

ЗРУЧНИЙ ПІДХІД ДО СИНТЕЗУ ЗАМІЩЕНИХ 2-(МЕТИЛАМІНО)ХІНОЛІН-3-КАРБОКСАМІДІВ

Л.В.Музичка, О.Б.Смолий, І.І.Білецький, **О.М.Василенко**

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: Smolii@bpc.i.kiev.ua

Ключові слова: конденсація; піримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діони; 5-деазаалоксазини; 2-(метиламіно)хінолін-3-карбоксаміди

Робота присвячена синтезу нових похідних 2-(метиламіно)хінолін-3-карбоксамідів шляхом гідролітичного розщеплення піримідинового циклу в піримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діонах. В основі даного підходу лежить взаємодія доступного 1,3-диметил-6-піперидиніл-5-формілурацилу з ароматичними амінами, в результаті чого було синтезовано ряд заміщених похідних піримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діонів з високими виходами. Реакція 1,3-диметил-6-піперидиніл-5-формілурацилу з орто- та пара-заміщеними ароматичними амінами перебігає регіоселективно з утворенням похідних 1,3-диметилпіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діонів з замісниками в положеннях 7 та 9 гетероциклу. Використання в реакції мета-метокси- чи мета-фтороаніліну приводить до суміші 6- та 8-заміщених 1,3-диметилпіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діонів, які при дії луку розщеплюються до відповідних амідів хінолін-3-карбонової кислоти. Отриману суміш 2-(метиламіно)хінолін-3-карбоксамідів вдалося розділити за допомогою хроматографії на колонці. Застосування методик кореляційної спектроскопії ЯМР (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) дозволило достовірно встановити будову продуктів реакції конденсації похідних 1,3-диметил-5-формілурацилу з ароматичними амінами. При нагріванні до ~120°C можлива аміно-імінна прототропія, яка полегшує син-анти-таутомерію в положенні 6 піримідинового кільця, що приводить до циклізації в 1,3-диметилпіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діон. Структура отриманих сполук чітко доведена з використанням методів ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу.

A CONVENIENT APPROACH TO THE SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 2-(METHYLAMINO)QUINOLINE-3-CARBOXAMIDES

L.V.Muzychka, O.B.Smolii, I.I.Biletskiy, **O.M.Vasilenko**

Key words: condensation; pyrimido[4,5-*b*]quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione; 5-deazaalloxazine; 2-(methylamino)quinoline-3-carboxamide

The paper is devoted to the synthesis of new 2-(methylamino)quinoline-3-carboxamide derivatives by the pyrimidine cycle hydrolytic cleavage of pyrimido[4,5-*b*]quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones. These later were synthesized in high yields by interaction of available 1,3-dimethyl-6-piperidinyl-5-formyluracil with aromatic amines. The reactions with participation of ortho- and para-substituted aromatic amines proceed regioselectively to give 1,3-dimethylpyrimido[4,5-*b*]quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones with substituents in positions 7 and 9 of the heterocycle. The use of metha-methoxy- and metha-fluoroaniline leads to the mixture of 6- and 8-substituted 1,3-dimethylpyrimido[4,5-*b*]quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-diones, which under basic conditions were cleaved into amides of quinoline-3-carboxylic acid. The mixture of 2-(methylamino)quinoline-3-carboxamides obtained was separated by column chromatography. Application of the correlation NMR spectroscopy method (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) has allowed to reliably determine the structures of 1,3-dimethyl-5-formyluracil derivatives with aromatic amines condensation products. The amino-imino prototropic tautomerism occurs at 120°C. It facilitates syn-anti-isomerization promoted cyclization and leads to 1,3-dimethylpyrimido[4,5-*b*]quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione. The structure of the compounds obtained has been proven using the methods of NMR ¹H, ¹³C-spectroscopy, mass-spectra and elemental analysis.

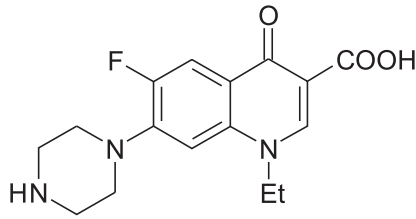
УДОБНИЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-(МЕТИЛАМИНО)-ХИНОЛИН-3-КАРБОКСАМИДОВ

Л.В.Музичка, О.Б.Смолий, И.И.Билецкий, **А.Н.Василенко**

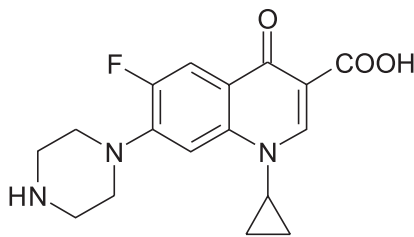
Ключевые слова: конденсація; піримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діони; 5-деазаалоксазини; 2-(метиламіно)хінолін-3-карбоксаміди

Робота посвящена синтезу нових производных 2-(метиламіно)хінолін-3-карбоксамідів путем гідролітичного расщепления піримідинового циклу в піримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діонах. В основе даного подходу лежит взаимодействие доступного 1,3-диметил-6-піперидиніл-5-формілурацила с ароматическими амінами, в результате чего было синтезировано ряд замещенных производных піримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діонов с высокими выходами. Реакция 1,3-диметил-6-піперидиніл-5-формілурацила с орто- и пара-замещенными ароматическими амінами протекает региоселективно с образованием производных 1,3-диметилпіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діонов с заместителями в положениях 7 и 9 гетероцикла. Использование в реакции мета-метокси- или мета-фторанилина приводит к смеси 6- и 8-замещенных 1,3-диметилпіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діонов, которые при действии щелочи расщепляются до соответствующих амидов хінолін-3-карбоновой кислоты. Полученную смесь 2-(метиламіно)хінолін-3-карбоксамідов удалось разделить с помощью хроматографии на колонке. Использование методик кореляционной спектроскопии ЯМР (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) позволило однозначно установить строение продуктов реакции конденсації производных 1,3-диметил-5-формілурацила с ароматическими амінами. При нагревании до ~120°C возможна аміно-иминная прототропия, которая облегчает син-анти-таутомерію в положении 6 піримідинового кольца, что приводит к циклизации в 1,3-диметилпіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діон. Структура полученных соединений строго доказана с использованием методов ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопии, хроматомас-спектрометрии и элементного анализа.

Інтенсивний пошук антимікробних препаратів серед похідних 4-хінолін-3-карбонових кислот у 80-х роках минулого століття привів до отримання високоефективних антибіотиків – норфлорсацину та ципрофлорсацину.



