



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57492 (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) НІТРО- ТА ХЛОРЗАМІЩЕНІ N-(КАРБОКСИФЕНІЛ) АНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ, ЩО ВИЯВЛЯЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, РЕПАРАТИВНУ ТА АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) 2002108649

(22) 31 10 2002

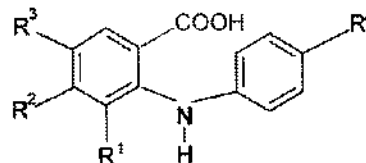
(24) 16 06 2003

(46) 16 06 2003, Бюл. №6, 2003 р.

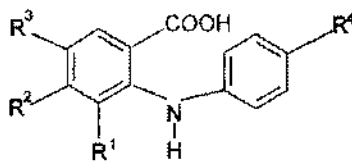
(72) Зупанець Ігор Альбертович, Ісаєв Сергій Григорович, Брунь Лідія Володимирівна, Павлій Олег Олександрович, Павлій Олександр Іванович

(73) НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ

(57) Нітро- та хлорзаміщені N-(карбоксифеніл) антранілової кислоти загальної формули

де  $R^1, R^3$ -NO<sub>2</sub>,  $R^2$ -H,  $R^4$ -COOH (I)  
або  $R^1, R^3$ -H,  $R^2$ -Cl,  $R^4$ -COOH (II),  
які виявляють протизапальну, репаративну та  
анальгетичну активність

Нітро- та хлорзаміщені N-(карбоксифеніл) антранілової кислоти, що проявляють протизапальну, репаративну та анальгетичну активність. Даний винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу нових хімічних сполук загальної формули

де  $R^1, R^3$ -NO<sub>2</sub>,  $R^2$ -H,  $R^4$ -COOH (I)  
або  $R^1, R^3$ -H,  $R^2$ -Cl,  $R^4$ -COOH (II),

які проявляють протизапальну, репаративну та анальгетичну активність

Запалення супроводжує течію більшості захворювань. В зв'язку з цим пошук нових нестероїдних протизапальних (НПЗЗ) та анальгетичних засобів є актуальною проблемою сучасної медицини. Одним з існуючих недоліків більшості сучасних НПЗЗ є уповільнення процесів регенерації і репарації. Особливо важливий вплив на репаративні процеси протизапальних засобів місцевого застосування. Будь-яке ушкодження приводить до порушення цілісності шкірного покриву і уповільнення репаративних процесів під впливом плинного запалення і факторів зовнішнього середовища. У зв'язку з цим створення лікарських засобів, що поєднують протизапальну, репаративну та анальгетичну дію, фізіологічно стимулюючих репаративні процеси, є актуальним.

В якості сполуки порівняння за хімічною структурою та фармакологічною дією вибраний диклофенак натрію (Машковский М.Д. Лекарственные средства -М Медицина, 1997 -Т1 -С 161), який також володіє репаративними властивостями (Зупанець І.А. Экспериментальные обоснования глюкозамина и его производных в медицине. Автореф. дис. д-ра мед. наук -Купавна, 1993-90с.). У якості препарату порівняння за анальгетичною дією обраний анальгін (Машковский М.Д. Лекарственные средства -М Медицина, 1997 -Т1 -С 172).

Найближчою за хімічною структурою до заявлених сполук є 3,5-дихлор-N-(2'-карбоксифеніл)-антранілова кислота (Деклараційний патент на винахід №31293 (Україна), МПК C07F13/00). 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 ерозивно-виразкові ураження і кровотеча у травному тракті (диклофенак), пригнічення кровотворення при тривалому вживанні (анальгін) тощо. Запропоновані сполуки I, II перевищують за протизапальною та анальгетичною дією диклофенак натрію, анальгін та сполуку за прототипом, причому мають низьку токсичність, а також проявляють репаративні властивості.

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

(13) A

(11) 57492

(19) UA

В основу винаходу постановлене завдання створення нових хімічних сполук, що проявляють високу протизапальну, репаративну та анальгетичну активність і можуть бути використані як активні діючі субстанції при створенні нових оригінальних лікарських препаратів

Сполуки, які заявляються, утворені взаємодією 2-хлор-3,5-динітробензойною кислотою з пара-амінобензойною кислотою або 2,4-дихлорбензойною кислотою з пара-амінобензойною кислотою

Отримані сполуки - жовтого або сірого кольору кристалічні речовини, погано розчинні у воді, добре розчинні у етанолі, діоксані, ДМФА. Будову та індивідуальність речовин підтверджено за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектрального та хроматографічного аналізу

Винахід ілюструється наступним прикладом

Приклад 1 суміш 2,46г (0,01моль) 2-хлор-3,5-динітробензойної кислоти, 1,37г (0,01моль) 4-амінобензойної кислоти, 2,76г (0,01моль), безводного карбонату калію, 0,040г (0,0005моль), міді оксиду без розчинника нагрівають при температурі 180-220 °С протягом 2 годин. Після охолодження додають 10мл 50% водного етанолу із активованим вугіллем, кип'ятять 15 хвилин, фільтрують крізь складчастий фільтр і підкислюють хлороводною кислотою до pH3. Осад відфільтровують, сушать. Одержують сполуку I

Сполуку II синтезують аналогічно, використовуючи 2,4-дихлорбензойну кислоту замість 2-хлор-3,5-динітробензойну

Сполука I - 3,5-динітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I)

