

И. В. Украинец\*, Е. В. Моспанова<sup>а</sup>, А. А. Давиденко<sup>б</sup>, С. В. Шишкина<sup>в</sup>

#### 4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

### 192\*. ПОИСК ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ СВЯЗИ "СТРУКТУРА – АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ" В РЯДУ 4-АМИНОЗАМЁЩЕННЫХ 2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН- 3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

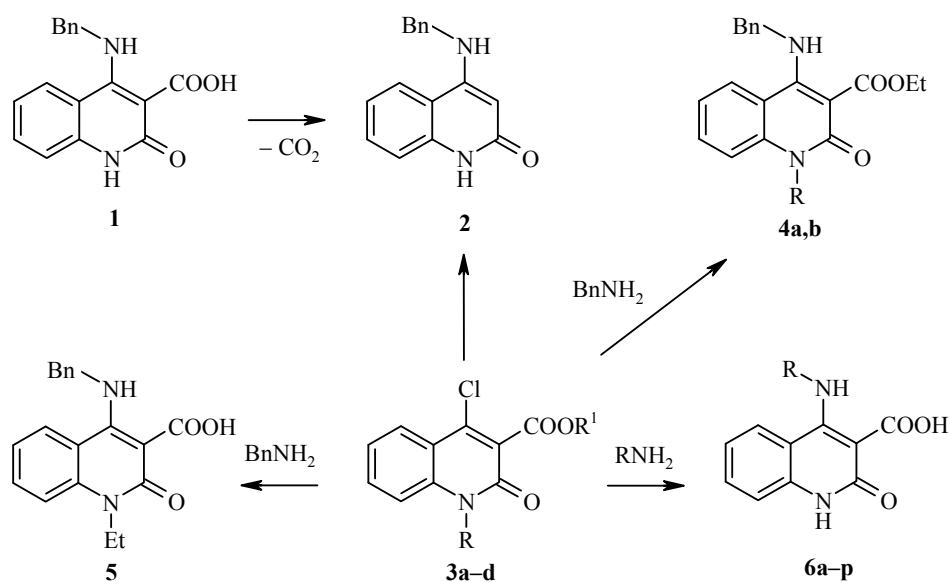
В качестве близких структурных аналогов высокоактивного анальгетика 4-бензиламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты синтезированы 4-N-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты и их производные. По результатам фармакологических испытаний установлено, что для проявления обезболивающего эффекта важным является наличие в молекуле карбоксильной группы и бензильного фрагмента.

**Ключевые слова:** 4-N-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, анальгетическая активность, РСА.

Изучение фармакологических свойств 4-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот показало перспективу создания на основе этого типа соединений новых эффективных анальгетиков [2]. Особое внимание при этом обращалось на 4-аминозамещённые производные. Поводом для выделения из общей массы исследованных 3-карбоксихинолонов-2 именно этих веществ послужили не только их высокая обезболивающая активность, но и крайне слабые кислотные свойства. Как известно, многие препараты из группы ненаркотических анальгетиков с химической точки зрения представляют собой настолько сильные кислоты, что даже в виде солей оказывают ulcerогенное действие и, следовательно, имеют множество противопоказаний к применению [3]. У 4-аминозамещённых хинолин-3-карбоновых кислот для проявления такого побочного эффекта (по крайней мере в столь выраженной форме) предпосылок практически нет. Для сравнения: у 4-бензиламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) величина  $pK_a$  по карбоксильной группе составляет более 14 [2], тогда как у одного из наиболее мощных ненаркотических анальгетиков Кеторолака она возрастает до  $3.49 \pm 0.02$  [4]. Если принять во внимание ещё и выраженную биологическую активность, то указанный 4-бензиламинохинолин **1** представляет несомненный интерес как промежуточная структура-лидер в поиске потенциальных анальгетиков с улучшенными свойствами. С целью выявления структурных фрагментов, наиболее активно влияющих на проявление этим веществом анальгетических свойств, мы синтезировали и провели фармакологическое тестирование серии его ближайших аналогов.

\* Сообщение 191 см. [1].

Первым представителем модифицированных производных стал 4-(бензиламино)хинолин-2-он (**2**), легко получаемый декарбоксилированием родоначальной структуры **1** или же реакцией 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**3a**) с бензиламином в высококипящих растворителях [5]. Как оказалось, удаление из молекулы карбоксильной группы влечет за собой значительный спад анальгетической активности – способность повышать порог болевой чувствительности при этом снижается в три раза по сравнению с исходной кислотой **1** (см. табл. 1). К аналогичным последствиям приводят этерификация карбоксильной группы (этиловый эфир **4a**), N(1)-этирование хинолонового ядра (кислота **5**), а также этерификация с одновременным N(1)-алкилированием (N(1)-пропилзамещённый эфир **4b**). Полученный результат служит убедительным доказательством весьма важной роли в проявлении биологического эффекта, прежде всего, карбоксильной группы. Введение N(1)-алкильных заместителей, судя по рассмотренным примерам, нежелательно, хотя в целом их влияние не так однозначно и в принципе может стать предметом дальнейшего изучения.



