

СИНТЕЗ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ЭТИЛИДЕНОВЫХ И СПИРОПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-2-ОНОВ

© 2020 г. Н. П. Новичихина^а, А. А. Скопцова^а, А. С. Шестаков^а, А. Ю. Потапов^а,
Е. А. Кошелева^а, О. А. Козадеров^а, И. В. Леденева^а, Н. А. Подоппелова^б,
М. А. Пантелеев^с, Х. С. Шихалиев^{а, *}

^а ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»,
394018, Россия, г. Воронеж, Университетская пл. 1
*e-mail: shikh1961@yandex.ru

^б ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева»,
117997, Россия, г. Москва, ул. Саморы Машела 1

^с ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН,
109029 Россия, г. Москва, ул. Средняя Калитниковская 30

Поступила в редакцию 24 апреля 2020 г.

После доработки 06 мая 2020 г.

Принята к публикации 20 мая 2020 г.

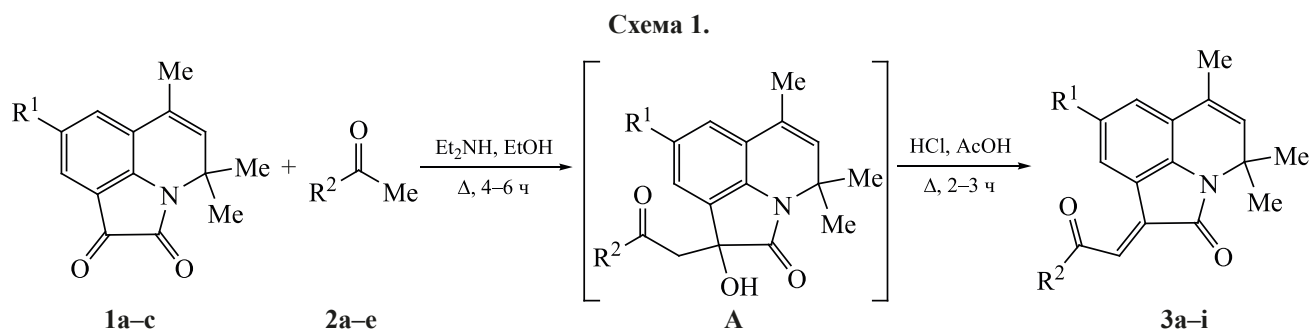
Взаимодействием пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с метил(гет)арилкетонами получены соответствующие 1-(гет)арилиден-пирролохинолин-2-оны, которые в ходе 1,3-диполярного циклоприсоединения с саркозином и параформальдегидом приводят к 4-ацил-1,4',4',6'-тетраметилспиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин]-2'(4'*H*)-онам. Исследована ингибирующая активность этих соединений по отношению к факторам свертывания крови Ха и XIa.

Ключевые слова: 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион, этилиден-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1*H*)-он, саркозин, 1,3-диполярное циклоприсоединение, антикоагулянты, фактор Ха, фактор XIa.

DOI: 10.31857/S0514749220090086

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что одним из основных направлений в создании эффективных антикоагулянтов является поиск ингибиторов фактора Ха, объединяющего внешний и внутренний пути свертывания крови [1–6]. Среди этих соединений, согласно последним данным, обнаружены производные тетрагидрохинолина [7]. Методами компьютерного дизайна в поиске ингибиторов фактора Ха [8] обнаружены достаточно активные соединения среди производных 2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина [9] и 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов [10–11]. Последние являются ингибиторами протеинкиназы [12]. Стратегия поиска новых ингибиторов фактора Ха предполагает использование в том числе

молекулярной гибридизации [13], заключающейся в объединении двух и более фармакофорных групп в одной молекуле в основном с помощью селективно протекающих реакций «сшивки». Этот подход в отношении 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов возможен в частности при использовании такого реакционного центра в составе этих соединений как карбонильная группа в положении 1 [14, 15]. В последующем это было продемонстрировано и для 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов [16, 17]. В рамках поиска новых ингибиторов фактора Ха и XIa на основе принципов молекулярной гибридизации перспективным представляется построение в комбинации с 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинами фар-



1, R¹ = H (**a**), CH₃ (**b**), OCH₃ (**c**); **2**, R² = C₆H₅ (**a**), 4-Br-C₆H₄ (**b**), 4-CH₃O-C₆H₄ (**c**), пиридин-2-ил (**d**), тиофен-2-ил (**e**); **3**, R¹ = H, R² = C₆H₅ (**a**), пиридин-2-ил (**b**), тиофен-2-ил (**c**), R¹ = CH₃, R² = C₆H₅ (**d**), 4-Br-C₆H₄ (**e**), 4-CH₃O-C₆H₄ (**f**), тиофен-2-ил (**g**), R¹ = OCH₃, R² = C₆H₅ (**h**), пиридин-2-ил (**i**).

макофорных ароилилиденовых [18] и спирооксидольных систем [19, 20]. В частности, известно, что 2-оксиндолы являются привилегированными субструктурами при открытии новых лекарств, так как многие производные 2-оксиндола прошли клинические испытания для лечения рака [21–23].

Целью настоящего исследования является получение новых этилиденовых и спиропирролидиновых производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов и исследование их ингибирующей активности в отношении факторов Ха и XIa.

