

И. В. Украинец*, А. А. Давиденко^а, Е. В. Моспанова^б,
Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

176*. 4-R-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ. СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Осуществлён синтез и проведён сравнительный анализ кислотных свойств большой группы 4-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Обсуждаются особенности регистрации спектров ЯМР полученных соединений, а также результаты изучения их анальгетической активности.

Ключевые слова: 4-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, pKa, анальгетическая активность, гидролиз.

Даже беглый просмотр научной литературы и патентной документации, описывающей 4-гидроксихинолоны-2, обнаруживает чрезвычайно широкий спектр присущих этим соединениям биологических свойств. При этом в ряду производных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот подавляющее число публикаций посвящено N-R-амидам и продуктам их дальнейших химических превращений. Значительно реже исследуются сложные эфиры и практически отсутствуют сведения о самих кислотах. Такая ситуация становится вполне понятной, если принять во внимание разнообразный и хорошо апробированный арсенал высокоэффективных методов получения именно амидированных производных [2–8]. Далеко не последнюю роль играют также неограниченный выбор и доступность производимых химической промышленностью полупродуктов таких синтезов – первичных или вторичных алкил-, арил- и гетариламинов. Благодаря этому появляется реальная возможность целенаправленно менять свойства получаемых N-R-амидов в очень широких пределах и тем самым добиваться от них оптимальных характеристик, что особенно ценно при проведении работ по созданию новых биологически активных веществ.

Принципиально различных методов получения сложных эфиров 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот тоже известно достаточно много [2–6, 9–12]. Однако все они эффективны лишь в отношении низших алкиловых эфиров, в остальных же случаях приходится прибегать к специальным приёмам (например к высокотемпературной перээтерификации [9]), отличающимся, к сожалению, невысокими выходами.

* Сообщение 175 см. [1].

И только для синтеза самих 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-

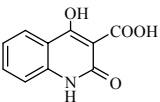
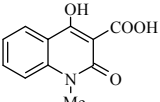
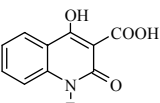
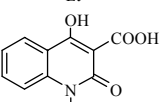
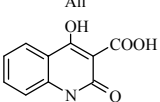
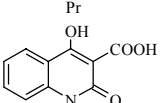
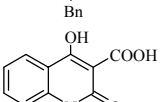
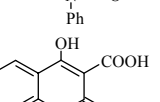
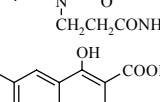
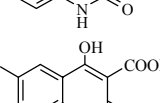
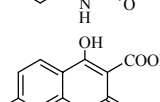
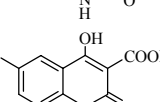
карбоновых кислот практическое значение имеет всего лишь один путь – гидролиз сложных эфиров. К тому же, вариантов успешной реализации этого, на первый взгляд, тривиального химического преобразования сложного эфира в кислоту существует совсем немного. Так, типичный для решения подобных задач щелочной гидролиз в данном случае оказывается вообще неприемлемым. Как известно, сложные эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот проявляют необычно высокую реакционную способность по отношению к N-нуклеофилам и в то же время весьма устойчивы к действию гидроксидов щелочных металлов за счёт образования инертных солей по группе 4-ОН [13]. Поэтому осуществить щелочной гидролиз удастся только после значительного увеличения продолжительности реакции, но при этом гидролиз неизменно сопровождается декарбоксилированием с образованием 3Н-производных [3, 9].

Лучшие результаты даёт кислотный гидролиз – целевые продукты удастся получить после кратковременного нагревания 3-этоксикарбонил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов в конц. HCl. Образующиеся при этом кислоты выделяются из реакционной смеси в виде кристаллических осадков, что позволяет контролировать ход реакции визуально, однако этот метод сложно применять для больших загрузок.