**3 a** R = R<sup>1</sup> = H, **b** R = H, R<sup>1</sup> = Et, **c** R = Pr, R<sup>1</sup> = Et, **d** R = Et, R<sup>1</sup> = H;  
**4 a** R = H, **b** R = Pr; **6 a** R = Ph, **b** R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, **c** R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, **d** R = (±) MeCH(Ph),  
**e** R = S (-)MeCH(Ph), **f** R = R(+)-MeCH(Ph), **g** R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, **h** R = 2-Cl-бензил,  
**i** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, **j** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, **k** R = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, **l** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>,  
**m** R = 3,4-MeO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, **n** R = пиперонил, **o** R = S (-) CH<sub>3</sub>CH(4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>),  
**p** R = R (+)CH<sub>3</sub>CH(4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

Таблица 1

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение*	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (из этанола)	Выход, %	А. а.**
		С	Н	N			
<b>2</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	<u>76.64</u> 76.78	<u>5.53</u> 5.64	<u>11.13</u> 11.19	250–252	92	24.8
<b>4a</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>70.65</u> 70.79	<u>5.74</u> 5.63	<u>8.78</u> 8.69	140–142	90	18.0
<b>4b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>72.62</u> 72.51	<u>6.58</u> 6.64	<u>7.52</u> 7.69	121–122	72	28.8
<b>5</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>70.68</u> 70.79	<u>5.56</u> 5.63	<u>8.57</u> 8.69	104–106 (разл.)	93	7.6
<b>6a</b>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>68.68</u> 68.57	<u>4.40</u> 4.32	<u>10.08</u> 9.99	243–245 (разл.)	95	26.0
<b>6b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>70.23</u> 70.12	<u>5.31</u> 5.23	<u>8.97</u> 9.09	209–211 (разл.)	90	35.2
<b>6c</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>70.90</u> 70.79	<u>5.75</u> 5.63	<u>8.83</u> 8.69	194–196 (разл.)	84	7.5
<b>6d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>70.03</u> 70.12	<u>5.17</u> 5.23	<u>9.16</u> 9.09	225–227 (разл.)	75	40.1
<b>6e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>70.05</u> 70.12	<u>5.15</u> 5.23	<u>8.95</u> 9.09	230–232 (разл.)	78	2.2
<b>6f</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>69.98</u> 70.12	<u>5.14</u> 5.23	<u>9.13</u> 9.09	230–232 (разл.)	74	2.0
<b>6g</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>65.47</u> 65.38	<u>4.33</u> 4.20	<u>9.09</u> 8.97	227–229 (разл.)	93	35.0
<b>6h</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>62.20</u> 62.11	<u>4.12</u> 3.99	<u>8.66</u> 8.52	238–240 (разл.)	91	42.7
<b>6i</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>62.22</u> 62.11	<u>4.07</u> 3.99	<u>8.43</u> 8.52	240–242 (разл.)	96	18.1
<b>6j</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>70.25</u> 70.12	<u>5.34</u> 5.23	<u>8.97</u> 9.09	229–231 (разл.)	89	20.5
<b>6k</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>66.54</u> 66.66	<u>4.84</u> 4.97	<u>8.55</u> 8.64	222–224 (разл.)	93	5.8
<b>6l</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>66.53</u> 66.66	<u>4.85</u> 4.97	<u>8.57</u> 8.64	218–220 (разл.)	95	11.9
<b>6m</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>64.31</u> 64.40	<u>5.20</u> 5.12	<u>8.02</u> 7.91	215–217 (разл.)	88	28.3
<b>6n</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>63.79</u> 63.90	<u>4.06</u> 4.17	<u>8.19</u> 8.28	207–209 (разл.)	92	32.2
<b>6o</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>67.34</u> 67.45	<u>5.27</u> 5.36	<u>8.17</u> 8.28	166–168 (разл.)	76	46.1
<b>6p</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>67.31</u> 67.45	<u>5.22</u> 5.36	<u>8.14</u> 8.28	166–168 (разл.)	74	31.6
<b>1</b>	–	–	–	–	–	–	75.4 [2]
	Диклофенак	–	–	–	–	–	34.1
	Кеторолак	–	–	–	–	–	46.4

\* [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> (c = 3, ДМФА): + 190.7° (**6e**); – 190.7° (**6f**); + 157.4° (**6o**); – 157.4° (**6p**).

