

И. В. Украинец, И. А. Тугайбей^а, Н. Л. Березнякова,
В. Н. Кравченко, А. В. Туров^б

4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

144*. АЛКИЛ-, АРИЛАЛКИЛ- И АРИЛАМИДЫ 2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-4Н-ПИРИДО[1,2-*a*]ПИРИМИДИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ ДИУРЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

С целью установления закономерностей связи структура – биологическая активность получены алкил-, арилалкил- и ариламидамы 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты. Проведен сравнительный анализ диуретических свойств синтезированных соединений и близких им по строению соответствующих 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов.

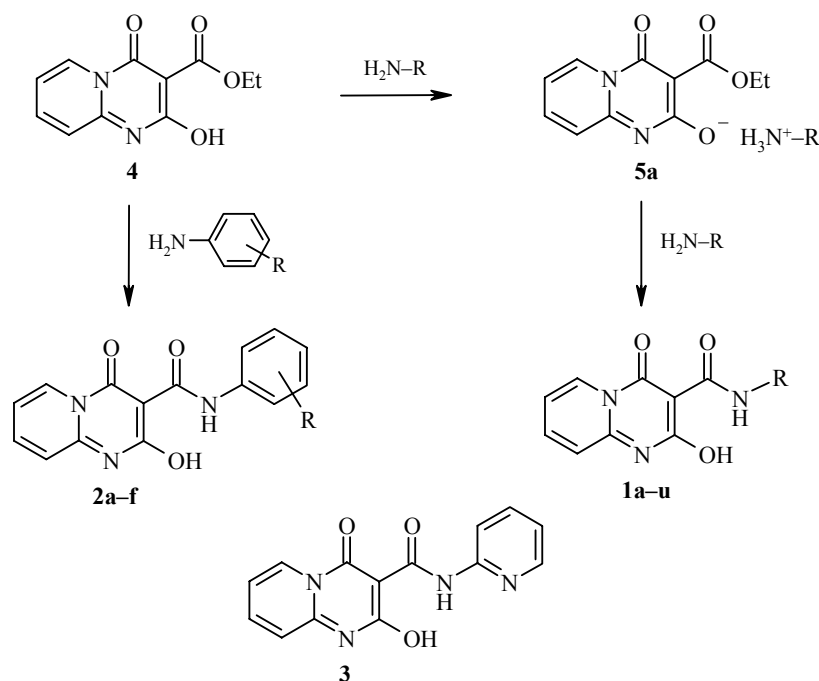
Ключевые слова: амиды, гетероциклические производные трикарбонилметана, 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновые кислоты, диуретическая активность, РСА.

Проблема выявления новых классов химических веществ, способных активно влиять на мочевыделение, и, что особенно важно, создания на их основе высокоэффективных и безопасных диуретических лекарственных препаратов не теряет своей актуальности уже несколько последних десятилетий. Интересными объектами исследования в этом плане являются амидированные производные 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот [2, 3]. Проявляя высокую диуретическую активность, что в целом долго считалось нехарактерным для соединений хинолонового ряда, некоторые из этих веществ оказались весьма перспективными и в настоящее время проходят расширенные фармакологические испытания. Учитывая это обстоятельство, мы осуществили синтез и провели биологический скрининг на выявление способности усиливать мочевыделительную функцию почек ряда близких к ним по строению N-R-амидов 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты **1–3**.

При этом было найдено, что алкиламидамы **1a–u** (табл. 1) могут быть получены реакцией этилового эфира 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**4**) с двойным, а лучше с тройным избытком соответствующего алкиламина в кипящем этаноле. Первоначальное предположение о том, что необходимость использования довольно большого избытка амина обусловлена только лишь выраженными кислотными свойствами группы 2-ОН эфира **4**, вследствие

* Сообщение 143 см. [1].

чего, как минимум, эквимолярное количество амина связывается в виде соли **5**, оказалось не совсем верным. Проведенные эксперименты показали, что такие аммонийные соли действительно образуются, в нормальных условиях они достаточно устойчивы и в отличие от аналогичных солей, образованных 4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинами [4], могут быть легко выделены и охарактеризованы.



1 a R = CH₂CH=CH₂, **b** R = *cyclo*-C₃H₅, **c** R = C₃H₇, **d** R = C₄H₉, **e** R = *i*-C₄H₉, **f** R = C₆H₁₃,
g R = *i*-C₃H₇O(CH₂)₃, **h** R = PhCH₂, **i** R = 2-ClC₆H₄CH₂, **j** R = 4-ClC₆H₄CH₂,
k R = 2-MeOC₆H₄CH₂, **l** R = 4-MeOC₆H₄CH₂, **m** R = 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂, **n** R = PhCHMe,
o R = PhCH₂CH₂, **p** R = 2-ClC₆H₄CH₂CH₂, **q** R = 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂CH₂, **r** R = фурфурил,
s R = пиколил-2, **t** R = пиколил-3, **u** R = пиколил-4; **2 a** R = H, **b** R = 2-F, **c** R = 3-F,
d R = 4-F, **e** R = 3-Cl, **f** R = 4-Cl, **5 a** R = CH₂CH₂OH

Вместе с тем, блокирование группы *o*-OH за счет солеобразования, как известно [5], существенно снижает реакционную способность соседней этоксикарбонильной группировки. Отсюда вполне закономерно представляется наблюдаемая в эксперименте низкая скорость амидирования эфира **4**, точнее его солей **5**, для завершения которого, несмотря на большой избыток амина, требуется не менее 25–30 ч. И только в случае 2-аминоэтанола – единственного из всех использованных в данном исследовании разнообразных аминов – осуществить синтез соответствующего амида не удалось, поскольку соль эфира **4** с этим аминспиртом оказалась чрезвычайно устойчивой к последующему амидированию. Схожая избирательная

