



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110477** (13) **C2**

(51) МПК (2015.01)

C07C 63/04 (2006.01)

C07C 229/58 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 31/04 (2006.01)

C07C 63/70 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

C07D 215/12 (2006.01)

A61K 31/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

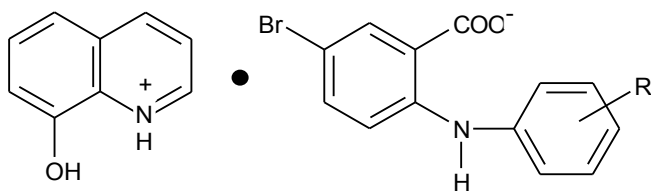
<p>(21) Номер заявки: а 2012 11679</p> <p>(22) Дата подання заявки: 09.10.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.01.2016</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 10.04.2014, Бюл.№ 7</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.01.2016, Бюл.№ 1</p>	<p>(72) Винахідник(и): Ісаєв Сергій Григорович (UA), Девяткіна Анна Олександрівна (UA), Яременко Віталій Дмитрович (UA), Шевельова Наталія Юхимівна (UA), Ханін Вадим Андрійович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 3313848 A, 11.04.1967, 2 арк. UA 72542 U, 27.08.2012, 3 арк. UA 58679 U, 26.04.2011, 2 арк. Sargent, Journal of Organic Chemistry, 1954, vol. 19, p.599-607 Bajaj, Sanjay; Sambhi, Madan; Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2004, vol.12, # 13, p.3695-3701 J. C. Duffy, J. C. Dearden and C. Rostron; A Qsar Study Of Anti-Inflammatory N-Arylanthranilic Acids, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1996, vol.48, #9, p.883-886</p>
--	---

(54) 8-ОКСИХІНОЛІНІЮ 5-БРОМ-N-ФЕНІЛАНТРАНИЛАТИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ АНТИМІКРОБНУ, ПРОТИГРИБКОВУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

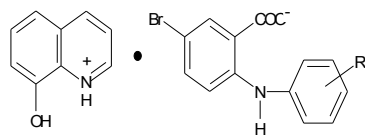
Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до хімічних сполук 8-оксихінолінію 5-бром-N-фенілантранілатів.
Суть винаходу полягає в одержанні нових індивідуальних хімічних сполук 8-оксихінолінію 5-бром-N-фенілантранілатів загальної формули:

UA 110477 C2



де: R=4'-OC₂H₅ або 4'-Cl,

що виявляють антимікробну, протигрибкову та протизапальну активність.



Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до індивідуальних хімічних сполук, а саме 8-оксихінолінію 5-бром-N-фенілантранілатів, які проявляють протизапальну та антимікробну активність.

У сучасній світовій медицині існує велика кількість лікарських препаратів, які тим чи іншим шляхом впливають на мікроорганізми, серед яких певне місце належить сполукам на основі 8-оксихіноліну. Але пошук нових протизапальних засобів залишається актуальною проблемою сучасної медицини через значну кількість медичних наслідків, викликаних інфекційними процесами різної етіології.

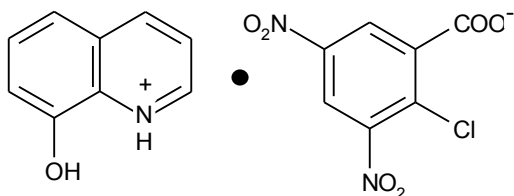
Відомий цілий ряд лікарських засобів синтетичного походження, кожен з яких має свою домінуючу дію: етакридину лактат (антимікробна дія), нітрофураал та гризеофульвін (протигрибкова дія), натрію диклофенак (протизапальна дія) (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - 1200 с: ил. - С. 951, 852, 913, 170).

До недоліків зазначених засобів можна віднести, зокрема, наявність у тій чи іншій мірі негативної побічної дії. У комплексному лікуванні виникає необхідність призначення хворому одночасно декілька лікарських засобів з моноспрямованою фармацевтичною дією, внаслідок чого загальна побічна дія підсилюється.

