

**И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, В. А. Паршиков,  
В. Н. Кравченко**

#### **4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2**

##### **140\*. СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АРИЛАЛКИЛАМИДОВ 4-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Взаимодействие 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты с тионилхлоридом в кислородсодержащих растворителях приводит к образованию значительного количества побочных красителей, поэтому реакцию предложено проводить в четыреххлористом углероде. Амидированием полученного хлорангидрида первичными арилалкиламинами осуществлен синтез серии соответствующих амидов. Приводятся результаты изучения влияния синтезированных соединений на мочевыделительную функцию почек.

**Ключевые слова:** амиды, 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота, диуретическое действие, РСА.

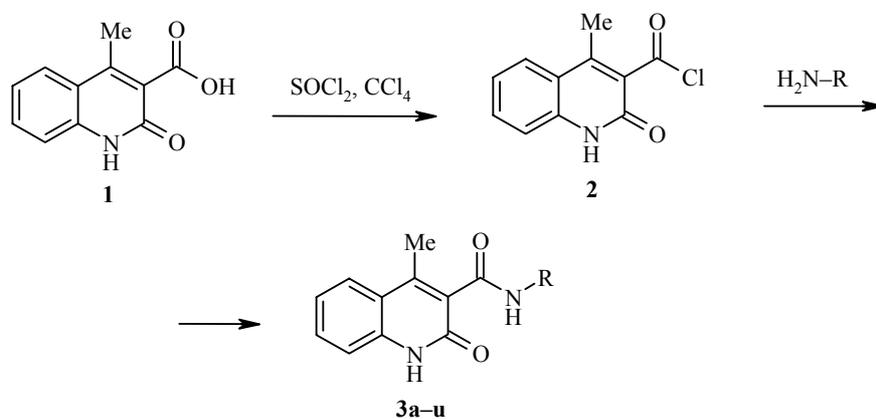
При лечении заболеваний, сопровождающихся задержкой жидкости в организме, широко используются мочегонные средства. До недавнего времени показания к их применению ограничивались в основном только лишь отечными синдромами сердечного, почечного, печеночного или эндокринного генеза. Однако после выявления антигипертензивного действия многие диуретики приобрели новое значение для медицинской практики и стали базовыми лекарственными средствами при различных формах и стадиях гипертонии, глаукоме и других заболеваниях [2, 3].

Почти половину номенклатуры мирового рынка диуретиков сегодня обеспечивают всего 3 биологически активные вещества: фуросемид, гипотиазид и спиронолактон, на основе которых создано большое количество разнообразных готовых лекарственных форм и комбинированных препаратов. Всего же современный арсенал лекарственных субстанций, способных усиливать выделительную функцию почек и допущенных к медицинскому применению, насчитывает около 60 наименований [4]. К сожалению, ни одно из них не лишено побочных эффектов, наиболее существенными из которых в зависимости от механизма действия могут быть гипер- или, наоборот, гипокалиемия, гипергликемия, обострение сахарного диабета, ухудшение слуха, тошнота, дерматиты и т. д. [2, 3]. Исходя из этого, поиск новых потенциальных диуретических средств с улучшенными свойствами остается актуальной проблемой фармацевтической науки.

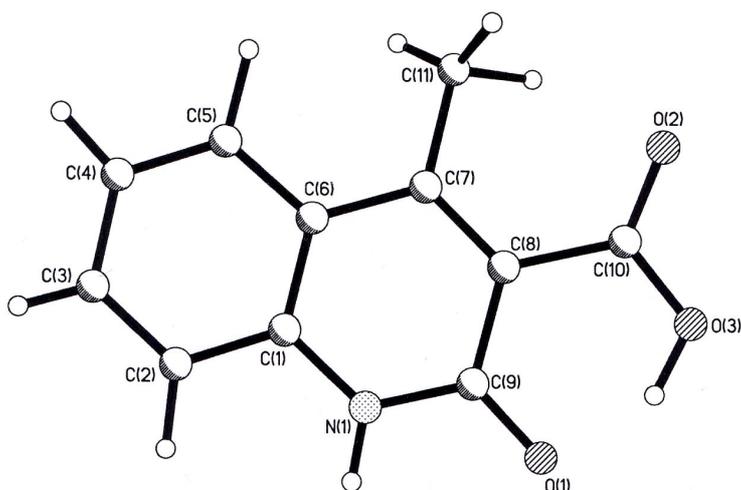
\* Сообщение 139 см. [1].

