



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94136** (13) **C2**

(51) **МПК** (2011.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
C07D 215/00
C07C 311/00
A61P 7/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

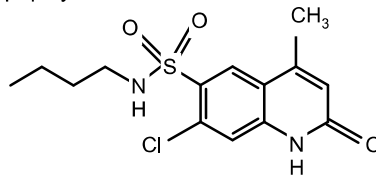
(54) н-БУТИЛАМІД 4-МЕТИЛ-7-ХЛОР-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) а200907045
(22) 06.07.2009
(24) 11.04.2011
(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.
(72) ЗУБКОВ ВАДИМ ОЛЕКСІЙОВИЧ, ГРИЦЕНКО ІВАН СЕМЕНОВИЧ, ЦАПКО ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ВОРОНІНА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА, ГАЛУЗІНСЬКА ЛЮБОВ ВАЛЕРІЇВНА
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
(56) SU 888818 A, 21.02.1979
SU 975710 A, 21.02.1979
SU 1 108 092 A, 15.08.1984
US 4 514 570 A, 30.03.1985

2

US 5 151 431 A, 29.09.1992
(57) н-Бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти загальної формули



який проявляє діуретичну активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, а саме до нових біологічно активних похідних 1,2-дигідрохінолін-2-ону, які можуть бути використані при створенні лікарських засобів з діуретичною активністю.

Діуретичні засоби знаходять широке застосування в терапії різноманітних захворювань, які супроводжуються затримкою рідини в організмі, зокрема серцево-судинної або ниркової недостатності, цирозу печінки, артеріальної гіпертензії, набряку мозку, глаукоми, отруєнь, цукрового діабету тощо. В той же час номенклатура даної групи препаратів достатньо обмежена, що не задовольняє потреби сучасної медичної практики.

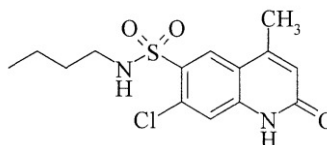
Прототипом заявленої сполуки за дією є гіпотіазид (6-хлор-7-сульфамойл-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-диоксид) [Машковский М. Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2008. - 1206 с.], який має діуретичну активність і широко використовується при набряках різної етіології, цирозі печінки, гіпертонічній хворобі, нефрозі, нефриті та ін. Разом з вираженою терапевтичною дією цей препарат виявляє ряд побічних ефектів, таких як гіпо-

каліємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіперурикемія, гіперглікемія, гіперхолістеринемія при тривалому застосуванні, які суттєво обмежують його практичне застосування.

У сучасній медичній практиці невідомі похідні хінолін-2-ону, які застосовуються як діуретичні засоби.

Завданням винаходу є створення нової хімічної сполуки з вираженою діуретичною дією, а також низькою токсичністю, яка може бути використана як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу індивідуальної хімічної сполуки н-бутиламіду 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти (сполука I) загальної формули:



яка проявляє діуретичну активність.

(13) **C2**

(11) **94136**

(19) **UA**

Заявлена сполука невідома з джерел інформації.

н-Бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти одержують шляхом сульфохлорування 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохіноліну з наступною дією н-бутиламіну на одержаний 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлорид у середовищі полярного апротонного розчинника (переважно діоксану) у присутності акцептору хлористого водню (переважно триетиламіну або піридину).

н-Бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти - це кристалічна речовина білого кольору, стійка на повітрі, не розчинна у воді, розчинна у диметилформаміді, диметилсульфоксиді, спиртах.

Структура заявленої хімічної речовини підтверджена за допомогою ^1H ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність - тонкошаровою хроматографії.

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Одержання н-бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти (сполука I).

До 19,36 г (0,1 моль) 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохіноліну при перемішуванні додають краплями 0,5 моль хлорсульфонової кислоти протягом 15-20 хв. Перемішують при температурі 100-120°C протягом 6 год., охолоджують. До реакційної суміші додають 0,15 моль SOCl_2 і обережно перемішують протягом 2 годин при 60-70°C. Виливають на подрібнений лід. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають великою кількістю води. Одержують 21,35 г 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду (вихід - 73%, $T_{\text{пл.}} = 260-265^\circ\text{C}$), який без додаткової очистки використовують в реакції з н-бутиламіном.

2,92 г (0,01 моль) 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориду, 0,011 моль н-бутиламіну та 0,011 моль триетиламіну кип'яють у 30-50 мл діоксану протягом 1 години. До реакційної суміші додають 100 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до рН=3-4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Одержують 2,24 г н-бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти, вихід - 68%. $T_{\text{пл.}} = 235-236^\circ\text{C}$; Rf = 0,65 (гексан - ізопропанол, 1:1).

У спектрі ^1H ЯМР (DMCO-D_6) присутні сигнали: протону NH-групи хінолону (11,93 м.д., 1H, с), ароматичних протонів в положеннях С-5 (8,15 м.д., 1H, с), С-8 (7,41 м.д., 1H, с) та С-3 (6,50 м.д., 1H, с), протонів NH-SO₂-групи (7,80 м.д., 1H, т), метальної групи в положенні С-4 хінолінового кільця (2,40 м.д., 3H, с) та н-бутильного замісника при сульфамідній групі (2,80, 2H, кв.; 1,07-1,40, 4H, м; 0,72, 3H, т).

Приклад 2. 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 внутрішньошлунковому введенні сполуки у декількох дозах з метою знаходження середньосмертельної дози (LD_{50}). Одержані результати свідчать про низьку токсичність сполуки ($\text{LD}_{50} > 10\ 000$ мг/кг), тобто за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова вона належить до V класу - практично нетоксичних речовин. Гостра токсичність препарату порівняння (гіпотіазиду) складає 3 000 мг/кг [Irving S. Rossoff. Encyclopedia of clinical toxicology / Informa Health Care, 2002. - 1507 pp.].

Приклад 3. Діуретичну активність н-бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти вивчали за методом Берхіна Є. Б. [Берхин Е.Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек // Хим.-фармац. журнал. - 1977. - Т. 11, №5. - С. 3-11.] на білих нелінійних щурах-саміцях масою 150±30 г в дозах 0,5; 1,0 та 2,0 мг/кг, кожну дозу досліджували на 6 тваринах. Як препарат порівняння використовували гіпотіазид у дозі 1,5 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, яка отримувала фізіологічний розчин та твін-80 у такому самому об'ємі.

Результати дослідження представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення діуретичної активності н-бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти (сполука I)

	Доза, мг/кг	Об'єм сечі за 4 год, мл	Діуретична активність, %
Сполука I	0,5	4,10±0,29*	86,4
	1	4,73±0,31*	115
	2	4,44±0,20*	102
Гіпотіазид	1,5	4,42±0,18*	101
Контроль	-	2,20±0,38	-

* - відмінність достовірна по відношенню до контролю ($p \leq 0,50$)

Як видно з наведених в таблиці 1 даних, заявлена сполука у дозі 1 мг/кг перевищує за діуретичною активністю препарат порівняння на 14%.

Перевагою заявленої сполуки у порівнянні з прототипом є менша ефективна доза, менша гостра токсичність, а також менше використання в синтезі токсичних та агресивних реактивів.

Таким чином, заявлено нову хімічну сполуку - н-бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти, що проявляє виражену діуретичну активність та вигідно

відрізняється від прототипу меншою гострою токсичністю. Синтез н-бутиламіду 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти малостадійний, здійснюється достатньо простими синтетичними методами, які можуть бути відтворені у промислових умовах. Перелічені фактори дозволяють рекомендувати заявлену сполуку як субстанцію для розробки ефективних лікарських засобів з діуретичною дією.