



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85952** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
C07D 215/22 (2006.01)
A61K 31/47

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

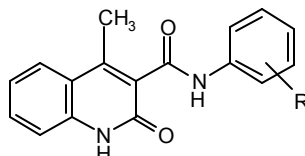
(54) АНІЛІДИ 4-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКІ ВІЯВЛЯЮТЬ ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) а200708254
(22) 19.07.2007
(24) 10.03.2009
(46) 10.03.2009, Бюл.№ 5, 2009 р.
(72) УКРАЇНЕЦЬ ІГОР ВАСИЛЬОВИЧ, UA, БЕРЕЗ-
НЯКОВА НАТАЛЯ ЛЕОНІДІВНА, UA, ПАРШИКОВ
ВІКТОР ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA, НАБОКА ОЛЬГА
ІВАНІВНА, UA
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ, UA
(56) WO 2007/014885 A1; 08.02.2007
UA 24967; 30.06.1997
UA 48028; 15.08.2002
UA 48053; 23.06.1991
UA 73748; 15.09.2005
UA 64791; 15.03.2004

2

UA 70944; 15.11.2004
RU 2 269 517 C2; 10.07.2004
Машковский М. Д. Лекарственные средства.-М.:
ООО Новая волна: издатель С.Б. Дивов, 2002.-
Том 1.-С.476.
(57) Аніліди 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-
карбонОВОЇ кислоти загальної формули:



де R = H або 2,3-(CH₃)₂, або 2-OCH₃, або 4-OCH₃,
або 3-CF₃, які виявляють діуретичну активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема, похідних хінолін-3-карбонОВОЇ кислоти, а саме анілідів 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти, які виявляють діуретичну активність.

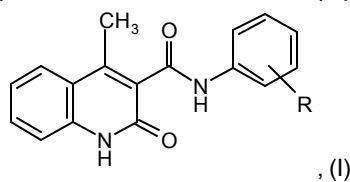
Сечогінні препарати знайшли широке застосування в медичній практиці для лікування різноманітних патологічних станів, які супроводжуються затримкою рідини в організмі людини: при периферійних набряках, хронічній недостатності кровообігу, гіпертонії, глаукомі та інших захворюваннях. Останнім часом увагу лікарів привертає використання діуретиків в такій, поки що незвичній для них області, як лікування ниркової недостатності, отруєнь водорозчинними речовинами, нецукрового діабету, синдрому бронхіальної обструкції, муковісцидозу, онкологічних захворювань та інших хвороб. Разом з тим, не зважаючи на те, що кількість показань до застосування сечогінних препаратів в клінічній практиці неупинно зростає, на світовому ринку за останні 30 років не з'явилося жодного нового класу діуретиків і їх номенклатура залишається досить обмеженою.

Аналогом заявлених сполук за дією є широко відомий в медицині діуретик гіпотіазид (гідрохлортиазид) [1].

Разом з певною терапевтичною дією цей препарат виявляє ряд характерних побічних ефектів, які суттєво обмежують його практичне застосування. Основний з них це досить висока токсичність, за рахунок якої у людей часто виникають запаморочення, слабкість, головні болі та інші негативні стани.

Завданням даного винаходу є одержання анілідів 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти з високою діуретичною активністю та низькою токсичністю.

Завдання винаходу вирішується шляхом одержання анілідів 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти загальної формули I:



(13) **C2**

(11) **85952**

(19) **UA**

де R = H (Ia); 2,3-(CH₃)₂ (16); 2-OCH₃ (Ib); 4-OCH₃ (Iг) або 3-CF₃ (Iд), які виявляють діуретичну активність.

У відповідності з винаходом заявлено 5 індивідуальних хімічних сполук, представлених у таблиці 1.

Таблиця 1

Варіанти заявлених сполук

Варіант	R	Заявлена сполука
1a	H	Анілід 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1б	2,3-(CH ₃) ₂	2,3-Диметиланілід 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1в	2-OCH ₃	2-Метоксіанілід 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1г	4-OCH ₃	4-Метоксіанілід 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1д	3-CF ₃	3-Трифторметиланілід 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

Заявлені сполуки синтезують взаємодією 4-метил-2-оксо-1,2-дигідро-хінолін-3-карбонової кислоти з N,N'-карбонілдіімідазолом та наступною обробкою утвореного імідазоліду відповідними анілінами, які забезпечують одержання заявлених структур Ia-Iд, при кип'ятінні зі зворотнім холодильником з подальшим відокремленням утвореного осаду.

