



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

ДЛЯ СЛУЖЕБНОГО ПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКЗ №

(19) **SU** (11) **1727379** **A1**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

(51)5. С 07 D 491/147, А 61 К 31/35,
А 61 К 31/395// (С 07 D 491/147,
207:00, 215:00, 311:22)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

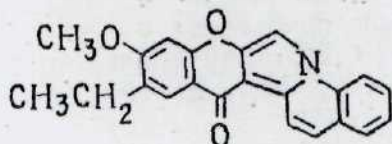
(21) 4805415/04
(22) 17.01.90
(71) Киевский государственный уни-
верситет им. Т.Г. Шевченко
(72) В.П. Хиля, Н.В. Горбуленко,
М.С. Лукьянчиков и С.А. Васильев
(53) 547.814.09 (088.8)
(56) Rao K.S.R. et al. "Synthesis of
some Chromono-2,3-oxazoles as ana-
logs of Novobicin-In. Symp. Hetero-
cycl Compounds Physiol. Interest,
Hyderabad, India, 1966, с. 129-133.
Dean M.F. et al. I. Chem. Soc.
Perkin Trans. I, 1974, № 5, с. 583.
Eiden F et al, Arch. Pharm, 1978,
311, № 1, с. 18.
Eiden F et al, Chem. Ber. 1979,
112, № 5, с. 1791.
Авторское свидетельство СССР
№ 1589610, кл. С 07 D 407/04, 1988
(непублик.).

Машковский М.Д. Лекарственные
средства. М.: Медицина, 1987, том 1,
с. 109.

(54) 9-МЕТОКСИ-10-ЭТИЛ-12Н-ХРОМЕНО-
[3',2'-3,4]ПИРРОЛО[1,2-а]-ХИНОЛИН-

2
12-ОН, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЕПТИЧЕСКИМ
ДЕЙСТВИЕМ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ
(57) Изобретение касается гетероцик-
лических веществ в частности полу-
чения 9-метокси-10-этил-12Н-хромено-
[3',2'-3,4]пирроло[1,2-а]хинолин-12-
она, обладающего аналептическим дей-
ствием, что может быть использовано
в медицине. Цель - создание нового
более активного вещества указанного
класса. Синтез ведут кипячением
α-(2-хинолин)-2-гидрокси-4-метокси-
5-этилацетофенона с хлор- или ангид-
ридом α-хлоруксусной кислоты в сре-
де ацетонитрила в присутствии осно-
вания. Выход 74%, т.пл. 301-303°C,
БФ C₂₂H₁₇NO₃, токсичность ЛД₅₀ >
>2000 мг/кг. Новое соединение уко-
рачивает в сравнении с известным
кофеин-бензоатом натрия длительность
нембуталового сна с 76,7 до 39,6 мин
с проявлением более специфического
аналептического действия (функцио-
нальный антагонизм к веществам нар-
котического действия). 2 с.п. ф-лы,
1 табл.

Изобретение относится к новой ге-
тероциклической системе, а именно
к 12Н-хромено [3',2'-3,4]пирроло
[1,2-а]хинолин-12-ону общей форму-
лы 1



14-92

производные которой могут найти при-
менение в медицинской практике в ка-
честве стимуляторов центральной нерв-
ной системы при тяжелых истощениях
организма или при его депрессивных
состояниях.

Известны хромоны анелированные по
грани б ядрами оксазола, индола, пи-
ролина, пиридина. Некоторые произ-

(19) **SU** (11) **1727379** **A1**

водные хроменопиразолов оказывают психотропное действие а хроменооксазолы имеют антибактериальные и фунгицидные свойства. Известен также 2-метил-3-(5-этоксикарбонил-2-фурил) 6-пропил-7-ацетоксихромон, обладающий аналептическим действием.

Целью изобретения является химическое соединение ряда конденсированных по грани b хромонов, обладающее более специфическим аналептическим действием, и способ его получения.

Указанная цель достигается 9-метокси-10-этил-12Н-хромено[3',2'-3,4]пирроло[1,2-а]хинолин-12-оном, который получают взаимодействием α -(2-хинолин)-2-оксиацетофенона с хлорангидридом или ангидридом α -хлоруксусной кислоты при кипячении в среде ацетонитрила в присутствии основания.

Пример 1. Получение 9-метокси-10-этил-12Н-хромено[3',2'-3,4]пирроло[1,2-а]хинолин-12-она.

