



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92172** (13) **U**

(51) МПК (2014.01)

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 2013 14751**

(22) Дата подання заявки: **16.12.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.08.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.08.2014, Бюл.№ 15**

(72) Винахідник(и):

**Ісаєв Сергій Григорович (UA),
Яременко Віталій Дмитрович (UA),
Девяткіна Анна Олександрівна (UA),
Свєчнікова Олена Миколаївна (UA),
Кленіна Олена Валеріївна (UA),
Святська Тамара Миколаївна (UA),
Курко Катерина Василівна (UA),
Шевельова Наталія Юхимівна (UA),
Сергієнко Олена Михайлівна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)**

**(54) 8-ОКСИХІНОЛІНІЮ 4,5-ДИМЕТОКСИ-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛАТИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ АНТИМІКРОБНУ,
ПРОТИГРИБКОВУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

8-Оксихінолінію 4,5-диметокси-N-фенілантранілати, які проявляють антимікробну, протигрибкову та протизапальну активність.

UA 92172 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до індивідуальних хімічних сполук, а саме 8-оксихінолінію 4,5-диметокси-N-фенілантранілатів, які проявляють протизапальну та антимікробну активність.

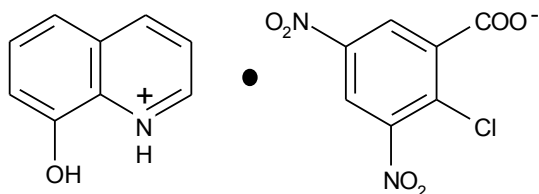
У сучасній світовій медицині існує велика кількість лікарських препаратів, які тим чи іншим шляхом впливають на мікроорганізми, серед яких певне місце належить сполукам на основі 8-оксихіноліну. Але пошук нових протизапальних засобів залишається актуальною проблемою сучасної медицини через значну кількість 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), нітрофурал та грізеофульвін (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 декількох 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, нітрофурал та грізеофульвін).

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



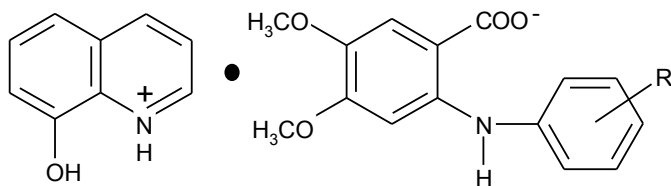
який виявляє протизапальну та антимікробну активність (Патент на корисну модель 58679, Україна МПК С 07 Д 215/02, А 61 К 31/00, А 61 Р 29/00, заявл. 13.08.2010, опубл. 26.04.2011, Бюл. № 8).

Дія цього засобу направлена на протизапальну та антимікробну активність.

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

В основу корисної моделі поставлена задача 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 4,5-диметокси-N-фенілантранілатів загальної формули:



де: R = 4'-OC₂H₅ (1) або R = 4'-OC₃H₇ (2),

які виявляють антимікробну, протигрибкову та протизапальну активність.

Речовини, які заявляються, утворені взаємодією 4,5-диметокси-N-(4'-етоксифеніл)-антранілової або 4,5-диметокси-N-(4'-пропоксифеніл)-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 15 мл безводного ацетону, додають 3,17 г (0,01 моль) 4,5-диметокси-N-(4'-етоксифеніл)-антранілової кислоти, розчиненої у 15 мл безводного ацетону. Осад, що випав, відфільтровують та сушать.

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

Вихід 3,93 г (85 %), T_{топл.} 193-194 °С, М.м. 462,49

Бруто-формула: $C_{26}H_{26}N_2O_6$

Розраховано: С, % 73,22; Н, % 5,67; N, % 6,06

Знайдено: С, % 73,31; Н, % 5,62; N, % 6,14

ІЧ-спектр у KBr, cm^{-1} : 3388, 3335, 2918, 1635, 1605, 1576, 1425, 1238, 1038

5 Приклад 2. До 1,45 г (0,01 моль) 8-оксихіноліну, розчиненому у 15 мл безводного ацетону, додають 3,31 г (0,01 моль) 4,5-диметокси-N-(4'-пропоксибеніл)-антранілової кислоти, розчиненої у 15 мл безводного ацетону. Осад, що випав, відфільтровують та сушать.

Одержано сполуку № 2 8-оксихінолінію 4,5-диметокси-N-(4'-пропоксибеніл)антранілат.

Вихід 4,14 г (87 %), $T_{\text{топл.}}$ 200-202 °С, М.м. 476,53.

