

И. В. Украинец*, Н. Ю. Голик, А. Л. Шемчук, О. И. Набока,
Ю. В. Воронина, А. В. Туров^а

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

197*. ПОИСК НОВЫХ ДИУРЕТИКОВ В РЯДУ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЁННЫХ АНИЛИДОВ 6-ГИДРОКСИ-2-МЕТИЛ-4-ОКСО-1,2-ДИГИДРО- 4*H*-ПИРРОЛО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

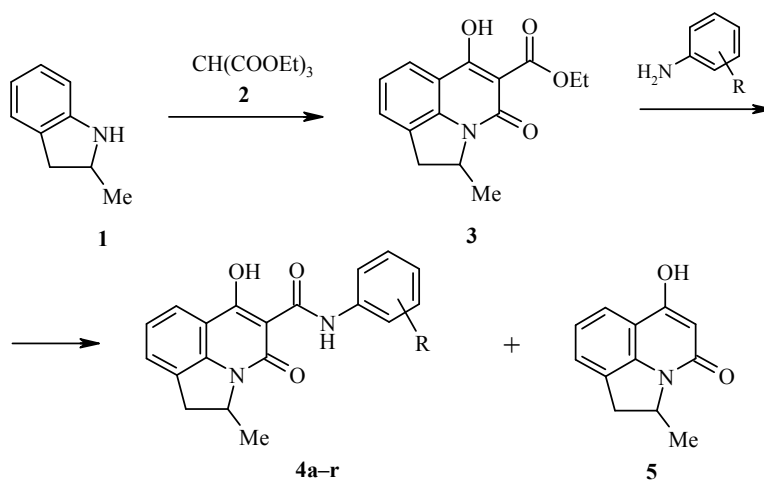
Осуществлён целенаправленный синтез серии галогензамещённых анилидов 6-гидрокси-2-метил-4-оксо-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты. Обсуждаются особенности спектров ЯМР ¹H полученных соединений, приводятся результаты изучения их диуретических свойств.

Ключевые слова: анилиды, 4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновые кислоты, метилиндолин, амидирование, диуретическая активность.

Гипертоническая болезнь не случайно считается одной из основных проблем современной медицины. Это не просто заболевание, само по себе снижающее качество жизни человека. К сожалению, это еще и фактор, запускающий каскад множественных патологических изменений в различных органах и тканях, приводящих к формированию целого ряда других заболеваний и патологических состояний и способствующих тем самым развитию осложнений и резкому увеличению смертности. В последнее десятилетие ведущее место в лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности прочно заняли диуретики. Не являясь непосредственно антигипертензивными препаратами, они способствуют выведению из организма большого количества жидкости, снижая таким образом артериальное давление до физиологической нормы [2, 3]. Особенно широко используемым лекарством этой фармакологической группы является Индапамид [4–9]. Наш интерес к этому препарату вызван не только его биологическими свойствами. По своему строению он, как известно [10], является производным 2-метилиндолина. А совсем недавно вещества с высокой мочегонной активностью и выраженными антигипертензивными и противоотечными свойствами были обнаружены среди 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоксамидов [11], созданных на основе незамещённого индолина. Отсюда и возникла идея попытаться вовлечь в круг проводимых нами исследований по поиску новых диуретиков метилированные аналоги указанных выше пирролохинолинов.

* Сообщение 196 см. [1].

Для реализации поставленной задачи 2-метилиндолин (**1**) по предложенной ранее методике [12] конденсировали с триэтилметантрикарбоксилатом (**2**). Полученный таким образом этиловый эфир 6-гидрокси-2-метил-4-оксо-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты (**3**) реакцией с первичными анилинами превращали далее в соответствующие анилиды **4a–r**. Во избежание деструкции эфира **3** амидирование проводили при температуре не выше 140 °С. При повышении температуры конечные продукты загрязняются примесью побочного 6-гидрокси-2-метил-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4-она (**5**).



