



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90709** (13) **U**

(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 КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2013 14695</p> <p>(22) Дата подання заявки: 16.12.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2014, Бюл.№ 11</p>	<p>(72) Винахідник(и): Ісасв Сергій Григорович (UA), Гриценко Іван Семенович (UA), Алферова Діана Олександрівна (UA), Яременко Віталій Дмитрович (UA), Сирова Ганна Олегівна (UA), Жегунова Галина Петрівна (UA), Алексєєва Тетяна Михайлівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</p>
--	--

(54) 4'-КАРБЕТОКСІАНІЛІД 4,6-ДИБРОМ-2-КАРБОКСИСУКЦИНАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ НЕЙРОЛЕПТИЧНУ, АНТИГІПОКСИЧНУ, ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ, ДІУРЕТИЧНУ ТА ФУНГІСТАТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

Індивідуальна хімічна сполука 4'-карбетоксіанілід 4,6-дихлор-2-карбоксібукцинанілової кислоти, яка проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну та фунгістатичну активність. Сполука утворена взаємодією N-іміду 4-карбетоксібукцинанілової кислоти, який утворюється при дії на 4-карбетоксібукцинанілової кислоти тіонілхлориду та 2-аміно-3,5-дибромбензойної кислоти в еквімолекулярних співвідношеннях в середовищі безводного діоксану.

UA 90709 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до синтезу нових індивідуальних хімічних 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

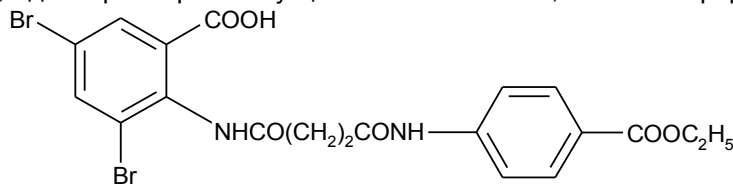
10 мінімальними побічними ефектами є актуальною проблемою сучасної медицини. Відомі лікарські засоби з окремими видами фармакологічної активності: нейролептичний засіб аміназін, засіб з діуретичної та антигіпоксичною дією гіпотіазид, засоби з протизапальною та анальгетичною дією диклофенак натрію і анальгін, засіб з фунгістатичною дією фурацилін (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - 15 1200 с: ил. - С. 52, 499, 170, 159, 852).

Головним недоліком цих препаратів 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 (аміназін), гіпокалімія (гіпотіазид), ерозійно-виразкові ураження і кровотеча у травному тракті (диклофенак натрію), пригнічення кровотворення при тривалому вживанні (анальгін), гіпохлоремія (гіпотіазид) тощо. Нітрофурал (фурацилін) - при зовнішньому використанні можливі дерматити. При застосуванні всередину можливо зниження апетиту, блювота, нудота, запаморочення, алергійний висип.

Найближчим аналогом до корисної моделі є Д - (+) - глюколіламонієва сіль 4'-броманілід-4,6-дихлор-2-карбоксібисукцинілової кислоти (II) (Пат. України № 77354; Заявл.: 30.05.05; Опубл.: 25 15.11.06. Бюл. № 11), який проявляє нейролептичну та антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну та фунгістатичну активність.

В основу корисної моделі поставлена задача створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну та фунгістатичну активність при низькій токсичності і може бути використана як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів.

Поставлена задача вирішується тим, що одержують індивідуальну хімічну сполуку 4'-карбетоксіанілід 4,6-дихлор-2-карбоксібисукцинілової кислоти, загальної формули:



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

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

40 4'-карбетоксіанілід 4,6-дибром-2-карбоксібисукцинілової кислоти - це кристалічна речовина, розчинна в діоксані, ацетоні, диметилформаміді (ДМФА), диметилсульфоксиді (ДМСО), не розчинна у воді, гексані. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектрів, а індивідуальність - методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту.

