



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90708** (13) **U**

(51) МПК (2014.01)

**C07C 229/00****C07D 219/10** (2006.01)**A61K 31/435** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21) Номер заявки: **u 2013 14674**(22) Дата подання заявки: **16.12.2013**(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.06.2014**(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.06.2014, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):

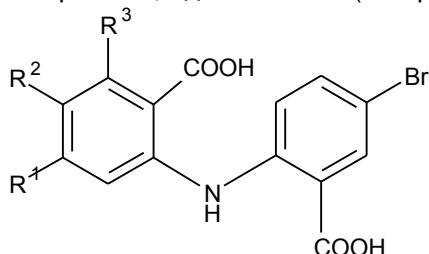
**Ісаєв Сергій Григорович (UA),  
Девяткіна Анна Олександрівна (UA),  
Єрьоміна Ганна Олександрівна (UA),  
Бризицький Олексій Аркадійович (UA),  
Сирова Ольга Валеріївна (UA),  
Жегунова Галина Петрівна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)****(54) 6-НІТРО- ТА 4,5-ДИМЕТОКСИ-N-(2'-КАРБОКСИ-4'-БРОМФЕНІЛ)АНТРАНІЛОВІ КИСЛОТИ, ЯКІ  
ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛГЕТИЧНУ, ДІУРЕТИЧНУ ТА ПРОТИГРИБКОВУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

6-нітро- та 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілові кислоти загальної формули:

де:  $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = NO_2$  (1);  $R^1 = R^2 = OCH_3$ ,  $R^3 = H$  (2),

які проявляють протизапальну, аналгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

**UA 90708 U**

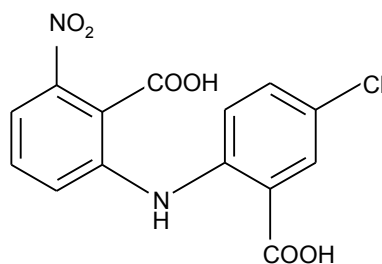


Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до індивідуальних хімічних сполук, а саме до синтезу 6-нітро- та 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4-бромфеніл)антранілових кислот, які проявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Пошук нових засобів з широким спектром фармакологічної дії є актуальною проблемою сучасної медицини. Відомий цілий ряд лікарських засобів синтетичного походження, кожен з яких має свою домінуючу дію: фурацилін (протигрибкова дія), натрію диклофенак (протизапальна дія), анальгін (анальгетична дія), гіпотіазид (діуретична дія) [1].

До недоліків зазначених засобів можна віднести, зокрема, наявність у тій чи іншій мірі негативної побічної дії. У комплексному лікуванні виникає необхідність призначення хворому одночасно декількох лікарських засобів з моноспрямованою фармацевтичною дією, внаслідок чого загальна побічна дія підсилюється.

За прототип вибрано 6-нітро-N-(2'-карбокси-4'-хлорфеніл)антранілову кислоту загальної формули:

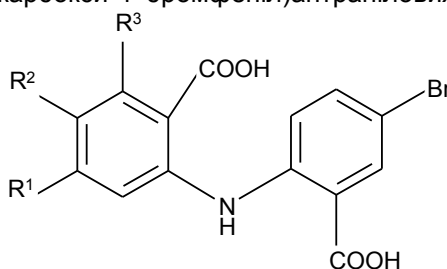


що виявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність [2].

Сполука за прототипом має широкий спектр дії, проте ступінь фармакологічної активності та спектр дії може бути реально підвищений та розширений.

В основу корисної моделі поставлена задача по створенню нових хімічних сполук, що проявляють високу протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нових індивідуальних хімічних сполук - 6-нітро- та 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілових кислот загальної формули:



де:  $R^1=R^2=H$ ,  $R^3=NO_2$  (1);  $R^1=R^2=OCH_3$ ,  $R^3=H$  (2),

які проявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Речовини, які заявляються, утворені взаємодією 5-нітро-2-хлорбензойної або 4,5-диметокси-2-хлорбензойної кислот та 5-бромантранілової кислот у присутності калію карбонату та міді оксиду при нагріванні реакційної суміші до 180-200 °C без розчинників.

Кінцеві продукти 6-нітро- та 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4'-бром-феніл)антранілові кислоти - кристалічні речовини, погано розчинні у воді, гексані, добре розчинні в етанолі, діоксані, диметилсульфоксиді (ДМСО), ДМФА. Будова сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Корисна модель ілюструється наступним прикладом:

Приклад 1.

2,01 г (0,01 моль) 6-нітро-2-хлорбензойної кислоти, 2,16 г (0,01 моль) 2-аміно-5-бромбензойної кислоти, 2,76 г (0,02 моль) безводного калію карбонату, 0,01 г (0,0005 моль) міді оксиду нагрівають при температурі 180-200 °C протягом 2 годин. Після охолодження реакційної маси додають 15 мл 50 % водного етанолу із активованим вугіллям, кип'ятять 15 хвилин та швидко відфільтровують крізь складчастий фільтр. Фільтрат підкислюють HCl (1:1) до pH 3.