Фізико-хімічні та спектральні характеристики заявлених сполук наведені в таблицях 2 і 3.

Винахід ілюструється наведеними нижче прикладами.

Приклад 1. Одержання аніліду 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1a). До розчину 2,03г (0,01 моль) 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 10мл безводного ДМФА додають 1.78г (0.011 моль) N,N'-карбонілдіімідазолу і захищаючи від вологи повітря CaCl₂-трубкою витримують при температурі 90°C до припинення виділення CO₂ - біля 2 годин. Після цього до реакційної суміші додають 0,93г (0,01 моль) аніліну і кип'ятять зі зворотнім холодильником 8 годин. Охолоджують, розбавляють холодною водою і підкислюють розведеною HCl (1:1) до pH 4-5. Осад аніліду Ia відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Кристалізують з ДМФА.

Приклад 2. Одержання 2,3-диметиланіліду 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (16). До розчину 2,03г (0,01 моль) 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 10мл безводного ДМФА додають 1.78г (0.011 моль) N,N'-карбонілдіімідазолу і захищаючи від вологи повітря CaCl₂-трубкою витримують при температурі 90°C до припинення виділення CO₂ - біля 2 годин. Після цього до реакційної суміші додають 1,21г (0,01 моль) 2,3-диметиланіліну і кип'ятять зі зворотнім холодильником 8 годин. Охолоджують, розбавляють холодною водою і підкислюють розведеною HCl (1:1) до pH 4-5. Осад 2,3-диметиланіліду 16 відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Кристалізують з ДМФА.

Приклад 3. Одержання 2-метоксіаніліду 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кис-

лоти (1в). До розчину 2,03г (0,01 моль) 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 10мл безводного ДМФА додають 1.78г (0.011 моль) N,N'-карбонілдіімідазолу і захищаючи від вологи повітря CaCl₂-трубкою витримують при температурі 90°C до припинення виділення CO₂ - біля 2 годин. Після цього до реакційної суміші додають 1,23г (0,01 моль) орто-анізидину і кип'ятять зі зворотнім холодильником 8 годин. Охолоджують, розбавляють холодною водою і підкислюють розведеною HCl (1:1) до pH 4-5. Осад 2-метоксіаніліду 1в відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Кристалізують з ДМФА.

Приклад 4. Одержання 4-метоксіаніліду 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1г). До розчину 2,03г (0,01 моль) 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 10мл безводного ДМФА додають 1.78г (0.011 моль) N,N'-карбонілдіімідазолу і захищаючи від вологи повітря CaCl₂ - трубкою витримують при температурі 90°C до припинення виділення CO₂ - біля 2 годин. Після цього до реакційної суміші додають 1,23г (0,01 моль) пара-анізидину і кип'ятять зі зворотнім холодильником 8 годин. Охолоджують, розбавляють холодною водою і підкислюють розведеною HCl (1:1) до pH 4-5. Осад 4-метоксіаніліду 1г відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Кристалізують з ДМФА.

Приклад 5. Одержання 3-трифторметиланіліду 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1д). До розчину 2,03г (0,01 моль) 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 10мл безводного ДМФА додають 1.78г (0.011 моль) N,N'-карбонілдіімідазолу і захищаючи від вологи повітря CaCl₂ - трубкою витримують при температурі 90°C до припинення виділення CO₂ - біля 2 годин. Після цього до реакційної суміші додають 1,61г (0,01 моль) мета-трифторметиланіліну і кип'ятять зі зворотнім холодильником 8 годин. Охолоджують, розбавляють холодною водою і підкислюють розведеною HCl (1:1) до pH 4-5. Осад 3-трифторметиланіліду 1д відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Кристалізують з ДМФА.