Корисна модель пояснюється прикладами:

45 Приклад 1.

До 2,81 г (0,01 моль) 4-карбетоксібисукцинілової кислоти додають 1,4 г (0,02 моль) тіонілхлориду і кип'ятять 15 хвилин. Надлишок тіоніл-хлориду 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 4,72 г (87 %).	Т. плавлення 222-224 °С
$C_{20}H_{18}Br_2N_2O_6$	М.м. 542,19
Знайдено:	С, %: 44,37; N, %: 5,25; H, %: 3,44
Вирахувано:	С, %: 44,31; N, %: 5,17; H, %: 3,35
ІЧ-спектр у $KBr\ cm^{-1}$:	3390, 3309, 1760, 1675, 1600, 1575, 1405, 868, 622.
$R_f=0,45$ (ацетон - гексан - 1:1).	
$R_f=0,32$ (ацетон - гексан - етанол - 4:1:1).	

Приклад 2.

5 Вивчення нейролептичної активності корисної моделі - сполуки (I), аналога (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'-карбетоксіанлід 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I) у дозі 5 мг/кг, тварини другої групи одержували Д - (+) - глюколіламонієву сіль 4'-броманлід-4,6-дихлор-2-

10 карбоксисукцинанілової кислоти (II), а третьої групи - аміназин у аналогічних дозах. Критеріями оцінки були вибрані: тривалість наркотичного сну та токсичність - DL_{50} (середня смертельна доза) - статистично розрахована доза речовини, введення якої викликає загибель 50 % стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження.

15 Результати вивчення нейролептичної активності та токсичності корисної моделі - сполуки (I) у порівнянні з аналогом (II) та аміназином наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення нейролептичної активності та токсичності 4'-карбетоксіанліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I)

Сполука	Доза, мг/кг	Довготривалість наркотичного сну, %	DL_{50} , мг/кг
I	5,0	235,2	>5000
II	5,0	220,6	>3500
Аміназин	5,0	140,6	51,0

20 Дані таблиці 1, свідчать, що сполука I за нейролептичною дією перевищує активність аміназину на 94,2 %, а прототипу на 14,6 %. Корисна модель - сполука (I) у 1,42 разу менш токсична за аналог (II) та у 98,04 разу ніж аміназин.

Приклад 3.

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

Критеріями оцінки були вибрані час загибелі стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження та DL_{50} .

Результати вивчення антигіпоксичної активності та гострої токсичності корисної моделі - сполуки (I) у порівнянні з аналогом (II) та гіпотіазидом наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вивчення антигіпоксичної активності та токсичності 4'-карбетоксіанліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I)

Сполука	Доза, мг/кг	Довготривалість життя %, до контролю	DL_{50} , мг/кг
I	5,0	390,5	>5000
II	5,0	370,6	>3500
Гіпотіазид	7,4	144,2	74,0

30

За антигіпоксичною дією сполука (I) є більш активною, ніж сполука за аналогом (II) та гіпотіазид, тому що проявляє активність у дозі, меншій в 1,48 разу ніж рефренс-препарат

(гіпотіазид). За антигіпоксичним ефектом сполука I перевищує дію гіпотіазиду у 2,71 разу та аналог (II) на 19,9 % при меншій токсичності.

Приклад 4.

5 Вивчення протизапальної активності сполуки (I) проводилось на моделі карагенінового набряку у білих лабораторних мишей вагою 18-22 г.

Критеріями оцінки були вибрані: 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 10 терапевтичного індексу вивченої речовини до терапевтичного індексу диклофенаку натрію.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 4'-карбетоксіаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I) у порівнянні з аналогом (II) та диклофенаком натрію наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Протизапальна активність та токсичність 4'-карбетоксіаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I)

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	$TI=DL_{50}/DE_{50}$	Відносний TI по диклофенаку натрію
I	9,9	>5000	505,05	11,13
II	11,8	3500	296,6	6,53
Діклофенак натрію	8,0	363	45,38	1,0

15

Як видно із таблиці 3, сполука I має виражену протизапальну активність, за широтою терапевтичного ефекту перевищує сполуку за аналогом у 1,7 разу, а також класичний НПЗЗ (диклофенак натрію) у 11,13 разу.

