



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87887

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 219/00

A61K 31/435

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 6,9-ДІАМІНО-2-ЕТОКСІАКРИДИНІЮ 3,5-ДИНІТРО-N-(4'-ЙОДФЕНІЛ)АНТРАНІЛАТ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ АНТИМІКРОБНУ, ПРОТИГРИБКОВУ, ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛЬГЕТИЧНУ, ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ТА ПОТЕНЦІЮЮЧУ ДІЮ У ВІДНОШЕННІ БЕНЗИЛПЕНІЦИЛІНУ НАТРІЄВОЇ СОЛІ

1

2

(21) a200708257

(22) 19.07.2007

(24) 25.08.2009

(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) ІСАЄВ СЕРГІЙ ГРИГОРОВИЧ, ЗУПАНЕЦЬ ІГОР АЛЬБЕРТОВИЧ, БРИЗИЦЬКИЙ ОЛЕКСІЙ АРКАДІЙОВИЧ, СВЄЧНІКОВА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, АНТОНЕНКО ОЛЬГА ВАСИЛЬЄВНА, МИЛЬНІКОВА АЛЛА ПЕТРІВНА, ПЕТРУШОВА ЛІДІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА, СЕРГІЄНКО ОЛЕНА МИХАЙЛІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) UA 50388 A, 15.10.2002

UA 48074 A1, 15.08.2002

UA 48070 A1, 15.08.2002

UA 48689 A, 15.08.2002

UA 29047 A, 16.10.2000

UA 45808 A, 15.04.2002

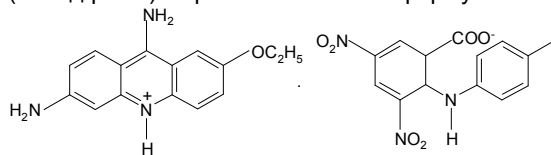
RU 2024509 C1, 15.12.1994

US 3 678 054, 18.07.1972

Машковский М.Д. Лекарственные средства.-Минск «Беларусь», 1988. – Том 1. с.159, 172, 419, 421

Машковский М.Д. Лекарственные средства.-Минск «Беларусь», 1988. – Том 2. с.264, 316, 362

(57) 6,9-Діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(4'-йодфеніл)антранілат загальної формули:



що проявляє антимікробну, протигрибкову, проти-  
запальну, анальгетичну, діуретичну активність та  
потенціюючу дію у відношенні бензилпеніциліну  
натрієвої солі.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до синтезу 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію

3,5-динітро-N-(4'-йодфеніл)антранілату, який проявляє антимікробну, протигрибкову, протизапальну, анальгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі.

Пошук нових засобів з широким спектром фармакологічної дії є актуальною проблемою сучасної медицини. Відомий цілий ряд лікарських засобів синтетичного походження, кожен з яких має свою домінуючу дію: етакридину лактат (антимікробна дія), фурацилін та грізеофульвін (протигрибкова дія), вольтарен (протизапальна дія), анальгін (анальгетична дія), піпотиазид (діуретична дія) (Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М.: 000 „Издательство Новая Волна“, 2005. - 1200с: ил. - С.951, 852, 913, 170, 159, 499).

До недоліків зазначених засобів можна віднести, зокрема, наявність у тій чи іншій мірі негативної побічної дії. У комплексному лікуванні виникає не-

обхідність призначення хворому одночасно декількох лікарських засобів з моноспрямованою фармацевтичною дією, внаслідок чого загальна побічна дія підсилюється.

За прототип вибраний 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл)антранілат, що виявляє антимікробну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію у відношенні бензилпеніциліну натрієвої солі (декларативний патент на винахід №50388А, Україна, МПК: C07D219/08, A61K31/435. Заявлено 29.12.2001. Опубліковано 15.10.2002. Бюл. №10.

Сполука за прототипом має широкий спектр дії, проте ступінь фармацевтичної активності може бути реально підвищений.