Головними недоліками відомих препаратів є висока токсичність (натрію диклофенак) та моноспрямованість фармакологічної дії (етакридину лактат, нітрофураал та гризеофульвін).

За прототип вибрано 8-оксихінолінію 2-хлор-3,5-динітробензоат формули:

20



який виявляє протизапальну та антимікробну активність (Патент на корисну модель 58679, Україна МПК C07D 215/02, A61D 31/00, A61P 29/00, заявл. 13.08.2010, опубл. 26.04.2011, Бюл. № 8).

25

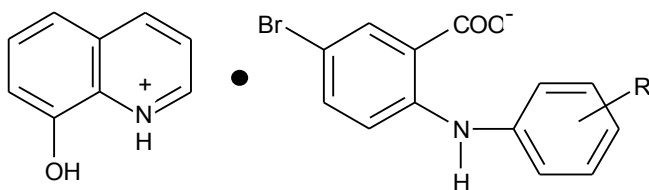
Дія цього засобу направлена на протизапальну та антимікробну активність.

Актуальним питанням залишається створення засобів з розширеною фармакологічною дією і більш низьким токсичним впливом.

30

В основу винаходу поставлено задачу створення нових хімічних сполук, що проявляють високу антимікробну, протигрибкову та протизапальну активність при низькій токсичності.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нових хімічних сполук - 8-оксихінолінію 5-бром-N-фенілантранілатів загальної формули:



35

де: R=4'-OC₂H₅ (1) або R-4'-Cl (2),

які виявляють антимікробну, протигрибкову та протизапальну активність.

Речовини, які заявляються, утворені взаємодією 5-бром-N-(4'-етоксифеніл)-антранілової або 5-бром-N-(4'-хлорфеніл)-антранілової кислот з 8-оксихіноліном у ацетоновому середовищі.

40

Отримані сполуки - блідо-сірого кольору порошки, погано розчинні у гексані, добре розчинні у етанолі, діоксані, ДМСО, ДМФА. Структура сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії.

45

Запропоновані сполуки суттєво перевищують за зазначеними видами активності натрію диклофенак та етакридину лактат, крім того, описані сполуки значно менш токсичні, ніж препарати порівняння та сполука за прототипом.

Винахід ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1

До 1,45 г (0,01 моль) 8-оксихіноліну, розчиненого у 15 мл безводного ацетону, додають 3,36 г (0,01 моль) 5-бром-N-(4'-етоксифеніл)-антранілової кислоти, розчиненої у 15 мл безводного ацетону. Осад, що випав, відфільтровують та сушать.

Одержано сполуку № 1 - 8-оксихінолінію 5-бром-N-(4'-етоксифеніл)антранілат.

5 Вихід - 4,43 г (92 %), $T_{\text{топл.}}$ - 221-224 °С, М.м. - 481,35.

Бруто-формула: $C_{24}H_{21}BrN_2O_4$.

Розраховано, %: С - 59,89; Н - 4,40; N - 5,82.

Знайдено, %: С - 59,87; Н - 4,44; N - 5,89.

ІЧ-спектр у KBr, cm^{-1} : 3400, 3320, 2925, 1630, 1598, 1570, 1418, 1238, 705.

10 Приклад 2

До 1,45 г (0,01 моль) 8-оксихіноліну, розчиненого у 15 мл безводного ацетону, додають 3,27 г (0,01 моль) 5-бром-N-(4'-хлорфеніл)-антранілової кислоти, розчиненої у 15 мл безводного ацетону. Осад, що випав, відфільтровують та сушать.

Одержано сполуку № 2 - 8-оксихінолінію 5-бром-N-(4'-хлорфеніл)антранілат.

15 Вихід - 4,44 г (94 %), $T_{\text{топл.}}$ - 212-214 °С, М.м. - 471,74

Бруто-формула: $C_{22}H_{16}BrClN_2O_3$

Розраховано, %: С - 56,04; Н - 3,42; N - 5,94.

Знайдено, %: С - 56,09; Н - 3,43; N - 5,98.

