



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 105673

(13) C2

(51) МПК

C07D 215/36 (2006.01)

C07C 311/15 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 03957

(22) Дата подання заявки: 02.04.2012

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: 10.06.2014(41) Публікація відомостей  
про заявку: 10.10.2013, Бюл.№ 19(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: 10.06.2014, Бюл.№ 11

(72) Винахідник(и):

Гриценко Іван Семенович (UA),  
Олексієнко Тетяна Олександрівна (UA),  
Самура Борис Андрійович (UA),  
Таран Андрій Вікторович (UA)

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,

вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

UA 94136 C2; 11.04.2011

SU 975710 A; 21.02.1979

SU 888818 A; 21.02.1979

WO 2005/30212 A1; 07.04.2005

WO 97/44322 A1; 27.11.1997

US 4 514 570 A; 30.03.1985

Машковский М.Д. Лекарственные средства.  
- Минск "Беларусь" 1988. - Том 1. - С. 419-  
420Машковский М.Д. Лекарственные средства.  
- Минск "Беларусь" 1988. - Том 1. - С. 437-  
438

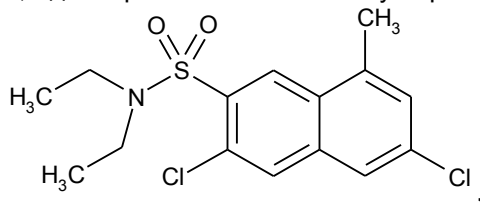
## (54) ДІЕТИЛАМІД 2,7-ДИХЛОР-4-МЕТИЛХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

## (57) Реферат:

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до біологічно активних похідних 2-хлорхінолінів, які можуть бути використані як субстанції для створення лікарських засобів з діуретичною активністю.

Задачею корисної моделі є синтез хімічної сполуки з вираженою діуретичною дією та низькою токсичністю, яка може бути використана як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різної лікарської форми.

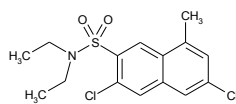
Поставлена задача вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки діетиламід 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти загальної формули



яка проявляє діуретичну активність.

UA 105673 C2

UA 105673 C2



Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до нових біологічно активних похідних 2-хлорхінолінів, які можуть бути використані як субстанція для створення лікарських засобів з діуретичною активністю.

Артеріальна гіпертензія є одним з факторів ризику розвитку інсульту, інфаркту міокарду, а також серцевої та ниркової недостатності, головним симптомом якої є затримка рідини в організмі, що супроводжується виникненням набряків.

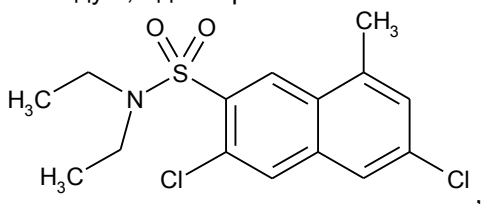
Серед основного арсеналу антигіпертензивних засобів діуретики є препаратами першого ряду для початкової терапії у більшості хворих гіпертонічною хворобою, які мають вплив на електролітний та водний баланс, об'єм циркулюючої крові та судинний тонус. Але фармакотерапія даними засобами часто супроводжується побічними ефектами, які перш за все стосуються водно-електролітного гомеостазу, кислотно-лужної рівноваги, обміну вуглеводів та ліпідів, фосфатів сечової кислоти, що в свою чергу сприяє пошуку нових більш ефективних та менш токсичних засобів з діуретичною активністю.

За прототип заявленої сполуки за дією вибрано тіазидний діуретик гідрохлортіазид (6-хлор-7-сульфамойл-3,4-дигідро-2H-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид) [Машковский М. Д. Лекарственные средства. - 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М: Новая волна, 2010. - 496 с.], який широко використовують при набряках різної етіології, гіпертонічній хворобі, для контролю поліурії, а також при гіперкальціурії. У порівнянні з іншими антигіпертензивними препаратами він має здатність попереджати розвиток серцево-судинних ускладнень, особливо, мозкового інсульту, що в даний час не викликає жодних сумнівів на відміну від  $\beta$ -адреноблокаторів чи антагоністів кальцію. Проте препарат виявляє ряд побічних ефектів, таких як гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз, ниркова енцефалопатія, гіперглікемія, гіперхолістеринемія та ін.

У сучасній медичній практиці невідомі похідні 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфаміди, які застосовують як діуретичні засоби.

Задачею корисної моделі є створення нової хімічної сполуки, що проявлятиме виражену діуретичну активність та низьку токсичність, а також може бути використана як діюча речовина для створення нових фармацевтичних препаратів.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової індивідуальної хімічної сполуки діетиламід 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти, загальної формули

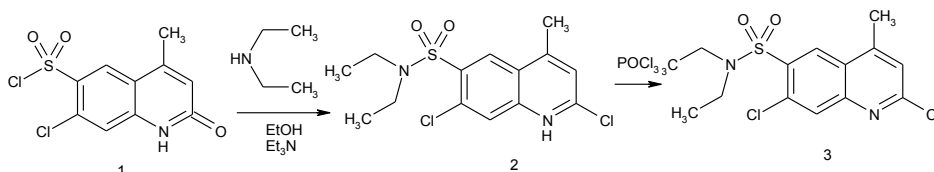


яка проявляє діуретичну активність.

Заявлена сполука невідома з джерел доступної інформації.

