



УКРАЇНА

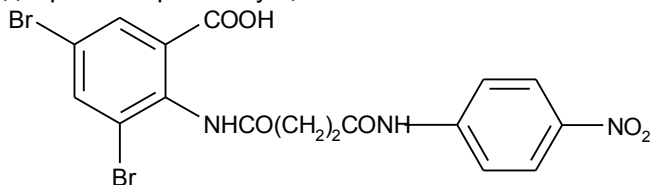
(19) **UA** (11) **109897** (13) **C2**
(51) МПК**C07C 229/58** (2006.01)**C07C 233/88** (2006.01)**A61K 31/03** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2012 11672	(72) Винахідник(и): Ісаєв Сергій Григорович (UA), Гриценко Іван Семенович (UA), Мамедова Діана Олександрівна (UA), Яременко Віталій Дмитрович (UA), Жегунова Галина Петрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 09.10.2012	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.10.2015	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 69625 A, 15.09.2004, 6 UA 69685 A, 15.09.2004, 4 US 4769447 A1, 06.09.1988, 10 Кобзар Н. П., Ісаєв С. Г., Мамедова Д. О., Хрущова О. В., Павлій О. І., Сергієнко О. М., Брунь Л. В. «Методи синтезу та фармакологічні властивості анілідів 4-бром-та 4,6-дибром-2-карбоксібукцинанілової кислоти», Фармацевтичний журнал, 2011, N 2, с. 49-55
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.04.2014, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.10.2015, Бюл.№ 20	

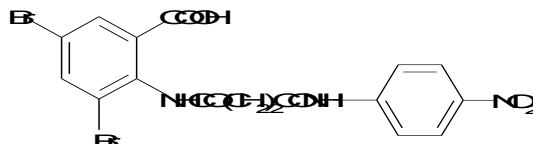
(54) 4'-НІТРОАНІЛІД 4,6-ДИБРОМ-2-КАРБОКСИБУКЦИНАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ НЕЙРОЛЕПТИЧНУ, АНТИГІПОКСИЧНУ, ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ, ДІУРЕТИЧНУ ТА ФУНГІСТАТИЧНУ АКТИВНІСТЬ**(57) Реферат:**

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до хімічної сполуки 4'-нітроаніліду 4,6-дибром-2-карбоксібукцинанілової кислоти.

Суть винаходу полягає в одержанні нової індивідуальної хімічної сполуки 4'-нітроаніліду 4,6-дибром-2-карбоксібукцинанілової кислоти загальної формули:



що проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну та фунгістатичну активність.



UA 109897 C2

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до синтезу нових індивідуальних хімічної сполук у ряду дикарбонових кислот з нейролептичною, антигіпоксичною, протизапальною, анальгетичною та діуретичною активністю.

5 Психоседативні засоби широко використовуються у неврологічній практиці, хірургії. Вони регулюють психологічні функції, емоційний стан та поведінку людини. При застосуванні нейролептиків може виникнути безсоння, підвищена збудливість і неспокій, страх, головний біль. Можлива біль у животі, висипи на шкірі. При тривалому прийманні можуть виникати затримка сечі, атонія кишечника. У період лікування можуть спостерігатися набряки, а також інші ускладнення. Тому розробка нових нейролептичних засобів з багатоспрямованою дією та з

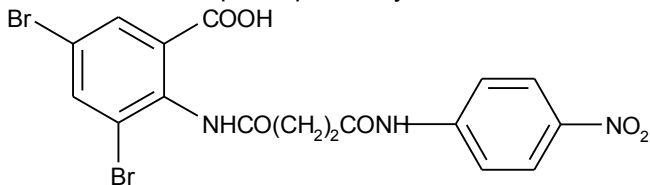
10 мінімальними побічними ефектами є актуальною проблемою сучасної медицини. Відомі лікарські засоби з окремими видами фармакологічної активності: нейролептичний засіб аміназин, засіб з діуретичної та антигіпоксичною дією гіпотіазид, засоби з протизапальною та анальгетичною дією диклофенак натрію і анальгін, засіб з фунгістатичною дією фурацилін (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. 1200 с.: ил. - С. 52, 499, 170, 159, 852).

