



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50388 (13) A

(51) B C07D219/08, A61K31/435

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл)антранілат, що виявляє антимікробну, протигрибкову, протизапальну, анальгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі**

1

2

(21) 2001129260

(22) 29 12 2001

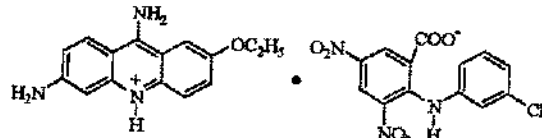
(24) 15 10 2002

(46) 15 10 2002, Бюл № 10, 2002р

(72) Ісаєв Сергій Григорович, Зупанець Ігор Альбертович, Кобзар Наталя Петрівна, Яременко Віталій Дмитрович, Філімонова Наталя Ігорівна, Павлій Олександр Іванович, Алексеєва Любов Михайлівна, Свечнікова Олена Миколаївна, Пропіснова Вікторія Володимирівна, Ханін Вадим Андрійович

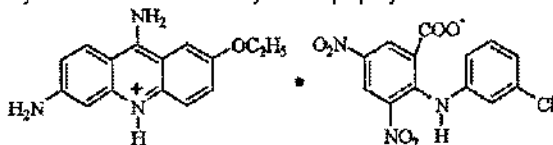
(73) НАЦІОНАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА АКАДЕМІЯ УКРАЇНИ

(57) 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл)антранілат формули



який виявляє антимікробну, протигрибкову, 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, протигрибкову, протизапальну, анальгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі

Пошук нових антимікробних, протигрибкових, протизапальних, анальгетичних та діуретичних засобів є актуальною проблемою сучасної медицини. В якості сполук порівняння використовували етакридину лактат, фурацилін, вольтарен, анальгін, протіазид (Машковский М.Д. Лекарственные средства - М Медицина, 1997 - Т 1 - С 161, 172, Т 2 - С 264, 420). За прототип вибраний - 2-етокси-6,9-діаміноакридинію 2-N-(3'-хлорфеніл)антранілат (Деклараційний патент на винахід №29 047А (Україна) МПК С07Д219/08, А61К31/435 Заявлено 23 12 97 Оpubлiковано 16 10 2000 Бюлетень №5 - II)

Головним недоліком препаратів порівняння є мононаправленість їх фармакологічної дії. Так,

головною дією етакридину лактату є антимікробна, фурациліну - протигрибкова, вольтарену - протизапальна, анальгін - анальгетична, протіазиду - діуретична.

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

В основу винаходу поставлене завдання по створенню нової хімічної сполуки, що проявляє високу антимікробну, протигрибкову, 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-(3'-хлорфеніл)антранілової кислоти у етанольному середовищі.

6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл)антранілат жовтого кольору, розчинний у воді (1 : 80), етанолі, ДМСО, ДМФА. Будова сполуки підтверджена за допомогою елемен-

(13) A

(11) 50388

(19) UA

тного аналізу та ІЧ-спектроскопії, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії. Винахід ілюструється наступним прикладом.

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

Вихід 5,54г (94%), $T_{пл}$ 264 - 266°C, M_n 590, 978

Бруто-формула $C_{28}H_{23}ClN_6O_7$

Розраховано С, % 56,91, N, % 14,22, H, % 3,92

Знайдено С, % 56,99, N, % 14,32, H, % 3,86

ІЧ-спектр у KBr , cm^{-1} 3376, 3232, 3000, 2784, 1632, 1612, 1588, 1520, 1512, 1496, 1416, 1320, 1232, 1168, 1144, 1116, 1080, 1048, 928, 832, 800, 768, 744, 720, 568

Rf 0,46 (етанол-хлороформ-гексан 2 : 1 : 1)

Приклад №2. Визначення антимікробної активності проводилося за методом двократних серійних розведень у рідких поживних середовищах (Навашин С.И., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. М. Медицина, 1982 - С.40 - 42)

Для культивування бактерій використовувалася амінопептид, попередньо розведений у два рази дистильованою водою, рН 7,2. Мікробне навантаження складало $10^5 - 10^6$ 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-(3'-хлорфеніл)антранілату (сполука №1), 6,9-діаміно-2-етоксиакридину, 2-N-(3'-нітрофеніл)антранілату - прототипу та етакридину лактату описані у таблиці 1.

