

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

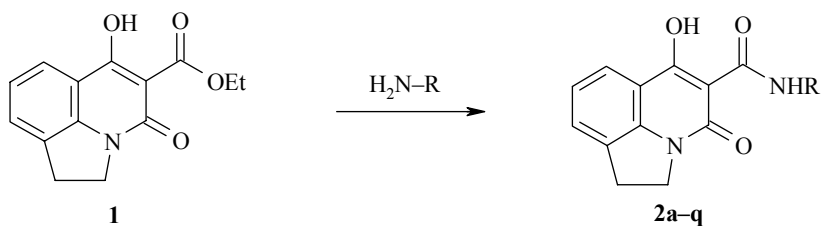
4-ГИДРОКСИХИНОЛОНЫ-2

121.\* СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЛКИЛАМИДОВ  
1-ГИДРОКСИ-3-ОКСО-5,6-ДИГИДРО-3Н-ПИРРОЛО-  
[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Предложен простой метод получения алкиламидами 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты. На примере *втор*-бутиламида обсуждаются особенности пространственного строения синтезированных соединений. Приведены результаты изучения их противовоспалительной и диуретической активности.

**Ключевые слова:** алкиламиды, 4-гидрокси-2-оксохинолин-3-карбоновые кислоты, диуретическое действие, противовоспалительная активность, РСА.

Для трансформации этилового эфира 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты (**1**) в алкил-, арил- или гетариламиды, представляющие интерес в качестве потенциально биологически активных веществ, предложена ее обработка 40% избытком соответствующего амина в кипящем бромбензоле в течение 20 ч с последующей отгонкой растворителя при пониженном давлении и очисткой конечных продуктов реакции [2]. В то же время, ранее мы неоднократно отмечали высокую реакционную способность 1-*R*-4-гидрокси-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолинов, позволяющую амидировать их гораздо эффективнее [3–5]. Очевидное структурное сходство эфира **1** с такими соединениями позволяет предположить, что и он будет взаимодействовать с аминами (по крайней мере, с алифатическими) в более мягких условиях.



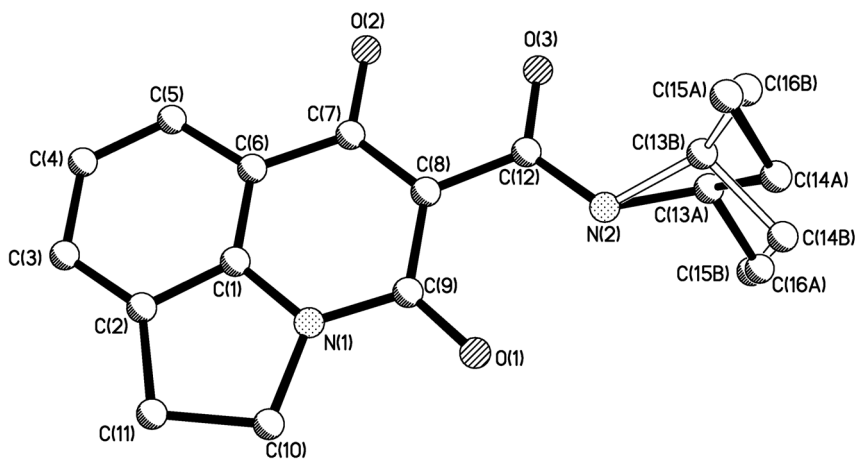
**2 a** R = Me, **b** R = Et, **c** R = All, **d** R = Pr, **e** R = *i*-Pr, **f** R = Bu, **g** R = *i*-Bu, **h** R = *s*-Bu,  
**i** R = C<sub>3</sub>H<sub>11</sub>, **j** R = *i*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, **k** R = 2-гидроксиэтил, **l** R = 3-гидроксипропил, **m** R = *cyclo*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>,  
**n** R = *cyclo*-C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>, **o** R = *cyclo*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, **p** R = *cyclo*-C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>, **q** R = адамантан-1-ил

\* Сообщение 120 см. [1].

