



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101852** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)**C07C 311/15** (2006.01)**A61K 31/185** (2006.01)**A61P 25/08** (2006.01)**A61P 29/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2011 05232****(22)** Дата подання заявки: **26.04.2011****(24)** Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **13.05.2013****(41)** Публікація відомостей  
про заявку: **12.11.2012, Бюл.№ 21****(46)** Публікація відомостей  
про видачу патенту: **13.05.2013, Бюл.№ 9****(72)** Винахідник(и):**Черних Валентин Петрович (UA),  
Банний Іван Прокопович (UA),  
Георгіянц Вікторія Акопівна (UA),  
Банна Наталя Іванівна (UA),  
Самура Борис Андрійович (UA),  
Криськів Олег Степанович (UA),  
Савченко Віктор Миколайович (UA),  
Челембієнко Сергій Анатолієвич (UA)****(73)** Власник(и):**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)****(56)** Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:**UA 91105 C2; 25.06.2010  
UA 57894 A1; 15.07.2003  
UA 57912 A1; 15.07.2003  
UA 75538 C2; 17.04.2006  
UA 48025 A1; 15.08.2002 & SU 1466197 A1  
UA 48040 A1; 15.08.2002 & SU 1589603 A1  
US 2003/0065193 A1; 03.04.2003  
DE 3921580 A1; 03.01.1991  
UA 48045 A1; 15.08.2002 & SU 1466197 A1  
Машковский М.Д. Лекарственные средства.-  
Минск «Беларусь» 1988.- Том 1.-с.419-420,  
422-423****(54)  $\gamma$ -(4-N-R-ОКСАМІДОСУЛЬФОНІЛБЕНЗОЛОКСАМІДО)БУТАНОВІ КИСЛОТИ, ЯКІ МАЮТЬ  
ДІУРЕТИЧНУ ТА ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ****(57)** Реферат:

Винахід стосується хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема синтезу біологічно активних хімічних сполук у ряду амідів бутанової кислоти, які можуть бути використані як лікарські субстанції при створенні фармацевтичних препаратів з діуретичною та протисудомною активністю.

Задачею винаходу є одержання індивідуальних хімічних сполук, які проявляють виражену діуретичну та протисудомну активність.

Поставлена задача вирішується шляхом одержання  $\gamma$ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолоксамідо)бутанових кислот загальної формули:

$$\text{RHNOCOSCHNO}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{NHCOSCONH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}, \text{ (I)}$$

де R=OH або C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, або CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, або C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-ізо, або C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, які мають діуретичну та протисудомну активність.

UA 101852 C2



Винахід стосується хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема синтезу нових біологічно активних хімічних сполук у ряду амідів бутанової кислоти, які можуть бути використані як лікарські субстанції при створенні фармацевтичних препаратів з діуретичною та протисудомною активністю.

Актуальною проблемою сучасної фармацевтичної науки є пошук нових біологічно активних сполук з широким спектром терапевтичної активності при низькій токсичності одержаних засобів.

Серед протисудомних (протиепілептичних) препаратів нового покоління широке застосування в медичній практиці знайшов новий оригінальний за структурою та дією препарат ламотриджин, який успішно застосовують при часткових та генералізованих тоніко-клонічних епілептичних випадках, у тому числі при недостатній ефективності інших протиепілептичних препаратів.

Однак, цей препарат має ряд недоліків: може викликати запаморочення, головний біль, сонливість, нечіткість зору, алергічні реакції та ін. Препарат не слід давати дітям до дванадцяти років [1].

Актуальним є питання пошуку препаратів діуретичної дії.

Широке застосування в медичній практиці знайшли сучасні діуретичні засоби гіпотіазид та фуросемід [1].

Суттєвими недоліками вказаних препаратів є те, що при тривалому застосуванні вони можуть викликати розвиток гіпокаліємії та гіпохлоремічного алкалозу, гіперурикемії, загострення латентного цукрового діабету, подагри, лейкопенії. Ці недоліки значно знижують терапевтичну цінність гіпотіазиду та фуросеміду [2].

Як прототип вибрано  $\gamma$ -(4-метоксикарбоніламінобензолсульфонілоксамідо)бутанову кислоту [3]:

$\text{CH}_3\text{OOCNHC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHCOCONH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ ,

яка проявляє протисудомну та протизапальну активність і є найближчим структурним аналогом запропонованих сполук. Проте, відома сполука не може бути використана в якості діуретичного засобу.