Норфлорсацин



Ципрофлорсацин

Ці препарати володіють широким спектром антимікробної дії, а також низькою здатністю індукувати у бактерій резистентність до антибіотиків. Особливо важливі ці речовини при лікуван-

ні інфекцій, викликаних штамми, стійкими до інших лікарських засобів.

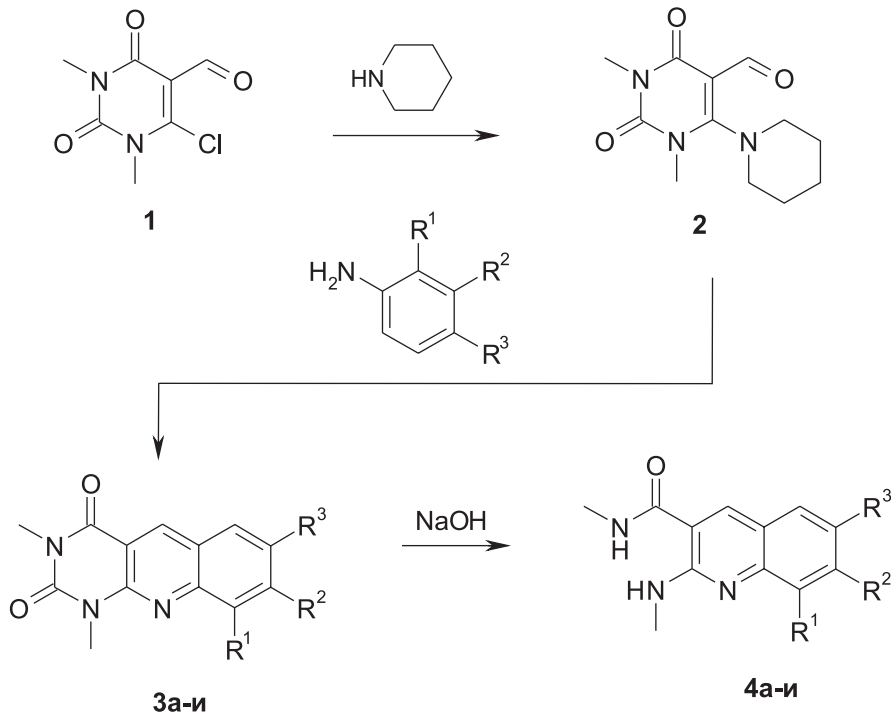
Інтерес до похідних хінолін-3-карбонових кислот не зменшується і до сьогоднішнього дня. В ряду *N*-алкілзаміщених 4-оксохінолін-3-карбонових кислот виявлені сполуки, що проявляють антимікробну активність [1-6], антимікобактеріальну дію [7-9], а також є інгібіторами інтегрази ВІЛ [10] та вірусу гепатиту С [11].

В останні роки увагу дослідників почали привертати заміщені 2-амінохінолін-3-карбоксаміди як модулятори калієвих каналів KCNQ 2/3 [12], які можуть бути перспективними для лікування неврологічних захворювань. Крім цього, ці сполуки є потенційними інгібіторами β-секретази (BACE) [13], ацетилхолінестерази [14], тирозинкінази [15], а також агоністами каннабіноїдних рецепторів CB1 та CB2 [16-19].

Одним із поширених способів синтезу 2-амінозаміщених хінолін-3-карбоксамідів є конденсація *o*-амінокарбонільних сполук з похідними ціаноцтової кислоти (модифікація синтезу Фрідлендера) [20-22].

Нами запропонований зручний спосіб синтезу 2-(метиламіно)хінолін-3-карбоксамідів **4а-и** (схема 1), з використанням піримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діонів (5-дезаалоксазинів) **3а-и**.

Слід відмітити, що в літературі описані методи синтезу сполук **3** з використанням 6-ариламіно-



3, 4: R¹ = OMe, R² = R³ = H (а); R¹ = F, R² = R³ = H (б); R¹ = R³ = H, R² = CF₃ (в);
R¹ = H, R² = R³ = OMe (г); R¹ = R³ = OMe, R² = H (д); R¹ = R² = H, R³ = Me (е);
R¹ = R² = H, R³ = Et (ж); R¹ = R² = H, R³ = *n*-Bu (з); R¹ = R² = H, R³ = OEt (и).

