

И. В. Украинец*, Л. В. Сидоренко, А. А. Давиденко^а, А. К. Ярош^б

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

174*. ГИДРОХЛОРИДЫ [(АЛКИЛАМИНО)АЛКИЛ]АМИДОВ 1-АЛЛИЛ-4-ГИДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРО- ХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ – НОВЫЙ КЛАСС АНТАГОНИСТОВ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

В качестве потенциальных биологически активных веществ синтезированы гидрохлориды [(алкиламино)алкил]амидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Фармакологические испытания показали перспективу создания на их основе новых высокоэффективных антагонистов опиоидных рецепторов.

Ключевые слова: антагонисты опиоидных рецепторов, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, амидирование.

Антагонисты опиоидных рецепторов представляют собой отдельную группу лекарственных препаратов, появившихся на фармацевтическом рынке сравнительно недавно [2]. Наиболее известные их представители – налоксон и налтрексон – широко используются практической медициной для снятия острых интоксикаций наркотическими анальгетиками, остановки их действия, восстановления дыхания у новорожденных после введения роженицам опиоидных обезболивающих средств, для диагностики наркозависимости, а также для лечения опийной наркомании и алкоголизма [3–8]. Наряду с очевидными положительными качествами и налоксону, и налтрексону присущ общий существенный недостаток – по химическому строению оба они являются полусинтетическими морфинанами и по этой причине имеют достаточно много противопоказаний к применению [8, 9]. Кроме того, как и все морфинаны, эти препараты не отличаются высокой устойчивостью к внешним воздействиям, что влечет за собой сложности не только при изготовлении, но и при хранении различных лекарственных форм на их основе. Значительные проблемы, но уже экономического плана, создает также и высокая стоимость таких лекарств, поэтому использование их в лечебных целях требует весьма серьезных затрат общественных ресурсов [10]. Улучшения некоторых фармацевтических и фармакокинетических свойств налоксона и налтрексона удастся достичь путем их химической модификации в пролекарства [11–15]. Тем не менее, при таком подходе биологически активные начала не меняются в принципе, следовательно, и многие из затронутых проблем остаются нерешенными.

* Сообщение 173 см. [1].

Исходя из этого поиск новых высокоэффективных антагонистов опиоидных рецепторов среди более простых и доступных по строению веществ является весьма актуальной проблемой. Предпосылкой настоящего исследования стал расчетный скрининг, изначально проведенный нами для самых разнообразных производных 4-гидроксихинолонов-2 по программе PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [16]. При этом было найдено, что в широком спектре возможных биологических свойств изучаемого класса соединений присутствует и способность блокировать опиоидные рецепторы. Правда, вероятность проявления данного вида активности (p_a) оказалась невысокой – согласно прогнозу максимального значения этот показатель достигает у N-R-амидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты и в долях единицы составляет 0.433. Как отмечают сами разработчики программы PASS, при $p_a < 0.5$ вещество вряд ли проявит тот или иной вид активности. Однако, если в последующих экспериментах прогнозируемое со столь относительно низким уровнем вероятности фармакологическое свойство всё-таки подтверждается, значит обнаружен новый химический класс биологически активных веществ с данным видом действия. Другими словами, установленная опытным путем высокая активность N-R-амидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты будет свидетельствовать о том, что близких им по строению антагонистов опиоидных рецепторов в настоящее время не существует.

