

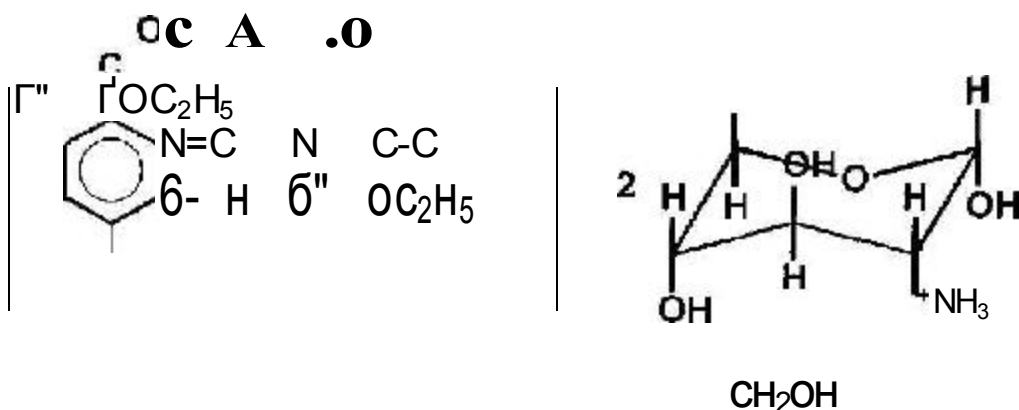
Опш.

d99oto
vw

МКИ: C07H5/06, A 61 K 31/70

Диглюкозиламонієва сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти, що проявляє протизапальну, аналгетичну, гастропротекторну та антибактеріальну активність.

Даний винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти формули:



яка проявляє протизапальну, аналгетичну, гастропротекторну та антибактеріальну активність.

Пошук нових протизапальних, аналгетичних, гастропротекторних та антибактеріальних засобів є актуальною проблемою сучасної медицини. В якості препаратів порівняння за фармакологічною активністю використовували вольтарен, індометацин, аналгін, де-нол та циметидин (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1997. - Т.1. - С. 161, 172, 173, 285, 314). Головним недоліком препаратів порівняння є моноспрямованість фармакологічної дії, досить висока токсичність та наявність побічних ефектів.

За прототип обрана глюкозиламонійна сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти, яка проявляє аналгетичну, антиалергічну, протишокову та ранозагоюючу активність і є структурним аналогом (Пат. №1471528 ССРСР МКИ⁴ C07H5/06, A 61 K 31/70; 1992).

Перевагою запропонованої сполуки є її комплексна фармакологічна дія, яка перевищує за протизапальною активністю вольтарен, індометацин, прототип у 61,9, 210,5, та 11,16 рази відповідно; за аналгетичною дією вольтарен, аналгін, індометацин, прототип у 19,9, 110,7, 155 та 2,15 рази відповідно; за гастропротекторною активністю перевищує дію циметидину в 2 рази, а також проявляє антибактеріальний ефект у відношенні *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* та *Campylobacter fetus* на рівні прототипу, та перевищує активність де-нола в 1,7 рази.

В основу винаходу постановлено завдання по створенню нової хімічної сполуки, що проявляє високу протизапальну, аналгетичну, гастропротекторну та антибактеріальну активність. Речовина, яка заявляється, утворена взаємодією етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду з 0-(+)-глюкозаміном у співвідношенні 1:2.

Встановлене завдання вирішується синтезом нової хімічної сполуки - диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти. Отримана сполука має білий колір, погано розчинна у воді, 95% етанолі, мало розчинна у ДМФА та оцтовій кислоті. Структура диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти підтверджена за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектрів, якісними реакціями.

Винахід ілюструється наступним прикладом:

Приклад 1: 3,51 г (0,01 моль) етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти розчиняють в 50 мл диметилформаміду, нагрівають до 40 °С та додають 50 мл етанолу (розчин "А"). Одночасно готують розчин "Б": 0,8 г (0,02 моль) натрію гідрат окису розчиняють в 80 мл води, додають 4,3 г (0,02 моль) Б-(+)-глюкозаміну гідрохлориду і нагрівають до 40 °С. Розчин

"Б" при перемішуванні додають до розчину "А", суміш охолоджують протягом 10 годин. Осад, що випав, отфільтровують, промивають водою, сушать.