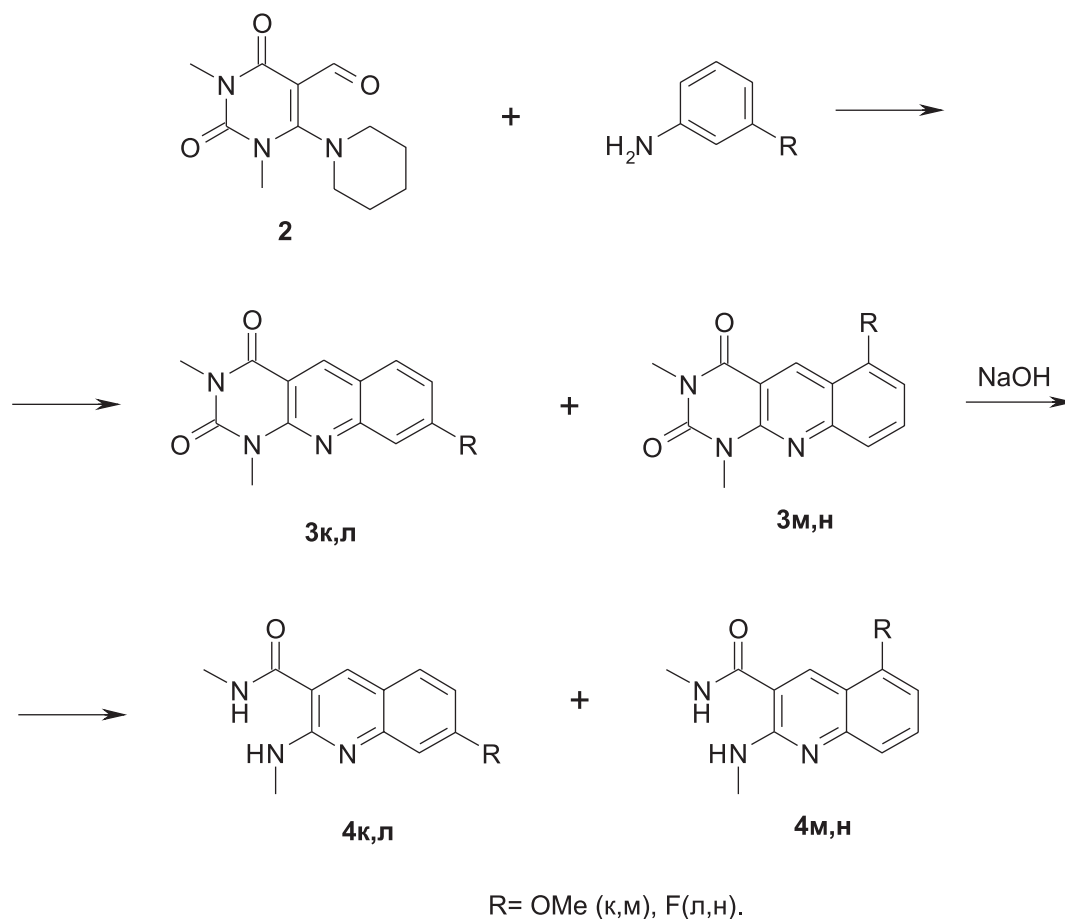


Схема 2

1,3-диметилурацилів і реагентів (диметилацеталь N,N-диметилформаміду, триетилортоформіат, дисульфід вуглецю, реагент Вільсмайєра) з наступним внутрішньомолекулярним циклоприєднанням [23-28]. Вихідною сполукою нами був обраний 1,3-диметил-5-форміл-6-хлорурацил **1**, при взаємодії якого з піперидином проходить нуклеофільне заміщення атома хлору з утворенням альдегіду **2**, який тривалий час зберігається при кімнатній температурі. Перетворення **2** → **3** відбувається при кип'ятінні 6-аміно-1,3-диметил-5-формілурацилу і ароматичних амінів у бутанолі з високими виходами. Слід зазначити, що 1,3-диметил-9-метокси-піримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діон (**3а**), 1,3,7-триметилпіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діон (**3е**) і 1,3-диметил-7-етилпіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діон (**3ж**) були синтезовані раніше іншим методом [25, 28]. Нам вдалося також ввести в реакцію диметоксизаміщені ароматичні аміни і отримати продукти з високими виходами.

При взаємодії сполук **3а-и** зі спиртовим розчином гідроксиду натрію впродовж 1-5 год відбувається розщеплення піримідинового циклу і утворення амідів 2-(метиламіно)хінолін-3-карбонових кислот **4а-и** (схема 1).

Особливу увагу привертає реакція альдегіду **2** з мета-заміщеними ароматичними амінами, оскільки

ки в процесі циклоприєднання утворюється суміш двох речовин – 6- та 8-заміщених 1,3-диметилпіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діонів **3к-н** (схема 2). Про це свідчать дані спектрів ЯМР ^1H та ЯМР ^{13}C . Отримати сполуки в індивідуальному стані нам не вдалося, тому суміш продуктів була введена в реакцію гідролітичного розщеплення піримідинового циклу з наступним хроматографічним розділенням на колонці із силікагелем (елюент – гексан-етилацетат 1:1). При цьому з кількісним виходом були отримані сполуки **4к-н**.

Слід відмітити, що представлена нами реакція істотно доповнює описані в літературі методи отримання N-заміщених амідів 2-амінохінолін-3-карбонових кислот, серед яких знайдені речовини з вираженою біологічною активністю. Разом з тим вона є перспективним методом отримання нових представників хінолінів з метиламідними та метиламінозамісниками.

Для дослідження реакції отримання 1,3-диметилпіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1*H*,3*H*)-діонів нами були проведені наступні перетворення, представлені на схемі 3. Так, при взаємодії 1,3-диметил-5-форміл-6-хлорурацилу **1** з *n*-толуїдином проходить заміщення атома хлору з утворенням альдегіду **5**, який при нагріванні в бензолі з ароматичними амінами перетворюється на іміни **6а, б**.