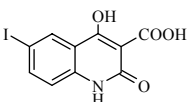
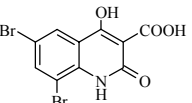
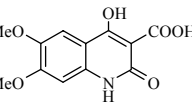
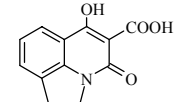
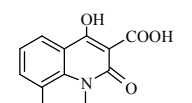
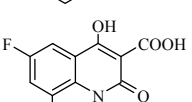
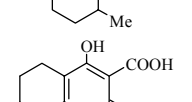
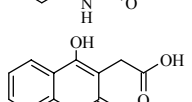
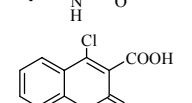
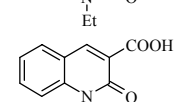
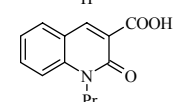
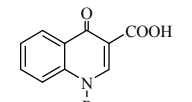
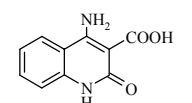
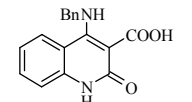
Не совсем удачным представляется также и проводимое в атмосфере азота взаимодействие сложных эфиров хинолин-3-карбоновых кислот с анионом 4-метоксифенола [9]. Наиболее существенным недостатком этого варианта является использование большого избытка NaN для генерирования фенолят-аниона.

С учётом всех приведённых выше данных, наиболее подходящим методом получения 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, по нашему мнению, можно признать гидролиз низших алкиловых эфиров, осуществляемый приблизительно 2.8 M раствором HCl в уксусной кислоте с низким содержанием воды (готовится смешением расчётных количеств уксусного ангидрида и конц. HCl) [2]. Простота выполнения эксперимента, доступность используемых реагентов, высокие выходы и чистота конечных продуктов позволяют рекомендовать этот метод как препаративный. Именно его мы и применили в синтезе 4-гидроксизамещённых кислот **1–19** (табл. 1). Единственным исключением в этой группе является 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илукусная кислота (**20**). В отличие от кислот **1–19** она значительно устойчивее к декарбоксилированию и для её получения особые условия уже не требуются [13]. Аналогичным образом, т. е. простым щелочным гидролизом сложных эфиров соответствующих 2-оксо-1,2-дигидро- или изомерных им 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, получены также 4-Н-, 4-хлор-, 4-оксо-1,4-дигидро-, 4-амино- и 4-метилзамещённые производные (табл. 1). В случае 4-алкил- и 4-ариламинопроизводных **26** и **27** использована другая синтетическая схема – взаимодействие соответствующих алкиламинов или анилинов с 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновыми кислотами [14].

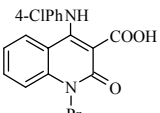
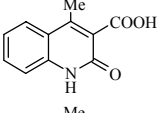
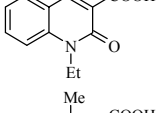
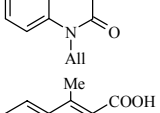
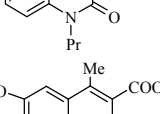
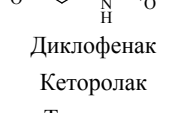
**Значения рКа в 80% водном диоксане и биологические свойства
4-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот 1–32**

Соединение*	Структурная формула	рКа ^{COOH}	рКа ^{4-OH}	АЭ**
1	2	3	4	5
1		7.16 ± 0.03	13.53 ± 0.06	34.1
2		7.49 ± 0.01	13.35 ± 0.08	28.6
3 [15]		7.53 ± 0.05	13.44 ± 0.05	13.9
4 [16]		7.30 ± 0.06	13.51 ± 0.10	14.4
5		7.61 ± 0.02	13.48 ± 0.03	7.8
6		7.15 ± 0.04	13.32 ± 0.08	17.2
7		6.91 ± 0.02	13.24 ± 0.01	17.0
8		7.06 ± 0.05	13.20 ± 0.06	77.3
9		6.87 ± 0.01	13.45 ± 0.11	10.4
10		6.76 ± 0.05	13.25 ± 0.06	7.2
11		Не растворима		13.8
12		6.69 ± 0.02	13.31 ± 0.15	69.1

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
13		6.63 ± 0.05	13.46 ± 0.11	34.6
14		5.69 ± 0.08	13.20 ± 0.11	8.7
15		7.68 ± 0.07	13.60 ± 0.10	10.4
16 [15]		7.20 ± 0.03	13.47 ± 0.06	17.1
17		7.61 ± 0.03	13.48 ± 0.04	8.7
18 [3]		7.32 ± 0.08	13.41 ± 0.03	15.9
19 [17]		8.25 ± 0.01	13.67 ± 0.02	54.9
20 [13]		6.06 ± 0.05	11.65 ± 0.05	30.0
21 [18]		6.29 ± 0.05	—	8.7
22		8.74 ± 0.07	—	30.5
23		8.99 ± 0.01	—	21.2
24		10.92 ± 0.10	—	11.6
25 [19]		$pK_a > 14$	—	52.4
26 [14]		$pK_a > 14$	—	75.4

