

И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Н. Л. Березнякова, О. И. Набока

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

138.* СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ВЗАИМОСВЯЗИ 'СТРУКТУРА – БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ АНИЛИДОВ 1-ГИДРОКСИ-3-ОКСО-5,6-ДИГИДРО-3Н-ПИРРОЛО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН- 2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Рассмотрены два метода получения и осуществлен синтез серии анилидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты. Исследована противотуберкулезная активность синтезированных соединений, а также их влияние на моче-выделительную функцию почек. Обсуждаются выявленные закономерности связи структура – биологическое действие.

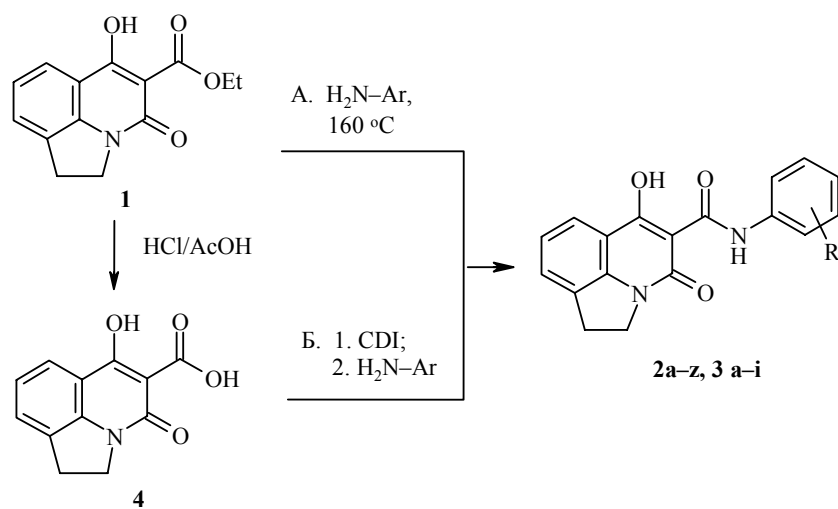
Ключевые слова: анилиды, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, диуретики, амидирование, противотуберкулезная активность.

В последнее время внимание химиков-синтетиков, занимающихся поиском биологически активных веществ и созданием на их основе новых лекарственных препаратов, все чаще привлекают анилиды 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [2–8]. Это объясняется не только широким спектром фармакологических свойств уже исследованных производных 4-гидроксихинолона-2 и их распространенностью в живой природе, но и легкостью химической модификации родоначальной структуры. Целенаправленные изменения могут быть достаточно простыми методами внесены в любую часть базовой молекулы, обеспечивая тем самым доступ к практически неограниченному разнообразию аналогов, что, в свою очередь, существенно повышает вероятность обнаружения в дальнейшем действительно перспективных структур-лидеров.

Конденсация первичных ароматических аминов с триэтилметантрикарбоксилатом в обычных условиях дает в основном трианилиды метантрикарбоновой кислоты. При микроволновом облучении данная реакция проходит несколько иначе и приводит уже к анилидам 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [7]. Невысокие выходы в какой-то мере компенсируются синтезом целевых соединений в одну стадию. Метод этот, безусловно, интересен, хотя в целом перспектив практического использования у него немного, поскольку и хинолоновое ядро, и анилидный фрагмент формируются из одного и того же анилина.

* Сообщение 137 см. [1].

синтезированных 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот или их сложных эфиров. Низшие алкиловые эфиры 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот обладают высокой реакционной способностью [9] и в большинстве случаев эффективно ацилируют первичные и вторичные амины. Согласно часто встречающимся в литературе методикам, амидирование осуществляют кипячением соответствующего 3-алкоксикарбонилхинолона и 40–150% избытка анилина в подходящем растворителе (пиридин, толуол, ксилол, бромбензол) в течение 3–36 ч с одновременной отгонкой выделяющегося спирта [3, 5, 10, 11]. Однако мы неоднократно отмечали возможность успешного проведения таких реакций и без растворителя или в присутствии незначительного количества ДМФА и, что весьма существенно, при эквимольном соотношении реагентов [8, 12]. Данный метод позволяет более рационально использовать амины и, кроме того, сократить продолжительность реакции до нескольких минут. Поэтому именно он был применен в амидировании этилового эфира 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты (**1**) ариламины (метод А), в результате чего синтезирована большая серия соответствующих анилидов **2** и **3**.



