



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 97750

(13) C2

(51) МПК

C07D 215/22 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2010 15452

(22) Дата подання заявки: 21.12.2010

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 12.03.2012(41) Публікація відомостей
про заяву: 25.05.2011, Бюл.№ 10(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 12.03.2012, Бюл.№ 5

(72) Винахідник(и):

Українець Ігор Васильович (UA),
Шемчук Олексій Леонідович (UA),
Голік Миколай Юрійович (UA),
Набока Ольга Іванівна (UA),
Вороніна Юлія Василівна (UA)

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,вул.Пушкінська, 53, м.Харків, 61002, Україна
(UA)(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

UA 86286 C2; 10.04.2009, 4 стор

UA 70944 C2; 15.11.2004, 16 стор

UA 64791 C2; 15.03.2004, 15 стор

UA 73748 C2; 15.09.2005, 18 стор

WO 2007/014885 A1, 08.02.2007, 107 стор

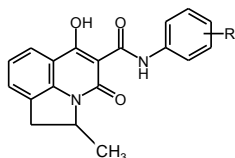
Машковский М.Д. Лекарственные средства.

- Минск: Беларусь, 1988. - Том 1. - с. 419-
422(54) АНІЛІДИ 1-ГІДРОКСИ-5-МЕТИЛ-3-ОКСО-5,6-ДИГІДРО-3Н-ПІРОЛО[3,2,1-ij]ХІНОЛІН-2-КАРБОНОВОЇ
КИСЛОТИ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема похідних хінолінкарбонових кислот, а саме анілідів 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти, які виявляють діуретичну активність. Завданням даного винаходу є синтез індивідуальних хімічних сполук з високою діуретичною дією та низькою токсичністю.

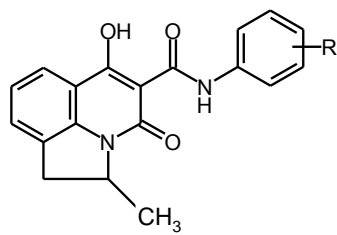
Завдання винаходу вирішується шляхом одержання анілідів 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти загальної формули:



де R = 4-F або 3-Br, або 4-OMe, або 2,5-Me₂, або 3-COOH, або 4-COOH, або 4-COOMe, або 4-COOEt,

які виявляють діуретичну активність.

UA 97750 C2



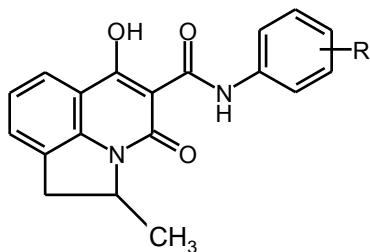
Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема похідних хінолінкарбонових кислот, а саме анілідів 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-і]хінолін-2-карбонової кислоти, які виявляють діуретичну активність.

Діуретики цілком заслужено належать до життєво важливих лікарських засобів. Уже багато років препарати цієї фармакологічної групи традиційно застосовують при гострих отруєннях, нирковій чи серцевій недостатності, а також при набряках легень та головного мозку (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2009. - С. 498-514). За останні роки перелік показань до клінічного використання діуретичних засобів значно розширився і тепер їх все частіше з успіхом застосовують в областях, на перший погляд, мало пов'язаних з необхідністю посиленого сечовиділення - онкології (Aizawa S., .Ookawa K., Kudo T. et al. // Cancer Sci. - 2003. - Vol. 94, № 10. - P. 886-393), трансплантології (Fernandez-Fresnedo G., Gago-Fraile M., Gomez-Alamillo C. et al. // Transplant. Proc. - 2010. - Vol. 42, № 8. - P. 2908-2909), а також при лікуванні муковісцидозу (Faurisson F., Dessanges J.F., Grimfeld A. et al. // Respiration. - 1995. - Vol. 62, Suppl. 1. - P. 13-18), епілепсії (Margineanu D.G., Klitgaard H. // Epilepsy Res. - 2006. - Vol. 69, № 2. - P. 93-99) та інших захворювань людини. Зважаючи на те, що потреба в діуретиках з боку практичної медицини постійно зростає, пошук нових речовин з цим видом фармакологічної дії та створення на їх основі лікарських засобів, які б відповідали сучасним вимогам до ефективності та безпечності, залишається актуальною задачею медичної хімії.

