

И. В. Украинец*, Е. В. Моспанова^а, Н. А. Джарадат^б,
О. В. Бевз, А. В. Туров^в

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

204*. АРИЛАЛКИЛАМИДЫ 1-АЛЛИЛ-4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ. СИНТЕЗ, БРОМИРОВАНИЕ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Предложен простой метод получения и осуществлён синтез арилалкиламидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Показано, что, подобно алкиламидам той же кислоты, полученные арилалкиламиды под воздействием эквивалента молекулярного брома галогенциклизуются в соответствующие 2-бромметил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигидро-5*H*-оксазол[3,2-*a*]хинолин-4-карбоксамиды. Однако с избытком брома реакция в целом проходит иначе, и после обычного первоначального замыкания оксазольного цикла избыточный бром далее расходуется на бромирование ароматического ядра амидного фрагмента. Приводятся результаты исследования аналгетической активности синтезированных веществ.

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

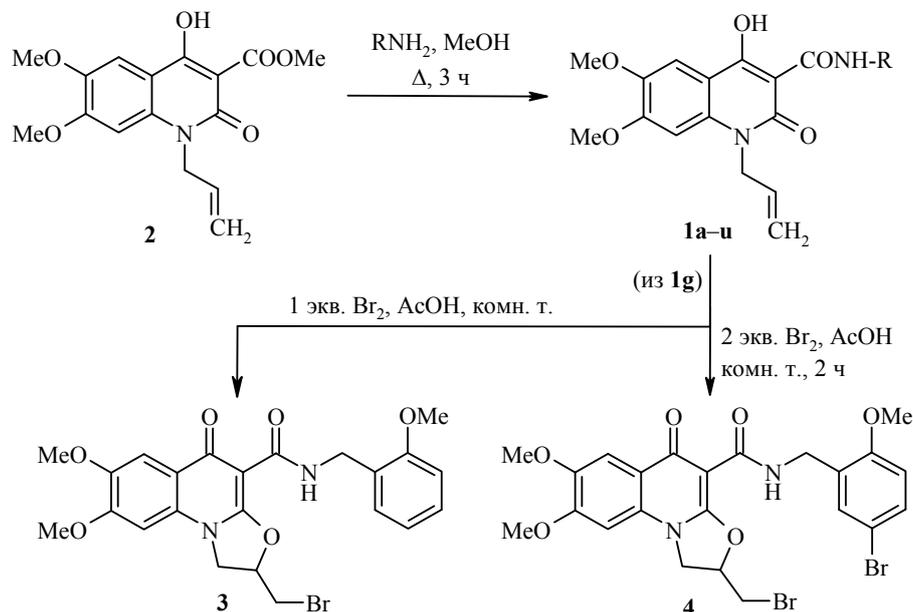
Синтез и последующее целенаправленное изучение новых соединений, близких по строению к уже проявившим себя в том или ином качестве веществам, по-прежнему остаётся одним из наиболее эффективных способов улучшения полезных свойств первоначально отобранной структуры-лидера. Эта методология давно и успешно используется во многих отраслях науки и техники, но особенно широкое распространение она получила в медицинской химии [2–4]. В настоящем сообщении мы попытались применить её в поиске более мощных ненаркотических аналгетиков среди 4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоксамидов.

Предпосылками к данному исследованию, посвящённому арилалкиламидам 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты общей формулы **1**, послужили достаточно высокая обезболивающая активность, обнаруженная ранее у алкиламидов той же кислоты [5], а также отсутствие у соединений такого рода выраженных кислотных свойств [6]. Снижение кислотности в 800–1000 раз по сравнению с известными аналгетиками [7] позволяет надеяться если не на полное устранение, то хотя бы на значительный спад ulcerогенного эффекта, являющегося основной причиной множества противопоказаний к применению ненаркотических обезболивающих средств [8].

Хорошая растворимость в спиртах исходного метилового эфира 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**) позволяет амидировать его арилалкиламинами в относительно мягких условиях, полностью исключая возможность характерного для замещённых

* Сообщение 203 см. [1].

в бензольной части молекулы хиолин-3-карбоксилатов термического разложения [9]. В результате целевые арилалкиламиды **1a–u** синтезированы с высокими выходами и чистотой (табл. 1, 2).



1 a R = Bn, **b** R = 2-FC₆H₄CH₂, **c** R = 4-FC₆H₄CH₂, **d** R = 2-ClC₆H₄CH₂, **e** R = 4-ClC₆H₄CH₂,
f R = 4-MeC₆H₄CH₂, **g** R = 2-MeOC₆H₄CH₂, **h** R = 4-MeOC₆H₄CH₂, **i** R = 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂,
j R = пиперонил, **k** R = фурфурил, **l** R = тетрагидрофурфурил, **m** R = пиколил-2,
n R = пиколил-3, **o** R = пиколил-4, **p** R = PhCH(Me)CH₂, **q** R = PhCH₂CH₂, **r** R = 4-ClC₆H₄CH₂CH₂,
s R = 4-MeOC₆H₄CH₂CH₂, **t** R = 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂CH₂, **u** R = PhCH₂CH₂CH₂

Подобно описанным нами ранее алкиламидам 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты [5], их арилалкильные аналоги **1a–u** при добавлении эквивалента молекулярного брома в ледяной уксусной кислоте также легко галогенициклизуются в соответствующие 2-бромметил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигидро-5*H*-оксазоло[3,2-*a*]хиолин-4-карбоксамиды типа **3** (в данной работе показано на примере соединения **1g**). Однако с избытком брома реакция проходит совершенно иначе. Причина – наличие в амидном фрагменте ароматического ядра. С его введением в молекуле появляется дополнительный склонный к галогенированию реакционный центр. В результате после замыкания нового пятичленного цикла избыточный бром расходуется не на образование оксазоло[3,2-*a*]хиолиний трибромидов [5], а на обычное электрофильное ароматическое замещение.

