



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62112 (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-НІТРО-N-(4'-КАРБОКСИФЕНІЛ) АНТРАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, РЕПАРАТИВНУ ТА АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ**

1

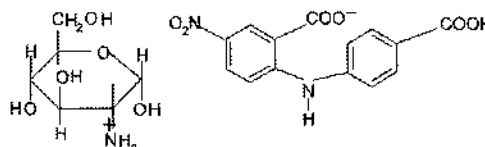
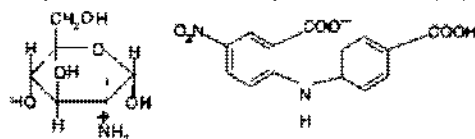
2

(21) 2002119152

(22) 18 11 2002

(24) 15 12 2003

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р.

(72) Брунь Лідія Володимирівна, Зупанець Ігор  
Альбертович, Ісаєв Сергій Григорович, Павлій  
Олег Олександрович, Ханін Вадим Андрійович(73) НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕ-  
МІЯ УКРАЇНИ(57) D-(+)-глюкозиламонієва сіль 5-нітро-N-(4'-  
карбоксифеніл)антранілової кислоти загальної  
формулияка проявляє протизапальну, репаративну та ана-  
льгетичну активністьD-(+)-глюкозиламонієва сіль 5-нітро-N-(4'-  
карбоксифеніл) антранілової кислоти, що про-  
являє протизапальну, репаративну та анальгетич-  
ну активністьДаний винахід відноситься до хіміко-  
фармацевтичної промисловості, зокрема до син-  
тезу нової хімічної сполуки загальної формулияка проявляє протизапальну, репаративну та  
анальгетичну активністьЗапалення супроводжує течію більшості за-  
хворювань. В зв'язку з цим пошук нових нестерої-  
дних протизапальних (НПЗЗ) та анальгетичних  
засобів є актуальною проблемою сучасної меди-  
цини. Одним з існуючих недоліків більшості сучас-  
них НПЗЗ є уповільнення процесів регенерації і  
репарації. Особливо важливий вплив на репара-  
тивні процеси протизапальних засобів місцевого  
застосування. Будь-яке ушкодження приводить до  
порушення цілісності шкірного покриву і уповіль-  
нення репаративних процесів під впливом плин-  
у запалення і факторів зовнішнього середовища. У  
зв'язку з цим створення лікарських засобів, що  
поєднують протизапальну, репаративну та аналь-  
гетичну дію, фізіологічно стимулюючих репаратив-

ні процеси, є актуальним

В якості сполуки порівняння за хімічною струк-  
турою та фармакологічною дією вибраний дикло-  
фенак натрію (Машковский М.Д. Лекарственные  
средства -М Медицина, 1997 -Т 1 - с 161), який  
також володіє репаративними властивостями (Зу-  
панець І.А. Экспериментальные обоснования  
глюкозамина и его производных в медицине. Ав-  
тореф дис. д-ра мед. наук -Купавна, 1993 -  
с 90). У якості препарату порівняння за анальгети-  
чною дією обраний анальпін (Машковский М.Д.  
Лекарственные средства -М Медицина, 1997 -  
Т 1 - с 172).Найближчою за хімічною структурою до заяв-  
лених сполук є 3,5-дихлор-N-(2'-карбоксифеніл)-  
антранілова кислота (Деклараційний патент на  
винахід №31293 (Україна), МПК C07F13/00). За-  
явл. 30.07.1998. Опубл. 15.12.2000. Бюл. №7-II),  
яка проявляє протизапальну та анальгетичну ак-  
тивність.Головним недоліком препаратів порівняння та  
сполук за прототипом є серйозні побічні ефекти,  
серед яких ерозійно-виразкові ураження і кровоте-  
ча у травному тракті (диклофенак), пригнічення  
кровотворення при тривалому вживанні (анальпін)  
тощо.Запропонована D-(+)-глюкозиламонієва сіль 5-  
нітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти  
перевищує за протизапальною та анальгетичною  
дією диклофенак натрію, анальпін та сполуку за

(13) A

(11) 62112

(19) UA

прототипом, причому має низьку токсичність, а також проявляють репаративні властивості

В основу винаходу постановлене завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу протизапальну, репаративну та анальгетичну активність і може бути використана як активна діюча субстанція при створенні нових оригінальних лікарських препаратів

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією 5-нітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти з D-(+)-глюкозаміном в еквімолекулярних співвідношеннях у метанальному середовищі

D-(+)-глюкозиламонієва сіль 5-нітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти-кристалічна речовина забарвлена у жовто-червоний колір, добре розчинна у воді, ДМФА, ДМСО. Будова речовини підтверджена за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектрів, якісних реакцій, а індивідуальність-методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту

Винахід ілюструється наступним прикладом

Приклад 1 до 3,02г (0,01моль) 5-нітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти у 15мл метанолу додають метанольний розчин D-(+)-глюкозаміну, який утворюється взаємодією 2,15г (0,01моль) D-(+)-глюкозаміну гідрохлориду та 0,23г (0,01моль) металевого натрію у 10мл метанолу. Осад відфільтровують, сушать. Одержують 4,17г D-(+)-глюкозиламонієвої солі 5-нітро-N-(4'-

