

И. В. Украинец*, **В. В. Кравцова**, **А. А. Ткач**, **В. И. Мамчур^а**,
Е. Ю. Коваленко^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

173*. ГИДРОХЛОРИДЫ

1-R-3-(2-ДИЭТИЛАМИНОЭТИЛ)-1Н-ХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

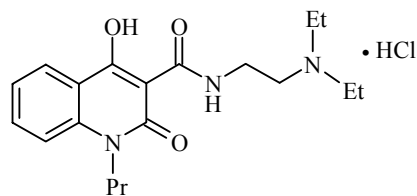
Рассмотрены различные варианты получения и осуществлен синтез серии гидрохлоридов 1-R-3-(2-диалкиламиноэтил)-1Н-хиназолин-2,4-дионов, имеющих структурное сходство с 4-гидроксихинолин-2-оновым анестетиком хиноксикаином. Проведен сравнительный анализ биологических свойств синтезированных соединений и известных местных анестетиков хиноксикаина и лидокаина.

Ключевые слова: изотопный ангидрид, местные анестетики, алкилирование, 1Н-хиназолин-2,4-дионы, РСА.

Местноанестезирующие средства представляют собой отдельную группу лекарственных препаратов, способных при непосредственном контакте обратимо понижать или полностью выключать ощущение боли в ограниченной области слизистых оболочек, кожи и других тканей. В современной анестезиологии практически используется около 40 препаратов этой группы [2, 3]. К сожалению, ни один из них не лишен недостатков, наиболее существенными из которых являются высокая токсичность, угнетение сердечной деятельности (вплоть до остановки сердца) и различного рода аллергические реакции. Поэтому поиск новых эффективных и одновременно безопасных местных анестетиков не теряет своей актуальности и в наше время. Необходимость проведения исследований такого рода диктуется еще и тем, что последний из появившихся на фармацевтическом рынке препаратов – ропивакаин [4] – создан уже 25 лет тому назад и, по сути, является всего лишь аналогом более известных лидокаина и бупивакаина [2, 3].

Предложенный нами недавно [5] новый хинолоновый анестетик хиноксикаин продемонстрировал не только высокую специфическую активность, но и ряд других полезных для препаратов такого рода фармакологических свойств. Вместе с тем, не обошлось и без проблем. И если одну из них – осложняющую изготовление инъекционных лекарственных форм низкую растворимость в воде – решили достаточно просто, то другую – возникающее у отдельных пациентов чувство жжения в месте инъекции – пока удалось только снизить, но не устранить [6].

* Сообщение 172 см. [1].

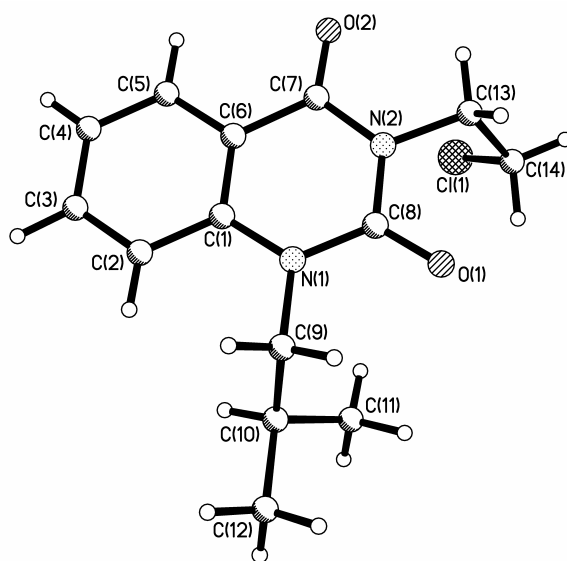


Хиноксикаин

Скорее всего, основной вклад в оказываемый хиноксикаином местно-раздражающий эффект вносит присутствующая в его структуре группа 4-ОН. С учетом данного предположения, в качестве одного из вариантов изучаемой нами химической модификации хиноксикаина было решено синтезировать вещества, близкие ему по структуре, но при этом не содержащие обладающих кислыми свойствами гидроксильных групп. Первым примером таких соединений стали гидрохлориды 1-*R*-3-(2-диалкиламиноэтил)-1Н-хиназолин-2,4-дионов **1–3**. В их синтезе можно использовать различные синтетические пути. Так, например, незамещенный в положении 1 аналог удобно получать по представленной ниже схеме: метилантранилат (**4**) → метил-2-(метоксикарбониламино)бензоат (**5**) → основание 3-(2-диэтиламиноэтил)-1Н-хиназолин-2,4-дион (**6**) → гидро-хлорид **1**.

