ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 9, с. 965–974

УДК 547.831.3

СИНТЕЗ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 4*H*-ПИРРОЛО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-2-ОНОВ

© 2022 г. Н. П. Новичихина[a], З. Э. Ашрафова[a], И. В. Леденева[a], Н. А. Подоплелова[b], М. А. Пантелеев[c], Х. С. Шихалиев[a, *]

[a] *ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Россия, 394018 Воронеж, Университетская пл., 1*
[b] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1*
[c] *ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Россия, 109029 Москва, ул. Средняя Калитниковская, 30*
**e-mail: shikh1961@yandex.ru*

Поступила в редакцию 18.11.2021 г.
После доработки 13.12.2021 г.
Принята к публикации 18.12.2021 г.

Установлено, что восстановление 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов водным раствором гидразингидрата протекает селективно с участием β-карбонильной группы и приводит к соответствующим 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онам в течение нескольких часов. Конденсация последних с альдегидами и ацетоном идет с образованием новых 1-[(гет)арилиден]- и 1-(пропан-2-илиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с выходами 59–78%. Взаимодействием 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-онов с диметилацеталем *N*,*N*-диметилформамида и последующим переаминированием первичными аминами синтезированы 1-{[(гет)ариламино]метилен}-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны с выходами 65–83%. Антикоагулянтную активность полученных соединений изучали с помощью модельного теста ингибирования активности в отношении факторов свертывания крови Xa и XIa.

Ключевые слова: 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он, реакция Вольфа–Кижнера, антикоагулянтная активность, факторы Xa и XIa

DOI: 10.31857/S0514749222090051, **EDN:** JLPMHH

ВВЕДЕНИЕ

Органические соединения, имеющие в своей структуре пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновый фрагмент, зачастую обладают высокой биологической активностью. Так, например, в ряду производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов найдены соединения, проявляющие антибактериальные [1–4] и противоопухолевые свойства [5], диуретики [6–7], ингибиторы альдостероновой синтетазы [8], агонисты и антагонисты мелатониновых рецепторов [9], вещества, перспективные для лечения лимфомы человека [10], диабета [11], астмы [12], эпилепсии и ожирения [13].

Недавно нами сообщалось, что среди производных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов выявлены соединения, которые демонстрируют ингибирующую активность в отношении факторов свертывания крови Xa и XIa [14–18]. Таким образом, поиск новых ингибиторов факторов свертывания крови в ряду производных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов представляет значительный интерес. Направленный синтез разнообразно замещенных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-онов открывает широкие возможности функциональной диверсификации данной матрицы, что может оказать существенное влияние на вид и эффективность физиологического дей-

ствия синтезированных соединений на их основе.

Таким образом, целью настоящей работы являлся синтез и *in vitro* биоскрининг ингибирующей активности в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa функционально замещенных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, содержащих заместители в положении 1 данной гетероциклической системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

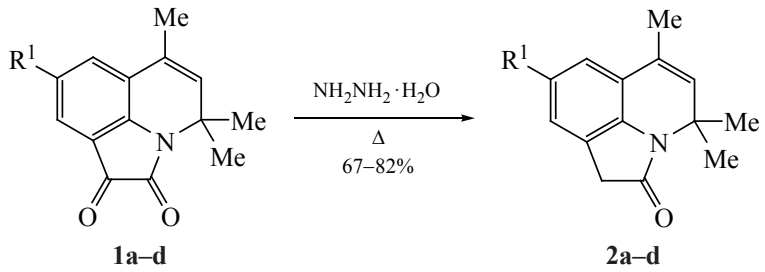
Для целенаправленного синтеза 4*H*-пирроло-[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оновой матрицы используют синтетические процедуры, заключающиеся в циклизации *N*-замещенных и 8-замещенных хинолинов в целевые 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны [19–26]. Одним из наиболее применяемых способов получения данных систем служит реакция внутримолекулярного алкилирования по Фриделю–Крафтсу галогенацетил производных хинолина. Так, известен синтез 1,2,5,6-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она в ходе циклизации 1-(хлорацетил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в присутствии хлорида алюминия в *o*-дихлорбензоле [21–22]. Однако, в нашем случае использование данного подхода может усложняться тем, что в таких условиях 1-(галогенацетил)-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолин параллельно будет вступать в реакцию алкилирования Фриделя–Крафтса в положении C^4 1,2-дигидрохинолина. В то же время, селективное восстановление 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов водным раствором гидразингидрата представляет собой удобный одностадийный метод синтеза 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов. При использовании такой процедуры ранее были получены производные индолин-2-она и его *N*-алкилированных аналогов [27–30].

Нами было установлено, что, как и в случае изатинов, для 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов данная реакция протекает селективно с участием β-карбонила, не затрагивая амидную карбонильную группу гетероцикла. Процесс проводили кипячением 4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-1,2-дионов (ПХД) **1a–d** с водным раствором гидразингидрата в течение 2 ч, в результате чего с выходами 67–82% были получены 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **2a–d** (схема 1).

Полученные соединения представляют собой белые или бледно-желтые вещества, хорошо растворимые в хлороформе, ацетоне, изопропиловом спирте, *N*,*N*-диметилформамиде. В спектрах ЯМР ^{1}H продуктов **2a–d** по сравнению с исходными ПХД **1a–d** наблюдается появление сигналов протонов метиленовой группы в виде синглета в области ~ 3.43–3.45 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2b**, **d** зафиксировано исчезновение сигнала β-карбонильной группы при 160 м.д. и появление сигнала CH_2 группы при 56 м.д.

