

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045765**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.25

(21) Номер заявки
202291171

(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**

(43) **2022.08.19**

(86) **PCT/CN2019/111269**

(87) **WO 2021/072642 2021.04.22**

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

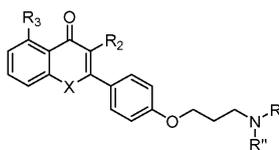
(72) Изобретатель:
**Лоу Цзиньфан, Чжан Фэнминь, Шэн
Жун, Цзинь Цзеу (CN)**

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

(56) CN-A-103087024
WO-A1-2018233483

Fei Dou et al.: "Synthesis and evaluation of histamine H3 receptor ligand based on lactam scaffold as agents for treating neuropathic pain." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*, Vol. 29, 08 April 2019 (2019-04-08), pp. 1492-1496

(57) Изобретение обеспечивает применение производного фенилхинолинона или производного флавоноида для лечения нейропатической 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 нейропатической боли. Соединения по настоящему изобретению для лечения нейропатической боли более эффективны, чем amitriptyline, gabapentin, pregabalin и carbamazepine при лечении нейропатической 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 нейропатической боли. Поэтому перспективы клинического применения огромны. Общая структурная формула имеет следующий общий вид:

**B1****045765****045765****B1**

Область техники

Изобретение относится к технической области медицины, более конкретно к применению производного фенилхинолинона или производного флавоноида для лечения нейропатической боли, в частности к применению производного фенилхинолинона или производного флавоноида или фармацевтически приемлемой соли в получении препаратов для лечения нейропатической 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. Нейропатическая 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 нейропатической 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 нейропатической 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, разрывающую, резкую боль или проявляться как дизестезию или парестезию.

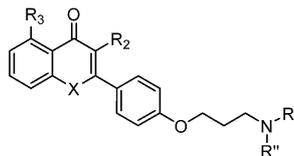
Гипералгезия характеризуется повышенной чувствительностью различной степени к внешним малым болевым раздражителям. Аллодиния представляет собой ноцицептивную реакцию на неноцицептивные раздражители (физиологические раздражители).

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 amitriptилин, противосудорожные препараты габапентин, прегабалин и карбамазепин, опиоиды морфин и оксикодон, нестероидные противовоспалительные анальгетики, антагонисты NMDA-рецепторов кетамин и декстрометорфана и т.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 нейропатической боли стали актуальной задачей в области медицины и имеют важное медико-социальное значение.

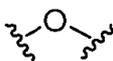
В патентной заявке на изобретение № 201710488414.7 и PCT/CN 2018/089970 представлено "Получение и применение производного фенилхинолинона или производного флавоноида" для лечения нейродегенеративных заболеваний, гипоксически-ишемической энцефалопатии, синдрома Паркинсона, нарколепсии, эпилепсии и бокового амиотрофического склероза.

Сущность изобретения

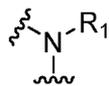
Настоящее изобретение раскрывает применение производного фенилхинолинона или производного флавоноида для лечения нейропатической боли, где указанные производное фенилхинолинона или производное флавоноида включают их фармацевтически приемлемую соль. Указанное применение относится к применению производного фенилхинолинона или производного флавоноида в получении препаратов для лечения нейропатической боли, при этом производные имеют следующую общую структурную формулу:



Общая структурная формула (A), где X представляет собой один из



или

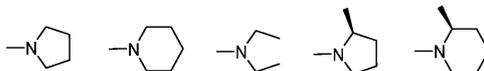


где R_1 выбран из H, C_{1-3} алкила или C_{1-3} алкокси;

R_2 выбран из H, гидроксила или C_{1-3} алкокси;

R_3 выбран из H, гидроксила, C_{1-3} алкила или C_{1-3} алкокси;

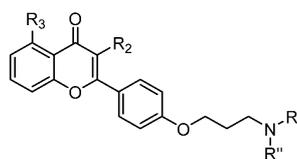
$NR'R''$ выбран из циклических аминов и алкиламинов с открытой цепью, имеющих в общей сложности 3-6 атомов углерода, включая(без ограничения) следующие фрагменты:



Кроме того, когда X представляет собой



указанные производное фенилхинолинона или производное флавоноида имеют следующую общую структурную формулу:



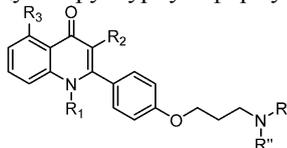
A1

где R_2 , R_3 , $NR'R''$ имеют определения, указанные выше.

Когда X представляет собой



производное имеет следующую общую структурную формулу:



A2

где R_1 , R_2 , R_3 , $NR'R''$ имеют определения, указанные выше.

