

УДК 547.298.1:547.831.9:615.254.1:615.276

СИНТЕЗ, ДІУРЕТИЧНА ТА ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ АРИЛАЛКІЛАМІДІВ 1-ГІДРОКСИ-3-ОКСО-5,6-ДИГІДРО-3Н-ПІРОЛО-[3,2,1-іj]-ХІНОЛІН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Н.Л.Березнякова, О.В.Моспанова, І.В.Українець, О.В.Горохова

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: uiv@kharkov.ua

Ключові слова: арилалкіламіди; 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти; діуретична дія; протизапальна активність

З метою визначення закономірностей зв'язку “структура — біологічна дія” здійснено синтез серії арилалкіламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти. Досліджені особливості спектрів ЯМР ¹H синтезованих сполук та результати вивчення їх діуретичної і протизапальної активності.

THE SYNTHESIS, DIURETIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF 1-HYDROXY-3-OXO-5,6-DI-HYDRO-3H-PYRROLO-[3,2,1-ij]-QUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID ARYLALKYL AMIDES

N.L.Bereznyakova, O.V.Mospanova, I.V.Ukrainets, O.V.Gorokhova

With the purpose of determination of regularities of the “structure — biological action” relationship the synthesis of 1-hydroxy-3-oxo-5,6-dihydro-3H-pyrrolo-[3,2,1-ij]-quinoline-2-carboxylic acid arylalkyl amides has been carried out. The peculiarities of the NMR spectra of the compounds synthesized and the results of studying their diuretic and anti-inflammatory activity have been discussed.

СИНТЕЗ, ДИУРЕТИЧЕСКАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АРИЛАЛКИЛАМИДОВ 1-ГИДРОКСИ-3-ОКСО-5,6-ДИГИДРО-3Н-ПИРРОЛО-[3,2,1-ij]-ХИНОЛИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

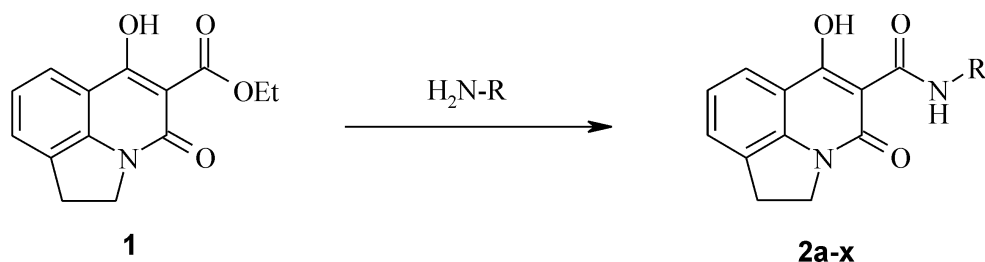
Н.Л.Березнякова, Е.В.Моспанова, И.В.Украинец, О.В.Горохова

С целью определения закономерностей связи “структура — биологическое действие” осуществлен синтез серии арилалкиламидов 1-гидрокси-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло-[3,2,1-іj]-хинолин-2-карбоновой кислоты. Исследованы особенности спектров ЯМР ¹H синтезированных соединений и результаты изучения их диуретической и противовоспалительной активности.

При вивченні біологічних властивостей алкіламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти відмічалось, що С(8)/N(1)-анелювання 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолінового ядра з дигідропірольним є сприятливим для посилення сечогінного ефекту структурним фактором [1]. З іншого боку накопичений нами до цього часу досвід по створенню потенційних діуретиків на основі 4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбоксамідів свідчить про те, що арилалкіламіди завжди виявляються більш активними, ніж звичайні алкіламіди [2, 3]. Звідси залучення в коло об'єктів дослідження саме арилалкіламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (2а-х) виглядає досить логічним та перспективним.

Синтез арилалкіламідів 2а-х здійснено звичайним амідуванням етилового ефіру 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (1) відповідними арилалкіламінами у киплячому етанолі за розробленою нами раніше методикою [1].

