



УКРАЇНА

(19) UA (11) 46531 (13) U

(51) МПК (2009)
A61K 31/47
A61K 31/18
C07D 215/00
C07D 311/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) н-БУТИЛАМІД 4-МЕТИЛ-7-ХЛОР-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-6-СУЛЬФОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ**

1

2

(21) u200907082

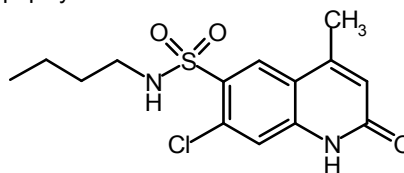
(22) 06.07.2009

(24) 25.12.2009

(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

(72) ЗУБКОВ ВАДИМ ОЛЕКСІЙОВИЧ, ГРИЦЕНКО
ІВАН СЕМЕНОВИЧ, ЦАПКО ТЕТЯНА ОЛЕКСАНД-
РІВНА, ВОРОНІНА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА, ГАЛУ-
ЗІНСЬКА ЛЮБОВ ВАЛЕРІЇВНА(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ

(57) н-Бутиламід 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-

дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти загальної
формули:

який проявляє діуретичну активність.

Корисна модель 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.

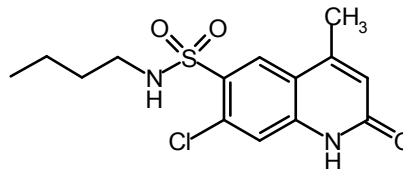
Діуретичні засоби знаходять широке застосування в терапії різноманітних захворювань, які супроводжуються затримкою рідини в організмі, зокрема серцево-судинної або ниркової недостатності, цирозу печінки, артеріальної гіпертензії, набряку мозку, глаукоми, отруєнь, цукрового діабету тощо. В той же час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

Найближчим аналогом заявленої сполуки за дією є гіпотіазид (6-хлор-7-сульфамойл-3,4-дигідро-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксид) [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, нефрози, нефриті та ін. Разом з вираженою терапевтичною дією цей препарат виявляє ряд побічних ефектів, таких як гіпокаліємія, 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 корисної моделі 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.

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 по-

(19) UA (11) 46531 (13) U

лярного 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.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами.

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

До 19,36г (0,1 моль) 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохіноліну при перемішуванні додають краплями 0,5 моль хлорсульфонової кислоти протягом 15-20хв. 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 21,35г 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.

2,92г (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 30-50мл діоксану протягом 1 години. До реакційної суміші додають 100мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до $\text{pH}=3-4$. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Одержують 2,24г н-бутиламіду 4-метил-7-хлор-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфонової кислоти, вихід - 68%. $T_{\text{пл.}}=235-236^\circ\text{C}$; $R_f=0,65$ (гексан - ізопропанол, 1:1).

У спектрі ^1H ЯМР (ДМСО- D_6) присутні сигнали: протону NH-групи хінолону (11,93 м.д., 1H, c), ароматичних протонів в положеннях C-5 (8,15 м.д., 1H, c), C-8 (7,41 м.д., 1H, c) та C-3 (6,50 м.д., 1H,

c), протонів NH- SO_2 -груп (7,80 м.д., 1H, t), металльної групи в положенні C-4 хінолінового кільця (2,40 м.д., 3H, c) та н-бутильного замісника при сульфамідній групі (2,80, 2H, кв.; 1,07-1,40, 4H, м; 0,72, 3H, t).

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 18-20г при одноразовому внутрішньошлунковому введенні сполуки у декількох дозах з метою знаходження середньосмертельної дози (LD_{50}). Одержані результати свідчать про низьку токсичність сполуки ($\text{LD}_{50}>10000\text{мг/кг}$), тобто за загальноприйнятою класифікацією К.К. Сидорова вона належить до V класу - практично нетоксичних речовин. Гостра токсичність препарату порівняння (гіпотіазиду) складає 3000мг/кг [Irving S. Rossoff. Encyclopedia of clinical toxicology / Informa Health Care, 2002. - 1507 pp.].

Приклад 3. Діуретичну активність н-бутиламіду 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-самичках масою $150\pm 30\text{г}$ в дозах 0,5; 1,0 та 2,0мг/кг, кожну дозу досліджували на 6 тваринах. Як препарат порівняння використовували гіпотіазид у дозі 1,5мг/кг. Досліджувані речовини вводили одноразово внутрішньошлунково у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80, на фоні водного навантаження (3мл на 100г 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.

Таблиця

Вивчення діуретичної активності н-бутиламіду 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 ($p<0,05$)

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

Перевагою заявленої сполуки у порівнянні з найближчим аналогом є менша ефективна доза, менша гостра токсичність, а також менше викорис-

тання 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 найближчого аналога 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.