

УДК 615.212:542.951.1:547.831.7:547.831.9

МОДИФИКАЦИЯ КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ КАК МЕТОД УСИЛЕНИЯ ДИУРЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 2-КАРБОКСИАНИЛИДА 7-ГИДРОКСИ-5-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-1*H*,5*H*-ПИРИДО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.В.Украинец, Н.Ю.Голик, И.Н.Черненко, В.А.Паршиков*

Национальный фармацевтический университет
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53. E-mail: uiv@kharkov.ua

* Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского

Ключевые слова: анилиды; 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты; синтез; пиридо[3,2,1-*ij*]хинолины; биоизостерические перемещения; диуретическая активность

*Интенсивный и целенаправленный поиск принципиально новых диуретиков, проводимый нашей лабораторией среди производных 4-гидроксихинолин-2-онов, в качестве промежуточной структуры-лидера выявил 2-карбоксианилид 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты. Основанием для этого послужили высокая диуретическая активность и низкая токсичность этого вещества. Однако серьезным препятствием на пути его применения в качестве лекарственного препарата может стать свободная карбоксильная группа, очень часто способствующая появлению крайне нежелательного по отношению к желудочно-кишечному тракту ulcerогенного действия. Поэтому нами предпринята попытка заблокировать карбоксильную группу 2-карбоксианилида одним из известных методов. Для этого использована методология как классических, так и неклассических биоизостерических перемещений. При выполнении синтетической части работы рассмотрены альтернативные пути синтеза близких структурных аналогов базовой молекулы, в результате чего предложен оптимальный метод их получения, отличающийся минимальными затратами времени, а также препаративно высокими выходами и чистотой целевых продуктов. Строение всех синтезированных замещенных 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоксианилидов подтверждено данными элементного анализа, встречным синтезом и спектрами ЯМР ¹H. Первичный фармакологический скрининг по изучению влияния полученных соединений на мочевыделительную функцию почек осуществлен на белых беспородных крысах по стандартной методике. Тестирование проведено параллельно и в сравнении с Гидрохлортиазидом и упомянутым выше 2-карбоксианилидом. Установлено, что некоторые из исследуемых соединений в дозе 10 мг/кг при пероральном введении превосходят не только Гидрохлортиазид, но и базовую молекулу. По результатам проведенных экспериментов выявлены важные для последующих изысканий структурно-биологические закономерности. В качестве новой структуры-лидера предложен 2-карбамоиланилид 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты, не имеющий свободной COOH-группы и, следовательно, уже не способный оказывать существенное негативное влияние на желудочно-кишечный тракт.*

CARBOXYLIC GROUP MODIFICATION AS A METHOD OF INTENSIFICATION OF DIURETIC PROPERTIES OF 7-HYDROXY-5-OXO-2,3-DIHYDRO-1*H*,5*H*-PYRIDO[3,2,1-*ij*]QUINOLINE-6-CARBOXYLIC ACID 2-CARBOXYANILIDE
I.V.Ukrainets, M.Yu.Golik, I.M.Chernenok, V.O.Parshikov

Key words: anilides; 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids; pyrido[3,2,1-*ij*]quinolones; amidation; bioisosteric replacements; diuretic activity

*The intensive and purposeful search of fundamentally new diuretics conducted by our research laboratory among the derivatives of 4-hydroxyquinolin-2-ones has found 7-hydroxy-5-oxo-2,3-dihydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-6-carboxylic acid 2-carboxyanilide as an intermediate lead compound. The basis for it is a high diuretic activity and a low toxicity of this substance. However, a free carboxylic group, which is often conducive to appearance of an extremely undesirable ulcerogenic action in relation to the gastro-intestinal tract, can be a serious obstacle for using the given compound as a drug. That is why we attempted to block the carboxylic group of 2-carboxyanilide by one of the known methods. For this purpose the methodology of both classical and non-classical bioisosteric replacements has been used. When conducting the synthetic part of the research the alternative ways of close structural analogues of the basic molecule were considered. As a result the optimal method for their obtaining has been offered; it differs by the minimal time costs and preparative high yields and purity of the target products. The structure of all substituted 7-hydroxy-5-oxo-2,3-dihydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-6-carboxyanilides synthesized has been confirmed by the data of elemental analysis, counter synthesis and NMR ¹H spectra. The primary pharmacological screening in studying the effect of the compounds obtained on the excretory function of the kidneys has been carried out in white outbreed rats using the standard method. The testing has been performed in parallel and in comparison with Hydrochlorothiazide, as well as the above-mentioned 2-carboxyanilide. It has been determined that some compounds under study in the dose of 10 mg/kg when introduced orally exceed not only Hydrochlorothiazide, but the basic molecule as well. By the results of the experiments carried out the structural and biological regularities that are important for further research have been found. As a new lead compound 7-hydroxy-5-oxo-2,3-dihydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-6-carboxylic acid 2-carbamoylanilide has been suggested. It has no free COOH-group and, therefore, is not capable of having an great effect on the gastro-intestinal tract.*

