

УДК 547.298.1:547.831.9:615.254.1:615.276

# СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ АРИЛАЛКІЛАМІДІВ 7-ГІДРОКСИ-5-ОКСО-2,3-ДИГІДРО-1*H*,5*H*-ПІРИДО[3,2,1-*ij*]ХІНОЛІН-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

І.В.Українець, М.Ю.Голік, І.М.Черненко, Т.В.Алексєєва

Національний фармацевтичний університет  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: uiv@kharkov.ua*Ключові слова:* арилалкіламіди; 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоніві кислоти; діуретична активність

**З метою визначення закономірностей зв'язку «структура – біологічна дія» здійснено синтез серії арилалкіламідів 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбоніві кислоти. Обговорюються особливості спектрів ЯМР <sup>1</sup>H синтезованих сполук та результати вивчення їх діуретичної активності.**

**SYNTHESIS AND THE DIURETIC ACTIVITY OF 7-HYDROXY-5-OXO-2,3-DIHYDRO-1*H*,5*H*-PYRIDO[3,2,1-*ij*]QUINOLINE-6-CARBOXYLIC ACID ARYLALKYL AMIDES**

I.V.Ukrainets, M.Yu.Golik, I.M.Chernenok, T.V.Alexeeva

*With the purpose of determination of regularities of “structure – biological action” relationship the synthesis of 7-hydroxy-5-oxo-2,3-dihydro-1*H*,5*H*-pyrido[3,2,1-*ij*]quinoline-6-carboxylic acid arylalkyl amides has been carried out. The peculiarities of the NMR spectra of the compounds synthesized and the results of studying of their diuretic activity have been discussed.*

**СИНТЕЗ И ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АРИЛАЛКИЛАМИДОВ 7-ГИДРОКСИ-5-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-1*H*,5*H*-ПИРИДО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

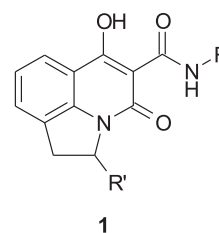
И.В.Українець, Н.Ю.Голік, И.Н.Черненко, Т.В.Алексєєва

*С целью определения закономерностей связи «структура – биологическое действие» осуществлен синтез серии арилалкиламидов 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоніві кислоти. Обсуждаются особенности спектров ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений и результаты изучения их диуретической активности.*

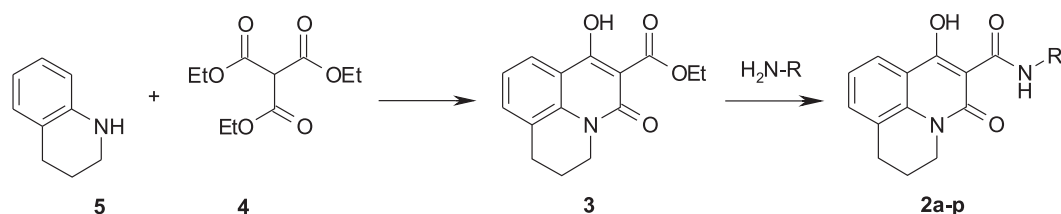
При відборі нових структур-лідерів та їх наступній оптимізації медична хімія часто керується принципом: схожі сполуки повинні виявляти схожі біологічні властивості. В сучасних умовах даний підхід відіграє важливу роль у прогнозуванні характеристик хімічних речовин, дизайні нових сполук з наперед заданими властивостями і особливо в процесі пошуку перспективних лікарських препаратів шляхом «просіювання» великих баз даних доступних (чи потенційно доступних) сполук. Зрозуміло, що зазначений принцип далеко не завжди знаходить практичне підтвердження [1]. Разом з тим група хімічних структур, відібраних у ході такого первинного скринінгу, часто виявляється суттєво збагаченою сполуками, які дійсно мають потрібний вид біологічної активності [2]. Тому й не дивно, що в цілому методологія молекулярної (чи хімічної) подоби використовується в хімії лікарських засобів дуже активно і, що особливо важливо, досить результативно [3-7].

