

И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат^a

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

93.* СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА N-R-АМИДОВ 2-ГИДРОКСИ-4-ИМИНО-1,4-ДИГИДРОХИНОЛИН- 3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Изучены различные методы синтеза амидов 2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Обсуждаются результаты исследования противотуберкулезной и противовоспалительной активности полученных соединений.

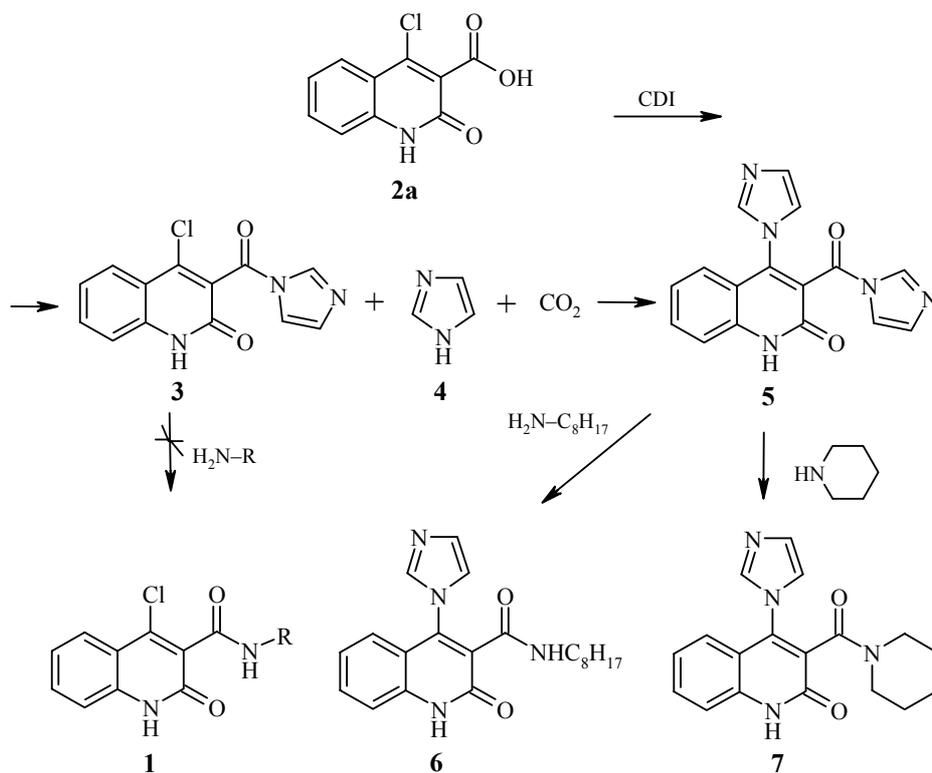
Ключевые слова: 2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохинолины, 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолины, амидирование, внутримолекулярная циклизация, енамино-иминоаутомерия, противотуберкулезная и противовоспалительная активность.

Амиды – класс органических соединений, который по праву считается наиболее удобным для проведения исследований, посвященных поиску закономерностей связи "структура – фармакологические свойства". Основанием для такого заключения служит тот факт, что амидная группа является важной составной частью многих биологически активных веществ – как природных, так и синтетических. Огромное разнообразие методов и приемов, используемых в синтезе амидов, а также практически неограниченный выбор исходных реагентов позволяют вносить планомерные изменения в структуру конечных соединений, тем самым целенаправленно меняя их физико-химические и биологические свойства.

Исходя из этого, один из этапов наших исследований посвящен амидам 4-амино-2-оксохинолин-3-карбоновых кислот. В качестве одного из предполагаемых вариантов получения таких соединений мы изучили возможность синтеза амидов 1Н-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **1**, которые затем уже можно было бы трансформировать в 4-аминопроизводные каким-либо подходящим методом.

Предпринятая ранее попытка получить амиды **1** реакцией 4-хлоркислоты **2a** с аминами в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида успеха не принесла [2]. Не дало положительного результата и активирование кислотного компонента кислоты **2a** N,N'-карбонилдиимидазолом (CDI). Как оказалось, при взаимодействии 1Н-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2a**) с N,N'-карбонилдиимидазолом в безводном ДМФА наблюдается характерное для данной реакции бурное выделение CO₂, свидетельствующее, очевидно, об образовании ацилимидазола **3** (схема 1).

* Сообщение 92 см. [1].



Предполагалось, что его дальнейшая обработка N-нуклеофилами должна приводить к соответствующим амидам 1H-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты **1**. На основании проведенных опытов выявлено, что полученный в результате реакции 4-хлоркислоты **2a** с N,N'-карбонилдиимидазолом ацилимидазол действительно гладко реагирует как с первичными, так и с вторичными алифатическими аминами. Однако методами спектроскопии ЯМР 1H и хромато-масс-спектрометрии установлено, что синтезированные при этом соединения являются не ожидаемыми N-R-амидами 1H-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты **1**, а алкил- и диалкиламидами 1H-4-(имидазолил-1)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты **6** и **7** соответственно. Из этого следует, что атом хлора образующегося вначале имидазолида **3** в условиях синтеза легко замещается остатком выделяющегося имидазола **4**, что приводит к имидазолиду 1H-4-(имидазолил-1)-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**5**) и, в конечном итоге, к амидам **6** и **7**.

Не оправдала себя и попытка активировать карбонил карбоксильной группы 4-хлоркислоты **2a** превращением ее в галогенангидридную. При действии избытка хлористого тионила хлорангидрид 1H-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**8**), бесспорно, все же образуется, но, к сожалению, реакцию не удастся остановить на этой стадии, поскольку в хлорангидриде **8** группа $2-C=O$ (точнее ее гидрокситаутомер)

