



УКРАЇНА

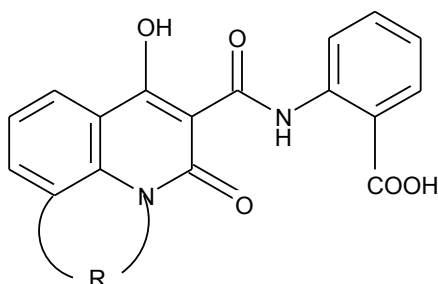
(19) **UA** (11) **101132** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 215/22** (2006.01)**A61K 31/47** (2006.01)**A61P 7/10** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2012 06445	(72) Винахідник(и): Українець Ігор Васильович (UA), Горохова Ольга Вікторівна (UA), Черненко Ігор Миколайович (UA)
(22) Дата подання заявки: 28.05.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.02.2013	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.08.2012, Бюл.№ 15	(73) Власник(и): Українець Ігор Васильович, МЖК Інтернаціоналіст, 40, к. 11, п/в Велика Данилівка, Харківський р-н, Харківська обл., 62442 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.02.2013, Бюл.№ 4	(74) Представник: Лерантович Єліна Томашівна, реєстр. №285
	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 86883 C2; 25.05.2009 UA 97750 C2; 12.03.2012 UA 86286 C2; 10.04.2009 Ukrainets, I. V.; Mospanova, E. V.; Bereznyakova, N. L.; Naboka, O. I. Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, NY, United States), 2007, vol. 43, № 12 р. 1532 – 1539 Машковский М.Д. Лекарственные средства.- Минск «Беларусь» 1988.- Том 1.-с.419-420

(54) 2-(ГІДРОКСИХІНОЛІНІЛКАРБОКСАМІДО)БЕНЗОЙНІ КИСЛОТИ, ЯКІ ВІЯВЛЯЮТЬ ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ**(57) Реферат:**

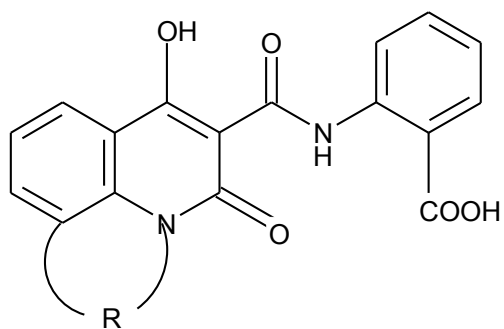
Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема амідованих похідних хінолінкарбонових кислот, а саме 2-(гідроксихінолінілкарбоксамідо)бензойних кислот, які виявляють діуретичну активність.

Завдяки винаходу в результаті одержані індивідуальні хімічні сполуки з більш високою діуретичною дією та низькою токсичністю, шляхом одержання 2-(гідроксихінолінілкарбоксамідо)бензойних кислот загальної формули:



UA 101132 C2

де R = -CH₂CH₂- або -CH₂CH(CH₃)-, або -CH₂CH₂CH₂-,
які виявляють діуретичну активність.



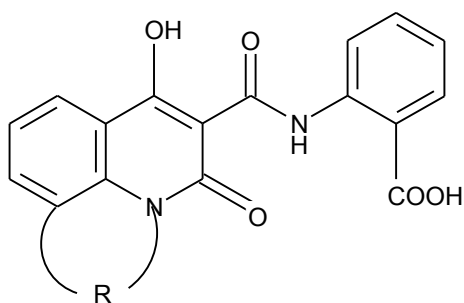
Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема амідованих похідних хінолін-карбонових кислот, а саме 2-(гідроксихінолінілкарбоксамідо)бензойних кислот, які виявляють діуретичну активність.

Діуретики є життєво важливими лікарськими засобами, оскільки вже багато років з успіхом застосовуються при різноманітних тяжких паталогічних станах: гострі отруєння, ниркова чи серцева недостатність, набряк легень чи головного мозку і т.д. (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2009. - С. 498-514). Перелік показань до клінічного використання діуретиків постійно розширюється (Украинец И.В., Березнякова Н.Л. Гетероциклические диуретики // Химия гетероцикл. соедин., 2012, № 1, С. 161-174). Разом з тим, за останні 30 років на світовому фармацевтичному ринку не з'явилося жодного нового препарату, який би заявлявся, перш за все, як діуретик, хоча потреба в таких ліках очевидна. З цієї причини пошук нових речовин з цим видом біологічного впливу на живий організм та створення на їх основі лікарських засобів, які б відповідали сучасним вимогам до ефективності та безпечності, залишається актуальною задачею фармацевтичної науки.