Стадия 1. α -(2-хинолин)-2,4-дигидрокси-5-этилацетофенон.

В охлаждаемую льдом смесь 84,1 г (0,5 моля) 2-цианметилхинолина и 75,9 г (0,55 моля) 4-этилрезорцина в 400 мл эфира трифтористого бора при перемешивании пропускают быстрый ток сухого хлористого водорода в течение 10 ч, оставляют на ночь при комнатной температуре. Затем реакционную смесь вносят в 300 мл горячей воды и выдерживают 50 мин при 90°C и pH 1. Отфильтрованный из горячего раствора осадок, хорошо промывают водой до нейтральной реакции. Выход 56%, желтоватые кристаллы с т.пл. 191°C.

Найдено, %: С 75,5; Н 5,6; N 4,6.

$C_{19}H_{17}NO_3$

Вычислено, %: С 74,3; Н 5,6;

N 4,6.

Спектр ПМР в дейтеродиметилсульфоксиде, шкала δ , м.д.: протоны α -метиленовой группы, 6,36; протоны енола - $C=CH-$ 14,36; протоны феноль-

ОН

ной части 14,09 (2-ОН), 6,46 (3-Н), 10,20 (4-ОН), 2,64; 1,24 (5- C_2H_5), 7,72 (6-Н); протоны хинолинового фрагмента, 7,17 (3-Н), 7,98 (4-Н).

Стадия 2. α -(2-Хинолин)-2-гидрокси-4-метокси-5-этилацетофенон.

К раствору 30,7 г (0,1 моля) α -(2-хинолин)-2,4-дигидрокси-5-этил-ацетофенона в 100 мл сухого ацетона при перемешивании добавляют 41,4 г (0,3 моля) свежeproкаленного поташа и прикапывают 10,4 мл (0,11 моля) диметилсульфата. Смесь нагревают при 50-60°C в течение 1-2 ч. Конец реакции определяют методом ТСХ, в системе хлороформ - метанол 95:5, по исчезновению исходного продукта. Смесь охлаждают, отделяют фильтрованием неорганический осадок, промывают его на фильтре ацетоном, растворитель отгоняют при пониженном давлении и продукт кристаллизуют из спирта. Выход 26,7 г (80%), желтоватые кристаллы с т.пл. 170-171°C.

Найдено, %: С 74,7; Н 6,0; N 4,4.

$C_{20}H_{19}NO_3$

Вычислено, %: С 74,8; Н 6,0;

N 4,4.

Спектр ЯМР-С¹³ в диметилсульфоксиде, шкала δ , м.д.: процент енольной формы - 100; углероды фенольной части; 113,53 (т, 1-С), 161,98 (м, 2-С), 99,73 (дд, J = 158,1; 7,4, 3-С), 162,97 (кв, J = 4,6, 4-С), 137,18 (м, J = 7,4, 5-С), 127,6 (т, J = 23,22, кв. J = 14,82, $C_5-CH_2CH_3$), 122,94 (дт, J = 166,5; 5,2, 6-С), 188,68 (т, J = 3,2, 7-С), 87,88 (дт, J = 160,9; 3,2, 8-С); углероды хинолина, 153,05 (кв, J = 3,7, 2-С), 117,17 (дд, J = 160,9; 7,4, 3-С), 136,13 (дд, J = 162,7; 4,6, 4-С), 123,73 (дд, J = 162,7; 7,4, 5-С), 127,88 (дд, J = 158,1; 4,6, 6-С), 127,6 (дт, J = 153,5, 5,6, 7-С), 131,30 (дт, J = 162,7; 8,3, 8-С), 153,05 (9-С), 123,38 (кв, J = 5,5, 10-С).

Стадия 3. Метод А.

Смесь 0,48 г (1,5 ммоль) α -(2-хинолин)-2-гидрокси-4-метокси-5-этил-ацетофенона, 0,3 мл пиридина, 0,18 мл (1,65 ммоль) хлорангидрида α -хлоруксусной кислоты в 11 мл сухого ацетонитрила кипятят 10-15 мин. Выпавший осадок отфильтровывают. Кристаллы на фильтре дважды промывают по 5 мл спиртом. Выход 0,27 г (52%).

Метод Б. К раствору 0,64 г (2 ммоль) α -(2-хинолин)-2-гидрокси-4-метокси-5-этилацетофенона в 10 мл сухого ацетонитрила прибавляют 0,3 мл сухого пиридина и 0,88 г (10 ммоль) ангидрида α -хлоруксусной кислоты.

