

УДК 542.91:615.216.2:547.831

ГИДРОХЛОРИДЫ N-R-АМИДОВ 1-ГИДРОКСИ-3-ОКСО-6,7-ДИГИДРО-3*H*,5*H*-ПИРИДО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ВАРИАНТ НЕОБРАТИМОЙ ХИМИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ ХИНОКСИКАИНА

И.В.Украинец, Н.А.Джарадат*, О.В.Горохова, В.Н.Кравченко

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

* Фармацевтический колледж Национального университета им. Ан-Наджаха, г. Наблус, Палестина

Ключевые слова: амиды; 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты; конформационные ограничения; местные анестетики

В качестве структурных аналогов местного анестетика хиноксикаина осуществлен синтез серии трициклических гидрохлоридов N-R-амидов 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты. По результатам проведенных фармакологических испытаний установлено, что в данном случае использование методологии конформационных ограничений вопреки ожиданиям приводит к снижению местноанестезирующих свойств по сравнению с исходной молекулой.

HYDROCHLORIDES OF 1-HYDROXY-3-OXO-6,7-DIHYDRO-3*H*,5*H*-PYRIDO[3,2,1-*ij*]-QUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID N-R-AMIDES AS A VERSION OF IRREVERSIBLE CHEMICAL MODIFICATION OF CHINOXICAIN

I.V.Ukrainets, N.A.Jaradat, O.V.Gorokhova, V.M.Kravchenko

As structural analogues of local anesthetic Chinoxicaine the synthesis among tricyclic hydrochlorides of 1-hydroxy-3-oxo-6,7-dihydro-3*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-2-carboxylic acid N-R-amides has been carried out. According to the results of the pharmacological research conducted it has been found that in this case the use of conformation restrictions methodology despite expectations leads to decrease of local anaesthetic properties in comparison with the original molecule.

ГИДРОХЛОРИДИ N-R-АМІДІВ 1-ГІДРОКСИ-3-ОКСО-6,7-ДИГІДРО-3*H*,5*H*-ПІРИДО[3,2,1-*ij*]ХІНОЛІН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ВАРІАНТ НЕЗВОРОТНОЇ ХІМІЧНОЇ МОДИФІКАЦІЇ ХІНОКСИКАЇНУ

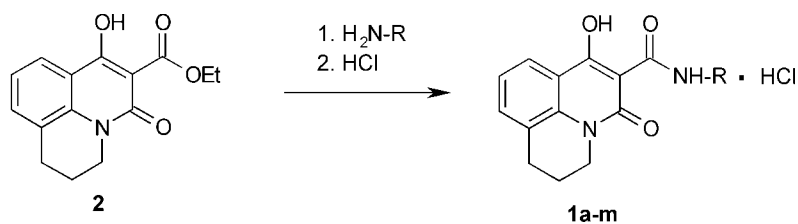
І.В.Українець, Н.А.Джарадат, О.В.Горохова, В.М.Кравченко

Як структурні аналоги місцевого анестетика хіноксикаїну синтезовано серію трициклічних гідрохлоридів N-R-амідів 1-гідрокси-3-оксо-6,7-дигідро-3*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти. За результатами проведених фармакологічних випробовувань встановлено, що в даному випадку застосування методології конформаційних обмежень всупереч сподіванням призводить до зниження місцевоанестезуючих властивостей порівняно з вихідною молекулою.

В современной медицинской химии существуют три стандартных пути усовершенствования отобранных по результатам предварительных фармакологических испытаний лидирующих структур: трансформация в пролекарства, биоизостерические перемещения и конформационные ограничения. До недавнего времени в научной литературе в основном освещались первые два из них. Однако в последнее время с накоплением сведений о пространственной структуре активных мест связывания для многих типов рецепторов все больше внимания стало уделяться и методологии конформационных ограничений [1-10]. В принципе, этот метод структурной перестройки молекулы

предполагает сохранение в изначальном виде всех контактирующих с биологической мишенью функциональных групп и в то же время направлен на фиксацию некоторых из них в “активной” конформации.

