



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97751** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)**C07D 215/22** (2006.01)**A61K 31/4704** (2006.01)**A61P 29/00****C07D 215/56** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2010 15458****(22)** Дата подання заявки: **21.12.2010****(24)** Дата, з якої є чинними
права на винахід: **12.03.2012****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **26.04.2011, Бюл.№ 8****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.03.2012, Бюл.№ 5****(72)** Винахідник(и):**Українець Ігор Васильович (UA),
Сидоренко Людмила Василівна (UA),
Моспанова Олена Володимирівна (UA),
Горохова Ольга Вікторівна (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

EP 0000153 A1, 10.01.1979

UA 85989 C2, 10.03.2009

UA 86286 C2, 10.04.2009

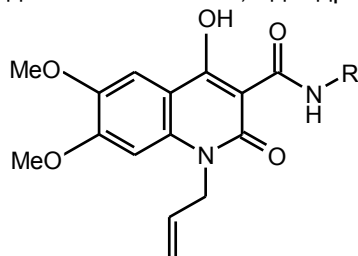
Машковский М.Д. Лекарственные средства.

- Москва ООО "Новая волна", Издатель

С.Б.Дивов, 2002. - Том 1. - с.162-163

**(54) N-R-АМІДИ 1-АЛІЛ-4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ
КИСЛОТИ, ЯКІ ВІДНОСЯТЬСЯ ДО АНАЛЬГЕТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ****(57)** Реферат:

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості і стосується біологічно активних речовин, зокрема похідних хінолін-3-карбонових кислот, а саме N-R-амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти формули:



де R=2-гідроксіетил або R=4-хлорбензил, або R=фурфурил,
які виявляють анальгетичну активність.

UA 97751 C2

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

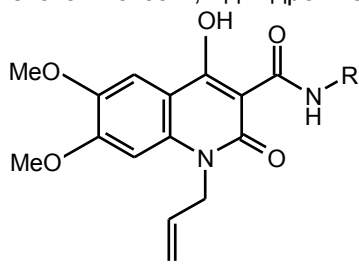
До анальгетичних засобів належать препарати, які виявляють специфічну здатність послабляти чи усувати відчуття болю. В тій, чи іншій мірі біль добре відомий кожній людині, тому удосконалення лікарських препаратів з групи анальгетиків залишається однією з важливих проблем сучасної фармації та медицини.

Найбільш близьким до об'єкта, що заявляється, за дією вибрано ненаркотичний анальгетик кеторолак [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2009. - С. 162].

Кеторолак - це один з найефективніших знеболюючих засобів в групі ненаркотичних анальгетиків. Завдяки цьому його часто застосовують при різноманітних травмах, в післяопераційний період, при невралгіях і навіть при болях у онкологічних хворих [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: РИА "Новая волна": Издатель Умеренков, 2009. - С. 162]. Разом з тим, цей препарат є досить токсичною речовиною - перорально для мишей ЛД₅₀ становить усього 200 мг/кг (Kleemann A., Engel J. / Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications. - Multimedia Viewer, Version 2.00, Georg Thime Verlag, Stuttgart, 2001), що суттєво обмежує його практичне застосування.

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

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

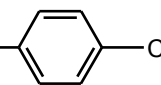
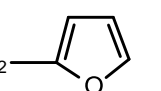


де R=2-гідроксіетил (1а) або R=4-хлорбензил (1б), або R=фурфурил (1в), які виявляють анальгетичну активність.

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

Таблиця 1

Варіанти заявлених сполук

Варіант	R	Заявлена сполука
1а	-CH ₂ CH ₂ OH	2-гідроксіетиламід 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1б	-CH ₂ - 	4-хлорбензиламід 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти
1в	-CH ₂ - 	фурфуриламід 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

Заявлені сполуки синтезують взаємодією етилового естеру 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти з відповідними первинними амінами, які забезпечують одержання заявлених структур 1а-1в, в киплячому етанолі з подальшим відокремленням утвореного осаду та перекристалізацією одержаних продуктів.

Винахід ілюструються наведеними нижче прикладами.

Приклад 1. Одержання 2-гідроксіетиламиду 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1а). Розчин 3,33 г (0,01 моль) етилового естеру 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти та 0,66 мл (0,011 моль) 2-

аміноетанолу в 15 мл етилового спирту кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 години. Після цього реакційну масу охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою та підкислюють HCl до pH близько 4. Осад аміду 1а, який при цьому виділяється, відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід 3,27 г (94 %). Т. пл. 197-199 °C (етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 17,37 (1H, с, 4-OH); 10,41 (1H, т, J=5,4, CONH); 7,41 (1H, с, H-5); 6,91 (1H, с, H-8); 5,93 (1H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,16 (1H, д, J=10,3, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH-cis}$); 5,06 (1H, д, J=17,2, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH-trans}$); 4,94 (2H, д, J=4,4, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,80 (1H, т, J=4,8, OH); 3,90 (3H, с, OCH_3); 3,83 (3H, с, OCH_3); 3,56 (2H, к, J=5,7, NCH_2); 3,42 (2H, к, J=5,7, NCH_2CH_2). Знайдено, %: C 58,72; H 5,86; N 8,15. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$. Вираховано, %: C 58,61; H 5,79; N 8,04.