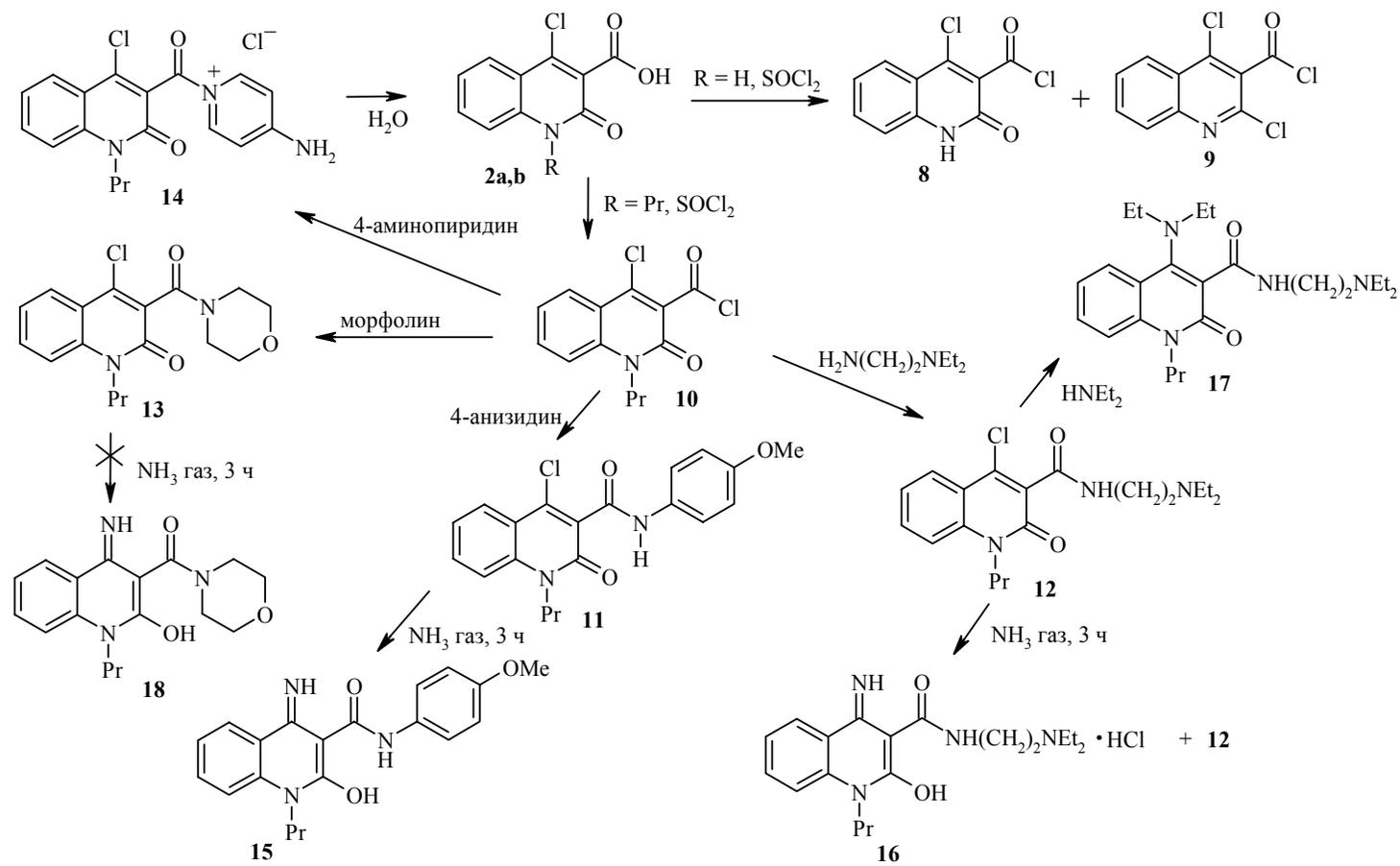
также достаточно легко обменивается на хлор – сказывается активирующе-

щее влияние соседней хлорангидридной группировки. Чрезвычайная легкость обмена группы 2-C=O на галоген (причем, она меняется первой) была отмечена и для 1Н-4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина [3]. В результате конечный продукт описываемой реакции фактически представляет собой смесь хлорангидридов 2-оксо-4-хлор- и 2,4-дихлорхинолин-3-карбоновых кислот **8** и **9** соответственно (схема 2). По этой причине "хлорангидридный" метод получения 1Н-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов также не имеет практического значения.

Понятно, что из 1-замещенных 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот (например, **2b**, R = Pr) соответствующие хлорангидриды **10** синтезируются без осложнений, так как возможность образования 2-гидроксиформы с последующим замещением гидроксигруппы на галоген в таких случаях исключена.

Как и следовало ожидать, хлорангидрид **10** легко ацилирует первичные ароматические, алифатические и вторичные амины и в результате образуются соответствующие амиды **11–13**. Несколько необычно, на первый взгляд, проходит данная реакция с аминопиридинами. Так, после взаимодействия хлорангидрида 2-оксо-1-пропил-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**10**) с 4-аминопиридином в сухом ацетоне, выдерживания реакционной смеси в течение 10 ч при комнатной температуре и последующего разбавления водой выделена исходная 2-оксо-1-пропил-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота (**2b**). Полученный результат, несомненно, является следствием образования не амида, а N-ацилпиридиламиновой соли **14**. Такое поведение при ацилировании хлорангидридами характерно для многих азагетероциклических аминов, в том числе и аминопиридинов [4], хотя обычно соли типа **14** гораздо менее устойчивы и быстро перегруппировываются в соответствующие ациламинопроизводные, т. е. амиды. Существующие в нейтральной среде преимущественно в ароматической форме аминопиридины вначале ацилируются по гетероатому, поскольку именно он в таких условиях является нуклеофильным центром. Объясняют этот факт с позиции принципа жестких и мягких кислот и оснований: ацилхлорид – относительно жесткий электрофил, поэтому он и атакует более "жесткий" реакционный центр, несущий больший отрицательный заряд, т. е. пиридиновый атом азота [5].

В отличие от этиловых эфиров 1R-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [6] атом хлора метоксианилида **11** легко обменивается на аминогруппу с образованием 4-иминопроизводного **15** в реакции с газообразным аммиаком при нормальном давлении, хотя логичнее было бы ожидать снижения реакционной способности, поскольку карбонил в амидах по своему активирующему влиянию уступает сложноэфирному [7]. Схожий эффект, хотя и менее выраженный, наблюдается и в случае диэтиламиноэтиламида **12** – по данным спектра ЯМР ¹H, после обработки этого соединения аммиаком в тех же условиях и за тот же промежуток времени (схема 2) обмен галогена на аминогруппу проходит только на 60%, хотя с диэтиламином эта реакция идет легко и 4-диэтиламинопроизводное **17** образуется практически количественно.



