



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56772 (13) A

(51) 7 C07C229/58, A61K31/165

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 4-ХЛОР-N-(2'-КАРБОКСИФІНІЛ) АНТРАНІЛОВА КИСЛОТА, ЯКА ВІЯВЛЯЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) 2002097206

(22) 05 09 2002

(24) 15 05 2003

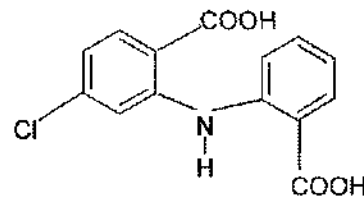
(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р.

(72) Ісаєв Сергій Григорович, Зупанець Ігор Альбертович, Брунь Лідія Володимирівна, Павлій Олег Олександрович, Павлій Олександр Іванович, Ханін Вадим Андрійович

(73) НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ

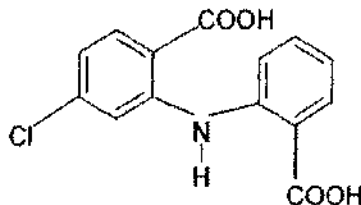
(57) 4-Хлор-N-(2'-карбоксифініл) антранілова кислота загальної формули

2



яка виявляє протизапальну, анальгетичну активність

Даний винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу нової хімічної сполуки загальної формули



яка проявляє протизапальну, анальгетичну активність

Пошук нових протизапальних та анальгетичних засобів є актуальною проблемою сучасної медицини. Широко використовуються у практичній медицині як засоби з протизапальною та анальгетичною дією диклофенак натрію і анальгін, вибрані в якості сполук порівняння з заявленою сполукою за хімічною структурою та фармакологічною дією (Машковский М. Д. Лекарственные средства — М. Медицина, 1997 — Т. 1 — С. 161, 172).

Головним недоліком препаратів порівняння є серйозні побічні ефекти, серед яких ерозивно-виразкові ураження і кровотеча у травному тракті (диклофенак натрію), пригнічення кровотворення при тривалому вживанні (анальгін) тощо.

Найближчою за хімічною структурою заявленої сполуки є 3,5-дихлор-N-(2'-карбоксифініл)-антранілова кислота, яка проявляє протизапальну та анальгетичну активність (Деклараційний патент на винахід № 31293 А (Україна), МПК C07F 13/00).

Заявл. 30 07 1998. Опубл. 15 12 2000. Бюл. № 7 - 11.)

За широтою терапевтичної дії сполука за прототипом є не зовсім достатньою.

Заявлена сполука перевищує за протизапальною та анальгетичною дією диклофенак натрію, анальгін та сполуку за прототипом, а також є суттєво менш токсична ніж зазначені відомі засоби. Синтез даної сполуки є більш економічно вигідний.

В основу винаходу постановлено завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу протизапальну та анальгетичну активність при низькій токсичності і може бути використана як субстанція при створенні нових оригінальних лікарських препаратів.

Речовина, яка заявляється, утворена взаємодією 2,4-дихлорбензойної кислоти з 2-амінобензойною кислотою в присутності карбонату калію та оксиду міді при нагріванні 180 - 220°C без розчинника.

Одержана 4-хлор-N-(2'-карбоксифініл) антранілова кислота - сірого кольору, погано розчинна у воді, добре розчинна у етанолі, діоксані, ДМСО, ДМФА. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії, а індивідуальність - методом хроматографії на іонно-мю шарі сорбенту.

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1 суміш 1,91г (0,01 моль) 2,4-дихлорбензойної кислоти, 1,37г (0,01 моль) 2-амінобензойної кислоти, 2,76г (0,02 моль), безводного карбонату калію, 0,010г (0,0005 моль), міді

(13) A

(11) 56772

(19) UA

окси без розчинника нагрівають при температурі 180 - 220°C протягом 2 годин. Після охолодження додають 10мл 50% водного етанолу із активованим вугіллям, кип'ятять 15 хвилин, фільтрують крізь складчастий фільтр і підкислюють хлороводневою кислотою до pH 3. Осад відфільтровують, сушать.

Вихід 2,75г 94% Т плавлення 242 - 244°C

$C_{14}H_{10}ClNO_4$ М м 291,683

Вирахувано С, % 57,65, Н, % 3,46, N, % 4,80

Знайдено С, % 57,59, Н, % 3,40, N, % 4,85

ІЧ-спектр у KBr , cm^{-1} 3322, 2930, 1624, 1588, 1564, 1552, 1524, 1452, 1440, 1412, 1308, 1264, 1224, 744

$R_f = 0,60$ (ацетон - гексан, 1:1,5)

Приклад 2 Вивчення протизапальної активності проводилося на моделі каррагенінового набря-

ку у мишей. Тварини були поділені на чотири групи. Першу групу лікували розчином сполуки 1, другу групу - сполукою за прототипом, третю - диклофенаком натрію, четверту (контрольну) групу - водою очищеною. Речовини вводили внутрішньошлунково у дозі, яка викликає певний ефект у 50% групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження (DE_{50}).

Вивчення гострої токсичності проводили за методом Т.В. Пастушенко (1985). Критерії оцінки гострої токсичності відповідає статистично розрахована доза речовини, введення якої викликає загибель 50% групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження (DL_{50}).

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 4-хлор-N-(2'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та диклофенака натрію описані у таблиці 1.

Таблиця 1

Протизапальна активність і токсичність заявленої сполуки (I), прототипу (II) та диклофенака натрію

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	$TI = DL_{50}/DE_{50}$	Відносний TI за диклофенаком натрію
I	9,7	>3000	>309,3	>6,87
II	18,4	>2500	>135,9	>3,02
Диклофенак натрію	8,0	360	45,0	1

Як свідчать дані таблиці 1, заявлена сполука має виражену протизапальну дію, за терапевтичним індексом (TI) - відношення середньої смертельної дози до середньої ефективної дози речовини, перевищує прототип у 1,99 рази. По відношенню TI за диклофенаком натрію заявлена сполука перевищує препарат порівняння у 6,87 рази.

Приклад 3 Вивчення анальгетичної дії заявленої сполуки проводили на моделі «гарячої пластинки» у білих лабораторних мишей масою 18 - 22г.

Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності 4-хлор-N-(2'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та анальгину описані у таблиці 2.

Таблиця 2

Анальгетична активність і токсичність заявленої сполуки (I), сполуки за прототипом (II) та анальгину

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	$TI = DL_{50}/DE_{50}$	Відносний TI за анальгином
I	13,1	>3000	>229	>10,5
II	29,7	>2500	>84,2	>2,6
Анальгін	55,0	1197	21,8	1

За даними таблиці 2, сполука I за анальгетичною дією перевищує анальгін у 10,5 рази, а сполуку за прототипом у 2,71 рази.

Таким чином, заявлена 4-хлор-N-(2'-карбоксифеніл) антранілова кислота виявляє високу протизапальну та анальгетичну активність,

при низькій токсичності.

Заявлена сполука може знайти застосування у медичній практиці при створенні нових оригінальних препаратів для лікування запальних процесів різної етіології, середньої сили больових синдромів.