



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86163** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
C07C 229/00
A61P 29/00
A61P 31/10 (2009.01)
A61K 31/196 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 6-НІТРО-N-(2'-КАРБОКСИ-4'-ХЛОРФЕНІЛ)АНТРАНІЛОВА КИСЛОТА, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ, ДІУРЕТИЧНУ ТА ПРОТИГРИБКОВУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) a200713306

(22) 29.11.2007

(24) 25.03.2009

(46) 25.03.2009, Бюл.№ 6, 2009 р.

(72) ІСАЄВ СЕРГІЙ ГРИГОРОВИЧ, UA, ЯРЕМЕНКО ВІТАЛІЙ ДМИТРОВИЧ, UA, БЛИЗНЮК ОЛЬГА АНАТОЛІВНА, UA, БРУНЬ ЛІДІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, UA, ЗУПАНЕЦЬ ІГОР АЛЬБЕРТОВИЧ, UA, АЛЕКСЄЄВА ЛЮБОВ МИХАЙЛІВНА, UA, ДРУГОВІНА ВАЛЕНТИНА ВАСИЛЬОВНА, UA, ШЕВЕЛЬОВА НАТАЛІЯ ЮХИМІВНА, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA

(56) UA 65875A, 15.04.2004

UA 200704951 A, 25.09.2007

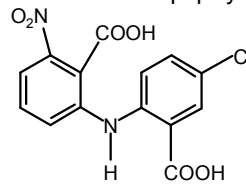
UA 57492A, 16.06.2003

UA31293A, 15.12.2000

UA 33114A, 15.02.2001

US 4092426 A, 30.05.1978

(57) 6-Нітро-N-(2'-карбокси-4'-хлорфеніл)антранілова кислота формули:



що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до синтезу 4-нітро-N-(2'-карбокси-4'-хлорфеніл)-антранілової кислоти, яка проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Пошук нових засобів з широким спектром фармакологічної дії є актуальною проблемою сучасної медицини. Відомий цілий ряд лікарських засобів синтетичного походження, кожен з яких має свою домінуючу дію: фурацилін (протигрибкова дія), натрію диклофенак (протизапальна дія), анальгін (анальгетична дія), гіпотіазид (діуретична дія) [Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М.: 000 "Издательство Новая Волна", 2007. - С. 852, 170, 159, 499].

До недоліків в зазначених засобів можна віднести, зокрема, наявність у тій чи іншій мірі негативної побічної дії. У комплексному лікуванні виникає необхідність призначення хворому одночасно декілька лікарських засобів з моноспрямованою фармацевтичною дією, внаслідок чого загальна побічна дія підсилюється.

За прототип обрана - 3,5-динітро-2-N-(3'-хлорфеніл)антранілова кислота, яка проявляє протизапальну та анальгетичну активність [Деклараційний патент на винахід №65875 А (Україна) МПК: С 07 С 229/58, А 61 К 31/195. Заявлено 17.06.2003. Опубліковано 15.04.2004. Бюлетень №4].

Сполука за прототипом має широкий спектр дії, проте ступінь фармацевтичної активності та спектр дії може бути реально підвищений та розширений.

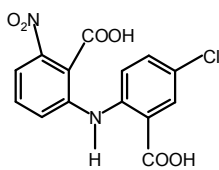
В основу винаходу поставлене завдання по створенню нової хімічної сполуки, що проявляє підвищену протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу нової індивідуальної хімічної сполуки 6-нітро-N-(2'-карбокси-4'-хлорфеніл)антранілової кислоти формули:

(13) **C2**

(11) **86163**

(19) **UA**



яка проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Речовина, яка заявляється, утворена взаємодією 6-нітро-2-хлорбензойної кислоти та 2-аміно-5-хлорантранілової кислоти у присутності калію карбонату та міді оксиду при нагріванні реакційної суміші до 180-220°C без розчинника.

6-нітро-N-(2'-карбоксі-4'-хлорфеніл)антраніловова кислота - порошок жовто-зеленого кольору, погано розчинний у воді, гексані, добре розчинний в етанолі, діоксані, ДМСО, ДМФА. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Винахід ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. Суміш 2,01г (0,01моль) 6-нітро-2-хлорбензойної кислоти, 1,71г (0,01моль) 2-аміно-5-хлорантранілової кислоти, 2,76г (0,02моль) безводного калію карбонату, 0,010г (0,0005моль) міді оксиду нагрівають при температурі 180-200°C протягом 2 годин. З метою очищення після охолодження до реакційної маси додають 15мл 50% водного етанолу із активованим вугіллям, кип'ятять 15 хвилин та швидко фільтрують крізь складчастий фільтр. Фільтрат підкислюють кислотою

хлористоводневою до рН~3. Осад, який випав, відфільтровують, промивають водою та сушать.

Вихід 3,03г (90%), $T_{пл}$ 237-240Т, М.м. 336,679

Бруто-формула: $C_{14}H_9ClN_2O_6$

Розраховано: С, % 49,94; N, % 8,32

Знайдено: С, % 49,98; N, % 8,30

ІЧ-спектр у КВг, cm^{-1} : 3298, 1688, 1602, 1586, 1530, 1328, 1236, 756.

Rf: 0,30 (ацетон-гексан 1:1); Rf: 0,80 (ацетон-діоксан-гексан 1:1:1,5).

Приклад 2. Вивчення протизапальної активності заявленої сполуки проводилося на моделі каррагенінового набряку у мишей [Яковлева Л.В., Зупанец І.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств // Деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87. - №1908. - Ук. 87].