Структурные особенности синтезированных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов, в частности, наличие метиленактивной группы, позволяют вводить их в хорошо известные реакции конденсации с различными карбонильными соединениями по аналогии с работами [27–29, 31–34], получая новые 1-замещенные производные данных систем. Нами на основании этого опыта изучено взаимодействие 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **2a–c** с ароматическими и гетероциклическими альдегидами, а также ацетоном. Взаимодействия проводили при кипячении реагентов в среде этилового спирта в присутствии пиперидина в качестве основного катализатора. В результате в течение 2–5 ч нагревания после стандартных препа-

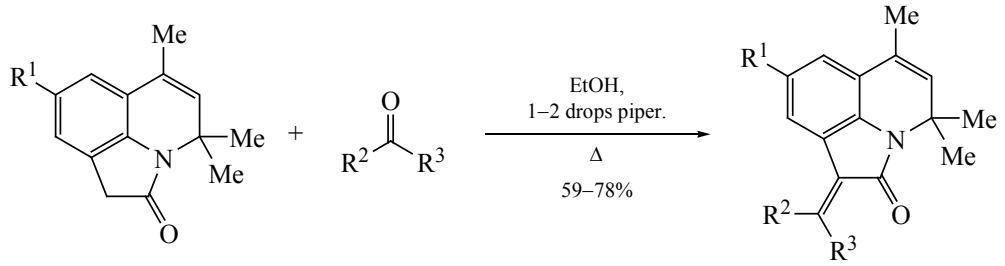
Схема 1



1a–d **2a–d**

1a–d, **2a–d**, R^1 = H (**a**), R^1 = CH_3 (**b**), R^1 = CH_3O (**c**), R^1 = C_2H_5 (**d**).

Схема 2



2a–d **3** **4a–g**

2a–c, R^1 = H (**a**), R^1 = CH_3 (**b**), R1 = CH_3O (**c**); **3a–f**, R^2 = H, R^3 = индолин-3-ил (**a**), R^2 = H, R^3 = тиофен-2-ил (**b**); R^2 = H, R^3 = пиридин-3-ил (**c**), R^2 = H, R^3 = 2,4-$(CH_3O)_2$-C_6H_3 (**d**), R^2 = H, R^3 = 3-Br-C_6H_4 (**e**), R^2 = R^3 = CH_3 (**f**); **4a–g**, R^1 = R^2 = H, R^3 = индолин-3-ил (**a**), R^1 = CH_3, R^2 = H, R^3 = тиофен-2-ил (**b**), R^3 = пиридин-3-ил (**c**), R^3 = 2,4-$(CH_3O)_2$-C_6H_3 (**d**), R^3 = 3-Br-C_6H_4 (**e**), R^1 = R^2 = R^3 = CH_3 (**f**), R^1 = CH_3O, R^2 = R^3 = CH_3 (**g**).

ративных процедур были получены с хорошими выходами (59–78%) 1-[(гет)арилиден]- и 1-(пропан-2-илиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны **4a–g** (схема 2). Полученные соединения **4a–g** представляют собой ярко окрашенные порошки красного и оранжевого цвета.

Строение соединений **4a–g** подтверждено данными ЯМР ^{1}H спектроскопии. В спектрах продуктов **4a–e** отсутствуют сигналы метиленовой группы в области ~ 3.4 м.д. и зафиксировано появление синглета протона при илиденовой связи C=CH в области 7.58–8.15 м.д., а также все сигналы дополнительных ароматических протонов при 7.1–8.8 м.д. В случае соединений **4f–g** вместо сигналов метиленовой группы исходных соединений наблюдается появление дополнительных синглетов при 2.27–2.29 м.д., соответствующих двум метильным группам при кратной связи.

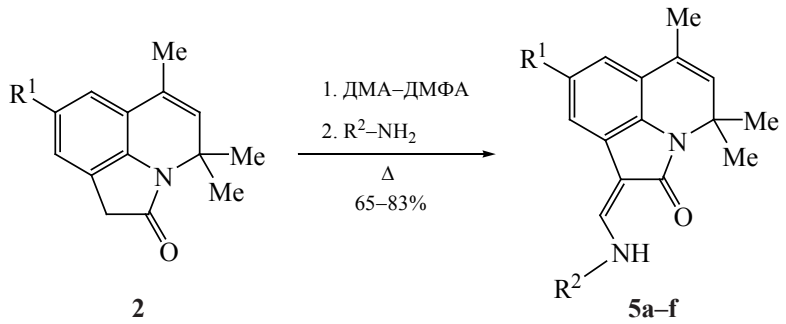
Одним из широко используемых реагентов для построения гетероциклических систем является диметилацеталь *N*,*N*-диметилформамида (ДМА–ДМФА), который представляет собой источник одноуглеродного синтона. Нами это было использовано в реакции пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов с ДМА–ДМФА. При этом установлено, что при кипячении реагентов в *o*-ксилоле с легкостью образуются диметиламинометиленпроизводные, которые легко переаминируются первичными аминами с образованием 1-{[(гет)ариламино]метилен}-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов **5a–f**. Реакции с аминами проводили при кипячении реагентов в *o*-ксилоле в присутствии уксусной кислоты в качестве катализатора (схема 3).