Приклад 2. Одержання 4-хлорбензиламід 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1б). Розчин 3,33 г (0,01 моль) етилового естеру 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти та 1,34 мл (0,011 моль) 4-хлор-бензиламіну в 15 мл етилового спирту кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 години. Після цього реакційну масу охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою та підкислюють HCl до pH близько 4. Осад аміду 1б, який при цьому виділяється, відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід 4,19 г (98 %). Т. пл. 153-155 °C (етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 16,83 (1H, с, 4-OH); 10,54 (1H, т, J=5,9, CONH); 7,43 (2H, д, J=9,5, 3',5'-H); 7,34 (2H, д, J=9,5, 2',6'-H); 7,28 (1H, с, H-5); 6,89 (1H, с, H-8); 5,91 (1H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,17 (1H, д, J=10,4, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH-cis}$); 5,05 (1H, д, J=17,1, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH-trans}$); 4,97 (2H, д, J=4,4, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,56 (2H, д, J=5,9, NHCH_2); 3,84 (3H, с, OCH_3); 3,80 (3H, с, OCH_3). Знайдено, %: C 61,75; H 5,06; N 6,62. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5$. Вираховано, %: C 61,61; H 4,94; N 6,53.

Приклад 3. Одержання фурфуріламід 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1в). Розчин 3,33 г (0,01 моль) етилового естеру 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти та 1,02 мл (0,011 моль) фурфуріламіну в 15 мл етилового спирту кип'ятять зі зворотнім холодильником 3 години. Після цього реакційну масу охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою та підкислюють HCl до pH близько 4. Осад аміду 1в, який при цьому виділяється, відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід 3,49 г (91 %). Т. пл. 136-138 °C (етанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J, Гц): 16,95 (1H, с, 4-OH); 10,49 (1H, т, J=5,8, CONH); 7,59 (1H, м, H-5'); 7,29 (1H, с, H-5); 6,90 (1H, с, H-8); 6,42 (1H, т, J=2,4, H-4'); 6,35 (1H, д, J=2,9, H-3'); 5,94 (1H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,16 (1H, д, J=10,5, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH-cis}$); 5,07 (1H, д, J=17,5, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH-trans}$); 4,94 (2H, д, J=4,5, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,57 (2H, д, J=5,8, NHCH_2); 3,84 (3H, с, OCH_3); 3,81 (3H, с, OCH_3). Знайдено, %: C 62,38; H 5,17; N 7,21. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$. Вираховано, %: C 62,49; H 5,24; N 7,29.

Спектри ЯМР ^1H заявлених сполук зареєстровано на приладі Varian Mercury-VX-200 (200 МГц) в розчині DMSO-d_6 , внутрішній стандарт TMS.

Приклад 4. Анальгетичну активність заявлених сполук та сполуки за прототипом вивчали на моделі подразнення електричним струмом слизової оболонки прямої кишки щурів [Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. - М.: ППП "Типография "Наука". - 2000. - С. 40]. Безпородних білих щурів-самців (по 6 тварин на кожну досліджувану сполуку) поміщають в тісні клітки з підлогою у вигляді мідної пластинки, яка й слугувала електродом. Другий електрод вводять у пряму кишку і фіксують до хвоста. Визначають поріг больової чутливості, за який приймають найменшу силу електричного струму, що викликає больові відчуття у тварин і проявляється писком та/чи відсмикуванням лапок від підлоги. Заявлені сполуки Іа-в вводили внутрішньоочеревинно в дозі 10 мг/кг у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Сполуку за прототипом кеторолак (10 мг/кг) вводили також внутрішньоочеревинно, але у вигляді водного розчину. Порівнювали вихідні показники порогу больової чутливості та його зміни через 1 годину після введення досліджуваних речовин.

Одержані дані біологічних випробовувань представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Анальгетична активність заявлених сполук і сполуки за прототипом на моделі подразнення електричним струмом слизової оболонки прямої кишки щурів та їх гостра токсичність

Сполука	Поріг больової чутливості			LD ₅₀ , мг/кг
	Вихідний, mA	Через 1 год. після введення сполуки, mA	Підвищення порівняно з вихідним, %	
1a	3,76±0,12	6,04±0,37	60,7	>1300
1б	3,94±0,33	6,18±0,27	56,9	>1300
1в	3,91±0,19	5,90±0,34	50,9	>1300
Сполука за прототипом	4,20±0,15	6,15±0,34	46,4	200*

*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 подразнення електричним струмом слизової оболонки прямої кишки щурів всі заявлені сполуки перевищують за анальгетичною активністю сполуку за прототипом.

Приклад 5. Гостру токсичність N-R-амідів 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти 1a-в 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 (LD₅₀) 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 // Токсикология новых промышленных химических веществ. - М.: Медицина, 1973. - Вып. 13. - С. 50] є принаймні малотоксичними речовинами, тоді як кеторолак більше ніж у 6 разів поступається їм за цим показником, оскільки за даними літератури [Kleemann A., Engel J. / Pharmaceutical substances. Synthesis, patents, applications. - Multimedia Viewer, Version 2.00, Georg Thime Verlag, Stuttgart, 2001] його середня смертельна доза для мишей перорально складає всього лише 200 мг/кг.

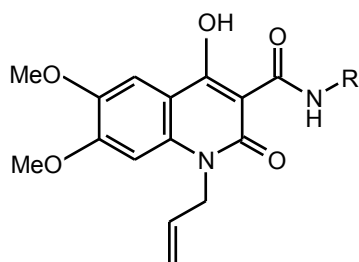
Таким чином, заявлено N-R-аміди 1-аліл-4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти, які на моделі подразнення електричним струмом слизової оболонки прямої кишки щурів виявляють більш високу анальгетичну активність, ніж сполука за прототипом, але на відміну від останньої є малотоксичними речовинами, 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 1-аліл-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 і як лікарські субстанції для виготовлення найрізноманітніших лікарських форм.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

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



де R=2-гідроксіетил або R=4-хлорбензил, або R=фурфурил,
які виявляють анальгетичну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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