



УКРАЇНА

(19) UA (11) 30656 (13) A

(51) 6 C07D219/08, A61K31/435

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) НІТРО- ТА ГАЛОГЕНБЕНЗОАТИ 9-АМІНОАКРИДИНІЮ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ**

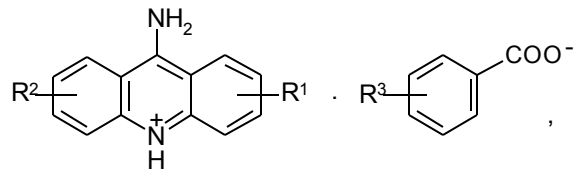
(21) 98041771  
(22) 08.04.1998  
(24) 15.12.2000  
(33) UA

(46) 15.12.2000, Бюл. № 7, 2000 р.

(72) Ісаєв Сергій Григорович, Яременко Віталій Дмитрович, Павлій Олег Олександрович, Ткач Андрій Олександрович, Зупанець Ігор Альбертович, Волкова Наталія Олексіївна, Минько Людмила Миколаївна, Дикий Ігор Леонідович, Кліменко Сергій Володимирович, Силаєва Людмила Федорівна

(73) УКРАЇНСЬКА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ

(57) Нітро- та галогенбензоати 9-аміноакридинію, формули:



де:

№ 1: R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = 5-NO<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = 2,3,5-Cl;

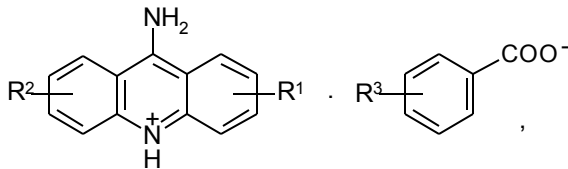
№ 2: R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = 5-NO<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = 2-Br;

№ 3: R<sup>1</sup> = 2-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>2</sup> = 6-NH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = 2-NH<sub>2</sub>, 3,5-NO<sub>2</sub>;

№ 4: R<sup>1</sup> = 2-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>2</sup> = 6-NH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = 2-N<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, 3,5-NO<sub>2</sub>,

які проявляють антимікробну активність.

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



де:

№ 1: R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = 5-NO<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = 2,3,5-Cl;

№ 2: R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = 5-NO<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = 2-Br;

№ 3: R<sup>1</sup> = 2-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>2</sup> = 6-NH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = 2-NH<sub>2</sub>, 3,5-NO<sub>2</sub>;

№ 4: R<sup>1</sup> = 2-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>2</sup> = 6-NH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = 2-N<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, 3,5-NO<sub>2</sub>,

які проявляють антимікробну дію.

Пошук нових антимікробних засобів є актуальною проблемою сучасної медицини. Відомий етакридину лактат (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1997. - Т. 2. - С. 420) є аналогом запропонованих сполук за хімічною будовою та фармакологічною активністю.

В якості прототипу (П) за хімічною будовою та фармакологічною активністю вибраний 2-етокси-6,9-діаміноакридинію 3-нітро-2-N-(4-метилфеніл)-антранілат (А.с. № 1785243).

Запропоновані сполуки № 1-4 у багато разів перевищують активність етакридину лактат та прототип у відношенні представлених мікроорганізмів,

крім того, описані сполуки значно менш токсичні, ніж сполук порівняння.

В основу винаходу постановлено завдання по створенню нових хімічних сполук, що проявляють високу біологічну активність. Описані речовини утворені взаємодією 9-аміноакридинію, а також нітро- та галогенбензойних кислот у етанольному середовищі.

Встановлене завдання вирішується шляхом синтезу нових хімічних сполук – 4-метил-5-нітро-9-аміноакридинію 2,3,5-трихлорбензоату (№ 1), 4-метил-5-нітро-9-аміноакридинію 2-бромбензоату (№ 2), 2-етокси-6,9-діаміноакридинію 2-аміно-3,5-дінітро- (№ 3) та 2-гідразино-3,5-дінітробензоата (№ 4). Отримані сполуки - коричнево-зеленого кольору порошки, погано розчинні у воді та етанолі, добре розчинні у ДМСО та ДМФА. Структура сполук № 1-4 підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії.

Винахід ілюструється наступним прикладом.

Приклад 1: 2,53 г (0,01 моль) 4-метил-5-нітро-9-аміноакридинію розчиняють при нагріванні у 15 мл етанолу; 2,25 г (0,01 моль) 2,3,5-трихлорбензойної кислоти розчиняють у 10 мл етанолу. Потім розчини змішують при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою, сушать.

№ 1 Вихід 4,54 г 95%. Т. розпаду 220-222°C

C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> М.м. 478,749

Розраховано: С, % 52,69, Н, % 2,95, N, % 8,78

Знайдено: С, % 51,64, Н, % 2,89, N, % 8,60

UA (11) 30656 (13) A

ІЧ-спектр у КВг,  $\text{см}^{-1}$ : 3480, 3430, 3330, 2920, 2850, 2640, 1630, 1591, 1502, 1291, 555.

Сполуки (№ 2-4) отримані аналогічно.

№ 2 Вихід 4,08 г 90%. Т. розпаду 214-216°C

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_4$  М.м. 454,279

Розраховано: С, % 55,52, Н, % 3,55, N, % 9,25

Знайдено: С, % 56,35, Н, % 3,60, N, % 9,35

ІЧ-спектру КВг,  $\text{см}^{-1}$ : 3430, 3325, 2645, 1630, 1585, 1500, 1290, 740.

