



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87298** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**C07C 229/58** (2006.01)  
**A61P 29/00**  
**A61P 31/10** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2012 11680</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Ісаєв Сергій Григорович (UA),</b> <b>Сулейман Маргарита Мохеддінівна (UA),</b> <b>Яременко Віталій Дмитрович (UA),</b> <b>Зупанець Максим Володимирович (UA),</b> <b>Ханін Вадим Андрійович (UA),</b> <b>Жегунова Галина Петрівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>09.10.2012</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.02.2014</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.02.2014, Бюл.№ 3</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ</b> <b>УНІВЕРСИТЕТ,</b> вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

**(54) 3-МОНОЕТАНОЛАМІНОСУКЦИНОЇЛАМІДО-N-(3',4'-ДИМЕТИЛФЕНІЛ)АНТРАНІЛОВА КИСЛОТА, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ, ДІУРЕТИЧНУ ТА ПРОТИГРИБКОВУ АКТИВНІСТЬ**

**(57)** Реферат:

3-Моноетаноламіносукциноїламід-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова кислота загальної формули, що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

**UA 87298 U**



Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу 3-моноетаноламіносукциноїламідо-N-(3', 4'-диметилфеніл) антранілової кислоти, що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Пошук нових засобів з широким спектром фармакологічної дії є актуальною проблемою сучасної медицини. Відомий цілий ряд лікарських засобів синтетичного походження, кожен з яких має свою домінуючу дію: фурацилін (протигрибкова дія), натрію диклофенак (протизапальна дія), анальгін (анальгетична дія), гіпотиазид (діуретична дія) (Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М: ООО "Издательство Новая Волна", 2006. - С. 852, 170, 159, 499).

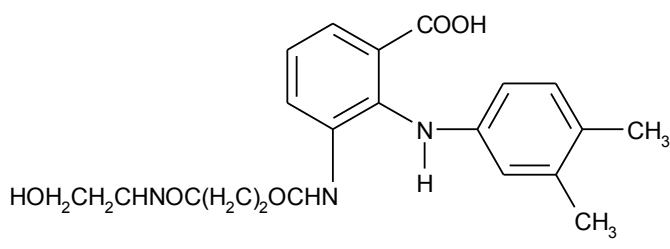
До недоліків зазначених засобів можна віднести, зокрема, наявність у тій чи іншій мірі негативної побічної дії. У комплексному лікуванні виникає необхідність призначення хворому одночасно декількох лікарських засобів з моноспрямованою фармацевтичною дією, внаслідок чого загальна побічна дія підсилюється.

15 За найближчий аналог вибрано - 3,5-динітро-2-N-(3'-хлорфеніл)антранілову кислоту, яка проявляє протизапальну, анальгетичну та діуретичну активність (Деклараційний патент на винахід №65875 А (Україна) МПК: С 07 С 229/58, А 61 К 31/95. Заявлено 17.06.2003. Опубліковано 15.04.2004. Бюлетень №4).

Сполука за найближчим аналогом має широкий спектр дії, проте ступінь фармацевтичної активності та спектр дії може бути реально підвищений та розширений.

В основу корисної моделі поставлена задача по створенню нової хімічної сполуки, що проявляє підвищену протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової індивідуальної хімічної сполуки 3-моноетаноламіносукциноїламідо-N-(3', 4'-диметилфеніл) антранілової кислоти формули:



що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

Речовина, яка заявляється, утворена взаємодією моноетаноламід-3-карбокси-2-хлорсукцинанілової кислоти та 3,4-ксілідину у присутності калію карбонату та міді оксиду при нагріванні реакційної суміші до 180-220 °C без розчинників.

30 3-моноетаноламіносуцціноїламід-N-(3', 4'-диметилфеніл)антранілова кислота - порошок світло-зеленого кольору, погано розчинний у воді, гексані, добре розчинний в етанолі, діоксані, ДМСО, ДМФА. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу та 14-спектроскопії, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. Суміш 3,14 г (0,01 моль) моноетаноламідів 3-карбокси-2-хлорсукцинанілової  
кислоти, 1,21 г (0,01 моль) 3,4-ксилідину, 1,38 г (0,01 моль) безводного калію карбонату, 0,010 г  
(0,0005 моль) міді оксиду нагрівають при температурі 180-200 °С протягом 2 годин. Після  
охолодження до реакційної маси додають 15 мл 50 % водного етанолу із активованим вугіллям,  
кип'ячать 15 хвилин та швидко фільтрують крізь складчастий фільтр. Фільтрат підкислюють  
кислотою хлористоводневою до рН~3. Осад, який випав, відфільтровують, промивають водою  
та сушать.

Вихід 3,75 г (94 %),  $T_{\text{пл.}}$  194-195 °С, М.м. 399,446

Брутто-формула:  $C_{21}H_{25}N_3O_5$

Розраховано: С, % 63,14; N, % 10,51; Н, % 6,31.

45      Знайдено: C, % 63,02; N, % 10,59; H, % 6,39.

14- спектра KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 3344, 2958, 2945, 1710, 1642, 1602, 1570, 1412, 1235.

Rf: 0,38 в системі (ацетон-хлороформ-гексан-етанол 2:1:2:1).

Приклад 2. Вивчення протизапальної активності заявленої сполуки проводилося на моделі карагенинового набряку у мишей (Яковлева Л.В., Зупанец І.А. Использование модели карагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств // Деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87. -№1908. -Ук. 87).

Як критерії фармакологічної активності вибрано ізоелективну дозу ( $DE_{50}$ ), при якій фармакологічний ефект набуває 50 % випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої

токсичності ( $DL_{50}$ ); терапевтичний індекс ТІ (показник відношення  $\frac{DL_{50}}{DE_{50}}$ ); відносний терапевтичний індекс.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 3-моноетаноламіносукциноїламід-N-(3', 4'-диметилфеніл)антранілової кислоти (сполука 1) у порівнянні з 3,5-динітро-2-N-(3'-хлорфеніл)антраніловою кислотою (найближчий аналог) та натрію диклофенаком наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Протизапальна активність та токсичність сполуки 1 у порівнянні з найближчим аналогом та натрію диклофенаком

Сполука	DE <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтичний індекс (ТІ)	Відносний ТІ по вольтарену
Сполука 1	5,31	>6500	>1224	27,2
Найближчий аналог	10,4	>2700	>259,6	5,7
Натрію диклофенак	8,0	360	45,0	1

Як видно за даними таблиці 1, сполука 1 має виражену протизапальну активність, за широтою терапевтичного ефекту перевищує натрію диклофенак у 27,2 разу, а найближчий аналог у 4,77 разу.

Приклад 3. Вивчення анальгетичної активності 3-моноетаноламіносукциноїламід-N-(3', 4'-диметилфеніл)антранілової кислоти (сполука 1) проводилося за методом "оцтових корчів" у білих лабораторних щурів масою 150-180 г. Корчі були викликані внутрішньочеревним введенням 0,75 % оцтової кислоти у дозі 1 мл на 100 г маси тіла тварини. Підрахунок кількості корчів проводили через 15 хвилин після введення розчину оцтової кислоти протягом 30 хвилин.

Як критерії фармакологічної активності вибрано ізоєфективну дозу ( $DE_{50}$ ), при якій анальгетичний ефект набуває 50 % випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої токсичності ( $DL_{50}$ ); терапевтичний індекс (ТІ); відносний терапевтичний індекс.

Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності сполуки 1 у порівнянні з найближчим аналогом та анальгіном наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Анальгетична активність та токсичність сполуки 1 у порівнянні з найближчим аналогом та анальгіном

Сполука	DE <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтичний індекс (ТІ)	Відносний ТІ по анальгіну
Сполука 1	6,00	>6500	1083,33	49,79
Найближчий аналог	14,1	>2700	191,49	8,78
Анальгін	55	1197	21,76	1

Як видно за даними таблиці 2, сполука 1 за широтою терапевтичної дії перевищує анальгін у 49,79 разу, а найближчий аналог у 5,67 разу.

Приклад 4. Вивчення діуретичної активності проводили за методою Е.Б.Берхіна (Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Хим. - фармацев. журн.- 1977. -Т. 11, №5. -С. 3-11.) на білих щурах лінії Вістар масою 120-160 г. Кожна серія складалася з 7 тварин. Кожну з досліджених сполук вводили у дозі 50 мг/кг у водному розчині із розрахунку 3 мл води на кожні 100 г ваги тварини. Сечу збирали кожну годину протягом 4 годин.

Як критерій фармакологічної активності вибрано об'єм сечі дослідних тварин, який розраховано у відсотках у порівнянні з контролем.

Результати вивчення діуретичної дії сполуки 1, найближчого аналога та гіпотіазиду наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Діуретична активність сполуки 1 у порівнянні з найближчим аналогом та гіпотіазидом.

Сполука	Діуретична активність, в % к контролю	DL <sub>50</sub> , мг/кг
Сполука 1	470	>6500
Найближчий аналог	не виявляє	>2700
Гіпотіазид	212	320

Як видно за даними таблиці 3, сполука 1 за діуретичною дією перевищує гіпотіазид у 2,22 рази. Заявлена сполука є у 20,31 разу менш токсичною ніж гіпотіазид. Найближчий аналог даних фармакологічних властивостей в умовах експерименту не виявив.

5      Приклад 5. Визначення протигрибкової активності проводилось у дослідях in vitro за відомою методикою (Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под ред. М.О. Бригера, -3-е изд. перераб. и доп. - М.: Медицина, 1982.-462 с).

10      Для вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (рН=6,5-6,7). Навантаження складало 500-600 репродуктивних тілець штамів *Candida albicans* в 1 мл середовища. Протигрибкову дію оцінювали за мінімальною мікостатичною концентрацією (ММК), вираженою в мкг/мл.

15      Результати вивчення протигрибкової активності та токсичності 3-моноетаноламіносукциноїламід-N-(3',4' - диметилфеніл) антранілової кислоти (сполука 1) у порівнянні з 3,5-динітро-2-N-(3'-хлорфеніл)антраніловою кислотою (найближчий аналог) та фурациліном наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Протигрибкова активність відносно *Candida albicans* та токсичність сполуки 1, найближчого аналога та фурациліну

Сполука	ММК (мкг/мл)	DL <sub>50</sub> , мг/кг
Сполука 1	11,5	>6500
Найближчий аналог	не виявляє	>2700
Фурацилін (нітрофурал)	64,0	82,5

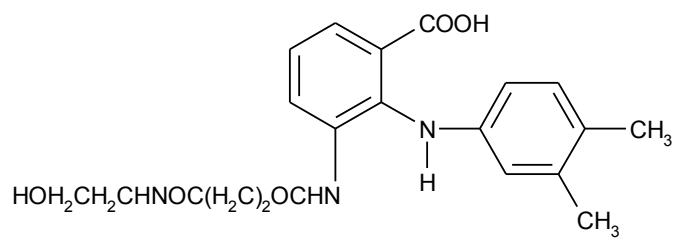
20      Як видно за результатами дослідження, наведеними у таблиці 4, сполука 1 інгібує ріст *Candida albicans* у концентрації у 5,57 разу меншій ніж фурацилін. Найближчий аналог не проявляє протигрибкову дію відносно *Candida albicans*. В результаті експерименту встановлено також, що заявлена сполука є менш токсичною, ніж наведений препарат порівняння та найближчий аналог.

25      Таким чином, заявлена сполука 3-моноетаноламіносукциноїламід-N-(3', 4'-диметилфеніл)антранілова кислота проявляє широкий спектр фармакологічної дії: протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову. За окремими видами активності вона перевищує дію препаратів порівняння натрію диклофенаку, анальгіну, гіпотіазиду та фурациліну.

30      Заявлена сполука може знайти застосування у медичній практиці при створенні лікарських засобів у різних лікарських формах для лікування інфекційних та запальних процесів, а також середньої сили больових синдромів.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35      3-Моноетаноламіносукциноїламід-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова кислота загальної формули



що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601