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). На жаль, цей препарат не позбавлений і суттєвих недоліків, що 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 2-(гідроксихінолінілкарбоксамідо)бензойних кислот загальної формули (1):



(1)

де R = -CH₂CH₂- (1a) або -CH₂CH(CH₃)- (1б), або -CH₂CH₂CH₂- (1в), які виявляють діуретичну активність.

У відповідності з винаходом заявлено 3 індивідуальні хімічні сполуки, представлені у таблиці 1.

Заявлені сполуки синтезують взаємодією етилових естерів відповідних хінолінкарбонових кислот з 2-карбоксаніліном, які забезпечують одержання заявлених структур 1а-1в, при температурі 130 °С в присутності невеликої кількості ксилолу з подальшим відокремленням утвореного осаду.

Таблица 1

Варианты заявленных сполук

Вариант	R	Заявлена сполука
1а	-CH ₂ CH ₂ -	2-(6-гідроксі-4-оксо-1,2-дигідро-4Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-5-ілкарбоксамідо)бензойна кислота
1б	-CH ₂ CH(CH ₃)-	2-(6-гідрокси-2-метил-4-оксо-1,2-дигідро-4Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-5-ілкарбоксамідо)бензойна кислота
1в	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	2-(7-гідроксі-5-оксо-2,3-дигідро-1Н, 5Н-піридо-[3,2,1-іj]-хінолін-6-ілкарбоксамідо)бензойна кислота

Винахід ілюструються наведеними нижче прикладами.

Приклад 1

Одержання 2-(6-гідрокси-4-оксо-1,2-дигідро-4Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-5-ілкарбоксамідо)бензойної кислоти (1а). Суміш 2,59 г (0,01 моль) етил 6-гідрокси-4-оксо-2,4-дигідро-1Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-5-карбоксилату, 1,37 г (0,01 моль) 2-амінобензойної кислоти та 3 мл ксилолу витримують на металічній бані при 130 °С протягом 30 хвилин. Реакційну масу охолоджують, додають 10 мл етилового спирту і ретельно перемішують. Осад кислоти 1а відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід 3,01 г (86 %). Кристалізують з суміші ДМФА та етилового спирту. Т. пл. 284-286 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., (J, Гц): 16,65 (1H, с, 6-OH); 13,55 (1H, уш. с, COOH); 13,28 (1H, с, NH); 8,19 (1H, д, J=8,1, H-6'); 7,91 (1H, д, J=8,1, H-3'); 7,69 (1H, д, J=8,1, H-7); 7,63-7,53 (2H, м, H-9,5'); 7,32-7,19 (2H, м, H-8,4'); 4,31 (2H, т, J=7,8, 2-CH₂); 3,37 (2H, т, J=7,8, 1-CH₂). Знайдено, %: C 65,22; H 4,12; N 7,91. C₁₉H₁₄N₂O₅. Вирахувано, %: C 65,14; H 4,03; N 8,00.

Приклад 2

Одержання 2-(6-гідрокси-2-метил-4-оксо-1,2-дигідро-4Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-5-ілкарбоксамідо)бензойної кислоти (1б). Суміш 2,73 г (0,01 моль) етил 6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-5-карбоксилату, 1,37 г (0,01 моль) 2-амінобензойної кислоти та 3 мл ксилолу витримують на металічній бані при 130 °С протягом 30 хвилин. Реакційну масу охолоджують, додають 10 мл етилового спирту і ретельно перемішують. Осад кислоти 1б відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід 2,91 г (80 %). Кристалізують з суміші ДМФА та етилового спирту. Т. пл. 232-234 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., (J, Гц): 16,60 (1H, с, 6-OH); 13,16 (1H, уш. с, COOH); 12,88 (1H, с, NH); 8,19 (1H, д, J=8,4, H-6'); 7,91 (1H, д, J=7,8, J=1,7, H-3'); 7,70 (1H, д, J=8,0, H-7); 7,64-7,53 (2H, м, H-9,5"); 7,31-7,18 (2H, м, H-8,4'); 4,95 (1H, м, CH-Me); 3,62 (1H, д, J=17,2 і 9,4, NCHCH-cis); 2,95 (1H, д, J=17,2 і 3,3, NCHCH-trans); 1,48 (3H, д, J=6,7, Me). Знайдено, %: C 66,02; H 4,55; N 7,62. C₂₀H₁₆N₂O₅. Вирахувано, %: C 65,93; H 4,43; N 7,69.