В основу винаходу поставлене завдання по створенню нової хімічної сполуки, що проявляє підвищену антимікробну, протигрибкову, протизапальну, анальгетичну, діуретичну активність та

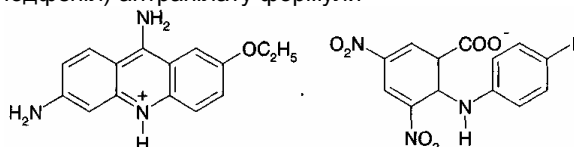
(13) C2

(11) 87887

(19) UA

потенціюючу дію у відношенні бензилпеніциліну натрієвої солі.

Поставлене завдання вирішується шляхом синтезу нової індивідуальної хімічної сполуки 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(4'-іодфеніл)-антранілату формули



який проявляє 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-(4'-іодфеніл)антранілової кислоти у етанольному середовищі.

6,9-Діаміно-2-етоксиакридиній 3,5-динітро-N-(4'-іодфеніл)антранілат - порошок жовтого кольору, розчинний у воді (1:100), 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-етоксиакридину розчиняють при нагріванні у 15мл етанолу (розчин №1); 3,02г (0,01моль) 3,5-динітро-N-(2'-іодфеніл)антранілової кислоти розчиняють у 10мл етанолу (розчин №2). Потім розчин №1 та №2 змішують. Осад, що випав відфільтровують, промивають водою та сушать.

Вихід 5,86г (86 %),  $T_{\text{топл.}}$  274-276°C, М.м. 682,473

Бруто-формула  $C_{28}H_{23}IN_6O_7$

Розраховано: С, % 49,28; N, % 12,31; Н, % 3,40.

Знайдено: С, % 49,35; N, % 12,34; Н, % 3,55.

ІЧ-спектр у KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 3420, 3360, 3210, 2990, 1614, 1602, 1520, 1486, 1320, 500.

Rf: 0,40 в системі етанол-ізопропиловий спирт-гексан (3:3:2).

Приклад 2.

Визначення антимікробної активності заявленої сполуки 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 складало  $10^5$ - $10^6$  мікробних тіл в 1мл середовища.

Для випробування використовувалися 8 штамів мікроорганізмів: 1 - Staphylococcus aureus, штам ATCC 25923; 2 - Echerichia coli, штам ATCC 7241; 3 - Bacillus subtilis, штам ATCC 25922; 4 - Pseudomonas aeruginosa, штам ATCC 27853, 5 - Salmonella choleraesuis; 6 - Salmonella thyphimurium; 7 - Salmonella thyphisuis, 8 - Salmonella duplin.

В якості критерію фармакологічної активності вибрано рівень мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) та рівень гострої токсичності ( $DL_{50}$ ).

Результати вивчення антимікробної активності та токсичності 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(4'-іодфеніл)антранілату (сполука №1), у порівнянні з 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл) антранілатом (прототип) та етакридину лактатом наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Антимікробна активність і токсичність заявленої сполуки (№1) у порівнянні з прототипом та етакридину лактатом

Сполука	МПК (мкг/мл)								DL <sub>50</sub> (внутрішньо-шлунково), мг/кг
	Штами мікроорганізмів								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
№1	2,2	2,2	2,2	2,5	5,0	15,0	6,0	7,8	>5000
Прототип	2,8	2,5	2,8	3,8	7,8	31,2	10,0	12,5	4800
Етакридину лактат	31,2	15,6	31,2	62,5	125	250	125	250	21*

Примітка. \*  $DL_{50}$  - при внутрішньочеревинному введенні.

