



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97749** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)**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 ВІНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2010 14919****(22)** Дата подання заявки: **13.12.2010****(24)** Дата, з якої є чинними права на винахід: **12.03.2012****(41)** Публікація відомостей про заяву: **25.05.2011, Бюл.№ 10****(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: **12.03.2012, Бюл.№ 5****(72)** Винахідник(и):**Українець Ігор Васильович (UA),
Бевз Ольга Валеріївна (UA),
Моспанова Олена Володимирівна (UA),
Савченкова Лариса Василівна (UA),
Янкович Софія Ігорівна (UA)****(73)** Власник(и):**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002,
Україна (UA)****(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

US 4738971 A, 19.04.1988

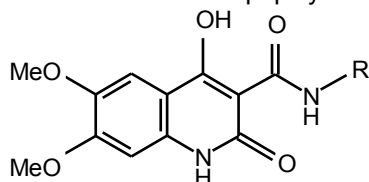
UA 48028 A1, 15.08.2002

SU 1735288 A1, 23.05.1992

RU 95109098 A1, 10.03.1997

Машковский М.Д. Лекарственные средства.
- Москва ООО "Новая волна", Издатель
С.Б.Дивов, 2002. - Том 1. - С. 159-160.**(54) N-R-АМІДИ 4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКІ ВІДПОВІДАЮТЬ АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ****(57)** Реферат:

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема N-R-амідів 4-гідрокси-6,7-диметокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти загальної формули:



де R = пропіл або бензил, або 4-хлорбензил, або 3,4-диметоксибензил, або піпероніл, або 2-піколіл, або 4-піколіл, які виявляють анальгетичну активність.

UA 97749 C2

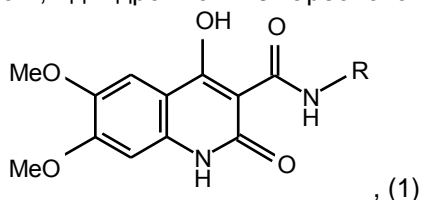
Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема N-R-амідів 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, які виявляють високу анальгетичну активність.

Біль є найбільш розповсюдженим симптомом, який примушує людей звертатися за медичною допомогою. З цієї причини знеболюючі або анальгетичні засоби належать до найбільш затребуваних категорій лікарських препаратів. Разом з тим, всі відомі на сьогоднішній день препарати даної фармакологічної групи, на жаль, поки ще дуже далекі від досконалості. Тому пошук здатних усувати біль речовин та створення на їх основі нових анальгетиків, які б відповідали сучасним вимогам до ефективності та безпечності, є дуже важливою задачею медичної хімії.

Найбільш близьким до об'єкта, що заявляється, за дією вибрано відомий знеболюючий засіб анальгін (Машковский М. Д. Лекарственные средства. - М.: РИА "Новая волна": издатель Умеренков, 2009. - С. 159). Анальгін є класичним анальгетиком, здатним знімати болі різного походження. Однак при усіх своїх позитивних якостях, цей препарат виявляє також і суттєві недоліки, основними з яких є те, що ефективний він у досить високих дозах, а це, в свою чергу, призводить до серйозних порушень у роботі системи кровотворення.

В основу винаходу поставлено задачу одержати нові індивідуальні хімічні сполуки з більш високою анальгетичною активністю та низькою токсичністю.

Задача винаходу вирішується шляхом одержання N-R-амідів 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти загальної формули (1):



де R = пропіл (1а) або бензил (1б), або 4-хлорбензил (1в), або 3,4-диметоксибензил (1г), або піпероніл (1д), або 2-піколіл (1е), або 4-піколіл (1ж), які виявляють анальгетичну активність.

У відповідності з винаходом заявлено 7 індивідуальних хімічних сполук, представлених у таблиці 1.

Таблица 1

Варианти заявлених сполук

Варіант	R	Заявлена сполука
1а	пропіл	пропіламід 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1б	бензил	бензиламід 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1в	4-хлорбензил	4-хлорбензиламід 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1г	3,4-диметоксибензил	3,4-диметоксибензиламід 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1д	піпероніл	піпероніламід 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1е	піколіл-2	піколіл-2-амід 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1ж	піколіл-4	піколіл-4-амід 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

Заявлені сполуки синтезують амідуванням метилового естеру 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти відповідними первинними амінами в киплячому ДМФА з наступним розбавленням реакційної суміші холодною водою, підкисленням HCl або оцтовою кислотою та відокремленням утвореного осаду.

Синтезовані сполуки є безбарвними кристалічними речовинами, розчинними у воді.

Винахід ілюструється нижче прикладами.

Приклад 1. Одержання пропіламіду 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1а). До розчину 2,79 г (0,01 моль) метилового ефіру 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 20 мл ДМФА додають 0,90 мл (0,011

моль) пропіламіну і кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 години. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою, підкислюють HCl до pH \approx 4. Кристали пропіламіду 1а відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід 2,78 г (91 %). Т. пл. 284-286 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 17,15 (1H, с, 4-OH); 11,48 (1H, с, 1-NH); 10,31 (1H, т, J = 5,4, CONH); 7,26 (1H, с, H-5); 6,86 (1H, с, H-8); 3,84 (3H, с, OMe); 3,80 (3H, с, OMe); 3,31 (2H, к, J = 6,6, CONHCH₂); 1,56 (2H, м, NHCH₂CH₂); 0,91 (3H, т, J = 7,3, NHCH₂CH₂CH₃). Знайдено, %: C 58,94; H 5,99; N 9,04. C₁₅H₁₈N₂O₅. Вирахувано, %: C 58,82; H 5,92; N 9,15.

Приклад 2. Одержання бензиламіду 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1б). До розчину 2,79 г (0,01 моль) метилового ефіру 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 20 мл ДМФА додають 1,20 мл (0,011 моль) бензиламіну і кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 години. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою, підкислюють HCl до pH \approx 4. Кристали бензиламіду 1б відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід 3,36 г (95 %). Т. пл. 281-283 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 16,83 (1H, с, 4-OH); 11,38 (1H, с, 1-NH); 10,66 (1H, т, J = 5,2, CONH); 7,38-7,27 (6H, м, H-5 + Ph); 6,90 (1H, с, H-8); 4,58 (2H, д, J = 5,9, CONHCH₂); 3,85 (3H, с, OMe); 3,81 (3H, с, OMe). Знайдено, %: C 64,53; H 5,24; N 7,80. C₁₉H₁₈N₂O₅. Вирахувано, %: C 64,40; H 5,12; N 7,91.

Приклад 3. Одержання 4-хлорбензиламіду 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1в). До розчину 2,79 г (0,01 моль) метилового ефіру 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 20 мл ДМФА додають 1,34 мл (0,011 моль) 4-хлор-бензиламіну і кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 години. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою, підкислюють HCl до pH \approx 4. Кристали 4-хлорбензиламіду 1в відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід 3,76 г (97 %). Т. пл. 305-307 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 16,79 (1H, с, 4-OH); 11,55 (1H, с, 1-NH); 10,67 (1H, т, J = 5,9, CONH); 7,41 (2H, д, J = 9,5, H-3',5'); 7,34 (2H, д, J = 9,5, H-2',6'); 7,26 (1H, с, H-5); 6,87 (1H, с, H-8); 4,56 (2H, д, J = 5,9, CONHCH₂); 3,84 (3H, с, OMe); 3,80 (3H, с, OMe). Знайдено, %: C 58,55; H 4,52; N 7,31. C₁₉H₁₇ClN₂O₅. Вирахувано, %: C 58,69; H 4,41; N 7,20.

Приклад 4. Одержання 3,4-диметоксибензиламіду 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1г). До розчину 2,79 г (0,01 моль) метилового ефіру 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 20 мл ДМФА додають 1,66 мл (0,011 моль) 3,4-диметоксибензиламіну і кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 години. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою, підкислюють HCl до pH \approx 4. Кристали 3,4-диметоксибензиламіду 1г відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід 3,81 г (92 %). Т. пл. 257-259 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 16,95 (1H, с, 4-OH); 11,51 (1H, с, 1-NH); 10,58 (1H, т, J = 5,7, CONH); 7,27 (1H, с, H-5); 6,97 (1H, д, J = 1,4, H-2'); 6,93-6,84 (3H, м, H-8 + H-5',6'); 4,48 (2H, д, J = 5,8, CONHCH₂); 3,84 (3H, с, OMe); 3,80 (3H, с, OMe); 3,74 (3H, с, OMe); 3,72 (3H, с, OMe). Знайдено, %: C 60,77; H 5,43; N 6,68. C₂₁H₂₂N₂O₇. Вирахувано, %: C 60,86; H 5,35; N 6,76.

Приклад 5. Одержання піпероніламіду 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1д). До розчину 2,79 г (0,01 моль) метилового ефіру 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 20 мл ДМФА додають 1,37 мл (0,011 моль) піпероніламіну і кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 години. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою, підкислюють HCl до pH \approx 4. Кристали піпероніламіду 1д відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід 3,74 г (94 %). Т. пл. 299-301 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 16,88 (1H, с, 4-OH); 11,49 (1H, с, 1-NH); 10,58 (1H, т, J = 5,5, CONH); 7,26 (1H, с, H-5); 6,91 (1H, с, H-8); 6,88-6,82 (3H, м, H-2',5',6'); 5,97 (2H, с, OCH₂O); 4,46 (2H, д, J = 5,7, CONHCH₂); 3,83 (3H, с, OMe); 3,80 (3H, с, OMe). Знайдено, %: C 60,42; H 4,64; N 7,14. C₂₀H₁₈N₂O₇. Вирахувано, %: C 60,30; H 4,55; N 7,03.

Приклад 6. Одержання піколіл-2-аміду 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1е). До розчину 2,79 г (0,01 моль) метилового ефіру 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 20 мл ДМФА 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 \approx 4. Кристали піколіл-2-аміду 1е відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід 3,19 г (90 %). Т. пл. 293-295 °C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 16,86 (1H, с, 4-OH); 11,48 (1H, с, 1-NH); 10,85 (1H, т, J = 5,1, CONH); 8,54 (1H, д, J = 4,6, H-6'); 7,77 (1H, т, д, J = 7,9 і 1,4, H-4'); 7,37 (1H, д, J = 7,9, H-3'); 7,30 (1H, т, J = 5,2, H-5'); 7,26 (1H, с, H-5); 6,88 (1H, с, H-8); 4,68 (2H, д, J = 6,0, CONHCH₂); 3,84 (3H, с, OMe); 3,81 (3H, с, OMe). Знайдено, %: C 60,95; H 4,73; N 11,86. C₁₈H₁₇N₃O₅. Вирахувано, %: C 60,84; H 4,82; N 11,82.

Приклад 7. Одержання піколіл-4-аміду 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1ж). До розчину 2,79 г (0,01 моль) метилового ефіру 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 20 мл ДМФА додають 1,13 мл (0,011 моль) піколіл-4-аміну і кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 години. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють холодною водою, підкислюють HCl до pH \approx 4. Кристали піколіл-4-аміду 1ж відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід 3,30 г (93 %). Т. пл. 296-298 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 16,57 (1H, с, 4-OH); 11,43 (1H, с, 1-NH); 10,74 (1H, т, J = 4,4, CONH); 8,51 (2H, д.д, J = 3,8 і 1,7, H-2',6'); 7,31 (3H, м, H-5 + H-3',5'); 6,91 (1H, с, H-8); 4,62 (2H, д, J = 6,1, CONHCH₂); 3,86 (3H, с, OMe); 3,82 (3H, с, OMe). Знайдено, %: C 60,90; H 4,76; N 11,78. C₁₈H₁₇N₃O₅. Вирахувано, %: C 60,84; H 4,82; N 11,82.

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

Приклад 8. Анальгетичну активність заявлених сполук та сполуки за прототипом (анальгін) вивчали на білих нелінійних мишах вагою 18-23 г (по 6 тварин на кожну досліджувану сполуку). Експериментальною моделлю вивчення знеболюючої дії слугували "оцтовокислі 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 у дозі 20 мг/кг, анальгін у його середньоєфективній дозі для означеної моделі 55 мг/кг (Сигидин Я.А., Шварц Г.Я., Арзамасцев А.П., Либсман 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

Анальгетична активність N-R-амідів 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти Іа-ж та сполуки за прототипом (анальгін) на моделі "оцтовокислих корчів"

Сполука	R	Анальгетична активність		LD ₅₀ , мг/кг
		Середня кількість кочів	%	
1а	пропіл	32,6 \pm 2,4	61	>6000
1б	бензил	27,8 \pm 1,1	66	>6000
1в	4-хлорбензил	38,1 \pm 1,5	54	>6000
1г	3,4-диметоксибензил	38,5 \pm 0,8	54	>6000
1д	піпероніл	38,6 \pm 1,4	54	>6000
1е	піколіл-2	27,0 \pm 1,2	67	>6000
1ж	піколіл-4	30,5 \pm 1,1	63	>6000
Сполука за прототипом	–	53,8 \pm 1,4	35	2891*
Контроль	-	83,0 \pm 1,3	-	-

*Примітка: за даними літератури (Kleemann A., Engel J. / Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications. - Multimedia Viewer, Version 2.00. -Stuttgart: Georg Thime Verlag, 2001).

З наведених у таблиці 2 даних випливає, що на моделі "оцтовокислих корчів" всі заявлені сполуки зменшують кількість корчів на 54-67 % порівняно з контролем і за анальгетичною активністю перевищують сполуку за прототипом у 1,5-1,9 разів, причому майже в тричі нижчій дозі.

Приклад 9. Гостру токсичність N-R-амідів 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти Іа-ж 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. Середні

смертельні дози (LD_{50}) розраховували за методом Кербера (Сернов 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 сполуки 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 практично нетоксичними речовинами, тоді як анальгін поступається їм за цим показником більше, ніж у двічі, оскільки за даними літератури (Kleemann A., Engel J. / Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications. - Multimedia Viewer, Version 2.00. - Stuttgart: Georg Thime Verlag, 2001) його середня смертельна доза для мишей перорально складає 2891 мг/кг.

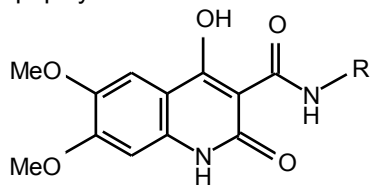
Таким чином, заявлено N-R-аміди 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, які на моделі "оцтовокислих корчів" виявляють більш високу анальгетичну активність в дозі майже в тричі нижчій, ніж сполука за прототипом і, крім того, мають значно меншу токсичність, завдяки чому можуть знайти широке практичне застосування у медицині.

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.

N-R-аміди 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти можуть бути використані як анальгетичні засоби безпосередньо у вигляді порошків, а також як лікарські субстанції для виготовлення інших лікарських форм.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

N-R-аміди 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти загальної формули:



де R = пропіл (1а) або бензил (1б), або 4-хлорбензил (1в), або 3,4-диметоксибензил (1г), або піпероніл (1д), або 2-піколіл (1е), або 4-піколіл (1ж), які виявляють анальгетичну активність.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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