Проведенные нами эксперименты полностью подтвердили высказанное предположение. Как оказалось, превращение эфира **1** в алкиламида 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты **2a–q** легко осуществимо в кипящем этаноле, а с газообразными аминами даже и при комнатной температуре, причем хроматографический мониторинг свидетельствует о том, что в большинстве случаев реакция заканчивается через 2–3 ч. Неоправданным следует признать также и применение 40% избытка амина, поскольку полное амидирование обеспечивают обычные для подобных реакций 10% избытки.

Таким образом, данная методика позволяет не только существенно упростить выделение целевых соединений при их высоких выходах, но и значительно сократить продолжительность реакции, а также расход аминов, что дает основания рекомендовать ее в качестве препаративной.

Все полученные амиды **2a–q** (табл. 1) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, растворимые в ДМФА и ДМСО, практически нерастворимые в воде. Их строение подтверждено спектрами ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2), а на примере *втор*-бутиламида **2h** – еще и РСА (рисунок, табл. 3,4), из которого следует, что трициклический фрагмент и атомы O<sub>(2)</sub>, C<sub>(12)</sub>, O<sub>(3)</sub>, N<sub>(2)</sub>, O<sub>(1)</sub> этого соединения лежат в одной плоскости с точностью 0.01 Å. Вероятно, это обусловлено наличием двух внутримолекулярных водородных связей O<sub>(2)</sub>–H<sub>(20)</sub>...O<sub>(3)</sub> (Н...О 1.70 Å, О–Н...О 149°) и N<sub>(2)</sub>–H<sub>(2NA)</sub>...O<sub>(1)</sub> (Н...О 1.96 Å, N–Н...О 135°), образование которых приводит к значительному удлинению связей O<sub>(1)</sub>–C<sub>(9)</sub> 1.242(2) и O<sub>(3)</sub>–C<sub>(12)</sub> 1.262(2) Å по сравнению с их средним значением 1.210 Å [6]. Связь C<sub>(7)</sub>–C<sub>(8)</sub> 1.382(3) Å также удлинена по сравнению с ее средним значением 1.326 Å, что характерно для хинолоновых соединений. Вторичный бутильный заместитель при атоме N<sub>(2)</sub> разупорядочен по двум положениям (**A** и **B**) вследствие вращения вокруг связи C<sub>(12)</sub>–N<sub>(2)</sub> с заселенностью **A**:**B** = 59:41% и имеет конформацию,



Строение молекулы *втор*-бутиламида **2h** с нумерацией атомов.

Т а б л и ц а 1

**Характеристики алкиламинов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло-  
[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислоты 2а–q\***

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (этанол)	Вы- ход, %	ПА,** %	ДА,*** %
		С	Н	N				
<b>2a</b>	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>63.93</u>	<u>4.95</u>	<u>11.47</u>	187–189	94	+1.6	63
		63.81	4.86	11.55				
<b>2b</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>65.11</u>	<u>5.46</u>	<u>10.85</u>	143–145	95	+51.6	125
		65.20	5.58	10.77				
<b>2c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.66</u>	<u>5.22</u>	<u>10.36</u>	116–118	93	0	88
		66.53	5.14	10.42				
<b>2d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.16</u>	<u>5.92</u>	<u>10.29</u>	88–90	88	+13.3	63
		66.29	5.84	10.19				
<b>2e</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.16</u>	<u>5.92</u>	<u>10.29</u>	161–163	76	+20.0	100
		66.11	5.96	10.20				
<b>2f</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.12</u>	<u>6.34</u>	<u>9.78</u>	84–86	85	–7.5	113
		67.25	6.46	9.86				
<b>2g</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.12</u>	<u>6.34</u>	<u>9.78</u>	133–135	87	+ 15.8	112
		67.27	6.45	9.90				
<b>2h</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.12</u>	<u>6.34</u>	<u>9.78</u>	176–178	75	–13.3	63
		67.04	6.22	9.69				
<b>2i</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.98</u>	<u>6.71</u>	<u>9.33</u>	81–83	83	+5.8	75
		67.85	6.65	9.26				
<b>2j</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>67.98</u>	<u>6.71</u>	<u>9.33</u>	118–120	86	+6.6	88
		67.89	6.67	9.39				
<b>2k</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>61.31</u>	<u>5.14</u>	<u>10.21</u>	159–161	91	+24.1	75
		61.40	5.26	10.12				
<b>2l</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>62.49</u>	<u>5.59</u>	<u>9.72</u>	133–135	85	+10.8	100
		62.40	5.51	9.88				
<b>2m</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.66</u>	<u>5.22</u>	<u>10.36</u>	166–168	78	+9.1	100
		66.75	5.31	10.26				
<b>2n</b>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>68.44</u>	<u>6.08</u>	<u>9.39</u>	176–178	83	+2.5	150
		68.38	6.00	9.33				
<b>2o</b>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>69.21</u>	<u>6.45</u>	<u>8.97</u>	202–204	86	–3.3	63
		69.28	6.56	8.85				
<b>2p</b>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>69.92</u>	<u>6.79</u>	<u>8.58</u>	170–172	80	+15.8	67
		69.99	6.87	8.64				
<b>2q</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>72.51</u>	<u>6.64</u>	<u>7.69</u>	252–254	74	–28.3	113
		72.43	6.55	7.78				