Ранее мы неоднократно отмечали выраженные мочегонные свойства, проявляемые производными 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот [5–8]. Интерес представляет замена группы 4-OH в таких соединениях на метильную. Обоснованием для указанной модификации послужил проведенный по программе PASS [9] предварительный прогноз биологических свойств, согласно которому вероятность проявления диуретической активности амидированными производными 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**1**) оказалась гораздо выше, чем 4-гидроксианалогами (в среднем 40% и 0 соответственно).

Кислота **1** и ее сложные эфиры, как известно, инертны по отношению к первичным алифатическим аминам, поэтому для успешного амидирования необходимо предварительное активирование группы 3-COOH, например, путем превращения в хлорангидрид **2** [10]. В четыреххлористом углероде кислота **1** реагирует с тионилхлоридом без существенных осложнений. Отмечено лишь не совсем обычное розовое окрашивание образующегося при этом хлорангидрида **2**. В кислородсодержащих растворителях – тетрагидрофуране, диоксане и, особенно, нитробензоле – реакционная смесь практически сразу же после смешения реагентов приобретает интенсивную темно-красную окраску. Выделенное буквально через несколько минут после начала реакции соединение имело равномерный по всему объему кристаллов ярко-красный цвет, избавиться от которого с помощью обычно эффективных в подобных случаях [11] комплексонов (этилендиаминотетрауксусной кислоты, ее динатриевой или дитриэтиламиновой солей) не удалось. Следовательно, образование комплексов с металлами можно исключить из предполагаемых причин появления окраски.



**3 a** R = PhCH<sub>2</sub>, **b** R = 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, **c** R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, **d** R = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>,  
**e** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, **f** R = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, **g** R = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>, **h** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>,  
**i** R = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, **j** R = пиперонил, **k** R = фурфурил, **l** R = пиколил-2,  
**m** R = пиколил-3, **n** R = пиколил-4, **o** R = PhCHMe, **p** R = PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  
**q** R = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, **r** R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, **s** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  
**t** R = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, **u** R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>



Строение молекулы кислоты **1** с нумерацией атомов

Был проведен специальный эксперимент: кислоту (бесцветное вещество) растворили в нитробензоле и прибавили хлористый тионил. Сразу же появилось интенсивное темно-красное окрашивание. Выпавший красный осадок сразу же (буквально через несколько минут после прибавления хлористого тионила) отфильтровали и перекристаллизовали из безводного ацетона и исследовали методом РСА. Интересно, что по результатам проведенного РСА исследуемое соединение было идентифицировано как исходная кислота **1** (см. рисунок и табл. 1, 2). Видимо, за такое короткое время кислота просто не успела превратиться в хлорангидрид.

Очевидно содержание образовавшегося красящего вещества в кристалле было настолько низким, что его присутствие не помешало такого рода исследованию и существенно не отразилось на его результатах. Из особенностей пространственного строения кислоты **1** следует отметить, что ее бициклический фрагмент и атом  $O_{(1)}$  лежат в одной плоскости с точностью  $0.02 \text{ \AA}$ . Длины связей в пиридоновом цикле близки к длинам связей в ранее изученных 2-оксо-1,2-дигидрохинолинах [12–14], в том числе и в 4-метилзамещенных [15]. Образование очень сильной внутримолекулярной водородной связи  $O_{(3)}-H_{(30)}\dots O_{(1)}$  ( $H\dots O$   $1.63 \text{ \AA}$ ,  $O-H\dots O$   $152^\circ$ ) приводит к существенному удлинению связи  $O_{(1)}-C_{(9)}$   $1.257(5) \text{ \AA}$  по сравнению с ее средним значением [16]  $1.210 \text{ \AA}$  и стабилизирует практически копланарную бициклу ориентацию карбоксильной группы (торсионный угол  $C_{(9)}-C_{(8)}-C_{(10)}-O_{(3)}$   $9.8(6)^\circ$ ). Заметное стерическое отталкивание между метильной группой и атомами ароматического кольца [укороченные внутримолекулярные контакты  $H_{(5)}\dots C_{(11)}$   $2.64 \text{ \AA}$  (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов  $2.87 \text{ \AA}$  [17]),  $H_{(5)}\dots H_{(11c)}$   $2.05 (2.34)$  и  $H_{(11c)}\dots C_{(5)}$   $2.58 \text{ \AA}$  ( $2.87 \text{ \AA}$ )] приводит к отклонению метильной и карбоксильной групп от плоскости хинолонового ядра (торсионный угол