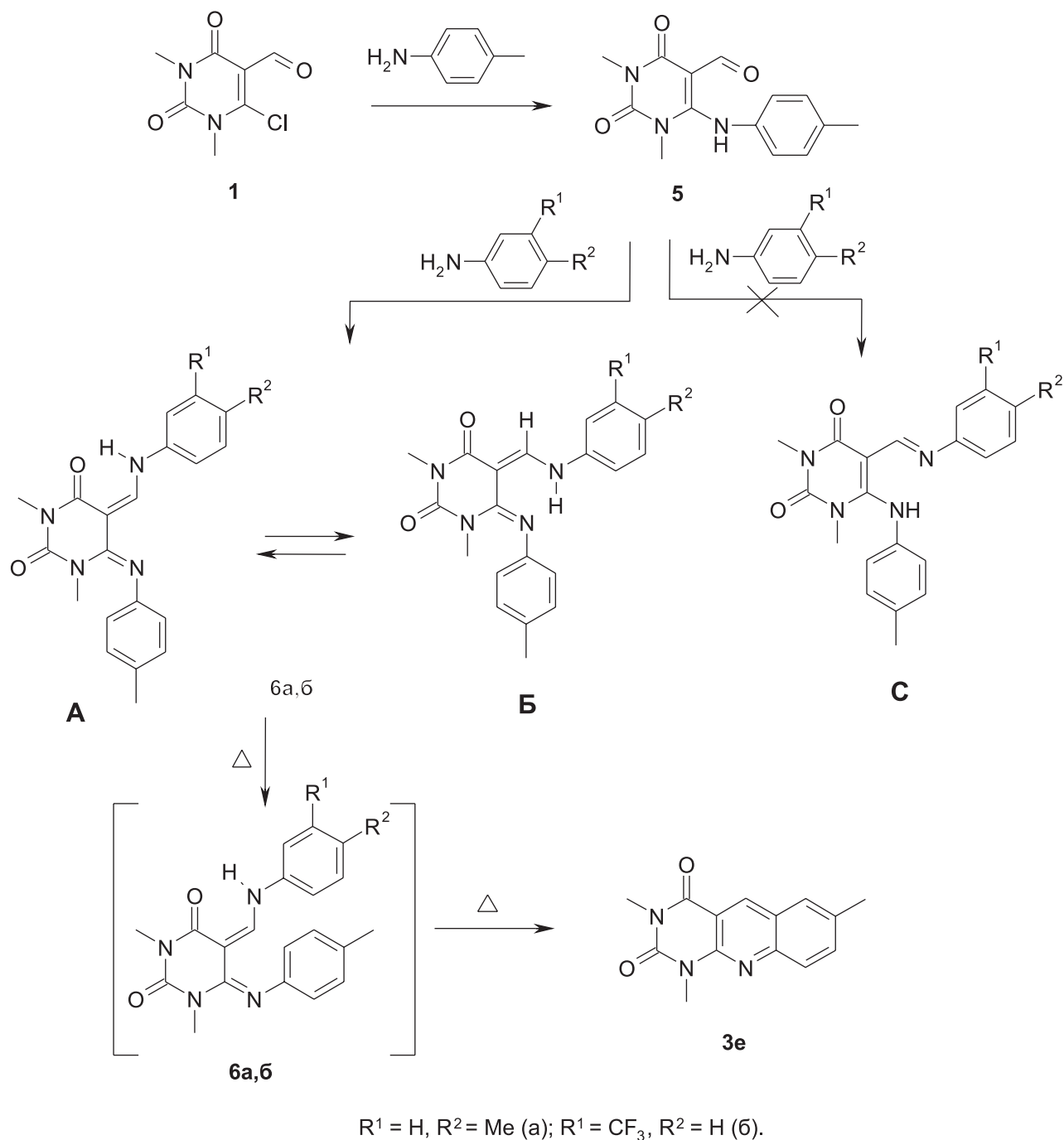


Схема 3

Зареєстровані спектри ЯМР 1H та ^{13}C сполук **6** виявились досить складними для однозначної інтерпретації, оскільки в розчині продукт реакції може існувати у вигляді трьох таутомерних форм **A**, **B**, **C**. Застосування методів гомо- і гетероядерної кореляційної спектроскопії ЯМР (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) дозволило достовірно встановити таутомерні форми сполук **6**. Знайдені при цьому найважливіші кореляції, на основі яких і були зроблені віднесення сигналів, показані на рис. та в табл. 1.

Спін-спінова взаємодія CH-NH (7.3 і 9.7 Гц), а також крос-піки в спектрах NOESY сполуки **6a** 11.89↔6.38, 7.95, 11.89↔13.64, 11.89↔8.83,

11.89↔7.08 однозначно доводять, що сполука знаходиться в динамічній рівновазі і має в своєму складі (5*Z*,6*Z*)-1,3-диметил-5-[[4-метилфеніл)аміно]метилено]-6-[[4-метилфеніл)іміно]дигідропіримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діон (див. рис.). Таутомерної форми **C** при цьому не було встановлено. При нагріванні до ~120°C можлива аміно-імінна прототропія, яка полегшує син-анти-таутомерію в положенні 6 піримідинового циклу, що приводить до утворення сполуки, здатної до циклізації в продукт **3e** з відщепленням *p*-толуїдину чи *m*-(трифторометил)аніліну.

Склад і будова синтезованих сполук підтверджені результатами елементного аналізу, а також

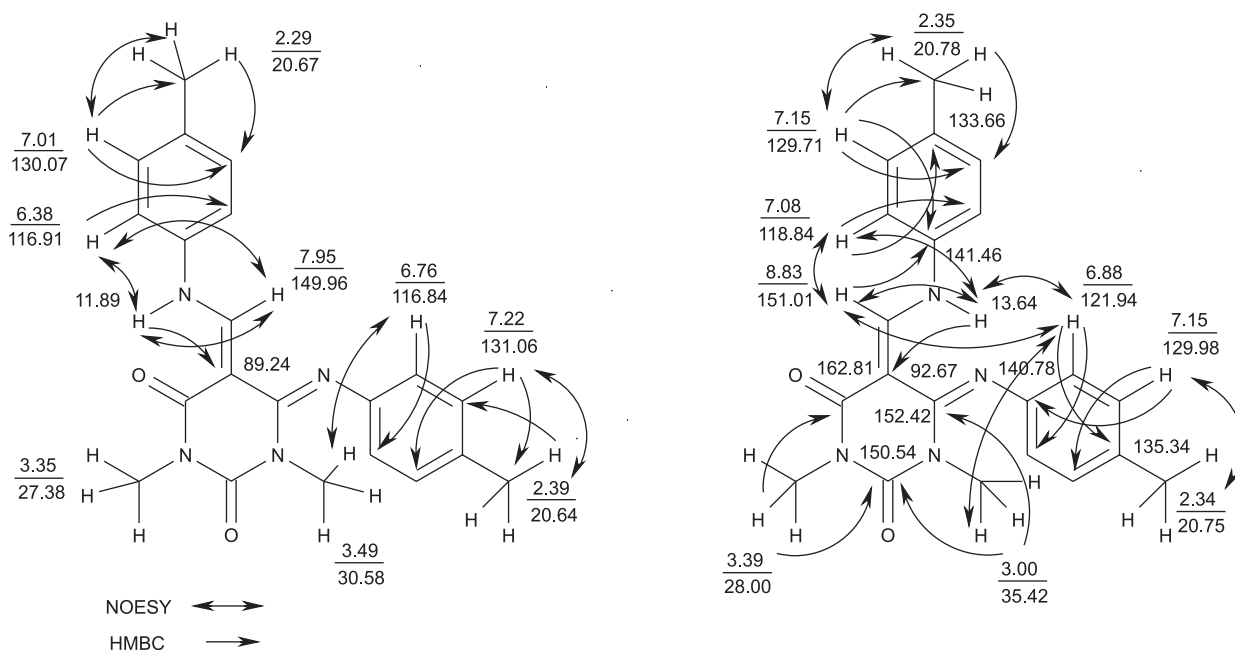


Рис. Основні кореляції (показані стрілками), віднесення сигналів (м.ч.) у спектрах ЯМР ^1H і ^{13}C сполуки **6a**.

даними хроматомас-спектрометрії та ЯМР спектроскопії.

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР ^1H та ^{13}C синтезованих сполук отримані на спектрометрії Bruker Avance 500 (500

і 125 МГц відповідно) в розчині CDCl_3 чи $\text{DMSO}-d_6$ (для сполук **3д**, **3ж-и**), внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі Agilent 1100 LC/MSD SL, метод іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI), діапазон сканування – m/z 80-1000.

