СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1110140 A1

(51)5 C 07 D 239/91; A 61 K 31/505

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ ПРИ ГКНТ СССР

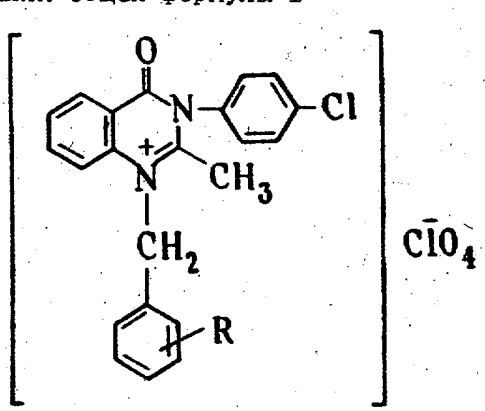
ВСЕСОЮЗНАЯ ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ БИБЛИОТЕКА

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 3554870/04
(22) 17.02.83
(46) 30.07.91. Бюл. № 28
(71) Пермский государственный фармацевтический институт
(72) П.И. Чернобровин, Ю.В. Кожевников, Г.Е. Морозова, В.С. Залесов и А.Н. Плаксина
(53) 547.856.1 (088.8)
(56) Авторское свидетельство СССР № 1014231, кл. C 07 D 239/91, 1981.

(54)(57) ПЕРХЛОРАТЫ 1-[(2′,4′)- ИЛИ (3′, 4′)-ДИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)]-2-МЕТИЛ-3-(4′-ХЛОРФЕНИЛ)-4(3H)-ХИНАЗОЛИНОНИЯ общей формулы



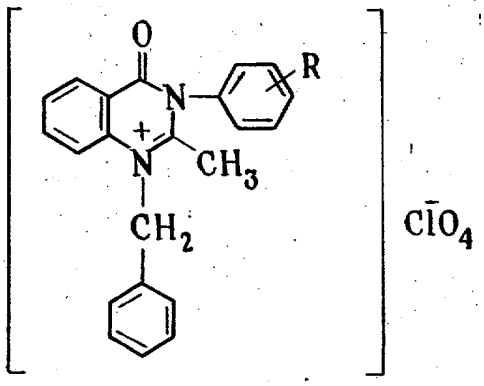
где R – 2′,4′-$(OCH_3)_2$; 3′,4′-$(OCH_3)_2$, проявляющим анальгетическую, противосудорожную и противомикробную активность.

Данное изобретение относится к новым биологически активным соединениям общей формулы I



где R – 2′,4′-$(OCH_3)_2$; 3′,4′-$(OCH_3)_2$, проявляющие анальгетическую, противосудорожную и противомикробную активность.

Ближайшими структурными аналогами предлагаемых соединений являются перхлораты 1-бензил-2-метил-3-арил-4(3H)-хиназолинония общей формулы



где R – H, 2-$CH_3$, 3-$CH_3$, 4-$CH_3$, 4-Br, проявляющие анальгетическую и противомикробную активность [1].

SU (11) 1110140 A1

Целью изобретения являются новые производные перхлоратов 1-[(2',4')- или (3',4')-диметоксибензил)]-2-метил-3-арил-4(3H)-хиназолиния, обладающие более высокой анальгетической активностью и наряду с этим противомикробной и противосудорожной активностью.

Поставленная цель достигается соединениями общей формулы 1, обладающими анальгетической, противосудорожной и противомикробной активностью, которые получают внутримолекулярной циклизацией 4-хлорфениламида N-ацетил-N-[(2',4')-или (3',4')-диметоксибензилантраниловой кислоты при 30-минутном нагревании в метиловом спирте в присутствии 48-57%-ной хлорной кислоты.

Целевые продукты представляют собой желтого цвета кристаллические вещества, трудно растворимые в спирте, толуоле, хлороформе, хорошо - в диметилсульфоксиде. Строение полученных соединений подтверждается спектроскопическими данными. В ИК-спектрах соединений прописываются следующие характеристические полосы: 1715-1735 $см^{-1}$ (-C=O группа у ароматического цикла), 1300-1310 $см^{-1}$(-C=N), интенсивная полоса в области 1110 $см^{-1}$ обусловлена валентными колебаниями перхлоратаниона.