Таблица 1

Длины связей (*l*) в структуре кислоты **1**

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N <sub>(1)</sub> –C <sub>(9)</sub>	1.346(5)	N <sub>(1)</sub> –C <sub>(1)</sub>	1.377(5)
O <sub>(1)</sub> –C <sub>(9)</sub>	1.257(5)	O <sub>(2)</sub> –C <sub>(10)</sub>	1.224(5)
O <sub>(3)</sub> –C <sub>(10)</sub>	1.321(5)	C <sub>(1)</sub> –C <sub>(2)</sub>	1.394(5)
C <sub>(1)</sub> –C <sub>(6)</sub>	1.420(5)	C <sub>(2)</sub> –C <sub>(3)</sub>	1.379(5)
C <sub>(3)</sub> –C <sub>(4)</sub>	1.403(6)	C <sub>(4)</sub> –C <sub>(5)</sub>	1.371(6)
C <sub>(5)</sub> –C <sub>(6)</sub>	1.420(5)	C <sub>(6)</sub> –C <sub>(7)</sub>	1.442(5)
C <sub>(7)</sub> –C <sub>(8)</sub>	1.380(6)	C <sub>(7)</sub> –C <sub>(11)</sub>	1.527(6)
C <sub>(8)</sub> –C <sub>(9)</sub>	1.464(6)	C <sub>(8)</sub> –C <sub>(10)</sub>	1.505(6)

C<sub>(11)</sub>–C<sub>(7)</sub>–C<sub>(8)</sub>–C<sub>(10)</sub> 8.6(6)°. Между метильной группой и атомом кислорода O<sub>(2)</sub> обнаружен укороченный внутримолекулярный контакт Н<sub>(11b)</sub>...O<sub>(2)</sub> 2.31 Å (2.46 Å).

В кристалле молекулы кислоты **1** образуют стопки вдоль кристаллографического направления (0 0 1), которые связаны между собой межмолекулярной водородной связью N<sub>(1)</sub>–H<sub>(1N)</sub>...O<sub>(2)</sub> (0.5+*x*, 1.5–*y*, *z*–1) Н...О 1.83 Å, N–H...О 175°. Внутри стопок расстояние между молекулами составляет 3.82 Å, что позволяет предположить существование стэкинг-взаимодействий.

Чистая 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновая кислота (**1**) вещество, как известно [10], бесцветное. При обработке тионилхлоридом 4-гидрокси- или 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот образование интенсивно окрашенных веществ также не наблюдалось [18].

Т а б л и ц а 2

Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре кислоты **1**

Угол	$\omega$ , град.	Угол	$\omega$ , град.
C <sub>(9)</sub> –N <sub>(1)</sub> –C <sub>(1)</sub>	124.8(3)	N <sub>(1)</sub> –C <sub>(1)</sub> –C <sub>(2)</sub>	119.9(4)
N <sub>(1)</sub> –C <sub>(1)</sub> –C <sub>(6)</sub>	118.7(3)	C <sub>(2)</sub> –C <sub>(1)</sub> –C <sub>(6)</sub>	121.3(3)
C <sub>(3)</sub> –C <sub>(2)</sub> –C <sub>(1)</sub>	119.8(4)	C <sub>(2)</sub> –C <sub>(3)</sub> –C <sub>(4)</sub>	120.1(4)
C <sub>(5)</sub> –C <sub>(4)</sub> –C <sub>(3)</sub>	120.7(4)	C <sub>(4)</sub> –C <sub>(5)</sub> –C <sub>(6)</sub>	120.9(4)
C <sub>(5)</sub> –C <sub>(6)</sub> –C <sub>(1)</sub>	117.1(3)	C <sub>(5)</sub> –C <sub>(6)</sub> –C <sub>(7)</sub>	123.7(4)
C <sub>(1)</sub> –C <sub>(6)</sub> –C <sub>(7)</sub>	119.2(3)	C <sub>(8)</sub> –C <sub>(7)</sub> –C <sub>(6)</sub>	119.0(4)
C <sub>(8)</sub> –C <sub>(7)</sub> –C <sub>(11)</sub>	122.0(4)	C <sub>(6)</sub> –C <sub>(7)</sub> –C <sub>(11)</sub>	118.9(3)
C <sub>(7)</sub> –C <sub>(8)</sub> –C <sub>(9)</sub>	120.7(3)	C <sub>(7)</sub> –C <sub>(8)</sub> –C <sub>(10)</sub>	121.9(4)
C <sub>(9)</sub> –C <sub>(8)</sub> –C <sub>(10)</sub>	117.4(3)	O <sub>(1)</sub> –C <sub>(9)</sub> –N <sub>(1)</sub>	120.3(4)
O <sub>(1)</sub> –C <sub>(9)</sub> –C <sub>(8)</sub>	122.5(3)	N <sub>(1)</sub> –C <sub>(9)</sub> –C <sub>(8)</sub>	117.2(3)
O <sub>(2)</sub> –C <sub>(10)</sub> –O <sub>(3)</sub>	120.5(4)	O <sub>(2)</sub> –C <sub>(10)</sub> –C <sub>(8)</sub>	123.0(4)
O <sub>(3)</sub> –C <sub>(10)</sub> –C <sub>(8)</sub>	116.4(4)		