N-Моноалкилзамещенные антранилаты плохо ацилируются алкилхлорформатами, поэтому синтез гидрохлоридов 1-алкил-3-(2-диэтиламиноэтил)-1Н-хиназолин-2,4-дионов **2a–e** лучше начинать из соответствующих изатовых ангидридов **7**, которые легко образуют антраниламиды **8**, а те, в свою очередь, конденсируются далее в целевые хиназолонны. Этот метод достаточно прост в исполнении, состоит всего из двух стадий и не требует выделения промежуточных продуктов. Однако на его практическую реализацию существенные ограничения накладывает крайне узкий ассортимент поступающих в продажу N-алкилзамещенных изатовых ангидридов. Самостоятельный же синтез этих ацилирующих агентов возможен далеко не всегда. По этой причине внимания заслуживает альтернативный метод – он хотя и многостадийен, но зато осуществим практически в любой химической лаборатории. Исходным продуктом здесь служит метил-2-(метоксикарбониламино)бензоат (**5**), который, конденсируясь с 2-аминоэтанолом, образует 3-(2-гидроксиэтил)-1Н-хиназолин-2,4-дион (**9**). На следующем этапе в системе ДМСО/К₂СО₃ вводится 1-алкильный заместитель, после чего полученные 2-гидроксиэтильные производные **10b–e** обработкой хлористым тионилем трансформируются в 1-алкил-3-(2-хлорэтил)-1Н-хиназолин-2,4-дионы **11b–e**. Это ключевые соединения в синтезе целевых гидрохлоридов 1-алкилзамещенных 3-(2-диалкиламиноэтил)-1Н-хиназолин-2,4-дионов **2, 3**, поэтому для однозначного подтверждения их строения нами использован РСА, проведенный на примере 1-изобутильного производного **11e**.

Хиназолоновый фрагмент, а также атомы O(1) и O(2) этого соединения лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å (см. рисунок и табл. 1, 2). Сильное отталкивание между заместителем при атоме N(1) и соседними карбонильной группой и атомами бензольного ядра [укороченные внутримолекулярные контакты H(2)⋯C(9) 2.57 (сумма ван-дер-ваальсовых



Строение молекулы хлорэтилхиназолона **11e** с нумерацией атомов

радиусов [7] 2.87), H(2)⋯H(9a) 2.19 (2.34), H(2)⋯C(10) 2.85 (2.87), H(2)⋯H(10) 2.28 (2.34), H(9a)⋯C(2) 2.66 (2.87), H(9b)⋯O(1) 2.31 (2.46) и H(10)⋯C(2) 2.84 Å (2.87 Å)] приводит к некоторому отклонению заместителя от плоскости бициклического фрагмента (торсионный угол C(9)–N(1)–C(1)–C(2) –4.4(2)°) при сохранении тригонально-планарной конфигурации атома азота и к удлинению связей N(1)–C(8) 1.381(1) и N(1)–C(1) 1.397(1) Å по сравнению с их средними значениями [8] 1.353 и 1.371 Å соответственно. Изопропильный фрагмент расположен практически перпендикулярно плоскости хиназолонового цикла (торсионный угол C(1)–N(1)–C(9)–C(10) 81.2(1)°) и развернут так, что связь C–H находится в *-sc*-конформации относительно связи N(1)–C(9) (торсионный угол N(1)–C(9)–C(10)–H(10) –64.7°). Хлорэтильный заместитель расположен таким образом, что связь C(14)–Cl(1) находится в *+sc*-положении относительно связи C(8)–N(2) (торсионный угол C(8)–N(2)–C(13)–C(14) 73.2(1)°) и развернута относительно связи N(2)–C(13) (торсионный угол N(2)–C(13)–C(14)–Cl(1) 58.7(1)°). При этом между атомами метиленовой группы C(13)H₂ и соседними карбонильными группами возникают attractive взаимодействия H(13a)⋯O(2) 2.26 и H(13b)⋯O(1) 2.45 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.46 Å), которые не могут быть рассмотрены как водородные связи вследствие слишком острых углов C–H⋯O (110° и 93° соответственно).

В кристалле между молекулами хлорэтилхиназолона **11e** обнаружены слабые межмолекулярные водородные связи: C(2)–H(2)⋯Cl(1)' (*x*, *y*, 1+*z*) H⋯Cl 2.87 Å, C–H⋯Cl 145°; C(10)–H(10)⋯Cl(1)' (1–*x*, –*y*, 2–*z*) H⋯Cl 2.97 Å, C–H⋯Cl 128°; C(12)–H(12b)⋯Cl(1)' (1–*x*, –*y*, 2–*z*) H⋯Cl 2.96 Å, C–H⋯Cl 116° и межмолекулярный укороченный контакт H(5)⋯H(13b)' (–*x*, –0.5+*y*, 1.5–*z*) 2.30 Å (2.34 Å).

