

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

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

178*. НЕОБРАТИМАЯ ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ХИНОКСИКАИНА ПО ПОЛОЖЕНИЮ 4 ХИНОЛОНОВОГО ЯДРА

В продолжение исследований по улучшению фармацевтических свойств местного анестетика хиноксикаина изучена возможность необратимой замены его группы 4-ОН на биоизостерные фрагменты, для чего осуществлен синтез ряда гидрохлоридов 2-(диэтиламино)этиламидов 4-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-кар-боновых кислот. Приводятся и обсуждаются экспериментальные данные изучения местноанестезирующей активности полученных веществ.

Ключевые слова: 4-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, амидирование, биоизостерические перемещения, местные анестетики.

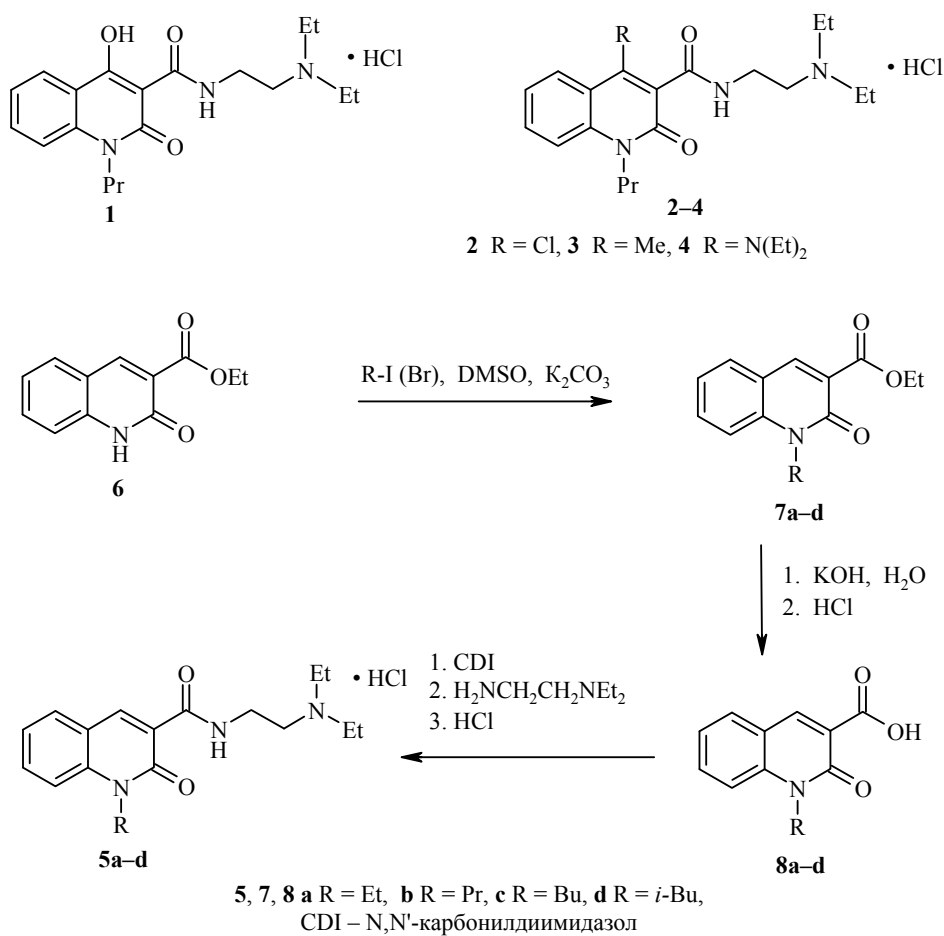
В настоящее время химическая модификация представляет собой один из наиболее эффективных методов усовершенствования выявленных в ходе первичного скрининга и отобранных для дальнейшего углубленного изучения структур-лидеров. Именно такой подход был избран нами для улучшения фармацевтических свойств хиноксикаина **1** – нового перспективного местного анестетика хинолонового ряда [2]. В частности, путём обратимого превращения этого препарата в пролекарство удалось в несколько раз повысить его растворимость в воде и тем самым решить вопрос с растворителем для стабильной инъекционной лекарственной формы [3]. Однако местнораздражающее действие при этом всё же осталось, хотя и в гораздо менее выраженной форме. Исследование близких по строению гидрохлоридов 1-R-3-(2-диалкиламиноэтил)-1Н-хиназолин-2,4-дионов [4] показало, что наиболее вероятным источником отмеченного недостатка является группа 4-ОН. Следовательно, после её блокирования можно ожидать устранения нежелательного побочного эффекта. Между тем, алкилирование или ацилирование группы 4-ОН, как наиболее очевидный вариант ещё одной биообратимой модификации хиноксикаина, нами даже не рассматривался. Причина проста – при довольно ограниченном выборе фармакологически приемлемых защитных групп ни 4-О-алкильные, ни 4-О-ацильные производные 4-гидрокси-хинолонов-2 не отличаются высокой устойчивостью и сравнительно легко гидролизуются, что заведомо создаёт серьёзные проблемы как при их синтезе, так и при последующем изготовлении стерильных инъекционных растворов.

* Сообщение 177 см. [1].

Учитывая это, мы попытались модифицировать группу 4-ОН хинокси-

каина не посредством формирования пролекарств, а используя методику биоизостерических перемещений, т. е. путём её необратимой замены группировками, схожими не столько по размерам или объёму, сколько имеющими аналогичные физико-химические свойства и потому индуцирующими близкий фармакологический эффект [5].

Первым примером такой трансформации стал гидрохлорид 2-(диэтиламино)этиламида 2-оксо-1-пропил-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**2**), полученный ацилированием 2-(диэтиламино)этиламина хлорангидридом соответствующей хиолин-3-карбоновой кислоты [6].



Высокая реакционная способность атома хлора в 1-R-2-оксо-4-хлор-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолинах по отношению к нуклеофильным реагентам позволяет легко превращать их в 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновые кислоты [7], одна из которых послужила основой для синтеза ещё одного биоизостера хиноксикаина – 4-метилзамещённого аналога **3**.

Как известно [6], N-R-амиды 2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых

кислот с первичной аминогруппой в положении 4 хинолинового ядра существуют в 2-гидрокси-4-иминоформе, быстро гидролизуемой минеральными кислотами до 4-гидроксихинолонов-2. Исходя из этого, в качестве следующего объекта нами сознательно получен более устойчивый гидрохлорид 2-(диэтиламино)этиламида 4-диэтиламино-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**4**).

Несомненный интерес для биологических испытаний представляют также и амиды **5**, не содержащие в положении 4 вообще никаких заместителей, несмотря на то, что в силу отсутствия этих самых заместителей их, строго говоря, нельзя считать биоизостерами хиноксикаина. Дегалогенирование 2-оксо-4-хлор-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинов пока, к сожалению, осуществить не удалось [8–11]. Поэтому исходный этиловый эфир 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**6**) [12] пришлось получать через малодоступный антраниловый альдегид. Последующее алкилирование алкилиодидами или бромидами в системе ДМСО–K₂CO₃ дает эфиры **7**, которые не очищая гидролизуют до кислот **8**, а те, в свою очередь, обрабатывают N,N'-карбонилдиимидазолом и через образовавшиеся имидазолиды превращают в 2-(диэтиламино)этиламиды, выделяемые в виде целевых водорастворимых гидрохлоридов **5a–d**.

Все полученные нами гидрохлориды 2-(диэтиламино)этиламидов 1-алкилзамещённых 4-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **2–5** представляют собой бесцветные и легко растворимые в воде кристаллические вещества.

Изучение их местнораздражающего действия, способности вызывать инфильтрационную анестезию кожи и подкожной клетчатки, а также оценка моторного блока и седативного эффекта проведены по стандартным методикам, детально описанным нами ранее [4, 13]. При этом установлено, что все исследуемые в виде водных растворов 2% концентрации вещества не вызывают каких-либо реактивных изменений и раздражений на поверхности кожи подопытных животных.

При тестировании местноанестезирующих свойств учитывались все показатели, характеризующие основные специфические проявления данного вида биологической активности: индекс инфильтрационной анестезии, скорость наступления анестезии, продолжительность полной анестезии, общая длительность анестезии, моторный блок и седативный эффект. Из представленных в таблице данных следует, что биоизостерическое замещение группы 4-ОН на атом хлора (амид **2**) приводит к существенному снижению всех показателей и поэтому однозначно может быть признано неудачным.

