

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291171 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.19(22) Дата подачи заявки
2019.10.15(51) Int. Cl. *A61K 31/4709* (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ФЕНИЛХИНОЛИНОНА ИЛИ ПРОИЗВОДНОГО ФЛАВОНОИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

(86) PCT/CN2019/111269

(87) WO 2021/072642 2021.04.22

(71) Заявитель:
ХАНЧЖОУ БИО-СИНСЕРИТИ
ФАРМА-ТЕХ КО., ЛТД. (CN)

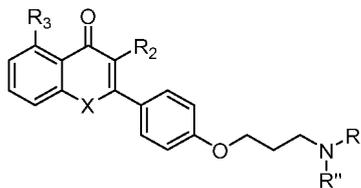
(72) Изобретатель:

Лоу Цзиньфан, Чжан Фэнминь, Шэн
Жун, Цзинь Цзеу (CN)

(74) Представитель:

Ловцов С.В., Вилесов А.С., Гавриков
К.В., Коптева Т.В., Левчук Д.В.,
Стукалова В.В., Ясинский С.Я. (RU)

(57) Изобретение обеспечивает применение производного фенилхинолинона или производного флавоноида для лечения невропатической боли, причем указанные производное фенилхинолинона или производное флавоноида включают их фармацевтически приемлемые соли. Соединения по настоящему изобретению представляют собой антагонист гистаминового H3-рецептора, который имеет иной механизм действия, чем существующие препараты, и может быть использован в приготовлении препаратов для лечения невропатической боли. Соединения по настоящему изобретению для лечения невропатической боли более эффективны, чем amitriptyline, gabapentin, pregabalin и carbamazepine при лечении невропатической боли. Соединения по настоящему изобретению обладают лучшим терапевтическим действием, имеют низкую дозу введения, хорошую эффективность, высокую биодоступность и безопасность. По сравнению с опиоидами соединения по настоящему изобретению не вызывают привыкания и являются очень эффективным препаратом для лечения невропатической боли. Поэтому перспективы клинического применения огромны. Общая структурная формула имеет следующий общий вид:



A1

202291171

202291171

A1

Применение производное фенилхинолинона или производное флавоноида для лечения невропатической боли

Область техники

Изобретение относится к технической области медицины, более конкретно к применению производное фенилхинолинона или производное флавоноида для лечения невропатической боли, в частности к применению производное фенилхинолинона или производное флавоноида или их фармацевтически приемлемых солей в получении препаратов для лечения невропатической боли, которые обладают такими характеристиками, как низкая доза введения, хороший терапевтический эффект, высокая безопасность и хорошие перспективы клинического применения.

Уровень техники

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет боль как «пятый жизненно важный признак» после артериального давления, дыхания, пульса и температуры тела. Невропатическая боль (neuropathic pain), известная также как невропатическая боль, представляет собой боль, вызванную первичным и/или вторичным повреждением, дисфункцией или преходящим возбуждением (transitory perturbation) периферической и/или центральной нервной системы. Она относится к хронической боли, характеризующейся гипералгезией, аллодинией, парестезией и спонтанной болью.

Этиологией и клиническими проявлениями невропатической боли являются аутоиммунные заболевания (например, рассеянный склероз), метаболические заболевания (например, диабетическая невропатия), инфекции (например, постгерпетическая невралгия), сосудистые заболевания (например, инсульт), компрессионное повреждение нерва, нейротравма и рак. Все они могут привести к невропатической боли, в основном проявляющейся в виде спонтанной боли, гипералгезии и аллодинии. Спонтанную боль часто описывают как ощущение постоянного жжения, но ее также можно классифицировать как прерывистую колющую,рывающую, резкую боль или проявляться как дизестезию или парестезию.

Гипералгезия характеризуется повышенной чувствительностью различной степени к внешним малым болевым раздражителям. Аллодиния представляет собой ноцицептивную

Описание изобретения

реакцию на неноцицептивные раздражители (физиологические раздражители).

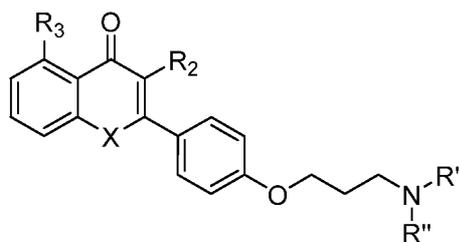
Основные способы лечения нейропатической боли в настоящее время включают: фармакологическое лечение, нейромодуляцию (электростимуляция спинного мозга, транскутанная электростимуляция, электростимуляция акупунктурных точек и т.д.), блокаду нервов, импульсную радиочастоту нервов, разрушение нервов (способами радиочастотной термокоагуляции, химической деструкции, гамма-нож и т.д.). Для подавляющего большинства пациентов фармакологическое лечение все еще по-прежнему остается самым основным и наиболее часто используемым способом. К числу широко используемых препаратов относятся трициклический антидепрессант amitриптилин, противосудорожные препараты габапентин, прегабалин и карбамазепин, опиоиды морфин и оксикодон, нестероидные противовоспалительные анальгетики, антагонисты NMDA-рецепторов кетамин и декстрометорфанат. д. Эти препараты либо неэффективны в медикаментозном лечении, либо имеют серьезные побочные реакции. Пока нет препаратов, способных эффективно устранить симптомы нейропатической боли, поэтому мы надеемся эффективно устранять болевые симптомы, облегчать боль пациентов и улучшать качество жизни с помощью разумного медикаментозного лечения. Исследования по медикаментозному лечению невропатической боли стали актуальной задачей в области медицины и имеют важное медико-социальное значение.

В патентной заявке на изобретение № 201710488414.7 и PCT/CN2018/089970 представлено «Получение и применение производное фенилхинолинона или производное флавоноида» для лечения нейродегенеративных заболеваний, гипоксически-ишемической энцефалопатии, синдрома Паркинсона, нарколепсии, эпилепсии и бокового амиотрофического склероза.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение раскрывает применение производное фенилхинолинона или производное флавоноида для лечения невропатической боли, указанные производное фенилхинолинона или производное флавоноида включают их фармацевтически приемлемые соли, указанное применение относится к применению производное фенилхинолинона или производное флавоноида в получении препаратов для лечения невропатической боли, производные имеет следующий общий вид:

Описание изобретения



Общая структурная формула (A),

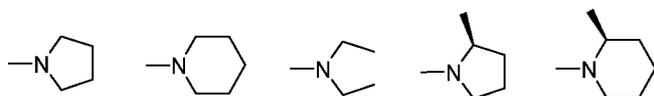
где:

X представляет собой один из или , где R₁ выбран из H, C₁₋₃ алкила или C₁₋₃ алкокси;

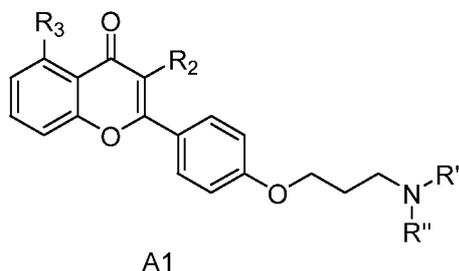
R₂ выбран из H, гидроксила или C₁₋₃ алкокси;

R₃ выбран из H, гидроксила, C₁₋₃ алкила или C₁₋₃ алкокси;

NR'R'' выбран из циклических аминов и алкиламинов с открытой цепью, имеющих в общей сложности 3-6 атомов углерода, включая(без ограничения) следующие фрагменты:



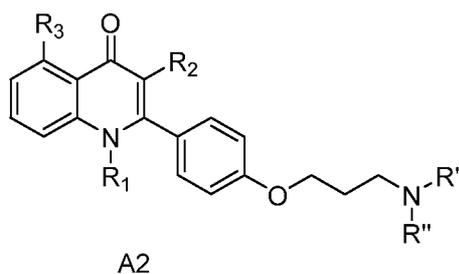
Кроме того, когда X представляет собой , указанные производное фенилхинолина или производное флавоноида имеют общую структурную формулу (A1).



где R₂, R₃, NR'R'' получали таким образом, как описано выше.

Когда X представляет собой , общая структурная формула имеет вид (A2)

Описание изобретения



где R₁, R₂, R₃, NR'R'' получают таким образом, как описано выше.

Предпочтительные производное фенилхинолинона или производное флавоноида, R₁ предпочтительно представляет собой водород, метил, этил и изопропил; R₂ предпочтительно представляет собой водород, гидроксил и метокси; R₃ предпочтительно представляет собой водород, гидроксил и метокси.

В частности, предпочтительные соединения производное фенилхинолинона или производное флавоноида(или их фармацевтически приемлемые соли) выбираются из соединений, представленных в таблице 1(без ограничения).

Таблица 1. Предпочтительные соединения производное фенилхинолинона или производное флавоноида

Номер соединения	Структурная формула	Номер соединения	Структурная формула
I-1		I-2	
I-3		I-4	
I-5		I-6	

Описание изобретения

I-7		I-8	
I-9		I-10	
II-1		II-2	
II-3		II-4	
II-5		II-6	
II-7		II-8	

Фармацевтически приемлемые соли указанных соединений представляют собой одну из гидрохлорида, сульфата, фосфата, гидробромида, гидройодида, карбоната, цитрата, малата, тартрата, оксалата, лактата, малоната, сукцината, глутарата, кетоглутарата, аскорбата, fumarата, малеата, метансульфоната, п-толуолсульфоната или бензенсульфоната;

«Алкил», описанный здесь, включает метил, этил, н-пропил, изопропил (но не ограничивается ими); «алкокси» включает метокси, этокси, н-пропокси, изопропил (но не ограничивается ими). «Алкокси» также включает замещенный алкокси, который может быть необязательно замещен один или несколько раз галогеном.