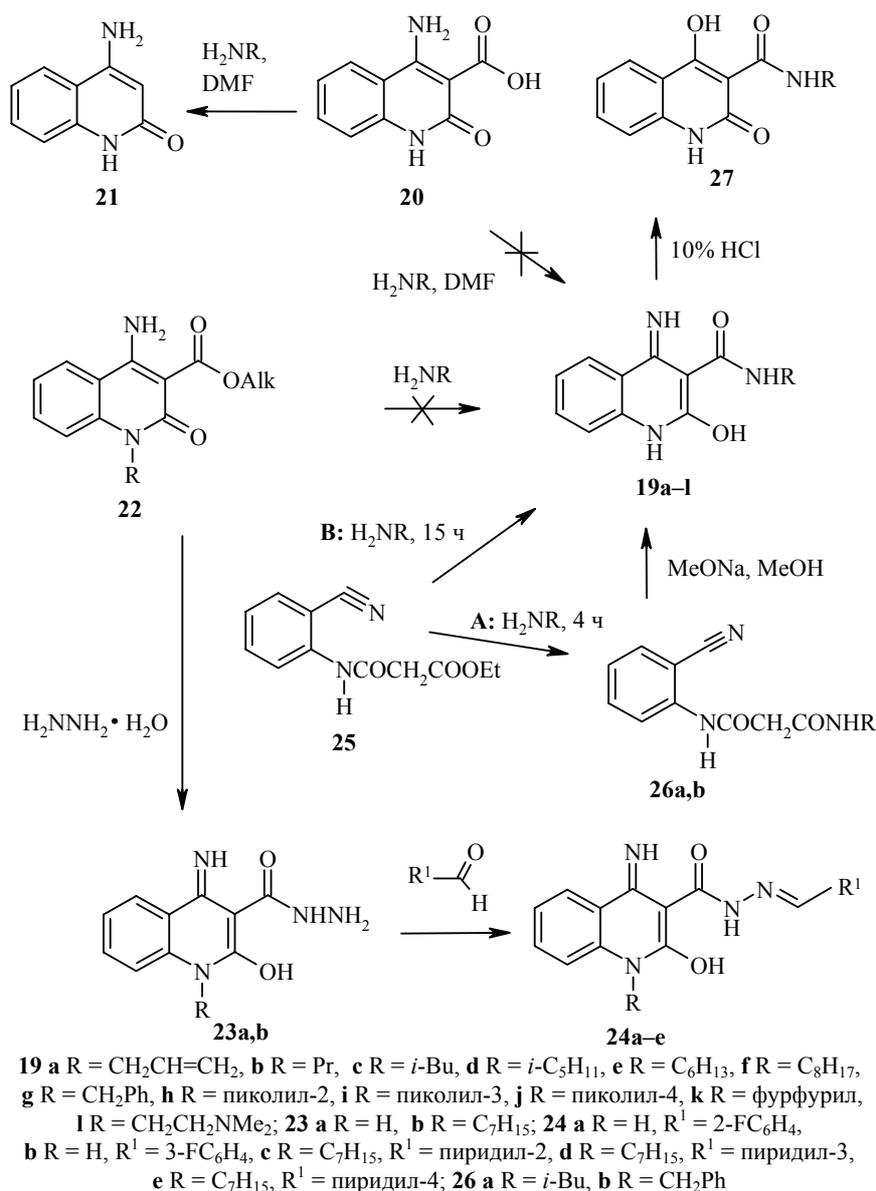
Интересно, что с другими аминами, основность которых даже значительно ниже, чем у аммиака (например, с анилинами), сложные эфиры 2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот реагируют без каких-либо осложнений [1]. То же самое можно сказать и о пространственно-затрудненных аминах (изопропиламин, 1-фенилэтиламин) [8]. Следовательно, отмеченная ранее [6] избирательная инертность этиловых эфиров 1R-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот по отношению именно к аммиаку обусловлена не подвижностью атома хлора, а иными причинами, препятствующими определенной взаимной ориентации реагирующих молекул и тем самым не позволяющими им подойти достаточно близко друг к другу. Одной из таких причин может быть, например, образование комплексов эфира 4-хлорхиолин-3-карбоновой кислоты с аммиаком, вследствие чего доступ к атому углерода в положении 4 хиолина становится невозможным для нуклеофильной атаки.

Отличительной особенностью строения первичных амидов 1R-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот [9–12], в том числе, вероятно, и их 4-хлорзамещенных аналогов **11** и **12** является образование прочной внутримолекулярной водородной связи: $2-C=O \dots H-N(R)-CO_{(3)}$, которая, очевидно, и препятствует образованию нереакционноспособных соединений с аммиаком. Подтверждением такого вывода служит тот факт, что, подобно сложным эфирам, вторичные амиды 1R-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот (например, **13**), у которых образование указанной внутримолекулярной водородной связи невозможно, с аммиаком при нормальном давлении не реагируют.

Из приведенных результатов следует, что 1-R-2-оксо-4-хлор-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновые кислоты целесообразно использовать лишь в синтезе 1-замещенных 2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамидов. 1H-Производные **19**, к сожалению, ни одним из рассмотренных методов получить не удалось. Не увенчалось успехом и амидирование 1H-4-амино-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (**20**, схема 3). Кипячение эквимольных количеств кислоты и амина в ДМФА, с успехом использованное в синтезе алкиламидов 1H-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты [13], в данном случае сопровождается декарбоксилированием 4-аминокислоты **20** и образованием 1H-4-амино-2-оксо-1,2-дигидрохиолина (**21**).

Не вступают в реакцию с алкиламинами и сложные эфиры 4-амино-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот **22**. Вместе с тем, гидразинолиз этих соединений осуществим и гидразиды 1R-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот **23** могут быть выделены с хорошими выходами, а их последующая обработка ароматическими альдегидами дает соответствующие арилиденгидразиды **24a–e**.

Что касается алкиламидов 1H-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты **19**, то при их получении оправдывает себя совершенно иная синтетическая схема, а именно проведение амидирования еще до формирования аминокхиолинового ядра. Как оказалось, этиловый эфир 2-цианмалонаниловой кислоты (**25**) амидируется достаточно просто, а образующиеся при этом алкиламиды **26** можно при необходимости получить в чистом виде или же после обработки метилатом



натрия в безводном метиловом спирте превратить в целевые 1H-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохиолин-3-карбоксамиды **19a-1** с высокими выходами и без выделения из реакционной смеси (табл. 1, метод А).

Будучи основаниями, алкиламины в принципе способны не только амидировать ациклический эфир **25**, но и катализировать его внутримолекулярную циклизацию. Однако этиловый (или метиловый как возможный продукт переэтерификации после проведения синтеза в метаноле) эфиры 4-амино-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты в реакционной смеси обнаружены не были. Тем не менее, частичное замыкание цикла все же происходит, но уже после амидирования, о чем свидетельствует выделенный в небольшом количестве после обработки эфира **25** *изо*-бутиламином циклический *изо*-бутиламид **19c** (метод Б). С обычными алифатическими аминами циклизация амидов 2-циан-

малонаниловой кислоты **26** проходит довольно медленно, поэтому для сокращения времени реакции и возникает необходимость применения более сильных оснований, например, метилата натрия. Но при использовании алкиламинов, содержащих более основные группировки, чем первичная алифатическая аминогруппа (например, третичная аминогруппа диметиламиноэтиламина) синтез соответствующего циклического соединения **19l** эффективно осуществляется и без добавления алкоголятов натрия.

Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H ациклических алкиламидов 2-цианмалонаниловой кислоты **26** является синглетный сигнал протонов метиленовой группы малоновой кислоты интенсивностью 2H в области 3.4 м. д. При замыкании хинолинового цикла этот сигнал закономерно исчезает. Более детальный анализ спектров ЯМР ^1H циклических алкиламидов и гидразидов **19**, **23**, **24** показывает, что в отличие от 4-амино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот и их сложных эфиров, амидированные производные существуют в 2-гидрокси-4-иминоформе (табл. 2). Иминогруппа проявляется в спектре уширенным синглетом, образуя с дублетом ароматического хинолинового протона H-5 общий

Т а б л и ц а 1

Характеристики алкиламидов 1H-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **19a-l**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %*
		С	Н	N		
19a	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>64.31</u>	<u>5.25</u>	<u>17.12</u>	254–256	83
		64.19	5.39	17.27		
19b	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>63.78</u>	<u>6.14</u>	<u>17.24</u>	247–249	80
		63.66	6.16	17.13		
19c	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>64.70</u>	<u>6.57</u>	<u>16.10</u>	244–246	77
		64.85	6.61	16.20		
19d	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>65.79</u>	<u>7.15</u>	<u>15.43</u>	243–245	78
		65.91	7.01	15.37		
19e	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>66.73</u>	<u>7.23</u>	<u>14.66</u>	240–241	80
		66.88	7.37	14.62		
19f	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>68.42</u>	<u>7.86</u>	<u>13.21</u>	250–252	79
		68.54	7.99	13.32		
19g	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>69.70</u>	<u>5.02</u>	<u>14.39</u>	255–257	83
		69.61	5.15	14.33		
19h	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>65.21</u>	<u>4.67</u>	<u>19.17</u>	224–226	77
		65.30	4.79	19.04		
19i	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>65.15</u>	<u>4.88</u>	<u>19.11</u>	266–268	82
		65.30	4.79	19.04		
19j	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>65.28</u>	<u>4.71</u>	<u>19.09</u>	293–295	81
		65.30	4.79	19.04		
19k	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>63.53</u>	<u>4.50</u>	<u>14.92</u>	245–247	84
		63.60	4.63	14.83		
19l	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$	<u>61.37</u>	<u>6.54</u>	<u>20.65</u>	218–220	70
		61.30	6.61	20.42		

* Приведен выход по методу А (соединения **19a-k**) и Б (соединение **19l**).

Спектры ЯМР ^1H алкиламидов 1Н-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты 19а-л

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*						R
	2-OH (1H, c)	NH-Alk (1H, т)	H аром.				
			H-5+ HN= (2H, д)	H-7 (1H, т)	H-8 (1H, д)	H-6 (1H, т)	
19a	10.85	10.68 ($J = 5.0$)	8.11 ($J = 8.1$)	7.56 ($J = 7.0$)	7.29 ($J = 7.8$)	7.18 ($J = 7.0$)	5.90 (1H, м, CH=); 5.15 (2H, м, =CH ₂); 3.91 (2H, т, $J = 5.8$, NCH ₂)
19b	10.90	10.57 ($J = 5.0$)	8.10 ($J = 8.0$)	7.64 ($J = 7.1$)	7.28 ($J = 8.1$)	7.16 ($J = 7.1$)	3.23 (2H, к, $J = 6.8$, NCH ₂); 1.56 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 0.89 (3H, т, $J = 6.8$, CH ₃)
19c	10.81	10.63 ($J = 5.4$)	8.09 ($J = 8.1$)	7.55 ($J = 7.0$)	7.26 ($J = 7.9$)	7.17 ($J = 7.0$)	3.10 (2H, т, $J = 6.1$, NCH ₂); 1.78 (1H, м, CH); 0.90 (6H, д, $J = 6.9$, 2CH ₃)
19d	10.84	10.52 ($J = 5.1$)	8.10 ($J = 7.9$)	7.59 ($J = 7.0$)	7.27 ($J = 8.0$)	7.18 ($J = 7.0$)	3.26 (2H, к, $J = 6.2$, NCH ₂); 1.48 (1H, м, CH); 1.42 (2H, к, $J = 6.8$, NCH ₂ CH ₂); 0.91 (6H, д, $J = 6.8$, 2CH ₃)
19e	10.88	10.54 ($J = 5.0$)	8.09 ($J = 8.0$)	7.58 ($J = 7.1$)	7.29 ($J = 8.0$)	7.19 ($J = 7.1$)	3.23 (2H, к, $J = 6.4$, NCH ₂); 1.30 (8H, м, (CH ₂) ₄ CH ₃); 0.86 (3H, т, $J = 7.2$, CH ₃)
19f	10.80	10.55 ($J = 5.1$)	8.10 ($J = 7.9$)	7.56 ($J = 7.0$)	7.28 ($J = 8.0$)	7.18 ($J = 7.0$)	3.24 (2H, к, $J = 6.4$, NCH ₂); 1.26 (12H, м, (CH ₂) ₆ CH ₃); 0.84 (3H, т, $J = 7.2$, CH ₃)
19g	10.79	10.95 ($J = 5.4$)	8.11 ($J = 8.1$)	7.58 ($J = 7.1$)	7.40–7.13 (7H, м, H-8,6 + C ₆ H ₅)		4.51 (2H, д, $J = 6.1$, NCH ₂); C ₆ H ₅ – см. H аром.
19h	10.71	11.10 ($J = 5.0$)	8.11 ($J = 8.0$)	7.59 ($J = 7.0$)	7.44–7.10 (4H, м, H-8,6 + H-3',5'-Py)		8.54 (1H, д, $J = 5.0$, H-6'); 7.81 (1H, т, $J = 7.1$, H-4'); H-3',5'-Py см. H аром.; 4.61 (2H, д, $J = 5.4$, NCH ₂)
19i	10.71	11.02 ($J = 5.4$)	8.12 ($J = 8.2$)	7.58 ($J = 7.1$)	7.47–7.06 (3H, м, H-8,6 + H-5'-Py)		8.58 (1H, с, H-2'); 8.45 (1H, д, $J = 5.0$, H-6'); 7.73 (1H, д, $J = 7.9$, H-4'); H-5'-Py см. H аром.; 4.53 (2H, д, $J = 6.1$, NCH ₂)
19j	10.67	11.06 ($J = 5.4$)	8.13 ($J = 8.0$)	7.58 ($J = 7.1$)	7.36 (3H, м, H-8+H-3',5')	7.19 $J = 7.1$	8.51 (2H, д, $J = 4.9$, H-2',6'); H-3',5'-Py см. H аром.; 4.54 (2H, д, $J = 6.1$, NCH ₂)
19k	10.70	10.87 ($J = 5.0$)	8.12 ($J = 8.0$)	7.56 (2H, м, H-7+H-5')	7.30 ($J = 8.2$)	7.20 ($J = 7.2$)	H-5' – см. H аром. 6.39 (1H, т, $J = 2.0$, H-4'); 6.28 (1H, д, $J = 3.6$, H-3'); 4.49 (2H, д, $J = 6.1$, NCH ₂)
19l	10.82	10.55 ($J = 6.1$)	8.09 ($J = 8.0$)	7.55 ($J = 7.1$)	7.29 ($J = 8.2$)	7.18 ($J = 7.1$)	3.35 (2H, к, $J = 6.1$, NCH ₂); 2.42 (2H, т, $J = 6.1$, CH ₂ N(CH ₃) ₂); 2.20 (6H, с, N(CH ₃) ₂)

* Сигналы протонов групп NH хинолоновых фрагментов имеют вид синглета в области 10.09–11.23 м. д.