карбоксифеніл) антранілової кислоти

Вихід 89%

T розклад 214-217°C

$C_{20}H_{23}N_3O_{11}$

M м 481,461

Вираховано C, % 51,14, N, % 8,30, H, % 4,85

Розраховано C, % 51,50, N, % 8,95, H, % 4,82

ІЧ-спектр у KBr,  $cm^{-1}$  3350, 2932, 1622, 1525, 1418, 1334

R=0,52 (ацетон-гексан-хлороформ-ДМФА, 1:1:2:0,5)

Приклад 2 Вивчення протизапальної активності проводилося на моделі каррагенінового набряку у мишей. Першу групу лікували розчином заявленої сполуки, другу групу-сполукою за прототипом, третю-диклофенаком натрію. Речовини вводили внутрішньошлунково у дозі, 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 5-нітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та диклофенаку натрію наведені у таблиці 1

Таблиця 1

Протизапальна активність і гостра токсичність D-(+)-глюкозиламонієвої солі 5-нітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та диклофенаку натрію

Сполука	$DE_{50}$ , мг/кг	$DL_{50}$ , мг/кг	$TI=DL_{50}/DE_{50}$	Відносний TI по диклофенаку натрію
I	14,61	>6000	>410,70	>9,13
II	18,4	>2500	>135,9	>3,02
Диклофенак натрію	8,0	360	45,0	1

Як видно із таблиці 1, сполука I має виражену протизапальну активність при низькій токсичності ( $DL_{50}$ ), за широтою терапевтичного ефекту вона перевищує диклофенак натрію у 9,13, а сполуку за прототипом у 3,02 рази

Приклад 3 Вивчення репаративної активності проводили на моделі стандартної скарифікованої рани у білих безпородних щурів-самців масою 180-220г. Тварин були розділені на чотири групи. Лікування проводили з першого дня моделювання

патології. Досліджувані препарати вводили перорально в дозі  $DE_{50}$  щодня раз у добу. Щурам першої контрольної групи вводили воду очищену. Тваринам другої контрольної групи вводили сполуку I, третій групі-сполуку за прототипом, четвертій-диклофенак натрію. Результати вивчення репаративної активності 5-нітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II), та диклофенаку натрію наведені у таблиці 2

Таблиця 2

Репаративна активність D-(+)-глюкозиламонієвої солі 5-нітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та диклофенаку натрію

Сполука	Показник	Доби епітелізації			Доби загоєння
		3	9	15	
Контроль	S	49,5±4,15	31,12±4,0	11,86±1,25	21,5±0,63
	V	22,17	51,07	81,35	
I	S	46,67±2,65	22,73±3,37	0,26±0,26*	15,00±0,00
	V	26,62	64,26	99,8	
	A	5,72	26,96	97,8	

Продовження таблиці 2

Репаративна активність D-(+)-глюкозиламонієвої солі 5-нітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та диклофенаку натрію

Сполука	Показник	Доби ептелізації			Доби загоєння
		1	2	3	
II	S	51,96±4,46	54,32±1,37	52,83±1,67	-
	V	15,73	12,02	14,36	
	A	6,0	-	-	
Диклофенак натрію	S	55,88±2,53	29,62±0,84	13,58±0,60	20,5±0,63
	V	12,14	53,43	78,65	
	A	-	4,82	-	

\*P<0,05 достовірність відмінностей відносно до контролю

S-площа, см<sup>2</sup>

V - швидкість

A - активність, %

Як видно за даними таблиці 2, репаративна активність, яка оцінювалась за кореляцією показників швидкостей репарації та активностей препаратів проявлялась по різному. При введенні сполуки I показники корелювали, що вказує на лікувально-профілактичну дію. При лікуванні сполукою за прототипом проявилась тенденція гноблення репаративного ефекту. При вивченні диклофенаку натрію зазначені показники не корелювали, що встановлює профілактичну дію препарату. Швидкість загоєння 5-нітро-N-(4'-

карбоксифеніл) антранілової кислоти (I) у середньому перевищувала диклофенак натрію в 1,32±0,85 рази.

Приклад 4. Вивчення анальгетичної дії заявленої сполуки проводили на моделях «гарячої пластинки» у білих лабораторних мишей масою 18-22г. Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності D-(+)-глюкозиламонієвої солі 5-нітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) та анальгину наведено у таблиці 3.

Таблиця 3

Анальгетична активність і гостра токсичність D-(+)-глюкозиламонієвої солі 5-нітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти (I), сполуки за прототипом (II) 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	11,5	>6000	>521,70	>23,93
II	29,7	>2500	>84,2	>3,86
Анальгін	55,0	1197	21,8	1

Як видно за даними таблиці 3, сполука I за широтою анальгетичної дії перевищує анальгін у 23,93 рази, а сполуку за прототипом у 6,2 рази. Крім цього заявлена сполука I проявляє високий анальгетичний ефект у дозі в 4,78 рази меншій ніж препарат порівняння (анальгін) при токсичності більш 6000мг/кг при внутрішньо шлунковому введенні.

Таким чином, заявлена сполука-D-(+)-глюкозиламонієва сіль 5-нітро-N-(4'-карбоксифеніл) антранілової кислоти, має високу протизапальну, репаративну та анальгетичну активність та відповідно класифікації К.К. Сидорова

відноситься до класу малотоксичних.

Заявлена сполука може знайти застосування при створенні нових оригінальних препаратів для лікування запальних процесів різної етіології, середньої сили больових синдромів, а також регенерації деструктивно порушених тканин і може бути використана при захворюваннях остеоартрозу, остеопорозу, виразки шлунку. Репаративна активність дає можливість використання заявленої сполуки також при створенні препаратів у вигляді мазей, гелів та кремів для лікування ран різного генезу.