Одним из наиболее распространенных способов практической реализации метода является циклизация, позволяющая открытые боковые цепи исходной молекулы превращать в *эндо*- или *экзо*-циклические фрагменты и тем самым добиваться изменения ее фармацевтических и (или) фармакокинетических свойств. С учетом приведенных данных вполне логичным представляется предпринятое нами изучение в качестве потенци-



- 1:** a R = 2-аминоэтил; b R = 3-аминопропил; c R = 4-аминобутил; d R = 6-аминогексил;
 e R = 2-этиламиноэтил; f R = 2-(2-гидроксиэтиламино)этил; g R = 2-диметиламиноэтил;
 h R = 2-диэтиламиноэтил; i R = 3-диметиламинопропил; j R = 3-диэтиламинопропил;
 k R = 2-пиперазин-1-илэтил; l R = 2-морфолин-4-илэтил; m R = 3-морфолин-4-илпропил.

Схема

альных местных анестетиков гидрохлоридов N-R-амидов 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2- карбоновой кислоты **1a-m**.

Интерес именно к этим соединениям вызван тем, что по строению они весьма близки к инъекционному анестетику хиноксикаину (действующее вещество гидрохлорид 2-диэтиламиноэтиламида 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты [11]). В то же время у амидов **1a-m** есть принципиально важное структурное отличие: их 1-N-алкильный заместитель хотя и содержит всё те же три атома углерода, но находятся они уже не в открытой алкильной цепочке, а входят в состав анеллированного с хинолоновым ядром тетрагидропиридинового цикла. Известно, что такая модификация приводит к существенной пространственной перестройке молекулы. В частности, у 1-пропилзамещенных 4-гидроксихинолонов-2 этильный фрагмент размещен перпендикулярно плоскости хинолонового ядра, в результате чего терминальная метильная группа удалена от бицикла более чем на 3 Å [12]. И наоборот, трициклическая пиридо[3,2,1-*ij*]хинолиновая система гораздо компактнее, несмотря на конформацию *софы* тетрагидропиридинового кольца, атом C-6 отклоняется от ее среднеквадратичной плоскости всего лишь на 0,56 Å [13]. Понятно, что переход от 1-N-пропилзамещенных производных к конформационно ограниченным пиридохинолинам должен обязательно отразиться на биологических свойствах. Дать ответ на вопрос, каким будет это влияние, мы и попытались в настоящем исследовании.

Синтез целевых объектов исследования осуществлен амидированием этилового эфира 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**2**) соответствующими диаминами с последующим переводом промежуточных амидов-оснований в гидрохлориды обработкой раствором газообразного HCl в пропанол-2 по схеме.

Высокая реакционная способность 4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинов, в том числе и их трициклического аналога **2**, позволяет эффективно ацилировать ими большинство первичных алкиламинов в достаточно мягких условиях при эквимолярном соотношении реагентов. Как исключение следует рассматривать диа-

миноалканы с двумя первичными аминогруппами. В данном случае успешно синтезировать соответствующие аминоалкиламины **1a-d** можно только при условии применения большого избытка амина, позволяющего избежать заметного образования нежелательных симметричных N,N'-диацильных производных.

Все синтезированные гидрохлориды N-R-амидов 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты **1a-m** (табл. 1) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, при комнатной температуре легко растворимые в воде, умеренно — в этиловом спирте и практически нерастворимые в гексане и безводном диэтиловом эфире. Для подтверждения их строения использована спектроскопия ЯМР ²H (табл. 2), позволяющая в большинстве случаев идентифицировать все протоно-содержащие функциональные группы. Наиболее характерной чертой спектров ЯМР ¹H, общей для всех амидов **1a-m**, можно назвать типичный для АМХ-спиновых систем набор сигналов в “ароматической” области спектра, а также наличие обусловленных протонами метиленовых звеньев тетрагидропиридинового ядра двух триплетов и квинтета интенсивностью 2H каждый в сильном поле. Иногда в спектрах наблюдаются наложения сигналов, когда на довольно коротком отрезке “алифатической” области скапливаются одновременно несколько сложных мультиплетов, вследствие чего их интерпретация несколько осложняется и становится возможной только по общей интегральной интенсивности.