Головним недоліком препаратів порівняння є серйозні побічні ефекти, серед яких безсоння, підвищена збудливість і неспокій, страх, головна біль, біль у животі, висипи на шкірі, затримка сечі, атонія кишечника, набряки (аміназин), гіпокалімія (гіпотіазид), ерозійно-виразкові ураження і кровотеча у травному тракті (диклофенак натрію), пригнічення кровотворення при тривалому

20 вживанні (анальгін), гіпохлоремія (гіпотіазид) тощо. Нітрофурал (фурацилін) - при зовнішньому використанні можливі дерматити. При зостасуванні всередину можливо зниження апетиту, блювота, нудота, запаморочення голови, алергійний висип. Найближчою за хімічною структурою до заявленої сполуки є Д - (+) - глюколиламонієва сіль 4'-броманілід-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (II) (Пат. України № 77354 - по заявці № 200505160; Заявл.: 30.05.05; Опубл.: 15.11.06. Бюл. № 11), який проявляє нейролептичну та антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну та фунгістатичну активність.

В основу винаходу постановлена задача створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну та

30 фунгістатичну активність при низькій токсичності і може бути використана як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм: розчинів для парентерального використання, таблеток, капсул, м'яких лікарських засобів тощо. Задача, що поставлена, вирішується шляхом одержання індивідуальної хімічної сполуки 4'-броманілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти, загальної формули:



35 який проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну та фунгістатичну активність.

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією N-іміду 4-нітросукцинанілової кислоти, який утворюється при дії на 4-нітросукцинанілової кислоти тіонілхлориду та 2-аміно-3,5-дибромбензойної кислоти в еквімолекулярних співвідношеннях в середовищі безводного діоксану.

4'-Нітроанілід 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти це кристалічна речовина, розчинна в діоксані, ацетоні, диметилформаміді (ДФФА), диметилсульфоксиді (ДФСО), не розчинна у воді, гексані. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектрів, а індивідуальність - методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту.

Винахід ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. До 2,38 г (0,01 моль) 4-нітросукцинанілової кислоти додають 1,4 г (0,02 моль) тіонілхлориду і кип'ятять 15 хвилин. Надлишок тіонілхлориду відганяють і після охолодження реакційну суміш змішують із розчином безводного діоксану (10 мл), в якому знаходиться 2,94 г (0,01 моль) 2-аміно-3,5-дибромбензойної кислоти та 0,78 г (0,01 моль) піридину, та залишають на 3 години, після чого розводять водою. Осад, відфільтровують, сушать.

Вихід 4,89 г (95 %).	Т. плавлення 195-198 °С
C ₁₇ H ₁₃ Br ₂ N ₃ O ₆	М.м. 515,12
Знайдено:	С, %:39,60; N, %: 8,22; H, %: 3,02
Вирахувано:	С, %:39,64; N, %:8,16; H, %: 2,54
ІЧ-спектр у КВг, см ⁻¹ :	3472, 3357, 1716, 1673, 1607, 1572, 1533, 1450, 1423, 1394, 1345, 1307, 1261, 1224, 1180, 1138, 1106, 1065, 706, 584.
Rf=0,51 (ацетон - гексан 1:1).	
Rf=0,38 (ацетон - гексан - етанол 4:1:1).	

Приклад 2. Вивчення нейролептичної активності заявленої сполуки (I), прототипу (II) та препарату порівняння аміназину проводили на щурах лінії Вістар вагою 160-180 г на моделі наркотичного сну. Щурам дослідних груп вводили внутрішньоочеревинно натрію етамінал у дозі 30 мг/кг. Тривалість наркотичного сну контрольної групи тварин приймали за 100 %. Щурам першої групи вводили 4'-нітроанілід 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I) у дозі 5 мг/кг, тварини другої групи одержували Д - (+) - глюколиламонієву сіль 4'-броманілід-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (II), а третьої групи - аміназин у аналогічних дозах.

Критеріями оцінки були обрані: тривалість наркотичного сну та токсичність - ДЛ₅₀ (середня смертельна доза) - статистично розрахована доза речовини, введення якої викликає загибель 50 % стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження.

