



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75538 (13) C2

(51) МПК (2006)
C07C 311/39 (2006.01)
A61K 31/63
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 29/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) Е-КАРБОКСІАМІЛАМІД 4-(Н-БУТИЛУРЕЇДОСУЛЬФОНІЛ)-ОКСАНІЛОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКИЙ МАЄ ГІПОГЛІКЕМІЧНУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) 20041008433

(22) 18.10.2004

(24) 17.04.2006

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Банний Іван Прокопович, Черних Валентин Петрович, Бойко Ганна Олексіївна, Самура Борис Андрійович, Божко Тетяна Степанівна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) UA 48024, A1, 15.08.2002

UA 48021, A1, 15.08.2002

UA 48007, A1, 15.08.2002

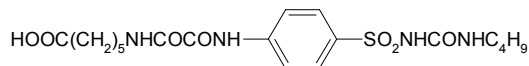
SU 911881, A1, 24.04.1993

SU 1078847, A1, 07.11.1990

SU 869267, A1, 07.11.1990

Машковский М.Д. Лекарственные средства: М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2002, т.1 - с. 170, т.2 - с. 19.

(57) ε-Карбоксiamіламід 4-(N-бутилуреїдосульфоніл)-оксанілової кислоти загальної формули:



який має гіпоглікемічну та протизапальну активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до синтезу нових біологічно активних хімічних сполук у ряду амідів оксанілової кислоти, і може бути використаний в якості лікарської субстанції при створенні фармацевтичних препаратів з гіпоглікемічною та протизапальною активністю.

Актуальною проблемою сучасної фармації є пошук нових біологічно активних сполук з широким спектром терапевтичної активності при низькій токсичності одержаних засобів.

Відомий гіпоглікемічний засіб букарбан [1], який широко застосовується в медичній практиці. Цей препарат являє собою N-(пара-Амінобензолсульфоніл)-N-бутил-сечовину і призначений для лікування хворих на цукровий діабет II-го типу (інсуліннезалежний), на який страждає 80% від загальної кількості хворих на цукровий діабет.

Разом з тим необхідно відмітити суттєві недоліки цього препарату. Внаслідок наявності у молекулі букарбану вільної групи NH₂ у бензольному ядрі, що є характерним для сульфаміламідів з антибактеріальною активністю, цей препарат може

призводити до порушення мікрофлори шлунку та кишок (дисбактеріоз). Крім того, він викликає шкірно-алергічні реакції та порушення кровотворення [1, 2].

Актуальним є питання пошуку протизапальних препаратів нестероїдної структури. Це пов'язано з тим, що протизапальні засоби стероїдної групи викликають порушення гормонального балансу в організмі, внаслідок чого виникають різного роду захворювання.

Широке застосування в медичній практиці знайшли нестероїдні протизапальні препарати, такі як похідні фенілоцтової кислоти, зокрема диклофенак [1].

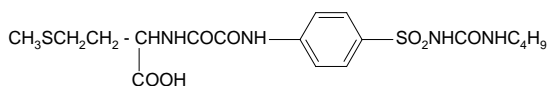
Суттєвими недоліками диклофенаку є виражена ульцерогенна дія та ряд ускладнень, які виявляються з боку шлунково-кишкового тракту, системи крові, функції нирок, нервової системи, шкіри. Ці недоліки знижують терапевтичну цінність диклофенака.

В якості прототипу вибраний 1-карбокси-3-метилтіопропіламід n-(бутил-уреїдосульфоніл)-оксанілової кислоти [4] формули:

(13) C2

(11) 75538

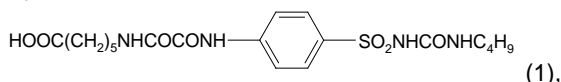
(19) UA



який проявляє антиалергічну та гепатозахисну активність і є найближчим структурним аналогом запропонованої сполуки. Проте відома сполука не може бути використана в якості гіпоглікемічного та протизапального засобу.

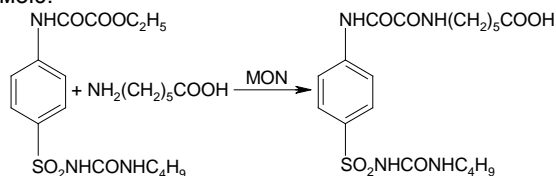
Задачею винаходу є одержання індивідуальної хімічної сполуки, яка проявляє виражену гіпоглікемічну та протизапальну активність.

Поставлена задача вирішується шляхом одержання ε -карбоксаміламіду 4-(N-бутилуреїдосульфоніл)-оксанілової кислоти формули:



який має гіпоглікемічну та протизапальну активність.