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5
27 [14]		10.48 ± 0.05	–	19.6
28 [20]		7.15 ± 0.01	–	36.7
29 [21]		7.10 ± 0.01	–	33.4
30 [22]		6.95 ± 0.03	–	51.5
31 [21]		7.17 ± 0.03	–	15.6
32		7.70 ± 0.01	–	14.6
	Диклофенак	–	–	34.1
	Кеторолак	–	–	46.4
	Трамадол	–	–	57.2

* В указанных литературных источниках приведены методики синтеза и спектры ЯМР ^1H соответствующих хинолин-3-карбоновых кислот.

** АЭ – анальгетический эффект (повышение порога болевой чувствительности, %).

Представленные в табл. 1 хинолин-3-карбоновые кислоты являются бесцветными кристаллическими веществами. За исключением хинолин-3-илуксусной кислоты **20** все 4-гидроксизамещённые производные **1–19** плавятся с разложением (табл. 2). В растворе эти соединения ещё менее устойчивы и довольно быстро подвергаются декарбоксилированию даже при комнатной температуре [16]. Эту особенность необходимо обязательно учитывать при работе с растворами таких соединений, в частности при регистрации их спектров ЯМР ^1H (табл. 3). Так, например, многие 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты не очень хорошо растворимы в органических растворителях, в том числе в ДМСО. Однако для ускорения растворения образцов не следует использовать нагрев выше 50 °С. В противном случае в спектрах ЯМР ^1H будут зафиксированы синглетные сигналы в области 5.5–5.8 м. д., обусловленные протонами Н-3 хинолонового ядра и свидетельствующие о присутствии в исследуемых растворах продуктов декарбоксилирования.

Характеристики некоторых 4-R-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N		
1	C ₁₀ H ₇ NO ₄	<u>58.68</u>	<u>3.56</u>	<u>6.75</u>	–	93
		58.54	3.44	6.83		
2	C ₁₁ H ₉ NO ₄	<u>60.37</u>	<u>4.22</u>	<u>6.50</u>	187 (разл.)	88
		60.28	4.14	6.39		
5	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	<u>63.02</u>	<u>5.41</u>	<u>5.78</u>	154 (разл.)	85
		63.15	5.30	5.66		
6	C ₁₇ H ₁₃ NO ₄	<u>69.24</u>	<u>4.36</u>	<u>4.61</u>	216 (разл.)	90
		69.15	4.44	4.74		
7	C ₁₆ H ₁₁ NO ₄	<u>68.25</u>	<u>4.05</u>	<u>5.10</u>	193 (разл.)	94
		68.33	3.94	4.98		
8	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₅	<u>56.41</u>	<u>4.29</u>	<u>10.02</u>	179 (разл.)	96
		56.52	4.38	10.14		
9	C ₁₀ H ₆ FNO ₄	<u>53.73</u>	<u>2.83</u>	<u>6.35</u>	–	86
		53.82	2.71	6.28		
10	C ₁₀ H ₆ ClNO ₄	<u>50.22</u>	<u>2.65</u>	<u>5.94</u>	–	93
		50.13	2.52	5.85		
11	C ₁₀ H ₆ ClNO ₄	<u>50.20</u>	<u>2.66</u>	<u>5.92</u>	–	91
		50.13	2.52	5.85		
12	C ₁₀ H ₆ BrNO ₄	<u>42.13</u>	<u>2.02</u>	<u>5.06</u>	–	87
		42.28	2.13	4.93		
13	C ₁₀ H ₆ INO ₄	<u>36.36</u>	<u>1.95</u>	<u>4.10</u>	–	90
		36.28	1.83	4.23		
14	C ₁₀ H ₅ Br ₂ NO ₄	<u>32.98</u>	<u>1.27</u>	<u>3.77</u>	257 (разл.)	96
		33.09	1.39	3.86		
15	C ₁₂ H ₁₁ NO ₆	<u>54.46</u>	<u>4.31</u>	<u>5.42</u>	–	95
		54.34	4.18	5.28		
17	C ₁₃ H ₁₁ NO ₄	<u>63.74</u>	<u>4.63</u>	<u>5.84</u>	141 (разл.)	86
		63.67	4.52	5.71		
22	C ₁₀ H ₇ NO ₃	<u>63.60</u>	<u>3.85</u>	<u>7.33</u>	335–337	93
		63.49	3.73	7.40		
23	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	<u>67.41</u>	<u>5.60</u>	<u>5.94</u>	156–158	90
		67.52	5.67	6.06		
24	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	<u>67.44</u>	<u>5.58</u>	<u>5.91</u>	149–151	92
		67.52	5.67	6.06		
32	C ₁₂ H ₉ NO ₅	<u>58.38</u>	<u>3.79</u>	<u>5.54</u>	300–302	95
		58.30	3.67	5.67		