Т а б л и ц а 1

Характеристики N-R-амидов 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-

карбоновой кислоты 1, 2

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %	Диуретическая активность,* % к контролю
		С	Н	N			
1a	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃	<u>58.86</u>	<u>4.63</u>	<u>17.05</u>	132–134	83	–21.6
		58.77	4.52	17.13			
1b	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃	<u>58.71</u>	<u>4.60</u>	<u>17.06</u>	185–187	71	+ 7.8
		58.77	4.52	17.13			
1c	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃	<u>58.20</u>	<u>5.21</u>	<u>16.88</u>	140–142	75	–0.4
		58.29	5.30	16.99			
1d	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>59.68</u>	<u>5.85</u>	<u>16.16</u>	151–153	78	+ 36.7
		59.76	5.79	16.08			
1e	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>59.66</u>	<u>5.73</u>	<u>16.00</u>	166–168	76	–21.1
		59.76	5.79	16.08			
1f	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>62.38</u>	<u>6.72</u>	<u>14.59</u>	139–141	73	–72.3
		62.27	6.62	14.52			
1g	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₄	<u>59.10</u>	<u>6.18</u>	<u>13.66</u>	104–106	70	–10.0
		59.01	6.27	13.76			
1h	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃	<u>65.14</u>	<u>4.35</u>	<u>14.34</u>	198–200	84	–21.5
		65.08	4.44	14.23			
1i	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O ₃	<u>58.20</u>	<u>3.61</u>	<u>12.68</u>	192–194	82	+ 3.0
		58.28	3.67	12.74			
1j	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O ₃	<u>58.33</u>	<u>3.75</u>	<u>12.81</u>	159–161	85	–17.9
		58.28	3.67	12.74			
1k	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄	<u>62.85</u>	<u>4.58</u>	<u>12.83</u>	181–183	80	–52.5
		62.76	4.65	12.92			
1l	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄	<u>62.82</u>	<u>4.74</u>	<u>12.85</u>	162–164	84	–12.3
		62.76	4.65	12.92			
1m	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>60.77</u>	<u>4.90</u>	<u>11.73</u>	173–175	81	–24.0
		60.84	4.82	11.82			
1n	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>65.92</u>	<u>4.81</u>	<u>13.66</u>	146–148	68	+ 4.1
		66.01	4.89	13.58			
1o	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>66.07</u>	<u>4.95</u>	<u>13.68</u>	140–142	83	+ 10.4
		66.01	4.89	13.58			
1p	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₃	<u>59.48</u>	<u>4.04</u>	<u>12.13</u>	155–157	86	–20.5
		59.40	4.10	12.22			
1q	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>61.67</u>	<u>5.11</u>	<u>11.30</u>	168–170	80	–33.6
		61.78	5.18	11.38			
1r	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₄	<u>58.86</u>	<u>3.95</u>	<u>14.65</u>	207–209	82	+ 15.4
		58.95	3.89	14.73			
1s	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₃	<u>60.77</u>	<u>4.13</u>	<u>18.83</u>	202–204	76	–28.5
		60.81	4.08	18.91			
1t	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₃	<u>60.86</u>	<u>4.17</u>	<u>18.98</u>	189–191	79	–3.5
		60.81	4.08	18.91			
1u	C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₃	<u>60.88</u>	<u>4.02</u>	<u>18.95</u>	213–215	81	–0.7
		60.81	4.08	18.91			
2a	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃	<u>63.96</u>	<u>3.87</u>	<u>15.03</u>	217–219	78	+ 6.5
		64.05	3.94	14.94			
2b	C ₁₅ H ₁₀ FN ₃ O ₃	<u>60.29</u>	<u>3.44</u>	<u>14.10</u>	264–266	75	+ 2.6
		60.20	3.37	14.04			
2c	C ₁₅ H ₁₀ FN ₃ O ₃	<u>60.15</u>	<u>3.42</u>	<u>13.95</u>	253–255	80	+ 18.4
		60.20	3.37	14.04			
2d	C ₁₅ H ₁₀ FN ₃ O ₃	<u>60.12</u>	<u>3.31</u>	<u>14.01</u>	258–260	84	–4.7
		60.20	3.37	14.04			
2e	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O ₃	<u>57.15</u>	<u>3.28</u>	<u>13.26</u>	263–265	81	+ 20.8
		57.07	3.19	13.31			
2f	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O ₃	<u>57.00</u>	<u>3.24</u>	<u>13.22</u>	291–293	83	+ 26.3
		57.07	3.19	13.31			
	Гипотиазид	–	–	–	–	–	+ 48.0

* "+" – усиление, "-" – угнетение диуреза по отношению к контролю, принятому за 100%. инертность, но только по отношению к аммиаку, отмечалась нами ранее и со стороны этиловых эфиров 4-гидрокси-2-оксо- [4] и 2-оксо-4-хлор- [6]

1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот. Причем факторами, определяющими обнаруженный эффект, тогда были названы не столько свойства отдельных функциональных групп или их реакционная способность, как в целом пространственное строение вступающих во взаимодействие молекул, подходящих друг к другу, как ключ к замку, и образующих за счет этого весьма устойчивые к дальнейшему воздействию аддукты. Скорее всего, при амидировании этилового эфира 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**4**) алкиламинами мы имеем дело с аналогичным эффектом, максимально проявляющимся при реакции с 2-аминоэтанолом. Следовательно, характер протекания реакции эфира **4** с аминами в большей степени определяется не кислотностью группы 2-ОН (pK_a 8.91 ± 0.01), хотя конструктивная роль этого фрагмента в придании реагирующим молекулам подходящей взаимной ориентации в пространстве бесспорна, а структурным сродством исходных компонентов. Для сравнения – pK_a этиловых эфиров 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновых кислот по группе 4-ОН составляет ~ 8.6 [7] и при их амидировании подобных осложнений не возникало, за исключением упомянутого выше случая с аммиаком. Интересно, что образовавшиеся алкиламиды **1a–u** устойчивых солей по группе 2-ОН с исходными аминами уже не образуют и при их выделении, казалось бы, неизбежное подкисление реакционной смеси не требуется. Как будет показано ниже, у амидов **1a–u** формируется совершенно иная система внутримолекулярных водородных связей, чем у исходного эфира **4** [8]. Возможно, по этой причине кислотность группы 2-ОН после такой трансформации снижается на несколько порядков и, например, pK_a 2-фенилэтиламида **1o** составляет уже всего 10.32 ± 0.02 .