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики заявлених варіантів
анілідів 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °C	Вирахувано, %			Знайдено, %			Вихід, %
			C	H	N	C	H	N	
1a	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	280-282	73,37	5,07	10,07	73,46	5,13	10,15	82
1б	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂	299-301	74,49	5,92	9,14	74,57	5,84	9,06	72
1в	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	228-230	70,12	5,23	9,09	70,20	5,31	9,16	70
1г	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	264-266	70,12	5,23	9,09	70,18	5,27	9,13	85
1д	C ₁₈ H ₁₃ N ₂ O ₂	277-279	62,43	3,78	8,09	62,35	3,70	8,02	78

Таблиця 3

Спектри ЯМР ¹H варіантів заявлених сполук*

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м. д. (J, Гц)				
	NH (1H, c)	NH-Ar (1H, c)	H аром., м	4-CH ₃ (3H, c)	Інші функціональні групи
1a	11.96	10.38	7.85-7.04 (9H)	2.42	-
1б	11.91	9.88	7.86-7.03 (7H)	2.44	2.26 (3H, c, CH ₃); 2.17 (3H, c, CH ₃)
1в	11.96	9.99	8.21-6.93 (8H)	2.52	3.79 (3H, c, 2'-OCH ₃)
1г	11.94	10.22	7.84-6.87 (8H)	2.41	3.71 (3H, c, 4'-OCH ₃)
1д	12.04	10.76	8.22-7.18 (8H)	2.43	-

* Спектри ЯМР ¹H варіантів заявлених сполук зареєстровані на приладі Varian Mercury-VX-200 (200МГц) в розчині DMSO-d₆, внутрішній стандарт TMS.

Приклад 6. Токсичність анілідів 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти 1a-д визначали на інтактних білих мишах вагою 18-22г по 6 тварин в серії з кожною дозою. Досліджувані речовини вводили у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80, перорально (при високих дозах за 2-3 прийоми з інтервалом 10 хвилин). Кількість тварин, що вижили, реєстрували кожні 24 години протягом 14 діб. Середньосмертельні дози (LD₅₀) розраховували за методом Сг. Karber [2]. Наведені в табл. 4 дані свідчать про те, що всі заявлені речовини за класифікацією К.К. Сидорова [3] є практично нетоксичними, тоді як гіпотіазид значно поступається їм за цим показником, оскільки за даними літератури [4] його середньосмертельна доза для мишей перорально складає всього лише 1175мг/кг.

Приклад 7. Діуретична активність заявлених анілідів 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбо-

нової кислоти (1a-д) вивчалась на білих щурах вагою 180-200г за відомою методикою [2] паралельно та в порівнянні з гіпотіазидом. Всі піддослідні тварини отримували через шлуночковий зонд водне навантаження з розрахунку 50мл/кг. Контрольна група тварин отримували тільки аналогічну кількість води з твіном-80. Досліджувані сполуки 1a-е вводили перорально в дозі 40мг/кг (ефективна доза гіпотіазиду) у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Після цього піддослідні тварини поміщались в "обмінні клітки". Показником інтенсивності сечовиділення служила кількість сечі, виділена тваринами за 5 годин. Дані експерименту, представлені в таблиці 4, дозволяють зробити висновок, що заявлені сполуки за ступенем діуретичної дії суттєво перевищують препарат порівняння гіпотіазид.

Таблиця 4

Токсичність та діуретична активність заявлених сполук в порівнянні з гіпотіазидом

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг	Діурез за 5 годин, мл	Діуретична активність, %
1a	5250	8,3 ± 0,35	180
1б	5200	8,7 ± 0,26	189
1в	5230	8,9 ± 0,31	195
1г	5310	9,1 ± 0,28	198
1д	5020	8,1 ± 0,24	176
Гіпотіазид	1175	7,2 ± 0,20	157
Контроль	-	4,6 ± 0,33	100

Таким чином, заявлено аніліди 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, які виявляють діуретичну активність. Всі заявлені сполуки є практично нетоксичними та суттєво перевищують за діуретичною активністю препарат порівняння гіпотіазид. Всі сполуки одержуються з доступних реагентів та за простими методиками, які можуть бути здійснені в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств або лабораторій з використанням стандартного обладнання.

Заявлені сполуки можуть бути використані як лікарські субстанції при створенні засобів діуретичної дії у різних лікарських формах.

Джерела інформації:

1. М.Д. Машковский / Лекарственные средства. - М.: 000 Новая Волна: издатель С.Б. Дивов, 2002. - Том 1. - С. 476.
2. Л.Н. Сернов, В.В Гацура / Элементы экспериментальной фармакологии. - М.: Медицина, 2000. - С. 117.
3. К.К Сидоров / О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. - М.: Медицина, 1973. - Вып. 13. - С.50.
4. A. Kleemann, J. Engel / Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications. - Multimedia Viewer, Version 2.00, Georg Thime Verlag, Stuttgart, 2001.