За даними таблиці 1, сполука №1 активніше етакридину лактату у відношенні до Staphylococcus aureus та Bacillus subtilis у 14,18 рази, у відношенні до Echerichia coli у 7,09 рази, у відношенні до Pseudomonas aeruginosa у 25 раз та у відношенні до мікроорганізмів роду Salmonella у 16,6-32,05 разів. Сполука №1 також перевищує в аналогічних умовах основні характеристики прототипу у відношенні до Staphylococcus aureus та Bacillus subtilis у 11,1 рази, у відношенні до Pseudomonas aeruginosa у 16,4 рази та у відно-

шенні до організмів роду Salmonella у 8-20 разів тощо.

Крім того, заявлена сполука є дещо менш токсичною ніж прототип і значно менш [токсичною ніж етакридину лактат.

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. - С.392-417).

Для вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (рН=6,5-6,7). Навантаження складало 500-600 репродуктивних тілець штамів *Candida albicans* або *Trichophyton rubrum* в 1мл середовища. Протигрибкову дію оцінювали за мінімальною мікостатичною концентрацією (ММК), вираженою в мкг/мл.

Результати вивчення протигрибкової активності та токсичності 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(4'-іодфеніл)антранілату (сполука №1) у порівнянні з прототипом, фурациліном та гризеофульвіном наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Протигрибкова активність та токсичність заявленої сполуки (№1) у порівнянні з прототипом, фурациліном та гризеофульвіном

Сполука	Штами грибів, ММК (мкг/мл)		DL <sub>50</sub> (внутрішньо очере- винне) мг/кг
	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>	
Сполука №1	15,6	25,0	>2000
Прототип	30,0	-	1020
Фурацилін	64,0	-	82,5
Гризеофульвін	-	50	немає даних

За результатами дослідження, наведеними у таблиці 2, сполука №1 інгібує ріст *Candida albicans* у концентрації у 4,10 рази меншій ніж фурацилін. Крім того, сполука №1 у 24,2 рази менш токсична ніж фурацилін при внутрішньочеревному введенні. Прототип не проявляє протигрибкову дію у відношенні *Trichophyton rubrum*. В результаті експерименту встановлено також, що заявлена сполука є менш токсичною, ніж наведені препарати порівняння та прототип.

Таким чином, заявлена сполука перевищує прототип та препарати порівняння за широтою протигрибкової дії.

Приклад 4.

Вивчення протизапальної активності проводилося на моделі карагенінового набряку (Яковлева

Л.В., Зупанец І.А. Использование модели каррагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. // Деп. в УкрНИИНТИ 07.07.87.- №1908. - Ук.87).

В якості критеріїв фармакологічної активності вибрано ізоєфективна доза (DE<sub>50</sub>), при якій фармакологічний ефект набуває 50% випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої токсичності (DL<sub>50</sub>); терапевтичний індекс ТІ (показник відношення DL<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub>); відносний терапевтичний індекс.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(4'-іодфеніл)антранілату (сполука №1) у порівнянні з прототипом та вольтареном наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Протизапальна активність та токсичність заявленої сполуки (№1) у порівнянні з прототипом та вольтареном

Сполука	DE <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтичний індекс	Відносний ТІ по вольтарену
Сполука №1	6,0	>5000	833,33	18,52
Прототип	6,25	>4800	768	17,07
Вольтарен	8,0	360	45	1

Як видно за даними таблиці 3, сполука №1 має виражену протизапальну активність, за широтою терапевтичного ефекту перевищує вольтарен у 18,52 рази та також прототип.

Приклад 5.

Вивчення анальгетичної активності 6,9-діаміно-2-етокси-акридинію 3,5-динітро-N-(4'-іодфеніл)антранілату (сполука №1) проводилося за методом "оцтових корчей" у білих лабораторних щурів масою 150-180г (Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За редакцією член.-кор. АМН України О.В.Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С.307-320). Корчі були викликані внутрішньочеревним введенням розчину

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.

В якості критеріїв фармакологічної активності вибрано ізоєфективна доза (DE<sub>50</sub>), при якій анальгетичний ефект набуває 50% випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої токсичності (DL<sub>50</sub>); терапевтичний індекс (ТІ); відносний терапевтичний індекс.