Установлено, что реакция протекает неселективно, и приводит к образованию продуктов переаминирования **5a–f**, большинство из которых были выделены согласно данным ВЭЖХ МС и ЯМР ^{1}H спектроскопии в виде смеси *Z*/*E* изомеров. Так, в спектрах ЯМР ^{1}H соединений **5a–f**, наряду с сигналами, характерными для пирролохинолин-2-онов, появляются дополнительные сигналы остатка соответствующих аминов в области ароматики, синглет илиденового протона при 7.2–7.3 м.д. и дублет NH-группы в диапазоне 9–11 м.д. Исходя из очевидного факта о возможности стабилизации *Z*-изомера в результате образования внутримолекулярной водородной связи между NH-фрагментом енамина и циклической карбонильной группой пирролохинолин-2-она, при отнесении сигналов к соответствующим изомерам мы предположили, что *Z*-изомер образуется в виде мажорного продукта. В зависимости от заместителей соотношение *Z*/*E* изомеров варьируется от 3:1 до 6:1.

Для полученной серии соединений **4a–g** и **5a–f** осуществлен первичный скрининг *in vitro* с целью выявления соединений лидеров и определения их относительной ингибирующей активности в отношении факторов свертывания крови Xa и XIa. Как оказалось и вопреки нашим ожиданиям большинство исследуемых веществ не проявляет антикоагулянтной активности, и только соединения **4a** и **5b** являются умеренными ингибиторами фактора Xa (см. таблицу).

На основе полученных данных предполагаются дальнейшие исследования в рамках рационального молекулярного дизайна эффективных антикоа-

Схема 3



2 **5a–f**

2b–c, $R^1 = CH_3$ (**b**), $R^1 = CH_3O$ (**c**); **5a–f**, R^1 = Me, R^2 = бензимидазол-2-ил (**a**), пиридин-2-ил (**b**), 2-MeO-C_6H_4 (**c**), 4-MeO-C_6H_4 (**d**), 4-[C(O)CH_3]-C_6H_4 (**e**), R^1 = MeO, $R^2 = CH_2C_6H_5$ (**f**).

гулянтов свертывания крови класса производных пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР зарегистрированы на спетрометрах Bruker DRX-500 и Agilent MR 400+ (500 и 400 МГц для ^{1}H, и 125 и 101 МГц для ^{13}C) 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 A)/0.1% муравьиная кислота в воде (элюент B), градиент 0–100%: A, 3.5 мин, 50%; A, 1.5 мин, 50–100%; B, 3.5 мин, 50%; B, 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). 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 F_{254} в системе $CHCl_3$–MeOH, 10:1 (проявление хроматограмм в УФ свете и парах иода). Исходные соединения **1a–d** получены по методике [35]. Все соединения были синтезированы из коммерчески доступных реагентов (Acros Organics, ВЕКТОН).

Для исследования ингибирования факторов свертывания Xa и XIa различными соединениями измеряли кинетику гидролиза специфичных по от-

Активность факторов Xa и XIa в присутствии полученных соединений **4a**, **b**, **d**, **e** и **5a–c**, **e**, **f** по отношению к активности в их отсутствие, %

Соединение	Фактор Xa	Фактор XIa
4a	**49**±2	96±5
4b	85±4	105±6
4d	80±5	89±2
4e	83±4	96±5
5a	83±1	116±9
5b	**57**±3	91±6
5c	98±4	101±4
5e	87±6	128±13
5f	71±2	85±4
Ривароксабан	**6±1**	92±5

ношению к каждому их этих ферментов субстратов в присутствии тестируемых веществ. В случае фактора Xa использвали 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 Xa (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-R^1-4,4,6-Триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны 2a–d (*общая методика*). К 10 ммоль 8-R^1-4,4,6-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-диона прибавляли 10 мл гидразингидрата (64%) и кипятили при 115°C в течение 1–3 ч. По завершении реакции, реакционную массу охлаждали и избыточное количество гидразингидрата концентрировали при пониженном давлении. После чего, к реакционной массе добавляли холодную воду. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из смеси гексан–этилацетат (4:1).

4,4,6-Триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (2a). Получен из 2.27 г соединения **1a**. Выход 1.60 г (75%), белый порошок, т.пл. 117–119°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.55 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 1.93 неразр.д (3H, 6-CH_3, *J* 1.2 Гц), 3.41 с (2H, CH_2), 5.29 неразр.д (1H, H-5, *J* 1.2 Гц), 6.82 д.д (1H, H-9, *J* 7.3, 1.2 Гц), 6.85 д.д (1H, H-9, *J* 7.2, 1.1 Гц), 7.03 т (1H, H-8, *J* 7.5 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 214.1232 [*M* + H]$^+$. $C_{14}H_{15}NO$. *M* + H 214.1227.

4,4,6,8-Тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (2b). Получен из 2.41 г соединения **1b**. Выход 1.52 г (67%), белый порошок, т.пл. 107–109°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.58 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 1.95 с (3H, 6-CH_3), 2.24 с (3H, 8-CH_3), 3.44 с (2H, CH_2), 5.32 с (1H, H-5), 6.87 с (1H, H-7), 6.88 с (1H, H-9). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 16.9, 20.9, 27.2, 36.4, 56.1, 117.9, 121.2, 121.7, 124.1, 124.8, 130.1, 130.5, 138.0, 174.6. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 228.1379 [*M* + H]$^+$. $C_{15}H_{17}NO$. *M* + H 228.1384.

8-Метокси-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло-[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (2c). Получен из 2.57 г соединения **1c**. Выход 1.99 г (82%), бежевые кристаллы, т.пл. 112–115°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.54 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 1.97 с (3H, 6-CH_3), 3.44 с (2H, CH_2), 3.73 с (3H, CH_3O), 5.32 с (1H, H-5), 6.89 с (1H, H-7), 7.06 с (1H, H-9). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 244.1336 [*M* + H]$^+$. $C_{15}H_{17}NO_2$. *M* + H 244.1333.

8-Этил-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-он (2d). Получен из 2.55 г соединения **1d**. Выход 0.1.88 г (78%), бежевый порошок, т.пл. 135–137°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.13 т (3H, CH_2CH_3, *J* 7.6 Гц), 1.56 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 1.94 неразр.д (3H, 6-CH_3, *J* 1.2 Гц), 2.51 к (2H, $C\underline{H}_2CH_3$, *J* 7.7 Гц), 3.43 с (2H, CH_2), 5.30 неразр.д (1H, H-5, *J* 1.2 Гц), 6.84 с (1H, H-7), 6.89 с (1H, H-9). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 16.7, 17.4, 27.6, 28.7, 36.8, 56.5, 118.3, 120.6, 122.1, 123.4, 125.3, 130.5, 137.7, 138.6, 175.1. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 242.1544 [*M* + H]$^+$. $C_{16}H_{19}NO$. *M* + H 242.1540.

8-R^1-1-(R^2,R^3-Илиден)-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны 4a–g (*общая методика*). К раствору 2.4 ммоль 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-она в этиловом спирте добавляли 2.4 ммоль альдегида или кетона, каталитическое-

количество пиперидина и кипятили в течение 2–5 ч. По окончании реакции, реакционную смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, высушивали. Полученные продукты перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

1-[(1*H*-Индол-3-ил)метилен]-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (4a). Получен из 0.51 г соединения **2a**. Выход 0.53 г (65%), желтый порошок, т.пл. 234–236°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.71 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 2.0 неразр.д (3H, 6-CH_3, *J* 1.3 Гц), 5.41 неразр.д (1H, H-5, *J* 1.5 Гц), 6.95 т (1H, H-8, *J* 7.5 Гц), 6.99 неразр.д.д (1H, Ar, *J* 6.7 Гц), 7.24–7.26 м (2H, Ar), 7.52–7.55 м (1H, Ar), 7.72 д.д (1H, Ar, *J* 7.4, 1.1 Гц), 8.15 с (1H, C=CH), 8.16–8.19 м (1H, Ar), 9.44 д (1H, $H_{индол}$, *J* 2.9 Гц), 12.1 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 341.1645 [*M* + H]$^+$. $C_{23}H_{20}N_2O$. *M* + H 341.1649.

4,4,6,8-Тетраметил-1-(тиофен-2-илметилен)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (4b). Получен из 0.54 г соединения **2b**. Выход 0.58 г (75%), оранжевый порошок, т.пл. 200–202°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.63 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 1.99 неразр.д (3H, 6-CH_3, *J* 1.4 Гц), 2.33 с (3H, 8-CH_3), 5.43 неразр.д (1H, H-5, *J* 1.5 Гц), 6.99 с (1H, Ar), 7.32 д.д (1H, Ar, *J* 5.1, 3.7 Гц), 7.78 с (1H, C=CH), 7.81–7.82 м (2H, Ar), 8.00 д (1H, Ar, *J* 5.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 322.1264 [*M* + H]$^+$. $C_{20}H_{19}NOS$. *M* + H 322.1261.

4,4,6,8-Тетраметил-1-(пиридин-3-илметилен)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (4c). Получен из 0.54 г соединения **2b**. Выход 0.45 г (59%), оранжевый порошок, т.пл. 136–138°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.63 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 1.98 с (3H, 6-CH_3), 2.31 с (3H, 8-CH_3), 5.39 с (1H, H-5), 6.92 с (1H, Ar), 7.36 с (1H, Ar), 7.48 д.д (1H, Ar, *J* 7.8, 5.1 Гц), 7.75 с (1H, C=CH), 8.58 д (1H, Ar, *J* 4.8 Гц), 8.83–8.85 м (1H, Ar), 9.15 неразр.д (1H, Ar, *J* 1.9 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 317.1647 [*M* + H]$^+$. $C_{21}H_{20}N_2O$. *M* + H 317.1649.

1-(2,4-Диметоксибензилиден)-4,4,6,8-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (4d). Получен из 0.54 г соединения **2b**. Выход 0.60 г (67%), желтый порошок, т.пл. 166–168°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.62 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 1.97 неразр.д (3H, 6-CH_3, *J* 1.2 Гц), 2.2 с (3H, 8-CH_3), 3.869 с (3H, CH_3O), 3.873 с (3H, CH_3O), 5.41 неразр.д (1H, H-5, *J* 1.5 Гц), 6.69–6.72 м (1H, Ar), 6.70 с (1H, Ar), 6.90 с (1H, Ar), 7.17 с (1H, Ar), 7.64 с (1H, C=CH), 7.66 д.д (1H, Ar, *J* 6.5, 2.7 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 376.1905 [*M* + H]$^+$. $C_{24}H_{25}NO_3$. *M* + H 376.1908.