Т а б л и ц а 1

Длины связей (*l*) в структуре хлорэтилхиналола **11e**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
Cl(1)–C(14)	1.795(1)	N(1)–C(8)	1.381(1)
N(1)–C(1)	1.397(1)	N(1)–C(9)	1.475(1)
N(2)–C(7)	1.391(1)	N(2)–C(8)	1.402(1)
N(2)–C(13)	1.471(1)	O(1)–C(8)	1.221(1)
O(2)–C(7)	1.226(1)	C(1)–C(6)	1.398(1)
C(1)–C(2)	1.409(2)	C(2)–C(3)	1.385(2)
C(3)–C(4)	1.399(2)	C(4)–C(5)	1.386(2)
C(5)–C(6)	1.400(2)	C(6)–C(7)	1.468(1)
C(9)–C(10)	1.531(2)	C(10)–C(11)	1.526(2)
C(10)–C(12)	1.527(2)	C(13)–C(14)	1.516(2)

3-(2-Хлорэтил)-1Н-хиназолин-2,4-дионы, как известно, не отличаются высокой реакционной способностью по отношению к вторичным аминам. Так, например, алкилированием пиперидинов в кипящих 4-метил-2-пентаноне или этаноле соответствующие третичные амины, как правило, удается получать с выходами не более 30% [9]. Кроме того, попытки синтеза гидрохлоридов 1-алкил-3-(2-диэтиламиноэтил)-1Н-хиназолин-2,4-дионов **2a–e** по этим методикам помогли обнаружить в них еще одно "слабое" место – образующиеся третичные амины **12** в таких условиях довольно легко и сильно окисляются. Реакционная масса приобретает темно-бурый цвет, что неминуемо отражается на качестве конечных продуктов, требования к чистоте которых (с учетом перспективы их применения в виде инъекционных растворов) особенно высоки. Избежать указанных недостатков удалось в результате внесения в методику проведения эксперимента существенных изменений. Как оказалось, и выходы,

Т а б л и ц а 2

Валентные углы (ω) в структуре хлорэтилхиналола **11e**

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C(8)–N(1)–C(1)	122.2(1)	C(8)–N(1)–C(9)	117.2(1)
C(1)–N(1)–C(9)	120.6(1)	C(7)–N(2)–C(8)	125.2(1)
C(7)–N(2)–C(13)	118.4(1)	C(8)–N(2)–C(13)	116.4(1)
N(1)–C(1)–C(6)	119.6(1)	N(1)–C(1)–C(2)	121.7(1)
C(6)–C(1)–C(2)	118.7(1)	C(3)–C(2)–C(1)	119.8(1)
C(2)–C(3)–C(4)	121.5(1)	C(5)–C(4)–C(3)	118.8(1)
C(4)–C(5)–C(6)	120.4(1)	C(1)–C(6)–C(5)	120.8(1)
C(1)–C(6)–C(7)	120.6(1)	C(5)–C(6)–C(7)	118.6(1)
O(2)–C(7)–N(2)	121.6(1)	O(2)–C(7)–C(6)	123.5(1)
N(2)–C(7)–C(6)	115.0(1)	O(1)–C(8)–N(1)	122.8(1)
O(1)–C(8)–N(2)	120.0(1)	N(1)–C(8)–N(2)	117.3(1)
N(1)–C(9)–C(10)	114.1(1)	C(11)–C(10)–C(12)	110.8(1)
C(11)–C(10)–C(9)	112.2(1)	C(12)–C(10)–C(9)	108.0(1)
N(2)–C(13)–C(14)	112.4(1)	C(13)–C(14)–Cl(1)	111.1(1)

и чистоту целевых продуктов можно значительно повысить путем

обработки хлорэтилхиназолонов **11b–e** большим избытком диэтиламина в заполненных аргоном запаянных ампулах. Этот метод и был использован нами в синтезе диэтиламиноэтилпроизводных **12b–e**, выделяемых в виде соответствующих гидрохлоридов **2** (табл. 3). Аналогичным путем получен и гидрохлорид 1-изобутил-3-(2-морфолин-4-илэтил)-1H-хиназолин-2,4-диона (**3**) как аналог 2-морфолин-4-илэтиламидов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, также обладающих выраженными местноанестезирующими свойствами [10].

Строение всех синтезированных продуктов – конечных гидрохлоридов 1-R-3-(2-диалкиламиноэтил)-1H-хиназолин-2,4-дионов **1–3** и промежуточных гидрокси- и хлорэтилхиназолонов **9–11** – подтверждено спектрами ЯМР ¹H (см. экспериментальную часть и табл. 4).