Реакционную смесь кипятят 5-10 мин, выливают в 10 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают дважды на фильтре спиртом по 5 мл. Выход 0,5 г (74%).

Полученный на данной стадии продукт был идентичен как полученному на стадии А так и на стадии Б. Он представляет собой желтые кристаллы с т.пл. 301-303°C.

Найдено, %: С 77,05; Н 5,03;

Н 4,35.

$C_{22}H_{17}NO_3$.

Вычислено, %: С 76,95; Н 4,9;

Н 4,08.

Спектр ПМР в дейтерохлороформе, шкала δ , м.д.: 7,51 (1-Н), 7,65 (2-Н), 7,47 (3-Н), 7,82 (4-Н), 7,88 (6-Н), 8,84 (8-Н), 3,94 (9-ОСН₃), 2,72; 1,26 (10-С₂H₅), 8,13 (11-Н), 8,37 (13-Н), 7,96 (14-Н), 7,1 (8-Н); протоны фенокисьного фрагмента, 7,1 (2,3,5,6-Н).

Пример 2. Испытание биологической активности.

Полученное химическое соединение было изучено на модели аналептической активности. Опыты проводились на белых крысах обоего пола массой 180-220 г. В качестве снотворного средства, при проведении методики, был использован нембутал в дозе 25 мг/кг массы тела животного. Исследуемое вещество и эталонный препарат кофеин-бензоат натрия вводились подкожно в равной дозе по 10 мг/кг, в этой же дозе вводился и аналог по структуре и действию - 2-метил-3-(5-этоксикарбонил-2-фурил)-6-пропил-7-ацетоксихромон (соединение II).

Данные экспериментальных исследований обрабатывались статистически и приведены в таблице.

Как видно, из приведенных данных соединение I обладает стимулирующим действием на центральную нервную систему, укорачивает продолжитель-

ность нембуталового сна в 2,4 раза по сравнению с контролем и превосходит по величине оказываемого эффекта кофеин-бензоат натрия и аналог II.

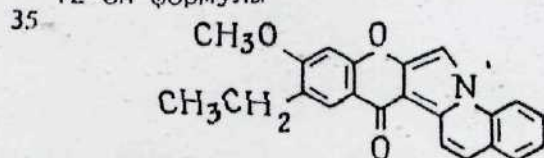
Аналог по структуре и действию: 2-метил-3-(5-этоксикарбонил-2-фурил)-6-пропил-7-ацетоксихромон, оказывает аналептическое действие, снижает продолжительность сна животных при действии нембутала (25 мг/кг) до 36,0±0,9 мин в дозе 100 мг/кг массы тела животного. При понижении дозы до 10 мг/кг продолжительность нембуталового сна снижается до 48,3±1,2 мин. (P<0,05). В отличие от аналога соединение I оказывает более специфическое аналептическое действие (обладает функциональным антагонизмом к веществам наркотического действия).

При внутрибрюшинном введении острая токсичность (ЛД₅₀) для соединения I составляет свыше 2000 мг/кг массы тела животного.

Таким образом, практическая значимость соединения I заключается в его высокой аналептической активности, что в сочетании с низкой токсичностью позволяет предположить его использование в медицине.

Формула изобретения

1. 9-Метокси-10-этил-12Н-хромено(3',2'-3,4)пирроло(1,2-а)хинолин-12-он формулы



40 обладающий аналептическим действием.

2. Способ получения 9-метокси-10-этил-12Н-хромено(3',2'-3,4)пирроло(1,2-а)хинолин-12-она, отличающийся тем, что α-(2-хинолин)-2-гидрокси-4-метокси-5-этил-ацетофенон подвергают взаимодействию с хлорангидридом или ангидридом α-хлоруксусной кислоты при кипячении в среде ацетонитрила в присутствии

50 основания.

Соединение	Средняя продолжительность сна, мин	Эффект по отношению (раз) к:		Р
		контролю	эталону	
I	39,6 \pm 2,3	2,39	1,9	<0,05
II	48,3 \pm 1,2	1,96	1,6	<0,05
Кофеин-бензоат	76,7 \pm 2,2	1,23	-	<0,05
Контроль	94,8 \pm 1,6	-	-	

Количество животных = 10

Редактор М. Самарханова Составитель И. Дьяченко
 Техред Л. Олийник Корректор Л. Пилипенко

Заказ 1294/ДСП Тираж Подписное
 ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101