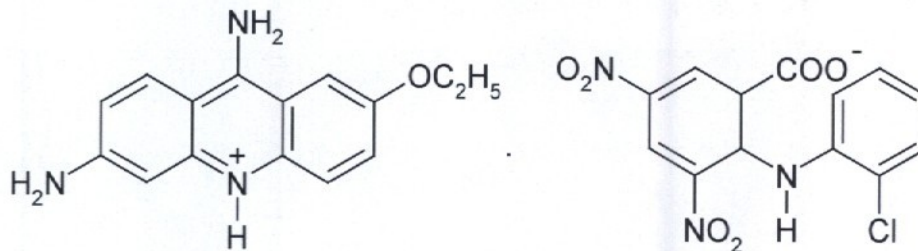


**6,9-діаміно-2-етоксиакридиній 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антранілат, що проявляє антимікробну, протизапальну та анальгетичну активність.**

Даний винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до синтезу нової хімічної сполуки за формулою:



яка проявляє антимікробну, протизапальну та анальгетичну активність.

Пошук нових антимікробних, протизапальних та анальгетичних засобів є актуальною проблемою сучасної медицини. В якості сполук порівняння використовували етакридину лактат, вольтарен, анальгін (Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М.: Медицина, 1997. - Т.1.- С. 161, 172; Т. 2.- С. 420). За прототип вибраний - 2-етокси-6,9-діаміноакридиній-2-N-(3'-нітрофеніл) антранілат . (Декларційний патент на винахід № 29.047 (Україна) МПК С 07Д 219/08, А61К 31/435. Заява 23.12.97. Опубл. 16.10.2000, Бюл. № 5-11). Головним недоліком препаратів порівняння є їх мононаправленість фармакологічної дії. Так, головною дією етакридину лактату є антимікробна, вольтарену - протизапальна, анальгін - анальгетична.

Запропонована сполука 6,9-діаміно-2-етоксиакридиній 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антранілат (№ 1) перевищує антимікробну активність етакридину лактата та прототип у відношенні представлених мікроорганізмів, а також проявляє протизапальну та анальгетичну дію сильніше ніж еталонні препарати (вольтарен, анальгін) та сполука № 2 (прототип). Прототип анальгетичний ефект не проявляє.

В основу винаходу поставлене завдання по створенню нової хімічної сполуки, що проявляє високу антимікробну, протизапальну, анальгетичну активність.

Речовина, яка заявляється, утворена взаємодією 6,9-діаміно-2-етоксиакридина та 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антранілата у етанольному середовищі.

6,9-діаміно-2-етоксиакридиній 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антранілат (№1) жовтого кольору, розчинний у воді (1:100), етанолі, ДМСО, ДМФА. Будова сполуки № 1 підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Винахід ілюструється наступним прикладом:

Приклад 1. 2,53 г (0,01 моль) 6,9-діаміно-2-етоксиакридину розчиняють при нагріванні у 15 мл етанолу (розчин № 1); 3,38 г (0,01 моль) 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антраніловоу кислоту розчиняють у 10 мл етанолу (розчин № 2). Потім розчин № 1 та № 2 змішують. Осад, що випав відфільтровують, промивають водою та сушать.

Вихід 5,43 г (92 %),  $T_{\text{топл.}}$  224-226 ° С, М.м. 590,978

Бруто-формула  $C_{28}H_{23}ClN_6O_7$

Розраховано: С, % 56,91; N, % 14,22; Н, % 3,92.

Знайдено: С, % 56,85; N, % 14,29; Н, % 4,01.

ІЧ-спектр у KBr,  $cm^{-1}$ : 3416, 3384, 3320, 3380, 3144, 3096, 3056, 2816, 1744, 1640, 1600, 1594, 1556, 1528, 1520, 1492, 1456, 1440, 1424, 1416, 1376, 1352, 1344, 1320, 1256, 1236, 1188, 1168, 1056, 816, 760.

Rf: 0,47 (етанол-хлороформ-гексан 2:1:1).

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

Мікробне навантаження склало  $10^5$ - $10^6$  мікробних тіл в 1 мл середовища.

Для випробування використовувалися 7 штамів мікроорганізмів.

Результати вивчення антимікробної активності та токсичності 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антранілату (№ 1), 6,9-діаміно-2-

етоксиакридину 2-N-(3'-нітрофеніл) антранілату (№ 2) - прототипу та етакридину лактату описані у таблиці № 1.

Бактеріостатична активність та токсичність сполуки № 1,  
прототипу та етакридину лактату.

Таблиця 1

Сполука	МПК (мкг/мл)**							DL <sub>50</sub> , мг/кг
	1	2	3	4	5	6	7	
№ 1	<u>3,0</u> 3,0	<u>3,0</u> 3,0	<u>3,9</u> 3,9	<u>4,5</u> 4,5	15,6	31,2	15,6	> 4500
№ 2 (прототип) *	<u>3,9</u> 3,9	<u>3,9</u> 3,9	<u>3,9</u> 3,9	<u>5,0</u> 5,0	—	—	—	4300
Етакридину лактат	31,2	15,6	31,2	62,5	125	250	125	21*

\* Патент України № 29.047, МПК С 07Д 219/08, А61К 31/435. Заява 23.12.97. Оpubл. 16.10.2000, Бюл. № 5-11.

\*\* Умовні позначення:

1. *Staphylococcus aureus*, шт. ATCC 25923;
2. *Escherichia coli*, шт. ATCC 7241;
3. *Bacillus subtilis*, шт. ATCC 25922;
4. *Pseudomonas aeruginosa*, шт. ATCC 27853;
5. *Salmonella choleraesuis*;
6. *Salmonella typhimurium*;
7. *Salmonella typhisuis*.

Як видно за даними таблиці № 1, сполука № 1 активніше етакридину лактату у відношенні до стафілокока у 10,4 рази, у відношенні до сінної палички у 5,2 рази, у відношенні до кишкової палички у 8 разів, у відношенні палички синьозеленого гною у 13,88 рази та у відношенні до мікроорганізмів роду *Salmonella* у 8 разів. Сполука № 1 проявляє також бактерицидний ефект у відношенні до золотистого стафілококу, сінної, кишкової та синьогнійної паличок (МБК = 3,0 - 4,5). Сполука № 1 також перевищує подібні характеристики прототипу (сполука № 2).

Сполука № 1 менш токсична ніж етакридину лактат та прототип.

Подальші мікробіологічні тести проводилися у напрямку вивчення впливу сполуки № 1 у суббактеріостатичній концентрації, у якості мікродобавки до

бензилпеніциліна натрієвої солі. Тест-моделю були серійні двократні розведення в рідкому живильному середовищі. Як розчинник використовувалася вода для ін'єкцій. Результати описаного мікробіологічного дослідження наведені в таблиці № 2.

Потенціююча дія сполуки № 1 у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі.

Таблиця 2

Сполука	Штам мікроорганізмів, МПК мкг/мл	
	Золотистий стафі- локок	Синьгнійна па- личка
Бензилпеніциліну натрієва сіль (БПН)	0,9	15,6
(БПН) + сполука № 1	0,55	3,9

Як видно за даними таблиці № 2, сполука № 1 у суббактеріостатичній концентрації підвищує активність антибіотика у відношенні до золотистого стафілокока в 1,63 раза, у відношенні до синьгнійної палички в 4 рази.

Приклад 3. Вивчення протизапальної активності проводилося на моделі каррагенінового набряку (Яковлева Л.В., Зупанец І.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. // Деп. в УкрНИИТИ 07.07.87.- № 1908. - Ук.87).

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антранілату (сполука №1), прототипу (сполука № 2) та вольтарену описані в таблиці № 3.

Протизапальна активність сполук № 1, прототипу та вольтарену.

Таблиця 3

Сполука	DE <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтич- ний індекс	Відносний Т.І. по вольтарену
Сполука № 1	7,8	> 4500	576,9	12,82
Сполука № 2 (прототип)	9,0	4300	477,8	10,62
Вольтарен	8,0	360	45	1

Як видно за даними таблиці № 3, сполука № 1 має виражену протизапальну дію, а по ширині терапевтичного ефекту перевищує вольтарен у 12,82 рази, а прототип у 1,2 рази.

Приклад 4. Вивчення анальгетичної активності проводилося за методом "оцтових корчей" у білих лабораторних щурів масою 150-180 г. Корчі були визвані внутрішньобрюшиним уведенням 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 анальгетичної активності та токсичності сполук № 1 описані в таблиці № 4.

Анальгетична активність та токсичність сполуки № 1 та анальгину.

Таблиця 4

Сполуки	DE <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтичний індекс	Відносний Т.І. по вольтарену
Сполука № 1	24,4	> 4500	> 184,43	> 8,46
Сполука № 2 (прототип)	Анальгетичну активність не проявляє			
Анальгін	55	1197	21,8	1

Як видно за даними таблиці № 4, сполука № 1 по анальгетичній дії перевищує анальгін в 8,46 рази. Прототип подібну дію не проявляє зовсім.

Таким чином, 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антранілат проявляє комплексну біологічну дію (антимікробну, протизапальну, анальгетичну) і по активності перевищує етакридину лактат, вольтарен, анальгін.

Заявлена сполука може знайти застосування у медичній практиці при лікуванні інфекційних та протизапальних процесів різної етіології, а також середньої сили больових синдромів.

Заявник:

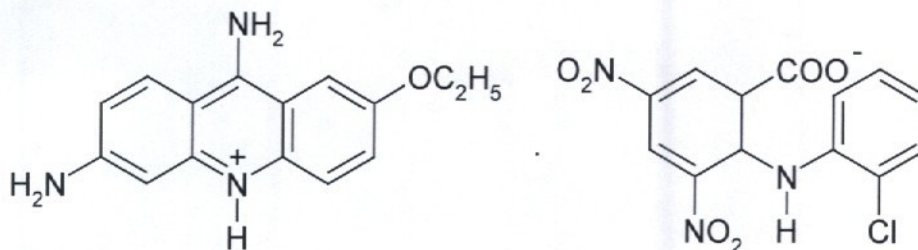
Ректор, чл.-кор. НАН України



В. П. Черних

## ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

6,9-діаміно-2-етоксиакридиній 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл)  
антранілат за формулою:



який проявляє антимікробну, протизапальну та анальгетичну активність.

Заявник:

Ректор, чл.-кор. НАН України



В. П. Черних

## РЕФЕРАТ

6,9-діаміно-2-етоксиакридиній 3,5-динітро-N-(2'-хлорфеніл) антранілат, який проявляє антимікробну, протизапальну та анальгетичну активність.

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

Синтезована сполука проявляють високу антимікробну, протизапальну та анальгетичну активність та має загальну формулу:

