

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до синтезу нових індивідуальних хімічної 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 діуретичної та антигіпоксичною дією гіпотіазид, засоби з протизапальною та анальгетичною дією диклофенак натрію і анальгін (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1997. - Т.1. - С.49, 106, 172, 161, 484).

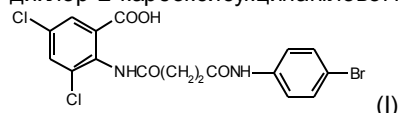
Головним недоліком препаратів порівняння є серйозні побічні ефекти, серед яких безсоння, підвищена збудливість і неспокій, страх, головна біль, біль у животі, висипи на шкірі, затримка сечі, атонія кишечника, набряки (аміназин), гіпокалімія (гіпотіазид), ерозивновиразкові ураження і кровотеча у травному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

Найближчою за хімічною структурою до заявленої сполуки є діетиламід 4-хлор-бензолсульфанілсукцинанілової кислоти (II) (Ас СССР №1254690, МКИ C07C143/78, A61K31/18; Заявл.18.07.84), який проявляє нейролептичну та антигіпоксичну активність.

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

В основу винаходу покладено 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 4'-броманілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти, загальної формули:



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

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією N-іміду 4- бромсукцинанілової кислоти, який утворюється при дії на 4'-бромсукцинанілової кислоти тіонілхлориду та 2-аміно-3,5-дихлорбензойної кислоти в еквімолекулярних співвідношеннях в середовищі безводного діоксану.

4'-Броманілід 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: до 2,72г (0,01 моль) 4'-бромсукцинанілової кислоти додають 1,4г (0,02 моль) тіонілхлориду і кип'яють 15 хвилин. Надлишок тіонілхлориду відганяють і після охолодження реакційну суміш змішують із розчином безводного діоксану (10мл), в якому знаходиться 2,06г (0,01 моль) 2-аміно-3,5-дихлорбензойної кислоти та 0,7мл (0,01 моль) триетиламіну, та залишають на 3 години, після чого розводять водою. Осад, відфільтровують, сушать.

Вихід 4,37г (95%).

C₁₇H₁₃BrCl₂N₂O₄

Знайдено:

Вирахувано:

ІЧ-спектр у КВг, см⁻¹:

Т. плавлення 171-173°C

М.м.460,109

С, %: 44,40; N, %: 6,13; H, %: 2,92

С, %: 44,38; N, %: 6,09; H, %: 2,85

3490, 3380, 1700, 1678, 1667, 1652, 1610, 1568, 1480, 1219,

1087, 1065, 882, 874.

Rf=0,78 (ацетон - гексан 1:1).

Rf=0,47 (ацетон - гексан - етанол 40:10:1).

Rf=0,63 (ізопропанол - гексан 3:8).

Приклад 2: Вивчення нейролептичної активності заявленої сполуки, прототипу та препарату порівняння аміназину проводили на щурах лінії Вістар вагою 160-180г. Щурам дослідних груп вводили внутрішньоочеревинно натрію етамінал у дозі 30мг/кг. Щурам першої групи вводили 4'-броманілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I) у дозі 5мг/кг, тварини другої групи одержували діетиламід 4-хлор-бензолсульфанілсукцинанілової кислоти (II), а третьої групи - аміназин у аналогічній дозі.

Критеріями оцінки були обрані: тривалість наркотичного сну та токсичність - ДЛ₅₀ (середня смертельна доза) - статистичне 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.

Вивчення нейролептичної активності та токсичності 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), прототипу (II) та аміназину у щурів

Сполука	Доза, мг/кг	Довготривалість наркотичного сну, %	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	5,0	204,9	>2000
II	5,0	140,3	465,0
Аміназин	5,0	140,6	51,0

Дані таблиці 1, свідчать, що сполука I за нейролептичною дією перевищує активність аміназину на 64,3%, а прототипу на 64,6%. Заявлена сполука (I) у 4,30 рази менш токсична прототипу (II) та 39,2 рази ніж аміназин.

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

Критеріями оцінки були обрані 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 гіпотіазиду наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вивчення антигіпоксичної активності та токсичності 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), прототипу (II) та гіпотіазиду у щурів

Сполука	Доза, мг/кг	Довготривалість життя %, до контролю	ДЛ ₅₀ , мг/кг
I	5,0	348,0	>2000
II	46,5	134,0	465,0
Гіпотіазид	7,4	144,2	74,0

За антигіпоксичною дією 4'-броманілід 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти (I) перевищує дію прототипу (II) в 2,6 рази, гіпотіазид у 2,41 рази та за показником токсичності в 13,87 рази менше ніж гіпотіазид.

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

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 по диклофенаку натрію відношення терапевтичного індексу вивченої речовини до терапевтичного індексу диклофенаку натрію.

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

Таблиця 3

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

Сполука	ДЕ ₅₀ , мг/кг	ДД ₅₀ , мг/кг	ТІ=ДЛ ₅₀ /ДЕ ₅₀	Відносний ТІ по диклофенаку натрію
I	8,30	>2000	240,96	5,31
II	Не виявляє			
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 5,31 рази. Прототип (II) протизапальної дії не виявляє.

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

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

Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності (I) 4'-броманіліду 4,6-дихлорсукцинілової кислоти (I), прототипу (II) та препарату порівняння - анальгину наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

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

Сполука	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	TI=DL ₅₀ /DE ₅₀	Відносний TI по анальгину
I	25,3	>2000	79,05	3,63
II	Не виявляє			
Анальгін	55,0	1197	21,76	1,0

Як видно за даними таблиці 4, сполука, що заявляється (I) по широті терапевтичної дії перевищує анальгін у 3,63 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 та гіпотіазид вводили у дозі 50мг/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 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти (I), прототипу (II) та гіпотіазиду у щурів

Сполука	Доза, мг/кг	Активність, %	DE ₅₀ , мг/кг
I	50,0	302,5	>2000
II	Не виявляє		
Гіпотіазид	50,0	212	74,0

Як видно за даними таблиці 5 сполука (I) за діуретичним ефектом перевищує дію гіпотіазид у 1,43 рази при меншій токсичності. Прототип даної активності не виявив.

За результатами досліджень заявлена сполука перевищує за нейролептичною дією аміназин, антигіпоксичною гіпотіазид 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 у 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, потенціюванні дії наркотичних, анальгетичних, снодійних засобів, мало вираженому анальгетичному ефекті при неплоских малотравматичних операціях із збереженням спонтанного дихання, для ввідного 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 січовику.

При синтезі заявленої сполуки використовуються реактиви доступні, дозволені у фармацевтичній практиці, нешкідливі для довкілля. Речовина одержується за простою технологією, може бути відтворена у промислових умовах, є стійкою, що підвищує термін зберігання, а також має широку біологічну дію. Перелічені фактори дозволяють рекомендувати заявлену речовину в якості субстанції для розробки високоефективних лікарських засобів у різних лікарських формах.