Отсюда следует, что появление красной окраски в случае 4-метилзамещенных аналогов обусловлено присутствием в молекуле метильной группы, которая, скорее всего, и принимает участие в межмолекулярных реакциях, приводящих к образованию соединений типа цианиновых красителей [19]. Проведенные нами эксперименты показали, что после превращения кислоты **1** в хлорангидрид **2** в четыреххлористом углероде содержание красящих веществ оказывается незначительным и обычно легко удаляется активированным углем на стадии очистки конечных N-R-амидов **3**. Причины, за счет которых кислородсодержащие растворители заметно повышают скорость образования нежелательных красителей, остаются неясными, тем не менее, нецелесообразность их использования при синтезе хлорангидрида **2** очевидна и без этого.

Все синтезированные арилалкиламиды 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **3a–u** (табл. 3) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, практически не растворимые в воде, умеренно растворимые в горячем спирте и хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО. Для подтверждения их строения использована спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 4).

Способность амидов **3a–u** стимулировать или, наоборот, угнетать мочевыделительную функцию почек изучали по методу Тейлера и Топлиса [20] на белых беспородных крысах параллельно и в сравнении с гипотиазидом.

Анализируя представленные в табл. 3 результаты фармакологических испытаний, можем сделать вывод, что вопреки ожиданиям, большинство исследованных арилалкиламидов 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **3** проявляют выраженный, а иногда и очень высокий (амиды **3n,t**) антидиуретический эффект. Исходная кислота **1** на диурез практически не влияет – ее показатель составляет всего лишь +7.9% по сравнению с контролем, следовательно, на биологические свойства ее производных **3** существенное влияние оказывает строение амидного фрагмента. Однако дать какое-либо общее для всей группы амидов **3** заключение, четко характеризующее взаимосвязь между их химическим строением и способностью влиять на мочевыделительную функцию почек, не представляется возможным. Тем не менее, в более мелких гомологических рядах определенные закономерности проследить все же удастся. Так, например, в ряду фенилалкиламидов **3a→3p→3u** с удалением фенильного ядра от амидного атома азота резко возрастает способность к угнетению диуреза. Аналогичная картина наблюдается и в случае *n*-хлор- (**3e→3r**) и 3,4-диметокси- (**3i→3t**) производных. В то же время, *n*-метоксифенилзамещенные амиды **3h** и **3s** при указанной модификации демонстрируют совершенно противоположную тенденцию к значительному усилению диуретических свойств. Особого внимания из всей группы протестированных веществ заслуживают только два соединения – 4-метил- и 2-метоксибензиламиды **3f** и **3g**, проявляющие мочегонное действие на уровне гипотиазида, что предполагает необходимость их более детального фармакологического изучения.