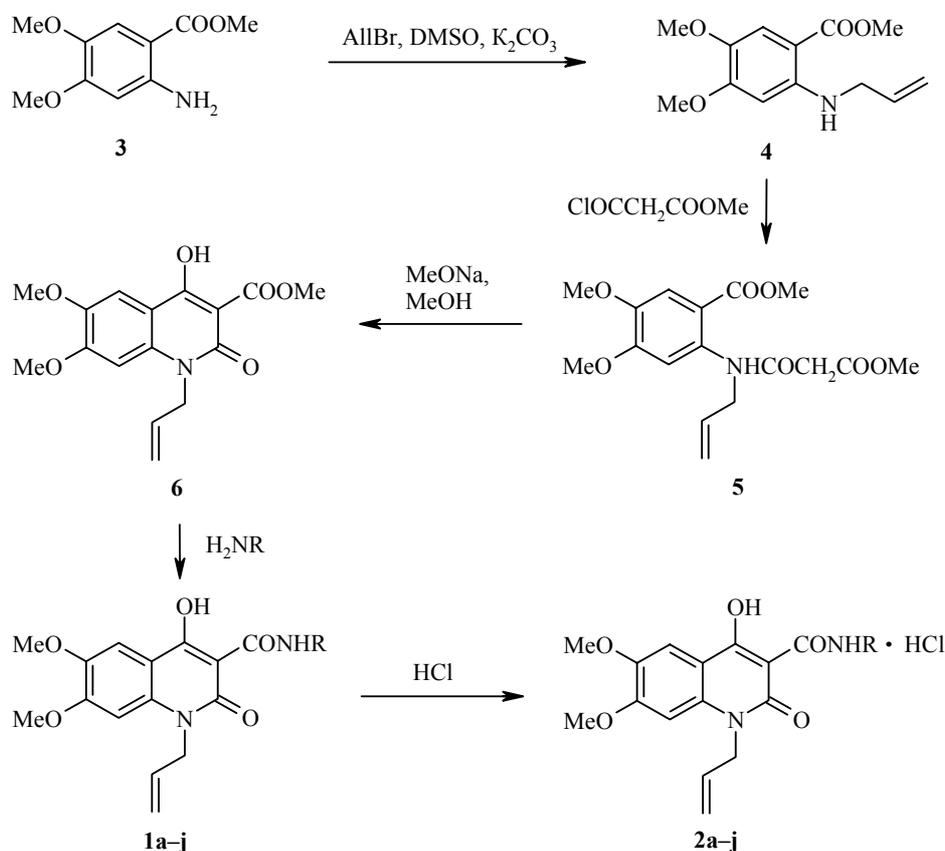
Учитывая изложенные выше аргументы, мы получили серию [(алкиламино)алкил]амидов 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1a–j**. Выбор в качестве объектов исследования N-R-амидов именно такого типа обусловлен только лишь возможностью их превращения в удобные для проведения фармакологических испытаний водорастворимые гидрохлориды **2a–j** и принципиального значения, скорее всего, не имеет.

В качестве исходного соединения наиболее рационально использовать коммерчески доступный метиловый эфир 2-амино-4,5-диметоксибензойной кислоты (**3**). В системе ДМСО–K₂CO₃ его N-алкилирование аллилбромидом проходит с хорошим выходом, после чего N-аллилантранилат **4** ацилируют метилмалонилхлоридом, а полученный анирид **5** подвергают гетероциклизации в метиловый эфир 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**6**) по Дикману.

Амидирование эфира **6** алкиламиноалкиламинами можно осуществить традиционно [17], т.е. кипячением эквимольных количеств реагентов в этаноле в течение нескольких часов. Впрочем, заслуживает внимания и метод, обычно используемый в синтезе арил- и гетариламидов 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот и заключающийся в нагревании соответствующих эфиров с аминами при все том же эквимольном соотношении реагентов [17]. Такая модификация позволяет сократить время реакции до нескольких минут при сохранении высоких выходов.

Все синтезированные [(алкиламино)алкил]амиды 1-аллил-4-гидрокси-

6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты **1a–j** и их гидрохлориды **2a–j** представляют собой бесцветные кристаллические вещества с четкими температурами плавления (табл. 1), легко растворимые в ДМФА и ДМСО.



1, 2 a R = 2-(диметиламино)этил, **b** R = 2-(этиламино)этил, **c** R = 2-[(2-гидрокси-этил)амино]этил, **d** R = 2-(диэтиламино)этил, **e** R = 3-(диметиламино)пропил, **f** R = 3-(диэтиламино)пропил, **g** R = (1-этилпирролидин-2-ил)метил, **h** R = 2-морфолин-4-илэтил, **i** R = 3-морфолин-4-илпропил, **j** R = 3-пиперидин-1-илпропил

Для подтверждения строения конечных гидрохлоридов **2a–j** использовали спектроскопию ЯМР ^1H (табл. 2).

Способность синтезированных гидрохлоридов алкиламиноалкиламидов **2a–j** блокировать опиоидные рецепторы изучалась на белых мышах массой 20–30 г по методике устранения обезболивающего действия наркотических анальгетиков, в частности известного синтетического опиоида трамадола [8]. Взятые в эксперимент подопытные животные были разделены на группы (по 6 на каждое исследуемое вещество и его дозу). Вначале у всех животных по тесту с использованием горячей пластинки (hot plate) [18] определяли исходный уровень болевого порога (табл. 3).