Вихід 5,13 г 72,5%. Т. топл. > 300°C

$C_{27}H_{41}N_5O_7$ М.м. 707,648

Знайдено: С, % 45,9 H, % 7,3, N, % 9,95

Розраховано: С, % 45,83, H, % 5,84, N, % 9,90

ІНФРА-спектр у КВг, cm^{-1} : 3320 (ν_{OH}), 3260 (ν_{NH}), 2990, 2950, 2900 (ν_{NH_3}), 1715 ($\nu_{CO-efir}$), 1690, 1610 ($\nu_{CO-амід}$), 1580, 1505, 1450 ($\nu_{N=C=O}$), 1530, 1420 (ν_{C-C}), 1060, 1030 (ν_{C-O-C}).

Приклад 2: Вивчення протизапальної активності диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоілгідразиду щавлевої кислоти проводилося за методою формалінового та карагенінового набряку на щурах.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоілгідразиду щавлевої кислоти, прототипу, вольтарену, індометацину описані у таблиці №1.

Як видно з даних таблиці №1, диглюкозиламонієва сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоілгідразиду щавлевої кислоти має виражену протизапальну активність та по широчині терапевтичної дії перевищує вольтарен, індометацин у 61,9 та 210,5 рази, а прототип у 2,15 рази. Вона менш токсична ніж вольтарен, індометацин та прототип у 62,1, 111,1 та 1,16 рази відповідно.

Приклад 3: Вивчення анагетичної активності диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоілгідразиду щавлевої кислоти проводилося за методою "оцтових корчей" у білих лабораторних мишей масою 18-20 г.

Результати вивчення анагетичної активності та токсичності диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоілгідразиду щавлевої кислоти, прототипу, вольтарену, індометацину та аналіну описані у таблиці №2.

Таблиця № 1

Протизапальна активність в умовах експериментального формалінового і карагенінового запалення та гостра токсичність диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілолігїдрозиду щавлевої кислоти, прототипу, вольтарену та індометацину

| Сполуки | ED ₅₀ в умовах формалінового запалення, мг/кг | ED ₅₀ в умовах карагенінового запалення, мг/кг | LD ₅₀ для мишей в умовах перорального введення, мг/кг | LD ₅₀ для щурів в умовах перорального введення, мг/кг | Терапевтичний індекс * LD ₅₀ /ED ₅₀ | Відносний терапевтичний індекс за індометацином |
|--|--|---|--|--|---|---|
| Диглюкозиламонієва сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілолігїдрозиду щавлевої кислоти | 5,6 | 8 | 4650 | 5220 | 652,5 | 210,5 |
| Прототип | 15,2 | 16,4 | 3900 | 4500 | 274,4 | 88,5 |
| Вольтарен | 8 | 8 | 350 | 84 | 10,5 | 3,4 |
| Індометацин | 2 | 15 | 30 | 47 | 3,1 | 1 |

Терапевтичний індекс розрахован за результатами дослідів на щурах

Таблиця 2

Аналгетична активність диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоілгідразиду щавлевої кислоти у порівнянні з прототипом, вольтареном, індометацином та аналгіном

| Сполука | ED ₅₀ за аналгетичним ефектом, мг/кг | LD ₅₀ для мишей, мг/кг | Терапевтичний індекс | Відносний терапевтичний індекс за індометацином |
|--|---|-----------------------------------|----------------------|---|
| Диглюкозиламонієва сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоілгідразиду щавлевої кислоти | 2,0 | 4650 | 2325,0 | 155,0 |
| Прототип | 3,6 | 3900 | 1083,3 | 72,2 |
| Вольтарен | 3,0 | 350 | 116,6 | 7,8 |
| Аналгін | 55,0 | 1197 | 21,8 | 1,4 |
| Індометацин | 2,0 | 30 | 15,0 | 1,0 |

Як видно за даними таблиці №2, диглюкозиламонієва сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоілгідразиду щавлевої кислоти за широтою аналгетичної дії перевищує препарати порівняння: вольтарен, аналгін, індометацин в 19,9, 110,7, 155 рази відповідно, а прототип в 2,15 рази.