2 a R = H; **b** R = 2-F; **c** R = 3-F; **d** R = 4-F; **e** R = 3,4-F₂; **f** R = 2-Cl; **g** R = 3-Cl; **h** R = 4-Cl;
i R = 2,3-Cl₂; **j** R = 2,4-Cl₂; **k** R = 2-Br; **l** R = 2-Br-4-Me; **m** R = 3-Br; **n** R = 4-Br; **o** R = 2-Me;
p R = 3-Me; **q** R = 4-Me; **r** R = 2,3-Me₂; **s** R = 2,4-Me₂; **t** R = 2,5-Me₂; **u** R = 2-OMe;
v R = 2-OMe-5-Cl; **w** R = 3-OMe; **x** R = 4-OMe; **y** R = 4-OEt; **z** R = 2-CF₃; **3 a** R = 2-C≡N;
b A = 2-COOMe; **c** R = 2-CONH₂; **d** R = 2-CONHMe; **e** R = 4-COOMe; **f** R = 4-COOEt;
g R = 4-COOPr; **h** R = 4-COOBu; **i** R = 2-SO₂NH₂

Т а б л и ц а 1

**Характеристики анилидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло-
[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты 2а–z, 3а–i**

Соеди- нение	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход*, %
		С	Н	N		
1	2	3	4	5	6	7
2a	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>70.65</u>	<u>4.70</u>	<u>9.08</u>	192–194	93 (88)
		70.58	4.61	9.15		
2b	C ₁₈ H ₁₃ FN ₂ O ₃	<u>66.78</u>	<u>4.17</u>	<u>8.73</u>	181–183	86
		66.66	4.04	8.64		
2c	C ₁₈ H ₁₃ FN ₂ O ₃	<u>66.75</u>	<u>4.14</u>	<u>8.56</u>	189–191	89
		66.66	4.04	8.64		
2d	C ₁₈ H ₁₃ FN ₂ O ₃	<u>66.60</u>	<u>4.09</u>	<u>8.76</u>	192–194	90
		66.66	4.04	8.64		
2e	C ₁₈ H ₁₂ F ₂ N ₂ O ₃	<u>63.07</u>	<u>3.44</u>	<u>8.09</u>	217–219	85
		63.16	3.53	8.18		
2f	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	<u>63.53</u>	<u>3.92</u>	<u>8.30</u>	162–164	83
		63.44	3.85	8.22		
2g	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	<u>63.40</u>	<u>3.88</u>	<u>8.17</u>	169–171	88
		63.44	3.85	8.22		
2h	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	<u>63.51</u>	<u>3.77</u>	<u>8.16</u>	226–228	94
		63.44	3.85	8.22		
2i	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	<u>57.53</u>	<u>3.30</u>	<u>7.58</u>	267–269	80
		57.62	3.22	7.47		
2j	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	<u>57.55</u>	<u>3.14</u>	<u>7.40</u>	240–242	82
		57.62	3.22	7.47		
2k	C ₁₈ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	<u>56.19</u>	<u>3.47</u>	<u>7.35</u>	167–169	80
		56.12	3.40	7.27		
2l	C ₁₉ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	<u>57.25</u>	<u>3.86</u>	<u>7.11</u>	225–227	84
		57.16	3.79	7.02		
2m	C ₁₈ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	<u>56.20</u>	<u>3.49</u>	<u>7.22</u>	199–201	87
		56.12	3.40	7.27		
2n	C ₁₈ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	<u>56.10</u>	<u>3.36</u>	<u>7.24</u>	236–238	91
		56.12	3.40	7.27		
2o	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>71.33</u>	<u>5.14</u>	<u>8.66</u>	178–180	85
		71.24	5.03	8.74		
2p	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>71.30</u>	<u>5.12</u>	<u>8.81</u>	145–147	89
		71.24	5.03	8.74		
2q	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>71.35</u>	<u>5.16</u>	<u>8.65</u>	202–204	90
		71.24	5.03	8.74		
2r	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>71.77</u>	<u>5.35</u>	<u>8.30</u>	225–227	81
		71.84	5.43	8.38		
2s	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>71.92</u>	<u>5.54</u>	<u>8.29</u>	214–216	84
		71.84	5.43	8.38		