Более интересной оказалась замена гидроксильной группы на метильную – действие 4-метилзамещённого амида **3** характеризуется самым быстрым (менее 2 мин после инъекции) из всех вновь синтезированных веществ развитием биологического эффекта. Индекс инфильтрационной анестезии достигает максимально возможного значения, а полная анестезия или время отсутствия болевой и других видов чувствительности (тактильной, температурной и др.), в течение которого можно проводить

Биологические свойства модифицированных производных хиноксикаина 2–5

Соединение	Инфильтрационная анестезия				Моторный блок, баллы	Седативный эффект, баллы
	Начало анестезии, мин	Индекс	Полная анестезия, мин	Общая длительность анестезии, мин		
2	3.9 ± 0.42	26.3	14.2 ± 1.11	24.7 ± 2.18	0	0
3	1.9 ± 0.21	36.0	55.3 ± 2.74	68.3 ± 2.68	0	0
4	2.2 ± 0.31	36.0	37.5 ± 2.83	67.8 ± 2.37	0	0
5a	4.5 ± 0.32	19.3	13.2 ± 1.00	21.0 ± 1.67	0	0
5b	4.5 ± 0.36	35.5	27.8 ± 1.89	32.3 ± 2.92	0	0
5c	3.0 ± 0.28	36.0	39.0 ± 2.12	58.2 ± 2.81	5	2
5d	2.7 ± 0.37	36.0	53.7 ± 1.93	83.2 ± 2.05	5	3
Хиноксикаин	1.6 ± 0.13	36.0	74.7 ± 4.71	236.8 ± 9.34	0	0
Лидокаин	2.3 ± 0.20	36.0	51.2 ± 3.45	140.2 ± 6.20	0	0

оперативное вмешательство (разрез тканей, ушивание раны и т. д.), длится около 55 мин. Эти данные говорят о достаточно высокой активности амида **3**, сопоставимой с активностью эталонных препаратов хиноксикаинов и лидокаина. Впрочем, по общей длительности анестезии, т. е. по времени, за которое чувствительность постепенно повышается и полностью восстанавливается, амид **3** заметно уступает эталонным препаратам.

Отдельного внимания заслуживает и 4-(диэтиламино)производное **4**, причём не столько из-за достаточно высоких анестезирующих свойств, сколько благодаря выявленной перспективе легко и практически неограниченно проводить дальнейшие модификации подобного типа и тем самым добиваться требуемого результата.

Из серии незамещённых в положении 4 амидов **5** следует отметить только соединения с бутильным и *изо*-бутильным заместителями при циклическом атоме азота (**5c** и **5d** соответственно). Оба они характеризуются достаточно быстрым началом действия и высокими значениями индексов инфильтрационной анестезии. Отличительной чертой первого из них является то, что через 10–15 мин после инъекции у животных возникала сонливость, вялость, вплоть до полного засыпания в течение 15–20 мин. Моторный блок силой 5 баллов длился около 20 мин на стороне введения исследуемого вещества. В случае амида **5d** уже к 7–10 мин после введения у животных возникало состояние глубокого сна: животные спали, лежа на боку, не реагируя на активное раздражение иглой (отсутствует тактильная, болевая и температурная чувствительность). Через 15–20 мин животные просыпались, но ещё около 20 мин были без движения в состоянии сонливости и только затем начинали двигать

лапками. Таким образом, можно говорить о глубоком и продолжительном моторном блоке и выраженном седативном эффекте, которые могут

оказаться очень полезными качествами анестетика при проведении ряда кратковременных оперативных вмешательств, особенно при оказании помощи пациентам с повышенной возбудимостью и возможным страхом перед проведением каких-либо хирургических манипуляций.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в растворе DMCO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. В синтезах амидов **5** использованы коммерческие безводный ДМФА для пептидного синтеза и $\text{N,N}'$ -карбонилдимидазол фирмы Fluka.

