

И. В. Украинец, О. В. Горохова, С. Г. Таран, П. А. Безуглый,  
А. В. Туров, Н. А. Марусенко, О. А. Евтифеева

#### 4-ОКСИХИНОЛОНЫ-2

##### 22\*. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1-АЛКИЛ(АРИЛ)-2-ОКСО-3-КАРБЭТОКСИ-4-ГИДРОКСИХИНОЛИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Усовершенствован известный метод получения этиловых эфиров 1-алкил(арил)-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот и их производных. Приведены результаты изучения антикоагулянтной, анальгетической и противовоспалительной активности синтезированных соединений.

Проведенное нами ранее всестороннее изучение биологических свойств 2,4-диоксо-3Н-хинолин-3-карбоновой кислоты и ее этилового эфира показало целесообразность поиска в этом ряду соединений с высокой анальгетической, антикоагулянтной и противовоспалительной активностью [2].

В развитие данной работы настоящее исследование посвящено синтезу и изучению биологических свойств 1-алкил(арил)замещенных 2-оксо-3-карбэтоксид-4-гидроксихинолинов Ia—х, а также их некоторых производных.

Объекты исследования синтезированы по известной схеме [3], т. е. ацилированием этиловых эфиров N-алкил(арил)антраниловых кислот этоксималонилхлоридом с последующей обработкой образующихся анилидов II водным раствором гидроксида калия (при R = Alk) или спиртовым раствором этилата натрия (при R = Ag). В последнем случае провести циклизацию в водной среде не удастся из-за легкости гидролиза амидной связи эфиров N-арилантранилидов малоновой кислоты II (R = Ag или замещенный Ag).

Накопленный нами опыт по синтезу 2-оксо-4-гидроксихинолиновых систем позволяет отметить, что алкилзамещенные эфиры Ia—м лучше выделять и очищать в виде соответствующих калиевых солей III. Данная модификация вызвана несколькими причинами, одной из которых является высокая липофильность и низкие температуры плавления эфиров Ia—м, из-за чего их сложно выделить в кристаллическом виде без предварительной очистки. Кроме того, несложная операция позволяет легко отделять примесь 1Н-производного I (R = H), источником которой являются эфиры антраниловой кислоты, часто содержащиеся в ее N-алкилированных производных. Гидролиз эфиров I проходит в жестких условиях — длительное кипячение с водным раствором гидроксида калия — и приводит к соответствующим кислотам IV, которые в случае R = (C<sub>8</sub>—C<sub>10</sub>) могут быть выделены и в виде малорастворимых в холодной воде калиевых солей V. Более прост в препаративном отношении кислотный гидролиз, позволяющий значительно сократить время реакции.

Анальгетическую активность кислот IV и их этиловых эфиров I изучали на модели укусных «корчей» [4]. Исследуемые вещества вводили в дозе 25 мг/кг в виде тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, перорально за 1 ч до нанесения болевого раздражения. Препарат сравнения — вольтарен — использовали в дозе, соответствующей ED<sub>50</sub> [5].

\* Сообщение 21 см. [1].

Характеристики калиевых солей 1-алкил-2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксиинолинов

Соединение	Брутто-формула	T <sub>пл</sub> , °C	Спектры ПМР, δ, м. д.							Выход*, %
			H <sub>аром</sub>				OCH <sub>2</sub> + NCH <sub>2</sub> (4H, м)	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (3H, т)	R	
			5-Н (1H, дд)	7-Н (1H, тд)	8-Н (1H, д)	6-Н (1H, тд)				
Ша	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> KNO <sub>4</sub>	320...322	7,94	7,37	7,13	6,98	4,20 (2H, к, OCH <sub>2</sub> )	1,21	3,41 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	71
Шб	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> KNO <sub>4</sub>	324...326	7,96	7,35	7,12	6,95	4,04	1,22	1,17 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	85
Шв	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> KNO <sub>4</sub>	304...306	7,98	7,37	7,16	6,99	4,18 (2H, к, OCH <sub>2</sub> )	1,24	5,79 (1H, м, CH); 4,98 (2H, д, NCH <sub>2</sub> ); 4,70 (2H, д, =CH <sub>2</sub> )	72
Шг	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> KNO <sub>4</sub>	330...332	7,97	7,38	7,15	6,94	4,04	1,21	1,52 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 0,94 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	69
Шд	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> KNO <sub>4</sub>	321...323	7,98	7,36	7,15	6,95	4,03	1,22	1,36 (4H, м, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 0,91 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	74
Ше	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> KNO <sub>4</sub>	310...312	7,95	7,36	7,13	6,93	4,02	1,19	1,37 (6H, м, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 0,88 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	72
Шж	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> KNO <sub>4</sub>	313...314	7,95	7,37	7,11	6,93	4,03	1,19	1,68 (1H, м, CH); 1,41 (2H, к, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 0,96 (6H, д, CH <sub>3</sub> × 2)	77
Шз	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> KNO <sub>4</sub>	309...310	7,95	7,36	7,13	6,93	4,03	1,19	1,32 (8H, м, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ); 0,87 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	80
Ши	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> KNO <sub>4</sub>	298...299	7,93	7,35	7,12	6,91	3,99	1,18	1,27 (10H, м, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ); 0,85 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	79
Шк	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> KNO <sub>4</sub>	302...304	7,96	7,37	7,14	6,94	4,00	1,20	1,27 (12H, м, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> ); 0,87 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	86
Шл	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> KNO <sub>4</sub>	312...314	7,95	7,36	7,13	6,92	3,99	1,19	1,25 (14H, м, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> ); 0,86 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	85
Шм	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> KNO <sub>4</sub>	308...310	7,98	7,38	7,14	6,94	4,00	1,20	1,26 (16H, м, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> ); 0,87 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	79

\* Выходы солей Ша—м могут сильно изменяться в зависимости от чистоты исходных эфиров N-алкилантрапиловых кислот.

Характеристики этиловых эфиров 1-*R*-2-оксо-4-гидроксиинолин-3-карбоновых кислот Ia—x