4 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 = 2,4-Cl₂, **j** R = 2,5-Cl₂, **k** R = 5-Cl-2-OMe, **l** R = 2-Br, **m** R = 3-Br, **n** R = 4-Br, **o** R = 2-Br-4-Me, **p** R = 2-CF₃, **q** R = 3-CF₃, **r** R = 4-CF₃

Все полученные анилиды **4a–r** (табл. 1) представляют собой бесцветные или белые с желтоватым оттенком кристаллические вещества, при комнатной температуре умеренно растворимые в ДМФА и ДМСО, мало растворимые в спирте, практически нерастворимые в воде. Строение синтезированных соединений подтверждено спектрами ЯМР ¹H (табл. 2).

В целом интерпретация протонных сигналов осложнений не вызывает. Вопросы появляются лишь при решении более конкретных задач, в частности при отнесении сигналов протонов метиленовой группы пирролинового цикла. Все исследуемые соединения содержат "жесткий" метилпирролиновый фрагмент, протоны и метильная группа которого имеют фиксированную ориентацию, что и создаёт дополнительные проблемы при детальном структурном анализе. Например, в спектре ЯМР ¹H исходного эфира **3** протонам пирролинового цикла отвечают дублет при 1.42 м. д. (CH₃), мультиплет метинового протона при 4.83 м. д., а также два дублета дублетов каждого из протонов метиленовой группы с центрами при 3.57 и 2.90 м. д. И если с первыми двумя сигналами всё ясно, то конкретное отнесение сигналов протонов метиленовой группы без дополнительных

**Характеристики анилидов 6-гидрокси-2-метил-4-оксо-1,2-дигидро-4*H*-пирроло-
[3,2,1-*i*]хинолин-5-карбоновой кислоты 4а-г**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (ДМФА-этанол)	Выход, %	Диуретическая активность, %*
		С	Н	N			
4a	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>71.12</u>	<u>4.95</u>	<u>8.83</u>	127–129	91	–28
		71.24	5.03	8.74			
4b	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₃	<u>67.34</u>	<u>4.54</u>	<u>8.39</u>	179–181	83	+42
		67.45	4.47	8.28			
4c	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₃	<u>67.52</u>	<u>4.55</u>	<u>8.36</u>	156–158	88	+21
		67.45	4.47	8.28			
4d	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₃	<u>67.34</u>	<u>4.53</u>	<u>8.38</u>	143–145	90	+105
		67.45	4.47	8.28			
4e	C ₁₉ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₃	<u>63.95</u>	<u>4.08</u>	<u>7.97</u>	190–192	92	+24
		64.04	3.96	7.86			
4f	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	<u>64.40</u>	<u>4.35</u>	<u>7.86</u>	197–199	80	+5
		64.32	4.26	7.90			
4g	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	<u>64.43</u>	<u>4.37</u>	<u>7.81</u>	166–168	85	+5
		64.32	4.26	7.90			
4h	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	<u>64.25</u>	<u>4.31</u>	<u>7.96</u>	171–173	89	+5
		64.32	4.26	7.90			
4i	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃	<u>58.52</u>	<u>3.54</u>	<u>7.11</u>	208–210	77	+14
		58.63	3.63	7.20			
4j	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃	<u>58.50</u>	<u>3.55</u>	<u>7.13</u>	203–205	80	+9
		58.63	3.63	7.20			
4k	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₄	<u>62.54</u>	<u>4.58</u>	<u>7.19</u>	195–197	78	–26
		62.42	4.45	7.28			
4l	C ₁₉ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	<u>57.07</u>	<u>3.66</u>	<u>6.91</u>	174–176	76	+17
		57.16	3.79	7.02			
4m	C ₁₉ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	<u>57.24</u>	<u>3.90</u>	<u>7.12</u>	188–190	88	+83
		57.16	3.79	7.02			
4n	C ₁₉ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	<u>57.25</u>	<u>3.86</u>	<u>7.07</u>	171–173	94	+4
		57.16	3.79	7.02			
4o	C ₂₀ H ₁₇ BrN ₂ O ₃	<u>58.03</u>	<u>4.22</u>	<u>6.67</u>	185–187	75	–21
		58.13	4.15	6.78			
4p	C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃	<u>61.78</u>	<u>3.80</u>	<u>7.14</u>	150–152	77	+13
		61.86	3.89	7.21			
4q	C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃	<u>61.95</u>	<u>3.98</u>	<u>7.33</u>	155–157	90	+4
		61.86	3.89	7.21			
4r	C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃	<u>61.94</u>	<u>3.96</u>	<u>7.30</u>	196–198	87	–37
		61.86	3.89	7.21			
	Гидрохлор-тиазид						+59

