

УКРАЇНА



# ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 90722

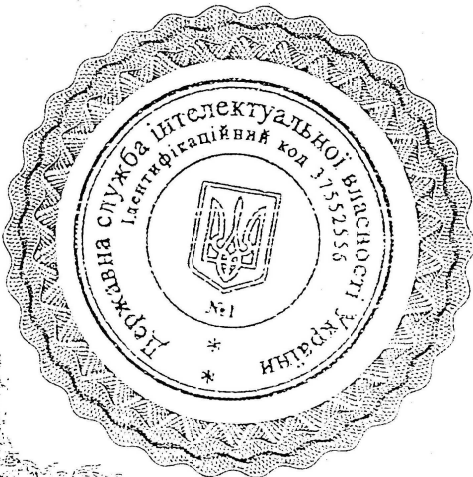
АНІЛІДИ ЗАМЩЕНИХ ОРТО-ХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ,  
ЯКІ ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ,  
ЖОВЧОГІННУ, АНТИОКСИДАНТНУ ТА ФУНГІСТАТИЧНУ  
АКТИВНІСТЬ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.06.2014.

Голова Державної служби  
інтелектуальної власності України

— М.В. Ковіня



(19) UA

(51) МПК (2014.01)  
C07D 219/00  
A61K 31/435 (2006.01)

(21) Номер заявки: u 2013 14849

(22) Дата подання заявки: 18.12.2013

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2014

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 10.06.2014, Бюл. № 11

(72) Винахідники:  
Ісаєв Сергій Григорович, UA,  
Девяткіна Анна  
Олександрівна, UA,  
Бризицький Олексій  
Аркадійович, UA,  
Єрьоміна Ганна  
Олександрівна, UA,  
Сирова Ганна Олегівна,  
UA,  
Кизь Ольга Валеріївна, UA,  
Жукова Тамара  
Володимирівна, UA,  
Алексєєва Тетяна  
Михайлівна, UA,  
Шевельова Наталія  
Юхимівна, UA

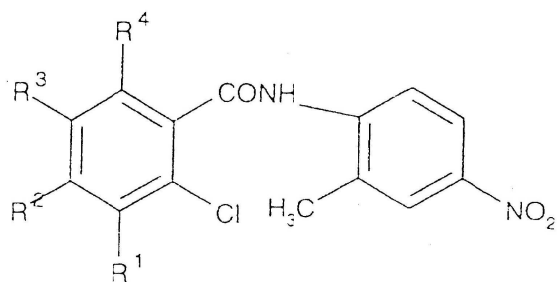
(73) Власник:  
НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків,  
61002, UA

(54) Назва корисної моделі:

АНІЛІДИ ЗАМІЩЕНИХ ОРТО-ХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ, ЯКІ ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ, ЖОВЧОГІННУ, АНТИОКСИДАНТНУ ТА ФУНГІСТАТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Формула корисної моделі:

Аніліди заміщених орто-хлорбензойної кислоти загальної формули:



де:  $R^1=3\text{-NO}_2$ ,  $R^2=R^3=R^4=\text{H}$  (1) або  $R^1=R^4=\text{H}$ ,  $R^2=R^3=\text{OCH}_3$  (2), які проявляють протизапальну, анальгетичну, жовчогінну, антиоксидантну та фунгістатичну активність.



УКРАЇНА

(19) UA (11) 90722 (13) U

(51) МПК (2014.01)

C07D 219/00

A61K 31/435 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

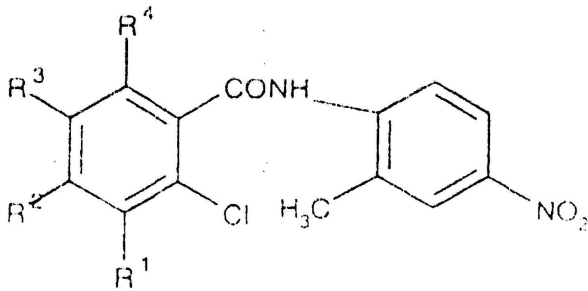
- (21) Номер заявки: u 2013 14849  
(22) Дата подання заявки: 18.12.2013  
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2014  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2014, Бюл.№ 11

