



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75491 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/03 (2006.01)

C07C 235/32 (2006.01)

A61K 31/16

C07C 233/51 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) 2-ХЛОРБЕНЗИЛАМІД 2-ГІДРОКСИМАЛОНАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ АНТИОКСИДАНТ-
НУ АКТИВНІСТЬ

1

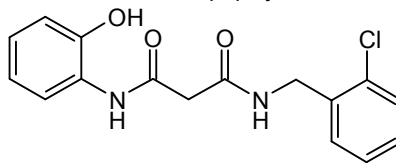
2

(21) 20040605046

(22) 25.06.2004

(24) 17.04.2006

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Безуглий Петро Овксентійович, Гриненко Ва-
силь Васильович, Георгіянець Вікторія Акіопівна,
Українець Ігор Васильович, Бевз Наталія Юріївна,
Гарна Наталія Василівна, Дроговоз Світлана Ме-
фодіївна(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства: В
2 т. Т. 2. - М.: ООО "Издательство Новая Волна" :
Издатель С.Б. Дивов, 2002. - С. 90Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные ме-
тоды в биохимии.// Под ред. В.Н. Ореховича. -
М.: Медицина, 1979. - С.44-46(57) 2-хлорбензиламід 2-гідроксималонанілової
кислоти загальної формули:

що проявляє антиоксидантну активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до синтезу похідних дикарбонових кислот, а саме нової хімічної сполуки 2-хлорбензиламід 2-гідроксималонанілової кислоти, що проявляє антиоксидантну активність.

Пошук нових синтетичних антиоксидантних засобів є актуальною проблемою сучасної фармації.

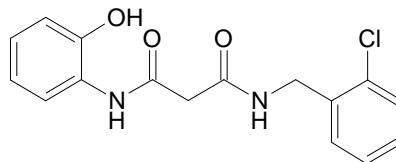
Найближчим до заявленої сполуки за фармакологічною дією є 6-ацетокси-2-метил-2-(4,8,12-триметилтри-децил)-хроман (токоферолу ацетат), який є природним антиокислювальним засобом [Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 2. - М.: ООО "Издательство Новая Волна": Издатель С.Б. Дивов, 2002. - С. 90.].

До недоліків прототипу можна віднести складну технологію отримання даного лікарського засобу.

В основу винаходу поставлене завдання розширення арсеналу біологічно активних речовин з антиоксидантною дією.

Поставлене завдання вирішується шляхом

синтезу нової хімічної сполуки 2-хлорбензиламід 2-гідроксималонанілової кислоти загальної формули



який проявляє антиоксидантну активність.

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією етилового ефіру 2-оксималонанілової кислоти з 2-хлорбензиламіном.

2-Хлорбензиламід 2-гідроксималонанілової кислоти - білий кристалічний порошок, нерозчинний у воді, dietyловому ефірі, гексані, розчинний у етанолі при нагріванні, диоксані, ДМФА. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу та ПМР-спектроскопії, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Винахід ілюструється наступними прикладами:
Приклад 1. 11,5 г (0,05 моль) етилового ефіру

(13) C2

(11) 75491

(19) UA

2-оксималонанілової кислоти розчиняють у 40 мл етанолу, додають 15,56 г (0,11 моль) 2-хлорбензиламіну і кип'яють зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють підкисленою водою (рН 4-5). Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою та сушать.

Вихід 10,0 г (63%), $T_{пл}$ 176-177°C, М.м. 318,759

Бруто-формула: $C_{16}H_{15}ClN_2O_3$

Розраховано: С, % 60,29; N, % 8,79; H, % 4,74.

Знайдено: С, % 60,41; N, % 8,63; H, % 4,65.

Спектр ПМР, м.д.: 9,83 (1H, с, Ar-NH); 9,73 (1H, с, Ar-OH); 8,70 (1H, т, NH); 7,94 (1H, д, Ar-H³); 7,38 (4H, м, Ar'-H^{3,4,5,6}); 6,87 (3H, м, Ar-H^{4,5,6}); 4,40 (2H, д, Ph-CH₂-).

Rf: 0,45 (хлороформ-метанол 8:2);

0,73 (бутанол-оцтова кислота-вода 40:10:1).

Приклад 2. Визначення антиоксидантної активності заявленої сполуки проводили на дослідних тваринах за методом гострої жирової дистрофії печінки, яку викликали підшкірним однократним введенням 50% масляного розчину тетрахлорметану [Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Современные методы в биохимии. // Под ред. В.Н. Ореховича. - М.: Медицина, 1979. - С. 44-46].

За 2 години до і через 2 години після введення зазначеного розчину дослідним тваринам у шлунок вводили заявлену речовину у дозі 25 мг/кг. Її

здатність інгібувати процеси пероксидації, що були індуктовані прооксидантом тетрахлорметаном, визначали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) у гомогенатах печінки дослідних тварин. В якості препарату порівняння вибрано сполуку луку за прототипом - токоферолу ацетат. Дослід проводили на 35 білих безпородних щурах масою 174-200 г.

Дослідні тварини було поділено на 4 групи: інтактні, контрольні (неліковані), ліковані заявленою сполукою, ліковані токоферолу ацетатом.

Результати вивчення антиоксидантної активності та токсичності 2-хлорбензиламіду 2-гідроксималонанілової кислоти (сполука 1) і токоферолу ацетату наведені у таблиці 1.

Як видно за даними таблиці 1, сполука №1 за антиоксидантною активністю перевищує прототип на 40% у дозі в 2 рази меншій.

Таким чином, заявлено нову хімічну сполуку 2-хлорбензиламід 2-гідроксималонанілової кислоти, яка проявляє виражену антиоксидантну активність і одержується за простою технологією.

Заявлена сполука може знайти застосування у медичній практиці в якості активної діючої речовини препаратів у різних лікарських формах для лікування та профілактики різноманітних захворювань.

Таблиця 1

Антиоксидантна активність і токсичність 2-хлорбензиламіду 2-гідроксималонанілової кислоти (сполука 1) і токоферолу ацетату

№ п/п	Умови дослідів	Доза мг/кг	Антиоксидантна активність		LD ₅₀ мг/кг
			мк моль/г	%	
1	Інтактні тварини	-	55,1±4,80	-	
2	Контроль	-	94,6±1,54*	-	
3	Сполука 1	25,0	76,8±5,15*	45,1*	754±19,1
4	Токоферолу ацетат	50,0	70,1±2,13*	62,0*	

* ймовірно при $P \leq 0,05$