Экспериментальное подтверждение протекания изучаемой реакции в обозначенном направлении получено в опытах, проведенных на примере 2-метоксибензиламида 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**1g**). Так, судя по характерному изменению спектров ЯМР ¹H, это соединение после взаимодействия с эквимольным количеством брома с высоким выходом превращается исключительно в 2-метоксибензиламид 2-бромметил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигидро-5*H*-оксазоло[3,2-*a*]хиолин-4-карбоновой кислоты (**3**). А вот спектр ЯМР ¹H соединения, полученного реакцией того же 2-метоксибензил амида **1g** но уже

Характеристики синтезированных арилалкиламидов 1a–u*

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	Анальгетическая активность**
		С	Н	N			
1a	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅	<u>67.08</u>	<u>5.73</u>	<u>7.16</u>	160–162	95	30.9
		66.99	5.62	7.10			
1b	C ₂₂ H ₂₁ FN ₂ O ₅	<u>64.15</u>	<u>5.21</u>	<u>6.87</u>	164–166	90	9.5
		64.07	5.13	6.79			
1c	C ₂₂ H ₂₁ FN ₂ O ₅	<u>64.14</u>	<u>5.08</u>	<u>6.70</u>	173–175	93	15.6
		64.07	5.13	6.79			
1d	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₂ O ₅	<u>61.53</u>	<u>5.05</u>	<u>6.64</u>	187–189	92	14.4
		61.61	4.94	6.53			
1e	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₂ O ₅	<u>61.69</u>	<u>5.08</u>	<u>6.61</u>	180–182	96	56.9
		61.61	4.94	6.53			
1f	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅	<u>67.51</u>	<u>5.80</u>	<u>6.75</u>	146–148	88	24.3
		67.63	5.92	6.86			
1g	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₆	<u>64.96</u>	<u>5.62</u>	<u>6.71</u>	161–163	86	10.8
		65.08	5.70	6.60			
1h	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₆	<u>65.14</u>	<u>5.78</u>	<u>6.69</u>	155–157	90	26.3
		65.08	5.70	6.60			
1i	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₇	<u>63.55</u>	<u>5.86</u>	<u>6.23</u>	182–184	84	39.4
		63.43	5.77	6.16			
1j	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₇	<u>62.90</u>	<u>4.93</u>	<u>6.44</u>	189–191	89	15.4
		63.01	5.06	6.39			
1k	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₆	<u>62.57</u>	<u>5.20</u>	<u>7.21</u>	154–156	93	50.9
		62.49	5.24	7.29			
1l	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₆	<u>61.74</u>	<u>6.11</u>	<u>7.16</u>	166–168	81	20.5
		61.85	6.23	7.21			
1m	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	<u>63.68</u>	<u>5.27</u>	<u>10.52</u>	199–201	90	31.9
		63.79	5.35	10.63			
1n	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	<u>63.87</u>	<u>5.44</u>	<u>10.70</u>	192–194	92	6.2
		63.79	5.35	10.63			
1o	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₅	<u>63.85</u>	<u>5.42</u>	<u>10.56</u>	181–183	94	18.7
		63.79	5.35	10.63			
1p	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅	<u>67.50</u>	<u>5.82</u>	<u>6.95</u>	178–180	80	9.5
		67.63	5.92	6.86			
1q	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅	<u>67.71</u>	<u>5.98</u>	<u>6.97</u>	173–175	88	12.7
		67.63	5.92	6.86			
1r	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₅	<u>62.46</u>	<u>5.34</u>	<u>6.20</u>	185–187	91	15.1
		62.37	5.23	6.32			
1s	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₆	<u>65.65</u>	<u>6.07</u>	<u>6.48</u>	180–182	85	17.0
		65.74	5.98	6.39			
1t	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₇	<u>63.97</u>	<u>5.93</u>	<u>5.89</u>	169–171	87	15.6
		64.09	6.02	5.98			
1u	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₅	<u>68.34</u>	<u>6.28</u>	<u>6.75</u>	162–164	82	17.9
		68.23	6.20	6.63			

* Анальгетическая активность Диклофенака 35.2, Кеторолака 47.1.

** Повышение порога болевой чувствительности, %.

с двойным избытком брома показывает, что в данном случае после галогенизации происходит ещё и бромирование ароматического кольца бензильного фрагмента. Оба уже имеющиеся в нём заместители являются *орто-пара*-ориентантами, поэтому вполне закономерно ожидать конкуренции замещения. Точно предсказать окончательный результат таких реакций не всегда возможно, но по многочисленным наблюдениям известно, что обычно те группы, которые осуществляют своё влияние через неподелённые пары электронов, более активны по сравнению с группами, оказывающими влияние вследствие индуктивного эффекта [10]. Другими словами, при бромировании 2-метоксибензильного фрагмента вероятность замещения *орто*- или *пара*-положения по отношению к метоксильной группе выше, чем к ациламинотетильной. Не следует, однако, забывать, что это всего лишь предположение, никоим образом не исключающее возможность получить и совершенно противоположный результат.