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

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Со- еди- ние	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)									
	ОН (1H, с)	NH (1H, с)	2-Метилпирролохинолиновое ядро							R
			H-7 (1H, д)	H-8 (1H, д)	H-9 (1H, т)	CHMe (1H, м)	NCHCH ₂ - <i>cis</i> (1H, д, д)	NCHCH ₂ - <i>trans</i> (1H, д, д)	CH ₃ (3H, д)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
4a	16.52	12.66	7.70 ($J = 8.3$)	7.16 ($J = 7.3$)	См. R	4.97	3.63 ($J = 17.2$, $J = 9.4$)	2.97 ($J = 17.2$, $J = 3.4$)	1.50 ($J = 6.4$)	7.61 (3H, м, H-9,2',6'); 7.39 (2H, т, $J = 7.6$, H-3',5'); 7.25 (1H, т, $J = 7.6$, H-4')
4b	16.19	12.90	7.71 ($J = 8.2$)	См. R	См. R	4.99	3.63 ($J = 17.2$, $J = 9.5$)	2.98 ($J = 17.2$, $J = 3.6$)	1.49 ($J = 6.5$)	8.27 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 2.0$, H-3'); 7.59 (1H, д, $J = 7.1$, H-6'); 7.40–7.15 (4H, м, H-8,9,4',5')
4c	16.20	12.81	7.71 ($J = 8.4$)	7.26 ($J = 7.7$)	7.34 ($J = 7.3$)	4.97	3.63 ($J = 17.0$, $J = 9.3$)	2.98 ($J = 17.0$, $J = 3.4$)	1.50 ($J = 6.3$)	7.64 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 2.1$, H-2'); 7.57 (1H, д, $J = 7.4$, H-6'); 7.43 (1H, т, $J = 7.7$, H-5'); 6.99 (1H, т, д, $J = 8.0$, $J = 1.9$, H-4')
4d	16.45	12.64	7.72 ($J = 8.0$)	7.27 ($J = 7.5$)	7.59 ($J = 7.3$)	4.98	3.64 ($J = 17.3$, $J = 9.4$)	2.98 ($J = 17.3$, $J = 3.3$)	1.50 ($J = 6.4$)	7.64 (2H, т, д, $J = 7.4$, $J = 1.9$, H-3',5'); 7.19 (2H, д, $J = 7.6$, H-2',6')
4e	16.13	12.75	7.71 ($J = 8.0$)	7.26 ($J = 7.6$)	7.58 ($J = 7.2$)	4.98	3.63 ($J = 17.1$, $J = 9.4$)	2.97 ($J = 17.1$, $J = 3.4$)	1.51 ($J = 6.4$)	7.84 (1H, д, д, $J = 7.9$, $J = 2.0$, H-2'); 7.41 (2H, м, H-5',6')