Для доведення хімічної будови всіх синтезованих сполук використані елементний аналіз (табл. 1) та спектроскопія ЯМР ¹H. Незважаючи на досить велику кількість протонів у структурі арилалкіламідів 2а-х, більшість з них має достатньо різні магнітні властивості, завдяки чому перекривання резонансних частот у спектрах ЯМР ¹H трапляються рідко, а віднесення сигналів, як правило, ускладнень не викликає (табл. 2). Вплив одержаних речовин на сечовидільну функцію нирок вивчали за стандартною методикою [4] на білих безпородних щурах вагою 180-200 г. Спочатку всі тварини через шлунковий зонд отримували водне навантаження з розрахунку 25 мл/кг. Досліджувани сполуки також вводили перорально у вигляді стабілізованої твіном-80 тонкої водної суспензії в дозі 25 мг/кг (ефективна доза препарату порівняння фуросеміду). Після цього тварин поміщали в “обмінні” клітки і через 2 години реєстрували діурез, оцінюючи його в порівнянні з прийнятим за 100% показником тварин контрольної групи. Наведені у табл. 3 результати проведених фарма-



2: а R = Bn; б R = 2-F-Bn; в R = 3-F-Bn; г R = 4-F-Bn; д R = 2-Cl-Bn; е R = 4-Cl-Bn;
 ж R = 4-Me-Bn; з R = 2-OMe-Bn; и R = 4-OMe-Bn; і R = 3,4-(OMe)₂-Bn; к R = піпероніл;
 л R = (±) 1-Ph-Et; м R = 2-Ph-Et; н R = 2-(4-Cl-Ph)-Et; о R = 2-(4-OMe-Ph)-Et;
 п R = 2-[3,4-(OMe)₂-Ph]-Et; р R = 3-Ph-Pr; с R = піколіл-2; т R = піколіл-3; у R = піколіл-4;
 ф R = фурфурил; х R = тетрагідрофурфурил

Схема

кологічних експериментів свідчать про те, що наше припущення щодо можливого посилення сечогінних властивостей у арилалкіламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (2а-х) порівняно з описаними раніше алкіламідами [1] дійсно виправдалось. При цьому помічені цікаві структурно-біологічні закономірності. Так, наприклад, бензиламід 2а виявляє помірну діуретичну дію, тоді як галогену-

вання його бензиламідного фрагменту супроводжується значним спадом активності (фторобензиламиди 2б-г) і навіть повною її втратою (хлоробензиламиди 2д,е). Негативно на біологічних властивостях позначається також і метилування, причому як ароматичного кільця (4-метилбензиламід 2ж), так і метиленової бензильної ланки (±1-фенілетиламід 2л). Невиправданим в усіх випадках без виключень можна визнати і віддалення ариль-

Таблиця 1

Характеристики арилалкіламідів
 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (2а-х)

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С	Знайдено, %			Вирахувано, %			Вихід, %
			С	Н	Н	С	Н	Н	
2а	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃	158-160	71,35	5,12	8,66	71,24	5,03	8,74	95
2б	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₃	179-181	67,37	4,56	8,20	67,45	4,47	8,28	86
2в	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₃	155-157	67,36	4,41	8,22	67,45	4,47	8,28	90
2г	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₃	192-194	67,50	4,40	8,36	67,45	4,47	8,28	93
2д	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	213-215	64,44	4,35	7,78	64,32	4,26	7,90	87
2е	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	224-226	64,39	4,34	7,80	64,32	4,26	7,90	91
2ж	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	207-209	71,98	5,57	8,31	71,84	5,43	8,38	92
2з	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	195-196	68,58	5,22	7,86	68,66	5,27	7,94	85
2и	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄	173-175	68,56	5,18	8,00	68,66	5,27	7,94	94
2і	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₅	166-168	66,43	5,40	7,27	66,31	5,30	7,36	88
2к	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₅	218-220	65,82	4,33	7,78	65,93	4,43	7,69	90
2л	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	154-156	71,95	5,36	8,47	71,84	5,43	8,38	83
2м	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃	135-137	71,88	5,40	8,35	71,84	5,43	8,38	89
2н	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	164-166	65,04	4,57	7,54	65,13	4,65	7,60	92
2о	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄	131-133	69,16	5,60	7,78	69,22	5,53	7,69	88
2п	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅	177-179	67,08	5,73	7,15	66,99	5,62	7,10	85
2р	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	138-140	72,47	5,85	8,00	72,40	5,79	8,04	87
2с	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	163-165	67,21	4,63	13,13	67,28	4,71	13,08	84
2т	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	196-198	67,17	4,60	13,18	67,28	4,71	13,08	86
2у	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	190-192	67,35	4,79	13,01	67,28	4,71	13,08	88
2ф	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	205-207	65,89	4,63	9,16	65,80	4,55	9,03	94
2х	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄	172-174	65,04	5,70	8,84	64,96	5,77	8,91	81