ІЧ-спектр у KBr, cm^{-1} : 3395, 3318, 2938, 1642, 1605, 1572, 1422, 1228, 830, 795.

20 Приклад 3

Вивчення антимікробної активності заявлених сполук проводилося за методом двократних серійних розведень у рідких поживних середовищах (Навашин С.И., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М: Медицина, 1982. - С. 40-42).

25 Для культивування бактерій використовувався амінопептид, попередньо розведений у два рази дистильованою водою, рН 7,2. Мікробне навантаження склало 10^5 - 10^6 мікробних тіл в 1 мл середовища.

Для випробування використовувалися 8 штамів мікроорганізмів. Тест-культури мікробів вносили у пробірки з амінопептидом у кількості 5 млн мікробних тіл у 1 мл розчину і додавали розчин досліджуваної сполуки, концентрацію якої поступово зменшували методом розведення. 30 Вміст пробірок інкубували у термостаті протягом 18-20 годин при температурі 37 °С, після чого візуально визначали мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК) сполуки за інтенсивністю або відсутністю замутнення середовища у пробірках.

35 Результати визначення антимікробної активності 8-оксихінолінію 5-бром-N-(4'-етоксифеніл)антранілату (сполука № 1), 8-оксихінолінію 5-бром-N-(4'-хлорфеніл)антранілату (сполука № 2), етакридину лактату та сполуки за прототипом (8-оксихінолінію 2-хлор-3,5-динітробензоат) наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Визначення антимікробної активності сполук № 1, № 2, етакридину лактату та сполуки за прототипом

Сполука	МПК (мкг/мл)							
	Штами мікроорганізмів *							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Сполука № 1	0,65	0,65	1,10	1,10	10,0	10,0	5,0	4,8
Сполука № 2	0,65	0,65	1,05	1,05	10,0	11,5	5,0	4,3
Прототип	0,75	0,75	1,25	1,25	12,5	12,5	6,0	5,0
Етакридину лактат	31,2	15,6	31,2	62,5	125	250	125	250

* - Штами мікроорганізмів:

1 - *Staphylococcus aureus*, штам ATCC 25923;

2 - *Bacillus subtilis*, штам ATCC 25922;

3 - *Echerichia coli*, штам ATCC 7241;

4 - *Pseudomonas aeruginosa*, штам ATCC 27853;

5 - *Salmonella choleraesuis*;

6 - *Salmonella thyphimurium*;

7 - *Salmonella thyphisuis*;

8 - *Salmonella dublin*.

За даними таблиці 1, сполуки № 1 та № 2 активніші за етакридину лактат відносно *Staphylococcus aureus* у 48,7 разу, *Bacillus subtilis* у 24,00 рази, *Echerichia coli* - 28,36-29,71 разу, *Pseudomonas aeruginosa* - 56,82-59,52 разу та відносно мікроорганізмів роду *Salmonella* у 12,5-58,14 разу. Сполуки № 1 та № 2 також перевищують за антимікробної активністю сполуку за прототипом та етакридину лактат відносно *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Echerichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та мікроорганізмів роду *Salmonella*.

Приклад № 4

Визначення протигрибкової активності проводилось за відомою методикою (Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М.О. Бригера, - 3-е изд. перераб. и доп. - М.: Медицина, 1982. - 462 с.).

Для вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (рН=6,5-6,7). Навантаження складало 500-600 репродуктивних тілець штамів *Candida albicans* або *Trichophyton rubrum* в 1 мл середовища. Протигрибкову дію оцінювали за мінімальною мікостатичною концентрацією (ММК), вираженою в мкг/мл.

Результати вивчення протигрибкової активності та токсичності 8-оксихінолінію 5-бром-N-фенілантранілатів (сполука № 1 та № 2) у порівнянні з нітрофуралом та гризеофульвіном наведені в таблиці 2.

