УКРАЇНА

(19) UA (11) 72542 (13) U

(51) МПК (2012.01)
C07C 63/00
C07C 229/58 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 29/00
A61P 31/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 00067**

(22) Дата подання заявки: **03.01.2012**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **27.08.2012**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.08.2012, Бюл.№ 16**

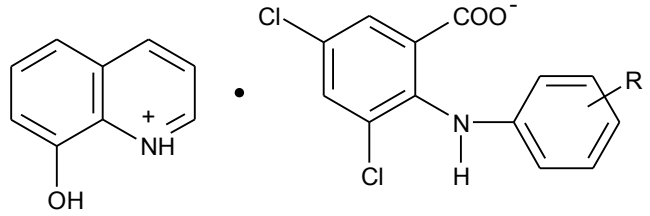
(72) Винахідник(и):
Ісаєв Сергій Григорович (UA),
Девяткіна Анна Олександрівна (RU),
Яременко Віталій Дмитрович (UA),
Єрьоміна Зінаїда Григоровна (UA),
Шевельова Наталія Юхимівна (UA),
Ханін Вадим Андрійович (UA)

(73) Власник(и):
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(54) 8-ОКСИХІНОЛІНІЮ 3,5-ДИХЛОР-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛАТИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ ТА АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

8-Оксихінолінію 3,5-дихлор-N-фенілантранілати загальної формули:



,

де R=4'-CH_3 або 2'-Cl,
які проявляють протизапальну та антимікробну активність.

UA 72542 U

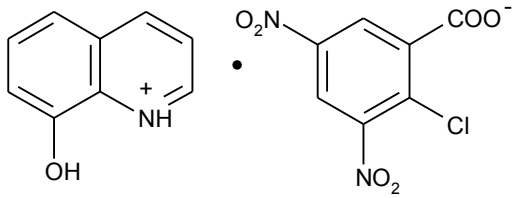
Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до індивідуальних хімічних сполук, а саме 8-оксихінолінію 3,5-дихлор-N-фенілантранілатів, які проявляють протизапальну та антимікробну активність.

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.

Як препарати порівняння для заявленої групи нових сполук за фармакологічною активністю вибрані натрію диклофенак та етакридину лактат. Основною дією натрію диклофенаку є протизапальна активність, етакридину лактату - антимікробна (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - С. 170, 951).

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

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

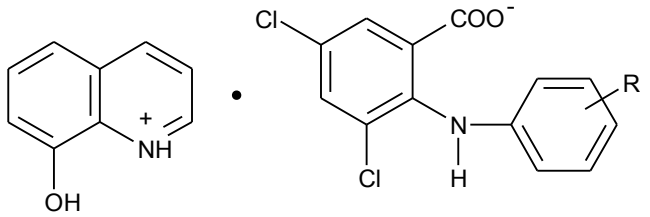


,

який виявляє протизапальну та антимікробну активність (патент на корисну модель 58678, Україна, МПК C07D215/02, A61K31/00, A61P29/00, заявл. 13.08.2010, опубл. 26.04.2011, бюл. № 8).

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

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нових хімічних сполук - 8-оксихінолінію 3,5-дихлор-N-фенілантранілатів загальної формули:



,

де R=4'-CH_3 (1) або R=2'-Cl,

які виявляють протизапальну та антимікробну активність.

Речовини, які заявляються, утворені взаємодією 3,5-дихлор-N-(4'-метилфеніл)-антранілової або 3,5-дихлор-N-(2'-хлорфеніл)-антранілової кислот з 8-оксихіноліном у ацетоновому середовищі.

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.

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.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1

До 1,45 г (0,01 моль) 8-оксихіноліну, розчиненому у 25 мл безводного ацетону, додають 2,96 г (0,01 моль) 3,5-дихлор-N-(4'-метилфеніл)-антранілової кислоти, розчиненої у 15 мл безводного ацетону. Осад, що випав, відфільтровують та сушать.

Одержано сполуку № 1 - 8-оксихінолінію 3,5-дихлор-N-(4'-метилфеніл)антранілат.

Вихід 3,97 г (90 %), $T_{топл.}$ 209-211 °С, М.м. 441,31.

Бруто-формула: $C_{23}H_{18}Cl_2N_2O_3$.

Розраховано: C, % 62,60; H, % 4,11; N, % 6,35.

Знайдено: C, % 62,57; H, % 4,05; N, % 6,42.

ІЧ- спектр у KBr, $см^{-1}$: 3409, 3325, 3155, 2930, 1624, 1600, 1574, 1420, 1245, 1040, 715.

Приклад 2

До 1,45 г (0,01 моль) 8-оксихіноліну, розчиненому у 15 мл безводного ацетону, додають 3,17 г (0,01 моль) 3,5-дихлор-N-(2'-хлорфеніл)-антранілової кислоти, розчиненої у 25 мл безводного ацетону. Осад, що випав, відфільтровують та сушать.