Т а б л и ц а 3

#### Характеристики арилалкиламидов

4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты 3а-и

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	Диуретическая активность,* % к контролю
		С	Н	N			
<b>3a</b>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>73.84</u>	<u>5.50</u>	<u>9.44</u>	239–241 (этанол)	90	+ 8.4
		73.96	5.52	9.58			
<b>3b</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>69.78</u>	<u>4.96</u>	<u>9.11</u>	266–268 (ДМФА)	86	– 28.1
		69.67	4.87	9.03			
<b>3c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>69.70</u>	<u>4.91</u>	<u>9.07</u>	261–263 (ДМФА)	89	– 39.2
		69.67	4.87	9.03			
<b>3d</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.05</u>	<u>4.54</u>	<u>8.50</u>	243–245 (ДМФА)	85	– 44.6
		66.16	4.63	8.57			
<b>3e</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.22</u>	<u>4.71</u>	<u>8.48</u>	256–258 (ДМФА)	94	+ 45.9
		66.16	4.63	8.57			
<b>3f</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>74.58</u>	<u>5.99</u>	<u>9.24</u>	222–224 (этанол)	91	+ 58.0
		74.49	5.92	9.14			
<b>3g</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>70.68</u>	<u>5.55</u>	<u>8.60</u>	213–215 (этанол)	90	+ 62.1
		70.79	5.63	8.69			
<b>3h</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>70.86</u>	<u>5.70</u>	<u>8.74</u>	204–206 (этанол)	92	– 44.9
		70.79	5.63	8.69			
<b>3i</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>68.28</u>	<u>5.81</u>	<u>7.86</u>	209–211 (этанол)	88	– 8.4
		68.17	5.72	7.95			
<b>3j</b>	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>67.74</u>	<u>4.70</u>	<u>8.25</u>	234–236 (ДМФА)	89	– 17.5
		67.85	4.79	8.33			
<b>3k</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>68.19</u>	<u>4.93</u>	<u>10.04</u>	200–202 (ДМФА)	93	– 50.9
		68.08	5.00	9.92			
<b>3l</b>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>69.53</u>	<u>5.04</u>	<u>14.22</u>	228–230 (этанол)	83	+ 6.4
		69.61	5.15	14.33			
<b>3m</b>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>69.55</u>	<u>5.07</u>	<u>14.39</u>	243–245 (этанол)	86	– 18.1
		69.61	5.15	14.33			
<b>3n</b>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>69.70</u>	<u>5.26</u>	<u>14.21</u>	247–249 (этанол)	81	– 74.0
		69.61	5.15	14.33			
<b>3o</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>74.58</u>	<u>5.86</u>	<u>9.06</u>	206–208 (этанол)	85	+ 39.3
		74.49	5.92	9.14			
<b>3p</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>74.44</u>	<u>5.87</u>	<u>9.10</u>	211–213 (этанол)	88	– 1.1
		74.49	5.92	9.14			
<b>3q</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.88</u>	<u>4.95</u>	<u>8.31</u>	202–204 (этанол)	90	– 6.0
		66.96	5.03	8.22			
<b>3r</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>66.90</u>	<u>5.09</u>	<u>8.17</u>	240–242 (этанол)	92	– 42.5
		66.96	5.03	8.22			
<b>3s</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>71.33</u>	<u>5.92</u>	<u>8.25</u>	199–201 (этанол)	86	+ 26.9
		71.41	5.99	8.33			
<b>3t</b>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>68.76</u>	<u>6.13</u>	<u>7.74</u>	164–166 (этанол)	85	– 75.5
		68.84	6.05	7.65			
<b>3u</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>74.87</u>	<u>6.21</u>	<u>8.65</u>	191–193 (этанол)	84	– 50.9
		74.98	6.29	8.74			
	Гипотиазид	–	–	–	–	–	+ 62.0

