

И. В. Украинец, О. Л. Каменецкая, С. Г. Таран,
И. Ю. Петухова, Л. Н. Воронина

4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

46*. СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ

1Н-2-ОКСО-4-ГИДРОКСИХИНОЛИН-3-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Изучены различные варианты синтеза сложных эфиров 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты. Приведены результаты исследования противовоспалительной активности синтезированных веществ.

Ключевые слова: сложные эфиры, хинолин-3-уксусная кислота, противовоспалительная активность.

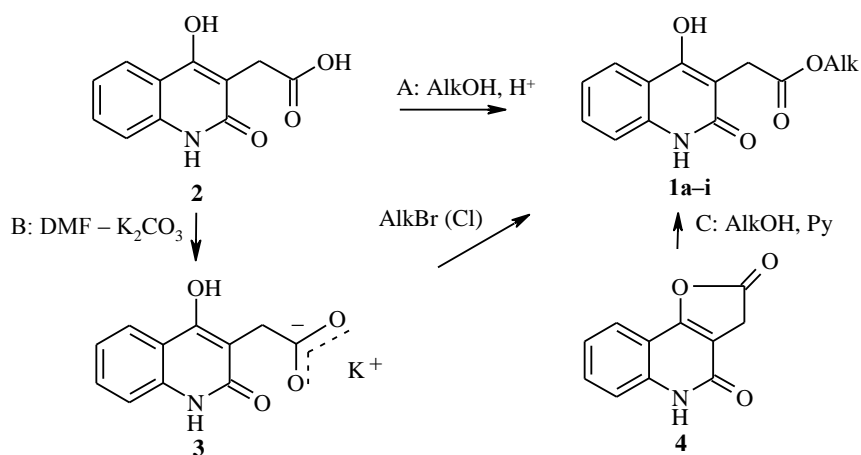
В арсенале современных нестероидных противовоспалительных средств важное место отводится арил(гетерил)уксусным кислотам и их производным, широко используемым в медицине для лечения ревматизма, артритов, остеоартрозов, подагры и других заболеваний, сопровождающихся воспалением [2–6]. Выраженный антиэкссудативный эффект отмечен и у 1-*R*-2,4-диоксохинолин-3-карбоновых кислот и их этиловых эфиров, причем активность последних была более высокой [7, 8].

Настоящее исследование посвящено синтезу сложных эфиров 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (**1**), а также изучению их противовоспалительных свойств.

Низшие алкиловые эфиры **1a–c** легко образуются при обычной кислотнокатализируемой этерификации хинолинуксусной кислоты **2** (метод А). Применим этот способ и для высших спиртов, однако он сильно усложняется из-за необходимости удаления избытка спирта. Поэтому в подобных случаях удобнее использовать метод В, т. е. алкилирование кислоты **2** соответствующими алкилхлоридами или бромидами в системе ДМФА–K₂CO₃. Альтернативой методу В является взаимодействие спиртов с 2,3,4,5-тетрагидрофуоро[3,2-*c*]хинолин-2,4-дионом (**4**), проводимое в безводном пиридине (метод С) и позволяющее синтезировать эфиры **1** с более высокими выходами.

Изучение противовоспалительной (антиэкссудативной) активности 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (**2**) и ее сложных эфиров **1a–i** проведено на модели острого каррагининового воспаления (отека) лапы белых крыс-самцов по методике работы [9] при пероральном введении и в сравнении с вольтареном.

* Сообщение 45 см. [1].



1 a Alk = CH₃, **b** Alk = C₂H₅; **c** Alk = C₃H₇, **d** Alk = *i*-C₃H₇, **e** Alk = C₄H₉,
f Alk = *i*-C₄H₉, **g** Alk = C₅H₁₁, **h** Alk = C₁₀H₂₁, **i** Alk = C₆H₁₁-цикло

Результаты экспериментальных данных свидетельствуют о том, что в целом противовоспалительное действие для эфиров **1** не характерно. Неактивной оказалась и кислота **2**. Лишь дециловый **1h** и циклогексилловый **1i** эфиры вызывали незначительное торможение экссудативной реакции, существенно уступая препарату сравнения.

Т а б л и ц а 1

Характеристики сложных эфиров
1Н-2-оксо-4-гидроксинолин-3-уксусной кислоты (1a-i)

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (этанол)	Выход, % (способ)
		С	Н	N		
1a	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	<u>61.91</u>	<u>4.66</u>	<u>6.09</u>	203–204	92 (A)
		61.80	4.75	6.01		
1b	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	<u>63.08</u>	<u>5.37</u>	<u>5.60</u>	222–224	95 (A)
		63.15	5.30	5.66		
1c	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	<u>64.44</u>	<u>5.72</u>	<u>5.40</u>	192–194	86 (A)
		64.36	5.79	5.36		
1d	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	<u>64.32</u>	<u>5.85</u>	<u>5.31</u>	220–222	83 (C)
		64.36	5.79	5.36		
1e	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	<u>65.40</u>	<u>6.31</u>	<u>5.02</u>	175–177	56 (A)
		65.44	6.22	5.09		
1f	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	<u>65.52</u>	<u>6.17</u>	<u>5.11</u>	178–180	70 (B)
		65.44	6.22	5.09		
1g	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	<u>66.41</u>	<u>6.59</u>	<u>4.87</u>	169–171	53 (C)
		66.42	6.62	4.84		
1h	C ₂₁ H ₂₉ NO ₄	<u>70.26</u>	<u>8.08</u>	<u>3.94</u>	102–104	74 (B)
		70.17	8.13	3.90		
1i	C ₁₇ H ₁₉ NO ₄	<u>67.70</u>	<u>6.42</u>	<u>4.61</u>	194–196	77 (C)
		67.76	6.36	4.65		

