



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86286** (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) **N-R-АМІДИ 1-ГІДРОКСИ-3-ОКСО-5,6-ДИГІДРО-3Н-ПІРОЛО-[3,2,1-ij]-ХІНОЛІН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКІ ВІДНОСЯТЬСЯ ДО ДІУРЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ**

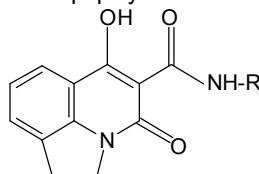
1

(21) а200708242
(22) 19.07.2007
(24) 10.04.2009
(46) 10.04.2009, Бюл.№ 7, 2009 р.
(72) УКРАЇНЕЦЬ ІГОР ВАСИЛЬОВИЧ, UA, БЕРЕЗНЯКОВА НАТАЛЯ ЛЕОНІДІВНА, UA, МОСПАНОВА ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА, UA, НАБОКА ОЛЬГА ІВАНІВНА, UA
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, 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
UA 70944; 15.11.2004
RU 2 269 517 C2; 10.07.2004

2

Машковский М. Д. Лекарственные средства.-М.: ООО Новая волна: издатель С.Б. Дивов, 2002.-Том 1.-С.476.

(57) N-R-аміди 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-ij]-хінолін-2-карбонОВОЇ кислоти загальної формули:



де R = циклопентил або 4-метоксибензил, або 2-метоксифеніл, або 3-метоксифеніл, або 3-хлорфеніл, або 2-сульфамойл, які виявляють діуретичну активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема, похідних хінолін-карбонОВОЇ кислоти, а саме N-R-амідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-ij]-хінолін-2-карбонОВОЇ кислоти, які виявляють діуретичну активність.

Діуретики широко використовуються в медицині для лікування 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.

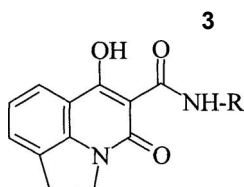
Завданням даного винаходу є одержання N-R-амідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-ij]-хінолін-2-карбонОВОЇ кислоти з високою діуретичною активністю та низькою токсичністю.

Завдання винаходу вирішується шляхом одержання N-R-амідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-ij]-хінолін-2-карбонОВОЇ кислоти загальної формули I:

(13) **C2**

(11) **86286**

(19) **UA**



де R=циклопентил (Ia); 4-метоксibenзил (Iб); 2-

86286

4

метоксифеніл (Iв); 3-метоксифеніл (Iг); 3-хлорфеніл (Iд) або 2-сульфамойл (Iе), які виявляють діуретичну активність.

(I), У відповідності з винаходом заявлено 6 індивідуальних хімічних сполук, представлених у таблиці 1.

Таблиця 1

Варіанти заявлених сполук

Варіант	R	Заявлена сполука
1а	циклопентил	Циклопентиламід 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти
1б	4-метоксibenзил	4-Метоксibenзиламід 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти
1в	2-метоксифеніл	2-Метоксифеніламід 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти
1г	3-метоксифеніл	3-Метоксифеніламід 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти
1д	3-хлорфеніл	3-Хлорфеніламід 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти
1е	2-сульфамойл	2-Сульфамойламід 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти

Заявлені сполуки синтезують взаємодією етилового ефіру 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти з відповідними амінами, які забезпечують одержання заявлених структур Iа-Iе, 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 циклопентиламіду 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (Iа). До розчину 2,59г (0,01моль) етилового ефіру 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти в 15мл етилового спирту додають 1,1мл (0,011моль) циклопентиламіну і кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 4 годин. Охолоджують, розбавляють реакційну суміш водою, після чого підкислюють розведеною (1:1) HCl до рН 4,5-5. Осад аміду Iа відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Кристалізують з етилового спирту.

Приклад 2. Одержання 4-метоксibenзиламіду 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (Iб). До розчину 2,59г (0,01моль) етилового ефіру 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти в 15мл етилового спирту додають 1,44мл (0,011моль) 4-метоксibenзиламіну і кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 4 годин. Охолоджують, розбавляють реакційну суміш водою, після чого підкислюють розведеною (1:1) HCl до рН 4,5-5. Осад аміду Iб відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Кристалізують з етилового спирту.

Приклад 3. 2-Метоксифеніламід 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (Iв). Суміш 2,59г (0,01моль) етилового ефіру 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти та 1,58мл (0,014моль) орто-анізидину в 50мл бромбензолу кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 36 годин. Розчинник відганяють під пониженим тиском. Залишок кристалізують з ДМФА.

Приклад 4. 3-Метоксифеніламід 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (Iг). Суміш 2,59г (0,01моль) етилового ефіру 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти та 1,57мл (0,014моль) мета-анізидину в 50мл бромбензолу кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 36 годин. Розчинник відганяють під пониженим тиском. Залишок кристалізують з ДМФА.

Приклад 5. 3-Хлорфеніламід 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (Iд). Суміш 2,59г (0,01моль) етилового ефіру 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти та 1,48мл (0,014моль) мета-хлораніліну в 50мл бромбензолу кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 36 годин. Розчинник відганяють під пониженим тиском. Залишок кристалізують з ДМФА.