- (72) Винахідник(и):  
Ісасв Сергій Григорович (UA),  
Девяткіна Анна Олександрівна (UA),  
Бризицький Олексій Аркадійович (UA),  
Єрьоміна Ганна Олександрівна (UA),  
Сирова Ганна Олегівна (UA),  
Кизь Ольга Валеріївна (UA),  
Жукова Тамара Володимирівна (UA),  
Алексєєва Тетяна Михайлівна (UA),  
Шевельова Наталія Юхимівна (UA)
- (73) Власник(и):  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(54) АНІЛІДИ ЗАМІЩЕНИХ ОРТО-ХЛОРБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ, ЯКІ ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ, ЖОВЧОГІННУ, АНТИОКСИДАНТНУ ТА ФУНГІСТАТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

## (57) Реферат:

Аніліди заміщених орто-хлорбензойної кислоти проявляють протизапальну, анальгетичну, жовчогінну, антиоксидантну та фунгістатичну активність загальної формули:



де: R<sup>1</sup>=3'-NO<sub>2</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H; (1)  
R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=OCH<sub>3</sub> (2).

Вихід 2,85 г (85 %),  $T_{\text{топл.}}$  191-193 °С, М.м. 335,696.

Бруто-формула  $C_{14}H_{10}ClN_3O_5$ .

Розраховано: С, % 50,09; N, % 12,52; H, % 3,00.

Знайдено: С, % 50,14; N, % 12,57; H, % 2,94.

ІЧ-спектр у  $KBr$ ,  $cm^{-1}$ : 3338, 1672, 1588, 1540, 1354, 755.

$Rf_1$ : 0,82 в системі ацетон-гексан (1:1);

$Rf_2$ : 0,38 в системі ацетон-хлороформ-гексан (1:1:2,5).

Приклад 2. Кип'ятять 20-25 хвилин без розчинника суміш 2,25 г (0,01 моль) 4,5-диметокси-2-хлорбензойної кислоти та 1,77 г (0,025 моль) тіонілхлориду. Надлишок тіонілхлориду відганяють, а потім реакційну суміш змішують з 1,52 г (0,01 моль) 2-метил-5-нітроаніліном в середовищі діоксану у присутності 0,8 мл (0,01 моль) піридину. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують з водного етанолу. Одержують сполуку: 2'-метил-4'-нітроанілід 4,5-диметокси-2-хлорбензойної кислоти (2).

Вихід 2,91 г (83 %),  $T_{\text{топл.}}$  175-177 °С, М.м. 350,749.

Бруто-формула  $C_{16}H_{15}ClN_2O_5$ .

Розраховано: С, % 54,79; N, % 7,99; H, % 4,31.

Знайдено: С, % 55,81; N, % 8,04; H, % 4,33.

ІЧ-спектр у  $KBr$ ,  $cm^{-1}$ : 3329, 1658, 1598, 1574, 1542, 1358, 744.

$Rf_1$ : 0,72 в системі ацетон-гексан (1:1);

$Rf_2$ : 0,33 в системі ацетон-хлороформ-гексан (1:1:2,5).

Приклад 3. Вивчення протизапальної активності сполук 1 та 2 проводилося на моделі карагенінового набряку у мишей [3]. Як критерії фармакологічної активності вибрані середня терапевтична доза ( $DE_{50}$ , мг/кг), при якій фармакологічний ефект набуває 50 % випадків у експериментальній групі тварин; середня летальна доза ( $DL_{50}$ , мг/кг); терапевтичний індекс ТІ (показник відношення  $LD_{50}/ED_{50}$ ) та відносний терапевтичний індекс.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 2'-метил-4'-нітроанілід 3-нітро-2-хлорбензойної кислоти (сполука 1) та 2'-метил-4'-нітроанілід 4,5-диметокси-2-хлорбензойної кислоти (сполука 2) у порівнянні з прототипом та диклофенаком натрію наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Протизапальна активність та токсичність заявлених сполук 1 та 2 у порівнянні з прототипом та диклофенаком натрію

