



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61313 (13) A

(51) 7 C07C237/00, A61K31/165

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) ПОХІДНІ ОРТО-ГАЛОГЕНБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ, ЯКІ ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ, ЖОВЧОПІННУ, АНТИОКСИДАНТНУ ТА ФУНГІСТАТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) 20021210741

(22) 28 12 2002

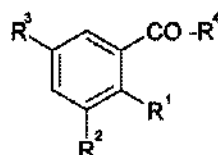
(24) 17 11 2003

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р

(72) Бризицький Олександр Аркадійович, Ісаєв Сергій Григорович, Древалі Євген Миколайович, Свечникова Олена Миколаївна, Дроговоз Светлана Мефодіївна, Шевельова Наталія Юхимівна, Тіманюк Володимир Олександрович, Алексєєва Любов Михайлівна, Єрьоміна Зінаїда Григорівна, Ханін Вадим Андрійович

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

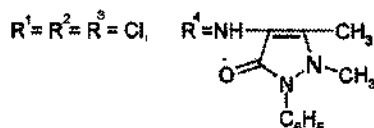
(57) Похідні орто-галогенбензойної кислоти за формулою



де

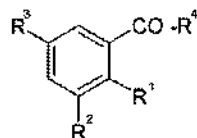
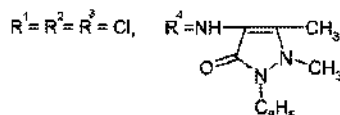
 $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{SO}_2\text{NHC}_3\text{H}_7\text{-iso}$, $R^3 = \text{NO}_2$, $R^4 = \text{OH}$

або



які проявляють протизапальну, анальгетичну, жовчопічну, антиоксидантну та фунгістатичну активність

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

де $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{SO}_2\text{NHC}_3\text{H}_7\text{-iso}$, $R^3 = \text{NO}_2$, $R^4 = \text{OH}$ або

які проявляють протизапальну, анальгетичну, жовчопічну, антиоксидантну та фунгістатичну активність

Пошук нових лікарських засобів з комплексною фармакологічною дією є актуальною проблемою сучасної медицини. В якості препаратів порівняння

за хімічною структурою та фармакологічною дією вибрані вольтарен, анальгін, оксафенамід, α -токоферолу ацетат, гризеофульвін (Машковский М.Д. Лекарственные средства - М Медицина, 1997 - Т.1 - С. 161, 484, 512, Т.2 - С. 95, 381)

За прототип обрано - 3',4'-диметиланлід-2-хлор-3-нітробензойної кислоти (Патент № 48039, Україна, МКИ С 07 С 237/00, А 61 К 31/165 Заявл. 26 09 88 Опубл. 15 08 02, Бюл. № 8)

Головним недоліком препаратів порівняння є виражена побічна дія вольтарену - ерозійно-виразкові ураження, кровотеча у травневому тракті, анальгін - пригнічення кровотворення при тривалому вживанні, оксафенамід - прояв проносного ефекту, протипоказання при виражених дистрофічних процесах у печінці, гризеофульвіну - диспептичні явища, головний біль, нудота, запаморочення, явища дезорієнтації, кропивниця

Запропоновані сполуки перевищують за жовчопічною та антиоксидантною дією препарати порівняння оксафенамід та α -токоферолу ацетат та прототип. Додатково заявлені сполуки прояв-

(13) A

(11) 61313

(19) UA

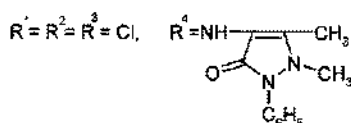
ляють протизапальну, анальгетичну та фунгістатичну активність, причому мають низьку токсичність

В основу винаходу поставлене завдання по створенню нових хімічних сполук, що проявляють високу протизапальну, анальгетичну, жовчогінну, антиоксидантну та фунгістатичну активність. Речовини, які заявляються, утворені взаємодією 2-бром-5-нітро-3-сульфохлориду бензойної кислоти з ізопропиламіном та хлорангідриду 2,3,5-трихлорбензойної кислоти з 4-аміноантипирином.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу нових сполук похідних о-галогенбензойних кислот, загальної формули (I). Одержано варіанти сполук загальної формули (I).

№ 1 де: $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{SO}_2\text{NHC}_3\text{H}_7$, $R^3 = \text{NO}_2$, $R^4 = \text{OH}$

№ 2 де:



Отримані сполуки - кристалічні порошки, погано розчинні у воді, добре розчинні у етанолі, діоксані, ДМСО, ДМФА. Структура сполук № 1 та № 2 підтверджено за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектрального аналізу, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Винахід ілюструється наступним прикладом.

Приклад 1. До розчину 1,18 г (0,02 моль) ізопропиламіну у 10 мл води під час помішування та охолодження додають 3,45 г (0,01 моль) 2-бром-5-нітро-3-сульфохлориду бензойної кислоти. Розчин витримують 1 годину при кімнатній температурі. Потім підкислюють HCl (1:1). Осад відфільтровують, промивають водою, сушать, кристалізують. Одержують сполуку № 1 (2-бром-5-нітро-3-ізосульфамінобензойна кислота).

Вихід 2,71 г (74 %), $T_{\text{топл}}$ 172-174°C, М м 367,180

Бруто-формула $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}$

Розраховано С, % 32,71, N, % 7,63, S, % 8,73

Знайдено С, % 32,70, N, % 7,71, S, % 8,70

ІЧ-спектр у KBr , cm^{-1} 3218 ($\sqrt{\text{NH}}$), 2990 ($\sqrt{\text{OH}}$), 1722, 1692 ($\sqrt{\text{C=O}}$),

1600 ($\sqrt{\text{C}^{\infty}\text{C}}$), 1530 ($\sqrt{\text{as}_{\text{NO}_2}}$), 1350 ($\sqrt{\text{s}_{\text{NO}_2}}$),

1310 ($\sqrt{\text{as}_{\text{SO}_2}}$), 1142 ($\sqrt{\text{s}_{\text{SO}_2}}$), 800 ($\sqrt{\text{C-Br}}$)

R_f 0,52 (етанол-хлороформ-оцтова кислота 9:1:10),

R_f 0,28 (етанол-хлороформ-гексан-етилацетат 2:1:3:1)

Приклад 2. Кип'ятять 20-25 хвилин без розчинника суміш 2,25 г (0,01 моль) 2,3,5-трихлорбензойної кислоти та 1,77 г (0,025 моль) тіонілхлориду. Надлишок тіонілхлориду відганяють, а потім реакційну масу змішують з 2,03 (0,01 моль) аміноантипирином. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують. Одержують сполуку № 2 (4-N-антипириламід 2,3,5-трихлорбензойної кислоти).

Вихід 3,23 г (79 %), $T_{\text{топл}}$ 206-209°C М м 410,688

Бруто-формула $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$

Розраховано С, % 52,64, N, % 10,23, H, % 3,44

Знайдено С, % 52,70, N, % 10,25, H, % 3,46

ІЧ-спектр у KBr , cm^{-1} 3120 ($\sqrt{\text{NH}}$), 1675 ($\sqrt{\text{C=O}}$), 1590 ($\sqrt{\text{C}^{\infty}\text{C}}$), 1580 ($\sqrt{\text{NH}}$),

683 ($\sqrt{\text{C-Cl}}$)

Приклад 3. Визначення протизапальної активності проводилося на моделі карагіненового набряку у мишей. В якості критеріїв оцінки вибрані середня терапевтична доза (DE_{50} , мг/кг), середня летальна доза (DL_{50} , мг/кг) та терапевтичний індекс TI.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 2-бром-5-нітро-3-ізосульфамінобензойної кислоти (№ 1), 4-N-антипириламід 2,3,5-трихлорбензойної кислоти (№ 2), прототипу та вольтарену описані у таблиці № 1.

Таблиця № 1

Протизапальна активність та токсичність сполук № 1, № 2, прототипу та вольтарену

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	$\text{TI} = \text{DL}_{50} / \text{DE}_{50}$	Відносний TI по вольтарену
№ 1	7,9	4000	506,33	11,25
№ 2	26,8	6000	223,88	5,20
Прототип	не проявляє	-	-	-
Вольтарен	8,0	360	45,0	1

Як видно за даними таблиці № 1, сполуки № 1 та № 2 проявляють виражену протизапальну дію і за широтою терапевтичного ефекту вони перевищують вольтарен у 5,20-11,25 рази. Прототип протизапальної активності не проявляє.

Приклад 4. Визначення анальгетичної дії сполук № 1 та № 2 проводилося на моделі "гарячої пластинки" на білих мишах масою 18-22 г (Гацура В.В. Методи передових фармацевтичних ис-

следований биологически активных веществ - М Медицина - 1971, 123 с.)

Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності 2-бром-5-нітро-3-ізосульфамінобензойної кислоти (№ 1), 4-N-антипириламід 2,3,5-трихлорбензойної кислоти (№ 2), прототипу та анальгину описані у таблиці № 2.

Анальгетична активність та токсичність сполук № 1, № 2, прототипу та вольтарену

Сполука	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	TI = DL ₅₀ / DE ₅₀	Відносний TI по анальгину
№ 1	12,7	4000	314,90	14,47
№2	21,4	6000	280,37	12,84
Прототип	не проявляє	-	-	-
Анальгін	55,0	1197	21,8	1

Як видно за даними таблиці № 2, сполуки № 1 та № 2 за анальгетичною дією перевищують анальгін у 12,86-14,47 разів. Прототип анальгетичну активність не проявляє.

Приклад 5. Вивчення жовчогінної дії сполук № 1, № 2 та прототипу здійснювали на білих щурах масою 140-180 г за методом Скакун Н.М., Олійник

А.Н. (Фармакологія та токсикологія - 1967 № 3 - С. 334-337). Результати вивчення жовчогінної активності 2-бром-5-нітро-3-ізосульфаміно-бензойної кислоти (№ 1), 4-N-антипириламід 2,3,5-трихлорбензойної кислоти (№ 2), прототипу та оксафенаміду приведені у таблиці № 3.

Таблиця № 3

Жовчогінна активність та токсичність сполук № 1, № 2, прототипу та оксафенаміду

Сполука	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	TI = DL ₅₀ / DE ₅₀	Відносний TI по оксафенаміду
№1	10,4	>4000	384,60	14,85
№2	15,1	>6000	397,35	15,34
Прототип	95,0	12020	126,5	4,88
Оксафенамід	154,35	4000	25,9	1

Як видно за даними таблиці № 3, сполуки № 1 та № 2 за жовчогінною дією перевищують оксафенамід у 14,85-15,34 рази, а прототип у 3,04-3,14 рази.

Приклад 6. Антиоксидантний ефект досліджуваних сполук № 1, № 2, прототипу та α -токоферолу ацетату оцінювали за рівнем концентрації кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів-малонового діальдегіду (МДА) у гомогенатах

печінки. Концентрацію МДА визначали за методом (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича - М., 1977 - С. 44-46). Дослідження проводили на щурах-самцях. Результати антиоксидантної дії сполук 2-бром-5-нітро-3-ізосульфаміно-бензойної кислоти (№1), 4-N-антипириламід 2,3,5-трихлорбензойної кислоти (№ 2), прототипу та α -токоферолу ацетату приведені у таблиці № 4.

Таблиця № 4

Антиоксидантна активність сполук № 1, № 2, прототипу та α -токоферолу ацетат

Сполука	Активність у дозі 50 мг/кг	DL ₅₀ (внутрішньо-шлунково), мг/кг
№ 1	92,0	>4000
№2	74,16	>6000
Прототип	63,14	12020
α -токоферолу ацетат	52,2	-

Як видно за даними таблиці № 4, сполуки № 1 та № 2 мають виражену антиоксидантну активність і перевищують по дії референт-препарат (α -токоферолу ацетат) на 21,96 % (сполука № 2) і на 39,8 % (сполука № 1), а прототип - на 11,02 % (сполука № 2) і на 28,86 % (сполука № 1).

Приклад 7. Фунгістатичну активність сполук № 1 та № 2 вивчено на рідкому живильному середовищі Сабуро методом серійних розведень по від-

ношенню до штамів *Candida albicans* та *Trichophyton girseum*. Результати вивчення протигрибкової дії сполук 2-бром-5-нітро-3-ізосульфамінобензойної кислоти (№ 1), 4-N-антипириламід 2,3,5-трихлор-бензойної кислоти (№ 2), прототипу та гризеофульвіну описані у таблиці № 5.

Фунгістатична активність сполук № 1, № 2, прототипу та гризеофульвину

Сполука	Candida albicans, мкг/мл	Trichophyton gipseum, мкг/мл
№1	31,2	31,2
№2	31,2	31,2
Прототип	не проявляє	не проявляє
Гризеофульвін	-	400

Як видно за даними таблиці № 5, сполуки № 1 та № 2 за фунгістатичною активністю перевищують гризеофульвін у 6,4-12,8 разів. Прототип такої дії не проявляє.

Таким чином, заявлені 2-бром-5-нітро-3-іzosульфамінобензойна кислота (№ 1) та 4-N-антипириламід 2,3,5-трихлорбензойної кислоти (№ 2) проявляють комплексну біологічну дію при низь-

кій токсичності і можуть бути застосовані у медичній практиці при лікуванні протизапальних процесів та грибкових інфекцій, хвороб жовчного міхура, внаслідок яких виділення та відтік жовчі затримуються, а також захворювань різної етіології, які супроводжуються больовими синдромами середньої сили.