Синтез заявленої сполуки здійснюють за схемою:



де М - лужний метал, наприклад К

Синтез оснований на амідуванні етилового ефіру 4-(N-бутилуреїдосульфоніл)-оксанілової кислоти ε -амінокапроною кислотою в присутності лугів, наприклад, калію гідроксиду, при кімнатній температурі. При подальшому підкисленні реакційного середовища, наприклад, додаванням НСІ утворюється цільовий продукт з виходом 82%. Це безбарвна кристалічна речовина, яка розчиняється у водних лугах та більшості органічних розчинників. Будова синтезованої сполуки підтверджена елементним аналізом, даними ПМР- та ІЧ-

спектроскопії, а чистота та індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Винахід ілюструється прикладами:

Приклад 1. Синтез ε -карбоксаміламіда 4-(N-бутилуреїдосульфоніл)-оксанілової кислоти формули I.

До розчину 1,12 (0,02 Моль) калію гідроксиду в 5 мл води додають 2,62 (0,02 Моль) ε -амінокапроною кислоти. Одержаний розчин додають до розчину 3,71 (0,01 Моль) - етилового ефіру 4-(N-бутилуреїдосульфоніл)-оксанілової кислоти в 10 мл діоксану і залишають до зникнення лужного середовища. До реакційної суміші додають воду до розчинення осаду і підкислюють НСІ (1:1) до рН 2. Осад відфільтровують, висушують і кристалізують з пропанолу-2. Вихід 3,74 (82,1%). Т.пл. 226-228°C (пропанол-2). Знайдено, % N 12,56; S 7,28. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$. Вирахувано, % N 12,27; S 7,02. Спектр ПМР, δ , м.д.: 12,1 (1H,у.с.); 11,1; 11,0 (1H,у.с.); 8,8; 9,0 (1H,с); 7,8-8,2 (H аром,м); 3,0; 2,2; 1,7-1,0; 0,8 м.д. (H аліф,м). ІЧ-спектр, σ , cm^{-1} : 3360, 3240 (NH); 3040 (OH); 2940, 2880 ((CH₂); 1720 (CO); 1520 (δ NH); 1320, 1160 (SO₂).

Приклад 2. Вивчення гіпоглікемічної активності заявленої сполуки формули I проведено на щурах-самцях популяції Вістар масою 160-200 г. Сполуку, яку досліджували, вводили тваринам однієї дослідної групи перорально в дозі 50 мг/кг у вигляді тонкої суспензії в 2% розчині крахмального клейстеру. Тварини іншої дослідної групи одержували букарбан у дозі 50 мг/кг, використаний в якості препарату порівняння [5]. Третя група тварин була контрольною. Рівень глюкози в крові, взятої з хвостової вени щурів, визначали за допомогою ферментативного аналізатора глюкози "Ексан-Г" у тварин, які попередньо голодували протягом ночі, через 2, 4, 6 та 8 годин.

Результати досліджень наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вивчення гіпоглікемічної активності ε -карбоксаміламіда 4-(N-бутил-уреїдосульфоніл)-оксанілової кислоти

Сполука	Вихідний рівень глюкози, ммоль/л	Зниження глікемії після введення сполуки через 2, 4, 6, 8 годин, %			
		2	4	6	8
Заявлена сполука	4,38±0,23	32,24±0,48*	40,50±1,11*	55,47±5,44*	59,32±0,58*
Букарбан	3,23±0,18	16,12±1,88	25,20±3,11	34,10±2,64	27,31±2,38
Контроль	3,14±0,24	-	-	-	-

Примітка: * - $P < 0,05$ при порівнянні з букарбаном.

З даних таблиці 1 видно, що заявлена сполука має виражену гіпоглікемічну активність в усі терміни дослідження і значно перевищує активність букарбану.

Відсоток зниження концентрації глюкози (глікемії) в крові щурів після перорального введення у заявленої сполуки нижче ніж у букарбана через 2 години на 16,12%, 4 години - на 15,30%, 6 годин - на 21,37%, 8 годин - на 32,00%. При цьому максимальний гіпоглікемічний ефект у букарбана дося-

гається через 6 годин, а до 8-ї години іде на зменшення, в той час як у заявленої сполуки до 8-ї години спостерігається значне зниження концентрації глюкози в крові дослідних тварин.

Приклад 3. Протизапальну активність досліджуваної сполуки вивчали на дослідних щурах на моделі гострого запального набряку, який викликаний субплантарним введенням в задню лапку щура 0,05 мл 1% розчину карагеніну. Дослідження виконані на безпородних білих щурах масою 218-269 г по 7 тварин в дослідних і контрольній групах. Вимір об'єму лапки здійснювали за допомогою

онкомера до початку дослідів та в момент максимального розвитку набряку (4 години). Заявлену сполуку вводили у дозі 50 мг/кг внутрішньочеревинно за 30 хвилин до введення флогогенного агента. Ступінь гноблення набряку (протизапальну активність) розраховували за формулою:

$$\% \text{ гноблення} = \frac{V_k - V_d}{V_k} \cdot 100$$

де V_k і V_d відповідно об'єм лапки в контролі та в досліді [5]. В якості препаратів порівняння вибрані диклофенак та індометацин.

