



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012103979/04, 07.02.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.02.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.02.2012

(45) Опубликовано: 20.06.2013 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Silaichev, P.S. et al.: "Spiro heterocyclization of 1H-pyrrole-2,3-dione in the reactions with 3-arylamino-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-ones", Russian Journal of Organic Chemistry, 45(7), pp.1114-1115, 2009. RU 97112188 A, 27.05.1999. Abd El-Nabi, H.A. et al.: "Reactions of Cyclic Oxalyl Compounds XXXIX [1]. Reactions of (см. прод.)

Адрес для переписки:

614990, г.Пермь, ул. Букирева, 15, ПГниУ,
пат.пов. А.А. Онорину, рег.№ 126

(72) Автор(ы):

**Дмитриев Максим Викторович (RU),
Силайчев Павел Сергеевич (RU),
Махмудов Рамиз Рагибович (RU),
Масливец Андрей Николаевич (RU)**

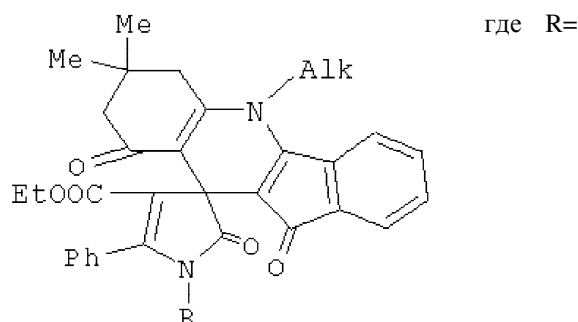
(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования "Пермский
государственный национальный
исследовательский университет" (RU)**

(54) **ЭТИЛ 5-АЛКИЛ-7,7-ДИМЕТИЛ-2',9,11-ТРИОКСО-5'-ФЕНИЛ-1',2',5,6,7,8,9,11-ОКТАГИДРОСПИРО{ИНДЕНО[1,2-б]ХИНОЛИН-10,3'-ПИРРОЛ}-4'-КАРБОКСИЛАТЫ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к новым индивидуальным соединениям класса спиро{индено[1,2-б]хинолин-10,3'-пирролов}, а именно к этил 5-алкил-7,7-диметил-2',9,11-триоксо-5'-фенил-1',2',5,6,7,8,9,11-октагидроспиро{индено[1,2-б]хинолин-10,3'-пиррол}-4'-карбоксилатам общей формулы



CH₂Ph, C₆H₁₁-с, Ph, C₆H₄OMe-4, C₆H₄Me-4; Alk=CH₂Ph, All, также изобретение относится и к способу их получения. Технический результат - получение новых соединений, которые могут быть использованы в качестве исходных продуктов для синтеза новых гетероциклических систем и в фармакологии как обладающие анальгетической

активностью. 2 н. и 2 з.п. ф-лы, 1 табл.

(56) (продолжение):

4-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-2,3-dihydrofuran-2,3-dione with Heterocumulenes and Schiff Bases", Monatshefte für Chemie, 128 (4), 1997, pp.381-387.

R U 2 4 8 5 1 2 0 C 1

R U 2 4 8 5 1 2 0 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012103979/04, 07.02.2012

(24) Effective date for property rights:
07.02.2012

Priority:

(22) Date of filing: 07.02.2012

(45) Date of publication: 20.06.2013 Bull. 17

Mail address:

614990, g.Perm', ul. Bukireva, 15, PGniU,
pat.pov. A.A. Onorinu, reg.№ 126

(72) Inventor(s):

**Dmitriev Maksim Viktorovich (RU),
Silajchev Pavel Sergeevich (RU),
Makhmudov Ramiz Ragibovich (RU),
Maslivets Andrej Nikolaevich (RU)**