| Сполука           | $DE_{50}$ , мг/кг | $DL_{50}$ , мг/кг | Терапевтичний індекс $DL_{50}/DE_{50}$ | Відносний Т.І. по диклофенаку натрію |
|-------------------|-------------------|-------------------|--|--------------------------------------|
| 1                 | 7,8               | >6000             | 769,23                                 | 17,09                                |
| 2                 | 10,8              | >6500             | 601,85                                 | 13,37                                |
| Прототип          | 26,8              | >6000             | 223,88                                 | 4,98                                 |
| Диклофенак натрію | 8,0               | 360               | 45                                     | 1                                    |

Як видно за даними таблиці 1, сполуки 1 та 2 мають виражену протизапальну активність, за широтою терапевтичного ефекту перевищують диклофенак натрію у 13,37-17,09 разу та прототип у 2,68-3,43 разу.

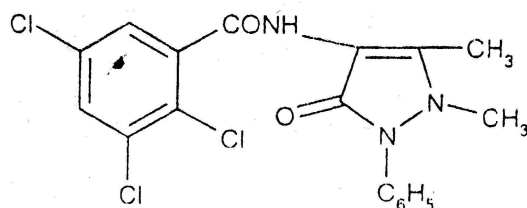
Приклад 4. Визначення аналгетичної активності сполуки 1 та сполуки 2 проводилося на моделі "гарячої пластинки" на білих лабораторних мишах масою 18-22 г [4].

Результати вивчення аналгетичної активності та токсичності 2'-метил-4'-нітроанілід 3-нітро-2-хлорбензойної кислоти (сполука 1) та 2'-метил-4'-нітроанілід 4,5-диметокси-2-хлорбензойної кислоти (сполука 2) у порівнянні з прототипом та анальгіну наведені в таблиці 2.

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до синтезу нових хімічних сполук, які проявляють протизапальну, анальгетичну, жовчогінну, антиоксидантну та фунгістатичну активність.

Пошук нових засобів з широким спектром фармакологічної дії є актуальною проблемою сучасної медицини. Як препарати порівняння за хімічною структурою та фармакологічною дією вибрані диклофенак натрію, анальгін, оксафенамід,  $\alpha$ -токоферолу ацетат, гризеофульвін [1]. Головним недоліком препаратів порівняння можна віднести, зокрема наявність у тій чи іншій мірі негативної побічної дії: диклофенаку натрію - ерозійно-виразкові ураження, кровотеча у травневому тракті; анальгін - пригнічення кровотворення при тривалому вживанні; оксафенаміду - прояв проносного ефекту, протипоказання при виражених дистрофічних процесах у печінці; гризеофульвіну - диспепсичні явища, головний біль, нудота, запаморочення, явища дезорієнтації, кропивниця. У комплексному лікуванні виникає необхідність призначення хворому одночасно декількох лікарських засобів з моноспрямованою фармацевтичною дією, внаслідок чого загальна побічна дія підсилюється.

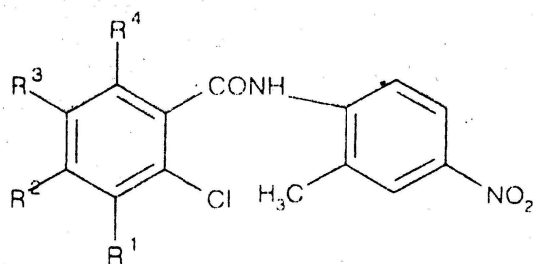
За прототип вибрано - 4-N-антипіриламід 2,3,5-трихлорбензойної кислоти [2]. Сполука за прототипом має загальну формулу:



та проявляє високу антимікробну, протигрибкову, протизапальну, анальгетичну та діуретичну дію, проте діапазон та ступінь фармакологічної активності може бути реально підвищений.