"+" – усиление, "-" – угнетение диуреза по отношению к контролю, принятому за 100%.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)							
	NH (1H, с)	NH-R (1H)	Хинолоновое ядро				4-CH <sub>3</sub> (3H, с)	R
			H-5 (1H, д)	H-7 (1H, т)	H-8 (1H, д)	H-6 (1H, т)		
<b>3a</b>	11.82	8.81 (т, $J=6.0$ )	7.77 ( $J=8.1$ )	7.52 ( $J=7.6$ )	См. R	См. R	2.34	7.44–7.16 (7H, м, H-8,6 + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 4.44 (2H, д, $J=6.2$ , NCH <sub>2</sub> )
<b>3b</b>	11.83	8.82 (т, $J=6.0$ )	7.77 ( $J=8.1$ )	См. R	См. R	См. R	2.34	7.66–7.15 (7H, м, H-7,8,6 + H аром. Bn); 4.46 (2H, д, $J=6.0$ , NCH <sub>2</sub> )
<b>3c</b>	11.83	8.82 (т, $J=6.1$ )	7.76 ( $J=8.0$ )	7.51 ( $J=7.9$ )	7.31 ( $J=8.3$ )	7.21 ( $J=7.6$ )	2.33	7.43 (2H, т. д, $J=7.9$ и $J=2.8$ , H-3',5'); 7.13 (2H, д, $J=8.9$ , H-2',6'); 4.42 (2H, д, $J=6.1$ , NCH <sub>2</sub> )
<b>3d</b>	11.85	8.88 (т, $J=6.1$ )	7.77 ( $J=8.1$ )	7.53 ( $J=7.7$ )	См. R	7.22 ( $J=7.7$ )	2.37	7.71 (1H, д. д, $J=7.2$ и $J=2.2$ , H-3'); 7.44 (1H, д. д, $J=7.1$ и $J=2.2$ , H-6'); 7.38–7.29 (3H, м, H-8 + H-4',5'); 4.48 (2H, д, $J=6.0$ , NCH <sub>2</sub> )
<b>3e</b>	11.84	8.84(т, $J=6.1$ )	7.76 ( $J=8.1$ )	7.52 ( $J=7.6$ )	7.30 ( $J=8.1$ )	7.21 ( $J=7.5$ )	2.33	7.45 (2H, д, $J=8.8$ , H-3',5'); 7.38 (2H, д, $J=8.9$ , H-2',6'); 4.42 (2H, д, $J=6.0$ , NCH <sub>2</sub> )
<b>3f</b>	11.81	8.76 (т, $J=6.0$ )	7.75 ( $J=8.1$ )	7.51 ( $J=7.6$ )	См. R	7.20 ( $J=7.7$ )	2.32	7.33–7.26 (3H, м, H-8 + H-2',6'); 7.12 (2H, д, $J=8.2$ , H-3',5'); 4.37 (2H, д, $J=6.1$ , NCH <sub>2</sub> ); 2.26 (3H, с, CH <sub>3</sub> )
<b>3g</b>	11.82	8.65 (т, $J=6.0$ )	7.76 ( $J=8.1$ )	7.52 ( $J=7.6$ )	7.30 ( $J=8.1$ )	7.21 ( $J=7.6$ )	2.36	7.46 (1H, д. д, $J=7.6$ и $J=1.8$ , H-3'); 7.23 (1H, д. д, $J=7.7$ и $J=1.8$ , H-6'); 6.95 (1H, т, $J=7.8$ , H-4'); 6.90 (1H, т. д, $J=7.4$ и $J=1.1$ , H-5'); 4.38 (2H, д, $J=6.0$ , NCH <sub>2</sub> ); 3.80 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )
<b>3h</b>	11.81	8.75 (т, $J=5.9$ )	7.75 ( $J=8.2$ )	7.51 ( $J=7.8$ )	См. R	7.20 ( $J=7.6$ )	2.32	7.32 (3H, м, H-8 + H-3',5'); 6.88 (2H, д, $J=8.6$ , H-2',6'); 4.35 (2H, д, $J=5.9$ , NCH <sub>2</sub> ); 3.72 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )
<b>3i</b>	11.88	8.75 (т, $J=6.0$ )	7.76 ( $J=8.2$ )	7.51 ( $J=7.6$ )	7.30 ( $J=8.3$ )	7.21 ( $J=7.6$ )	2.35	7.13 (1H, с, H-2'); 6.87 (2H, с, H-5',6'); 4.37 (2H, д, $J=6.1$ , NCH <sub>2</sub> ); 3.76 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.71 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )
<b>3j</b>	11.82	8.74	7.75	7.51	7.30	7.21	2.33	7.00 (1H, с, H-2'); 6.84 (2H, д, $J=0.9$ , H-5',6'); 5.97 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O);

