



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **11847** (13) **U**
(51) МПК (2006)
C07C 243/00
A61K 31/16

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

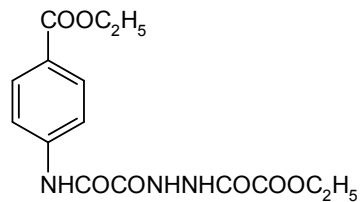
видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЕТИЛОВИЙ ЕФІР 4-КАРБЕТОКСІОКСАНОІЛГІДРАЗИДУ ЩАВЛЕВОЇ КИСЛОТИ, ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ АНАЛЬГЕТИЧНУ, ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ ТА ФУНГІСТАТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) u200506306
(22) 25.06.2005
(24) 16.01.2006
(46) 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.
(72) Ісаєв Сергій Григорович, Павлій Олександр
Іванович, Яковлева Лариса Василівна, Шаповал
Ольга Миколаївна
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ
(57) Етиловий ефір 4-
карбетоксіоксаноїлгідрозиду щавлевої кислоти
формули:

2



який проявляє анальгетичну, протизапальну, ан-
тибактеріальну та фунгістатичну активність.

Корисна модель відноситься до медицини та фармації, а саме до синтезу нових біологічно активних хімічних сполук, похідних в ряду щавлевої кислоти, які можуть бути використані при створенні лікарських засобів з групи не-стероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) для лікування патологічних станів, які супроводжуються запаленням, лихоманкою та/або больовим синдромом.

На сьогодні існує значний арсенал сучасних НПЗЗ, який нараховує близько 20 оригінальних препаратів та складається з різних поколінь НПЗЗ: неселективних та селективних інгібіторів ЦОГ-2. Але найновіші препарати-інгібітори ЦОГ-2 хоч і є на фармацевтичному ринку України, та через високу ціну вони недоступні для широкого кола споживачів. Тому в українській медичній практиці спостерігається широке використання традиційних НПЗЗ та обмежене - найновіших, що не забезпечує ефективного та безпечного лікування. Останнє обумовлено розвитком специфічних, пов'язаних з механізмом дії, побічних ефектів таких, як гастротоксичність, гепатотоксичність, нефротоксичність тощо. Тому в Україні залишається гострою проблема забезпечення населення препаратами цієї групи. Таким чином, актуальним є пошук нових вітчизняних високоефективних малотоксичних препаратів з комплексною фармакологічною дією - анальгетичною, протизапальною, антибактеріальною та фунгістатичною.

На цей час в медичній практиці невідомі похідні щавлевої кислоти, які застосовуються як НПЗЗ, та проявляють додатково антибактеріальну та фунгістатичну активність.

Аналогом за хімічною структурою до заявляємої сполуки є гідрозид 2-хлор-3-карбоксиоксаноїлової кислоти (прототип), що виявляє протизапальну активність [Пат. України №48038, МКИ C07C243/34, A61K31/16; Опубл. 15.08.02. - Бюл. №8].

Недоліком прототипу є відносно вузький спектр фармакологічної дії (протизапальна активність), а також багаторічний синтез, що впливатиме на його трудомісткість та собівартість.

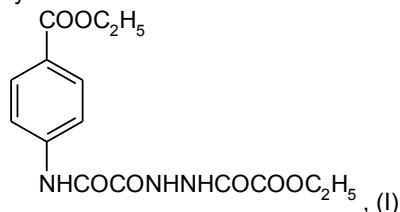
Аналогами за фармакологічною дією заявляємої сполуки обрано вольтарен, анальгін, Де-нол, гризеофульвін [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1997. - Т.1. - С.161, 172, 173, 285]. Головним недоліком фармакологічних препаратів є моноспрямованість фармакологічної дії, досить висока токсичність та наявність побічних ефектів.

В основу корисної моделі поставлене завдання створення нової хімічної сполуки, що проявляє високу анальгетичну, протизапальну, антибактеріальну та фунгістатичну активність при низькій токсичності і може бути використана як діюча речовина в складі фармацевтичних препаратів різних

(19) **UA** (11) **11847** (13) **U**

лікарських форм: таблеток, капсул, м'яких лікарських засобів тощо.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти формули



який проявляє анальгетичну, протизапальну, антибактеріальну та фунгістатичну активність.