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

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нових хімічних сполук, які утворюються взаємодією 3-нітро-2-хлорбензойної або 4,5-диметокси-2-хлорбензойної кислот з тіонілхлоридом без розчинника з наступним амідуванням 2-метил-5-нітроаналіном в одну стадію без виділення хлорангідриду, загальної формули:



де:  $R^1=3'-NO_2$ ,  $R^2=R^3=R^4=H$ ; (1)

$R^1=R^4=H$ ,  $R^2=R^3=OCH_3$ , (2)

які проявляють протизапальну, анальгетичну, жовчогінну, антиоксидантну та фунгістатичну активність.

Заявлені сполуки 2'-метил-5-нітроанілід 3-нітро-2-хлорбензойної кислоти (1) та 2'-метил-5-нітроанілід 4,5-диметокси-2-хлорбензойної кислоти (2) - порошки жовтого кольору, погано розчинні у воді, добре у етанолі, діоксані, ДМСО, ДМФА. Структура сполук (1) та (2) підтверджено за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. Кип'ятять 20-25 хвилин без розчинника суміш 2,01 г (0,01 моль) 3-нітро-2-хлорбензойної кислоти та 1,77 г (0,025 моль) тіоніл хлориду. Надлишок тіоніл хлориду відганяють, а потім реакційну суміш змішують з 1,52 г (0,01 моль) 2-метил-5-нітроаніліном в середовищі діоксану у присутності 0,8 мл (0,01 моль) піридину. Осад відфільтровують, сушать, кристалізують з водного етанолу. Одержують сполуку: 2'-метил-4'-нітросанілід 3-нітро-2-хлорбензойної кислоти (1).

Таблиця 2

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

| Сполука  | ED <sub>50</sub> , мг/кг | LD <sub>50</sub> , мг/кг | Терапевтичний індекс (ТІ) | Відносний ТІ по анальгіну |
|----------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1        | 12,5                     | >6000                    | >480,0                    | 22,02                     |
| 2        | 14,3                     | >6500                    | >454,55                   | 20,85                     |
| Прототип | 21,4                     | >6000                    | >280,37                   | 12,84                     |
| Анальгін | 55,0                     | 1197                     | 21,76                     | 1                         |

Як видно за даними таблиці 2, сполуки 1 та 2 за широтою терапевтичної дії перевищують анальгін в 20,85-22,02 разу, а прототип у 1,62-1,71 разу.

Приклад 5. Вивчення жовчогінної дії 2'-метил-4'-нітроанілід 3-нітро-2-хлорбензойної кислоти (сполука 1) та 2'-метил-4'-нітроанілід 4,5-диметокси-2-хлорбензойної кислоти (сполука 2) та прототипу проводили на білих щурах масою 140-180 г за методом Скаун Н.М., Олійник А.Н. [5]. Результати вивчення жовчогінної активності сполук 1 та 2, прототипу та оксафенаміду наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Жовчогінна активність сполук 1 та 2 у порівнянні з прототипом та оксафенамідом

| Сполука     | ED <sub>50</sub> , мг/кг | LD <sub>50</sub> , мг/кг | Терапевтичний індекс (ТІ) | Відносний ТІ по анальгіну |
|-------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 1           | 10,2                     | >6000                    | > 588,24                  | 22,71                     |
| 2           | 13,1                     | >6500                    | >496,18                   | 19,16                     |
| Прототип    | 15,1                     | >6000                    | >397,35                   | 15,34                     |
| Оксафенамід | 154,35                   | 4000                     | 25,9                      | 1                         |

Як видно за даними таблиці 3, сполуки 1 та 2 за жовчогінною дією перевищують оксафенамід 19,16-22,71 разу, а прототип у 1,25-1,4 разу.

Приклад 6. Антиоксидантний ефект 2'-метил-4'-нітроанілід 3-нітро-2-хлорбензойної кислоти (сполука 1) та 2'-метил-4'-нітроанілід 4,5-диметокси-2-хлорбензойної кислоти (сполука 2), прототипу та  $\alpha$ -токоферолу ацетату оцінювали за рівнем концентрації кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів-малонового діальдегіду (МДА) у гомогенатах печінки. Концентрацію МДА визначали за методом [6]. Дослідження проводили на щурах-самцях. Результати антиоксидантної дії сполук 1, 2, прототипу та  $\alpha$ -токоферолу ацетату приведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Антиоксидантна активність сполук 1 та 2 у порівнянні з прототипом та  $\alpha$ -токоферолу ацетатом

| Сполука                     | Активність (%) у дозі 50 мг/кг | DL <sub>50</sub> (внутрішньошлунково), мг/кг |
|-----------------------------|--------------------------------|--|
| 1                           | 93,0                           | >6000  |
| 2                           | 81,4                           | >6500  |
| Прототип                    | 74,16                          | >6000  |
| $\alpha$ -токоферолу ацетат | 52,2                           | -  |

За даними таблиці 4, сполуки 1 та 2 мають виражену антиоксидантну активність і перевищують по дії  $\alpha$ -токоферолу ацетат на 29,2 % (сполука 2) і на 40,8 % (сполука 1), а прототип - на 7,24 % (сполука 2) і на 18,84 % (сполука 1).

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

Результати вивчення фунгістатичної активності та токсичності 2'-метил-4'-нітроанілід 3-нітро-2-хлорбензойної кислоти (сполука 1) та 2'-метил-4'-нітроанілід 4,5-диметокси-2-хлорбензойної кислоти (сполука 2) у порівнянні з прототипом, нітрофуралом та грізеофульвіном наведені в таблиці 5.

5

Таблиця 5

Фунгістатична активність та токсичність сполук 1, 2  
у порівнянні з прототипом та грізеофульвіном

| Сполука                   | Штами грибків, ММК (мкг/мл) |                            | DL <sub>50</sub> (внутрішньочеревинно),<br>мг/кг |
|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|--|
|                           | <i>Candida albicans</i>     | <i>Trichophyton rubrum</i> |  |
| 1                         | 25,0                        | 25,0                       | >2000  |
| 2                         | 25,0                        | 25,0                       | >2000  |
| Прототип                  | 31,2                        | 31,2                       | >1500  |
| Грізеофульвін             | -                           | 400                        | -  |
| Фурацилін<br>(нітрофурал) | 64                          | -                          | 82,5   |

За результатами дослідження, наведеними у таблиці 5, сполуки 1 та 2 інгібують ріст *Candida albicans* у концентрації у 2,56 разу меншій, ніж нітрофурал. Крім того, сполуки 1 та 2 у 24,24 разу менш токсичні, ніж нітрофурал при внутрішньочеревному введенні. Також сполуки 1 та 2 проявляють фунгістатичну дію у відношенні *Trichophyton rubrum* у концентрації 25,0 мкг/мл і перевищують за активністю грізеофульвін у 16 раз. В результаті експерименту встановлено також, що заявлені сполуки є менш токсичними, ніж наведені препарати порівняння та прототип.

Таким чином, заявлені сполуки 2'-метил-4'-нітроанілід 3-нітро-2-хлорбензойної кислоти (сполука 1) та 2'-метил-4'-нітроанілід 4,5-диметокси-2-хлорбензойної кислоти (сполука 2) проявляють комплексну біологічну дію при низькій токсичності і можуть бути застосовані у медичній практиці при лікуванні протизапальних процесів та грибкових інфекцій, хвороб жовчного міхура, внаслідок яких виділення та відтік жовчі затримується, а також захворювань різної етіології, які супроводжуються больовими синдромами середньої сили.

Джерела інформації:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - 1200 с.

2. Деклараційний патент № 61313 (Україна), МПК: C07C 237/00, A61K 31/165. Заявлено 28.12.2012. Опубліковано 17.11.2003. Бюл. № 11.

3. Яковлева Л.В., Зупанец І.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. // Деп. в УкрНИИТИ 07.07.87. - №1908. - Ук. 87.

4. Гацура В.В. Методы передових фармацевтических исследований биологически активных веществ. - М.: Медицина, 1971. - 123 с.

5. Фармакологія та токсикологія, 1967. - №3. - С. 334-337.

6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. // Современные методы в биохимии / Под. Ред. В.Н. Ореховича. - М., 1977. - С. 44-46.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Аніліди заміщених орто-хлорбензойної кислоти загальної формули:

