



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96642 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ 2-АМІНО-3-(3-МЕТОКСИБЕНЗОІЛ)-1-КАРБОКСАМІДОІНДОЛІЗИНІВ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) a201000299

(22) 14.01.2010

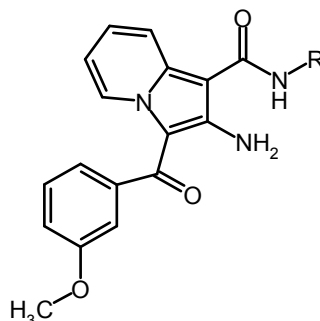
(24) 25.11.2011

(46) 25.11.2011, Бюл. № 22, 2011 р.

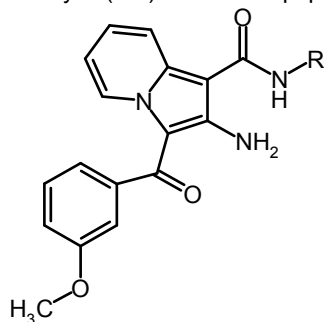
(72) ДЕМЧЕНКО АНАТОЛІЙ МИХАЙЛОВИЧ, ХАЙ-  
РУЛІН АНДРІЙ РАШИДОВИЧ, БОБКОВА ЛЮДМИ-  
ЛА СТАНІСЛАВІВНА, ЯДЛОВСЬКИЙ ОЛЕГ ЄВГЕ-  
НОВИЧ, БУХТІАРОВА ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА,  
ЛОЗИНСЬКИЙ МИРОН ОНУФРІЙОВИЧ(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ФАРМА-  
КОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ"

(56) EP 1598352 A1, 23.11.2005

UA 78016 C2, 15.02.2007

(57) Похідні 2-аміно-3-(3-метоксибензоіл)-1-  
карбоксамідоіндолізинів:де R = Ph, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-FPh, 3,4-Cl<sub>2</sub>Ph, 3-ClPh,  
2-ClPh, 4-MePh, 4-OMePh, що проявляють аналь-  
гетичну активність.Патент на винахід належить до галузі медици-  
ни, а саме до фармакологічно активних речовин,  
що можуть використовуватися для створення зне-  
болювальних засобів.

Сполуки (1-9) загальної формули:

де R=Ph (1), R=4-ClPh (2), R=4-BrPh (3), R=4-  
FPh (4), R=3,4 Cl<sub>2</sub>Ph (5), R=3-ClPh (6), R=2-ClPh  
(7), R=4-MePh (8), R=4-OMePh (9).Структурні аналоги сполук (1-9), які проявля-  
ють анальгетичну активність, невідомі (літератур-  
ний опис відсутній). На сьогодні в медичну практи-  
ку ввійшли нові ненаркотичні анальгетики -  
кеторолак, пемедолак, які застосовуються в ліку-ванні больових синдромів, переважно в післяопера-  
ційний період при травмах, пухлинах, пологах,  
ниркових коліках [1].Як препарат порівняння за специфікою дії за-  
стосовували кеторолак, який характеризується  
наступними показниками анальгетичної активності:  
інгібіція "корців", викликаних оцтовою кислотою,  
56,8 %; зміна латентного періоду реакції (в тесті  
"гаряча пластинка") 69,7 %; токсичність (ЛД<sub>50</sub>) при  
внутрішньошлунковому введенні 293 мг/кг.Прийнятий критерій значення показника галь-  
мування больової реакції не менше 50 %.Недоліки кеторолаку: ризик виникнення крово-  
теч, протипоказання - при шлунково-кишкових кро-  
вотечах в анамнезі, при захворюваннях шлунково-  
кишкового тракту, при порушеннях гомеостазу, при  
ризикі розвитку ниркової недостатності, при під-  
вищеній чутливості до аспірину або інших нестеро-  
їдних протизапальних засобів, під час пологів та  
лактації. Похідні індолізіну (1-9) не містять вільної  
карбоксильної групи, тому ризик виникнення побі-  
чної дії з боку шлунково-кишкового тракту є міні-  
мальний.В основу винаходу поставлена задача: ство-  
рити нові хімічні сполуки, що мають виражену ана-  
льгетичну активність із здатністю гальмувати бо-

