

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

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. Можливий 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 мінімальними побічними ефектами є актуальною проблемою сучасної медицини.

Відомі лікарські засоби з окремими видами фармакологічної активності: нейролептичний засіб аміназин, засіб з антигіпоксичною та діуретичною дією гіпотіазид, засоби з протизапальною та анальгетичною дією диклофенак натрію і анальгін (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М: Медицина, 1997.-Т.1.-С.49, 106, 172,161, 484).

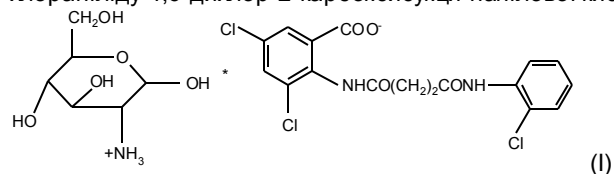
Головним недоліком препаратів порівняння є серйозні побічні ефекти, серед яких безсоння, підвищена збудливість і неспокій, страх, головний біль, біль у животі, висипи на шкірі, затримка сечі, атонія кишечника, набряки (аміназин), гіпокаліємія (гіпотіазид), ерозійно-виразкові ураження і кровотечу травного тракту (диклофенак натрію), пригнічення кровотворення при тривалому вживанні (анальгін), гіпохлоремія (гіпотіазид), тощо.

Найближчим за хімічною структурою до заявленої сполуки є діетиламід 4-хлорбензолсульфанілсукцинанілової кислоти (II) (Ас.СССР №1254690 МКИ С07С143/78, А61К31/18. Заявл. 18.07.84), який проявляє нейролептичну та антигіпоксичну активність.

Недоліком прототипу є відносно вузький спектр фармакологічної активності, відносно висока токсичність, а також багата стадійний синтез, що впливатиме на його трудомісткість та собівартість.

В основу винаходу поставлене завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну 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 вирішується шляхом одержання індивідуальної хімічної сполуки D-(+)-глюкозамонієвої солі 2'-хлораніліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), загальної формули:



Сполука проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність.

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією еквімолекулярних кількостей спиртових розчинів 2'-хлораніліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти та глюкозаміну.

D-(+)-Глюкозамонієва сіль 2'-хлораніліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти - кристалічна речовина, розчинна у воді, діоксані, ацетоні, диметилформаміді (ДМФА), диметилсульфоксиді (ДМСО), не розчинна у гексані. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектру, а індивідуальність - методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту.

Винахід ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. До розчину 4,15г (0,01моль) 2'-хлораніліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти в 20мл етанолу додають еквімолекулярну кількість глюкозаміну, одержаного взаємодією 2,15г (0,01моль) глюкозаміну гідрохлориду з 0,23г (0,01моль) металічного натрію в 10мл метанолу. Сіль повільно кристалізується при температурі 0-10°C. Осад відфільтровують, промивають ефіром, сушать. Вихід 5,22г (88%). Т.пл. 178-181°C (розклад).

$C_{23}H_{26}Cl_3N_3O_9$ М.м.594,83.

Знайдено: С,%46,59; N,%7,02; H,%4,46.

Виразовано: С,%46,44; N,%7,06; H,%4,41.

ІЧ-спектр у КВг, cm^{-1} : 3380(ν_{NH}), 2942($\nu_{NH_3^+}$), 1712($\nu_{C=O}$), 1571(δ_{NH}), 1680($\nu_{COO^-}^{AS}$), 1422(δ_{NH_2}), 1391($\nu_{COO^-}^S$), 790(ν_{C-Cl})

Rf=0,48, система: етанол-гексан-хлороформ (1:4:25).

Rf=0,31, система: ацетон-гексан (1:3).

Приклад 2. Вивчення нейролептичної активності заявленої сполуки, яка є прототипом аміназину, проводили на щурах лінії Вістар вагою 160-180г. Першій групі тварин вводили D-(+)-глюкозамонієву сіль 2'-хлораніліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I) у дозі 5мг/кг. Щурам другої групи вводили діетиламід 4-хлорбензолсульфанілсукцинанілової кислоти (II) у дозі 5мг/кг, а третій групі - аміназин в аналогічній дозі. Щурам контрольної групи внутрішньочеревно вводили етамінал-натрій в дозі 30мг/кг. Тривалість наркотичного сну цієї групи приймали за 100%.

Критеріями оцінки були обрані: тривалість наркотичного сну та токсичність - ДЛ₅₀ (доза середня смертельна) - 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 в таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення нейролептичної активності та токсичності D-(+)-глюкозамонієвої солі 2'-хлораніліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та аміназину у щурів

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість наркотичного сну, %	ДЛ ₅₀ , мг/кг (внутрішньобрюшинно)
I	5,0	215,6	>3000
II	5,0	140,3	465,0
Аміназин	5,0	140,6	51,0

Дані таблиці 1 свідчать, що сполука I за нейролептичною дією перевищує активність аміназину на 75%, а прототипу - на 79,3%. Заявлена сполука (I) у 6,45 рази менш токсична за прототип (II) та в 58,82 рази - ніж аміназин.

Приклад 3. Антигіпоксичну активність D-(+)-глюкозамонієвої солі 2'-хлораніліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та гіпотіазиду вивчали у дослідах на щурах вагою 160-180г в умовах гострої гіпобаричної гіпоксії за стандартною моделлю.