Для более детального установления строения соли **5a** мы измерили ее спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , из которых стало ясно, что исходные компоненты прореагировали в соотношении 1:1. Кроме того, были проведены эксперименты по гетероядерной корреляции ^1H – ^{13}C через одну (НМQC) и через 2–3 (НМВС) химические связи. В протонном спектре, хотя и имеются все сигналы, отвечающие гетероциклическому фрагменту и моноэтанол-амину, однако все активные протоны (ОН и NH_2) вследствие протонного обмена с присутствующей в растворителе водой, дают один уширенный сигнал при 3.4 м. д. Такой вид спектра не дает возможности уточнить структуру полученного соединения. Для него наиболее вероятным является строение соли, когда протон гидроксильной группы гетероцикла мигрирует к основной аминогруппе моноэтанол-амина с образованием ионизированного соединения. В виде альтернативы можно также предположить, что происходит включение фрагмента моноэтанол-амина в ядро гетероцикла в качестве заместителя. Установить подлинное строение образовавшегося соединения, на наш взгляд, можно с помощью спектра НМВС. Если вещество имеет строение соли, то сигналы протонов фрагмента моноэтанол-амина не должны давать корреляций с атомами углерода гетероцикла, поскольку между ними нет ковалентной связи. Если же мы имеем дело с замещением, такие корреляции должны иметь место.

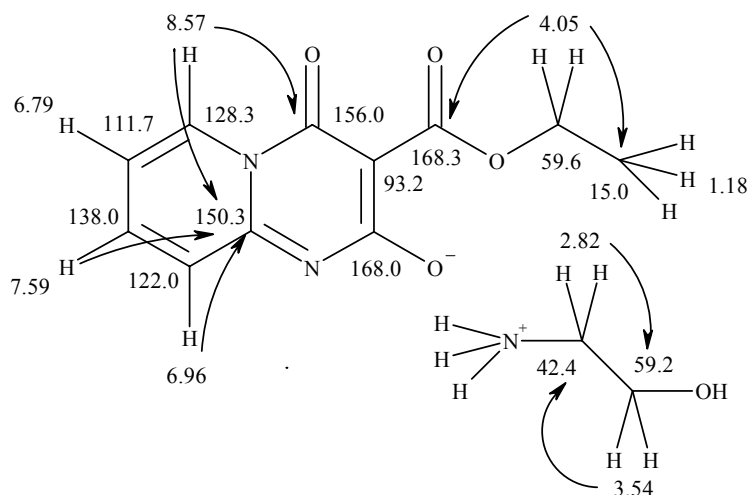


Таблица 2

Гетероядерные ^1H - ^{13}C корреляции, найденные для соли **5a**

δ , м. д.	НМРС	НМРС
8.57	128.3	156.0; 150.3; 138.0; 111.7
7.59	138.0	150.3; 128.3
6.96	122.0	150.3; 111.7
6.79	111.7	128.3; 122.0
4.05	59.6	168.3; 15.0
3.54	59.2	42.4
2.82	42.4	59.2
1.18	15.0	59.6

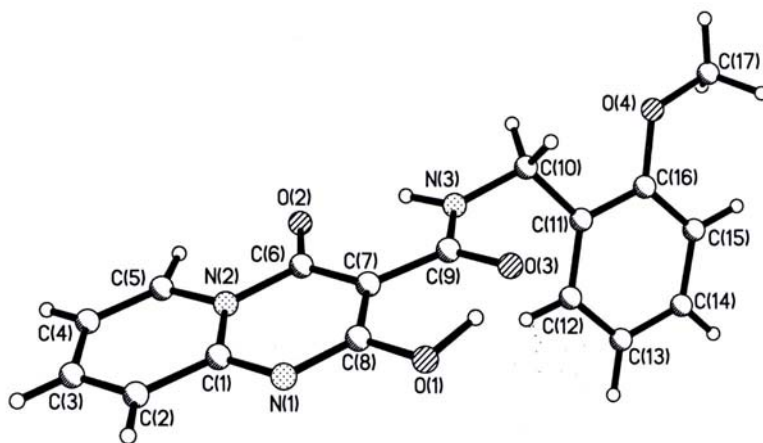
В табл. 2 приведены все найденные гетероядерные корреляции ^1H - ^{13}C НМРС и НМРС. С их помощью можно произвести надежное отнесение сигналов в углеродном спектре и сделать выводы о структуре соединения. Так, наличие корреляции НМРС между сигналом протонов метиленовой группы сложноэфирного фрагмента и сигналом атома углерода при 168.3 м. д. позволяет отнести данный сигнал к карбонильной группе этого заместителя, несмотря на то, что весьма близко от него – при 168.0 м. д. – в спектре имеется еще один сигнал. Аналогично, наличие корреляции НМРС сигнала протона Н-6 при 8.57 м. д. с сигналом атома углерода при 156.0 м. д. позволяет утверждать, что данный сигнал атома углерода отвечает атому С-4 карбонильной группы. На схеме представлены сделанные таким образом отнесения сигналов и стрелками показаны корреляции НМРС, послужившие для этого основанием.

Сигналами, для которых корреляции НМРС так и не были выявлены, оказались сигналы с химическими сдвигами 168.0 и 93.2 м. д. Мы отнесли их, соответственно, к атомам С-2 и С-3 пиридо[1,2-*a*]пиримидинового ядра, что согласуется с химическими сдвигами ядер ^{13}C для соединений аналогичного строения, изученных нами раньше [8].

