

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

# СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3-(3-ЦИКЛОАЛКИЛКАРБАМОИЛ-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО- 1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-1-ИЛ)ПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ НИТРИЛОВ

И.В.Украинец, О.В.Горохова, К.В.Андреева

Национальный фармацевтический университет  
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv@kharkov.ua

*Ключевые слова:* амиды; 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолины; гетарилпропановые кислоты; гидролиз; синтез; анальгетическая активность; диуретическое действие

*Руководствуясь общепризнанной в современной медицинской химии методологией химической модификации положительно проявивших себя в фармакологическом отношении веществ, мы предложили препаративные методы получения и осуществления синтеза серии новых 3-(3-циклоалкилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-1-ил)пропановых кислот и их нитрилов. При этом рассмотрены альтернативные варианты синтеза как промежуточных циклоалкиламидов 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, так и конечных хинолинилпропановых кислот. Показано, что в первом случае выбор того или иного метода определяется физическими характеристиками амина. Так, амидирование этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты легкокопьящими циклоалкиламидами целесообразно проводить избытком амина в кипящем спирте, тогда как с высококипящими или кристаллическими аминами более предпочтительным является термолиз эквимольных количеств реагентов. Трансформацию полученных хинолинил-пропионитрилов в соответствующие хинолинилпропановые кислоты без деструкции циклоалкиламидных фрагментов можно осуществить длительным нагреванием в смеси хлористоводородной и уксусной кислот с низким содержанием воды. Но как показали проведенные нами эксперименты, для указанного превращения вполне подходит более доступный и простой в исполнении щелочной гидролиз. Нежелательное разрушение циклоалкиламидных группировок при этом происходит настолько в незначительной степени, что им можно пренебречь. Обсуждаются особенности спектров ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений, позволяющие легко контролировать протекание как побочных, так и запланированных реакций. С использованием стандартных скрининговых моделей изучены анальгетические и диуретические свойства всех полученных веществ. Установлено, что переход от 3-(3-*R*-карбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-1-ил)пропановых кислот и нитрилов с алкильными заместителями в амидных фрагментах к их циклическим аналогам с тем же количеством атомов углерода не приводит к усилению биологической активности и поэтому нецелесообразен.*

## **SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 3-(3-CYCLOALKYL CARBAMOYL-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-1-YL)PROPANOIC ACIDS AND THEIR NITRILES**

**I.V.Ukrainets, O.V.Gorokhova, X.V.Andreeva**

**Key words:** amides; 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolines; hetarylpropanoic acids; hydrolysis; synthesis; analgesic activity; diuretic action

*Based on the generally recognized in modern medical chemistry methodology of the chemical modification of substances, which are promising in the pharmacological respect, the preparative methods for their obtaining have been suggested and the synthesis of a series of new 3-(3-cycloalkylcarbamoyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-1-yl)propanoic acids and their nitriles has been carried out. At the same time the alternatives of the synthesis of both intermediate cycloalkylamides of 4-hydroxy-2-oxo-1-(2-cyanoethyl)-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid and final quinolinylpropanoic acids are considered. It has been demonstrated that in the first case the choice of one or another method is determined by the physical characteristics of amine. So, it is expedient to perform amidation of ethyl 1-(2-cyanoethyl)-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylate with low boiling cycloalkylamines by the excess of amine in boiling alcohol, whereas with high boiling or crystalline amines thermolysis of equimolar amounts of reagents is more preferable. Transformation of quinolinylpropionitriles obtained into the corresponding quinolinylpropanoic acids without destruction of cycloalkylamide moieties can be performed by long-term heating in the mixture of hydrochloric and acetic acids with the low content of water. However, as the experiments carried out show, alkaline hydrolysis being more available and simple in its performance is suitable for the given transformation. Thus, undesirable destruction of cycloalkylamide groupings occurs to only a small extent, and it can be neglected. The peculiarities of NMR <sup>1</sup>H spectra of the compounds synthesized allowing to control easily the course of both side and planned reactions are discussed. Using standard screening models the analgesic and diuretic properties of all substances obtained have been studied. It has been found that transfer from 3-(3-*R*-carbamoyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-1-yl)propanoic acids and nitriles with alkyl substituents in the amide moieties to their cyclic analogues with the same number of carbon atoms does not lead to increase in the biological activity, and therefore, it is unpractical.*

**СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3-(3-ЦИКЛОАЛКІЛКАРБАМОІЛ-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХІНОЛІН-1-ІЛ)ПРОПАНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ НІТРИЛІВ****І.В.Українець, О.В.Горохова, К.В.Андреева****Ключові слова:** амідів; 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін; гетарілпропанові кислоти; гідроліз; синтез; анальгетична активність; діуретична дія

Керуючись загальною визначеною у сучасній медичній хімії методологією хімічної модифікації речовин, що позитивно виявили себе у фармакологічному відношенні, запропоновані препаративні методи одержання та здійснено синтез серії нових 3-(3-циклоалкілкарбамоіл-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-1-іл)пропанових кислот та їх нітрилів. При цьому розглянуті альтернативні варіанти синтезу як проміжних циклоалкіламідів 4-гідрокси-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбонкової кислоти, так і кінцевих хінолінілпропанових кислот. Показано, що в першому випадку вибір того чи іншого методу визначається фізичними характеристиками аміну. Так, амідування етилового естеру 4-гідрокси-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбонкової кислоти легкокиплячими циклоалкіламінами доцільно проводити надлишком аміну в киплячому спирті, тоді як з висококиплячими чи кристалічними амінами кращим є термоліз еквімолярних кількостей реагентів. Трансформацію одержаних хінолінілпропіонітрилів у відповідні хінолінілпропанові кислоти без деструкції циклоалкіламідних фрагментів можна здійснити тривалим нагріванням в суміші хлористоводневої та оцтової кислот з низьким вмістом води. Але як показали проведені нами експерименти, для означеного перетворення цілком підходить більш доступний і простий у виконанні лужний гідроліз. Небажане розкладання циклоалкіламідних угруповань при цьому відбувається настільки в незначній мірі, що ним можна знехтувати. Обговорені особливості спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  синтезованих сполук, які дозволяють легко контролювати перебіг як побічних, так і запланованих реакцій. З використанням стандартних скринінгових моделей вивчені анальгетичні та діуретичні властивості всіх одержаних речовин. Встановлено, що перехід від 3-(3-*R*-карбамоіл-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-1-іл)пропанових кислот та нітрилів з алкільними замісниками в амідних фрагментах до їх циклічних аналогів з тією ж кількістю атомів вуглецю не призводить до посилення біологічної активності і тому недоцільний.

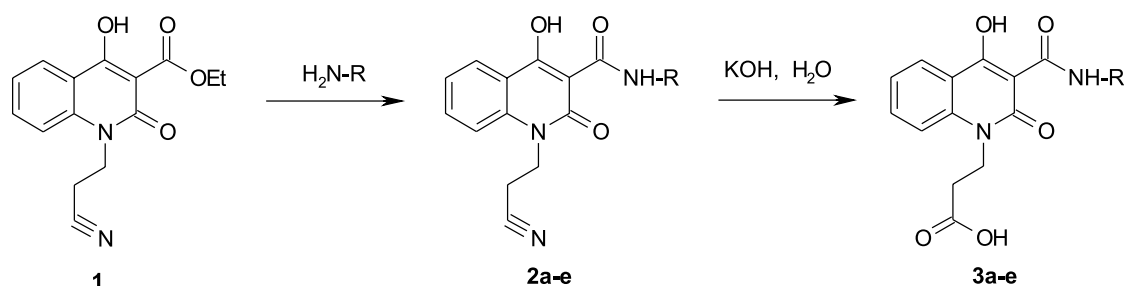
В настоящее время многочисленные методы химической модификации проявивших себя в той или иной области науки и техники структур составляют один из наиболее простых в исполнении и при этом весьма продуктивных вариантов оптимизации их различных свойств, в том числе и фармакологических [1-2]. Поэтому и не удивительно, что в современной медицинской химии эта методология приобрела заслуженное признание и широкое распространение [3-10].