\* Вольтарен: ПА = –42.5, ДА отсутствует; фуросемид: ПА – отсутствует, ДА = 188.

\*\* ПА – противовоспалительная активность; "–" – угнетение отека; "+" – усиление отека.

\*\*\* ДА – диуретическая активность.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 2a–q

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)							R
	1-OH (1H, с)	NH (1H)	Пирролохинолиновое ядро					
			H-9 (1H, д)	H-7 (1H, д)	H-8 (1H, т)	5-CH <sub>2</sub> (2H, т)	6-CH <sub>2</sub> (2H, т)	
<b>2a</b>	17.20	10.11 (к, $J = 4.2$ )	7.71 ( $J = 8.2$ )	7.41 ( $J = 7.3$ )	7.13 ( $J = 7.5$ )	4.34 ( $J = 7.9$ )	3.42 ( $J = 8.1$ )	2.99 (3H, д, $J = 4.8$ , CH <sub>3</sub> )
<b>2b</b>	17.26	10.23 (т, $J = 5.3$ )	7.69 ( $J = 8.0$ )	7.43 ( $J = 7.0$ )	7.14 ( $J = 7.5$ )	4.32 ( $J = 8.2$ )	3.41 ( $J = 8.2$ )	3.45 (2H, кв, $J = 6.2$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.27 (3H, т, $J = 7.1$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>2c</b>	17.02	10.37 (т, $J = 5.4$ )	7.69 ( $J = 8.0$ )	7.44 ( $J = 7.1$ )	7.14 ( $J = 7.4$ )	4.33 ( $J = 8.0$ )	3.41 ( $J = 7.8$ )	5.95 (1H, м, CH); 5.28 (1H, д, д, $J = 16.9$ , $J = 1.7$ , NCH <sub>2</sub> CH=CH- <i>trans</i> ); 5.17 (1H, д, д, $J = 11.0$ , $J = 1.7$ , NCH <sub>2</sub> CH=CH- <i>cis</i> ); 4.05 (2H, т, $J = 5.5$ , NCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> )
<b>2d</b>	17.25	10.28 (т, $J = 5.2$ )	7.68 ( $J = 8.0$ )	7.43 ( $J = 7.1$ )	7.13 ( $J = 7.6$ )	4.32 ( $J = 8.3$ )	3.41 ( $J = 8.2$ )	3.37 (2H, к, $J = 7.1$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.66 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1.03 (3H, т, $J = 7.1$ , CH <sub>3</sub> )
<b>2e</b>	17.29	10.17 (д, $J = 6.7$ )	7.70 ( $J = 8.3$ )	7.42 ( $J = 7.2$ )	7.13 ( $J = 7.5$ )	4.32 ( $J = 8.1$ )	3.41 ( $J = 8.1$ )	4.18 (1H, м, CH); 1.30 (6H, д, $J = 7.0$ , 2CH <sub>3</sub> )
<b>2f</b>	17.26	10.25 (т, $J = 4.8$ )	7.68 ( $J = 8.0$ )	7.43 ( $J = 7.2$ )	7.14 ( $J = 7.8$ )	4.32 ( $J = 8.5$ )	См. R	3.45–3.36 (4H, м, CH <sub>2</sub> -6 + NCH <sub>2</sub> ); 1.63 (2H, кв, $J = 7.4$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.46 (2H, м, NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.99 (3H, т, $J = 7.4$ , CH <sub>3</sub> )
<b>2g</b>	17.25	10.35 (т, $J = 5.2$ )	7.69 ( $J = 8.2$ )	7.43 ( $J = 6.8$ )	7.14 ( $J = 7.5$ )	4.33 ( $J = 8.2$ )	3.42 ( $J = 8.1$ )	3.25 (2H, т, $J = 6.2$ , NHCH <sub>2</sub> ); 1.93 (1H, м, CH); 1.02 (6H, д, $J = 7.1$ , 2CH <sub>3</sub> )
<b>2h</b>	17.30	10.19 (д, $J = 7.7$ )	7.68 ( $J = 8.1$ )	7.42 ( $J = 7.3$ )	7.13 ( $J = 7.7$ )	4.31 ( $J = 8.2$ )	3.41 ( $J = 8.2$ )	4.02 (1H, м, NCH); 1.62 (2H, кв, $J = 7.3$ , NCHCH <sub>2</sub> ); 1.26 (3H, д, $J = 6.9$ , NCHCH <sub>3</sub> ); 0.99 (3H, т, $J = 7.3$ , CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )

<b>2i</b>	17.25	10.33 (т, $J=5.2$ )	7.69 ( $J=8.2$ )	7.39 ( $J=7.1$ )	7.11 ( $J=7.5$ )	4.32 ( $J=8.3$ )	См. R	3.44–3.38 (4H, м, 6-CH <sub>2</sub> + NCH <sub>2</sub> ); 1.65 (2H, кв, $J=7.0$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.42 (4H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 0.96 (3H, т, $J=7.1$ , CH <sub>3</sub> )
<b>2j</b>	17.26	10.23 (т, $J=5.3$ )	7.69 ( $J=8.2$ )	7.43 ( $J=7.4$ )	7.14 ( $J=7.7$ )	4.31 ( $J=8.0$ )	См. R	3.45–3.38 (4H, м, 6-CH <sub>2</sub> + NHCH <sub>2</sub> ); 1.73 (1H, м, CH); 1.53 (2H, к, $J=7.4$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 0.98 (6H, д, $J=7.2$ , 2CH <sub>3</sub> )
<b>2k</b>	17.28	10.35 (т, $J=5.0$ )	7.65 ( $J=8.1$ )	7.41 ( $J=7.4$ )	7.11 ( $J=7.7$ )	4.31 ( $J=8.2$ )	3.39 ( $J=8.0$ )	4.58 (1H, т, $J=4.5$ , OH); 3.61 (2H, к, $J=5.6$ , CH <sub>2</sub> O); 3.47 (2H, к, $J=5.3$ , NHCH <sub>2</sub> )
<b>2l</b>	17.31	10.28 (т, $J=5.2$ )	7.67 ( $J=8.0$ )	7.42 ( $J=7.0$ )	7.13 ( $J=7.5$ )	4.31 ( $J=8.1$ )	3.40 ( $J=7.9$ )	4.19 (1H, т, $J=5.2$ , OH); 3.55 (2H, к, $J=5.8$ , CH <sub>2</sub> O); 3.48 (2H, к, $J=6.3$ , NCH <sub>2</sub> ); 1.76 (2H, кв, $J=6.2$ , NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )
<b>2m</b>	17.12	10.22 (д, $J=3.2$ )	7.69 ( $J=8.0$ )	7.43 ( $J=7.5$ )	7.14 ( $J=7.8$ )	4.30 ( $J=7.9$ )	3.41 ( $J=8.0$ )	2.94 (1H, м, CH); 0.85 (2H, м, CH <sub>2</sub> циклопропана); 0.66 (2H, м, CH <sub>2</sub> циклопропана)
<b>2n</b>	17.29	10.29 (д, $J=7.1$ )	7.67 ( $J=7.9$ )	7.41 ( $J=7.1$ )	7.13 ( $J=8.2$ )	4.30 ( $J=7.9$ )	3.41 ( $J=8.0$ )	4.34 (1H, м, CH); 2.04–1.40 (8H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> циклопентана)
<b>2o</b>	17.32	10.34 (д, $J=7.3$ )	7.69 ( $J=8.0$ )	7.42 ( $J=7.2$ )	7.14 ( $J=8.1$ )	4.31 ( $J=8.0$ )	3.42 ( $J=8.0$ )	3.91 (1H, м, CH); 1.93–1.20 (10H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> циклогексана)
<b>2p</b>	17.31	10.34 (д, $J=7.7$ )	7.68 ( $J=8.0$ )	7.43 ( $J=6.9$ )	7.14 ( $J=7.5$ )	4.32 ( $J=8.3$ )	3.41 ( $J=8.1$ )	4.11 (1H, м, CH); 1.95–1.43 (12H, м, (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> циклогептана)
<b>2q</b>	17.42	10.26 (с)	7.68 ( $J=8.1$ )	7.41 ( $J=7.2$ )	7.13 ( $J=7.7$ )	4.30 ( $J=8.0$ )	3.41 ( $J=8.0$ )	2.14 (9H, с, $\gamma$ -H-узловые + $\beta$ -H-мостиковые адамантана); 1.74 (6H, с, $\delta$ -H-мостиковые адамантана)