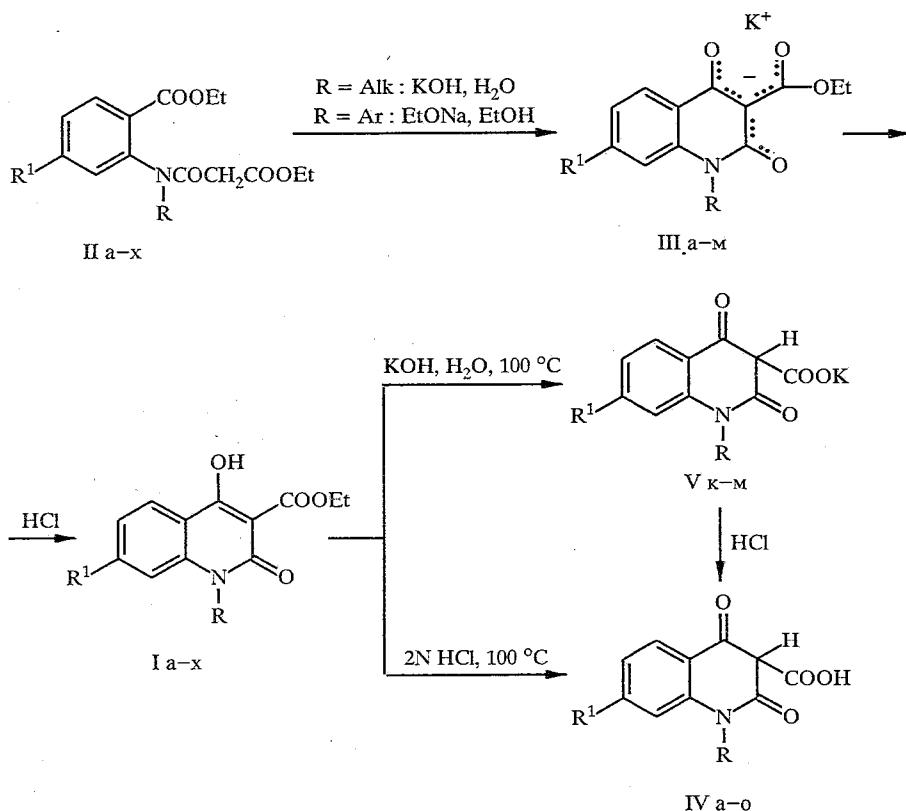
Соединение	Брутто-формула	T <sub>пл</sub> <sup>*</sup> , °C	Спектры ПМР, δ, м. д.								Выход <sup>2</sup> , %
			ОН (1H, e)	Наром				ОСН <sub>2</sub> (2H, κ)	ОСН <sub>2</sub> СН <sub>3</sub> (3H, τ)	R	
				5-Н (1H, дд)	7-Н (1H, тл)	6-Н (1H, тл)	8-Н (1H, д)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ia	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	105...106	13,06	8,03	7,73	7,28	7,48	4,34	1,30	3,52 (3H, c, CH <sub>3</sub> )	96
Iб	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	66...68	13,05	8,08	7,78	7,30	7,56	4,37	1,25	4,22 (2H, κ, NCH <sub>2</sub> ); 1,19 (3H, τ, CH <sub>3</sub> )	98
Iв	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	82...84	13,20	8,03	7,69	7,27	7,39	4,31	1,30	5,87 (1H, м, CH); 5,09 (2H, д, NCH <sub>2</sub> ); 4,79 (2H, д, =CH <sub>2</sub> )	94
Iг	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	86...88	13,11	8,05	7,76	7,29	7,56	4,35	1,31	4,14 (2H, τ, NCH <sub>2</sub> ); 1,60 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 0,95 (3H, τ, CH <sub>3</sub> )	92
Id	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	48...50	13,09	8,06	7,69	7,27	7,49	4,33	1,32	4,14 (2H, τ, NCH <sub>2</sub> ); 1,47 (4H, м, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 0,93 (3H, τ, CH <sub>3</sub> )	94
Ie	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	55...56	13,01	8,03	7,69	7,22	7,44	4,28	1,28	4,10 (2H, τ, NCH <sub>2</sub> ); 1,50 (6H, м, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 0,85 (3H, τ, CH <sub>3</sub> )	99
Iж	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	66...68	13,20	8,04	7,73	7,27	7,45	4,30	1,29	4,15 (2H, τ, NCH <sub>2</sub> ); 1,70 (1H, м, CH); 1,50 (2H, κ, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 0,96 (6H, д, CH <sub>3</sub> × 2)	98
Iз	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	59...60	13,08	8,05	7,69	7,23	7,45	4,28	см. R	3,97 (2H, τ, NCH <sub>2</sub> ); 1,29 (11H, м, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> + COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,86 (3H, τ, CH <sub>3</sub> )	90
Iи	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>	54...55	13,02	8,06	7,75	7,29	7,53	4,32	см. R	3,98 (2H, τ, NCH <sub>2</sub> ); 1,30 (13H, м, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> + COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,86 (3H, τ, CH <sub>3</sub> )	94
Iк	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	67...68	13,13	8,03	7,57	7,13	7,37	4,20	см. R	4,06 (2H, τ, NCH <sub>2</sub> ); 1,25 (15H, м, NCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> + COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,83 (3H, τ, CH <sub>3</sub> )	97

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ил	$C_{21}H_{29}NO_4$	60...62	13,04	8,07	7,72	7,30	7,53	4,28	см. R	4,14 (2H, т, $NCH_2$ ); 1,32 (17H, м, $NCH_2(CH_2)_7 + COOCH_2CH_3$ ); 0,85 (3H, т, $CH_3$ )	97
Им	$C_{22}H_{31}NO_4$	63...65	13,12	8,05	7,70	7,25	7,48	4,28	см. R	4,13 (2H, т, $NCH_2$ ); 1,30 (19H, м, $NCH_2(CH_2)_8 + COOCH_2CH_3$ ); 0,85 (3H, т, $CH_3$ )	96
Ин	$C_{19}H_{17}NO_4$	112...114	13,17	8,09	7,61	7,45...7,10 (7H, м, 6-H, 8-H, Ph)		4,36	1,34	см. 6-H и 8-H; 5,48 (2H, с, $CH_2-Ph$ )	69
Ио	$C_{18}H_{15}NO_4$	178...179	13,38	8,10		7,78...7,12 (7H, м, 7-H, 6-H, Ph)	6,47	4,32	1,27	см. 7-H и 6-H	74
Ип	$C_{19}H_{17}NO_4$	171...172	13,28	8,09	7,55	7,43	6,50	4,33	1,27	7,41 (2H, д, 2'-H, 6'-H); 7,15 (2H, д, 3'-H, 5'-H); 2,42 (3H, с, $CH_3$ )	61
Ир	$C_{19}H_{17}NO_5$	154...156	13,37	8,08	7,55	7,26	6,55	4,33	1,29	7,18 (4H, д, $\text{Hаром}$ ); 3,86 (3H, с, $OCH_3$ )	60
Ис	$C_{19}H_{17}NO_5$	156...157	13,37	8,10	7,58	7,19	6,54	4,33	1,29	7,52 (1H, т, 5'-H); 7,33 (1H, д, 4'-H); 6,92 (1H, с, 2'-H); 6,83 (1H, д, 6'-H); 3,78 (3H, с, $OCH_3$ )	64
Ит	$C_{20}H_{19}NO_4$	120...122	13,35	8,11	7,57	7,43...6,95 (4H, м, 6-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H)	6,40	4,34	1,29	см. 6-H; 2,34 (3H, с, 3'- $CH_3$ ); 1,80 (3H, с, 2'- $CH_3$ )	67
Иу	$C_{19}H_{16}ClNO_4$	150...152	13,36	8,08	—	7,50...7,11 (5H, м, 6-H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H)	6,41 с	4,32	1,28	см. 6-H; 2,43 (3H, с, $CH_3$ )	58
Иф	$C_{19}H_{16}ClNO_5$	218...220	13,34	8,08	—	7,39...7,01 (5H, м, 6-H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H)	6,46 с	4,30	1,27	см. 6-H; 3,86 (3H, с, $OCH_3$ )	64
Их	$C_{20}H_{18}ClNO_4$	205...207	13,32	8,09	—	7,50...6,95 (4H, м, 6-H, 2'-H, 5'-H, 6'-H)	6,45 с	4,31	1,27	см. 6-H; 2,34 (3H, с, 4'- $CH_3$ ); 2,29 (3H, с, 3'- $CH_3$ )	57

† Соединения Ia—м кристаллизуются из диэтилового эфира, остальные — из спирта.  
 ‡ Выходы эфиров Ia—м приведены в пересчете на соответствующие калиевые соли III, эфиров In—х — в пересчете на исходные эфиры N—R-антрапиловых кислот.