1	2	3	4	5	6	7
2t	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>71.94</u> 71.84	<u>5.51</u> 5.43	<u>8.42</u> 8.38	227–229	82
2u	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>67.78</u> 67.85	<u>4.86</u> 4.79	<u>8.39</u> 8.33	188–190	86 (80)
2v	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	<u>61.67</u> 61.55	<u>4.15</u> 4.08	<u>7.46</u> 7.55	224–226	86
2w	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>67.93</u> 67.85	<u>4.70</u> 4.79	<u>8.25</u> 8.33	163–165	90 (87)
2x	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>67.91</u> 67.85	<u>4.86</u> 4.79	<u>8.39</u> 8.33	184–186	93 (90)
2y	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>68.47</u> 68.56	<u>5.11</u> 5.18	<u>8.07</u> 8.00	195–197	95
2z	C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃	<u>60.86</u> 60.97	<u>3.43</u> 3.50	<u>7.40</u> 7.48	219–221	80
3a	C ₁₉ H ₁₃ N ₃ O ₃	<u>68.94</u> 68.88	<u>3.87</u> 3.95	<u>12.76</u> 12.68	256–258	88
3b	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₅	<u>65.82</u> 65.93	<u>4.35</u> 4.43	<u>7.57</u> 7.69	135–137	79
3c	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₄	<u>65.41</u> 65.32	<u>4.45</u> 4.33	<u>12.12</u> 12.03	293–295	81
3d	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄	<u>66.02</u> 66.11	<u>4.64</u> 4.72	<u>11.46</u> 11.56	268–270	77
3e	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₅	<u>65.98</u> 65.93	<u>4.47</u> 4.43	<u>7.72</u> 7.69	249–251	89
3f	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₅	<u>66.57</u> 66.66	<u>4.70</u> 4.79	<u>7.49</u> 7.40	195–197	90
3g	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>67.25</u> 67.34	<u>5.03</u> 5.14	<u>7.22</u> 7.14	178–180	88
3h	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅	<u>67.90</u> 67.97	<u>5.35</u> 5.46	<u>6.97</u> 6.89	151–153	94
3i	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	<u>56.02</u> 56.10	<u>3.81</u> 3.92	<u>10.83</u> 10.90	257–259	73

* Выход по методу А, для соединений **2a, u, w, x** в скобках приведен выход по методу Б.

Ацилирование N-алкиланилинов сложными эфирами 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот не всегда проходит гладко, особенно при наличии в анилине электрооакцепторных заместителей. В таких случаях целесообразно эфиры сначала гидролизовать до кислот, а затем уже превратить их в более мощные ацилирующие агенты: ангидриды, хлорангидриды или смешанные ангидриды [3, 5, 10]. Для повышения электрофильных свойств карбонила карбоксильной группы

пригоден также и N,N'-дициклогексилкарбодимид [10]. Кроме того, можно активировать аминный компонент, превратив его в высокореакционные производные с трихлоридом фосфора [10]. Таким образом, применяться могут многие известные способы трансформации карбоновых кислот в амиды. Необходимо лишь помнить, что находящиеся в растворенном состоянии 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты отличаются чрезвычайно высокой склонностью к декарбоксилированию. Например, в растворе ДМСО частичное разложение происходит в течение суток даже при комнатной температуре [13]. По этой причине на стадии активирования 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот нельзя применять сильный нагрев. Эта специфическая особенность учтена нами при разработке альтернативного метода синтеза амидов **2**, **3** исходя из 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**4**). Через получаемый реакцией с N,N'-карбонилдиимдазолом (CDI) при температуре не выше 40 °С имидазолид кислоты **4** превращается далее в анилиды **2** и **3** без каких-либо осложнений (метод Б). Следует все же отметить, что для ацилирования большинства первичных ароматических аминов, в частности использованных в синтезе анилидов **2** и **3**, метод Б вряд ли можно признать оправданным. Введение в синтетическую схему дополнительных стадий гидролиза сложного эфира и последующего активирования карбоксильной группы целесообразно лишь в тех случаях, когда возникают препятствия для применения метода А, например, при ацилировании термически неустойчивых анилинов.

Все синтезированные анилиды 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты **2** и **3** (табл. 1) представляют собой светло-желтые кристаллические вещества, при комнатной температуре практически не растворимые в воде, малорастворимые в спирте и умеренно в ДМФА и ДМСО. Для подтверждения химического строения полученных соединений использована спектроскопия ЯМР ¹H (табл. 2).

Противотуберкулезные свойства анилидов **2** и **3** изучены *in vitro* радиометрическим методом [14, 15] по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 в начальной концентрации 6.25 мкг/мл. Экспериментальные данные первичного микробиологического скрининга показывают, что, в отличие от описанных нами ранее гетериламидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты [12], проявляющих сходство в биологических свойствах с соответствующими 1R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидами с низшими (C₁–C₃) алкильными заместителями при атоме азота хинолонового ядра, анилиды **2** и **3** продемонстрировали во многом совершенно противоположные тенденции. Так, например, если отсутствие противотуберкулезной активности у незамещенного анилида **2a** и его алкил- и алкоксизамещенных аналогов **2o–y** было вполне предсказуемым, то неспособность подавляющего большинства остальных соединений хотя бы в какой-то степени ингибировать рост микобактерий туберкулеза стала неожиданностью. Как оказалось, замена хинолонового ядра пирролохинолоновым полностью дезактивирует обычно высокоактивные монофторанилиды [16]. В то же время, в случае 3,4-дифтор- **2e** и *орто*-трифторметилзаме-

щенного **2z** производных указанная модификация, напротив, несколько усиливает антимикобактериальные свойства. Из всей группы синтезированных веществ отметить можно только лишь одно соединение – *мета*-хлоранилид **2g**, показавший на первом уровне скрининговых исследований 100% торможение развития тест-штамма. Однако установленная на последующем этапе минимальная ингибирующая концентрация (МИК) этого образца составила 6.25 мкг/мл, что лишает его всяческих перспектив стать в будущем противотуберкулезным препаратом (как правило, МИК таких веществ не должна превышать 1 мкг/мл).

Теоретической предпосылкой для изучения влияния синтезированных соединений на мочевыделительную функцию почек послужил обнаруженный ранее [17] высокий уровень диуретического действия, проявляемый некоторыми *цикло*-алкиламидами 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты. У арилалкиламидов мочегонный эффект выражен еще сильнее, причем экспериментально установлено, что бензиламиды всегда оказываются активнее своих 2-арилэтильных и 3-арилпропильных аналогов, т. е. замена метиленовой группы, разделяющей ароматическое ядро и амидный атом азота, цепочкой из двух или трех метиленовых звеньев приводит к значительному снижению активности. Ответить на вопрос о том, как отразится на биологических свойствах удаление из молекулы указанной метиленовой группы, может только эксперимент. Отсюда и повышенный интерес к испытаниям близких по строению к упомянутым арилалкиламидам анилидов **2** и **3**.

Исследования проводились по известной методике [18] на белых беспородных крысах весом 180–200 г. Полученные при этом результаты свидетельствуют о том, что переход от бензиламидов к анилидам 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты с теми же заместителями в ароматическом амидном ядре в большинстве случаев сопровождается заметным усилением мочегонных свойств. *м*-Изомеры, как правило, оказываются активнее своих *о*- и *п*-замещенных аналогов. Например, из трех монофторанилидов **2b–d** повышение диуреза вызывает только *м*-фторпроизводное **2c**, тогда как изомерные ему *о*- и *п*-фторанилиды **2b, d** вообще не оказывают на мочеотделение никакого влияния. Такая же картина наблюдалась нами ранее и для монофторбензиламидов. Интересно, что сила диуретического эффекта, оказываемого 3,4-дифторанилидом **2e** и его 3-фторзамещенным предшественником **2c**, совершенно одинакова. Этот факт дает основания признать наличие атома фтора в *п*-положении анилидного фрагмента нежелательным, поскольку его присутствие или, наоборот, отсутствие никак не сказывается на диуретических свойствах. Еще более весомым аргументом в пользу такого вывода служит хорошо известная закономерность, обнаруженная при разработке фторхинолоновых антибиотиков: увеличение количества атомов фтора в молекуле влечет за собой рост токсичности химического вещества [19].

В серии анилидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты с электроноакцепторными заместителями, обладающими кислотными свойствами или способными в условиях *in vivo* превращаться в таковые, умеренное усиление диуреза у подопытных

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)							
	1-OH (1H, с)	NH (1H, с)	Пирролохинолиновое ядро					Анилидный фрагмент
			H-9 (1H, д)	H-7 (1H, д)	H-8 (1H, т)	5-CH ₂ (2H, т)	6-CH ₂ (2H, т)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2a	16.57	12.56	7.73 ($J=8.0$)	7.46 ($J=7.4$)	7.18 ($J=8.0$)	4.38 ($J=8.0$)	3.44 ($J=8.0$)	7.66 (2H, д, $J=7.7$, H-2',6'); 7.32 (2H, т, $J=8.0$, H-3',5'); 7.09 (1H, т, $J=7.2$, H-4')
2b	16.26	12.76	7.74 ($J=7.9$)	7.42 ($J=7.3$)	7.16 ($J=8.0$)	4.41 ($J=8.2$)	3.44 ($J=7.8$)	8.41 (1H, т, $J=7.8$, H-3'); 7.13–7.03 (3H, м, H-4',5',6')
2c	16.26	12.67	7.73 ($J=8.0$)	7.42 ($J=7.2$)	7.16 ($J=8.0$)	4.37 ($J=8.0$)	3.43 ($J=8.0$)	7.64 (1H, д, $J=10.7$, H-2'); 7.29 (2H, м, H-4',6'); 6.81 (1H, т, $J=7.7$, H-5')
2d	16.43	12.56	7.72 ($J=7.8$)	7.45 ($J=7.1$)	7.17 ($J=7.6$)	4.37 ($J=8.0$)	3.44 ($J=7.9$)	7.67 (2H, д. д, $J=8.4$ и $J=5.4$, H-2',6'); 7.05 (2H, т, $J=8.4$, H-3',5')
2e	16.14	12.71	7.73 ($J=7.8$)	7.49 ($J=7.0$)	7.17 ($J=7.8$)	4.38 ($J=7.9$)	3.45 ($J=7.8$)	7.83 (1H, д. д, $J=12.4$ и $J=7.4$, H-6'); 7.29 (1H, д, $J=8.7$, H-2'); 7.22 (1H, т, $J=9.8$, H-5')
2f	16.10	12.91	7.72 ($J=8.0$)	7.58 ($J=7.2$)	7.28 ($J=7.8$)	4.37 ($J=8.0$)	3.46 ($J=7.9$)	8.35 (1H, д. д, $J=8.5$ и $J=2.0$, H-6'); 7.55 (1H, д. д, $J=8.4$ и $J=2.1$, H-3'); 7.39 (1H, т, $J=8.0$, H-4'); 7.20 (1H, т. д, $J=7.8$ и $J=2.0$, H-5')

2g	16.03	12.74	7.71 (<i>J</i> = 8.0)	7.59 (<i>J</i> = 7.1)	7.27 (<i>J</i> = 7.9)	4.38 (<i>J</i> = 8.1)	3.44 (<i>J</i> = 8.0)	7.81 (1H, c, H-2'); 7.47 (1H, д, <i>J</i> = 7.9, H-6'); 7.38 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, H-5'); 7.19 (1H, д, <i>J</i> = 7.9, H-4')
2h	16.33	12.68	7.74 (<i>J</i> = 8.1)	7.49 (<i>J</i> = 7.0)	7.20 (<i>J</i> = 7.9)	4.39 (<i>J</i> = 8.0)	3.45 (<i>J</i> = 8.0)	7.67 (2H, д, <i>J</i> = 8.9, H-2',6'); 7.31 (2H, д, <i>J</i> = 8.9, H-3',5')
2i	16.10	13.11	7.76 (<i>J</i> = 8.1)	7.52 (<i>J</i> = 7.0)	7.21 (<i>J</i> = 7.6)	4.44 (<i>J</i> = 8.0)	3.48 (<i>J</i> = 8.0)	8.43 (1H, д, <i>J</i> = 9.1, H-6'); 7.30–7.26 (2H, м, H-4',5')
2j	15.98	13.03	7.75 (<i>J</i> = 7.9)	7.60 (<i>J</i> = 7.0)	7.27 (<i>J</i> = 7.9)	4.41 (<i>J</i> = 8.0)	3.46 (<i>J</i> = 7.9)	8.40 (1H, д, <i>J</i> = 9.0, H-6'); 7.57 (1H, c, H-3'); 7.40 (1H, д, д, <i>J</i> = 9.1 и <i>J</i> = 1.9, H-5')
2k	16.30	12.77	7.72 (<i>J</i> = 8.1)	7.47 (<i>J</i> = 7.0)	7.18 (<i>J</i> = 7.7)	4.40 (<i>J</i> = 8.0)	3.45 (<i>J</i> = 8.0)	8.39 (1H, д, <i>J</i> = 8.4, H-6'); 7.59 (1H, д, <i>J</i> = 7.9, H-3'); 7.33 (1H, т, <i>J</i> = 7.8, H-4'); 7.03 (1H, т, <i>J</i> = 7.7, H-5')
2l	16.31	12.74	7.71 (<i>J</i> = 8.1)	7.58 (<i>J</i> = 7.0)	7.21 (<i>J</i> = 7.7)	4.36 (<i>J</i> = 7.9)	3.41 (<i>J</i> = 7.8)	8.14 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-6'); 7.52 (1H, c, H-3'); 7.29 (1H, д, <i>J</i> = 7.4, H-5'); 2.31 (3H, c, CH ₃)
2m	16.24	12.71	7.74 (<i>J</i> = 8.0)	7.48 (<i>J</i> = 7.2)	7.20 (<i>J</i> = 7.8)	4.39 (<i>J</i> = 7.9)	3.45 (<i>J</i> = 7.9)	7.98 (1H, c, H-2'); 7.53 (1H, д, <i>J</i> = 7.7, H-6'); 7.27 (2H, м, H-4',5')
2n	16.26	12.69	7.72 (<i>J</i> = 8.1)	7.51 (<i>J</i> = 7.0)	7.21 (<i>J</i> = 7.6)	4.37 (<i>J</i> = 7.8)	3.44 (<i>J</i> = 7.7)	7.61 (2H, д, <i>J</i> = 8.3, H-2',6'); 7.46 (2H, д, <i>J</i> = 8.3, H-3',5')
2o	16.69	12.40	7.72 (<i>J</i> = 8.1)	7.46 (<i>J</i> = 7.3)	7.16 (<i>J</i> = 7.8)	4.38 (<i>J</i> = 8.0)	3.43 (<i>J</i> = 7.9)	8.16 (1H, д, <i>J</i> = 8.1, H-6'); 7.25–7.20 (2H, м, H-3',5'); 7.00 (1H, т, <i>J</i> = 7.5, H-4'); 2.42 (3H, c, CH ₃)
2p	16.61	12.52	7.71 (<i>J</i> = 8.1)	7.44 (<i>J</i> = 7.2)	7.20 (<i>J</i> = 7.8)	4.37 (<i>J</i> = 8.1)	3.43 (<i>J</i> = 8.0)	7.55 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-6'); 7.48 (1H, c, H-2'); 7.16 (1H, т, <i>J</i> = 7.4, H-5'); 6.90 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-4'); 2.38 (3H, c, CH ₃)