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

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

Таблиця 2

Антигіпоксична активність та токсичність D-(+)-глюкозамонієвої солі 2'-хлораніліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та гіпотіазиду

Сполука	Доза, мг/кг	Тривалість життя тварин, %	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	5,0	352,1	>3000
II	46,5	134,0	465,0
Гіпотіазид	7,4	144,2	74,0

За антигіпоксичною дією сполука I більш активна ніж прототип (II) та гіпотіазид. Заявлена сполука проявляє активність у дозі в 9,3 рази меншій ніж прототип та у 1,48 раз - ніж референс-препарат (гіпотіазид). За антигіпоксичним ефектом сполука I перевищує дію гіпотіазиду в 2,45 рази, а прототип - в 2,62 рази при меншій токсичності.

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

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності D-(+)-глюкозамонієвої солі 2'-хлораніліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та вольтарену наведені у таблиці 3.

Критеріями оцінки були обрані: ДЕ₅₀ (доза середня ефективна) - кількість речовини, яка викликає певний ефект у 50% стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження; ДЛ₅₀, терапевтичний індекс - відношення середньої смертельної дози до середньої ефективної дози речовини; терапевтичний індекс за вольтареном - відношення терапевтичного індексу речовини, що вивчається до терапевтичного індексу вольтарену.

Таблиця 3

Протизапальна активність та токсичність D-(+)-глюкозамонієвої солі 2'-хлораніліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та вольтарену у мишей

Сполука	ДЕ ₅₀ , мг/кг	ДЛ ₅₀ , мг/кг	ТІ=ДЛ ₅₀ /ДЕ ₅₀	Відносний ТІ по вольтарену
I	10,4	>3000	288,46	6,36
II	Не виявляє			
Вольтарен	8,0	363	45,38	1,0

Як видно із таблиці 3, сполука I має виражену протизапальну активність, за широтою терапевтичного ефекту перевищує вольтарен у 6,36 рази. Прототип (II) значної протизапальної дії не виявляє.

Приклад 5. Вивчення анальгетичної активності сполуки I, прототипу (II) та анальгіну проводили на моделях "гарячої пластинки" на білих щурах вагою 180-220г.

Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності D-(+)-глюкозамонієвої солі 2'-хлораніліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та анальгіну наведені в таблиці 4.

Критерієм оцінки активності прийняті ДЛ₅₀, терапевтичний індекс; терапевтичний індекс за анальгіном - відношення терапевтичного індексу речовини, що вивчається, до терапевтичного індексу анальгіну.

Таблиця 4

Анальгетична активність та токсичність D-(+)-глюкозамонієвої солі 2'-хлораніліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та анальгіну у щурів

Сполука	ДЕ ₅₀ , мг/кг	ДЛ ₅₀ , мг/кг	ТІ=ДЛ ₅₀ /ДЕ ₅₀	Відносний ТІ по анальгін
I	12,4	>3000	241,93	11,2
II (прототип)	Не виявляє			
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 11,12 рази. Прототип даної активності не виявляє.

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

Таблиця 5

Діуретична активність та токсичність D-(+)-глюкозамонієвої солі 2'-хлораніліду-4,6-дихлор-2-карбоксібисукцинілової кислоти (I), прототипу (II) та гіпотіазиду у щурів

Сполука	Доза, мг/кг	Активність, %	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	5,0	352,1	>3000
II	Не виявляє		
Гіпотіазид	50,0	212,0	74,0

За даними таблиці 5 сполука I при меншій токсичності перевищує дію гіпотіазиду в 1,52 рази за діуретичним ефектом. Прототип даної активності не виявив.

Заявлена сполука перевищує за нейролептичною дією аміназин, антигіпоксичною - гіпотіазид та (прототип). На відміну від останньої, сполука I проявляє протизапальну, анальгетичну дію, яка перевищує анальгін; при суттєво меншій ніж зазначені відомі засоби токсичності, має діуретичну дію.

Таким чином, заявлено сполуку з високою нейролептичною, антигіпоксичною, протизапальною, анальгетичною, діуретичною активністю та низькою токсичністю. Заявлена сполука може знайти застосування в психіатричній практиці при лікуванні психозів; у хірургічній практиці - для нейролептанальгезії, потенціювання дії наркотичних, анальгетичних, снодійних засобів, для мало вираженого анальгетичного ефекту в неполосних малотравматичних операціях зі збереженням спонтанного дихання, для вступного та базисного наркозу в хірургії, акушерстві, гінекології, особливо у хворих, що знаходяться в стадії гіпоксії; у дитячій хірургії, при проведенні наркозу у осіб похилого віку. Наявність протизапальної та анальгетичної дії дає можливість використовувати речовину при лікуванні нейродерматозів, стійкої до антипіретиків гіпертермії. Присутність діуретичного ефекту дозволяє позбавитись можливої затримки сечі в сечовому міхурі.

Для синтезу заявленої сполуки використовуються доступні реактиви, які дозволені в фармацевтичній практиці, нешкідливі для довкілля. Речовина проста у технологічних дослідженнях, відтворенні в промислових умовах; стійка, що збільшує термін її зберігання; має широку фармакологічну активність. Перелічені фактори дозволяють рекомендувати субстанцію для розробки нових високоєфективних лікарських засобів.