



(51) МПК
C07C 237/42 (2006.01)
C07C 237/52 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 237/42 (2021.02); C07C 237/52 (2021.02); A61K 31/166 (2021.02); A61P 29/00 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2020113169, 27.03.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 27.03.2020

Дата регистрации:
 19.08.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.03.2020

(45) Опубликовано: 19.08.2021 Бюл. № 23

Адрес для переписки:

614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, ФГБОУ ВО
 ПГФА Минздрава России, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Андрюков Константин Вячеславович (RU),
 Коркодинова Любовь Михайловна (RU),
 Рудакова Ирина Павловна (RU),
 Чащина Светлана Викторовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

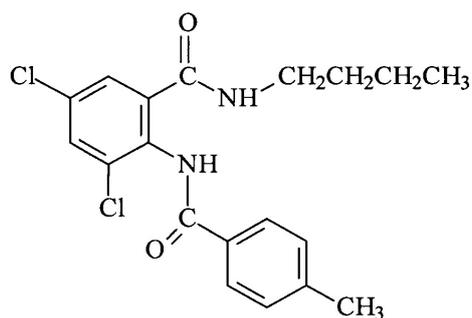
федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Пермская государственная
 фармацевтическая академия" Министерства
 здравоохранения Российской Федерации
 (ПГФА) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2342361 C1, 27.12.2008. RU
 2679892 C1, 14.02.2019. RU 2247717 C2,
 10.03.2005. RU 2447059 C2, 10.04.2012.

(54) Бутиламид N-(4'-метилбензоил)-3,5-дихлорантраниловой кислоты, проявляющий противовоспалительную и анальгетическую активности

(57) Реферат:

Изобретение относится к бутиламиду N-(4'-метилбензоил)-3,5-дихлорантраниловой кислоты формулы (I), который проявляет противовоспалительную и анальгетическую активности и практически нетоксичен. 3 ил., 1 табл.



I



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 237/42 (2006.01)
C07C 237/52 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07C 237/42 (2021.02); C07C 237/52 (2021.02); A61K 31/166 (2021.02); A61P 29/00 (2021.02)(21)(22) Application: **2020113169, 27.03.2020**(24) Effective date for property rights:
27.03.2020Registration date:
19.08.2021

Priority:

(22) Date of filing: **27.03.2020**(45) Date of publication: **19.08.2021** Bull. № 23

Mail address:

**614990, g. Perm, ul. Polevaya, 2, FGBOU VO
PGFA Minzdrava Rossii, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Andryukov Konstantin Vyacheslavovich (RU),
Korkodinova Lyubov Mikhajlovna (RU),
Rudakova Irina Pavlovna (RU),
Chashchina Svetlana Viktorovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

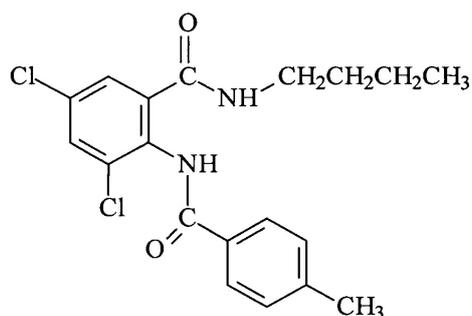
**federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Permskaya gosudarstvennaya
farmatsevticheskaya akademiya" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (PGFA)
(RU)**(54) **N-(4-METHYLBENZOYL)-3,5-DICHLOROANTHRANILIC ACID BUTYLAMIDE EXHIBITING ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGETIC ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to N-(4-methylbenzoyl)-3,5-dichloroanthranilic acid butylamide by the formula (I) exhibiting anti-inflammatory and analgesic activity and practically non-toxic.

EFFECT: proposed is synthesis of an anti-inflammatory and analgesic compound.