\*\* Анальгетическая активность (повышение порога болевой чувствительности, %).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  4-N-R-2-оксо-1,2-дигидрохинолинов 4-6

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
1	2
<b>4a</b>	11.13 (1H, с, NH); 8.13 (1H, д, $J = 8.2$ , H-5); 7.54–7.10 (9H, м, H-6,7,8 + NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 4.46 (2H, д, $J = 6.1$ , NCH <sub>2</sub> ); 3.91 (2H, к, $J = 7.0$ , COOCH <sub>2</sub> ); 0.97 (3H, т, $J = 7.0$ , CH <sub>3</sub> )
<b>4b</b>	8.22 (1H, д, $J = 8.3$ , H-5); 7.64 (1H, т, $J = 7.7$ , H-7); 7.40–7.05 (8H, м, H-6,8 + NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 4.47 (2H, д, $J = 6.2$ , NHCH <sub>2</sub> ); 4.07 (2H, т, $J = 7.2$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me); 3.93 (2H, к, $J = 7.1$ , COOCH <sub>2</sub> ); 1.55 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me); 1.11 (3H, т, $J = 7.1$ , OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.96 (3H, т, $J = 6.9$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>5</b>	16.57 (1H, с, COOH); 11.26 (1H, т, $J = 4.8$ , NH); 8.29 (1H, д, $J = 8.1$ , H-5); 7.85–7.28 (8H, м, H-6,7,8 + CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 5.05 (2H, д, $J = 5.3$ , NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 4.29 (2H, к, $J = 7.1$ , NCH <sub>2</sub> Me); 1.23 (3H, т, $J = 7.2$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>6a</b>	16.71 (1H, с, COOH); 12.42 (1H, с, NHPh); 12.21 (1H, с, NH); 7.58 (1H, т, $J = 7.8$ , H-7); 7.45–7.20 (7H, м, H-5,6,8 + H-2',3',5',6'); 6.93 (1H, т, $J = 7.7$ , H-4')
<b>6b</b>	16.58 (1H, с, COOH); 11.92 (1H, с, NH); 11.15 (1H, т, $J = 4.2$ , NHCH <sub>2</sub> ); 8.23 (1H, д, $J = 8.4$ , H-5); 7.66 (1H, т, $J = 7.6$ , H-7); 7.40–7.15 (7H, м, H-6,8 + CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 4.12 (2H, к, $J = 4.8$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph); 2.99 (2H, т, $J = 6.9$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph)
<b>6c</b>	16.67 (1H, с, COOH); 11.86 (1H, с, NH); 11.22 (1H, т, $J = 4.2$ , NHCH <sub>2</sub> ); 8.14 (1H, д, $J = 8.4$ , H-5); 7.65 (1H, т, $J = 7.6$ , H-7); 7.38 (1H, д, $J = 8.4$ , H-8); 7.30–7.12 (6H, м, H-6 + CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 3.85 (2H, к, $J = 5.1$ , NCH <sub>2</sub> ); 2.72 (2H, т, $J = 7.6$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph); 1.99 (2H, кв, $J = 7.2$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph)
<b>6d–f</b>	16.78 (1H, с, COOH); 12.01 (1H, с, NH); 11.63 (1H, д, $J = 7.5$ , NHCH); 7.97 (1H, д, $J = 8.5$ , H-5); 7.58 (1H, т, $J = 7.8$ , H-7); 7.43–7.19 (6H, м, H-8 + CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.07 (1H, т, $J = 7.7$ , H-6); 5.54 (1H, кв, $J = 6.8$ , NHCH); 1.59 (3H, д, $J = 6.8$ , CH <sub>3</sub> )
<b>6g</b>	16.65 (1H, с, COOH); 12.06 (1H, с, NH); 11.35 (1H, т, $J = 4.9$ , NHCH <sub>2</sub> ); 8.24 (1H, д, $J = 8.6$ , H-5); 7.67 (1H, т, $J = 7.8$ , H-7); 7.55–7.17 (6H, м, H-6,8 + CH <sub>2</sub> Ar); 5.06 (2H, д, $J = 5.2$ , NHCH <sub>2</sub> )
<b>6h</b>	16.59 (1H, с, COOH); 12.01 (1H, с, NH); 11.20 (1H, т, $J = 4.9$ , NHCH <sub>2</sub> ); 8.14 (1H, д, $J = 8.6$ , H-5); 7.68 (1H, т, $J = 7.6$ , H-7); 7.62–7.19 (6H, м, H-6,8 + CH <sub>2</sub> Ar); 5.12 (2H, д, $J = 5.3$ , NHCH <sub>2</sub> )
<b>6i</b>	16.66 (1H, с, COOH); 11.77 (1H, с, NH); 11.35 (1H, т, $J = 5.0$ , NHCH <sub>2</sub> ); 8.20 (1H, д, $J = 8.6$ , H-5); 7.67 (1H, т, $J = 7.8$ , H-7); 7.49–7.36 (5H, м, H-8 + CH <sub>2</sub> Ar); 7.23 (1H, т, $J = 7.7$ , H-6); 5.09 (2H, д, $J = 5.5$ , NHCH <sub>2</sub> )
<b>6j</b>	16.64 (1H, с, COOH); 11.93 (1H, с, NH); 11.34 (1H, т, $J = 4.8$ , NHCH <sub>2</sub> ); 8.26 (1H, д, $J = 8.6$ , H-5); 7.66 (1H, т, $J = 7.7$ , H-7); 7.39 (1H, д, $J = 8.1$ , H-8); 7.31 (2H, д, $J = 8.1$ , H-2',6'); 7.20 (3H, м, H-6 + H-3',5'); 5.04 (2H, д, $J = 5.1$ , NHCH <sub>2</sub> ); 2.29 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
<b>6k</b>	16.57 (1H, с, COOH); 11.91 (1H, с, NH); 11.21 (1H, т, $J = 5.1$ , NHCH <sub>2</sub> ); 8.21 (1H, д, $J = 8.4$ , H-5); 7.67 (1H, т, $J = 7.9$ , H-7); 7.44–6.89 (6H, м, H-6,8,3',4',5',6'); 4.98 (2H, д, $J = 5.4$ , NHCH <sub>2</sub> ); 3.79 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )
<b>6l</b>	16.63 (1H, с, COOH); 11.98 (1H, с, NH); 11.30 (1H, т, $J = 4.6$ , NHCH <sub>2</sub> ); 8.28 (1H, д, $J = 8.6$ , H-5); 7.67 (1H, т, $J = 7.8$ , H-7); 7.42–7.31 (3H, м, H-8,2',6'); 7.24 (1H, т, $J = 7.8$ , H-6); 6.95 (2H, д, $J = 8.6$ , H-3',5'); 5.00 (2H, д, $J = 5.1$ , NHCH <sub>2</sub> ); 3.74 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )
<b>6m</b>	16.64 (1H, с, COOH); 11.92 (1H, с, NH); 11.33 (1H, т, $J = 4.7$ , NHCH <sub>2</sub> ); 8.27 (1H, д, $J = 8.3$ , H-5); 7.67 (1H, т, $J = 7.7$ , H-7); 7.40 (1H, д, $J = 8.3$ , H-8); 7.25 (1H, т, $J = 7.7$ , H-6); 7.05 (1H, с, H-2'); 6.96 (2H, с, H-5',6'); 5.01 (2H, д, $J = 5.0$ , NHCH <sub>2</sub> ); 3.74 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.72 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )

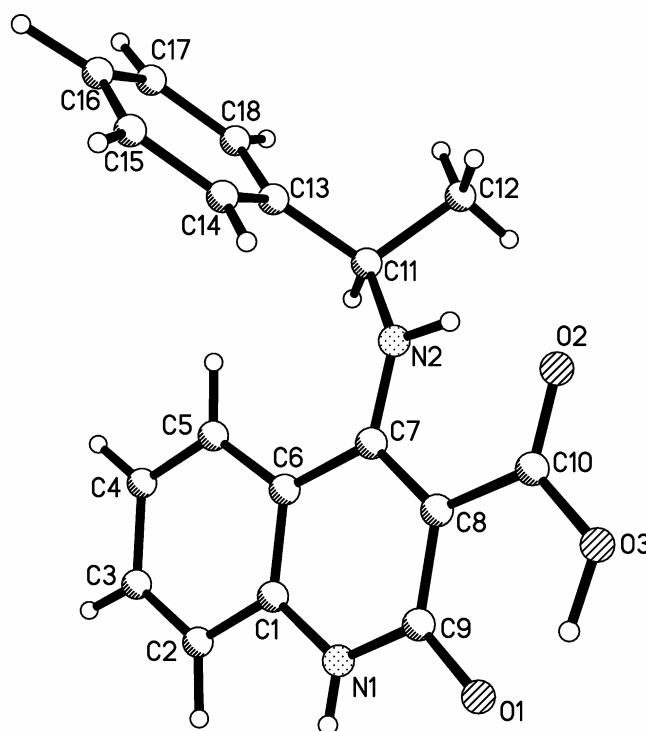
1	2
<b>6п</b>	16.65 (1H, с, COOH); 12.04 (1H, с, NH); 11.28 (1H, т, $J = 4.5$ , $\text{NHCH}_2$ ); 8.25 (1H, д, $J = 8.2$ , H-5); 7.68 (1H, т, $J = 7.8$ , H-7); 7.39 (1H, д, $J = 8.2$ , H-8); 7.25 (1H, т, $J = 7.6$ , H-6); 7.00 (1H, с, H-2'); 6.92 (2H, с, H-5',6'); 6.02 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O); 4.98 (2H, д, $J = 4.6$ , $\text{NHCH}_2$ )
<b>6о,р</b>	16.75 (1H, с, COOH); 11.95 (1H, с, NH); 11.57 (1H, д, $J = 7.6$ , $\text{NHCH}$ ); 8.01 (1H, д, $J = 8.2$ , H-5); 7.59 (1H, т, $J = 7.6$ , H-7); 7.38–7.27 (3H, м, H-8 + H-3',5'); 7.10 (1H, т, $J = 7.8$ , H-6); 6.91 (2H, д, $J = 8.7$ , H-2',6'); 5.49 (1H, кв, $J = 7.0$ , $\text{NHCH}$ ); 3.70 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 1.57 (3H, д, $J = 7.0$ , $\text{CHCH}_3$ )

С учётом приведённых выше фактов, все наши последующие усилия по химической модификации 4-бензиламино-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**1**) были направлены на внесение изменений исключительно в бензильную часть молекулы. Синтез 4-N-R-замещённых хиолин-3-карбоновых кислот **6а–t** осуществлён по однотипной схеме взаимодействием соответствующих первичных аминов с 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислотой (**3а**) в кипящем этаноле (т. е. в условиях, исключающих возможность декарбоксилирования).