		(т, $J=6.0$ )	( $J=8.0$ )	( $J=7.7$ )	( $J=8.1$ )	( $J=7.5$ )		4.34 (2H, д, $J=5.9$ , NCH <sub>2</sub> )
<b>3k</b>	11.81	8.76 (т, $J=6.1$ )	7.76 ( $J=8.0$ )	7.51 ( $J=7.7$ )	7.29 ( $J=8.1$ )	7.20 ( $J=7.6$ )	2.33	7.58 (1H, д, $J=2.0$ , H-5'); 6.30 (2H, м, H-3',4'); 4.41 (2H, д, $J=5.9$ , NCH <sub>2</sub> )
<b>3l</b>	11.84	8.92 (т, $J=6.1$ )	См. R	7.53 ( $J=7.7$ )	7.32 ( $J=7.5$ )	7.21 ( $J=7.7$ )	2.39	8.49 (1H, д, $J=4.9$ , H-6'); 7.83–7.72 (2H, м, H-5 + H-5'); 7.62 (1H, д, $J=8.0$ , H-3'); 7.26 (1H, т, $J=6.1$ , H-4'); 4.51 (2H, д, $J=6.1$ , NCH <sub>2</sub> )
<b>3m</b>	11.85	8.89 (т, $J=6.0$ )	7.76 ( $J=8.2$ )	7.52 ( $J=7.7$ )	7.30 ( $J=8.3$ )	7.21 ( $J=7.5$ )	2.32	8.61 (1H, д, $J=1.8$ , H-2'); 8.45 (1H, д, д, $J=4.8$ и $J=1.6$ , H-6'); 7.83 (1H, д, т, $J=7.8$ и $J=2.0$ , H-4'); 7.37 (1H, т, д, $J=4.9$ и $J=1.0$ , H-5'); 4.46 (2H, д, $J=6.2$ , NCH <sub>2</sub> )
<b>3n</b>	11.86	8.92 (т, $J=6.1$ )	7.77 ( $J=8.2$ )	7.53 ( $J=7.6$ )	7.32 ( $J=8.2$ )	7.22 ( $J=7.6$ )	2.37	8.51 (2H, д, д, $J=4.7$ и $J=1.8$ , H-2',6'); 7.45 (2H, д, д, $J=4.6$ и $J=1.8$ , H-3',5'); 4.46 (2H, д, $J=6.1$ , NCH <sub>2</sub> )
<b>3o</b>	11.79	8.76 (д, $J=8.2$ )	7.75 ( $J=8.3$ )	7.51 ( $J=7.6$ )	См. R	См. R	2.28	7.44–7.16 (7H, м, H-8,6 + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 5.08 (1H, кв, $J=7.4$ , CH); 1.39 (3H, д, $J=7.1$ , CH <sub>3</sub> )
<b>3p</b>	11.80	8.36 (т, $J=6.0$ )	7.73 ( $J=8.0$ )	7.50 ( $J=7.7$ )	См. R	7.20 ( $J=7.6$ )	2.23	7.32–7.27 (6H, м, H-8 + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 3.44 (2H, к, $J=6.6$ , NCH <sub>2</sub> ); 2.80 (2H, т, $J=7.0$ , CH <sub>2</sub> –C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
<b>3q</b>	11.82	8.37 (т, $J=5.9$ )	7.74 ( $J=8.1$ )	7.51 ( $J=7.7$ )	См. R	7.19 ( $J=7.6$ )	2.19	7.36 (1H, с, H-2'); 7.32–7.26 (4H, м, H-8 + H-4',5',6'); 3.45 (2H, к, $J=5.9$ , NCH <sub>2</sub> ); 2.81 (2H, т, $J=7.0$ , CH <sub>2</sub> –Ar)
<b>3r</b>	11.79	8.34 (т, $J=5.9$ )	7.74 ( $J=8.1$ )	7.50 ( $J=7.6$ )	См. R	7.19 ( $J=7.8$ )	2.22	7.37–7.25 (5H, м, H-8 + H-2',3',5',6'); 3.43 (2H, к, $J=6.3$ , NCH <sub>2</sub> ); 2.79 (2H, т, $J=7.0$ , CH <sub>2</sub> –Ar)
<b>3s</b>	11.80	8.33 (т, $J=5.8$ )	7.74 ( $J=8.0$ )	7.50 ( $J=7.7$ )	7.28 ( $J=8.0$ )	См. R	2.24	7.18 (3H, м, H-6 + H-3',5'); 6.84 (2H, д, $J=8.3$ , H-2',6'); 3.71 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.39 (2H, к, $J=6.7$ , NCH <sub>2</sub> ); 2.73 (2H, т, $J=7.4$ , CH <sub>2</sub> –Ar)
<b>3t</b>	11.79	8.32 (т, $J=5.9$ )	7.74 ( $J=8.1$ )	7.50 ( $J=7.6$ )	7.28 ( $J=8.2$ )	7.20 ( $J=7.5$ )	2.26	6.90 (1H, с, H-2'); 6.85 (1H, д, $J=9.3$ , H-5'); 6.75 (1H, д, $J=8.3$ , H-6'); 3.74 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.70 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.41 (2H, к, $J=7.1$ , NCH <sub>2</sub> ); 2.73 (2H, т, $J=7.3$ , CH <sub>2</sub> –Ar)
<b>3u</b>	11.81	8.32 (т, $J=5.9$ )	7.76 ( $J=8.1$ )	7.51 ( $J=7.6$ )	См. R	См. R	2.36	7.33–7.15 (7H, м, H-8,6 + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 3.21 (2H, к, $J=5.9$ , NCH <sub>2</sub> ); 2.65 (2H, т, $J=7.8$ , CH <sub>2</sub> –Ar); 1.76 (2H, кв, $J=7.8$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС.