Гидрохлорид 2-(диэтиламино)этиламида 2-оксо-1-пропил-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (2). К охлаждённому раствору 3.63 г (0.01 моль) основания 2-(диэтиламино)этиламида 2-оксо-1-пропил-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты [6] в 20 мл 2-пропанола при интенсивном перемешивании прибавляют насыщенный газообразным HCl 2-пропанол до $\text{pH} \sim 4$. При этом выпадает белый осадок гидрохлорида **2**. К реакционной смеси добавляют 20 мл сухого диэтилового эфира и оставляют на 3–4 ч при температуре -10°C . Выделившиеся кристаллы гидрохлорида **2** отфильтровывают, промывают безводным диэтиловым эфиром, сушат. Выход 3.76 г (94%). Т. пл. $99\text{--}101^\circ\text{C}$ (ацетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.70 (1H, уш. с, NH^+); 8.94 (1H, т, $J = 5.6$, CONH); 8.02 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.77 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.70 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.41 (1H, т, $J = 7.3$, H-6); 4.21 (2H, т, $J = 7.4$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.65 (2H, к, $J = 6.3$, CONHCH_2); 3.18 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 1.63 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.25 (6H, т, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 0.94 (3H, т, $J = 7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Найдено, %: С 57.14; Н 6.92; N 10.41. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$. Вычислено, %: С 57.00; Н 6.80; N 10.50.

Гидрохлорид 2-(диэтиламино)этиламида 4-метил-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (3). К раствору 2.45 г (0.01 моль) 4-метил-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты [7] в 20 мл сухого CCl_4 прибавляют 1.44 мл (0.02 моль) SOCl_2 и кипятят с обратным холодильником и защитой от влаги воздуха CaCl_2 -трубкой до прекращения выделения HCl и SO_2 (около 2 ч). Затем обратный холодильник меняют на нисходящий и отгоняют растворитель с избытком SOCl_2 (в конце при пониженном давлении). Остаток (хлорангидрид 4-метил-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты) растворяют в 10 мл сухого ацетона и полученный раствор прибавляют по каплям при перемешивании и охлаждении в смесь 1.56 мл (0.011 моль) 2-(диэтиламино)этиламина и 1.54 мл (0.011 моль) триэтиламина в 15 мл сухого ацетона. Через 4 ч реакционную смесь разбавляют водой. Осадок 2-(диэтиламино)этиламида 4-метил-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 2.77 г (81%). Т. пл. $112\text{--}114^\circ\text{C}$ (водный этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.17 (1H, т, $J = 5.8$, NH); 7.87 (1H, д, $J = 8.1$, H-5); 7.66 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.58 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.29 (1H, т, $J = 7.1$, H-6); 4.08 (2H, т, $J = 7.5$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.26 (2H, к, $J = 6.6$, NHCH_2); 2.56 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2.37 (3H, с, 4- CH_3); 1.64 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.95 (9H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 + \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Найдено, %: С 70.05; Н 8.60; N 12.35. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 69.94; Н 8.51; N 12.23. Для перевода полученного таким образом амида-основания в необходимый для биологических испытаний гидрохлорид **3** точную его навеску (в пересчёте на конечную 2% концентрацию) помещают в мерную колбу, добавляют эквивалентное количество титрованного раствора HCl и доводят объём раствора водой до метки.

Гидрохлорид 2-(диэтиламино)этиламида 4-диэтиламино-2-оксо-1-пропил-

1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (4) получают по методике предыдущего опыта из основания 2-(диэтиламино)этиламида 4-диэтиламино-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты [6] в виде 2% водного раствора.

2-Оксо-1-этил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота (8a). К раствору 2.17 г (0.01 моль) этилового эфира 2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (6) [12] в 15 мл ДМСО прибавляют 2.76 г (0.02 моль) тонкоизмельчённого K_2CO_3 , 0.96 мл (0.012 моль) этилиодида и перемешивают 4 ч при 70 °С. Реакционную смесь охлаждают и разбавляют холодной водой. Выделившийся в виде масла эфир **7a** экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Органические вытяжки объединяют, растворитель удаляют (в конце при пониженном давлении). К остатку прибавляют 30 мл 5% водного раствора КОН и кипятят 2 ч. Охлаждают, фильтруют. Фильтрат подкисляют разведённой (1:1) HCl до pH 3. Выделившийся осадок кислоты **8a** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Выход 1.84 г (85%). Т. пл. 118–120 °С (этанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 14.57 (1H, уш. с, COOH); 8.96 (1H, с, H-4); 8.11 (1H, д, $J = 8.1$, H-5); 7.95 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.81 (1H, д, $J = 8.5$, H-8); 7.47 (1H, т, $J = 7.0$, H-6); 4.43 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2); 1.27 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3). Найдено, %: C 66.23; H 4.98; N 6.36. $C_{12}H_{11}NO_3$. Вычислено, %: C 66.35; H 5.10; N 6.45.