В частности, в производном фенилхинолинона или производном флавоноида R_1 выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила и изопропила; R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и метокси; R_3 выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксила и метокси.

В частности, предпочтительные соединения производного фенилхинолинона или производного флавоноида (или фармацевтически приемлемые соли соединений) выбраны из соединений, представленных в табл. 1 (без ограничения).

Таблица 1. Предпочтительные соединения производного фенилхинолинона или производного флавоноида

Номер соединения	Структурная формула	Номер соединения	Структурная формула
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	

Фармацевтически приемлемая соль указанных соединений представляет собой одну или несколько 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 один или несколько раз замещен любым галогеном.

Указанная нейропатическая боль представляет собой одну из группы, состоящей из периферических нейропатических болей или центральных нейропатических болей.

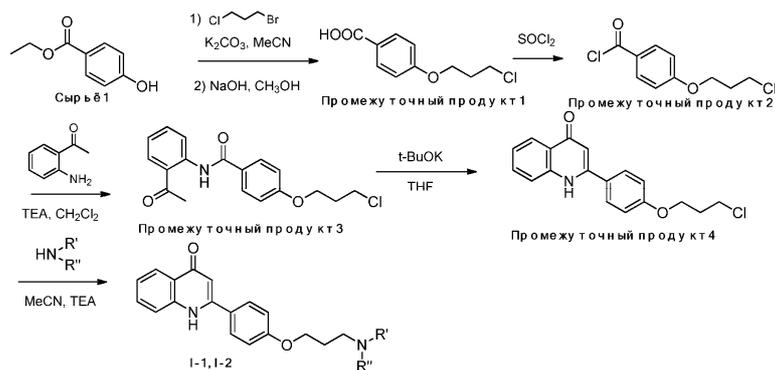
Указанная периферическая нейропатическая боль выбрана из группы, состоящей из невралгии тройничного нерва, глоссофарингеальной невралгии, острой или хронической воспалительной демиелинизирующей полинеuropатии, алкогольной полиневралгии, полиневралгии, индуцированной химиотерапией, сложного регионарного 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 нейропатическая боль выбрана из группы, состоящей из 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.

Способы введения фармацевтических композиций по настоящему изобретению, содержащих соединение или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые носители, разбавители или эксципиенты, выбирают из перорального введения, ректального введения, назального введения, местного введения (включая трансбуккальное, подязычное или чрескожное) и парентерального введения (включая подкожную инъекцию, внутримышечную инъекцию, внутривенную инъекцию или внутрикожную инъекцию). Способы получения указанных выше соединений осуществляют с помощью следующих стадий, но не ограничивается указанными способами:

1. Производное фенилхинолинона общей структурной формулы могут быть синтезированы следующими стадиями (но способы получения не ограничиваются следующими):

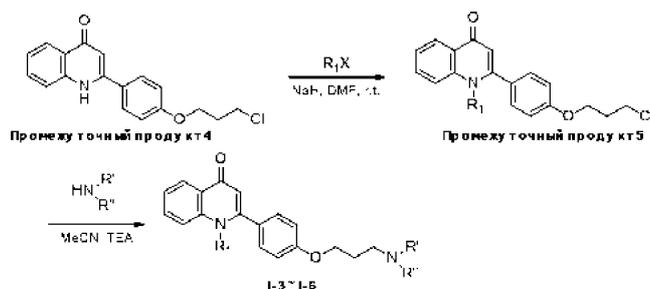
(1) Способ синтеза I-1 и I-2 в серии соединений I (производное фенилхинолинона) (этот способ подходит, когда X = -NH-):



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. NR'R'' имеет определение, указанное выше.

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

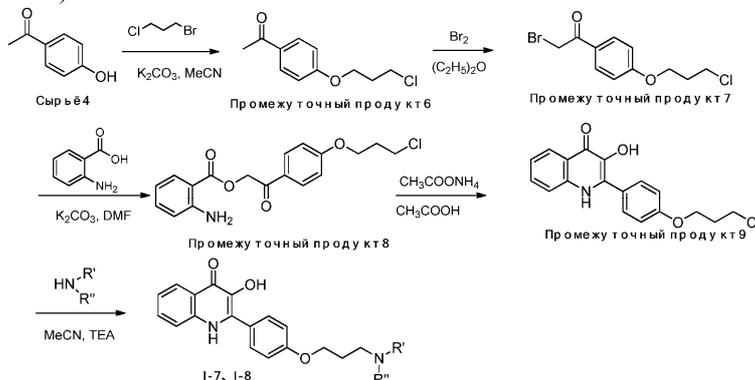


Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

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.