Изучение местнораздражающего действия гидрохлоридов 1-R-3-(2-диалкиламиноэтил)-1H-хиназолин-2,4-дионов **1–3**, проведенное на кроликах по методу Лэбо и Камаж [11], показало, что исследуемые вещества в виде водных растворов 2% концентрации не вызывают каких-либо реактивных

Т а б л и ц а 3

Характеристики хиназолин-2,4-дионов **2, 3, 10 и 11**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ •HCl	<u>57.91</u>	<u>7.20</u>	<u>13.36</u>	208–210	79
		57.78	7.11	13.48		
2b	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ •HCl	<u>59.12</u>	<u>7.34</u>	<u>12.79</u>	245–247	72
		58.98	7.42	12.90		
2c	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ •HCl	<u>60.17</u>	<u>7.82</u>	<u>12.45</u>	184–186	70
		60.08	7.71	12.36		
2d	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₂ •HCl	<u>61.22</u>	<u>8.08</u>	<u>11.74</u>	107–109	67
		61.09	7.97	11.87		
2e	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₂ •HCl	<u>59.97</u>	<u>7.89</u>	<u>11.76</u>	111–113	65
		61.09	7.97	11.87		
3	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃ •HCl	<u>58.66</u>	<u>7.22</u>	<u>11.55</u>	115–117	71
		58.77	7.12	11.42		
10b	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>61.65</u>	<u>6.13</u>	<u>12.04</u>	121–123	88
		61.53	6.02	11.96		
10c	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>62.79</u>	<u>6.62</u>	<u>11.21</u>	94–96	83
		62.89	6.50	11.28		
10d	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>64.20</u>	<u>7.03</u>	<u>10.56</u>	97–99	77
		64.11	6.92	10.68		
10e	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>64.22</u>	<u>6.99</u>	<u>10.77</u>	91–93	81
		64.11	6.92	10.68		
11b	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	<u>56.95</u>	<u>5.06</u>	<u>11.02</u>	102–104	94
		57.04	5.19	11.09		
11c	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	<u>58.47</u>	<u>5.55</u>	<u>10.41</u>	73–75	95
		58.54	5.67	10.50		
11d	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	<u>60.02</u>	<u>6.24</u>	<u>10.10</u>	56–58	92
		59.89	6.10	9.98		
11e	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	<u>59.98</u>	<u>6.15</u>	<u>10.07</u>	87–89	97
		59.89	6.10	9.98		

Т а б л и ц а 4

Спектры ЯМР ^1H хиназолин-2,4-дионов 2, 3, 10 и 11

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1	2
2a	10.46 (1H, уш. с, NH^+); 8.05 (1H, д. д, $J = 7.8$ и $J = 1.6$, H-5); 7.80 (1H, т. д, $J = 7.9$ и $J = 1.6$, H-7); 7.47 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.31 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 4.28 (2H, т, $J = 7.0$, NCH_2); 3.51 (3H, с, CH_3); 3.22 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 1.23 (6H, т, $J = 7.5$, 2CH_3)
2b	10.68 (1H, уш. с, NH^+); 8.05 (1H, д. д, $J = 7.8$ и $J = 1.4$, H-5); 7.78 (1H, т. д, $J = 7.9$ и $J = 1.6$, H-7); 7.51 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.30 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 4.27 (2H, т, $J = 7.1$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.13 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3); 3.21 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 1.23 (9H, м, $1\text{-NCH}_2\text{CH}_3 + 2\text{CH}_3$)
2c	10.07 (1H, уш. с, NH^+); 8.06 (1H, д. д, $J = 7.9$ и $J = 1.4$, H-5); 7.78 (1H, т. д, $J = 7.9$ и $J = 1.6$, H-7); 7.52 (1H, д, $J = 8.6$, H-8); 7.30 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 4.27 (2H, т, $J = 6.9$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.04 (2H, т, $J = 7.6$, $\text{NCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 3.22 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 1.64 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.21 (6H, т, $J = 7.1$, 2CH_3); 0.94 (3H, т, $J = 7.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
2d	10.24 (1H, уш. с, NH^+); 8.06 (1H, д. д, $J = 7.9$ и $J = 1.6$, H-5); 7.78 (1H, т. д, $J = 7.8$ и $J = 1.6$, H-7); 7.50 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.30 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 4.27 (2H, т, $J = 6.9$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.08 (2H, т, $J = 7.6$, $\text{NCH}_2\text{C}_3\text{H}_7$); 3.23 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 1.60 (2H, кв, $J = 7.4$, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 1.39 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.22 (6H, т, $J = 7.1$, 2CH_3); 0.91 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
2e	10.36 (1H, уш. с, NH^+); 8.06 (1H, д. д, $J = 7.8$ и $J = 1.7$, H-5); 7.77 (1H, т. д, $J = 7.8$ и $J = 1.6$, H-7); 7.49 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.29 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 4.28 (2H, т, $J = 6.9$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.95 (2H, д, $J = 7.3$, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.21 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.08 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.21 (6H, т, $J = 7.2$, 2CH_3); 0.92 (6H, д, $J = 6.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)
3	10.67 (1H, уш. с, NH^+); 8.06 (1H, д, $J = 7.8$, H-5); 7.76 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.49 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.30 (1H, т, $J = 7.4$, H-6); 4.31 (2H, т, $J = 6.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.95 (2H, д, $J = 7.4$, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.77–3.04 (10H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3 + \text{O}(\text{CH}_2)_2$); 2.09 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0.92 (6H, д, $J = 6.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)
10b	8.04 (1H, д. д, $J = 8.0$ и $J = 1.6$, H-5); 7.75 (1H, т. д, $J = 7.8$ и $J = 2.0$, H-7); 7.47 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.26 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 4.76 (1H, т, $J = 5.8$, OH); 4.12 (2H, к, $J = 7.1$, NCH_2CH_3); 4.02 (2H, т, $J = 6.4$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.54 (2H, к, $J = 6.4$, CH_2OH); 1.19 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3)
10c	8.03 (1H, д. д, $J = 8.1$ и $J = 1.6$, H-5); 7.74 (1H, т. д, $J = 7.9$ и $J = 2.0$, H-7); 7.45 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.26 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 4.76 (1H, т, $J = 5.8$, OH); 4.03 (4H, м, $\text{NCH}_2\text{C}_2\text{H}_5 + \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.54 (2H, к, $J = 6.5$, CH_2OH); 1.61 (2H, м, CH_2CH_3); 0.92 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3)
10d	8.04 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 7.74 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.45 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.26 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 4.75 (1H, т, $J = 6.0$, OH); 4.04 (4H, м, $\text{NCH}_2\text{C}_3\text{H}_7 + \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.54 (2H, к, $J = 6.2$, CH_2OH); 1.55 (2H, кв, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 1.36 (2H, м, CH_2CH_3); 0.90 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3)
10e	8.04 (1H, д. д, $J = 7.9$ и $J = 1.6$, H-5); 7.73 (1H, т. д, $J = 7.8$ и $J = 1.8$, H-7); 7.45 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.25 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 4.75 (1H, т, $J = 5.9$, OH); 4.03 (2H, т, $J = 6.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.95 (2H, д, $J = 7.7$, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.53 (2H, к, $J = 6.3$, CH_2OH); 2.06 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0.89 (6H, д, $J = 6.8$, 2CH_3)
11b	8.06 (1H, д. д, $J = 7.8$ и $J = 1.6$, H-5); 7.77 (1H, т. д, $J = 7.9$ и $J = 1.6$, H-7); 7.50 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.29 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 4.26 (2H, т, $J = 6.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 4.13 (2H, к, $J = 7.0$, NCH_2CH_3); 3.79 (2H, т, $J = 6.8$, CH_2Cl); 1.19 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3)

Окончание таблицы 4

1	2
11c	8.05 (1H, д, д, $J = 7.9$ и $J = 1.6$, H-5); 7.76 (1H, т, д, $J = 7.9$ и $J = 1.6$, H-7); 7.49 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.28 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 4.27 (2H, т, $J = 6.7$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 4.04 (2H, т, $J = 7.6$, $\text{NCH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 3.79 (2H, т, $J = 6.7$, CH_2Cl); 1.62 (2H, м, CH_2CH_3); 0.92 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3)
11d	8.05 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 7.77 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.47 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.28 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 4.27 (2H, т, $J = 6.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 4.08 (2H, т, $J = 7.4$, $\text{NCH}_2\text{C}_3\text{H}_7$); 3.79 (2H, т, $J = 6.8$, CH_2Cl); 1.58 (2H, кв, $J = 7.2$, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 1.35 (2H, м, CH_2CH_3); 0.90 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3)
11e	8.06 (1H, д, д, $J = 8.1$ и $J = 1.7$, H-5); 7.76 (1H, т, д, $J = 7.8$ и $J = 1.7$, H-7); 7.48 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.29 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 4.28 (2H, т, $J = 6.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 3.96 (2H, д, $J = 7.3$, $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.80 (2H, т, $J = 6.6$, CH_2Cl); 2.07 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0.89 (6H, д, $J = 6.4$, 2CH_3)

изменений на поверхности кожи подопытных животных. Следует все же отметить, что в аналогичных условиях раздражающего эффекта не оказывает и хиноксикаин. Поэтому при дальнейших исследованиях необходимо обязательно задействовать и другие более чувствительные экспериментальные модели.

Способность 2% водных растворов синтезированных соединений вызывать инфильтрационную анестезию кожи и подкожной клетчатки изучена на морских свинках (метод Бюльбринг–Уэйда [11]). При этом во внимание принимались сразу несколько показателей, характеризующих основные специфические проявления фармакологического эффекта: скорость наступления анестезии, ее глубину (силу) и продолжительность. Данные табл. 5 свидетельствуют о том, что местноанестезирующими свойствами в той или иной степени обладают все без исключения гидрохлориды 1-R-3-(2-ди-алкиламиноэтил)-1H-хиназолин-2,4-дионов **1–3**.