Таким образом, установление строения продукта реакции 2-метоксибензиламида 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1g**) с двойным избытком брома сводится в основном к определению местоположения атома брома в бензильном фрагменте. В принципе такие задачи достаточно просто решаются с помощью спектроскопии ЯМР и её специальных приёмов, в частности ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО), хотя и тут возможны различного рода препятствия. Так, например, изучить строение полученного соединения методом ЯЭО в растворе наиболее широко используемого ДМСО- d_6 вообще не удалось. Причина проста – непредвиденное совпадение сигналов двух метоксильных групп, что не позволило провести опыты по их селективному насыщению. Более подходящим для аналитических исследований оказался спектр, зарегистрированный в смешанном растворителе, состоящем из ДМСО- d_6 и дейтерированного бензола в соотношении 1:1. В этом спектре все три метоксильные группы проявляются отдельными сигналами, что дало возможность беспрепятственно провести эксперименты ЯЭО. На рис. 1 приведены значения химических сдвигов всех протонов изучаемого продукта, а стрелками показано наличие возрастания интенсивности сигналов в условиях экспериментов по стационарному ЯЭО.

Сразу же обращает на себя внимание мультиплетность сигналов, находящихся в ароматической области спектра: здесь наблюдаются три синглета (7.78, 7.51 и 6.98) и два дублета (7.41 и 6.88 м. д.). После вычета двух синглетов, обусловленных протонами хинолонового ядра, для бензильного фрагмента остаются один синглет и два дублета, что существенно упрощает задачу, поскольку такая комбинация сигналов полностью исключает теоретически возможное *орто*-замещение. Где именно находится атом брома – в *пара*-положении к метоксигруппе или к ациламинотетильной группе – определено с помощью ЯЭО. И хотя абсолютные значения ЯЭО не превышают 3%, этого оказалось вполне достаточно для того, чтобы сделать надежные выводы о пространственной близости метоксигрупп и соответствующих ароматических протонов. Наиболее важным для выяснения структуры полученного соединения стало наличие ЯЭО между синглетом метоксигруппы при 3.77 м. д. и дублетом при 6.88 м. д. Этот факт неоспоримо доказывает, что указанные метоксигруппа и ароматический протон находятся по соседству друг с другом. Следовательно, атом брома имеет *пара*-ориентацию по отношению к метокси-

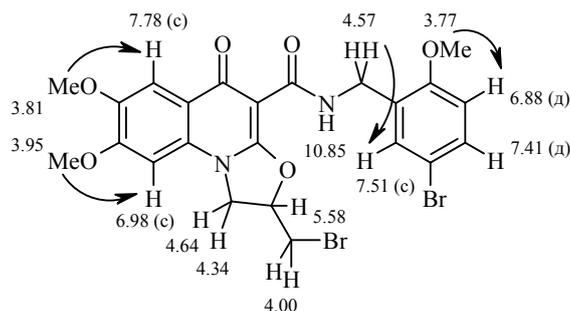


Рис. 1. Определение положения атома брома в бензильном фрагменте амида **4** с помощью ЯЭО

группе. В противном случае для сигнала с химическим сдвигом 6.88 м. д. мультиплетность была бы совершенно иной. Кроме того, параллельно решён ещё один, возможно, не столь важный в установлении структуры, но тем не менее весьма любопытный вопрос – конкретное отнесение сигналов метокси-групп, находящихся в хинолоновом ядре.

Таким образом, есть все основания утверждать, что продуктом реакции 2-метоксибензиламида **1g** с двойным избытком брома является 5-бром-2-метоксибензиламид 2-бромметил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигидро-5H-оксазоло[3,2-a]хинолин-4-карбоновой кислоты (**4**). Подтверждает этот вывод и проведённый нами РСА (рис. 2), результаты которого позволяют также отметить и некоторые важные особенности пространственного строения синтезированного 5-бром-2-метоксибензиламида **4**. В частности, показано, что хинолоновый фрагмент, атомы C(11), O(1), O(2), C(13), O(5) и O(6) этого соединения лежат в одной плоскости с точностью до 0.02 Å. Длины связей в пиридоновом и оксазольном циклах близки к таковым в изученных ранее схожих по строению веществах [11–13].

