



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85989 (13) C2

(51) МПК

C07D 215/20 (2009.01)

C07D 215/56 (2009.01)

C07D 401/12 (2009.01)

C07D 413/12 (2009.01)

A61P 25/30 (2009.01)

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

(54) ГІДРОХЛОРИДИ АЛКІЛАМІНОАЛКІЛАМІДІВ 1-АЛІЛ-4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКІ ВІДПОВІДАЮТЬ ВЛАСТИВОСТІ АНТАГОНІСТІВ ОПІОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ

1

(21) а200808779

(22) 03.07.2008

(24) 10.03.2009

(46) 10.03.2009, Бюл.№ 5, 2009 р.

(72) УКРАЇНЕЦЬ ІГОР ВАСИЛЬОВИЧ, UA, СИДОРЕНКО ЛЮДМИЛА ВАСИЛІВНА, UA, ДАВИДЕНКО ОЛЕКСАНДРА ОЛЕКСАНДРІВНА, UA, ЯРОШ ОЛЕКСАНДР КУЗЬМИЧ, UA, ДЕМЧЕНКО АНАТОЛІЙ МИХАЙЛОВИЧ, UA, ЯДЛОВСЬКИЙ ОЛЕГ ЄВГЕНОВИЧ, UA

(73) УКРАЇНЕЦЬ ІГОР ВАСИЛЬОВИЧ, UA, ЯРОШ ОЛЕКСАНДР КУЗЬМИЧ, UA, ДЕМЧЕНКО АНАТОЛІЙ МИХАЙЛОВИЧ, UA

(56) UA 29155 U, 10.01.2008

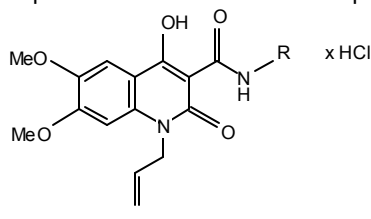
UA 14609 U, 15.05.2006

US 4738971 A, 19.04.1988

WO 02053533 A2, 11.07.2002

2

(57) Гідрохлориди алкіламіноалкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти загальної формули:



де R = 2-етиламіноетил або R = 1-етилпіролідин-2-ілметил, або R = 3-морфолін-4-ілпропіл, які виявляють властивості антагоністів опіоїдних рецепторів.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема, похідних хінолін-3-карбонової кислоти, а саме гідрохлоридів алкіламіноалкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, які виявляють властивості антагоністів опіоїдних рецепторів центральної нервової системи.

Антагоністи опіоїдних рецепторів є групою лікарських засобів, що з'явилися на фармацевтичному ринку порівняно недавно. За механізмом своїх ефектів вони здатні впливати на опіоїдні рецептори конкурентно блокуючи функції опіоїдних рецепторів в центральній нервовій системі (ЦНС). Неселективні антагоністи, зокрема налоксон, використовують в медицині для зняття гострих отруєнь наркотичними анальгетиками (морфін, промедол, фентаніл) і частковими (бупренорфін) агоністами і агоністами-антагоністами (пентазо-

цин, буторфанол, налбуфін та ін.), зупинки дії наркотичних анальгетиків, відновлення дихання у новонароджених після введення породіллі опіоїдних анальгетиків, діагностиці опіоїдної залежності у наркозалежних та ін. [1, 2].

Селективні антагоністи (налтрексон) конкурентно зв'язуються з опіоїдними рецепторами усіх типів опіоїдних рецепторів і попереджують або усувають дію як ендогенних, так і екзогенних морфіноподібних лікарських засобів. Вони призначаються переважно для комплексного лікування опіоїдної наркоманії (залежності) з метою підтримання у хворого стану, при якому опіоїди не здатні проявляти своєї характерної дії, а також, особливо останнім часом переважно за кордоном, - для лікування алкоголізму, в тому числі для підтримуючої терапії, як і у випадку героїнової наркоманії [3].

(13) C2

(11) 85989

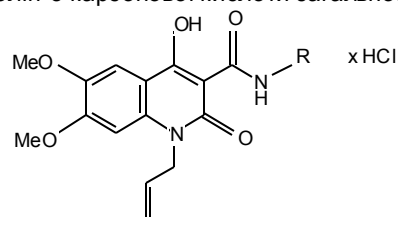
(19) UA

Аналогом заявлених сполук за дією є відомий антагоніст опіоїдних рецепторів налтрексону гідрохлорид.

Однак, існуючий антагоніст опіоїдних рецепторів налтрексон поряд з певними позитивними якостями має ряд недоліків. Налтрексон за хімічною будовою сам є похідним морфінанів, тобто за структурою подібний до опіоїдів, що слугує проти-показаннями для його застосування у хворих, які приймають наркотики, або у яких мають позитивні результати на тест наявності наркотиків в сечі. Налтрексон та препарати, що його вміщують не можна застосовувати у пацієнтів з порушеннями функції печінки (особливо викликаних опіоїдами), їх не призначають хворим молодшим 18 років, вони можуть викликати підвищену чутливість у пацієнтів та ін. Крім того, налтрексон викликає ряд побічних ефектів, зокрема нудоту, блювання, слабкість, порушення сну, біль у животі та ін. [4].

Завданням даного винаходу є розширення асортименту синтетичних антагоністів опіоїдних рецепторів центральної нервової системи.

Завдання винаходу вирішується шляхом одержання гідрохлоридів алкіламіноалкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти загальної формули I:



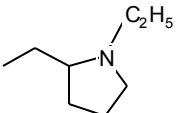
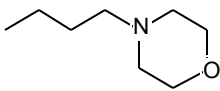
де R = 2-етиламіноетил (Ia); R = 1-етилпіролідін-2-ілметил (16);

або R = 3-морфолін-4-ілпропіл (Ib), які виявляють властивості антагоністів опіоїдних рецепторів.

У відповідності з винаходом заявлено 3 індивідуальні хімічні сполуки, представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Варіанти заявлених сполук

Варіант	R	Заявлена сполука
1a	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5 \times \text{HCl}$	Гідрохлорид 2-етиламіноетиламиду 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
16	 $\times \text{HCl}$	Гідрохлорид 1-етилпіролідін-2-ілметиламиду 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1b	 $\times \text{HCl}$	Гідрохлорид 3-морфолін-4-ілпропіламиду 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

Заявлені сполуки синтезують взаємодією етилового ефіру 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти з відповідними алкіламіноалкіламінами, які забезпечують одержання заявлених структур Ia-Ib, в киплячому етанолі з подальшим переведенням одержаних амідів-основ у гідрохлориди та відокремленням утвореного осаду.

Фізико-хімічні та спектральні характеристики заявлених сполук наведені в таблицях 2 і 3.

Винахід ілюструється наведеними нижче прикладами.

Приклад 1. Одержання гідрохлориду 2-етиламіноетиламиду 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (Ia). Розчин 3,33г (0,01моль) етилового ефіру 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти та 1,16мл (0,011 моль) 2-етиламіноетиламіну в 15мл етилового спирту кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 години. Після цього реакційну масу охолоджують до кімнатної температури. При інтенсивному перемішуванні додають насичений газоподібним HCl пропанол-2 до pH близько 4 і поміщають у морозильну шафу при температурі -20°C на 10-12 го-

дин. Кристали гідрохлориду амиду Ia відфільтровують, промивають охолодженим безводним діетиловим ефіром, сушать.

Приклад 2. Одержання гідрохлориду 1-етилпіролідін-2-ілметиламиду 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (Ia). Розчин 3,33г (0,01моль) етилового ефіру 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти та 1,60мл (0,011моль) 1-етилпіролідін-2-ілметиламіну в 15мл етилового спирту кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 години. Після цього реакційну масу охолоджують до кімнатної температури. При інтенсивному перемішуванні додають насичений газоподібним HCl пропанол-2 до pH близько 4 і поміщають у морозильну шафу при температурі -20°C на 10-12 годин. Кристали гідрохлориду амиду Ia відфільтровують, промивають охолодженим безводним діетиловим ефіром, сушать.

Приклад 3. Одержання гідрохлориду 3-морфолін-4-ілпропіламиду 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (Ia). Розчин 3,33г (0,01 моль) етилового ефіру 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти та 1,61мл

(0,011 моль) 4-(3-амінопропіл)-морфоліну в 15мл етилового спирту кип'яють зі зворотнім холодильником 3 години. Після цього реакційну масу охолоджують до кімнатної температури. При інтенсивному перемішуванні додають насичений

газоподібним HCl пропанол-2 до pH близько 4 і поміщають у морозильну шафу при температурі - 20°C на 10-12 годин. Кристали гідрохлориду амідів Ia відфільтровують, промивають охолодженим безводним діетиловим ефіром, сушать.

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики заявлених варіантів гідрохлоридів алкіламіноалкіламідів
1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

Сполука	Емпірична формула	Т.пл, °C	Виразовано, %			Знайдено, %			Вихід, %
			C	H	N	C	H	N	
Ia	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₅ x HCl	244-246	55,41	6,36	10,20	55,56	6,49	10,11	76
Iб	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₅ x HCl	197-199	58,44	6,69	9,29	58,57	6,84	9,15	72
Iв	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₆ x HCl	221-223	56,45	6,46	8,98	56,36	6,60	9,13	70

Таблиця 3

Спектри ЯМР ¹H варіантів заявлених сполук*

Сполука	Хімічні зсуви, δ, м. д., J(Гц)
Ia	16,94 (1H, с, 4-OH); 10,40 (1H, т, J = 5,8, CONH); 8,89 (2H, уш. с, NH ₂ ⁺); 7,38 (1H, с, H-5); 6,92 (1H, с, H-8); 5,92 (1H, м, CH=CH ₂); 5,16 (1H, д, J = 10,6, NCH ₂ CH=CH-цис); 5,05 (1H, д, J = 17,8, NCH ₂ CH=CH-транс); 4,96 (2H, с, NCH ₂); 3,90 (3H, с, OCH ₃); 3,83 (3H, с, OCH ₃); 3,67 (2H, к, J = 6,9, CONHCH ₂); 3,11 (2H, кв, J = 6,3, NHCH ₂ CH ₃); 2,95 (2H, к, J = 7,3, CONHCH ₂ CH ₂); 1,18 (3H, т, J = 7,2, NCH ₂ CH ₃)
Iб	16,79 (1H, с, 4-OH); 10,53 (2H, м, CONH + NH ⁺); 7,35 (1H, с, H-5); 6,89 (1H, с, H-8); 5,93 (1H, м, CH=CH ₂); 5,15 (1H, д, J = 10,5, NCH ₂ CH=CH-цис); 5,04 (1H, д, J = 18,0, NCH ₂ CH=CH-транс); 4,95 (2H, с, NCH ₂); 3,89 (3H, с, OCH ₃); 3,81 (3H, с, OCH ₃); 3,71-2,94 (7H, м, NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂); 2,23-1,69 (4H, м, 3'-CH ₂ + 4'-CH ₂); 1,24 (3H, т, J = 6,7, NCH ₂ CH ₃)
Iв	17,20 (1H, с, 4-OH); 10,87 (1H, уш. с, NH ⁺); 10,38 (1H, т, J = 5,8, CONH); 7,38 (1H, с, H-5); 6,91 (1H, с, H-8); 5,92 (1H, м, CH=CH ₂); 5,16 (1H, д, J = 10,6, NCH ₂ CH=CH-цис); 5,04 (1H, д, J = 17,4, NCH ₂ CH=CH-транс); 4,95 (2H, с, NCH ₂); 3,90 (3H, с, OCH ₃); 3,82 (3H, с, OCH ₃); 4,00-3,67 (4H, м, CH ₂ OCH ₂); 3,43 (2H, к, J = 6,0, NHCH ₂); 3,35-2,91 (6H, м, CH ₂ N(CH ₂) ₂); 2,01 (2H, кв, J = 7,6, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N)

* Спектри ЯМР ¹H варіантів заявлених сполук зареєстровані на приладі Varian Mercury-VX-200 (200МГц) в розчині DMSO-d₆, внутрішній стандарт TMS

Приклад 4. Блокування опіоїдних рецепторів заявлених похідних хінолонів за номерами 46-55 вивчалось на білих мишах масою 20-30г за методикою блокування аналгетичної дії опіоїдних аналгетиків, зокрема трамадолу гідрохлориду. Останній є синтетичним опіоїдом, агоністом опіоїдних рецепторів в ЦНС [5]. Тварин, взятих до експерименту, ділили на дві групи: одна була контрольною, інша піддослідною. Обидві групи тестували, визначаючи рівень больового порогу за допомогою термічного подразнення (hot plate) [6] перед початком, а потім після - введення наркотичного аналгетика трамадолу гідрохлориду, який через 60хв.

викликав прогнозовану аналгетичну дію, ступінь якої визначався повторним тестуванням больового порогу. На 60-й хвилині аналгетичної дії трамадолу тваринам 1-ї групи вводили препарат порівняння - відомий антагоніст мю-опіоїдних рецепторів налоксон гідрохлорид (контрольна група), а іншій, піддослідній - речовину, що заявляється. Через 30хв. налоксон припиняв аналгетичну дію трамадолу гідрохлориду, про що свідчило суттєве зниження больових порогів і повернення їх рівнів до висхідних величин. Результати, одержані при тестуванні ефектів заявлених речовин, наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Блокування аналгетичної дії трамадолу гідро хлориду
заявленими сполуками та налоксоном гідрохлоридом в дозі 10мкг/кг в/м

№	Висхідний рівень больового порогу, сек	Трамадол мг/кг	60хв., сек	Досліджувана речовина	Доза, мкг/кг в/м	90хв., сек
0	5,4	10	14,9	налоксон	10	5,8
0	18,9	10	38,5		10	19,5
1	8,8	10	12,2	№46 (Ia)	1	11,3
2	14,3	10	18,5		10	10,2
3	15,5	10	33,6	№51 (Ib)	1	12,7
4	17,3	10	24,9		10	11,2
5	19,6	10	34,2	№52 (Ib)	1	16,4
6	12,4	10	23,6		10	16,3

Вони свідчать, що за ступенем антагоністичної дії, тобто блокування аналгетичної дії наркотичного аналгетика трамадолу гідрохлориду, окремі заявлені речовини за активністю не поступаються препарату порівняння налоксона гідрохлориду.

Приклад 5. Селективне блокування мю-опіоїдних рецепторів заявлених похідних за номерами 1а-1б визначалося на безпородних білих мишах масою 20-30г шляхом блокування аналгетичної дії, викликаній опіоїдним аналгетиком трамадолом гідрохлоридом. Групи мишей (контрольна та піддослідні) тестували, визначаючи рівень больового порогу за допомогою термічного подразнення (hot plate) перед початком, а потім після введення наркотичного аналгетика трамадолу

гідрохлориду, який через 60хв. викликав прогнозовану аналгетичну дію, ступінь якої визначався повторним тестуванням больового порогу. На 60-й хвилині аналгетичної дії трамадолу тваринам 1-ї групи вводили препарат порівняння - селективний антагоніст мю-опіоїдних рецепторів налтрексону гідрохлорид (контрольна група), а іншій, піддослідній - речовини, що заявляються. Через 30хв. налтрексон припиняв аналгетичну дію трамадолу гідрохлориду, про що свідчило суттєве зниження больових порогів і повернення їх рівнів до висхідних величин. Результати, одержані при тестуванні ефектів заявлених речовин, наведені в таблиці 5, а деякі з них навіть перевищують ефективність референтного засобу.

Таблиця 5

Активність сполук за ефектами блокування мю-опіоїдних рецепторів ЦНС
в порівнянні з існуючим антагоністом налтрексоном гідрохлоридом в дозі 50мг/кг в/м

№	Висхідний рівень больового порогу	Трамадол г/д	60-а хвили- на	Сполука	Доза, в/м	15-а хвилина	
	сек	мг/кг	сек		мг/кг	сек	Ступінь блоку- вання
1	13,0±0,9	10	21,6±1,4	налтрексон	50	10,8±0,8 (-17,1%)	-50,0%
2	14,9±1,6	10	22,6±2,0	сполука Ia	10	11,8±1,6 (-20,6%)	-47,5%
3	14,2±1,2	10	23,1±2,8	сполука Ib	10	15,8±1,6 (+11,3%)	-31,6%
4	15,2±0,9	10	30,0±3,6	сполука Ib	10	13,9±1,4 (-8,5%)	-53,5%

Примітка. В дужках наведена ступінь у відсотках антагонізму до мю-опіоїдних рецепторів ЦНС по блокуванню аналгезії, викликаній трамаделом

Наведені в таблиці 5 дані свідчать, що при порівнянні ступіню здатності блокування аналгетичного ефекту трамадолу гідрохлориду максимальну активність виявила сполука 1а та 1б, які викликали блокуючий ефект в дозі, меншій за дозу препарату порівняння в 5 разів (відповідно 10мг/кг та 50мг/кг маси тіла), тобто нові сполуки перевершували дію налтрексону майже в 5 разів.

Таким чином, заявлено гідрохлориди алкіламіноалкіламідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, які виявляють блокувальну дію по відношенню до мю-опіоїдних рецепторів та усувають аналгетичний ефект класичного агоністу цих рецепторів трамадолу гідрохлориду. Найвищу активність з представлених сполук виявили речовини за 1а та 1б, які

знижувала ефекти трамадолу гідрохлориду сильніше в 5 разів, ніж препарат порівняння - налтрексону гідрохлорид. Заявлені сполуки одержують з доступних реагентів та за простими методиками, які можуть бути здійснені в умовах хіміко-фармацевтичних підприємств або лабораторій з використанням стандартного обладнання.

Заявлені сполуки можуть бути використані як лікарські субстанції при розробці лікарських засобів для комплексного лікування опіоїдної наркоманії (залежності) з метою підтримання у хворого стану, при якому опіоїди не здатні проявляти своєї характерної дії, а також для комплексного лікування алкоголізму, в тому числі для підтримуючої терапії, як і у випадку героїнової наркоманії та за іншими показаннями з використанням різних лікарських форм.

Джерела інформації:

1. Компендиум 2004/2005 - Лекарственные препараты// Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: МОРИОН, 2005. - 1200с.
2. Машковский М.Д.// Лекарственные средства. - М.: ООО Новая Волна: издатель С. Б. Дивов, 2002. - Том 1. - С.476.
3. Rassoul D., Shadi H.V., Mohammadyari-Fard L. Preparation of Biodegradable Microspheres and Matrix Devices Containing Naltrexone// Pharm. Sci. Tech. - 2003. - V.4, №3. - P.34-39.
4. Энциклопедия лекарств. - 12-й вып.// Гл. ред. Г.Л. Вышковский. - М.: РЛС-2005, 2004. - 1440с.
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації // За ред. О.В. Стефанова. - Київ - 2001. - 527с.
6. Komlos E., Porsresr J., Knole J. Morfin - prostigmin synergismus// Az. Acta Physiologica Acad. Sci. Hungaricae. - 1950, №1. - P.77-83.