* При определении температур плавления в запаянном с обоих концов капилляре зафиксировать визуально момент разложения кислот **1**, **9–13** и **15** не удаётся.

Спектры ЯМР ^1H некоторых 4-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1	15.83 (1H, уш. с, 4-OH); 14.39 (1H, уш. с, COOH); 12.95 (1H, с, NH); 8.02 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.79 (1H, т, $J = 7.5$, H-7); 7.47 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.39 (1H, т, $J = 7.7$, H-6)
2	15.80 (1H, уш. с, 4-OH); 14.43 (1H, уш. с, COOH); 8.17 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.91 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.81 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.47 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 3.63 (3H, с, NCH ₃)
5	15.95 (1H, уш. с, 4-OH); 14.47 (1H, уш. с, COOH); 8.19 (1H, д, $J = 8.1$, H-5); 7.92 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.80 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.50 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 4.23 (2H, т, $J = 7.1$, NCH ₂); 1.55 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.91 (3H, т, $J = 7.3$, CH ₃)
6	15.77 (1H, уш. с, 4-OH); 14.53 (1H, уш. с, COOH); 8.18 (1H, д, д, $J = 7.9$ и $J = 1.5$, H-5); 7.81 (1H, т, д, $J = 7.8$ и $J = 1.8$, H-7); 7.60 (1H, д, $J = 8.6$, H-8); 7.46 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 7.33–7.18 (5H, м, C ₆ H ₅); 5.61 (2H, с, NCH ₂)
7	15.53 (1H, уш. с, 4-OH); 14.67 (1H, уш. с, COOH); 8.28 (1H, д, д, $J = 7.9$ и $J = 1.3$, H-5); 7.80 (1H, т, д, $J = 7.9$ и $J = 1.5$, H-7); 7.70–7.45 (6H, м, H-6 + C ₆ H ₅); 6.76 (1H, д, $J = 8.6$, H-8)
8	15.60 (1H, уш. с, 4-OH); 14.42 (1H, уш. с, COOH); 8.15 (1H, д, д, $J = 8.1$ и $J = 1.4$, H-5); 7.86 (1H, т, д, $J = 7.7$ и $J = 1.6$, H-7); 7.74 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.65 (1H, с, CONH); 7.43 (1H, т, $J = 7.4$, H-6); 7.18 (1H, с, CONH); 4.33 (2H, т, $J = 7.7$, NCH ₂); 2.36 (2H, т, $J = 7.8$, NCH ₂ CH ₂)
9	14.10 (1H, уш. с, 4-OH); 13.46 (1H, уш. с, COOH); 11.64 (1H, с, NH); 7.79–7.66 (2H, м, H-5,7); 7.51 (1H, д, $J = 8.3$, H-8)
10	14.00 (1H, уш. с, 4-OH); 13.12 (1H, уш. с, COOH); 11.69 (1H, с, NH); 8.02 (1H, с, H-5); 7.83 (1H, д, $J = 8.6$, H-7); 7.49 (1H, д, $J = 8.6$, H-8)
11	14.32 (1H, уш. с, 4-OH); 13.24 (1H, уш. с, COOH); 11.66 (1H, с, NH); 8.04 (1H, д, $J = 8.6$, H-5); 7.44 (1H, д, $J = 1.6$, H-8); 7.40 (1H, д, д, $J = 8.6$ и $J = 1.6$, H-6)
12	14.25 (1H, уш. с, 4-OH); 13.10 (1H, уш. с, COOH); 11.73 (1H, с, NH); 8.13 (1H, д, $J = 1.7$, H-5); 7.97 (1H, д, д, $J = 8.5$ и $J = 1.7$, H-7); 7.43 (1H, д, $J = 8.5$, H-8)
13	14.20 (1H, уш. с, 4-OH); 13.13 (1H, уш. с, COOH); 11.68 (1H, с, NH); 8.26 (1H, с, H-5); 8.07 (1H, д, $J = 8.6$, H-7); 7.28 (1H, д, $J = 8.6$, H-8)
14	14.00 (1H, уш. с, 4-OH); 13.02 (1H, уш. с, COOH); 10.39 (1H, с, NH); 8.32 (1H, д, $J = 2.0$, H-5); 8.13 (1H, д, $J = 2.0$, H-7)
15	14.36 (1H, уш. с, 4-OH); 12.61 (1H, уш. с, COOH); 11.11 (1H, с, NH); 7.23 (1H, с, H-5); 6.88 (1H, с, H-8); 3.86 (3H, с, OCH ₃); 3.82 (3H, с, OCH ₃)
17	15.86 (1H, уш. с, 1-OH); 14.41 (1H, уш. с, COOH); 7.96 (1H, д, $J = 7.9$, H-10); 7.65 (1H, д, $J = 7.2$, H-8); 7.35 (1H, т, $J = 7.7$, H-9); 4.10 (2H, т, $J = 5.7$, NCH ₂); 2.96 (2H, т, $J = 5.9$, 7-CH ₂); 2.03 (2H, кв, $J = 5.7$, 6-CH ₂)
22	14.74 (1H, с, COOH); 13.17 (1H, с, NH); 8.96 (1H, с, H-4); 8.03 (1H, д, д, $J = 8.0$ и $J = 1.2$, H-5); 7.76 (1H, т, д, $J = 7.8$ и $J = 1.4$, H-7); 7.49 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.38 (1H, т, д, $J = 7.7$ и $J = 1.2$, H-6)
23	14.54 (1H, с, COOH); 8.92 (1H, с, H-4); 8.08 (1H, д, д, $J = 8.0$ и $J = 1.3$, H-5); 7.86 (1H, т, д, $J = 7.9$ и $J = 1.3$, H-7); 7.77 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.45 (1H, т, д, $J = 7.3$ и $J = 1.3$, H-6); 4.34 (2H, т, $J = 7.6$, NCH ₂); 1.72 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.97 (3H, т, $J = 7.4$, CH ₃)
24	14.33 (1H, с, COOH); 8.86 (1H, с, H-2); 8.35 (1H, д, $J = 8.1$, H-5); 7.93 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.84 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.53 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 4.44 (2H, т, $J = 7.0$, NCH ₂); 1.78 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.88 (3H, т, $J = 7.4$, CH ₃)
32	13.61 (2H, уш. с, COOH + NH); 7.40 (1H, с, H-5); 6.85 (1H, с, H-8); 6.14 (2H, с, OCH ₂ O); 2.65 (3H, с, 4-CH ₃)

Из оставшихся соединений **21–32** схожие предосторожности не будут лишними и в работе с 4-аминозамещёнными кислотами **25–27**. Они несколько устойчивее 4-гидроксианалогов и без каких-либо заметных изменений выдерживают длительное кипячение в этаноле, но, например, в кипящем ДМФА точно так же декарбоксилируются очень легко [14].

Определённые методом потенциометрического титрования константы ионизации синтезированных нами соединений показывают, что незамещённые в положении 4 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты **22** и **23** проявляют довольно слабые кислотные свойства, хотя и в 100 раз более выраженные, чем у 4-оксо-1,4-дигидроизомера **24** (табл. 1). Введение в молекулу 4-гидроксигруппы (кислота **1**) закономерно усиливает кислотность карбоксильной группы. Все последующие структурные модификации, проводимые в ряду 4-гидроксизамещённых хинолин-3-карбоновых кислот, в основном сопровождаются вполне ожидаемыми эффектами. В частности, насыщенные углеводородные радикалы с различной длиной цепи при атоме азота (кислоты **2, 3, 5**) тем больше ослабляют диссоциацию по группе COOH, чем длиннее эта цепь. Снижает кислотность и N-аллильный заместитель (кислота **4**), хотя и не так интенсивно, как пропильный, что можно объяснить эффектом гиперконъюгации. И, наоборот, обладающее электроноакцепторными свойствами N-фенильное ядро (кислота **7**) вызывает заметное усиление диссоциации по обеим ионогенным группам, которое при переходе к N-бензилзамещённой кислоте **6** полностью устраняется изолирующим метиленовым звеном. В то же время, активирующее влияние карбамоильной группы (кислота **8**) не в состоянии подавить даже более длинная этиленовая разделяющая цепочка.