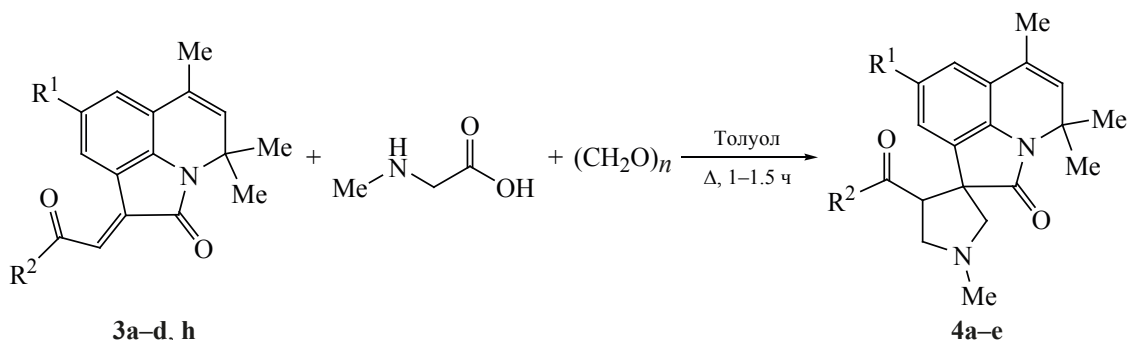
Создание активированной двойной связи на основе 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона возможно в процессе кротоновой конденсации карбонильной группы в положении 1 с ацетофеноном и его гетероциклическими аналогами. Для изатина, структурным аналогом которого является 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дион, эта задача решается двухстадийным синтезом [24–29]. На первой стадии, катализируемой ди- или триалкиламинами, образуется третичный спирт. На второй стадии происходит его дегидратация в присутствии уксусной и соляной кислот с образованием соответствующего циклического халкона. Аналогично протекает и реакция ацетофенонов с 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионами [17].

Как оказалось этот синтетический подход реализуется и для 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов **1**. В результате их реакции с замещенными ацетофенонами, ацетил-2-пиридином и ацетил-2-тиофеном были получены 1-(гет)арилиден-пирролохинолин-2-оны **3a–i** с хорошими выходами (схема 1). Их образование в виде осадка

наблюдается уже на первой стадии при кипячении исходных соединений в этаноле в присутствии диэтиламина. Последующая обработка фильтрата смесью соляной и уксусной кислот приводит к дегидратации третичного спирта и позволяет достичь хороших выходов конечных этилиденовых производных без выделения промежуточных третичных спиртов.

Соединения **3a–i** могут существовать в виде *E,Z*-изомеров. Данные ЯМР ¹H, ИК спектроскопии и ВЭЖХ-МС позволяют предположить, что в нашем случае образуется один из возможных изомеров. Результаты исследования стереохимии структурных аналогов соединений **3** – 3-ацилиден-2-оксиндолов показывают, что предпочтительным является *E*-изомер, а образование *Z*-изомера происходит только при наличии заместителя в положении 4 изатина [27]. В пирролохинолин-1,2-дионах **1** этому положению эквивалентно положение 9 и попытки получить илидены **3** с 9-замещенным 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионом к успеху не привели. В пользу образования именно *E*-изомера свидетельствуют и данные эксперимента NOESY соединения **3h**. Так в спектре отсутствует кросс-пик 7.44/7.73, отвечающий пространственному сближению этилиденового протона с протоном в положении 9 и возможный только для *Z*-изомера. Преимущественное образование *E*-изомера с формально *транс*-расположением карбонильных групп возможно обусловлено и энергетическим фактором, т.к. в случае *Z*-изомера пространственно сближенными оказались бы более объемные атомы кислорода карбонильных групп.

Схема 2.



4, R¹ = H, R² = C₆H₅ (a), пиридин-2-ил (b), тиофен-2-ил (c), R¹ = CH₃, R² = C₆H₅ (d), R¹ = OCH₃, R² = C₆H₅ (e).

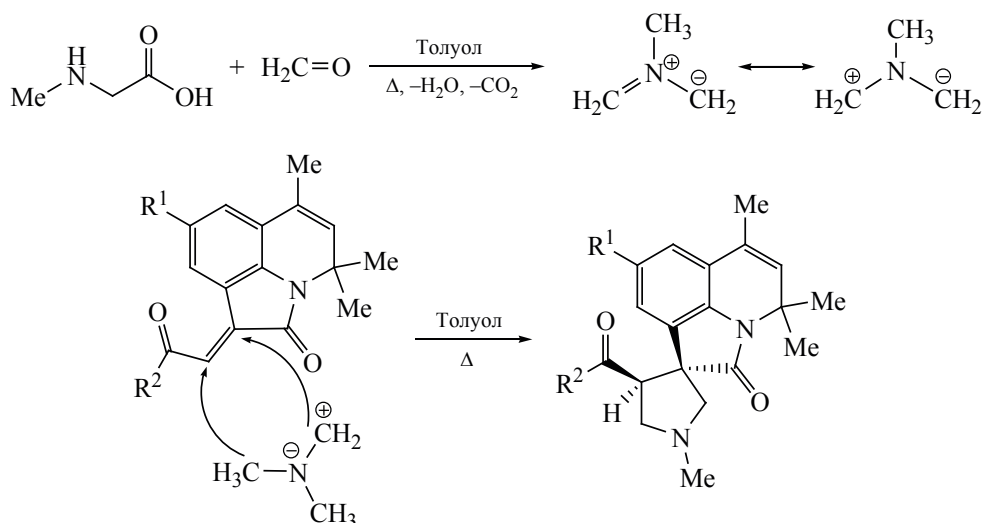
Одним из основных синтетических подходов к формированию пирролидинов является взаимодействие азометинилилидов с алкенами [30]. Для формирования спиропирролидинового фрагмента, связанного с ядром пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она, полученные соединения **3a-i** далее введены нами в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения в качестве диполярофилов. Реакционными партнерами в этом случае выступают азометинилилиды, получаемые *in situ* при взаимодействии пары саркозин-параформальдегид [31–33] (схема 2).

