

Изобретение относится к области новых биологически активных химических соединений, конкретно - к 6-R-бензотиазолил-2-оксаминатам 2-этокси-6,9-диаминоакридиния, которые проявляют антимикробную активность.

Такое свойство позволяет предполагать возможность применения этих соединений в медицине.

Целью изобретения является повышение антимикробной активности в ряду производных акридиниевых солей и снижение их токсичности.

Пример 1. Бензотиазолил-2-оксаминат 2-этокси-6,9-диаминоакридиния (соединение 1).

А. Кипятят 2,36г (0,01моль) метилового эфира бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты и 2,52г (0,01моль) 2-этокси-6,9-диаминоакридина в 20мл этанола до исчезновения щелочной среды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат. Выход 4,23г (89%).

Б. Растворы 2,20г (0,01моль) бензотиазолил-2-оксаминовой кислоты в 10мл этанола и 2,52г (0,01моль) 2-этокси-6,9-диаминоакридина в 10мл этанола сливают вместе. Выделившийся осадок соли обрабатывают как в предыдущем опыте. Выход 4,23г (89%).

6-Метил- и 6-бромбензотиазолил-2-оксаминаты 2-этокси-6,9-диаминоакридиния (соединения 2 и 3) получают аналогично. Выходы и физико-химические характеристики соединений 1-3 представлены в табл. 1.

Пример 2. Исследование антимикробной активности соединений 1-3.

Антимикробная активность соединений 1-3 проверяли методом двукратных серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ).

В качестве тестмикробов используют суточные агаровые культуры грам-положительных (стафилококк шт. 209, сенная палочка) и грам-отрицательных (кишечная палочка и палочка сине-зеленого гноя) микроорганизмов, которые в количестве 500000 микробных тел добавляют в пробирку с МПБ с соответствующими разведениями изучаемых соединений. Посевы инкубируют в термостате в течение 18-20ч при 37°C. В качестве этанола используют этакридина лактат.

Минимальную подавляющую рост микроорганизмов концентрацию (МПК) учитывают визуально по интенсивности помутнения питательной среды в пробирке.

За действующую дозу принимают ту концентрацию изучаемого соединения (мкг/мл), которая в состоянии задержать рост микроорганизмов.

По антимикробной активности соединения 1-3 превосходят эталонный препарат лактат этакридина в отношении стафилококка шт. 209 в 4 раза, в отношении сенной палочки в 2 раза, в отношении кишечной палочки соединений 1 и 3 в 2 раза, а соединение 2 по активности равно эталону; в отношении палочки сине-зеленого гноя соединения 1 и 3 в 2 раза активнее эталона, а соединение 2 по активности равно эталону.

Пример 3. Изучение острой токсичности соединений 1-3.

Острую токсичность исследуемых соединений и эталонного препарата изучают на белых мышах обоего пола массой 18-20г. Вещества вводят перорально в дозах 100-2000мг/кг. На каждую дозу берут 6животных, за которыми ведут наблюдение в течение 7 дней.

При обработке результатов вычисляли среднюю арифметическую и ее стандартную ошибку. При сравнении средних использовали критерий Стьюдента.

Острая токсичность изученных соединений, рассчитанная по методу пробит-анализа В.Б.Прозоровского, меньше, чем у стандартного препарата этакридина лактата в среднем в 6,4 раза.

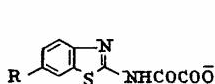
Данные по антимикробной активности и токсичности соединений 1-3 представлены в табл. 2.

Приведенные данные демонстрируют перспективность поиска новых биологически активных соединений в ряду солей акридина и различных гетероциклических карбоновых кислот.

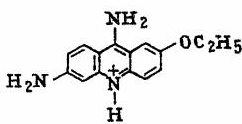
Т а б л и ц а 1
6-R-Бензотиазолил-2-оксаминаты 2-этокси-6,9-диаминоакридиния (соединения 1-3)

Соединение	R	Выход		Температура плавления, °C (из этанола)	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
		г	%		N	S		N	S
1	H	4,23	89	220-222	14,81	6,92	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	14,72	6,74
2	CH ₃	4,30	88	218-220	14,53	6,71	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	14,31	6,55
3	Br	4,49	81	244 (разложение)	12,84	5,93	C ₂₄ H ₂₀ BrN ₅ O ₄ S	12,63	5,78

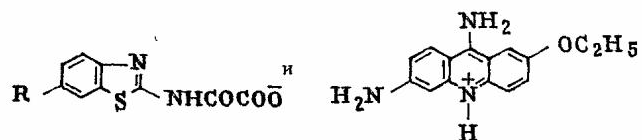
П р и м е ч а н и е. ИК-спектры, см⁻¹: 1 - 3300, 3235, 1660, 1620, 1600, 1550, 1460, 1370, 1210;
2 - 3355, 3240, 1670, 1620, 1600, 1520, 1470, 1360, 1230;
3 - 3320, 3240, 1660, 1620, 1600, 1540, 1460, 1360, 1240.



и



Т а б л и ц а 2
 Антибактериальная активность и острая токсичность
 6-R-бензотиазолил-2-оксаминатов 2-этокси-6,9-ди-
 аминоакридиния (соединения 1-3)



Соединение	R	Минимальные концентрации, угнетающие рост микроорганизмов, мкг/мл				ЛД ₅₀ для мышей, мг/кг
		стафи- лококк шт. 209	сенная палочка	кишечная палочка	палочка синезелено- го гноя	
1	H	7,8	7,8	15,6	15,6	1740
2	CH ₃	7,8	7,8	31,2	31,2	1860
3	Br	7,8	7,8	15,6	15,6	1920
Лактат этакри- дина		31,2	15,6	31,2	31,2	286