4f	16.22	12.99	7.70 (<i>J</i> = 8.2)	7.25 (<i>J</i> = 7.6)	См. R	4.99	3.62 (<i>J</i> = 17.2, <i>J</i> = 9.3)	2.97 (<i>J</i> = 17.2, <i>J</i> = 3.3)	1.49 (<i>J</i> = 6.3)	8.33 (1H, д, д, <i>J</i> = 8.5, <i>J</i> = 1.5, H-6'); 7.56 (2H, м, H-9,3'); 7.37 (1H, т, д, <i>J</i> = 7.9, <i>J</i> = 1.5, H-5'); 7.17 (1H, т, д, <i>J</i> = 7.7, <i>J</i> = 1.5, H-4')
4g	16.11	12.76	7.68 (<i>J</i> = 8.1)	См. R	7.56 (<i>J</i> = 7.4)	4.94	3.61 (<i>J</i> = 17.3, <i>J</i> = 9.2)	2.96 (<i>J</i> = 17.3, <i>J</i> = 3.3)	1.49 (<i>J</i> = 6.4)	7.84 (1H, с, H-2'); 7.45–7.14 (4H, м, H-8,4',5',6')
4h	16.32	12.75	7.73 (<i>J</i> = 8.1)	7.29 (<i>J</i> = 7.5)	7.60 (<i>J</i> = 7.3)	4.99	3.64 (<i>J</i> = 17.1, <i>J</i> = 9.3)	2.98 (<i>J</i> = 17.1, <i>J</i> = 3.3)	1.50 (<i>J</i> = 6.4)	7.67 (2H, д, <i>J</i> = 8.6, H-2',6'); 7.43 (2H, д, <i>J</i> = 8.6, H-3',5')
4i	16.04	13.09	См. R	7.28 (<i>J</i> = 7.6)	7.61 (<i>J</i> = 7.3)	5.01	3.64 (<i>J</i> = 17.0, <i>J</i> = 9.3)	2.99 (<i>J</i> = 17.0, <i>J</i> = 3.4)	1.49 (<i>J</i> = 6.3)	8.37 (1H, д, <i>J</i> = 8.6, H-6'); 7.73 (2H, м, H-7,3'); 7.46 (1H, т, <i>J</i> = 8.6, H-5')
4j	15.81	13.17	7.71 (<i>J</i> = 8.1)	7.26 (<i>J</i> = 7.7)	7.60 (<i>J</i> = 7.2)	4.99	3.62 (<i>J</i> = 17.2, <i>J</i> = 9.2)	2.98 (<i>J</i> = 17.2, <i>J</i> = 3.3)	1.49 (<i>J</i> = 6.3)	8.44 (1H, д, <i>J</i> = 2.6, H-6'); 7.56 (1H, д, <i>J</i> = 8.6, H-3'); 7.21 (1H, д, <i>J</i> = 8.6, H-4')
4k	16.27	12.93	7.74 (<i>J</i> = 8.0)	7.27 (<i>J</i> = 7.6)	7.60 (<i>J</i> = 7.2)	5.00	3.63 (<i>J</i> = 17.3, <i>J</i> = 9.3)	2.99 (<i>J</i> = 17.3, <i>J</i> = 3.4)	1.50 (<i>J</i> = 6.4)	8.36 (1H, д, <i>J</i> = 2.5, H-6'); 7.19 (1H, д, д, <i>J</i> = 8.9, <i>J</i> = 2.5, H-4'); 7.12 (1H, д, <i>J</i> = 8.9, H-3'); 3.93 (3H, с, CH ₃)
4l	16.28	12.87	См. R	7.27 (<i>J</i> = 7.6)	7.61 (<i>J</i> = 7.1)	5.01	3.64 (<i>J</i> = 17.4, <i>J</i> = 9.4)	2.99 (<i>J</i> = 17.4, <i>J</i> = 3.4)	1.49 (<i>J</i> = 6.4)	8.25 (1H, д, д, <i>J</i> = 8.3, <i>J</i> = 1.4, H-6'); 7.73 (2H, м, H-7,3'); 7.43 (1H, т, д, <i>J</i> = 7.9, <i>J</i> = 1.4, H-5'); 7.14 (1H, т, д, <i>J</i> = 7.8, <i>J</i> = 1.4, H-4')