Указанная невропатическая боль представляет собой одну из периферических

Описание изобретения

невропатических болей или центральных невропатических болей.

Указанная периферическая невропатическая боль представляет собой одну из невралгию тройничного нерва, глоссофарингеальной невралгию, острой или хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, алкогольной полиневралгии, полиневралгии, индуцированной химиотерапией, сложного регионарного болевого синдрома, компрессионной невралгии (например, синдром запястного канала), сенсорной невралгии ВИЧ, ятрогенной невралгии (например, боль после мастэктомии), компрессионной или инфильтративной невралгии опухоли, дистрофической невралгии, диабетической невралгии, фантомной боли в конечностях, постгерпетической невралгии, постлучевой плексопатии, радикулопатии (шейная, грудная или пояснично-крестцовая), токсической невралгии и посттравматической невралгии.

Указанная центральная невропатическая боль относится к постинсультной боли, боли, связанной с рассеянным склерозом, боли, связанной с болезнью Паркинсона, посттравматической боли после травматического повреждения спинного мозга, сириномиелии, постишемической миелопатии, компрессионной миелопатии, ВИЧ-миелопатии и постлучевой миелопатии.

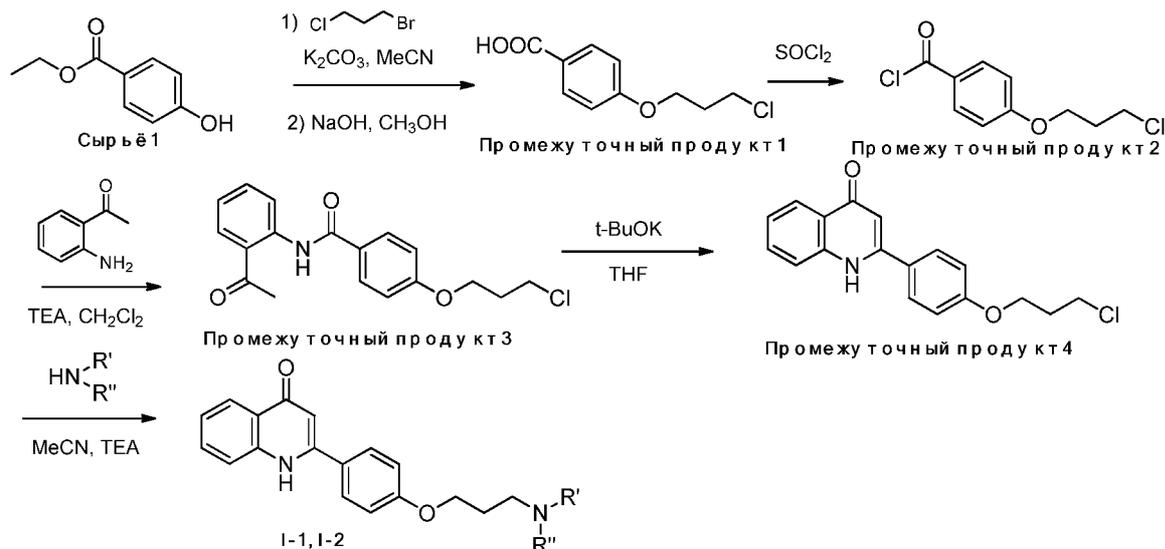
Способы введения фармацевтических препаратов, приготовленных с использованием соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов выбирают из перорального введения, ректального введения, назального введения, местного введения (включая трансбуккальное, подъязычное или чрескожное) или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное или внутрикожное).

Способы получения указанных выше соединений осуществляется с помощью следующих стадий, но не ограничивается следующими способами:

1. производное фенилхинолинона общей структурной формулы могут быть синтезированы в следующие стадии (но способы получения не ограничиваются следующими):

(1) Способ синтеза I-1 и I-2 в серии соединений I (производное фенилхинолинона) (этот способ подходит, когда $X = N$):

Описание изобретения

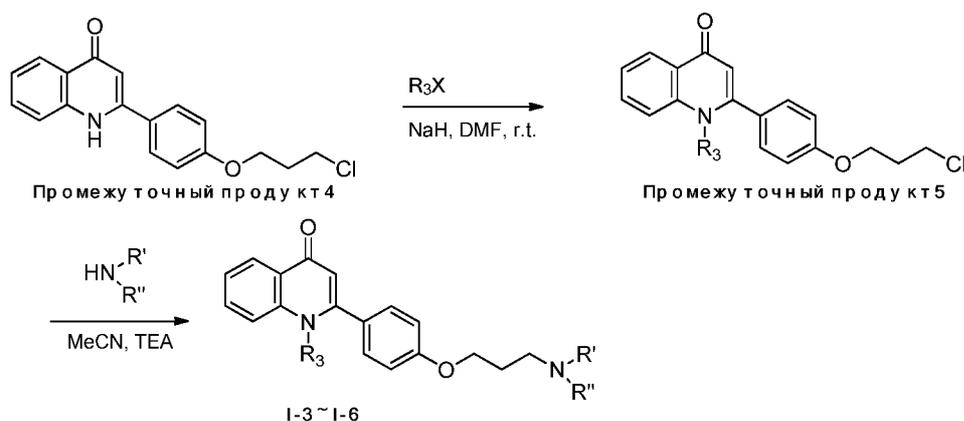


Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

Сырьё 1, 1,3-бромхлорпропан и карбонат калия растворяли в ацетонитриле, кипятили с обратным холодильником, затем реагировали в системе NaOH/CH₃OH с получением промежуточного продукта 1, кипятили с обратным холодильником в растворе тионилхлорида с получением промежуточного продукта 2, который затем реагировал с о-аминоацетофеноном при комнатной температуре с получением промежуточного продукта 3, реагировал с трет-бутоксидом калия в микроволновой печи с получением промежуточного продукта 4, наконец, реагировал с вторичным амином при кипячении с обратным холодильником, в результате реакции получали целевые соединения **I-1** и **I-2**.

где NR'R'' получается таким образом, как описано выше.

(2) Способ синтеза I-3 ~ I-6 в серии соединений I (производное фенилхинолинона) (этот способ подходит, когда X=-NR₁-):

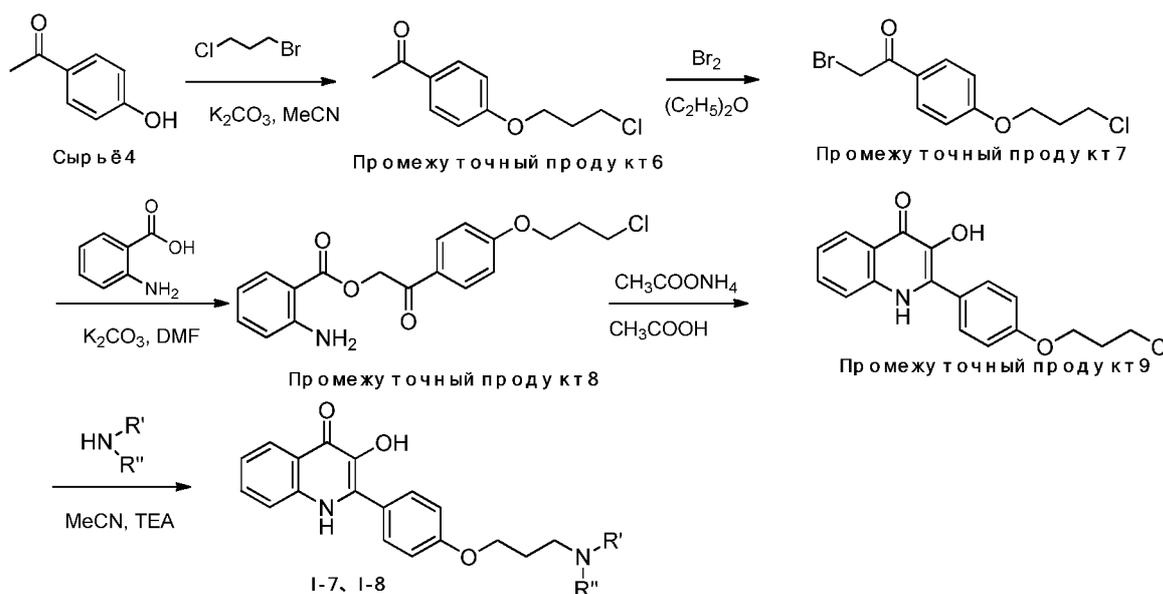


Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

Описание изобретения

Промежуточный продукт 4 в варианте реализации 1 растворяли в ДМФ, добавляли гидрид натрия и галогенированные углеводороды и проводили реакцию с получением промежуточного продукта 5, кипятили с обратным холодильником, реагировал со вторичным амином и триэтиламино, в результате реакции получали целевые соединения с I-3 ~ I-6, где NR'R'' получается таким образом, как описано выше.