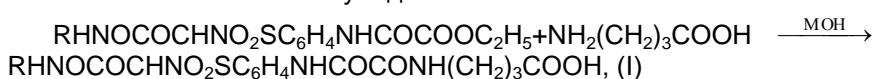
Задачею винаходу є одержання індивідуальних хімічних сполук, які проявляють виражену діуретичну та протисудомну активність.

Поставлена задача вирішується шляхом одержання  $\gamma$ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)бутанових кислот загальної формули:

$\text{RHNOCOCHNO}_2\text{SC}_6\text{H}_4\text{NHCOCONH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$  (I),

де R=OH або  $\text{C}_2\text{H}_5$ , або  $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ , або  $\text{C}_4\text{H}_9$ -ізо, або  $\text{C}_6\text{H}_{13}$ , які мають діуретичну та протисудомну активність.

Синтез заявлених сполук здійснюють за схемою:



де M - лужний метал, наприклад K.

Синтез базується на амідуванні етилових естерів 4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамінових кислот  $\gamma$ -амінобутановою кислотою в присутності лугів, наприклад калію гідроксиду, при кімнатній температурі. При подальшому підкисленні реакційного середовища, наприклад, додаванням HCl, утворюється цільовий продукт з виходом 68-82 %. Це безбарвні кристалічні речовини, які розчиняються у водних лугах та більшості органічних розчинників. Будову синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Винахід ілюструється прикладами:

Приклад 1

Авторами було синтезовано 5 сполук загальної формули (I), наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристики  $\gamma$ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)бутанових кислот

Сполука	R	Вихід, %	Т. пл. *, °C	Знайдено, %		Брутто-формула	Вирахувано, %		Rf**
				N	S		N	S	
1	ОН	71	210-212	13,57	7,72	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>9</sub> S	13,46	7,70	0,56
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82	228-230	13,17	7,52	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S	13,08	7,48	0,62
3	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	68	220-222	12,78	7,34	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S	12,72	7,28	0,54
4	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -ізо	76	225-227	12,32	7,15	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S	12,29	7,03	0,46
5	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	70	193-195	11,67	6,68	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S	11,56	6,62	0,60

\* Кристалізують з пропанолу-2.

\*\* Константи Rf визначено методом ТШХ у системі розчинників: бутанол - 25 % NH<sub>3</sub> (8:2) на пластинках "Silufol UV-254", проявлення парами йоду.

Сполуку 4 (табл. 1)  $\gamma$ -(4-ізобутилоксамідосульфонілбензолуксамідо)бутанову кислоту формули (I) одержують наступним чином.

5 До розчину 1,12 г (0,02 моль) калію гідроксиду в 10 мл метанолу додають 2,06 г (0,02 моль)  $\gamma$ -амінобутанової кислоти. Одержаний розчин додають до розчину 3,99 г (0,01 моль) етилового естеру 4-ізобутилоксамідосульфонілбензолуксамінової кислоти в 20 мл діоксану і залишають до зникнення лужного середовища. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у 20 мл води і підкислюють HCl (1:1) до pH 3. Осад відфільтровують, висушують і кристалізують.

10 Решту сполук 1-3, 5 одержують аналогічно. Підтверджено будову одержаних сполук.

ІЧ-спектри,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1-3455, 3234, 2937, 1705, 1541, 1357, 1173; 2-3294, 3225, 2962, 1687, 1535, 1359, 1177; 3-3366, 3253, 2966, 1688, 1535, 1361, 1175; 4-3314, 3229, 2956, 1685, 1537, 1360, 1177; 5-3302, 3220, 2956, 1689, 1535, 1357, 1170.

15 Спектри ПМР,  $\delta$ , м. ч.: 1-8,25; 7,95; 3,52; 2,45; 1,28; 11,20. 2-8,75; 7,92; 3,12; 2,48; 1,95; 11,20; 2,60. 3-8,90; 7,95; 3,52; 2,47; 1,32; 11,20; 0,77. 4-8,86; 7,92; 3,52; 2,48; 1,32; 11,22; 0,80. 5-8,72; 7,92; 3,52; 2,45; 2,05; 11,20.

Авторами було досліджено гостру токсичність діуретичну та протисудомну активність заявлених сполук.

