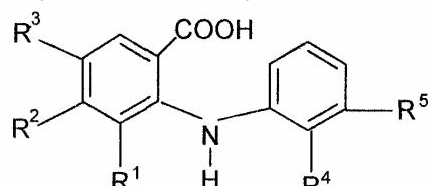


Хлор- та нітрозаміщені N-фенілантранілової кислоти, що проявляють протизапальну, анальгетичну активність.

Даний винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу нових хімічних сполук загальної формули:



де: $R^1, R^3, R^4-H, R^2-Cl, R^5-COOH$ (I)

або $R^1, R^3-NO_2, R^2, R^5-H, R^4-Cl$ (II)

або $R^1, R^3-NO_2, R^2, R^4-H, R^5-Cl$ (III),

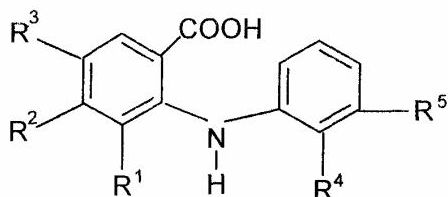
які проявляють протизапальну, анальгетичну активність.

Пошук нових протизапальних та анальгетичних засобів є актуальною проблемою сучасної медицини. В якості сполук порівняння за хімічною структурою та фармакологічною дією вибрані диклофенак натрію та анальгін (Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М.: Медицина, 1997. -Т.1. -С.161, 172). Найближчою за хімічною структурою до заявлених сполук є 3,5-дихлор-N-(2'-карбоксифеніл)-антранілово кислота (IV) (Деклараційний патент на винахід №31293 (Україна), МПК C07F 13/00). Заявл. 30.07.1998. Опубл. 15.12.2000. Бюл. №7-11.), яка проявляє протизапальну та анальгетичну активність.

Головним недоліком препаратів порівняння є серйозні побічні ефекти, серед яких ерозійно-виразкові ураження і кровотеча у травному тракті (диклофенак), пригнічення кровотворення при тривалому вживанні (анальгін) тощо. Запропоновані сполуки I, II, III перевищують за протизапальною та анальгетичною дією диклофенак натрію, анальгін та сполуку порівняння IV, причому мають низьку токсичність.

В основу винаходу постановлене завдання створення нових хімічних сполук, що проявляють високу протизапальну та анальгетичну активність і можуть бути використані як активні діючі субстанції при створенні нових оригінальних лікарських препаратів. Сполуки, які заявляються, утворені взаємодією 2,4-дихлорбензойної кислоти з 3-амінобензойною кислотою або 2-хлор-3,5-динітробензойною кислотою з орто або мета-хлораніліном.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу нових сполук хлор- та нітрозаміщених N-фенілантранілової кислоти, що проявляють протизапальну та анальгетичну активність загальної формули:



де: $R^1, R^3, R^4-H, R^2-Cl, R^5-COOH$ (I)

або $R^1, R^3-NO_2, R^2, R^5-H, R^4-Cl$ (II)

або $R^1, R^3-NO_2, R^2, R^4-H, R^5-Cl$ (III),

Отримані сполуки I, II, III - сірого або жовтого кольору кристалічні порошки, погано розчинні у воді, добре розчинні у етанолі, діоксані, ДМСО, ДМФА. Їх структуру підтверджено за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії.

Винахід ілюструється наступним прикладом:

Приклад 1: суміш 1,91г (0,01моль) 2,4-дихлорбензойної кислоти, 1,37г (0,01моль) 3-амінобензойної кислоти, 1,38г (0,01моль), безводного карбонату калію, 0,040г (0,0005моль), міді оксиду 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 хлороводною кислотою до рН 3. Осад відфільтровують, сушать. Одержують сполуку 1.

Сполуки II, III отримують аналогічним способом, використовуючи замість 3-амінобензойної кислоти 2-хлор-3,5-динітробензойну кислоту та 2-хлор-3,5-динітробензойну кислоту з орто або мета-хлораніліном відповідно.