Осад, що випав відфільтровують, промивають водою та сушать.

Вихід 3,28 г (94 %),  $T_{пл}$  231-233 °C, М.м. 349,140.

Бруто-формула  $C_{14}H_9BrN_2O_4$ .

Розраховано: С, % 48,16; N, % 8,02; H, % 2,60.

Знайдено: С, % 48,10; N, % 8,15; H, % 2,55.

ІЧ-спектр у KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 3310, 2958, 2860, 1600, 1588, 1535, 1330, 680.

$R_f$ : 0,55 в системі етанол-гексан (1:2,5).

Приклад 2.

2,17 г (0,01 моль) 4,5-диметокси-2-хлорбензойної кислоти, 2,16 г (0,01 моль) 2-аміно-5-бромбензойної кислоти, 2,76 г (0,02 моль) безводного калію карбонату, 0,01 г (0,0005 моль) міді оксиду нагрівають при температурі 180-200 °C протягом 2 годин. Після охолодження реакційної маси додають 15 мл 50 % водного етанолу із активованим вугіллям, кип'ятять 15 хвилин та швидко відфільтровують крізь складчастий фільтр. Фільтрат підкислюють HCl (1:1) до pH 3. Осад, що випав відфільтровують, промивають водою та сушать.

Вихід 3,56 г (90 %),  $T_{\text{пл.}} > 300$  °C, М.м. 396,198.

Бруто-формула  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_6$ .

Розрахованої, % 48,51; N, % 3,54; H, % 3,56.

Знайдено: C, % 48,55; N, % 3,59; H, % 3,62.

ІЧ-спектр у KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 3356, 2941, 1667, 1613, 1582, 1213, 675.

$R_f$ : 0,40 в системі етанол-гексан (1:2,5).

Приклад 3.

Вивчення протизапальної активності заявлених сполук проводилося на моделі карагенінового набряку у дослідях на мишах [3]. Протизапальну активність оцінювали за рівнем ізоелективної дози ( $\text{DE}_{50}$ ), при якій фармакологічний ефект набуває 50 % випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої токсичності ( $\text{DL}_{50}$ ); терапевтичний індекс TI (показник відношення  $\text{DL}_{50}/\text{DE}_{50}$ ); відносний терапевтичний індекс.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 6-нітро-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти (сполука 1), 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти (сполука 2) у порівнянні з 6-нітро-N-(2'-карбокси-4'-хлорфеніл)антраніловою кислотою (прототип) та натрію диклофенаком наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення протизапальної активності та токсичності заявленої сполук 1 та 2 у порівнянні з прототипом та натрію диклофенаком

Сполука	$\text{DE}_{50}$ , мг/кг	$\text{DL}_{50}$ , мг/кг	Терапевтичний індекс	Відносний Т.І. по натрію диклофенаку
1	5,1	>6500	1274,50	28,32
2	5,25	>6000	1142,86	25,40
Прототип	7,0	>5000	714,29	15,87
Натрію диклофенак	8,0	360	45,0	1

За даними таблиці 1 сполука 1 та 2 має виражену протизапальну активність, за широтою терапевтичного ефекту перевищує натрію диклофенак у 25,40-28,32 рази, а прототип у 1,6-1,78 рази.

Приклад 4.

Вивчення анальгетичної активності 6-нітро-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти (сполука 1), 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти (сполука 2) проводилося за методом "оцтових корчів" у білих лабораторних щурів масою 150-180 г [4]. Корчі були викликані внутрішньочеревним введенням розчину 0,75 % оцтової кислоти у дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок кількості корчів проводили через 15 хвилин після введення розчину оцтової кислоти протягом 30 хвилин.

В якості критеріїв фармакологічної активності вибрано ізоелективну дозу ( $\text{DE}_{50}$ ), при якій анальгетичний ефект набуває 50 % випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої токсичності ( $\text{LD}_{50}$ ); терапевтичний індекс (TI); відносний терапевтичний індекс по препарату порівняння.

Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності сполук 1, 2 у порівнянні з прототипом та анальгіном наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Аналгетична активність та токсичність сполук 1 та 2 у порівнянні з прототипом та анальгіном

Сполука	DE <sub>50</sub> , мг/кг	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтичний індекс (ТІ)	Відносний ТІ по анальгіну
1	5,70	>6500	1140,35	52,40
2	5,80	>6000	1034,48	47,54
Прототип	7,0	> 5000	714,29	32,83
Анальгін	55,0	1197	21,76	1

Як видно за даними таблиці 2, сполуки 1 та 2 за широтою терапевтичної дії перевищують анальгін в 47,54-52,40 рази, а прототип в 1,45-1,60 рази.

5 Приклад 5.

Вивчення діуретичної активності проводили за методом Е.Б. Берхіна [5] на білих щурах лінії Вістар масою 120-160 г. Кожна серія складалася з 7 тварин. Кожну з досліджених сполук (заявлена сполука, сполука за прототипом, препарат порівняння гіпотіазид) вводили у дозі 50 мг/кг у водному розчині з розрахунку 3 мл води на 100 г ваги тварини. Тварини контрольної групи одержували лише воду. Сечу збирали кожну годину протягом 4 годин.

В якості критерію фармакологічної активності вибрано об'єм сечі досліджених тварин, розрахований у відсотках у порівнянні з контролем.

Результати вивчення діуретичної дії сполук 1 та 2, прототипу та гіпотіазиду наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Діуретична активність сполук 1 та 2 у порівнянні з прототипом та гіпотіазидом

Сполука	Діуретична активність, в % к контролю	DL <sub>50</sub> (внутрішньочеревно), мг/кг
1	480	>6500
2	475	>6000
Прототип	382	>5000
Гіпотіазид	212	320

Як видно за даними таблиці 3, сполуки 1 та 2 за діуретичною дією перевищують гіпотіазид у 2,24-2,26 рази, а прототип на 93-98 %. Заявлені сполуки 1 та 2 у 18,75-20,31 рази менш токсичними ніж гіпотіазид.

20 Приклад 6.

Визначення протигрибкової активності проводилось за відомою методикою [6]. Для вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (рН = 6,5-6,7). Навантаження складало 500-600 репродуктивних тілець штамів *Candida albicans* в 1 мл середовища. Протигрибкову дію оцінювали за мінімальною мікостатичною концентрацією (ММК), вираженою в мкг/мл.

Результати вивчення протигрибкової активності та токсичності 6-нітро-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти (сполука 1), 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти (сполука 2) у порівнянні прототипом та нітрофуралом наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Протигрибкова активність та токсичність сполук 1 та 2 у порівнянні з прототипом та нітрофуралом

Сполука	ММК (мкг/мл)	DL <sub>50</sub> (внутрішньочеревно), мг/кг
Сполука 1	10,50	>6500
Сполука 2	10,25	>6000
Прототип	20,0	>5000
Нітрофурал	64,0	82,5

За результатами дослідження сполуки 1 та 2 інгібують ріст *Candida albicans* у концентрації в 6,1-6,24 рази меншій ніж нітрофурал. Прототип проявляє протигрибкову дію у відношенні *Candida albicans* у концентрації 20 мкг/мл і є менш активною сполукою ніж сполуки 1 та 2. Крім того, сполуки 1 та 2 є менш токсичними ніж нітрофурал при внутрішньочеревному введенні.

Таким чином, заявлені сполуки перевищують прототип та препарат порівняння за широтою протигрибкової дії.

Таким чином, заявлені сполуки 6-нітро-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти (сполука 1) та 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілової кислоти (сполука 2) проявляють широкий спектр фармакологічної дії: протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову при низькій токсичності. За окремими видами активності вона перевищує дію препаратів порівняння натрію диклофенаку, анальгіну, гіпотіазиду та фурациліну. При синтезі заявлених сполук використовуються доступні реактиви, дозволені у фармацевтичній практиці. Речовини одержується за простою технологією, яка може бути відтворена у промислових умовах, є стійкими при тривалому терміні зберігання.

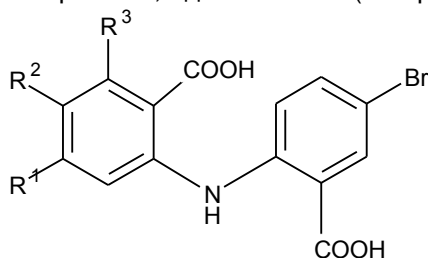
Заявлені сполуки можуть знайти застосування у медичній практиці при створенні лікарських засобів у різних лікарських формах для лікування запальних процесів різної етіології, середньої сили больових синдромів, які супроводжуються вторинною грибковою інфекцією та застійними явищами сечового міхура.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - 1200 с.
2. Декларацийний патент на винахід № 86163, Україна, МПК: С 07 С 229/00, А61Р 31/10, А 61 К 31/196; заявлено 29.11.2007; опубліковано 25.03.2009. Бюл. № 6.
3. Яковлева Л.В., Зупанец І.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. // Деп. в УкрНИИИТИ 07.07.87.- №1908. - Ук. 87.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)/ За редакцією член.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001.-С 307-320.
5. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Хим.-фармац. журн. -1977. -Т. 11, №5. -С. 3-11.
6. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М.О. Бригера - 3-е изд. перераб. и доп. - М.: Медицина, 1982. -462 с.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

6-нітро- та 4,5-диметокси-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілові кислоти загальної формули:



де:  $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^3 = NO_2$  (1);  $R^1 = R^2 = OCH_3$ ,  $R^3 = H$  (2),  
які проявляють протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601