



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92282 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 215/14 (2006.01)

C07D 215/22 (2006.01)

C07D 215/18 (2006.01)

A61K 31/4704

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВІ КИСЛОТИ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) а200910272

(22) 09.10.2009

(24) 11.10.2010

(46) 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р.

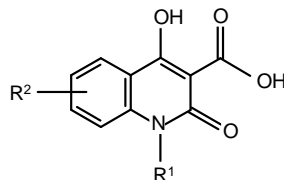
(72) УКРАЇНЕЦЬ ІГОР ВАСИЛЬОВИЧ, МОСПАНО-
ВА ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА

(73) УКРАЇНЕЦЬ ІГОР ВАСИЛЬОВИЧ

(56) US 4107310 A, 15.08.1978

US 3960868 A, 01.06.1976

(57) 2-Оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти загальної формули:

де $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $R^2 = \text{H}$ або $R^1 = \text{H}$, $R^2 = 6\text{-Br}$ або $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^2 = 6,7\text{-дi-F}$,

які виявляють анальгетичну активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема, 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, які виявляють високу анальгетичну активність.

В повсякденній медичній практиці для знеболення широко застосовуються препарати двох фармакологічних груп - ненаркотичні анальгетики та нестероїдні протизапальні засоби (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: РИА Новая волна: издатель Умеренков, 2009. - С.162). Однак, незважаючи на досить численний арсенал, всі ці препарати мають суттєві недоліки, які значно обмежують їх застосування. Причому одним з основних таких недоліків (окрім ряду побічних ефектів) залишається порівняно низька анальгетична дія. З цієї причини проблема створення більш сильних і в той же час безпечних лікарських препаратів, здатних ефективно боротися з болями різного походження, не втрачає своєї актуальності на протязі всієї історії людства.

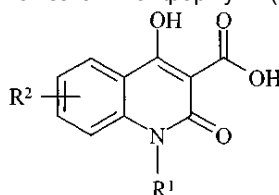
Найбільш близьким до об'єкта, що заявляється, за дією обрано відомий анальгетик кеторолак (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: РИА Новая волна: издатель Умеренков, 2009. - С.162).

Кеторолак є одним з найбільш сильних на сьогодні знеболюючих засобів з групи ненаркотичних

анальгетиків. Однак при усіх своїх позитивних якостях, цей препарат виявляє також і високі кислотні властивості - pK_a становить $3,49 \pm 0,02$ (The Merck Index on CD-ROM / Version 12:3, 2000 by Merck & Co Inc, Whitehouse station, NJ, USA. - Published on CD-ROM by Chapman & Hall/CRC), які є причиною виникнення при його прийомі ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту та ряду відповідних протипоказань щодо можливостей практичного використання (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: РИА Новая волна: издатель Умеренков, 2009. - С.162).

В основу винаходу поставлено задачу одержати нові індивідуальні хімічні сполуки з більш високою анальгетичною дією та низькими кислотними властивостями.

Задача винаходу вирішується шляхом одержання 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот загальної формули (1):



(1),

де $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $R^2 = \text{H}$ (1a);
 $R^1 = \text{H}$, $R^2 = 6\text{-Br}$ (16);

(13) C2

(11) 92282

(19) UA

або $R^1 = C_2H_5$, $R^2 = 6,7$ -ди- F (1в), які виявляють анальгетичну активність.

У відповідності з винаходом заявлено 4 індивідуальні хімічні сполуки, представлені у таблиці 1.

Заявлені сполуки синтезують кислотним гідролізом відповідних 3-етоксикарбоніл-2-оксо-1,2-дигідрохінолінів з подальшою перекристалізацією одержаних продуктів.

Синтезовані сполуки є безбарвними або білими з жовтуватим відтінком кристалічними речовинами, нерозчинними у воді.

Винахід ілюструється наведеними нижче прикладами.