При изучении методов получения, пространственного строения и биологических свойств 3-(3-алкилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинил-1-ил)пропановых кислот и их нитрилов было найдено, что соединения этого химического класса представляют интерес как потенциально высокоактивные анальгетики и диуретики [11]. Логичным продолжением этого исследования является переход к 3-циклоалкилкарбамоильным производным, которым и посвящено данное сообщение. Предпосылкой для выбора в качестве объектов исследования именно 3-(3-циклоалкилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинил-1-ил)пропановых кислот и их нитрилов послужило не только обычное для работ такого рода стремление выявить важные для последующих изысканий структурно-биологические закономерности в изучаемом ряду веществ, но и весьма показательный пример существенного усиления диуретических свойств, обнаруженное ранее при переходе от алкиламидов пирролохинолинкарбонной кислоты с открытыми алкильными цепями к их циклическим аналогам [12].

Синтез целевых соединений осуществлен на основе легкодоступного этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохино-

лин-3-карбонной кислоты (**1**). Его трансформацию в циклоалкиламидамы **2a-e** можно достаточно легко осуществить обычным амидированием небольшим избытком соответствующего амина в кипящем этаноле (схема). Тем не менее, в случае высококипящих или кристаллических циклоалкиламинов гораздо целесообразнее использовать термоліз еквімолярних количеств эфира и амина без растворителя. Такая несложная операция сохраняет высокие выходы конечных продуктов и при этом позволяет не только снизить расход аминов и растворителя, но и значительно (с нескольких часов до 3-5 мин) сократить продолжительность реакции.

Последующее превращение нитрилов **2a-e** в соответствующие 3-(3-циклоалкилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинил-1-ил)пропановые кислоты (**3a-e**) также можно провести различными путями. Для этого, например, вполне подходит описанное нами ранее нагревание в смеси хлористоводородной и уксусной кислот с низким содержанием воды [13]. Метод хоть и продолжителен во времени, но позволяет сохранить циклоалкиламидные фрагменты практически без деструкции (судя по данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$  очищенных продуктов). Впрочем, как показали наши эксперименты, при тривиальном и более доступном щелочном гидролизе нитрилов **2a-e** до кислот **3a-e** нежелательное частичное разрушение циклоалкиламидных группировок если и происходит, то настолько в незначительной степени, что им можно пренебречь. Примесь 3-(4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-1-ил)пропановой кислоты, свидетельствующая о данном побочном процессе [12], в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных таким путем технических хинолинилпропа-



**2, 3:** **a** R = *cyclo*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>; **b** R = *cyclo*-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>; **c** R = *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; **d** R = *cyclo*-C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>; **e** R = адамантан-1-ил

Схема

новых кислот **3a-e** обнаруживается лишь в виде следов.

Все синтезированные нами нитрилы **2a-e** и кислоты **3a-e** представляют собой белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества с узкими интервалами температур плавления (табл. 1). При комнатной температуре хорошо растворимые в ДМСО и ДМФА, при нагревании – в спиртах, практически нерастворимые в воде. Для подтверждения их строения использована спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2). Переход от нитрилов **2a-e** к соответствующим кислотам **3a-e** на протонных спектрах отражается не только закономерным появлением в слабом поле уширенного синглета, обусловленного протоном карбоксильной группы. Заметные изменения претерпевает и «ароматическая» область спектра. Так, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H хинолинилпропионитрилов **2a-e** из-за сильной магнитной анизотропии со стороны близлежащей группы C≡N сигнал протона Н-8 претерпевает заметный парамагнитный сдвиг, в результате чего ароматические протоны Н-7 и Н-8 проявляются одним общим узким мультиплетом с интегральной интенсивностью 2H (рис. и табл. 2). Дезэкранирующий эффект карбоксильной группы оказался не столь существенным и в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H хинолинилпропановых кислот **3a-e**; аро-

матические протоны дают уже классическую для спиновой системы AMPX картину, состоящую из хорошо разрешенных сигналов: двух дублетов и двух триплетов интенсивностью 1H каждый (рис. и табл. 2).