Беручи до уваги ці обставини, а також знайдені нами раніше структурно-біологічні закономірності [8-11], можна стверджувати, що в ряду 4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбоксамідів та їх ана-

логів найбільш ефективно посилення діурезу властиве трициклічним похідним загальної формули **1**:



Ця стаття присвячена синтезу та вивченню діуретичних властивостей близьких за будовою арилалкіламідів 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбоніві кислоти (**2a-p**). Вибір як об'єктів дослідження саме цих сполук не випадковий. Попередніми дослідженнями на прикладі алкіламідів було показано, що розширення анельованого з хіноліновим ядром циклу всього лише на одну метиленову ланку хоча й приводить до цілком очікуваної конформаційної перебудови молекули, але на відміну від абсолютно плоских піролохінолонів **1** тетрагідропіридинівий фрагмент в піридохінолонах **2** набуває чітко вираженої конформації *софи*, і на біо-



**2:** а R = Bn; **б** R = 2-F-Bn; **в** R = 3-F-Bn; **г** R = 4-F-Bn; **д** R = 2-Cl-Bn; **е** R = 4-Cl-Bn; **ж** R = 2-OMe-Bn; **з** R = 4-OMe-Bn; **и** R = 3,4-(OMe)<sub>2</sub>-Bn; **і** R = піпероніл; **к** R = (±) 1-Ph-Et; **л** R = 2-Ph-Et; **м** R = піколіл-2; **н** R = піколіл-3; **о** R = піколіл-4; **п** R = фурфурил; **р** R = тетрагідрофурфурил

Схема

логічних властивостях (принаймні на здатності алкіламідів впливати на сечовидільну функцію нирок) така модифікація позначається не настільки кардинально, як того можна було б очікувати [12]. З іншого боку, перехід від звичайних алкіламідів **1** до їх арилалкільних аналогів [9] було визнано однозначно вдалим, оскільки він сприяє помітному посиленню діуретичної активності. З цієї причини вивчення арилалкіламідів 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти (**2a-p**), як фрагмент започаткованого нами комплексного дослідження зі створення діуретиків нового хімічного класу, видається не тільки теоретично виправданим та доцільним, а й необхідним.

Цільові арилалкіламідів **2a-p** синтезовані реакцією відповідних арилалкіламінів з етиловим естером 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти (**3**), одержаного, у свою чергу, конденсацією триетилмелантрикарбоксилату (**4**) з 1,2,3,4-тетрагідрохіноліном (**5**) за розробленою нами методикою [12] (схема).

Одержані арилалкіламідів **2a-p** є безбарвними кристалічними речовинами з вузькими інтервалами температур плавлення, добре розчинні в ДМФА та ДМСО, при кімнатній температурі малорозчинні в етиловому спирті, практично нерозчинні у воді. Їх будова підтверджена даними елементного аналізу (табл. 1) та спектрами ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2).

Наявність усіх без виключення протонованих функціональних груп досліджуваних сполук вдається ідентифікувати без особливих ускладнень за відповідними хімічними зсувами, мультиплетністю та інтегральною інтенсивністю зумовлених ними сигналів. Так, наприклад, 7-ОН-групи проявляються у спектрах синглетами у типово

Наявність усіх без виключення протонованих функціональних груп досліджуваних сполук вдається ідентифікувати без особливих ускладнень за відповідними хімічними зсувами, мультиплетністю та інтегральною інтенсивністю зумовлених ними сигналів. Так, наприклад, 7-ОН-групи проявляються у спектрах синглетами у типово

Таблиця 1

Характеристики арилалкіламідів 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти (**2a-p**)

