

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

Психоседативні засоби широко використовуються у неврологічній практиці, хірургії. Вони регулюють психологічні функції, емоційний стан та поведінку людини. При застосуванні нейролептиків може виникнути безсоння, підвищена збудливість і неспокій, страх, головний біль. Можлива біль у животі, висипи на шкірі. При тривалому прийманні можуть виникати затримка сечі, атонія кишечника. У період лікування можуть спостерігатися набряки, а також інші ускладнення. Тому розробка нових нейролептичних засобів з багатоспрямованою дією та з мінімальними побічними ефектами є актуальною проблемою сучасної медицини.

Відомі лікарські засоби з окремими видами фармакологічної активності: нейролептичний засіб аміназин, засіб з антигіпоксичною дією окси-бутірат натрію, засоби з протизапальною та анальгетичною дією диклофенак натрію і анальгін, засіб з діуретичною активністю гіпотіазід (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1997. - Т.1. - С.49, 106, 172, 161, 484).

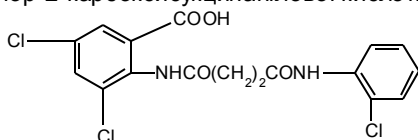
Головним недоліком препаратів порівняння є серйозні побічні ефекти, серед яких безсоння, підвищена збудливість і неспокій, страх, головний біль, біль у животі, висипи на шкірі, затримка сечі, атонія кишечника, набряки (аміназин), гіпокалімія (оксибутірат натрію, гіпотіазид), ерозійно-виразкові ураження і кровотеча у травному тракті (диклофенак натрію), пригнічення кровотворення при тривалому вживанні (анальгін), гіпохлоремія (гіпотіазид) тощо.

Найближчим за хімічною структурою до заявленої сполуки є діетиламід 4-хлор-бензолсульфанілсукцинамільової кислоти (А.С. СССР №1254690, МКИ C07C143/78, A61K31/18. По заявке №3799509. Заявл. 18.07.84. Зарег.: Госреестре изобретений СССР 1.05.86.), який проявляє нейролептичну та антигіпоксичну активність.

Недоліком прототипу є відносно вузький спектр фармакологічної активності, відносно висока токсичність, а також багатостадійний синтез, що впливатиме на його трудомісткість та собівартість.

В основу винаходу постановлене завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну 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 2'-хлоранілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти, загальної формули



який проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, альгетичну та діуретичну активність.

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією N-іміду 2-хлорсукцинанілової кислоти та 2-аміно-3,5-дихлорсукцинанілової кислоти в еквімолекулярних співвідношеннях в середовищі безводного діоксану.

2'-хлоранілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти - це кристалічна речовина, розчинна в діоксані, ацетоні, 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: Заявлену речовину одержували наступним чином - до 2,28г (0,01моль) 2'-хлорсукцинанілової кислоти додавали 1,4г (0,02моль) тіонілхлориду і кип'ятили 15 хвилин. Надлишок тіонілхлориду відганяли і після охолодження реакційну суміш змішували із розчином безводного діоксану (10мл), в якому знаходилися 2,06г (0,01 моль) 2-аміно-3,5-дихлорбензойної кислоти та 0,7мл (0,01моль) тріетиламіну, та залишали на 3 години, після чого розводили водою. Осад, відфільтровували, сушили.

Вихід 3,57г 86%. Т. плавлення 176-179°C

C₁₇H₁₃Cl₃N₂O₄ М.м. 415,653

Знайдено: С, % 49,05, N, % 6,81, Н, % 3,19

Виразовано: С, % 49,12, N, % 6,74, Н, % 3,15

ІЧ-спектр у КВг, см⁻¹: 3490, 3378, 3080, 1686, 1680, 1668, 1652, 1610, 1569, 1423, 1221, 1095, 1075, 878.

Rf=0,77 (ацетон - гексан 1:1).