Атомы галогенов в положении 6 хинолонового ядра (кислоты **9–13**) повышают кислотные свойства группы COOH в соответствии со значениями σ -констант этих заместителей: $pK_a(I) < pK_a(Br) < pK_a(Cl) < pK_a(F)$. Понятно, что дополнительный атом брома (кислота **14**) ещё более усиливает эффект, тогда как электронодонорные метоксигруппы (кислота **15**) действуют в противоположном направлении.

Интересно сравнить константы диссоциации (pK_a) по карбоксильной группе трициклических пирроло- и пиридо[3,2,1-*ij*]хинолинкарбоновых кислот **16** и **17** и их ациклических аналогов с тем же числом атомов углерода в N-алкильном заместителе, т. е. N-этил- и N-пропилзамещённых производных **3** и **5** соответственно. Если с формированием меньшего по размеру пиррольного цикла реакционная способность карбоксильной группы увеличивается, то переход от пропильного производного **5** к пиридохинолону **17** на неё совершенно не влияет.

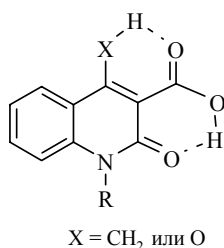
Гидрирование бензольной части хинолонового ядра (кислота **19**) сопровождается примерно 10-кратным снижением кислотности группы COOH, но не оказывает существенного влияния на группу 4-OH. Следует подчеркнуть, что в целом группа 4-OH в изученном ряду кислот **1–19** малочувствительна к влиянию как природы, так и положения заместителей в хинолоновом цикле.

В группе 4-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот обращает на себя

внимание аномально высокая кислотность обоих реакционных центров в 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоте (**20**) по сравнению с её низшим гомологом **1**. Как оказалось, метиленовый мостик, изолирующий карбоксильную группу от хинолонового ядра, не только не снижает, а, наоборот, более чем на порядок усиливает кислотность по группе COOH ($\Delta pK_a = 1.1$) и почти на 2 порядка по группе 4-OH ($\Delta pK_a = 1.88$).

Как и следовало ожидать, атом хлора в положении 4 (кислота **21**) оказывает влияние, схожее с влиянием 4-гидроксильной группы, тогда как обладающая электронодонорными свойствами 4-аминогруппа (кислота **25**) настолько сильно уменьшает кислотность группы COOH, что её вообще не удалось определить методом потенциометрического титрования (предел измерения $pK_a \sim 14$). Бензильный заместитель в 4-аминогруппе (кислота **26**) ситуации не меняет и только арильные фрагменты (например, 4-хлорфенильный в кислоте **27**) способствуют значительному усилению кислотной диссоциации карбоксила.

В то же время, 4-метильная группа проявила себя совершенно с неожиданной стороны, поскольку её влияние оказалось равносильным введению гидроксила – кислоты **28** и **1** продемонстрировали одинаковые значения pK_a . Причина этого феномена кроется, возможно, в однотипных системах внутримолекулярных водородных связей, образующихся в 4-метил- и 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислотах [21, 23] и [24, 25], соответственно:



В 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-илуксусной кислоте (**20**) формирование подобной системы внутримолекулярных водородных связей невозможно в принципе. Возможно, именно этот фактор в значительной степени ответственен за усиление кислотных свойств обоих реакционных центров кислоты **20**, т. е. за лёгкость, с которой она теряет протоны групп 4-OH и COOH.

Не совсем обычный эффект, которому трудно дать однозначное пояснение, зафиксирован при исследовании N-алкилзамещённых 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **29–31**. В отличие от описанных выше 4-гидроксианалогов **3–5**, в данном случае N-алкильные заместители либо вовсе не влияют на COOH-диссоциацию, либо (например, N-аллильное производное **30**) аномально усиливают её. С другой стороны, аннелирование бензольного фрагмента хинолона с диоксоловым циклом (кислота **32**) сопровождается вполне предсказуемым снижением кислотных свойств карбоксила.