**Спектры ЯМР ^1H сложных эфиров
1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (1a–i), м. д.**

Со- еди- не- ние	ОН (1Н, с)	NH (1Н, с)	5-Н (1Н, д)	7-Н (1Н, т)	8-Н (1Н, д)	6-Н (1Н, т)	CH ₂ CO (2Н, с)	Alk
1a	10.51	11.42	7.91	7.49	7.28	7.16	3.59 (5Н, с, CH ₂ + OMe)	см. CH ₂ CO
1b	10.50	11.39	7.90	7.50	7.28	7.17	3.58	4.05 (2Н, к, OCH ₂); 1.18 (3Н, т, Me);
1c	10.50	11.40	7.91	7.49	7.29	7.18	3.59	3.97 (2Н, т, OCH ₂); 1.57 (2Н, м, CH ₂ Me); 0.86 (3Н, т, Me)
1d	10.50	11.39	7.88	7.48	7.28	7.16	3.53	4.87 (1Н, м, OCH); 1.17 (6Н, д, Me × 2)
1e	10.52	11.41	7.90	7.50	7.29	7.18	3.59	4.01 (2Н, т, OCH ₂); 1.70–1.17 (4Н, м, (CH ₂) ₂ Me); 0.86 (3Н, т, Me)
1f	10.49	11.39	7.89	7.48	7.28	7.17	3.60	3.79 (2Н, д, OCH ₂); 1.85 (1Н, м, CHMe ₂); 0.84 (6Н, д, Me × 2)
1g	10.49	11.40	7.89	7.48	7.29	7.16	3.58	4.00 (2Н, т, OCH ₂); 1.54 (2Н, к, OCH ₂ CH ₂); 1.26 (4Н, м, (CH ₂) ₂ Me); 0.82 (3Н, т, Me)
1h	10.54	11.68	7.87	7.50	7.29	7.18	3.54	4.01 (2Н, т, OCH ₂); 1.78 (2Н, к, OCH ₂ CH ₂); 1.21 (14Н, м, (CH ₂) ₇ Me); 0.84 (6Н, д, Me)
1i	10.45	11.37	7.89	7.49	7.28	7.16	3.55	4.62 (1Н, к, OCH); 1.81–1.12 (10Н, м, (CH ₂) ₅)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. 2,3,4,5-Тетрагидрофуру[3,2-*c*]хинолин-2,4-дион **4** получен по методике работы [1].

Бутиловый эфир 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (1e). А. К смеси 2.19 г (0.01 моль) хинолинуксусной кислоты **2** в 40 мл бутанола добавляют 2–3 капли концентрированной серной кислоты и кипятят 10 ч. Избыток бутанола отгоняют при пониженном давлении (в случае эфиров **1a–c** реакционную смесь выливают в воду). Остаток обрабатывают гексаном, осадок эфира **1e** отфильтровывают, промывают гексаном, затем водой, сушат.

С. К суспензии 2.01 г (0.01 моль) 2,3,4,5-тетрагидрофуру[3,2-*c*]хинолин-2,4-диона (**4**) в 20 мл безводного пиридина добавляют 0.92 мл (0.01 моль) бутанола и кипятят 20 ч. Охлаждают, разбавляют реакционную смесь водой и подкисляют HCl до pH 3. Осадок эфира **1e** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Смешанная проба с образцом эфира **1e**, полученным по способу А, не дает депрессии температуры плавления.

Дециловый эфир 1Н-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-уксусной кислоты (**1h**). В. К раствору 2.19 г (0.01 моль) кислоты **2** в 30 мл ДМФА добавляют 1.38 г (0.01 моль) K₂CO₃, 2,03 мл (0.01 моль) 1-хлордекана и выдерживают, перемешивая, 10 ч при температуре 80–90 °С. Реакционную массу охлаждают, разбавляют водой и подкисляют HCl до pH 3. Осадок эфира **1h** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. Л. Каменецкая, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, А. В. Туров, *XTC*, 1532 (2000).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Харьков, Торсинг, 1997, **1**, 131.
3. *Руководство по медицине. Диагностика и терапия*, под ред. Р. Беркоу, Э. Флетчера, 1, Мир, Москва, 1997, 879.
4. Я. А. Сигидин, Г. Я. Шварц, А. П. Арзамасцев, С. С. Либерман, *Лекарственная терапия воспалительного процесса*, Медицина, Москва, 1988, 240.
5. P. Kumar, E. E. Knaus, *Drug Des. and Deliv.*, **7**, 287 (1991).
6. F. Corelli, A. Garofalo, S. Massa, R. Silvestri, P. Prosini, M. Artico, *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 1489 (1990).
7. И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый, А. В. Туров, Н. А. Марусенко, О. А. Евтифеева, *XTC*, 958 (1994).
8. П. А. Безуглый, И. В. Украинец, В. И. Трескач, А. В. Туров, С. В. Гладченко, Ю. Ф. Крылов, Н. П. Моряков, Г. М. Александрова, *Хим.-фарм. журн.*, **26**, № 2, 33 (1992).
9. C. A. Winter, E. A. Risley, G. W. Nuss, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.)*, **111**, 544 (1962).

Национальная фармацевтическая
академия Украины,
Харьков 310002
e-mail: igor@uiv.kharkov.ua

Поступило в редакцию 10.02.99