**I**

1 cl, 3 dwg, 1 tbl

Изобретение относится к биологически активным соединениям, а именно к бутиламиду N-(4'-метилбензоил)-3,5-дихлорантраниловой кислоты (I), формула которого представлена на фиг. 1, который практически нетоксичен, обладает противовоспалительным и анальгетическим действием, что позволяет предположить его использование в медицине. Ближайшими структурными аналогами заявляемому соединению являются бензиламид (II) и диметиламид (III) N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, приведенные на фиг. 2 [Пат. Россия 2337101 (2006). Курбатов, Е.Р., Курочкин, А.В., Коркодинова, Л.М. и [др.]. Применение бензиламида N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты и диметиламида N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, в качестве противовоспалительных средств. №2006144009 от 11.12.2006; опубл. 27.10.2008.].

В лечебной практике применяется препарат ортофен, обладающий противовоспалительным действием [Машковский, М.Д. Лекарственные средства. - 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, с. 175-176, (2012)], который взят нами в качестве эталона сравнения по противовоспалительной активности.

Целью предлагаемого изобретения является поиск среди замещенных амидов N-ацил-3,5-дихлорантраниловых кислот соединения с анальгетической и противовоспалительной активностями. Поставленная цель достигается получением бутиламида N-(4'-метилбензоил)-3,5-дихлорантраниловой кислоты (I). Описываемое соединение получают реакцией амидирования 6,8-дихлор-2-(4'-метилфенил)-3,1-бензоксазин-4-она бутиламином (фиг. 3).

Методика получения бутиламида N-(4'-метилбензоил)-3,5-дихлорантраниловой кислоты (I). К смеси 0,54 г (0,0017 моль) 6,8-дихлор-2-(4'-метилфенил)-3,1-бензоксазин-4(3H)-она и 0,21 г (0,003 моль) бутиламина добавляем 4 мл ДМСО (диметилсульфоксида) и 4 мл ледяной уксусной кислоты (СН₃СООН), нагреваем до полного растворения при температуре 100°С, затем смесь охлаждаем до комнатной температуры, добавляем воду очищенную, выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из смеси этанол: диоксан (1:1). Выход: 0,52 г (73%). T_{пл}=208-210°С.

Заявляемое соединение (I) представляет собой белое кристаллическое вещество с желтоватым оттенком, нерастворимое в воде, растворимое в этаноле, легко растворимое в ДМСО и ДМФА. В спектре ЯМР ¹H (Фурье-спектрометр BS-567A (300 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт - ГМДС) соединения I прописываются протоны двух метальных групп при 0,78 и 2,35 м.д., сигнал двух метиленовых групп в виде мультиплета при 1,26 м.д. Мультиплет шести ароматических протонов прописывается совместно с синглетом амидной группы (CONH) в интервале 7,19 - 8,14 м.д. Сигнал NH-ацильной группы при 9,90 м.д.

Острую токсичность определяли на белых нелинейных мышах массой 20-25 г. Исследуемые вещества и препараты сравнения вводили внутрибрюшинно в виде водного раствора из расчета 0,5 мл на 10 г массы животного в возрастающих дозах. Результаты обрабатывали по Прозоровскому с вычислением средней смертельной дозы (ЛД₅₀) при p<0,05 [Прозоровский, В.В., Прозоровская, М.П., Демченко, В.М. Фармакол. токсикол., Т. 41, №4, с. 497-502, (1978)].

Противовоспалительную активность соединения I изучали на модели каррагенинового воспаления [Салямон, Л. С. Лекарственная регуляция воспалительного процесса. Л., с. 11-43, (1958)]. Исследование проводилось на крысах массой 180 - 250 г., обоего пола (группа включала 6 животных) на модели острого воспалительного отека, вызванного

субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина. Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, оценивали онкометрически [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. Миронова А.И. - М.: Гриф и К, 2012, - 944 с.] до введения, через 3 и 5 часов после введения каррагинина. Исследуемое вещество вводили внутрибрюшинно в дозе 25 и 50 мг/кг за 30 минут до введения флогогенного агента. Контролем служили животные, не получавшие препарата. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента [Сернов, Л.Н., Гацура, В.В. Элементы экспериментальной фармакологии // Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ. Москва, с. 311-312, (2000)] и считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты испытаний представлены в таблице.

Для оценки анальгетического действия соединения I и ортофена были использованы методика «горячей пластинки» и метод «уксусных корчей» [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. Миронова А.И. - М.: Гриф и К, - 944 с. (2012).].