Характеристики 1-*R*-2,4-диоксо-3Н-хиолин-3-карбоновых кислот IVа,б,г—м,о

Соединение	Брутто-формула	Т <sub>пл</sub> , °С (из спирта)	Спектры ПМР, δ, м. д.						Выход, %	
			СООН (1Н, е)	Н <sub>аром</sub>				3-Н (1Н, с)		R
				5-Н (1Н, дд)	7-Н (1Н, тд)	6-Н (1Н, тд)	8-Н (1Н, д)			
IVа	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>	268...269	11,33	7,90	7,64	7,23	7,46	5,88	3,53 (3Н, с, CH <sub>3</sub> )	89
IVб	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	266...267	11,34	7,90	7,63	7,22	7,50	5,88	4,21 (2Н, к, CH <sub>2</sub> ); 1,17 (3Н, т, CH <sub>3</sub> )	90
IVг	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	223...225	11,31	7,90	7,64	7,23	7,48	5,87	4,12 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,59 (2Н, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,92 (3Н, т, CH <sub>3</sub> )	92
IVд	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub>	213...215	11,31	7,90	7,64	7,23	7,48	5,87	4,17 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,32 (4Н, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,93 (3Н, т, CH <sub>3</sub> )	89
IVе	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	201...203	11,35	7,90	7,64	7,22	7,47	5,87	4,14 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,45 (6Н, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,87 (3Н, т, CH <sub>3</sub> )	90
IVж	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	188...190	11,33	7,84	7,63	7,21	7,42	5,86	4,17 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,68 (1Н, м, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 1,48 (2Н, к, CH <sub>2</sub> CH); 0,94 (6Н, д, CH <sub>3</sub> × 2)	92
IVз	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	186...187	11,31	7,90	7,63	7,22	7,46	5,86	4,14 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,40 (8Н, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,86 (3Н, т, CH <sub>3</sub> )	93
IVи	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	155...157	11,30	7,89	7,62	7,21	7,45	5,85	4,14 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,45 (10Н, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,85 (3Н, т, CH <sub>3</sub> )	94
IVк	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	154...155	11,30	7,89	7,63	7,21	7,44	5,85	4,13 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,43 (12Н, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,84 (3Н, т, CH <sub>3</sub> )	96
IVл	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>	146...148	11,33	7,89	7,63	7,22	7,47	5,86	4,15 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,42 (14Н, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,85 (3Н, т, CH <sub>3</sub> )	94
IVм	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	138...140	11,35	7,89	7,63	7,21	7,45	5,87	4,13 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,45 (16Н, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,85 (3Н, т, CH <sub>3</sub> )	95
IVо	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub>	297...299	11,64	7,93	7,73...7,11 (7Н, м, 7-Н, 6-Н, Ph)		6,49	5,92	см. 7-Н и 6-Н	97



I—V R<sup>1</sup> = H: a R = CH<sub>3</sub>; б R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; в R = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; г R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; д R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; е R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; ж R = *i*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>; з R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; и R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>; к R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>; л R = C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>; м R = C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>; н R = CH<sub>2</sub>Ph; о R = Ph; п R = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; р R = *p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; с R = *m*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; т R = 2,3-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = Cl; у R = *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; ф R = *p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; х R = 3,4-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

При этом установлено, что из всех изученных веществ наиболее сильное анальгезирующее действие оказывают 1-бутил-2,4-диоксо-3Н-хинолин-3-карбоновая кислота (IVд) и ее этиловый эфир Id, которые уменьшают количество «корчей», вызванных введением уксусной кислоты на 60...79% по сравнению с контролем. В целом можно утверждать, что этиловые эфиры I более активны, чем соответствующие им кислоты IV (см. табл. 5).

Влияние синтезированных соединений на свертывающую систему крови изучали по методике, описанной нами ранее [6]. Как показали результаты исследований, калиевые соли 1-R-2-оксо-3-карбоксокси-4-гидроксихинолинов III в большинстве случаев не оказывают существенного влияния на свертывающую систему крови. Антикоагулянтный эффект отмечен только у соли IIIз. Из всех этиловых эфиров I лишь N-метильное Ia, N-бутильное Id и N-пентильное Ie производные незначительно увеличивали время начала реакции свертывания крови (на 41...25% по сравнению с контрольными данными). Остальные показатели тромбоэластограмм (ТЭГ) не имели достоверных отличий от контрольных результатов. Более активными оказались калиевые соли 1-R-2,4-диоксо-3Н-хинолин-3-карбоновых кислот Vк,м, которые вызывали увеличение показателей R и K на 59...80 и 17...30% соответственно. Однако изменение показателя времени образования сгустка (K) у этих субстанций не было статистически достоверным. Учитывая особую важность изменения показателя R свертывающей системы, можно считать, что вещества этой группы обладают гипокоагулянтной активностью, хотя по силе действия и уступают препаратам кумариновой и индандионовой структуры (фепромарон, фенилин и др.) [7]. Полный гипокоагулянтный эффект из всех изученных соединений отмечен только у 1-пентил-2,4-диок-

Характеристики калиевых солей  
1-R-2,4-диоксо-3Н-хинолин-3-карбоновых кислот Vк—м