МОДИФІКАЦІЯ КАРБОКСИЛЬНОЇ ГРУПИ ЯК МЕТОД ПОСИЛЕННЯ ДІУРЕТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ 2-КАРБОКСІАНИЛІДУ 7-ГІДРОКСИ-5-ОКСО-2,3-ДИГІДРО-1Н,5Н-ПІРИДО[3,2,1-і]ХІНОЛІН-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

І.В.Українець, М.Ю.Голік, І.М.Черненко, В.О.Паршиков

Ключові слова: аніліди; 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти; синтез; піридо[3,2,1-і]хіноліни; біоізостеричні переміщення; діуретична активність

Інтенсивний та цілеспрямований пошук принципово нових діуретиків, що проводиться нашою лабораторією серед похідних 4-гідроксихінолін-2-онів, як проміжну структуру-лідер виявив 2-карбоксанілід 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1Н,5Н-піридо[3,2,1-і]хінолін-6-карбонової кислоти. Підставою для цього послужили висока діуретична активність і низька токсичність цієї речовини. Однак серйозною перешкодою на шляху його застосування як лікарського препарату може стати вільна карбоксильна група, яка дуже часто спричиняє появу вкрай небажаної по відношенню до шлунково-кишкового тракту ультрогенної дії. Тому нами зроблена спроба заблокувати карбоксильну групу 2-карбоксаніліду одним з відомих методів. Для цього використана методологія як класичних, так і некласичних біоізостеричних переміщень. При виконанні синтетичної частини роботи розглянуті альтернативні шляхи синтезу близьких структурних аналогів базової молекули, в результаті чого запропоновано оптимальний метод їх одержання, що відрізняється мінімальними затратами часу, а також препаративно високими виходами та чистотою цільових продуктів. Будова усіх синтезованих заміщених 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1Н,5Н-піридо[3,2,1-і]хінолін-6-карбоксанілідів підтверджена даними елементного аналізу, зустрічним синтезом та спектрами ЯМР ¹H. Первинний фармакологічний скринінг з вивчення впливу одержаних сполук на сечовидільну функцію нирок здійснено на білих безпородних щурах за стандартною методикою. Тестування проведено паралельно і в порівнянні з Гідрохлортіазидом та згаданим вище 2-карбоксанілідом. Встановлено, що деякі з досліджених речовин у дозі 10 мг/кг при пероральному введенні перевищують не тільки Гідрохлортіазид, але й базову молекулу. За результатами проведених експериментів виявлені важливі для подальших пошуків структурно-біологічні закономірності. Як нова структура-лідер запропонований 2-карбамоїланілід 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1Н,5Н-піридо[3,2,1-і]хінолін-6-карбонової кислоти, який не має вільної COOH-групи і тому вже не здатен значною мірою негативно впливати на шлунково-кишковий тракт.

Целенаправленный поиск принципиально новых диуретиков с улучшенными свойствами, который мы интенсивно проводим уже несколько лет среди 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамидов, постепенно привел нас к убеждению в том, что наиболее интересными и перспективными в этом плане являются трициклические пирроло- (R = -CH₂CH₂- или -CH₂CH(CH₃)-) и пиридо- (R = -CH₂CH₂CH₂-) [3,2,1-і]хинолины общей формулы **1** [1-5] (схема 1).