| Сполука | Емпірична формула   | Т. пл., °C | Знайдено, % |      |       | Вираховано, % |      |       | Вихід, % |
|---------|---|------------|-------------|------|-------|---------------|------|-------|----------|
|         |   |            | С           | Н    | N     | С             | Н    | N     |          |
| 2а      | C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>   | 134-136    | 71,72       | 5,33 | 8,25  | 71,84         | 5,43 | 8,38  | 93       |
| 2б      | C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>  | 158-160    | 68,09       | 4,78 | 8,04  | 68,17         | 4,86 | 7,95  | 87       |
| 2в      | C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>  | 137-139    | 68,11       | 4,75 | 8,06  | 68,17         | 4,86 | 7,95  | 91       |
| 2г      | C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>  | 163-165    | 68,24       | 4,93 | 7,90  | 68,17         | 4,86 | 7,95  | 95       |
| 2д      | C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 191-193    | 65,21       | 4,77 | 7,72  | 65,13         | 4,65 | 7,60  | 88       |
| 2е      | C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | 165-167    | 65,22       | 4,71 | 7,74  | 65,13         | 4,65 | 7,60  | 97       |
| 2ж      | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>   | 160-162    | 69,14       | 5,60 | 7,58  | 69,22         | 5,53 | 7,69  | 84       |
| 2з      | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>   | 137-139    | 69,11       | 5,45 | 7,77  | 69,22         | 5,53 | 7,69  | 87       |
| 2и      | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>   | 154-156    | 67,06       | 5,54 | 6,98  | 66,99         | 5,62 | 7,10  | 83       |
| 2і      | C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>   | 163-165    | 66,57       | 4,86 | 7,34  | 66,66         | 4,79 | 7,40  | 93       |
| 2к      | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>   | 144-146    | 72,31       | 5,68 | 7,95  | 72,40         | 5,79 | 8,04  | 80       |
| 2л      | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>   | 116-118    | 72,50       | 5,84 | 8,13  | 72,40         | 5,79 | 8,04  | 89       |
| 2м      | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | 141-143    | 67,97       | 5,19 | 12,42 | 68,05         | 5,11 | 12,53 | 92       |
| 2н      | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | 135-137    | 67,95       | 4,98 | 12,40 | 68,05         | 5,11 | 12,53 | 94       |
| 2о      | C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>   | 166-168    | 68,16       | 5,17 | 12,61 | 68,05         | 5,11 | 12,53 | 95       |
| 2п      | C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>   | 170-172    | 66,75       | 5,10 | 8,73  | 66,66         | 4,97 | 8,64  | 92       |
| 2р      | C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>   | 159-161    | 65,95       | 6,02 | 8,64  | 65,84         | 6,14 | 8,53  | 83       |

Таблиця 2

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H арилалкіламідів 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти (2*a*-*p*)

| Сполука | Хімічні зсуви, δ, м. д. (J, Гц) |                     |                        |                   |                   |                               |                               |                                |   |
|---------|---------------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---|
|         | 7-OH<br>(1H, с)                 | NH-R<br>(1H, т)     | піридо-хінолінове ядро |                   |                   |                               |                               |                                | R   |
|         |                                 |                     | H-8<br>(1H, д)         | H-10<br>(1H, д)   | H-9<br>(1H, т)    | CH <sub>2</sub> -3<br>(2H, т) | CH <sub>2</sub> -1<br>(2H, т) | CH <sub>2</sub> -2<br>(2H, кв) |   |
| 2a      | 16,92                           | 10,72,<br>(J = 5,3) | 7,96<br>(J = 8,0)      | 7,41<br>(J = 7,3) | 7,15<br>(J = 7,7) | 4,09<br>(J = 6,0)             | 2,99<br>(J = 6,0)             | 2,10<br>(J = 5,9)              | 7,37-7,28 (4H, м, H-2';3';5';6'); 7,23 (1H, т, J = 7,0, H-4'); 4,62 (2H, д, J = 6,1, NCH <sub>2</sub> )   |
| 2б      | 16,79                           | 10,71,<br>(J = 5,8) | 8,00<br>(J = 8,0)      | 7,42<br>(J = 7,5) | 7,13<br>(J = 7,4) | 4,12<br>(J = 5,9)             | 3,00<br>(J = 6,0)             | 2,13<br>(J = 5,9)              | 7,38 (1H, д, J = 7,3, H-6'); 7,25 (1H, к, J = 7,3, H-4'); 7,11 (1H, т, J = 6,5, H-3'); 7,06 (1H, т, J = 8,8, H-5'); 4,70 (2H, д, J = 6,3, NCH <sub>2</sub> )                                  |
| 2в      | 16,78                           | 10,77<br>(J = 5,7)  | 7,97<br>(J = 8,0)      | 7,41<br>(J = 7,4) | 7,14<br>(J = 7,5) | 4,10<br>(J = 5,8)             | 2,99<br>(J = 6,1)             | 2,10<br>(J = 6,1)              | 7,31 (1H, к, J = 7,4, H-5'); 7,17 (1H, д, J = 7,8, H-2'); 7,09 (1H, д, J = 9,6, H-6'); 6,95 (1H, т, J = 8,4, H-4'); 4,63 (2H, д, J = 6,1, NCH <sub>2</sub> )                                  |
| 2г      | 16,85                           | 10,71<br>(J = 5,4)  | 7,95<br>(J = 8,1)      | 7,42<br>(J = 7,3) | 7,15<br>(J = 7,7) | 4,08<br>(J = 5,9)             | 2,98<br>(J = 6,1)             | 2,09<br>(J = 6,1)              | 7,37 (2H, т, J = 7,8, H-3';5'); 7,03 (2H, т, J = 8,7, H-2';6'); 4,59 (2H, д, J = 6,2, NCH <sub>2</sub> )  |
| 2д      | 16,74                           | 10,82<br>(J = 5,9)  | 7,95<br>(J = 8,0)      | Див. R            | 7,14<br>(J = 7,6) | 4,10<br>(J = 5,8)             | 2,99<br>(J = 6,1)             | 2,10<br>(J = 5,8)              | 7,45-7,36 (3H, м, H-10 + H-3';4'); 7,29-7,21 (2H, м, H-5';6'); 4,70 (2H, д, J = 6,3, NCH <sub>2</sub> )   |
| 2е      | 16,79                           | 10,73<br>(J = 5,8)  | 7,96<br>(J = 8,1)      | 7,41<br>(J = 7,3) | 7,15<br>(J = 7,7) | 4,09<br>(J = 6,0)             | 2,99<br>(J = 6,0)             | 2,10<br>(J = 6,0)              | 7,35 (2H, д, J = 8,4, H-3';5'); 7,29 (2H, д, J = 8,4, H-2';6'); 4,59 (2H, д, J = 6,0, NCH <sub>2</sub> )  |
| 2ж      | 17,09                           | 10,68<br>(J = 5,2)  | 7,93<br>(J = 8,1)      | 7,38<br>(J = 7,3) | 7,12<br>(J = 7,6) | 4,09<br>(J = 5,9)             | 2,97<br>(J = 6,1)             | 2,09<br>(J = 5,8)              | 7,27 (1H, д, J = 7,6, H-3'); 7,22 (1H, т, J = 7,8, H-4'); 6,91 (1H, д, J = 7,8, H-6'); 6,88 (1H, т, J = 7,6, H-5'); 4,57 (2H, д, J = 6,2, NCH <sub>2</sub> ); 3,93 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ) |
| 2з      | 16,99                           | 10,62<br>(J = 5,5)  | 7,95<br>(J = 8,1)      | 7,41<br>(J = 7,1) | 7,15<br>(J = 7,8) | 4,08<br>(J = 6,1)             | 2,98<br>(J = 6,1)             | 2,09<br>(J = 5,9)              | 7,26 (2H, д, J = 8,4, H-3';5'); 6,83 (2H, д, J = 8,4, H-2';6'); 4,53 (2H, д, J = 6,4, NCH <sub>2</sub> ); 3,78 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )   |