Таблиця 1

Перелік кореляцій, знайдених COSY, NOESY, HSQC, HMBC сполуки **6a**

$^1\text{H}, \delta$	$^1\text{H}, \delta$		$^{13}\text{C}, \delta$	
	COSY	NOESY	HSQC	HMBC
2.29	7.01	7.01, 7.15, 2.35	20.67	130.07
7.01	2.29, 6.38	2.29, 2.35	130.07	130.07, 20.67
6.38	7.01	11.89, 7.95, 8.83, 13.64	116.91	116.91
11.89	7.95	6.38, 7.95, 13.64, 8.83, 7.08	–	89.24
7.95	11.89	6.38, 11.89, 13.64, 8.83, 7.08, 6.76	149.96	89.24
6.76	7.22	13.64, 8.83, 7.95, 3.49, 3.00	116.84	116.84
7.22	6.76	2.39	131.06	131.06, 20.64
2.39	2.39	7.22, 7.15	20.64	131.06
3.49	–	6.76, 3.00, 6.88	30.58	–
3.35	–	3.39	27.38	–
2.35	7.15	7.15, 7.01, 2.29	20.78	129.71
7.15	7.08, 6.88, 2.35, 2.34	2.35, 2.34,	129.71, 129.98	129.71, 141.46, 129.98, 140.78, 20.75
7.08	7.15	8.83, 13.64, 7.95, 11.89	118.84	118.84, 133.66
13.64	8.83	8.83, 7.08, 6.88, 6.38, 7.95, 11.89, 6.76	–	92.67
8.83	13.64	13.64, 7.08, 6.88, 6.38, 7.95, 11.89, 6.76	151.01	141.46
6.88	7.15	13.64, 8.83, 3.00, 3.49	121.94	121.94, 135.34
2.34	7.15	7.15, 2.39	20.75	129.98
3.00	–	6.88, 3.49, 6.76	35.42	152.42, 150.54
3.39	–	3.35	28.00	150.54, 162.81

Таблиця 2

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **2**, **3а-и**, **4а-н**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2	67	104-106	252	57.42	6.70	16.74	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₃	57.36	6.82	16.72
3а	54	244-245	272	61.95	4.78	15.54	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃	61.99	4.83	15.49
3б	61	211-213	260	60.27	4.07	16.29	C ₁₃ H ₁₀ FN ₃ O ₂	60.23	3.89	16.21
3в	58	209-210	310	54.90	3.21	13.65	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₂	54.38	3.26	13.59
3г	73	284-286	302	60.02	5.12	13.98	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄	59.80	5.02	13.95
3д	81	277-278	302	59.71	4.97	14.04	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄	59.80	5.02	13.95
3е	70	226-228	256	65.91	5.18	16.54	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂	65.87	5.13	16.46
3ж	69	206-208	270	66.78	5.90	15.83	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂	66.90	5.61	15.60
3з	67	174-175	298	68.75	6.55	14.18	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₂	68.67	6.44	14.13
3и	75	249-251	286	63.22	5.41	14.85	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃	63.15	5.30	14.73
4а	58	215-216	246	63.78	5.98	17.30	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂	63.66	6.16	17.13
4б	76	120-121	234	61.54	5.12	17.65	C ₁₂ H ₁₂ FN ₃ O	61.79	5.19	18.02
4в	45	201-202	284	55.01	4.34	14.96	C ₁₃ H ₁₂ F ₃ N ₃ O	55.13	4.27	14.83
4г	72	268-270	276	61.18	6.34	15.48	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃	61.08	6.22	15.26
4д	67	239-240	276	60.90	6.30	15.12	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃	61.08	6.22	15.26
4е	65	182-184	230	68.21	6.67	18.56	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O	68.10	6.59	18.33
4ж	62	219-220	244	69.18	6.79	17.35	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O	69.11	7.04	17.27
4з	89	98-100	272	70.57	7.67	15.51	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O	70.82	7.80	15.48
4и	66	156-158	260	64.97	6.78	16.53	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂	64.85	6.61	16.20
4к	44	123-125	246	63.58	5.99	17.00	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂	63.66	6.16	17.13
4л	48	119-121	234	61.64	5.29	17.55	C ₁₂ H ₁₂ FN ₃ O	61.79	5.19	18.02
4м	52	182-183	246	63.61	6.32	17.25	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂	63.66	6.16	17.13
4н	49	173-175	234	61.87	5.16	18.39	C ₁₂ H ₁₂ FN ₃ O	61.79	5.19	18.02
5	79	167-169	274	61.78	5.90	15.89	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃	61.53	5.53	15.38
6а	69	118-120 (розкл.)	363	70.02	6.15	15.74	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	69.59	6.12	15.46
6б	74	120-121 (розкл.)	417	60.64	4.76	13.57	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂	60.57	4.60	13.45

Контроль за перебігом реакції здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, UV-254.

Фізико-хімічні і спектральні характеристики синтезованих сполук наведені в табл. 1-4.

1,3-Диметил-6-піперидин-1-іл-5-формілурацил (2). До суспензії 2,0 г (10 ммоль) альдегіду **1** в 15 мл етанолу при перемішуванні і охолодженні до 5-10°C додавали 1 мл піперидину. Реакційну суміш витримували впродовж 30 хв при 20-25°C. Осад, що випав, відфільтровували і очищали перекристалізацією із 2-пропанолу.

1,3-Диметилпіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4-(1*H*,3*H*)-діони (3а-и). Суміш 10 ммоль альдегіду **2** та 20 ммоль відповідного ароматичного аміну в 20 мл бутанолу кип'ятили впродовж 1-5 год (контроль ТШХ). Осад, що випав при охолодженні, відфільтровували і очищали перекристалізацією із ДМФА.

1,3,7-Триметилпіримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4-(1*H*,3*H*)-діон (3е) Метод Б. 1 ммоль однієї із сполук **6а,б** нагрівали при 120°C до розплаву, залишали при тій же температурі ще на 15 хв. Охолоджений залишок обробляли 10 мл етанолу. Осад відфільтровували. Вихід – 90% (зі сполуки **6а**), 86% (зі сполуки **6б**). Проба змішування зразків, отриманих різними методами, не давала депресії температури плавлення.

N-Метил-2-(метиламіно)хінолін-3-карбоксаміди (4а-н). Суміш 10 ммоль однієї із сполук **3а-и** і 20 ммоль гідроксиду натрію в 20 мл водного етанолу (1:1) кип'ятили впродовж 1-5 год (контроль ТШХ). Охолоджували, додавали 10 мл води, осад, що випав, відфільтровували, перекристалізували із 2-пропанолу.