1-(3-Бромобензилиден)-4,4,6,8-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (4e). Получен из 0.54 г соединения **2b**. Выход 0.69 г (73%), красный порошок, т.пл. 120–122°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.63 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 1.97 неразр.д (3H, 6-CH_3, *J* 1.3 Гц), 2.17 с (3H, 8-CH_3), 5.43 неразр.д (1H, H-5, *J* 1.5 Гц), 6.95 с (1H, Ar), 7.08 с (1H, Ar), 7.50 т (1H, Ar, *J* 7.9 Гц), 7.58 с (1H, C=CH), 7.68–7.70 м (1H, Ar), 7.71 д (1H, Ar, *J* 7.8 Гц), 7.88 с (1H, Ar). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 394.0806 [*M* + H]$^+$. $C_{22}H_{20}BrNO$. *M* + H 394.0802.

4,4,6,8-Тетраметил-1-(пропан-2-илиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (4f). Получен из 0.54 г соединения **2b**. Выход 0.50 г (78%), желтый порошок, т.пл. 182–184°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.62 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 1.98 с (3H, 6-CH_3), 2.17 с (3H, 8-CH_3), 2.27 с (3H, 2CH_3), 5.41 с (1H, H-5), 6.91 с (1H), 7.04 с (1H, Ar). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 268.1895 [*M* + H]$^+$. $C_{18}H_{21}NO$. *M* + H 268.1897.

8-Метокси-4,4,6-триметил-1-(пропан-2-илиден)-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (4g). Получен из 0.58 г соединения **2c**. Выход 0.48 г (71%), желтый порошок, т.пл. 163–165°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.60 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 1.97 с (3H, 6-CH_3), 2.29 с (3H, 2CH_3), 3.75 с (3H, CH_3O), 5.40 с (1H, H-5), 6.65 неразр.д (1H, H-7, *J* 1.95 Гц), 6.93 неразр.д (1H, H-9, *J* 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 17.1, 22.2, 24.8, 27.1, 55.8, 107.1, 109.1, 118.1, 120.4, 122.9, 124.7, 130.6, 131.1, 155.0, 155.4, 166.9. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 284.1649 [*M* + H]$^+$. $C_{18}H_{21}NO_2$. *M* + H 284.1646.

1-{[(Гет)ариламино]метилен}-4*H*-пирроло-[3,2,1-*ij*]хинолин-2-оны 5a–f (*общая методика*). Смесь 2.4 ммоль пирролохинолин-2-она и 2.5 ммоль ДМА–ДМФА в 10 мл *о*-ксилола кипятили с обратным холодильником в течение часа. Затем в реакционную массу добавляли 2.4 моль соответствующего амина, 1–2 капли уксусной кис-

лоты и кипятили дальше. По окончании реакции, выпавший осадок отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовали из петролейного эфира с добавлением изопропилового спирта.

1-[{(1*H*-Бензо[*d*]имидазол-2-ил)амино}метилен]-4,4,6,8-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]-хинолин-2-он (5a). Получен из 0.54 г соединения **2b**. Выход 0.68 г (77%), *Z*/*E* смесь 3/1, желтый порошок, т.пл. 232–234°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.63[1] и 1.68 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 1.97[1] и 1.99 с (3H, 6-CH_3), 2.29 и 2.32[1] с (3H, 8-Me), 5.34[1] и 5.40 с (1H, H-5), 6.74[1] и 6.79 с (1H, Ar), 7.09–7.12 м (2H, Ar), 7.30 с (1H, C=CH), 7.35[1] и 7.41 д (1H, Ar, *J* 7.0 Гц), 7.44 д (1H, Ar, *J* 7.1 Гц), 7.60[1] с (1H, Ar), 8.22[1] с (1H, Ar), 8.31[1] с (1H, Ar), 8.52 д (1H, Ar, *J* 11.4 Гц), 11.14 д (1H, NH, *J* 11.8 Гц), 11.9 с (1H, $NH_{бензимидазол}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 371.1872 [*M* + H]$^+$. $C_{23}H_{22}N_4O$. *M* + H 371.1867.

4,4,6,8-Тетраметил-1-[(пиридин-2-иламино)-метилен]-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (5b). Получен из 0.54 г соединения **2b**. Выход 0.64 г (81%), *Z*/*E* смесь 4/1, желтый порошок, т.пл. 178–180°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.59[1] и 1.64 с (6H, 4-Me_2), 1.96 неразр.д (3H, 6-Me), 2.27 и 2.32[1] с (3H, 8-Me), 5.33[1] и 5.36 неразр.д (1H, H-5), 6.73 и 6.76[1] с (1H, Ar), 7.05 д.д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 7.23 с (1H, C=CH), 7.35 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 7.68[1] с (1H, Ar), 7.77 т (1H, Ar, *J* 4.0 Гц), 8.31 и 8.33[1] д.д (1H, Ar, *J* 8.0, 4.0 Гц), 8.56[1] д (1H, Ar, *J* 12.0 Гц), 8.72 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 9.74[1] д (1H, NH, *J* 12.0 Гц), 10.86 д (1H, NH, *J* 8.0 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 332.1763 [*M* + H]$^+$. $C_{21}H_{21}N_3O$. *M* + H 332.1758.