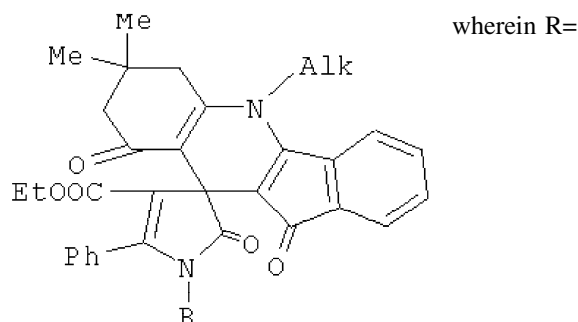
(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovaniya "Permskij
gosudarstvennyj natsional'nyj issledovatel'skij
universitet" (RU)**(54) **ETHYL 5-ALKYL-7,7-DIMETHYL-2',9,11-TRIOXO-5'-PHENYL-1',2',5,6,7,8,9,11-OCTAHYDROSPIRO
{INDENO[1,2-b][QUIOLINE-10,3'-PYRROL]-4'-CARBOXYLATES AND METHOD FOR PREPARING
THEM**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to organic chemistry, namely to new individual compounds of spiro{indeno[1,2-b]quinoline-10,3'-pyrroles}, namely to ethyl 5-alkyl-7,7-dimethyl-2',9,11-trioxo-5'-phenyl-1',2',5,6,7,8,9,11-octahydrospiro{indeno[1,2-6]quinoline-10,3'-pyrrol}-4'-carboxylates of general formula



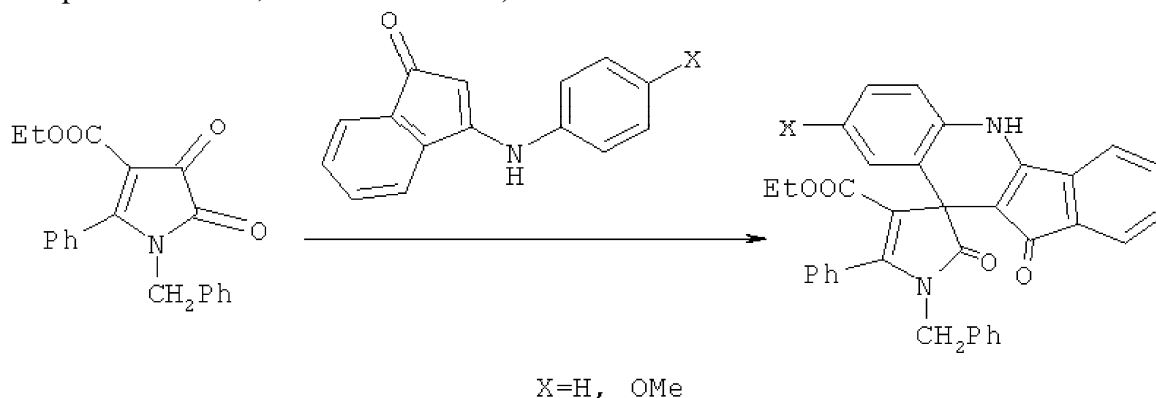
CH₂Ph, C₆H₁₁-c, Ph, C₆H₄OMe-4, C₆H₄Me-4; Alk=CH₂Ph, All; furthermore, the invention refers to a method for preparing them.

EFFECT: preparing the new compounds which may be used as initial products for synthesis of new heterocyclic systems and in pharmacology as those exhibiting analgesic activity.

4 cl, 1 tbl

Изобретение относится к области органической химии, а именно к новым индивидуальным соединениям класса спиро{индено[1,2-б]хинолин-10,3'-пирролов} и к способу их получения, которые могут быть использованы в качестве исходных продуктов для синтеза новых гетероциклических систем и в фармакологии.