Местноанестезирующую активность 0.5%-ных водных растворов гидрохлоридов N-R-амидов 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты **1a-m** изучали на самцах морских свинок рыже-черно-белой масти массой 200-250 г в условиях инфльтрационной анестезии по методу Бюльбринг-Уэйда [14]. Анализ полученных при этом экспериментальных данных (табл. 3) свидетельствует о том, что соединения с первичными аминогруппами, то есть амиды **1a-d** обезболивающих свойств практически не проявляют.

Слабая активность (анестезия длится не более 5 мин, причем фаза полной утраты чувствительности также не наступает) появляется у моноал-

Таблица 1

Характеристики N-R-амидов (1a-m)

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %			Т.пл., °C	Выход, %
		C	H	N		
1a	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₃ · HCl	55.76 / 55.64	5.73 / 5.60	13.09 / 12.98	261-263	71
1b	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃ · HCl	56.97 / 56.89	6.06 / 5.97	12.51 / 12.44	256-258	70
1c	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ · HCl	58.15 / 58.04	6.42 / 6.30	12.05 / 11.94	220-222	76
1d	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₃ · HCl	60.18 / 60.07	6.98 / 6.90	11.16 / 11.06	137-139	72
1e	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ · HCl	57.95 / 58.04	6.22 / 6.30	12.03 / 11.94	268-270	85
1f	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₄ · HCl	55.66 / 55.51	6.15 / 6.03	11.54 / 11.42	190-192	81
1g	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ · HCl	58.16 / 58.04	6.39 / 6.30	12.02 / 11.94	223-225	94
1h	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₃ · HCl	59.94 / 60.07	6.83 / 6.90	10.95 / 11.06	234-236	88
1i	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃ · HCl	58.96 / 59.09	6.50 / 6.61	11.37 / 11.49	216-218	83
1j	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₃ · HCl	61.07 / 60.98	7.27 / 7.16	10.76 / 10.67	167-169	80
1k	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₃ · 2HCl	53.23 / 53.15	6.19 / 6.10	12.94 / 13.05	189-191	87
1l	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₄ · HCl	58.05 / 57.94	6.27 / 6.14	10.56 / 10.67	218-220	93
1m	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₄ · HCl	58.97 / 58.89	6.56 / 6.42	10.42 / 10.30	211-213	85

Таблица 2

Спектры ЯМР ¹H гидрохлоридов N-R-амидов
1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты (1a-m)

