



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79903** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
C07C 229/00
C07C 229/18 (2007.01)
A61K 31/185

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

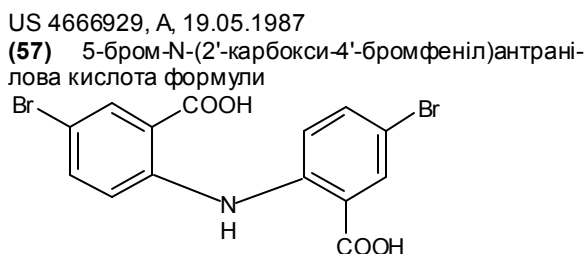
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) 5-БРОМ-N-(2'-КАРБОКСИ-4'-БРОМФЕНІЛ)АНТРАНІЛОВА КИСЛОТА, ЯКА ПРОЯВЛЯЄ АНАЛЬГЕТИЧНУ, ПРОТИЗАПАЛЬНУ, ДІУРЕТИЧНУ ТА ПРОТИГРИБКОВУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) а200600819
(22) 30.01.2006
(24) 25.07.2007
(46) 25.07.2007, Бюл. №11, 2007р.
(72) Ісаєв Сергій Григорович, Кобзар Наталія Петрівна, Чикіна Олена Леонідівна, Жегунова Галина Петрівна, Бевз Наталія Юріївна
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
(56) Вісник фармації, №2, 1997, с.55-58
UA 57493, А, 15.06.2003
SU 79920, А, 09.07.1979
UA 56772, А, 15.05.2003
RU 2247717, C2, 15.05.2003

2



Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу 5-бром-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти, яка проявляє анальгетичну, протизапальну, діуретичну та протигрибкову активність.

Лікарські засоби з переважно анальгетичною або протизапальною або протигрибковою або діуретичною дією знайшли широке застосування в медичній практиці, особливо при лікуванні інфекційних захворювань. Але слід зазначити, що найчастіше запальні та інфекційні хвороби доповнюють одна одну або ускладнені побічними негативними процесами, такими як набряк та больовий синдром. Тому розробка нових лікарських засобів з багатоспрямованою дією та з мінімальними побічними ефектами є актуальною проблемою сучасної медицини.

Відомі лікарські засоби синтетичного походження, що є аналогами заявленої речовини за окремими видами фармакологічної активності: засоби з протизапальною та анальгетичною дією - диклофенак натрію і анальгін, засіб з діуретичною дією - гіпотіазид, засіб з протигрибковою дією - фурацилін [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: ООО. Новая Волна, 2002. - Т.1. - С. 159, 170, 477, Т.2. - С. 300].

Основним недоліком зазначених препаратів є серйозні побічні ефекти такі як, головний біль, атонія кишечника, ерозивновиразкові ураження і кровотеча у травному тракті (диклофенак натрію), пригнічення кровотворення при тривалому вживанні (анальгін), гіпокаліємія та гіпохлоремія (гіпотіазид), зниження апетиту, нудота, запаморочення, алергія (фурацилін).

Аналогом за хімічною структурою заявленої сполуки є 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл)антранілова кислота, що виявляє протизапальну та анальгетичну активність [Деклараційний патент на винахід №65875А, Україна, МПК7 C07 C 229/58, А 61 К 31/195. Заявл. 17.06.2003. Опубл. 15.04.2004; бюл. №4].

Недоліком зазначеної сполуки є відносно вузький спектр фармакологічної активності (протизапальна та анальгетична), а також багатостадійний синтез, що впливатиме на трудомісткість та собівартість її одержання.

В основу винаходу поставлене завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу анальгетичну, протизапальну, діуретичну та протигрибкову активність при низькій токсичності і може бути використана як діюча речовина у складі (фармацевтичних препаратів різних лікарських

(13) **C2**

(11) **79903**

(19) **UA**

форм: розчинів, таблеток, капсул, м'яких лікарських засобів тощо.

Заявлена речовина утворена взаємодією 2-аміно-5-бромбензойної кислоти з 5-бром-2-хлорбензойною кислотою в присутності безводного карбонату калію та оксиду міді при нагріванні до 180-220°C без розчинника.

Одержана 5-бром-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілова кислота - порошок зеленого кольору, погано розчинний у воді, гексані, добре розчинний в етанолі, діоксані, ДМСО, ДМФА. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії, а індивідуальність - методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту.

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Суміш 2,16г (0,01 моль) 2-аміно-5-бромбензойної кислоти, 2,35г (0,01 моль) 5-бром-2-хлорбензойної кислоти, 2,76г (0,02 моль) безводного карбонату калію, 0,04г (0,0005 моль) оксиду міді нагрівають при температурі 200°C протягом 2 годин без розчинника. Після охолодження додають 15мл 50% водного етанолу із активованим вугіллям, кип'ятять 15 хвилин, фільтрують крізь складчастий фільтр і підкислюють хлористоводневою кислотою до pH=3. Осад відфільтровують, сушать.

Вихід 3,73г (90%), Т. плавлення 262-264°C.

$C_{14}H_9Br_2NO_4$, М.м. 415,03

Вирахувано: С, % 40,51; Н, % 2,19; N, % 3,37; Br, % 38,51

Знайдено: С, % 40,58; Н, % 2,31; N, % 3,34, Br, % 38,46

ІЧ-спектр у KBr, cm^{-1} : 3318, 1686, 1606, 1574, 1240, 750.

