



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77354 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/225 (2006.01)

C07C 231/00

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 7/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) D-(+)-ГЛЮКОЗАМОНІЄВА СІЛЬ 4'-БРОМАНІЛІДУ 4,6-ДИХЛОР-2-КАРБОКСИСУКЦИНАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКА ПРОЯВЛЯЄ НЕЙРОЛЕПТИЧНУ, АНТИГІПОКСИЧНУ, ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ, ДІУРЕТИЧНУ, ФУНГІСТАТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) а200505160

(22) 30.05.2005

(24) 15.11.2006

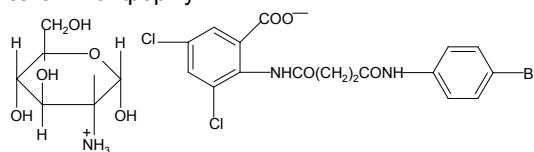
(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Зупанець Ігор Альбертович, Ісаєв Сергій Григорович, Брунь Лідія Володимирівна, Шевельова Наталія Юхимовна, Ткач Андрій Олександрович, Березнякова Наталя Леонідівна, Алексєєва Тетяна Вікторівна, Шебеко Сергій Константинович

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) UA 69685, А, 15.09.2004

(57) D-(+)-глюкозамонієва сіль 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти загальної формули



яка проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну, фунгістатичну активність.

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

Нейролептичні (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 та діуретичною

дією гіпотіазид, засоби з протизапальною та анальгетичною дією ди-клофенак натрію, анальгін та фурацилін [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 2000. Т.1. - С.155, 477, 170, 15; Т.2. - С.300, 301].

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 (гіпотіазид), ерозійно-виразкові ураження і кровотеча у травному тракті (диклофенак натрію), пригнічення кровотворення при тривалому вживанні (анальгін), гіпохлоремія (гіпотіазид) тощо. Фурацилін - при зовнішньому використанні можливі дерматити. При застосуванні всередину можливо зниження апетиту, блювота, нудота, запаморочення голови, алергійний висип.

Найближчим за хімічною структурою до заявленої сполуки є 2'-хлоранілід-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинанілової кислоти [Пат. України №69685 А - по заявці №2003140291; Заяв.: 14.11.03. Опубл.: 15.09.04, Бюл. №9], який

(13) C2

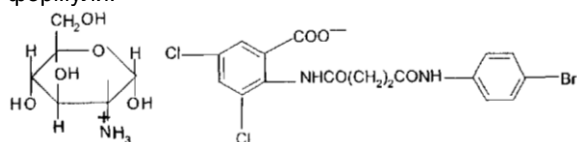
(11) 77354

(19) UA

проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність. Представлений винахід, на відміну від останнього, має до того ж фунгістатичну активність.

В основу винаходу постановлене завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, анальгетичну, фунгістатичну 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 D-(+)-глюкозамонієвої солі 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти, загальної формули:



Сполука проявляє нейролептичну, антигіпоксичну, протизапальну, альгетичну, діуретичну та фунгістатичну активність.

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією еквімолекулярних кількостей спиртових розчинів 4'-броманіліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти та глюкозаміну.

D-(+)-глюкозамонієва сіль 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбокси-сукцинілової 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 розчину 4,37г (0,01моль) 4'-броманіліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти в 20мл етанолу додають еквімолярну кількість глюкозаміну, одержаного взаємодією 2,15г (0,01моль) глюкозаміну гідрохлориду з 0,23г (0,01моль)металічного натрію в 10мл метанолу. Сіль повільно кристалізується при температурі 0-10°C. Осад, відфільтровують, промивають ефіром, сушать. Вихід 5,75(90%). Т.пл.137-140°C.