R₁, NR'R'' имеют определения, указанные выше.

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

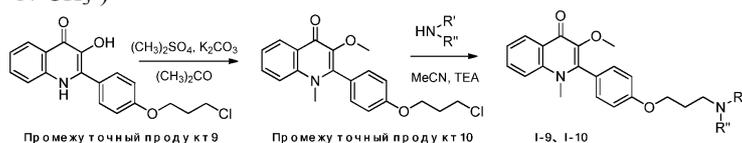


Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

п-Гидроксиацетофенон (сырьё 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 NR'R" имеет определение, указанное выше.

(4) Способ синтеза I-9 и I-10 в серии соединений I (производное фенилхинолинона) (этот способ подходит, когда X = -N-CH₃-)

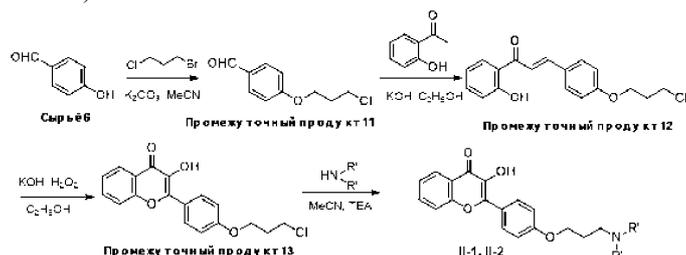


Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

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 обратным холодильником с вторичным амином NHR'R" и триэтиламином, в результате реакции получали целевые соединения I-9, I-10.

NR'R" имеет определение, указанное выше.

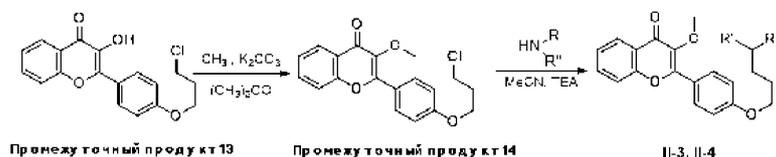
(5) Способ синтеза соединений II-1 и II-2 в серии соединений II (производное флавоноида) (этот способ подходит, когда X = O)



Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

Сырье 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 о-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 триэтиламином, в результате реакции получали целевые соединения II-1 и II-2. NR'R" имеет определение, указанное выше

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

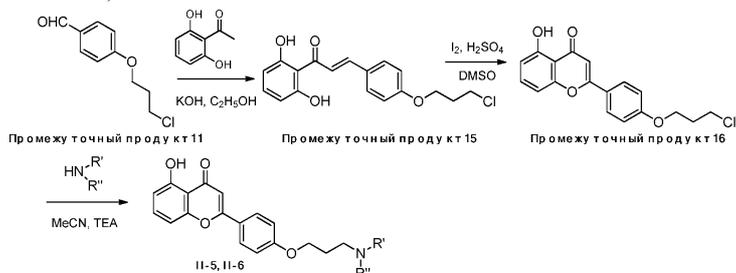


Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

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 триэтиламином получали целевые соединения II-3 и II-4.

NR'R" имеет определение, указанное выше.

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



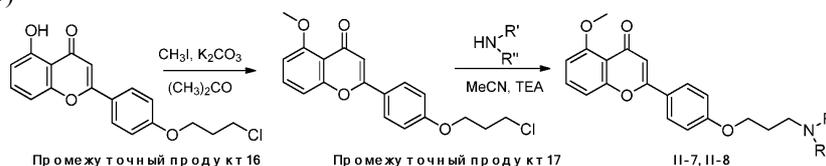
Конкретный процесс реакции заключается в следующем:

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 три-

этиламинол, нагревали до температуры кипения для проведения реакции с обратным холодильником, в результате реакции получали целевые соединения II-5 и II-6.

NR'R'' имеет определение, указанное 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 с вторичным амином и в результате реакции с обратным холодильником получали целевые соединения II-7 и II-8. NR'R'' имеет определение, указанное выше.