Таблиця 2

Спектри ЯМР ^1H арилалкіламідів
1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-ij]-хінолін-2-карбонової кислоти (2а-х)

Сполука	Хімічні зсуви, δ , м. д. (J, Гц)							
	1-OH (1H, c)	NH-R (1H, t)	піролохінолінове ядро					R
			H-9 (1H, d)	H-7 (1H, d)	H-8 (1H, t)	CH ₂ -5 (2H, t)	CH ₂ -6 (2H, t)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2а	17,00	10,67 (J = 5,1)	7,70 (J = 7,9)	7,44 (J = 7,2)	7,15 (J = 7,9)	4,32 (J = 8,0)	3,41 (J = 8,0)	7,37-7,29 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7,22 (1H, т, J = 6,8, H-4'); 4,61 (2H, д, J = 6,3, NCH ₂)
2б	16,84	10,69 (J = 5,8)	7,69 (J = 8,1)	Див. R	Див. R	4,33 (J = 8,1)	3,41 (J = 8,0)	7,44-7,03 (6H, м, H-7,8 + Наром. 2-F-Bn); 4,66 (2H, д, J = 6,3, NCH ₂)
2в	16,85	10,71 (J = 5,8)	7,72 (J = 8,2)	7,42 (J = 7,1)	Див. R	4,34 (J = 8,0)	3,42 (J = 8,1)	7,35-6,91 (5H, м, H-8 + Наром. 3-F-Bn); 4,63 (2H, д, J = 6,0, NCH ₂)
2г	16,91	10,65 (J = 5,0)	7,71 (J = 8,2)	7,43 (J = 7,0)	7,14 (J = 7,9)	4,32 (J = 7,9)	3,41 (J = 8,0)	7,36 (2H, д, J = 6,8, H-2',6'); 7,02 (2H, т, J = 8,6, H-3',5'); 4,58 (2H, д, J = 5,9, NCH ₂)
2д	16,83	10,76 (J = 5,2)	7,70 (J = 8,2)	Див. R	7,13 (J = 7,7)	4,34 (J = 8,0)	3,42 (J = 8,0)	7,46-7,22 (5H, м, H-7 + Наром. 2-Cl-Bn); 4,70 (2H, д, J = 6,2, NCH ₂)
2е	16,86	10,69 (J = 5,1)	7,72 (J = 8,1)	7,47 (J = 7,1)	7,16 (J = 7,7)	4,33 (J = 7,9)	3,42 (J = 7,9)	7,36 (2H, д, J = 8,6, H-2',6'); 7,30 (2H, д, J = 8,6, H-3',5'); 4,60 (2H, д, J = 5,9, NCH ₂)
2ж	17,06	10,60 (J = 5,0)	7,71 (J = 8,0)	7,43 (J = 7,0)	7,15 (J = 7,7)	4,32 (J = 7,9)	3,41 (J = 8,0)	7,22 (2H, д, J = 8,0, H-2',6'); 7,09 (2H, д, J = 8,0, H-3',5'); 4,56 (2H, д, J = 5,5, NCH ₂); 2,34 (3H, c, CH ₃)
2з	17,21	10,62 (J = 5,6)	7,69 (J = 8,0)	7,38 (J = 7,0)	7,11 (J = 7,7)	4,32 (J = 8,0)	3,39 (J = 8,0)	7,28 (1H, д, J = 7,7, H-3'); 7,21 (1H, т, J = 7,7, H-4'); 6,89 (2H, м, H-5',6'); 4,58 (2H, д, J = 6,1, NCH ₂); 3,94 (3H, c, OCH ₃)
2и	17,08	10,57 (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, OCH ₃)
2і	17,07	10,56 (J = 5,2)	7,69 (J = 8,1)	7,41 (J = 7,3)	7,13 (J = 7,6)	4,31 (J = 8,1)	3,40 (J = 8,1)	6,92 (1H, c, H-2'); 6,85 (1H, д, J = 8,1, H-5'); 6,79 (1H, д, J = 8,1, H-6'); 4,52 (2H, д, J = 5,7, NCH ₂); 3,82 (3H, c, OCH ₃); 3,79 (3H, c, OCH ₃)
2к	17,01	10,59 (J = 5,7)	7,70 (J = 8,0)	7,44 (J = 7,4)	7,15 (J = 7,9)	4,32 (J = 8,1)	3,41 (J = 8,1)	6,84 (1H, c, H-2'); 6,81 (1H, д, J = 8,0, H-5'); 6,74 (1H, д, J = 7,7, H-6'); 5,95 (2H, c, OCH ₂ O); 4,50 (2H, д, J = 6,0, NCH ₂)
2л	16,99	10,76, д., (J = 7,9)	7,70 (J = 7,9)	7,42 (J = 7,2)	7,14 (J = 7,5)	4,35 (J = 8,1)	3,43 (J = 8,0)	7,38-7,28 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7,21 (1H, т, J = 7,2, H-4'); 5,21 (1H, кв, J = 7,2, CH); 1,60 (3H, д, J = 7,0, CH ₃)
2м	17,15	10,31 (J = 5,3)	7,68 (J = 8,0)	7,42 (J = 7,1)	7,13 (J = 7,5)	4,30 (J = 8,1)	3,40 (J = 8,1)	7,32-7,23 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7,18 (1H, т, J = 8,0, H-4'); 3,65 (2H, к, J = 6,7, NCH ₂); 2,93 (2H, т, J = 7,3, CH ₂ -Ph)
2н	17,06	10,30 (J = 5,4)	7,70 (J = 8,1)	7,40 (J = 7,3)	7,12 (J = 7,8)	4,32 (J = 8,0)	3,40 (J = 8,0)	7,27 (2H, д, J = 8,8, H-2',6'); 7,23 (2H, д, J = 8,8, H-3',5'); 3,65 (2H, к, J = 6,3, NCH ₂); 2,92 (2H, т, J = 7,3, CH ₂ -Ar)
2о	17,19	10,28 (J = 5,2)	7,69 (J = 7,9)	7,42 (J = 7,1)	Див. R	4,33 (J = 7,9)	3,41 (J = 7,9)	7,13 (3H, м, H-8 + H-3',5'); 6,79 (2H, д, J = 8,8, H-2',6'); 3,77 (3H, c, OCH ₃); 3,61 (2H, к, J = 6,7, NCH ₂); 2,86 (2H, т, J = 7,3, CH ₂ -Ar)
2п	17,18	10,30 (J = 5,5)	7,68 (J = 8,1)	7,40 (J = 7,3)	7,12 (J = 7,8)	4,31 (J = 8,2)	3,39 (J = 8,1)	6,80-6,72 (3H, м, H-2',5',6'); 3,82 (3H, c, OCH ₃); 3,77 (3H, c, OCH ₃); 3,63 (2H, к, J = 6,3, NCH ₂); 2,85 (2H, т, J = 7,0, CH ₂ -Ar)
2р	17,20	10,33 (J = 5,6)	7,71 (J = 7,9)	7,41 (J = 7,3)	Див. R	4,34 (J = 7,9)	Див. R	7,26-7,08 (6H, м, H-8 + Ph); 3,42 (4H, м, CH ₂ -6 + NCH ₂); 2,73 (2H, т, J = 7,7, CH ₂ -Ar); 1,97 (2H, кв, J = 7,3, NCH ₂ CH ₂)
2с	16,99	10,88 (J = 5,1)	Див. R	7,44 (J = 7,2)	7,14 (J = 7,6)	4,35 (J = 8,0)	3,42 (J = 8,0)	8,55 (1H, д, J = 4,5, H-6'); 7,70 (2H, м, H-9 + H-5'); 7,34 (1H, д, J = 8,0, H-3'); 7,22 (1H, т, J = 6,2, H-4'); 4,72 (2H, д, J = 5,2, NCH ₂)
2т	16,82	10,73 (J = 6,0)	Див. R	7,45 (J = 7,2)	7,16 (J = 7,5)	4,33 (J = 8,0)	3,42 (J = 8,0)	8,56 (1H, c, H-2'); 8,44 (1H, д, J = 4,7, H-6'); 7,71 (2H, м, H-9 + H-4'); 7,28 (1H, т, J = 6,3, H-5'); 4,64 (2H, д, J = 6,0, NCH ₂)