Т а б л и ц а 1

Характеристики гидрохлоридов алкиламиноалкиламидов 2a–j

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₅ · HCl	<u>55.54</u> 55.41	<u>6.45</u> 6.36	<u>10.12</u> 10.20	251–253 (155–157)	96
2b	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₅ · HCl	<u>55.56</u> 55.41	<u>6.49</u> 6.36	<u>10.11</u> 10.20	244–246 (160–162)	92
2c	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₆ · HCl	<u>53.25</u> 53.33	<u>6.01</u> 6.12	<u>9.74</u> 9.82	223–225 (151–153)	83
2d	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₅ · HCl	<u>57.44</u> 57.33	<u>7.02</u> 6.87	<u>9.64</u> 9.55	210–212 (116–118)	92
2e	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₅ · HCl	<u>56.31</u> 56.40	<u>6.50</u> 6.63	<u>9.98</u> 9.87	235–237 (122–124)	90
2f	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₅ · HCl	<u>58.35</u> 58.21	<u>7.23</u> 7.11	<u>9.37</u> 9.26	206–208 (109–111)	88
2g	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₅ · HCl	<u>58.57</u> 58.44	<u>6.84</u> 6.69	<u>9.15</u> 9.29	197–199 (134–136)	94
2h	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₆ · HCl	<u>55.45</u> 55.57	<u>6.09</u> 6.22	<u>9.32</u> 9.26	231–233 (149–151)	97
2i	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₆ · HCl	<u>56.36</u> 56.45	<u>6.60</u> 6.46	<u>9.13</u> 8.98	221–223 (137–139)	91
2j	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₅ · HCl	<u>59.39</u> 59.28	<u>7.05</u> 6.92	<u>9.14</u> 9.02	230–232 (108–110)	84

* В скобках приведены температуры плавления соответствующих свободных оснований **1a–j**.

Затем всем животным внутримышечно в бедро в дозе 10 мг/кг вводили трамадол, который через 60 мин вызывал прогнозируемое анальгетическое действие, подтверждаемое повторным тестированием болевого порога. На 60-й минуте обезболивания трамадолом животным контрольной группы в дозе 1 мг/кг тем же способом вводили препарат сравнения налоксон, а животным остальных групп – гидрохлориды аминоалкиламидов **2a–j** в дозах 1 и 10 мг/кг. Как и ожидалось, налоксон устранял анальгетическое действие трамадола, о чем свидетельствует возвращение болевого порога практически к исходному уровню уже через 30 мин после инъекции (табл. 3).

Если принять во внимание тот факт, что у животных, получавших только трамадол, через 90 мин после введения болевой порог возрастает на 104% по сравнению с исходными данными, то уверенно констатировать налоксоноподобное действие можно лишь у нескольких из полученных нами соединений, а именно у амидов **2b, e, g, i, j**. При этом 2-(этиламино)этильное производное **2b** в дозе 10 мг/кг, а (1-этилпирролидин-2-ил)метильное **2g** и 3-морфолин-4-илпропильное **2i** в дозе 1 мг/кг

Спектры ЯМР ^1H соединений 2a–j

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1	2
2a	16.86 (1H, c, 4-OH); 10.43 (1H, т, $J = 5.8$, CONH); 10.12 (1H, уш. c, NH^+); 7.39 (1H, c, H-5); 6.93 (1H, c, H-8); 5.92 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.16 (1H, д, $J = 10.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>cis</i>); 5.05 (1H, д, $J = 17.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>trans</i>); 4.96 (2H, c, NCH_2); 3.90 (3H, c, OCH_3); 3.83 (3H, c, OCH_3); 3.74 (2H, к, $J = 6.2$, CONHCH_2); 3.29 (2H, т, $J = 6.3$, NHCH_2CH_2); 2.79 (6H, c, 2CH_3)
2b	16.94 (1H, c, 4-OH); 10.40 (1H, т, $J = 5.8$, CONH); 8.89 (2H, уш. c, NH_2^+); 7.38 (1H, c, H-5); 6.92 (1H, c, H-8); 5.92 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.16 (1H, д, $J = 10.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>cis</i>); 5.05 (1H, д, $J = 17.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>trans</i>); 4.96 (2H, c, NCH_2); 3.90 (3H, c, OCH_3); 3.83 (3H, c, OCH_3); 3.67 (2H, к, $J = 6.9$, CONHCH_2); 3.11 (2H, кв, $J = 6.3$, NHCH_2CH_3); 2.95 (2H, к, $J = 7.3$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 1.18 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3)
2c	17.02 (1H, c, 4-OH); 10.45 (1H, т, $J = 5.1$, CONH); 9.23 (2H, уш. c, NH_2^+); 7.41 (1H, c, H-5); 6.94 (1H, c, H-8); 5.91 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.15 (1H, д, $J = 10.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>cis</i>); 5.06 (1H, д, $J = 17.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>trans</i>); 4.95 (2H, c, NCH_2); 3.89 (3H, c, OCH_3); 3.82 (3H, c, OCH_3); 5.20 (1H, уш. c, OH); 3.70 (4H, м, $\text{CONHCH}_2 + \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.17 (2H, т, $J = 6.2$, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$); 3.02 (2H, т, $J = 5.3$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)
2d	16.88 (1H, c, 4-OH); 10.41 (1H, т, $J = 5.8$, CONH); 10.24 (1H, уш. c, NH^+); 7.37 (1H, c, H-5); 6.91 (1H, c, H-8); 5.92 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.16 (1H, д, $J = 10.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>cis</i>); 5.04 (1H, д, $J = 17.8$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>trans</i>); 4.95 (2H, c, NCH_2); 3.90 (3H, c, OCH_3); 3.82 (3H, c, OCH_3); 3.73 (2H, к, $J = 6.4$, CONHCH_2); 3.25 (2H, т, $J = 6.5$, NHCH_2CH_2); 3.15 (4H, к, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 1.22 (6H, т, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)
2e	17.20 (1H, c, 4-OH); 10.39 (1H, т, $J = 6.1$, CONH); 9.98 (1H, уш. c, NH^+); 7.39 (1H, c, H-5); 6.93 (1H, c, H-8); 5.93 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.16 (1H, д, $J = 10.2$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>cis</i>); 5.04 (1H, д, $J = 17.7$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>trans</i>); 4.96 (2H, c, NCH_2); 3.89 (3H, c, OCH_3); 3.83 (3H, c, OCH_3); 3.43 (2H, к, $J = 6.2$, CONHCH_2); 3.06 (2H, т, $J = 7.3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.73 (6H, c, 2CH_3); 1.94 (2H, кв, $J = 7.1$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)
2f	17.19 (1H, c, 4-OH); 10.40 (1H, т, $J = 5.8$, CONH); 10.07 (1H, уш. c, NH^+); 7.38 (1H, c, H-5); 6.91 (1H, c, H-8); 5.92 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.15 (1H, д, $J = 10.4$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>cis</i>); 5.03 (1H, д, $J = 17.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>trans</i>); 4.95 (2H, c, NCH_2); 3.90 (3H, c, OCH_3); 3.82 (3H, c, OCH_3); 3.42 (2H, к, $J = 6.1$, CONHCH_2); 3.08 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 1.95 (2H, кв, $J = 6.6$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.18 (6H, т, $J = 7.3$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)
2g	16.79 (1H, c, 4-OH); 10.53 (2H, м, CONH + NH^+); 7.35 (1H, c, H-5); 6.89 (1H, c, H-8); 5.93 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.15 (1H, д, $J = 10.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>cis</i>); 5.04 (1H, д, $J = 18.0$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>trans</i>); 4.95 (2H, c, NCH_2); 3.89 (3H, c, OCH_3); 3.81 (3H, c, OCH_3); 3.71–2.94 (7H, м, $\text{NHCH}_2\text{CHN}(\text{CH}_2)_2$); 2.23–1.69 (4H, м, $3'\text{-CH}_2 + 4'\text{-CH}_2$); 1.24 (3H, т, $J = 6.7$, NCH_2CH_3)
2h	16.96 (1H, c, 4-OH); 10.97 (1H, уш. c, NH^+); 10.42 (1H, т, $J = 5.6$, CONH); 7.36 (1H, c, H-5); 6.90 (1H, c, H-8); 5.92 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.16 (1H, д, $J = 10.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>cis</i>); 5.04 (1H, д, $J = 17.3$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ - <i>trans</i>); 4.94 (2H, c, NCH_2); 3.89 (3H, c, OCH_3); 3.82 (3H, c, OCH_3); 3.76 (6H, м, $\text{CONHCH}_2 + \text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3.07 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$)