Строение полученных соединений подтверждено спектрами ЯМР <sup>1</sup>H, позволяющими достаточно надёжно определить наличие всех протон-содержащих функциональных групп (табл. 2). Открытым остается лишь вопрос о пространственном строении кислот **6е, f** и **6о, р**, в синтезе которых использованы оптически активные 1-арилэтиламины.

Мы попытались однозначно решить эту задачу с помощью РСА. Первоначально была исследована 4-(1-фенилэтиламино)замещённая хиолин-3-карбоновая кислота **6f**, полученная на основе 1-фенилэтиламина R-конфигурации (см. рисунок, табл. 3 и 4). В результате установлено, что благодаря образованию двух сильных внутримолекулярных водородных связей N(2)–H(2N)···O(2) (H···1.81 Å, N–H···O 146°) и O(3)–H(3O)···O(1) (H···O 1.43 Å, O–H···O 148°), хиолоновый бицикл, атом N(2), карбонильная и карбоксильная группы этого соединения лежат в одной плоскости с точностью 0.02 Å. По причине образования указанных водородных связей происходит заметное перераспределение электронной плотности в хиолоновом фрагменте, о чём свидетельствует удлинение связей O(1)–C(9) 1.273(1) и O(2)–C(10) 1.234(2) Å по сравнению с их средним значением [6] 1.210 Å, связи C(7)–C(8) 1.410(2) (среднее значение 1.326), а также укорочение связей O(3)–C(10) 1.316(1) (1.362) и C(8)–C(9) 1.420(2) Å (1.455 Å). Заместитель при аминогруппе находится в *син*-перипланарной конформации относительно связи C(6)–C(7) (торсионный угол C(11)–N(2)–C(7)–C(6) –19.7(2)°) и развернут таким образом, что метильная группа имеет *ас*-ориентацию относительно связи C(7)–N(2) (торсионный угол C(7)–N(2)–C(11)–C(12) –143.0(2)°), а фенильный заместитель практически перпендикулярен связи C(7)–N(2) и несколько развернут относительно связи N(2)–C(11) (торсионные углы C(7)–N(2)–C(11)–C(13) 94.6(2)° и N(2)–C(11)–C(13)–C(14) 10.7(2)°). Такое положение заместителя аминогруппы приводит к возникновению сильного отталкивания между ним и атомами ароматического цикла хиолонового фрагмента (укоро-

ченые контакты Н(5)...С(11) 2.46 (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [7] 2.87), Н(5)...Н(11) 2.07 (2.34), Н(5)...С(13) 2.42 (2.87), Н(11)...С(5) 2.65 Å (2.87 Å)). Можно предположить, что стерическое напряжение частично компенсируется некоторым разуплощением ароматического цикла хинолонового фрагмента (торсионный угол С(2)–С(1)–С(6)–С(5) 4.1(2)°, искажением торсионных углов С(5)–С(6)–С(7)–N(2) –6.1(2)° и С(6)–С(7)–С(8)–С(9) 4.0(2)°, а также незначительной пирамидализацией атома азота аминогруппы (сумма валентных углов, центрированных на атоме N(2), составляет 358.7°). Ранее было показано [8], что бензольное кольцо является конформационно гибким и может деформироваться под влиянием внешних воздействий, например, стерического напряжения. Не исключено, что по этой причине в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н 3,4-диметоксибензил- (**6m**) и пиперонил- (**6o**) замещённых производных сигналы протонов Н-5' и Н-6' бензильных фрагментов вместо проявления двумя теоретическими дублетами вырождаются в один синглет интенсивностью 2Н (табл. 2).



Строение молекулы кислоты **6f** с нумерацией атомов

Длины связей (*l*) в структуре кислоты бf

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
O(1)–C(9)	1.273(1)	O(2)–C(10)	1.234(2)
O(3)–C(10)	1.316(1)	N(1)–C(9)	1.343(2)
N(1)–C(1)	1.380(2)	N(2)–C(7)	1.338(2)
N(2)–C(11)	1.457(2)	C(1)–C(6)	1.396(2)
C(1)–C(2)	1.401(2)	C(2)–C(3)	1.355(2)
C(3)–C(4)	1.381(2)	C(4)–C(5)	1.378(2)
C(5)–C(6)	1.402(2)	C(6)–C(7)	1.462(2)
C(7)–C(8)	1.410(2)	C(8)–C(9)	1.420(2)
C(8)–C(10)	1.472(2)	C(11)–C(13)	1.511(2)
C(11)–C(12)	1.531(2)	C(13)–C(14)	1.360(2)
C(13)–C(18)	1.373(2)	C(14)–C(15)	1.410(2)
C(15)–C(16)	1.350(2)	C(16)–C(17)	1.349(2)
C(17)–C(18)	1.383(2)		