Длины связей (*l*) в структуре амида 2h

Связь	<i>l</i> , Å	Связь	<i>l</i> , Å
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(9)</sub>	1.367(2)	N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub>	1.367(2)
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(10)</sub>	1.461(2)	N <sub>(2)</sub> -C <sub>(12)</sub>	1.335(3)
N <sub>(2)</sub> -C <sub>(13A)</sub>	1.471(1)	N <sub>(2)</sub> -C <sub>(13B)</sub>	1.471(1)
O <sub>(1)</sub> -C <sub>(9)</sub>	1.242(2)	O <sub>(2)</sub> -C <sub>(7)</sub>	1.326(2)
O <sub>(3)</sub> -C <sub>(12)</sub>	1.262(2)	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub>	1.380(3)
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	1.389(3)	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	1.367(3)
C <sub>(2)</sub> -C <sub>(11)</sub>	1.510(3)	C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	1.401(3)
C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	1.367(3)	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	1.415(3)
C <sub>(6)</sub> -C <sub>(7)</sub>	1.426(3)	C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub>	1.382(3)
C <sub>(8)</sub> -C <sub>(9)</sub>	1.460(3)	C <sub>(8)</sub> -C <sub>(12)</sub>	1.465(3)
C <sub>(10)</sub> -C <sub>(11)</sub>	1.546(3)	C <sub>(13A)</sub> -C <sub>(16A)</sub>	1.539(1)
C <sub>(13A)</sub> -C <sub>(14A)</sub>	1.540(1)	C <sub>(14A)</sub> -C <sub>(15A)</sub>	1.540(1)
C <sub>(13B)</sub> -C <sub>(16B)</sub>	1.540(1)	C <sub>(13B)</sub> -C <sub>(14B)</sub>	1.540(1)
C <sub>(14B)</sub> -C <sub>(15B)</sub>	1.540(1)		