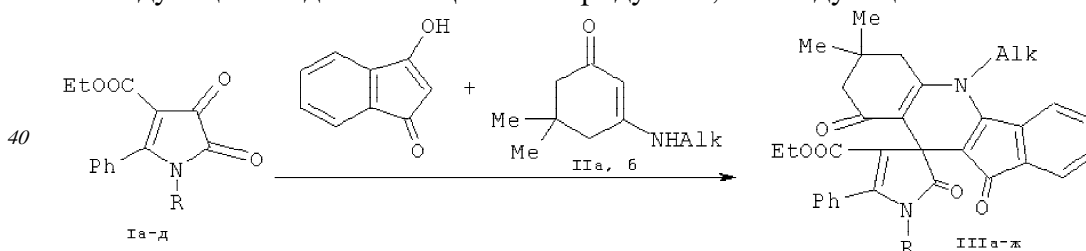
Известны структурные аналоги заявленных соединений - этил 3',7-диоксо-5'-фенил-1,6-дигидро-1Н-спиро{индено[1,2-б]хинолин-6,3'-пиррол}-4'-карбоксилаты, являющиеся продуктами взаимодействия 5-фенил-4-этоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов с 3-ариламино-1Н-инден-1-онами, образующиеся по следующей схеме (Дмитриев М.В., Силайчев П.С., Алиев З.Г., Масливец А.Н. Спиро-гетероциклизация 1Н-пиррол-2,3-диона под действием 3-ариламино-1Н-инден-1-онов // ЖОРХ. 2011. Т.47, вып.2. С.309-310):



К недостаткам данного способа относится невозможность получения этил 5-алкил-7,7-диметил-2',9,11-триоксо-5'-фенил-1',2',5,6,7,8,9,11-октагидроспиро{индено[1,2-б]хинолин-10,3'-пиррол}-4'-карбоксилатов.

Задачей изобретения является разработка простого способа синтеза неописанных в литературе этил 5-алкил-7,7-диметил-2',9,11-триоксо-5'-фенил-1',2',5,6,7,8,9,11-октагидроспиро{индено[1,2-б]хинолин-10,3'-пиррол}-4'-карбоксилатов и расширения арсенала средств воздействия на живой организм.

Поставленная задача осуществляется путем взаимодействия 5-фенил-4-этоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов (Ia-д) с 3-алкиламино-5,5-диметилциклогекс-2-енонами (IIa, б) и индан-1,3-дионом в соотношении 1:1:1 в среде растворителя с последующим выделением целевых продуктов, по следующей схеме:



I: R=CH₂Ph (а), C₆H₁₁-с (б), Ph (в), C₆H₄OMe-4 (г), C₆H₄Me-4 (д).

II: Alk=CH₂Ph (а), All (б);

III: Alk=CH₂Ph, R=CH₂Ph (а), C₆H₁₁-с (б), Ph (в), C₆H₄OMe-4 (г), C₆H₄Me-4 (д); Alk=All, R=Ph (е), C₆H₄OMe-4 (ж).

Процесс ведут при температуре 110-150°C, а в качестве растворителя используют абсолютный n-ксилол либо другие высококипящие инертные апротонные растворители.

Из патентной и технической литературы не были выявлены способы получения этил 5-алкил-7,7-диметил-2',9,11-триоксо-5'-фенил-1',2',5,6,7,8,9,11-

октагидроспиро{индено[1,2-b]хинолин-10,3'-пиррол}-4'-карбоксилатов, имеющие сходные признаки с заявляемым способом, а именно не использовались исходные продукты, растворители, в которых проходит реакция, и интервал температур, на основании чего можно сделать вывод о соответствии заявленного технического решения критерию «новизна» и «изобретательский уровень».

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Этил 1',5-добензил-7,7-диметил-2',9,11-триоксо-5'-фенил-1',2',5,6,7,8,9,11-октагидроспиро{индено[1,2-b]хинолин-10,3'-пиррол}-4'-карбоксилат (IIIa).

К раствору 1.0 ммоль 1-бензил-5-фенил-4-этоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-диона (Ia) в 15 мл абсолютного n-ксилола добавляли 1.0 ммоль 3-бензиламино-5,5-диметилциклогекс-2-енона (IIa) и 1 ммоль индан-1,3-диона, кипятили в течение 3 ч, охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этилацетата и бензола 1:1. Выход 69%, т.пл. 232-233°C. Соединение (IIIa) $C_{44}H_{38}N_2O_5$.

Найдено, %: С 78.17; Н 5.55; N 4.30

Вычислено, %: С 78.32; Н 5.68; N 4.15.

Соединение (IIIa) - ярко-красное кристаллическое вещество, легко растворимое в ДМСО и ДМФА, трудно растворимое в обычных органических растворителях, нерастворимое в воде и алканах. Устойчиво при хранении в обычных условиях.

В ИК спектре соединения (IIIa), записанном в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний лактамной $C^{2'}=O$ и сложноэфирной карбонильных групп при 1719 см^{-1} и кетонных карбонильных групп $C^{11}=O$, $C^9=O$ при 1688 см^{-1} .

В спектре ПМР соединения (IIIa), записанном в растворе в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов ароматических колец, присутствуют триплет и мультиплет протонов этильной группы этоксикарбонильного заместителя при 0.75 м.д. и при 3.76 м.д. соответственно, два синглета протонов двух метальных групп при 0.92 м.д. и 0.98 м.д., два дублета (с характерными КССВ J 16.2 Гц) и уширенный синглет четырех неэквивалентных протонов метиленовых групп C^6H_2 и C^8H_2 в области 2.21-2.58 м.д., четыре дублета протонов двух метиленовых групп бензильных заместителей в положении 1' при 4.44 м.д. и 4.62 м.д. и в положении 5 при 5.49 м.д. и 5.55 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения (IIIa) присутствуют характерные сигналы атомов углерода кетонных, сложноэфирной и лактамной карбонильных групп при 194.60, 189.50, 180.17 и 162.26 м.д. соответственно, а также спироуглеродного атома при 44.46 м.д.

Пример 2. Этил 5-бензил-7,7-диметил-2',9,11-триоксо-1',5'-дифенил-1',2',5,6,7,8,9,11-октагидроспиро{индено[1,2-b]хинолин-10,3'-пиррол}-4'-карбоксилат (IIIb).

К раствору 1.0 ммоль 1,5-дифенил-4-этоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-диона (Ib) в 15 мл абсолютного n-ксилола добавляли 1.0 ммоль 3-бензиламино-5,5-диметилциклогекс-2-енона (IIa) и 1 ммоль индан-1,3-диона, кипятили в течение 4 ч, охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата. Выход 74%, т.пл. 303-304°C. Соединение (IIIb) $C_{43}H_{36}N_2O_5$.

Найдено, %: С 78.09; Н 5.41; N 4.08.

Вычислено, %: С 78.16; Н 5.49; N 4.24.

Соединение (IIIb) - ярко-красное кристаллическое вещество, легко растворимое в ДМСО и ДМФА, трудно растворимое в обычных органических растворителях, нерастворимое в воде и алканах. Устойчиво при хранении в обычных условиях.

В ИК спектре соединения (Шв), записанном в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний лактамной $C^{2'}=O$ и сложноэфирной карбонильных групп при 1732 см^{-1} и кетонных карбонильных групп $C^{11}=O$, $C^9=O$ при 1686 см^{-1} .

В спектре ПМР соединения (Шв), записанном в растворе в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов ароматических колец, присутствуют триплет и мультиплет протонов этильной группы этоксикарбонильного заместителя при 0.82 м.д. и при 3.82 м.д. соответственно, два синглета протонов двух метальных групп при 0.93 м.д. и 0.97 м.д., два дублета (с характерными КССВ J 16.3 Гц) и уширенный синглет четырех неэквивалентных протонов метиленовых групп C^6H_2 и C^8H_2 в области 2.22-2.59 м.д, два дублета протонов метиленовой группы бензильного заместителя при 5.50 м.д. и 5.55 м.д.

Пример 3. Фармакологическое исследование соединений (Ша, б, г, ж) на наличие анальгетической активности.