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
4m	16.09	12.73	7.68 (<i>J</i> = 8.1)	7.23 (<i>J</i> = 7.6)	7.55 (<i>J</i> = 7.4)	4.95	3.61 (<i>J</i> = 17.3, <i>J</i> = 9.4)	2.96 (<i>J</i> = 17.3, <i>J</i> = 3.4)	1.50 (<i>J</i> = 6.4)	7.96 (1H, с, H-2'); 7.48 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-6'); 7.32 (2H, м, H-4',5')
4n	16.24	12.69	7.66 (<i>J</i> = 8.1)	7.22 (<i>J</i> = 7.6)	См. R	4.93	3.60 (<i>J</i> = 17.1, <i>J</i> = 9.3)	2.96 (<i>J</i> = 17.1, <i>J</i> = 3.3)	1.49 (<i>J</i> = 6.3)	7.57 (3H, м, H-9,2',6'); 7.49 (2H, д, <i>J</i> = 9.1, H-3',5')
4o	16.33	12.71	7.69 (<i>J</i> = 8.2)	7.24 (<i>J</i> = 7.6)	7.57 (<i>J</i> = 7.3)	4.98	3.61 (<i>J</i> = 17.3, <i>J</i> = 9.3)	2.96 (<i>J</i> = 17.3, <i>J</i> = 3.3)	1.48 (<i>J</i> = 6.3)	8.09 (1H, д, <i>J</i> = 8.3, H-6'); 7.51 (1H, д, <i>J</i> = 1.3, H-3'); 7.18 (1H, д, <i>J</i> = 8.3, H-5'); 2.30 (3H, с, CH ₃)
4p	16.19	12.84	См. R	7.29 (<i>J</i> = 7.7)	7.62 (<i>J</i> = 7.1)	5.03	3.64 (<i>J</i> = 17.2, <i>J</i> = 9.3)	2.99 (<i>J</i> = 17.2, <i>J</i> = 3.4)	1.49 (<i>J</i> = 6.3)	8.10 (1H, д, <i>J</i> = 8.2, H-6'); 7.67 (3H, м, H-7,3',5'); 7.44 (1H, т. д, <i>J</i> = 7.6, <i>J</i> = 1.5, H-4')
4q	16.04	12.87	7.77 (<i>J</i> = 8.1)	7.24 (<i>J</i> = 7.6)	См. R	4.96	3.61 (<i>J</i> = 17.4, <i>J</i> = 9.3)	2.96 (<i>J</i> = 17.4, <i>J</i> = 3.4)	1.50 (<i>J</i> = 6.3)	8.11 (1H, с, H-2'); 7.68–7.57 (3H, м, H-9,4',6'); 7.50 (1H, т, <i>J</i> = 7.6, H-5')
4r	16.09	12.95	См. R	7.29 (<i>J</i> = 7.6)	7.60 (<i>J</i> = 7.3)	5.01	3.66 (<i>J</i> = 17.2, <i>J</i> = 9.3)	2.99 (<i>J</i> = 17.2, <i>J</i> = 3.4)	1.53 (<i>J</i> = 6.4)	7.86 (2H, д, <i>J</i> = 8.7, H-2',6'); 7.73 (3H, м, H-7,3',5')

исследований невозможно. В принципе, для решения возникшей стереохимической проблемы можно воспользоваться хорошо известной формулой Карплуса или её графическим представлением [13], увязывающими величину двугранного угла между взаимодействующими протонами с вицинальной (3J) КССВ.

Сначала следует одним из доступных способов построить пространственную модель исследуемого соединения. Мы воспользовались методом компьютерного моделирования по программе HyperChem. В случае эфира **3** расчёты показывают, что протон метиленовой группы плоского пирролинового цикла, находящийся в *транс*-положении к метиновому протону, имеет с ним торсионный угол 117° , а второй, в *цис*-положении, – угол 6.3° . Из графического представления формулы Карплуса следует, что углу 117° соответствует вицинальная КССВ 2.6, а углу 6.3° – 8.5 Гц. Как уже отмечалось выше, в спектре ЯМР 1H эфира **3** спиновой системе АВХ отвечают мультиплет метинового протона и два дублета дублетов протонов метиленовой группы. Они образуются в результате наложения геминальной и вицинальной КССВ. Обычно геминальные КССВ $^2J \sim 17$ Гц, тогда как вицинальные несколько меньше. Благодаря этому можно определить, что в дублете дублетов при 3.56 м. д. вицинальная КССВ составляет 9.4, а при 2.89 м. д. – 3.6 Гц. Найденные экспериментально значения достаточно близки расчетным, что позволяет однозначно утверждать – в более слабом поле находится сигнал протона метиленовой группы, имеющего *цис*-партнера по ССВ.