Как видно из данных табл. 2, в спектре НМВС отсутствуют корреляции между сигналами протонов моноэтаноламина и атомами углерода гетероциклической системы. Отсюда следует, что изучаемое соединение **5a** имеет строение соли. Дополнительным аргументом в пользу такого вывода стал спектр, измеренный в трифторуксусной кислоте. В данном растворителе для сигналов протонов моноэтаноламина наблюдается по два сигнала от каждого типа метиленовых групп с соотношением интенсивностей 2:1. Это свидетельствует о том, что в указанном растворителе устанавливается равновесие между соединением **5a** и солью моноэтаноламина с трифторуксусной кислотой.

В отличие от алкил- и арилалкиламинов, анилины пространственного сродства к эфиру **4** не проявляют, поэтому соответствующие анилиды 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты **2a–f** (табл. 1) с хорошими выходами образуются и при эквимолярном соотношении реагентов, но в более жестких условиях. Очевидно, эта методика применима и для синтеза гетариламидов, хотя специально этот вопрос в данном сообщении нами не рассматривался, а подвергнутый биологическим испытаниям как азабиозостер анилида **2a** пиридин-2-иламид **3** получен при конденсации 2-аминопиридина с триэтилметантрикарбоксилатом в качестве побочного продукта [8].

Все синтезированные алкиламины **1** и анилиды **2** представляют собой бесцветные кристаллические вещества, практически не растворимые в холодной воде и малорастворимые в горячей, при комнатной температуре умеренно растворимые в ДМФА и ДМСО. Строение во всех случаях подтверждено спектрами ЯМР ^1H (табл. 3), а на примере 2-метоксибензиламида **1k** дополнительно еще и РСА (см. рисунок и табл. 4, 5). Бициклический фрагмент молекулы этого соединения, а также атомы $\text{O}_{(1)}$, $\text{O}_{(2)}$, $\text{C}_{(9)}$, $\text{O}_{(3)}$, $\text{N}_{(3)}$ и $\text{C}_{(10)}$ лежат в одной плоскости с точностью 0.01 \AA , что обусловлено образованием сильных внутримолекулярных водородных связей $\text{O}_{(1)}\text{---H}_{(10)}\text{---O}_{(3)}$: $\text{H}\dots\text{O}$ 1.43 \AA , $\text{O}\text{---H}\dots\text{O}$ 157° и $\text{N}_{(3)}\text{---H}_{(3\text{N})}\dots\text{O}_{(2)}$: $\text{H}\dots\text{O}$ 1.91 \AA , $\text{N}\text{---H}\dots\text{O}$ 140° . Эта же причина приводит и к заметному перераспре-



Строение молекулы амида **1k** с нумерацией атомов

Спектры ЯМР ¹H соединений 1a–u и 2a–f

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)						R и другие функциональные группы
	ОН (1H, с)	NH (1H)	Пиридо[1,2-а]пиримидиновое ядро				
			H-6 (1H, д)	H-8 (1H, т)	H-9 (1H, д)	H-7 (1H, т)	
1a	15.84	9.66 (т, J = 6.2)	8.92 (J = 7.0)	8.07 (J = 7.8)	7.53 (J = 8.8)	7.36 (J = 7.2)	5.92 (1H, м, CH=CH ₂); 5.21 (1H, д, J = 16.9, NCH ₂ CH=CH-trans); 5.13 (1H, д, J = 10.4, NCH ₂ CH=CH-cis); 4.01 (2H, т, J = 5.6, NCH ₂)
1b	15.77	9.46 (д, J = 5.0)	8.87 (J = 7.0)	8.05 (J = 7.8)	7.50 (J = 8.9)	7.34 (J = 7.0)	2.91 (1H, м, NHCH); 0.80 (2H, к, J = 5.4, CH ₂); 0.62 (2H, к, J = 3.5, CH ₂)
1c	16.15	9.58 (т, J = 5.5)	8.87 (J = 7.0)	8.06 (J = 7.8)	7.52 (J = 8.8)	7.35 (J = 7.1)	3.35 (2H, к, J = 6.7, NHCH ₂); 1.56 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂); 0.90 (3H, т, J = 7.4, CH ₃)
1d	16.12	9.55 (т, J = 5.4)	8.90 (J = 7.1)	8.05 (J = 7.8)	7.51 (J = 8.9)	7.35 (J = 7.0)	3.37 (2H, к, J = 6.6, NHCH ₂); 1.53 (2H, кв, J = 7.2, NHCH ₂ CH ₂); 1.34 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 0.90 (3H, т, J = 7.2, CH ₃)
1e	16.07	9.62 (т, J = 5.5)	8.91 (J = 7.1)	8.06 (J = 7.8)	7.50 (J = 8.8)	7.35 (J = 7.0)	3.22 (2H, т, J = 6.4, NHCH ₂); 1.85 (1H, м, NHCH ₂ CH); 0.91 (6H, д, J = 6.7, 2CH ₃)
1f	16.13	9.54 (т, J = 5.4)	8.91 (J = 7.0)	8.05 (J = 7.8)	7.51 (J = 9.0)	7.34 (J = 6.9)	3.36 (2H, к, J = 6.3, NHCH ₂); 1.54 (2H, кв, J = 6.6, NHCH ₂ CH ₂); 1.28 (6H, м, (CH ₂) ₃ CH ₃); 0.85 (3H, т, J = 6.7, CH ₃)
1g	16.16	9.62 (т, J = 5.3)	8.90 (J = 7.1)	8.06 (J = 7.8)	7.52 (J = 8.8)	7.35 (J = 7.0)	3.52–3.39 (5H, м, NHCH ₂ +CH ₂ OCH); 1.74 (2H, кв, J = 6.3, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ O); 1.08 (6H, д, J = 6.1, 2CH ₃)
1h	15.48	9.93 (т, J = 5.1)	8.91 (J = 7.1)	8.06 (J = 7.9)	7.52 (J = 8.9)	См. R	7.40–7.23 (6H, м, H-7 + C ₆ H ₅); 4.60 (2H, д, J = 6.0, NHCH ₂)
1i	15.67	10.00 (т, J = 5.8)	8.93 (J = 7.1)	8.08 (J = 7.8)	7.57 (J = 8.9)	См. R	7.48–7.29 (5H, м, H-7 + H-3',4',5',6'); 4.65 (2H, д, J = 5.9, NHCH ₂)
1j	15.82	9.98 (т, J = 5.6)	8.91 (J = 6.9)	8.07 (J = 7.8)	7.52 (J = 8.9)	См. R	7.43–7.31 (5H, м, H-7 + H-2',3',5',6'); 4.57 (2H, д, J = 6.2, NHCH ₂)
1k	15.93	9.93 (т, J = 5.5)	8.91 (J = 7.0)	8.05 (J = 7.7)	7.51 (J = 8.8)	7.34 (J = 7.1)	7.23 (2H, м, H-4',6'); 7.02 (1H, д, J = 8.2, H-3'); 6.90 (1H, т, J = 7.4, H-5'); 4.53 (2H, д, J = 5.9, NHCH ₂); 3.85 (3H, с, OCH ₃)
1l	15.51	9.87 (т, J = 5.6)	8.88 (J = 7.1)	8.05 (J = 7.9)	7.50 (J = 8.9)	7.33 (J = 6.9)	7.27 (2H, д, J = 8.3, H-3',5'); 6.89 (2H, д, J = 8.3, H-2',6'); 4.49 (2H, д, J = 5.9, NHCH ₂); 3.71 (3H, с, OCH ₃)