Аналогом заявлених сполук за дією є широко відомий в медицині препарат гіпотіазид (гідрохлортіазид), який завдяки своїм вираженим сечогінним властивостям належить до особливо цінних та перевірених часом діуретиків (Машковский М. Д. Лекарственные средства. - М.: РИА "Новая волна": издатель Умеренков, 2009. - С. 499). Разом з певними позитивними якостями цей препарат, на жаль, виявляє ряд суттєвих побічних ефектів, які значно обмежують його практичне застосування. Основні з них - досить висока токсичність та необхідність для досягнення ефекту приймати значні дози препарату, які є причиною різноманітних негативних станів і, як наслідок, цілого ряду обмежень у застосуванні.

В основу винаходу поставлено задачу одержати нові індивідуальні хімічні сполуки з більш високою діуретичною дією та низькою токсичністю.

Задача винаходу вирішується шляхом одержання анілідів 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-і]хінолін-2-карбонової кислоти загальної формули (1):



, (1)

де R = 4-F (1а) або 3-Br (1б), або 4-OMe (1в), або 2,5-Me₂ (1г), або 3-COOH (1д), або 4-COOH (1е), або 4-COOMe (1ж), або 4-COOEt (1з)

які виявляють діуретичну активність.

У відповідності з винаходом заявлено 8 індивідуальних хімічних сполук, представлених у таблиці 1.

Заявлені сполуки синтезують взаємодією етилового естеру 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-і]хінолін-2-карбонової кислоти з відповідними ароматичними амінами, які забезпечують одержання заявлених структур 1а-1з, при температурі 140 °С в присутності невеликої кількості ДМФА або іншого висококиплячого інертного органічного розчинника з подальшим відокремленням утвореного осаду.

Таблиця 1

Варіанти заявлених сполук

Варіант	R	Заявлена сполука
1а	4-F	4-фторанілід 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти
1б	3-Br	3-броманілід 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти
1в	4-OMe	4-метоксіанілід 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти
1г	2,5-Me ₂	2,5-диметиланілід 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти
1д	3-COOH	3-карбоксіанілід 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти
1е	4-COOH	4-карбоксіанілід 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти
1ж	4-COOMe	4-метоксікарбоніланілід 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти
1з	4-COOEt	4-етоксікарбоніланілід 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти

Винахід ілюструються наведеними нижче прикладами.

5 Приклад 1. Одержання 4-фтораніліду 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти (1а). Суміш 2,73 г (0,01 моль) етилового естеру 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти, 1,11 г (0,01 моль) 4-фтораніліну та 1 мл ДМФА (можна використовувати ксилол, бромбензол або інший висококиплячий інертний органічний розчинник) витримують на металічній бані при 140 °С протягом 5 хвилин. Охолоджують, додають 20 мл етилового спирту і ретельно перемішують. 10 Осад аміду 1а відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід 3,04 г (90 %). Кристалізують з суміші ДМФА та етилового спирту. Т. пл. 143-145 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 16,45 (1H, с, OH); 12,64 (1H, с, NH); 7,72 (1H, д, J = 8,0, H-9); 7,64 (2H, т. д, J = 7,4 і 1,9, H-3',5'); 7,59 (1H, д, J = 7,3, H-7); 7,27 (1H, т, J = 7,5, H-8); 7,19 (2H, д, J = 7,6, H-2',6'); 4,98 (1H, м, CH-Me); 3,64 (1H, д. д, J = 17,3 і 9,4, NCHCH-cis); 2,98 (1H, д. д, J = 17,3 і 3,3, NCHCH-trans); 1,50 (3H, д, J = 6,4, Me). Знайдено, %: C 67,34; H 4,53; N 8,38. C₉H₁₅FN₂O₃. Вирахувано, %: C 67,45; H 4,47; N 8,28.