#### Приклад 2

20 Вивчення гострої токсичності заявлених сполук проведено на білих нелінійних мишах обох статей масою 18-24 г [4]. Речовини вводили тваринам внутрішньошлунково у вигляді 3-5 % тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твіном-80. Кожну дозу досліджували на 5 тваринах. З метою вивчення і одержання необхідної інформації про летальні і максимально переносимі дози цих сполук, виявлення картини отруєння, а також широти терапевтичної дії, за тваринами проводили спостереження протягом 14 днів після однократного введення. Кількість загинувших тварин і тих, що вижили, реєстрували через кожні 24 год. ЛД<sub>50</sub> розраховували за методом Кьорбера [5, 6].

30 У досліджах на мишах встановлено, що для заявлених сполук ЛД<sub>50</sub> при внутрішньошлунковому введенні складає 1860-2510 мг/кг. Відповідно гостра токсичність препаратів порівняння: гіпотіазиду 1175 мг/кг, фуросеміду 1000 мг/кг (табл. 2), ламотриджину 340 мг/кг.

#### Приклад 3

35 Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок вивчено на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 120-160 г [4]. Для дослідження діуретичної активності використані серії тварин по сім щурів у кожній групі. Сполуки, що досліджували, вводили внутрішньошлунково в дозі 0,01 ЛД<sub>50</sub>.

40 При вивченні водного діурезу щурів утримували на постійному раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин витримували протягом двох годин без їжі та води. Потім щурам вводили у шлунок за допомогою зонду сполуки, що досліджували, у вигляді водної суспензії одночасно з водним навантаженням у кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечу збирали через кожну годину впродовж чотирьох годин. Кількість сечі, що виділилась у тварин контрольної групи приймали за 100 %. Аналіз одержаних експериментальних даних проводили

порівняно з еталонними діуретиками гіпотіазидом та фуросемідом. Результати досліджень наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Діуретична активність та гостра токсичність  $\gamma$ -(4-N-R-оксамідосульффонілбензолуксамідо)бутанових кислот

Сполука	Доза, мг/кг	Діурез				ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
		через 2 год.		через 4 год.		
		(M ± m), мл	% до контролю	(M ± m), мл	% до контролю	
1	25,1	2,53±0,20	214,4	5,68±0,21	230,8	2510
2	24,4	2,26±0,19	176,6	4,12±0,15	173,1	2440
3	18,6	1,78±0,10	139,1	3,87±0,13	162,6	1860
4	22,5	2,15±0,17	168,0	4,04±0,16	169,7	2255
5	19,7	1,92±0,16	150,0	3,98±0,14	167,2	1970
Гіпотіазид	50,0	2,02±0,08	157,8	4,07±0,16	171,0	1175
Фуросемід	10,0	4,17±0,13	325,8	10,32±0,15	433,6	1000
Контроль		1,28±0,09	100	2,38±0,13	100	-

- 5 Аналіз результатів вивчення діуретичної активності показав, що всі вивчені сполуки в умовах водного навантаження викликають збільшення видільної функції нирок у середньому на 62,6-130,8 %. Виразу діуретичну активність, яка перевищує дію гіпотіазиду, виявляє сполука 1 (R=OH), яка за дві години збільшувала діурез на 114,4 %, а за 4 год. - на 130,8 %.

Приклад 4

- 10 Вивчення протисудомної активності заявлених сполук проведено на білих безпородних лабораторних щурах масою 160-200 г, попередньо відібраних за рівнем судомної готовності. Відбір тварин проводили у металевій камері розміром 80 $\times$ 40 $\times$ 30 см з кришкою з прозорого оргскла. Як звуковий подразник використовували звучання електродзвоника з тривалістю звучання 120 с Гучність звуку на рівні підлоги камери дорівнювала 96 дБ. Реакцію тварин оцінювали у балах згідно наступної шкали [7]:

0 балів - відсутність рухового збудження та судомної реакції;

1 бал - тремтіння та незначна бігова реакція;

2 бали - виражена бігова реакція, яка закінчується падінням тварин на живіт;

3 бали - виражене рухове збудження, яке закінчується падінням тварин на бік та клонічними

- 20 судомами;

4 бали - судомний припадок з тонічною напругою всієї мускулатури.

3 тестових тварин були сформовані групи з високою аудіогенною судомною готовністю (3-4 бали), на яких досліджували дію заявленої сполуки та препарату порівняння ламотриджину. Речовини вводили перорально за допомогою зонду у вигляді тонкої суспензії в 1 % розчині крохмального клейстеру (5 мл) у дозі 0,05 г на 1 кг маси тварини.

- 25 Протисудомну активність досліджених речовин визначали за наведеною вище бальною системою.

