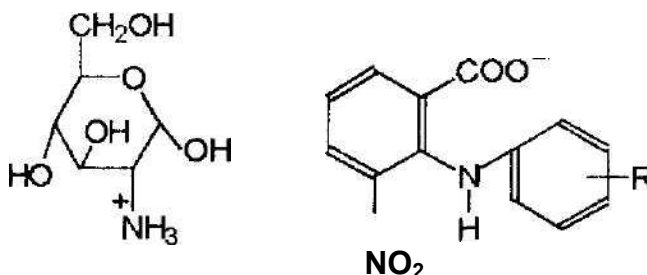


MnK?C07D 63/08, C07H 13/02

Глюкозиламонієві солі заміщених 3-нітро-2-М-фенілаштранілової
кислоти, що проявляють протизапальну, аналгетичну
та діуретичну активність.

Даний винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості,
зокрема до синтезу нових хімічних сполук загальної формули:



де: №1: R = 3 -СН₃; №2: R = 4-СН₃,

які проявляють протизапальну, аналгетичну та діуретичну активність.

Пошук нових протизапальних, аналгетичних та діуретичних засобів є актуальною проблемою сучасної медицини. В якості сполук порівняння за фармакологічною активністю використовували вольтарен, анальгін, та гіпотіазид (Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М.: Медицина, 1997. -ГЛ. -С. 161, 172, 484). За хімічною будовою та частково за фармакологічною активністю в якості прототипу вибрана калієва сіль 4-хлор-5-нітро-2-М-(3,4-диметилфеніл)-антранілової кислоти (А.с. №1392851, МКИ С07С 10154, А61 К 31/195).

Головним недоліком препаратів порівняння та прототипу виявляється їх мононаправленість фармакологічної дії.

Так, головною дією вольтарену та прототипу є протизапальна, анальгіну - аналгетична, гіпотіазиду - діуретична.

Перевагою запропонованих сполук №1 та №2 є їх комплексна фармакологічна дія, яка перевищує активність вольтарену у 4,6 та 5,6 рази, анальгін у 8,2 та 7,4 рази, дорівнюється гіпотіазиду, та перевищує прототип у 2,3 та 2,7 рази.

Крім того, описані сполуки №1 та №2 менш токсичні у порівнянні до вольтарену у 12,5 та 13,9 рази, анальгін у - 3,8 та 4,2 рази, прототипу - 4,2 та 4,7 рази.

В основу винаходу постановлено завдання по створенню нових хімічних сполук, що проявляють високу протизапальну, аналгетичну та діуретичну активність. Речовини, які заявляються, утворені взаємодією 3-нітро-2-М-(3-(4-)-метилфенил)-антранілової кислоти та Д-(+)-глюкозаміну у метанольному середовищі.

Встановлене завдання вирішується шляхом синтезу нових хімічних сполук - глюкозиламмонієвої солі 3-нітро-2-М-(3-метилфенил)-антранілової кислоти (№1) та глюкозиламмонієвої солі 3-нітро-2-М-(4-метилфенил)-антранілової кислоти (№2). Отримані сполуки - жовтого кольору порошки, погано розчинні у воді, добре розчинні у етанолі, ДМСО, ДМФА. Структура сполук №1 та №2 підтверджена за допомогою елементного аналізу та І⁴-спектроскопії.

Винахід ілюструється наступним прикладом:

Приклад 1: до 2,72 г (0,01 моль) 3-нітро-2-М-(3-метилфенил)-антранілової кислоти розчинному у 15 мл метанолі розчину додається метанольний розчин Д-(+)-глюкозаміну, який утворився взаємодією 2,15 г (0,01 моль) Д-(б)-глюкозаміну гідрохлориду та 0,23 г (0,01 моль) металевого натрію у 10 мл метанолі. Осад що випав відфільтровують, промивають водою, сушать.

Сполука №2 отримана аналогічно.

№1 Вихід 3,43 г 89%. Т. розкладання 177°C

C₂₀H₂₄N₃O₅ М.м. 386,43

Розраховано: С, % 62,16, Н, % 6,26, N, % 10,87

Знайдено: С, % 62,08, Н, % 6,20, N, % 10,82

І⁴- спектр у КВГ, см⁻¹: 3280 (ν_{NH}), 2925(и +Ш₃X 1610, 1431 (ν_{C=O}), 1598 (ν_{C-C}), 1230 (ν_{C-N}), 1552, 1340 (ν_{N₂}), 3360 (ν_{OH}).

Rf: 0,35 (ацетон - гексан, 3:2).

№2 Вихід 3,62 г 93%. Т. розкладання 188°C

$C_{20}H_{24}N_3O_5$ М.м. 386,43

Розраховано: С, % 62,16, Н,% 6,26, N,% 10,87

Знайдено: С, % 62,10, Н,% 6,22, N,% 10,80

14- спектр у КВГ, cm^{-1} : 3295 (ν_{NH}), 2942(ν_{+NH_3}), 1615, 1431 ($\nu_{C=O}$),

1598 (ν_{C-C}), 1226(ν_{C-N}), 155L 1349 (ν_{NO_2}), 3360 (ν_{OH}).

Rf: 0,40 (ацетон - гексан, 1:2).