$R_f=0,60$ (ацетон-гексан 1:1);

$R_f=0,50$ (ацетон-діоксан 1:1)

Приклад 2. Вивчення анальгетичної активності заявленої сполуки (I) у порівнянні з анальгіном та зі сполукою за прототипом (II) проводили на моделях «гарячої пластинки» на білих щурах [Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // За редакцією: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С.314.]. Критеріями оцінки активності прийнято: DE_{50} (доза середня ефективна - кількість речовини, яка викликає певний ефект у 50% стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження); DL_{50} (доза середня смертельна); терапевтичний індекс ($TI=DL_{50}/DE_{50}$) - відношення середньої смертельної дози до середньої ефективної дози речовин; терапевтичний індекс за анальгіном - відношення терапевтичного індексу заявленої сполуки (I), речовини за прототипом (II) до терапевтичного індексу анальгіну.

Результати дослідів наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Анальгетична активність та токсичність 5-бром-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти (I), прототипу (II) у порівнянні з анальгіном

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг (внутрішньошлунково)	$TI=DL_{50}/DE_{50}$	TI за анальгіном
I	8,0	4200	525	24,08
II	14,1	>2700	191,49	8,78
Анальгін	55,0	1197	21,76	1

За даними таблиці 1, сполука (I), що заявляється, за широтою терапевтичної дії перевищує анальгін у 24,08 рази, а сполуку за прототипом (II) - у 2,74 рази при меншій токсичності.

Приклад 3. Вивчення протизапальної активності заявленої сполуки (I) проводили на моделі карagenінового набряку [Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // За редакцією: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С.293-294.] у білих лабора-

торних мишей вагою 18-22 г у порівнянні з диклофенаком натрію та зі сполукою за прототипом (II). Критеріями оцінки були обрані: DE_{50} (доза середня ефективна); DL_{50} (доза середня смертельна), терапевтичний індекс ($TI=DL_{50}/DE_{50}$); терапевтичний індекс за диклофенаком натрію - відношення терапевтичного індексу заявленої сполуки (I), речовини за прототипом (II) до терапевтичного індексу диклофенаку натрію. Результати дослідження наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Протизапальна активність та токсичність 5-бром-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та препарату порівняння диклофенаку натрію

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг (внутрішньошлунково)	$TI=DL_{50}/DE_{50}$	TI за диклофенаком натрію
I	8,5	4200	494,12	10,98
II	10,4	2700	259,6	5,77
Диклофенак натрію	8,0	360	45,0	1

Як видно з табл. 2, сполука (I) має виражену протизапальну активність, за широтою терапевтичного ефекту перевищує диклофенак натрію у 10,98 рази, а сполуку за прототипом (II) у 1,9 рази при меншій токсичності.

Приклад 4. Вивчення діуретичної активності заявленої сполуки (I) проводили за методом Е.Б.Берхіна [Берхин Е.Б. Методы изучения новых химических соединений на функцию почек. // Хим.-

фарм. журн., 1977. - Т.11. - №5. - С. 3-11.] на білих щурах лінії Вістар 120-160 грам у порівнянні з гіпотіазидом. Сполуку (I) та гіпотіазид вводили у дозі 50мг/кг. Сечу збирали протягом 4 годин. Рівень активності вивчених сполук визначали в відсотках до контролю. Результати вивчення діуретичної активності заявленої сполуки (I) та гіпотіазиду наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Діуретична активність та токсичність 5-бром-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти (I) та гіпотіазиду

Сполука	Рівень активності, в % до контролю	DL ₅₀ , мг/кг (внутрішньошлунково)
I	330	4200
Гіпотіазид	212	320

Як видно з даних таблиці 3 заявлена сполука (I) за діуретичним ефектом перевищує гіпотіазид у 1,57 рази при меншій токсичності. Сполука за прототипом (II) діуретичної активності не проявляє.

Приклад 5 Визначення протигрибкової активності заявленої сполуки проводили за методикою М.О. Бригера по відношенню до *Candida albicans*. Для вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (рН=6,5-6,7). Навантаження скла-

дало 500-600 репродуктивних тілець штаму *Candida albicans* в 1мл середовища. Протигрибкову дію оцінювали за мінімальною мікостатичною концентрацією (ММК), мкг/мл.

Результати вивчення протигрибкової активності та токсичності 5-бром-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти (I) і фурациліну наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Протигрибкова активність та токсичність 5-бром-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти (I) у порівнянні з фурациліном

Сполука	ММК (мкг/мл)	DL ₅₀ (внутрішньочеревно) мг/кг
I	40	>3000
Фурацилін	64	82,5

За даними таблиці 4, сполука (I) за протигрибковою активністю перевищує фурацилін у 1,6 рази і має достатньо виражену протигрибкову активність у відношенні *Candida albicans*. Крім того, сполука (I) у 36,4 рази менш токсична, ніж препарат порівняння.

За результатами досліджень встановлено, що заявлена сполука - 5-бром-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілова кислота має широкий спектр фармакологічної дії, проявляючи виражену анальгетичну, протизапальну, діуретичну та протигрибкову активності при токсичності суттєво нижчій, ніж у препаратів порівняння.

Заявлена сполука може знайти застосування у терапевтичній практиці для лікування патологічних станів, що супроводжуються больовим синдромом, набряком, затримкою сечі в організмі, мікозних захворюваннях.

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