Результати досліджень наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Протисудомна активність  $\gamma$ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)бутанових кислот

Сполука	Вихідні дані, бал	Протисудомна активність через години...											
		1			2			3			4		
		бали	у % до конт-ролю	Протисудомна активність, %	бали	у % до конт-ролю	Протисудомна активність, %	бали	у % до конт-ролю	Протисудомна активність, %	бали	у % до конт-ролю	Протисудомна активність, %
1	3,6±0,27	2,6±0,33	66,7	33,3	2,5±0,21	67,6	32,4	2,8±0,17	73,7	26,3	2,9±0,31	76,3	23,7
2	3,8±0,31	2,7±0,26	69,2	30,8	1,7±0,14	45,9	54,1	2,5±0,27	65,8	34,2	3,0±0,25	78,9	21,1
3	3,9±0,28	2,5±0,22	64,1	35,9	1,8±0,17	48,6	51,4	2,2±0,21	58,0	42,0	2,6±0,20	68,4	31,6
4	3,7±0,39	2,3±0,19	59,0	41,0	1,4±0,12	37,8	62,2	1,2±0,12	31,6	68,4	2,7±0,17	71,1	28,9
5	3,6±0,41	2,5±0,28	64,1	35,9	2,3±0,19	59,0	41,0	2,6±0,18	68,4	31,6	2,7±0,21	71,1	28,9
Л	3,8±0,36	2,6±0,31	66,7	33,3	2,4±0,28	64,9	35,1	2,7±0,39	71,0	29,0	3,1±0,39	81,6	18,4
К	3,7±0,38	3,9±0,41	100		3,7±0,37	100		3,8±0,37	100		3,8±0,38	100	

Примітка:  $p < 0,05$  при порівнянні з ламотриджином, Л - ламотриджин, К - контроль

З даних таблиці видно, що заявлені сполуки мають виражену проти судомну активність в усі терміни дослідження і значно перевищують активність ламотриджину. Так, за одну годину активність заявлених сполук дорівнює -3 0,8-41,0 %, за 2 год.-32,4-62,2 %, за 3 год.-26,3-68,4 %, за 4 год.-21,1-31,6 %. Для ламотриджину вказані показники значно нижчі і дорівнюють, відповідно, за 1 год.-33,3 %, за 2 год.-35,1 %, за 3 год.-29,0 %, за 4 год.-18,4 %.

Об'єктом винаходу є нові індивідуальні хімічні сполуки  $\gamma$ -(4-N-R-оксамідосульфонілбензолуксамідо)бутанові кислоти, які виявляють діуретичну та протисудомну активність при низькій токсичності. Заявлені сполуки одержують з використанням стандартних доступних хімічних реактивів простим технологічним способом, який може бути здійснений в умовах хіміко-фармацевтичного підприємства на стандартному обладнанні.

Заявлені сполуки становлять інтерес для подальших поглиблених досліджень з метою створення на їх основі нових ефективних і безпечних фармацевтичних засобів комплексної дії.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах.-14-е изд. - М: Новая волна, 2003. - Т. 1. - С.46, 170, 171.

2. Чекман И.С. Осложнения фармакотерапии. Киев: "Здоров'я", 1980. - С. 92-94.

3. Пат. 91105 Україна, МОК С07С 311/15, А61Р 25/08  $\gamma$ -(4-метоксикарбоніламінобензолсульфонілоксамідо)бутанова кислота, яка має протисудомну та протизапальну активність /В.П. Черних, НЛ. Банна, В.М. Савченко (Україна). -№ 3921580. Заявл. 25.07.2008; Опубл. 25.06.2010, Бюл. № 12.

4. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод, рекоменд. / За ред. О.В.Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С. 375-384.

5. Беленький М.Л. Элементы качественной оценки фармакологического эффекта.-2-е изд. - Л.: Медицина, 1963. - С. 99-107.

6. Прозоровский В.Б. Использование наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакол. и токсикол.-1962. - Т. 25, №1. - С. 115-118.

7. Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. М.: Изд-во МГУ.-1960. - С. 12-18.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

$\gamma$ -(4-N-R-Оксамідосульфонілбензолуксамідо)бутанові кислоти загальної формули:

$RHNOCOSCHNO_2SC_6H_4NHCOCONH(CH_2)_3COOH$ ,

де R=OH або  $C_2H_5$ , або  $CH_2=CH=CH_2$ , або  $C_4H_9$ -ізо, або  $C_6H_{13}$ , які мають діуретичну та протисудомну активність.

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

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