(3) Способ синтеза I-7 и I-8 в серии соединения I (производное фенилхинолинона) (этот способ подходит, когда X=-NR₁-):



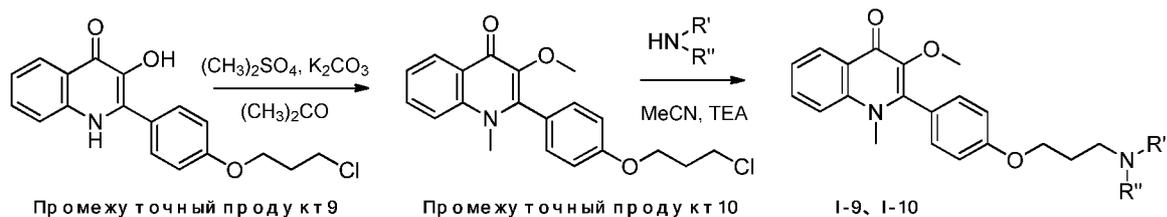
Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

p-Гидроксиацетофенон (сырье 4) растворяли в ацетонитриле, добавляли 1,3-бромхлорпропан и карбонат калия, в результате реакции с обратным холодильником получали промежуточный продукт 6, который реагировал с бромом на ледяной бане с получением промежуточного продукта бромкетона 7. Нагревали и реагировали с антралиновой кислотой и карбонатом калия в ДМФ с получением сложноэфирного промежуточного продукта 8, который циклизовал, кипятили с обратным холодильником с ацетатом аммония/уксусной с получением промежуточного продукта 9, наконец, прореагировал с обратным холодильником, в результате реакции со вторичным амином и триэтиламино получали целевые соединения I-7, I-8

где NR'R'' получается таким образом, как описано выше.

(4) Способ синтеза I-9 и I-10 в серии соединений I (производное фенилхинолинона) (этот способ подходит, когда X = -NR₁-):

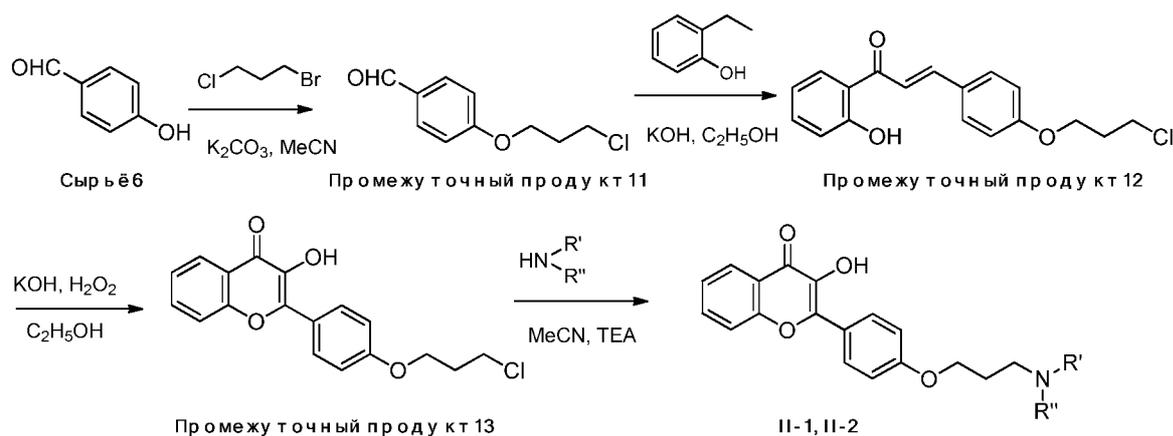
Описание изобретения



Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

Промежуточный продукт 9 в варианте реализации 3, диметилсульфат и карбонат калия растворяли в ацетоне, в результате реакции с обратным холодильником получали промежуточный продукт 10, а затем проводили реакцию с обратным холодильником с вторичным амином $\text{NHR}'\text{R}''$ и триэтиламино, в результате реакции получали целевые соединения **I-9, I-10**.

(5) Способ синтеза соединений II-1 и II-2 в серии соединений II (производное флавоноида) (этот способ подходит, когда X = O):



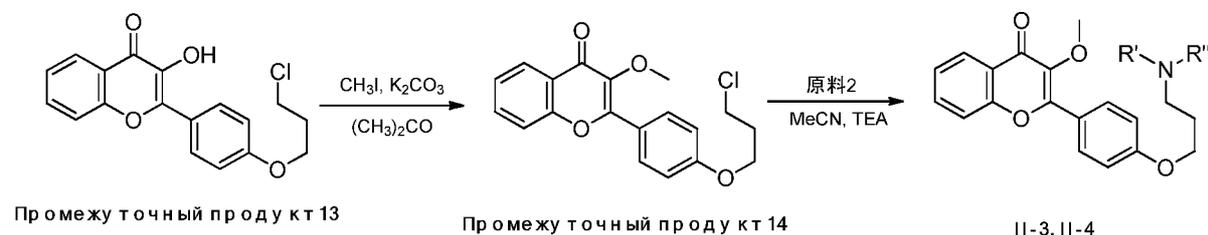
Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

Сырьё 6 растворяли в ацетонитриле, добавляли 1,3-бромхлорпропан и карбонат калия, в результате реакции с обратным холодильником получали промежуточный продукт 11. В гидроксиде калия последний конденсировали с п-гидроксиацетофеноном с получением промежуточного продукта 12, а затем циклизовали системой пероксид водорода/КОН с получением промежуточного продукта 13. Наконец, который кипятили с обратным холодильником со вторичным амином и триэтиламино, в результате реакции получали целевые соединения **II-1 и II-2**.

где $\text{NR}'\text{R}''$ получается таким образом, как описано выше.

Описание изобретения

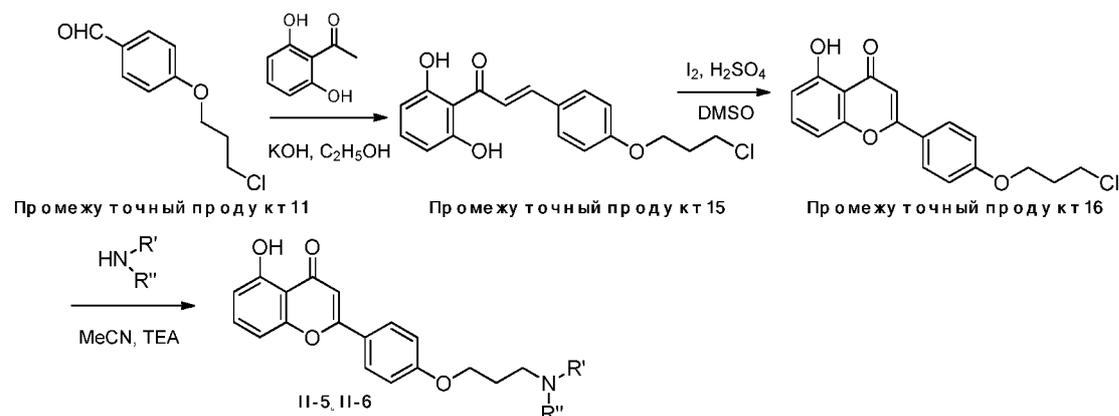
(6) Способ синтеза соединений II-3 и II-4 в серии соединений II (производное флавоноида) (этот способ подходит, когда X = O)



Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

Промежуточный продукт 13 в варианте реализации 5, , йодистый метил и карбонат калия растворяли в ацетоне, в результате реакции с обратным холодильником получали промежуточный продукт 14, а затем в результате реакции с обратным холодильником с вторичным амином и триэтиламинем получали целевые соединения **II-3 и II-4**, где NR'R'' получается таким образом, как описано выше.

(7) Способ синтеза соединений II-5 и II-6 в серии соединений II (производное флавоноида) (этот способ подходит, когда X = O)



Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

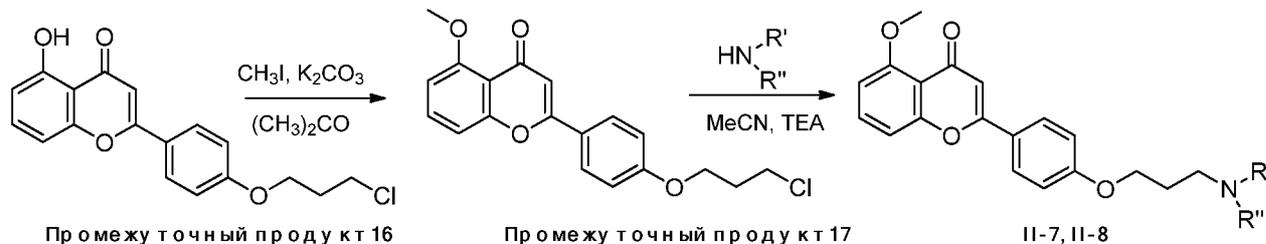
Промежуточный продукт 11 и 2,6-дигидроксиацетофенон растворяли в этаноле, добавляли гидроксид калия, в результате реакции с обратным холодильником получали промежуточный продукт 15, который реагировал с йодом и концентрированной серной кислотой, в результате реакции циклизации получали промежуточный продукт 16, который окончательно прореагировал со вторичным амином и триэтиламинем, нагревали до температуры кипения

Описание изобретения

для проведения реакции с обратным холодильником, в результате реакции получали целевые соединения II-5 и II-6.

где NR'R'' получается таким образом, как описано выше.

(8) Способ синтеза II-7 и II-8 в серии соединений II (производное флавоноида) (этот способ подходит, когда X = O)



Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

Промежуточный продукт 16 в варианте реализации 7, йодид калия и карбонат калия растворяли в ацетоне, в результате реакции с обратным холодильником получали промежуточный продукт 17, который реагировал вторичным амином и, в результате реакции с обратным холодильником получали целевые соединения II-7 и II-8.

где NR'R'' получается таким образом, как описано выше.

