



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **58679** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
C07D 215/02 (2006.01)
A61K 31/00
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 8-ОКСИХІНОЛІНІЮ НІТРОБЕНЗОАТИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ ТА АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) u201010024

(22) 13.08.2010

(24) 26.04.2011

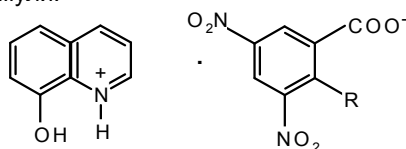
(46) 26.04.2011, Бюл. № 8, 2011 р.

(72) ІСАЄВ СЕРГІЙ ГРИГОРОВИЧ, БРИЗИЦЬКИЙ ОЛЕКСІЙ АРКАДІЙОВИЧ, БЛИЗНЮК ОЛЬГА АНАТОЛІЙВНА, ШЕВЕЛЬОВА НАТАЛІЯ ЮХИМІВНА, СВЄЧНІКОВА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, ПЕТУХОВА ІРИНА ЮРІЙВНА, СЕМЕНЕВ АНДРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

2

(57) 8-Оксихінолінію нітробензоати загальної формули:



де: R = NH₂ або Cl,
що проявляють протизапальну та антимікробну активність.

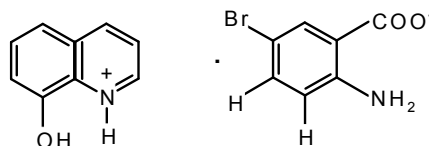
Корисна модель відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до індивідуальних хімічних сполук, а саме 8-оксихінолінію нітробензоатів, які проявляють протизапальну та антимікробну активність.

У сучасній та 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 та антимікробних засобів залишається актуальною проблемою сучасної медицини через значну кількість медичних наслідків, викликаних інфекційними процесами різної етіології.

В якості препаратів порівняння для заявленої групи нових сполук за фармакологічною активністю вибрані вольтарен, етакридину лактат та нітроксолін. Основною дією вольтарену є протизапальна, етакридину лактату та нітроксоліну - антимікробна. (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Харьков: Торсинг, 1997. - Т.1. - С. 172 - Т.2. - С. 315, 420).

Головними недоліками відомих препаратів є негативна побічна дія та висока токсичність.

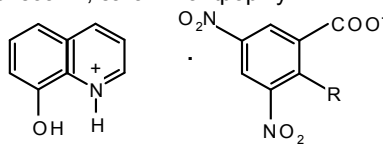
За прототип обраний 8-оксихінолінію галогенбензоат, а саме 8-оксихінолінію 2-аміно-5-бромбензоат формули:



який виявляє протизапальну та антимікробну активність (Деклараційний патент на винахід 55263А, Україна МПК 7 C07D 63/08, C07D 215/02, заявл. 21.08.2002, опубл. 17.03.2003, Бюл. № 3).

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

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу нових хімічних сполук - 8-оксихінолінію нітробензоатів, загальної формули:



де: R = NH₂ або Cl.

Речовини, які заявляються, утворені взаємодією 2-аміно-3,5-динітро- або 3,5-динітро-2-хлорбензойної кислоти з 8-оксихіноліном у ацетоні середовищі.

(13) **U**

(11) **58679**

(19) **UA**

Отримані сполуки - 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 перевищують за значеними видами активності вольтарен, етакридину лактат та нітросолін, крім того, описані сполуки значно менш токсичні препаратів порівняння.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. До 1,45 г (0,01 моль) 8-оксихіноліну, розчиненому у 15 мл безводного ацетону, додали 2,27 г (0,01 моль) 2-аміно-3,5-динітробензойної кислоти, також розчиненій у 15 мл безводного ацетону. Осад, що випав, відфільтрували та висушили.

Одержано сполуку - 8-оксихінолінію 2-аміно-3,5-динітробензоат ($R=NH_2$).

Вихід 3,57 г (96 %), $T_{\text{топл.}}$ 198-199° С, М.м. 372,30

Брутто-формула $C_{16}H_{12}N_4O_7$

Розраховано: С, % 51,62; Н, % 3,25; N, % 15,05.

Знайдено: С, % 51,57; Н, % 3,20; N, % 15,02.

ІЧ- спектр у KBr , cm^{-1} : 3463, 3205, 3103, 2926, 1631, 1596, 1532, 1403, 1325.

Приклад 2. До 1,45 г (0,01 моль) 8-оксихіноліну, розчиненому у 15 мл безводного ацетону, додали 2,23 г (0,01 моль) 2-хлор-3,5-динітробензойної кислоти, також розчиненій у 15 мл безводного ацетону. Осад, що випав, відфільтрували та висушили.