| 2и      | 16,98                           | 10,61<br>(J = 5,1)  | 7,95<br>(J = 8,0)      | 7,40<br>(J = 7,3) | 7,14<br>(J = 7,7) | 4,07<br>(J = 5,8)             | 2,98<br>(J = 6,1)             | 2,09<br>(J = 5,8)              | 6,90 (1H, с, H-2'); 6,85 (1H, д, J = 8,3, H-5'); 6,80 (1H, д, J = 8,1, H-6'); 4,52 (2H, д, J = 5,8, NCH <sub>2</sub> ); 3,82 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3,78 (3H, с, OCH <sub>3</sub> )      |
| 2і      | 16,92                           | 10,63<br>(J = 5,5)  | 7,95<br>(J = 8,0)      | 7,39<br>(J = 7,3) | 7,13<br>(J = 7,8) | 4,08<br>(J = 5,9)             | 2,98<br>(J = 6,1)             | 2,09<br>(J = 6,1)              | 6,85 (1H, с, H-2'); 6,81 (1H, д, J = 8,0, H-5'); 6,74 (1H, д, J = 8,0, H-6'); 5,94 (2H, с, OCH <sub>2</sub> O); 4,51 (2H, д, J = 5,9, NCH <sub>2</sub> )                                      |
| 2к      | 16,89                           | 10,81*<br>(J = 7,9) | 7,92<br>(J = 8,0)      | 7,39<br>(J = 7,4) | 7,13<br>(J = 7,8) | 4,09<br>(J = 5,9)             | 2,98<br>(J = 6,2)             | 2,09<br>(J = 5,9)              | 7,36-7,29 (4H, м, H-2';3';5';6'); 7,23 (1H, т, J = 7,1, H-4'); 5,21 (1H, кв, J = 7,0, CH); 1,60 (3H, д, J = 7,0, CH <sub>3</sub> )  |
| 2л      | 17,05                           | 10,37<br>(J = 5,2)  | 7,94<br>(J = 8,0)      | 7,40<br>(J = 7,3) | 7,13<br>(J = 7,7) | 4,08<br>(J = 6,0)             | 2,98<br>(J = 6,2)             | 2,10<br>(J = 6,2)              | 7,30-7,22 (4H, м, H-2';3';5';6'); 7,17 (1H, т, J = 6,5, H-4'); 3,65 (2H, к, J = 6,9, NCH <sub>2</sub> ); 2,92 (2H, т, J = 7,3, CH <sub>2</sub> -Ph)   |
| 2м      | 16,89                           | 10,93<br>(J = 5,6)  | 7,95<br>(J = 8,0)      | 7,41<br>(J = 7,3) | 7,14<br>(J = 7,9) | 4,12<br>(J = 6,0)             | 2,99<br>(J = 6,0)             | 2,11<br>(J = 6,0)              | 8,55 (1H, д, J = 4,8, H-6'); 7,69 (1H, т, д, J = 8,0 і 2,0, H-4'); 7,34 (1H, д, J = 8,0, H-3'); 7,21 (1H, т, J = 6,4, H-5'); 4,72 (2H, д, J = 6,0, NCH <sub>2</sub> )                         |
| 2н      | 16,74                           | 10,77<br>(J = 5,4)  | 7,95<br>(J = 8,0)      | 7,41<br>(J = 7,2) | 7,15<br>(J = 7,7) | 4,08<br>(J = 5,9)             | 2,98<br>(J = 6,1)             | 2,09<br>(J = 5,9)              | 8,57 (1H, с, H-2'); 8,44 (1H, д, J = 4,6, H-6'); 7,73 (1H, д, J = 8,0, H-4'); 7,26 (1H, т, J = 6,3, H-5'); 4,64 (2H, д, J = 6,0, NCH <sub>2</sub> )   |
| 2о      | 16,63                           | 10,82<br>(J = 5,6)  | 7,98<br>(J = 8,1)      | 7,41<br>(J = 7,2) | 7,15<br>(J = 7,8) | 4,12<br>(J = 6,0)             | 3,00<br>(J = 6,2)             | 2,12<br>(J = 6,0)              | 8,49 (2H, д, J = 5,2, H-2';6'); 7,27 (2H, д, J = 5,2, H-3';5'); 4,65 (2H, д, J = 6,3, NCH <sub>2</sub> )  |
| 2п      | 16,74                           | 10,64<br>(J = 5,5)  | 7,95<br>(J = 7,9)      | Див. R            | 7,14<br>(J = 7,8) | 4,09<br>(J = 6,0)             | 2,98<br>(J = 6,2)             | 2,09<br>(J = 5,9)              | 7,43-7,38 (2H, м, H-10 + H-5'); 6,34-6,28 (2H, м, H-3';4'); 4,60 (2H, д, J = 5,6, NCH <sub>2</sub> )  |
| 2р      | 17,02                           | 10,41<br>(J = 5,4)  | 7,94<br>(J = 8,0)      | 7,39<br>(J = 7,1) | 7,13<br>(J = 7,5) | 4,10<br>(J = 6,1)             | 2,99<br>(J = 6,0)             | 2,10<br>(J = 6,1)              | 4,03 (1H, кв, J = 5,8, OCHCH <sub>2</sub> N); 3,91 (1H, к, J = 7,4, NCH); 3,72 (1H, к, J = 7,4, NCH); 3,56 (1H, м, 5'-CH); 3,44 (1H, м, 5'-CH); 2,05-1,86 (4H, м, CH <sub>2</sub> -3';4')     |