Производное фенилхинолинона или производное флавоноида (А) или фармацевтически приемлемая соль используют для лечения нейропатической боли, причем указанная нейропатическая боль представляет собой одну из периферических нейропатических болей или центральных нейропатических болей. При этом указанная периферическая нейропатическая боль представляет собой одну из невралгии тройничного нерва, глоссофарингеальной невралгии, 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 нейропатическая боль включает постинсультную боль, боль, связанную с рассеянным склерозом, боль, связанную с болезнью Паркинсона, посттравматическую боль после травматического повреждения спинного мозга, сирингомиелию, постишемическую миелопатию, компрессионную миелопатию, ВИЧ-миелопатию и постлучевую миелопатию.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения нейропатической боли производным фенилхинолинона или производным флавоноида или их фармацевтически приемлемой солью. Соединение по настоящему изобретению представляет собой антагонист гистаминового H3-рецептора, который имеет иной механизм действия, чем существующие препараты, и может быть использован в приготовлении препаратов для лечения нейропатической боли. Соединение по настоящему изобретению для лечения нейропатической боли более эффективно, чем amitriptilin, gabapentin, pregabalin и carbamazepin при лечении нейропатической боли. Соединение по настоящему изобретению также обладает лучшим терапевтическим действием, имеет низкую дозу введения, хорошую эффективность, высокую биодоступность и безопасность. По сравнению с опиоидами соединение по настоящему изобретению не вызывает привыкания и является очень эффективным препаратом для лечения нейропатической боли. Поэтому перспективы клинического применения огромны.

Краткое описание фигур

На фиг. 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 фиг. 2 показана динамика порога теплой 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, внутрижелудочное введение) и габапентина (50 мг/кг, внутрижелудочное введение), карбамазепина (100 мг/кг, внутрижелудочное введение) и amitriptilina (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 фиг. 3 показана динамика порога механической колющей боли (среднее \pm стандартная ошибка среднего, N=4) у крыс CCI после однократного введения соединения I-4 (1, 3, 9 мг/кг, внутрижелудочное

введение) и габапентина (Gab, 50 мг/кг, внутривенное введение). Используя однофакторный дисперсионный анализ, при сравнении модельной группы с фиктивной группой

△, P <0,05, △△, 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 фиг. 4 показана динамика порога термической боли (среднее значение ± стандартная ошибка среднего, N=4) при STZ-индуцированной диабетической нейропатической боли у крыс после однократного введения соединения I-6 (1 мг/кг, внутривенное введение) и габапентина (50 мг/кг, внутривенное введение). Используя односторонний дисперсионный анализ, при сравнении модельной группы с нормальной группой

△,

P<0,05, △△, 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 фиг. 5 показана динамика порога механической колющей боли (среднее ± стандартная ошибка среднего, N=4) при ОХА-индуцированной нейропатической боли у крыс после однократного введения соединения II-4 (1, 3, 9 мг/кг, внутривенное введение) и прегабалина (Pre) (30 мг/кг, внутривенное введение). Используя односторонний дисперсионный анализ, при сравнении модельной группы с нормальной группой,

△,

P<0,05, △△, 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.

На фиг. 6 показана динамика порога механической колющей боли у крыс линии СС1 (среднее значение ± стандартная ошибка среднего, N=4) после непрерывного введения соединения I-10 (0,3, 1, 3 мг/кг, внутривенное введение) и габапентина (Gab, 50 мг/кг, внутривенное введение) в течение 5 дней. Используя односторонний дисперсионный анализ, при сравнении модельной группы с фиктивной группой,

△, P <0,05, △△, P <0,01;

при сравнении группы введения с модельной группой, *, P<0,05, **, P<0,01, при сравнении группы соединения I-10 с группой Gab, #, P<0,05, ##, P<0,01.

Примеры

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.

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

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

Этил-п-гидроксibenzoат, сырье 1, (12 г, 72 ммоль), 1,3-бромхлорпропан (14,2 мл, 144 ммоль) и K₂CO₃ (20 г, 144 ммоль) растворяли в 100 мл ацетонитрила и кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Избыток K₂CO₃ 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 CH₃OH и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После того, как реакционный раствор стал прозрачным, его охладил, подкислили 2 н. соляной кислотой до pH=2, осадил 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, CDCl₃): 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 SOCl₂ в течение 1 ч и добавляли в реакционную систему 1-2 капли ДМФ. После реакции избыток SOCl₂ 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 CH₂Cl₂ и 6,5 мл безводного TEA и медленно добавляли по каплям промежуточный продукт 2 при 0°C. 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%; ¹H 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°C в течение 20 мин 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 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, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (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: $m/z = 363$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 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 NaN (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)

Получили твердое вещество желтого цвета способом получения такой же, как у промежуточного продукта 5a, за исключением того, что вместо йодметана использовали бромэтан с выходом составляет 67%; $^1\text{H NMR}$ (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) пропокси)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 5a, а вместо вторичного амина - пирролидин с получением белого твердого вещества I-3 с выходом 74%; $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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)пропокси)фенил)-1-метилхинолин-4(1H)-он (I-4)

Способ получения такой же, как способ получения соединения I-1, использовали промежуточный продукт 5a вместо промежуточного продукта 4 и пиперидином вместо пирролидина в качестве вторичного амина с получением белого твердого вещества I-4 с выходом 71%; $^1\text{H NMR}$ (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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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 [M+H]⁺.

2-(4-(3-(Пирролидин-1-ил)пропокси)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 I-5 с выходом 74%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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 [M+H]⁺.

2-(4-(3-(Пиперидин-1-ил)пропокси)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 пиперидин с получением светло-желтого твердого вещества I-6 с выходом 85%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 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 [M+H]⁺.

Вариант реализации 3. Синтез I-7 и I-8 в соединениях I класса (хинолинона) Стадия 1: 4-(3-хлорпропокси)ацетофенон (промежуточный продукт 6)

п-Гидроксиацетофенон (5,0 г, 36,7 ммоль), 1,3-бромхлорпропан (7,3 мл, 73,5 ммоль) и K₂CO₃ (10 г, 73,5 ммоль) растворяли в 30 мл ацетонитрила и кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. Избыток K₂CO₃ 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, CDCl₃): 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 [M+H]⁺.

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

Промежуточный продукт 6 (2,12 г, 10 ммоль) растворяли в 20 мл диэтилового эфира и медленно по каплям добавляли Br₂ (0,51 мл, 10 ммоль) при 0°C. После добавления по каплям смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор выливали в насыщенный раствор NaHCO₃, экстрагировали эфиром, органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и разделяли колоночной хроматографией (петролейный эфир: CH₂Cl₂=3:1) с получением 2,45 г промежуточного продукта в виде бледно-желтого твердого вещества. Выход = 84%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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 [M+H]⁺.

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

Антралиловую кислоту (720 мг, 5,25 ммоль) и K₂CO₃ (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°C, через 3 ч 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): EtOAc = 3:1) с получением 1,6 г твердого вещества белого цвета с выходом 92%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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 [M+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 ч. После реакции реакционный раствор выливали в 250 мл воды, осаждали большое количество твердого вещества, фильтровали с отсаживанием, промывали водой до нейтральной реакции и сушили, в результате получили 1,02 г твердого вещества светло-желтого цвета с выходом 67%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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 [M+H]⁺.

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

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 вы-

ходом 59%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 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, 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, 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, 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: $m/z = 379$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 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 ч. После завершения реакции, охлаждения и фильтрования с отсасыванием фильтрат извлекали при пониженном давлении и растворитель очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир: 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: $m/z = 358$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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%; $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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: $m/z = 393$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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%; $^1\text{H NMR}$ (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); $^{13}\text{C NMR}$ (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: $m/z = 407$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 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%; $^1\text{H NMR}$ (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: $m/z = 199$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

o-Гидроксиацетофенон (1,36 г, 10 ммоль), промежуточный продукт 11 (1,98 г, 10 ммоль) растворяли в 15 мл $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, добавляли 1,68 г KOH (30 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. 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 22 N HCl, выпадало большое количество твердого вещества, которое фильтровали и сушили с получением 2,82 г желтого твердого вещества с выходом 89%; $^1\text{H NMR}$ (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 и 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: $m/z = 317$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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, 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%; 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), 4.12 (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}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$): 5173.47, 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 $[M+H]^+$.

Пример 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 ч. После завершения реакции, охлаждения и фильтрования с отсасыванием фильтрат извлекали при пониженном давлении и растворитель очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир: EtOAc = 1:2) с получением 558 мг твердого вещества желтого цвета с выходом 78%; 1H 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%; 1H 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, 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 $[M+H]^+$.

2-(4-(3-(Пиперидин-1-ил)пропокси)фенил)-3-метокси-4Н-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 $[M+H]^+$.

Пример 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 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 2-(4-(3-хлорпропокси)фенил)-5-гидрокси-4Н-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 ч. Реакционный раствор выливали в 200 мл H₂O, трижды экстрагировали EtOAc, органические слои объединяли, промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным Na₂SO₄ и разделяли колоночной хроматографией (петролейный эфир: EtOAc = 4:1) с получением 565 мг белого твердого вещества с выходом 45%; 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), 4.23 (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]⁺.

Пример 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)

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%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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 [M+H]⁺.

2-(4-(3-(Пиперидин-1-ил)пропокси)фенил)-5-метокси-4Н-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%; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 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 [M+H]⁺.

Пример 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 ч после однократного введения, результаты показаны на фиг. 1.

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 ч 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 ч после до

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).

Пример 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 измеряли 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 ч порог термической боли в каждой группе определяли с помощью измерителя боли в подошвенных горячих точках. Результаты показаны на фиг. 2.

Результаты показали, что соединения I-4, I-6 и II-4, введенные путем гаважа в дозе 1 мг/кг в течение 1 ч, значительно увеличивали порог тепловой боли в модели нейропатической 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 amitриптилина в дозе 10 мг/кг, что указывает на то, что соединения имели значительную эффективность

Пример 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 (ПТС-2391) на 7-й день в течение 2 дней 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 измеряли 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 фиг. 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 ч 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 сравнению с модельной группой ($P < 0,01$). Только через 1-2 ч 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 указывает на то, что соединение I-4 имеет более длительное время эффективного действия, что лучше, чем у габапентина.

Пример 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 внутривенным введением стрептозотоцина (STZ) в дозе 60 мг/кг после голодания и свободного питья воды в течение 12 ч. Через 2 ч 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 (pH 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 (BME-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 внутривенно и измеряли базовые значения перед введением. Нормальной контрольной группе и модельной группе (модели) вводили одинаковый объем физраствора. Через 1, 2, 4 и 6 ч после однократного введения порог термической боли в каждой группе определяли с помощью боли в подошвенных горячих точках. Результаты показаны на фиг. 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.

Пример 13. Влияние на модель нейропатической боли, вызванной химиотерапией

Самцам крыс SD весом 200-250 г вводили оксалиплатин (ОХА) 4 мг/кг внутривенно 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 (ПТС-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 II-4 (9 мг/кг), группу соединений II-4 (3 мг/кг), группу II-4 группу соединений (1 мг/кг), вводили внутривенно 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 фиг. 5, результаты показали, что в модели нейропатической боли, вызванной химиотерапией у крыс SD, однократное введение соединения II-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 ч после введения соединения II-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 ч после введения соединения II-4 в 3 мг/кг и 9 мг/кг увеличивался порог механической колющей боли в модели ОХА у крыс, что лучше, чем прабабин (Pre) 30,0 мг/кг ($P < 0,05$). Это указывает на то, что соединение II-4 было более эффективным в повышении порога механической колющей боли в модели нейропатической боли ОХА и действовало в течение более длительного периода времени, но прегабалин имел более быстрое начало действия.

Пример 14. Влияние непрерывного введения в течение 5 дней (d) на 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 (ПТС-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: 1) модельная группа, 2) группа габапентина (Gab) (50 мг/кг), 3) группа соединения I-10 (3 мг/кг), 4) группа соединения I-10 (1 мг/кг) и 5) группа соединения I-10 (0,3 мг/кг). Вводили в дозе 1 мл/100 г внутривенно и измеряли базовые значения перед введением. Группе ложной операции (sham) и модельной группе (model) вводили одинаковый объем физраствора. Введение производили в течение 5 дней (d) подряд, перед введением измеряли базовые значения, а порог механической колющей боли измеряли через 2 ч после каждого введения. Результаты показаны на фиг. 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 ч после введения габапентин (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.

Пример 15. Биодоступность

Результаты фармакокинетического исследования соединения I-6in 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.

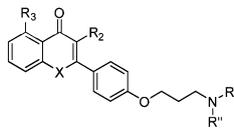
Среднее время достижения максимальной концентрации соединения I-6 в плазме у крыс после внутривенного введения (в дозе 10,0 мг/кг) составило $2,00 \pm 1,73$ ч, а период полувыведения $T_{1/2}$ составил $3,79 \pm 0,12$ ч. Абсолютная биодоступность соединения I-6 у крыс SD составила 51,32%.

Пример 16. Безопасность

Мышам ICR ($n=4$ в каждой группе) вводили внутривенно соединение I-6 и в группе 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 не 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 LD_{50} соединения I-6 превышает 1024 мг/кг, обеспечивается высокая безопасность.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения общей формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли в получении препарата для лечения нейропатической боли



(A)

где

X представляет собой NR₁ или O;

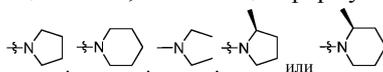
R₁ представляет собой водород, C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ алкокси;

R₂ представляет собой водород, гидроксильный или C₁₋₃ алкокси;

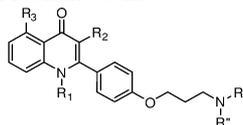
R₃ представляет собой водород, гидроксильный, C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ алкокси и

NR'R'' представляет собой замещенный или незамещенный циклический C₃₋₆ амин или C₃₋₆ алкиламин с открытой цепью.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что в общей формуле (A) NR'R'' представляет собой



3. Применение соединения общей формулы (A2) или его фармацевтически приемлемой соли в получении препарата для лечения нейропатической боли

(A2)
(A1)

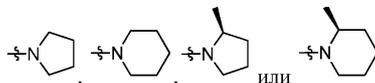
где

R₁ представляет собой водород, C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ алкокси;

R₂ представляет собой водород, гидроксильный или C₁₋₃ алкокси;

R₃ представляет собой водород, гидроксильный, C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ алкокси и

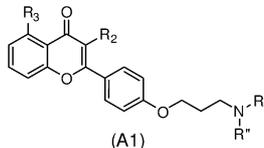
NR'R'' представляет собой



4. Применение по п.3, отличающееся тем, что в общей формуле (A2) R₁ представляет собой водород или C₁₋₃ алкил; R₂ представляет собой водород, гидроксильный или C₁₋₃ алкокси; R₃ представляет собой водород, гидроксильный или C₁₋₃ алкокси и NR'R'' представляет собой



5. Применение соединения общей формулы (A1) или его фармацевтически приемлемой соли в получении препарата для лечения нейропатической боли



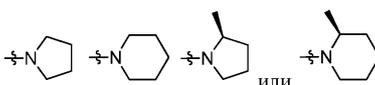
(A1)

где

R₂ представляет собой водород, гидроксильный или C₁₋₃ алкокси;

R₃ представляет собой водород, гидроксильный, C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ алкокси и

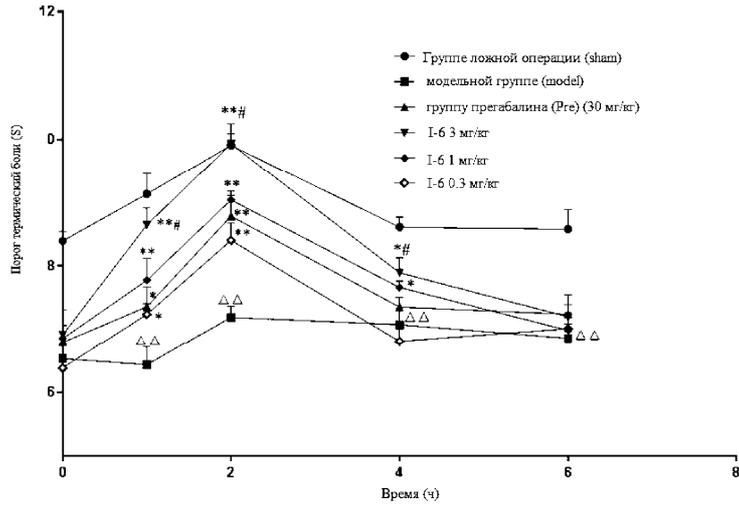
NR'R'' представляет собой



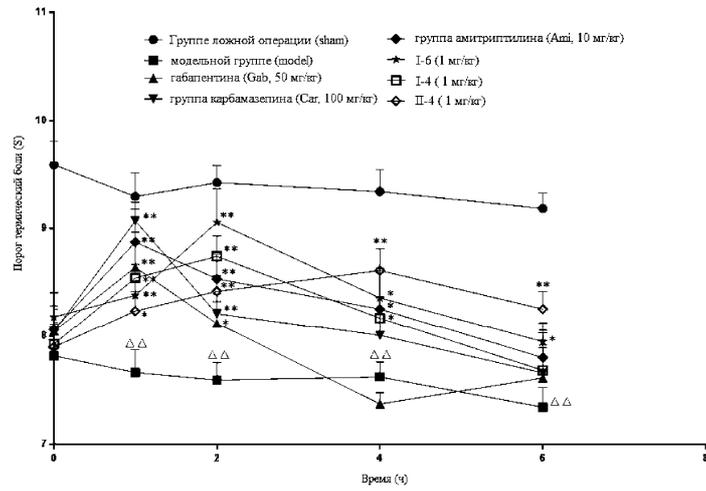
6. Применение по п.5, отличающееся тем, что в общей формуле (A1) R₂ представляет собой водород, гидроксильный или C₁₋₃ алкокси; R₃ представляет собой водород, гидроксильный или C₁₋₃ алкокси и NR'R'' представляет собой



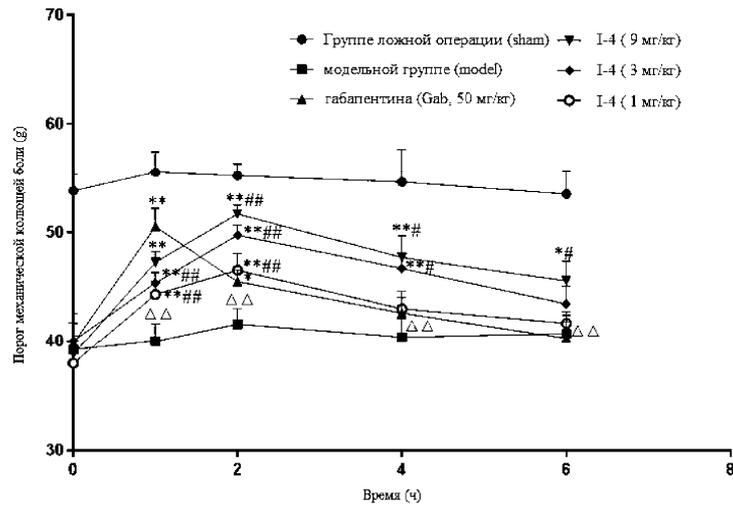
7. Применение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что соединение представляет собой



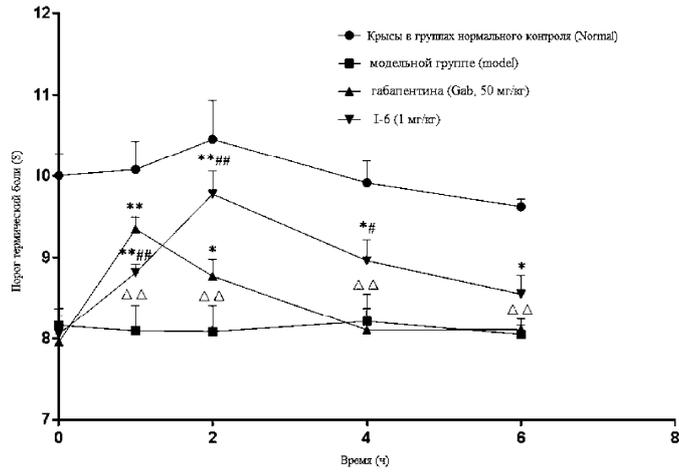
Фиг. 1



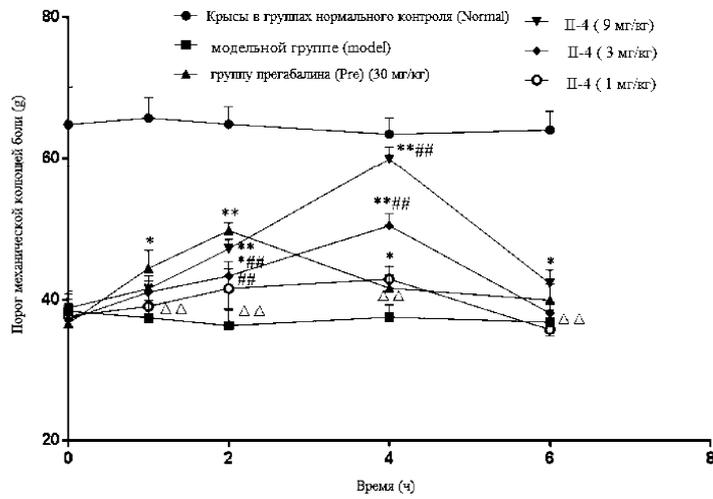
Фиг. 2



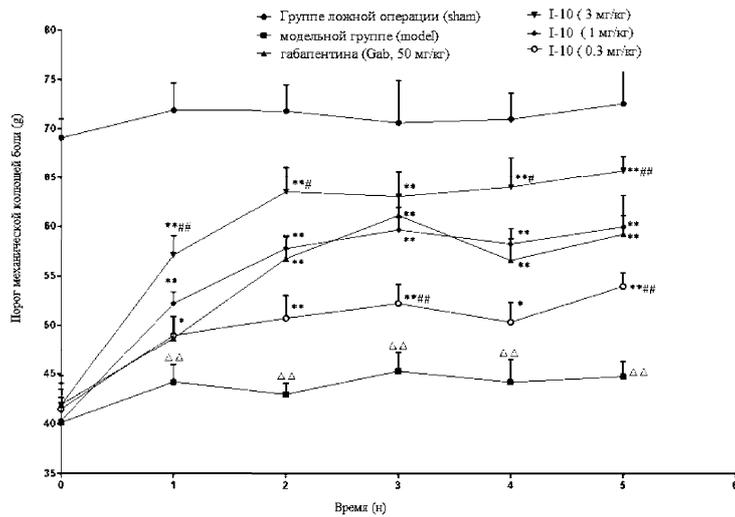
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