Приклад 1

Одержання 4-гідрокси-1-(2-карбамоїлетил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1а). До 30мл розчину HCl в оцтовій кислоті, приготованого за методикою роботи (The Merck Index on CD-ROM / Version 12:3, 2000 by Merck & Co Inc, Whitehouse station, NJ, USA. - Published on CD-ROM by Chapman & Hall/CRC), додають 2.86г (0.01моль) етилового естеру 4-гідрокси-1-(2-ціаноетил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти і витримують при температурі $80^\circ C$ протягом 5 годин. Охолоджують. Безбарвні кристали кислоти 1а, які при цьому виділяються, відфільтровують, промивають спиртом, потім водою, сушать. Вихід 2.64г (96%). Т.пл. $179^\circ C$ (розкл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., (J, Гц): 15.60 (1H, уш. с, 4-OH); 14.42 (1H, уш. с, COOH); 8.15 (1H, д.д, $J=8.1$ і 1.4, H-5); 7.86 (1H, т.д, $J=7.7$ і 1.6, H-7); 7.74 (1H, д, $J=8.3$, H-8); 7.65 (1H, с, CONH); 7.43 (1H, т, $J=7.4$, H-6); 7.18 (1H, с, CONH); 4.33 (2H, т, $J=7.7$, NCH_2); 2.36 (2H, т, $J=7.8$, NCH_2CH_2). $pK_a^{COOH} = 7.06 \pm 0.05$. $pK_a^{4-OH} = 13.20 \pm 0.06$. Знайдено, %: C 56.41; H 4.29; N 10.02. $C_{13}H_{12}N_2O_5$. Вирахувано, %: C 56.52; H 4.38; N 10.14.

Приклад 2

Одержання 6-бром-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1б). До 30мл розчину HCl в оцтовій кислоті, приготованого за методикою роботи (S. Jonsson, G. Andersson, T. Fex, T. Fristedt, G. Hedlund, K. Jansson, L. Abramo, I. Fritzson, O. Pekarski, A. Runstrom, H. Sandin, I. Thuvesson, A. Bjork. Synthesis and biological evaluation of new 1,2-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-3-quinolinecarboxamides for treatment of autoimmune disorders: structure - activity relationship // J. Med. Chem. - 2004. - Vol.47, No 8. - P.2075-2088), додають 3.12г (0.01моль) етилового естеру 6-бром-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти і витримують при температурі $80^\circ C$ протягом 5 годин. Охолоджують. Безбарвні кристали кислоти 1б, які при цьому виділяються, відфільтровують, промивають спиртом, потім водою, сушать. Вихід 2.47г (87%). Т.пл. $392-394^\circ C$ (у даному випадку при визначенні температури плавлення в запаяному з обох кінців капілярі зафіксувати візуально момент розкладання кислоти 1б не вдається, тому наведені дані фактично є температурою плавлення продукту її декарбоксилювання, тобто відповідного 4-гідроксихінолону-2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., (J, Гц): 14.25 (1H, уш. с, 4-OH); 13.10 (1H, уш. с, COOH); 11.73 (1H, с, NH); 8.13 (1H, д, $J=1.7$, H-5); 7.97 (1H, д.д, $J=8.5$ і 1.7, H-7); 7.43 (1H, д, $J=8.5$,

H-8). $pK_a^{COOH} = 6.69 \pm 0.02$. $pK_a^{4-OH} = 13.31 \pm 0.15$. Знайдено, %: C 42.13; H 2.02; N 5.06. $C_{10}H_6BrNO_4$. Вирахувано, %: C 42.28; H 2.13; N 4.93.

Приклад 3

Одержання 1-етил-4-гідрокси-6,7-дифтор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1в). До 30мл розчину HCl в оцтовій кислоті, приготованого за методикою роботи (The Merck Index on CD-ROM / Version 12:3, 2000 by Merck & Co Inc, Whitehouse station, NJ, USA. - Published on CD-ROM by Chapman & Hall/CRC), додають 2.97г (0.01моль) етилового естеру 1-етил-4-гідрокси-6,7-дифтор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти і витримують при температурі $80^\circ C$ протягом 5 годин. Охолоджують. Безбарвні кристали кислоти 1в, які при цьому виділяються, відфільтровують, промивають спиртом, потім водою, сушать. Вихід 2.42г (90%). Т.пл. $196^\circ C$ (розкл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., (J, Гц): 14.30 (1H, уш. с, 4-OH); 13.47 (1H, уш. с, COOH); 8.10 (2H, м, H-5+H-8); 4.31 (2H, к, $J=7.0$, NCH_2); 1.18 (3H, т, $J=7.0$, CH_3). $pK_a^{COOH} = 6.44 \pm 0.03$. $pK_a^{4-OH} = 13.22 \pm 0.12$. Знайдено, %: C 53.68; H 3.54; N 5.12. $C_{12}H_9F_2NO_4$. Вирахувано, %: C 53.54; H 3.37; N 5.20.