Таблиця 1

Антимікробна (бактеріостатична та бактеріцидна) активність і токсичність сполуки №1, прототипу та етакридину лактату									
Сполука	МПК МБК (мкг/мл)*								DL ₅₀ , мг/кг
	1	2	3	4	5	6	7	8	
№1	2,8 2,8	2,5 2,5	2,8 2,8	3,0 3,8	7,8	31,2	10,0	12,5	> 4800
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, 5 Salmonella choleraesuis,

2 Echerichia coli, nrr ATCC 7241, 6 Salmonella thyphimurium,

3 Bacillus subtilis, шт. ATCC 25922,

4 Pseudomonas aeruginosa, шт. ATCC 27853,

5 Salmonella choleraesuis,

6 Salmonella thyphimurium,

7 Salmonella thyphisms,

8 Salmonella dublin

Як видно за даними таблиці 1, сполука №1 активніше етакридину лактату у відношенні до стафілококу та сінної палички у 11,14 рази, у відношенні до кишкової палички у 6,24 рази, у відношенні до палички сине-зеленого гною у 16,44 рази та у відношенні до мікроорганізмів роду Salmonella у 8 - 20 разів. Сполука №1 проявляє також бактеріцидний ефект у відношенні золотистого стафілококу, сінної, кишкової, синьогнійної паличок (МБК = 2,5 - 3,8). Сполука №1 також перевищує подібні характеристики прототипу.

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 - 462с.)

Для вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (рН = 6,5 - 6,7). Навантаження складало 500 - 600 репродуктивних тілець штаму Candida albicans в 1мл середовища. Протигрибкову дію оцінювали за мінімальною мікостатичною

концентрацією (ММК), яка була виражена в мкг/мл.

Результати вивчення протигрибкової активності та токсичності токсичності 6,9-діаміно-2-етоксиакридину, 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл)антранілату (сполука №1) та фурациліну наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Протигрибкова активність та токсичність сполуки №1, прототипу та фурациліну

Сполука	ММК (мкг/мл)	DL ₅₀ (внутрішньо очеревино) мг/кг
Сполука №1	30	1020
Прототип	Протигрибкову активність не виявляє	970
Фурацилін	64	82,5

Як видно за даними таблиці 2, сполука №1 ін-

гбує ріст *Candida albicans* в концентрації у 2,1 рази меншій ніж фурацилін Крім того, сполука №1 у 12,36 рази менш токсична ніж препарат порівняння Прототип подібну дію не проявляє зовсім

Приклад №4 Вивчення протизапальної активності проводилося на моделі каррагенинового 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-етоксиакридину 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл)антранілату (сполука №1), прототипу та вольтарену наведені в таблиці 3

Таблиця 3

Протизапальна активність сполуки №1, прототипу та вольтарену

Сполука	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	Терапевтичний індекс (ТІ)	Відносний ТІ по вольтарену
Сполука №1	6,25	> 4800	768	17,07
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, по широті терапевтичного ефекту перевищує вольтарен у 17,07 рази, а прототип у 1,6 рази

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

Таблиця 4

Анальгетична активність та токсичність сполуки №1, прототипу та анальгіну

Сполука	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	Терапевтичний індекс (ТІ)	Відносний ТІ по анальгину
Сполука №1	20,6	>4800	233	10,69
Прототип	Анальгетичну активність не виявляє			
Анальгін	55	1197	21,8	1

Як видно за даними таблиці 4, сполука №1 по ширині терапевтичної дії перевищує анальгін у 10,69 рази Прототип подібну дію не виявляє зовсім

Приклад №6 Вивчення діуретичної активності

проводили за методою 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 наведені у таблиці 5

Таблиця 5

Діуретична активність сполуки №1, прототипу та гіпотіазиду

Сполука	Діуретична активність, в % кконт-ролю
Сполука №1	242
Прототип	Діуретичну активність не виявляє
Гіпотіазид	200

Як видно за даними таблиці 6, сполука №1 за діуретичною дією перевищує гіпотіазид на 42%, а прототип подібну дію не виявляє

Приклад №7 Визначення потенціюючої дії 6,9-діаміно-2-етоксиакридину 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл)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 в таблиці 6

Таблиця 6

Потенціююча дія сполуки №1 у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі

Сполука	Штам мікроорганізмів, МПК (мг/мл)	
	Золотистий стафілокок	Синьогнійна паличка
Бензилпеніциліну натрієва сіль (БПН)	0,9	15,6
(БПН) + сполука №1	0,4	2,5

Як видно за даними таблиці 6, сполука №1 в суббактеріостатичній концентрації підвищує активність антибіотика у відношенні до золотистого стафілококу в 2,25 рази, у відношенні до синьогнійної палички в 6,29 рази

Таким чином 6,9-діаміно-2-етоксиакридину 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл)антранілат проявляє комплексну біологічну дію (антимікробну, проти-грибкову, протизапальну, анальгетичну, діуретичну), за активністю перевищує етакридину лактат, фурацилін, вольтарен, анальгін, гіпотіазид та виявляє потенціюючу дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі

7

50388

8

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