Результати вивчення нейролептичної активності та токсичності заявленої сполуки (I), прототипу (II), та аміназину наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення нейролептичної активності та токсичності 4'-нітроаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та аміназину у щурів

Сполука	Доза, мг/кг	Довготривалість наркотичного сну, %	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	5,0	230,7	>4500
II	5,0	220,6	>3500
Аміназин	5,0	140,6	51,0

Дані таблиці 1, свідчать, що сполука I за нейролептичною дією перевищує активність аміназину на 90 %, а прототипу на 10,1 %. Заявлена сполука (I) у 1,29 рази менш токсична прототипу (II) та у 88,24 рази ніж аміназин.

Приклад 3. Антигіпоксичну активність 4'-нітроаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та препарату порівняння - гіпотіазиду вивчали у дослідах на щурах вагою 160-180 г в умовах гострої гіпобаричної гіпоксії за стандартною моделлю.

Критеріями оцінки були обрані час загибелі стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження та ДЛ₅₀.

Результати вивчення антигіпоксичної активності та гострої токсичності заявленої сполуки (I), прототипу (II), та гіпотіазиду наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вивчення антигіпоксичної активності та токсичності 4'-нітроаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та гіпотіазиду у щурів

Сполука	Доза, мг/кг	Довготривалість життя %, до контролю	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	5,0	382,9	>4500
II	5,0	370,6	>3500
Гіпотіазид	7,4	144,2	74,0

За антигіпоксичною дією сполука (I) є більш активної ніж сполука за прототипом (II) та гіпотіазид, тому що проявляє активність у дозі меншій в 1,48 рази ніж референс-препарат (гіпотіазид). За антигіпоксичним ефектом сполука I перевищує дію гіпотіазиду у 2,66 рази, близька до сполуки за прототипом (II) при меншій токсичності.

Приклад 4. Вивчення протизапальної активності сполуки (I) проводилось на моделі карагенінового набряку у білих лабораторних мишах масою 18-22 г.

Критеріями оцінки були обрані: DE_{50} (доза середня ефективна) - кількість речовини, яка викликає певний ефект у 50 % стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження; DL_{50} , терапевтичний індекс відношення середньої смертельної дози до середньої ефективної дози речовин; терапевтичний індекс по диклофенаку натрію відношення терапевтичного індексу вивченої речовини до терапевтичного індексу диклофенаку натрію.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 4'-нітроаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), прототипу (II) та препарату порівняння - диклофенаку натрію наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Протизапальна активність та токсичність 4'-нітроаніліду
4,6-дибром-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), прототипу (II) та диклофенаку натрію

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	$TI=DL_{50}/DE_{50}$	Відносний TI по диклофенаку натрію
I	10,0	>4500	450,0	9,92
II	11,8	3500	296,6	6,53
Диклофенак натрію	8,0	363	45,38	1,0

Як видно із таблиці 3, сполука I має виражену протизапальну активність, за широтою терапевтичного ефекту перевищує сполуку за прототипом у 1,52 рази, а також класичний НПЗЗ (диклофенак натрію) у 9,92 рази.

Приклад 5. Вивчення анальгетичної активності сполуки I, прототипу II та анальгін у щурів проводили на моделях "гарячої пластинки" на білих щурах 180-220 г.

Як і у попередньому прикладі, за критерії оцінки активності прийняті DE_{50} ; DL_{50} , терапевтичний індекс; терапевтичний індекс по анальгін - відношення терапевтичного індексу вивченої речовини до терапевтичного індексу анальгін.

Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності 4'-нітроаніліду 4,6-дибромсукцинілової кислоти (I), прототипу (II) та препарату порівняння - анальгін наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Анальгетична активність та токсичність 4'-нітроаніліду
4,6-дибром-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), прототипу (II) та анальгін у щурів

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	$TI=DL_{50}/DE_{50}$	Відносний TI по анальгін
I	11,3	>4500	398,23	18,30
II	9,3	>3500	376,34	17,30
Анальгін	55,0	1197	21,76	1,0

Як видно за даними таблиці 4, сполука, що заявляється (I), за широтою терапевтичної дії перевищує анальгін у 18,30 рази, активніший та менш токсичніший за прототип.