Синтез заявленої сполуки здійснюють за схемою 1:

Схема 1



Як вихідну сполуку для синтезу діетиламід 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти було використано 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлорид (1). Шляхом амінолізу сульфохлориду діетиламіном у спиртовому середовищі у присутності акцептору хлористого водню синтезовано проміжну сполуку діетиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти (2). При подальшому кип'ятінні в середовищі  $\text{POCl}_3$  протягом 20 хвилин відбувається заміщення активованої гідроксильної групи на атом хлору з утворенням цільової сполуки 3.

Діетиламід 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти - це кристалічна речовина білого кольору, стійка на повітрі, не розчинна у воді та розчинна у спиртах, диметилформаміді та диметилсульфоксиді.

Структура заявленої хімічної речовини підтверджена даними  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Одержання діетиламід 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти.

2,92 г (0,01 Моль) 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду, 1,14 мл (0,011 Моль) діетиламіну та 1,01 мл (0,011 Моль) триетиламіну кип'яють у 30-50 мл етанолу протягом 1 години. До реакційної суміші додають 100 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до pH=3-4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Одержують 2,79 г діетиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти, вихід - 85 %. Тпл. = 235-236 °C; Rf=0,58 (гексан-ізопропанол, 1:1).

3,29 г (0,01 Моль) діетиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти, 13,05 мл (0,14 Моль) POCl<sub>3</sub> кип'яють зі зворотним холодильником протягом 20-40 хв. Надлишок POCl<sub>3</sub> відганяють під зниженим тиском, реакційну суміш розбавляють водою та додають гідрокарбонат натрію до слабколужного середовища. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Одержують 2,88 г діетиламід 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти, вихід - 83 %. Тпл. = 256 °C; Rf=0,63 (гексан-ізопропанол, 1:1).

У спектрі <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-D<sub>6</sub>) сполуки діетиламід 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти присутні сигнали: ароматичних протонів в положеннях C-5 (8,62 м.ч., 1H, c), C-8 (8,63 м.ч., 1H, c) та C-3 (7,680 м.ч., 1H, c), протонів металної групи в положенні C-4 хінолінового кільця (2,75 м.ч., 3H, c) та діетильного замісника при сульфамідній групі (2,78, 6H, c; 3,41...3,53, 4H, m).

Приклад 2. Дослідження діуретичної активності діетиламід 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти проводили за методом Є.Б. Берхіна [Берхин Е.Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фарм. журнал. - 1977. - Т. 11, №5. - С. 3-11.] на білих нелінійних щурах-самцях лінії Вістар масою 150-180 г у дозі 29,4 мг/кг на 7 тваринах. Як препарат порівняння використовували гідрохлортіазид у дозі 25,0 мг/кг. Досліджувані речовини вводили одноразово внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80, на фоні водного навантаження (3 мл на 100 г маси). Одержані результати порівнювали з даними контрольної групи тварин, які отримували фізіологічний розчин та твін-80 у такому ж самому об'ємі.

Результати дослідження представлені у таблиці.

Таблиця

Діуретична активність діетиламід 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти (Сполука І)

	Доза мг/кг	Діурез в мл, через			
		2 години		4 години	
		M±m	В% до контролю	M±m	В% до контролю
Сполука І	29,4	3,42±0,16*	187,9	7,69±0,36*	203,4
Гідрохлортіазид	25,0	2,81±0,11*	154,4	5,64±0,19*	177,9
Контроль	-	1,82±0,12*	100	3,78±0,27*	100

\* - відмінність достовірна по відношенню до контролю (p<0,05)

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, заявлена сполука у дозі 29,4 мг/кг перевищує діуретичну активність препарату порівняння на 25,5 %.

Приклад 3. Гостра токсичність сполуки, що заявляється, була вивчена з використанням стандартних загальноприйнятих методів [Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. - Київ, 2001. - С. 74-97.] на білих мишах масою 18-20 г при одноразовому введенні в черевну порожнину сполуки у декількох дозах з метою знаходження середньосмертельної дози (ЛД<sub>50</sub>). Одержані результати свідчать про низьку токсичність сполуки (ЛД<sub>50</sub> > 5 000 мг/кг), тобто за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова вона належить до VI класу - відносно безпечних речовин. Гостра токсичність препарату порівняння (гідрохлортіазиду) складає 3 000 мг/кг [Irving S. Rossoff. Encyclopedia of clinical toxicology / Informa Health Care, 2002.-1507 pp.].

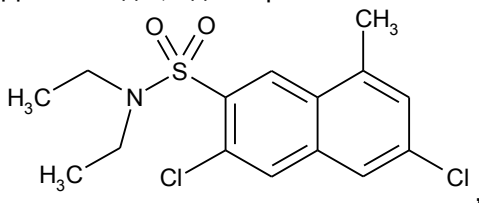
Таким чином, заявлена нова хімічна сполука - діетиламід 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти, що проявляє виражену діуретичну активність та належить до класу відносно безпечних речовин, вигідно відрізняється від препарату порівняння.

Синтез діетиламіду 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти здійснюється достатньо простими синтетичними методами з меншим використанням токсичних та агресивних речовин, які можуть бути відтворені у промислових умовах.

5 Перелічені фактори дозволяють рекомендувати заявлену сполуку як субстанцію для розробки ефективних лікарських засобів з діуретичною дією.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Діетиламід 2,7-дихлор-4-метилхінолін-6-сульфонової кислоти загальної формули



10

який проявляє діуретичну активність.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601