производное фенилхинолинона или производное флавоноида (A) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы при лечении невропатической боли, причем указанная невропатическая боль представляет собой одну из периферических невропатических болей или центральных невропатических болей. Указанная периферическая невропатическая боль представляет собой одну из невралгию тройничного нерва, глоссофарингеальной невралгию, острой или хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, алкогольной полиневралгии, полиневралгии, индуцированной химиотерапией, сложного регионарного болевого синдрома, компрессионной невралгии (например, синдром запястного канала), сенсорной невралгии ВИЧ, ятрогенной невралгии (например, боль после мастэктомии), компрессионной или инфильтративной невралгии опухоли, дистрофической невралгии, диабетической невралгии, фантомной боли в конечностях, постгерпетической невралгии, постлучевой плексопатии, радикулопатии (шейная, грудная или пояснично-крестцовая), токсической невралгии и посттравматической невралгии. Указанная центральная невропатическая боль относится к

Описание изобретения

постинсультной боли, боли, связанной с рассеянным склерозом, боли, связанной с болезнью Паркинсона, посттравматической боли после травматического повреждения спинного мозга, сирингомиелии, постишемической миелопатии, компрессионной миелопатии, ВИЧ-миелопатии и постлучевой миелопатии.

Настоящее изобретение обеспечивает применение производное фенилхинолинона или производное флавоноида для лечения невропатической боли, причем указанные производное фенилхинолинона или производное флавоноида включают их фармацевтически приемлемые соли. Соединения по настоящему изобретению представляют собой антагонист гистаминового H3-рецептора, который имеет иной механизм действия, чем существующие препараты, и может быть использован в приготовлении препаратов для лечения невропатической боли. Соединения по настоящему изобретению для лечения невропатической боли более эффективны, чем амитриптилин, габапентин, прегабалин и карбамазепин при лечении невропатической боли. Соединения по настоящему изобретению обладают лучшим терапевтическим действием, имеет низкую дозу введения, хорошую эффективность, высокую биодоступность и безопасность. По сравнению с опиоидами соединения по настоящему изобретению не вызывают привыкания и являются очень эффективным препаратом для лечения невропатической боли. Поэтому перспективы клинического применения огромны.

Краткое описание рисунков

На рисунке 1 показана динамика температурного порога в модели PSL у крыс (среднее \pm стандартная ошибка среднего, N=4) после однократного введения соединения I-6 (0,3, 1, 3 мг/кг, внутрижелудочное введение) и прегабалина (30 мг/кг, внутрижелудочное введение). Используя односторонний дисперсионный анализ, при сравнении модельной группы с фиктивной группой, Δ , P < 0,05, $\Delta\Delta$, P < 0,01; при сравнении группы введения с модельной группой, *, P < 0,05, **, P < 0,01; I-6 по сравнению с группой прегабалина (Pre), #, P < 0,05, ##, P < 0,01.

На рисунке 2 показана динамика порога тепловой боли у крыс линии PSL (среднее \pm стандартная ошибка среднего, N=4) после однократного введения I-4 (1 мг/кг, внутрижелудочное введение), I-6 (1 мг/кг, внутрижелудочное введение), II-4 (1 мг/кг,

Описание изобретения

внутрижелудочное введение) и габапентина (50 мг/кг, внутрижелудочное введение), карбамазепина (100 мг/кг, внутрижелудочное введение) и амитриптилина (10 мг/кг, внутрижелудочное введение). Используя односторонний дисперсионный анализ, при сравнении модельной группы с фиктивной группой, Δ , $P < 0,05$, $\Delta\Delta$, $P < 0,01$; при сравнении группы введения с модельной группой, *, $P < 0,05$, **, $P < 0,01$; при сравнении группы введения I-6 с группой прегабалина (Pre), #, $P < 0,05$, ##, $P < 0,01$.

На рисунке 3 показана динамика порога механической колющей боли (среднее \pm стандартная ошибка среднего, $N=4$) у крыс ССИ после однократного введения соединения I-4 (1, 3, 9 мг/кг, внутрижелудочное введение) и габапентина (Gab, 50 мг/кг, внутрижелудочное введение). Используя однофакторный дисперсионный анализ, при сравнении модельной группы с фиктивной группой, Δ , $P < 0,05$, $\Delta\Delta$, $P < 0,01$; при сравнении группы введения с модельной группой, *, $P < 0,05$, **, $P < 0,01$, при сравнении группы введения I-4 с группой Gab, #, $P < 0,05$, ##, $P < 0,01$.

На рисунке 4 показана динамика порога термической боли (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего, $N = 4$) при STZ-индуцированной диабетической нейропатической боли у крыс после однократного введения соединения I-6 (1 мг/кг, внутрижелудочное введение) и габапентина (50 мг/кг, внутрижелудочное введение). Используя односторонний дисперсионный анализ, при сравнении модельной группы с нормальной группой, Δ , $P < 0,05$, $\Delta\Delta$, $P < 0,01$; при сравнении группы введения с модельной группой, *, $P < 0,05$, **, $P < 0,01$, при сравнении группы введения I-6 с группой габапентина, #, $P < 0,05$, ##, $P < 0,01$.

На рисунке 5 показана динамика порога механической колющей боли (среднее \pm стандартная ошибка среднего, $N=4$) при ОХА-индуцированной невропатической боли у крыс после однократного введения соединения II-4 (1, 3, 9 мг/кг, внутрижелудочное введение) и прегабалина (Pre) (30 мг/кг, внутрижелудочное введение). Используя односторонний дисперсионный анализ, при сравнении модельной группы с нормальной группой, Δ , $P < 0,05$, $\Delta\Delta$, $P < 0,01$; при сравнении группы введения с модельной группой, *, $P < 0,05$, **, $P < 0,01$, при сравнении группы введения II-4 с группой прегабалина (Pre), #, $P < 0,05$, ##, $P < 0,01$.

Описание изобретения

На рис. 6 показана динамика порога механической колющей боли у крыс линии ССИ (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего, $N = 4$) после непрерывного введения соединения I-10 (0,3, 1, 3 мг/кг, внутрижелудочное введение) и габапентина (Gab, 50 мг/кг, внутрижелудочное введение) в течение 5 дней. Используя односторонний дисперсионный анализ, при сравнении модельной группы с фиктивной группой, Δ , $P < 0,05$, $\Delta\Delta$, $P < 0,01$; при сравнении группы введения с модельной группой, *, $P < 0,05$, **, $P < 0,01$, при сравнении группу соединения I-10 с группой Gab, #, $P < 0,05$, ##, $P < 0,01$.

Подробное описание вариантов реализации

Далее приводится дополнительное описание в связи с прилагаемыми чертежами и вариантами реализации изобретения. Конкретные варианты реализации, приведенные ниже, предоставлены исключительно в иллюстративных целях и не использовались для ограничения объема изобретения, определяемого прилагаемой формулой изобретения. Кроме того, следует понимать, что после прочтения содержания настоящего изобретения специалисты в данной области могут внести в изобретение различные изменения или модификации, которые в эквивалентной форме также попадают в объем, определенный формулой изобретения, прилагаемой к настоящей заявке.

Вариант реализации 1. Синтез I-1 и I-2 в соединениях I класса (хинолинона)

Стадия 1: 4-(3-хлорпропокси) бензойная кислота (промежуточный продукт 1)

Этил-п-гидроксibenзоат П-1 (12 г, 72 ммоль), 1,3-бромхлорпропан (14,2 мл, 144 ммоль) и K_2CO_3 (20 г, 144 ммоль) растворяли в 100 мл ацетонитрила и кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Избыток K_2CO_3 удаляли вакуум-фильтрацией, растворитель выпаривали при пониженном давлении, в результате этого получили бесцветную маслянистую жидкость. Непосредственно добавили 15 мл 6 н. раствора NaOH и 30 мл СНЗОН и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. После того, как реакционный раствор стал прозрачным, его охладили, подкислили 2 н. соляной кислотой до $pH=2$, осадили большое количество белого твердого вещества, отфильтровали с отсасыванием, промыли водой и высушили, получили 14,5 г белого твердого порошка с выходом составляет 94%; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 215$ $[M+H]^+$.

Стадия 2: N-(2-ацетилфенил)-4-(3-хлорпропокси) бензамид (промежуточный продукт 3)

Промежуточный продукт 1 (5,0 г, 23 ммоль) кипятили с обратным холодильником в 10 мл SOCl_2 в течение 1 ч и добавляли в реакционную систему 1–2 капли ДМФ. После реакции избыток SOCl_2 удаляли при пониженном давлении с получением промежуточного продукта 2 в виде бесцветной жидкости. О-аминоацетофенон (2,83 г, 21 ммоль) растворяли в 15 мл безводного CH_2Cl_2 и 6,5 мл безводного ТЕА и медленно добавляли по каплям промежуточный продукт 2 при 0 °С. Фильтрат сушили центрифугированием, и полученный остаток разделяли колоночной хроматографией (петролейный эфир: EtOAc=10:1), в результате получили 5,0 г белого твердого вещества с выходом составляет 72%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 12.65 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.97 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.73 (m, 3H), 2.31-2.26 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 332$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 2-(4-(3-хлорпропокси) фенил) хинолин-4(1H)-он (промежуточный продукт 4)

Промежуточный продукт 3 (995 мг, 3,0 ммоль) и трет-бутоксид калия (1,68 г, 15 ммоль) растворяли в 15 мл ТГФ и реакционную смесь, подвергали микроволновой обработке при 110 °С в течение 20 минут в закрытом сосуде. После реакции охладили до комнатной температуры, вылили в 100 мл воды со льдом, добавили 2N HCl для доведения pH до 5–6, выпало в осадок большое количество твердого вещества желтого цвета, промыли водой и небольшим количеством ледяного ацетона и CH_2Cl_2 (1:1), в результате этого получили 4, 750 мг промежуточного продукта с выходом составляет 80%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 11.63 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.21 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.84 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 314$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 2-(4-(3-(пирролидин-1-ил) пропокси) фенил) хинолин-4(1H)-он (I-1)

Промежуточный продукт 4 (60 мг, 0,19 ммоль) растворяли в 3 мл ацетонитрила, добавляли по каплям 41 мг (0,57 ммоль) пирролидина и 96 мг (0,96 ммоль) ТЭА и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником для проведения реакции в течение ночи.