Пример 1. 4-Хлорфениламид N-(2',4')-диметоксибензилиденантраниловой кислоты.

К раствору 2,47 г (0,01 моль) 4-хлорфениламида антраниловой кислоты в 10 мл этанола при перемешивании в 2 приема приливают 1,66 г (0,01 моль) 2,4-диметоксибензальдегида в 7 мл этанола, поддерживая температуру реакционной смеси 36°C, оставляют при комнатной температуре на 30 мин, затем выделившийся осадок отсасывают, промывают на фильтре 10 мл охлажденного этанола, сушат. Длинные иглы, окрашенные в желтый цвет, с т.пл. 192-194°C. Выход 98,2%.

Найдено,%: C 67,02; H 4,91; N 7,04.

$C_{22}H_{19}ClN_2O_3$.

Вычислено,%: C 66,92; H 4,85; N 7,09.

ИК-спектр, $см^{-1}$(вазелиновое масло): 1678, 1615, 1552, 1500, 1470, 1330, 1287, 1220.

Пример 2. 4-Хлорфениламид N-(3',4')-диметоксибензилиденантраниловой кислоты.

К раствору 2,47 г (0,01 моль) 4-хлорфениламида антраниловой кислоты в 10 мл этанола при перемешивании в 2 приема приливают раствор 1,66 г (0,01 моль) 3,4-диметоксибензальдегида в 7 мл этанола, поддерживая температуру реакционной смеси 38°C, оставляют при комнатной температуре на 30 мин, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 10 мл охлажденного этанола, сушат. Бесцветные кристаллы с т.пл. 132-134°C. Выход 74,5%.

Найдено,%: C 67,03; H 4,99; N 7,02.

$C_{22}H_{19}ClN_2O_3$.

Вычислено,%: C 66,92; H 4,85; N 7,09.

ИК-спектр,$см^{-1}$(вазелинове масло): 1675, 1638, 1605, 1522, 1470, 1322, 1280, 1165.

Пример 3. 4-Хлорфениламид N-(2,4)-диметоксибензилантраниловой кислоты.

1,95 г (0,005 моль) 4-хлорфениламида N-(2',4')-диметоксибензилиденантраниловой кислоты и 0,2 г (0,0055 моль) боргидрида натрия хорошо перемешивают до получения однородной массы в сухом виде, затем добавляют 25 мл этанола, охлажденного до 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч, затем нагревают на водяной бане 15 мин, фильтруют. Фильтрат подкисляют 10%-ным раствором уксусной кислоты до слабокислой реакции по лакмусу. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Бесцветные иглы с т.пл. 118-120°C. Выход 68,6%.

Найдено,%: C 66,61; H 5,30; N 7,11.

$C_{22}H_{21}ClN_2O_3$.

Вычислено,%: C 66,58; H 5,33; N 7,06.

ИК-спектр, $см^{-1}$(вазелинове масло): 3425, 1642, 1515, 1478, 1305, 1218, 1162.

Пример 4. 4-Хлорфениламид N-(3',4')-диметоксибензилантраниловой кислоты.

1,95 г (0,005 моль) 4-хлорфениламида N-(3',4')-диметоксибензилиденантраниловой кислоты и 0,2 г

(0,0055 моль) боргидрида натрия хорошо перемешивают до получения однородной массы в сухом виде, затем добавляют 25 мл этанола, охлажденного до 0°С. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2 ч, затем нагревают на водяной бане 15 мин, фильтруют. Фильтрат подкисляют 10%-ным раствором уксусной кислоты до слабокислой реакции по лакмусу. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Бесцветные иглы с т.пл. 170-173°С. Выход 53,7%.

Найдено,%: С 66,71; Н 5,20; N 7,18.

$C_{22}H_{21}ClN_2O_3$.

Вычислено,%: С 66,58; Н 5,33; N 7,06.

ИК-спектр, $см^{-1}$ (вазелиновое масло): 3263, 1632, 1580, 1520, 1471, 1423, 1270, 1165.

Пример 5. 4-Хлорфениламид N-ацетил-N-(2',4')-диметоксибензилантраниловой кислоты.