Одержано сполуку № 2 - 8-оксихінолінію 3,5-дихлор-N-(2'-хлорфеніл)антранілат.

Вихід 4,25 г (92 %), $T_{топл.}$ 184-187 °C, М.м. 461,73.

Бруто-формула: $C_{22}H_{15}Cl_3N_2O_3$.

Розраховано: C, % 57,23; H, % 3,27; N, % 6,07.

Знайдено: C, % 57,20; H, % 3,18; N, % 6,05.

ІЧ-спектр у KBr, $см^{-1}$: 3418, 3338, 3160, 2945, 1602, 1580, 1428, 1244, 709.

Приклад 3

Вивчення протизапальної активності заявлених сполук проводилося на моделі карагенінового набряку у дослідах in vivo за наступною методикою: набряк вшивали введенням 1 % розчину карагеніну ("Sigma", США) у об'ємі 0,05 мл субплантарно у ліву задню лапу щура. Досліджувані сполуки вводили перорально у вигляді водно-олійної суспензії (розчинник ТВИН-80, дистильована вода у дозі DE_{50} (Яковлева Л.В., Зупанец И.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств // Деп. в Укр-ЧИИНТИ 07.07.87. - № 1908. - Ук. 87). Терапевтичний індекс (ТІ) розрахували по відношенню DL_{50} до DE_{50}. Ступінь протизапальної активності і токсичності досліджених сполук визначали за критеріями: DE_{50}, DL_{50}, ТІ та відносний ТІ за натрію диклофенаком.

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

Таблиця 1

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 (ТІ)	Відносний ТІ за натрію диклофенаком
Сполука № 1	6,8	>3500	514,7	11,44
Сполука № 2	6,5	>3500	538,5	11,97
Прототип	7,0	3200	457,1	10,16
Натрію диклофенак	8,0	360	45	1

За даними табл. 1 сполуки № 1 та № 2 мають виражену протизапальну дію та за широтою терапевтичного ефекту перевищують натрію диклофенак в 11,47-11,97 рази, а прототип - в 1,13-1,19 рази.

Приклад 4

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).

Для культивування бактерій використовувався амінопептид, попередньо розведений у два рази дистильованою водою, pH 7,2. Мікробне навантаження склало 10-10 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. Вміст пробірок інкубували у термостаті протягом 18-20 годин при температурі 37 °C, після чого візуально визначали мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК) сполуки за інтенсивністю або відсутністю замутнення середовища у пробірках.

Результати визначення антимікробної активності 8-оксихінолінію 3,5-дихлор-N-(4'-метилфеніл)антранілату (сполука № 1), 8-оксихінолінію 3,5-дихлор-N-(2'-хлорфеніл)антранілату

(сполука № 2), етакридину лактату та сполуки за прототипом (8-оксихінолінію 2-хлор-3,5-динітробензоат) наведені у табл. 2.

Таблиця 2

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	0,70	0,70	1,15	1,15	10,5	10,5	5,5	5,0
Сполука № 2	0,70	0,70	1,10	1,10	10,5	12,5	5,5	4,5
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.

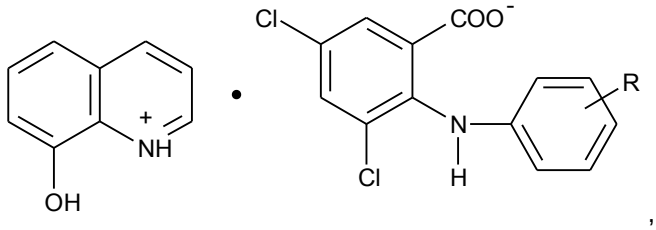
За даними табл. 2, сполуки № 1 та № 2 активніші етакридину лактату у відношенні до Staphylococcus aureus у 44,57 рази, Bacillus subtilis - у 22,23 разі, Echerichia coli - 27,13-28,36 рази, Pseudomonas aeruginosa - 54,35-56,82 разів та у відношенні до мікроорганізмів роду Salmonella - у 11-55 разів. Сполуки № 1 та № 2 також перевищують за антимікробною активністю сполуку за прототипом та етакридину лактат по відношенню до Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Echerichia coli, Pseudomonas aeruginosa та мікроорганізмів роду Salmonella.

Таким чином, заявлені 8-оксихінолінію 3,5-дихлор-N-(4'-метилфеніл) антранілат (сполука № 1), 8-оксихінолінію 3,5-дихлор-N-(2'-хлорфеніл) антранілат (сполука № 2) виявляються малотоксичними сполуками, які мають виражену протизапальну та антимікробну активність.

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

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

8-Оксихінолінію 3,5-дихлор-N-фенілантранілати загальної формули:



,

де R=4'-CH_3 або 2'-Cl,
які проявляють протизапальну та антимікробну активність.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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