При тестировании многочисленных амидированных производных 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1Н,5Н-пиридо[3,2,1-і]хинолин-6-карбоновой кислоты способность усиливать диурез значительно активнее гидрохлортиазида была отмечена у нескольких соединений, в частности, у 2-карбоксианилида **2** [6]. Следует отметить, что наличие свободной карбоксильной группы в структуре этого вещества вряд ли можно отнести к положительным сторонам. По аналогии с другими известными лекарственными препаратами такого типа (аспирин, индометацин, мефенаминовая кислота и др. [7]) при пероральном применении анилида **2** именно эта группировка может стать причиной проявления серьезных осложнений со

стороны желудочно-кишечного тракта. С учетом этого фактора представляет интерес изучение родственных анилиду **2** веществ, но с обязательным условием – в их структуре COOH-группа должна быть непременно заблокирована тем или иным образом. Для этого методология биоізостерических перемещений предлагает самые разнообразные варианты [8-9], причем иногда биоізостерными карбоксильной группе оказываются внешне совершенно непохожие фрагменты [10-12]. Как подобная модификация отразится на мочегонных свойствах базовой молекулы и призвано ответить настоящее исследование.

В принципе, трансформацию карбоксильной группы в ее обычные функциональные производные (по крайней мере, в самые простейшие из них) можно попытаться провести и в предварительно полученном анилиде **2**. Возможность практической реализации такого подхода показана на примере синтеза 2-метоксикарбонильного производного **3a** (схема 2). Однако, с учетом легкой доступности и относительно низкой стоимости большинства уже готовых соответствующих ароматических аминов лучшим методом синтеза анилидов 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1Н,5Н-пиридо[3,2,1-і]хинолин-6-карбоновой кислоты **3a-j** все же следует признать традиционный термолит эквимолярных количеств эфира **1** и анилина, позволяющий получать целевые продукты с минимальными затратами времени и с препаративно высокими выходами и чистотой (табл. 1).

Все полученные таким образом анилиды **3a-j** представляют собой бесцветные кристаллические вещества с узкими интервалами температур

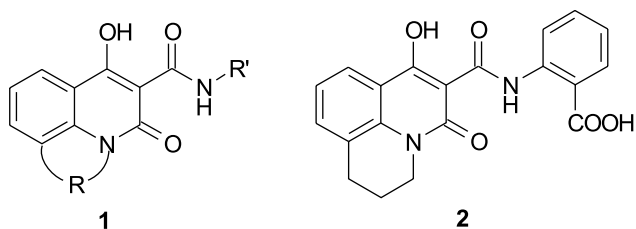
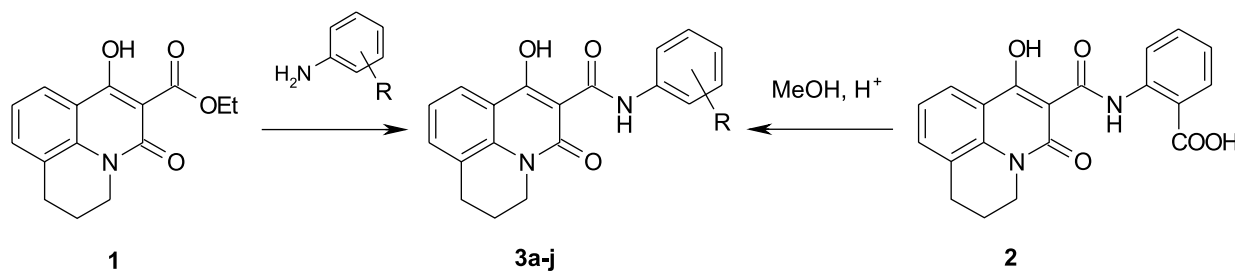


Схема 1



3: a R = 2-CO₂Me; **b** R = 2-CONH₂; **c** R = 2-CONHMe; **d** R = 2-C≡N; **e** R = 2-SO₂NH₂;
f R = 4-CO₂Me; **g** R = 4-CO₂Et; **h** R = 4-CO₂Pr; **i** R = 4-CO₂Bu; **j** R = 4-CO₂CH₂CH₂N(Et)₂ · HCl

Схема 2

плавления, достаточно хорошо растворимые в ДМСО и ДМФА в обычных условиях, мало растворимые в низших спиртах даже при нагревании, практически нерастворимые в воде (за исключением гидрохлорида **3j**). Их строение подтверждено данными элементного анализа (табл. 1), встречаемым синтезом и спектрами ЯМР ¹H (табл. 2).

Интерпретация спектров ЯМР ¹H трудностей не вызывает – наложения сигналов ароматических протонов наблюдаются редко (табл. 2), несмотря на то, что они сосредоточены на довольно узком участке спектра. При этом в структуре анилидов **3a-j** удастся надежно идентифицировать все содержащие протоны функциональные группы.

Влияние синтезированных соединений на мочеиссудительную функцию почек изучено на бе-

лых беспородных крысах весом 180-200 г по стандартной методике [13] параллельно и в сравнении с Гидрохлортиазидом [7] и ставшим для данного исследования базовой молекулой 2-карбоксианилидом 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]-хинолин-6-карбоновой кислоты **2**. Все подопытные животные получали через желудочный зонд водную нагрузку из расчета 25 мл/кг. Контрольная группа животных получала только аналогичное количество воды с твином-80. Тестируемые вещества вводили в дозе 10 мг/кг, а Гидрохлортиазид в его ED₅₀ (40 мг/кг) перорально в виде тонкой водной суспензии, стабилизированной твином-80. После этого животные помещались в «обменные клетки». Показателем интенсивности мочеотделения служило количество мочи, выделенное подопытными животными за 4 ч (табл. 3).

Таблица 1

Характеристики нитрилов **2a-e** и кислот **3a-e**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Выход по методу, %
		C	H	N		
3a	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₅	<u>66.57</u> 66.66	<u>4.68</u> 4.79	<u>7.48</u> 7.40	183-185	A: 92 B: 90
3b	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄	<u>66.20</u> 66.11	<u>4.65</u> 4.72	<u>11.64</u> 11.56	297-299	B: 88
3c	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄	<u>66.94</u> 66.83	<u>4.96</u> 5.07	<u>11.02</u> 11.13	279-281	B: 85
3d	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>69.49</u> 69.56	<u>4.45</u> 4.38	<u>12.27</u> 12.17	226-228	B: 91
3e	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	<u>57.19</u> 57.13	<u>4.34</u> 4.29	<u>10.60</u> 10.52	260-262	B: 83
3f	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₅	<u>66.78</u> 66.66	<u>4.85</u> 4.79	<u>7.33</u> 7.40	225-227	B: 98
3g	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅	<u>67.42</u> 67.34	<u>5.05</u> 5.14	<u>7.17</u> 7.14	211-213	B: 95
3h	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅	<u>68.08</u> 67.97	<u>5.55</u> 5.46	<u>6.98</u> 6.89	174-176	B: 97
3i	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₅	<u>68.50</u> 68.56	<u>5.67</u> 5.75	<u>6.71</u> 6.66	180-182	B: 94
3j	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₅ · HCl	<u>62.38</u> 62.46	<u>5.96</u> 6.05	<u>8.32</u> 8.40	245-247	B: 98

