



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1324585** **A3**

(51)4 C 07 C 50/12, A 61 K 31/12

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

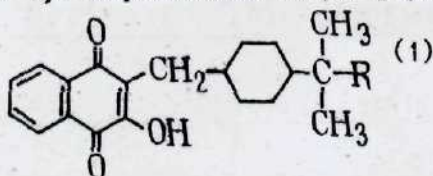
- (21) 3503935/23-04
(22) 15.10.82
(31) 8220680
(32) 16.07.82
(33) GB
(46) 15.07.87. Бюл. № 26
(71) Дзе Велкам Фаундейшн Лимитед (GB)
(72) Алан Томас Ходсон и Энтони Винчестер Рондалл (GB)
(53) 547.655.6.07(088.8)
(56) Патент США № 3347742, кл. C 07 C 50/12, опублик. 1976.
Патент Англии № 1553424, кл. C 07 C 50/12, опублик. 1977.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИ-1,4-НАФТОХИНОНА
(57) Изобретение касается производных 3-гидрокси-1,4-нафтохинона, в частности 2-[транс-(4-трет-С₁-С₄-алкилциклогексил)-метил]-3-гидрокси-

1,4-нафтохинона (НХ), который может найти применение как антипротазоловое соединение, в фармацевтических и ветеринарных средствах. Для выявления активности соединений указанного класса были получены новые НХ из соответствующего 1,4-нафтохинон-2,3-оксида, который гидролизуют в присутствии кислотных агентов, например HCl. Цвет раствора изменяется к желтому. Завершение реакции определяют тонкослойной хроматографией с использованием толуола как элюента. Выход 45%, т.пл. 180-182°C (для НХ, содержащего трет-бутилциклогексил). В сравнении с известным 2-гидрокси-3-циклогексил-1,4-нафтохиноном НХ имеет лучшую антителерезную активность. Эффективная доза ЭД₅₀ НХ составляет 0,0002 против 0,006 мг/л, токсичность НХ 1000 - 2000 мг/кг массы. 3 табл.

(19) **SU** (11) **1324585** **A3**

РРФ-К

Изобретение относится к способу получения новых производных 3-гидрокси-1,4-нафтохинона общей формулы



где R - низший C_1 - C_4 -алкил.

Соединения общей формулы (1) могут найти применение в качестве антипротазоловых соединений и могут найти применение в фармацевтических и ветеринарных рецептурах.

Пример 1. Получение 2-[транс-(4-трет-бутилциклогексил)-метил]-3-гидрокси-1,4-нафтохинона.

2-[Транс-(4-трет-бутилциклогексил)метил]-1,4-нафтохинон-2,3-оксид (2,0 г) растворяют и добавляют 5 мл концентрированной соляной кислоты. Цвет раствора изменяется к желтому. Степень завершения реакции определяют тонкослойной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента толуол.

По истечении трех часов растворитель выпаривают и оранжево-коричневое твердое вещество хроматографируют на силикагеле, получая названное соединение в виде желтого твердого вещества в количестве 0,9 г. Структура полученного соединения подтверждена данными ЯМР-спектроскопии. Выход 45%, т.пл. 180-182°C.

Пример 2. А. Испытание на активность по отношению к *T. parva* и *T. annulata* in vitro.

Испытания in vitro, иллюстрирующие эффективность соединений общей формулы I ($R \cdot CH_3$) по отношению к *T. parva* и *T. annulata* проводят в сравнении с известным антигельминтным средством - 2-гидрокси-3-циклогексил-1,4-нафтохиноном. Культуры бычьих лимфобластических клеток заражают *T. parva* на стадии макрошизонта и инкубируют в течение 48 ч в присутствии различных концентраций 2-[транс-(4-трет-бутилциклогексил)метил]-3-гидрокси-1,4-нафтохинона и 2-гидрокси-3-циклогексил-1,4-нафтохинона. Другие образцы культур инкубируют без введения лекарственных средств и используют в качестве контрольных. Четырехкратное разбавление растворов соединений предпринимают для определения ЭД-50, причем с каждым из соединений прово-

дят по меньшей мере 2 испытания.