близкую к *ap* относительно связи C<sub>(8)</sub>-C<sub>(12)</sub> (торсионный угол C<sub>(13)</sub>N<sub>(2)</sub>C<sub>(12)</sub>C<sub>(8)</sub> составляет 165.9(2)° в конформере **A** и -157.4(3)° в **B**). Метильная группа этого заместителя в конформере **A** находится в -*ac*-конформации, а в **B** - в +*sc*-конформации относительно связи C<sub>(12)</sub>-N<sub>(2)</sub> (торсионный угол C<sub>(12)</sub>N<sub>(2)</sub>C<sub>(13)</sub>C<sub>(16)</sub> -123.4(4)° для **A** и 78.8(8)° для **B**). Этильная группа находится в +*ac*- и -*ac*-конформации относительно связи C<sub>(12)</sub>-N<sub>(2)</sub> в **A** и **B**, соответственно, и развернута относительно связи N<sub>(2)</sub>-C<sub>(13)</sub> (торсионные углы C<sub>(12)</sub>N<sub>(2)</sub>C<sub>(13)</sub>C<sub>(14)</sub> 120.9(4)° в **A** и -158.3(4)° в **B**, N<sub>(2)</sub>C<sub>(13)</sub>C<sub>(14)</sub>C<sub>(15)</sub> -49.2(5)° в **A** и 54.8(9)° в **B**). При этом возникают укороченные внутримолекулярные контакты H<sub>(13b)</sub>...O<sub>(3)</sub> 2.39 (сумма ван-дер-

Валентные углы ( $\omega$ ) в структуре амида 2h

Угол	$\omega$ , град.	Угол	$\omega$ , град.
C <sub>(9)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub>	122.8(2)	C <sub>(9)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(10)</sub>	125.9(2)
C <sub>(1)</sub> -N <sub>(1)</sub> -C <sub>(10)</sub>	111.3(2)	C <sub>(12)</sub> -N <sub>(2)</sub> -C <sub>(13A)</sub>	125.8(2)
C <sub>(12)</sub> -N <sub>(2)</sub> -C <sub>(13B)</sub>	117.0(3)	N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub>	123.7(2)
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	111.9(2)	C <sub>(6)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	124.3(2)
C <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(1)</sub>	117.8(2)	C <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(11)</sub>	134.2(2)
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(11)</sub>	107.9(2)	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	119.4(2)
C <sub>(5)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(3)</sub>	122.5(2)	C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	119.0(2)
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(5)</sub>	116.9(2)	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(7)</sub>	116.0(2)
C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(7)</sub>	127.1(2)	O <sub>(2)</sub> -C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub>	122.1(2)
O <sub>(2)</sub> -C <sub>(7)</sub> -C <sub>(6)</sub>	117.3(2)	C <sub>(8)</sub> -C <sub>(7)</sub> -C <sub>(6)</sub>	120.7(2)
C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub> -C <sub>(9)</sub>	121.5(2)	C <sub>(7)</sub> -C <sub>(8)</sub> -C <sub>(12)</sub>	118.0(2)
C <sub>(9)</sub> -C <sub>(8)</sub> -C <sub>(12)</sub>	120.5(2)	O <sub>(1)</sub> -C <sub>(9)</sub> -N <sub>(1)</sub>	119.3(2)
O <sub>(1)</sub> -C <sub>(9)</sub> -C <sub>(8)</sub>	125.4(2)	N <sub>(1)</sub> -C <sub>(9)</sub> -C <sub>(8)</sub>	115.3(2)
N <sub>(1)</sub> -C <sub>(10)</sub> -C <sub>(11)</sub>	104.0(2)	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(11)</sub> -C <sub>(10)</sub>	104.7(2)
O <sub>(3)</sub> -C <sub>(12)</sub> -N <sub>(2)</sub>	121.5(2)	O <sub>(3)</sub> -C <sub>(12)</sub> -C <sub>(8)</sub>	119.6(2)
N <sub>(2)</sub> -C <sub>(12)</sub> -C <sub>(8)</sub>	118.9(2)	N <sub>(2)</sub> -C <sub>(13A)</sub> -C <sub>(16A)</sub>	117.9(4)
N <sub>(2)</sub> -C <sub>(13A)</sub> -C <sub>(14A)</sub>	104.1(3)	C <sub>(16A)</sub> -C <sub>(13A)</sub> -C <sub>(14A)</sub>	104.9(4)
C <sub>(15A)</sub> -C <sub>(14A)</sub> -C <sub>(13A)</sub>	112.9(4)	N <sub>(2)</sub> -C <sub>(13B)</sub> -C <sub>(16B)</sub>	129.9(5)
N <sub>(2)</sub> -C <sub>(13B)</sub> -C <sub>(14B)</sub>	103.0(4)	C <sub>(16B)</sub> -C <sub>(13B)</sub> -C <sub>(14B)</sub>	105.1(6)
C <sub>(15B)</sub> -C <sub>(14B)</sub> -C <sub>(13B)</sub>	104.1(8)		