Спектри ЯМР 1H заявлених сполук зареєстровано на приладі Varian Mercury-VX-200 (200МГц) в розчині $DMCO-d_6$, внутрішній стандарт TMC.

Дослідження кислотно-основних рівноваг заявлених сполук проводили за методикою роботи (Альберт А., Сергент Е. Константы ионизации кислот и оснований. - М.: Химия. - 1964), розчинник 80%-й водний діоксан. Для приготування змішаного розчинника застосовували свіжоперегнаний бідистилат, звільнений від CO_2 та діоксан для УФ-спектроскопії фірми Labscan. Титрантом слугував 0.01М водний розчин KOH , вільний від CO_2 . Концентрація розчинів, які піддавались титруванню, складала $0.0005 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ в точці напівнейтралізації. Потенціометричне титрування проводили на стаціонарному рН-метрі SevenEasy S-20-K Mettler Toledo з використанням комбінованого електрода InLab 413 при $25^\circ C$. Титрування для кожної заявленої сполуки проводили тричі. Точність одержаних результатів оцінювали методом математичної статистики (Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул. М.: Высшая школа. - 1988. С.41).

Приклад 4

Анальгетичну активність заявлених сполук та сполуки за прототипом вивчали на моделі подразнення електричним струмом слизової оболонки прямої кишки щурів (Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М.: ППП "Типография "Наука". - 2000. - С.40). Безпородних білих щурів-самців (по 6 тварин на кожну досліджувану сполуку) поміщають в тісні клітки з підлогою у вигляді мідної пластинки, яка й слугувала електродом. Другий електрод вводять у пряму кишку і фіксують до хвоста. Визначають поріг больової чутливості, за який приймають найменшу силу електричного струму, що викликає больові відчуття у тварин і проявляється писком та/чи відсмикуванням лапок від підлоги. Заявлені сполуки 1а-г вводили внутрішньоочеревинно в дозі 10мг/кг у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої

твіном-80. Сполуку за прототипом кеторолак (10мг/кг) вводили також внутрішньочеревинно, але у вигляді водного розчину. Порівнювали вихідні показники порогу больової чутливості та його зміни через 1 годину після введення досліджуваних речовин.

Одержані експериментальні дані наведені у таблиці 2.

З наведених у таблиці 2 даних випливає, що на моделі подразнення електричним струмом слизової оболонки прямої кишки щурів всі заявлені сполуки суттєво перевищують за анальгетичною активністю сполуку за прототипом.

Крім того, експериментальні дані свідчать про те, що заявлені сполуки виявляють кислотні властивості щонайменше у 1000 разів нижчі, ніж сполука за прототипом.

Таким чином, заявлено 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти, які на моделі

позраження електричним струмом слизової оболонки прямої кишки щурів виявляють більш високу анальгетичну активність, ніж сполука за прототипом, але на відміну від останньої не проявляють сильно виражених кислотних властивостей, завдяки чому можуть знайти широке практичне застосування у медицині.

Заявлені сполуки можна синтезувати з доступних реагентів та за простими технологіями, які легко здійснити в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств або лабораторій з використанням стандартного обладнання.

2-Оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти можуть бути використані як анальгетичні засоби безпосередньо у вигляді порошків, а також і як лікарські субстанції для виготовлення самих різноманітних лікарських форм.

Таблиця 1

| Варіант | R ¹ | R ² | Заявлена сполука |
|---------|---|----------------|--|
| 1a | CH ₂ CH ₂ CONH ₂ | H | 4-Гідрокси-1-(2-карбамоїлетил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонова кислота |
| 1б | H | 6-Br | 6-Бром-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонова кислота |
| 1в | C ₂ H ₅ | 6,7-ди-F | 1-Етил-4-гідрокси-6,7-дифтор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонова кислота |

Таблиця 2

| Сполука | Поріг больової чутливості | | |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| | Вихідний, mA | Через 1год після введення сполуки, mA | Підвищення порівняно з вихідним, % |
| 1a | 3.52±0.50 | 6.24±0.51 | 77.3 |
| 1б | 3.89±0.29 | 6.58±0.22 | 69.1 |
| 1в | 3.73±0.34 | 6.40±0.49 | 71.6 |
| Сполука за найближчим аналогом | 4.20±0.15 | 6.15±0.34 | 46.4 |