По окончании реакции растворитель охлаждали, выпаривали при пониженном давлении и

Описание изобретения

отделяли колоночной хроматографией (петролейный эфир: EtOAc: TEA = 1: 5: 0,1) с получением 40 мг желтого твердого вещества с выходом 60%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.95-2.88 (m, 6H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 174.19, 155.44, 146.00, 136.03, 127.08, 124.08, 122.23, 120.66, 120.41, 118.90, 113.92, 109.83, 102.77, 60.93, 48.61, 47.68, 22.01, 18.61; ESI-MS: $m/z = 349$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-(3-(3-(Пиперидин-1-ил) пропокси) фенил) хинолин-4(1H)-он (I-2)

Получили твердое вещество желтого цвета способом получения такой же, как способ получения **I-1**, за исключением того, что вместо пирролидина использовали пиперидин с выходом составляет 75%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.59-2.54 (m, 6H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 4H), 1.51-1.48 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 174.16, 155.86, 145.64, 135.72, 127.17, 123.84, 121.89, 120.82, 120.43, 118.94, 113.68, 110.07, 102.82, 61.52, 50.78, 49.56, 21.23, 20.50, 19.15; ESI-MS: $m/z = 363$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Вариант реализации 2. Синтез I-3~I-6 в соединениях I класса (хинолинона)

Стадия 1: 2-(4-(3-хлорпропокси) фенил)-1-метилхинолин-4(1H)-он (промежуточный продукт 5a)

Промежуточный продукт 4 (276 мг, 0,88 ммоль) растворяли в 5 мл ДМФ, добавляли 42 мг NaH (60%; 1,05 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли йодметан (138 мг, 0,97 ммоль), температуру повышали до 35°C в течение 30 мин. Реакционный раствор выливали в 50 мл H_2O , экстрагировали EtOAc, промывали водой, промывали насыщенным раствором NaCl и сушили над безводным Na_2SO_4 . После извлечения растворителя его разделяли колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc=10:1) с получением 250 мг твердого вещества белого цвета с выходом составляет 87%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10-8.08 (m, 3H), 7.71 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.79 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 328$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-(3-Хлорпропокси) фенил)-1-этилхинолин-4(1H)-он (промежуточный продукт 5b)

Описание изобретения

Получили твердое вещество желтого цвета способом получения такой же, как у промежуточного продукта 5а, за исключением того, что вместо йодметана использовали бромэтан с выходом составляет 67%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09-8.07 (m, 3H), 7.71 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.31-2.26 (m, 2H), 1.62 (s, 3H); ESI-MS: $m/z = 342$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 2-(4-(3-(пирролидин-1-ил) пропоксид) фенил)-1-метилхинолин-4(1H)-он (I-3)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, но вместо промежуточного продукта 4 использовали промежуточный продукт 5а, а вместо вторичного амина- пирролидин с получением белого твердого вещества I-3 с выходом 74%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09-8.06 (m, 3H), 7.70 (t, $J = 8.0$, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.61-2.57 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.70, 160.18, 158.36, 149.15, 132.72, 129.87, 128.95, 128.79, 125.01, 121.57, 120.15, 114.66, 97.40, 66.51, 55.59, 54.28, 53.17, 28.82, 23.44; ESI-MS: $m/z = 363$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-(3-(пиперидин-1-ил) пропоксид) фенил)-1-метилхинолин-4(1H)-он (I-4)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, использовали промежуточный продукт 5а вместо промежуточного продукта 4 и пиперидином вместо пирролидина в качестве вторичного амина с получением белого твердого вещества I-4 с выходом 71%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09-8.06 (m, 3H), 7.70 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.11 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 4H), 1.47-1.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.70, 160.22, 158.41, 149.18, 132.75, 129.92, 128.99, 128.83, 125.06, 121.61, 120.18, 114.69, 97.46, 66.65, 56.04, 55.64, 54.69, 26.80, 25.97, 24.43; ESI-MS: $m/z = 377$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-(3-(пирролидин-1-ил) пропоксид) фенил)-1-этилхинолин-4(1H)-он (I-5)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, за исключением того, что вместо промежуточного продукта 4 использовали промежуточный продукт 5b, а вместо вторичного амина использовали пирролидин с получением светло-желтого твердого вещества

Описание изобретения

I-5 с выходом 74%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07-8.05 (m, 3H), 7.70 (t, $J = 8.0$, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 4H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 4H), 1.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 161.98, 160.17, 158.35, 149.25, 132.85, 129.77, 128.96, 128.78, 124.86, 121.69, 120.26, 114.67, 97.95, 66.53, 63.97, 54.27, 53.16, 28.82, 23.46, 14.54; ESI-MS: $m/z = 377$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-(3-(пиперидин-1-ил) пропокс) фенил)-1-этилхинолин-4(1H)-он (I-6)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, за исключением того, что вместо промежуточного продукта 4 использовали промежуточный продукт 5b, вместо вторичного амина использовали пирролидин с получением светло-желтого твердого вещества I-6 с выходом 85%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07-8.05 (m, 3H), 7.70 (t, $J = 8.0$, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 4H), 1.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.50-1.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.00, 160.18, 158.40, 149.25, 132.85, 129.83, 128.96, 128.81, 124.91, 121.73, 120.26, 114.68, 98.00, 66.63, 64.01, 56.00, 54.66, 26.77, 25.93, 24.41, 14.59; ESI-MS: $m/z = 391$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Вариант реализации 3. Синтез I-7 и I-8 в соединениях I класса (хинолинона)

Стадия 1: 4-(3-хлорпропокс) ацетофенон (промежуточный продукт 6)

п-Гидроксиацетофенон (5,0 г, 36,7 ммоль), 1,3-бромхлорпропан (7,3 мл, 73,5 ммоль) и K_2CO_3 (10 г, 73,5 ммоль) растворяли в 30 мл ацетонитрила и кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. Избыток K_2CO_3 удаляли вакуум-фильтрацией, растворитель выпаривали при пониженном давлении и разделяли колоночной хроматографией (петролейный эфир:EtOAc=10:1) с получением 7,6 г бесцветной жидкости с выходом 98%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 213$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 2-Бром-1-(4-(3-хлорпропокс) фенил) этанон (промежуточный продукт 7).

Промежуточный продукт 6 (2,12 г, 10 ммоль) растворяли в 20 мл диэтилового эфира и медленно по каплям добавляли Br_2 (0,51 мл, 10 ммоль) при 0 °C. После добавления по каплям смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционный раствор

Описание изобретения

выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 , экстрагировали эфиром, органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и разделяли колоночной хроматографией (петролейный эфир: $\text{CH}_2\text{Cl}_2=3:1$) с получением 2,45 г промежуточного продукта в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 84%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 291$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. 2-(4-(3-Хлорпропокси) фенил)-2-оксоэтил-2-аминобензоат (промежуточный продукт 8)

Антраниловую кислоту (720 мг, 5,25 ммоль) и K_2CO_3 (760 мг, 5,5 ммоль) растворяли в 10 мл ДМФ, перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли промежуточный продукт 7 (1,46 г, 5,0 ммоль) и температуру повышали до 50 °С, через 3 часа реакции реакционный раствор выливали в 100 мл воды, экстрагировали EtOAc , органический слой промывали раствором 1N NaOH и насыщенным раствором NaCl , сушили, упаривали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир): $\text{EtOAc} = 3:1$) с получением 1,6 г твердого вещества белого цвета с выходом 92%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.72-6.68 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 348$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 2-(4-(3-Хлорпропокси) фенил)-3-гидроксихинолин-4(1H)-он (промежуточный продукт 9)

Промежуточный продукт 8 (1,6 г, 4,6 ммоль) и ацетат аммония (5,3 г, 69 ммоль) растворяли в 30 мл уксусной кислоты и кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. После реакции реакционный раствор выливали в 250 мл воды, осаждали большое количество твердого вещества, фильтровали с отсасыванием, промывали водой до нейтральной реакции и сушили, в результате получили 1,02 г твердого вещества светло-желтого цвета с выходом 67%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.72-6.68 (m, 2H), 4.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.26-2.23 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 330$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. 2-(4-(3-(пирролидин-1-ил) пропокси) фенил)-3-гидроксихинолин-4(1H)-он (I-7)

Описание изобретения

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, и вместо промежуточного продукта 4 использовали промежуточный продукт 9 с получением твердого вещества бежевого цвета с выходом 59%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.48 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 170.22, 159.80, 138.42, 138.01, 131.81, 131.11, 130.85, 124.85, 124.80, 122.24, 122.15, 118.84, 114.66, 66.54, 54.13, 52.68, 28.63, 23.58; ESI-MS: $m/z = 365$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-(3-(пирролидин-1-ил) пропокси) фенил)-3-гидроксихинолин-4(1H)-он (I-8)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, использовали промежуточный продукт 9 вместо промежуточного продукта 4, пиперидин вместо пирролидина с получением твердого вещества желтого цвета с выходом 67%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.47 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 4H), 1.51-1.48 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 170.25, 159.49, 138.43, 138.03, 131.75, 131.17, 130.84, 125.04, 124.83, 122.26, 122.14, 118.88, 114.67, 65.99, 54.29, 53.08, 28.58, 24.19, 23.74; ESI-MS: $m/z = 379$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Вариант реализации 4. Синтез I-9 и I-10 в соединениях I класса (хинолинона)

Стадия 1. 2-(4-(3-Хлорпропокси) фенил)-3-метокси-1-метилхинолин-4(1H)-он (промежуточный продукт 10)

Промежуточный продукт 9 (660 мг, 2,0 ммоль), диметилсульфат (0,75 мл, 8,0 ммоль) и K_2CO_3 (1,1 г, 8,0 ммоль) растворяли в 10 мл ацетона и кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. После завершения реакции, охлаждения и фильтрования с отсасыванием фильтрат извлекали при пониженном давлении и растворитель очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир: $\text{EtOAc} = 1:2$) с получением 558 мг твердого вещества желтого цвета с выходом 78%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.59 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (s, 3H),

Описание изобретения

2.36-2.24 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 358$ $[M+H]^+$.

Стадия 2, 2-(4-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-метокси-1-метилхинолин-4(1H)-он (I-9)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, и вместо промежуточного продукта 4 использовали промежуточный продукт 10 с получением не совсем белого твердого вещества с выходом 65%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.59 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.61-2.55 (m, 4H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 172.96, 159.69, 147.31, 141.26, 140.20, 131.85, 130.38, 127.14, 126.79, 124.35, 122.99, 115.78, 114.67, 66.46, 59.89, 54.30, 53.15, 37.12, 28.74, 23.47; ESI-MS: $m/z = 393$ $[M+H]^+$.

2-(4-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-метокси-1-метилхинолин-4(1H)-он (I-10)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, использовали промежуточный продукт 10 вместо промежуточного продукта 4, пиперидин вместо пирролидина с получением не совсем белого твердого вещества с выходом 67%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 4H), 1.48-1.44 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 172.95, 159.72, 147.28, 141.27, 140.21, 131.82, 130.38, 127.15, 126.79, 124.36, 122.97, 115.77, 114.68, 66.60, 59.88, 55.96, 54.66, 37.10, 26.77, 25.92, 24.39; ESI-MS: $m/z = 407$ $[M+H]^+$.

Вариант реализации 5. Синтез II-1 и II-2 в соединениях II класса (флавоноида)

Стадия 1: 4-(3-хлорпропокси)бензальдегид(промежуточный продукт 11)

Способ получения такой же, как способ получения промежуточного продукта 6, за исключением того, что вместо п-гидроксиацетофенона использовали п-гидроксибензальдегид с получением бледно-желтого твердого вещества с выходом 98%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.89 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 199$ $[M+H]^+$.

Описание изобретения

Стадия 2: 1-(2-гидроксифенил)-3-(4-(3-хлорпропокси)фенил)проп-2-ен-1-он (промежуточный продукт 12)

п-Гидроксиацетофенон (1,36 г, 10 ммоль), промежуточный продукт 11 (1,98 г, 10 ммоль) растворяли в 15 мл C_2H_5OH , добавляли 1,68 г KOH (30 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения часть растворителя удаляли при пониженном давлении, к оставшемуся остатку добавляли 200 мл воды со льдом и доводили pH до 4-5 с помощью 2 N HCl, выпадало большое количество твердого вещества, которое фильтровали и сушили с получением 2,82 г желтого твердого вещества с выходом 89%; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 12.92 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.57 and 7.54 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 3H), 4.20 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 317 [M+H]^+$.

Стадия 3: 2-(4-(3-хлорпропокси) фенил)-3-гидрокси-4Н-бензопиран-4-он (промежуточный продукт 13)

Промежуточный продукт 12 (1,05 г, 3 ммоль) растворяли в 10 мл C_2H_5OH , добавляли 10 мл 0.5 N раствора KOH и порциями добавляли 0,6 мл водного раствора H_2O_2 (30%). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционный раствор перемешивали, выливали в воду со льдом, осаждали большое количество твердого вещества, фильтровали с отсасыванием, осадок на фильтре промывали водой и сушили, в результате этого получили 930 мг твердого вещества желтого цвета с выходом 94%; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 331 [M+H]^+$.

Стадия 4: 2-(4-(3-(пирролидин-1-ил) пропокси) фенил)-3-гидрокси-4Н-бензопиран-4-он (II-1)

Способ получения такой же, как способ получения I-1, вместо промежуточного продукта 4 использовали промежуточный продукт 13 с получением твердого вещества желтого цвета с выходом 68%; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25-8.21 (m, 3H), 7.71 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ 173.10, 160.32, 154.88, 146.04, 138.65, 133.96, 129.87, 125.20, 124.95, 123.92,

Описание изобретения

121.81, 118.80, 114.94, 66.52, 54.10, 52.64, 28.56, 23.56; ESI-MS: $m/z = 366$ $[M+H]^+$.

2-(4-(3-(пиперидин-1-ил) пропокси) фенил)-3-гидрокси-4Н-бензопиран-4-он (II-2)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, использовали промежуточный продукт 13 вместо промежуточного продукта 4, пиперидин вместо пирролидина с получением твердого вещества желтого цвета с выходом 61%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.25-8.21 (m, 3H), 7.71 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 4H), 1.52-1.48 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 173.47, 160.24, 154.85, 145.98, 138.02, 133.85, 129.77, 125.19, 124.87, 124.09, 121.78, 118.78, 114.93, 66.61, 55.56, 54.59, 26.69, 26.07, 24.61; ESI-MS: $m/z = 380$ $[M+H]^+$.

Вариант реализации 6. Синтез II-3 и II-4 в соединениях II класса (флавоноида)

Стадия 1: 2-(4-(3-хлорпропокси) фенил)-3-метокси-4Н-бензопиран-4-он (промежуточный продукт 14)

Промежуточный продукт 13 (660 мг, 2,0 ммоль), йодметан (8,0 ммоль) и K_2CO_3 (1,1 г, 8,0 ммоль) растворяли в 10 мл ацетона и кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. После завершения реакции, охлаждения и фильтрования с отсасыванием фильтрат извлекали при пониженном давлении и растворитель очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир: $\text{EtOAc} = 1:2$) с получением 558 мг твердого вещества желтого цвета с выходом 78%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.59 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 358$ $[M+H]^+$.

Стадия 2. 2-(4-(3-(пирролидин-1-ил) пропокси) фенил)-3-метокси-4Н-бензопиран-4-он (II-3)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, и промежуточный продукт 14 использовали вместо промежуточного продукта 4 с получением твердого вещества красного цвета с выходом 54%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.11-2.06 (m,

Описание изобретения

2H), 1.86-1.80 (m, 4H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 175.01, 161.01, 155.72, 155.15, 140.80, 133.28, 130.24, 125.77, 124.58, 124.20, 123.07, 117.90, 114.50, 66.52, 59.92, 54.29, 53.07, 28.68, 23.46; ESI-MS: $m/z = 380$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-(3-(пиперидин-1-ил) пропокси) фенил)-3-метокси-4H-бензопиран-4-он (II-4)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, использовали промежуточный продукт 14 вместо промежуточного продукта 4, пиперидин вместо пирролидина с получением твердого вещества желтого цвета с выходом 57%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 4H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 4H), 1.52-1.48 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 175.00, 161.03, 155.71, 155.16, 140.82, 133.27, 130.24, 125.80, 124.57, 124.22, 123.09, 117.90, 114.51, 66.65, 59.93, 55.89, 54.67, 26.68, 25.90, 24.38; ESI-MS: $m/z = 394$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Вариант реализации 7. Синтез II-5 и II-6 в соединениях II класса (флавоноида)

Стадия 1: 1-(2,6-дигидроксифенил)-3-(4-(3-хлорпропокси) фенил) проп-2-ен-1-он (промежуточный продукт 15)

Способ получения такой же, как способ получения промежуточного продукта 12, за исключением того, что вместо о-гидроксиацетофенона использовали 2,6-дигидроксиацетофенон с получением твердого вещества желтого цвета с выходом 85%; ESI-MS: $m/z = 333$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-(4-(3-хлорпропокси) фенил)-5-гидрокси-4H-бензопиран-4-он (промежуточный продукт 16)

Промежуточный продукт 15 (1,00 г, 3,2 ммоль) растворяли в 15 мл ДМСО, добавляли I2 (128 мг, 0,5 ммоль) и 0,5 мл концентрированной серной кислоты, и смесь перемешивали при 85°C в течение 24 часов. Реакционный раствор выливали в 200 мл H_2O , трижды экстрагировали EtOAc , органические слои объединяли, промывали водой, насыщенным раствором NaCl , сушили над безводным Na_2SO_4 и разделяли колоночной хроматографией (петролейный эфир: $\text{EtOAc} = 4:1$) с получением 565 мг белого твердого вещества с выходом 45%; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.00 (d,

Описание изобретения

$J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.23 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 331$ [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-(4-(3-(пирролидин-1-ил) пропокси) фенил)-5-гидрокси-4Н-бензопиран-4-он (II-5)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, и вместо промежуточного продукта 4 использовали промежуточный продукт 16 с получением твердого вещества желтого цвета с выходом 58%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.65-2.61 (m, 4H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 4H); ESI-MS: $m/z = 366$ [M+H]⁺.