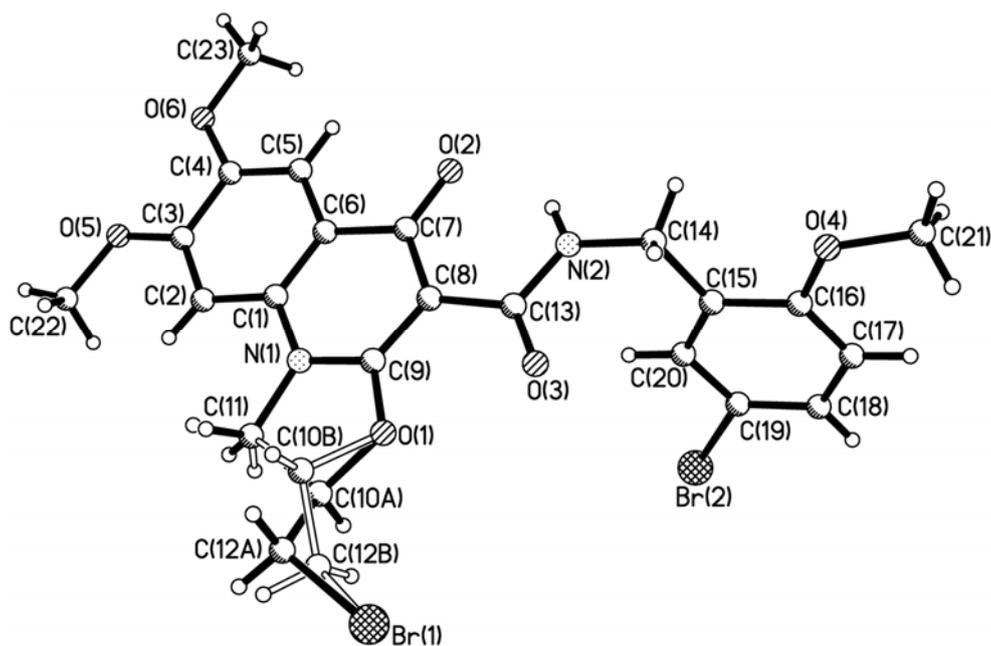


Рис. 2. Строение молекулы 5-бром-2-метоксибензиламида **4**

Спектры ЯМР ^1H арилалкиламидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты 1a–j

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)								
	ОН (1H, c)	NH (1H, r)	H-5 (1H, c) H-8 (1H, c)	<i>N</i> -аллильный фрагмент				2OCH ₃ (3H, c) (3H, c)	R
				CH (1H, m)	CH=CH– <i>цис</i> (1H, d)	CH=CH– <i>транс</i> (1H, d)	NCH ₂ (2H, d)		
1a	17.15	10.69 ($J = 5.7$)	7.39 6.91	6.01–5.81	5.14 ($J = 10.5$)	5.03 ($J = 17.4$)	4.93 ($J = 4.6$)	3.89 3.82	7.37–7.25 (5H, м, H Ph); 4.56 (2H, д, $J = 5.5$, NCH ₂)
1b	16.98	10.71 ($J = 5.8$)	См. R 6.92	6.01–5.81	5.15 ($J = 10.6$)	5.04 ($J = 17.5$)	4.94 ($J = 4.5$)	3.89 3.82	7.46–7.13 (5H, м, H-5,3',4',5',6'); 4.62 (2H, д, $J = 5.6$, NCH ₂)
1c	17.11	10.68 ($J = 5.7$)	7.37 6.90	6.01–5.81	5.15 ($J = 10.3$)	5.03 ($J = 17.4$)	4.93 ($J = 4.4$)	3.89 3.82	7.42 (2H, r, $J = 7.1$, H-3',5'); 7.16 (2H, д, $J = 8.9$, H-2',6'); 4.54 (2H, д, $J = 5.8$, NCH ₂)
1d	17.08	10.75 ($J = 5.9$)	См. R 6.93	6.02–5.82	5.14 ($J = 10.5$)	5.04 ($J = 17.6$)	4.94 ($J = 4.5$)	3.90 3.83	7.70 (1H, д, $J = 7.3$, H-3'); 7.47 (1H, д, $J = 7.1$, H-6'); 7.40–7.29 (3H, м, H-5,4',5'); 4.65 (2H, д, $J = 5.9$, NCH ₂)
1e	17.07	10.71 ($J = 6.1$)	См. R 6.92	6.00–5.80	5.15 ($J = 10.5$)	5.04 ($J = 17.3$)	4.94 ($J = 4.5$)	3.90 3.82	7.44–7.33 (5H, м, H-5,2',3',5',6'); 4.64 (2H, д, $J = 5.9$, NCH ₂)
1f	17.19	10.64 ($J = 5.5$)	7.39 6.91	6.01–5.81	5.13 ($J = 10.5$)	5.03 ($J = 17.5$)	4.94 ($J = 4.2$)	3.89 3.82	7.24 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.15 (2H, д, $J = 8.0$, H-3',5'); 4.51 (2H, д, $J = 5.8$, NCH ₂); 2.26 (3H, c, CH ₃)
1g	17.23	10.66 ($J = 5.8$)	7.40 6.91	6.01–5.81	5.14 ($J = 10.6$)	5.03 ($J = 17.7$)	4.94 ($J = 4.4$)	3.89 3.82	7.33–7.21 (2H, м, H-3',4'); 7.02 (1H, д, $J = 7.9$, H-6'); 6.94 (1H, r, $J = 8.0$, H-5'); 4.52 (2H, д, $J = 5.8$, NCH ₂); 3.84 (3H, c, OCH ₃)
1h	17.22	10.61 ($J = 5.9$)	7.39 6.90	6.00–5.80	5.14 ($J = 10.3$)	5.02 ($J = 17.4$)	4.92 ($J = 4.4$)	3.89 3.82	7.28 (2H, д, $J = 8.5$, H-3',5'); 6.92 (2H, д, $J = 8.5$, H-2',6'); 4.48 (2H, д, $J = 5.8$, NCH ₂); 3.71 (3H, c, OCH ₃)
1i	17.24	10.64 ($J = 5.7$)	7.41 См. R	6.00–5.80	5.14 ($J = 10.2$)	5.03 ($J = 17.3$)	4.94 ($J = 4.5$)	3.89 3.82	6.99 (1H, c, H-2'); 6.94–6.87 (3H, м, H-8,5',6'); 4.48 (2H, д, $J = 5.4$, NCH ₂); 3.73 (3H, c, OCH ₃); 3.71 (3H, c, OCH ₃)
1j	17.17	10.62 ($J = 6.0$)	7.40 6.91	6.00–5.80	5.14 ($J = 10.4$)	5.03 ($J = 17.3$)	4.93 ($J = 4.5$)	3.89 3.82	6.99 (1H, c, H-2'); 6.88–6.82 (2H, м, H-5',6'); 5.98 (2H, c, OCH ₂ O); 4.47 (2H, д, $J = 5.6$, NCH ₂)