20 Приклад 2. Одержання 3-броманіліду 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти (1б). Суміш 2,73 г (0,01 моль) етилового естеру 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти, 1,72 г (0,01 моль) 3-броманіліну та 1 мл ДМФА витримують на металічній бані при 140 °С протягом 5 хвилин. Охолоджують, додають 20 мл етилового спирту і ретельно перемішують. Осад аміду 1б відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід 3,51 г (88 %). Кристалізують з суміші ДМФА та етилового спирту. Т. пл. 188-190 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 16,09 (1H, с, OH); 12,73 (1H, с, NH); 7,96 (1H, с, H-2'); 7,68 (1H, д, J = 8,1, H-9); 7,55 (1H, д, J = 7,4, H-7); 7,48 (1H, д, J = 7,8, H-6'); 7,32 (2H, м, H-4',5'); 7,23 (1H, т, J = 7,6, H-8); 4,95 (1H, м, CH-Me); 3,61 (1H, д. д, J = 17,3 і 9,4, NCHCH-cis); 2,96 (1H, д. д, J = 17,3 і 3,3, NCHCH-trans); 1,50 (3H, д, J = 6,4, Me). Знайдено, %: C 57,24; H 3,90; N 7,12. C₁₉H₁₅B₂N₂O₃. Вирахувано, %: C 57,16; H 3,79; N 7,02.

30 Приклад 3. Одержання 4-метоксіаніліду 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти (1в). Суміш 2,73 г (0,01 моль) етилового естеру 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти, 1,23 г (0,01 моль) 4-метоксіаніліну та 1 мл ДМФА витримують на металічній бані при 140 °С протягом 5 хвилин. Охолоджують, додають 20 мл етилового спирту і ретельно перемішують. Осад аміду 1в відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід 3,22 г (92 %). 35 Кристалізують з суміші ДМФА та етилового спирту. Т. пл. 163-165 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 16,70 (1H, с, OH); 12,49 (1H, с, NH); 7,70 (1H, д, J = 8,2, H-9); 7,58 (1H, д, J = 7,0, H-7); 7,50 (2H, д, J = 8,9, H-2',6'); 7,25 (1H, т, J = 7,6, H-8); 6,94 (2H, д, J = 8,9, H-3',5'); 4,96 (1H, м, CH-Me); 3,74 (3H, с, OMe); 3,62 (1H, д. д, J = 17,1 і 9,4, NCHCH-cis); 2,97 (1H, д. д, J = 17,1 і 3,3, NCHCH-

trans); 1,50 (3H, д, J = 6,4, Me). Знайдено, %: C 68,47; H 5,23; N 8,07. C₂₀H₁₈N₂O₄. Вираховано, %: C 68,56; H 5,18; N 8,00.

Приклад 4. Одержання 2,5-диметиланіліду 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти (1г). Суміш 2,73 г (0,01 моль) етилового естеру 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти, 1,21 г (0,01 моль) 2,5-диметиланіліну та 1 мл ДМФА витримують на металічній бані при 140 °C протягом 5 хвилин. Охолоджують, додають 20 мл етилового спирту і ретельно перемішують. Осад аміду 1г відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід 2,89 г (83 %). Кристалізують з суміші ДМФА та етилового спирту. Т. пл. 168-170 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 16,65 (1H, с, OH); 12,44 (1H, с, NH); 7,88 (1H, с, H-6''); 7,69 (1H, д, J = 8,0, H-9); 7,56 (1H, д, J = 7,1, H-7); 7,24 (1H, т, J = 7,5, H-8); 7,13 (1H, д, J = 7,7, H-4''); 6,87 (1H, д, J = 7,4, H-3''); 4,96 (1H, м, CH-Me); 3,60 (1H, д, д, J = 17,0 і 9,3, NCHCH-cis); 2,96 (1H, д, д, J = 17,0 і 3,4, NCHCH-trans); 2,27 (3H, с, Ar-Me); 2,57 (3H, с, Ar-Me); 1,48 (3H, д, J = 6,2, Me, %: C 72,52; H 5,86; N 8,17. C₂₁H₂₀N₂O₃. Вираховано, %: C 72,40; H 5,79; N). Знайдено 8,04.

Приклад 5. Одержання 3-карбоксаніліду 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти (1д). Суміш 2,73 г (0,01 моль) етилового естеру 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти, 1,37 г (0,01 моль) 3-карбоксаніліну та 1 мл ДМФА витримують на металічній бані при 140 °C протягом 5 хвилин. Охолоджують, додають 20 мл етилового спирту і ретельно перемішують. Осад аміду 1д відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід 2,95 г (81 %). Кристалізують з суміші ДМФА та етилового спирту. Т. пл. 297-299 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 16,26 (1H, с, OH); 13,05 (1H, уш. с, COOH); 12,79 (1H, с, NH); 8,25 (1H, с, H-2''); 7,73 (3H, м, H-9,4',6''); 7,56 (1H, д, J = 7,2, H-7); 7,48 (1H, т, J = 7,8, H-5''); 7,25 (1H, т, J = 7,5, H-8); 4,96 (1H, м, CH-Me); 3,62 (1H, д, д, J = 17,1 і 9,3, NCHCH-cis); 2,97 (1H, д, д, J = 17,1 і 3,3, NCHCH-trans); 1,51 (3H, д, J = 6,4, Me). Знайдено, %: C 66,05; H 4,51; N 7,80. C₂₀H₁₆N₂O₅. Вираховано, %: C 65,93; H 4,43; N 7,69.

Приклад 6. Одержання 4-карбоксаніліду 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти (1е). Суміш 2,73 г (0,01 моль) етилового естеру 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти, 1,37 г (0,01 моль) 4-карбоксаніліну та 1 мл ДМФА витримують на металічній бані при 140 °C протягом 5 хвилин. Охолоджують, додають 20 мл етилового спирту і ретельно перемішують. Осад аміду 1е відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід 2,91 г (80 %). Кристалізують з суміші ДМФА та етилового спирту. Т. пл. 332-334 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 16,15 (1H, с, OH); 12,91 (1H, с, NH); 12,84 (1H, уш. с, COOH); 7,91 (2H, д, J = 8,7, H-2',6''); 7,72 (2H, д, J = 8,7, H-3',5''); 7,66 (1H, д, J = 7,9, H-9); 7,55 (1H, д, J = 7,3, H-7); 7,24 (1H, т, J = 7,6, H-8); 4,95 (1H, м, CH-Me); 3,60 (1H, д, д, J = 17,0 і 9,4, NCHCH-cis); 2,96 (1H, д, д, J = 17,0 і 3,4, NCHCH-trans); 1,49 (3H, д, J = 6,4, Me). Знайдено, %: C 66,07; H 4,50; N 7,76. C₂₀H₁₆N₂O₅. Вираховано, %: C 65,93; H 4,43; N 7,69.

Приклад 7. Одержання 4-метоксикарбоніланіліду 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти (1ж). Суміш 2,73 г (0,01 моль) етилового естеру 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти, 1,51 г (0,01 моль) 4-метоксикарбоніланіліну та 1 мл ДМФА витримують на металічній бані при 140 °C протягом 5 хвилин. Охолоджують, додають 20 мл етилового спирту і ретельно перемішують. Осад аміду 1ж відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід 3,17 г (84 %). Кристалізують з суміші ДМФА та етилового спирту. Т. пл. 203-205 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 16,11 (1H, с, OH); 12,95 (1H, с, NH); 7,95 (2H, д, J = 8,7, H-2',6''); 7,73 (3H, м, H-9,3',5''); 7,59 (1H, д, J = 7,4, H-7); 7,27 (1H, т, J = 7,6, H-8); 4,99 (1H, м, CH-Me); 3,82 (3H, с, COOMe); 3,64 (1H, д, д, J = 17,2 і 9,3, NCHCH-cis); 2,98 (1H, д, д, J = 17,2 і 3,4, NCHCH-trans); 1,52 (3H, д, J = 6,4, Me). Знайдено, %: C 66,53; H 4,65; N 7,34. C₂₁H₁₈N₂O₅. Вираховано, %: C 66,66; H 4,79; N 7,40.

Приклад 8. Одержання 4-етоксикарбоніланіліду 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти (1з). Суміш 2,73 г (0,01 моль) етилового естеру 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти, 1,65 г (0,01 моль) анестезину та 1 мл ДМФА витримують на металічній бані при 140 °C протягом 5 хвилин. Охолоджують, додають 20 мл етилового спирту і ретельно перемішують. Осад аміду 1з відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід 3,33 г (85 %). Кристалізують з суміші ДМФА та етилового спирту. Т. пл. 189-191 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч. (J, Гц): 16,09 (1H, с, OH); 12,92 (1H, с, NH); 7,89 (2H, д, J = 8,6, H-2',6''); 7,69 (3H, м, H-9,3',5''); 7,55 (1H, д, J = 7,3, H-7); 7,23 (1H, т, J = 7,7, H-8); 4,95 (1H, м, CH-Me); 4,25 (2H, к, J = 7,2, COOCH₂); 3,60 (1H, д, д, J = 17,3 і 9,2, NCHCH-cis); 2,96 (1H, д, д, J = 17,3 і 3,3, NCHCH-trans); 1,50 (3H, д, J

= 6,3, Me); 1,29 (3H, t, J = 7,2, COOCH₂Me). Знайдено, %: C 67,26; H 5,03; N 7,21. C₂₂H₂₀N₂O₅. Вирахувано, %: C 67,34; H 5,14; N 7,14.

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

Приклад 9. Гостру токсичність анілідів 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти 1а-з визначали на інтактних білих мишах вагою 18-22 г 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 Кербера (Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М.: ППП "Типография "Наука". - 2000. - С. 318). Наведені в табл. 2 дані свідчать про те, що всі заявлені речовини за класифікацією К.К. Сидорова (Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // В кн. Токсикология новых промышленных химических веществ. - М.: Медицина, 1973. - Вып. 13. - С. 50) є щонайменше малотоксичними. Гіпотіазид значно поступається їм за цим показником, оскільки за даними літератури (Kleemann A., Engel J. / Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications. - Multimedia Viewer, Version 2.00. - Stuttgart: Georg Thime Verlag, 2001) його середньосмертельна доза для мишей перорально складає всього лише 1175 мг/кг.

Приклад 10. Діуретична активність заявлених анілідів 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти 1а-з вивчалась на білих безпородних щурах вагою 180-200 г за стандартною методикою (Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М.: ППП "Типография "Наука". - 2000. - С. 117) паралельно та в порівнянні з гіпотіазидом. Всі піддослідні тварини отримували через шлунковий зонд водне навантаження з розрахунку 25 мл/кг. Контрольна група тварин отримували тільки аналогічну кількість води з твіном-80. Досліджувані сполуки 1а-з вводили перорально в дозі 10 мг/кг, а гіпотіазид - у його ефективній дозі (40 мг/кг) 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 4 години (Табл. 2).

Таблиця 2

Токсичність та діуретична активність заявлених сполук в порівнянні з гіпотіазидом

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг	Діурез за 4 години, мл	Діуретична активність, %
1а	>4000	4,33 ± 0,36	205
1б	>4000	3,86 ± 0,31	183
1в	>4000	3,54 ± 0,30	168
1г	>4000	4,22 ± 0,36	200
1д	>4000	4,11 ± 0,32	195
1е	>4000	4,43 ± 0,35	210
1ж	>4000	4,43 ± 0,42	210
1з	>4000	3,52 ± 0,31	167
Гіпотіазид	1175	3,35 ± 0,33	159
Контроль	-	2,11 ± 0,30	100

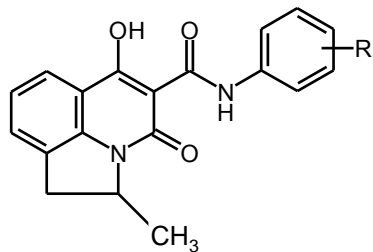
Представлені в табл. 2 експериментальні дані дозволяють зробити висновок, що всі заявлені сполуки за діуретичною дією помітно перевищують препарат порівняння гіпотіазид, причому в 4 рази менших дозах і при значно нижчій токсичності.

Таким чином, заявлено аніліди 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти, які в 4 рази менших дозах перевищують за діуретичною активністю гіпотіазид і при цьому виявляють більше ніж в тричі нижчу токсичність. Всі сполуки синтезуються з доступних реагентів та за простими методиками, які можуть бути здійснені в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств або лабораторій з використанням стандартного обладнання.

Аніліди 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти можуть бути використані як лікарські субстанції при створенні засобів діуретичної дії у різних лікарських формах.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Аніліди 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-2-карбонової кислоти загальної формули:



5

де R = 4-F або 3-Br, або 4-OMe, або 2,5-Me₂, або 3-COOH, або 4-COOH, або 4-COOMe, або 4-COOEt, які виявляють діуретичну активність.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601