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H анилидов **3a-j**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)								анилидный фрагмент
	7-OH (1H, c)	NH (1H, c)	пиридохинолиновое ядро						
			H-8 (1H, д)	H-10 (1H, д)	H-9 (1H, т)	CH ₂ -3 (2H, т)	CH ₂ -1 (2H, т)	CH ₂ -2 (2H, кв)	
3a	16.45	13.24	См. анил. фрагм.	7.43 ($J = 7.5$)	7.14 ($J = 7.6$)	4.18 ($J = 5.8$)	3.00 ($J = 6.0$)	2.13 ($J = 5.8$)	8.42 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'); 7.99-7.94 (2H, м, H-8 + H-3'); 7.54 (1H, т, $J = 7.6$, H-4'); 7.19 (1H, т, $J = 7.6$, H-5'); 3.97 (3H, с, OMe)
3b	16.64	12.91	7.95 ($J = 8.0$)	7.48 ($J = 7.6$)	См. анил. фрагм.	4.13 ($J = 5.8$)	3.01 ($J = 5.9$)	2.11 ($J = 5.7$)	8.21 (1H, д, $J = 8.4$, H-6'); 7.80 (1H, с, NH в NH ₂); 7.60 (1H, д, $J = 8.0$, H-3'); 7.44 (1H, т, $J = 8.0$, H-4'); 7.26 (1H, с, NH в NH ₂); 7.21-7.15 (2H, м, H-9 + H-5')
3c	16.59	12.86	7.97 ($J = 7.9$)	7.40 ($J = 7.6$)	7.15 ($J = 7.7$)	4.19 ($J = 5.7$)	3.01 ($J = 5.8$)	2.14 ($J = 5.6$)	8.19 (1H, д, $J = 8.2$, H-6'); 8.13 (1H, д, $J = 4.3$, NH-Me); 7.51 (1H, д, $J = 7.7$, H-3'); 7.43 (1H, т, $J = 6.7$, H-4'); 7.18 (1H, т, $J = 6.6$, H-5'); 2.86 (3H, д, $J = 4.7$, Me)
3d	15.85	13.31	7.97 ($J = 7.9$)	7.46 ($J = 7.4$)	7.17 ($J = 7.6$)	4.21 ($J = 5.8$)	3.02 ($J = 5.9$)	2.15 ($J = 5.7$)	8.44 (1H, д, $J = 8.5$, H-6'); 7.69 (1H, д, $J = 7.7$, H-3'); 7.63 (1H, т, $J = 7.9$, H-4'); 7.26 (1H, т, $J = 7.6$, H-5')
3e	16.24	12.61	7.96 ($J = 7.9$)	7.47 ($J = 7.6$)	7.18 ($J = 7.8$)	4.20 ($J = 5.7$)	3.02 ($J = 5.8$)	2.14 ($J = 5.6$)	8.17 (1H, д, $J = 8.1$, H-6'); 7.99 (1H, д, $J = 8.0$, H-3'); 7.55 (1H, т, $J = 7.9$, H-4'); 7.30 (1H, т, $J = 7.6$, H-5'); 7.13 (2H, с, SO ₂ NH ₂)
3f	16.18	12.90	8.00 ($J = 7.9$)	7.42 ($J = 7.5$)	7.17 ($J = 7.6$)	4.15 ($J = 5.7$)	3.01 ($J = 6.0$)	2.15 ($J = 5.8$)	7.96 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'); 7.76 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 3.87 (3H, с, OMe)
3g	16.12	12.97	7.99 ($J = 7.9$)	7.51 ($J = 7.5$)	7.23 ($J = 7.6$)	4.14 ($J = 5.7$)	3.00 ($J = 5.9$)	2.11 ($J = 5.8$)	7.94 (2H, д, $J = 8.7$, H-2',6'); 7.76 (2H, д, $J = 8.7$, H-3',5'); 4.31 (2H, к, $J = 7.2$, OCH ₂); 1.39 (3H, т, $J = 7.2$, Me)
3h	16.18	12.92	8.00 ($J = 8.0$)	7.45 ($J = 7.5$)	7.19 ($J = 7.7$)	4.15 ($J = 5.8$)	3.01 ($J = 6.0$)	2.14 ($J = 5.7$)	7.96 (2H, д, $J = 8.6$, H-2',6'); 7.76 (2H, д, $J = 8.6$, H-3',5'); 4.22 (2H, т, $J = 6.5$, OCH ₂); 1.82-1.78 (2H, м, $J = 7.1$, CH ₂ CH ₃); 1.06 (3H, т, $J = 7.1$, Me)
3i	16.13	12.94	7.99 ($J = 8.0$)	7.48 ($J = 7.5$)	7.20 ($J = 7.6$)	4.14 ($J = 5.7$)	3.00 ($J = 6.0$)	2.12 ($J = 5.7$)	7.94 (2H, д, $J = 8.6$, H-2',6'); 7.75 (2H, д, $J = 8.6$, H-3',5'); 4.25 (2H, т, $J = 6.6$, OCH ₂); 1.74 (2H, кв, $J = 7.1$, OCH ₂ CH ₂); 1.54-1.46 (2H, м, $J = 7.4$, CH ₂ CH ₃); 1.00 (3H, т, $J = 7.4$, Me)
3j	15.21	13.15	7.98 ($J = 8.0$)	7.46 ($J = 7.6$)	7.22 ($J = 7.7$)	4.13 ($J = 5.8$)	2.99 ($J = 6.0$)	2.13 ($J = 5.8$)	10.57 (1H, уш. с, NH ⁺); 4.28 (2H, т, $J = 6.8$, OCH ₂); 3.29-3.20 (6H, м, N(CH ₂) ₃); 1.21 (6H, т, $J = 7.1$, 2CH ₃).