2-(4-(3-(пиперидин-1-ил) пропокси) фенил)-5-гидрокси-4Н-бензопиран-4-он (II-6)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, использовали промежуточный продукт 16 вместо промежуточного продукта 4, пиперидин вместо пирролидина с получением твердого вещества желтого цвета с выходом 64%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 4H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 4H), 1.48-1.45 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 380$ [M+H]⁺.

Вариант реализации 8. Синтез II-7 и II-8 в соединениях II класса (флавоноида)

Стадия 1: 2-(4-(3-хлорпропокси) фенил)-5-метокси-4Н-бензопиран-4-он (промежуточный продукт 17)

Способ получения такой же, как и у промежуточного продукта 14, промежуточный продукт 16 использовали вместо промежуточного продукта 13 с получением не совсем белого твердого вещества с выходом 75%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.21 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.32-2.27 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 345$ [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-(4-(3-(пирролидин-1-ил) пропокси) фенил)-5-метокси-4Н-бензопиран-4-он (II-7)

Описание изобретения

Способ получения такой же, как способ получения I-1, но вместо промежуточного продукта 4 использовали промежуточный продукт 17 с получением твердого вещества желтого цвета с выходом 61%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 4H); ESI-MS: $m/z = 380$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-(3-(пиперидин-1-ил) пропокси) фенил)-5-метокси-4H-бензопиран-4-он (II-8)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, использовали промежуточный продукт 17 вместо промежуточного продукта 4, пиперидин вместо пирролидина с получением твердого вещества желтого цвета с выходом 67%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.54-2.49 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 4H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H); ESI-MS: $m/z = 394$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Вариант реализации 9. Влияние различных доз на порог термической боли в модели PSL у крыс

Для моделирования использовали крыс-самцов SD массой 200-250 г, 1/3-1/2 седалищного нерва правой задней лапы частично перевязывали, а мышцы и кожу сшивали для создания модели PSL у крыс; животные модели ложной операционной группы (sham) не перевязывали, а мышцы и кожу непосредственно сшивали. На 6-й день с помощью измерителя боли в подошвенных горячих точках (BME-410) измерили порог термической боли в течение 2 дней подряд, отбирали крыс со стабильным термическим болевым порогом и случайным образом делили на 5 групп, а именно модельную группу (model) и группа прегабалина (Pre, 30 мг/кг), группа соединений I-6 (3 мг/кг), группа соединений I-6 (1 мг/кг), группа соединений I-6 (0,3 мг/кг), 1 мл/100 г через желудочный зонд. Перед введением измеряли базовые значения. Группе ложной операции и модельной группе(модели) вводили одинаковый объем физраствора. Измерили порог термической боли животных в каждой группе с помощью измерителя боли в подошвенной горячей точке через 1,2,4, 6 часов после однократного введения, результаты показаны на рисунке 1.

Описание изобретения

Результаты показали, что однократное введение соединения I-6 в трех дозах 0,3 мг/кг, 1,0 мг/кг и 3,0 мг/кг увеличивало порог термической боли в модели PSL у крыс дозозависимым образом; соединение I-6 в дозе 0,3 мг/кг повышало порог термической боли в модели PSL у крыс через 2 часа после введения, и наблюдалась значительная разница между модельной группой и модельной группой ($P < 0,01$), порог термической боли у крыс с моделью PSL был сравним с порогом прегабалина (Pre) в дозе 30,0 мг/кг, соединение I-6 в дозе 3,0 мг/кг повышало порог термической боли в модели PSL у крыс с через 1–2 часа после до порога крыс в группе ложной операции, что было лучше, чем у прегабалина (Pre) в дозе 30,0 мг/кг. Показано, что соединение I-6 может эффективно повышать порог термической боли модели нейропатической боли PSL до нормального уровня, и его эффективность выше, чем прегабалина (Pre).

Вариант реализации 10, Сравнение влияния на пороги термической боли в модели PSL у крыс

Для моделирования использовали крыс-самцов SD массой 200-250 г, 1/3-1/2 седалищного нерва правой задней лапы частично перевязывали, а мышцы и кожу сшивали для создания модели PSL; модель ложной операционной группы (sham) не перевязывали, а мышцы и кожу непосредственно сшивали. На 6-й день с помощью измерителя боли в подошвенных горячих точках (BME-410) тестировали порог термической боли в течение 2 дней подряд, отбирали крыс со стабильным порогом термической боли и случайным образом делили на 7 : модельная группа (model), группа габапентина (Gab, 50 мг/кг), группа карбамазепина (Car, 100 мг/кг), группа amitриптилина (Ami, 10 мг/кг), группа соединения I-4 (1 мг/кг), группа соединения I-6 (1 мг/кг) и группа соединения II-4 (1 мг/кг). Вводили в дозе 1 мл/100 г внутривенно и измерили базовые значения перед введением. Группе ложной операции (sham) и модельной группе (model) вводили одинаковый объем физраствора. После однократного введения физиологического раствора через 1, 2, 4 и 6 часов порог термической боли в каждой группе определяли с помощью измерителя боли в подошвенных горячих точках. Результаты показаны на рисунке 2.

Результаты показали, что соединения I-4, I-6 и II-4, введенные путем гаважа в дозе 1 мг/кг в

Описание изобретения

течение 1 ч, значительно увеличивали порог тепловой боли в модели невропатической боли в модели PSL у крыс, обладают значительными отличиями от модельной группы; . Влияние каждого соединения в дозе 1 мг/кг на повышение порога термической боли у крыс было сравнимо с эффектом габапентина в дозе 50 мг/кг, карбамазепина в дозе 100 мг/кг и amitriptyline в дозе 10 мг/кг, что указывает на то, что соединения имели значительную эффективность

Вариант реализации 11. Влияние на болевой порог механической колющей боли в модели CCI у крыс

Для моделирования использовали крыс-самцов SD массой 200-250 г, на правой задней лапе обнажен седалищный нерв, в переднем сегменте седалищного нерва перед бифуркацией, используя стерильную хромовую кишечную нить (№ 4, диаметр 0,15 мм), свободно перевязаны 4 петли, расстояние между каждой петлей 1-2 мм, мышца и кожа были сшиты для создания модели CCI. Для крыс в группе ложной операции только седалищный нерв был обнажен без перевязки, а мышцы и кожа были сшиты. Наблюдали через 3 дня, а порог механической колющей боли определяли с помощью электронного измерителя боли (ИТС-2391) на 7-й день в течение 2 дня подряд.

Крысы со стабильным порогом механической колющей боли в модели CCI были случайным образом разделены на 5 групп: модельная группа, группа габапентина (Gab) (50 мг/кг), группа соединения I-4 (9 мг/кг), группа соединения I-4 (3 мг/кг), группа соединения I-4 (1 мг/кг). Вводили в дозе 1 мл/100 г внутривенно и измерили базовые значения перед введением. Группе ложной операции (sham) и модельной группе (model) вводили одинаковый объем физраствора. Порог механической колющей боли определяли через 1, 2, 4 и 6 ч после однократного введения. Результаты представлены на рисунке 3.

Результаты показали, что введение соединения I-4 в дозах 1 мг/кг, 3 мг/кг и 9 мг/кг увеличивало порог механической колющей боли в модели CCI у крыс SD дозозависимым образом; Через 1-4 часа после введения соединения I-4 в дозе 3 мг/кг увеличился порог механической колющей боли в модели CCI у крыс SD, и наблюдалась значительная разница по

Описание изобретения

сравнения с модельной группой ($P < 0,01$). Только через 1-2 часа после введения габапентин (Gab) в дозе 50 мг/кг порог механической колющей боли в модели СС1 у крыс значительно отличался от порога у модельной группы, что указывает на то, что соединение I-4 имеет более длительное время эффективного действия, что лучше, чем у габапентина.

Вариант реализации 12. Влияние на модель диабетической невропатической боли у крыс

Для моделирования использовали крыс-самцов SD массой 200-250 г и с нормальными значениями глюкозы в крови. Крысиную модель диабета индуцировали однократным внутривентральным введением стрептозотоцина (STZ) в дозе 60 мг/кг после голодания и свободного питья воды в течение 12 часов. Через 2 часа после еды через 1 неделю после введения брали кровь из хвостовой вены для измерения сахара в крови. Уровень сахара в крови превышал 16 ммоль/л, что указывает на то, что модель диабета была успешной и нормальной. Нормальной контрольной группе (нормальной) вводили одинаковый объем буфера лимонной кислоты и цитрата натрия (рН 4,2), через 2 недели после введения STZ измерили порог термической боли крыс в нормальной контрольной группе и группе STZ с помощью измерителя боли в подошвенных горячих точках (ВМЕ-410). Диабетические крысы с невропатической болью, индуцированной STZ, были случайным образом разделены на модельную группу (Model), группу габапентина (50 мг/кг) и группу соединения I-6 (1 мг/кг), вводили в дозе 1 мл/100 г внутривентрально и измерили базовые значения перед введением. Нормальной контрольной группе и модельной группе (модели) вводили одинаковый объем физраствора. Через 1, 2, 4 и 6 часов после однократного введения порога термической боли в каждой группе определяли с помощью боли в подошвенных горячих точках. Результаты показаны на рисунке 4.

Результаты показали, что в модели диабетической невропатической боли у крыс SD как соединение I-6, так и габапентин повышали порог термической боли, причем соединение I-6 в дозе 1 мг/кг оказывало более сильный эффект на повышение порога тепловой боли по сравнению с габапентином в дозе 50 мг/кг ($P < 0,01$) и имело большую продолжительность эффективного действия.