Препаратами сравнения противовоспалительного и анальгетического действия служили ортофен, нимесулид, метамизол натрия и два аналога по структуре - бензиламид (II) и диметиламид (III) N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты формулы. Аналоги по структуре II и III, нимесулид и метамизол натрия вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг, ортофен в дозе 25 мг/кг, а для сравнительной характеристики заявляемое соединение I исследовали в дозах 50 и 25 мг/кг.

Как видно из таблицы, заявляемое соединение I в сравнении с аналогами по действию (ортофен) проявляет противовоспалительное действие (через 3 и 5 часов) в дозе 25 мг/кг. Торможение отека стопы в процентах составило 71,1% и 68,1%, а у ортофена 62,1% и 68,8%, соответственно, но заявляемое соединение I менее токсично ортофена в 67,5 и 68,8%, соответственно, но заявляемое соединение I менее токсично ортофена в 67,5

раза. При сравнении заявляемого соединения и нимесулида, взятых в дозе 50 мг/кг, торможение отека стопы через 3 часа составило 72,8% и 48,7%, соответственно, что в 1,5 раз активнее нимесулида. При этом нимесулид токсичнее заявленного соединения I в 23 раза.

Заявляемое соединение I, по торможению отека стопы, через 5 часов, превосходит аналоги по структуре II и III на 17,2 и 20%, соответственно, которые вводили в 2 раза большей дозе. При исследовании на анальгетическую активность по методике «горячая пластинка» заявляемого соединения I в сравнении с ортофеном и метамизолом натрия выяснилось, что действие оказывают на одном уровне. Соединение I обладает высокой анальгетической активностью на модели «уксусных корчей» 91,9%, препарат сравнения ортофен (25 мг/кг) в 20,8%, нимесулид (50 мг/кг) 75,5%, в то время как аналоги по структуре II и III (50 мг/кг) таковой активностью не обладают.

Таким образом, бутиламид N-(4'-метилбензоил) -3,5-дихлорантраниловой кислоты (I) проявляет высокую противовоспалительную активность.

Заявляемое соединение I в сравнении с ортофеном, как лекарственным препаратом, показало противовоспалительную активность на уровне ортофена в дозе сопоставимой с ним (25 мг/кг), и менее токсично ортофена в 67,5 раза.

При сравнении противовоспалительного действия заявляемого соединения и лекарственного препарата нимесулида взятых в дозе 50 мг/кг выяснилось, что заявляемое соединение в 1,5 раза активнее нимесулида, а по анальгетическому действию, изученному по методике «уксусных корчей» в 1,2 раза. Причем, заявленное соединение I менее токсично нимесулида в 23 раза.

Как лекарственный препарат метамизол натрия с анальгетическим действием в сравнении с заявленным соединением I по тесту «горячая пластинка» в 1,5 раза менее активен, а по тесту «уксусных корчей» - в 2,3 раза, взятых в одинаковых дозах. Причем, заявленное соединение менее токсично метамизола натрия в 1,7 раза.

5 Следовательно, заявляемое соединение I может найти применение в медицине в качестве лекарственного средства обладающего противовоспалительным и анальгетическим действием и является практически нетоксичным.

Таблица

10 Острая токсичность, противовоспалительное действие и анальгетическая активность заявляемого соединения (I), его аналогов по структуре соединений: (II) и (III), ортофена, нимесулида и метамизола натрия

Соединение	Доза, мг/кг в/бр	ЛД ₅₀ , мг/кг	Торможение отёка стопы по сравнению с контролем, %		Анальгетическая активность, исследованная по методике «горячая пластинка», сек	Анальгетическая активность, исследованная по методике «корчей», %	УШФД
			через 3 ч	через 5 ч			
I	25	> 5000	71,10 (p<0,05)	68,10 (p<0,01)	–	–	200
	50	> 5000	72,80 (p<0,05)	–	19,0 ± 0,9 (p<0,05)	91,9 (p<0,001)	100
II	50	2240	69,20 (p<0,001)	50,90 (p<0,001)	–	–	44,8
III	50	7080	54,90 (p<0,001)	48,10 (p<0,001)	–	–	141,6
ортофен	25	74	62,1 (p<0,001)	68,8 (p<0,001)	17,4 ± 1,6 (p<0,002)	20,80 (p<0,05)	2,96
нимесулид	50	216	48,7 (p<0,05)	–	–	75,50 (p<0,05)	4,32
метамизол натрия	50	2900	–	–	12,6 ± 1,6 (p<0,002)	40,58 (p<0,05)	58

Примечание: p – в сравнении с контролем.

