



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62088 (13) A

(51) 7 C07C229/58, A61K31/165

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ**(54) D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМОНІЄВА СІЛЬ 5-БРОМ-N-(2'-КАРБОКСИФЕНІЛ) АНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКА ВИЯВЛЯЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ**

1

2

(21) 2002108094

(22) 11 10 2002

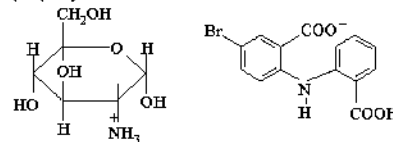
(24) 15 12 2003

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р.

(72) Ісаєв Сергій Григорович, Зуланець Ігор Альбертович, Брунь Лідія Володимирівна, Павлій Олег Олександрович, Павлій Олександр Іванович, Яковлева Лариса Василівна, Ханін Вадим Андрійович, Зайченко Ганна Володимирівна, Іванова Катерина Олександрівна

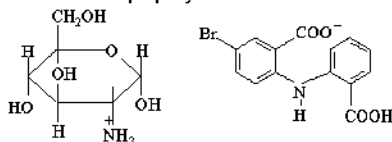
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) D-(+)-глюкозиламонієва сіль 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл) антранілової кислоти загальної формули



, яка виявляє протизапальну, анальгетичну активність

D-(+)-глюкозиламонієва сіль 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти, яка проявляє протизапальну, анальгетичну активність. Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу нової хімічної сполуки загальної формули



яка проявляє протизапальну, анальгетичну активність

Пошук нових протизапальних та анальгетичних засобів є актуальною проблемою сучасної медицини. Широко використовуються у практичній медицині як засоби з протизапальною та анальгетичною дією диклофенак натрію і анальгін, вибрані в якості сполук порівняння з заявленою сполукою за хімічною структурою та фармакологічною дією (Машковский М.Д. Лекарственные средства - М Медицина, 1997 - Т.1 - С.161, 172).

Головним недоліком препаратів порівняння є серйозні побічні ефекти, серед яких ерозивно-виразкові ураження і кровотеча у травному тракті - (диклофенак натрію), пригнічення кровотворення при тривалому вживанні (анальгін) тощо.

Найближчою за хімічною структурою до заявлених сполук є 3,5-дихлор-N-(2'-карбоксифеніл)-антранілова кислота (Деклараційний патент на винахід №31293 Україна, МПК

C07F13/00) Заявл. 30.07.1998. Опубл. 15.12.2000. Бюл. №7-11), яка проявляє протизапальну та анальгетичну активність.

Проте широта терапевтичної дії сполуки за прототипом є не зовсім достатньою.

Заявлена сполука перевищує за протизапальною та анальгетичною дією диклофенак натрію, анальгін та сполуку за прототипом, а також є суттєво менш токсичною ніж зазначені відомі засоби. Речовина може бути використана як самостійно, так і у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм, таблеток, капсул, мазей, гелів, кремів тощо.

Речовина, яка заявляється, утворена взаємодією 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти з D-(+)-глюкозаміном в еквімолекулярних співвідношеннях у метанольному середовищі. Синтезована D-(+)-глюкозиламонієва сіль 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти - кристалічна речовина сірого кольору, добре розчинна у воді, ДМФА, ДМСО. Будова сполуки підтверджена за допомогою даних елементного аналізу, ІЧ-спектрів, а індивідуальність - методом хроматографії у іонному шарі сорбенту.

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1

до 3,50г (0,01моль) 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти розчиняють у 15мл етанолу, і цю суміш додають до розчину D-(+)-глюкозаміну, 0,23г (0,01моль) металевого натрію та 10мл метанолу. Осад, що утворюється відфільтровують, сушать.

(13) A

(11) 62088

(19) UA

Вихід 4,73 г 92% Т плавлення 222-225°C
 $C_{20}H_{22}BrN_2O_3$ М м 514,311
 Вирахувано С, %46,71, Н, %4,31, N, %5,45
 Знайдено С, %46,69, Н, %4,33, N, %5,52
 3305, 2936, 1658, 1610, 1589,
 ІЧ-спектр у 1508, 1460, 1395, 1290, 1212,
 КВг, см 1094,
 1022, 1038, 1002, 809, 801, 742
 Rf=0,36 (ацетон - ДМФА-хлороформ-гексан
 10 5 20 10)
 Приклад 2

Вивчення протизапальної активності проводилося на моделі каррагенінового набряку у мишей. Першу групу лікували розчином сполуки 1, другу групу - сполукою за прототипом, третю - диклофенаком натрію, четверту (контрольну) групу - водою очищеною. Речовини вводили внутрішньошлунково у дози, яка викликає терапевтичний ефект у 50% групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження (DE_{50}).

Вивчення гострої токсичності проводили за методом Т.В. Пастушенко (1985). Показником оцінки гострої токсичності є статистично розрахована доза речовини, введення якої викликає загибель 50% групи піддослідних тварин протягом певного терміну спостереження (DL_{50}).

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності D-(+)-глюкозиламонієвої сілі 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та препарату порівняння наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Протизапальна активність і токсичність заявленої сполуки, сполуки за прототипом та диклофенаку натрію

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	$TI = DL_{50}/DE_{50}$	Відносний TI по диклофенаку натрію
I	10,2	>3500	>343,13	>7,63
II	18,4	>2500	>135,9	>3,02
Диклофенак натрію	8,0	360	45,0	1

Як видно за даними таблиці 1, заявлена сполука має виражену протизапальну дію у дозі 10,2 мг/кг і за широтою терапевтичної дії перевищує сполуку за прототипом у 2,53 рази, а препарат порівняння у 7,63 рази.

Приклад 3. Вивчення анальгетичної дії заявленої сполуки проводили на моделях «гарячої пластинки» у білих лабораторних мишей масою 18-22 г. Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності D-(+)-глюкозиламонієвої сілі 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та анальгину наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Анальгетична активність і токсичність заявленої сполуки, сполуки за прототипом та анальгину

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	$TI = DL_{50}/DE_{50}$	Відносний TI по анальгину
I	11,7	>3500	>299,15	>13,72
II	29,7	>2500	>84,2	>2,6
Анальгін	55,0	1197	21,8	1

Як видно за даними таблиці 2, заявлена речовина (I) за анальгетичним ефектом перевищує анальгін у 13,72 рази, а сполуку за прототипом у 3,55 рази. Сполука I у дозі 11,7 за анальгетичною дією перевищує у 4,7 рази анальгін та у 2,54 сполуку за прототипом. Крім цього заявлена сполука (I) у 1,4 рази менш безпечна ніж сполука за прототипом та 2,92 рази ніж анальгін.

Таким чином, заявлена сполука D-(+)-глюкозиламонієва сіль 5-бром-N-(2'-карбоксифеніл)антранілової кислоти має високу протизапальну та анальгетичну активність, при низькій токсичності. Це пов'язано з підвищенням biodisposability препарату за рахунок вмісту ендogenous метаболіту організму людини - аміноцукру глюкозаміну.

Заявлена сполука може знайти застосування у медичній практиці при лікуванні запальних процесів різної етіології, середньої сили больових синдромів.