Сполука I - 4-хлор-N-(3'-карбоксифеніл) антранілової кислоти

Вихід 2,72г 33%. Т. топлення 296-299°C

$C_{14}H_{10}ClNO_4$ М.м. 291,683

Розраховано: С, % 57,65, Н, % 3,46, Н, % 4,80

Знайдено: С, % 57,70, Н, % 3,53, Н, % 4,79

ІЧ- спектру KBr, cm^{-1} : 3320, 1684, 1620, 1584, 1536, 1508, 1416, 1280, 1268, 1232, 752

Rf= 0,62 (ацетон - гексан, 1:1,5).

Сполука II - 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антранілової кислоти (II)

Вихід 3,1г 92%. Т. топлення 223-224°C

$C_{13}H_8ClN_3O_6$ М.м. 337,670

Розраховано: С, % 46,24, Н, % 2,39, Н, % 12,44

Знайдено: C, % 46,29, H, % 2,32,
N, % 12,50
ІЧ-спектр у KBr, см⁻¹: 3332, 1200, 1582, 1535, 1330, 1261
Rf=0,46 (ацетон - гексан, 1:1,5), 0,49 (ацетон - хлороформ-гексан, 1:1:4)
Сполука III - 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл) антранілової кислоти (III)
Вихід 3,1г 92%. Т. топлення 210-212°C
C₁₃H₈ClN₃O₆ М.м. 337,670
Розраховано: C, % 46,24, H, % 2,39,
N, % 12,44
Знайдено: C, % 46,20, H, % 2,42,
N, % 12,52
ІЧ - спектр у KBr, см⁻¹: 3336, 1676, 1562, 1540, 1340, 1267
Rf= 0,44 (ацетон - гексан, 1:1,5), 0,40 (ацетон - хлороформ-гексан, 1:1:4)
Приклад 2: Вивчення протизапальної активності проводилося на моделі каррагенінового набряку.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 4-хлор-N-(3'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I), 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антранілової кислоти (II), 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл) антранілової кислоти (III), сполуки порівняння (IV) та диклофенаку натрію описані у таблиці 1.

Таблиця 1

Протизапальна активність і токсичність сполук I, II, III, сполуки порівняння IV та диклофенаку натрію

Сполука	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	TI = DL ₅₀ /DE ₅₀	Відносний TI по диклофенаку натрію
I	13,3	>3000	>225,8	>5,01
II	10,9	>2900	>266,1	>5,91
III	10,4	>2700	>259,6	>5,77
сполука порівняння IV	18,4	>2500	>135,9	>3,02
Диклофенак натрію	8,0	360	45,0	1

Як видно за даними таблиці 1, сполуки I, II, III мають виражену протизапальну дію, по широті терапевтичного ефекту вони перевищують диклофенак натрію у 5,01-5,91 рази, а сполуку IV у 1,65-1,95 рази.

Приклад 3: Вивчення анальгетичної дії сполук I, II, III проводили на моделях «гарячої пластинки» у білих лабораторних мишей масою 18-22г. Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності 4-хлор-N-(3'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I), 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антранілової кислоти (II), 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл) антранілової кислоти (III), сполуки порівняння IV та анальгін описані у таблиці 2.

Таблиця 2

Анальгетична активність і токсичність сполук I, II, III, сполуки порівняння IV та анальгін

Сполука	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	TI = DL ₅₀ /DE ₅₀	Відносний TI по анальгін
I	26,3	>3000	>114,07	>5,25
II	15,9	>2900	>182,39	>8,37
III	14,1	>2700	>191,49	>8,78
сполука порівняння IV	29,7	>2500	>84,2	>2,6
Анальгін	55,0	1197	21,8	1

Як видно за даними таблиці 2, сполуки I, II, III за анальгетичною дією перевищують анальгін у 5,52-8,78 рази, а сполуку IV у 1,35-2,27 рази.

Таким чином, заявлені сполуки 4-хлор-N-(3'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I), 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антранілової кислоти (II), 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл) антранілової кислоти (III), виявляються малотоксичними сполуками, які мають високу протизапальну та анальгетичну активність.

Заявлені сполуки можуть знайти застосування у медичній практиці при створенні нових оригінальних препаратів для лікування запальних процесів різної етіології середньої сили больових синдромів.