Приклад 6. Вивчення діуретичної активності проводилось за методом Е.Б. Берхіна на білих щурах лінії Вістар 120-160 г. Кожна дослідна група складалась із 7 тварин. В якості препаратів порівняння використовували сполуку за прототипом (II) та гіпотіазид. Сполуку I та гіпотіазид вводили у дозі 50 мг/кг. Сечу збирали на протязі 4 годин. Результати вивчення діуретичної активності заявленої сполуки та гіпотіазиду описані у таблиці 5.

Таблиця 5

Діуретична активність та токсичність 4'-нітроаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та гіпотіазиду у щурів

Сполука	Доза, мг/кг	Активність, %	DE ₅₀ , мг/кг
I	50,0	385	>4500
II	50,0	365,4	>3500
Гіпотіазид	50,0	212,0	320,0

Як видно за даними таблиці 5 сполука (I) за діуретичним ефектом перевищує дію гіпотіазид у 1,82 рази, активніша за прототип при меншій токсичності.

5 Приклад № 7. Фунгістатичну активність сполуки 4'-нітроаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I) та нітрофуралу (фурациліну) вивчено у дослідях *in vitro* із використанням поживного середовища Сабуро (рН=6,5-6,7). Навантаження складало 50000 репродуктивних тілець штамів *Candida albicans* або *Trichophyton gipseum* в 1 мл середовища. Протигрибкову дію оцінювали за мінімальною мікостатичною концентрацією (ММК), вираженою в мкг/мл.

10 Результати вивчення протигрибкової активності та токсичності 4'-нітроаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) у порівнянні з нітрофуралом наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

Протигрибкова активність та токсичність 4'-нітроаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та нітрофуралу

Сполука	Штами грибків, ММК (мкг/мл)		DL ₅₀ (внутрішньо очеревинно) мг/кг
	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichophyton gipseum</i>	
I	22,3	25,0	>4500
II	34,2	31,2	>3500
Нітрофурап	64,0	62,5	82,0

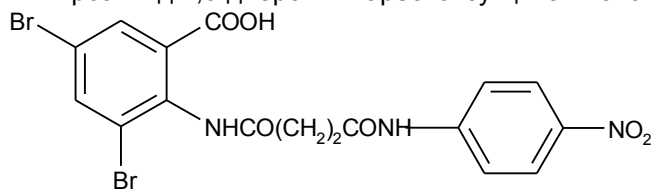
15 Як видно за результатами дослідження, наведеними у таблиці 6, сполука I за фунгістатичною активністю перевищує нітрофурап (фурацилін) по відношенню до *Candida albicans* та *Trichophyton gipseum* у 2-2,5 рази. Прототип проявляє більш низьку активність та більш високу токсичність.

20 Таким чином, заявлено сполуку з високою у нейролептичною, антигіпоксичною, протизапальною, анальгетичною, діуретичною та фунгістатичною активністю при низькій токсичності. Заявлена сполука може знайти застосування у психіатричній практиці при лікуванні психозів; у хірургічній практиці для нейролептанальгезії, потенціюванні дії наркотичних засобів, анальгетичних, снодійних засобів, мало вираженому анальгетичному ефекті при не
25 порожнинних мало травматичних операціях із збереженням спонтанного дихання, для ввідного і базисного наркозу в хірургії, акушерстві, гінекології, особливо у хворих, що знаходяться у стані гіпоксії, у дитячій хірургії, при проведенні наркозу у осіб похилого віку. Наявність протизапальної та анальгетичної дії дає можливість використовувати речовину при лікуванні нейродерматозів, гіпертермії, що стійка до антипіретиків. Присутність діуретичного ефекту дозволяє позбавитись
30 можливої затримки сечі у сівовику.

35 При синтезі заявленої сполуки використовуються реактиви доступні, дозволені у фармацевтичній промисловості. Речовина одержується за простою технологією, може бути відтворена у промислових умовах, є стійкою, що підвищує термін зберігання, а також має широку біологічну дію. Перелічені фактори дозволяють рекомендувати заявлену речовину в якості субстанції для розробки високоефективних лікарських засобів у різних лікарських формах.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

4'-Нітроанлід 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти загальної формули:



- 5 що проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну та фунгістатичну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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

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