1k	16.98	10.61 (<i>J</i> = 5.8)	7.39 6.91	6.01–5.81	5.14 (<i>J</i> = 10.6)	5.03 (<i>J</i> = 17.8)	4.94 (<i>J</i> = 4.2)	3.89 3.82	7.62 (1H, д, <i>J</i> = 1.8, H-5'); 6.41 (1H, т, <i>J</i> = 2.2, H-4'); 6.35 (1H, д, <i>J</i> = 2.7, H-3'); 4.58 (2H, д, <i>J</i> = 5.8, NCH ₂)
1l	17.29	10.45 (<i>J</i> = 5.5)	7.39 6.91	6.02–5.82	5.15 (<i>J</i> = 10.4)	5.03 (<i>J</i> = 17.9)	4.95 (<i>J</i> = 4.3)	3.89 3.82	4.03–3.93 (1H, м, OCH); 3.80–3.43 (4H, м, NCH ₂ , OCH ₂); 1.98–1.45 (4H, м, 3',4'-CH ₂)
1m	17.16	10.95 (<i>J</i> = 5.3)	7.40 6.93	6.02–5.82	5.16 (<i>J</i> = 10.4)	5.05 (<i>J</i> = 17.8)	4.96 (<i>J</i> = 4.3)	3.90 3.83	8.56 (1H, д, <i>J</i> = 4.5, H-6'); 8.09 (1H, д, <i>J</i> = 7.9, H-3'); 7.78 (1H, т, <i>J</i> = 7.9, H-5'); 7.31 (1H, т, <i>J</i> = 7.8, H-4'); 4.70 (2H, д, <i>J</i> = 5.7, NCH ₂)
1n	17.00	10.73 (<i>J</i> = 5.7)	7.39 6.91	6.01–5.81	5.15 (<i>J</i> = 10.4)	5.04 (<i>J</i> = 17.5)	4.94 (<i>J</i> = 4.3)	3.89 3.82	8.58 (1H, д, <i>J</i> = 1.7, H-2'); 8.47 (1H, д, д, <i>J</i> = 4.8, <i>J</i> = 1.6, H-6'); 7.77 (1H, д, т, <i>J</i> = 8.0, <i>J</i> = 2.0, H-4'); 7.35 (1H, т, <i>J</i> = 4.8, H-5'); 4.59 (2H, д, <i>J</i> = 6.4, NCH ₂)
1o	16.92	10.77 (<i>J</i> = 6.1)	7.39 6.92	6.02–5.82	5.16 (<i>J</i> = 10.6)	5.06 (<i>J</i> = 17.7)	4.95 (<i>J</i> = 4.1)	3.90 3.82	8.51 (2H, д, <i>J</i> = 4.6, H-2',6'); 7.31 (2H, д, <i>J</i> = 4.6, H-3',5'); 4.61 (2H, д, <i>J</i> = 6.1, NCH ₂)
1p	17.07	10.80* (<i>J</i> = 7.5)	См. R 6.89	6.03–5.83	См. R	5.04 (<i>J</i> = 17.3)	4.95 (<i>J</i> = 4.1)	3.89 3.82	7.43–7.22 (6H, м, H-5, H Ph); 5.20–5.13 (2H, м, CH=CH- <i>cis</i> , CHPh); 1.51 (3H, д, <i>J</i> = 6.7, CH ₃)
1q	17.33	10.38 (<i>J</i> = 6.0)	7.38 6.91	6.00–5.80	5.14 (<i>J</i> = 10.5)	5.03 (<i>J</i> = 17.7)	4.94 (<i>J</i> = 4.2)	3.89 3.82	7.30–7.19 (5H, м, H Ph); 3.59 (2H, κ, <i>J</i> = 6.7, NCH ₂); 2.86 (2H, т, <i>J</i> = 7.0, CH ₂ Ph)
1r	17.29	10.36 (<i>J</i> = 5.6)	7.39 6.91	6.00–5.80	5.15 (<i>J</i> = 10.5)	5.03 (<i>J</i> = 17.7)	4.94 (<i>J</i> = 4.1)	3.89 3.82	7.34 (2H, д, <i>J</i> = 8.6, H-3',5'); 7.27 (2H, д, <i>J</i> = 8.6, H-2',6'); 3.58 (2H, κ, <i>J</i> = 6.4, NCH ₂); 2.87 (2H, т, <i>J</i> = 6.9, CH ₂ Ar)
1s	17.35	10.36 (<i>J</i> = 5.9)	7.40 6.91	6.00–5.80	5.15 (<i>J</i> = 10.4)	5.03 (<i>J</i> = 17.6)	4.93 (<i>J</i> = 4.3)	3.89 3.82	7.18 (2H, д, <i>J</i> = 8.5, H-3',5'); 6.85 (2H, д, <i>J</i> = 8.5, H-2',6'); 3.70 (3H, с, OCH ₃); 3.55 (2H, κ, <i>J</i> = 6.6, NCH ₂); 2.79 (2H, т, <i>J</i> = 7.0, CH ₂ Ar)
1t	17.36	10.38 (<i>J</i> = 5.5)	7.39 6.91	6.01–5.81	5.14 (<i>J</i> = 10.6)	5.02 (<i>J</i> = 17.5)	4.93 (<i>J</i> = 4.2)	3.89 3.82	6.88–6.82 (2H, м, H-2',5'); 6.76 (1H, д, <i>J</i> = 8.3, H-6'); 3.71 (3H, с, OCH ₃); 3.69 (3H, с, OCH ₃); 3.57 (2H, κ, <i>J</i> = 6.6, NCH ₂); 2.79 (2H, т, <i>J</i> = 6.9, CH ₂ Ar)
1u	17.38	10.40 (<i>J</i> = 5.7)	7.40 6.92	6.01–5.81	5.16 (<i>J</i> = 10.4)	5.04 (<i>J</i> = 17.8)	4.95 (<i>J</i> = 4.2)	3.89 3.82	7.33–7.15 (5H, м, H Ph); 3.24 (2H, κ, <i>J</i> = 5.9, NCH ₂); 2.63 (2H, т, <i>J</i> = 7.7, CH ₂ Ar); 1.86 (2H, κв, <i>J</i> = 7.5, NCH ₂ CH ₂)