\* Дублет.

Таблиця 3

Діуретична активність синтезованих сполук\*

| Сполука    | M±m, мл | %**       |
|------------|---------|-----------|
| 2а         | 1,0±0,1 | -73 (+25) |
| 2б         | 0,9±0,1 | -76 (+13) |
| 2в         | 3,2±0,3 | -14 (+13) |
| 2г         | 0,8±0,2 | -78 (0)   |
| 2д         | 3,5±0,2 | -5 (-62)  |
| 2е         | 4,0±0,2 | +8 (-50)  |
| 2ж         | 1,0±0,2 | -73 (+25) |
| 2з         | 3,5±0,3 | -5 (+90)  |
| 2и         | 1,0±0,1 | -73 (+25) |
| 2і         | 0,7±0,1 | -81 (-12) |
| 2к         | 2,5±0,3 | -32 (-8)  |
| 2л         | 4,0±0,2 | +8 (0)    |
| 2м         | 0,8±0,2 | -78 (+13) |
| 2н         | 3,2±0,3 | -14 (+25) |
| 2о         | 3,0±0,2 | -19 (+25) |
| 2п         | 0,4±0,1 | -89 (-12) |
| 2р         | 3,5±0,3 | -5 (-50)  |
| Гіпотіазид | 5,6±0,5 | +52       |
| Контроль   | 3,7±0,2 | 0         |

\* «-» – пригнічення сечовиділення, «+» – посилення сечовиділення.

\*\* В дужках наведена діуретична активність відповідних піролохінолін-карбоксамідів **1** [14].

слабкому для енольних гідроксилів полі – близько 17 м.д. Резонансні сигнали амідних груп мають вигляд триплетів (у випадку 1-фенілетиламіду **2к** дублету) у дещо сильнішому полі – 10,93-10,41 м.д. Далі в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H ідуть сигнали ароматичних протонів хінолонових та бензильних фрагментів. І хоча всі вони скупчені на досить короткому відрізку спектра приблизно у 2 м.д., збіги резонансних частот (а, значить, і перекривання сигналів) спостерігаються рідко. В результаті цього віднесення зроблені практично для кожного окремого ароматичного протона. Триметиленові ланки анельованого з хінолоновим ядром тетрагідропіридинового циклу дають звичайну для таких спінових систем картину, що складається з двох триплетів та одного квінтету в «аліфатичній» частині спектра (4,12-2,09 м.д.). Метиленові містки, що з'єднують амідний атом нітрогену та ароматичне кільце арилалкіламідних фрагментів, у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H можуть проявлятися сигналами різних типів залежно від кількості складових частин та характеру їх сполучення як між собою, так і з сусідніми угрупованнями. У випадку бензил-, піколіл- та фурфуриламідів це, звичайно ж, дублети з константами спін-спінової взаємодії 5,6-6,4 Гц. Зі збільшенням числа мети-

ленових ланок (1- та 2-фенілетиламіди **2к,л**) чи з відновленням ароматичного ядра (тетрагідрофурфуриламід **2р**) сигнали зазначених фрагментів закономірно ускладнюються (табл. 2).

Вплив синтезованих нами арилалкіламідів 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H,5H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти (**2а-р**) на сечовидільну функцію нирок вивчали за стандартною методикою [13] на білих безпородних щурах вагою 180-200 г. На початку експерименту всі піддослідні тварини через шлунковий зонд отримували водне навантаження з розрахунку 25 мл/кг. Досліджувані сполуки також вводили перорально у вигляді стабілізованої твіном-80 тонкої водної суспензії в дозі 10 мг/кг (ефективна доза найбільш активного з 6-гідрокси-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбоксамідів формули **1**, R = 4-OMe-Ph, R' = H [9]). Після цього тварин поміщали в «обмінні» клітки і через 4 год реєстрували діурез, який оцінювали у порівнянні з гіпотіазидом (40 мг/кг = ED<sub>50</sub>) та показниками контрольної групи.