Результати вивчення анальгетичної активності та токсичності сполуки №1 у порівнянні з прототипом та анальгіном наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Анальгетична активність та токсичність  
заявленої сполуки (№1) у порівнянні з прототипом та анальгіном

Сполука	DE <sub>50</sub> , мг/кг	DL <sub>50</sub> , мг/кг	Терапевтичний індекс (ТІ)	Відносний ТІ по анальгіну
Сполука №1	15,2	>5000	>328,95	15,09
Прототип	20,6	>4800	233	10,69
Анальгін	55	1197	21,8	1

Як видно за даними таблиці 4, сполука №1 за широтою терапевтичної дії перевищує анальгін в 15,09 рази та дещо вища, ніж у прототипу.

Приклад №6.

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 складалася з 7 тварин. Кожну з досліджених сполук (заявлена сполука, сполука за прототипом, препарат порівняння гіпотіазид) вводили у дозі 50мг/кг у водному розчині з розрахунку 3мл води на 100г ваги тварини. Тварини контрольної групи одержували лише воду. Сечу збирали кожну годину протягом 4 годин.

В якості критерію фармакологічної активності вибрано об'єм сечі досліджених тварин, розрахований у відсотках у порівнянні з контролем.

Результати вивчення діуретичної дії сполуки №1, прототипу та гіпотіазиду наведені у таблиці 5.

Таблиця 5

Діуретична активність заявленої сполуки  
(№1) у порівнянні з прототипом та гіпотіазидом

Сполука	Діуретична активність, в % к контролю
Сполука №1	280
Прототип	242
Гіпотіазид	200

Як видно за даними таблиці 5, сполука №1 за діуретичною дією перевищує гіпотіазид на 80%, а прототип на 38%.

Приклад №7. Визначення потенціюючої дії 6,9-діаміно-2-етокси-акридинію 3,5-динітро-N-(4'-іодфеніл)антранілату (сполука №1) проводилося у суббактеріостатичній концентрації в якості мікродобавки до бензилпеніциліну натрієвої солі. Тест-моделлю були серійні двократні розведення в рідкому живильному середовищі. Як розчинник використовувалася вода для ін'єкцій.

Для випробування використовувалися 2 штамми мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*.

В якості критерію фармакологічної активності вибрано рівень мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК).

Результати описаного дослідження наведені у таблиці 6.

Таблиця 6

Потенціююча дія сполуки №1 та прототипу  
у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі

Сполука	Штам мікроорганізмів, МПК мкг/мл	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Бензилпеніциліну натрієва сіль (БПН)	0,9	15,6
БПН+ сполука №1	0,30	1,8
БПН+ прототип	0,4	2,5

За даними таблиці 6, сполука №1 в суббактеріостатичній концентрації підвищує активність антибіотика у відношенні до *Staphylococcus aureus* в 3,0 рази, у відношенні до *Pseudomonas aeruginosa* в 8,66 рази. Активність прототипу у даному випадку нижча: 2,25 рази та 6,24 рази відповідно.

Таким чином, заявлена сполука 6,9-діаміно-2-етоксиакридинію 3,5-динітро-N-(4'-іодфеніл)антранілат проявляє широкий спектр фармакологічної дії: антимікробну, протигрибкову, протизапальну, анальгетичну, діуретичну та потенціюючу до бензилпеніциліну натрієвої солі. За окремими видами активності вона перевищує дію препаратів порівняння етакридину лактату, фурациліну, грізеофульвіну, вольтарену, анальгіну, гіпотіазиду. Крім того, собівартість одержання заявленої сполуки нижча за собівартість сполуки за прототипом.

Заявлена сполука може знайти застосування у медичній практиці при створенні лікарських засобів у різних лікарських формах для лікування інфекційних та запальних процесів різної етіології, а також середньої сили больових синдромів.