Пятичленный гетероцикл разупорядочен по двум конформациям "конверт" (**A** и **B**) с заселённостью **A:B**, 7:3. Атом C(10) отклоняется от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла в конформере **A** на 0.45 Å, а в конформере **B** – на –0.40 Å. Атом C(12) в обоих конформерах имеет псевдоэкваториальную ориентацию (торсионный угол C(9)–O(1)–C(10)–C(12) –142.6(7)° в конформере **A** и 142.8(8)° в конформере **B**). Атом брома не разупорядочен и для обоих конформеров находится в –*sc*- и +*sc*-конформации относительно связи O(1)–C(10) (торсионный угол O(1)–C(10)–C(12)–Br(1) – 59(1)° в конформере **A** и 79(2)° в конформере **B**). В трициклическом фрагменте обнаружен укороченный внутримолекулярный контакт H(2)···C(11) 2.74 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 Å [14]).

Метоксигруппы при атомах C(3) и C(4) копланарны плоскости ароматического цикла (торсионные углы C(22)–O(5)–C(3)–C(4) –177.6(7)°, C(23)–O(6)–C(4)–C(3) –179.5(6)°), несмотря на значительное отталкивание между ними и атомами бензольного фрагмента (укороченные внутримолекулярные контакты H(2)···C(22) 2.41 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 Å), H(2)···H(22b) 2.25 Å (2.34 Å), H(2)···H(22c) 2.19 Å (2.34 Å), H(22b)···C(2) 2.75 Å (2.87 Å), H(22c)···C(2) 2.71 Å (2.87 Å), H(5)···C(23) 2.52 Å (2.87 Å), H(5)···H(23c) 2.25 Å (2.34 Å), H(23c)···C(5) 2.71 Å (2.87 Å) и H(23b)···C(5) 2.80 Å (2.87 Å)).

Карбамидная группа заместителя при атоме C(8) практически копланарна плоскости бицикла (торсионный угол C(9)–C(8)–C(13)–N(2) 172.5(6)°, что, очевидно, обусловлено образованием внутримолекулярной водородной связи N(2)–H(2N)···O(2) (H···O 1.94 Å, N–H···O 136°). Атом C(14) находится в *ap*-конформации относительно связи C(13)–C(8) (торсионный угол C(14)–N(2)–C(13)–C(8) 177.7(6)°, а бромметоксифенильный заместитель расположен практически перпендикулярно связи C(13)–N(2) и копланарен связи N(2)–C(14) (торсионные углы C(13)–N(2)–C(14)–C(15) 78.4(8)°, N(2)–C(14)–C(15)–C(20) –3(1)°). Такой конформации указанного заместителя, очевидно, способствуют укороченные внутримолекулярные контакты H(20)···N(2) 2.54 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.67 Å) и H(20)···C(13) 2.72 Å (2.87 Å)). Метоксигруппа при атоме C(16) несколько некопланарна плоскости ароматического цикла (торсионный угол C(21)–O(4)–C(16)–C(17) 11(1)°, вероятно, вследствие заметного отталкивания между метильной группой и атомами бензольного кольца (укороченные контакты H(17)···C(21) 2.52 Å (2.87 Å), H(17)···H(21c) 2.17 Å (2.34 Å) и H(21c)···C(17) 2.69 Å (2.87 Å)).