Приклад 4: Антибактеріальну дію диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоілгідразиду щавлевої кислоти вивчали за відношенням до шлункової кислотостійкої бактерії *Helicobacter pylori*, та кишкових бактерій роду кампілобактер *Campylobacter jejuni* та *Campylobacter fetus* методом дифузії в агар.

Результати вивчення антибактеріальної дії диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоілгідразиду щавлевої кислоти, прототипу та де-нолу описані у таблиці №3.

Таблиця 3

Антибактеріальна активність диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти, прототипу та де-нолу у відношенні до *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* та *Campylobacter fetus*

| Сполуки | Розведення | Діаметр зони затримки росту мікроорганізмів, мм | | |
|--|------------|---|------------------|-----------------|
| | | <i>H. pylori</i> | <i>C. jejuni</i> | <i>C. fetus</i> |
| Диглюкозиламонієва сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти | 1% | 30 | 30 | 30 |
| Прототип | 1% | 32 | 32 | 30 |
| Де-нол | 1% | 18 | 17 | 18 |

Встановлено, що диглюкозиламонієва сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти має антибактеріальну, зокрема антихеликобактерну активність, яка перевищує в 1,7 раза препарат порівняння де-нол, та має антибактеріальний ефект на рівні прототипу.

Приклад 5: Гастропротекторну активність диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти вивчали на алкогольно-преднізолоновому ураженні слизової оболонки шлунку щурів, яку викликали сполученим введенням 80% етилового спирту з розрахунку 0,8 мл на 100 г маси тіла тварин та преднізолону в дозі 20 мг/кг.

Результати вивчення гастропротекторної дії диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти, прототипу та циметидину описані у таблиці №4.

Досліди показали, що гастропротекторна дія диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти перевищує активність циметидина на 49%, а прототипа на 17,6%.

Таблиця 4

Гастропротекторна активність в умовах алкогольно-преднізолонового ураження шлунку щурів диглюкозиламонієвої солі етилового ефіру 4-карбетоксиоксанилолігїдрозиду щавлевої кислоти, прототипу та циметидину

| Сполуки | Доза, мг/кг | тварин з виразками | Кількість виразок на одну тварину | Площа виразок в балах | Вираковий індекс | Гастропротекторна активність, % |
|--|-------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------|------------------|---------------------------------|
| Диглюкозиламонієва сіль етилового ефіру 4-карбетоксиоксанилолігїдрозиду щавлевої кислоти | 20,0 | 50,0 | 0,7±0,10* | 1,4±0,41* | 0,70 | 96,6 |
| Прототип | 20,0 | 55,56 | 1,6±0,56* | 7,8±2,20* | 4,32 | 79,0 |
| Контрольні тварини | — | 100,0 | 17,5±1,25 | 20,6±2,67 | 20,6 | 0 |
| Циметидин | 50,0 | 77,8 | 2,9±1,01* | 13,9±3,37 | 10,80 | 47,6 |

* - $p < 0,05$ у порівнянні з контролем

Таким чином, заявлена диглюкозиламонієва сіль етилового ефіру 4-карб-етоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти, проявляє високу протизапальну, аналгетичну, гастропротекторну та антибактеріальну активність при практичній нетоксичності в умовах перорального введення.

Заявлена сполука- диглюкозиламонієва сіль етилового ефіру 4-карб-етоксиоксанілоїлгідрозиду щавлевої кислоти - може знайти застосування у медичній практиці при лікуванні запальних процесів різної етіології, середньої сили больових синдромів, виразкової хвороби шлунку, асоційованої з хелікобактерною інфекцією.