Соединения **8b–d** получают по аналогичной методике.

2-Оксо-1-пропил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота (8b). Характеристики см. [14].

1-Бутил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота (8c). Выход 76%. Т. пл. 135–137 °С (этанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 14.60 (1H, уш. с, COOH); 8.95 (1H, с, H-4); 8.11 (1H, д, $J = 8.1$ и $J = 1.4$, H-5); 7.87 (1H, т, д, $J = 7.8$ и $J = 1.4$, H-7); 7.79 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.46 (1H, т, д, $J = 7.2$ и $J = 1.4$, H-6); 4.37 (2H, т, $J = 7.5$, NCH_2); 1.65 (2H, м, NCH_2CH_2); 1.41 (2H, м, $NCH_2CH_2CH_2$); 0.92 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3). Найдено, %: C 68.69; H 6.27; N 5.65. $C_{14}H_{15}NO_3$. Вычислено, %: C 68.56; H 6.16; N 5.71.

1-изо-Бутил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота (8d). Выход 72%. Т. пл. 121–123 °С (этанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 14.69 (1H, уш. с, COOH); 8.98 (1H, с, H-4); 8.11 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.86 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.79 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.47 (1H, т, $J = 7.1$, H-6); 4.29 (2H, д, $J = 7.4$, NCH_2); 2.18 (1H, м, $CH(CH_3)_2$); 0.92 (6H, д, $J = 6.7$, $CH(CH_3)_2$). Найдено, %: C 68.70; H 6.24; N 5.82. $C_{14}H_{15}NO_3$. Вычислено, %: C 68.56; H 6.16; N 5.71.

Гидрохлорид 2-(диэтиламино)этиламида 2-оксо-1-этил-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (5a). К раствору 2.17 г (0.01 моль) кислоты **8a** в 15 мл безводного ДМФА прибавляют 1.78 г (0.011 моль) N,N' -карбонилдимидазола и, защищая от влаги воздуха $CaCl_2$ -трубкой, выдерживают при температуре 80 °С до прекращения выделения CO_2 (около 1 ч). Затем прибавляют 1.42 мл (0.01 моль) 2-(диэтиламино)этиламина и выдерживают при этой же температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении. К остатку прибавляют 15 мл воды, подкисляют HCl до pH ~ 4, после чего последовательно обрабатывают 0.1 г гидросульфита натрия и углём. Фильтруют, к фильтрату прибавляют раствор NaOH до pH ~ 8. Выделившийся маслянистый осадок амида-основания экстрагируют CH_2Cl_2 (3 × 20 мл). Органические вытяжки объединяют, растворитель отгоняют, одновременно удаляя остатки воды в виде азеотропа. Полученный амид-основание переводят в целевой гидрохлорид **5a** по приведенной выше методике синтеза гидрохлорида 2-(диэтиламино)этиламида 4-хлорзамещённой хиолин-3-карбоновой кислоты **2**. Выход 2.73 г (78%). Т. пл. 170–172 °С (безводный этанол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.30 (1H, уш. с,

NH^+); 9.93 (1H, т, $J = 5.8$, CONH); 8.85 (1H, с, H-4); 8.03 (1H, д, д, $J = 7.9$ и $J = 1.3$,

H-5); 7.78 (1H, т. д, $J = 7.7$ и $J = 1.3$, H-7); 7.70 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.44 (1H, т. д, $J = 7.1$ и $J = 1.3$, H-6); 4.38 (2H, к, $J = 7.1$, 1-NCH₂); 3.71 (2H, к, $J = 6.0$, CONHCH₂); 3.16 (6H, м, N(CH₂)₃); 1.23 (9H, м, 3CH₃). Найдено, %: С 61.35; Н 7.32; N 12.07. C₁₈H₂₅N₃O₂·HCl. Вычислено, %: С 61.44; Н 7.45; N 11.94.

Соединения **5b–d** получают по аналогичной методике.

Гидрохлорид 2-(диэтиламино)этиламида 2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (5b). Выход 80%. Т. пл. 151–153 °С (безводный этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 10.41 (1H, уш. с, NH⁺); 9.94 (1H, т, $J = 5.9$, CONH); 8.84 (1H, с, H-4); 8.02 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.76 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.69 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.36 (1H, т, $J = 7.2$, H-6); 4.29 (2H, т, $J = 7.6$, 1-NCH₂); 3.72 (2H, к, $J = 6.2$, CONHCH₂); 3.16 (6H, м, N(CH₂)₃); 1.66 (2H, м, NCH₂CH₂CH₃); 1.22 (6H, т, $J = 7.2$, N(CH₂CH₃)₂); 0.96 (3H, т, $J = 7.4$, NCH₂CH₂CH₃). Найдено, %: С 62.46; Н 7.82; N 11.60. C₁₉H₂₇N₃O₂·HCl. Вычислено, %: С 62.37; Н 7.71; N 11.48.

Гидрохлорид 2-(диэтиламино)этиламида 1-бутил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (5c). Выход 75%. Т. пл. 117–119 °С (ацетон). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 10.37 (1H, уш. с, NH⁺); 9.94 (1H, т, $J = 5.9$, CONH); 8.85 (1H, с, H-4); 8.02 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 7.77 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.67 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 7.36 (1H, т, $J = 7.1$, H-6); 4.33 (2H, т, $J = 7.3$, 1-NCH₂); 3.72 (2H, к, $J = 6.3$, CONHCH₂); 3.19 (6H, м, N(CH₂)₃); 1.61 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.40 (2H, м, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 1.22 (6H, т, $J = 7.1$, N(CH₂CH₃)₂); 0.93 (3H, т, $J = 7.2$, NCH₂CH₂CH₂CH₃). Найдено, %: С 63.36; Н 8.09; N 11.18. C₂₀H₂₉N₃O₂·HCl. Вычислено, %: С 63.23; Н 7.96; N 11.06.

Гидрохлорид 2-(диэтиламино)этиламида 1-изо-бутил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (5d). Выход 83%. Т. пл. 129–131 °С (ацетон). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 10.29 (1H, уш. с, NH⁺); 9.91 (1H, т, $J = 5.7$, CONH); 8.84 (1H, с, H-4); 7.95 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.71 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.43 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.28 (1H, т, $J = 7.2$, H-6); 4.23 (2H, д, $J = 7.0$, 1-NCH₂); 3.71 (2H, к, $J = 6.3$, CONHCH₂); 3.19 (6H, м, N(CH₂)₃); 2.16 (1H, м, CH(CH₃)₂); 1.21 (6H, т, $J = 7.1$, N(CH₂CH₃)₂); 0.90 (6H, д, $J = 6.8$, CH(CH₃)₂). Найдено, %: С 63.32; Н 8.04; N 10.95. C₂₀H₂₉N₃O₂·HCl. Вычислено, %: С 63.23; Н 7.96; N 11.06.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Л. А. Гриневич, В. Е. Кузьмин, А. Г. Артеменко, *ХГС*, 868 (2010).
2. I. V. Ukrayinecz, P. A. Bezuhliy, US Pat. 6340692 (2002). <http://ep.espacenet.com>
3. И. В. Украинец, В. В. Кравцова, А. А. Ткач, В. Б. Рыбаков, *ХГС*, 875 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 698 (2009)].
4. И. В. Украинец, В. В. Кравцова, А. А. Ткач, В. И. Мамчур, Е. Ю. Коваленко, *ХГС*, 113 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 96 (2010)].
5. *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, F. D. King (Ed.), Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2002.
6. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат, *ХГС*, 542 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 475 (2006)].
7. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Н. Л. Березнякова, *ХГС*, 69 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 58 (2007)].
8. И. В. Украинец, А. А. Ткач, В. В. Кравцова, А. В. Туров, *ХГС*, 1799 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1525 (2007)].
9. И. В. Украинец, В. В. Кравцова, А. А. Ткач, Г. Сим, *ХГС*, 233 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 173 (2008)].
10. И. В. Украинец, А. А. Ткач, В. В. Кравцова, С. В. Шишкина, *ХГС*, 847 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 677 (2008)].

11. И. В. Украинец, А. А. Ткач, В. В. Кравцова, С. В. Шишкина, *ХГС*, 59 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 48 (2009)].
12. 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)].
13. 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.
14. И. В. Украинец, А. А. Давиденко, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, *ХГС*, 706 (2010)).

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

Поступило 13.05.2009

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