Соединение	Химические сдвиги, δ, м.д. (J, Гц)*						
	тетрагидропиридохинолиновое ядро						R · HCl
	H-10 (1H, д)	H-8 (1H, д)	H-9 (1H, т)	CH ₂ -5 (2H, т)	CH ₂ -7 (2H, т)	CH ₂ -6 (2H, кв)	
1a	7.89 (J = 8.0)	7.54 (J = 7.3)	7.23 (J = 7.8)	4.08 (J = 5.8)	2.97 (J = 6.1)	2.09 (J = 6.0)	8.82 (3H, уш. с, N ⁺ H ₃); 3.68 (2H, κ, J = 6.5, CONHCH ₂); 3.06 (2H, м, CONHCH ₂ CH ₂ N ⁺ H ₃)
1b	7.90 (J = 8.1)	7.48 (J = 7.4)	7.19 (J = 7.7)	4.10 (J = 5.8)	2.99 (J = 6.0)	2.07 (J = 5.8)	8.21 (3H, уш. с, N ⁺ H ₃); 3.49 (2H, κ, J = 6.5, CONHCH ₂); 2.86 (2H, м, CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N ⁺ H ₃); 1.94 (2H, кв, J = 7.1, NHCH ₂ CH ₂)
1c	7.92 (J = 8.0)	7.42 (J = 7.4)	7.20 (J = 7.7)	4.09 (J = 5.7)	2.97 (J = 6.0)	2.08 (J = 5.9)	8.26 (3H, уш. с, N ⁺ H ₃); 3.50 (2H, κ, J = 6.6, CONHCH ₂); 2.84 (2H, м, NHCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ N ⁺ H ₃); 1.71 (4H, м, CONHCH ₂ (CH ₂) ₂)
1d	7.91 (J = 8.1)	7.43 (J = 7.3)	7.21 (J = 7.6)	4.08 (J = 5.9)	2.98 (J = 6.0)	2.09 (J = 5.8)	8.37 (3H, уш. с, N ⁺ H ₃); 3.43 (2H, κ, J = 6.7, CONHCH ₂); 2.79 (2H, м, NHCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ N ⁺ H ₃); 1.72-1.40 (8H, м, CONHCH ₂ (CH ₂) ₄)
1e	7.93 (J = 8.1)	7.46 (J = 7.3)	7.17 (J = 7.7)	4.10 (J = 5.9)	См. R	2.09 (J = 5.6)	9.49 (2H, уш. с, N ⁺ H ₂); 3.79 (2H, κ, J = 6.5, CONHCH ₂); 3.15-2.96 (6H, м, CH ₂ -7 + NH(CH ₂) ₂); 1.32 (3H, τ, J = 7.1, NCH ₂ CH ₃)
1f	7.90 (J = 8.0)	7.45 (J = 7.4)	7.16 (J = 7.6)	4.08 (J = 5.9)	2.97 (J = 6.2)	2.08 (J = 5.8)	9.36 (2H, уш. с, N ⁺ H ₂); 3.80 (2H, κ, J = 6.5, CONHCH ₂); 3.74 (1H, τ, J = 5.3, CH ₂ OH); 3.18-3.02 (6H, м, CH ₂ OH + CH ₂ NHCH ₂)
1g	7.92 (J = 8.0)	7.49 (J = 7.4)	7.19 (J = 7.7)	4.09 (J = 6.0)	2.99 (J = 6.0)	2.08 (J = 5.6)	11.46 (1H, уш. с, N ⁺ H); 3.84 (2H, κ, J = 6.8, CONHCH ₂); 3.31 (2H, τ, J = 6.5, NCH ₂ CH ₂); 2.83 (6H, с, 2CH ₃)
1h	7.93 (J = 8.0)	7.43 (J = 7.3)	7.15 (J = 7.7)	4.10 (J = 5.9)	2.98 (J = 5.9)	2.10 (J = 5.7)	12.23 (1H, уш. с, N ⁺ H); 3.88 (2H, κ, J = 6.7, CONHCH ₂); 3.25-3.14 (6H, м, N(CH ₂) ₃); 1.41 (6H, τ, J = 7.2, 2CH ₃)
1i	7.92 (J = 8.0)	7.47 (J = 7.4)	7.18 (J = 7.9)	4.09 (J = 6.0)	2.99 (J = 6.0)	См. R	11.54 (1H, уш. с, N ⁺ H); 3.52 (2H, κ, J = 6.7, CONHCH ₂); 3.11 (2H, τ, J = 6.7, CH ₂ N(CH ₃) ₂); 2.76 (6H, с, 2CH ₃); 2.08 (4H, м, CH ₂ -6 + NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N)
1j	7.90 (J = 8.0)	7.41 (J = 7.4)	7.13 (J = 7.7)	4.09 (J = 5.8)	2.98 (J = 6.0)	См. R	11.95 (1H, уш. с, N ⁺ H); 3.54 (2H, κ, J = 6.7, CONHCH ₂); 3.16-3.07 (6H, м, N(CH ₂) ₃); 2.11 (4H, м, CH ₂ -6 + NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N); 1.35 (6H, τ, J = 7.1, 2CH ₃)
1k	7.93 (J = 8.0)	7.50 (J = 7.4)	7.21 (J = 7.7)	4.10 (J = 5.7)	2.99 (J = 6.3)	2.08 (J = 5.6)	9.88 (3H, уш. с, N ⁺ H + N ⁺ H ₂); 3.82 (2H, κ, J = 6.6, CO-NHCH ₂); 3.30-3.10 (10H, м, 4CH ₂ пиперазина + CONHCH ₂ CH ₂ N)
1l	7.92 (J = 8.0)	7.48 (J = 7.4)	7.18 (J = 7.8)	4.09 (J = 5.7)	2.98 (J = 6.0)	2.09 (J = 5.7)	12.24 (1H, уш. с, N ⁺ H); 4.00-3.86 (6H, м, NHCH ₂ + O(CH ₂) ₂); 3.45-3.10 (6H, м, N(CH ₂) ₃)
1m	7.93 (J = 7.9)	7.43 (J = 7.2)	7.16 (J = 7.8)	4.10 (J = 5.8)	2.99 (J = 6.0)	2.09 (J = 5.7)	12.56 (1H, уш. с, N ⁺ H); 3.89 (4H, м, O(CH ₂) ₂); 3.54 (2H, κ, J = 6.7, CONHCH ₂); 3.43 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.11 (2H, τ, J = 7.6, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N); 2.16 (2H, кв, J = 7.9, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N)