1m	15.92	9.85 (т, $J = 5.5$)	8.89 ($J = 7.2$)	8.06 ($J = 7.8$)	7.52 ($J = 8.8$)	7.34 ($J = 7.0$)	6.99 (1H, c, H-2'); 6.88 (2H, м, H-5',6'); 4.50 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH ₂); 3.73 (3H, c, 3'-OCH ₃); 3.71 (3H, c, 4'-OCH ₃)
1n	15.74	9.94 (д, $J = 6.5$)	8.93 ($J = 6.9$)	8.07 ($J = 7.8$)	7.53 ($J = 8.8$)	См. R	7.43–7.26 (6H, м, H-7 + C ₆ H ₅); 5.19 (1H, кв, $J = 7.0$, NHCH ₂ CH ₃); 1.54 (3H, д, $J = 7.1$, CH ₃)
1o	15.53	9.68 (т, $J = 5.4$)	8.85 ($J = 7.1$)	8.01 ($J = 7.8$)	7.45 ($J = 8.9$)	См. R	7.33–7.17 (6H, м, H-7 + C ₆ H ₅); 3.60 (2H, κ, $J = 6.7$, NHCH ₂); 2.85 (2H, т, $J = 7.1$, CH ₂ -C ₆ H ₅)
1p	15.56	9.73 (т, $J = 5.5$)	8.85 ($J = 7.0$)	7.99 ($J = 7.8$)	7.43 ($J = 8.9$)	См. R	7.34 (3H, м, H-7 + H-3',5'); 7.27 (2H, д, $J = 7.2$, H-2',6'); 3.58 (2H, κ, $J = 6.6$, NHCH ₂); 2.85 (2H, т, $J = 7.2$, NHCH ₂ CH ₂)
1q	15.62	9.86 (т, $J = 5.4$)	8.82 ($J = 7.1$)	7.94 ($J = 7.7$)	7.38 ($J = 8.9$)	7.20 ($J = 7.0$)	6.95 (1H, c, H-2'); 6.84 (1H, д, $J = 8.1$, H-5'); 6.75 (1H, д, $J = 7.6$, H-6'); 3.70 (6H, c, 2OCH ₃); 3.56 (2H, κ, $J = 6.5$, NHCH ₂); 2.97 (2H, т, $J = 7.3$, NHCH ₂ CH ₂)
1r	15.74	9.85 (т, $J = 5.3$)	8.91 ($J = 7.2$)	8.07 ($J = 7.9$)	7.52 ($J = 8.9$)	7.36 ($J = 7.0$)	7.60 (1H, д, $J = 1.8$, H-5'); 6.41 (1H, т, $J = 2.3$, H-4'); 6.34 (1H, д, $J = 3.1$, H-3'); 4.59 (2H, д, $J = 5.8$, NHCH ₂)
1s	15.86	10.23 (т, $J = 5.0$)	8.96 ($J = 7.1$)	8.07 ($J = 7.8$)	7.53 ($J = 8.9$)	См. R	8.55 (1H, д, $J = 4.8$, H-6'); 7.77 (1H, т, $J = 7.7$, H-5'); 7.49–7.48 (3H, м, H-7 + H-3',4'); 4.71 (2H, д, $J = 5.7$, NHCH ₂)
1t	15.65	9.97 (т, $J = 5.5$)	8.91 ($J = 7.1$)	8.06 ($J = 7.9$)	7.52 ($J = 8.8$)	См. R	8.58 (1H, c, H-2'); 8.46 (1H, д, $J = 4.6$, H-6'); 7.76 (1H, д, $J = 7.9$, H-4'); 7.36 (2H, м, H-7 + H-5'); 4.62 (2H, д, $J = 5.9$, NHCH ₂)
1u	15.62	10.01 (т, $J = 5.0$)	8.94 ($J = 7.0$)	8.09 ($J = 7.7$)	7.53 ($J = 9.0$)	7.37 ($J = 6.9$)	8.50 (2H, д, $J = 4.6$, H-2',6'); 7.30 (2H, д, $J = 4.6$, H-3',5'); 4.62 (2H, д, $J = 5.7$, NHCH ₂)
2a	14.83	11.61, c	8.98 ($J = 6.9$)	8.13 ($J = 7.7$)	7.55 ($J = 8.8$)	См. R	7.64 (2H, д, $J = 8.1$, H-2',6'); 7.46–7.32 (3H, м, H-7 + H-3',5'); 7.13 (1H, т, $J = 7.1$, H-4')
2b	14.79	11.83, c	9.01 ($J = 7.1$)	8.15 ($J = 7.8$)	7.56 ($J = 8.7$)	7.41 ($J = 6.9$)	8.29 (1H, т, $J = 7.7$, H-3'); 7.34 (1H, д, $J = 8.3$, H-6'); 7.26–7.11 (2H, м, H-4',5')
2c	14.85	11.65, c	8.98 ($J = 7.2$)	8.15 ($J = 7.8$)	7.54 ($J = 8.8$)	См. R	7.67 (1H, д, $J = 11.3$, H-2'); 7.45–7.28 (3H, м, H-7 + H-5',6'); 6.94 (1H, т, $J = 8.1$, H-4')
2d	14.88	11.53, c	8.97 ($J = 7.0$)	8.13 ($J = 7.9$)	7.55 ($J = 8.8$)	7.41 ($J = 7.0$)	7.66 (2H, д, д, $J = 8.9$ и 4.9, H-2',6'); 7.19 (2H, т, $J = 9.0$, H-3',5')
2e	14.47	11.58, c	8.99 ($J = 7.0$)	8.12 ($J = 7.8$)	См. R	См. R	7.83 (1H, c, $J = H-2'$); 7.59–7.34 (4H, м, H-7,9 + H-5',6'); 7.18 (1H, д, $J = 7.6$, H-4')
2f	14.90	11.60, c	8.98 ($J = 6.9$)	8.15 ($J = 7.7$)	7.54 ($J = 8.8$)	См. R	7.67 (2H, д, $J = 8.9$, H-2',6'); 7.46–7.38 (3H, м, H-7 + H-3',5')