1-{[(2-Метоксифенил)амино]метилен}-4,4,6,8-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (5c). Получен из 0.54 г соединения **2b**. Выход 0.72 г (83%), желтый порошок, т.пл. 208–210°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.65 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 1.98 неразр.д (3H, 6-CH_3, *J* 1.3 Гц), 2.29 с (3H, 8-Me), 3.93 с (3H, OCH_3), 5.37 неразр.д (1H, H-5, *J* 1.5 Гц), 6.70 с (1H, Ar), 7.01–7.06 м (2H, Ar), 7.11 д.д (1H, Ar, *J* 7.9, 1.6 Гц), 7.27 с (1H, C=CH), 7.64 д.д (1H, Ar, *J* 7.8, 1.8 Гц), 8.60 д (1H, Ar, *J* 12.8 Гц), 10.88 д (1H, NH, *J* 12.8 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 361.1907 [*M* + H]$^+$. $C_{23}H_{24}N_2O_2$. *M* + H 361.1912.

1-{[(4-Метоксифенил)амино]метилен}-4,4,6,8-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (5d). Получен из 0.54 г соединения **2b**. Выход 0.66 г (77%), *Z*/*E* смесь 6/1, желтый порошок, т.пл. 264–266°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.61[1] и 1.65 с (6H, 4-Me_2), 1.97[1] и 1.98 неразр.д (3H, 6-Me, *J* 1.2 Гц), 2.29 и 2.33[1] с (3H, 8-Me), 3.80[1] и 3.81 с (3H, OCH_3), 5.34[1] и 5.37 неразр.д (1H, H-5, *J* 1.4 Гц), 6.64 и 6.67[1] д.д (1H, Ar, *J* 8.2, 2.3 Гц), 6.71 и 6.76[1] с (1H, Ar), 6.95 и 6.97[1] д.д (1H, Ar, *J* 8.0, 2.2 Гц), 7.04 т (1H, Ar, *J* 2.2 Гц), 7.25[1] и 7.27 с (1H, C=CH), 7.28–7.29 м (1H, Ar), 7.63[1] с (1H, Ar), 7.75[1] д (1H, Ar, *J* 13.6 Гц), 8.56 д (1H, Ar, *J* 12.6 Гц), 9.3[1] и 10.68 д (1H, NH, *J* 12.6 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 361.1909 [*M* + H]$^+$. $C_{23}H_{24}N_2O_2$. *M* + H 361.1912.

1-{[(4-Ацетилфенил)амино]метилен}-4,4,6,8-тетраметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (5e). Получен из 0.54 г соединения **2b**. Выход 0.67 г (75%), *Z*/*E* смесь 5/1, желтый порошок, т.пл. 208–210°C. Спектр ЯМР ^{1}H (500 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.62[1] и 1.66 с (6H, 4-Me_2), 1.98 с (3H, 6-CH_3), 2.30 и 2.34[1] с (3H, 8-CH_3), 2.54 с [3H, $C(O)CH_3$], 5.36[1] и 5.38 с (1H, H-5), 6.75 и 6.80[1] с (1H, Ar), 7.3 с (1H, C=CH), 7.50[1] и 7.52 д (2H, Ar, *J* 7.9 Гц), 7.7[1] с (1H, Ar), 7.81[1] д (1H, Ar, *J* 13.8 Гц), 7.97 и 7.99[1] д (2H, Ar, *J* 8.3 Гц), 8.63 д (1H, Ar, *J* 12.3 Гц), 9.56[1] и 10.84 д (1H, NH, *J* 12.3 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 373.1915 [*M* + H]$^+$. $C_{24}H_{24}N_2O_2$. *M* + H 373.1912.

1-[(Бензиламино)метилен]-8-метокси-4,4,6-триметил-4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-он (5f). Получен из 0.58 г соединения **2c**. Выход 0.64 г (74%), светло-желтый порошок, т.пл. 152–154°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.65 с [6H, 4-$(CH_3)_2$], 1.98 неразр.д (3H, 6-CH_3, *J* 1.3 Гц), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.42 с (2H, CH_2), 5.37 неразр.д (1H, H-5, *J* 1.5 Гц), 6.73 с (1H, C=CH), 7.03–7.05 м (1H, Ar), 7.07 т (1H, Ar, *J* 1.9 Гц), 7.11 д.д (1H, Ar, *J* 7.4, 1.7 Гц), 7.17 д.д (1H, Ar, *J* 7.9, 1.6 Гц), 7.64 д.д (1H, Ar, *J* 7.8, 1.8 Гц), 8.60 д (1H, Ar, *J* 12.8 Гц), 10.82 д (1H, NH, *J* 12.8 Гц). Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 361.1910 [*M* + H]$^+$. $C_{23}H_{24}N_2O_2$. *M* + H 361.1912.