Кипячение в толуоле приводит к быстрой деполимеризации параформальдегида, декарбоксилации саркозина и образованию илида, который за счет атаки активированной *экзо*-двойной связи соединения **3** приводит к образованию

соответствующих 4-ароил-8'-R-1,4',4',6'-тетраметил-4'*H*-спиро[пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин]-2'-онов **4a-e** (схема 3). Учитывая то, что двойная связь, как мы предполагаем, находится в *E*-конфигурации, по-видимому, образуется только один из возможных диастереомеров. В этом случае ацильный фрагмент R² и бензольное кольцо пирролохинолиновой части молекулы расположены в *cis*-положении. Образование только одного из возможных оптических изомеров подтверждается и данными ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. Во всех случаях мы наблюдаем единственные сигналы, соответствующие отдельным протонам.

В спектре ЯМР ¹H соединений **4** наблюдаются характерные сигналы, соответствующие протонам метиленовых групп спироцикла: дублеты при 2.6 и 2.8 м.д. и дублеты дублетов при 3.6 и 4.5 м.д.

Схема 3.



Ингибирующая активность соединений **3f–i** и **4a–e** в отношении факторов Ха и XIa.

Соединение	Активность фактора Ха в присутствии ингибитора по отношению к активности в отсутствие ингибитора, %	Активность фактора XIa в присутствии ингибитора по отношению к активности в отсутствие ингибитора, %
3f	56±10	71±4
3g	12±4	29±6
3h	15±5	31±1
3i	56±2	98±2
4a	95±4	94±7
4b	101±9	109±6
4c	101±5	96±3
4d	100±8	92±3
4e	101±8	95±4

В спектре ЯМР ^{13}C метильные группы в положении 4' представлены сигналами 25.61 и 27.01 м.д., атомы углерода метиленовых групп – сигналами 53.25 и 67.71 м.д., карбонильные атомы углерода – сигналами 177.00 и 197.82 м.д. ИК спектры соединений **4** характеризуются наличием полос поглощения валентных колебаний аминометильной группы в области 2769–2798 cm^{-1} (N–CH₃), карбонильных групп в области 1652–1687 cm^{-1} (NCO), 1698–1703 cm^{-1} (C=O), связи C=C дигидрохинолинового цикла при 1614–1615 cm^{-1} .

На хроматограммах ВЭЖХ-МС соединения **3** отображены индивидуальными пиками с временами выхода 5.3–5.9 мин, соединения **4** – с временами выхода 1.4–1.5 мин.

Для полученных соединений **3f–i** и **4a–e** осуществлен первичный скрининг *in vitro* с целью выявления соединений лидеров и определения их относительной ингибирующей активности в отношении факторов Ха и XIa. Как оказалось соединения **4** не проявляют ингибирующей активности, соединения **3** являются умеренными ингибиторами факторов Ха и XIa (см. таблицу). На основе полученных данных предполагаются дальнейшие исследования в рамках рационального молекулярного дизайна эффективных антикоагулянтов свертывания крови класса производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов.

Получены новые производные пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, содержащие этилиденный и

спирофрагменты в положении 1 и протестирована их ингибирующая активность в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах Bruker DRX-500 (500 и 125.76 МГц соответственно) и Bruker AM-300 в ДМСО-*d*₆. В качестве внутреннего стандарта использованы сигналы протонов ТМС. Анализ методом ВЭЖХ-МС проведен на жидкостном хроматографе Agilent Infinity 1260 с масс-селективным детектором Agilent 6230 TOF. Условия разделения: подвижная фаза 0.1% муравьиная кислота в MeCN (элюент А)/0.1% муравьиная кислота в воде (элюент В), градиент 0–100%: А, 3.5 мин, 50%; А, 1.5 мин, 50–100%; В, 3.5 мин, 50%; В, 1.5 мин, 50–0%; поток 0.4 мл/мин, колонка – Poroshell 120 EC-C18 (4.6×50 мм, 2.7 мкм), термостат 28°C, ионизация электрораспылением (капилляр – 3.5 кВ; фрагментор +191 В; OctRF +66 В – положительная полярность). ИК спектры регистрировали при помощи ИК Фурье-спектрометра «Vertex-70». Отнесение сигналов в спектрах осуществлено на основе справочных данных. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30. Контроль за индивидуальностью реагентов и полученных веществ, а также за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄ в системе CHCl₃–MeOH, 10:1 (проявление хроматограмм в УФ свете). Исходные

соединения **1a–c** синтезированы по известной методике [34].