10 Бруто-формула: $C_{27}H_{28}N_2O_6$.

Розраховано: С, % 68,05; Н, % 5,98; N, % 5,88.

Знайдено: С, % 68,14; Н, % 5,88; N, % 5,95.

ІЧ-спектр у KBr, cm^{-1} : 3390, 3328, 2912, 1640, 1607, 1578, 1427, 1233, 1025.

15 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).

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.

20 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 замушення середовища у пробірках.

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

30

Таблица 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	0,60	0,60	1,00	1,00	9,00	9,50	4,50	4,50
Сполука № 2	0,60	0,60	1,00	1,00	9,50	10,50	4,75	4,00
Прототип	0,75	0,75	1,25	1,25	12,50	12,50	6,00	5,00
Етакридину лактат	31,20	15,60	31,20	62,50	125	250	125	250

* - Штами мікроорганізмів:

1 - *Staphylococcus aureus*, штам ATCC 25923;

2 - *Bacillus subtilis*, штам ATCC 25922;

35 3 - *Echerichia coli*, штам ATCC 7241;

4 - *Pseudomonas aeruginosa*, штам ATCC 27853;

5 - *Salmonella choleraesuis*;

6 - *Salmonella thyphimurium*;

7 - *Salmonella thyphisuis*;

40 8 - *Salmonella dublin*.

За даними таблиці 1, сполуки № 1 та № 2 активніші, ніж етакридину лактат у відношенні до *Staphylococcus aureus* у 52,0 рази, *Bacillus subtilis* у 26,0 рази, *Echerichia coli* - 31,2 рази, *Pseudomonas aeruginosa* - 62,5 рази та у відношенні до мікроорганізмів роду *Salmonella* у 13,6-62,5 рази. 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*.

45

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 (pH=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 4,5-диметокси-N-фенілантранілатів (сполука № 1 та № 2) у порівнянні з нітрофуралом та грізеофульвіном наведені в таблиці 2.

Таблица 2

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

Сполука	Штами грибків, ММК (мкг/мл)		DL ₅₀ (внутрішньо очеревино) мг/кг
	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>	
Сполука № 1	11,5	11,2	>3700
Сполука № 2	11,5	11,5	>3700
Нітрофурал	64,0	-	82,5
Грізеофульвін	-	50	-

Як видно за результатами дослідження, наведеними у таблиці 2, сполуки № 1 та № 2 інгібують ріст *Candida albicans* у концентрації у 5,57 разу меншій, ніж нітрофурал. Також, сполуки № 1 та № 2 проявляють протигрибковий ефект у відношенні *Trichophyton rubrum* у концентрації 11,2-11,5 мкг/мл і перевищують за дією грізеофульвіну у 4,35-4,46 разу. Прототип протигрибкову дію у відношенні *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 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 ТВИН-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 по відношенню 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-окси-хінолінію 4,5-диметокси-N-(4'-етоксифеніл)антранілату (сполука № 1), 8-оксихінолінію 4,5-диметокси-N-(4'-пропоксифеніл)антранілату (сполука № 2), натрію диклофенаку та сполуки за прототипом (8-оксихінолінію 2-хлор-3,5-динітробензоат) наведені у таблиці 3.

Таблица 3

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

Сполука	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг (внутрішньо-шлунково)	Терапевтичний індекс (ТІ)	Відносний ТІ за натрію диклофенаком
Сполука № 1	6,00	>4800	800,00	17,78
Сполука № 2	5,90	>4800	813,56	18,08
Прототип	7,00	3200	457,14	10,16
Натрію диклофенак	8,00	360	45	1

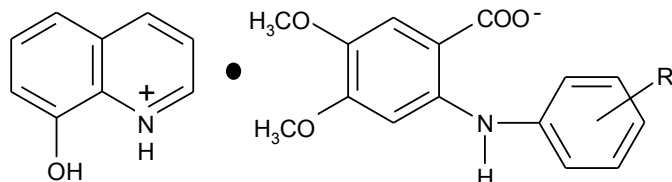
За даними таблиці 3 сполуки № 1 та № 2 мають виражену протизапальну дію та за широтою терапевтичного ефекту перевищують натрію диклофенак в 17,78-18,08 разу, а прототип в 1,75-1,78 разу.

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

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

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 8-Оксихінолінію 4,5-диметокси-N-фенілантранілати загальної формули:



де: R=4'-OC₂H₅ або 4'-OC₃H₇, які проявляють антимікробну, протигрибкову та протизапальну активність.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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