Т а б л и ц а 4

Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре кислоты бf

Валентный угол	$\omega$ , град.	Валентный угол	$\omega$ , град.
C(9)–N(1)–C(1)	123.8(1)	C(7)–N(2)–C(11)	133.3(1)
N(1)–C(1)–C(6)	120.2(1)	N(1)–C(1)–C(2)	118.4(1)
C(6)–C(1)–C(2)	121.4(1)	C(3)–C(2)–C(1)	119.8(2)
C(2)–C(3)–C(4)	120.7(2)	C(5)–C(4)–C(3)	119.6(2)
C(4)–C(5)–C(6)	122.0(2)	C(1)–C(6)–C(5)	116.5(1)
C(1)–C(6)–C(7)	118.2(1)	C(5)–C(6)–C(7)	125.3(1)
N(2)–C(7)–C(8)	118.2(1)	N(2)–C(7)–C(6)	123.5(1)
C(8)–C(7)–C(6)	118.4(1)	C(7)–C(8)–C(9)	120.6(1)
C(7)–C(8)–C(10)	122.5(1)	C(9)–C(8)–C(10)	116.9(1)
O(1)–C(9)–N(1)	117.4(1)	O(1)–C(9)–C(8)	123.9(1)
N(1)–C(9)–C(8)	118.7(1)	O(2)–C(10)–O(3)	119.6(1)
O(2)–C(10)–C(8)	123.7(1)	O(3)–C(10)–C(8)	116.8(1)
N(2)–C(11)–C(13)	114.4(1)	N(2)–C(11)–C(12)	106.2(1)
C(13)–C(11)–C(12)	110.7(1)	C(14)–C(13)–C(18)	117.5(1)
C(14)–C(13)–C(11)	123.2(1)	C(18)–C(13)–C(11)	119.4(1)
C(13)–C(14)–C(15)	120.8(2)	C(16)–C(15)–C(14)	120.0(2)
C(17)–C(16)–C(15)	119.8(2)	C(16)–C(17)–C(18)	120.1(2)
C(13)–C(18)–C(17)	121.7(2)		

В исследуемом образце обнаружена серия укороченных контактов:  
 Н(2)···Н(1N) 2.23 (2.34), Н(12a)···Н(2N) 2.24 (2.34), Н(12b)···С(18) 2.78  
 1696

(2.87) и H(14)···N(2) 2.51 Å (2.67 Å).

В кристалле молекулы кислоты **6f** образуют стопки вдоль кристаллографического направления (1 0 0), в которых расстояние между ароматическим циклом хинолонового фрагмента и  $\pi$ -системой карбонильной и карбоксильной групп соседних молекул составляет 3.37 Å, что позволяет предположить существование стэкинг-взаимодействия между ними. Молекулы соседних стопок связаны межмолекулярными водородными связями N(1)–H(1N)···O(2)' [(-x, 0.5+y, 1-z) H···O 2.15 Å, N–H···O 148°] и C(16)–H(16)···C(9)' [(x, y, 1+z) H··· $\pi$  2.84 Å, C–H··· $\pi$  152°].

Абсолютно идентичные кристаллографические параметры найдены и для оптического антипода кислоты **6f**, т. е. 4-(1-фенилэтиламино)-замещённой хинолин-3-карбоновой кислоты **6e**, полученной на основе всё того же 1-фенилэтиламина, но уже *S*-конфигурации. Тем не менее, ни в одном из этих примеров надёжно определить конфигурацию хирального центра, к сожалению, так и не удалось. На основании полученных данных можно лишь утверждать, что каждый из исследованных кристаллов действительно содержит только один из энантиомеров, поскольку оба вещества кристаллизуются в нецентросимметричной пространственной группе  $P2_1$ . Как известно, истинная конфигурация хирального центра определяется по параметру Флэка. При этом считается, что абсолютная конфигурация найдена верно, если параметр Флэка равен 0 и требует инвертирования, если этот параметр равен 1 [9, 10]. Однако кристаллы кислот **6f** и **6e** вследствие отсутствия в составе молекул "тяжелых" атомов не проявили аномального рассеяния рентгеновских лучей, позволяющего корректно рассчитать параметр Флэка. Для данных соединений значение этого параметра составляет -0.4(6), что является бессмысленной величиной.

С аналогичной ситуацией мы уже сталкивались при попытке определить с помощью РСА абсолютную конфигурацию 1-фенилэтиламидов 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [11]. Тогда удалось убедительно доказать [12], что при амидировании этиловых эфиров соответствующих хинолин-3-карбоновых кислот оптически чистыми 1-фенилэтиламинами ни рацемизация, ни обращение конфигурации не наблюдаются. Другими словами, ещё раз было экспериментально подтверждено давно известное свойство 1-арилэтиламинов проявлять высокую степень оптической устойчивости в не затрагивающих асимметрические центры реакций [13]. Опираясь на эти данные, а также принимая во внимание одинаковые температуры плавления, совершенно идентичные спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и, кроме того, одни и те же значения удельного вращения, различающиеся только знаками (этот факт уже сам по себе служит достаточно надёжным доказательством оптической чистоты исследуемых соединений [13]), можем говорить о том, что кислоты **6e** и **6f**, равно как и другая пара энантиомеров **6o** и **6p**, сохраняют конфигурацию исходных 1-арилэтиламинов.

