



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88711** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
C07D 215/56 (2009.01)
A61K 31/47
C07D 215/20 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

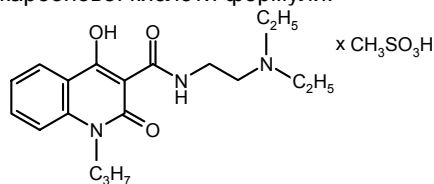
(54) **МЕТАНСУЛЬФОНАТ ДІЕТИЛАМІНОЕТИЛАМІДУ 4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1-ПРОПІЛ-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ МІСЦЕВОАНЕСТЕЗУЮЧУ АКТИВНІСТЬ**

1

(21) a200801649
(22) 08.02.2008
(24) 10.11.2009
(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.
(72) УКРАЇНЕЦЬ ІГОР ВАСИЛЬОВИЧ, ТКАЧ АНД-
РІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, КРАВЦОВА ВІКТОРІЯ
ВОЛОДИМИРІВНА
(73) УКРАЇНЕЦЬ ІГОР ВАСИЛЬОВИЧ, ТКАЧ АНД-
РІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ
(56) UA 19287 C1, 25.12.1997
RU 1774624 C, 09.02.1995
Yegorova et al., Spectrochimica Acta, Part A:
Molecular and Biomolecular Spectroscopy, vol. 61, №
1-2, 2005, pp.109-116
JP 63308465, 12.06.1990
JP 10344758, 31.08.1999

2

US 4738971, 19.04.1988
DE 0544152 A1, 02.06.1993
RU 95109098 A1, 10.03.1997
(57) **Метансульфонат діетиламіноетиламід**у 4-
гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-дигідрохінолін-3-
карбонОВОЇ кислоти формули:



який виявляє місцевоанестезуючу активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема, похідних хінолін-3-карбонОВОЇ кислоти, а саме метансульфонату діетиламіноетиламід у 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти, який виявляє високу місцевоанестезуючу активність і разом з тим має покращені фармацевтичні властивості: високу розчинність у воді та низький рівень подразнюючої дії.

Місцеві анестетики є добре відомими лікарськими засобами, що широко використовуються в медицині при лікуванні різноманітних патологічних станів, які супроводжуються больовим синдромом. Найбільш часто анестетики застосовуються у вигляді водних ін'єкційних розчинів при хірургічних втручаннях. В свою чергу, виготовлення доброякісних ін'єкційних лікарських форм можливе лише при умові високої розчинності анестетика у воді.

Прототипом заявленої сполуки за будовою і дією є гідрохлорид діетиламіноетиламід у 4-

гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти [1,2].

Разом з високою місцевоанестезуючою активністю цей препарат, на жаль, має досить низьку розчинність у воді, що суттєво обмежує можливість його практичного застосування у медицині. Зокрема, з цієї причини на основі гідрохлориду діетиламіноетиламід у 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти не вдається створити стійкий при зберіганні водний ін'єкційний розчин, тоді як для препаратів такого виду дії ін'єкційна лікарська форма має особливо важливе значення.

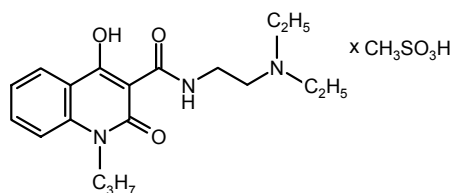
Завданням даного винаходу є одержання нової індивідуальної хімічної сполуки з ефективною анестезуючою дією, високою розчинністю у воді та зниженим рівнем місцевоподразнюючої дії.

Завдання винаходу вирішується шляхом синтезу метансульфонату діетиламіноетиламід у 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-дигідрохінолін-3-карбонОВОЇ кислоти формули:

(13) **C2**

(11) **88711**

(19) **UA**



який виявляє місцевоанестезуючу активність.

Відповідно з винаходом заявлено одну індивідуальну хімічну сполуку, яку синтезують взаємодією діетиламіноетиламід-основи 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти з метансульфою в середовищі безводного діетилового ефіру з подальшим відокремленням та перекристалізацією утвореного осаду.

Винахід ілюструється наведеними нижче прикладами.

Приклад 1.

Заявлену сполуку - метансульфонат діетиламіноетиламід-основи 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти - одержували наступним чином.

До охолодженого розчину 3,45г (0,01моль) діетиламіноетиламід-основи 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти у 30мл безводного діетилового ефіру при інтенсивному перемішуванні додавали 0,71мл (0,011моль) метансульфої кислоти. Через 15хв безбарвний осад метансульфонату діетиламіноетиламід-основи 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти відфільтровували, промивали діетиловим ефіром, сушили. Вихід 4,40г (кількісний). Безбарвна кристалічна речовина, стійка у звичайних умовах, Т.пл. 154-156°C (ацетон). Спектр ЯМР ^1H 16,81 (1H, с, 4-OH); 10,48 (1H, т, CONH); 9,20 (1H, уш. с, 1H); 8,09 (1H, д.д, H-5); 7,78 (1H, т.д, H-7); 7,63 (1H, д, H-8); 7,35 (1H, т, H-6); 4,19 (2H, т, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,74 (2H, к, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,22 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 2,31 (3H, с, CH_3SO_3^-); 1,63 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,22 (H, т, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 0,90 (3H, т, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Знайдено, %: С 54,46; Н 7,18; N 9,48. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \times \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$. Вирахувано, %: С 54,40; Н 7,08; N 9,52. Спектр ЯМР ^1H заявленої сполуки зареєстровано на приладі Varian Mercury-VX-200 (200МГц) в розчині $\text{DMSO}-d_6$, внутрішній стандарт TMS.

