

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до синтезу нових індивідуальних хімічних сполук у ряду галогенкарбонових кислот з протизапальною, анальгетичною, діуретичною, жовчогінною та протигрибковою активністю.

Протизапальні, анальгетичні, жовчогінні, діуретичні та протигрибкові засоби знайшли широке застосування в медичній практиці особливо при лікуванні інфекційних захворювань. Але слід зазначити, що найчастіше запальні та інфекційні хвороби доповнюють одна одну або ускладнені побічними негативними процесами, такими як набряк та больовий синдром. Тому розробка нових лікарських засобів з багатоспрямованою дією та з мінімальними побічними ефектами є актуальною проблемою сучасної медицини.

Відомі лікарські засоби синтетичного походження, що є аналогами заявленої речовини за окремими видами фармакологічної активності: засоби з протизапальною та анальгетичною дією вольтарен і анальгін, засіб з діуретичною дією гіпотіазид, засіб з жовчогінною дією оксафенамід, засіб з протигрибкової дією фурацилін [Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М.: ООО „Новая Волна“, 2002. -Т.І. -С.159, 170, 477, 504].

Головним недоліком зазначених препаратів є серйозні побічні ефекти такі як, головна біль, атонія кишечника, ерозивновиразкові ураження і кровотеча у травному тракті (вольтарен), пригнічення кровотворення при тривалому вживанні (анальгін), гіпокалімія та гіпохлоремія (гіпотіазид), послаблююча дія при тривалому вживанні (оксафенамід), нудота, висипи на шкірі (фурацилін) тощо.

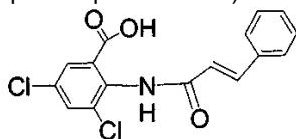
Аналогами за хімічною структурою до заявленої сполуки є 3-аміно-N-(4'-метоксифеніл)-антранілова кислота (сполука II), що виявляє жовчогінну та протизапальну активність [А.с. СССР №1489132; МПК C07C101/54, A61K31/195. Заявл. 22.02.1989] та 2-бром-5-гідроксикорична кислота (сполука III) [Сльшков В.В. Поиск и фармакологическое изучение веществ с желчегонным и гепатозащитным действием среди производных оксикоричных кислот и 1Н-1,2-диазофеналена. Дис. ... канд. мед. наук. - Киев, 1990. -С.42-54], яка виявляє жовчогінну активність.

Недоліком сполуки II є відносно вузький спектр фармакологічної активності (протизапальна та жовчогінна), а також багатостадійний синтез, що впливатиме на її трудомісткість та собівартість.

Недоліком сполуки III є також вузький спектр фармакологічної активності (жовчогінна) та суттєва токсичність.

В основу винаходу постановлене завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу протизапальну, анальгетичну, діуретичну, жовчогінну та протигрибкову 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, що поставлена, вирішується шляхом одержання індивідуальної хімічної сполуки 3,5-дихлор-2-(3-фенілакрилоїламіно)-бензойної кислоти (сполука I) загальної формули:



(I)

яка проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну, жовчогінну та протигрибкову активність.

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією 2-аміно-3,5-дихлорбензойної кислоти в безводному ацетоні із 3-фенілакрилоїл хлоридом у співвідношенні 1:1,5 в присутності триетиламіну.

3,5-дихлор-2-(3-фенілакрилоїламіно)-бензойна кислота - це кристалічна речовина, розчинна в діоксані, 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.

Винахід ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1: до 2,22г (0,015моль) 3-фенілакрилової кислоти додають 2,1г (0,03моль) тіонілхлориду і кип'ятять на водяній бані 2 години. Надлишок тіонілхлориду відганяють і після охолодження реакційну суміш змішують із розчином безводного ацетону (10мл), в якому знаходиться 2,06г (0,01моль) 2-аміно-3,5-дихлорбензойної кислоти та 2,1мл (0,03моль) триетиламіну, та залишають на 24 години, після чого розводять водою. Підкислюють розчином кислоти хлористоводневої до рН=3-4. Осад відфільтровують, сушать. Кристалізують із ізопропанолу.

Вихід 2,65г (79%). Т. плавлення 182-184°C

$C_{16}H_{11}Cl_2NO_3$  М.м.336,17

Знайдено: С, %: 57,10; N, %: 4,13; Н, %: 3,25

Вирахувано: С, %: 57,17; N, %: 4,17; Н, %: 3,30

ІЧ-спектр у КВг,  $cm^{-1}$ : 3368, 1680, 1644, 1600, 1576, 1544, 1512, 1456, 1440, 1424, 1400, 880, 792, 704.

Rf=0,40 (ацетон-гексан, 2:3).

Rf=0,86 (етанол-гексан, 2:3).

Приклад 2: Вивчення протизапальної активності заявленої сполуки I проводилось на моделі карагенінового набряку у білих лабораторних мишей масою 18-22г, у порівнянні з 3-аміно-N-(4'-метоксифеніл)-антраніловою кислотою (сполука II) та препаратом порівняння - вольтареном.

Критеріями оцінки були обрані:  $DE_{50}$  (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 вольтарену, відношення терапевтичного індексу вивченої речовини до терапевтичного індексу вольтарену.

Результати дослідження наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Протизапальна активність та токсичність  
3,5-дихлор-2-(3-феніл-акрилоїламіно)-бензойної кислоти  
(I), у порівнянні зі сполукою II та вольтареном

Сполука	DE <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг	TI=DL <sub>50</sub> /DE <sub>50</sub>	Відносний TI по вольтарену
I	9,2	4600	500	11,02
II	18,25	8250	452,05	9,96
Вольтарен	8,0	363	45,38	1,0

Як видно із таблиці 1, сполука I має виражену протизапальну активність, за широтою терапевтичного ефекту перевищує вольтарен у 11,02 рази та сполуку II у 1,11 рази.