Порівняльний аналіз результатів проведеного нами фармакологічного тестування з експериментальними даними попередніх досліджень (табл. 3) свідчить про те, що перехід від 6-гідрокси-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбоксамідів **1** до структурно близьких їм відповідних похідних 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H,5H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти (**2**) всупереч очікуванню супроводжується практично повною втратою сечогінних властивостей. Більше того, така незначна, як здається на перший погляд, хімічна модифікація базових сполук несподівано призводить до появи настільки сильного пригнічення сечовиділення, що більшість із синтезованих арилалкіламідів **2а-р** можна віднести до ефективних антидіуретичних засобів.

### Експериментальна частина

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H арилалкіламідів **2а-р** зареєстровані на приладі Bruker WM-360 (робоча частота складає 360 МГц). В усіх випадках розчинник ДМСО-*D*<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – ТМС. Етиловий естер 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H,5H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти (**3**) одержано за відомою методикою [12].

**Арилалкіламід 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H,5H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти (**2а-р**). Загальна методика одержання.** До розчину 2,73 г (0,01 Моль) етилового естеру 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H,5H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти (**3**) в 20 мл етилового спирту додають 0,011 Моль відповідного арилалкіламіну (при використанні просторово ускладнених амінів, таких як (±) 1-фенілетиламін, доцільно застосовувати 30%-вий надлишок аміну)

і кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 2-4 год. Далі реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою і підкислюють розведеною 1:1 HCl до pH 4-5. Осад арилалкіламіду **2**, який при цьому утворюється, відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Кристалізують з етилового спирту або з його суміші з ДМФА.

### Висновки

1. З метою поповнення бази структурно-біологічних закономірностей, необхідної для більш

раціонального проведення пошуку нових діуретиків хінолонового ряду, синтезована та піддана фармакологічному тестуванню група 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H*,5*H*-піrido[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбоксамідів.

2. Результати проведених фармакологічних досліджень показали, що заміна анельованого з хіноліновим ядром тригідропірольного циклу тетрагідропіридиноним ядром у випадку арилалкіламідів супроводжується появою сильного антидіуретичного ефекту.

### Література

1. Кубиньї Г. // *Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. общ-ва им. Д.И.Менделеева)*. – 2006. – Т. 1, №2. – С. 5-17.
2. Martin Y.C., Kofron J.L., Traphagen L.M. // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45, №19. – P. 4350-4388.
3. Medina-Franco J.L. // *J. Chem. Inf. Model.* – 2012. – Vol. 52, №10. – P. 2485-2493.
4. Vijayadas K.N., Davis H.C., Kotmale A.S. et al. // *Chem. Commun. (Camb)*. – 2012. – Vol. 48, №78. – P. 9747-9749.
5. Tai D., Fang J. // *J. Chem. Inf. Model.* – 2012. – Vol. 52, №8. – P. 1926-1935.
6. Saranya N., Selvaraj S. // *Bioinformation.* – 2012. – Vol. 8, №11. – P. 498-503.
7. Petrone P.M., Simms B., Nigsch F. et al. // *ACS Chem. Biol.* – 2012. – Vol. 7, №8. – P. 1399-1409.
8. Ukrainets I.V., Mospanova E.V., Berezhnyakova N.L., Naboka O.I. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2007. – Vol. 43, №12. – P. 1532-1539.
9. Моспанова О.В. Синтез, будова та біологічна активність похідних 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-2-карбонової кислоти: Дис. ... канд. фармац. наук. – Х., 2008. – 147 с.
10. Ukrainets I.V., Golik N.Yu., Shemchuk A.L. et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2011. – Vol. 47, №7. – P. 826-832.
11. Ukrainets I.V., Golik N.Yu., Shemchuk A.L., Kravchenko V.N. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2011. – Vol. 47, №9. – P. 1122-1127.
12. Ukrainets I.V., Golik N.Yu., Andreeva X.V., Gorokhova O.V. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2010. – Vol. 46, №12. – P. 1459-1466.
13. Сернов Л.Н., Гацура В.В. *Элементы экспериментальной фармакологии*. – М.: Медицина, 2000. – С. 103.
14. Березнякова Н.Л., Моспанова О.В., Українець І.В., Горохова О.В. // *ЖОФХ*. – 2007. – Т. 5, вип. 4 (20). – С. 49-53.

Надійшла до редакції 06.11.2012 р.