Вихід 3,3г 95% Т. Топлення 174-177 °С

$C_{14}H_9N_3O_8$  М.м. 347,236

Розраховано С, %48,43, Н, %2,61, N, %12,10

Знайдено С, %48,49, Н, %2,57, N, %12,16

ІЧ- спектр у КВг, см<sup>-1</sup> 3340, 1666, 1594, 1532, 1330, 1256

Rf=0,50 (ацетон - гексан, 1/1), 0,66 (діоксан - гексан, 1/1,25)

Сполука II - 4-хлор-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (II)

Вихід 2,73г 94% Т. топлення 250-252°C

$C_{14}H_{10}ClNO_4$  М.м. 291,683

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

Знайдено С, %57,60,

H, %3,40, N, %4,92

ІЧ - спектр у КВг, см<sup>-1</sup> 3286, 1696, 1597, 1510, 1402, 1240

Rf=0,65(ацетон - гексан, 1/1,5)

Приклад 2 Вивчення протизапальної активності заявлених сполук проводилося на моделі каррагенінового набряку

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 3,5-динітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I), 4-хлор-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (II), сполуки за прототипом та диклофенаку натрію наведені у таблиці 1

Таблиця 1

Протизапальна активність і токсичність сполук I, II, сполуки за прототипом та диклофенаку натрію

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 диклофенаку натрію
I	9,8	>3500	>357,14	>7,94
II	15,15	5300	349,83	>7,77
сполука за прототипом	18,4	>2500	>135,9	>3,02
Диклофенак натрію	8,0	360	45,0	1

Як видно із таблиці 1, сполуки I та II мають виражену протизапальну дію, по широті терапевтичного ефекту вони перевищують диклофенак натрію у 7,77-7,94 рази, а сполуку за прототипом у 3,02 рази

Приклад 3 Вивчення ранозагоючої активності проводили на моделі стандартної скарифікованої рани у білих безпородних щурів-самців масою 180-220г. Тварин були розділені на п'ять груп. Лікування проводили з першого дня моделювання патології. Досліджувані препарати вводили перорально в дозі ED<sub>50</sub> щодня раз у добу. Щирам першої контрольної групи вводили воду очищену. Тваринам другий та третій контрольних груп вводили сполуки I, II, четвертій групі - сполуку за прототипом, п'ятій препарат порівняння. Результати вивчення репаративної активності 3,5-динітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I) та 4-хлор-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (II), сполуки за прототипом та диклофенаку натрію описані у таблиці 2

Таблиця 2

Ранозагоюча активність сполук I, II, сполуки за прототипом та диклофенаку натрію

Сполука	Показник	Доби епітелізації			Доби загоєння
		3	9	15	
Контроль	S	49,5±4,15	31,12±4,0	11,86±1,25	21,5±0,63
	V	22,17	51,07	81,35	
I	S	43±2,91	25±2,48*	6,26±1,09	18,00±0,0

Продовження таблиці 2

Сполука	Показник	Доби епітелізації			Доби загоєння
		3	9	15	
II	V	30,20	60,39	90,37	15,00±0,68
	A	14,31	34,96	72,28	
	S	40,17±3,38	21,94±2,59	2,01±1,39*	
	V	36,84	65,50	96,84	
	A	18,85	29,50	83,05	
	S	51,98±4,46	54,32±1,37	52,83±1,67	
Сполука за прототипом	V	15,73	12,02	14,36	-
	A	6,0	-	-	
	S	55,88±2,53	29,62±0,84	13,58±0,60	
Диклофенак натрія	V	12,14	53,43	78,65	20,5±0,63
	A	-	4,82	-	
	S	-	-	-	

\*P<0,05 достовірність відмінностей відносно до контролю

S - площа, см<sup>2</sup>

V – швидкість

A - активність, %

Як видно за даними таблиці 2, сполуки I, II за показниками швидкості та активностей препаратів проявляють лікувально-профілактичну дію, а диклофенак натрію - профілактичну дію. Сполука за прототипом не проявила ранозагоюваного ефекту. Швидкості загоєння 3,5-динітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I) у серед-

ньому перевищувала диклофенак натрію в 1,82±0,85 рази, 4-хлор-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (II) в 2,91±0,78 рази.

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

Таблиця 3

Анальгетична активність і токсичність сполук I, II, сполуки за прототипом та анальгін

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 анальгін
I	11,1	>3500	>315,32	>14,46
II	11,8	5300	>456,90	20,96
сполука за прототипом	29,7	>2500	>84,2	>2,6
Анальгін	55,0	1197	21,8	1

Як видно за даними таблиці 3, сполуки I, II за анальгетичною дією перевищують анальгін у 14,46-20,96 рази, а сполуку за прототипом у 5,56-8,06 рази.

Таким чином, заявлені сполуки 3,5-динітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілова кислота (I) та 4-хлор-N-(4'-карбоксифеніл) антранілова кислота (II), мають високу протизапальну та анальгетичну активність та відповідно класифікації К.К. Сидорова відносяться до класу малотоксичних.

Заявлені сполуки можуть знайти застосування у при створенні нових оригінальних препаратів для лікування запальних процесів різної етіології, середньої сили больових синдромів, а також регенерації деструктивно порушених тканин і можуть бути використані при захворюваннях остеоартрозу, остеопорозу, виразки шлунку. Репаративна активність дає можливість використання заявлених сполук для створення ранозагоюючих препаратів у вигляді мазей, гелів та кремів.