(13) C2

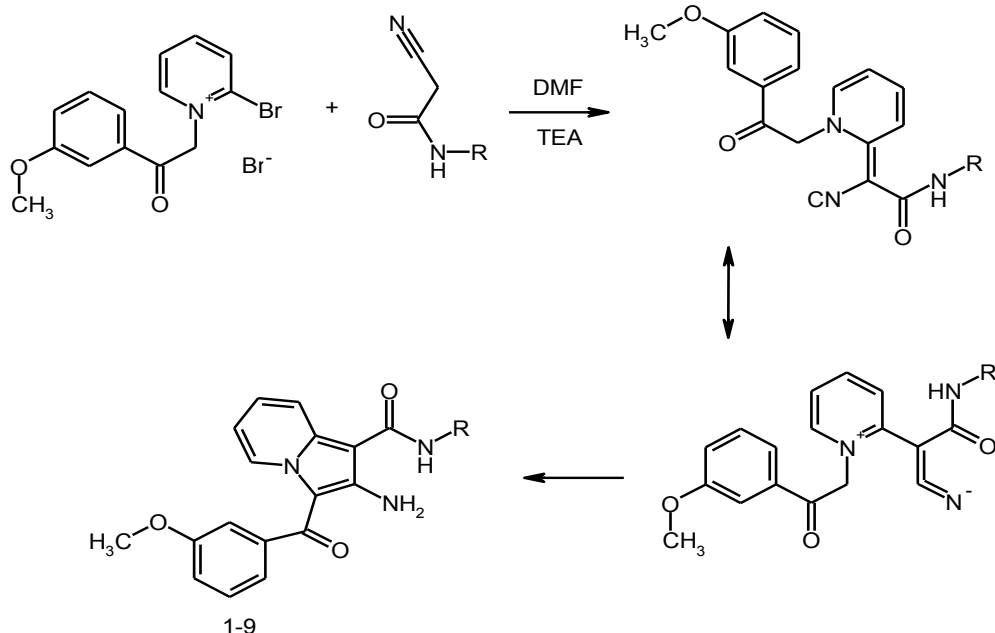
(11) 96642

(19) UA

льову реакцію не менше 50 %, що забезпечується використанням нових похідних індолізіну (а саме: 2-аміно-3-(3-метоксибензоїл)-1-карбоксамідоіндолізинів), і за рахунок цього розширити арсенал неопіоїдних анальгетиків.

Об'єкт винаходу отримували за загальною схемою.

Загальна схема синтезу сполук - похідних індолізинів (1-9):



Вивчення анальгетичної активності сполук (1-9) та препарату кеторолак проводили на білих нелінійних мишах (самці) масою  $20 \pm 2$  г, які утримувалися на стандартному харчовому раціоні та отримували воду для пиття, на моделях ноцицептивної стимуляції "гаряча пластинка" та "корчі", викликані оцтовою кислотою, в дозі 0,01 мМ/кг при внутрішньошлунковому введенні [2, 3].

Приклади конкретного виконання.

Приклад 1. Загальна методика синтезу 2-аміно-3-(3-метоксибензоїл)-1-карбоксамідоіндолізинів. До 0,01 моль четвертинної солі 2-бромо-1-[2-(3-метоксифеніл)-2-

оксоетил]піридинію броміду в 10 мл абсолютного ДМФА додають 0,015 моль 2-ціано-N-R-ацетаміду та 0,03 моль триетиламіну. Реакційну суміш нагрівають на водяній бані протягом чотирьох годин, після чого охолоджують і виливають у воду. Фільтрують, кристалізують із суміші етиловий спирт-ДМФА (3:1). Вихід,  $T_{пл.}$ , дані елементного аналізу та дані ПМР наведені в табл. 1,2.

Сpektри ЯМР  $^1H$  синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота 300 МГц, розчинник  $DMCO-d_6$ , внутрішній стандарт - TMS (табл. 2).

Таблиця 1

Структура, дані елементного аналізу, температура плавлення нових похідних індолізинів (1-9)

Сполука	R	Емпірична формула	Виразувано, % Знайдено, %			$T_{пл.}, ^\circ C$	Вихід, %
			C	H	N		
1	Ph	$C_{23}H_{19}N_3O_3$	$\frac{71,68}{71,7}$	$\frac{4,97}{5,0}$	$\frac{10,9}{11}$	167-169	70
2	4-ClPh	$C_{23}H_{18}ClN_3O_3$	$\frac{65,8}{65,8}$	$\frac{4,32}{4,33}$	$\frac{10,01}{9,99}$	190-192	79
3	4-BrPh	$C_{23}H_{18}BrN_3O_3$	$\frac{59,5}{59,6}$	$\frac{3,91}{3,93}$	$\frac{9,05}{9,1}$	207-209	70
4	4-FPh	$C_{23}H_{18}FN_3O_3$	$\frac{68,48}{68,51}$	$\frac{4,5}{4,55}$	$\frac{10,72}{10,65}$	204-205	69
5	3,4 $Cl_2$ Ph	$C_{23}H_{17}Cl_2N_3O_3$	$\frac{60,81}{60,79}$	$\frac{3,77}{3,76}$	$\frac{9,25}{9,25}$	200-202	80

