, NCH ₂)
2e	17.61	10.22 (т, <i>J</i> = 5.3)	8.09 (<i>J</i> = 8.0)	7.37 (<i>J</i> = 6.6)	7.81–7.75 (2H, м)	4.54 (<i>J</i> = 6.8)	2.93 (<i>J</i> = 6.8)	3.35 (2H, к, <i>J</i> = 6.6, NCH ₂); 1.62–1.51 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.91 (3H, т, <i>J</i> = 7.5, CH ₃)
2f	17.57	10.13 (д, <i>J</i> = 7.6)	8.10 (<i>J</i> = 8.0)	7.37 (<i>J</i> = 6.6)	7.82–7.74 (2H, м)	4.53 (<i>J</i> = 6.9)	2.93 (<i>J</i> = 6.9)	4.18–4.02 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 1.22 (6H, д, <i>J</i> = 6.6, CH(CH ₃) ₂)
2g	17.59	10.20 (т, <i>J</i> = 5.6)	8.09 (<i>J</i> = 8.0)	7.37 (<i>J</i> = 6.7)	7.81–7.75 (2H, м)	4.53 (<i>J</i> = 6.9)	2.92 (<i>J</i> = 6.9)	3.37 (2H, к, <i>J</i> = 6.5, NCH ₂); 1.52 (2H, кв, <i>J</i> = 7.0, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.39–1.30 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.89 (3H, т, <i>J</i> = 7.2, CH ₃)
2h	17.59	10.31 (т, <i>J</i> = 5.7)	8.10 (<i>J</i> = 7.9)	7.38 (<i>J</i> = 6.6)	7.82–7.76 (2H, м)	4.55 (<i>J</i> = 6.9)	2.93 (<i>J</i> = 6.9)	3.22 (2H, т, <i>J</i> = 6.3, NCH ₂); 1.96–1.76 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 0.92 (6H, д, <i>J</i> = 6.7, CH(CH ₃) ₂)
2i	17.60	10.16 (д, <i>J</i> = 7.8)	8.10 (<i>J</i> = 7.9)	7.37 (<i>J</i> = 6.6)	7.82–7.76 (2H, м)	4.54 (<i>J</i> = 6.9)	2.93 (<i>J</i> = 6.9)	4.01–3.88 (1H, м, NCH); 1.56 (2H, кв, <i>J</i> = 7.0, CH ₂ CH ₃); 1.19 (3H, д, <i>J</i> = 6.6, NCHCH ₃); 0.89 (3H, т, <i>J</i> = 7.3, CH ₂ CH ₃)
2j	17.60	10.20 (т, <i>J</i> = 5.8)	8.09 (<i>J</i> = 7.9)	7.36 (<i>J</i> = 6.6)	7.81–7.76 (2H, м)	4.53 (<i>J</i> = 6.9)	2.93 (<i>J</i> = 6.9)	3.36 (2H, к, <i>J</i> = 6.3, NCH ₂); 1.55 (2H, кв, <i>J</i> = 6.5, NCH ₂ CH ₂); 1.34–1.23 (4H, м, (CH ₂) ₂ CH ₃); 0.86 (3H, т, <i>J</i> = 6.7, CH ₃)
2k	17.57	10.17 (т, <i>J</i> = 5.5)	8.07 (<i>J</i> = 8.0)	7.35 (<i>J</i> = 6.7)	7.80–7.72 (2H, м)	4.52 (<i>J</i> = 6.8)	2.92 (<i>J</i> = 6.8)	3.38 (2H, к, <i>J</i> = 6.6, NCH ₂); 1.67–1.54 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 1.45 (2H, к, <i>J</i> = 6.7, NCH ₂ CH ₂); 0.90 (6H, д, <i>J</i> = 6.5, CH(CH ₃) ₂)
2l	17.60	10.19 (т, <i>J</i> = 5.6)	8.09 (<i>J</i> = 8.0)	7.36 (<i>J</i> = 6.6)	7.80–7.75 (2H, м)	4.53 (<i>J</i> = 6.9)	2.92 (<i>J</i> = 6.9)	3.37 (2H, к, <i>J</i> = 6.5, NCH ₂); 1.54 (2H, кв, <i>J</i> = 6.6, NCH ₂ CH ₂); 1.35–1.22 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.85 (3H, т, <i>J</i> = 6.7, CH ₃)

* Сигналы протонов COOH-групп кислот **1b–l** имеют вид уширенных синглетов интенсивностью 1H в области 12.63–12.41 м. д.

Отталкивание между заместителем при атоме N(1) и соседними 2-карбонильной группой и атомом водорода в *peri*-положении бензольного ядра (внутримолекулярные укороченные контакты H(2)···C(10) 2.56 Å (2.87 Å), H(2)···H(10a) 2.11 Å (2.34 Å), H(10a)···C(2) 2.58 Å (2.87 Å), H(10b)···O(1) 2.30 Å (2.46 Å)) приводит к тому, что карбоксиметильный фрагмент располагается перпендикулярно плоскости бицикла (торсионный угол C(9)–N(1)–C(10)–C(11) составляет 92.8(2)°). Карбоксильная группа находится в *ap*-конформации относительно связи N(1)–C(10) и несколько развёрнута относительно связи C(10)–C(11) (торсионные углы N(1)–C(10)–C(11)–C(12) 179.9(2)°, C(10)–C(11)–C(12)–O(4) 10.6(3)°).

В кристалле молекулы 3-(3-бутилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-1-ил)пропановой кислоты (**1g**) образуют стопки вдоль кристаллографического направления (0 1 0). Эти стопки связаны между собой системой межмолекулярных водородных связей, в которую входят упомянутая выше связь O(5)–H(5O)···O(3)', а также связь C(2)–H(2)···O(4)' (–x, 1–y, 2–z) H···O' 2.37 Å, C–H···O' 160°.

Анальгетическую активность кислот **1b–1** и нитрилов **2a–1** изучали на общепринятой модели "уксуснокислых корчей" [10]. Скрининговые исследования проведены на белых мышах весом 18–23 г. Изучаемые вещества вводили в дозе 5 мг/кг перорально в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80. В качестве референс-препарата использован Метамизол натрия [4] в его средней эффективной дозе (55 мг/кг). Полученные результаты (табл. 1) показывают, что обезболивающие свойства присущи подавляющему большинству синтезированных нами соединений. Вещества, превышающие по специфической активности Метамизол натрия, выявлены как среди кислот **1b–1**, так и среди их синтетических предшественников – нитрилов **2a–1**, причём последние в целом оказались несколько активнее.

Влияние кислот **1b–1** и нитрилов **2a–1** на мочевыделительную функцию почек изучено на белых беспородных крысах по стандартной методике [11] при пероральном способе введения и в сравнении с известным диуретиком Гидрохлортиазидом [4]. Представленные в табл. 1 экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в дозе 10 мг/кг все без исключения соединения проявляют диуретический эффект, в ряде случаев (кислоты **1d,k**, нитрилы **2a,d,j,k**) даже более сильный, чем Гидрохлортиазид в своей эффективной дозе 40 мг/кг. Интересно, что мочегонные свойства исследованных веществ в основном определяются строением 3-алкилкарбамоильного фрагмента и в гораздо меньшей мере зависят от того, какая группа – карбоксильная или нитрильная – находится в 1-*N*-этильном заместителе.