$C_{23}H_{26}BrCl_2N_3O_9$  M.M=639,286

Знайдено: С, %43,25, N, %6,55, Н, %4,20

Вираховано: С, %43,26, N, %6,57, Н, %4,10

ІЧ - спектр у KBr,  $cm^{-1}$ : 3370 ( $\nu_{NH}$ ), 2935 ( $\nu_{NH_2}$ ), 1703 ( $\nu_{C=O}$ ), 1570 ( $\nu_{NH}$ ), 1680, 1400( $\nu_{COO^-}$ ), 1423( $\nu_{CH_2}$ ),790( $\nu_{C-Cl}$ ).

Значення  $R_n=0,50$  у системі етанол-гексан-хлороформ (1:4:25).

$R_{12}=0,30$  у системі ацетон - гексан (1:3).

#### Приклад 2

Вивчення нейролептичної активності заявленої сполуки, сполуки за прототипом та аміназину проводили на щурах лінії Вістар масою 160-180г на моделі наркотичного сну. Першій групі

тварин вводили D-(+)-глюкозамонієву сіль 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти (I) у дозі 5мг/кг. Щурам другої групи вводили сполуку за прототипом (II) у дозі 5мг/кг, а третій групі - аміназин у аналогічній дозі. Щурам контрольної групи внутрішньочеревно вводили етамінал-натрію в дозі 30мг/кг. Тривалість наркотичного сну цієї групи приймали за 100%.

Критеріями оцінки були обрані: тривалість наркотичного сну та токсичність -  $DL_{50}$  (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), сполуки за прототипом (II), та аміназину наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення нейролептичної активності та токсичності D-(+)-глюкозамонієвої солі 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та аміназину у щурів

Сполука	Доза, мг/кг	Довготривалість наркотичного сну, %	$DL_{50}$ , мг/кг
I	5,0	220,6	>3500
II (прототип)	5,0	215,6	3000
Аміназін	5,0	140,6	51,0

Дані таблиці 1, свідчать, що сполука I за нейролептичною дією перевищує активність аміназину на 80% та прототипу, а сполуку за прототипом на 75%. Заявлена сполука (I) у 58,82 рази менш токсична ніж сполука за прототипом (II) та у 68,63 рази ніж аміназин.

#### Приклад 3

Антигіпоксичну активність D-(+)-глюкозамонієвої солі 4'-броманіліду-4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та гіпотіазиду 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  $DL_{50}$ .

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 D-(+)-глюкозамонієвої солі 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та гіпотіазиду у щурів

Сполука	Доза, мг/кг	Довготривалість життя тварин, %	$DL_{50}$ , мг/кг
I	5,0	370,6	>3500
II (прототип)	5,0	352,1	3000
Оксибутірат натрію	7,4	144,2	74,0

За антигіпоксичною дією сполука (I) є більшою активною ніж сполука за прототипом (II) та гіпотіазид, тому що проявляє активність у дозі меншій в 1,48 рази ніж рефренес-препарат (гіпотіазид). За антигіпоксичним ефектом сполука I

перевищує дію гіпотіазиду в 2,57 рази, а сполука за прототипом (II) у 2,44 рази при меншій токсичності.

#### Приклад 4

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

Критеріями оцінки були обрані:  $DE_{50}$  (доза середня ефективна) - кількість речовини, яка викликає певний ефект у 50% стандартної групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження;  $DL_{50}$ , 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.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності D-(+)-глюкозамонієвої солі 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та диклофенаку натрію наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Протизапальна активність та токсичність D-(+)-глюкозамонієвої солі 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та диклофенаку натрію

Сполука	$DE_{50}$ , мг/кг	$DL_{50}$ , мг/кг	$TI = DL_{50}/DE_{50}$	Відносний TI по диклофенаку натрію
I	11,8	>3500	296,6	6,53
II (прототип)	10,4	3000	288,5	6,36
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 сполуку за прототипом, а також класичний НПЗЗ (диклофенак натрію) у 6,53 рази.

#### Приклад 5

Вивчення анальгетичної активності сполуки I, сполуку за прототипом II та анальгину проводили на моделі «гарячої пластинки» на білих щурах вагою 180-220г.

Як і у попередньому прикладі, за критерії оцінки активності прийняті  $DE_{50}$ ;  $DL_{50}$ , терапевтичний індекс; терапевтичний індекс за анальгіном - відношення терапевтичного індексу речовини, що вивчається до терапевтичного індексу анальгину.

Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності (I) D-(+)-глюкозамонієвої солі 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), прототипу (II) та анальгину наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Анальгетична активність та токсичність D-(+)-глюкозамонієвої солі 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та анальгину

Сполука	$DE_{50}$ , мг/кг	$DL_{50}$ , мг/кг	$TI = DL_{50}/DE_{50}$	Відносний TI по анальгіну
I	9,3	>3500	376,34	17,30

II (прототип)	12,4	3000	241,93	11,20
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 17,30 рази, а прототип в 1,56 рази.

#### Приклад 6

Вивчення діуретичної активності заявленої сполуки проводилось за методом Е.Б.Берхіна на білих щурах лінії Вістар 120-160г. Кожна дослідна група складалась із 7 тварин. Як препарати порівняння використовували сполуку за прототипом (II) та гіпотіазид. Сполуку I, гіпотіазид та сполуку за прототипом (II) 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 D-(+)-глюкозамонієвої солі 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та гіпотіазиду

Сполука	Доза, мг/кг	Активність, %	$DL_{50}$ , мг/кг
I	50,0	365,4	>3500
II (прототип)	50,0	352,1	3000
Гіпотіазид	50,0	212,0	74,0

Як видно за даними таблиці 5 сполука (I) за діуретичним ефектом перевищує дію гіпотіазиду у 1,72 рази при меншій токсичності, а прототип у 1,66 рази.

#### Приклад 7

Фунгістатичну активність сполуки 1 та фурациліну вивчено у досліді in vitro на рідинному поживному середовищі Сабура (pH=6,5-6,2), навантаження 500000 репродуктивних тілець в 1мл) по відношенню Candida albicans та Trichophyton girseum. Результати дослідження представлені у таблиці 6.

За даними таблиці 6, сполука 1 за фунгістатичної активністю перевищує фурацилін по відношенню до шт. Candida albicans та Trichophyton girseum у 1,4-2 рази. Прототип даної дії не проявляє.

Заявлена сполука перевищує за нейрореплетичною дією аміназин, антигіпоксичною гіпотіазид та сполуку за прототипом (II).

Таблиця 6

Фунгістатична активність D-(+)-глюкозамонієвої солі 4'-броманіліду 4,6-дихлор-2-карбоксисукцинілової кислоти (I), прототипу (II) та фурациліну

Сполука	МПК(мкг/мл)		
	Candida albicans	Trichophyton girseum	$DL_{50}$ , мг/кг
I	31,2	31,2	>3500
II (прототип)	Не проявляє	Не проявляє	3000
Фурацилін	45	62,5	

Сполука проявляє також протизапальну, анальгетичну дію, яка перевищує анальгін, має діуретичну дію і є суттєво менш токсичною, ніж зазначені відомі засоби. Сполука I проявляє фунгістатичну дію по відношенню до Candida

albicans та Trichophyton gypseum.

Таким чином, заявлено сполуку і високою нейролептичною, антигі-поксичною, протизапальною, анальгетичною, діуретичною та фунгістатичною 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, для мало вираженого анальгетичного ефекту в непорожнинних малотравматичних операціях зі збереженням спонтанного дихання, для вступного 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 аналітичної дії дає можливість використовувати заявлену речовину при лікуванні нейродерматозів, а також гіпертермії, що стійка до антипіретиків. Присутність діуретичного ефекту дозволяє позбавитись можливої затримки сечі у сечовому міхурі.

Для синтезу заявленої сполуки використовуються доступні реактиви, дозволені у фармацевтичній практиці, нешкідливі для довкілля. Речовина проста у технологічних дослідженнях, відтворенні у промислових умовах, стійка, що збільшує термін її зберігання, а також має широку фармакологічну активність. Перелічені фактори дозволяють рекомендувати субстанцію для розробки високоефективних лікарських засобів.