сигнал с интегральной интенсивностью 2Н. 2-Гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохинолиновое строение амидов **19** подтверждается и их химическими свойствами – при обработке 10% раствором HCl эти соединения количественно превращаются в 4-гидроксипроизводные **27**. Это обстоятельство необходимо учитывать при выделении амидов **19** и во избежание гидролиза 4-иминогруппы минеральные кислоты для нейтрализации избытка основного катализатора не применять. Для этой цели вполне подходит разбавленная уксусная кислота.

Интересны для исследования и масс-спектры алкиламидов 1Н-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты **19**, особенно в сравнении с масс-спектрами их синтетических предшественников – амидов 2-цианмалонаниловой кислоты **26**, поскольку они являются изомерами и их молекулярные массы идентичны. Под действием электронного удара циклические амиды **19** образуют молекулярные ионы, однако интенсивность их пиков не превышает 10%. Дальнейшая фрагментация сопровождается разрывом амидной связи и образованием двух фрагментов, пик одного из которых имеет в спектре максимальную интенсивность, хотя для амидов с разветвленными алкильными цепями (например, *изо*-бутиламида **19с**) возможна также и первоначальная потеря *изо*-пропильного фрагмента.

Сопоставление масс-спектров изомерных *изо*-бутиламидов 2-цианмалонаниловой (**26а**) и 1Н-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой (**19с**) кислот показывает, что они практически идентичны, differing лишь по интенсивности пиков некоторых ионов. Очевидно в масс-спектрометре (быстрый нагрев в вакууме) ациклический амид **26а** подвергается внутримолекулярной конденсации и фактически регистрируется спектр уже циклического амида **19с**, поскольку такое поведение при повышенных температурах характерно для многих метиленактивных нитрилов, имеющих для этого структурные предпосылки [14].

Структурное сходство с производными 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, проявляющими в опытах *in vitro* выраженные антимикобактериальные свойства [15], послужило теоретическим обоснованием для изучения противотуберкулезной активности некоторых из синтезированных нами соединений, в частности гидразидов и арил-иденгидразидов 1R-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот **23**, **24**. Микробиологический скрининг проведен Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний США в рамках программы ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility) по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 с использованием питательной среды *BACTEC 12B* и радиометрической системы *BACTEC 460* [16–19]. Анализ полученных при этом экспериментальных данных показывает, что замена 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинового ядра на 2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохинолиновое приводит практически к полной утрате антимикобактериальных свойств и в плане поиска новых средств, пригодных для борьбы с туберкулезом, такая модификация нецелесообразна.

В результате исследования противовоспалительной активности амидов **19а–1**, проведенного на модели каррагенинового отека лапы белых крыс [20], установлено, что по характеру воздействия на течение воспалитель-

ной реакции они схожи с описанными ранее 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-иламинокислотами [1]. Внутривентрикулярное введение этих веществ способствует снижению воспаления, но лишь в течение 1–2 ч, после чего следует спад активности и даже появление провоспалительного эффекта.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры синтезированных соединений зарегистрированы на магнитном масс-спектрометре Kratos MS-890A, ионизация ЭУ 70 эВ при прямом вводе образца, нагрев штока прямого ввода теплом камеры, температура камеры 250 °С или на приборе Hewlett Packard 5890/5972 в режиме полного сканирования в диапазоне 35–700 m/z , ионизация ЭУ 70 эВ; хроматографическая колонка Hewlett Packard-5MS: длина 25 м, внутренний диаметр 0.2 мм, неподвижная фаза – пленка полисилоксана (5% дифенилполисилоксан, 95% диметилполисилоксан) толщиной 0.33 мк, газ-носитель – гелий. Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Bruker WM-250 (250 МГц), в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. 2-Оксо-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты **2** получены по известной методике [21]. В синтезе амидов **6**, **7**, **15** использован безводный ДМФА для пептидного синтеза фирмы Fluka.

Октиламид 1Н-4-(имидазол-1)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (6). К раствору 2.23 г (0.01 моль) кислоты **2a** в 20 мл безводного ДМФА прибавляют 1.78 г (0.011 моль) $\text{N,N}'$ -карбонилдиимидазола и, защищая от влаги воздуха CaCl_2 -трубкой, выдерживают ~1 ч при 90 °С до прекращения выделения CO_2 . Прибавляют 1.65 мл (0.01 моль) октиламина, нагревают реакционную смесь до 90 °С и выдерживают при этой температуре 2 ч, после чего реакционную смесь охлаждают и разбавляют водой. Выделившийся осадок амида **6** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3.11 г (85%). Т. пл. 193–195 °С (из этанола). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 366 $[\text{M}]^+$ (5), 298 $[\text{M} - \text{имидазол}]^+$ (17), 280 (93), 237 $[\text{M} - \text{NHC}_8\text{H}_{17}]^+$ (37), 223 (82), 209 $[\text{M} - \text{NHC}_8\text{H}_{17} - \text{CO} - \text{H}]^+$ (100), 154 (51), 127 (48), 68 (84). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.41 (1H, т, $J = 6.1$, NHCH_2); 11.20 (1H, с, NH); 8.21 (1H, с, Н-2 имидазола); 8.16 (1H, д, $J = 8.9$, Н-5 хинолона); 7.64 (1H, д, $J = 2.0$, Н-5 имидазола); 7.50 (1H, т, $J = 7.2$, Н-7 хинолона); 7.20 (1H, д, $J = 8.4$, Н-8 хинолона); 7.09 (1H, т, $J = 7.2$, Н-6 хинолона); 7.04 (1H, д, $J = 2.0$, Н-4 имидазола); 2.92 (2H, к, $J = 6.1$, NCH_2); 1.49 (2H, м, NCH_2CH_2); 1.12 (10H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5$); 0.82 (3H, т, $J = 6.1$, CH_3). Найдено, %: С 68.70; Н 7.37; N 15.41. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 68.83; Н 7.15; N 15.29.

Ниперидид 1Н-4-(имидазол-1)-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (7) получают по методике предыдущего опыта. Выход 80%. Т. пл. 262–264 °С (этанол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 $[\text{M}]^+$ (11), 255 $[\text{M} - \text{имидазол}]^+$ (100), 237 (22), 225 (23), 68 (73). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.79 (1H, с, CONH); 8.33 (1H, с, Н-2 имидазола); 7.83 (1H, д, $J = 8.0$, Н-5 хинолона); 7.73 (1H, д, $J = 1.9$, Н-5 имидазола); 7.59 (1H, т, $J = 7.1$, Н-7 хинолона); 7.36 (1H, д, $J = 7.3$, Н-8 хинолона); 7.25 (1H, т, $J = 7.1$, Н-6 хинолона); 7.07 (1H, д, $J = 1.9$, Н-4 имидазола); 3.00 (4H, с, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1.60 (6H, с, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_3$). Найдено, %: С 67.22; Н 5.50; N 17.47. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.07; Н 5.63; N 17.38.

4-Метоксианилид 2-оксо-1-пропил-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (11). К раствору 2.65 г (0.01 моль) 2-оксо-1-пропил-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**2b**) в 40 мл CH_2Cl_2 прибавляют 1.4 мл (0.02 моль) SOCl_2 и кипятят с обратным холодильником до прекращения выделения HCl (около 3 ч). Обратный холодильник меняют на нисходящий и отгоняют растворитель с избытком SOCl_2 . Полученный хлорангидрид **10** растворяют в 20 мл сухого ацетона и каплями при охлаждении и перемешивании прибавляют в раствор 1.23 г (0.01 моль) *para*-анилидина и 1.4 мл (0.01 моль) триэтиламина в 50 мл ацетона. Через 4–5 ч реакционную смесь разбавляют водой, выделившийся осадок анилида **11** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3.07 г (83%). Т. пл. 207–209 °С (этанол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 370 $[\text{M}]^+$ (34), 248 (100), 206 (44), 162 (17), приведены значения m/z только для изотопа ^{35}Cl . Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.80 (1H, с, NH); 8.04 (1H, д, $J = 8.1$, Н-5 хинолона); 7.78 (1H, т, $J = 7.6$, Н-7 хинолона); 7.71 (1H, д, $J = 8.2$, Н-8 хинолона); 7.56 (2H, д, $J = 8.0$, $J = 8.6$, Н-3,5 анилида); 7.42 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6 хинолона); 6.90 (2H, д, $J = 8.6$, Н-2,6 анилида); 4.22 (2H,

т, $J = 7.1$, NCH_2); 3.71 (3H, с, OCH_3); 1.62 (2H, м, CH_2CH_3); 0.93 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3).
Найдено, %: С 64.60; Н 5.28; N 7.43. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 64.78; Н 5.16; N 7.55.

По аналогичной методике получают соединения **12**, **13**.

2-Диэтиламиноэтилаид 2-оксо-1-пропил-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (12). Выход 74%. Т. пл. 112–113 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.31 (1H, т, $J = 6.1$, NH); 8.00 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.75 (1H, т, $J = 7.7$, H-7); 7.66 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.39 (1H, т, $J = 7.7$, H-6); 4.20 (2H, т, $J = 7.1$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.26 (2H, к, $J = 6.2$, NHCH_2); 2.58 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 1.64 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.95 (9H, т, $J = 7.6$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$). Найдено, %: С 62.82; Н 7.43; N 11.40. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 62.71; Н 7.20; N 11.55.

Морфолид 2-оксо-1-пропил-4-хлор-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (13). Выход 80%. Т. пл. 97–99 °С (этанол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 334 $[\text{M}]^+$ (4), 299 (54); 248 (50), 221 (47), 86 (100), приведены значения m/z только для изотопа ^{35}Cl . Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.02 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 7.78 (1H, т, $J = 7.5$, H-7); 7.70 (1H, д, $J = 8.1$, H-8); 7.43 (1H, т, $J = 7.5$, H-6); 4.23 (2H, т, $J = 7.1$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.64 (8H, м, 4 CH_2 морфолина); 1.65 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.95 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Найдено, %: С 60.85; Н 5.76; N 8.44. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 60.99; Н 5.72; N 8.37.

4-Метоксанилид 2-гидрокси-4-имино-1-пропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (15). Раствор 3.7 г (0.01 моль) соединения **11** в 20 мл безводного ДМФА нагревают до 90–100 °С и пропускают ток сухого аммиака в течение 3 ч. Охлаждают, разбавляют реакционную смесь водой. Выделившийся осадок анилида **14** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3.07 г (83%). Т. пл. 143–145 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.89 (1H, с, CONH); 10.72 (1H, с, OH); 8.25 (2H, д, $J = 8.1$, H-5 хинолона + 4-NH); 7.73 (1H, т, $J = 7.1$, H-7 хинолона); 7.56 (3H, д, $J = 8.5$, H-8 хинолона + H-3,5 анилида); 7.33 (1H, т, $J = 7.1$, H-6 хинолона); 6.88 (2H, д, $J = 8.5$, H-2,6 анилида); 4.20 (2H, т, $J = 7.0$, NCH_2); 3.74 (3H, с, OCH_3); 1.65 (2H, м, CH_2CH_3); 0.96 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3). Найдено, %: С 68.48; Н 6.17; N 11.82. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 68.36; Н 6.02; N 11.96.

2-Диэтиламиноэтилаид 4-диэтиламино-2-оксо-1-пропил-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (17). К раствору 3.63 г (0.01 моль) соединения **12** в 30 мл этилового спирта прибавляют 1.65 мл (0.025 моль) диэтиламина и кипятят с обратным холодильником в течение 5 ч. Избыток диэтиламина и растворитель отгоняют при пониженном давлении. К остатку прибавляют 50 мл воды, а затем раствор Na_2CO_3 до pH 8. Осадок амида **17** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 3.76 г (94%). Т. пл. 72–73 °С (гексан–2-пропанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.95 (1H, т, $J = 6.1$, NH); 7.90 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 7.58 (1H, т, $J = 7.3$, H-7); 7.49 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.23 (1H, т, $J = 7.3$, H-6); 4.21 (2H, т, $J = 7.1$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.23 (2H, к, $J = 6.2$, NHCH_2); 3.16 (4H, к, $J = 6.0$, 4- $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 2.45 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 1.61 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.06–0.90 (15H, м, 5 CH_3). Найдено, %: С 68.80; Н 9.14; N 13.83. $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 68.97; Н 9.06; N 13.99.

4-Амино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (20). К раствору 2.04 г (0.01 моль) 4-амино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**20**) в 20 мл ДМФА прибавляют 1.09 мл (0.01 моль) бензиламина и кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Охлаждают, разбавляют реакционную смесь водой и подкисляют AsOH . Выделившиеся кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.52 г (95%). Т. пл. 299–300 °С (водный этанол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 160 $[\text{M}]^+$ (100), 132 $[\text{M} - \text{CO}]^+$ (38), 118 (12), 104 (24), 77 (17). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.78 (1H, с, NH); 7.86 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 7.43 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.22 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.08 (1H, т, $J = 7.8$, H-6); 6.56 (2H, с, NH_2); 5.44 (1H, с, H-3). Найдено, %: С 67.63; Н 5.22; N 17.36. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 67.49; Н 5.03; N 17.49.

Гидразид 1H-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (23a). К раствору 2.32 г (0.01 моль) этилового эфира 4-амино-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (**22**, R = H) [**22**] в 20 мл этилового спирта прибавляют 0.011 моль (в пересчете на фактическое содержание) гидразингидрата и кипятят 5 ч с обратным холодильником. Охлаждают, осадок гидразида **23a** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 1.91 г (88%). Т. пл. 313–315 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.85 (1H, с, NH); 11.16 (1H, с, NH); 10.60 (1H, с, OH); 8.10 (2H, д, $J = 8.1$, H-5 + 4-NH); 7.57 (1H, т, $J = 7.2$, H-7); 7.30 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.19 (1H, т, $J = 7.2$, H-6); 4.57 (2H, с, NH_2). Найдено, %: С 55.15; Н 4.53; N 25.80. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 55.04; Н 4.62; N 25.67.

Гидразид 1-гептил-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (23b) получают аналогично из метилового эфира 4-амино-1-гептил-2-оксо-1,2-дигид-

рохиолин-3-карбоновой кислоты (**22**, R = C₇H₁₅) [6]. Выход 90%. Т. пл. 154–156 °С (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 11.19 (1H, с, NH); 10.62 (1H, с, OH); 8.18 (2H, д, J = 8.0, H-5 + 4-NH); 7.69 (1H, т, J = 7.1, H-7); 7.47 (1H, д, J = 8.3, H-8); 7.26 (1H, т, J = 7.1, H-6); 4.48 (2H, с, NH₂); 4.17 (2H, т, J = 7.2, NCH₂); 1.54 (2H, кв, J = 6.9, NHCH₂CH₂); 1.30 (8H м, (CH₂)₄-CH₃); 0.84 (3H, т, J = 6.9, CH₃). Найдено, %: С 64.41; Н 7.52; N 17.84. C₁₇H₂₄N₄O₂. Вычислено, %: С 64.53; Н 7.65; N 17.71.

2-Фторбензилиденгидразид 1Н-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (24а). К раствору 2.18 г (0.01 моль) гидразида **23а** в 20 мл ДМФА прибавляют 1.25 мл (0.012 моль) *орто*-фторбензальдегида и кипятят 2 ч с обратным холодильником. Охлаждают, осадок гидразида **24а** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.75 г (85%). Т. пл. >340 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 13.92 (1H, с, NH); 11.37 (1H, с, NH); 10.60 (1H, с, OH); 8.40 (1H, с, CH=); 8.16–7.11 (9H, м, H аром. + 4-NH). Найдено, %: С 62.84; Н 4.16; N 17.17. C₁₇H₁₃FN₄O₂. Вычислено, %: С 62.96; Н 4.04; N 17.28.

По аналогичной методике получают соединения **24б–е**.

3-Фторбензилиденгидразид 1Н-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (24б). Выход 92%. Т. пл. >340 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 13.91 (1H, с, NH); 11.38 (1H, с, NH); 10.64 (1H, с, OH); 8.33 (1H, с, CH=); 8.18–7.15 (9H, м, H аром. + 4-NH). Найдено, %: С 62.87; Н 4.09; N 17.20. C₁₇H₁₃FN₄O₂. Вычислено, %: С 62.96; Н 4.04; N 17.28.

Пиридин-2-илметиленгидразид 1-гептил-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (24с). Выход 90%. Т. пл. 236–238 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 13.87 (1H, с, NH); 10.55 (1H, с, OH); протон 4-иминогруппы проявляется в спектре уширенным синглетом в области 9–8 м. д.; 8.60 (1H, д, J = 5.0, H-6 Py); 8.26 (1H, с, CH=); 8.19 (1H, д, J = 8.3, H-5 хиолина); 7.95 (1H, д, J = 7.9, H-3 Py); 7.87 (1H, т, J = 8.4, H-5 Py); 7.73 (1H, т, J = 7.9, H-7 хиолина); 7.54 (1H, д, J = 9.0, H-8 хиолина); 7.41 (1H, т, J = 7.5, H-4 Py); 7.32 (1H, т, J = 7.9, H-6 хиолина); 4.20 (2H, т, J = 7.1, NCH₂); 1.55 (2H, кв, J = 7.0, NHCH₂CH₂); 1.31 (8H, м, (CH₂)₄CH₃); 0.80 (3H, т, J = 7.0, CH₃). Найдено, %: С 68.22; Н 6.63; N 17.34. C₂₃H₂₇N₅O₂. Вычислено, %: С 68.13; Н 6.71; N 17.27.

Пиридин-3-илметиленгидразид 1-гептил-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (24д). Выход 92%. Т. пл. 217–219 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 13.90 (1H, с, NH); 10.61 (1H, с, OH); протон 4-иминогруппы проявляется в спектре уширенным синглетом в области 9–8 м. д.; 8.83 (1H, с, H-2 Py); 8.57 (1H, д, J = 4.7, H-6 Py); 8.40 (1H, с, CH=); 8.23 (1H, д, J = 8.3, H-5 хиолина); 8.09 (1H, д, J = 7.9, H-4 Py); 7.71 (1H, т, J = 7.9, H-7 хиолина); 7.53 (1H, д, J = 8.3, H-8 хиолина); 7.46 (1H, т, J = 6.1, H-5 Py); 7.31 (1H, т, J = 7.9, H-6 хиолина); 4.18 (2H, т, J = 7.1, NCH₂); 1.53 (2H, кв, J = 7.1, NHCH₂CH₂); 1.30 (8H, м, (CH₂)₄CH₃); 0.81 (3H, т, J = 7.1, CH₃). Найдено, %: С 68.05; Н 6.66; N 17.38. C₂₃H₂₇N₅O₂. Вычислено, %: С 68.13; Н 6.71; N 17.27.

Пиридин-4-илметиленгидразид 1-гептил-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (24е). Выход 95%. Т. пл. 224–226 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 14.00 (1H, с, NH); 10.63 (1H, с, OH); протон 4-иминогруппы проявляется в спектре уширенным синглетом в области 9–8 м. д.; 8.61 (2H, д, J = 5.4, H-2,6 Py); 8.35 (1H, с, CH=); 8.24 (1H, д, J = 7.9, H-5 хиолина); 7.72 (1H, т, J = 6.8, H-7 хиолина); 7.63 (2H, д, J = 5.4, H-3,5 Py); 7.52 (1H, д, J = 8.6, H-8 хиолина); 7.30 (1H, т, J = 6.8, H-6 хиолина); 4.17 (2H, т, J = 7.1, NCH₂); 1.57 (2H, кв, J = 7.1, NHCH₂CH₂); 1.33 (8H м, (CH₂)₄CH₃); 0.80 (3H, т, J = 7.1, CH₃). Найдено, %: С 68.27; Н 6.77; N 17.38. C₂₃H₂₇N₅O₂. Вычислено, %: С 68.13; Н 6.71; N 17.27.

изо-Бутиламид 2-цианмалонаниловой кислоты (26а). К раствору 2.32 г (0.01 моль) этилового эфира 2-цианмалонаниловой кислоты (**25**) [22] в 20 мл абсолютного метилового спирта прибавляют 1.1 мл (0.011 моль) *изо*-бутиламина и кипятят 4 ч с обратным холодильником, после чего реакционную смесь выливают в 100 мл воды и подкисляют HCl до pH 4. Осадок амида **26а** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 2.12 г (82%). Бесцветные кристаллы с т. пл. 110–112 °С (этанол). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 259 [M]⁺ (11), 216 [M – C₃H₇-i]⁺ (25), 187 [M – C₄H₉NH]⁺ (60), 145 (36); 118 (100); 72 (40). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 10.50 (1H, с, NH-Ar); 8.12 (1H, т, J = 5.1, NH-Alk); 7.86–7.21 (4H, м, H аром.); 3.40 (2H, с, COCH₂CO); 2.90 (2H, т, J = 5.8, NCH₂); 1.69 (1H, м, CH); 0.92 (6H, д, J = 6.4, 2CH₃). Найдено, %: С 64.71; Н 6.73; N 16.33. C₁₄H₁₇N₃O₂. Вычислено, %: С 64.85; Н 6.61; N 16.20.