Таким образом, в процессе настоящего исследования осуществлён синтез серии новых 3-(3-*R*-карбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-1-ил)пропаннитрилов. Показано, что для превращения этих соединений в соответствующие хинолинилпропановые кислоты в большинстве случаев пригоден обычный щелочной гидролиз. Фармакологический скрининг выявил важные структурно-биологические закономерности, представляющие интерес для дальнейшего целенаправленного поиска среди 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов перспективных анальгетиков и диуретиков.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в DMCO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ проведён на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart и не исправлены. Этиловый эфир 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**3**) синтезирован конденсацией 3-анилинопропаннитрила с триэтилметантрикарбоксилатом [12]. Незамещённый амид **2a** и алкиламиды **2b-1** получены амидированием эфира **3** аммиаком и алкиламинами соответственно по описанным нами ранее методикам [7] и [13].

3-(3-Алкилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-1-ил)пропановые кислоты 1b-1 (общая методика). Смесь 0.01 моль соответствующего нитрила **2b-1** и 20 мл 20% водного раствора КОН кипятят в колбе с обратным холодильником до прекращения выделения аммиака (4 ч). Реакционную смесь охлаждают и фильтруют. Фильтрат подкисляют 18% HCl до pH 3. Выделившийся осадок хиолинилпропановой кислоты **1b-1** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

3-(4-Гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-1-ил)пропановая кислота (4). Смесь 2.86 г (0.01 моль) этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**3**) и 30 мл 20% водного раствора КОН кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 20 ч. Далее реакционную смесь охлаждают и обрабатывают по методике предыдущего опыта. Выход 1.84 г (79%). Т. пл. 266–268 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.33 (1H, уш. с, COOH); 11.51 (1H, уш. с, OH); 7.88 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.61 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.50 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.21 (1H, т, $J = 7.4$, H-6); 5.85 (1H, с, H-3); 4.36 (2H, т, $J = 7.8$, NCH_2); 2.49 (2H, т, $J = 7.8$, NCH_2CH_2). Найдено, %: C 61.89; H 4.81; N 5.94. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 61.80; H 4.75; N 6.01.

Спектр ЯМР ^1H соединения **4** содержит сигналы побочного продукта – соединения **1a** (соотношение интенсивностей 4:1). Из-за наложения части сигналов описать отдельно спектр соединения **1a** не представляется возможным.

Рентгеноструктурное исследование соединения 1g. Кристаллы 3-(3-бутилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-1-ил)пропановой кислоты (**1g**) триклинные (EtOH), при -173 °С: a 7.548(2), b 9.168(2), c 11.646(3) Å; α 100.29(2), β 93.93(2), γ 90.93(2)°; V 790.7(3) Å³; M 332.35; Z 2; пространственная группа $P\bar{1}$; $d_{\text{выч}}$ 1.396 г/см³; $\mu_{\text{MoK}\alpha}$ 0.104 мм⁻¹; $F(000)$ 352. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 5563 отражений (2746 независимых, R_{int} 0.075) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 50°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [14]. 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 0.195 по 2687 отражениям (R_1 0.075 по 1947 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 1.045). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 906838).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, И. Н. Черненко, С. В. Шишкина, В. А. Паршиков, *XTC*, 1780 (2012).
2. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances. Synthesis, Patents, Applications, Multimedia Viewer, Version 2.00*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001.
3. S. Budavari, M. O'Neil, A. Smith, *The Merck Index on CD-ROM. Version 12:3*, Merck & Co Inc, Whitehouse station, 2000. Published on CD-ROM by Chapman & Hall/CRC.

4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая волна: издатель Умеренков, Москва, 2009.
5. 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. 46.
6. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, О. В. Шишкин, *ХГС*, 1503 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1275 (2007).]
7. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. С. Головченко, *ХГС*, 1687 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1434 (2007).]
8. Н.-В. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
9. Ю. В. Зефилов, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
10. 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.
11. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Москва, 2000, с. 103.
12. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Л. А. Гриневич, В. Е. Кузьмин, А. Г. Артеменко, *ХГС*, 868 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 699 (2010).]
13. И. В. Украинец, О. В. Бевз, Е. В. Моспанова, Л. В. Савченкова, С. И. Янкович, *ХГС*, 339 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 320 (2012).]
14. 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.

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

Поступило 23.03.2012