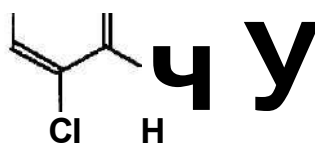


Заміщені 3,5-дихлор-2-К-фенилантранілової кислоти, що проявляють протизапальну та аналгетичну активність. Даний винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу нових хімічних сполук загальної формули:



де: Хол: R - 2-COОН; №2: R = 3-COОН,

які проявляють протизапальну та аналгетичну активність.

Пошук нових протизапальних та аналгетичних засобів є актуальною проблемою сучасної медицини. В якості сполук порівняння за хімічною будовою та за фармакологічною активністю використовували вольтарен та анальгін (Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М.: Медицина, 1997. -Т.1. -С. 161, 172). За прототип вибраний калієва сіль 4-хлор-5-нітро-2-М-(3,4-диметилфенил)-антранілова кислота (МКИ С 07 С 10154, А 61 К 31/195, №1392851).

Запропоновані сполуки №1 та №2 у декілька разів перевищують за зазначеними видами активність вольтарен, анальгін та прототип, крім того, описані сполуки значно менш токсичні відповідних сполук.

В основу винаходу постановлено завдання по створенню нових хімічних сполук, що проявляють високу протизапальну та аналгетичну активність. Речовини, які заявляються, утворені взаємодією 2,3,5-трихлорбензойної кислоти, а також 2- та 3-амінобензойної кислоти у середовищі діметилформамиду.

Встановлене завдання вирішується шляхом синтезу нових хімічних сполук - 3,5-дихлор-2-1Ч-(2'-карбоксіфенил)-антрацолової кислоти (№1) та

3,5-дихлор-2->ЦЗ'-карбоксифенил>антранілової кислоти (№2). Отримані сполуки - коричневого кольору порошки, погано розчинні у воді, добре розчинні у етанолі, ДМСО, ДМФА. Структура сполук №1 та №2 підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІВ- спектроскопії.

Винахід ілюструється наступним прикладом:

Приклад 1: суміш 2,25 г (0,01 моль) 2,3,5-трихлорбензойної та 1,37 г (0,01 моль) 2-амінобензойної кислот, 1,38 г (0,01 моль) безводного поташу у 50 мл ДМФА в присутності мідного порошку гріють при температурі 160 - 170 С протягом 6 годин, а потім реакційну суміш виливають у воду і підкислюють 10% розчином хлористоводородно! кислоти. Осад що випав відфільтровують, промивають водою, сушать.

№1 Вихід 2,59 г 88%. Т. топлення 222-223°C

$C_{14}H_9Cl_2N_4$ М.м. 294,14

Розраховано: С, % 57,17, Н, % 3,08, М% 4,76

Знайдено: С, % 57,12, Н, % 3,02, К% 4,70

ІВ- спектр у КВГ, cm^{-1} : 3325 (ν_{NH}), 1720, 1699 ($\nu_{C=O}$),

1599 (ν_{C-X}) 1293 (ν_{C-N}) 703 (ν_{C-Cl}).

Rf: 0,33 (етанол-гексан, 1:2), 0,24 (ацетон-хлороформ-гексан, 1:1:4).

Сполука №2 отримана аналогічно.

№2 Вихід 2,32 г 79%. Т. топлення 169-172°C

$C_{14}H_9Cl_2N_4$ М.м. 294,14

Розраховано: С, % 57,17, Н, % 3,08, N, % 4,76

Знайдено: С, % 57,10, Н, % 3,04, N, % 4,71

ІВ- спектр у КВГ, cm^{-1} : 3328 (ν_{NH}), 1720, 1699 ($\nu_{C=O}$),

1599 (ν_{C-N}), 1293 (ν_{C-N}), 703 (ν_{C-Cl}).

Rf: 0,41 (етанол-гексан, 1:2), 0,70 (ацетон-хлороформ-гексан, 1:2:2).

Приклад 2: Вивчення протизапальної активності проводилося за методом каррагенінового набряку. (Яковлева Л.В., Зупанец І.А. Использо-

вание модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств // Деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87. -№1908. -Ук. 87).

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 3,5-дихлор-2-М-(2'-карбоксифеніл)-антранілової кислоти (№1), 3,5-дихлор-2-№(3'-карбоксифеніл)-антранілової кислоти (№2), прототипу та вольтарену описані у таблиці №1.

Таблиця №1.

Протизапальна активність і токсичність сполук №1, №2 прототипу та вольтарену.

Сполука	ДЕ ₅₀ , мг/кг	ДЛ ₅₀ , мг/кг	ТД = да ₅₀ /ДЕ ₅₀	Відносний ТІ по вольтарену
№1	18,4	>2500	>135,9	>3,02
№2	22,7	>2500	>110Д	>2,45
Прототип	11,3	1070	94,7	1 2Д
Вольтарен	8,0	360	45,0	1

Як видно за даними таблиці №1, сполуки №1 та №2 мають виражену антиексудативну дію, а по широчині терапевтичного ефекту перевищують вольтарен у 3,02 та 2,45 рази. По токсичності сполуки мають нижчі показники в порівнянні до прототипу більш ніж у 2 рази, а в порівнянні з вольтареном більш ніж у 6,9 рази.

Приклад 3: Вивчення анагетичної активності проводилося за методом «оцтових корчей» у білих лабораторних щурів масою 150-180 г. Корчи були визвані внутрішньобрюшинним введенням розчину 0,75% оцтової кислоти у дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Сполуки вводилися у дозі 0,02 ЛД₅₀^{за} 30 хвилин до ведення дратівника. Підрахунок кількості корчей проводили через 15 хвилин після введення розчину оцтової кислоти протягом 30 хвилин.

Результати вивчення аналгетичної активності та токсичності 3,5-дихлор-2-М-(2'-карбоксифеніл)-антранілової кислоти (№1), 3,5-дихлор-2-М-(3'-карбоксифеніл)-антранілової кислоти (№2), прототипу та анальгіну описані у таблиці №2.

Таблиця №2.

Аналгетична активність і токсичність сполук №1, №2 прототипу та анальгіну.

Сполука	DE ₅₀ (мг/кг)	DL ₅₀ (мг/кг)	TI = DL ₅₀ /DE ₅₀	Відносний TI по анальгіну
№1	29,7	>2500	84,2	>3,9
№2	43,4	>2500	57,6	>2,6
Прототип	Аналгетичну активність не проявляє			
Анальгін	55	1197	21,8	1

Як видно за даними таблиці №2, сполуки №1 та №2 по аналгетичній дії перевищують анальгін у 3,9 та 2,6 рази, а по токсичності більш ніж у 2 рази. Прототип подібну активність не має зовсім.

Таким чином, заявлені сполуки 3,5-дихлор-2-М-(2¹-карбоксифеніл)-антранілова кислота (№1), 3,5-дихлор-2-К-(3'-карбоксифеніл)-антранілова кислота (№2) виявляються малотоксичними сполуками, які мають високу протизапальну та аналгетичну активність.

Заявлені сполуки можуть знайти застосування у медичній практиці при лікуванні запальних процесів різної етіології, а також середньої сили больових синдромів.