Результати одержаних експериментальних даних представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Вивчення протизапальної активності ε -карбоксиаміламіда 4-(N-бутилуреїдосульфоніл)-оксанілової кислоти

Сполука	Доза, мг/кг	Приріст об'єму лапки через 4 години			Протизапальна активність, %
		M \pm m	Довірчий інтервал при P=0,05	B % до контролю	
Заявлена сполука	50	1,15 \pm 0,14	0,81-1,49	45	55
Диклофенак	10	0,91 \pm 0,06	0,76-1,06	36	64
Індометацин	10	1,01 \pm 0,04	2,35-2,55	40	60
Контроль	-	2,53 \pm 0,01	2,51-2,55	100	-

З даних таблиці 2 видно, що заявлена сполука викликає зменшення запального набряку по відношенню до контролю на 55%, протизапальна активність у досліді з диклофенаком та індометацином складала 64 і 60% відповідно.

Таким чином, заявлена сполука проявляє виражену протизапальну активність, яка дещо поступається аналогічній активності високоефективних препаратів диклофенака та індометацина, що широко застосовуються в медичній практиці.

Приклад 4. Вивчення гострої токсичності заявленої сполуки проведено у досліді на білих нелінійних мишах обох статей масою 18-24 г. Речовину вводили тваринам внутрішньошлунково у вигляді 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої Твином-80. Кожну дозу досліджували на 5 тваринах. З метою вивчення і одержання необхідної інформації про летальні і максимально переносимі дози цієї сполуки, виявлення картини отруєння, а також широти терапевтичної дії, за тваринами проводили спостереження протягом 14 днів після однократного введення. Кількість загинув тварин і тих, що вижили реєстрували через кожні 24 години. ЛД₅₀ розраховували за методом Кьорбера [6, 7].

В досліді на щурах встановлено, що для заявленої сполуки ЛД₅₀ при внутрішньошлунковому введенні складає 5000 мг/кг.

Відповідно гостра токсичність препаратів порівняння дорівнює: диклофенаку 360 мг/кг, індометацину - 30 мг/кг, букарбану - 400 мг/кг.

Таким чином, заявлена сполука в 14 разів менш токсична ніж диклофенак, в 166 разів-ніж індометацин і в 12,5 разів-ніж букарбан і згідно з класифікацією К.К.Сидорова [8] відноситься до практично нетоксичних.

Предметом винаходу є нова індивідуальна хімічна сполука ε -карбоксиаміламід 4-(N-бутилуреїдосульфоніл)-оксанілової кислоти, яка проявляє виражену гіпоглікемічну та протизапальну активність і є практично нетоксичною. Заявлену сполуку одержують з використанням стандартних доступних хімічних реактивів простим технологічним способом, який може бути здійснений в умо-

вах хіміко-фармацевтичного підприємства на стандартному обладнанні.

Заявлена сполука представляє інтерес для подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою створення на її основі нових ефективних і безпечних гіпоглікемічних і нестероїдних протизапальних засобів з низькою токсичністю.

Джерела інформації.

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. - 14-е изд. - М.: Новая волна, 2004. - Т.1. - С. 170; Т.2. - С.19.

2. Ceriello A. // Diabetic Medicine. - 1998. - Vol. 15, № 3. - P.188-193.

3. Пат. 48021 Україна, МКВ C07C143/82, A61K31/63 Бензиламід-4-(γ -

диметиламінопропілоксамідо)-бензолсульфонілоксамінової кислоти, який проявляє анальгетичну та антигіпоксичну активність / І. П. Банний, В. П. Черних, Є. Л. Снітковський та ін. (Україна). - № 4220227. Заявл. 30.03.1987; Опубл. 15.08.2002, Бюл. № 8.

4. Пат. 48024 Україна, МКВ C 07 C 143/833, A 61 K 31/63 1-Карбокси-3-метилтіопіпіламід n-(бутилуреїдосульфоніл)-оксанілової кислоти, який проявляє антиалергічну та гепатозахисну активність / І. П. Банний, В. П. Черних, С. М. Дрогозов та ін.-№ 4281731. Заявл. 10.07.1987; Опубл. 15.08.2002, Бюл. №8.

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів : Метод, рекомендації / Под ред. А.В.Стефанова - К.: "Авіцена", 2001. - С. 375-384.

6. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / 2-е изд. - Л.: Медицина, 1963. - С.99-107.

7. Прозоровский В. Б. Использование наименьших квадратов для пробитанализа кривых летальности // Фармакол. и токсикол. - 1962. - Т.25, №1. - С.115-118.

8. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. Токсикология новых промышленных веществ. - М., 1973, - №13. - С.47-51.