Rf=0,47 (ацетон - етанол 40:10:1).

Приклад 2: Вивчення нейролептичної активності заявленої сполуки, сполуки за прототипом та аміназину проводили на щурах лінії Вістар вагою 160-180г. Першій групі тварин вводили 2'-хлоранілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I) у дозі 5мг/кг. Щурам другої групи вводили діетиламід 4-хлор-бензолсульфанілсукцинамільової кислоти (II) у дозі 5мг/кг, а третій групі аміназин у аналогічній дозі.

Критеріями оцінки були обрані: тривалість наркотичного сну та токсичність - ДЛ₅₀ (доза середня смертельна) - статистично розрахована доза речовини, введення якої викликає загибель 50% стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження.

Результати вивчення нейролептичної активності та токсичності заявленої сполуки (I), прототипу (II), та аміназину наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення нейролептичної активності та токсичності 2'-хлораніліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та аміназину

Сполука	Доза, мг/кг	Довготривалість наркотичного сну, %	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	5,0	180,4	874,0

II	5,0	140,3	465,0
Аміназін	5,0	140,6	51,0

Дані таблиці 1, свідчать, що сполука I за нейролептичною дією перевищує активність аміназину на 39,8%, а прототипу на 40,1%. Заявлена сполука (I) у 1,87 рази менш токсична прототипу (II) та 17,14 рази ніж аміназін.

Приклад 3: Антигіпоксичну активність 2'-хлоранілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та оксибутірату натрію вивчали у дослідах на щурах вагою 160-180г в умовах гострої гіпобаричної гіпоксії за стандартною моделлю.

Критеріями оцінки слугували час загибелі стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження та ДЛ₅₀.

Результати вивчення антигіпоксичної активності та гострої токсичності заявленої сполуки (I), прототипу (II), та оксибутірату натрію наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вивчення антигіпоксичної активності та токсичності 2'-хлораніліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та оксибутірату натрію

Сполука	Доза, мг/кг	Довготривалість життя тварин, %	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	5,0	232,6	874,0
II	46,5	134,0	465,0
Оксибутірат натрію	100,0	300,0	233,0

За антигіпоксичною дією сполука (I) є більш активною ніж сполука за прототипом (II) і оксибутірат натрію, тому що у дозі меншій в 9,3 рази ніж прототип (II), в 20 раз ніж оксибутірат натрію проявляє виражений ефект та за показником токсичності в 1,9 рази менш токсична ніж прототип (II), в 3,75 рази ніж оксибутірат натрію.

Приклад 3: Вивчення протизапальної активності сполуки (I) проводилось на моделі карагенінового набряку у білих лабораторних мишей масою 18-22г.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 2'-хлораніліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та диклофенаку натрію наведені у таблиці 3.

Критеріями оцінки були обрані: ДЕ₅₀ (доза середня ефективна) - кількість речовини, яка викликає певний ефект у 50% стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження; ДЛ₅₀, терапевтичний індекс - відношення середньої смертельної дози до середньої ефективної дози речовин; терапевтичний індекс за диклофенаком натрію - відношення терапевтичного індексу речовини, що вивчається до терапевтичного індексу диклофенаку натрію.

Таблиця 3

Протизапальна активність та токсичність 2'-хлораніліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та диклофенаку натрію

Сполука	ДЕ ₅₀ , мг/кг	ДЛ ₅₀ , мг/кг	ТІ=ДЛ ₅₀ /ДЕ ₅₀	Відносний ТІ по диклофенаку натрію
I	6,4	874	136,56	3,01
II	16,0	465,0	29,06	0,64
Диклофенак натрію	8,0	363	45,38	1,0

Як видно із таблиці 3, сполука I має виражену протизапальну активність, за широтою терапевтичного ефекту перевищує диклофенак натрію у 3,01 рази. Прототип (II) значної протизапальної дії не виявляє.