Анальгетическую активность хинолинилпропионитрилов **2a-e** и хинолинилпропановых кислот **3a-e** изучали на стандартной модели «уксуснокислых корчей» [14]. Первичный скрининг проведен на белых мышах весом 18-23 г. Все исследуемые вещества вводили в дозе 5 мг/кг перорально в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80. В качестве референс-препарата использован Метамизол натрия [15] в его средней эффективной дозе (55 мг/кг). Сравнительный анализ полученных экспериментальных данных (табл. 3) с результатами изучения 3-(3-алкилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинил-1-ил)пропановых кислот и их нитрилов [11] показывает, что переход к 3-циклоалкилкарбамоильным производным **2a-e** и **3a-e** на обезболивающих свойствах практически не отражается – способность циклических аналогов угнетать «уксуснокислые корчи» остается на уровне амидов с тем же количеством атомов углерода в амидных фрагментах, только с открытыми алкильными цепями нормального строения. При

Таблица 1

Характеристики нитрилов **2a-e** и кислот **3a-e**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход по методу, %
		С	Н	Н		
2a	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	64.53 / 64.64	4.98 / 5.09	14.22 / 14.13	149-151	А: 82
2b	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	66.37 / 66.45	5.95 / 5.89	12.84 / 12.91	145-147	А: 84
2c	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	67.31 / 67.24	6.33 / 6.24	12.30 / 12.38	140-142	А: 86; Б: 91
2d	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	68.06 / 67.97	6.48 / 6.56	11.97 / 11.89	136-138	Б: 93
2e	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	70.65 / 70.57	6.53 / 6.44	10.62 / 10.73	287-289	Б: 97
3a	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	60.68 / 60.76	5.16 / 5.10	8.77 / 8.86	223-225	А: 83; Б: 88
3b	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	62.70 / 62.78	5.76 / 5.85	8.03 / 8.13	204-206	Б: 85
3c	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	63.74 / 63.68	6.27 / 6.19	7.75 / 7.82	199-201	Б: 90
3d	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	64.58 / 64.50	6.43 / 6.50	7.45 / 7.52	191-193	Б: 87
3e	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	67.21 / 67.30	6.29 / 6.38	6.74 / 6.82	> 320	Б: 89

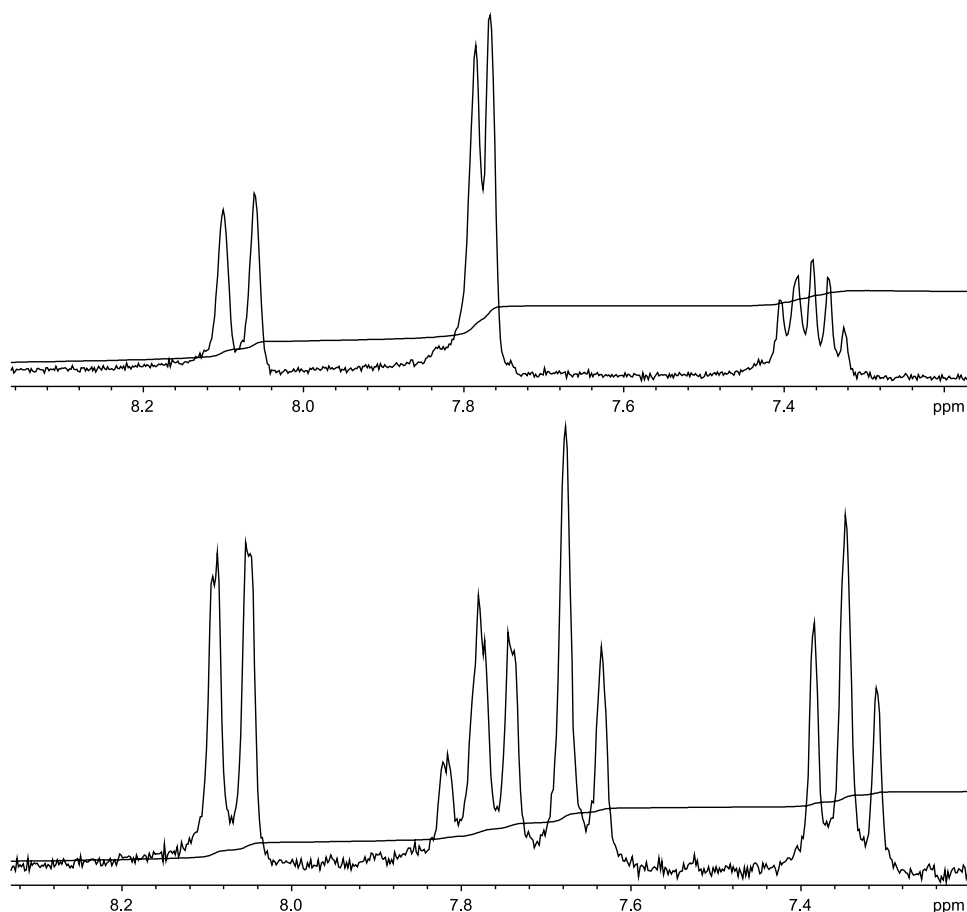


Рис. Фрагменты спектров ЯМР  $^1\text{H}$  (сигналы ароматических протонов) циклогексилкарбамоилзамещенных хинолинилпропонирила **2c** (вверху) и хинолинилпропановой кислоты **3c** (внизу).

этом нитрилы **2a-e** оказались заметно активнее кислот **3a-e**, проявляя анальгетический эффект на уровне Метамизола натрия в значительно более низких дозах.

Диуретические свойства синтезированных соединений изучены на белых беспородных крысах по общепринятой методике [16] и в сравнении с Гидрохлортиазидом [15]. Представленные в табл. 3 данные свидетельствуют о том, что пероральное введение тестируемых веществ в дозе 10 мг/кг ( $\text{ED}_{50}$  одного из наиболее активных диуретиков хинолонового ряда [17]) вызывает у подопытных животных мочеотделение умеренной силы. Интересно, что по сравнению с 3-алкилкарбамоильными производными более мощный диуретический эффект наблюдается только лишь у циклопропиламидов **2a** и **3a** (табл. 3). В остальных случаях циклоалкиламиды начинают уступать в активности своим ациклическим аналогам независимо от того, какой заместитель находится при атоме азота хинолонового ядра.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-400 (рабочая частота 400 МГц) в растворе  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выпол-

нен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. Исходный этиловый эфир 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) получен конденсацией 3-фениламинопропонирила с триэтил-метантрикарбоксилатом по известной методике [18].

**Циклогексиламид 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (2c). Метод А.** К раствору 2,86 г (0,01 Моль) этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) в 15 мл этилового спирта прибавляют 1,26 мл (0,011 Моль) циклогексиламина и кипятят с обратным холодильником 5 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 100 мл холодной воды и подкисляют  $\text{HCl}$  до pH 4. Выделившийся осадок амида **2c** отфильтровывают, промывают холодной водой, высушивают. Кристаллизуют из этанола.

Амиды **2a,b** (табл. 1) получены аналогично.

**Метод Б.** Смесь 2,86 г (0,01 Моль) этилового эфира 4-гидрокси-2-оксо-1-(2-цианоэтил)-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**1**) и 1,14 мл (0,01 Моль) циклогексиламина выдерживают на металлической бане при  $130^\circ\text{C}$  в течение 3-5 мин.

Таблиця 2

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H хинолинилпропионитрилов **2a-e** и кислот **3a-e**

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)*								
	4-OH (1H, с)	NH-R (1H)	H Ar				1-NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		R
			H-5 (1H, д)	H-7 (1H, т)	H-8 (1H, д)	H-6 (1H, т)	NCH <sub>2</sub> (2H, т)	NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> (2H, т)	
2a	17.42	10.15, д (J = 3.8)	8.10 (J = 8.0)	7.82-7.75 (2H, м)		7.38 (J = 6.8)	4.51 (J = 7.1)	См. R	2.96-2.85 (3H, м, CH <sub>2</sub> C≡N + CH циклопропана); 0.84-0.75 (2H, м, CH <sub>2</sub> циклопропана); 0.67-0.58 (2H, м, CH <sub>2</sub> циклопропана)
2b	17.54	10.26, д (J = 7.4)	8.06 (J = 8.1)	7.81-7.75 (2H, м)		7.31 (J = 6.8)	4.52 (J = 7.2)	2.88 (J = 7.2)	4.37-4.26 (1H, м, CH); 2.03-1.38 (8H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> циклопентана)
2c	17.57	10.30, д (J = 7.9)	8.08 (J = 8.1)	7.80-7.76 (2H, м)		7.32 (J = 6.6)	4.48 (J = 7.2)	2.87 (J = 7.2)	3.90-3.78 (1H, м, CH); 1.93-1.21 (10H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> циклогексана)
2d	17.55	10.29, д (J = 7.8)	8.08 (J = 8.0)	7.80-7.75 (2H, м)		7.37 (J = 6.6)	4.51 (J = 7.0)	2.92 (J = 7.0)	4.11-3.96 (1H, м, CH); 1.95-1.44 (12H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> циклогептана)
2e	17.63	10.27, с	8.10 (J = 7.9)	7.82-7.75 (2H, м)		7.37 (J = 6.6)	4.53 (J = 7.0)	2.91 (J = 7.0)	2.07 (9H, с, γ-Н-узловые + β-Н-мостиковые адамантана); 1.66 (6H, с, δ-Н-мостиковые адамантана)
3a	17.30	10.21, д (J = 3.7)	8.05 (J = 8.0)	7.77 (J = 7.8)	7.63 (J = 8.5)	7.33 (J = 7.5)	4.40 (J = 7.8)	См. R	2.98-2.83 (3H, м, CH <sub>2</sub> C≡N + CH циклопропана); 0.85-0.72 (2H, м, CH <sub>2</sub> циклопропана); 0.69-0.56 (2H, м, CH <sub>2</sub> циклопропана)
3b	17.41	10.34, д (J = 7.3)	8.08 (J = 8.0)	7.78 (J = 7.8)	7.62 (J = 8.4)	7.35 (J = 7.5)	4.43 (J = 7.8)	2.57 (J = 7.8)	3.49-3.37 (1H, м, CH); 2.02-1.39 (8H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> циклопентана)
3c	17.48	10.33, д (J = 7.8)	8.07 (J = 8.1)	7.78 (J = 7.7)	7.65 (J = 8.6)	7.34 (J = 7.5)	4.43 (J = 7.7)	2.56 (J = 7.7)	3.91-3.76 (1H, м, CH); 1.92-1.15 (10H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> циклогексана)
3d	17.46	10.30, д (J = 7.7)	8.08 (J = 8.0)	7.78 (J = 7.8)	7.65 (J = 8.5)	7.34 (J = 7.6)	4.42 (J = 7.8)	2.57 (J = 7.8)	4.08-3.95 (1H, м, CH); 1.91-1.18 (12H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> циклогептана)
3e	17.52	10.25, с	8.06 (J = 8.0)	7.77 (J = 7.8)	7.64 (J = 8.5)	7.33 (J = 7.5)	4.42 (J = 7.7)	2.57 (J = 7.7)	2.09 (9H, с, γ-Н-узловые + β-Н-мостиковые адамантана); 1.63 (6H, с, δ-Н-мостиковые адамантана)

\* Сигналы протонов COOH-групп кислот **3a-e** имеют вид уширенных синглетов интенсивностью 1H в области 12.43-12.07 м.д.

Таблиця 3

Биологические свойства нитрилов **2a-e** и кислот **3a-e**

Соединение	R	Анальгетическая активность (уменьшение количества «уксуснокислых корчей», %)	Диуретическая активность (усиление мочеотделения по сравнению с контролем, %)
2a	<i>cyclo</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	43.3	49.7
2b	<i>cyclo</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	40.5	58.4
2c	<i>cyclo</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	48.7	25.9
2d	<i>cyclo</i> -C <sub>7</sub> H <sub>13</sub>	46.4	31.0
2e	адамантан-1-ил	31.1	10.1
3a	<i>cyclo</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	0	31.4
3b	<i>cyclo</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	22.9	17.6
3c	<i>cyclo</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	15.2	6.5
3d	<i>cyclo</i> -C <sub>7</sub> H <sub>13</sub>	12.6	14.2
3e	адамантан-1-ил	10.5	4.4
Метамизол натрия (55 мг/кг)		52.0	-
Гидрохлортиазид (40 мг/кг)		-	51.3

При этом наблюдается бурное выделение этанола. Реакционную смесь охлаждают, тщательно растирают с 10 мл холодного водного этанола и фильтруют. Остаток на фильтре (амид **2c**) промывают подкисленной HCl водой, затем чистой водой и высушивают. Кристаллизуют из этанола. Смешанная проба с образцом амида **2c**, полученным по способу А, не дает депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  этих соединений идентичны.

