



УКРАЇНА

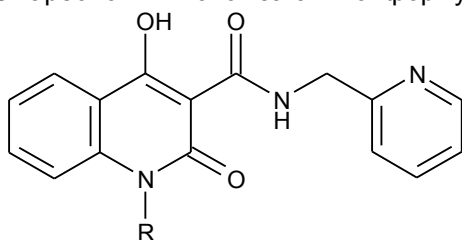
(19) **UA** (11) **106460** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)**C07D 215/22** (2006.01)**A61K 31/4704** (2006.01)**C07D 215/56** (2006.01)**A61P 29/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2013 14266	(72) Винахідник(и): Українець Ігор Васильович (UA), Горохова Ольга Вікторівна (UA), Андрєєва Ксенія Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 06.12.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.08.2014	
(41) Публікація відомостей про заяву: 25.04.2014, Бюл.№ 8	(73) Власник(и): Українець Ігор Васильович, вул. Кричевського, 40, кв. 11, м. Харків, 61027 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.08.2014, Бюл.№ 16	(74) Представник: Лерантович Еліна Томашівна, реєстр. №285
	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 97751 C2; 12.03.2012 UA 85989 C2; 10.03.2009 EP 1042295 B1; 07.09.2005 SU 1331426 A3; 15.08.1987 EP 1458718 B1; 25.10.2006 SU 648090A3; 15.02.1979 UA 97749 C2; 12.03.2012

(54) ПІКОЛІЛ-2-АМІДИ 1-R-4-ГІДРОКСІ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ, ЯКІ ВІДПОВІДАЮТЬ АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ**(57) Реферат:**

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема амідованих похідних хінолінкарбонових кислот, а саме піколіл-2-амідів 1-R-4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, які виявляють анальгетичну активність.

Винахід стосується одержання піколіл-2-амідів 1-R-4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот загальної формули (1):



де R = -CH₂CH₂C=N (1a) або -CH₂CH₂CONH₂ (1b),
які виявляють анальгетичну активність.

UA 106460 C2

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема амідованих похідних хінолін-карбонових кислот, а саме піколіл-2-амідів 1-R-4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, які виявляють анальгетичну активність.

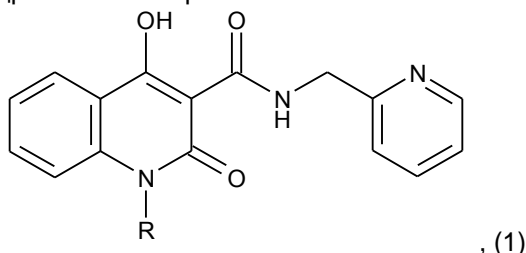
Болі різного походження та больові синдроми зустрічаються настільки часто, що серед населення земної кулі важко знайти людину, якій би це відчуття було б незнайоме. Звідси й не дивно, що анальгетики відносяться до числа найбільш затребуваних лікарських засобів, які застосовуються дуже часто і широко. Сучасна медицина у своєму розпорядженні має надзвичайно широкий арсенал препаратів цієї фармакологічної групи (Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications of the most relevant APIs, 5th Revised edition. Stuttgart: Thieme; 2008). Разом з тим, навіть за таких умов забезпечити адекватне знебоління вдається далеко не завжди. Причиною тому служать побочні ефекти і, як наслідок, численні протипоказання та обмеження у застосуванні (Машковский М Д Лекарственные средства. - М.: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2009. - С. 143-181). Тому пошук нових, більш ефективних і, що особливо важливо, безпечних засобів боротьби з болем не втрачає своєї актуальності.

Аналогом заявлених сполук за дією є широко відомий в медицині анальгетик з групи нестероїдних протизапальних засобів ортофен (диклофенак натрію) (Машковский М. Д. Лекарственные средства - М.: РИА Новая волна: издатель Умеренков, 2009. С 170-171). На жаль, цей препарат не позбавлений і суттєвих недоліків, що значно обмежують його практичне застосування. Основний з них - досить висока токсичність.

Аналогом заявлених сполук за дією та структурою є піколіл-2-амід 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (UA 97749, 12.03.2012). Ця речовина має значно меншу токсичність, ніж ортофен, але високу анальгетичну активність виявляє, у відносно високій дозі.