Проведённую нами химическую модификацию бензильного фрагмента кислоты **1** условно можно разделить на три отдельных направления. Первые два затронули по отдельности, соответственно, метиленовое звено



или фенильное ядро, третье – обе эти группировки одновременно. Фармакологические испытания показали, что удаление метиленового мостика, разделяющего вторичную аминогруппу и ароматическое кольцо (4-N-фенилзамещённая кислота **6a**), по влиянию на анальгетические свойства равносильно рассмотренному выше декарбоксилированию, т. е. тоже приводит к спаду активности примерно в три раза (табл. 1). Замену метиленовой группы этиленовой и, особенно, пропиленовой цепочками также следует признать неудачной. Если с переходом к 2-фенилэтильному производному **6b** обезболивающий эффект хотя и снижается вдвое, но все же остается на уровне диклофенака, то в случае 3-фенилпропилзамещённой кислоты **6c** он утрачивается практически полностью.

К не совсем обычным результатам привело метилирование метиленового звена кислоты **1**. В результате такой трансформации в молекуле появляется один асимметрический атом углерода, следовательно, конечный продукт может представлять собой рацемическую смесь **6d**, либо один из энантиомеров с *S*- или *R*-конфигурацией хирального центра (**6e** или **6f** соответственно). В зависимости от пространственного строения биологической мишени и ряда других факторов энантиомеры могут проявлять как одинаковые фармакологические свойства, так и сильно различающиеся вплоть до совершенно противоположных. Отсюда вполне логичным представляется обычно наблюдаемое на практике сохранение активности рацематом на прежнем уровне в первом случае и существенный её спад или даже полная утрата во втором. В этой связи достаточно высокая анальгетическая активность рацемической 1-фенилэтилзамещённой хинолин-3-карбоновой кислоты **6d** на фоне абсолютно инертных в биологическом отношении оптически чистых энантиомеров **6e** и **6f** выглядит несколько неожиданной. Тестируемые вещества нерастворимы в воде и вводились подопытным животным в виде водных суспензий, поэтому не исключено, что причина обнаруженного эффекта кроется в различиях кристаллических форм. Предпосылки к такому предположению есть. Например, в отличие от оптических антиподов **6e** и **6f**, рацемическая кислота **6d** заведомо не может кристаллизоваться в нецентросимметричной пространственной группе. Однако окончательный вывод на этот счёт можно будет сделать только после специальных дополнительных исследований. Сейчас же лишь отметим, что примеров значительного влияния кристаллического строения лекарственных препаратов на оказываемое ими фармакологическое действие к настоящему времени накопилось настолько много, что полиморфизм фармацевтически важных субстанций перерос из просто забавного феномена природы в весьма серьезную проблематику, активно изучаемую и дискутируемую в широких научных и промышленных кругах [14].

Второе направление химической модификации лидирующей структуры представлено 4-бензиламино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновыми кислотами **6g–n**, содержащими заместители в ароматическом кольце бензильного фрагмента. К сожалению, во всех рассмотренных нами примерах независимо от природы введенных заместителей и их положения в ядре, наблюдается устойчивая тенденция к снижению обезболивающих свойств (табл. 1). Пожалуй, единственным заслуживающим внимания соединением из этой группы является 2-хлор-

бензильное производное **6h**, которое лишь немного уступает в специфической активности кеторолаку.

И, наконец, третий путь модификации 4-N-бензильного заместителя кислоты **1**, предполагающий внесение изменений одновременно в метиленовое звено и ароматическое ядро, представлен всего двумя соединениями – оптически активными 4-[1-(4-метоксифенил)-этиламино]-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновыми кислотами **6o** и **6p**. Здесь уже чётко прослеживается влияние на силу анальгетического эффекта пространственной конфигурации асимметрического атома углерода: *S*-энантиомер **6o** гораздо активнее своего *R*-антипода **6p**. Интересно также отметить и тот факт, что введенные по отдельности метильная группа в метиленовое звено (кислота **6e**) или 4-метоксильная – в ароматическое кольцо (кислота **6l**) приводят к полной потере анальгетических свойств. Однако влияние тех же заместителей, но введенных одновременно, уже не столь категорично. В частности, активность кислоты **6o** сохраняется на уровне одного из наиболее мощных ненаркотических анальгетиков кеторолака.