Соединение	Брутто-формула*	T <sub>пл.</sub> , °C	Спектры ПМР, δ, м. д.					3-Н (1Н, с)	R	Выход, %
			Наром							
			5-Н (1Н, дд)	7-Н (1Н, тд)	8-Н (1Н, д)	6-Н (1Н, тт)				
Vк	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> KNO <sub>4</sub> · 3H <sub>2</sub> O	79...80	7,93	7,30	7,11	6,88	4,87	4,00 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,27 (12Н, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,85 (3Н, т, CH <sub>3</sub> )	82	
Vл	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> KNO <sub>4</sub> · 3H <sub>2</sub> O	84...85	7,93	7,34	7,12	6,89	4,87	4,00 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,25 (14Н, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,87 (3Н, т, CH <sub>3</sub> )	83	
Vм	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> KNO <sub>4</sub> · 3H <sub>2</sub> O	81...83	7,94	7,35	7,12	6,89	4,87	4,00 (2Н, т, NCH <sub>2</sub> ); 1,25 (16Н, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CH <sub>3</sub> ); 0,86 (3Н, т, CH <sub>3</sub> )	74	

\* Кристаллизационная вода определена методом высушивания [11].

со-3Н-хинолин-3-карбоновой кислоты (IVe), введение которой вызывает достоверное изменение всех показателей ТЭГ: R 76%, K 46% и Ma (максимальная амплитуда) 33% по отношению к контролю.

Противовоспалительное (антиэкссудативное) действие этиловых эфиров 1-арил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот Io—x определяли онкометрическим методом на модели острого каррагенинового воспаления (отека) [8]. Оценка полученных результатов показывает, что наибольшее торможение экссудативной реакции (на 30%) вызывают метоксизамещенные эфиры Ip,с. Вольтарен в аналогичных условиях проявляет противовоспалительную активность на уровне 48%.

Таким образом, полученные результаты дают веские основания считать, что дальнейшая химическая модификация отмеченных веществ открывает перспективу создания на основе 4-гидроксихинолонов-2 как анальгетиков, так и непрямых антикоагулянтов.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WP-100 SY в ДМСО-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС.

Данные элементного анализа на С, Н, N и К соответствуют вычисленным значениям. Этиловые эфиры 1-арил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот Io—x получены по методике работы [3]. Все результаты биологических испытаний обработаны методом вариационной статистики с учетом критерия Стьюдента [9, 10] и суммированы в табл. 5 (уровень вероятности ≤ 0,05).

Общая методика получения калиевых солей 2-оксо-3-карбэтокси-4-гидроксихинолинов IIIa—м. К раствору 0,1 моль этилового эфира N-алкилантраниловой кислоты и 14 мл (0,1 моль) триэтиламина в 100 мл хлористого метилена при перемешивании и охлаждении прибавляют 16,6 г (0,11 моль) этоксималонилхлорида. Оставляют на 7...8 ч при комнатной температуре, после чего осадок (гидрохлорид триэтиламина) отфильтровывают и промывают на воронке хлористым метиленом. К фильтрату прибавляют 100 мл воды и перемешивают. Через 1 ч органический слой отделяют, растворитель отгоняют (под конец в вакууме). К остатку (анилид II) прибавляют раствор 16,8 г (0,3 моль) КОН в 50 мл воды. Выделившуюся после перемешивания в течение 5 ч калиевую соль III отфильтровывают, промывают холодной водой и сразу кристаллизуют из 80° этанола.