1	2
2i	17.20 (1H, с, 4-OH); 10.87 (1H, уш. с, NH ⁺); 10.38 (1H, т, <i>J</i> = 5.8, CONH); 7.38 (1H, с, H-5); 6.91 (1H, с, H-8); 5.92 (1H, м, CH=CH ₂); 5.16 (1H, д, <i>J</i> = 10.6, NCH ₂ CH=CH- <i>cis</i>); 5.04 (1H, д, <i>J</i> = 17.4, NCH ₂ CH=CH- <i>trans</i>); 4.95 (2H, с, NCH ₂); 3.90 (3H, с, OCH ₃); 3.82 (3H, с, OCH ₃); 4.00–3.67 (4H, м, CH ₂ OCH ₂); 3.43 (2H, к, <i>J</i> = 6.0, NHCH ₂); 3.35–2.91 (6H, м, CH ₂ N(CH ₂) ₂); 2.01 (2H, кв, <i>J</i> = 7.6, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N)
2j	17.19 (1H, с, 4-OH); 10.37 (1H, т, <i>J</i> = 5.8, CONH); 10.14 (1H, уш. с, NH ⁺); 7.37 (1H, с, H-5); 6.91 (1H, с, H-8); 5.92 (1H, м, CH=CH ₂); 5.16 (1H, д, <i>J</i> = 10.5, NCH ₂ CH=CH- <i>cis</i>); 5.04 (1H, д, <i>J</i> = 17.3, NCH ₂ CH=CH- <i>trans</i>); 4.95 (2H, с, NCH ₂); 3.89 (3H, с, OCH ₃); 3.82 (3H, с, OCH ₃); 3.41 (4H, м, CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.03 (2H, м, 2-CH ₂ пиперидина); 2.82 (2H, м, 6-CH ₂ пиперидина); 2.00 (2H, кв, <i>J</i> = 7.8, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂); 1.72 (6H, м, 3,4,5-CH ₂ пиперидина)

Таблица 3

Биологические свойства соединений 2a–j

Соединение	Доза, мг/кг	Уровень болевого порога, с		
		Исходный	Через 60 мин после введения трамадола	Через 30 мин после введения исследуемого вещества*
2a	1	14.0 ± 1.05	34.4 ± 4.06	21.4 ± 2.15 (+ 52.9 %)
	10	9.2 ± 0.77	22.6 ± 2.34	17.9 ± 1.37 (+ 94.6 %)
2b	1	8.8 ± 0.63	12.2 ± 1.10	11.3 ± 0.88 (+ 28.4 %)
	10	14.3 ± 1.10	18.5 ± 1.52	10.2 ± 0.81 (– 28.7 %)
2c	1	19.0 ± 1.22	36.0 ± 4.13	34.0 ± 3.56 (+ 78.9 %)
	10	8.6 ± 0.58	12.7 ± 1.05	23.8 ± 2.48 (+ 176.7 %)
2d	1	14.0 ± 0.94	22.6 ± 2.77	34.8 ± 3.70 (+ 148.6 %)
	10	9.4 ± 0.60	20.4 ± 2.08	35.9 ± 3.82 (+ 281.9 %)
2e	1	13.8 ± 0.91	25.6 ± 3.03	17.5 ± 1.33 (+ 26.8 %)
	10	9.2 ± 0.61	18.4 ± 1.75	12.0 ± 0.95 (+ 30.4 %)
2f	1	8.5 ± 0.53	16.6 ± 1.50	23.6 ± 2.02 (+ 177.6 %)
	10	10.8 ± 0.92	20.8 ± 1.82	19.2 ± 2.10 (+ 77.7 %)
2g	1	19.6 ± 1.37	34.2 ± 3.30	16.4 ± 1.27 (– 16.3 %)
	10	12.4 ± 0.88	23.6 ± 2.54	10.3 ± 0.75 (– 16.9 %)
2h	1	8.4 ± 0.49	17.2 ± 1.21	15.5 ± 1.22 (+ 84.5 %)
	10	7.6 ± 0.35	35.1 ± 3.75	60.0 ± 8.50 (+ 689.5 %)
2i	1	15.5 ± 1.22	33.6 ± 3.44	12.7 ± 0.91 (– 18.1 %)
	10	17.3 ± 1.38	24.9 ± 2.46	11.2 ± 0.84 (– 35.3 %)
2j	1	11.5 ± 0.96	13.4 ± 1.03	18.1 ± 1.53 (+ 57.4 %)
	10	17.6 ± 1.43	15.7 ± 1.27	30.5 ± 3.44 (+ 73.3 %)
Налоксон	1	18.9 ± 1.40	38.5 ± 3.93	19.5 ± 1.52 (+ 3.2 %)

* В скобках приведены изменения уровня болевого порога в % по сравнению с исходными данными.

превышают по уровню специфического действия препарат сравнения налоксон. Интересно, что под влиянием этих веществ чувствительность к боли у подопытных животных даже несколько возрастает по сравнению с исходным уровнем. Причиной такого эффекта может быть блокирование опиоидных рецепторов не только для их классического агониста трамадола, но и для собственных эндорфинов и энкефалинов, являющихся внутренними природными анальгетиками.

Некоторые из исследованных гидрохлоридов алкиламиноалкиламидов (например, **2a**) на порог болевой чувствительности почти не влияют, тогда как остальные и, особенно (2-морфолин-4-илэтил)амид **2h** в дозе 10 мг/кг, заметно повышают его и тем самым значительно усиливают анальгетическое действие трамадола. Обращает на себя внимание очень близкое строение кардинально различающихся по биологическим свойствам 2-морфолин-4-илэтиламида **2h** и (3-морфолин-4-илпропил)амида **2i**. Впрочем, минимальные структурные различия между агонистами и антагонистами опиоидных рецепторов уже давно служат темой научных дискуссий [19].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС.

В работе использованы коммерческие метиловый эфир 2-амино-4,5-диметоксибензойной кислоты (**3**) и метилмалонилхлорид фирмы Fluka.

Метиловый эфир 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (6). К раствору 21.12 г (0.1 моль) метилового эфира 2-амино-4,5-диметоксибензойной кислоты (**3**) в 70 мл ДМСО прибавляют 20.7 г (0.15 моль) безводного K_2CO_3 , 9.3 мл (0.011 моль) бромистого аллила и перемешивают 5 ч при температуре 90 °С. Охлаждают, разбавляют реакционную смесь холодной водой. Образовавшийся N-аллилзамещенный эфир **4** экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 100 мл). Органические вытяжки объединяют, после чего отгоняют ~100 мл растворителя. К полученному раствору эфира **4** в CH_2Cl_2 прибавляют 15.4 мл (0.11 моль) триэтиламина, а затем при охлаждении и перемешивании по каплям 11.8 мл (0.11 моль) метилмалонилхлорида и оставляют при комнатной температуре на 5 ч. Реакционную смесь разбавляют водой, органический слой отделяют, сушат над безводным CaCl_2 . Растворитель отгоняют (в конце при пониженном давлении). К остатку (анилид **5**) прибавляют раствор метилата натрия (из 3.45 г (0.15 моль) металлического натрия и 80 мл абсолютного метанола), доводят до кипения и оставляют на 10–12 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь холодной водой и подкисляют разведённой (1:1) HCl до pH 4.5–5.0. Осадок эфира **6** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 24.27 г (76%). Т. пл. 174–176 °С (метанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.46 (1H, с, OH); 7.31 (1H, с, H-5); 6.78 (1H, с, H-8); 5.86 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.13 (1H, д, $J = 10.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -*cis*); 5.04 (1H, д, $J = 17.9$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -*trans*); 4.82 (2H, д, $J = 4.4$, NCH_2); 3.87 (3H, с, OCH_3); 3.83 (3H, с, OCH_3); 3.79 (3H, с, COOCH_3). Найдено, %: C 60.32; H 5.46; N 4.28. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 60.18; H 5.37; N 4.39.

2-[(Диметиламино)этил]амид 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (1a). А. К раствору 3.19 г (0.01 моль) эфира **6** в 15 мл этанола прибавляют 1.1 мл (0.01 моль) 2-(диметиламино)этиламина и кипятят 3 ч. Чистят углём, после чего выдерживают 7–8 ч при 0 °С. Выделившийся кристаллический осадок [(диметиламино)этил]амида **1a** отфильтровывают, промывают охлаждённым этанолом, сушат. Выход 3.26 г (87%).

Б. Смесь 3.19 г (0.01 моль) эфира **6** и 1.1 мл (0.01 моль) 2-(диметиламино)этиламина выдерживают на металлической бане при 140 °С в течение 3–5 мин, предоставляя возможность образующемуся метанолу отгоняться. Остаток охлаждают, растворяют в этаноле и далее обрабатывают по методике предыдущего опыта. Выход 3.41 г (91%).

Смешанные пробы образцов [(диметиламино)этил]амида **1a**, синтезированных различными методами, а также полученных на их основе гидрохлоридов, не дают депрессии температур плавления.

Гидрохлорид 2-[(диметиламино)этил]амида 1-аллил-4-гидрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (2a). К раствору 3.75 г (0.01 моль) соединения **1a** в 15 мл 2-пропанола прибавляют насыщенный газообразным HCl 2-пропанол до pH 3, после чего прибавляют 10 мл сухого диэтилового эфира и выдерживают 5 ч при 0 °С. Выделившийся гидрохлорид **2a** отфильтровывают, промывают сухим диэтиловым эфиром, сушат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, В. В. Кравцова, А. А. Ткач, В. И. Мамчур, Е. Ю. Коваленко, *XTC*, 113 (2010).
2. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances. Synthesis, Patents, Applications, Multimedia Viewer, Version 2.00*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001.
3. E. M. Krupitsky, E. E. Zvartau, D. V. Masalov, M. V. Tsoi, A. M. Burakov, V. Y. Egorova, T. Y. Didenko, T. N. Romanova, E. B. Ivanova, A. Y. Bespalov, E. V. Verbitskaya, N. G. Neznanov, A. Y. Grinenko, C. P. O'Brien, G. E. Woody, *J. Subst. Abuse Treat.*, **26**, 285 (2004).
4. B. E. Fuller, T. Rieckmann, D. McCarty, K. W. Smith, H. Levine, *J. Subst. Abuse Treat.*, **28**, 273 (2005).
5. R. F. Anton, R. M. Swift, *Am. J. Addict.*, **12**, 53 (2003).
6. M. Soyka, J. Chick, *Am. J. Addict.*, **12**, 69 (2003).
7. M. A. Sullivan, F. Garawi, A. Bisaga, S. D. Comer, K. Carpenter, W. N. Raby, S. J. Anen, A. C. Brooks, H. Jiang, E. Akerele, E. V. Nunes, *Drug Alcohol Depend.*, **91**, 289 (2007).
8. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая волна: издатель Умеренков, Москва, 2009, с. 157.
9. *Энциклопедия лекарств*, под ред. Г. Л. Вышковского, РЛС-2005, Москва, 2004, с. 605.
10. C. M. Doran, *Pharmacoeconomics*, **26**, 371 (2008).
11. L. Lachmann, R. H. Reiner, E. Shami, W. Spector, DE 2323192 (1973). <http://ep.espacenet.com>
12. B. J. Aungst, M. A. Hussain, US 4673679 (1987). <http://ep.espacenet.com>
13. M. A. Hussain, C. A. Koval, M. J. Myers, E. G. Shami, E. Shefter, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 356 (1987).

14. H. Fujii, A. Watanabe, T. Nemoto, M. Narita, K. Miyoshi, A. Nakamura, T. Suzuki, H. Nagase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 438 (2009).
15. И. В. Украинец, А. А. Ткач, О. В. Горохова, А. В. Туров, И. В. Линский, *ХГС*, 519 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 405 (2009)].
16. <http://www.ibmc.msk.ru/PASS/> или <http://ibmc.p450.ru/PASS/>
17. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, О. В. Шишкин, А. В. Туров, *ХГС*, 1391 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1208 (2006)].
18. Л. Х. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, ППП Типография "Наука", Москва, 2000, с. 37.
19. S. H. Snyder, *Sci. Am.*, **236**, No. 3, 44 (1977).

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

Поступило 13.05.2009

^a*Винницкий национальный медицинский университет
им. Н. И. Пирогова, Винница 21018, Украина
e-mail: altusel@mail.ru*

^b*Институт фармакологии и токсикологии
АМН Украины, Киев 03680, Украина
e-mail: yarosh44@mail.ru*