Приклад 2.

Розчинність заявленої сполуки - метансульфонату діетил-аміноетиламід-основи 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти у воді визначають у порівнянні зі сполукою за прототипом (гідрохлоридом діетиламіноетиламід-основи 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти). Готують насичений при 20°C водний розчин метансульфонату діетиламіноетиламід-основи 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-

дигідрохінолін-3-карбонової кислоти. У попередньо зважену випарювальну чашку поміщають 20мл одержаного розчину, після чого воду видаляють у вакуум-ексикаторі при кімнатній температурі до тих пір, поки залишок не набуде постійної ваги. Розчинність препарату у воді розраховують як середню величину трьох окремих визначень. Для метансульфонату цей показник складає 85,70г в 100мл води. Розчинність у воді сполуки за прототипом визначали аналогічно в тих же умовах. Вона дорівнює 13,86г в 100мл води. Таким чином, заявлена сполука за розчинністю у воді перевищує сполуку за прототипом більше, ніж у 6 разів.

Приклад 3.

Місцевоанестезуючу активність заявленої сполуки у порівнянні зі сполукою за прототипом вивчали у дослідіх *in vivo* за методом Реньє, а особливості їх місцевоподразнюючої дії - за методом Сетнікара. Випробовування проводили на ненаркотизованих кроликах-самцях масою 2,0-2,5кг. Тварин поміщали в спеціальний ящик з отвором для фіксації голови. Визначали поріг чутливості рогівки ока кролика до тактильного впливу. З цією метою застосовували нейлонову нитку (волосін), кінець якої попередньо оплавливали в полум'ї газового пальника. Вихідну чутливість рогівки ока кролика (контроль) визначали двічі з інтервалом у 5 хвилин (вії перед дослідом обстригали). Водний 2%-ний розчин заявленої сполуки та сполуки за прототипом в об'ємі 0,4мл вводили в кон'юнктивальний мішок ока кролика за 2 рази з інтервалом 30 секунд. Перше визначення поверхневої анестезії проводили на 2-й хвилині і потім повторювали на 5, 10 і далі через кожні 5 хвилин. Кожного разу фіксували мінімальне число доторкань однакової сили та ритму, яке викликало змикання повік.

Одночасно з виявленням місцевоанестезуючих властивостей визначали місцевоподразнюючу дію досліджуваних сполук на тканини ока кролика. Для оцінки цієї дії використовували наступну шкалу:

(-) немає видимих змін;

(+) гіперемія кон'юнктиви і краю повік, моргальної перетинки в межах 30 хвилин, змикання повік не більше ніж на 5-10 хвилин після введення досліджуваного розчину;

(++) гіперемія кон'юнктиви повік, моргальної перетинки, краю повік, склери, інфільтрація тканин повік протягом 30-300 хвилин;

(+++) гіперемія кон'юнктиви повік, моргальної перетинки, краю повік, склери, інфільтрація тканин, яка триває понад 300 хвилин

Дані дослідів наведені у таблиці.

Таблиця

Поверхнева анестезія та місцевоподразнююча дія
2%-них водних розчинів заявленої сполуки і сполуки за прототипом

Сполука	Час настання анестезії, хв	Тривалість повної анестезії, хв	Загальна тривалість анестезії, хв	Місцево-подразнююча дія
Заявлена сполука	2	50	90	(+)
Сполука за прототипом	2	45	Після 40хв підрахунок неможливий внаслідок змикання повік.	(++)

З наведених у таблиці даних випливає, що за специфічною активністю заявлена сполука дещо перевищує сполуку за прототипом.

Крім того, експериментальні дані (табл.) свідчать про те, що заявлена сполука викликає лише незначну гіперемію, тоді як сполука за прототипом у тій же концентрації внаслідок сильного подразнення призводить до тривалого змикання повік.

Таким чином, заявлено метансульфонат діетиламіноетиламиду 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, який виявляє місцевоанестезуючу активність. Заявлена сполука проявляє більш високу специфічну активність, ніж засіб за прототипом та на відміну від нього виявляє значно нижчий місцевоподразнюючий ефект, а за розчинністю у воді переважає його більше ніж у 6 разів, що дає змогу готувати стійкі водні розчини для ін'єкцій.

Заявлена сполука одержується з доступних реагентів та за простою технологією, яка може бути здійснена в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств або лабораторій з використанням стандартного обладнання.

Метансульфонат діетиламіноетиламиду 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти може бути використаний в якості місцевоанестезуючого засобу як безпосередньо у вигляді водного розчину, так і в якості лікарської субстанції для виготовлення інших лікарських форм.

Джерела інформації:

1. Пат. України №19287 / C07D215/227, A61K31/47, опубл. 1997.

2. Пат. РФ №1774624 / C07D215/227, A61K31/47, опубл. 1993.