



УКРАЇНА

(19) UA (11) 48689 (13) A

(51) B 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) 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(4'-етоксифеніл)-антранілат, що проявляє антимікробну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі

1

2

(21) 2001117699

(22) 12 11 2001

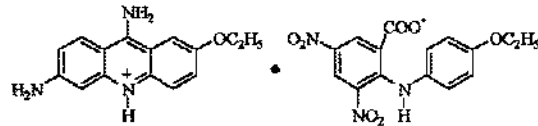
(24) 15 08 2002

(46) 15 08 2002, Бюл. № 8, 2002 р.

(72) Ісаєв Сергій Григорович, Зупанець Ігор Альбертович, Ярцева Леся Всеволодівна, Яременко Віталій Дмитрович, Свечнікова Олена Миколаївна, Павлій Олександр Іванович, Ханін Вадим Андрійович, Дикий Ігор Леонідович, Місюрьова Світлана Вікторівна, Костіна Тетяна Анатоліївна

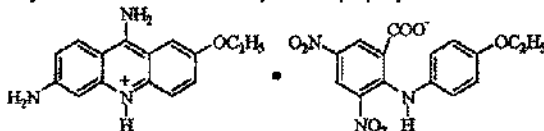
(73) НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ

(57) 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(4'-етоксифеніл)антранілат за формулою



який проявляє антимікробну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну активність, потенціює дію бензилпеніциліну натрієвої солі у суббактеріостатичній кількості

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



яка проявляє антимікробну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі

Пошук нових антимікробних, протизапальних, анальгетичних та діуретичних засобів є актуальною проблемою сучасної медицини. В якості сполук порівняння використовували етакридину лактат, вольтарен, анальгін, гіпотазид (Машковский М. Д. Лекарственные средства – М Медицина, 1997 – Т 1 – С 161, 172, Т 2 – С 420). За прототип вибраний – 2-етокси-6,9-діаміноакридинію 2-N-(3'-нітрофеніл)антранілат (Декларативний патент на винахід № 29 047 А (Україна) МПК С 07 D219/08, А 61 К 31/435 Заявлено 23 12 97. Оpubліковано 16 10 2000 Бюлетень № 5-11).

Головним недоліком препаратів порівняння є мононаправленість їх фармакологічної дії. Так, головною дією етакридину лактату є антимікробна,

вольтарену – протизапальна, анальгін – анальгетична, гіпотазиду – діуретична.

Запропонована сполука 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(4'-етоксифеніл)антранілат перевищує антимікробну активність етакридину лактат та прототип у відношенні тест-мікроорганізмів, а також проявляє протизапальну, анальгетичну та діуретичну дію сильніше ніж препарати (вольтарен, анальгін, гіпотазид) та прототип, який анальгетичного та діуретичного ефекту не проявляє.

В основу винаходу поставлене завдання по створенню нової хімічної сполуки, що проявляє високу антимікробну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі.

Речовина, яка заявляється, утворена взаємодією 6,9-діаміно-2-етоксиакридину та 3,5-динітро-N-(4'-етоксифеніл)антранілової кислоти у етанольному середовищі.

6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(4'-етоксифеніл)антранілат жовтого кольору, розчинний у воді (1:80), етанолі, ДМСО, ДМФА. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії, а індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.

Винахід ілюструється наступним прикладом.
Приклад № 1. 2,53г (0,01моль) 6,9-діаміно-2-

(13) A

(11) 48689

(19) UA

етоксиакридину розчиняють при нагріванні у 15мл етанолу (розчин № 1), 3,47г (0,01моль) 3,5-динітро-N-(4'-етоксифеніл)антранілову кислоту розчиняють у 10мл етанолу (розчин № 2) Потім розчин № 1 та № 2 змішують Осад, випав відфільтровують, промивають водою та сушать

Вихід 5,64г (94%), $T_{\text{розкл}}$ 143-146°C, М м 800,588

Бруто-формула $C_{30}H_{28}N_8O_8$

Розраховано С, % 60,00, N, % 14,06, H, % 4,72

ІЧ-спектр у КВг, см^{-1} 3384, 3288, 3224, 3000, 2976, 1636, 1560, 1512, 1460, 1436, 1376, 1320, 1256, 1236, 1168, 1128, 1112, 1064, 1044, 920, 816, 744

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

Приклад № 2. Визначення антимікробної активності проводилося за методом двократних серій-

них 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 1мл середовища

Для випробування використовувалися 8 штамів мікроорганізмів Результати вивчення антимікробної активності та токсичності 6,9-діаміно-2-етоксиакридину 3,5-динітро-N-(4'-етоксифеніл)антранілату (сполука № 1), 6,9-діаміано-2-етоксиакридину 2-N-(3'-нітрофеніл)антранілату – прототипу та етакридину лактату описані у таблиці 1

Таблиця 1

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

Сполука	МПК (мкг/мл)*								DL ₅₀ , мт/кг
	1	2	3	4	5	6	7	8	
№ 1	3,0 3,0	3,5 3,5	3,0 3,0	4,0 4,0	15,6	31,2	15,6	15,6	>4500
Прототип	3,9 3,9	3,9 3,9	3,9 3,9	5,0 5,0	—	—	—	—	4300
Етакридину лактат	31,2	15,6	31,2	62,5	125	250	125	250	21*