Одержано сполуку - 8-оксихінолінію 2-хлор-3,5-динітробензоат ($R=Cl$).

Вихід 3,16 г (91 %), $T_{\text{топл.}}$ 130-131 °С, М.м. 346,73

Брутто-формула: $C_{16}H_{11}ClN_2O_7$

Розраховано: С, % 55,43; Н, % 3,20; N, % 8,08.

Знайдено: С, % 55,40; Н, % 3,18; N, % 8,05.

ІЧ- спектр у KBr , cm^{-1} : 3120, 2963, 2931, 1659, 1610, 1525, 730.

Приклад 3. Вивчення протизапальної активності заявлених сполук проводилося на моделі карагенінового набряку у дослідях *in vivo* за наступною методикою: набряк визивали 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 твін-80, дистильована вода) у дозі 20 мг/кг. (Яковлева Л.В., Зупанец І.А. Использование модели каррагенинового стека у мышей при поиске противовоспалительных средств //Деп. в УкрНИИИТИ 07.07.87. -№ 1908. - Ук. 87). Терапевтичний індекс (ТІ) розраховували 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 вольтареном.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 8-оксихінолінію 2-аміно-3,5-динітробензоату (сполука № 1), 8-оксихінолінію 2-хлор-3,5-динітробензоату (сполука № 2), вольтарену та сполуки за прототипом 8-оксихінолінію 2-аміно-5-бромбензоату наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення протизапальної активності та токсичність сполук № 1, № 2, вольтарену та сполуки за прототипом.

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	Терапевтичний індекс (ТІ)	Відносний ТІ за вольтареном
Сполука № 1	7,5	>3000	400	8,88
Сполука № 2	7,0	>3200	457,14	10,16
Вольтарен	8,0	360	45	1
Сполука за прототипом	8,0	2050	256,3	5,7

За даними таблиці 1 сполуки № 1 та № 2 мають виражену протизапальну дію на рівні вольтарену, а за гострою токсичністю нижче за вольтарен у 8,88 та 10,16 рази відповідно.

Приклад 4. Визначення антимікробної активності заявлених сполук проводилося за методом двократних серійних розведень у рідких харчових середовищах *in vitro* (Навашин СІ., Фомина І.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982. - С. 40-42).

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. 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.

Результати вивчення антимікробної активності 8-оксихінолінію 2-аміно-3,5-динітробензоату (сполука № 1), 8-оксихінолінію 2-хлор-3,5-динітробензоату (сполука № 2), етакридину лактату та сполуки за прототипом наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

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

Сполука	МПК (мкг/мл) *							
	1	2	3	4	5	6	7	8
№ 1	0,8	0,8	1,39	1,39	12,5	12,5	6,0	6,0
№ 2	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
Сполука за прототипом	0,9	0,9	1,8	1,8	15,6	15,6	7,8	7,8

* - Штами мікроорганізмів:

1. *Staphylococcus aureus*, шт. ATCC 25923;
2. *Bacillus subtilis*, шт. ATCC 25922;
3. *Echerichia coli*, шт. ATCC 7241;
4. *Pseudomonas aeruginosa*, шт. ATCC 27853;

5. *Salmonella choleraesuis*;
6. *Salmonella thyphimurium*;
7. *Salmonella thyphidis*;
8. *Salmonella dublin*.

За даними таблиці 2, сполуки №1 та №2 активніші етакридину лактату у відношенні до *Staphylococcus aureus* у 39-41,6 рази, *Bacillus subtilis* - у 19,5-20,8 рази, *Echerichia coli* у - 22,45-24,96 рази, *Pseudomonas aeruginosa* - у 44,36-50 разів та у відношенні до мікроорганізмів роду *Salmonella* у 10-50 разів. Сполуки № 1 та № 2 також перевищують за антимікробною активністю сполуку за прототипом та етакридину лактат по відношенню до *Echerichia coli*, *Bacillus subtilis* та *Pseudomonas aeruginosa*.

Таким чином, заявлені сполуки 8-оксихінолінію 2-аміно-3,5-динітро-бензоат (сполука № 1) та 8-оксихінолінію 2-хлор-3,5-динітробензоат (сполука № 2) виявляються малотоксичними сполуками, які мають виражену протизапальну та антимікробну активність.

Заявлені сполуки можуть знайти застосування у медичній практиці в якості лікарських субстанцій у складі фармацевтичних препаратів для лікування інфекційних процесів різної етіології.