Полученные экспериментальные данные позволяют однозначно утверждать, что этерификация 2-карбоксильной группы анилида **2** (по крайней мере, метиловым спиртом) полностью лишает молекулу диуретических свойств и даже к появлению слабого антидиуретического эффекта. Амидирование оказалось более удачным – аниlid **3b** хоть и незначительно, но уже превышает по активности исходный 2-карбоксиваниlid **2**. Если принять во внимание тот очевидный факт, что благодаря замене карбоксильной группы на карбамидную кислотные свойства анилида **3b** заметно снижены по сравнению с базовой молекулой, то 2-карбамоильного производное **3b**

вполне реально может стать новой структурой-лидером.

Метилирование амидной группировки (аниlid **3c**) сопровождается заметным, но не критичным спадом активности, которая все еще остается на более высоком уровне, чем у Гидрохлортиазида. А вот с переходом от 2-карбамидной группы к нитрильной (аниlid **3d**) способность усиливать диурез, вопреки ожиданиям, практически полностью теряется. Очевидно, обычно легко осуществляемая биотрансформация нитрилов до карбамидов и кислот [14-16] на этот раз по каким-то причинам оказалась слишком вялой, в результате чего предполагаемая нами цепочка превращений

Таблиця 3

Влияние анилидов **3a-j** на мочевыделительную функцию почек белых крыс

Соединение	R	Диурез за 4 ч, мл	Диуретическая активность, %*
3a	2-COOMe	2,84±0,15	- 19,2
3b	2-CONH ₂	7,17±0,36	+ 104,1
3c	2-CONHMe	5,67±0,31	+ 61,5
3d	2-C≡N	3,82±0,20	+ 8,8
3e	2-SO ₂ NH ₂	1,85±0,11	- 47,4
3f	4-COOMe	4,04±0,23	+ 15,2
3g	4-COOEt	6,63±0,28	+ 88,9
3h	4-COOPr	5,07±0,21	+ 44,3
3i	4-COOBu	3,80±0,17	+ 8,4
3j	4-COOCH ₂ CH ₂ N(Et) ₂ ·HCl	2,82±0,13	- 19,7
Аниlid 2	-	6,69±0,34	+ 90,6
Гидрохлортиазид (40 мг/кг)	-	5,34±0,31	+ 52,1

* «+» – усиление диуреза ; «-» – угнетение диуреза по сравнению с контролем.

3d → **3b** → **2** затормозилась уже на первой стадии и желаемого эффекта не дала. В противном случае наблюдалось бы характерное для карбамида **3b** или кислоты **2** выраженное мочегонное действие.

Замена 2-карбамидной группы ее сульфамильным аналогом приводит к более кардинальным изменениям биологических свойств, и сульфамид **3e** представляет собой уже довольно мощный антидиуретик.

Из серии сложных эфиров 4-(7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]-хинолин-6-илкарбоксамидо)бензойной кислоты **3f-j** внимания заслуживает только одно соединение – этиловый эфир **3g**, продемонстрировавший мочегонную активность на уровне базового 2-карбоксоанилида **2**. Все остальные образцы этого ряда в качестве возможных диуретиков интереса не представляют.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WM-360 (360 МГц) в растворе ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены в капилляре на цифровом анализаторе точки плавления SMP10 Stuart. Исходный этиловый эфир 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты (**1**) получен конденсацией коммерческих 1,2,3,4-тетрагидрохинолина и триэтил-метантрикарбоксилата фирмы Fluka по известной методике [4].