Исследование анальгетической активности кислот **1–32** проводили на беспородных белых крысах-самцах на модели раздражения электрическим

током слизистой оболочки прямой кишки (см. экспериментальную часть). Полученные при этом экспериментальные данные свидетельствуют о том, что через 1 ч после внутривентрального введения исследуемых соединений в дозе 20 мг/кг порог болевой чувствительности повышается у всех подопытных животных на 7.2–77.3% по сравнению с исходным уровнем (табл. 1). Другими словами, не смотря на значительные различия в силе оказываемого эффекта, все без исключения кислоты **1–32** проявляют обезболивающие свойства. Так, если первый представитель группы 4-гидроксипроизводных (кислота **1**) не уступает в активности диклофенаку, то введение N-алкильных, бензильного или фенильного заместителей (кислоты **2–7**) приводит к заметному спаду анальгетического действия. В то же время, карбамоилэтильное производное **8** превосходит по обезболивающему эффекту все использованные нами препараты сравнения, в том числе и наркотический анальгетик трамадол.

Модификация бензольной части 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинового ядра (кислоты **9–19**) в большинстве случаев негативно отражается на биологических свойствах. Тем не менее, и в этом ряду обнаружены высокоактивные соединения. Например, 6-бром-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (**12**) также оказалась более мощным анальгетическим средством, чем трамадол. А вот дополнительный атом брома в положении 8 (кислота **14**) практически полностью лишает молекулу активности.

Заслуживают внимания 4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидро- и 1-аллил-4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты (**19** и **30** соответственно), которые превосходят по специфической активности ненаркотические анальгетики диклофенак и кеторолак [26] и лишь немного уступают трамадолу.

Однако наибольший интерес из всех синтезированных нами 4-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **1–32**, по нашему мнению, представляют 4-аминопроизводные **25** и особенно **26**. Помимо высокой активности эти соединения являются очень слабыми кислотами, поэтому в отличие от диклофенака и кеторолака при их возможном медицинском применении не должно возникать каких-либо серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записывали на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Исследование кислотно-основных равновесий проводили по методике [27], растворитель – 80% водный диоксан. Для приготовления смешанного растворителя применяли свежеперегнанный бидистиллят, освобожденный от CO_2 , и диоксан для УФ спектроскопии фирмы Labscan. Титрантом служил 0.01 М водный раствор КОН, свободный от CO_2 . Концентрация титруемых растворов составляла $0.5 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$ в точке полунейтрализации. Потенциометрическое титрование осуществляли на

стационарном pH-метре SevenEasy S-20-K Mettler Toledo с использованием комбинированного электрода InLab 413 при 25 °С. Титрование для каждого

соединения проводили трижды. Точность полученных результатов оценивали методом математической статистики [28].

Исходные этиловые эфиры 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот получали по методикам работ [29, 6]; сложные эфиры замещённых в бензольной части молекулы хинолин-3-карбоновых кислот – по методике работы [11], этиловый эфир 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-ij]-хинолин-2-карбоновой кислоты – [6]; синтез этиловых эфиров 1R-2-оксо-1,2-дигидро- и 4-оксо-1-пропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, а также их гидролиз до кислот **22–24** осуществляли по известным методикам [18, 30]; этиловый эфир 8-метил-6-оксо-5,6-дигидро[1,3]диоксо[4,5-g]хинолин-7-карбоновой кислоты получали из соответствующего 2-аминоацетофенона фирмы Aldrich и далее превращали в кислоту **32** по описанной ранее методике [20].