Приклад 4: Вивчення анальгетичної активності сполуки I, прототипу II та анальгину проводили на моделях «гарячої пластинки» на білих щурах масою 180-220г.

Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності (I) 2'-хлораніліду 4,6-дихлорсукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та анальгину наведені у таблиці 4.

Як і у попередньому прикладі як критерії оцінки активності прийняті ДЛ₅₀; ДЕ₅₀, терапевтичний індекс; терапевтичний індекс за анальгіном - відношення терапевтичного індексу речовини, що вивчається до терапевтичного індексу анальгину.

Таблиця 4

Анальгетична активність та токсичність 2'-хлораніліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та анальгину

Сполука	ДЕ ₅₀ , мг/кг	ДЛ ₅₀ , мг/кг	ТІ=ДЛ ₅₀ /ДЕ ₅₀	Відносний ТІ По анальгину
I	11,4	874	76,67	3,52
II	5,0	465,0	-	-
Анальгін	55,0	1197	21,76	1,0

Як видно за даними таблиці 4, сполука, що заявляється (I), за широтою терапевтичної дії перевищує анальгін у 3,52 рази. Прототип даної активності не проявляє.

Приклад 5: Вивчення діуретичної активності проводилось за методом Е.Б. Берхіна на білих щурах лінії Вістар 120-160г. Кожна дослідна група складалась із 7 тварин. В якості препаратів порівняння використовували сполуку за прототипом (II) та гіпотіазид. Сполуку I, II та гіпотіазид вводили у дозі 50 мг/кг. Сечу збирали на протязі 4 годин. Результати вивчення діуретичної активності заявленої сполуки та гіпотіазиду описані у таблиці 5.

Таблиця 5

Діуретична активність та токсичність 2'-хлоранілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та гіпотіазиду

Сполука	Доза, мг/кг	Активність, %	ДЕ50, мг/кг
1	2	3	4
I	50,0	279,9	874
II	5,0	-	-
Гіпотіазид	50,0	212	74,0

Як видно за даними таблиці 5 сполука (I) за діуретичним ефектом перевищує дію гіпотіазиду у 1,32 рази при меншій токсичності. Прототип даної активності не виявив.

Дослідженням шляхом доведено, що заявлена сполука перевищує за нейролептичною дією аміназин, антигіпоксичною оксибутірат натрію та сполуку за прототипом, а також на відміну від останньої проявляє протизапальну, анальгетичну дію, що перевищує диклофенак натрію та анальгін, має діуретичну дію і є суттєво менш токсичною, ніж зазначені відомі засоби.

Таким чином, заявлено сполуку з високою нейролептичною, антигіпоксичною, протизапальною, анальгетичною та діуретичною активністю, при низькій токсичності. Заявлена сполука може знайти застосування у психіатричній практиці при лікуванні психозів; у хірургічній практиці для нейролептанальгезії, потенціювання дії наркотичних, анальгетичних, снодійних засобів, мало вираженого анальгетичного ефекту при непорожнинних малотравматичних операціях із збереженням спонтанного дихання, для введеного і базисного наркозу в хірургії, акушерстві, гінекології, особливо у хворих, що знаходяться у стані гіпоксії, у дитячій хірургії, при проведенні наркозу у осіб похилого віку. Наявність протизапальної та анальгетичної дії дає можливість використовувати речовину при лікуванні нейродерматозів, гіпертермії, що стійка до антипіретиків. Присутність діуретичного ефекту дозволяє позбавитись можливої затримки сечі у сечовому міхурі.

При синтезі заявленої сполуки використовуються доступні реактиви, дозволені у фармацевтичній практиці, нешкідливі для довкілля. Речовина проста у технологічних дослідженнях, відтворенні у промислових умовах, є стійкою, що підвищує термін зберігання, а також має широкую фармакологічну активність. Перелічені фактори дозволяють рекомендувати субстанцію для розробки високоефективних лікарських засобів.