Вариант реализации 13. Влияние на модель невропатической боли, вызванной

Описание изобретения

химиотерапией

Самцам крыс SD весом 200-250 г вводили оксалиплатин (ОХА) 4 мг/кг внутривентриально дважды в неделю в течение 4 последовательных недель (в 1-й, 2-й, 8-й, 9-й, 15-й, 16-й, 22-й и 23-й день). Крысы в группах нормального контроля (Normal) и модельного контроля (Model) были протестированы на порог механической колющей боли с помощью электронного измерителя боли (ИТС-2391) на 24 д. Крысы со стабильным порогом механической колющей боли были случайным образом распределены на модельную группу (Model), группу прегабалина (Pre) (30 мг/кг), группу соединений П-4 (9 мг/кг), группу соединений П-4 (3 мг/кг), группу П-4 группу соединений (1 мг/кг), вводили внутривентриально в дозе 1 мл/100 г, вводили группе нормального контроля и модельной группе соответствующий объем физиологического раствора, и базовое значение измеряли перед введением. Порог механической колющей боли определяли через 1, 2, 4 и 6 ч после однократного введения.

Как показано на рисунке 5, результаты показали, что в модели невропатической боли, вызванной химиотерапией у крыс SD, однократное введение соединения П-4 в дозе 1 мг/кг, 3 мг/кг и 9 мг/кг увеличивало порог механической колющей боли в модели ОХА у крыс дозозависимым образом; Через 1-2 часа после введения соединения П-4 в дозе 1 мг/кг порог механической колющей боли в модели ОХА значительно отличался от у модельной группы ($P < 0,01$). Через 3-4 часа после введения соединения П-4 в 3 мг/кг и 9 мг/кг увеличивался порог механической колющей боли в модели ОХА у крыс, что лучше, чем прегабалин (Pre) 30,0 мг/кг ($P < 0,05$). Это указывает на то, что соединение П-4 было более эффективным в повышении порога механической колющей боли в модели невропатической боли ОХА и действовало в течение более длительного периода времени, но прегабалин имел более быстрое начало действия.

Вариант реализации 14. Влияние непрерывного введения в течение 5 дней (d) на порог механической колющей боли в модели ССИ у крыс

Для моделирования использовали крыс-самцов SD массой 200-250 г, на правой задней лапе обнажен седалищный нерв, в переднем сегменте седалищного нерва перед бифуркацией, используя стерильную хромовую кишечную нить (№ 4, диаметр 0,15 мм), свободно перевязаны 4 петли, расстояние между каждой петлей 1-2 мм, мышца и кожа были сшиты для создания модели ССИ. Для крыс в группе ложной операции только седалищный нерв был

Описание изобретения

обнажен без перевязки, а мышцы и кожа были сшиты. Наблюдали через 3 дня, а порог механической колющей боли определяли с помощью электронного измерителя боли (ШТС-2391) на 7-й день в течение 2 дня подряд.

Крысы со стабильным порогом механической колющей боли в модели CCI были случайным образом разделены на 6 групп: модельная группа, группа габапентина (Gab) (50 мг/кг), группа соединения I-10 (3 мг/кг), группа соединения I-10 (1 мг/кг), группа соединения I-10 (0,3 мг/кг). Вводили в дозе 1 мл/100 г внутривенно и измерили базовые значения перед введением. Группе ложной операции (sham) и модельной группе (model) вводили одинаковый объем физраствора. Введение производилось в течение 5 дней (d) подряд, перед введением измеряли базовые значения, а порог механической колющей боли измеряли через 2 часа после каждого введения. Результаты показаны на рисунке 6.

Результаты показали, что введение соединения I-10 в дозах 0,3 мг/кг, 1 мг/кг и 3 мг/кг увеличивало порог механической колющей боли в модели CCI у крыс SD дозозависимым образом; Через 1-5 дней после введения соединения I-10 в дозе 1 мг/кг увеличился порог механической колющей боли в модели CCI у крыс SD, отличается значительной разницей с модельной группой ($P < 0,01$). Через 2-5 часа после введения габапентина (Gab) в дозе 50 мг/кг порог механической колющей боли в модели CCI у крыс значительно отличался от порога у модельной группы, что соединение I-10 имеет лучшую дозозависимость и фармакодинамическую стабильность, что лучше, чем у габапентина.

Вариант реализации 15. Биодоступность

Результаты фармакокинетического исследования соединения I-6 *in vivo* у крыс SD ($n=3$) показали, что период однократное введение $T_{1/2}$ у крыс после внутривенного введения (в дозе 1,00 мг/кг) составил $6,00 \pm 1,43$ ч.

Среднее время достижения максимальной концентрации соединения I-6 в плазме у крыс после внутривенного введения (в дозе 10,0 мг/кг) составило $2,00 \pm 1,73$ ч, а период полувыведения $T_{1/2}$ составил $3,79 \pm 0,12$ ч.

Абсолютная биодоступность соединения I-6 у крыс SD составила 51,32%.

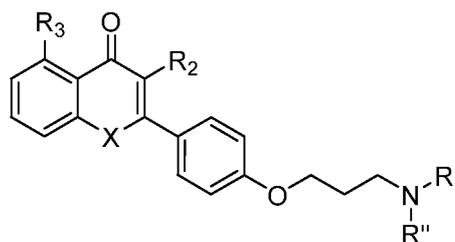
Описание изобретения

Вариант реализации 16. безопасность

Мышам ICR (n=4 в каждой группе) вводили внутривенно соединение I-6 в группах с дозой 64 мг/кг не наблюдалось никаких отклонений от нормы; в группе с дозой 256 мг/кг произошла судорога у одной мыши, а на 2-й день её состояние нормализовалось и она умерла; в группе с дозой 1024 мг/кг произошла судорога у одной мыши, и она умерла на 2-й день, средняя летальная доза не была достигнута, что указывает на то, что LD₅₀ соединения I-6 превышает 1024 мг/кг, обеспечивается высокая безопасность.

Формула изобретения

1. Применение производное фенилхинолинона или производное флавоноидалечения невропатической боли, отличающееся тем, что указанное применение относится к применению производное фенилхинолинона или производное флавоноидаили их фармацевтически приемлемых солей в получении препаратов для лечения невропатической боли, производные имеет следующий общий вид:



где:

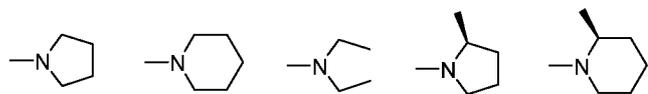
X представляет собой один из или , где R₁ выбран из H, C₁₋₃ алкила или

C₁₋₃ алкокси;

R₂ выбран из H, гидроксила или C₁₋₃ алкокси;

R₃ выбран из H, гидроксила, C₁₋₃ алкила или C₁₋₃ алкокси;

NR'R'' выбран из циклических аминов и алкиламинов с открытой цепью, имеющих в общей сложности 3-6 атомов углерода, включая следующие фрагменты:



Указанные производное фенилхинолинона или производное флавоноида включают их фармацевтически приемлемые соли.

2. Применение по п. 1, характеризующееся тем, что указанные производное фенилхинолинона или производное флавоноида выбираются из соединений, представленных в таблице:

Номер соединения	Структурная формула	Номер соединения	Структурная формула

Формула изобретения

I-1		I-2	
I-3		I-4	
I-5		I-6	
I-7		I-8	
I-9		I-10	
II-1		II-2	
II-3		II-4	
II-5		II-6	
II-7		II-8	

Включая их фармацевтически приемлемые соли.

3. Применение по пункту 1 или 2, характеризующееся тем, что фармацевтически приемлемые соли указанных соединений представляют собой одну из гидрохлорида, сульфата, фосфата, гидробромида, гидройодида, карбоната, цитрата, малата, тартрата, оксалата, лактата, малоната, сукцината, глутарата, кетоглутарата, аскорбата, fumarата,

Формула изобретения

малеата, метансульфоната, п-толуолсульфоната или бензенсульфоната.

4. Применение по любому из пп.1-3, характеризующееся тем, что указанная невропатическая боль представляет собой одну из периферических невропатических болей или центральных невропатических болей.

5. Применение по п.4, отличающееся тем, что указанная периферическая невропатическая боль представляет собой одну из невралгию тройничного нерва, глоссофарингеальной невралгию, острой или хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, алкогольной полиневралгии, полиневралгии, индуцированной химиотерапией, сложного регионарного болевого синдрома, компрессионной невралгии (например, синдром запястного канала), сенсорной невралгии ВИЧ, ятрогенной невралгии (например, боль после мастэктомии), компрессионной или инфильтративной невралгии опухоли, дистрофической невралгии, диабетической невралгии, фантомной боли в конечностях, постгерпетической невралгии, постлучевой плексопатии, радикулопатии (шейная, грудная или пояснично-крестцовая), токсической невралгии и посттравматической невралгии.

6. Применение по п.4, отличающееся тем, что указанная центральная невропатическая боль относится к постинсультной боли, боли, связанной с рассеянным склерозом, боли, связанной с болезнью Паркинсона, посттравматической боли после травматического повреждения спинного мозга, сирингомиелии, постишемической миелопатии, компрессионной миелопатии, ВИЧ-миелопатии и постлучевой миелопатии.

7. Применение по п.1, отличающееся тем, что способ введения указанного препарата выбирают из перорального введения, ректального введения, назального введения, местного введения или парентерального введения.

8. Применение по п.7, отличающееся тем, что при местном введении выбирают трансбуккальное введение, подъязычное введение или чрескожное введение, парентеральное введение осуществляется посредством подкожной, внутримышечной, внутривенной или внутрикожной инъекции.