ваальсовых радиусов 2.46 [7]),  $H_{(14a)} \dots N_{(2)}$  2.64 (2.67),  $H_{(14d)} \dots N_{(2)}$  2.59 (2.67),  $H_{(15b)} \dots N_{(2)}$  2.40 (2.67),  $H_{(15f)} \dots N_{(2)}$  2.18 (2.67),  $H_{(15f)} \dots H_{(2Nb)}$  1.92 Å (2.34 Å).

Теоретическим обоснованием для изучения противовоспалительных свойств синтезированных нами соединений послужила способность близких по строению 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов активно подавлять воспалительную реакцию организма на введение каррагинина [8]. Исследования проведены по известной методике [9] на белых беспородных крысах весом 180–200 г на модели каррагининового отека. Воспаление вызывали путем субплантарного введения в одну из задних лап 0.1 мл 1% водной суспензии каррагинина. Амиды **2a–q** вводили внутривентрикулярно в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80, в дозе 8 мг/кг (эффективная доза препарата сравнения – вольтарена) за 1 ч до инъекции каррагинина. Оказываемый исследуемыми соединениями эффект оценивали через 2 ч (максимум развития отека, вызванного каррагинином) онкометрически. Из представленных в табл. 1 экспериментальных данных следует, что из всей группы веществ только адамантил-1-амид **2q** проявляет заметное, хотя и уступающее вольтарену, антиэкссудативное действие. Остальные соединения либо практически не влияют на отек, либо, как например этиламид **2b**, оказывают выраженный провоспалительный эффект.

Влияние амидов **2a–q** на мочевыделительную функцию почек изучено по методу Тейлера и Топлиса [10] на белых беспородных крысах весом 180–200 г. Всем животным через желудочный зонд давалась водная нагрузка из расчета 25 мл/кг. Исследуемые соединения вводили внутривентрикулярно в дозе 25 мг/кг (эффективная доза фуросемида), после чего подопытные животные помещались в "обменные клетки". Регистрировали диурез через 2 ч, принимая контроль за 100% (табл. 1). Следует отметить достаточно высокий уровень мочегонного действия циклопентиламида **2n**, лишь незначительно уступающего в активности фуросемиду. Как было установлено нами ранее [11, 12], диуретические свойства в большей или меньшей мере присущи только арилалкиламидам 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, тогда как с переходом к алкиламидам активность полностью исчезала. Поэтому  $C_{(8)}/N_{(1)}$ -аннелирование 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолинового ядра с дигидропиррольным можно рассматривать как структурный фактор, способствующий проявлению диуретического действия. Этот факт, несомненно, заслуживает внимания и дальнейшего изучения.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1H$  синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WM-360 (360 МГц) в  $DMCO-d_6$ , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом амидирования эфира **1**

осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе гексан–эфир, 1:2, проявитель пары иода. Этиловый эфир 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-карбоновой кислоты (**1**) получен по методике работы [13].

**Метиламид 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-карбоновой кислоты (2a).** Раствор 2.59 г (0.01 моль) этилового эфира **1** в 20 мл этанола насыщают газообразным метиламином и оставляют при комнатной температуре на 3 ч. Реакционную смесь разбавляют холодной водой и подкисляют разбавленной (1:1) HCl до pH 4.5–5.0. Выделившийся осадок амида **2a** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

**Этиламид 2b** синтезируют по аналогичной методике.

**Аллиламид 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2-карбоновой кислоты (2с).** К раствору 2.59 г (0.01 моль) этилового эфира **1** в 15 мл этанола прибавляют 0.83 мл (0.011 моль) аллиламина и кипятят с обратным холодильником 2 ч (в случае пространственно затрудненных аминов продолжительность реакции увеличивают до 3–4 ч). Обработку реакционной смеси и выделение конечного вещества проводят по методике предыдущего опыта.

Алкиламида **2d–q** получают аналогично.

**Рентгеноструктурное исследование.** Кристаллы втор-бутиламида **2h** триклинные (этанол), при 20 °C:  $a = 7.198(1)$ ,  $b = 8.658(1)$ ,  $c = 12.591(1)$  Å,  $\alpha = 71.88(1)$ ,  $\beta = 82.293(1)$ ,  $\gamma = 77.59(1)^\circ$ ,  $V = 726.4(1)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 286.32$ ,  $Z = 2$ , пространственная группа  $P\bar{1}$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.309$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.091$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 304$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 6179 отражений (2518 независимых,  $R_{\text{int}} = 0.022$ ) измерены на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK $\alpha$  излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$ ).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL [14]. При уточнении структуры налагались ограничения на длины связей в разупорядоченном фрагменте N–C<sub>sp3</sub> 1.47(1) и C<sub>sp3</sub>–C<sub>sp3</sub> 1.54(1) Å. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности, а для разупорядоченной части рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездника" с  $U_{\text{iso}} = nU_{\text{eq}}$  неводородного атома, связанного с данным водородным ( $n = 1.5$  для метильной группы и  $n = 1.2$  для остальных атомов водорода). Структуры уточнены по  $F^2$  полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до  $wR_2 = 0.0124$  по 2418 отражениям ( $R_1 = 0.048$  по 1315 отражениям с  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 0.869$ ). Полная кристаллографическая информация депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент № CCDC 604003). Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 3 и 4.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. В. Украинец, Н. Л. Березнякова, Г. П. Петюнин, И. А. Тугайбей, В. Б. Рыбаков, В. В. Чернышев, А. В. Туров, *ХГС*, 864 (2007).
2. A. Kutuyev, T. Karpe, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 969 (1997).
3. И. В. Украинец, П. А. Безуглый, О. В. Горохова, В. И. Трескач, В. А. Георгиянц, А. В. Туров, И. Л. Дикий, *ХГС*, 100 (1993). [(*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 87 (1993))].
4. И. В. Украинец, С. Г. Таран, Н. В. Лиханова, Джарадат Нидаль Амин, О. В. Шишкин, *ХГС*, 64 (2000). [(*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 57 (2000))].
5. І. В. Українець, С. А. Ель Каяль, О. В. Горохова, Л. В. Сидоренко, Т. В. Алексеева, *Вісник фармації*, № 1 (41), 10 (2005).
6. H.-V. Burgi, J. D. Dunitz, *Struct. Correl.*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
7. Ю. В. Зефиоров, *Кристаллография*, **42**, 936 (1997).
8. X. Collin, J. M. Robert, M. Duflos, G. Le Baut, C. Robin-Dubigeon, N. Grimaud, F. Lang, J. Y. Petit, *J. Pharm. Pharmacol.*, **53**, 417 (2001).
9. С. М. Дрововоз, І. А. Зупанець, М. А. Мохорт, Л. В. Яковлева, Б. М. Клебанов, в кн. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації*, под ред. О. В. Стефанова, Авіцена, Київ, 2001, с. 292.
10. Л. Н. Сернов, В. В. Гацура, *Элементы экспериментальной фармакологии*, Москва, 2000, с. 103.
11. С. Г. Таран, Н. В. Лиханова, І. В. Українець, С. Г. Леонова, Л. М. Вороніна, О. І. Набока, *Вісник фармації*, № 2 (20), 47 (1999).
12. И. В. Украинец, Дис. докт. хим. наук, Харьков, 1992.
13. И. В. Украинец, Л. В. Сидоренко, О. В. Горохова, Е. В. Моспанова, О. В. Шишкин, *ХГС*, 718 (2006). [(*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 631 (2006))].
14. 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 27.03.2006