Т а б л и ц а 4

Длины связей (*l*) в структуре амида 1к

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
O ₍₁₎ -C ₍₈₎	1.323(2)	O ₍₂₎ -C ₍₆₎	1.234(2)
O ₍₃₎ -C ₍₉₎	1.257(2)	O ₍₄₎ -C ₍₁₆₎	1.372(2)
O ₍₄₎ -C ₍₁₇₎	1.417(3)	N ₍₁₎ -C ₍₁₎	1.330(2)
N ₍₁₎ -C ₍₈₎	1.336(2)	N ₍₂₎ -C ₍₁₎	1.375(2)
N ₍₂₎ -C ₍₅₎	1.382(2)	N ₍₂₎ -C ₍₆₎	1.440(2)
N ₍₃₎ -C ₍₉₎	1.329(2)	N ₍₃₎ -C ₍₁₀₎	1.451(2)
C ₍₁₎ -C ₍₂₎	1.415(3)	C ₍₂₎ -C ₍₃₎	1.352(3)
C ₍₃₎ -C ₍₄₎	1.394(3)	C ₍₄₎ -C ₍₅₎	1.341(3)
C ₍₆₎ -C ₍₇₎	1.408(2)	C ₍₇₎ -C ₍₈₎	1.402(2)
C ₍₇₎ -C ₍₉₎	1.468(2)	C ₍₁₀₎ -C ₍₁₁₎	1.505(2)
C ₍₁₁₎ -C ₍₁₂₎	1.381(2)	C ₍₁₁₎ -C ₍₁₆₎	1.391(2)
C ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎	1.391(3)	C ₍₁₃₎ -C ₍₁₄₎	1.374(3)
C ₍₁₄₎ -C ₍₁₅₎	1.388(3)	C ₍₁₅₎ -C ₍₁₆₎	1.382(2)

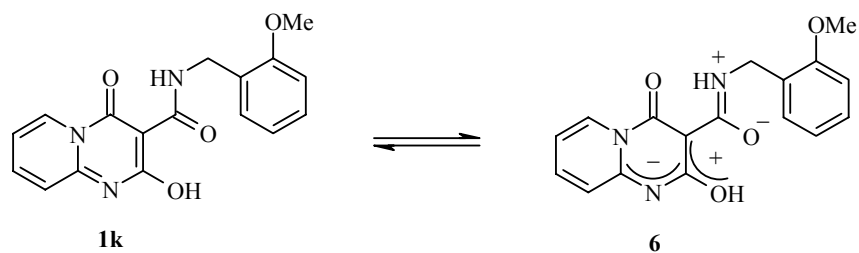
делению электронной плотности в молекуле, что выражается в удлинении связей O₍₂₎-C₍₆₎ 1.234(2) и O₍₃₎-C₍₉₎ 1.257(2) Å по сравнению с их средним значением 1.210 Å [9], а также связей N₍₁₎-C₍₁₎ 1.330(2) и C₍₇₎-C₍₈₎ 1.402(2) Å (средние значения 1.313 и 1.331 Å соответственно). Связи O₍₁₎-C₍₈₎ 1.323(2), N₍₁₎-C₍₈₎ 1.336(2) и C₍₆₎-C₍₇₎ 1.408(2) Å укорочены по сравнению с их средними значениями 1.333, 1.376 и 1.455 Å.

Т а б л и ц а 5

Валентные углы (ω) в структуре амида 1к

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
C ₍₁₆₎ -O ₍₄₎ -C ₍₁₇₎	118.2(2)	C ₍₁₎ -N ₍₁₎ -C ₍₈₎	116.8(2)
C ₍₁₎ -N ₍₂₎ -C ₍₅₎	121.5(2)	C ₍₁₎ -N ₍₂₎ -C ₍₆₎	120.9(2)
C ₍₅₎ -N ₍₂₎ -C ₍₆₎	117.6(2)	C ₍₉₎ -N ₍₃₎ -C ₍₁₀₎	122.6(2)
N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -N ₍₂₎	123.5(2)	N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	119.7(2)
N ₍₂₎ -C ₍₁₎ -C ₍₂₎	116.8(2)	C ₍₃₎ -C ₍₂₎ -C ₍₁₎	121.1(2)
C ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₄₎	120.3(2)	C ₍₅₎ -C ₍₄₎ -C ₍₃₎	119.5(2)
C ₍₄₎ -C ₍₅₎ -N ₍₂₎	120.8(2)	O ₍₂₎ -C ₍₆₎ -C ₍₇₎	128.0(2)
O ₍₂₎ -C ₍₆₎ -N ₍₂₎	117.1(2)	C ₍₇₎ -C ₍₆₎ -N ₍₂₎	114.9(2)
C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -C ₍₆₎	118.8(2)	C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -C ₍₉₎	119.4(2)
C ₍₆₎ -C ₍₇₎ -C ₍₉₎	121.8(2)	O ₍₁₎ -C ₍₈₎ -N ₍₁₎	114.4(2)
O ₍₁₎ -C ₍₈₎ -C ₍₇₎	120.5(2)	N ₍₁₎ -C ₍₈₎ -C ₍₇₎	125.1(2)
O ₍₃₎ -C ₍₉₎ -N ₍₃₎	120.8(2)	O ₍₃₎ -C ₍₉₎ -C ₍₇₎	119.8(2)
N ₍₃₎ -C ₍₉₎ -C ₍₇₎	119.4(2)	N ₍₃₎ -C ₍₁₀₎ -C ₍₁₁₎	115.3(2)
C ₍₁₂₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₁₆₎	118.2(2)	C ₍₁₂₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₁₀₎	123.8(2)
C ₍₁₆₎ -C ₍₁₁₎ -C ₍₁₀₎	118.0(2)	C ₍₁₁₎ -C ₍₁₂₎ -C ₍₁₃₎	121.4(2)
C ₍₁₄₎ -C ₍₁₃₎ -C ₍₁₂₎	119.4(2)	C ₍₁₃₎ -C ₍₁₄₎ -C ₍₁₅₎	120.4(2)
C ₍₁₆₎ -C ₍₁₅₎ -C ₍₁₄₎	119.4(2)	O ₍₄₎ -C ₍₁₆₎ -C ₍₁₅₎	123.5(2)
O ₍₄₎ -C ₍₁₆₎ -C ₍₁₁₎	115.4(1)	C ₍₁₅₎ -C ₍₁₆₎ -C ₍₁₁₎	121.2(2)

Следует отметить, что внутримолекулярные водородные связи в молекуле амида **1k** более прочные, чем у описанного нами ранее близкого ему по строению диэтиламиноэтиламида 2-гидрокси-8-метил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты [10]. Вследствие этого связи C₍₁₎-N₍₁₎ и N₍₁₎-C₍₈₎ становятся практически равными по длине. Обращает на себя внимание также и заметная разница в силе двух внутримолекулярных водородных связей, дающая основания утверждать, что преобладающий вклад в делокализацию вносит очень мощная связь O-H...O. Таким образом, геометрию исследуемого вещества можно описать как резонансный гибрид двух канонических структур **1k** и **6**, основной вклад в который вносит уже несколько иная, чем в случае упомянутого выше диэтиламиноэтиламида, бивиттер-ионная форма **6**.



Метоксифенильный заместитель амида **1k** расположен практически перпендикулярно связи C₍₉₎-N₍₃₎ (торсионный угол C₍₉₎-N₍₃₎-C₍₁₀₎-C₍₁₁₎ 80.3(2)°), что обусловлено отталкиванием между ароматическим ядром и карбамидной группой [укороченные внутримолекулярные контакты H₍₁₂₎...C₍₉₎ 2.76 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов [11] 2.87 Å), H₍₁₂₎...N₍₃₎ 2.53 Å (2.67 Å)] и копланарен связи N₍₃₎-C₍₁₀₎ (торсионный угол N₍₃₎-C₍₁₀₎-C₍₁₁₎-C₍₁₂₎ -3.7(3)°). Метоксигруппа несколько отклоняется от плоскости ароматического кольца (торсионный угол C₍₁₇₎-O₍₄₎-C₍₁₆₎-C₍₁₅₎ 9.4(3)°) вследствие отталкивания между атомами метильной группы и бензольного ядра (укороченные внутримолекулярные контакты H₍₁₅₎...C₍₁₇₎ 2.50 (2.87), H₍₁₅₎...H_(17b) 2.26 (2.34), H₍₁₅₎...H_(17a) 2.24 (2.34), H_(17a)...C₍₁₅₎ 2.77 (2.87) и H_(17b)...C₍₁₅₎ 2.69 Å (2.87 Å).

Изучение диуретических свойств всех полученных N-R-амидов 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты **1–3** проведено параллельно и в сравнении с гипотиазидом по стандартной методике [12] на белых беспородных крысах-самцах весом 180–200 г. Исследуемые соединения вводили *per os* в дозе 40 мг/кг (эффективная доза гипотиазида) в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80. Все подопытные животные через желудочный зонд получали водную нагрузку из расчета 25 мл/кг. Количество выделенной мочи регистрировали через 4 ч. Сопоставив представленные в табл. 1 данные фармакологических испытаний амидов **1–2** с результатами наших предыдущих исследований, необходимо признать, что замена 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинового ядра на 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-*a*]пиримидиновое в подавляющем большинстве примеров сопровождается значительным снижением мочегонной активности и поэтому в плане поиска потенциальных диуретиков может быть признана мало-перспективной. Прежде всего, такое заключение относится к алкил-

и арилалкиламидам **1a–u**. Пиридин-2-иламид **3** также демонстрирует активность на уровне всего лишь +8.4% по сравнению с контролем и по этому показателю практически не отличается от незамещенного анилида **2a**. В ряду замещенных анилидов **2b–f** на фоне общей тенденции к спаду активности сохраняется примерно та же зависимость диуретического эффекта от заместителей в ароматическом ядре, что и у 4-гидрокси-2-оксохинолиновых аналогов. Так, например, из монофторанилидов более высокую активность проявляет *мета*-изомер **2c**, тогда как среди хлорпроизводных способность усиливать диурез всегда наиболее выражена у *пара*-замещенного соединения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H N-R-амидов **1** и **2** регистрировали на приборе Varian Mercury-VX-200 (200 МГц). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соли **5a**, а также эксперименты по гетероядерной корреляции НМРС и НМВС выполняли на спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно). Все двумерные эксперименты проводили с градиентной селекцией полезных сигналов. Время смешивания в импульсных последовательностях соответствовало $^1J_{\text{CH}} = 140$ и $^{2-3}J_{\text{CH}} = 8$ Гц. Количество инкрементов в спектрах НМРС составило 128, а в спектрах НМВС – 400. Во всех случаях растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Исследование кислотно-основных равновесий проводили по методике [13], растворитель 80% водный диоксан. Для приготовления смешанного растворителя применяли свежеперегранный бидистиллят, освобожденный от CO_2 и диоксан для УФ спектроскопии фирмы Labscan. Титрантом служил 0.01 моль/л водный раствор КОН, свободный от CO_2 . Концентрация титруемых растворов составляла 0.0005 моль·л $^{-1}$ в точке полунейтрализации. Потенциометрическое титрование осуществляли на стационарном рН-метре SevenEasy S-20-K Mettler Toledo с использованием комбинированного электрода InLab 413 при 25 °С. Титрование для каждого соединения проводили трижды. Точность полученных результатов оценена методом математической статистики [14].

Алкиламида 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 1a–u (общая методика). К раствору 2.34 г (0.01 моль) этилового эфира 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**4**) в 10 мл этилового спирта прибавляют 0.03 моль соответствующего алкиламина и кипятят 30 ч. Затем реакционную смесь охлаждают, осадок амида **1a–u** отфильтровывают, тщательно промывают эфиром, сушат.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы амида **1k** моноклинные (этанол), при 20 °С: $a = 7.877(1)$, $b = 10.303(1)$, $c = 18.885(2)$ Å, $\beta = 101.19(1)^\circ$, $V = 1503.4(2)$ Å 3 , $M_r = 325.32$, $Z = 4$, пространственная группа $P2_1/n$, $d_{\text{выч}} = 1.437$ г/см 3 , $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.105$ мм $^{-1}$, $F(000) = 680$. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 6319 отражений (2607 независимых, $R_{\text{int}} = 0.021$) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [15]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.093$ по 2549 отражениям ($R_1 = 0.035$ по 1457 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.883$). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных – депонент № CCDC 650598. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 4 и 5.

Анилиды 2-гидрокси-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты 2a–f (общая методика). Смесь 2.34 г (0.01 моль) соединения **4**, 0.01 моль соответствующего анилина и 1 мл ДМФА перемешивают и выдерживают 15 мин при 160 °С. После охлаждения прибавляют 10–15 мл этанола и тщательно растирают. Выделившийся осадок анилида **2a–f** отфильтровывают, промывают спиртом, сушат. Кристаллизуют из ДМФА.

2-Гидроксиэтил-1-аммония 3-этоксикарбонил-4-оксо-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-2-олат (5a). К раствору 2.34 г (0.01 моль) соединения **4** в 20 мл этилового спирта прибавляют 0.9 мл (0.015 моль) 2-аминоэтанола и тщательно перемешивают. Сразу же после смешивания реагентов выпадает белый осадок. Его отфильтровывают, тщательно промывают этанолом, сушат. Для выделения солей эфира **4** с другими алкиламинами необходимо разбавление реакционной смеси эфиром. Выход 2.80 г (95%). Т. пл. 226–228 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 8.57 (1H, д, J = 6.8, H-6); 7.59 (1H, т, J = 7.2, H-8); 6.96 (1H, д, J = 8.8, H-9); 6.79 (1H, т, J = 6.8, H-7); 4.05 (2H, к, J = 7.2, OCH₂CH₃); 3.54 (2H, т, J = 5.2, OCH₂CH₂N); 2.82 (2H, т, J = 5.2, OCH₂CH₂N); 1.18 (3H, т, J = 7.2, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 168.3 (CO₂), 168.0 (C₍₂₎), 156.0 (C₍₄₎), 150.3 (C_(9a)), 138.0 (C₍₈₎), 128.3 (C₍₆₎), 122.0 (C₍₉₎), 111.7 (C₍₇₎), 93.2 (C₍₃₎), 59.6 (OCH₂CH₃), 59.2 (OCH₂CH₂N), 42.4 (OCH₂CH₂N), 15.0 (CH₃). Найдено, %: С 52.97; Н 5.92; N 14.34. С₁₁H₉N₂O₄ · С₂H₅NO. Вычислено, %: С 52.88; Н 5.80; N 14.23.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, И. А. Тугайбей, А. А. Ткач, В. Б. Рыбаков, А. В. Туров, *XTC*, 411 (2008).
2. С. Г. Таран, И. В. Украинец, Н. В. Лиханова, О. В. Горохова, П. А. Безуглый, *XTC*, 262 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 237 (2001)].
3. И. В. Украинец, Е. В. Моспанова, Н. Л. Березнякова, О. И. Набока, *XTC*, 1808 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1532 (2007)].
4. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. С. Головченко, *XTC*, 1687 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1434 (2007)].
5. И. В. Украинец, С. Г. Таран, О. А. Евтифеева, А. В. Туров, *XTC*, 1101 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 938 (1993)].
6. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, *XTC*, 1355 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1151 (2005)].
7. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, Е. Н. Свечникова, О. В. Шишкин, *XTC*, 1503 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1275 (2007)].
8. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Г. П. Петюнин, И. А. Тугайбей, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, А. В. Туров, *XTC*, 864 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 729 (2007)].
9. Н.-В. Burgi, J. D. Dunitz, *Struct. Correl.*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
10. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, И. А. Тугайбей, *XTC*, 61 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 50 (2008)].
11. Ю. В. Зефирова, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
12. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Москва, 2000, с. 103.
13. А. Альберт, Е. Сергент, *Константы ионизации кислот и оснований*, Химия, Москва, 1964.
14. Е. Н. Львовский, *Статистические методы построения эмпирических формул*, Высшая школа, Москва, 1988, с. 41.
15. 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).

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

Поступило 08.06.2007

^aХарьковская медицинская академия
последипломного образования,
Харьков 61176, Украина
e-mail: igor_doctor@rambler.ru

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