* Сигналы протонов 4-ОН-групп проявляются синглетами интенсивностью 1H в области 16.94-16.52 м.д.; протонов NH-групп амидных фрагментов - триплетами интенсивностью 1H при 10.49-10.36 м.д.

Таблица 3

Биологические свойства гидрохлоридов N-R-амидов
1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты (1a-m)

Соединение	Инфильтрационная анестезия			Раздражающий эффект, баллы
	начало анестезии, мин	индекс	длительность полной анестезии, мин	
1a	5.2±0.44	2.8	Не наступает	0
1b	4.3±0.35	3.9	Не наступает	0
1c	4.6±0.41	4.2	Не наступает	0
1d	5.6±0.48	2.3	Не наступает	0
1e	3.7±0.33	7.6	Не наступает	0
1f	4.0±0.29	5.4	Не наступает	0
1g	3.2±0.30	16.7	13.5±1.81	1
1h	2.2±0.23	36.0	40.2±3.06	1
1i	3.9±0.22	14.1	8.8±1.26	1
1j	3.1±0.25	17.3	11.4±2.55	1
1k	4.0±0.36	9.7	6.6±1.14	0
1l	2.6±0.23	21.4	28.9±3.73	0
1m	3.2±0.31	15.8	15.3±2.02	0
Хиноксикаин	1.6±0.13	36.0	74.7±4.71	2

киламиноалкиламидами **1e-f**. И только с введением в терминальную аминогруппу второго алкильного остатка (амиды **1g-m**) местноанестезирующее действие исследуемых образцов заметно возрастает. Однако и в этом случае его продолжительность остается довольно короткой. Например, для наиболее активного диэтиламиноэтильного производного **1h** этот показатель не превышает 40 мин, хотя индекс инфильтрационной анестезии [14] и достигает максимально возможной величины. Для сравнения — хиноксикаин в аналогичных условиях вызывает полную анестезию продолжительностью в среднем около 75 мин при общей длительности анестезии 4 ч.

Интересно, что раздражающее действие 2%-ных водных растворов амидов **1a-m**, определяемое на роговице глаза кролика по упрощенному варианту метода Сетникара [14], в сравнении с хиноксикаином снижается в два раза или вовсе отсутствует. И это при том, что кислотные свойства енольных ОН-групп, в наибольшей мере ответственных за проявление 4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоксамидами раздражающего эффекта, у 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты и ее бициклического 1-N-пропильного аналога совершенно одинаковы: в обоих случаях $pK_{aOH} = 13.48$, а $pK_{aCOOH} = 7.61$.

В целом же на основании проведенных фармакологических испытаний можно констатировать следующее: структурная перестройка молекулы, сопровождающая переход от 1-пропилзамещенных 4-гидроксихинолонов-2 к конформационно ограниченным трициклическим тетрагидропиридохинолинам, довольно негативно отражается на местноанестезирующих свойствах соединений это-

го класса и поэтому может быть признана нецелесообразной. Бесперспективными амиды **1a-m** оказались и в поиске потенциальных противотуберкулезных средств. В отличие от близких им по строению гидрохлоридов диалкиламиноалкиламидами 1-гидрокси-5-метил-3-оксо-9-фтор-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо-[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты [15], эти соединения не способны заметно влиять на рост микобактерий туберкулеза.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WM-360 (360 МГц) в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт — ТМС.

Гидрохлорид 2-аминоэтиламида 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты (1a). К раствору 2,73 г (0,01 моль) эфира **2** в 15 мл этилового спирта прибавляют 3,35 мл (0,05 моль) этилендиамин и кипятят 3 ч. Обратный холодильник меняют на нисходящий и при пониженном давлении удаляют избыток этилендиамина одновременно с растворителем. Остаток растворяют в 10 мл пропанола-2, прибавляют насыщенный газообразным HCl пропанол-2 до pH ~ 4, после чего выдерживают реакционную смесь 7-8 ч при температуре около 0°C. Выделившиеся кристаллы гидрохлорида амида **1a** отфильтровывают, промывают безводным диэтиловым эфиром, сушат.