Анальгетическую активность синтезированных соединений изучали на модели раздражения электрическим током слизистой оболочки прямой кишки крыс [31]. Беспородных белых крыс-самцов (по 6 животных на каждое исследуемое вещество) помещают в тесные клетки с полом в виде медной пластинки, служащей электродом. Второй электрод вводят в прямую кишку и фиксируют к хвосту. Определяют порог болевой чувствительности, за который принимают наименьшую силу электрического тока, вызывающую болевые ощущения у животных и проявляющуюся писком и/или отдергиванием лапок от пола. Исследуемые кислоты **1–32** вводили внутривентриально в дозе 20 мг/кг в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80. Препараты сравнения кеторолак (10 мг/кг) и трамадол (25 мг/кг) вводили внутривентриально, а диклофенак (10 мг/кг) перорально в виде водных растворов. Сравнивали исходные показатели порога болевой чувствительности и его изменения через 1 ч после введения тестируемых веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Янян Лю, А. В. Туров, *XTC*, 569 (2010).
2. S. Jönsson, G. Andersson, T. Fex, T. Fristedt, G. Hedlund, K. Jansson, L. Abramo, I. Fritzon, O. Pekarski, A. Runström, H. Sandin, I. Thuvesson, A. Björk, *J. Med. Chem.*, **47**, 2075 (2004).
3. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, О. В. Шишкин, А. В. Туров, *XTC*, 1391 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1208 (2006)].
4. J. H. M. Lange, P. C. Vermeer, S. J. M. Osnabrug, G. M. Visser, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1367 (2001).
5. X. Collin, J. M. Robert, M. Duflos, G. Wielgosz, G. Le Baut, C. Robin-Dubigeon, N. Grimaud, F. Lang, J. Y. Petit, *J. Pharm. Pharmacol.*, **53**, 417 (2001).
6. A. Kutyrev, T. Kappe, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 969 (1997).
7. T. Kappe, C. Nuebling, K. Westphalen, U. Kardorff, W. Deyn, M. Gerber, H. Walter, DE 4138820 (1993); <http://ep.espacenet.com>
8. I. V. Ukrainets, P. A. Bezugly, S. G. Taran, O. V. Gorokhova, A. V. Turov, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7747 (1995).
9. M. Rowley, P. D. Leeson, G. I. Stevenson, A. M. Moseley, I. Stansfield, I. Sanderson, L. Robinson, R. Baker, J. A. Kemp, G. R. Marshall, A. C. Foster, S. Grimwood, M. D. Tricklebank, K. L. Saywell, *J. Med. Chem.*, **36**, 3386 (1993).
10. И. В. Украинец, О. Л. Каменецкая, С. Г. Таран, И. Ю. Петухова, Л. Н. Воронина, *XTC*, 104 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 100 (2001)].
11. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, Л. А. Петрушова, О. В. Горохова, *XTC*, 71 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 64 (2006)].
12. R. T. Coutts, D. G. Wibberley, *J. Chem. Soc.*, 2518 (1962).

13. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, О. Л. Кодолова, А. В. Туров, *ХГС*, 928 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 811 (1997)].
14. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, С. В. Слободзян, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *ХГС*, 1362 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1158 (2005)].
15. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Е. В. Моспанова, Е. Н. Свечникова, *ХГС*, 1196 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1014 (2007)].
16. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, А. В. Туров, *ХГС*, 736 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 617 (2007)].
17. Е. В. Колесник, Дис. канд. фармацевт. наук, Харьков, 2009.
18. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Н. А. Марусенко, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. И. Филимонова, С. М. Ивков, *ХГС*, 195 (1995). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **31**, 167 (1995)].
19. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, Скаиф Никола, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Журн. орг. фарм. хим.*, **2**, вып. 1, 39 (2004).
20. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, *ХГС*, 887 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 776 (2006)].
21. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Н. Л. Березнякова, *ХГС*, 69 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 58 (2007)].
22. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, А. В. Туров, *ХГС*, 1496 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1269 (2007)].
23. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков, В. Н. Кравченко, *ХГС*, 78 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 64 (2008)].
24. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, Abdel Naser Dakkah, L. V. Sidorenko, *Acta Crystallogr.*, **E58**, o254 (2002).
25. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, E. V. Kolesnik, *Acta Crystallogr.*, **E61**, o1833 (2005).
26. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая волна: издатель Умеренков, Москва, 2009, с. 162.
27. А. Альберт, Е. Сергент, *Константы ионизации кислот и оснований*, Химия, Москва, 1964.
28. Е. Н. Львовский, *Статистические методы построения эмпирических формул*, Высшая школа, Москва, 1988, с. 41.
29. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, А. В. Туров, С. В. Слободзян, *ХГС*, 636 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 534 (1992)].
30. V. Riegel, G. R. Lappin, V. H. Adelson, C. G. Albisetti, R. M. Dodson, R. H. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1264 (1946).
31. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, ППП Типография "Наука", Москва, 2000, с. 41.

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

Поступило 13.05.2009

^aВинницкий национальный медицинский университет
им. Н. И. Пирогова, Винница 21018, Украина
e-mail: almusel@mail.ru

^bИнститут химических технологий
восточно-украинского национального университета
им. Владимира Даля, Рубежное 93003, Украина
e-mail: mospanov@rune.lg.ua