ЭД-50 представляет собой концентрацию лекарственного средства, необходимую для уменьшения доли зараженных шизонтами клеток культуры на 50% по сравнению с необработанным образцом в течение 48-часового инкубационного периода.

Полученные результаты приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1			
Соединение	ЭД-50, мг/л, против		
	<i>T. parva</i>	<i>T. annulata</i>	
Соединение I, $R = CH_3$	0,0002	0,005	
2-Гидрокси-3-циклогексил-1,4-нафтохинон	0,006	0,100	

В. Активность in vivo по отношению к *T. annulata*.

Самки телят породы "Джерси" с весом тела 115-140 кг заражают посредством инъекции 0,8 мл стабилата, полученного из гомогенизированных клещей (*Hyalomma anatolicum anatolicum*), зараженных штаммом Гиссара *T. annulata*. 2-[Транс-(4-трет-бутилциклогексил)метил]-3-гидрокси-1,4-нафтохинон вводят в шейные мускулы 12 сут спустя после заражения. Сравнение результатов, полученных для различных групп и контрольных животных, приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2				
Параметр	Доза препарата, мг/кг			Контроль
	5	2,5	1,25	
Продолжительность лихорадочного состояния, сут	10	11	12	11
Продолжительность лихорадочного состояния, сут, на 12-е сутки после обработки	0	0	0	4

С. Активность in vivo по отношению к *T. parva*.

Исследуют эффективность *in vivo* 2-[транс-(4-трет-бутилциклогексил)метил]-3-гидрокси-1,4-нафтохинона по отношению к *T. parva* в сравнении с эффективностью известного противотейлериезного средства - 2-гидрокси-3-циклогексил-1,4-нафтохинона.

Быков-производителей чистой фризской породы весом 180-250 кг, имеющих отрицательную серологическую реакцию в отношении антител *T. parva*, заражают

путем подкожной инъекции 1,0 мл стабилата-147 *T. parva*. На третьи сутки после появления заметного лихорадочного состояния 2 группам быков-производителей фризской породы вводят в виде внутримышечной инъекции 2 [транс-(4-трет-бутилциклогексил)метил]-3-гидрокси-1,4-нафтохинон и 2-гидрокси-3-циклогексил-1,4-нафтохинон. Результаты, полученные для различных групп в сравнении с контрольными животными, приведены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

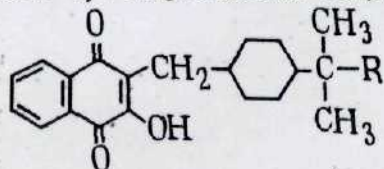
Параметр	Контроль	2-Гидрокси-3-циклогексил-1,4-нафтохинон	Соединение 1 R = CH ₃
Доза, мг/кг	-	20	5
Число животных в группе	5	5	5
Число выживших животных на 28-е сутки	0	5	5
Срок от лекарственной обработки до наступления смерти	9,2±1,46	7,4±1,47	3,0±0,45
Степень поражения тейлериезом	5TC	$\frac{4MB}{1PB}$	5MB

П р и м е ч а н и е. М - слабая, П - промежуточная, Т - тяжелое поражение, В - выживание, С - смертельный исход.

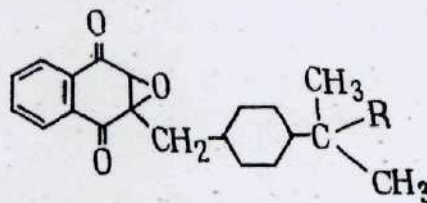
Как видно из приведенных данных, соединения общей формулы I обладают лучшими антипротазоловыми свойствами по сравнению с известными. LD₅₀ соединений общей формулы I: при R = CH₃ более 1000 мг/кг, R = C₂H₅ 2000 мг/кг.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных 3-гидрокси-1,4-нафтохинона общей формулы



где R - низший C₁-C₄-алкил, отличающийся тем, что, гидролизу подвергают соединение общей формулы



где R имеет указанное значение, в кислотных условиях.

Составитель А. Артемов

Редактор И. Рыбченко

Техред Н. Глущенко

Корректор Г. Решетник

Заказ 2975/58

Тираж 371

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4