Приклад 2: Вивчення протизапальної активності проводилося за методом каррагенінового набряку.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності глюкозиламмонієвої солі 3-штро-2-Ы-(3-метилфенил)-антрашлого! кислоти (№1), глюкозиламмонієвої солі 3-нітро-2-М-(4-метилфенил)-антранілової кислоти (№2), прототипу та вольтарену описані у таблиці №1.

Таблиця №1.

Протизапальна активність і токсичність сполук №1, №2 прототипу та вольтарену.

Сполука	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	TI-DL ₅₀ /DE ₅₀	Відносний ІІ но вольтарену
№1	21,6	>4500	>208,3	>4,6
№2	20,0	>5000	>250	>5,6
Прототип	11,3	1070	94,7	2,1

Як видно за даними таблиці №1, сполуки №1 та №2 мають виражену протизапальну, зокрема, антиексудативну дію, а по широчині терапевтичного ефекту перевищують вольтарен у 4,6 та 5,6 рази. По токсичності сполуки мають нижчі показники в порівнянні до прототипу більш ніж у 4,2 та 4,7 рази, а в порівнянні з вольтареном більш ніж у 12,5 та 13,9 рази.

Вольтарен	8,0	360	45	1
-----------	-----	-----	----	---

Приклад 3: Вивчення аналгетичної активності проводилося за методом «оцтових корчей» у білих лабораторних щурів масою 150-180 г. Корчи були визвані внутрішньобрюшинним введенням розчину 0,75% оцтової кислоти у дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок кількості корчей проводили через 15 хвилин після введення розчину оцтової кислоти протягом 30 хвилин.

Результати вивчення аналгетичної активності та токсичності глюкозиламмонієвої солі 3-нітро-2-М-(3-метилфеніл)-антранілової кислоти (№1), глюкозиламмонієвої солі 3-нітро-2-М-(4-метилфеніл)-антранілової кислоти (№2) прототипу та анальгін у таблиці №2.

Таблиця №2.

Аналгетична активність і токсичність сполук №1, №2 прототипу та анальгін.

Сполука	DE50 ^{>} мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	TI = DL ₅₀ / DO50	Відносний TI по анальгін ^{>}
№1	25,13	>4500	> 179,1	>8,2
№2	31,19	>5000	> 160,3	>7,4
Прототип	Аналгетичну активність не проявляє			
Анальгін	55	1197	21,8	1

Як видно за даними таблиці №2, сполуки №1 та №2 по аналгетичній дії перевищують анальгін у 8,2 та 7,4 рази, а по токсичності більш ніж у 3,8 та 4,2 рази. Прототип подібну активність не має зовсім.

Приклад 4: Вивчення діуретичної активності проводилося за методом Е.Б.Берхіна на білих щурах лінії Вістар масою 120-160 г. Кожна серія складала 7 тварин. Сполуки вводились у дозі 50 мг/кг у розчині води із розрахунку 3 мл води на кожні 100 г ваги тварини. Січу збирали кожну годину на протязі 4 годин.

Результати вивчення діуретичної активності сполук №1, №2 прототипу та гипотиазиду описані у таблиці №3.

Таблиця №3.

Діуретична активність і токсичність сполук №1, №2
прототипу та гипотиазиду.

Сполука	Діуретична активність, в % к контролю
№1	214
№2	182
Прототип	Діуретичну активність не проявляє
Гипотиазид	200

Як видно за даними таблиці №3, сполуки №1 та №2 по діуретичній дії дорівнюють гипотиазиду. Прототип подібну активність не має зовсім.

Таким чином, заявлені глюкозиламмонієві солі 3-Нпро-2-N-(3-метилфенил)-антранілової кислоти (№1) та глюкозиламмонієві солі 3-нітро-2->Ц4-метилфенил)-антранілової кислоти (№2) виявляються малотоксичними сполуками, які мають високу протизапальну, аналгетичну та діуретичну активність.

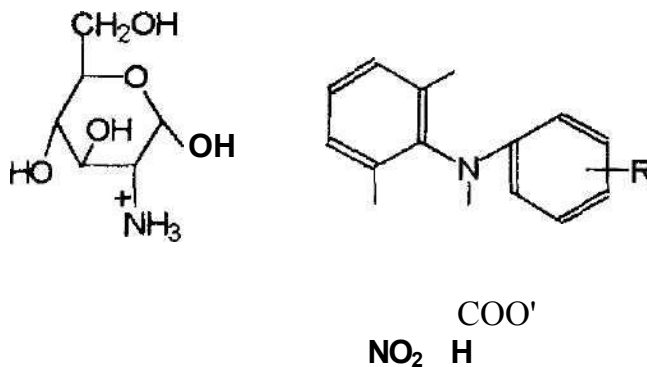
Заявлені сполуки можуть знайти застосування у медичній практиці при лікуванні запальних процесів різної етіології, середньої сили больових синдромів, а також при захворюваннях, зв'язаних з порушенням січовиділінню.

РЕФЕРАТ

Глюкозиламонієві солі заміщених 3-нітро-2-М-фенілантранілової кислоти, що проявляють протизапальну, аналгетичну та діуретичну активність.

Даний винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу нових хімічних сполук.

Синтезовані сполуки проявляють високу протизапальну, аналгетичну та діуретичну активність загальної формули:



де: №1: R - 3-CH₃; №2: R - 4'-CH₃,