Оценку анальгетических свойств соединений (Ша, б, г, ж) изучали на беспородных мышцах массой 18-22 грамм методом термического раздражения «горячая пластинка» по Эдди и Леймбах (Eddy N.V., Leimbarh D.J. - Pharmacol and Exper. Gher., 1953, 385-393). В качестве препарата сравнения использовали анальгин (М.Д.Машковский, «Лекарственные средства», т.1, стр.184, М., Медицина, 1978).

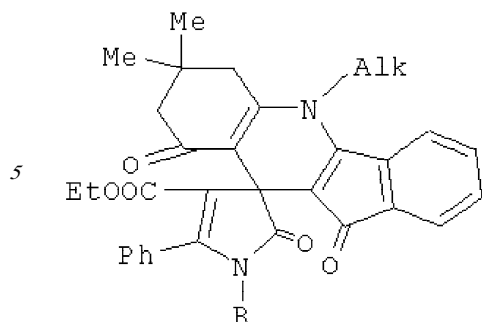
Проведенные исследования показали (см. табл.), что соединения (Ша, б, г, ж) обладают анальгетической активностью. Данные о фармакологической активности аналогов заявляемых соединений в доступной литературе отсутствуют.

Анальгетическая активность соединений (Ша, б, г, ж).			Таблица
№ соединения	Доза, мг/кг	Время оборонительного рефлекса через 2 часа	
Контроль 2% крахм. слизь	50	10.10±0.29	
Анальгин	93 (ЕД ₅₀)	16.33±3.02	
Ша	50	20.88±4.52	
Шб	50	22.88±4.66	
Шг	50	18.17±1.85	
Шж	50	19.52±2.00	

Предлагаемый способ прост в осуществлении, одностадийен и позволяет получить неописанные в литературе этил 5-алкил-7,7-диметил-2',9,11-триоксо-5'-фенил-1',2',5,6,7,8,9,11-октагидроспиро {индено[1,2-b]хинолин-10,3'-пиррол}-4'-карбоксилаты (Ша-ж) с хорошими выходами, которые найдут применение в качестве исходных продуктов для синтеза гетероциклических систем и в фармакологии в качестве потенциальных лекарственных средств.

Формула изобретения

1. Этил 5-алкил-7,7-диметил-2',9,11-триоксо-5'-фенил-1',2',5,6,7,8,9,11-октагидроспиро {индено[1,2-b]хинолин-10,3'-пиррол}-4'-карбоксилаты общей формулы

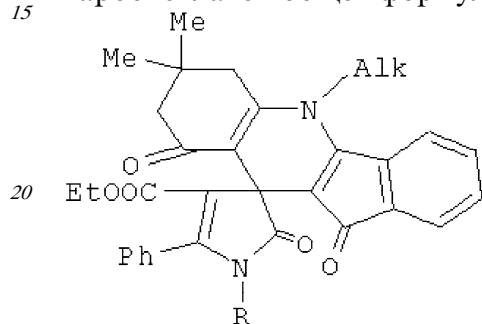


10

где R=CH₂Ph, C₆H₁₁-с, Ph, C₆H₄OMe-4, C₆H₄Me-4; Alk=CH₂Ph, All.

2. Способ получения этил 5-алкил-7,7-диметил-2',9,11-триоксо-5'-фенил-1',2',5,6,7,8,9,11-октагидроспиро{индено[1,2-б]хинолин-10,3'-пиррол}-4'-карбоксилатов общей формулы

15



20

25

где R=CH₂Ph, C₆H₁₁-с, Ph, C₆H₄OMe-4, C₆H₄Me-4; Alk=CH₂Ph, All, отличающийся тем, что 5-фенил-4-этоксикарбонил-1H-пиррол-2,3-дионы подвергают взаимодействию с 3-алкиламино-5,5-диметилциклогекс-2-енонами и индан-1,3-дионом в соотношении 1:1 в среде высококипящего инертного апротонного растворителя с последующим

30

выделением целевых продуктов.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что процесс ведут при температуре 110-150°C.

4. Способ по п.2 или 3, отличающийся тем, что в качестве растворителя используют абсолютный n-ксилол.

35

40

45

50