Сполука, яка заявляється, утворена взаємодією гідрозиду 4-карбетоксиоксанілової кислоти з етоксалілхлоридом в середовищі ДМФА у співвідношенні 1:1,5.

Етиловий ефір 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти це білого кольору кристалічна речовина, розчинна в діоксані, диметилформаміді, диметилсульфоксиді, етанолі при нагріванні, нерозчинна у воді, гексані.

Будова та індивідуальність сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ПМР-спектрів та методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1

До розчину 2,61г (0,01моль) гідрозиду 4-карбетоксиоксанілової кислоти в 5мл ДМФА краплями додають 2,04г (0,015моль) етоксалілхлориду, ретельно перемішуючи реакційну суміш до повного розчинення гідрозиду. Після чого, реакційну масу фільтрують і фільтрат розбавляють п'ятикратною кількістю води. Осад, що утворився відфільтровують, промивають водою, сушать. Кристалізують із етанолу.

Вихід 2,28 г (65%) Т.топл. 217-219°C
Брутто-формула: $C_{15}H_{17}N_3O_7$ М. м. 351, 32

Знайдено: С, %: 51,30; N, %: 12,01; H, %: 4,91

Вирахувано: С, %: 51,28; N, %: 11,96; H, %: 4,88

ІЧ-спектр у KBr, cm^{-1} : 3382, 2996, 1730, 1708, 1698, 1610, 1546, 1377, 1297, 1182, 1103, 1042, 974, 773

ПМР-спектр (м.ч.): 10,77 (2H, с, $NHCOCONH$), 7,99-7,91 (4H, кв, Ar-H) 4,35 (2H, м, $Ar-COOCH_2CH_3$), 4,20 (2H, м, $NHNHCOCOCH_2CH_3$), 1,30-1,24 (6H, м, $CH_3 \times 2$).

$R_f=0,59$ в системі розчинників етанол - діоксан - хлороформ - гексан (2:0,5:0,5:2).

Приклад 2

Анальгетичну дію етилового ефіру 4-карбетокси-оксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти (I) в порівнянні з вольтареном та анальгіном вивчали на моделі оцетово-кислих корчів у щурів, яка дозволяє опосередковано оцінити вплив речовин на синтез та визволення медіаторів болю: брадікініну, серотоніну, гістаміну, простагландинів.

Оцінку периферичної анальгетичної дії нової сполуки I та препаратів порівняння вольтарену, анальгіну проводили на білих щурах масою 180-200г по 6 тварин у групі. Корчі викликали внутрішньочеревним введенням 0,7% розчину оцтової кислоти з розрахунку 1,0мл на 100г маси тварини через 30хв після внутрішньошлункового введення досліджуваних речовин. З метою визначення ED_{50} на цій моделі заявлену сполуку I вводили перорально в дозах 1,0, 5,0 та 10,0мг/кг. Контрольна група тварин одержувала еквівалентну кількість розчинника. Введення алогогену викликало розвиток корчів. Підрахунок кількості "корчів" починали через 15хв після введення оцтової кислоти та проводили протягом 15 хвилин. Анальгетичну активність заявленої сполуки I та препаратів порівняння оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість корчів у дослідній групі щурів у порівнянні з контрольною і виражали у %. Величини ED_{50} та їх довірчі інтервали розраховували за використанням методу найменших квадратів. Результати експерименту наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Анальгетична активність та токсичність етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти (I), прототипу в порівнянні з вольтареном та анальгіном

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг (в/шлунково)	$T.I. = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$	Відносний терапевтичний індекс за анальгіном
I	0,55	>1500	2727,27	>125,33
Прототип	Не виявляє			
Вольт арен	5,00	360	72,00	3,31
Анальгін	55,0	1197	21,76	1,00

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що сполука I виявляє виражену анальгетичну дію, його $DE_{50}=0,55$ мг/кг та переважає DE_{50} препарату порівняння вольтрону, яка дорівнює 5мг/кг, у 9,1 рази. Враховуючи вищевикладене, можна зробити припущення про пригнічення новим похідним (I) медіаторів болю, таких як гістамін, серотонін, брадікінін та простагландини. За широ-

тою терапевтичного ефекту сполука I перевищує вольтарен в 37,86 рази, а анальгін в 125,33 рази. Прототип анальгетичної дії не проявляє.