N-Метил-2-(метиламіно)-5-метокси(фторо)хінолін-3-карбоксаміди (4м, н) та N-метил-2-(метиламіно)-7-метокси(фторо)хінолін-3-

Таблиця 3

ЯМР ^1H спектри сполук **2**, **3а-и**, **4а-н**, **5**

Сполука	Спектри ЯМР ^1H , CDCl_3 , δ , м.ч.(J, Гц)
2	1.69-1.74 (6H, м, 3CH_2), 3.11-3.18 (4H, м, 2CH_2), 3.31 (3H, с, NCH_3), 3.44 (3H, с, NCH_3), 9.91 (1H, с, $\text{CH}=\text{O}$)
3а	3.51 (3H, с, NCH_3), 3.86 (3H, с, NCH_3), 4.08 (1H, с, OCH_3), 7.18 (1H, д, J = 7.5 Гц, CH), 7.44 (1H, т, J = 7.5 Гц, CH), 7.52 (1H, д, J = 7.5 Гц, CH), 8.98 (1H, с, H^5)
3б	3.57 (3H, с, NCH_3), 3.89 (3H, с, NCH_3), 7.49 (1H, м, CH), 7.56 (1H, т, J = 8.0 Гц, CH), 7.77 (1H, д, J = 8.0 Гц, CH), 9.07 (1H, с, H^5)
3в	3.55 (3H, с, NCH_3), 3.84 (3H, с, NCH_3), 7.69 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 8.08 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 8.32 (1H, с, CH), 9.07 (1H, с, H^5)
3г	3.35 (3H, с, NCH_3), 3.65 (3H, с, NCH_3), 3.92 (3H, с, OCH_3), 3.99 (3H, с, OCH_3), 7.28 (1H, с, CH), 7.52 (1H, с, CH), 8.81 (1H, с, H^5)
3д	3.36 (3H, с, NCH_3), 3.66 (3H, с, NCH_3), 3.90 (3H, с, OCH_3), 3.99 (3H, с, OCH_3), 6.94 (1H, с, CH), 7.09 (1H, с, CH), 8.81 (1H, с, H^5)
3е	2.54 (3H, с, CH_3), 3.52 (3H, с, NCH_3), 3.81 (3H, с, NCH_3), 7.64-7.68 (2H, м, 2CH), 7.88 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 8.90 (1H, с, H^5)
3ж	1.29 (3H, т, J = 7.5 Гц, CH_2CH_3), 2.52 (2H, к, J = 7.5 Гц, CH_2CH_3), 3.34 (3H, с, NCH_3), 3.64 (3H, с, NCH_3), 7.73 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 7.83 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 7.91 (1H, с, CH), 8.92 (1H, с, H^5)
3з	0.93 (3H, т, J = 7.5 Гц, CH_3), 1.32-1.39 (2H, м, CH_2), 1.59-1.71 (2H, м, CH_2), 2.68-2.76 (2H, м, CH_2), 3.33 (3H, с, NCH_3), 3.63 (3H, с, NCH_3), 7.71 (1H, д, J = 8.0 Гц, CH), 7.81 (1H, д, J = 8.0 Гц, CH), 7.89 (1H, с, CH), 8.91 (1H, с, H^5)
3и	1.43 (3H, т, J = 7.0 Гц, OCH_2CH_3), 3.36 (3H, с, NCH_3), 3.67 (3H, с, NCH_3), 4.19 (2H, к, J = 7.0 Гц, OCH_2CH_3), 7.52 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 7.58 (1H, с, CH), 7.86 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 8.95 (1H, с, H^5)
4а	3.02 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 3.18 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 4.04 (3H, с, OCH_3), 6.38 (1H, ш. с NH), 7.00 (1H, д, J = 7.5 Гц, CH), 7.12-7.16 (2H, м, CH), 7.74 (1H, ш. с NH), 7.94 (1H, с, H^4)
4б	2.95 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 3.06 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 6.53 (1H, ш. с NH), 6.98-7.03 (1H, м, CH), 7.17 (1H, д, J = 8.0 Гц, CH), 7.22-7.26 (1H, м, CH), 7.66 (1H, ш. с NH), 7.81 (1H, с, H^4)
4в	3.05 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 3.13 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 6.31 (1H, ш. с NH), 7.37 (1H, т, J = 8.0 Гц, CH), 7.65 (1H, д, J = 8.0 Гц, CH), 7.80 (1H, ш. с NH), 7.99 (1H, с, CH), 8.00 (1H, с, H^4)
4г	2.96 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 3.07 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 3.86 (3H, с, OCH_3), 3.98 (3H, с, OCH_3), 6.35 (1H, ш. с NH), 6.75 (1H, с, CH), 7.06 (1H, с, CH), 7.64 (1H, ш. с NH), 7.78 (1H, с, H^4)
4д	2.96 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 3.08 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 3.76 (3H, с, OCH_3), 3.96 (3H, с, OCH_3), 6.29 (1H, с, CH), 6.62 (2H, ш. с NH, CH), 7.38 (1H, ш. с NH), 7.71 (1H, с, H^4)
4е	2.43 (3H, с, CH_3), 3.00 (3H, д, J = 5.0 Гц, NHCH_3), 3.11 (3H, д, J = 5.0 Гц, NHCH_3), 6.36 (1H, ш. с NH), 7.41 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 7.60-7.62 (2H, м, CH, NH), 7.86 (1H, с, H^4)
4ж	1.30 (3H, т, J = 7.5 Гц, CH_2CH_3), 2.74 (2H, к, J = 7.5 Гц, CH_2CH_3), 3.01 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 3.11 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 6.30 (1H, ш. с NH), 7.32 (1H, с, CH), 7.45 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 7.60 (1H, ш. с NH), 7.64 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 7.89 (1H, с, H^4)
4з	0.93 (3H, т, J = 7.5 Гц, CH_3), 1.32-1.39 (2H, м, CH_2), 1.59-1.66 (2H, м, CH_2), 2.65 (2H, т, J = 7.5 Гц, CH_2), 2.96 (3H, д, J = 5.0 Гц, NHCH_3), 3.06 (3H, д, J = 5.0 Гц, NHCH_3), 6.45 (1H, ш. с NH), 7.23 (1H, с, CH), 7.39 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 7.56 (1H, ш. с NH), 7.59 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 7.84 (1H, с, H^4)
4и	1.47 (3H, т, J = 7.5 Гц, OCH_2CH_3), 3.03 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 3.11 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 4.08 (2H, к, J = 7.5 Гц, OCH_2CH_3), 6.29 (1H, ш. с NH), 6.89 (1H, с, CH), 7.30 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 7.46 (1H, ш. с NH), 7.65 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 7.87 (1H, с, H^4)
4к	2.96 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 3.08 (3H, д, J = 4.5 Гц, NHCH_3), 3.89 (3H, с, OCH_3), 6.35 (1H, ш. с NH), 6.78 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 7.03 (1H, с, CH), 7.35 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 7.82-7.87 (2H, м NH, H^4)
4л	2.99 (3H, д, J = 5.0 Гц, NHCH_3), 3.08 (3H, д, J = 5.0 Гц, NHCH_3), 6.33 (1H, ш. с NH), 6.89 (1H, т, J = 8.5 Гц, CH), 7.29 (1H, д, J = 8.5 Гц, CH), 7.44 (1H, т, J = 8.5 Гц, CH), 7.77 (1H, ш. с NH), 7.86 (1H, с, H^4)
4м	2.99 (3H, д, J = 5.0 Гц, NHCH_3), 3.08 (3H, д, J = 5.0 Гц, NHCH_3), 6.28 (1H, ш. с NH), 6.51 (1H, д, J = 8.0 Гц, CH), 7.26 (1H, д, J = 8.0 Гц, CH), 7.45 (1H, т, J = 8.0 Гц, CH), 7.86 (1H, ш. с NH), 8.38 (1H, с, H^4)
4н	3.00 (3H, д, J = 5.0 Гц, NHCH_3), 3.08 (3H, д, J = 5.0 Гц, NHCH_3), 6.42 (1H, ш. с NH), 6.80 (1H, т, J = 8.0 Гц, CH), 7.38-7.49 (2H, м, 2CH), 7.82 (1H, ш. с NH), 8.19 (1H, с, H^4)
5	2.40 (3H, с, CH_3), 3.04 (3H, с, NCH_3), 3.40 (3H, с, NCH_3), 7.02 (2H, д, J = 7.5 Гц, 2CH), 7.23 (2H, д, J = 7.5 Гц, 2CH), 10.03 (1H, с, $\text{CH}=\text{O}$), 12.37 (1H, с, NH)

Таблиця 4

ЯМР ^{13}C спектри сполук **2**, **3а-и**, **4а-н**, **5**

Сполука	Спектри ЯМР ^{13}C , CDCl_3 , δ , м.ч.(J, Гц)
2	23.3 (CH_2), 25.2 ($(\text{CH}_2)_2$), 27.7 (NCH_3), 34.5 (NCH_3), 51.5 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 99.9 (C^5), 152.1 ($\text{C}=\text{O}$), 160.4 (C^6), 163.9 ($\text{C}=\text{O}$), 186.5 ($\text{CH}=\text{O}$)
3а	28.2 (NCH_3), 29.7 (NCH_3), 56.1 (OCH_3), 110.9 (C), 111.2 (CH), 120.6 (CH), 125.6 (C), 125.9 (CH), 139.7 (CH), 141.4 (C), 147.6 (C), 151.5 (C), 154.3 ($\text{C}=\text{O}$), 161.2 ($\text{C}=\text{O}$)
3г	28.3 (NCH_3), 29.4 (NCH_3), 56.0 (OCH_3), 56.3 (OCH_3), 105.8 (CH), 106.3 (CH), 108.3 (C), 120.1 (C), 137.0 (CH), 147.4 (C), 147.6 (C), 149.3 (C), 151.4 (C), 155.6 ($\text{C}=\text{O}$), 161.6 ($\text{C}=\text{O}$)
3з	13.8 (CH_3), 22.1 (CH_2), 28.4 (NCH_3), 29.4 (NCH_3), 32.9 (CH_2), 35.1 (CH_2), 110.5 (C), 124.5 (C), 127.1 (CH), 127.7 (CH), 134.7 (CH), 139.2 (CH), 140.4 (C), 147.6 (C), 148.4 (C), 151.3 ($\text{C}=\text{O}$), 161.2 ($\text{C}=\text{O}$)
3и	14.5 (CH_3), 28.1 (NCH_3), 29.2 (NCH_3), 63.9 (CH_2), 106.1 (CH), 110.7 (C), 125.5 (C), 126.6 (CH), 129.5 (CH), 137.9 (CH), 145.8 (C), 146.8 (C), 151.5 (C), 156.4 ($\text{C}=\text{O}$), 161.5 ($\text{C}=\text{O}$)
4а	26.7 (CH_3), 27.9 (CH_3), 56.2 (OCH_3), 110.4 (CH), 115.9 (C), 120.4 (CH), 121.7 (CH), 122.2 (C), 136.0 (CH), 140.9 (C), 153.0 (C), 155.2 (C), 168.9 ($\text{C}=\text{O}$)
4г	26.6 (CH_3), 27.9 (CH_3), 55.7 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 105.8 (CH), 106.4 (CH), 112.6 (C), 115.1 (C), 134.3 (CH), 146.4 (C), 146.5 (C), 153.6 (C), 155.2 (C), 169.2 ($\text{C}=\text{O}$)
4д	26.3 (CH_3), 27.5 (CH_3), 54.9 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 97.9 (CH), 102.5 (CH), 115.9 (C), 121.6 (C), 134.7 (CH), 136.4 (C), 153.4 (C), 153.7 (C), 154.2 (C), 168.7 ($\text{C}=\text{O}$)
4ж	15.5 (CH_3), 26.7 (CH_2), 28.0 (CH_3), 28.4 (CH_3), 115.6 (C), 121.3 (C), 125.8 (CH), 125.9 (CH), 132.4 (CH), 135.6 (CH), 137.9 (C), 148.0 (C), 155.4 (C), 169.1 ($\text{C}=\text{O}$)
4з	13.7 (CH_3), 22.2 (CH_2), 26.4 (CH_3), 27.9 (CH_3), 33.4 (CH_2), 35.0 (CH_2), 115.5 (C), 121.2 (C), 125.7 (CH), 126.6 (CH), 132.5 (CH), 135.4 (CH), 136.4 (C), 147.8 (C), 155.3 (C), 168.9 ($\text{C}=\text{O}$)
4к	26.4 (CH_3), 27.7 (CH_3), 55.4 (CH_3), 104.8 (CH), 112.5 (C), 114.3 (CH), 115.9 (C), 129.0 (CH), 135.2 (CH), 151.3 (C), 156.3 (C), 162.5 (C), 168.9 ($\text{C}=\text{O}$)
4л	26.7 (CH_3), 27.8 (CH_3), 109.9 д (CH, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Гц), 111.8 д (CH, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Гц), 114.5 (C), 117.9 (C), 129.8 (CH), 135.3 (CH), 150.7 (C), 156.2 (C), 164.7 д (C, $J_{\text{C-F}} = 237.5$ Гц), 168.6 ($\text{C}=\text{O}$)
4н	26.7 (CH_3), 27.8 (CH_3), 105.6 д (CH, $J_{\text{C-F}} = 20.0$ Гц), 111.2 д (C, $J_{\text{C-F}} = 15.5$ Гц), 115.3 (C), 121.7 (CH), 128.6 (CH), 130.9 (CH), 150.2 (C), 156.1 (C), 156.9 д (C, $J_{\text{C-F}} = 250.0$ Гц), 168.5 ($\text{C}=\text{O}$)
5	20.9 (CH_3), 27.8 (NCH_3), 35.4 (NCH_3), 94.3 (C^5), 124.2 (2CH), 130.3 (2CH), 134.7 (C), 137.2 (C), 151.5 ($\text{C}=\text{O}$), 157.4 (C^6), 162.2 ($\text{C}=\text{O}$), 189.1 ($\text{CH}=\text{O}$)

карбоксаміди (**4к, л**) екстрагували з водного розчину етилацетатом, розчинник упарювали, залишок розділяли на колонці з силікагелем (елюент гексан-етилацетат 1:1).

1,3-Диметил-6-[(4-метилфеніл)аміно]-5-формілурацил (5). До суспензії 2.0 г (10 ммоль) альдегіду **1** в 15 мл етанолу при перемішуванні і охолодженні до 5-10°C додавали суміш 10 ммоль триетиламіну та 10 ммоль *n*-толуїдину. Реакційну суміш витримували протягом 1 год при 20-25°C. Осад, що випав, відфільтровували і очищали перекристалізацією із етанолу.

(5Z,6Z)-1,3-Диметил-5-[(ариламіно)метилено]-6-[(4-метилфеніл)іміно]-дигідропіримідин-2,4(1H,3H)-діони (6а, б). Суспензію 10 ммоль

альдегіду **5** та 10 ммоль одного із анілінів в 20 мл бензолу кип'ятили протягом 1-2 год. Осад, що випав, відфільтровували і очищали перекристалізацією із ацетонітрилу.

Висновки

1. Знайдено зручний підхід до синтезу заміщених 2-(метиламіно)хінолін-3-карбоксамідів реакцією гідролітичного розщеплення піримідинового циклу в піримідо[4,5-*b*]хінолін-2,4(1H,3H)-діонах (5-деазаалоксазинах).

2. За допомогою методів гомо- і гетероядерної кореляційної спектроскопії ЯМР встановлено будову продуктів реакції конденсації похідних 1,3-диметил-5-формілурацилу з ароматичними амінами.

Література

1. Chuhan K., Singh P., Kumar V., Shukla P., Siddiqi M., Chauhan P. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 78, pp.442-454.
2. Protogeraki C., Andreadou E., Perdih F., Turel I., Pantazaki A., Psomas G. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 86, pp.189-201.
3. Rameshkumar N., Ashokkumar M., Subramanian E., Ilavarasan R., Sridhar K. *Eur. J. Med. Chem.*, 2003, Vol. 38, pp.1001-1004.
4. Cui Sh.-F., Peng L.-P., Zhang H.-Z., Rasheed S., Kumar V., Zhou Ch. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 86, pp.318-334.
5. Al-Trawneh S., El-Abadelah M., Al-Abadleh M., Zani F., Incerti M., Vicini P. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 86, pp.364-367.

6. Cociorva O, Li B, Nomanbhoy T, Li Q, Nakamura A, Nakamura K, Nomura M. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, Vol. 21, pp.5948-5951.
7. El-Sayed O. A., Al-Bassam B. A., Hussein M. E. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 2002, Vol. 9, pp.403-410.
8. Vaitilingam B, Nayyar A, Palbe P. B. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, Vol. 12, pp.4179-4188.
9. Surech N, Naresh H, Renuka J, Rajput V, Sharma R, Ali Khahn I. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 71, pp.324-332.
10. Hu L, Yan S, Luo Z, Wang Y, Wang Z, Zeng Ch. *Molecules*, 2012, Vol. 17, pp.10652-10666.
11. Chen Y-L, Zacharias J, Vince R, Geraghty R, Wang Z. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, Vol. 20, pp.4790-4800.
12. Pat. US 8470852 B2, 2013.
13. Liu P, Niu Y, Wang Ch, Sun Q, Zhai Y, Yu J, Sun J. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 79, pp.413-421.
14. Țințaș M, Foucoute L, Petit S, Oudeyer S, Gourand G, Barré L, Papamicaël C, Levacher V. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 81, pp.218-226.
15. Pathuri G, Li Q, Mohammed A, Gali H, Pento Th, Rao Ch. *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, Vol. 24, pp.1380-1382.
16. Pasquini S, De Rosa M, Ligresti A, Mugnaini C, Brizzi A, Caradonna N, Grazia Cascio M, Bolognini D, Pertwee R, Di Marzo V, Corelli F. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 58, pp.30-43.
17. Pasquin S, Ligresti A, Mugnaini C, Semeraro T, Cicione L, De Rosa M, Guida F, Luongo L, De Chiaro M, Grazia Cascio M, Bolognini D, Marini P, Pertwee R, Maione S, Di Marzo V, Corelli F. *J. Med. Chem.*, 2010, Vol. 53, pp.5915-5928.
18. Manera C, Saccomanni G, Malfitano A. M. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 52, pp.284-294.
19. Pasquini S, Botta L, Semeraro T, Mugnaini C, Ligresti A, Palazzo E, Maione S, Di Marzo V, Corelli F. *J. Med. Chem.*, 2008, Vol. 51, pp.5075-5084.
20. Wang K, Herdtweck E, Domlung A. *ACS Comb. Sci.*, 2012, Vol. 14, pp.316-322.
21. Rajanarendar E, Reddy M. N., Krishna S. R., Murthy K. R., Reddy Y. N., Rajam M. V. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 55, pp.273-283.
22. Ukhun L. Yu., Belov E. G. *Izvestiya Akademii Nauk, Seriya Khimicheskaja – Russian Chem. Bull.*, 2008, No.2, pp.418-421.
23. Senga K, Shimizu K, Nishigaki S, Yonaga F. A. *Heterocycles*, 1977, Vol. 6, pp.1361-1364.
24. Nishigaki S, Sato J, Shimizu K, Furukawa K, Senga K, Yonaga F. *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, Vol. 28, pp.142-149.
25. Van Tinh D, Fischer M, Stadlbauer W. *J. Heterocycl. Chem.*, 1996, Vol. 33, pp.905-910.
26. Yonaga F, Takayama F, Koshiro A. *Chem. Pharm. Bull.*, 1979, Vol. 27, pp.2507-2510.
27. Hirota K, Maruhashi K, Asao T, Kitamura N, Maki Y, Senda S. *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, Vol. 31, pp.3959-3966.
28. Tominaga Y, Okuda H, Kohra S, Mazume H. *J. Heterocycl. Chem.*, 1991, Vol. 24, pp.1245-1255.

Надійшла до редакції 22.07.2015 р.