Литература

1. Пат. Россия 2337101 (2006). Курбатов, Е.Р., Курочкин, А.В., Коркодинова, Л.М. и [др.]. Применение бензиламида N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты и диметиламида N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, в качестве

2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. - 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, с. 175-176, (2012).

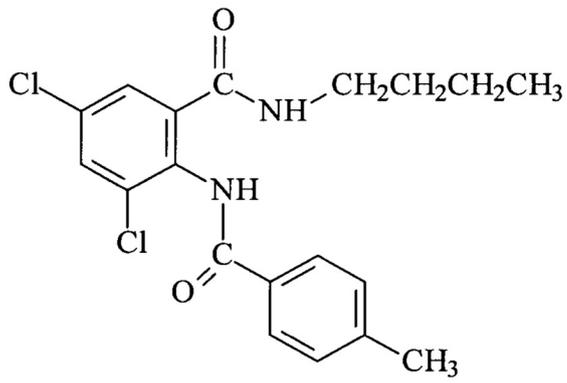
3. Прозоровский, В.В., Прозоровская, М.П., Демченко, В.М. Фармакол. токсикол., Т. 41, №4, с. 497-502, (1978).

4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. Миронова А.И. - М.: Гриф и К, - 944 с. (2012).

5. Сернов, Л.Н., Гацура, В.В. Элементы экспериментальной фармакологии // Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ. Москва, с. 311-312, (2000).

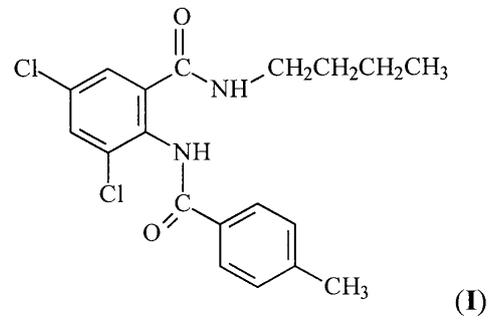
(57) Формула изобретения

Бутиламид N-(4'-метилбензоил)-3,5-дихлорантраниловой кислоты формулы (I)

**I**

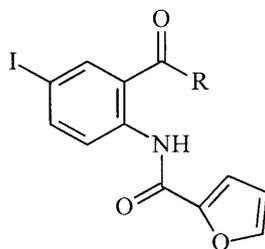
проявляющий противовоспалительную и анальгетическую активности и практически нетоксичный.

Фигура 1



Структурная формула бутиламид N-(4'-метилбензоил) - 3,5-дихлорантраниловой кислоты

Фигура 2



R= NHCH₂C₆H₅ (II); N(CH₃)₂ (III)

Ближайшие структурные аналоги заявляемому соединению: бензиламид (II) и диметиламид (III) N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты

Фигура 3

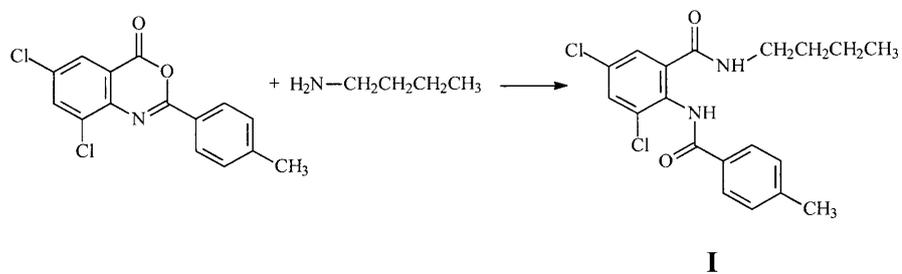


Схема получения бутиламида N-(4'-метилбензоил)-3,5-дихлорантраниловой кислоты (**I**).