



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87876 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07C 229/58 (2009.01)

A61P 29/00

A61P 31/10 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 4-ХЛОР -N-(2'-КАРБОКСИ-4'-БРОМФЕНІЛ) АНТРАНІЛОВА КИСЛОТА, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛГЕТИЧНУ, ДІУРЕТИЧНУ ТА ПРОТИГРИБКОВУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) а200704951

(22) 03.05.2007

(24) 25.08.2009

(46) 25.08.2009, Бюл. № 16, 2009 р.

(72) ІСАЄВ СЕРГІЙ ГРИГОРОВИЧ, БРУНЬ ЛІДІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, МАЙБОРОДА ОЛЕКСАНДРА ОЛЕГІВНА, ЯРЕМЕНКО ВІТАЛІЙ ДМИТРОВИЧ, ПАВЛІЙ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, ЄРЬОМІНА ЗІНАІДА ГРИГОРОВНА, ШЕВЕЛЬОВА НАТАЛІЯ ЮХИМІВНА, ТАРАН АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ, ДИННИК КАТЕРИНА ВІТАЛІІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) US 4092426, 20.05.1978

GB 984120, 24.02.1965

US 3413339, 29.11.1968

US 3511873, 12.05.1970

US 4029815, 14.06.1977

US 4666929, 19.05.1987

SU 331058, 07.03.1972

SU 702006, 05.12.1979

SU 799320 A, 15.05.1984

2

WO 2006/098308 A1, 21.09.2006

WO 02/18319 A1, 07.03.2002

UA 31293 A, 15.12.2000

UA 33114 A, 15.02.2001

UA 56772 A, 15.05.2003

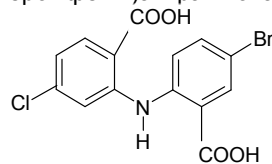
UA 57492 A, 16.06.2003

UA 65875 A, 15.04.2004

UA 79903 C2, 15.12.2006

Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 ч. - 9 изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1984. - Ч.1. С.159, 172, 419, Ч.2. С.264

(57) 4-Хлор-N-[-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілова кислота формули:



що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до синтезу 4-хлор-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)-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.: ООО "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 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, анальгетичну та діуретичну активність (Деклараційний патент на винахід №65875А (Україна) МПК: C07C229/58, A61K31/195. Заявлено 17.06.2003. Опубліковано 15.04.2004. Бюлетень №4).

Сполука за прототипом має широкий спектр дії, проте ступінь фармацевтичної активності та

(13) C2

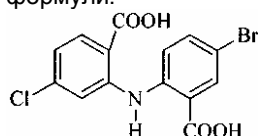
(11) 87876

(19) UA

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 4-хлор-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти формули:



яка проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Речовина, яка заявляється, утворена взаємодією 2,4-дихлорбензойної кислоти та 2-аміно-5-бромантранілової кислоти у присутності калію карбонату та міді оксиду при нагріванні реакційної суміші до 180-220°C без розчинників.

4-хлор-N-(2'-карбокси-4'-

бромфеніл)антранілової 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 1,91г (0,01моль) 2,4-дихлорбензойної кислоти, 2,16г (0,01моль) 2-аміно-5-бромантранілової кислоти, 2,76г (0,02моль) безводного калію карбонату, 0,010г (0,0005моль) міді оксиду нагрівають при температурі 180-200°C про-

тягом 2 годин. 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 pH~3. Осад, який випав, відфільтровують, промивають водою та сушать.

Вихід 3,33г (90%),  $T_{пл.}$  239-240°C, М.м. 370,57

Бруто-формула:  $C_{14}H_9BrClNO_4$

Розраховано: С, % 45,38; N, % 3,78

Знайдено: С, % 45,38; N, % 3,84

ІЧ-спектр у KBr,  $cm^{-1}$ : 3310,1684,1596,1570,1236,542.

Rf: 0,64 (ацетон-гексан 1:1); Rf: 0,65 (ацетон-діоксан 1:1).

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 УкрНИИТИ 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  $DL_{50}/DE_{50}$ ); відносний терапевтичний індекс.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 4-хлор-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)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	7,2	>4500	>625,0	13,88
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 13,88 рази, а прототип у 2,4 рази.

Приклад 3

Вивчення анальгетичної активності 4-хлор-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)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 кор-

чей 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

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

Сполука	DE <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтичний індекс (ТІ)	Відносний ТІ по анальгіну
Сполука 1	7,5	>4500	600,00	27,57
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 27,57 рази, а прототип у 3,14 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 3мл 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 <sub>50</sub> , мг/кг
Сполука 1	362	>4500
Прототип	не виявляє	>2700
Гіпотіазид	212	320

Як видно за даними таблиці 3, сполука 1 за діуретичною дією перевищує гіпотіазид у 1,7 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).

Для 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 4-хлор-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)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 <sub>50</sub> , мг/кг
Сполука 1	25,0	>4500
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 2,56 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 4-хлор-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)- антранілова кислота проявляє широкий спектр фармакологічної дії: протизапальну, аналгетичну, діуретичну та протигрибкову. За окремими видами активності вона перевищує дію натрію диклофінаку, анальгіну, 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.