2q	16.68	12.47	7.73 (<i>J</i> = 7.9)	7.46 (<i>J</i> = 7.0)	7.18 (<i>J</i> = 7.8)	4.38 (<i>J</i> = 8.1)	3.44 (<i>J</i> = 8.0)	7.53 (2H, д, <i>J</i> = 8.3, H-2',6'); 7.11 (2H, д, <i>J</i> = 8.3, H-3',5'); 2.34 (3H, c, CH ₃)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2r	16.75	12.39	7.72 (<i>J</i> = 8.1)	7.55 (<i>J</i> = 7.2)	7.24 (<i>J</i> = 7.9)	4.39 (<i>J</i> = 8.0)	3.45 (<i>J</i> = 8.0)	7.81 (1H, д, <i>J</i> = 8.1, H-6'); 7.08 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, H-5'); 6.99 (1H, д, <i>J</i> = 7.5, H-4'); 2.33 (3H, с, CH ₃); 2.27 (3H, с, CH ₃)
2s	16.84	12.31	7.75 (<i>J</i> = 8.1)	7.47 (<i>J</i> = 7.2)	7.18 (<i>J</i> = 7.7)	4.40 (<i>J</i> = 8.2)	3.46 (<i>J</i> = 8.1)	8.00 (1H, д, <i>J</i> = 8.1, H-6'); 6.99 (1H, с, H-3'); 6.94 (1H, д, <i>J</i> = 7.9, H-5'); 2.38 (3H, с, CH ₃); 2.31 (3H, с, CH ₃)
2t	16.68	12.41	7.72 (<i>J</i> = 8.1)	7.54 (<i>J</i> = 7.2)	7.23 (<i>J</i> = 7.8)	4.37 (<i>J</i> = 8.0)	3.44 (<i>J</i> = 7.9)	7.93 (1H, с, H-6'); 7.09 (1H, д, <i>J</i> = 7.5, H-3'); 6.87 (1H, д, <i>J</i> = 7.5, H-4'); 2.33 (6H, с, 2CH ₃)
2u	16.76	12.59	7.72 (<i>J</i> = 8.1)	7.40 (<i>J</i> = 7.1)	7.13 (<i>J</i> = 7.6)	4.38 (<i>J</i> = 8.0)	3.43 (<i>J</i> = 8.0)	8.40 (1H, д, <i>J</i> = 8.3, H-6'); 7.03 (1H, т, <i>J</i> = 7.9, H-4'); 6.94–6.88 (2H, м, H-3',5'); 3.99 (3H, с, OCH ₃)
2v	16.35	12.76	7.71 (<i>J</i> = 8.0)	7.47 (<i>J</i> = 7.3)	7.17 (<i>J</i> = 7.7)	4.37 (<i>J</i> = 8.1)	3.44 (<i>J</i> = 8.0)	8.43 (1H, д, <i>J</i> = 2.2, H-6'); 7.02 (1H, д, д, <i>J</i> = 8.7 и <i>J</i> = 2.7, H-4'); 6.95 (1H, д, <i>J</i> = 8.7, H-3'); 3.96 (3H, с, OCH ₃)
2w	16.44	12.63	7.71 (<i>J</i> = 7.9)	7.54 (<i>J</i> = 6.9)	7.22 (<i>J</i> = 7.9)	4.36 (<i>J</i> = 7.9)	3.42 (<i>J</i> = 7.9)	7.31 (1H, с, H-2'); 7.27 (1H, т, <i>J</i> = 8.5, H-5'); 7.13 (1H, д, <i>J</i> = 7.9, H-6'); 6.71 (1H, д, <i>J</i> = 7.9, H-4'); 3.80 (3H, с, OCH ₃)
2x	16.73	12.40	7.73 (<i>J</i> = 8.2)	7.44 (<i>J</i> = 7.1)	7.18 (<i>J</i> = 7.8)	4.38 (<i>J</i> = 8.2)	3.44 (<i>J</i> = 8.1)	7.57 (2H, д, <i>J</i> = 8.7, H-2',6'); 6.85 (2H, д, <i>J</i> = 8.7, H-3',5'); 3.79 (3H, с, OCH ₃)
2y	16.65	12.46	7.70 (<i>J</i> = 8.2)	7.56 (<i>J</i> = 7.2)	7.24 (<i>J</i> = 7.9)	4.35 (<i>J</i> = 8.0)	3.41 (<i>J</i> = 7.9)	7.51 (2H, д, <i>J</i> = 9.0, H-2',6'); 6.92 (2H, д, <i>J</i> = 9.0, H-3',5'); 4.03 (2H, к, <i>J</i> = 7.2, OCH ₂); 1.35 (3H, т, <i>J</i> = 7.2, CH ₃)
2z	16.23	12.77	7.76 (<i>J</i> = 8.0)	7.47 (<i>J</i> = 7.2)	7.18 (<i>J</i> = 7.8)	4.44 (<i>J</i> = 8.1)	3.46 (<i>J</i> = 7.9)	8.25 (1H, д, <i>J</i> = 8.5, H-6'); 7.67 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-3'); 7.59 (1H, т, <i>J</i> = 7.9, H-4'); 7.29 (1H, т, <i>J</i> = 7.8, H-5')

3a	15.89	13.13	7.83 ($J = 8.0$)	7.62 ($J = 7.1$)	7.28 ($J = 7.7$)	4.42 ($J = 8.0$)	3.45 ($J = 7.9$)	8.28 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'); 7.77–7.71 (2H, м, H-3',4'); 7.37 (1H, т, $J = 8.0$, H-5')
3b	16.55	13.09	7.72 ($J = 8.0$)	7.44 ($J = 7.2$)	7.18 ($J = 7.9$)	4.41 ($J = 8.1$)	3.44 ($J = 8.0$)	8.39 (1H, д, $J = 8.5$, H-6'); 7.95 (1H, д, д, $J = 8.1$ и $J = 1.8$, H-3'); 7.52 (1H, т, д, $J = 7.7$ и $J = 1.8$, H-4'); 7.14 (1H, т, $J = 7.4$, H-5'); 3.96 (3H, с, OCH ₃)
3c	16.68	12.85	7.70 ($J = 8.0$)	7.48 ($J = 7.2$)	7.18 ($J = 7.8$)	4.36 ($J = 8.0$)	3.41 ($J = 8.0$)	8.12 (1H, д, $J = 8.4$, H-6'); 7.91 (1H, с, NH в NH ₂); 7.60–7.54 (2H, м, H-3',4'); 7.38 (1H, с, NH в NH ₂); 7.25 (1H, т, $J = 7.9$, H-5')
3d	16.65	12.79	7.71 ($J = 8.2$)	7.58 ($J = 7.1$)	7.17 ($J = 7.8$)	4.37 ($J = 8.0$)	3.42 ($J = 7.9$)	8.37 (1H, уш. с, NH); 8.10 (1H, д, $J = 7.9$, H-6'); 7.51 (1H, д, $J = 7.9$, H-3'); 7.47 (1H, т, $J = 7.9$, H-4'); 7.26 (1H, т, $J = 7.8$, H-5'); 2.79 (3H, д, $J = 4.5$, CH ₃)
3e	16.08	12.96	7.71 ($J = 8.2$)	7.59 ($J = 7.1$)	7.26 ($J = 7.8$)	4.35 ($J = 7.9$)	3.42 ($J = 7.9$)	7.57 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'); 7.77 (2H, д, $J = 8.4$, H-3',5'); 3.84 (3H, с, OCH ₃)
3f	16.21	12.85	7.72 ($J = 8.0$)	7.48 ($J = 7.0$)	7.19 ($J = 7.7$)	4.39 ($J = 8.0$)	3.45 ($J = 8.0$)	7.95 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'); 7.78 (2H, д, $J = 8.4$, H-3',5'); 4.32 (2H, к, $J = 7.0$, OCH ₂); 1.40 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₃)
3g	16.24	12.83	7.78 ($J = 8.0$)	7.48 ($J = 7.2$)	7.20 ($J = 7.6$)	4.41 ($J = 8.0$)	3.46 ($J = 8.0$)	7.98 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'); 7.75 (2H, д, $J = 8.4$, H-3',5'); 4.24 (2H, т, $J = 6.5$, OCH ₂); 1.81 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 1.07 (3H, т, $J = 7.5$, CH ₃)
3h	16.25	12.85	7.77 ($J = 8.0$)	7.47 ($J = 7.0$)	7.19 ($J = 7.6$)	4.39 ($J = 7.9$)	3.45 ($J = 7.9$)	7.95 (2H, д, $J = 8.3$, H-2',6'); 7.75 (2H, д, $J = 8.3$, H-3',5'); 4.26 (2H, т, $J = 6.6$, OCH ₂); 1.75 (2H, кв, $J = 7.2$, OCH ₂ CH ₂); 1.50 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 1.02 (3H, т, $J = 7.3$, CH ₃)
3i	16.34	12.59	7.73 ($J = 7.9$)	7.52 ($J = 7.2$)	7.32 ($J = 7.6$)	4.42 ($J = 8.0$)	3.46 ($J = 8.0$)	8.11 (1H, д, $J = 8.1$, H-6'); 7.95 (1H, д, д, $J = 8.1$ и $J = 1.8$, H-3'); 7.58 (1H, т, д, $J = 7.6$ и $J = 1.7$, H-4'); 7.21 (3H, м, H-5' + SO ₂ NH ₂)

животных вызывает только лишь 2-сульфамойльное производное **3i**. Анилиды **3a–h**, полученные на основе нитрилов, амидов и сложных эфиров ароматических карбоновых аминокислот, диуретическими свойствами не только не обладают, но в некоторых случаях – например, 2-карбамоиланилид **3c** – даже значительно угнетают мочеотделение.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WM-360 (360 МГц) в растворе DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. 1-Гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновая кислота (**4**) и ее этиловый эфир **1** получены по методикам работ [20] и [21] соответственно. В синтезах амидов **2** или **3** по методу Б использованы безводный ДМФА для пептидного синтеза и $\text{N,N}'$ -карбонилдиимидазол фирмы Fluka.

Анилиды 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты 2a–z, 3a–i. А. Смесь 2.59 г (0.01 моль) эфира **1**, 0.01 моль соответствующего анилина и 1 мл ДМФА перемешивают и выдерживают на металлической бане 3–5 мин при 160 °С. После этого нагрев прекращают и к еще горячей реакционной массе прибавляют 15–20 мл этанола (Осторожно! Возможно резкое вскипание этанола) и тщательно растирают. Данная операция предотвращает застывание реакционной массы и значительно облегчает выделение и последующую очистку конечного соединения. Осадок анилида **2a–z** или **3a–i** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Кристаллизуют из ДМФА.

Б. К раствору 2.31 г (0.01 моль) кислоты **4** в 30 мл безводного ДМФА прибавляют 1.78 г (0.011 моль) $\text{N,N}'$ -карбонилдиимидазола и, защищая от влаги воздуха CaCl_2 -трубкой, выдерживают при температуре не выше 40 °С до прекращения выделения CO_2 (~5 ч). Затем прибавляют 0.01 моль соответствующего анилина, нагревают реакционную смесь до 90 °С, выдерживают 2 ч при этой температуре, охлаждают и разбавляют подкисленной HCl водой. Выделившийся осадок анилида **2** или **3** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Идентичность образцов анилидов **2** или **3**, полученных различными методами, устанавливают по отсутствию депрессии температуры плавления смешанных проб и по их спектрам ЯМР ^1H .

Авторы выражают благодарность Национальному институту аллергии и инфекционных заболеваний США за проведенное в соответствии с программой ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility) изучение противотуберкулезных свойств синтезированных нами соединений (контракт № 01-AI-45246).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, А. А. Ткач, М. Н. Хомовская, *ХГС*, 1799 (2007).
2. S. R. Khan, A. Mhaka, R. Pili, J. T. Isaacs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 451 (2001).
3. S. Jönsson, G. Andersson, T. Fex, T. Fristedt, G. Hedlund, K. Jansson, L. Abramo, I. Fritzson, O. Pekarski, A. Runström, H. Sandin, I. Thuvesson, A. Björk, *J. Med. Chem.*, **47**, 2075 (2004).
4. K. Tsuji, G. W. Spears, K. Nakamura, T. Tojo, N. Seki, A. Sugiyama, M. Matsuo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 85 (2002).
5. A. Björk, S. Jönsson, T. Fex, G. Hedlund, US Pat. 6077851 (2000); <http://ep.espacenet.com>.
6. J. Shi, Z. Xiao, M. A. Ihnat, C. Kamat, B. Pandit, Z. Hu, P-K. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 1187 (2003).

7. J. H. M. Lange, P. C. Verveer, S. J. M. Osnabrug, G. M. Visser, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1367 (2001).
8. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *ХГС*, 1508 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1301 (2006)].
9. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, О. В. Шишкин, *ХГС*, 1503 (2007).
10. E. Eriksoo, E. B. Sandberg, L. J. T. Stalhandske, US Pat. 4547511 (1985); <http://ep.espacenet.com>.
11. A. Kutuyrev, T. Kappe, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 969 (1997).
12. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Л. В. Сидоренко, *ХГС*, 1023 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 863 (2007)].
13. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, С. В. Шишкина, А. В. Туров, *ХГС*, 736 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 617 (2007)].
14. L. B. Heifets, in *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. B. Heifets (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, p. 89.
15. C. V. Inderleid, K. A. Nash, in *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p. 127.
16. Абдель Насер Дакках, Дис. канд. фарм. наук, Харьков, 2002.
17. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Е. В. Моспанова, *ХГС*, 1015 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 856 (2007)].
18. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Москва, 2000, с. 103.
19. Н. И. Фадеева, М. В. Шульгина, Р. Г. Глушков, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 5, 4 (1993).
20. И. В. Украинец, А. А. Ткач, Е. В. Моспанова, Е. Н. Свечникова, *ХГС*, 1196 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1014 (2007)].
21. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Е. В. Моспанова, О. В. Шишкин, *ХГС*, 718 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 631 (2006)].

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

Поступило 23.03.2007