

ПОИСК НОВЫХ ДИУРЕТИКОВ СРЕДИ ГИДРОКСИ- И АЛКОКСИ-ЗАМЕЩЁННЫХ *N*-АРИЛ-7-ГИДРОКСИ-5-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-1*H*,5*H*-ПИРИДО[3,2,1-*ij*]ХИНОЛИН-6-КАРБОКСАМИДОВ

Украинец И.В., Сидоренко Л.В., Голик Н.Ю., Черненко И.Н.

Кафедра фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина.

Введение: В последнее время фармацевтическая индустрия испытывает серьёзный недостаток в принципиально новых лекарствах. Одной из причин создавшегося положения стал дефицит новых структур-лидеров, которые далее можно было бы успешно оптимизировать в терапевтически пригодные инновационные препараты.

Цель: Поиск новых высокоактивных диуретиков в ряду амидированных производных 7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоновой кислоты.

Материалы и методы: органический синтез, пиридо[3,2,1-*ij*]хинолины, спектроскопия ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ (РСА), стандартная методика изучения диуретической активности новых соединений.

Результаты: Разработан препаративный способ получения и осуществлен целенаправленный синтез серии новых гидрокси- и алкоксизамещённых в анилидном фрагменте молекулы *N*-арил-7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоксамидов. Их структурное отличие от описанных нами ранее и проявивших высокий мочегонный эффект анилидов 6-гидрокси-4-оксо-2,4-дигидро-1*H*-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-5-карбоновой кислоты состоит в наличии дополнительного метиленового звена в частично гидрированном азагетероцикле, аннелированном с хинолоновым ядром. Строение всех полученных веществ подтверждено элементарным анализом, спектрами ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрически, а на отдельных примерах – РСА. Их влияние на мочевыделительную функцию почек изучено на белых крысах в дозе 10 мг/кг перорально в сравнении с гидрохлортиазидом (40 мг/кг). По результатам проведенных экспериментов среди изученных нами соединений выявлены образцы, существенно превосходящие по уровню специфической активности гидрохлортиазид, причём в значительно более низкой дозе. Интересно, что при этом наблюдаются те же структурно-биологические закономерности, что и в случае пирроло[3,2,1-*ij*]хинолиновых аналогов, т.е. наиболее активным оказывается *пара*-метоксизамещённое производное.

Выводы: Для углубленных фармакологических испытаний в качестве нового перспективного диуретического средства рекомендован *N*-(4-метоксифенил)-7-гидрокси-5-оксо-2,3-дигидро-1*H*,5*H*-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-6-карбоксамид.