Приклад 3: Вивчення анальгетичної активності сполуки I у порівнянні з анальгіном проводили на моделях «гарячої пластинки» на білих щурах 180-220г.

Як і у попередньому прикладі критеріями оцінки активності прийнято DE<sub>50</sub>; TI<sub>50</sub>, терапевтичний індекс; терапевтичний індекс по анальгіну - відношення терапевтичного індексу вивченої речовини I до терапевтичного індексу анальгіну.

Результати дослідження наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Анальгетична активність та токсичність 3,5-дихлор-2-(3-феніл-акрилоїламіно)-бензойної кислоти (I) у порівнянні з анальгіном

Сполука	DE <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг	TI=DL <sub>50</sub> /DE <sub>50</sub>	Відносний TI по анальгіну
I	11,4	4600	403,51	18,54
Анальгін	55,0	1197	21,76	1,0

За даними таблиці 2, сполука I, що заявляється, за широтою терапевтичної дії перевищує анальгін у 18,54 рази.

Приклад 4: Вивчення діуретичної активності заявленої сполуки I проводилось за методом Е.Б.Берхіна на білих щурах лінії Вістар 120-160 грам у порівнянні з гіпотіазидом. Сполуку I та гіпотіазид вводили у дозі 50мг/кг. Сечу збирали протягом 4 годин. Результати вивчення діуретичної активності заявленої сполуки I та гіпотіазиду наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Діуретична активність та токсичність 3,5-дихлор-2-(3-феніл-акрилоїламіно)-бензойної кислоти (I) та гіпотіазиду

Сполука	Рівень активності, в % до контролю	DL <sub>50</sub> , мг/кг
I	329	4500
Гіпотіазид	212	320

Як видно з даних таблиці 3 сполука I за діуретичним ефектом перевищує гіпотіазид у 1,55 рази при меншій токсичності.

Приклад №5: Визначення жовчогінної активності проводилося за відомою методикою Скакун Н.П., Олейник А.Н.

Результати вивчення на дослідних щурах жовчогінної активності та токсичності 3,5-дихлор-2-(3-фенілакрилоїламіно)-бензойної кислоти (I), сполук II, III та препарату порівняння - оксафенаміду наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Жовчогінна активність та токсичність 3,5-дихлор-2-(3-феніл-акрилоїламіно)-бензойної кислоти (I), сполук II, III та оксафенаміду

Сполука	DE <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг	TI=DL <sub>50</sub> /DE <sub>50</sub>	Відносний TI по оксафенаміду
I	11,4	4600	403,51	15,54
II	24,5	8250	336,73	12,97
III	10,0	2720	272,0	10,47
Оксафенамід	154,0	4000	25,97	1,0

Як видно за даними таблиці 4 сполука I за жовчогінним ефектом перевищує дію оксафенаміду у 15,54 рази, сполуки II у 1,2 рази, сполуки III у 1,48 рази.

Приклад №6: Визначення протигрибкової активності проводилось за відомою методикою, описаною М.О.Бригером.

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

500-600 репродуктивних тілець штаму *Candida albicans* в 1мл середовища. Протигрибкову дію оцінювали за мінімальною мікостатичною концентрацією (ММК), яка була виражена в мкг/мл.

Результати вивчення протигрибкової активності та токсичності 3,5-дихлор-2-(3-фенілакрилоїламіно)-бензойної кислоти (I) та фурациліну наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Протигрибкова активність та токсичність 3,5-дихлор-2-(3-фенілакрилоїламіно)-бензойної кислоти (I) у порівнянні з фурациліном

Сполука	ММК (мкг/мл)	DL <sub>50</sub> (внутрішньоочеревинно) мг/кг
I	45,0	4600
Фурацилін	64	82,5

Як видно за даними таблиці 5, сполука I інгібує ріст *Candida albicans* в концентрації у 1,42 рази меншій ніж фурацилін. Крім того, сполука I у 55,8 рази менш токсична ніж препарат порівняння.

За результатами досліджень фармакологічної активності заявленої сполуки встановлено, що остання перевищує за протизапальною дією вольтарен в 11,02 рази та дорівнює сполуці II; за діуретичною дією перевищує гіпотіазид в 1,55 рази; за анальгетичною дією - анальгін в 18,54 рази; за жовчогінною дією - оксафенамід та сполуки II, III відповідно у 15,54, 1,2 та 1,48 рази; за протигрибковою дією перевищує фурацилін у 1,42 рази. На відміну від усіх препаратів порівняння (крім сполуки II) 3,5-дихлор-2-(3-фенілакрилоїламіно)-бензойна кислота (сполука I) суттєво менш токсична ніж зазначені засоби.

Таким чином, заявлено сполуку 3,5-дихлор-2-(3-фенілакрилоїламіно)-бензойна кислота з високою протизапальною, анальгетичною, діуретичною, жовчогінною та вираженою протигрибковою активністю при низькій токсичності. Заявлена сполука може знайти застосування у терапевтичній практиці для лікування патологічних станів, що супроводжується набряком, больовим синдромом, затримкою сечі в організмі, застійних явищах жовчного міхура, мікозних захворюваннях.

При синтезі заявленої сполуки використовуються доступні реактиви, дозволені у фармацевтичній практиці. Речовина одержується за простою технологією, яка може бути відтворена у промислових умовах, є стійкою, що підвищує термін зберігання, а також має широкую фармакологічну дію. Перелічені фактори дозволяють рекомендувати заявлену речовину в якості субстанції для розробки високоефективних лікарських засобів у різних лікарських формах.