



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55973 (13) A

(51) 7 C07C205/00, A61K31/195

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ**(54) D-(+)-ГЛЮКОЗИЛАМОНІЄВА СІЛЬ 4-ХЛОР-N-(4'-КАРБОКСИФЕНІЛ) АНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКА ВІДПОВІДАЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ**

1

2

(21) 2002086539

(22) 06 08 2002

(24) 15 04 2003

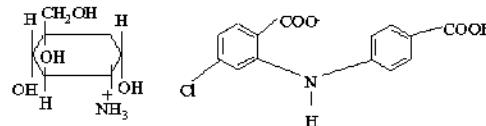
(46) 15 04 2003, Бюл. №4, 2003р

(72) Павлій Олег Олександрович, Брунь Лідія Володимирівна, Ісаєв Сергій Григорович, Зупанець Ігор Альбертович, Яковлева Лариса Василівна

(73) Національна фармацевтична академія України

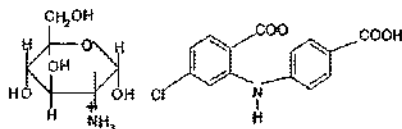
(57) D-(+)-глюкозиламонієва сіль 4-хлор-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти загальної

формули



яка виявляє 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]

Найближчою за хімічною структурою до заявлених сполук є 3,5-дихлор-N-(2'-карбоксифеніл)-антранілова кислота [Деклараційний патент на винахід №31293 (Україна), МПК C07F 13/00 Заявл. 30.07.1998 Опубл. 15.12.2000 Бюл. №7 - 11], яка проявляє протизапальну та анальгетичну активність

Головним недоліком препаратів порівняння є серйозні побічні ефекти, серед яких ерозійно-виразкові ураження і кровотеча у травному трак-

ті (диклофенак натрію), пригнічення кровотворення при тривалому вживанні (анальгін) тощо. Заявлена сполука перевищує за протизапальною та анальгетичною дією диклофенак натрію, анальгін та сполуку за прототипом, і є суттєво менш токсичною ніж зазначені відомі засоби. В основу винаходу постановлене завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу протизапальну та анальгетичну активність при низькій токсичності і може бути використана як діюча речовина у складі фармацевтичних препаратів різних лікарських форм: таблеток, капсул, мазей, гелів, кремів тощо.

Речовина, яка заявляється, утворена взаємодією 4-хлор-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти та D-(+)-глюкозаміну у метанольному середовищі. Одержана D-(+)-глюкозиламонієва сіль 4-хлор-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти, сірого кольору, розчинна у воді, ДМФА, ДМСО. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Винахід ілюструється наступними прикладами. Приклад 1. до 2,92г (0,01 моль) 4-хлор-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти розчинено у 15мл метанолу додається метанольний розчин D-(+)-глюкозаміну, який утворюється взаємодією 2,15 г (0,01 моль) D-(+)-глюкозаміну гідрохлориду та 0,23г (0,01 моль) металевого натрію у 10мл метанолі. Осад, що випав відфільтровують, сушать.

Вихід 4,23г - 90% Т розкладення 236 - 240°C  
C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> М.м. 470,86

(13) A

(11) 55973

(19) UA

Розраховано С,% 51,02 Н,% 4,92, N,% 5,95  
 Вираховано С,% 51,10, Н,% 4,90, N,% 5,99  
 ІЧ - спектр у KBr, см<sup>-1</sup> 3301, 2942, 1682, 1428,  
 760  
 $R_f = 0,54$  (ацетон - гексан-хлороформ-ДМФА  
 10 10 20 5)  
 Приклад 2 Вивчення протизапальної активно-

сті заявленої сполуки проводилося на моделі кар-  
 рагенінового набряку

Результати вивчення протизапальної активно-  
 сті та токсичності D-(+)-глюкозиламонієвої сілі 4-  
 хлор-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (І),  
 прототипу та диклофенаку натрію наведені у таб-  
 лиці 1

Таблиця 1

Протизапальна активність і токсичність заявленої сполуки, прототипу та диклофенаку натрію

Сполука	DE <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг	TI = DL <sub>50</sub> /DE <sub>50</sub>	Відносний TI по дик- лофенаку натрію
I	11,0	> 3000	> 270,3	> 6,0
Прототип	18,4	> 2500	> 135,9	> 3,02
Диклофенак натрію	8,0	360	45,0	1

Як видно за даними таблиці 1, заявлена спо-  
 лука має виражену протизапальну дію, за широ-  
 тою терапевтичного ефекту вона перевищує дик-  
 лофенак натрію у 6,0 рази, а прототип у 1,99 рази

Приклад 3 Вивчення анальгетичної дії заяв-  
 леної сполуки проводили на моделях «гарячої

пластинки» у білих лабораторних мишей масою 18  
 - 22г. Результати вивчення анальгетичної активно-  
 сті та токсичності D-(+)-глюкозиламонієвої сілі 4-  
 хлор-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (І),  
 прототипу та анальгину наведені у таблиці 2

Таблиця 2

Анальгетична активність і токсичність заявленої сполуки, прототипу та анальгину

Сполука	DE <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг	TI = DL <sub>50</sub> /DE <sub>50</sub>	Відносний TI по анальгину
I	14,9	> 3000	> 201,3	> 9,23
Прототип	29,7	> 2500	> 84,2	> 2,6
Анальгін	55,0	1197	21,8	1

Як видно за даними таблиці 2, сполука I за  
 анальгетичною дією перевищують анальгін у 9,23  
 рази, а прототип у 2,39 рази

Таким чином, заявлена сполука D-(+)-  
 глюкозиламонієва сіль 4-хлор-N-(4'-карбоксифеніл)  
 антранілової кислоти має високу протизапальну та  
 анальгетичну активність, при низькій токсичності

Біодоступність препарату підвищується за рахунок  
 вмісту аміноцукру глюкозаміну, який є ендogenous  
 метаболітом організму людини

Заявлена сполука може знайти застосування у  
 медичній практиці при лікуванні запальних проце-  
 сів різної етіології, середньої сили больових синд-  
 ромів