Продовження таблиці 1

6	3-ClPh	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	$\frac{65,8}{65,7}$	$\frac{4,32}{4,31}$	$\frac{10,01}{9,99}$	198-200	78
7	2-ClPh	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	$\frac{65,8}{65,7}$	$\frac{4,32}{4,30}$	$\frac{10,01}{9,98}$	191-193	75
8	4-MePh	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	$\frac{72,17}{71,99}$	$\frac{5,3}{5,2}$	$\frac{10,52}{10,42}$	210-211	80
9	4-OMePh	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	$\frac{69,39}{69,2}$	$\frac{5,1}{5,3}$	$\frac{10,11}{9,99}$	196-198	71

Таблиця 2

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H нових похідних індолізинів (1-9)

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м.ч. (DMSO-d <sub>6</sub> )
1	3,73 с (3H, OMe), 5,76 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6,88-7,60 м (11H, аром.+індоліз.), 7,76 д (1H <sup>8</sup> індоліз.), 9,3 д (1H <sup>5</sup> індоліз.), 9,51 с (1H, NH)
2	3,73 с (3H, OMe), 5,76 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6,88-7,60 м (10H, аром.+індоліз.), 7,76 д (1H <sup>8</sup> індоліз.), 9,3 д (1H <sup>5</sup> індоліз.), 9,51 с (1H, NH)
3	3,73 с (3H, OMe), 5,74 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6,89-7,77 м (11H, аром.+індоліз.), 9,27 д (1H <sup>5</sup> індоліз.), 9,5 с (1H, NH)
4	3,73 с (3H, OMe), 5,75 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6,89-7,68 м (10H, аром.+індоліз.), 7,8 д (1H <sup>8</sup> індоліз.), 9,3 д (1H <sup>5</sup> індоліз.), 9,49 с (1H, NH)
5	3,73 с (3H, OMe), 5,75 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6,89-7,68 м (9H, аром.+індоліз.), 7,8 д (1H <sup>8</sup> індоліз.), 9,3 д (1H <sup>5</sup> індоліз.), 9,49 с (1H, NH)
6	3,73 с (3H, OMe), 5,74 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6,89-7,77 м (11H, аром.+індоліз.), 9,27 д (1H <sup>5</sup> індоліз.), 9,5 с (1H, NH)
7	3,73 с (3H, OMe), 5,74 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6,89-7,77 м (11H, аром.+індоліз.), 9,27 д (1H <sup>3</sup> індоліз.), 9,5 с (1H, NH)
8	2,5 с (3H, Me), 3,73 с (3H, OMe), 5,76 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6,9-7,56 м (10H, аром.+індоліз.), 7,76 д (1H <sup>8</sup> індоліз.), 9,27 д (1H <sup>5</sup> індоліз.), 9,52 с (1H, NH)
9	3,73 с (3H, OMe), 3,87 с (3H, OMe), 5,75 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 6,89-7,68 м (10H, аром.+індоліз.), 7,8 д (1H <sup>8</sup> індоліз.), 9,3 д (1H <sup>5</sup> індоліз.), 9,49 с (1H, NH)

Сполуки (1-9) проявляють виражену анальгетичну активність, яка досліджена на моделі хімічної ноцицептивної стимуляції ("оцтовокислі корчі") та в тесті "гаряча пластинка". Виявлена активність дозволяє передбачити можливість використання синтезованих похідних індолізинів в практичній

медицині, а саме для лікування больових синдромів різного генезу.

Приклад 2. Вивчення анальгетичної активності - вплив сполук (1-9) та кеторолаку на число "корчів", викликаних оцтовою кислотою, та зміни латентного періоду реакції

Таблиця 3

Анальгетична активність сполук (1-9) в тестах "гаряча пластинка" та "корчі", викликані оцтовою кислотою

Сполука	Доза, мг/кг	Зміни латентного періоду реакції, %	Інгібіція оцтовокислих "корчів", %
1	3,88	+134,80	-70,1**
2	4,22	+95,30	-47,6
3	4,67	+111,80	-97,6**
4	4,05	+17,3	-76,9**
5	4,57	+136,2*	-67,3*
6	4,22	-1,44	-64,1*
7	4,22	+61,0	-81,6**
8	4,02	-1,8	-69,7*
9	4,18	-9,4	-84,1*
кеторолак	2,0	+69,7*	-56,8*

Примітки: \* P≤0,05; \*\* P≤0,01.

За результатами експериментальних досліджень сполуки (1-9) проявляють анальгетичний ефект на моделі хімічної ноцицептивної стимуляції (модель вісцерального болю), що обґрунтовує перспективність створення на їх основі анальгетичних засобів для лікування людини.

Список посилань:

1. Михайлович В.А., Игнатов Ю.Д. Болевой синдром. - Л... - Медицина, 1990. - 336 с.

2. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні анальгетики (методичні рекомендації) за редакцією: М.А. Мохорт, Л.В. Яковлева, О.М. Шаповал. - К.: Авіцена, 2000. - 23 с.

3. Wood R.L. Animal models in analgesic testing // Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives Eds.M. Kuhar, J. Pasternak. - New York: Raven Press, 1991. - Vol.42. - P.74.