В основу винаходу поставлено задачу одержати нові індивідуальні хімічні сполуки, які б за низької токсичності виявляли високу анальгетичну дію у малих дозах.

Задача винаходу вирішується шляхом одержання піколіл-2-амідів 1-R-4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот загальної формули (1):



де R = -CH₂CH₂C≡N (1a), або -CH₂CH₂CONH₂ (1б), які виявляють анальгетичну активність.

У відповідності з винаходом заявлено 2 індивідуальні хімічні сполуки, представлені у таблиці 1.

Першу із заявлених сполук синтезують взаємодією етилового естеру 4-гідрокси-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти з 2-піколіламіном, а потім гідратують до карбамоїлетильного похідного 1б розчином HCl в оцтовій кислоті з низьким вмістом води з подальшим відокремленням утворених осадів.

Таблиця 1

Варіант	R	Заявлена сполука
1a	-CH ₂ CH ₂ C≡N	Піколіл-2-амід 4-гідроксі-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1б	-CH ₂ CH ₂ CONH ₂	Піколіл-2-амід 4-гідроксі-1-(2-карбамоїлетил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

Винахід ілюструються наведеними нижче прикладами.

Приклад 1. Одержання піколіл-2-аміду 4-гідроксі-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1a)

До розчину 2,86 г (0,01 моль) етилового естеру 4-гідроксі-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 20 мл етилового спирту додають 1,13 мл (0,011 моль) піколіл-2-аміну і кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 години. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою, підкислюють HCl до pH ≈ 4. Кристали піколіл-2-аміду 1a відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід 3,34 г (96 %). Кристалізують з

етилового спирту. Світло-жовті кристали з т. пл. 173-175 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., (J, Гц): 16,32 (1H, с, 4-OH); 10,83 (1H, т, J=4,8, NH); 8,59 (1H, д, J = 4,8, H-6'); 8,16 (1H, д, J=7,7, H-5); 7,82-7,74 (3H, м, H-7,8,4'); 7,43-7,35 (2H, м, H-3',5'); 7,29 (1H, т, J=6,2, H-6); 4,74 (2H, д, J = 5,7, CONHCH₂); 4,60 (2H, т, J - 6,9, 1-NCH₂CH₂C≡N); 2,92 (2H, т, J=7,0, 1-NCH₂CH₂C≡N).

5 Знайдено, %: C - 65,44; H 4,56, N 16,02. C₁₉H₁₆N₄O₃. Вираховано, %: C - 65,51; H 4,63; N - 16,08.

Приклад 2. Одержання піколіл-2-аміду 4-гідрокси-1-(2-карбамоїлетил)-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (16)

10 Суміш 3,48 г (0.01 моль) піколіл-2-аміду 4-гідрокси-2-оксо-1-(2-ціаноетил)-1,2-дигідро-хінолін-3-карбонової кислоти (1a) та 20 мл 2.8 М розчину HCl в оцтовій кислоті з низьким вмістом води витримують при 80 °С протягом 2 годин. Охолоджують і розбавляють 50 мл холодної води. Утворений осад аміду 16 відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід 3,37 г (92 %). Кристалізують з етилового спирту. Безбарвні кристали з т. пл. 216-218 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., (J, Гц): 17,24 (1H, с, 4-OH); 10,94 (1H, т, J=5,2, 3-CONH), 8,58 (1H, д, J = 4,6, H-6'); 8,09 (1H, д, J = 7,9, H-5); 7,85-7,74 (2H, м, H-7,4'); 7,66 (1H, д, J = 8,5, H-8); 7,46 (1H, с, CH₂CONH); 7,42-7,27 (3H, м, H-6,3',5'); 6,96 (1H, с, CH₂CONH); 4,71 (2H, д, J - 5,2, CONHCH₂); 4,43 (2H, т, J - 7,5, 1-NCH₂CH₂); 2,42 (2H, т, J=7,5, 1-NCH₂CH₂). Знайдено, %: C 62,37; H 4,86, N 15,35. C₁₉H₁₆N₄O₄. Вираховано, %: C - 62,29; H - 4,95, N - 15,29.

20 Спектри ЯМР ^1H заявлених сполук зареєстровані на приладі Varian Mercury-400 (400 МГц) у розчині DMSO-d₆, внутрішній стандарт TMS.

