УКРАЇНА

(19) UA (11) 105665 (13) C2

(51) МПК (2014.01)
*C07C 229/58* (2006.01)
*A61K 31/196* (2006.01)
**A61P 29/00**
*A61P 7/10* (2006.01)
*A61P 31/10* (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2012 00065**

(22) Дата подання заявки: **03.01.2012**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.06.2014**

(41) Публікація відомостей про заявку: **10.07.2013, Бюл.№ 13**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.06.2014, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):
**Ісаєв Сергій Григорович (UA),**
**Сулейман Маргарита Мохеддінівна (UA),**
**Яременко Віталій Дмитрович (UA),**
**Яблонович Ірина Геннадіївна (UA),**
**Кобзар Наталія Петрівна (UA),**
**Жегунова Галина Петрівна (UA)**

(73) Власник(и):
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
UA 65875 A; C2, 15.04.2004, 1 арк
Suleiman, M.M., Isaev, S.G., Svechnikova, O.M., Sakharova, T.S., Yaremenko, V.D.: “Quantitative determination of new biologically active 3-succinoyl substituted N-phenylanthranilic acids by two-phase titration”, Farmatsevtichnii Zhurnal (Kiev, Ukraine), (2011), (3), 60-64
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-карбоксисукцинанілових кислот.» Фармацевтичний журнал, 2011, N 2, с. 49-55
WO 2005/110974 A1 (Sundermann [DE] et al), 24.11.2005, 93 арк.
UA 57492 A; C2, 16.06.2003, 1 арк.
UA 56772 A; C2, 15.05.2003, 1 арк.
UA 91422 A; C2, 26.07.2010, 1 арк.

UA 105665 C2

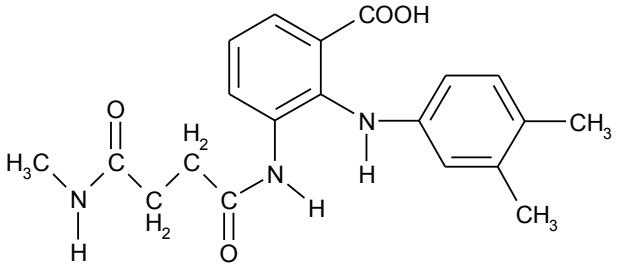
# (54) 3-МЕТИЛАМІНОСУКЦИНОЇЛАМІДО-N-(3',4'-ДИМЕТИЛФЕНІЛ)АНТРАНІЛОВА КИСЛОТА, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ, ДІУРЕТИЧНУ ТА ПРОТИГРИБКОВУ АКТИВНІСТЬ

**(57)** Реферат:

3-Метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова кислота, що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

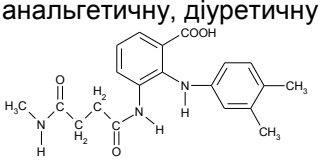
Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу нових хімічних сполук.

Синтезована 3-метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова кислота загальної формули:




,

яка виявляє високу протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.



Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу 3-метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)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", 2006. - С. 852, 170, 159, 499).

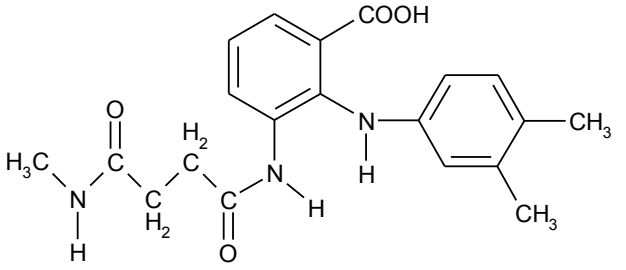
До недоліків зазначених засобів можна віднести, зокрема, наявність у тій чи іншій мірі негативної побічної дії. У комплексному лікуванні виникає необхідність призначення хворому одночасно декількох лікарських засобів з моноспрямованою фармацевтичною дією, внаслідок чого загальна побічна дія підсилюється.

За прототип вибрано - 3,5-динітро-2-N-(3'-хлорфеніл)антранілову кислоту, яка проявляє протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність (Деклараційний патент на винахід № 65875 А (Україна) МПК: С07С 229/58, А61К 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 поставлена задача по створенню нової хімічної сполуки, що проявляє підвищену протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової індивідуальної хімічної сполуки 3-метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілової кислоти формули:




,

яка проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Речовина, яка заявляється, утворена взаємодією метиламіду 3-карбокси-2-хлорсукцинанілової кислоти та 3,4-ксилідину у присутності калію карбонату та міді оксиду при нагріванні реакційної суміші до 180-220 °С без розчинників.

3-метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова кислота - порошок блакитно-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 2,85 г (0,01 моль) метиламіду 3-карбокси-2-хлорсукцинанілової кислоти, 1,21 г (0,01 моль) 3,4-ксилідину, 1,38 г (0,01 моль) безводного калію карбонату, 0,010 г (0,0005 моль) міді оксиду нагрівають при температурі 180-200 °С протягом 2 годин. Після охолодження до реакційної маси додають 15 мл 50 % водного етанолу із активованим вугіллям, кип'ятять 15 хвилин та швидко фільтрують крізь складчастий фільтр. Фільтрат підкислюють кислотою хлористоводневою до pH~3. Осад, який випав, відфільтровують, промивають водою та сушать.