Бензиламид 2-цианмалонаниловой кислоты (26б) получают аналогично. Выход 87%. Бесцветные кристаллы с т. пл. 117–119 °С (этанол). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц):

10.49 (1H, с, NH–Ar); 8.64 (1H, т, $J = 5.4$, NH–Alk); 7.90–7.23 (9H, м, H аром.); 4.32 (2H, д, $J = 6.1$, NCH₂); 3.45 (2H, с, COCH₂CO). Найдено, %: С 69.74; Н 5.22; N 14.21. C₁₇H₁₅N₃O₂. Вычислено, %: С 69.61; Н 5.15; N 14.33.

изо-Бутиламид 1Н-2-гидрокси-4-имино-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (19с). А. К раствору 2.32 г (0.01 моль) соединения **25** в 20 мл абсолютного метилового спирта прибавляют 1.1 мл (0.011 моль) *изо*-бутиламина и кипятят 4 ч с обратным холодильником. Прибавляют к реакционной смеси раствор метилата натрия [из 0.23 г (0.01 моль) металлического натрия и 10 мл абсолютного метилового спирта], кипятят 1 ч на водяной бане, после чего нагревание прекращают и оставляют на 7–8 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь водой и подкисляют разведенной уксусной кислотой. Осадок амида **19с** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Кристаллизуют из ДМФА. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 259 [M]⁺ (9), 216 [M – C₃H₇–i]⁺ (57), 187 [M – C₄H₉NH]⁺ (100), 145 (12), 118 (33), 72 (8).

Амиды 19а–к (табл. 1) получают аналогично.

Б. К раствору 2.32 г (0.01 моль) соединения **25** в 20 мл абсолютного метилового спирта прибавляют 2.2 мл (0.022 моль) *изо*-бутиламина и кипятят 15 ч. Разбавляют реакционную смесь водой и подкисляют разведенной уксусной кислотой. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, а затем обрабатывают 30 мл кипящего этанола и фильтруют горячим. Получают на фильтре 0.72 г (28%) амида **19с**. Из фильтрата после разбавления водой выделяют ациклический амид **26а**.

Смешанная проба образцов амида **19с**, полученных различными методами, не дает депрессии температуры плавления, их спектры ЯМР ¹H идентичны.

При получении диметиламиноэтиламида **19i** используют эквимолярные количества эфира **25** и диметиламиноэтиламина. После завершения амидирования и циклизации реакционную смесь без подкисления охлаждают, выпавшие кристаллы амида **19i** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Пропиламид 1Н-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (27). После разбавления водой (см. пример получения амида **19с**, метод А) реакционную смесь подкисляют разведенной HCl до pH 3–4 и оставляют при комнатной температуре на 4–5 ч. Выделившийся осадок амида **27** отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 89%. Т. пл. 209–210 °С (ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 17.37 (1H, с, OH); 11.84 (1H, с, NH); 10.35 (1H, т, $J = 5.4$, NH–Alk); 7.97 (1H, д, $J = 7.9$, H-5); 7.70 (1H, т, $J = 7.2$, H-7); 7.40 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.31 (1H, т, $J = 7.2$, H-6); 3.37 (2H, к, $J = 6.5$, NHCH₂); 1.62 (2H, м, NCH₂CH₂CH₃); 0.93 (3H, т, $J = 6.8$, CH₃).

Смешанная проба с образцом амида **27**, полученным амидированием этилового эфира 1Н-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты пропиламином [13], не дает депрессии температуры плавления, спектры ЯМР ¹H этих соединений идентичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Н. А. Джарадат, *XГС*, 386 (2006).
2. П. А. Безуглый, И. В. Украинец, Н. Скаиф, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Журн. орг. фарм. хим.*, **1**, вып. 1–2, 51 (2003).
3. И. В. Украинец, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *XГС*, 1195 (2005).
4. F. S. Yates, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry on CD-ROM: 7-Volume Set*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, (Eds.), Elsevier Science Ltd., Oxford, 1997, vol. 2, p. 511.
5. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985.
6. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *XГС*, 1353 (2005).
7. П. Сайкс, *Механизмы реакций в органической химии*, Химия, Москва, 1991.
8. П. А. Безуглый, И. В. Украинец, Н. Скаиф, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Фармаком*, № 3, 23 (2003).
9. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, N. A. Jaradat, O. V. Gorokhova, *Acta Crystallogr.*, **C58**, e168 (2000).
10. S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, I. V. Ukrainets, M. Amer, L. V. Sidorenko, *Acta Crystallogr.*, **E57**, o414 (2001).

11. И. В. Українець, С. Г. Таран, Н. В. Лиханова, Н. А. Джарадат, О. В. Шишкин, *ХГС*, 64 (2000).
12. Р. И. Зубатюк, С. В. Шишкина, О. В. Шишкин, И. В. Українець, А. Н. Дакках, Л. В. Сидоренко, *Журн. структур. химии*, **45**, 365 (2004).
13. И. В. Українець, П. А. Безуглый, В. И. Трескач, А. В. Туров, *ХГС*, 640 (1992).
14. Ф. С. Бабичев, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов, В. К. Промоненков, Ю. М. Воловенко, *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и С–Н-, О–Н- и S–Н-групп*, Наукова думка, Киев, 1985.
15. Н. А. Джарадат, Дис. канд. фармацевт. наук, Харьков, 2000.
16. L. Collins, S. G. Franzblau, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 1004 (1997).
17. S. H. Siddiqui, in *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, H. D. Isenberg (Ed.), American Society for Microbiology, Washington D. C., 1992, **1**, p. 5.14.2.
18. L. B. Heifets, in *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, L. B. Heifets (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, p. 89.
19. С. В. Inderleid, К. А. Nash, in *Antibiotics in Laboratory Medicine*, V. Lorian (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, 1996, p. 127.
20. С. М. Дроговоз, И. А. Зупанец, Н. А. Мохорт, Л. В. Яковлева, Б. М. Клебанов, в кн. *Доکلінічні дослідження лікарських засобів*, А. В. Стефанов (Ред.), Авиценна, Киев, 2001, с. 292.
21. И. В. Українець, С. Г. Таран, О. В. Горохова, Н. А. Марусенко, С. Н. Коваленко, А. В. Туров, Н. И. Филимонова, С. М. Ивков, *ХГС*, 195 (1995).
22. И. В. Українець, П. А. Безуглый, Н. Скайф, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, *Журн. орг. фарм. хим.*, **2**, № 1(5), 39 (2004).

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

Поступило в редакцию 14.09.2004

^aФармацевтический колледж Национального
университета им. Ан-Наджеха Палестина,
Наблус, п/я 7
e-mail: nidajaradat@yahoo.com