Приклад 3

Протизапальну дію нової сполуки в порівнянні з вольтареном вивчали на моделі ексудативного карагенінового набряку стопи у білих щурів масою 180-200г. Набряк викликали субплантарним вве-

денням 0,1мл 1% розчину карагеніну в одну із задніх кінцівок тварин дослідних та контрольних груп через 1 годину після введення препарату порівняння вольтарену у дозі 8,0мг/кг DE₅₀ антиексудативної дії та заявленої сполуки у дозі DE₅₀=1,1мг/кг. Контрольна група щурів одержувала еквівалентну кількість розчинника. Про розвиток набряку судили за збільшенням об'єму стопи, який

вимірювали в динаміці через 1; 2; 3; 4 і 5 годин за допомогою механічного онкометра. Протизапальну дію нової сполуки І та препарату порівняння виражали у % і визначали за здатністю зменшувати набряки у дослідних тварин в порівнянні з контрольними. Результати дослідження наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Протизапальна активність та токсичність етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти (І), прототипу в порівнянні з вольтареном

Сполука	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг (в/шлунково)	$T.I. = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$	Відносний терапевтичний індекс за вольтареном
І	1,1	>1500	1363,64	30,30
Прототип	6,40	8130	1270,31	28,23
Вольтарен	8,00	360	45,00	1

Результати проведеного дослідження свідчать про значну протизапальну дію нової сполуки - її DE₅₀ дорівнює 1,1мг/кг та переважає DE₅₀ препарату порівняння вольтарену у 7,3 рази (8мг/кг). За широтою терапевтичної дії етиловий ефір 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти (І) перевищує вольтарен в 30,3 рази, а прототип в 1,07 рази.

Приклад 4

Антибактеріальну дію етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти вивчали за відношенням до шлункової кислотостійкої бактерії *Helicobacter pylori*, та кишкових бактерій роду кампілобактер *Campylobacter jejuni* і *Campylobacter festus* методом дифузії в агар.

Результати вивчення антибактеріальної дії етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти та де-нолу описані у таблиці 3.

Таблиця 3

Антибактеріальна активність етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти (І), прототипу та де-нолу у відношенні *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* та *Campylobacter festus*

Сполука	Розведення	Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм		
		<i>H. pylori</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. festus</i>
І	1%	32	32	32
Прототип	1%	15	17	14
Де-нол	1%	18	17	18

Встановлено, що етиловий ефір 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти (І) має антибактеріальну активність, яка перевищує в 1,78-1,88 рази препарат де-нол та в 1,88-2,29 рази прототип.

Приклад 5

Фунгістатичну активність етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти

(І) вивчено на рідкому живильному середовищі Сабуро методом серійних розведень по відношенню штамів *Candida albicans* та *Trichophyton gypseum*. Результати вивчення протигрибкової дії етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти (І), прототипу та гризеофульвіну описані в таблиці 4.

Таблиця 4

Фунгістатична активність етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти (І), прототипу та гризеофульвіну

Сполука	Штами грибів МПК (мкг/мл)	
	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichophyton gypseum</i>
І	31,2	31,2
Прототип	Не виявляє	
Гризеофульвін	-	400

Як видно за даними таблиці 4 сполука І за фунгістатичною активністю відносно штаму *Trichophyton gipseum* перевищує гризеофульвін у 12,82 рази, а також інгібує ріст грибів *Candida albicans* в концентрації 31,2мкг/мл. Прототип такої дії не проявляє.

Таким чином, заявлена сполука - етиловий ефір 4-карбетокси-оксанілоїлгідрозиду щавлевої

кислоти проявляє комплексну біологічну дію при низькій токсичності і можуть знайти застосування в терапевтичній практиці для лікування патологічних станів, що супроводжуються набряком, больовим синдромом, виразкової хвороби шлунку, асоційованої з хелікобактерною інфекцією, а також при грибкових інфекціях.