Вихід - 3,40 г (92 %), $T_{пл.}$ - 170-173 °С, М. м. - 370,423.

Бруто-формула: $C_{20}H_{24}N_3O_4$.

Розраховано: С - % 64,84; N - % 11,34; Н - % 6,53.

Знайдено: С - % 64,77; N - % 11,39; Н - % 6,59.

ІЧ-спектр у KBr, $см^{-1}$: 3374, 3245,1726, 1667, 1596, 1575, 1408, 1228.

Rf: 0,57 в системі (ацетон-хлороформ-гексан-етанол 2:1:2:1).

Приклад 2

Вивчення протизапальної активності заявленої сполуки проводилося на моделі карагенінового набряку у мишей (Яковлева Л.В., Зупанец И.А. Использование модели карагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств // Деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87. - № 1908. - Ук. 87).

Як критерії фармакологічної активності вибрано ізоефективну дозу ($DE_{50}$), при якій фармакологічний ефект набуває 50 % випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої токсичності ($DL_{50}$); терапевтичний індекс TI (показник відношення $DL_{50}/DE_{50}$) відносний терапевтичній індекс.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 3-метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)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 (TI) | Відносний TI по вольтарену |
|---|---|---|---|---|
| Сполука 1 | 5,42 | >6000 | >1107 | 24,6 |
| 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 24,6 разу, а прототип у 4,32 разу.

Приклад 3

Вивчення анальгетичної активності 3-метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілової кислоти (сполука 1) проводилося за методом "оцтових корчів" у білих лабораторних щурів масою 150-180 г. Корчі були викликані внутрішньочеревним введенням 0,75 % оцтової кислоти у дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок кількості корчів проводили через 15 хвилин після введення розчину оцтової кислоти протягом 30 хвилин.

Як критерії фармакологічної активності вибрано ізоефективну дозу ($DE_{50}$), при якій анальгетичний ефект набуває 50 % випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої токсичності ($DL_{50}$); терапевтичний індекс (TI); відносний терапевтичній 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 (TI) | Відносний TI по анальгіну |
|---|---|---|---|---|
| Сполука 1 | 6,13 | >6000 | 978,79 | 44,98 |
| 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 в 44,98 разу, а прототип у 5,1 разу.

Приклад 4

Вивчення діуретичної активності проводили за методою 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 120-160 г. Кожна серія складалася з 7 тварин. Кожну з досліджених сполук вводили у дозі 50 мг/кг у водному розчині із розрахунку 3 мл води на кожні 100 г ваги тварини. Сечу збирали кожну годину протягом 4 годин.

Як критерій фармакологічної активності вибрано об'єм сечі дослідних тварин, який розраховано 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 | 460 | >6000 |
| Прототип | не виявляє | >2700 |
| Гіпотіазид | 212 | 320 |

Як видно за даними таблиці 3, сполука 1 за діуретичною дією перевищує гіпотіазид у 2,17 разу. Прототип даних фармакологічних властивостей в умовах експерименту не виявив.

Приклад 5

Визначення протигрибкової активності проводилось у дослідах 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. - 462 с.).

Для вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (pH=6,5-6,7). Навантаження складало 500-600 репродуктивних тілець штамів Candida albicans в 1 мл середовища. Протигрибкову дію оцінювали за мінімальною мікостатичною концентрацією (ММК), вираженою в мкг/мл.

Результати вивчення протигрибкової активності та токсичності 3-метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)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 відносно candida albicans та токсичність сполуки 1, прототипу та фурациліну

| сполука | ММК (мкг/мл) | $DL_{50}$, мг/кг |
|---|---|---|
| Сполука 1 | 12,0 | >6000 |
| Прототип | не виявляє | >2700 |
| Фурацилін (нітрофурал) | 64,0 | 82,5 |

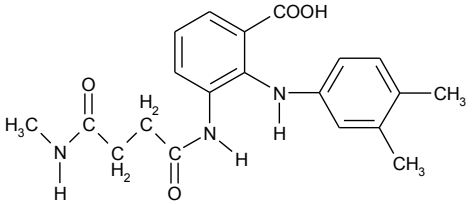
Як видно за результатами дослідження, наведеними у таблиці 4, сполука 1 інгібує ріст Candida albicans у концентрації, у 5,33 разу меншій, ніж фурацилін. Прототип не проявляє протигрибкову дію у відношенні Candida albicans. В результаті експерименту встановлено також, що заявлена сполука є менш токсичною, ніж наведений препарат порівняння та прототип.

Таким чином, заявлена сполука 3-метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова кислота проявляє широкий спектр фармакологічної дії: протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову. За окремими видами активності вона перевищує дію препаратів порівняння натрію диклофенаку, анальгіну, гіпотіазиду та фурациліну.

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

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

3-Метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова кислота загальної формули:




,

яка проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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