Приклад 6. 2-Сульфамойлфеніламід 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (Iе). Суміш 2,59г (0,01моль) етилового ефіру 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти та 2,41г (0,014моль) 2-сульфамойланіліну в 50мл бромбензолу кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 36 годин. Розчинник відганяють під пониженим тиском. Залишок кристалізують з водного ДМФА.

Фізико-хімічні характеристики заявлених варіантів N-R-амідів
1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло-[3,2,1-ij]-хінолін-2-карбонової кислоти

Сполука	Емпірична формула	Т.пл, °C	Вирахувано, %			Знайдено, %			Вихід, %
			C	H	N	C	H	N	
Ia	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃	176-178	68,38	6,00	9,33	68,44	6,08	9,39	83
Iб	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	173-175	68,56	5,18	8,00	68,66	5,27	7,94	94
Iв	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	188-190	67,85	4,79	8,33	67,78	4,86	8,39	61
Iг	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	163-165	67,85	4,79	8,33	67,93	4,70	8,25	67
Id	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	169-171	63,44	3,85	8,22	63,40	3,88	8,17	69
Ie	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	257-259	56,10	3,92	10,90	56,02	3,81	10,83	58

Таблиця 3

Спектри ЯМР ¹H варіантів заявлених сполук*

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м. д. (J, Гц)							Амідний фрагмент
	1-OH (1H, c)	NH (1H, c)	Піроло-хінолінове ядро					
			H-9 (1H, д)	H-7 (1H, д)	H-8 (1H, т)	CH ₂ -5 (2H, т)	CH ₂ -6 (2H, т)	
Ia	17,29	10,29, д (J=7,1)	7,67 (J=7,9)	7,41 (J=7,1)	7,13 (J=8,2)	4,30 (J=7,9)	3,41 (J=8,0)	4,34 (1H, м, CH); 2,04-1,40 (8H, м, (CH ₂) ₄ циклопента- ну)
Iб	17,08	10.57, т (J=5,5)	7,70 (J=7,8)	7,44 (J=7,0)	7,15 (J=7,7)	4,32 (J=8,2)	3,41 (J=8,0)	7,26 (2H, д, J= 8,9, H-2',6'); 6.84 (2H, д, J=8,9, H-3',5'); 4,53 (2H, д, J=6,1, NCH ₂); 3,78 (3H, c, OMe)
Iв	16,76	12,59	7,72 (J=8,1)	7,40 (J=7,1)	7,13 (J=7,6)	4,38 (J=8,0)	3,43 (J=8,0)	8,40 (1H, д, J= 8,3, H-6'); 7,03 (1H, т, J=7,9, H-4'); 6,94- 6,88 (2H, м, H-3',5'); 3,99 (3H, c, OMe)
Iг	16,44	12,63	7,71 (J=7,9)	7,54 (J=6,9)	7,22 (J=7,9)	4,36 (J=7,9)	3,42 (J=7,9)	7,31 (1H, c, H-2'); 7,27 (1H, т, J=8,5, H- 5'); 7,13 (1H, д, J=7,9, H-6'); 6,71 (1H, д, J=7,9, H-4'); 3,80 (3H, c, OMe)
Iд	16,03	12,74	7,71 (J=8,0)	7,59 (J=7,1)	7,27 (J=7,9)	4,38 (J=8,1)	3,44 (J=8,0)	7,81 (1H, c, H-2'); 7,47 (1H, д, J=7,9, H-6'); 7,38 (1H, т, J=8,0, H-5'); 7,19 (1H, д, J=7,9, H-4')
Ie	16,34	12,59	7,73 (J=7,9)	7,52 (J=7,2)	7,32 (J=7,6)	4,42 (J=8,0)	3,46 (J=8,0)	8,11 (1H, д, J=8,1, H- 6'); 7,95 (1H, д.д, J=8,1 и 1,8, H-3'); 7,58 (1H, т.д, J=7,6 и 1,7, H-4'); 7,21 (3H, м, H-5' + SO ₂ NH ₂)

* Спектри ЯМР ¹H варіантів заявлених сполук зареєстровані на приладі Bruker WM-360 (360МГц) в розчині DMSO-d₆, внутрішній стандарт TMC

Приклад 7. Токсичність N-R-амідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло-[3,2,1-ij]-хінолін-2-карбонової кислоти Ia-e 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 тва-

рин, 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 8. Діуретична активність заявлених N-R-амідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-і,j]-хінолін-2-карбонової кислоти (Ia-e) вивчалась на білих щурах вагою 180-200г за відомою методикою [2] паралельно та в порівнянні з гіпотіазидом. Всі піддослідні тварини отримували через шлунковий зонд водне навантаження з розрахунку 50мл/кг. Контрольна група тварин отримували тільки аналогічну кількість води з твіном-80. Дослі-

джувані сполуки Ia-e 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, %
Ia	5230	6,1±0,22	184
Iб	5145	6,8±0,29	207
Iв	5280	6,4±0,25	194
Iг	5220	6,6±0,24	200
Id	5170	6,5±0,30	197
Ie	5050	6,3±0,28	191
Гіпотіазид	1175	5,3±0,32	161
Контроль	-	3,3±0,21	100

Таким чином, заявлено N-R-аміди 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-і,j]-хінолін-2-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.: ООО 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.