Т а б л и ц а 5

Биологические свойства гидрохлоридов хиназолин-2,4-дионов 1–3

Соединение	Инфильтрационная анестезия			Моторный блок, баллы	Седативный эффект, баллы
	Начало анестезии, мин	Индекс	Продолжительность полной анестезии, мин		
1	1.1 ± 0.16	36.0	32.3 ± 1.38	4	1
2a	1.5 ± 0.19	35.8	30.1 ± 0.75	0	0
2b	4.4 ± 0.29	18.5	15.7 ± 1.05	0	1
2c	2.9 ± 0.32	35.7	29.8 ± 0.59	0	0
2d	2.8 ± 0.43	36.0	36.4 ± 2.53	5	1
2e	1.5 ± 0.25	34.2	29.2 ± 1.43	5	3
3	3.9 ± 0.35	22.2	18.9 ± 1.22	0	0
Хиноксикаин	1.5 ± 0.04	36.0	75.6 ± 4.54	0	0
Лидокаин	2.1 ± 0.19	36.0	52.8 ± 3.76	0	0

В большинстве случаев анестезия наступает довольно быстро и уже через несколько минут после инъекции начинается фаза глубокого обезбо-

ливания. Однако несмотря на высокие значения индекса инфильтрационной анестезии, достигающего иногда максимально возможной величины, в целом продолжительность вызываемой хиназолонами **1–3** полной анестезии остается сравнительно короткой и по этому параметру они значительно уступают хиноксикаину и лидокаину.

Тем не менее, в отличие от препаратов сравнения наиболее активные из синтезированных соединений – гидрохлориды **1** и **2d,e** – обнаруживают ряд новых свойств, которые в комплексе с коротким, но мощным местно-анестезирующим действием могут быть расценены как полезные. Это и проявляющийся в вялости и заторможенности подопытных животных вплоть до полного их засыпания седативный эффект, а также нарушение двигательной активности или моторный блок на стороне введения исследуемого вещества. В принципе, комбинацию оказываемого гидрохлоридами **2** и **3d,e** обезболивающего, успокаивающего и обездвиживающего конечности эффектов можно использовать в создании на их основе лекарственных препаратов, пригодных для практического использования при мелких хирургических вмешательствах, например в ветеринарии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. В работе использованы коммерческие метилхлороформиат и N-метилизатовый ангидрид фирм Fluka и Aldrich соответственно.

Гидрохлорид 3-(2-диэтиламиноэтил)-1Н-хиназолин-2,4-диона (1). К охлажденному раствору 2.61 г (0.01 моль) 3-(2-диэтиламиноэтил)-1Н-хиназолин-2,4-диона (**6**) в 15 мл 2-пропанола при интенсивном перемешивании прибавляют насыщенный газообразным HCl 2-пропанол до pH ~5. При этом выпадает белый осадок гидрохлорида **1**. Для снижения потерь к реакционной смеси добавляют 20 мл сухого диэтилового эфира и оставляют на 3–4 ч при температуре $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Выделившиеся кристаллы гидрохлорида **1** отфильтровывают, промывают безводным диэтиловым эфиром, сушат. Выход 2.88 г (97%). Т. пл. 251–253 $^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.62 (1H, с, NH); 10.44 (1H, уш. с, NH $^+$); 7.92 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 7.66 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.20 (2H, м, H-6,8); 4.21 (2H, т, $J = 6.7$, NCH $_2$); 3.19 (6H, м, N(CH $_2$) $_3$); 1.22 (6H, т, $J = 7.0$, 2CH $_3$). Найдено, %: C 56.36; H 6.65; N 14.18. C $_{14}$ H $_{19}$ N $_3$ O $_2$ · HCl. Вычислено, %: C 56.47; H 6.77; N 14.11.

Гидрохлорид 3-(2-диэтиламиноэтил)-1-метил-1Н-хиназолин-2,4-диона (2a). Смесь 1.77 г (0.01 моль) N-метилизатового ангидрида (**7**) и 1.42 мл (0.01 моль) 2-диэтиламиноэтиламина в 15 мл сухого *m*-ксилола кипятят 1 ч. К раствору образовавшегося антраниламида **8** в *m*-ксилоле прибавляют 2.31 мл (0.03 моль) метилхлороформиата и кипятят еще 10 ч. (Осторожно! Выделяется HCl!). Растворитель отгоняют (в конце при пониженном давлении). Остаток растворяют в 20 мл воды, чистят углем и фильтруют. К фильтрату прибавляют 10% водный раствор NaOH до pH 8. Выделившийся осадок экстрагируют CH $_2$ Cl $_2$ (3 × 10 мл). Органические вытяжки объединяют, растворитель отгоняют, удаляя одновременно остаток воды в виде азеотропа. Полученный 1-метилзамещенный диэтиламиноэтил-хиназолон растворяют в 7 мл 2-пропанола и далее переводят в гидрохлорид **2a** по методике предыдущего опыта. Кристаллизуют из безводного этанола.

Гидрохлорид 3-(2-диэтиламиноэтил)-1-этил-1Н-хиназолин-2,4-диона (2b). Раствор 2.52 г (0.01 моль) 1-этилзамещенного хлорэтилхиназолона **11b** в 20 мл

диэтиламина помещают в толстостенную запаянную ампулу в атмосфере аргона и выдерживают 24 ч в песчаной бане с температурой ~90 °С. Прибавляют к реакционной смеси 30 мл воды и 10 мл 10% водного раствора NaOH, после чего диэтиламин полностью отгоняют. Остаток подкисляют HCl до pH 4, чистят углем и фильтруют. Далее обработку ведут по методике получения 1-метильного производного **2a**. Кристаллизуют из безводного этанола с добавлением безводного диэтилового эфира.

Гидрохлориды 1-алкилзамещенных 3-(2-диалкиламиноэтил)-1H-хиназолин-2,4-дионов 2c–e, 3 (табл. 3, 4) получают аналогично.

Метил-2-(метоксикарбониламино)бензоат (5). К раствору 12.93 мл (0.1 моль) метилантранилата (**3**) в 70 мл сухого толуола прибавляют 15.38 мл (0.2 моль) метилхлороформиата и кипятят 8 ч. (Работать под тягой! Реакция идет с выделением HCl!). Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из гексана. Получают 18.41 г (88%) уретана **5** с т. пл. 58–60 °С (гексан). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 10.24 (1H, с, NH); 8.15 (1H, д, *J* = 8.3, H-6); 7.89 (1H, д, д, *J* = 7.9 и *J* = 1.6, H-3); 7.58 (1H, т. д, *J* = 8.0 и *J* = 1.6, H-4); 7.09 (1H, т, *J* = 7.6, H-5); 3.82 (3H, с, OCH₃); 3.67 (3H, с, OCH₃). Найдено, %: C 57.32; H 5.18; N 6.63. C₁₀H₁₁NO₄. Вычислено, %: C 57.41; H 5.30; N 6.70.

3-(2-Диэтиламиноэтил)-1H-хиназолин-2,4-дион (6). Смесь 2.09 г (0.01 моль) уретана **5** и 1.56 мл (0.011 моль) 2-диэтиламиноэтиламина в снабженной подходящим дефлегматором колбе выдерживают 30 мин на металлической бане при 140 °С, постепенно поднимая температуру до 160 °С. (Осторожно! Происходит бурное выделение метилового спирта!). Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 20 мл диэтилового эфира и тщательно растирают. Осадок хиназолон **5** отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, сушат. Выход 2.12 г (81%). Т. пл. 124–126 °С (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 11.36 (1H, с, NH); 7.90 (1H, д, *J* = 7.9, H-5); 7.62 (1H, т, *J* = 7.6, H-7); 7.16 (2H, м, H-6,8); 3.93 (2H, т, *J* = 6.6, NCH₂); 2.58 (6H, м, N(CH₂)₃); 0.91 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH₃). Найдено, %: C 64.43; H 7.45; N 16.19. C₁₄H₁₉N₃O₂. Вычислено, %: C 64.35; H 7.33; N 16.08.

3-(2-Гидроксиэтил)-1H-хиназолин-2,4-дион (9). Конденсацию уретана **5** с 2-аминоэтанолом проводят по методике синтеза хиназолон **6**. Для выделения полученного продукта реакционную смесь обрабатывают водой и подкисляют HCl до pH 4. Выделившийся осадок гидроксиэтилхиназолон **9** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 86%. Т. пл. 239–241 °С (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 11.34 (1H, с, NH); 7.89 (1H, д, *J* = 8.4, H-5); 7.61 (1H, т. д, *J* = 7.7 и *J* = 1.6, H-7); 7.15 (2H, м, H-6,8); 4.77 (1H, т, *J* = 5.5, OH); 3.97 (2H, т, *J* = 6.4, NCH₂); 3.54 (2H, к, *J* = 5.5, NCH₂CH₂). Найдено, %: C 58.12; H 4.75; N 13.68. C₁₀H₁₀N₂O₃. Вычислено, %: C 58.25; H 4.89; N 13.59.

1-Алкилзамещенные 3-(2-гидроксиэтил)-1H-хиназолин-2,4-дионы 10b–e (общая методика). К раствору 2.06 г (0.01 моль) гидроксиэтилхиназолон **9** в 20 мл ДМСО прибавляют 2.76 г (0.02 моль) тонкоизмельченного K₂CO₃, 0.012 моль соответствующего алкилиодида или алкилбромид и перемешивают при 90 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют холодной водой. Осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Кристаллизуют из этанола.