2-Метоксикарбониланилид 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]-хинолин-6-карбоновой кислоты (3a). Метод А. К сме-

си 3,64 г (0,01 Моль) 2-карбоксоанилида **2** и 30 мл метилового спирта прибавляют несколько капель концентрированной серной кислоты и кипятят на водяной бане 15 ч. После этого реакционную массу охлаждают и прибавляют 100 мл холодной воды. Осадок анилида **3a** отфильтровывают, промывают холодной водой, сушат. Кристаллизуют из смеси ДМФА с этанолом.

Метод Б. Смесь 2,73 г (0,01 Моль) эфира **1**, 1,65 г (0,01 Моль) метилантранилата и 1 мл ДМФА перемешивают и выдерживают на металлической бане при 140°C в течение 3-5 мин. После этого нагрев прекращают и к еще горячей реакционной массе прибавляют 15 мл этанола (Осторожно! Возможно резкое вскипание) и тщательно растирают. Выделившийся после охлаждения полученного раствора осадок анилида **3a** отфильтровывают, промывают холодным спиртом, сушат. Кристаллизуют из смеси ДМФА с этанолом. Идентичность образцов анилидов **3a**, полученных различными методами, устанавливалась по отсутствию депрессии температуры плавления смешанных проб и по их спектрам ЯМР ¹H.

Анилиды **3b-j** (табл. 1) получены по аналогичной методике.

Выводы

1. В соответствии с методологией биоизостерических перемещений осуществлен синтез серии близких структурных аналогов 2-карбоксоанилида 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты с модифицированной карбоксовой группой.

2. По результатам первичного фармакологического скрининга в качестве новой лидирующей структуры предложен 2-карбамоиланилид 7-гид-

рокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]
хинолин-6-карбоновой кислоты, проявляющий
более высокую диуретическую активность, чем

базовое 2-карбоксиипроизводное, но не обладаю-
щий присущими ему выраженными кислотными
свойствами.

Литература

1. Ukrainets I.V., Bereznyakova N.L., Mospanova E.V. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2007. – Vol. 43, №7. – P. 856-862.
2. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Bereznyakova N.L., Naboka O.I. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2007. – Vol. 43, №12. – P. 1532-1539.
3. Ukrainets I.V., Golik N.Yu., Shemchuk A.L. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2011. – Vol. 47, №7. – P. 826-832.
4. Ukrainets I.V., Golik N.Yu., Andreeva K.V., Gorokhova O.V. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2010. – Vol. 46, №12. – P. 1459-1466.
5. Ukrainets I.V., Chernenok I.N., Golik N.Yu., Kravchenko V.N. // *Int. J. Pharm. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 1, №2. – P. 18-24.
6. Українець І.В., Горохова О.В., Черненко І.М. Пат. України 101132. – 2013.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2008. – 1206 с.
8. Patani G.A., LaVoie E.J. // *Chem. Rev.* – 1996. – Vol. 96, №8. – P. 3147-3176.
9. Lima L.M., Barreiro E.J. // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 12, №1. – P. 23-49.
10. Зефирова О.Н., Зефирова Н.С. // *Вестник Моск. ун-та. Сер. 2. Химия.* – 2002. – Т. 43, №4. – С. 251-256.
11. Tosco P., Lolli M.L. // *J. Mol. Model.* – 2008. – Vol. 14, №4. – P. 279-291.
12. Pegklidou K., Koukoulitsa C., Nicolaou I., Demopoulos V.J. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18, №6. – P. 2107-2014.
13. Сернов Л.Н., Гацура В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии.* – М.: Наука, 2000. – С. 103-104.
14. Toru Nagasawa, Hideaki Yamada // *Pure & Appl. Chem.* – 1990. – Vol. 62, №7. – P. 1441-1444.
15. Brady D., Beeton A., Zeevaart J. et al. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2004. – Vol. 64, №1. – P. 76-85.
16. Holtze M.S., Sørensen J., Hansen H.C.B., Aamand J. // *Biodegradation.* – 2006. – Vol. 17, №6. – P. 503-510.

Надійшла до редакції 30.10.2013 р.