3,96 г (0,01 моль) 4-Хлорфениламида N-(2',4')-диметоксибензилантраниловой кислоты в 10 мл уксусного ангидрида нагревают на водяной бане 45 мин, после охлаждения приливают 50 мл воды и нейтрализуют безводным карбонатом натрия до щелочной реакции среды по лакмусу. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 150 мл воды, сушат, перекристаллизовывают из этанола. Бесцветные кристаллы с т.пл. 180-182°С. Выход 57,6%.

Найдено,%: С 65,7; Н 5,35; N 6,41.

$C_{24}H_{23}ClN_2O_4$.

Вычислено,%: С 65,68; Н 5,28; N 6,38.

ИК-спектр, $см^{-1}$ (вазелиновое масло): 3260, 1648, 1543, 1500, 1470, 1410, 1320.

Пример 6. 4-Хлорфениламид N-ацетил-N-(3',4')-диметоксибензилантраниловой кислоты.

3,96 г (0,01 моль) 4-хлорфениламида N-(3',4')-диметоксибензилантраниловой кислоты в 8 мл уксусного ангидрида нагревают на водяной бане 45 мин, после охлаждения приливают 50 мл воды и нейтрализуют безводным карбонатом до щелочной реакции среды по лакмусу. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 150 мл воды, сушат, перекристаллизовывают из этанола. Бесцветные призмы с т.пл. 143-145°С. Выход 67,5%.

Найдено,%: С 65,66; Н 5,25; N 6,37.

$C_{24}H_{23}ClN_2O_4$.

Вычислено,%: С 65,68; Н 5,28; N 6,38.

ИК-спектр, $см^{-1}$ (вазелиновое масло): 3282, 1645, 1510, 1483, 1400, 1300, 1282.

Пример 7. Перхлорат 1-[(2',4')-диметоксибензил]-2-метил-3-(4'-хлорфенил)-4(3Н)-хиназолинония.

4,38 г (0,01 моль) 4-хлорфениламида N-ацетил-N-(2',4')-диметоксибензилантраниловой кислоты растворяют в 30 мл метанола, добавляют 1,76 г (0,01 моль) 57%-ной хлорной кислоты и выдерживают на водяной бане при температуре 70-80°С в течение 30 мин. Затем отгоняют 15 мл метанола, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 2 раза по 5 мл метанола. Кристаллизуют из абсолютного метанола. Призмы, окрашенные в желтый цвет, с т.пл. 236-238°С. Выход 90%.

Найдено,%: С 55,48; Н 4,13; N 5,49.

$C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_7$.

Вычислено,%: С 55,29; Н 4,25; N 5,37.

ИК-спектр, $см^{-1}$ (вазелиновое масло): 1722, 1660, 1590, 1498, 1470, 1305, 1110.

Пример 8. Перхлорат 1-[(3',4')-диметоксибензил]-2-метил-3-(4'-хлорфенил)-4(3Н) хиназолинония.

4,38 г (0,01 моль) 4-хлорфениламида N-ацетил-N-(3',4') 2-диметоксибензилантраниловой кислоты растворяют в 30 мл метанола, добавляют 1,76 г (0,01 моль) 57%-ной хлорной кислоты и выдерживают на водяной бане при температуре 70-80°С в течение 30 мин Затем отгоняют 15 мл метанола, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 2 раза по 5 мл метанола. Кристаллизуют из абсолютного метанола. Призмы, окрашенные в желтый цвет, с т.пл. 268-270°С. Выход 83,7%.

Найдено,%: С 55,36; Н 4,32; N 5,21.

$C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_7$.

Вычислено,%: С 55,29; Н 4,25; N 5,37.

Предлагаемые соединения испытаны на острую токсичность, анальгетическую активность по известной методике, противосудорожную активность - по тесту максимального электрошока и коразоловых судорог, антимикробную активность методом последовательных разведений.