1-Алкил-3-(2-хлорэтил)-1H-хиназолин-2,4-дионы 11b–e (общая методика). К раствору 0.01 моль 1-алкилзамещенного гидроксиэтилхиназолон **10b–e** в 15 мл сухого CH₂Cl₂ прибавляют 1.44 мл (0.02 моль) SOCl₂ и кипятят 30 мин, после чего растворитель с избытком SOCl₂ полностью отгоняют при пониженном давлении. Остаток обрабатывают 5% водным раствором Na₂CO₃. Осадок хлорэтилхиназолон **11b–e** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Кристаллизуют из этанола.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы хлорэтилхиназолон **11e**

моноклинные (этанол), при $-173\text{ }^\circ\text{C}$: $a = 9.948(1)$, $b = 14.907(1)$, $c = 9.438(1)\text{ \AA}$, $\beta = 100.70(1)^\circ$, $V = 1375.3(1)\text{ \AA}^3$, $M_r = 280.75$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/c$, $d_{\text{выч}} = 1.356\text{ г/см}^3$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.277\text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 592$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 21839 отражений (3996 независимых, $R_{\text{int}} = 0.020$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 60^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [12]. 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 $wR_2 = 0.114$ по 3914 отражениям ($R_1 = 0.037$ по 3225 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.124$). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2.

Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент CCDC 717537.

Изучение местнораздражающего действия по методу Лэбо и Камаж. Первичные скрининговые исследования особенностей местнораздражающего действия проведены на самцах кроликов массой 2.0–2.5 кг. Заднюю поверхность спины вдоль позвоночника тщательно и без повреждений кожного покрова освобождают от шерсти. Растворы исследуемых соединений вводят внутрикожно в объеме 0.1 мл. Место введения обводят чернилами. Местнораздражающий эффект оценивают через 24 ч по размеру и характеру возможных реактивных изменений (эритема, отек).

Изучение местноанестезирующей активности по методу Бюльбринг–Уэйда. Эксперименты проводятся на самцах морских свинок массой 200–250 г. Растворы изучаемых веществ вводят внутрикожно в объеме 0.25 мл в предварительно депилированный участок кожи на спине (квадрат со стороной ~4 см). Биологический эффект оценивают в виде *индекса инфльтрационной анестезии*. Это условный показатель, определяемый как суммарное число прикосновений инъекционной иглой, не вызывающих ответную реакцию животного (подергивание кожи). Указанные прикосновения проводятся сериями по 6 с промежутками 3–4 с через каждые 5 мин в течение 30 мин. Максимальное значение индекса может достигать 36.

Оценка моторного блока, возникающего у подопытных животных при введении исследуемых препаратов, проводится по 5 балльной шкале: 0 баллов – тонус корня хвоста сохранен, его движения наблюдаются в полном объеме; 1 балл – ослабление тонуса корня хвоста; 2 балла – ослабление тонуса хвоста, движения вялы, животное больше сидит; 3 балла – снижения тонуса корня хвоста и возможность незначительных движений животного при раздражении сегментов кожи, не входящих в зону анестезии, незначительная заторможенность животного; 4 балла – общая атония корня хвоста, появление некоторых движений в ответ на раздражение, общая заторможенность животного; 5 баллов – состояние полной атонии корня хвоста без возникновения движений при болевом или электрическом раздражении участков кожи, которые не входят в зону анестезии, животное лежит на боку. Интенсивность моторного блока оценивают на "пике" местной анестезии.

Оценка седативного эффекта у морских свинок: 0 баллов – отсутствует, животное подвижное, самостоятельно активно движется по клетке; 1 балл – животное спокойное, больше сидит, перемещается по клетке только при условии беспокойства его экспериментатором; 2 балла – животное заторможено, сидит в уголке клетки, при его беспокойстве экспериментатором незначительно отодвигается в сторону и опять сидит, часто смыкает веки, начинает засыпать; 3 балла – животное спит, лежа на боку, на раздражение экспериментатором и уколы иглой не реагирует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Р. Г. Редькин, Л. В. Сидоренко, А. В. Туров, *ХТС*, 1834 (2009).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, ООО Новая волна: издатель С. Б. Дивов, Москва, 2002, т. 1, с. 291.
3. А. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances. Synthesis, Patents, Applications*, Multimedia Viewer, Version 2.00, Georg Thime Verlag, Stuttgart, 2001.
4. В. Thuresson af Ekenstam, С. Bovin, WO Pat. 8500599 (1985). <http://ep.espacenet.com>
5. I. V. Ukrayinecz, P. A. Bezuhliy, US Pat. 6340692 (2002). <http://ep.espacenet.com>
6. И. В. Украинец, В. В. Кравцова, А. А. Ткач, В. Б. Рыбаков, *ХТС*, 875 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 0000 (2009)].
7. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
8. Н.-В. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
9. J. Vandenberg, L. Kennis, M. Van der Aa, A. Van Heertum, US Pat. 4335127 (1982). <http://ep.espacenet.com>
10. О. В. Горохова, Дис. канд. хим. наук, Харьков, 1993.
11. В. И. Мамчур, Е. Ю. Коваленко, Г. И. Степанюк, А. А. Столярчук, *Экспериментальное (доклиническое) изучение новых местноанестезирующих средств: методические рекомендации*, ГФЦ МЗ Украины, Киев, 2003.
12. 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,
Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 18.12.2008

^aДнепропетровская государственная медицинская
академия, Днепропетровск 49044, Украина
e-mail: pharma@dsma.dp.ua