Амиды **2d,e** (табл. 1) получены аналогично.

**3-(3-Циклоалкилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-1-ил)-пропановая кислота (3a). Метод А.** Смесь 2,97 г (0,01 Моль) нитрила **2a** и 20 мл приблизительно 2,8 М раствора HCl в уксусной кислоте с низким содержанием воды (готовится смешением расчетных количеств уксусного ангидрида и концентрированной HCl по методике работы [19]) выдерживают при 80°C в течение 15 ч. Охлаждают. Выделившиеся бесцветные кристаллы кислоты **3a** отфильтровывают, промывают сначала холодным этиловым спиртом, затем водой и высушивают.

**Метод Б.** Смесь 2,97 г (0,01 Моль) нитрила **2a** и 30 мл 20%-ного водного раствора КОН кипятят с обратным холодильником до прекращения

выделения аммиака (~ 4 ч). Реакционную смесь охлаждают и фильтруют. Фильтрат подкисляют разведенной HCl до pH 3. Выделившийся осадок хинолинилпропановой кислоты **3a** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Кристаллизуют из этанола. Смешанная проба с образцом кислоты **3a**, полученным по способу А, не дает депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  этих соединений идентичны.

Кислоты **3b-e** (табл. 1) получены аналогично.

## Выводы

1. Предложены альтернативные способы получения и осуществлен синтез серии 3-(3-циклоалкилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-1-ил)пропановых кислот и их нитрилов.

2. Изучены анальгетические и диуретические свойства всех синтезированных веществ. Экспериментально доказано, что замена в 3-(3-алкилкарбамоил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-1-ил)пропановых кислотах и нитрилах алкильных заместителей амидных фрагментов с открытыми цепями на циклические аналоги с тем же количеством атомов углерода не приводит к усилению биологической активности и поэтому нецелесообразна.

## Литература

1. Кубинь Г. // *Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. общ-ва им. Д.И.Менделеева)*. – 2006. – Т. 50, №2. – С. 5-17.
2. Hughes J.P., Rees S., Kalindjian S.B., Philpott K.L. // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 162, №6. – P. 1239-1249.
3. Bernardes G.J., Steiner M., Hartmann I. et al. // *Nat. Protoc.* – 2013. – Vol. 8, №11. – P. 2079-2089.
4. Zhu J., Hiltz J., Lennox R.B., Schirmacher R. // *Chem. Commun. (Camb.)*. – 2013. – Vol. 49, №87. – P. 10275-10277.
5. Jia R., Hu Y., Liu L. et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol. 11, №41. – P. 7192-7198.
6. Woods J.R., Rioski M.V., Zheng M.M. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23, №21. – P. 5865-5869.
7. Chen H., Wu J., Yang L., Xu G. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1834, №12. – P. 2494-2501.
8. Schreeb A., Walter M., Odadzic D. et al. // *Pharmazie.* – 2013. – Vol. 68, №7. – P. 521-525.
9. Mori Y., Ogawa Y., Mochizuki A. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21, №18. – P. 5907-5922.
10. Matsuya Y., Kobayashi Y., Uchida S. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23, №17. – P. 4907-4910.
11. Ukrainets I.V., Andreeva K.V., Gorokhova O.V., Kravchenko V.N. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2012. – Vol. 48, №12. – P. 1809-1816.
12. Ukrainets I.V., Bereznyakova N.L., Mospanova E.V. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2007. – Vol. 43, №7. – P. 856-862.
13. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Andreeva K.V. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 49, №6. – P. 867-871.
14. Vogel H.G. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays.* – Berlin: Springer, 2008. – P. 1030-1032.
15. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* – М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2008. – 1206 с.
16. Сернов Л.Н., Гацура В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии.* – М.: Наука, 2000. – С. 103-104.
17. Ukrainets I.V., Chernenok I.N., Golik N.Yu., Kravchenko V.N. // *Int. J. Pharm. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 1, №2. – P. 18-24.
18. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Andreeva K.V. et al. // *J. Org. Pharm. Chem.* – 2013. – Vol. 11, Iss. 3 (43). – P. 32-35.
19. Jönsson S., Andersson G., Fex T. et al. // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47, №8. – P. 2075-2088.

Надійшла до редакції 25.10.2013 р.