В кристалле между молекулами 5-бром-2-метоксибензиламида **4** обнаружены укороченные межмолекулярные контакты: H(22a)···H(12c)' (–1–*x*, 0.5+*y*, –0.5–*z*) 2.17 Å (2.34 Å); H(14a)···H(11c)' (*x*, 0.5–*y*, 0.5+*z*) 2.25 Å (2.34 Å); H(21c)···C(8)' (*x*, 0.5–*y*, 0.5+*z*) 2.71 Å (2.87 Å); H(21a)···Br(1)' (–1–*x*, 0.5+*y*, 0.5–*z*) 3.16 Å (3.23 Å); H(21b)···Br(1)' (1+*x*, 0.5–*y*, 5+*z*) 3.00 Å (3.23 Å); H(22b)···Br(1)' (*x*, 0.5–*y*, –0.5+*z*) 3.04 Å (3.23 Å); H(11a)···Br(2)' (–1+*x*, 0.5–*y*, –0.5+*z*) 3.17 Å (3.23 Å); H(14b)···Br(2)' (–*x*, 0.5+*y*, 0.5–*z*) 3.15 Å (3.23 Å).

Анальгетическую активность всех синтезированных арилалкиламидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1a–u** изучали на белых беспородных крысах-самцах. Использована

стандартная модель раздражения электрическим током слизистой оболочки прямой кишки [15]. Исследуемые вещества вводили перорально в дозе 20 мг/кг в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80. Сопоставление полученных экспериментальных данных (табл. 1) с результатами предыдущих исследований [5] показывает, что переход от алкиламидных производных к арилалкиламидным на биологических свойствах отражается совсем незначительно. Как и прежде анальгетической активностью обладают все без исключения образцы, причём большинство из них проявляет умеренный обезболивающий эффект. Веществ, превосходящих по специфической активности наиболее широко используемые в медицинской практике ненаркотические анальгетики Диклофенак и Кеторолак [8] и поэтому заслуживающих более детального тестирования, выявлено всего два: 4-хлорбензиламид **1e** и фурфуроламид **1k**. Внимание следует обратить также на представляющую интерес для дальнейшего целенаправленного поиска новых анальгетиков закономерность, четко прослеживающуюся во всех группах соединений с одним и тем же ароматическим ядром в арилалкиламидном фрагменте, например бензилпроизводное **1a** → 2-фенилэтилпроизводное **1q** → 3-фенилпропилпроизводное **1u**; 4-хлорбензилпроизводное **1e** → 2-(4-хлорфенил)этилпроизводное **1r** и т. д. Замечено, что с удалением ароматического заместителя от амидного атома азота анальгетические свойства соответствующих арилалкиламидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты заметно снижаются.

Таким образом, в данной работе предложен простой метод получения арилалкиламидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, а также изучена галогенциклизация полученных амидов под действием брома. На основании результатов исследования анальгетической активности синтезированных веществ можно сделать вывод, что дальнейший поиск новых анальгетиков среди 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов в первую очередь целесообразно сосредоточить на бензиламидах и их гетероциклических аналогах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H арилалкиламидов **1a–u** и оксазолохинолина **3** записаны на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в ДМСО- d_6 . Эксперименты ЯЭО 5-бром-2-метоксибензиламида **4** проведены на спектрометре Varian Mercury VX-400 (400 МГц) в растворе ДМСО- d_6 - C_6D_6 , 1:1. Во всех случаях внутренний стандарт ТМС. Исходный метиловый эфир 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**) синтезирован по методике [16].

Амиды 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты 1a–u (общая методика). К раствору 3.19 г (0.010 моль) метилового эфира 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2**) в 30 мл MeOH прибавляют 0.011 моль соответствующего амина и кипятят в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют холодной водой и подкисляют разбавленной HCl до pH ~4 (при выделении пиколиламидов **1m–o** используют AcOH). Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Перекристаллизовывают из EtOH.

2-Метоксибензиламид 2-бромметил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигидро-5H-оксазоло[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты (3). К раствору 4.24 г (0.01 моль)

2-метоксибензиламида 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1g**) в 30 мл ледяной AcOH при интенсивном перемешивании прибавляют раствор 0.52 мл (0.01 моль) Br₂ в 5 мл AcOH. При этом бурая окраска брома сразу же исчезает. Реакционную смесь разбавляют холодной водой. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 4.32 г (86%). Т. пл. 135–137 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 10.54 (1H, т, *J* = 5.8, NH); 7.57 (1H, с, H-6); 7.39 (1H, д, д, *J* = 8.5, *J* = 2.3, H-6'); 7.24 (1H, т, *J* = 7.5, H-4'); 7.03–6.95 (2H, м, H-9,3'); 6.88 (1H, т, *J* = 8.1, H-5'); 5.63–5.49 (1H, м, NCH₂CHO); 4.65 (1H, т, *J* = 9.7, NCH); 4.41 (2H, д, *J* = 4.7, NCH₂); 4.28 (1H, д, д, *J* = 9.7, *J* = 6.7, NCH); 4.01–3.96 (2H, м, CH₂Br); 3.92 (3H, с, OCH₃); 3.82 (6H, с, 2OCH₃). Найдено, %: C 54.75; H 4.52; N 5.46. C₂₃H₂₃BrN₂O₆. Вычислено, %: C 54.88; H 4.61; N 5.57.