Диуретические свойства синтезированных соединений изучали на белых беспородных крысах обоего пола весом 180–200 г по общепринятой методике [14]. Тестируемые образцы вводили внутрижелудочно в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80. Первичный скрининг проводили в дозе 10 мг/кг, соответствующей ЭД₅₀ одного из наиболее активных 6-гидрокси-4-оксо-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-5-карбоксамидов [11]. Показатели мочеиспускания регистрировали через 4 ч, сравнивая их с контролем, а также известным диуретиком Гидрохлортиазидом [15], используемым в его эффективной дозе 40 мг/кг.

Как оказалось, исходный этиловый эфир **3** обладает слабовыраженным мочегонным действием, усиливая диурез в среднем на 20%. С утратой этоксикарбонильной группировки биологический эффект резко меняется – 6-гидрокси-2-метил-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-4-он (**5**) уже снижает уровень выделяемой мочи на 37% по сравнению с контрольными данными и фактически является довольно сильным антидиуретическим средством. С переходом к галогензамещённым анилидам 6-гидрокси-2-метил-4-оксо-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-5-карбоновой кислоты **4a–r** картина становится ещё более пёстрой. Демонстрируемые при этом экспериментальные показатели настолько разноплановые (табл. 1), что говорить о каких-то общих для всей группы закономерностях связи структура–активность не представляется возможным. Вместе с тем, в более мелких рядах зависимость оказываемого диуретического эффекта от природы и положения галогена в анилидном фрагменте прослеживается достаточно чётко. Например, среди фторанилидов мощные диуретические свойства, значительно превосходящие Гидрохлортиазид, присущи только *para*-изомеру **4d**, однако дополнительный атом фтора в *meta*-положении

(анилид **4e**) практически полностью дезактивирует молекулу. В случае бромзамещённых аналогов внимания заслуживает уже только *мета*-изомер **4m**, тогда как соединения с одним или двумя атомами хлора, равно как и трифторметильные производные, в основном оказались неспособными в заметной степени влиять на диурез подопытных животных.

В целом же сравнение галогензамещённых анилидов **4a–r** и близких им по строению 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоксамидов с аналогичными заместителями в анилидных фрагментах [11] показывает, что метилирование пирролинового цикла способствует усилению диуретического эффекта и как очевидный способ улучшения фармакологических свойств нуждается в дальнейшем исследовании.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений зарегистрированы на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц), растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС.

Использованы коммерческие 2-метилиндолин (**1**) и триэтилметантрикарбоксилат (**2**) фирмы Aldrich.

Этиловый эфир 6-гидрокси-2-метил-4-оксо-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-5-карбоновой кислоты (3**)** получают реакцией 2-метилиндолина (**1**) с 30% избытком триэтилметантрикарбоксилата (**2**) по методике работы [12]. Выход 78%. Т. пл. 77–79 °С (диэтиловый эфир). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 12.99 (1H, с, OH); 7.68 (1H, д, $J = 8.3$, H-7); 7.49 (1H, д, $J = 7.2$, H-9); 7.16 (1H, т, $J = 7.5$, H-8); 4.83 (1H, м, NCH); 4.30 (2H, к, $J = 6.9$, OCH $_2$ CH $_3$); 3.57 (1H, д. д, $J = 17.1$, $J = 9.4$, NCHCH $_2$ -*cis*); 2.90 (1H, д. д, $J = 17.1$, $J = 3.6$, NCHCH $_2$ -*trans*); 1.42 (3H, д, $J = 6.4$, NCHCH $_3$); 1.28 (3H, т, $J = 6.9$, OCH $_2$ CH $_3$). Найдено, %: С 66.02; Н 5.61; N 5.17. С $_{15}$ Н $_{13}$ NO $_4$. Вычислено, %: С 65.93; Н 5.53; N 5.13.

Анилиды 6-гидрокси-2-метил-4-оксо-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-5-карбоновой кислоты 4a–r (общая методика). Смесь 2.73 г (0.01 моль) этилового эфира **3**, соответствующего анилина (0.01 моль) и 1 мл ДМФА перемешивают и выдерживают при 140 °С в течение 10–15 мин. Реакционную смесь охлаждают до ~100 °С, после чего осторожно прибавляют 10–15 мл этанола и тщательно растирают. Осадок анилида **4a–r** отфильтровывают, промывают охлаждённым спиртом, сушат. Перекристаллизовывают из смеси ДМФА со спиртом.

6-Гидрокси-2-метил-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-4-он (5**)** получают в качестве основного продукта реакции этилового эфира **3** с *орто*-броманилином, проводя реакцию согласно общей методики при 160 °С. Выход 69%. Т. пл. 293–295 °С (этиловый спирт). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 11.24 (1H, с, OH); 7.49 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 7.36 (1H, д, $J = 7.1$, H-9); 7.08 (1H, т, $J = 7.6$, H-8); 5.73 (1H, с, H-3); 4.79 (1H, м, NCH); 3.56 (1H, д. д, $J = 17.0$, $J = 9.4$, NCHCH $_2$ -*cis*); 2.88 (1H, д. д, $J = 17.0$, $J = 3.6$, NCHCH $_2$ -*trans*); 1.39 (3H, д, $J = 6.3$, CH $_3$). Найдено, %: С 71.75; Н 5.64; N 6.87. С $_{12}$ Н $_{11}$ NO $_2$. Вычислено, %: С 71.63; Н 5.51; N 6.96.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, А. В. Туров, В. А. Паршиков, *XTC*, 885 (2011).
2. J. M. Pascual, E. Rodilla, J. A. Costa, F. Perez-Lahiguera, C. Gonzalez, E. Lurbe, J. Redón, *Blood Pressure*, **18**, 247 (2009).

3. E. Rodilla, J. A. Costa, F. Pérez-Lahiguera, C. González, J. M. Pascual, *Med. Clin. (Barcelona)*, **131**, 406 (2008).
4. L. Ghiadoni, *Expert Opin. Pharmacother.*, **11**, 1647 (2010).
5. T. Ninomiya, S. Zoungas, B. Neal, M. Woodward, A. Patel, V. Perkovic, A. Cass, M. Cooper, D. Grobbee, P. Hamet, S. Harrap, L. Liu, G. Mancia, C.-E. Mogensen, N. Poulter, A. Rodgers, B. Williams, S. MacMahon, J. Chalmers, *J. Hypertens.*, **28**, 1141 (2010).
6. H. Yamada, Y. Mishiro, K. Kusunose, M. Sata, *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **15**, 145 (2010).
7. Y. Hasegawa, K. Shimada, T. Yamaguchi, *Blood Pressure, Suppl.*, **19**, 10 (2010).
8. S. A. Brandão, M. C. Izar, S. M. Fischer, A. O. Santos, C. M. Monteiro, R. M. Póvoa, T. Helfenstein, A. C. Carvalho, A. M. Monteiro, E. Ramos, M. Gidlund, A. M. Figueiredo Neto, F. A. Fonseca, *Am. J. Hypertens.*, **23**, 208 (2010).
9. H. Arima, C. Anderson, T. Omae, L. Liu, C. Tzourio, M. Woodward, S. Macmahon, B. Neal, A. Rodgers, J. Chalmers, *J. Hypertens.*, **28**, 395 (2010).
10. A. Kleemann, J. Engel, *Pharmaceutical Substances. Synthesis, Patents, Applications, Multimedia Viewer, Version 2.00*, Georg Thime Verlag, Stuttgart, 2001.
11. Е. В. Моспанова, Дис. канд. фармац. наук, Харьков, 2008.
12. И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, К. В. Андреева, О. В. Горохова, *XГС*, 1806 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 1459 (2010)].
13. M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, **30**, 11 (1959).
14. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Москва, 2000, с. 103.
15. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИА Новая волна: издатель Умеренков, Москва, 2009, с. 499.

Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкина, 53, Харьков 61002, Украина
e-mail: uiv@kharkov.ua

Поступило 22.06.2010

^aКиевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, ул. Владимирская, 64,
Киев 01033, Украина
e-mail: nmrlab@univ.kiev.ua