Приклад 3

25 Гостру токсичність піколіл-2-амідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот 1a-б визначали на інтактних білих мишах вагою 18-22 г по 6 тварин в серії з кожною дозою. Досліджувані речовини вводили у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80, перорально (при високих дозах за 2-3 прийоми з інтервалом 10 хвилин). Кількість тварин, що вижили, реєстрували кожні 24 години протягом 14 діб. Середньосмертельні дози (LD₅₀) розраховували за методом Кербера (Серпов Л. Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М.: ППП "Типография "Наука". - 2000. - С. 318). Наведені в табл. 2 дані свідчать про те, що всі заявлені речовини за класифікацією К.К. Сидорова (Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // В кн. Токсикология новых промышленных химических веществ. М.: Медицина, 1973. - Вып. 13. - С. 50) є щонайменше малотоксичними. Ортофен значно поступається їм за цим показником, оскільки за даними літератури (Kleemann A., Engel J. / Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications. - Multimedia Viewer, Version 2.00. - Stuttgart: Georg Thime Verlag, 2001) його середньосмертельна доза для мишей перорально складає всього лише 170 мг/кг.

Приклад 4

40 Анальгетичну активність заявлених сполук, ортофену та сполуки за прототипом (піколіл-2-аміду 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти) вивчали на білих нелінійних мишах вагою 18-23 г (по 6 тварин на кожну досліджувану сполуку). Експериментальною моделлю вивчення знеболюючої дії слугували "оцтовикислі корчі" (Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.М. // В кн. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації, О.В. Стефанов (Ред.). - К.: Авіцена, 2001. - С. 307-320), які відтворювали внутрішньоочеревинним введенням 0,6 % розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини через 1 годину після перорального введення досліджуваних речовин заявлених сполук, сполуки за прототипом та ортофену у дозі 5 мг/кг, що відповідає середньо-ефективній дозі останнього саме для означеної моделі (Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либерман С.С. Лекарственная терапия воспалительного процесса. - М.: Медицина, 1988. - С. 62-63). За тваринами спостерігали 20 хвилин і підраховували кількість корчів. Анальгетичну активність оцінювали за здатністю речовини зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин порівняно з контрольною і виражали у відсотках. Одержані експериментальні дані наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Сполука	R	Анальгетична активність		LD ₅₀ , мг/кг
		Середня кількість кочів	%	
1a	-CH ₂ CH ₂ C≡N	11,7±0,9	72,3	>6000
1б	-CH ₂ CH ₂ CONH ₂	18,1±1,2	57,2	>6000
Ортофен	-	23,5±1,3	44,3	170*
Сполука за прототипом	-	21,0±1,1	50,4	>6000
Контроль	-	42,3±2,2	-	-
*Примітка: за даними літератури (Kleemann A., Engel J. / Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications. Multimedia Viewer, Version 2.00. - Stuttgart: Georg Thime Verlag, 2001).				

Наведені у таблиці 2 дані свідчать про те, що на моделі "оцтовокислих корчів" заявлені сполуки зменшують кількість корчів на 57,2-72,3 % порівняно з контролем, і за анальгетичною активністю перевищують як сполуку за прототипом, так і широко відомий лікарський препарат ортофен, причому при значно нижчій токсичності, ніж останній.

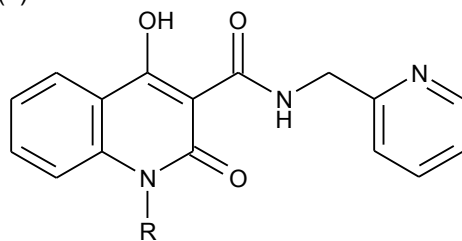
Таким чином, заявлено піколіл-2-аміди 1-R-4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, які завдяки високій анальгетичній активності та низькій токсичності можуть знайти широке практичне застосування у медицині як нові знеболюючі засоби.

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.

Піколіл-2-аміди 1-R-4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот можуть бути використані як анальгетичні засоби безпосередньо у вигляді порошків, а також як лікарські субстанції для виготовлення самих різноманітних лікарських форм.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Піколіл-2-аміди 1-R-4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот загальної формули (1):



де R = -CH₂CH₂C≡N (1a) або -CH₂CH₂CONH₂ (1б), які виявляють анальгетичну активність.

Комп'ютерна верстка Д. Шеврун

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