[1] Сигналы *E*-изомер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена реакция селективного восстановления β-карбонильной группы пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-1,2-дионов с образованием производных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов – удобных блоков для конструирования гибридных молекул на их основе, и исследованы пути их дальнейшей функционализации. Осуществлен первичный скрининг *in vitro* ингибирующей активности серии новых функционально замещенных 4*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-онов в отношении факторов свертывания крови Ха и XIa. Показано, что большинство исследуемых веществ не проявляет антикоагулянтной активности, и только соединения **4a** и **5b** являются умеренными ингибиторами фактора Ха

БЛАГОДАРНОСТИ

Масс-спектры высокого разрешения получены с помощью научно-технической базы ЦКПНО ВГУ.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 18-74-10097, https://rscf.ru/project/18-74-10097.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Новичихина Надежда Павловна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8167-6093

Ашрафова Зейнаб Эльман кызы, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7785-3595

Леденева Ирина Владимировна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4277-5838

Подоплелова Надежда Александровна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8013-1112

Пантелеев Михаил Александрович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8128-7757

Шихалиев Хидмет Сафарович, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6576-0305

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miles T.J., Hennessy A.J., Bax B., Brooks G., Brown B.S., Brown P., Cailleau N., Chen D., Dabbs S., Davies D.T., Esken J.M., Giordano I., Hoover J.L., Jones G.E., Sukmar S.K.K., Markwell R.E., Minthorn E.A., Rittenhouse S., Gwynn M.N., Pearson N.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2016**, *26*, 2464–2469. doi 10.1016/j.bmcl.2016.03.106
2. Schrader K. K., Avolio F., Andolfi A., Cimmino A., Evidente A. *J. Agric. Food Chem*. **2013**, *61*, 1179–1183. doi 10.1021/jf304586j
3. Tsuji K., Tsubouchi H., Ishikawa H. *Chem. Pharm. Bull*. **1995**, *43*, 1678–1682. doi 10.1248/cpb.43.1678
4. Ishikawa H., Uno T., Miyamoto H., Ueda H., Tamaoka H., Tominaga M., Nakagawa K *Chem. Pharm. Bull*. **1990**, *38*, 2459–2462. doi 10.1248/cpb.38.2459
5. Al-Said N.H., Shawakfeh K.Q., Abdullah W.N. *Molecules*. **2005**, *10*, 1446–1457. doi 10.3390/10121446
6. Ukrainets I.V., Golik M.Y., Sidorenko L.V., Korniyenko V.I., Grinevich L.A., Sim G., Kryvanych O.V. *Sci. Pharm*. **2018**, *86*, 31. doi 10.3390/scipharm86030031
7. Ishichi Y., Sasaki M., Setoh M., Tsukamoto T., Miwatashi S., Nagabukuro H., Okanishi S., Imai S., Saikawa R., Doi T., Ishihara Y. *Bioorg. Med. Chem*. **2005**, *13*, 1901–1911. doi 10.1016/j.bmc.2005.01.022
8. Yin L., Hu Q., Hartmann R.W. *J. Med. Chem*. **2013**, *56*, 460–470. doi 10.1021/jm301408t
9. Tsotinis A., Panoussopoulou M., Eleutheriades A., Davidson K., Sugden D. *Eur. J. Org. Chem*. **2007**, *42*, 1004–1013. doi 10.1016/j.ejmech.2007.01.005
10. Matesic L., Locke J.M., Vine K.L., Ranson M., Bremner J.B., Skropeta D. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 6810–6819. doi 10.1016/j.tet.2012.06.049
11. Layek M., Reddy A.M., Rao A.V.D., Alvala M., Arunasree M.K., Islam A., Mukkanti K., Iqbal J., Pal M. *Org. Biomol. Chem*. **2011**, *9*, 1004–1007. doi 10.1039/C0OB00771D
12. Paris D. Cottin M., Demonchaux P., Augert G., Dupassieux P., Lenoir P., Peck M.J., Jasserand D. *J. Med. Chem*. **1995**, *38*, 669–685. doi 10.1021/jm00004a013
13. Isaac M., Slassi A., O'Brien A., Edwards L., MacLean N., Bueschkens D., Lee D.K.H., McCallum K., De Lannoy I., Demchyshyn L., Kamboj R. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2000**, *10*, 919–921. doi 10.1016/S0960-894X(00)00141-4
14. Ilin I., Lipets E., Sulimov A., Kutov D., Shikhaliev Kh, Potapov A., Krysin M., Zubkov F., Sapronova L. Ataullakhanov F., Sulimov V. *J. Mol. Graph. Mod*. **2019**, *89*, 215–224. doi 10.1016/j.jmgm.2019.03.017
15. 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., Sinauri-

dze E.I., Ataullakhanov F.I. *BioMed Res. Int*. **2015**, Article ID 120802. doi 10.1155/2015/120802

16. Медведева С.М., Потапов А.Ю., Грибкова И.В., Каткова Е.В., Сулимов В.Б., Шихалиев Х.С. *Хим.-фарм. ж*. **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
17. Novichikhina N., Ilin I., Tashchilova A., Sulimov A., Kutov D., Ledenyova I., Krysin M., Shikhaliev Kh., Gantseva A., Gantseva E., Podoplelova N., Sulimov V. *Molecules*. **2020**, *25*, 1889. doi 10.3390/molecules25081889
18. Новичихина Н.П., Скопцова А.А., Шестаков А.С., Потапов А.Ю., Кошелева Е.А., Козадеров О.А., Леденева И.В., Подоплелова Н.А., Пантелеев М.А., Шихалиев Х.С. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 1376–1384. [Novichikhina N.P., Skoptsova A.A., Shestakov A.S., Potapov A.Y., Kosheleva E.A., Kozaderov O.A., Ledenyova I.V., Shikhaliev Kh.S., Podoplelova N.A., Panteleev M.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2002**, *56*, 1550–1556.] doi 10.1134/S1070428020090080
19. Hardtmann G.E. Пат. US 4015005 A. **1977**. США.
20. Kajino H., Michida M., Takahashi Y., Kuwahara Y. Пат. US 2016/0137644 A1 (**2016**). США.
21. Журавлева Ю.А., Зимичев А.В., Земцова М.Н., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 610–611. [Zhuravleva Yu.A., Zimichev A.V., Zemtsova M.N., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2011**, *47*, 617–618.] doi 10.1134/S1070428011040270
22. Земцова М.Н., Головко Ю.А., Грузд Ю.А., Кулемина С.В., Баймуратов М.Р., Климочкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2021**, *57*, 728–736. [Zemtsova M.N., Golovko Y.A., Gruzd Y.A., Kulemina S.V., Baimuratov M.R., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2021**, *57*, 793–800.] doi 10.1134/S1070428021050055
23. McAllister L.A.; McCormick R.A., James K.M., Brand S., Willetts N., Procter D.J. *Chem. Eur. J*. **2007**, *13*, 1032–1046. doi 10.1002/chem.200601429
24. Bass R.J., Koch R.C., Richards H.C., Thorpe J.E. *J. Agric. Food Chem*. **1981**, *29*, 576–579. doi 10.1021/jf00105a036
25. Axon J., Boiteau L., Boivin J., Forbes J.E., Zard S.Z. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 1719–1722. doi 10.1016/0040-4039(94)88328-9
26. Nakamura S., Kozuka M., Bastow K.F., Tokuda H., Nishino H., Suzuki M., Tatsuzaki J., Natschke S.L.M. Kuoc S.-C., Lee K.-H. *Bioorg. Med. Chem*. **2005**, *13*, 4396–4401. doi 10.1016/j.bmc.2005.04.078
27. Singh G., Kalra P., Arora A., Singh A., Sharma G., Sanchita S., Satija P. *New J. Chem*. **2018**, *42*, 16902–16910. doi 10.1039/C8NJ02884B
28. Lozinskaya N.A., Babkov D.A., Zaryanova E.V., Bezsonova E.N., Efremov A.M., Tsymlyakov M.D., Anikina L.V., Zakharyascheva O.Yu., Borisov A.V., Perfilova V.N., Tyurenkov I.N., Proskurnina M.V., Spasov A.A. *Bioorg. Med. Chem*. **2019**, *27*, 1804–1817. doi 10.1016/j.bmc.2019.03.028
29. Zhang C., Xu J., Zhao X., Kang C. *J. Chem. Res*. **2017**, *41*, 537–540. doi 10.3184/174751917X15040891974776
30. Crestini C., Saladino R. *Synth. Commun*. **1994**, *24*, 2835–2841. doi 10.1080/00397919408010603
31. Jeankumar V.U., Alokam R., Sridevi J.P., Suryadevara P., Matikonda S.S., Peddi S., Sahithi S., Alvala M., Yogeeswari P., Sriram D. *Chem. Biol. Drug. Des*. **2014**, *83*, 498–506. doi 10.1111/cbdd.12265
32. Sun L., Tran N., Tang F., App H., Hirth P., McMahon G., Tang C. *J. Med. Chem*. **1998**, *41*, 2588–2603. doi 10.1021/jm980123i
33. Sharma P., Thummuri D., Reddy T.S., Senwar K.R., Naidu V.G.M., Srinivasulu G., Bharghava S.K., Shankaraiah N. *Eur. J. Org. Chem*. **2016**, *122*, 584–600. doi 10.1016/j.ejmech.2016.07.019
34. Spencer J., Chowdhry B.Z., Hamid S., Mendham A.P., Male L., Coles S.J., Hursthouse M.B. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2010**, *66*, o71–o78. doi 10.1107/S0108270109054134
35. Лещева Е.В., Медведева С.М., Шихалиев Х.С. *Ж. Орг. Фарм. Хім*. **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 Functionally Substituted 4*H*-Pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones

N. P. Novichikhina[a], Z. E. Ashrafova[a], I. V. Ledenyova[a], N. A. Podoplelova[b], M. A. Panteleev[c], and Kh. S. Shikhaliev[a, *]

[a] *Voronezh State University, Universitetskaya pl., 1, Voronezh, 394018 Russia*
[b] *Federal Research and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, ul. Samory Mashela, 1, Moscow, 117997 Russia*
[c] *Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmakology, ul. Average Kalitnikovskaya, 30, Moscow, 109029 Russia*
**e-mail: shikh1961@yandex.ru*

Received November 18, 2021; revised December 13, 2021; accepted December 18, 2021

It was found that the reduction of 4,4,6-trimethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-1,2-diones with an aqueous solution of hydrazine hydrate proceeds selectively at the β-carbonyl group and leads to the corresponding 4,4,6-trimethyl-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones for a few hours. The condensation of ones with aldehydes and acetone proceeds with the formation of new 1-[(het)arylidene]- and 1-(propan-2-ylidene)-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinoline-2-ones with yields of 59–78%. The 1-{[(het)arylamino]methylene}-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones were synthesized by reaction of 4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-ones with *N*,*N*-dimethylformamide dimethyl acetal and subsequent transamination with primary amines with yields 65–83% .The anticoagulant activity of the obtained compounds was studied using a model test of inhibition of activity against blood coagulation factors Xa and XIa.

Keywords: 4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-one, Wolf–Kizhner reaction, anticoagulant activity, factors Xa and XIa