Приклад 3

Одержання 2-(7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1Н, 5Н-піридо-[3,2,1-іj]-хінолін-6-ілкарбоксамідо)бензойної кислоти (1в). Суміш 2,73 г (0,01 моль) етил 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1Н, 5Н-піридо[3,2,1-іj]хінолін-6-карбоксилату, 1,37 г (0,01 моль) 2-амінобензойної кислоти та 3 мл ксилолу витримують на металічній бані при 130 °С протягом 30 хвилин. Реакційну масу охолоджують, додають 10 мл етилового спирту і ретельно перемішують. Осад кислоти 1в відфільтровують, промивають холодним етиловим спиртом, сушать. Вихід 3,38 г (93 %). Кристалізують з суміші ДМФА та етилового спирту. Т. пл. 253-255 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д., (J, Гц): 16,51 (1H, с, 7-OH); 13,51 (1H, уш. с, COOH); 13,26 (1H, с, NH); 8,24 (1H, д, J=8,0, H-6'); 7,93 (2H, м, H-8,3'); 7,66-7,53 (2H, м, H-10,5'); 7,34-7,20 (2H, м, H-9,4'); 4,07 (2H, т, J=5,5, 3-CH₂); 2,95 (2H, т, J=5,7, 1-CH₂); 2,02 (2H, т, J=5,2, 2-CH₂). Знайдено, %: C 65,83; H 4,55; N 7,76. C₂₀H₁₆N₂O₅. Вирахувано, %: C 65,93; H 4,43; N 7,69.

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

Приклад 4

Гостру токсичність 2-(гідроксихінолінілкарбоксамідо)бензойних кислот 1а-в 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 5

Діуретична активність заявлених 2-(гідроксихінолінілкарбоксамідо)бензойних кислот 1а-в 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-в

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).

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 2-(гідроксигінолінілкарбоксамідо)бензойні 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.

Таблиця 2

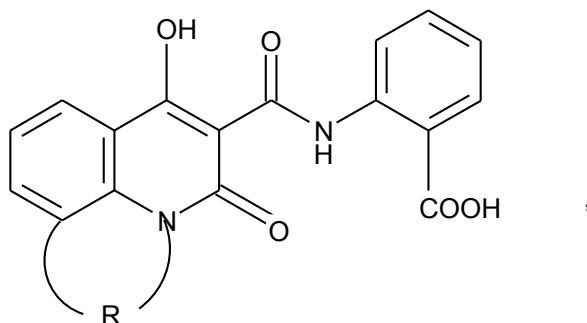
Токсичність та діуретична активність заявлених сполук в порівнянні з гіпотіазидом

Сполука	LD ₅₀ , мг/кг	Діурез за 4 години, мл	Діуретична активність, %
1а	>4000	7,38±0,41	216
1б	>4000	6,90±0,35	202
1в	>4000	6,63±0,32	194
Гіпотіазид	1175	5,23±0,35	153
Контроль	-	3,42±0,37	100

2-(Гідроксигінолінілкарбоксамідо)бензойні кислоти можуть бути використані як лікарські субстанції при створенні засобів діуретичної дії у різних лікарських формах.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

2-(Гідроксигінолінілкарбоксамідо)бензойні кислоти загальної формули:



де R = -CH₂CH₂- або -CH₂CH(CH₃)-, або -CH₂CH₂CH₂-, які виявляють діуретичну активність.

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

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