№ 3 Вихід 3,93 г 82%. Т. топл. 189-192°C

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_7$  М.м. 480,3434

Розраховано: С, % 55,01, Н, % 4,20, N, % 17,50

Знайдено: С, % 55,12, Н, % 4,21, N, % 17,54

ІЧ-спектр у КВг,  $\text{см}^{-1}$ : 3370, 3040, 2951, 1629, 1589, 1500, 1470, 1380, 1321, 1268, 1166.

№ 4 Вихід 4,59 г 87%. Т. топл. 210-213°C

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_7$  М.м. 527,446

Розраховано: С, % 50,10, Н, % 4,01, N, % 18,59

Знайдено: С, % 50,20, Н, % 4,00, N, % 18,65

ІЧ-спектр у КВг,  $\text{см}^{-1}$ : 3402, 3360, 3225, 2960, 2935, 1650, 1590, 1500, 1468, 1420, 1380, 1345, 1236, 1056.

Приклад 2: Визначення антимікробної активності проводилося за методом двократних серійних розведень у рідких харчових середовищах (Навашин С.И., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. - М.: Медицина, 1982. - С. 40-42). Для випробовування використовувались 3 штама мікроорганізмів:

- золотистий стафілокок, шт. АТСС 25923;
- кишкова паличка, шт. АТСС 25922;
- паличка синьо-зеленого гною, шт. АТСС 27853.

Для культивування бактерій використовувався амінопептид, попередньо розведений у два рази дистильованою водою, рН 7,2.

Мікробне навантаження складало  $10^5$ - $10^6$  мікробних тіл у 1 мл середовища.

Результати вивчення антимікробної активності та токсичності 4-метил-5-нітро-9-аміноакридинію 2,3,5-трихлорбензоату (№ 1), 4-метил-5-нітро-9-

аміноакридинію 2-бромбензоату (№ 2), 2-етокси-6,9-діаміноакридинію 2-аміно-3,5-дінитробензоату (№ 3) та 2-гидразино-3,5-дінитробензоату (№ 4), 2-етокси-6,9-діаміноакридинію 3-нітро-2-N-(4-метилфеніл)-антранілату - прототипу (П) та етакридину лактату описані у табл. 1.

Як видно за даними табл. 1, сполуки № 1, № 2, № 3 та № 4 активніші етакридину лактату у відношенні до стафілококу від 8 до 40 разів, у відношенні до кишкової палички від 4 до 20 разів, у відношенні до палички синьо-зеленого гною від 5 до 16 разів, крім того, представлені експериментальні сполуки у 166,6-214,2 рази менш токсичні в порівнянні до етакридину лактату. Сполуки № 1-4 також перевищують подібні характеристики прототипу відповідно в 1,3-6,4 рази у відношенні до золотистого стафілококу, а також менш токсичні більш ніж у 1,3 рази.

Подальші мікробіологічні тести проводились у напрямку вивчення впливу експериментальних сполук № 1 та № 2 у суббактеріостатичній концентрації у сполученні з бензилпеніцилінону натрієвій солю. Результати даного мікробіологічного дослідження представлені у табл. 2.

Як видно за даними табл. 2, сполуки № 1 та № 2 у суббактеріостатичних кількостях сприяють підвищенню специфічної антимікробної активності бензилпеніциліну натрієвій солі у відношенні золотистого стафілококу у 7,5 та 2 рази, у відношенні синьо гнійної палички у 2 рази відповідно.

Таким чином, запропоновані сполуки 4-метил-5-нітро-9-аміноакридинію 2,3,5-трихлорбензоату (№ 1), 4-метил-5-нітро-9-аміноакридинію 2-бромбензоату (№ 2), 2-етокси-6,9-діаміноакридинію 2-аміно-3,5-дінитро- (№ 3) та 2-гидразино-3,5-дінитробензоату (№ 4) виявляються малотоксичними сполуками, які обладують високою антимікробною активністю.

Запропоновані сполуки можуть знайти пристосування у медичній практиці при лікуванні інфекційних процесів різної етіології.

Таблиця 1

Антимікробна активність і токсичність сполук № 1-4, прототипу та етакридину лактату

Сполука	МПК (мкг/мл)			ЛД <sub>50</sub> , мг/кг в/шлунково
	1	2	3	
№ 1	1,56	1,56	12,5	>4500
№ 2	0,78	7,8	6,25	>4500
№ 3	3,9	3,9	3,9	>4500
№ 4	3,9	2,0	3,9	4300
П*	5,0	5,0	3,9	>3500
Етакридину лактат	31,2	31,2	62,5	21

\* - за даними (А.с. № 1785243)

Умовні позначення: 1. золотистий стафілокок, 2. кишкова паличка, 3. синьогнійна паличка.

Потенціююча дія сполук № 1 та № 2 у відношенні до антибіотика бензилпеніциліну натрієвій солі

Сполука	Тест мікроорганізми (мкг/мл)	
	Золотистий стафілокок	Синьогнійна паличка
БПН*	0,9	15,6
БПН + (1)	0,12	3,9
БПН + (2)	0,45	7,8

\* - Бензилпеніциліну натрієва сіль

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2002 р. Формат 60x84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---