Для исследования ингибирования факторов свертывания Ха и XIa различными соединениями измеряли кинетику гидролиза специфичных по отношению к каждому из этих ферментов субстратов в присутствии тестируемых веществ. В случае фактора Ха использовали специфичный низкомолекулярный хромогенный субстрат S2765 (Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA, 2HCl, Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA 02421, USA), а для фактора XIa субстрат S2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA·HCl, Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA 02421, USA)

В лунки 96-луночного планшета вносили буфер, содержащий 140 mM NaCl, 20 mM HEPES, 0.1% ПЭГ (6000), pH 8.0, добавляли фактор Ха (конечная концентрация – 2.5 нМ) или XIa (конечная концентрация 0.8 нМ), субстрат S2765 (конечная концентрация – 200 мкМ) или S2366 (конечная концентрация – 200 мкМ) соответственно, а также ингибиторы в концентрации 30 мкМ, ДМСО не более 2%. С помощью микропланшетного ридера THERMOmax Microplate Reader (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, California) была измерена кинетика образования *n*-нитроанилина (pNA) по поглощению конечным раствором света с длиной волны 405 нм. Начальная скорость расщепления субстрата была определена по начальному наклону кривой образования pNA. Скорость расщепления субстрата ферментом в присутствии ингибитора была нормирована на скорость расщепления в отсутствие ингибитора. Полученные значения приведены в таблице. Обработка результатов осуществлялась с помощью программ GraphPad Prism (GraphPad, 2365 Northside Dr, San Diego, CA 92108, USA) и OriginPro 8 (OriginLab Corporation, One Roundhouse Plaza, Suite 303 Northampton, MA 01060 USA).

8-Замещенные-4,4,6-триметил-1-(2-оксо-2-(гет)арилэтилиден)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-оны (3a–i) (общая методика). Смесь 2 ммоль пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона **1** и 3 ммоль соответствующего метил(гет)арилкетона **2** в 15 мл этанола с 1 мл диэтиламина кипятили в течение 4–6 ч, выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали. В маточный раствор приливали

по 1 мл концентрированных соляной и уксусной кислот и кипятили ещё 2–3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом, высушивали и объединяли с продуктом, полученным на первой стадии. Объединенные осадки перекристаллизовывали из 2-пропанола с добавлением нескольких капель уксусной кислоты.

(E)-4,4,6-Триметил-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-он (3a). Выход 0.45 г (68%), красно-коричневые кристаллы, т.пл. 162–164°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1705 с (C=O), 1655 с (NCO), 1614 (C=C), 1598 ср (COC=C). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.65 с (6H, 2 4-CH₃), 1.99 д (3H, 6-CH₃, *J* 1.4 Гц), 5.46 д (1H, 5-CH, *J* 1.4 Гц), 6.93 т (1H, 8-H_{хинол}, *J* 7.8 Гц), 7.21 д (1H, 7-H_{хинол}, *J* 7.7 Гц), 7.61 т (2H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.73 т (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.75 с [1H, C(O)CH], 7.80 д (1H, 9-H_{хинол}, *J* 7.7 Гц), 8.08 д (2H_{аром}, *J* 7.3 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 330.1494 [*M* + H]⁺. C₂₂H₁₉NO₂. *M* 330.1490.

(E)-4,4,6-Триметил-1-[2-оксо-2-(пиридин-2-ил)этилиден]-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-он (3b). Выход 0.41 г (62%), красные кристаллы, т.пл. 198–200°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1704 с (C=O), 1655 с (NCO), 1612 ср (C=C), 1597 ср (COC=C). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.65 с (6H, 2 4-CH₃), 2.00 д (3H, 6-CH₃, *J* 1.4 Гц), 5.46 д (1H, 5-CH, *J* 1.4 Гц), 7.00 т (1H, 8-H_{хинол}, *J* 7.8 Гц), 7.25 д (1H, 7-H_{хинол}, *J* 7.6 Гц), 7.74 д.д.д (1H, 4-H_{пирид}, *J* 1.3, 4.7, 7.5 Гц), 8.11 т.д (1H, 5-H_{пирид}, *J* 1.7, 7.5 Гц), 8.17 д.т (1H, 3-H_{пирид}, *J* 1.2, 7.8 Гц), 8.25 д (1H, 9-H_{хинол}, *J* 7.7 Гц), 8.40 с [1H, C(O)CH], 8.82 д.т (1H, 6-H_{пирид}, *J* 1.2, 4.6 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 331.1440 [*M* + H]⁺. C₂₁H₁₈N₂O₂. *M* 331.1442.

(E)-4,4,6-Триметил-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этилиден]-4H-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2(1H)-он (3c). Выход 0.48 г (72%), коричневые кристаллы, т.пл. 165–167°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1709 с (C=O), 1649 с (NCO), 1612 ср (C=C), 1600 ср (COC=C). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.64 с (6H, 2 4-CH₃), 1.99 с (3H, 6-CH₃), 5.46 с (1H, 5-CH), 6.96 т (1H, 8-H_{хинол}, *J* 7.8 Гц), 7.22 д (1H, 7-H_{хинол}, *J* 7.6 Гц), 7.32 т (1H, H_{тиоф}, *J* 4.3 Гц), 7.67 с [1H, C(O)CH], 8.08 д (1H, 9-H_{хинол}, *J* 7.8 Гц), 8.13–8.18 м (2H, H_{тиоф}). Масс-спектр, *m/z*: 336.1049 [*M* + H]⁺. C₂₀H₁₇NO₂S. *M* 336.1053.

(E)-4,4,6,8-Тетраметил-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2(1H)-он (3d). Выход 0.51 г (75%), коричневые кристаллы, т.пл. 212–214°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1701 с (C=O), 1653 с (NCO), 1618 с ν (C=C), 1602 с ν (COC=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.63 с (6H, 2 4-CH₃), 1.98 д (3H, 6-CH₃, J 1.0 Гц), 2.24 с (3H, 8-CH₃), 5.45 с (1H, 5-CH), 7.05 с (1H, 7-H_{хинол}), 7.61 т (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.66 с [1H, C(O)CH], 7.71–7.75 м (1H_{аром}, 9-H_{хинол}), 8.08 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц). Масс-спектр, m/z : 344.1643 [$M + \text{H}$]⁺. C₂₃H₂₁NO₂. M 344.1646.

