



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87299** (13) **U**
(51) МПК
C07D 219/06 (2006.01)
C07D 219/10 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2012 13235</p> <p>(22) Дата подання заявки: 20.11.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.02.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2014, Бюл.№ 3</p>	<p>(72) Винахідник(и): Ісасв Сергій Григорович (UA), Девяткіна Анна Олександрівна (UA), Бризицький Олексій Аркадійович (UA), Павлій Олександр Іванович (UA), Шевельова Наталія Юхимівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, буд. 53, м. Харків, 61002 (UA)</p>
---	---

(54) 9-(4'-МЕТОКСИБЕНЗИЛІДЕН)ГІДРАЗИНО-5,7-ДИХЛОР-4-НІТРОАКРИДИН, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИМІКРОБНУ, ПРОТИГРИБКОВУ, ЖОВЧОГІННУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Реферат:

9-(4'-Метоксибензиліден)гідразино-5,7-дихлор-4-нітроакридин, що проявляє протимікробну, протигрибкову, жовчогінну та протизапальну активність.

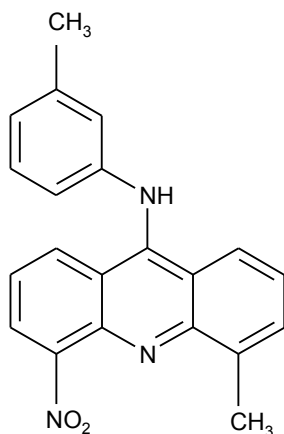
UA 87299 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до синтезу 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-5,7-дихлор-4-нітроакридин, який проявляє протимікробну, протигрибкову, жовчогінну та протизапальну активність.

Пошук нових засобів з комплексною фармакологічною дією є актуальною проблемою сучасної медицини. Відомий цілий ряд лікарських засобів синтетичного походження, кожен з яких має свою домінуючу дію: етакридину лактат (бактеріостатична дія), фурацилін (протигрибкова дія), оксафенамід (жовчогінна дія), вольтарен (протизапальна дія) [Машковський М.Д. Лекарственные средства. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - 1200 с: ил. - С. 951,852, 913, 170].

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.

Як найближчий аналог вибраний 4-метил-5-нітро-9-(м-толіл)аміноакридин загальної формули:

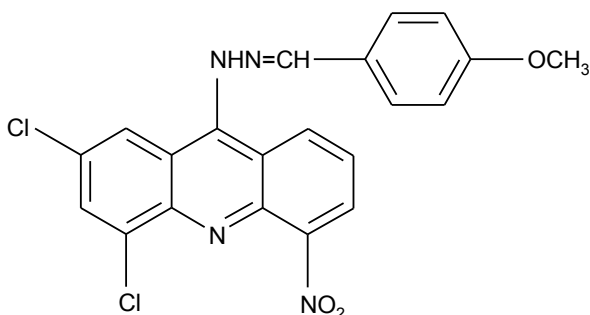


що виявляє протимікробну та жовчогінну активність [патент України № 46181, МПК С 07 D 219/06, 219/10, А 61 К 31/435. Заявлено 02.08.1988. Опубліковано 15.05.2002. Бюл. № 5].

Сполука за найближчим аналогом проявляє протимікробну та жовчогінну дію, проте діапазон та ступінь фармакологічної активності може бути реально підвищений.

В основу корисної моделі поставлене завдання, що полягає у створенні нової хімічної сполуки, що проявляє високу протимікробну, протигрибкову, жовчогінну та протизапальну активність.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової індивідуальної хімічної сполуки 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-5,7-дихлор-4-нітро-акридин формули:



який проявляє протимікробну, фунгіцидну, протигрибкову, жовчогінну та протизапальну активність.

Речовина, яка заявляється, утворена взаємодією 9-гідразино-5,7-дихлор-4-нітроакридину та 4-метоксибензальдегіду у диметилформаміді (ДФА).

Кінцевий продукт 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-5,7-дихлор-4-нітроакридин - порошок жовтого кольору, розчинний у воді (1:100), етанолі, диметилсульфоксиді (ДФО), ДМФА. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Корисна модель ілюструється наступним прикладом:

Приклад 1. 2,82 г (0,01 моль) 9-гідразино-5,7-дихлор-4-нітроакридину та 1,36 г (0,01 моль) 4-метоксибензальдегіду в 15 мл ДМФА нагрівають протягом 1 години. Осад, що випав відфільтровують, промивають водою та сушать. Кристалізують із водного ДМФА.

5 Вихід 3,88 г (88 %), $T_{пл.}$ 201-204 °C, М.м. 441,271

Бруто-формула $C_{21}H_{14}Cl_2N_4O_3$

Розраховано: С, % 57,16; N, % 12,70; H, % 3,20.

Знайдено: С, % 57,27; N, % 12,77; H, % 3,25.

ІЧ-спектр у KBr , cm^{-1} : 3348 (ν_{NH}), 1602 (ν_{C-Ph}), 1580 (δ_{NH}), 1518 (ν_{asNO_2}), 1325 (ν_{sNO_2}), 788 (ν_{C-Cl}).

10 R_f : 0,32 в системі етанол-гексан (1:3).

Приклад 2. Визначення протимікробної активності заявленої сполуки проводилося за методом двократних серійних розведень у рідких харчових середовищах [Навашин С.И., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982. - С. 40-42].

15 Для культивування бактерій використовувалася амінопептид, попередньо розведений у два рази дистильованою водою, рН 7,2. Мікробне навантаження склало 10^5 - 10^6 мікробних тіл в 1 мл середовища.

20 Для випробування використовувалися 8 штамів мікроорганізмів: 1-*Staphylococcus aureus*, штам ATCC 25923; 2-*Echerichia coli*, штам ATCC 7241; 3-*Bacillus subtilis*, штам ATCC 25922; 4-*Pseudomonas aeruginosa*, штам ATCC 27853, 5-*Salmonella choleraesuis*; 6-*Salmonella thyphimurium*; 7-*Salmonella thyphisuis*, 8-*Salmonella dublin*.

Як критерій фармакологічної активності вибрано рівень мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) та рівень гострої токсичності (DL_{50}).

25 Результати вивчення антимікробної активності та токсичності 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-5,7-дихлор-4-нітроакридину (сполука №1) у порівнянні з 4-метил-5-нітро-9-(*m*-толіл)аміноакридином (найближчий аналог) та етакридину лактатом наведені у таблиці 1.

Таблица 1

Протимікробна активність і токсичність заявленої сполуки (№1) у порівнянні з прототипом та етакридину лактатом

Сполука	МПК (мкг/мл)								DL_{50} (внутрішньо-шлунково), мг/кг
	Штами мікроорганізмів								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
№1	3,5	1,5	1,5	3,2	25,0	25,0	12,5	15,6	> 5700/2800*
Найближчий аналог	31,2	1,8	1,8	31,2	-	-	-	-	5000/1500*
Етакридину лактат	31,2	31,2	15,6	62,5	125	250	125	250	21*

Примітка. * DL_{50} - при внутрішньочеревинному введенні.

30 За даними табл. 1, сполука №1 активніше етакридину лактату у відношенні до *Staphylococcus aureus* та *Bacillus subtilis* у 8,9-10,4 рази, у відношенні до *Echerichia coli* у 20,8 рази, у відношенні до *Pseudomonas aeruginosa* у 19,53 рази. Сполука №1 також перевищує в аналогічних умовах основні характеристики прототипу у відношенні до *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Echerichia coli*. Крім того сполука №1 активніше етакридину лактат у відношенні до мікроорганізмів роду *Salmonella* у 5-16 рази, а у прототипу ці дані відсутні. Заявлена сполука є менш токсичною ніж прототип і значно менш токсичною ніж рефренс-препарат (етакридину лактат).

Приклад №3. Визначення протигрибкової активності проводилось 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).

40 Для вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (рН = 6,5-6,7). Навантаження склало 500-600 репродуктивних тілець штамів *Candida albicans* або *Trichophyton*

rubrum в 1 мл середовища. Протигрибкову дію оцінювали за мінімальною мікостатичною концентрацією (ММК), вираженою в мкг/мл.

Результати вивчення протигрибкової активності та токсичності 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-5,7-дихлор-4-нітроакридину (сполука № 1) у порівнянні з 4-метил-5-нітро-9-(м-толіл)аміноакридином (найближчий аналог), фурациліном та грізеофульвіном наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Протигрибкова активність та токсичність сполуки (№1) у порівнянні з найближчим аналогом, фурациліном та грізеофульвіном

Сполука	Штами грибків, ММК (мкг/мл)		DL ₅₀ (внутрішньо-очеревинне) мг/кг
	Candida albicans	Trichophyton rubrum	
Сполука № 1	12,5	12,5	>2800
Найближчий аналог	-	-	>1500
Фурацилін	64,0	-	82,5
Грізеофульвін	-	50	-

За результатами дослідження, наведеними у таблиці 2, сполука № 1 інгібує ріст Candida albicans у концентрації в 5,12 рази меншій ніж фурацилін. Також сполука №1 проявляє протигрибковий ефект у відношенні Trichophyton rubrum у концентрації 12,5 мкг/мл та перевищує за дією грізеофульвін в 4,0 рази. Прототип не проявляє протигрибкову дію. Крім того, сполука № 1 у 33,94 рази менш токсична ніж фурацилін при внутрішньочеревному введенні. Таким чином, заявлена сполука перевищує прототип та препарати порівняння за широтою протигрибкової дії.

Приклад 4. Вивчення жовчогінної дії заявленої сполуки, прототипу та оксафенаміду здійснювали на білих щурах масою 140-180 г за методом Скакун Н.М., Олійник А.Н. (Фармакологія та токсикологія. - 1967., №3.-С. 334-337). В якості критеріїв фармакологічної активності вибрано ізоєфективна доза (DE₅₀), при якій фармакологічний ефект набуває 50 % випадків у експериментальній групі тварин, рівень гострої токсичності (DL₅₀), терапевтичний індекс ТІ (показник відношення DL₅₀/DE₅₀) та відносний терапевтичний індекс.

Результати вивчення жовчогінної активності 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-5,7-дихлор-4-нітроакридину (сполука №1), 4-метил-5-нітро-9-(м-толіл)аміноакридину (найближчий аналог) та оксафенаміду наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Жовчогінна активність та токсичність сполуки №1, найближчого аналога та оксафенаміду

Сполука	Доза, мг/кг	Кількість досліджень	Жовчогінна активність, %	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг (в/шлунково)	Т.І. = $\frac{DL_{50}}{DE_{50}}$	Відносний Т.І. за оксафенамідом
Сполука №1	10	5	30,1±2,3*	10,5	>5700	542,86	20,96
	15	5	67,2±17,1				
	150	5	59,5±13,7				
Найближчий аналог	5	9	24,5±2,70	19,0	5000	263,16	10,16
	15	5	45,7±4,20				
	25	5	55,6±1,20				
	100	5	26,9±3,70				
	150	5	18,6±3,30				
Оксафенамід	15	12	24,7±6,4	154,3	4000	25,9	1
	50	5	32,3±5,3				
	150	5	49,4±6,3				

Примітка. * P < 0,05

За даними таблиці 3 сполука №1 має виражену жовчогінну дію та за широтою терапевтичного ефекту перевищує оксафенамід в 20,96 рази, а прототип у 2,06 рази.

Приклад 5. Вивчення протизапальної активності проводилося на моделі карагенинового набряку у дослідах на мишах [Яковлева Л.В., Зупанец І.А. Использование модели карагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. //Деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87.- № 908. - Ук. 87].

5 Протизапальну активність оцінювали за рівнем ізоефективної дози (DE_{50}), при якій фармакологічний ефект набуває 50 % випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої токсичності (DL_{50}); терапевтичний індекс ТІ (показник відношення DL_{50}/DE_{50}); відносний терапевтичний індекс.

10 Результати вивчення протизапальної активності та токсичності токсичності 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-5,7-дихлор-4-нітроакридину (сполука №1) у порівнянні з 4-метил-5-нітро-9-(м-толіл)аміноакридином (найближчий аналог) та натрію диклофенаком наведені у таблиці 4.

Таблица 4

Вивчення протизапальної активності та токсичність заявленої сполуки (№ 1) у порівнянні з найближчим аналогом та натрію диклофенаком

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	Терапевтичний індекс	Відносний Т.І. по натрію диклофенаку
Сполука № 1	8,8	>5700	647,73	14,40
Найближчий аналог	0	5000	-	-
Натрію диклофенак	8,0	360	45,0	1

15 За даними таблиці 4 сполука № 1 має виражену протизапальну активність, за широтою терапевтичного ефекту перевищує натрію диклофенак у 14,40 рази. Найближчий аналог протизапальну активність не проявляє.

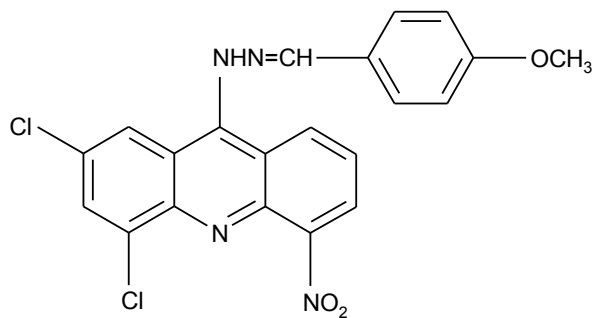
20 Таким чином, заявлена сполука 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-5,7-дихлор-4-нітроакридину проявляє широкий спектр фармакологічної дії: протимікробну, протигрибкову, жовчогінну та протизапальну при низькій токсичності. За окремими видами активності вона перевищує дію препаратів порівняння етакридину лактату, фурациліну, грізофульвіну, оксафенаміду та натрію диклофенак. При синтезі заявленої сполуки використовуються доступні реактиви, дозволені у фармацевтичній практиці. Речовина одержується за простою технологією, яка може бути відтворена у промислових умовах, є стійкою, що сприяє тривалому терміну зберігання.

25 Заявлена сполука може знайти застосування у медичній практиці при створенні лікарських засобів у різних лікарських формах для лікування інфекційних та запальних процесів різної етіології, які супроводжуються вторинною грибовою інфекцією та застійними явищами жовчного міхура.

30

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

9-(4'-Метоксибензиліден)гідразино-5,7-дихлор-4-нітроакридин структурної формули:



5

що проявляє протимікробну, протигрибкову, жовчогінну та протизапальну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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