Приклад 5.

20

Вивчення анальгетичної активності сполуки I, аналога II та анальгіну проводили на моделях "гарячої пластинки" на білих щурах вагою 180-220 г.

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

25

Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності 4'-карбетоксіаніліду 4,6-дибромсукцинанілової кислоти (I) у порівнянні з аналогом (II) та анальгіном наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Анальгетична активність та токсичність 4'-карбетоксіаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I)

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	$TI=DL_{50}/DE_{50}$	Відносний TI по анальгіну
I	11,0	>5000	454,55	20,89
II	9,3	>3500	376,34	17,30
Анальгін	55,0	1197	21,76	1,0

30

Як видно за даними таблиці 4, сполука (I), за широтою терапевтичної дії перевищує анальгін у 20,89 рази, активніша та менш токсичніша за аналог.

Приклад 6.

35

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

Таблиця 5

Діуретична активність та токсичність
4'-карбетоксіаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I)

Сполука	Доза, мг/кг	Активність, %	DE ₅₀ , мг/кг
I	50,0	398	>5000
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 гіпотіазиду у 1,88 разу, активніша за аналог (II) при меншій токсичності.

5 Приклад 7.

Фунгістатичну активність сполуки 4'-карбетоксіаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I) вивчено у дослідях *in vitro* із використанням поживного середовища Сабуро (рН=6,5-6,7) у порівнянні з аналогом (II) та нітрофуралом (фурациліном). Навантаження складало 500000 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'-карбетоксіаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I) у порівнянні з аналогом (II) та нітрофуралом наведені в таблиці 6.

15

Таблиця 6

Протигрибкова активність та
токсичність 4'-карбетоксіаніліду 4,6-дибром-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I)

Сполука	Штами грибків, ММК (мкг/мл)	
	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichophyton gipseum</i>
I	18,2	20,0
II	34,2	31,2
Нітрофурал	64,0	62,5

Як видно за результатами дослідження, наведеними у таблиці 6, сполука (I) за фунгістатичною активністю перевищує нітрофурал (фурацилін) по відношенню до *Candida albicans* та *Trichophyton gipseum* у 3,13-3,52 рази. Аналог (II) проявляє більш низьку активність та більш високу токсичність, ніж заявлена сполука.

20

Таким чином, заявлено сполуку з високою нейролептичною, антигіпоксичною, протизапальною, анальгетичною, діуретичною та фунгістатичною активністю при низькій токсичності. Корисна модель може знайти застосування у психіатричній практиці при лікуванні психозів; у хірургічній практиці для нейролептанальгезії, потенціюванні дії наркотичних засобів, анальгетичних, снодійних засобів, маловираженому анальгетичному ефекті при непорожнинних малотравматичних 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 можливої затримки сечі у сівовику.

25

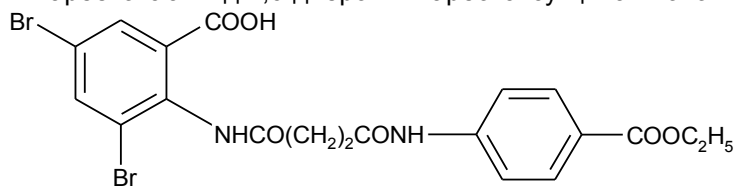
30

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 широкую біологічну дію. Перелічені фактори дозволяють рекомендувати заявлену речовину як субстанцію для розробки високоефективних лікарських засобів у різних лікарських формах.

35

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

4'-Карбетоксіанлід 4,6-дибром-2-карбоксібисукцинанілової кислоти загальної формули:



5

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

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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