Таким образом, по результатам проведенных нами исследований можно сделать вывод о том, что в структуре 4-бензиламино-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот ключевую роль в процессе связывания с рецепторами, бесспорно, играет карбоксильная группа. Ещё одним важным структурным фрагментом, обеспечивающим более тесное взаимодействие с биологической мишенью, является бензильная группа. В то же время, роль 1-N-алкильных заместителей не так однозначна и требует более тщательного исследования. Значение бензольной части хинолонового ядра, а также вторичной аминогруппы в положении 4 пока и вовсе остаётся неясным.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Значения удельного вращения кислот **6e, f, o, p** определены на поляриметре Polamat A. В их синтезе использованы коммерческие *S*(–)- и *R*(+)-1-фенил- и 1-(4-метоксифенил)этиламины фирмы Fluka с оптической чистотой не менее 99.5 и 99.0% соответственно. Анальгетическая активность полученных 4-N-R-2-оксо-1,2-дигидрохиолинов изучена на стандартной модели раздражения электрическим током слизистой оболочки прямой кишки [15], детально описанной нами ранее [2].

**4-Бензиламино-1Н-хиолин-2-он (2).** Раствор 2.94 г (0.01 моль) 4-бензиламино-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**1**) в 10 мл ДМФА кипятят 30 мин. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют холодной водой. Выделившийся осадок соединения **2** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Смешанная проба с образцом 4-бензиламинохиолин-2-она, полученным реакцией 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты с бензиламином в ДМФА [5], не даёт депрессии температуры плавления. Их спектры ЯМР  $^1\text{H}$  идентичны.

**4-N-R-2-Оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновые кислоты и их этиловые эфиры 4–6** (общая методика). К раствору 0.01 моль соответствующей 1R-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты или ее этилового эфира **3a–d** в 20 мл этанола прибавляют 0.011 моль соответствующего амина, 1.4 мл (0.01 моль) триэтиламина и кипятят 2–3 ч. Охлаждают. Образовавшиеся 4-N-R-

замещённые хиолин-3-карбоновые кислоты **5** или **6a-p** отфильтровывают, промывают водой, затем этанолом, сушат. При выделении этиловых эфиров **4a,b** реакционную смесь разбавляют холодной водой, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат.

**Рентгеноструктурное исследование.** Кристаллы кислоты **6f** моноклинные (этанол), при 20 °C:  $a = 5.2967(5)$ ,  $b = 12.564(1)$ ,  $c = 11.273(1)$  Å,  $\beta = 92.806(8)^\circ$ ,  $V = 749.2(1)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 308.33$ ,  $Z = 2$ , пространственная группа  $P2_1$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.367$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.094$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 324$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 8525 отражений (4057 независимых,  $R_{\text{int}} = 0.026$ ) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK $\alpha$  излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}} = 60^\circ$ ).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ *SHELXTL* [16]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены в изотропном приближении. Структура уточнена по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до  $wR_2 = 0.042$  по 4001 отражению ( $R_1 = 0.028$  по 2013 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.716$ ). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент CCDC 756717. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Л. А. Гриневиц, А. А. Ткач, О. В. Горохова, В. Н. Кравченко, Г. Сим, *XTC*, 1681 (2010).
2. И. В. Украинец, А. А. Давиденко, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, *XTC*, 706 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 559 (2010)].
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая волна: издатель Умеренков, Москва, 2009, с. 162.
4. *The Merck Index on CD-ROM. Version 12:3*, Merck & Co Inc, Whitehouse station, NJ, USA, 2000. – Published on CD-ROM by Chapman & Hall/CRC.
5. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, С. В. Слободзян, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, *XTC*, 1362 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1158 (2005)].
6. Н.-В. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
7. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
8. O. V. Shishkin, K. Yu. Pichugin, L. Gorb, J. Leszczynski, *J. Mol. Struct.*, **616**, 159 (2002).
9. H. D. Flack, *Acta Crystallogr.*, **A39**, 876 (1983).
10. H. D. Flack, D. Schwarzenbach, *Acta Crystallogr.*, **A44**, 499 (1988).
11. И. В. Украинец, С. Г. Таран, Н. В. Лиханова, В. Б. Рыбаков, О. В. Горохова, Джарадат Нидаль Амин, *XTC*, 55 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 49 (2000)].
12. И. В. Украинец, С. Г. Таран, Н. В. Лиханова, Джарадат Нидаль Амин, О. В. Шишкин, *XTC*, 64 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 56 (2000)].

13. В. М. Потапов, *Стереохимия*, Химия, Москва, 1988.
14. Дж. Бернштейн, *Полиморфизм молекулярных кристаллов*, Наука, Москва, 2007.
15. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, ППП "Типография "Наука", Москва, 2000, с. 41.
16. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

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

*Поступило 28.10.2009*

<sup>a</sup>*Институт химических технологий  
восточно-украинского национального университета  
им. Владимира Даля, Рубежное 93003, Украина  
e-mail: mospanov@rune.lg.ua*

<sup>b</sup>*Винницкий национальный медицинский университет  
им. Н. И. Пирогова, Винница 21018, Украина  
e-mail: altusel@mail.ru*

<sup>b</sup>*НТК "Институт монокристаллов"  
НАН Украины, Харьков 61001, Украина  
e-mail: sveta@xray.isc.kharkov.com*

---