* – Штами мікроорганізмів

- 1 Staphylococcus aureus, шт ATCC 25923,
- 2 Echerichia coli, шт ATCC 7241,
- 3 Bacillus subtilis, шт ATCC 25922,
- 4 Pseudomonas aeruginosa, шт ATCC 27853,
- 5 Salmonella choleraesuis,
- 6 Salmonella thypimurium,
- 7 Salmonella thypisuis,
- 8 Salmonella dublin

Як видно за даними таблиці 1, сполука № 1 активніше етакридину лактату у відношенні до стафілококу та сінної палички у 10,4 рази, у відношенні до кишкової палички у 6,24 рази, у відношенні до палички сине-зеленого гною у 15,62 рази та у відношенні до мікроорганізмів роду Salmonella у 8-16 разів Сполука № 1 проявляє також бакте-

рицидний ефект у відношенні золотистого стафілококу, сінної, кишкової, синьогнійної паличок (МБК = 3,0-4,5) Сполука № 1 також перевищує подібні характеристики прототипу

Приклад № 3 Вивчення протизапальної активності проводилося на моделі каррагенінового набряку (Яковлева Л В, Зуланец И 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-етоксиакридину 3,5-динітро-N-(4'-етоксифеніл)антранілату (сполука № 1), прототипу та вольтарену наведені в таблиці 2

Таблиця 2

Протизапальна активність сполуки № 1, прототипу та вольтарену

Сполука	DE ₅₀ , мт/кг	DL ₅₀ , мт/кг	Терапевтичний індекс (ТІ)	Відносний ТІ по вольтарену
Сполука № 1	7,0	>4700	671,4	14,9
Прототип	9,0	4300	477,8	10,62
Вольтарен	8,0	360	45	1

Як видно за даними таблиці 2, сполука № 1 має виражену протизапальну дію, а по широті терапевтичного ефекту перевищує вольтарен у 14,9 рази, а прототип у 1,4 рази

Приклад №4 Вивчення анальгетичної активності 6,9-діаміно-2-етоксиакридину 3,5-динітро-N-(4'-етоксифеніл)антранілату (сполука № 1) проводилося за методом «оцтових корчей» у білих лабораторних щурів масою 150-180 г Корчі були

викликані внутрішньобрюшиним введенням 0,75% оцтової кислоти у дозі 1мл на 100г маси тіла тварини Підрахунок кількості корчей проводили через 15 хвилин після введення розчину оцтової кислоти протягом 30 хвилин Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності сполуки № 1 у порівнянні з прототипом та анальгетиком наведені в таблиці 3

Таблиця 3

Анальгетична активність та токсичність сполуки № 1, прототипу та анальгону

Сполука	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	Терапевтичний індекс (ТІ)	Відносний ТІ по анальгону
Сполука № 1	24,3	>4700	220,66	10,12
Прототип	Анальгетичну активність не виявляє			
Анальгін	55	1197	21,8	1

Як видно за даними таблиці 3, сполука № 1 по ширині терапевтичної дії перевищує анальгін в 10,12 рази. Прототип подібну дію не виявляє зовсім.

Приклад №5. Вивчення діуретичної активності проводили за методом Е.Б. Берхіна (Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Хим.-фармац. журн. – 1977 – Т.

11, № 5 – С. 3-11) на білих щурах лінії Вістар масою 120-160г. Кожна серія складала з 7 тварин. Сполуки вводили у дозі 50мг/кг у водному розчині із розрахунку 3мл води на кожні 100г ваги тварини. Сечу збирали кожну годину протягом 4 годин.

Результати вивчення діуретичної дії сполуки № 1, прототипу та гіпотіазиду приведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Діуретична активність сполуки № 1, прототипу та гіпотіазиду

Сполука	Діуретична активність, в % к контролю
Сполука №1	230
Прототип	Діуретичну активність не виявляє
Гіпотіазид	200

Як видно за даними таблиці 4, сполука № 1 за діуретичною дією перевищує гіпотіазид на 30%, а прототип подібну дію не виявляє.

Приклад №6. Визначення потенціуючої дії 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(4'-етоксифеніл)антранілату (сполука № 1) проводилося у суббактеріостатичній концентрації у якості

мікродобавки до бензилпеніциліну натрієвої солі. Тест-моделлю були серійні двократні розведення в рідкому живильному середовищі. Як розчинник використовувалася вода для ін'єкцій. Результати описаного мікробіологічного дослідження наведені у таблиці 5.

Таблиця 5

Потенціуюча дія сполуки №1 у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі

Сполука	Штам мікроорганізмів, МПК (мкг/мл)	
	Золотистий стафілокок	Синьогнійна паличка
Бензилпеніциліну натрієва сіль (БПН)	0,9	15,6
(БПН) + сполука № 1	0,50	3,0

Як видно за даними таблиці 5, сполука № 1 в суббактеріостатичній концентрації підвищує активність антибіотика у відношенні до золотистого стафілококу в 1,8 рази, у відношенні до синьогнійної палички в 5,2 рази.

Таким чином 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(4'-етокси-феніл)антранілат проявляє комплексну біологічну дію (антимікробну, про-

тизапальну, анальгетичну, діуретичну), за активністю перевищує етакридину лактат, вольтарен, анальгін, гіпотіазид та виявляє потенціуючу дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі.

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

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71