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2y	16,73	10,77 (J = 5,6)	7,71 (J = 8,1)	7,46 (J = 6,9)	7,16 (J = 7,6)	4,35 (J = 8,0)	3,43 (J = 7,9)	8,48 (2H, д, J = 4,7, H-2',6'); 7,27 (2H, д, J = 4,7, H-3',5'); 4,65 (2H, д, J = 5,9, NCH ₂)
2ф	16,84	10,60 (J = 5,3)	7,68 (J = 8,1)	Див. R	7,17 (J = 7,6)	4,31 (J = 8,0)	3,41 (J = 8,0)	7,47 (2H, м, H-7 + H-5'); 6,35 (1H, т, J = 2,7, H-4'); 6,30 (1H, д, J = 3,4, H-3'); 4,59 (2H, д, J = 6,0, NCH ₂)
2x	17,13	10,35 (J = 5,1)	7,71 (J = 8,0)	7,40 (J = 7,1)	7,13 (J = 7,6)	4,34 (J = 8,0)	3,42 (J = 8,1)	4,04 (1H, кв, J = 5,6, OCH); 3,73 (2H, т, J = 7,3, OCH ₂); 3,48 (2H, т, J = 5,7, NCH ₂); 1,93 (4H, м, CH ₂ -3',4')

ного замісника від карбамідного угруповання ще на одну чи дві метиленові групи, тобто перехід від бензил- до 2-арилетил- (2м-п) чи 3-арилпропіл- (2р) амідів. А от метоксилювання, навпаки, заслугоує на особливу увагу, оскільки така хімічна модифікація здатна значно посилити діуретичну активність — 4-метоксибензиламід 2и як найбільш перспективний з моно- та диметоксизаміщених бензиламідів за рівнем діуретичної дії вже не поступається фуросеміду. Заміна феніль-

ного кільця в бензиламіді 2а на піридинове ядро незалежно від положення атома азоту практично не викликає ніяких суттєвих змін у здатності посилювати діурез. Фурфурил- (2ф) і особливо тетрагідрофурфурил- (2х) аміді хоча і мають у своїй структурі спільний з фуросемідом фрагмент — залишок фурфуриламину, покладених на них сподівань не виправдали і за своїми властивостями по суті є антидіуретичними засобами.

Серед 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, їх етилових ефірів [5], гетерил- і гетерилалкіламідів [6-8] виявлені речовини, здатні активно пригнічувати запальний процес, що і послужило передумовою проведення відповідних випробовувань для арилалкіламідів 2а-х. Дослідження проведені на білих безпородних щурах вагою 180-200 г за відомою методикою [9] на моделі карагенінового набряку. Синтезовані речовини вводили перорально в дозі 8 мг/кг (ефективна доза препарату порівняння вольтарену) у вигляді стабілізованої твіном-80 тонкої водної суспензії за 1 год до ін'єкції карагеніну. Протизапальну активність оцінювали через 2 год (максимум розвитку викликаного карагеніном набряку). Величину набряку визначали онкометрично. Аналізуючи представлені у табл. 3 одержані результати, можна стверджувати, що подальше вивчення арилалкіламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (2а-х) як протизапальних засобів безперспективне, оскільки навіть найбільш активний з них 3,4-диметоксибензиламід 2і здатний зменшувати карагеніновий набряк всього лише на 29% і значно поступається за цим показником вольтарену.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H арилалкіламідів 2а-х зареєстровані на приладі Bruker WM-360 (робоча частота складає 360 МГц). В усіх випадках розчинник ДМСО-D₆, внутрішній стандарт — ТМС. Етиловий ефір 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (1) одержано за методикою роботи [10].

Арилалкіламіді 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбонової кислоти (2а-х). Загальна методика одержання. До розчину 2,59 г (0,01 моль) етилового ефіру 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло-[3,2,1-іj]-хінолін-2-карбо-

Таблиця 3

Біологічні властивості синтезованих сполук

Сполука	Діуретична активність, %	Протизапальна активність, * %
2а	125	+ 20
2б	113	- 20
2в	113	+ 24
2г	100	+ 3
2д	38	+ 17
2е	50	- 20
2ж	88	- 14
2з	125	- 27
2и	190	+ 2
2і	125	- 29
2к	88	- 24
2л	92	+ 20
2м	100	0
2н	88	+ 38
2о	113	+ 11
2п	50	- 18
2р	113	+ 3
2с	113	- 16
2т	125	- 18
2у	125	+ 7
2ф	88	- 12
2х	50	- 9
Фуросемід	188	-
Вольтарен	-	- 43
Контроль	100	0

* "-" - пригнічення набряку; "+" - посилення набряку

нової кислоти (1) та 0,011 Моль відповідного арил-алкіламіну (при використанні просторово ускладнених амінів, наприклад, (\pm)1-фенілетиламіну, застосовують 30%-ний надлишок аміну), кип'ятять зі зворотним холодильником залежно від будови аміну протягом 2-4 год. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою і підкислюють розведеною 1:1 HCl до рН 4-5. Осад аміду утвореного арилалкіламіду 2 відфільтровують, промивають водою, сушать. Кристалізують з ДМФА або етилового спирту.

Висновки

1. З метою виявлення нових біологічно активних речовин синтезована та піддана фармакологічному скринінгу група арилалкіламідів 1-гідрокси-3-оксо-5,6-дигідро-3H-піроло-[3,2,1-ij]-хінолін-2-карбонової кислоти.

2. За результатами проведених біологічних досліджень серед синтезованих речовин виявлені сполуки з високою діуретичною активністю.

Література

1. Українець І.В., Березнякова Н.Л., Моспанова Е.В. // ХГС. — 2007. — №7. — С. 1015-1022.
2. Таран С.Г., Ліханова Н.В., Українець І.В. та ін. // Вісник фармації. — 1999 — №2 (20). — С. 47-49.
3. Ліханова Н.В. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей алкіламідів 1R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 2000. — 128 с.
4. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 103.
5. Безуглий П.А., Українець І.В., Трескач В.И. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1992. — Т. 26, №2. — С. 33-35.
6. Ukrainets I.V., Taran S.G., Evtifeeva O.A., Turov A.V. // Chem. Heterocycl. Comp. — 1993. — Vol. 29, №8. — P. 938-940.
7. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Taran S.G., Turov A.V. // Chem. Heterocycl. Comp. — 1994. — Vol. 30, №10. — P. 1211-1213.
8. Collin X., Robert J.M., Duflos M., G. et al. // J. Pharm. Pharmacol. — 2001. — Vol. 53, №3. — P. 417-423.
9. Дрововоз С.М., Зупанець І.А., Мохорт М.А. та ін. Експериментальне (доклінічне) вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 292-296.
10. Ukrainets I.V., Sidorenko L.V., Gorokhova O.V. et al. // Chem. Heterocycl. Comp. — 2006. — Vol. 42, №5. — P. 631-635.

Надійшла до редакції 12.10.2007 р.