

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 90708

**6-НІТРО- ТА 4,5-ДИМЕТОКСИ-N-(2'-КАРБОКСИ-4'-
БРОМФЕНІЛ)АНТРАНІЛОВІ КИСЛОТИ, ЯКІ ПРОЯВЛЯЮТЬ
ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛГЕТИЧНУ, ДІУРЕТИЧНУ ТА
ПРОТИГРИБКОВУ 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





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

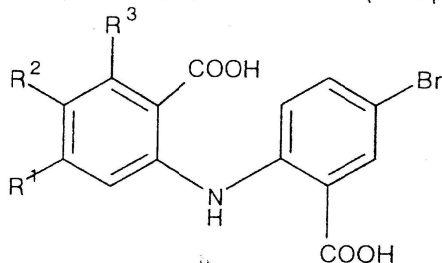
(21) Номер заявки: **u 2013 14674**
(22) Дата подання заявки: **16.12.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.06.2014**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.06.2014, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):
Ісасєв Сергій Григорович (UA),
Девяткіна Анна Олександрівна (UA),
Єрьоміна Ганна Олександрівна (UA),
Бризицький Олексій Аркадійович (UA),
Сирова Ганна Олегівна (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

(19) UA

(51) МПК (2014.01)
 C07C 229/00
 C07D 219/10 (2006.01)
 A61K 31/435 (2006.01)

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

(72) Винахідники:
 Ісаєв Сергій Григорович, UA,
 Девяткіна Анна
 Олександрівна, UA,
 Єрьоміна Ганна
 Олександрівна, UA,
 Бризицький Олексій
 Аркадійович, UA,
 Сирова Ганна Олегівна,
 UA,
 Жегунова Галина Петрівна,
 UA

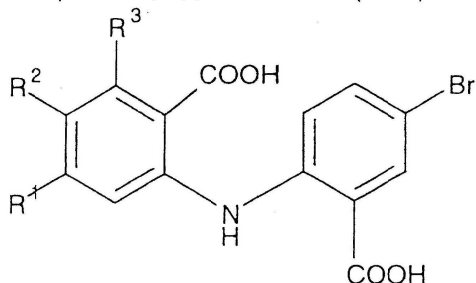
(73) Власник:
 НАЦІОНАЛЬНИЙ
 ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
 УНІВЕРСИТЕТ,
 вул. Пушкінська, 53, м. Харків,
 61002, UA

(54) Назва корисної моделі:

6-НІТРО- ТА 4,5-ДИМЕТОКСИ-N-(2'-КАРБОКСИ-4'-БРОМФЕНІЛ)АНТРАНІЛОВІ КИСЛОТИ, ЯКІ ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛГЕТИЧНУ, ДІУРЕТИЧНУ ТА ПРОТИГРИБКОВУ АКТИВНІСТЬ

(57) Формула корисної моделі:

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



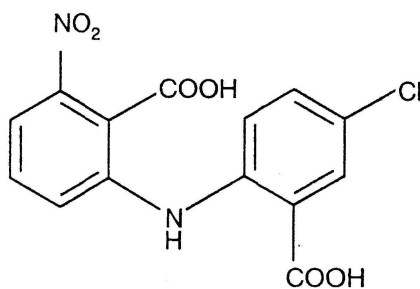
де: $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = NO_2$ (1); $R^1 = R^2 = OCH_3$, $R^3 = H$ (2),
 які проявляють протизапальну, аналгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

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:

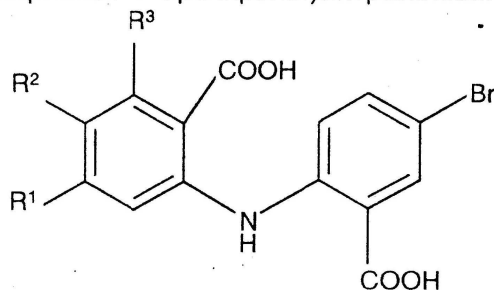


що виявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність [2].

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, cm^{-1} : 3310, 2958, 2860, 1600, 1588, 1535, 1330, 680.

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

Приклад 2.

5 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 °С 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.

10 Вихід 3,56 г (90 %), $T_{пл.} > 300$ °С, 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, cm^{-1} : 3356, 2941, 1667, 1613, 1582, 1213, 675.

15 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 (DE_{50}), при якій фармакологічний ефект набуває 50 % випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої токсичності (DL_{50}); терапевтичний індекс TI (показник відношення DL_{50}/DE_{50}); відносний терапевтичний індекс.

25 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	DE_{50} , мг/кг	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

30 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.

35 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.

40 В якості критеріїв фармакологічної активності вибрано ізоелективну дозу (DE_{50}), при якій анальгетичний ефект набуває 50 % випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої токсичності (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 ₅₀ , мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг	Терапевтичний індекс (TI)	Відносний TI 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.

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 ₅₀ (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.

Приклад 6.

Визначення протигрибкової активності проводилось за відомою методикою [6]. Для вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (рН = 6,5-6,7). Навантаження складо 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 ₅₀ (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 грибовою інфекцією та застійними явищами сечового міхура.

Джерела інформації:

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

2. Деклараційний 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 УкрНИИТИ 07.07.87.- №1908. - Ук. 87.

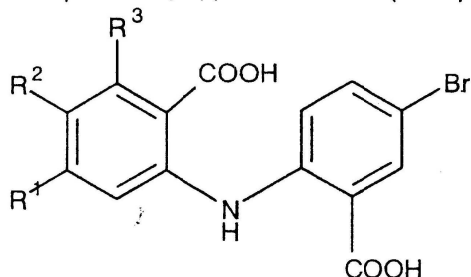
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)/ За редакцією член.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001.-С 307-320.

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.