Для определения бактериостатической активности исследуемое вещество растворяли в этиловом спирте в соотношении 1:100 и разводили мясопептонным бульоном (МПБ) до соотношения 1:500. Бактериостатическую активность изучали по отношению к эталонным штаммам золотистого стафилококка (грамположительные бактерии) и кишечной палочки (грамотрицательные бактерии). При этом использовали смыв суточной культуры, выращенной на мясопептонном агаре, стерильным физиологическим раствором хлорида натрия и готовили исходное разведение с концентрацией 500 млн. микробных тел в 1 мл смыва по бактериальному стандарту. Полученную смесь разводили стерильным МПБ в 100 раз. Это разведение бактериальной культуры с концентрацией 5 млн. микробных тел в 1 мл и было рабочим раствором. 0,1 мл рабочего раствора вносили в 2 мл МПБ, содержащего соответствующее разведение исследуемого вещества. Таким образом, бактериальная нагрузка на 1 мл жидкости составляет 250000 микробных тел. Результаты опытов учитывали после 18-20-часовой выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при 36-37°С. Регистрировали наличие роста бактериальных культур или отсутствие его за счет бактериостатического действия препарата. За действующую дозу принимали минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) препарата (в мкг/мл), которая задерживает рост бактериальных культур.

Результаты исследований представлены в таблице, из которой следует:

Оба предлагаемых соединения малотоксичны, однако уступают аналогу по структуре.

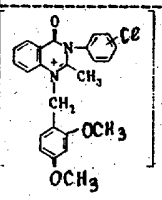
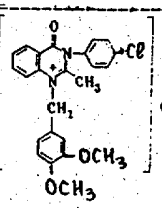
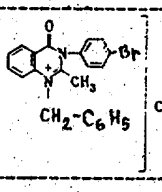
Предлагаемые соединения обладают анальгетическими свойствами, превышающими таковые аналоги по структуре в 1,7 (для соединения I) и в 1,3 (для соединения II). При этом соединения испытывали в 2 раза меньшей дозе (1,5 от $ЛД_{50}$), чем аналог по структуре (2/5 от $ЛД_{50}$). У предлагаемых соединений пик анальгетического действия приходится на первые 30-60 мин, в то время как у аналога по структуре максимальный эффект наблюдается только через 3 ч после введения препарата.

Соединения I и II в отличие от аналога по структуре проявляют выраженную противосудорожную активность, при этом условная фармакологическая широта (УФШ - $ЛД_{50}/ЕД_{50}$) для соединений I и II по ТМЭ равна 5,4 и 6,5; по коразоловому тесту - 7,5 и 11,2 соответственно.

Соединения I и II, как и аналог по структуре, в равной степени обладают антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Таким образом, впервые синтезированные 1-[(2',4')-диметоксибензил]-2-метил-3-(4'-хлорфенил)-4(3Н)-хиназолинония и 1-[(3',4')-диметоксибензил]-2-метил-3-(4'-хлорфенил)-4(3Н)-хиназолинония, несмотря на некоторое увеличение токсичности по сравнению с аналогом по структуре (перхлораты 1-бензил-2-метил-3-арил-4(3Н)-хиназолинония) обладают более высокой анальгетической активностью, проявляющейся во вдвое меньшей дозе, чем у аналога по структуре, таким же антимикробным действием. Изменения в химической структуре привели к появлению нового вида активности - противосудорожной, которая у аналога по структуре отсутствует.

Биологическая активность перхлоратов 4(3Н)-хиназолинония

| Соединения | Структурная формула | Острая токсичность $ЛД_{50}$, мг/кг (внутрибрюшинно, мыши) | Противосудорожная активность: Тест максимального электрошока: Пик действия, мин | Тест максимального электрошока: $ЕД_{50}$, мг/кг | Тест коразольных судорог $ЕД_{50}$, мг/кг | Анальгетическая активность: Время оборонительного рефлекса в дозе 1/5 $ЛД_{50}$ на пике действия, с | Антимикробная активность: Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл: B.coli | Антимикробная активность: Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл: St. aureus |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I |  | 600 С10 (531-696) | 30 | III (91-135) | 80 (74-86) | 34,9±15,8 | 500 | 500 |
| II |  | 520 (430-624) | 30 | 80 (63-124) | 46 (35-60) | 27,0±19,6 | 500 | 500 |
| Аналог по структуре |  | Нет гибели в дозах до 3000,0 | | Не активен | | 20,6±8,67* | 500 | 500 |

* В дозе 2/5 $ЛД_{50}$

Редактор С. Титова Техред А.Кравчук Корректор А.Обручар

Заказ 3129 Тираж 246 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина,101