**Арилалкиламиды 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты 3a–u** (общая методика). К раствору 2.03 г (0.01 моль) кислоты **1** в 50 мл сухого  $\text{CCl}_4$  прибавляют 1.44 мл (0.02 моль)  $\text{SOCl}_2$  и кипятят до прекращения выделения  $\text{HCl}$  и  $\text{SO}_2$  (~ 2 ч). Затем отгоняют растворитель с избытком  $\text{SOCl}_2$  (в конце в вакууме). Остаток (хлорангидрид **2**) растворяют в 20 мл сухого ацетона и полученный раствор прибавляют каплями при перемешивании и охлаждении в смесь 0.01 моль соответствующего арилалкиламина и 1.4 мл (0.01 моль) триэтиламина в 20 мл сухого ацетона. Через 3–4 ч реакционную смесь разбавляют холодной водой и подкисляют разбавленной (1:1)  $\text{HCl}$  до pH 4. Выделившийся осадок амида **3a–u** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат.

**Рентгеноструктурное исследование.** Кристаллы кислоты **1** ромбические (ацетон), при  $-173: ^\circ\text{C}$   $a = 12.233(2)$ ,  $b = 18.849(3)$ ,  $c = 3.816(1)$  Å,  $V = 879.9(3)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 203.19$ ,  $Z = 4$ , пространственная группа  $Pna2_1$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.534$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.113$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 424$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 6454 отражений (1543 независимых,  $R_{\text{int}} = 0.105$ ) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK $\alpha$  излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$ ).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [21]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены по модели "наездника" с  $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$  неводородного атома, связанного с данным водородным ( $n = 1.5$  для метильной группы и  $n = 1.2$  для остальных атомов водорода), а для атомов  $\text{H}_{(3\text{O})}$  и  $\text{H}_{(1\text{N})}$  – изотропно. Структура уточнена по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до  $wR_2 = 0.145$  по 1496 отражениям ( $R_1 = 0.065$  по 1280 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.041$ ). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 650596. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 1 и 2.

**Определение диуретической активности.** Всем подопытным животным (белые беспородные крысы весом 180–200 г) через желудочный зонд давали водную нагрузку из расчета 25 мл/кг. Контрольная группа животных получала только водную нагрузку. Исследуемые соединения вводили перорально в дозе 40 мг/кг (эффективная доза гипотиазида) в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80. После этого подопытных животных помещали в "обменные клетки". Показателем интенсивности мочеотделения служило количество мочи, выделенное животными за 4 ч. Результаты определения диуретической активности сведены в табл. 3.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, И. А. Тугайбей, ХГС, 61 (2008).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, ООО Новая Волна, издатель С. Б. Дивов, Москва, 2002, т. 1, с. 476.
3. *Руководство по медицине. Диагностика и терапия*, под ред. Р. Беркоу, Э. Флетчера, Мир, Москва, 1997, т. 1, с. 280, 304.
4. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances. Syntheses, Patents, Applications, Multimedia Viewer, Version 2.00*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001.

5. И. В. Украинец, Е. А. Таран, О. В. Горохова, Джарадат Нидаль Амин, Л. Н. Воронина, И. В. Порохняк, *ХГС*, 409 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 346 (2000)].
6. С. Г. Таран, И. В. Украинец, Н. В. Лиханова, О. В. Горохова, П. А. Безуглый, *ХГС*, 262 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 237 (2001)].
7. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Е. В. Моспанова, *ХГС*, 1015 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 856 (2007)].
8. С. Г. Таран, Н. В. Лиханова, І. В. Українець, С. Г. Леонова, Л. М. Вороніна, О. І. Набока, *Вісник фармації*, № 2 (20), 47, (1999).
9. <http://www.ibmc.msk.ru/PASS/> или <http://ibmc.p450.ru/PASS/>
10. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, *ХГС*, 887 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 776 (2006)].
11. И. В. Украинец, М. Амер, П. А. Безуглый, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, А. В. Туров, *ХГС*, 654 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **38**, 571 (2002)].
12. B. Ribar, I. Janic, A. Kalman, G. Argay, *Cryst. Struct. Commun.*, **6**, 677 (1977).
13. V. B. Rybakov, V. V. Chernyshev, I. V. Ukrainets, P. A. Bezugly, L. V. Sidorenko, N. Skaif, *Acta Crystallogr.*, **E59**, o412 (2003).
14. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. Л. Каменецкая, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, А. В. Туров, *ХГС*, 1532 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 1319 (2000)].
15. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Н. Л. Березнякова, *ХГС*, 69 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 58 (2007)].
16. H.-B. Burgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
17. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
18. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат, *ХГС*, 542 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 475 (2006)].
19. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1985, т. 8, с. 250.
20. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Москва, 2000, с. 103.
21. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*. Rev. 5.1 (1998).

Национальний фармацевтичний  
університет, Харків 61002, Україна  
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 22.03.2007