5-Бром-2-метоксибензиламид 2-бромметил-7,8-диметокси-5-оксо-1,2-дигидро-5H-оксазол[3,2-*a*]хинолин-4-карбоновой кислоты (4). К раствору 4.24 г (0.01 моль) 2-метоксибензиламида 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1g**) в 30 мл ледяной AcOH при интенсивном перемешивании прибавляют раствор 1.04 мл (0.02 моль) Br₂ в 5 мл AcOH и оставляют на 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют холодной водой. Образовавшийся белый с жёлтым оттенком осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 4.71 г (81%). После перекристаллизации из ДМФА получают бесцветные моноклинные кристаллы с т. пл. 263–265 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 10.85 (1H, уш. с, NH); 7.78 (1H, с, H-6); 7.51 (1H, с, H-6'); 7.41 (1H, д, д, *J* = 8.8, *J* = 2.0, H-4'); 6.98 (1H, с, H-9); 6.88 (1H, д, *J* = 8.8, H-3'); 5.61–5.55 (1H, м, NCH₂CHO); 4.64 (1H, т, *J* = 9.8, NCH); 4.57 (2H, плохо разрешённый т, *J* = 4.9, NCH₂); 4.34 (1H, д, д, *J* = 9.8, *J* = 6.6, NCH); 4.03–3.97 (2H, м, CH₂Br); 3.95 (3H, с, 8-OCH₃); 3.81 (3H, с, 7-OCH₃); 3.77 (3H, с, 2'-OCH₃). Найдено, %: C 47.53; H 3.77; N 4.87. C₂₃H₂₂Br₂N₂O₆. Вычислено, %: C 47.45; H 3.81; N 4.81.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4. Кристаллы 5-бром-2-метоксибензиламида **4** моноклинные (ДМФА), при –173 °С: *a* 8.990(3), *b* 14.848(5), *c* 17.068(4) Å; β 105.12(2)°; *V* 2199(1) Å³; *M* 582.25; *Z* 4; пространственная группа *P*2₁/*c*, *d*_{выч} 1.758 г/см³; μ_{MoKα} 3.730 мм⁻¹; *F*(000) 1168. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 8049 отражений (3777 независимых, *R*_{int} 0.080) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoKα-излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω-сканирование, 2θ_{max} 50°). Поглощение учтено полуэмпирическим методом по результатам ψ-сканирования (*T*_{min} 0.194, *T*_{max} 0.664).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [17]. При уточнении структуры налагались ограничения на длины связей в разупорядоченном фрагменте O–C_{sp³} 1.46 Å и C_{sp³}–C_{sp³} 1.54 Å. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник" с *U*_{изо} = *nU*_{экр} неводородного атома, связанного с данным водородным (*n* = 1.5 для метильных групп и *n* = 1.2 для остальных атомов водорода). Структура уточнена по *F*² полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до *wR*₂ 0.145 по 3755 отражениям (*R*₁ 0.060 по 2320 отражениям с *F* > 4σ(*F*), *S* 1.018). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2155347).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, С. В. Шишкина, *XTC*, 1287 (2012).
2. Г. Кубиньи, *Рос. хим. журн.*, **50**, № 2, 5 (2006).
3. E. Serrao, S. Odde, K. Ramkumar, N. Neamati, *Retrovirology*, **6**, 25 (2009).
4. S. C. Reingold, J. P. Steiner, C. H. Polman, J. A. Cohen, M. S. Freedman, L. Kappos, A. J. Thompson, J. S. Wolinsky, *Neurology*, **73**, 552 (2009).
5. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, А. А. Давиденко, С. В. Шишкина, *XTC*, 1345 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1084 (2010).]

6. И. В. Украинец, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 1988.
7. *The Merck Index on CD-ROM. Version 12:3*, Merck & Co Inc, Whitehouse Station, 2000. – Published on CD-ROM by Chapman & Hall/CRC.
8. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая волна: издатель Умеренков, Москва, 2009, с. 162.
9. И. В. Украинец, О. В. Бевз, Е. В. Моспанова, Л. В. Савченкова, С. И. Янкович, ХТС, 339 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 320 (2012).]
10. П. Сайкс, *Механизмы реакций в органической химии*, Химия, Москва, 1971, с. 139.
11. W. L. V. Hutcheon, M. N. G. James, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, **33**, 2228 (1977).
12. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, N. L. Bereznyakova, A. A. Davidenko, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **64**, o1031 (2008).
13. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, О. В. Горохова, А. В. Туров, С. В. Шишкина, ХТС, 1180 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1001 (2007).]
14. Ю. В. Зефилов, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
15. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Типография "Наука", Москва, 2000, с. 41.
16. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, А. А. Давиденко, А. К. Ярош, ХТС, 560 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 445 (2010).]
17. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

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

Поступило 3.06.2011

^a Институт химических технологий
Восточноукраинского национального университета
им. Владимира Даля,
ул. Ленина, 31, Рубежное 93003, Украина
e-mail: elena_mospanova@list.ru

^b Фармацевтический колледж Национального
университета им. Ан-Наджаха,
п/я 7, Наблус, Палестина
e-mail: nidaljaradat@yahoo.com

^b Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 62, Киев 01033, Украина
e-mail: nmrlab@univ.kiev.ua