(E)-1-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтилиден]-4,4,6,8-тетраметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2(1H)-он (3e). Выход 0.56 г (67%), коричневые кристаллы, т.пл. 184–186°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1702 с (C=O), 1654 с (NCO), 1617 с ν (C=C), 1602 с ν (COC=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.62 с (6H, 2 4-CH₃), 1.98 д (3H, 6-CH₃, J 1.3 Гц), 2.23 с (3H, 8-CH₃), 5.44 д (1H, 5-CH, J 1.4 Гц), 7.05 с (1H, 7-H_{хинол}), 7.69 с [1H, C(O)CH], 7.70 с (1H, 9-H_{хинол}), 7.81 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц), 8.01 д (2H_{аром}, J 8.6 Гц). Масс-спектр, m/z : 422.0755 [$M + \text{H}$]⁺. C₂₃H₂₀BrNO₂. M 422.0751.

(E)-1-[2-(4-Метоксифенил)-2-оксоэтилиден]-4,4,6,8-тетраметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2(1H)-он (3f). Выход 0.49 г (66%), красно-коричневые кристаллы, т.пл. 181–183°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1706 с (C=O), 1654 с (NCO), 1615 с ν (C=C), 1594 с (COC=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.63 с (6H, 2 4-CH₃), 1.98 д (3H, 6-CH₃, J 1.3 Гц), 2.23 с (3H, 8-CH₃), 3.88 с (3H, OCH₃), 5.44 д (1H, 5-CH, J 1.4 Гц), 7.03 с (1H, 7-H_{хинол}), 7.12 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.63 с [1H, C(O)CH], 7.70 с (1H, 9-H_{хинол}), 8.07 д (2H_{аром}, J 8.9 Гц). Масс-спектр, m/z : 347.1755 [$M + \text{H}$]⁺. C₂₄H₂₃NO₃. M 347.1752.

(E)-4,4,6,8-Тетраметил-1-[2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этилиден]-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2(1H)-он (3g). Выход 0.47 г (67%), коричневые кристаллы, т.пл. 190–192°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1703 с (C=O), 1648 с (NCO), 1614 с ν (C=C), 1600 с ν (COC=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.63 с (6H, 2 4-CH₃), 1.98 д (3H, 6-CH₃, J 1.3 Гц), 2.27 с (3H, 8-CH₃), 5.44 д (1H, 5-CH, J 1.4 Гц), 7.06 с (1H, 7-H_{хинол}), 7.32 д.д (1H, H_{тиофен}, J 1.0, 4.9 Гц), 7.64 с [1H, C(O)CH], 7.95 с (1H, 9-H_{хинол}), 8.15 д.д (1H_{тиоф}, J 1.0, 4.9 Гц), 8.16 д.д

(1H_{тиоф}, J 1.0, 4.9 Гц). Масс-спектр, m/z : 350.1208 [$M + \text{H}$]⁺. C₂₁H₁₉NO₂S. M 350.1210.

(E)-8-Метокси-4,4,6-триметил-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2(1H)-он (3h). Выход 0.56 г (78%), фиолетовые кристаллы, т.пл. 180–182°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1702 с (C=O), 1652 с (NCO), 1604 с ν (COC=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.63 с (6H, 2 4-CH₃), 1.98 д (3H, 6-CH₃, J 1.3 Гц), 3.70 с (3H, OCH₃), 5.49 д (1H, 5-CH, J 1.4 Гц), 6.81 д (1H, 7-H_{хинол}, J 2.4 Гц), 7.44 д (1H, 9-H_{хинол}, J 2.4 Гц), 7.61 т (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.71–7.75 м [2H_{аром}, C(O)CH], 8.08 д (2H_{аром}, J 7.2 Гц). Масс-спектр, m/z : 360.1597 [$M + \text{H}$]⁺. C₂₃H₂₁NO₃. M 360.1595.

(E)-8-Метокси-4,4,6-триметил-1-[2-оксо-2-(пиридин-2-ил)этилиден]-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2(1H)-он (3i). Выход 0.45 г (62%), фиолетовые кристаллы, т.пл. 209–211°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1699 с (C=O), 1658 с (NCO), 1604 с ν (COC=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.63 с (6H, 2 4-CH₃), 1.99 д (3H, 6-CH₃, J 1.3 Гц), 3.79 с (3H, OCH₃), 5.49 д (1H, 5-CH, J 1.4 Гц), 6.85 д (1H, 7-H_{хинол}, J 2.4 Гц), 7.74 д.д.д (1H, 4-H_{пирид}, J 1.2, 4.5, 7.5 Гц), 7.92 д (1H, 9-H_{хинол}, J 2.4 Гц), 8.10 т.д (1H, 5-H_{пирид}, J 1.7, 7.5 Гц), 8.18 д.т (1H, 3-H_{пирид}, J 1.2, 7.8 Гц), 8.39 с [1H, C(O)CH], 8.82 д.т (1H, 6-H_{пирид}, J 1.2, 4.6 Гц). Масс-спектр, m/z : 361.1544 [$M + \text{H}$]⁺. C₂₂H₂₀N₂O₃. M 361.1548.

Спиро(пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-ij]хинолин)-2'-оны (4a–e) (общая методика). Смесь 1.5 ммоль 2-оксо-2-(гет)арилэтилиден-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-2(1H)-она **3**, 4.5 ммоль саркозина и 7.5 ммоль параформальдегида в 15 мл безводного толуола кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 1–1.5 ч. В ходе реакции раствор обесцвечивался. По завершении реакции удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток суспендировали в воде, отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

4-Бензил-1,4',4',6'-тетраметил-4H-спиро(пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-ij]хинолин)-2'-он (4a). Выход 0.37 г (64%), белый порошок, т.пл. 173–175°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2769 с ν (N-CH₃), 1703 с (C=O), 1687 с (NCO), 1614 с ν (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.31 с (3H, 4'-CH₃), 1.51 с (3H, 4'-CH₃), 1.81 д (3H, 6-CH₃, J

1.3 Гц), 2.36 с (3H, NCH₃), 2.63 д (1H, CH, *J* 8.7 Гц), 2.71 т (1H, CH, *J* 8.8 Гц), 2.78 д (1H, CH, *J* 8.7 Гц), 3.60 д.д (1H, CH, *J* 5.5, 9.1 Гц), 4.50 д.д (1H, CH, *J* 5.5, 8.5 Гц), 5.18 д (1H, 5-CH, *J* 1.4 Гц), 6.81 т (1H, 8-H_{хинол}, *J* 7.6 Гц), 6.85 д.д (1H, 7-H_{хинол}, *J* 1.2, 7.7 Гц), 6.93 д.д (1H, 9-H_{хинол}, *J* 1.2, 7.3 Гц), 7.24–7.31 м (4H_{аром}), 7.41–7.44 м (1H_{аром}). Масс-спектр, *m/z*: 387.2066 [*M* + H]⁺. C₂₅H₂₆N₂O₂. *M* 387.2068.

1,4',4',6'-Тетраметил-4-(пиридин-2-илкарбонил)-4'*H*-спиро(пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин)-2'-он (4b). Выход 0.36 г (62%), белый порошок, т.пл. 150–152°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2798 ср (N–CH₃), 1699 с (C=O), 1652 ср (NCO), 1615 ср (C=C). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.52 с (3H, 4'-CH₃), 1.62 с (3H, 4'-CH₃), 1.77 с (3H, 6-CH₃), 2.36 с (3H, NCH₃), 2.52–2.73 м (3H, CH), 3.59 уш.с (1H, CH), 4.70 уш.с (1H, CH), 5.21 с (1H, 5-CH), 6.62–6.82 м (3H, H_{хинол}), 7.35–7.46 м (2H, H_{пирид}), 7.70 т (1H, H_{пирид}, *J* 7.2 Гц), 8.45 уш.с (1H, H_{пирид}). Масс-спектр, *m/z*: 388.2025 [*M* + H]⁺. C₂₄H₂₅N₃O₂. *M* 388.2021.

1,4',4',6'-Тетраметил-4-(2-тиенилкарбонил)-4'*H*-спиро(пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин)-2'-он (4c). Выход 0.39 г (66%), белый порошок, т.пл. 159–161°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2769 ср (N–CH₃), 1703 с (C=O), 1665 с (NCO), 1614 сл (C=C). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.46 с (3H, 4'-CH₃), 1.59 с (3H, 4'-CH₃), 1.84 д (3H, 6-CH₃, *J* 1.3 Гц), 2.35 с (3H, NCH₃), 2.64 д (1H, CH, *J* 8.7 Гц), 2.69 т (1H, CH, *J* 8.9 Гц), 2.78 д (1H, CH, *J* 8.7 Гц), 3.55 д.д (1H, CH, *J* 5.7, 9.1 Гц), 4.36 д.д (1H, CH, *J* 5.5, 8.5 Гц), 5.25 д (1H, 5-CH, *J* 1.4 Гц), 6.82 т (1H, 8-H_{хинол}, *J* 7.5 Гц), 6.88 д (1H, 7-H_{хинол}, *J* 7.6 Гц), 6.96 д (1H, 9-H_{хинол}, *J* 7.4 Гц), 7.05 т (1H, H_{тиоф}, *J* 4.1 Гц), 7.42 д.д (1H, H_{тиоф}, *J* 1.1, 3.9 Гц), 7.80 д (1H, H_{тиоф}, *J* 5.0 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 393.1629 [*M* + H]⁺. C₂₃H₂₄N₂O₂S. *M* 393.1633.

4-Бензоил-1,4',4',6',8'-пентаметил-4'*H*-спиро(пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин)-2'-он (4d). Выход 0.38 г (63%), белый порошок, т.пл. 182–184°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2788 ср (N–CH₃), 1702 с (C=O), 1686 с (NCO), 1614 сл (C=C). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.30 с (3H, 4'-CH₃), 1.50 с (3H, 4'-CH₃), 1.79 д (3H, 6-CH₃, *J* 1.3 Гц), 2.19 с (3H, 8-CH₃), 2.36 с (3H, NCH₃), 2.62 д (1H, CH, *J* 8.7 Гц), 2.68 т (1H, CH, *J*

8.8 Гц), 2.75 д (1H, CH, *J* 8.7 Гц), 3.60 д.д (1H, CH, *J* 5.4, 9.1 Гц), 4.50 д.д (1H, CH, *J* 5.4, 8.4 Гц), 5.15 д (1H, 5-CH, *J* 1.4 Гц), 6.68 с (1H, 7-H_{хинол}), 6.76 с (1H, 9-H_{хинол}), 7.24–7.32 м (4H_{аром}), 7.40–7.44 м (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 16.87, 21.04, 26.61, 27.07, 41.58, 53.25, 56.06, 56.43, 57.12, 67.71, 117.38, 121.71, 124.48, 124.58, 127.33, 128.36, 129.63, 130.64, 132.47, 135.37, 137.24, 177.00, 197.82. Масс-спектр, *m/z*: 401.2228 [*M* + H]⁺. C₂₆H₂₈N₂O₂. *M* 401.2225.

4-Бензоил-8'-метокси-1,4',4',6'-тетраметил-4'*H*-спиро(пирролидин-3,1'-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин)-2'-он (4e). Выход 0.42 г (67%), белый порошок, т.пл. 134–136°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2780 ср (N–CH₃), 1698 с (C=O), 1680 с (NCO), 1614 ср (C=C). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.30 с (3H, 4'-CH₃), 1.50 с (3H, 4'-CH₃), 1.80 с (3H, 6-CH₃), 2.37 с (3H, NCH₃), 2.62–2.77 м (3H, CH), 3.61 д.д (1H, CH, *J* 5.3, 9.1 Гц), 3.68 с (3H, OCH₃), 4.50 д.д (1H, CH, *J* 5.3, 8.3 Гц), 5.20 с (1H, 5-CH), 6.44 д (1H, 7-H_{хинол}, *J* 2.0 Гц), 6.53 д (1H, 9-H_{хинол}, *J* 2.0 Гц), 7.24–7.36 м (4H_{аром}), 7.43 т (1H_{аром}, *J* 7.0 Гц). Масс-спектр, *m/z*: 417.2177 [*M* + H]⁺. C₂₆H₂₈N₂O₃. *M* 417.2174.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-74-10097).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zbinden K.G., Anselm L., Banner D.W., Benz J., Blasco F, Décoret J., Himber J., Kuhn B., Panday N., Ricklin F., Risch Ph., Schlatter D., Stahl M., Thomi S., Unger R., Haap W. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2787–2795. doi 10.1016/j.ejmech.2008.12.025
- Anselm L., Banner D.W., Benz J., Zbinden K.G., Himber J., Hilpert H., Huber W., Kuhn B., Mary J.-L., Otteneder M.B., Panday N., Ricklin F., Stahl M., Thomi S., Haap W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5313–5319. doi 10.1016/j.bmcl.2010.06.126
- Pinto D.J.P., Smallheer J.M., Cheney D.L., Knabb R.M., Wexler R.R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6243–6274. doi 10.1021/jm100146h
- Trstenjak U., Ilaš J., Kikelj D. *Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 197–202. doi 10.1039/c3md00250k

5. Вавилова Т.В. *Кардиология*. **2019**, *59*, 28–35. [Vavilova T.V. *Kardiologiya*. **2019**, *59*, 28–35.] doi 10.18087/cardio.n951
6. Подоплелова Н.А., Сулимов В.Б., Ташилова А.С., Ильин И.С., Пантелеев М.А., Леденева И.В., Шихалиев Х.С. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. **2020**, *19*, 139–157. [Podoplelova N.A., Sulimov V.B., Ilin I.S., Tashilova A.S., Panteleev M.A., Ledeneva I.V., Shikhaliev Kh.S. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology*. **2020**, *19*, 139–157.] doi 10.24287/1726-1708-2020-19-139-157
7. Santana-Romo F., Lagos C.F., Duarte Y., Castillo F., Moglie Y., Maestro M.A., Charbe N., Zacconi F.C. *Molecules*. **2020**, *25*, 491. doi 10.3390/molecules25030491
8. Кабанкин А.С., Синауридзе Е.И., Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И. *Биохимия*. **2019**, *84*, 191–211. [Kabankin A.S., Sinauridze E.I., Lipets E.N., Ataulakhanov F.I. *Biochemistry*. **2019**, *84*, 119–136.] doi 10.1134/S0320972519020039
9. Ilin I., Lipets E., Sulimov A., Kutov D., Shikhaliev Kh., Potapov A., Krysin M., Zubkov F., Sapronova L., Ataulakhanov F., Sulimov V. *J. Mol. Graph. Mod.* **2019**, *89*, 215–224. doi 10.1016/j.jmglm.2019.03.017
10. Sulimov V.B., Gribkova I.V., Kochugaeva M.P., Katkova E.V., Sulimov A.V., Kutov D.C., Shikhaliev Kh.S., Medvedeva S.M., Krysin M.Yu., Sinauridze E.I., Ataulakhanov F.I. *BioMed Res. Int.* **2015**, Article ID 120802. doi 10.1155/2015/120802
11. Медведева С.М., Потапов А.Ю., Грибкова И.В., Каткова Е.В., Сулимов В.Б., Шихалиев Х.С. *Хим.-фарм. жур.* **2017**, *51*, 19–23. [Medvedeva S.M., Potapov A.Yu., Gribkova I.V., Katkova E.V., Sulimov V.B., Shikhaliev Kh.S. *Pharm. Chem. J.* **2018**, *51*, 975–979.] doi 10.1007/s11094-018-1726-4
12. Новичихина Н.П., Шестаков А.С., Потапов А.Ю., Кошелева Е.А., Шаталов Г.В., Вережников В.Н., Вандышев Д.Ю., Леденева И.В., Шихалиев Х.С. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2020**, *69*, 787–792. [Novichikhina N.P., Shestakov A.S., Potapov A.Yu., Kosheleva E.A., Shatalov G.V., Verezhnikov V.N., Vandyshv D.Yu., Ledeneva I.V., Shikhaliev Kh.S. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, *69*, 787–792.]
13. Gao F., Ye L., Wang Y., Kong F., Zhao Sh., Xiao J., Huang G. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *183*, 111678–111684. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111678
14. Лещева Е.В., Шихалиев Х.С., Шаталов Г.В., Ермолова Г.И. *Изв. вузов. Сер. хим.и хим. технол.* **2003**, *46*, 105–108. [Leschcheva E.V., Shikhaliev Kh.S., Shatalov G.V., Ermolova G.I. *Izv. Vuz. Khim. Khim. Tekhnol.* **2003**, *46*, 105–108.]
15. Медведева С.М., Сабынин А.Л., Шихалиев Х.С. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, 2693–2701. [Medvedeva S.M., Sabyinin A.L., Shikhaliev Kh.S. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 2693–2701.] doi 10.1007/s11172-014-0801-6
16. Vahedi H., Baradarani M.M., Rashidi A., Jouleb J.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 1208–1211. doi 10.1002/jhet.2237
17. Mazaheri F., Saatluo B.E., Baradarani M.M., Jouleb J.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 147–150. doi 10.1002/jhet.2555
18. Gupta A.K., Bharadwaj M., Mehrotra R. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 703–709. doi 10.1002/jhet.3424
19. Santos M.M.M. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 9735–9757. doi 10.1016/j.tet.2014.08.005
20. Xia M., Ma R-Zh. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 539–554. doi 10.1002/jhet.1114
21. Gupta A.K., Bharadwaj M., Kumar A., Mehrotra R. *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 3. doi 10.1007/s41061-016-0089-0
22. Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M. *Expert. Opin. Ther. Pat.* **2016**, *26*, 149–173. doi 10.1517/13543776.2016.1118059
23. Prakash C.R., Raja S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2012**, *12*, 98–119. doi 10.2174/138955712798995039
24. Dandia A., Jain A.K., Laxkar A.K., Bhati D.S. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 2062–2069. doi 10.1016/j.tet.2012.12.021
25. Shaabanzadeha M., Khabarib F. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 949–953. doi 10.1002/jhet.394
26. Singh D., Fatma Sh., Ankit P., Mishra P., Singh S., Singh Sh.B., Singh J. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 3072–3082. doi 10.1080/00397911.2013.769604
27. Edeson S.J., Jiang J., Swanson S., Procopiou P.A., Adams H., Meijer A.J.H.M., Harrity J.P.A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3201–3210. doi 10.1039/c4ob00496e
28. Gangarapu K., Thumma G., Manda S., Jallapally A., Jarapula R., Rekulapally S. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 819–829. doi 10.1007/s00044-017-1781-5
29. Nikoofar K., Peyrovehbaghi S.S. *J. Chin. Chem. Soc.* **2020**. doi 10.1002/jccs.201900365
30. Pandey G., Banerjee P., Gadre S.R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484–4517. doi 10.1021/cr050011g
31. Tsuge O., Kanemasa Sh., Ohe M., Takenaka Sh. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 4079–4089. doi 10.1246/bcsj.60.4079

32. Швец А.А., Курбатов С.В. *ХТС*. **2009**, 1087–1088. [Shvets A.A., Kurbatov S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 866–867.] doi 10.1007/s10593-009-0344-1
33. Huang Y., Min W., Wu Q.-W., Sun J., Shib D.-H., Yan Ch.-G. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 16211–16216. doi 10.1039/c8nj03813a
34. Лещева Е.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С. *Ж. Орг. Фарм. Хим.* **2014**, *12*, 15–20. [Leschcheva E.V., Medvedeva S.M., Shikhaliev Kh.S. *J. Org. Pharm. Chem.* **2014**, *12*, 15–20.] doi 10.24959/ophcj.14.798

Synthesis and Anticoagulant Activity of New Ethylidene and Spiro Derivatives of Pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones

N. P. Novichikhina^a, A. A. Skoptsova^a, A. S. Shestakov^a, A. Yu. Potapov^a,
E. A. Kosheleva^a, O. A. Kozaderov^a, I. V. Ledenyova^a, N. A. Podoplelova^b,
M. A. Panteleev^c, and Kh. S. Shikhaliev^{a, *}

^a Voronezh State University, 394018, Russia, Voronezh, Universitetskaya pl. 1,
*e-mail: shikh1961@yandex.ru

^b Federal Research and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
117997, Russia, Moscow, ul. Samory Mashela 1

^c Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology,
109029, Russia, Moscow, ul. Srednaya Kalitnikovskaya 30

Received April 24, 2020; revised May 6, 2020; accepted May 20, 2020

By the interaction of pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-diones with methyl(het)arylketones were obtained the corresponding 1-(het)arylidene-pyrroloquinoline-2-ones, which via 1,3-dipolar cycloaddition with sarcosine and paraformaldehyde leads to 4-acyl-1,4',4',6'-tetrametilspiro(pyrrolidine-3,1'-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin)-2'(4*H*)-ones. The inhibitory activity of these compounds relative to coagulation factors Xa and XIa was investigated.

Keywords: 4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1,2-dione, ethylidene-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2(1*H*)-one, sarcosine, 1,3-dipolar cycloaddition, anticoagulants, factor Xa, factor XIa