## Фармакологические свойства синтезированных соединений

Соединение	Антикоагулянтная активность, влияние на показатели ТЭГ*, %			Анальгетическая активность, % снижения количества «корчей» по отношению к контролю
	Р	К	Ма	
Шд	-9	-6	-3	—
Ше	-17	-9	-5	—
Шж	+12	+22	+7	—
Шз	+38	+40	-7	—
Ши	-43	-34	+30	—
Шл	+9	-27	+22	—
Ia	+41	+9	-6	75
Iб	-14	+18	+5	51
Iг	-3	+1	-6	34
Id	+25	+10	-11	79
Ie	+32	-3	-13	41
Iж	+4	+3	-7	18
Iз	+6	+8	-2	41
Iи	+6	+8	+10	36
Iк	+20	+16	-2	31
Il	+5	+21	-7	57
Iм	+7	+14	-8	46
IVa	-42	+2	+13	48
IVб	+4	+19	-8	40
IVг	-25	-7	+19	27
IVд	+21	+9	-6	60
IVe	+76	+46	-33	36
IVж	-6	+9	-18	46
IVз	-12	+1	+3	20
IVи	+7	+8	-16	2
IVк	+53	+2	-11	19
IVл	+15	+9	-3	4
IVм	0	+13	+4	5
IVo	-6	+12	-12	—
Vк	+59	+30	-13	—
Vм	+80	+17	-22	—
Фепромарон	+197	+102	-16	—
Вольтарен	—	—	—	49

\* + — увеличение показателя, — — уменьшение.

Общая методика получения этиловых эфиров 1-алкил-2-оксо-4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот Ia—м. Суспензию 0,01 моль соответствующей калиевой соли III в 20 мл воды подкисляют HCl до pH 4. Перемешивают в течение 1 ч. Осадок I отфильтровывают, промывают водой и высушивают.

Калиевая соль 1-октил-2,4-диоксо-3Н-хинолин-3-карбоновой кислоты (Vк, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>KNO<sub>4</sub>•3H<sub>2</sub>O). Смесь 3,45 г (0,01 моль) эфира Iк и 20 мл 20% водного раствора KOH кипятят в течение 20 ч, охлаждают, выделившийся осадок соли Vк отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат.

Соли Vл,м получены аналогично.

1-R-2,4-Диоксо-3Н-хинолин-3-карбоновые кислоты IVa—o получают подкислением водных растворов соответствующих калиевых солей V, синтезированных по методике предыдущего опыта или кислотным гидролизом эфиров I (кипячение в 2 н. растворе HCl в течение 5 ч).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Украинец И. В., Таран С. Г., Горохова О. В., Безуглый П. А., Марусенко Н. А., Трескач В. И.* // Фарм. журн. — 1994. — В печати.
2. *Безуглый П. А., Украинец И. В., Трескач В. И., Туров А. В., Гладченко С. В., Крылов Ю. Ф., Моряков Н. П., Александрова Т. М.* // Хим.-фарм. журн. — 1992. — Т. 26. — С. 33.
3. *Украинец И. В., Безуглый П. А., Трескач В. И., Туров А. В., Слободзян С. В.* // ХГС. — 1992. — № 5. — С. 636.
4. *Шварц Г. Я., Сюбаев Р. Д.* // Фармакол. и токсикол. — 1982. — Т. 45. — С. 46.
5. *Сигидин Я. А., Шварц Г. Я., Арзамасцев А. П., Либерман С. С.* Лекарственная терапия воспалительного процесса. — М.: Медицина, 1988. — 240 с.
6. *Безуглый П. А., Трескач В. И., Украинец И. В., Крылов Ю. Ф., Ладинская М. Ю., Моряков Н. П., Лобанова З. Г.* // Хим.-фарм. журн. — 1990. — Т. 24. — С. 31.
7. *Машиковский М. Д.* Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1988. — Ч. 2. — С. 76.
8. *Winter C. A., Risley E. A., Nuss G. W.* // Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N. Y.). — 1962. — Vol. 111. — P. 544.
9. *Минцер О. П., Угаров Б. Н., Власов В. В.* Методы обработки медицинской информации. — Киев.: Вища школа, 1982. — 158 с.
10. *Стрелков Р. Б.* Методы вычисления стандартной ошибки и доверительных интервалов средних арифметических величин с помощью таблицы. — Сухуми: Алашара, 1966. — 15 с.
11. Государственная Фармакопея СССР. Вып. I. Общие методы анализа / МЗ СССР. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1987. — С. 176.

Украинская фармацевтическая академия,  
Харьков 310002

Поступило в редакцию 24.06.94