Гидрохлориды aminoalkylamides **1b-d** получены аналогично.

Гидрохлорид 2-диметиламиноэтиламида 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты (1g). К раствору 2,73 г (0,01 моль) эфира **2** в 15 мл этилового спирта прибавляют 1,09 мл (0,01 моль) диметил-

аминоэтиламина и кипятят 3 ч. Растворитель удаляют из реакционной смеси при пониженном давлении. К остатку прибавляют 20 мл воды, подкисляют HCl до pH ~ 4, а затем обрабатывают 0,1 г натрия гидросульфита и активированным углем. Фильтруют, к фильтрату прибавляют водный раствор NaOH до pH ~ 8. Выделившийся при этом в виде маслянистого осадка амид-основание экстрагируют CH₂Cl₂ (3×10 мл). Органические вытяжки объединяют, растворитель отгоняют при пониженном давлении, одновременно удаляя в виде азеотропа и остатки воды. Последующий перевод полученного таким образом амида-основания в гидрохлорид **1g** и выделение конечного продукта проводят по методике предыдущего опыта.

Гидрохлориды моно- и диалкиламиноалкиламидов **2e-m** получены аналогично.

Выводы

1. Предложен препаративный способ получения, по которому в качестве трициклических аналогов хиноксикаина осуществлен синтез гидрохлоридов N-R-амидов 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты высокой степени чистоты.

2. По результатам биологических испытаний установлено, что переход от хинолоновых производных к пиридохинолоновым сопровождается спадом местноанестезирующих и антимикобактериальных свойств.

Литература

1. Payne J.W., Payne G.M., Gupta S. et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2001. — Vol. 1514, №1. — P. 65-75.
2. Wang W., Sheng C., Che X. et al. // *Arch. Pharm. (Weinheim).* — 2009. — Vol. 342, №12. — P. 732-739.
3. Chen H., Gong Y., Gries R.M., Plettner E. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 18, №8. — P. 2920-2929.
4. Watanabe M., Hirokawa T., Kobayashi T. et al. // *J. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 53, №9. — P. 3585-3593.
5. Gao C., Park M. S., Stern H.A. // *Biophys. J.* — 2010. — Vol. 98, №5. — P. 901-910.
6. Theodossis A., Guillonneau C., Welland A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — Vol. 107, №12. — P. 5534-5539.
7. Casanova E., Priego E.M., Jimeno M.L. et al. // *J. Org. Chem.* — 2010. — Vol. 75, №6. — P. 1974-1981.
8. Subasinghage A.P., Conlon J.M., Hewage C.M. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2010. — Vol. 1804, №4. — P. 1020-1028.
9. Kobayashi T., Watanabe M., Yoshida A. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 18, №3. — P. 1076-1082.
10. Weltrowska G., Berezowska I., Lemieux C. et al. // *Chem. Biol. Drug Des.* — 2010. — Vol. 75, №2. — P. 182-188.
11. Ukrainets I.V., Bezugliy P.A. // *US Pat. 6340692.* — 2002. — <http://ep.espacenet.com>.
12. Ukrainets I.V., Kravtsova V.V., Tkach A.A., Rybakov V.B. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 2009. — Vol. 45, №6. — P. 698-704.
13. Ukrainets I.V., Tkach A.A., Grinevich L.A. // *Chem. Heterocycl. Comp.* — 2008. — Vol. 44, №8. — P. 956-966.
14. Мамчур В.И., Коваленко Е.Ю., Степанюк Г.И., Столярчук А.А. *Экспериментальное (доклиническое) изучение новых местноанестезирующих средств: Метод. рекоменд.* — К.: ГФЦ МЗ Украины, 2003.
15. Укряинец И.В., Сидоренко Л.В., Горохова О.В. и др. // *ХГС.* — 2006. — №9. — С. 1391-1407.

Надійшла до редакції 23.05.2010 р.