В якості критеріїв фармакологічної активності вибрано ізоєфективна доза (DE_{50}), при якій фармакологічний ефект набуває 50% випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої токсичності (DL_{50}); терапевтичний індекс ТІ (показник відношення $\frac{DL_{50}}{DE_{50}}$); відносний терапевтичний індекс.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 6-нітро-N-(2'-карбоксі-4'-хлорфеніл)антранілової кислоти (сполука 1) у порівнянні з 3,5-динітро-2-N-(3'-хлорфеніл)антраніловою кислотою (прототип) та натрію диклофенаком наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Протизапальна активність та токсичність сполуки 1 у порівнянні з прототипом та натрію диклофенаком

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	Терапевтичний індекс(ТІ)	Відносний ТІ по вольтарену
Сполука 1	7,0	>5000	>714,29	15,87
Прототип	10,4	>2700	>259,6	5,7
Натрію диклофенак	8,0	360	45,0	1

Як видно за даними таблиці 1, сполука 1 має виражену протизапальну активність, за широтою терапевтичного ефекту перевищує натрію диклофенак у 15,87 рази, а прототип у 2,8 рази.

Приклад 3. Вивчення анальгетичної активності 6-нітро-N-(2'-карбоксі-4'-хлорфеніл)антранілової кислоти (сполука 1) проводилося за методом «оцтових корчей» у білих лабораторних щурів масою 150-180г. Корчі були викликані внутрішньочеревним введенням 0,75% оцтової кислоти у дозі 1мл на 100г маси тіла тварини. Підрахунок кількості

корчей проводили через 15 хвилин після введення розчину оцтової кислоти протягом 30 хвилин.

В якості критеріїв фармакологічної активності вибрано ізоєфективна доза (DE_{50}), при якій анальгетичний ефект набуває 50% випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої токсичності (DL_{50}); терапевтичний індекс (ТІ); відносний терапевтичний індекс.

Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності сполуки 1 у порівнянні з прототипом та анальгіном наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Анальгетична активність та токсичність сполуки 1 у порівнянні з прототипом та анальгіном

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	Терапевтичний індекс(ТІ)	Відносний ТІ по анальгіну
Сполука 1	7,0	>5000	714,29	32,83
Прототип	14,1	>2700	191,49	8,78
Анальгін	55	1197	21,76	1

Як видно за даними таблиці 2, сполука 1 за широтою терапевтичної дії перевищує анальгін у 32,83 рази, а прототип у 3,74 рази.

Приклад 4. Вивчення діуретичної активності проводили за методом Е.Б.Берхіна [Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Хим. - фармац. журн. -1977. -Т. 11, №5. -С. 3-11.] на білих щурах лінії Вістар масою 120-160г. Кожна серія складалася з 7 тварин.

Кожну з досліджених сполук вводили у дозі 50мг/кг у водному розчині із розрахунку 3 мл води на кожні 100г ваги тварини. Сечу збирали кожну годину протягом 4 годин.

В якості критерію фармакологічної активності вибрано об'єм сечі дослідних тварин, яка розрахована у відсотках у порівнянні з контролем.

Результати вивчення діуретичної дії сполуки 1, прототипу та гіпотіазиду наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Діуретична активність сполуки 1 у порівнянні з прототипом та гіпотіазидом

Сполука	Діуретична активність, в % к контролю	DL ₅₀ , мг/кг
Сполука 1	382	>5000
Прототип	не виявляє	>2700
Гіпотіазид	212	320

Як видно за даними таблиці 3, сполука 1 за діуретичною дією перевищує гіпотіазид у 1,8 рази. Прототип даних фармакологічних властивостей в умовах експерименту не виявив.

Приклад 5. Визначення протигрибкової активності проводилось у дослідях *in vitro* за відомою методикою [Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М.О.Бригера, -3-е изд. перераб. и доп. -М.: Медицина, 1982. -462с.].

Дня вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (рН=6,5-6,7). Навантаження

складало 500-600 репродуктивних тілець штамів *Candida albicans* в 1мл середовища. Протигрибкову дію оцінювали за мінімальною мікостатичною концентрацією (ММК), вираженою в мкг/мл.

Результати вивчення протигрибкової активності та токсичності 6-нітро-N-(2'-карбокси-4'-хлорфеніл)антранілової кислоти (сполука 1) у порівнянні з 3,5-динітро-2-N-(3'-хлорфеніл)антраніловою кислотою (прототип) та фурациліном наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Протигрибкова активність та токсичність сполуки 1, прототипу та фурациліну

Сполука	Штам <i>Candida albicans</i> , ММК (мкг/мл)	DL ₅₀ , мг/кг
Сполука 1	20,0	>5000
Прототип	не виявляє	>2700
Фурацилін	64,0	82,5

Як видно за результатами дослідження, наведеними у таблиці 4, сполука 1 інгібує ріст *Candida albicans* у концентрації у 3,2 рази меншій ніж фурацилін. Прототип не проявляє протигрибкову дію у відношенні *Candida albicans*. В результаті експерименту встановлено також, що заявлена сполука є менш токсичною, ніж наведений препарат порівняння та прототип.

Таким чином заявлена сполука 6-нітро-N-(2'-карбокси-4'-хлорфеніл)- антранілова кислота проявляє широкий спектр фармакологічної дії: проти-

запальну, анагетичну, діуретичну та протигрибкову. За окремими видами активності вона перевищує дію натрію диклофінаку, анальгін, гіпотіазиду та фурациліну. Крім того, собівартість одержання заявленої сполуки нижча за собівартість сполуки за прототипом.

Заявлена сполука може знайти застосування у медичній практиці при створенні лікарських засобів у різних лікарських формах для лікування інфекційних та запальних процесів різної етіології, а також середньої сили больових синдромів.