Таблица 2

Протигрибкова активність та токсичність сполук № 1, № 2 нітрофуралу та гризеофульвіну

Сполука	Штами грибків, ММК (мкг/мл)		DL ₅₀ (внутрішньо очеревино) мг/кг
	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>	
Сполука № 1	12,5	12,5	>3700
Сполука № 2	12,5	12,5	>3700
Нітрофурал	64,0	-	82,5
Гризеофульвін	-	50	-

Як видно за результатами дослідження, наведеними у таблиці 2, сполуки № 1 та № 2 інгібують ріст *Candida albicans* у концентрації, у 5,12 разу меншій, ніж нітрофурал. Також, сполуки № 1 та № 2 проявляють протигрибковий ефект відносно *Trichophyton rubrum* у концентрації 12,5 мкг/мл і перевищують за дією гризеофульвін у 4 рази. Прототип протигрибкову дію відносно *Candida albicans* та *Trichophyton rubrum* не проявляє. В результаті експерименту встановлено також, що заявлені сполуки є менш токсичними, ніж наведені препарати порівняння.

Приклад 5

Вивчення протизапальної активності заявлених сполук проводилося на моделі карагенинового набряку у дослідях *in vivo* за наступною методикою: набряк викликали введенням 1 % розчину карагенину ("Sigma", США) у об'ємі 0,05 мл субплантарно у ліву задню лапу щура. Досліджувані сполуки вводили перорально у вигляді водно-олійної суспензії (розчинник ТВІН-80, дистильована вода у дозі DE₅₀ (Яковлева Л.В., Зупанец І.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств // Деп. в УкрЧИИНТИ 07.07.87. - № 1908. - Ук. 87). Терапевтичний індекс (ТІ) розраховували відносно DL₅₀ до DE₅₀. Ступінь протизапальної активності і токсичності досліджених сполук визначали за критеріями: DE₅₀, DL₅₀, ТІ та відносний ТІ за натрію диклофенаком.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 8-оксихінолінію 5-бром-N-(4'-етоксифеніл)антранілату (сполука № 1), 8-оксихінолінію 5-бром-N-(4'-хлорфеніл)антранілату (сполука № 2), натрію диклофенаку та сполуки за прототипом (8-оксихінолінію 2-хлор-3,5-динітробензоат) наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Визначення протизапальної активності та токсичності сполук № 1, № 2, натрію диклофенаку та сполуки за прототипом

Сполука	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	Терапевтичний індекс (TI)	Відносний ТІ за натрію диклофенаком
Сполука № 1	6,4	>3700	578,13	12,85
Сполука № 2	6,2	>3700	596,77	13,26
Прототип	7,0	3200	457,14	10,16
Натрію диклофенак	8,0	360	45	1

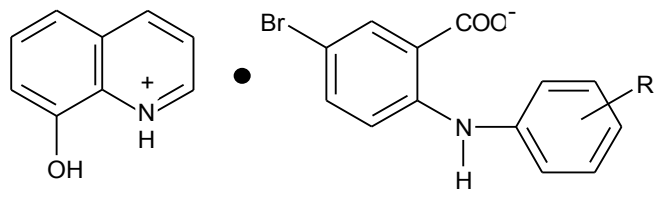
5 За даними таблиці 3 сполуки № 1 та № 2 мають виражену протизапальну дію та за широтою терапевтичного ефекту перевищують натрію диклофенак в 12,85-13,26 рази, а прототип в 1,26-1,31 рази.

Таким чином, заявлені 8-оксихінолінію 5-бром-N-(4'-етоксибеніл)антранілат (сполука № 1) та 8-оксихінолінію 5-бром-N-(4'-хлорбеніл)антранілат (сполука № 2) виявляються малотоксичними сполуками, які мають виражену антимікробну, протигрибкову та протизапальну активності.

10 Заявлені сполуки можуть знайти застосування у медичній практиці як лікарські субстанції у складі фармацевтичних препаратів для лікування інфекційних процесів різної етіології.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15 8-Оксихінолінію 5-бром-N-бенілантранілати загальної формули:



де: R=4'-OC₂H₅ або 4'-Cl,

які проявляють антимікробну, протигрибкову та протизапальну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601