



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 105652

(13) C2

(51) МПК

C07D 219/06 (2006.01)

C07D 219/10 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2011 09256

(22) Дата подання заявки: 25.07.2011

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 10.06.2014(41) Публікація відомостей
про заявку: 25.01.2013, Бюл.№ 2(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 10.06.2014, Бюл.№ 11

(72) Винахідник(и):

Ісаєв Сергій Григорович (UA),
Бризицький Олексій Аркадійович (UA),
Свєчнікова Олена Миколаївна (UA),
Павлій Олександр Іванович (UA),
Ханін Вадим Андрійович (UA),
Срьоміна Ганна Олександрівна (UA)

(73) Власник(и):

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,

вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

UA 46181; 15.05.2002

SU 493053; 25.11.1975

RU 2161606 C2; 10.01.2001

Giri S. Synthesis of Some Acridine derivatives
/ S. Giri, V. K. Singh, H. C. Gupta // Indian
Journal of Chemistry, Section B: Organic
Chemistry Including Medicinal Chemistry/ -
1978. - Vol. 16. - P. 835Mrozek A. Quantitative analysis of structure-
activity relationship in the acridine series. Part
2: Antitumor 9-thiadiazolo-acridine derivatives /

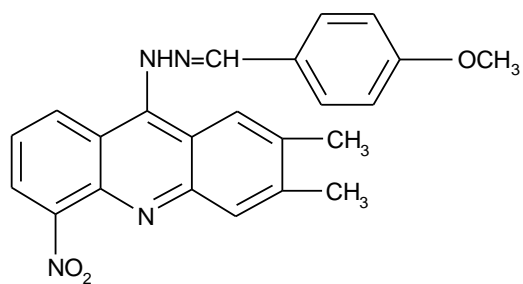
A. Mrozek, J. Karolak-Wojciechowska, P.

Amiel, J. Barbe //Acta Poloniae Pharmaceutica
- Drug Research. - 2000. - Vol. 57. - № 6. - P.
425-430**(54) 9-(4'-МЕТОКСИБЕНЗИЛІДЕН)ГІДРАЗИНО-2,3-ДИМЕТИЛ-5-НІТРОАКРИДИН, ЩО ПРОЯВЛЯЄ
ПРОТИМІКРОБНУ, ПРОТИГРИБКОВУ, ЖОВЧОГІННУ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

9-(4'-Метоксибензиліден)гідразино-2,3-диметил-5-нітроакридин, що проявляє протимікробну,
протигрибкову, жовчогінну та протизапальну активність.Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу нових хімічних
сполук.Синтезований 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-2,3-диметил-5-нітроакридин структурної
формули

UA 105652 C2



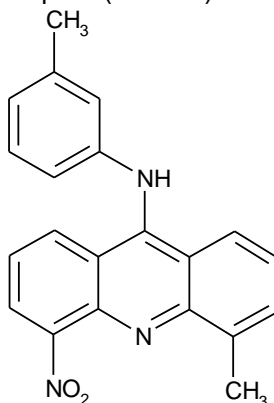
що проявляє протимікробну, протигрибкову, жовчогінну та протизапальну активність.

Винахід належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до синтезу 9-(4'-метоксибензиліден)гіdraзино-2,3-диметил-5-нітроакридину, який проявляє протимікробну, протигрибкову, жовчогінну та протизапальну активність.

Пошук нових засобів з комплексною фармакологічною дією є актуальною проблемою сучасної медицини. Відомий цілий ряд лікарських засобів синтетичного походження, кожен з яких має свою домінуючу дію: етакридину лактат (бактеріостатична дія), фурацилін (протигрибкова дія), оксафенамід (жовчогінна дія), вольтарен (протизапальна дія) (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 2005. - 1200 с: ил. - С. 951, 852, 913, 170).

До недоліків зазначених засобів можна віднести, зокрема, наявність у тій чи іншій мірі негативної побічної дії. У комплексному лікуванні виникає необхідність призначення хворому одночасно декількох лікарських засобів з моноспрямованою фармацевтичною дією, внаслідок чого загальна побічна дія підсилюється.

За прототип вибраний 4-метил-5-нітро-9-(м-толіл)аміноакридин загальної формули:

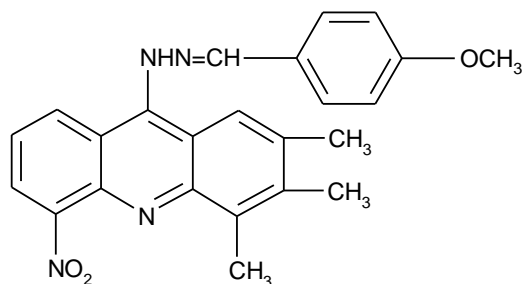


що виявляє протимікробну та жовчогінну активність (деклараційний патент на винахід № 46181, Україна, МПК: C07D 219/06, 219/10, A61K 31/435. Заявлено 02.08.1988. Опубліковано 15.05.2002. Бюл. № 5).

Сполука за прототипом проявляє протимікробну та жовчогінну дію, проте діапазон та ступінь фармакологічної активності може бути реально підвищений.

В основу винаходу поставлена задача по створенню нової хімічної сполуки, що проявляє високу протимікробну, протигрибкову, жовчогінну та протизапальну активність.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової індивідуальної хімічної сполуки 9-(4'-метоксибензиліден)гіdraзино-2,3-диметил-5-нітроакридину формули:



який проявляє протимікробну, фунгіцидну, протигрибкову, жовчогінну та протизапальну активність.

Речовина, яка заявляється, утворена взаємодією 9-гіdraзино-2,3-диметил-5-нітроакридину та 4-метоксибензальдегіду у диметилформаміді (ДМФА).

Кінцевий продукт 9-(4'-метоксибензиліден)гіdraзино-2,3-диметил-5-нітроакридин - порошок жовтого кольору, розчинний у воді (1:100), етанолі, диметилсульфоксиді (ДМСО), ДМФА. Будова сполуки підтверджена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії, а індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Винахід ілюструється наступним прикладом:

Приклад 1

2,82 г (0,01 моль) 9-гіdraзино-2,3-диметил-5-нітроакридину та 1,36 г (0,01 моль) 4-метоксибензальдегіду в 15 мл ДМФА нагрівають протягом 1 години. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою та сушать. Кристалізують із водного ДМФА.

Вихід 3,40 г (85 %), $T_{пл}$ 249-251 °C, М.м. 400,433.

Бруто-формула: $C_{23}H_{20}N_4O_3$.

Розраховано, %: C - 68,99; N-13,99; H - 5,03.

Знайдено, %: C - 68,84; N-14,05; H - 4,95.

ІЧ-спектр у KBr, cm^{-1} : 3338 (ν_{NH}), 2972 ($\nu^{as}_{CH_3}$), 2884 ($\nu^s_{CH_3}$), 1600 (ν_{C-Ph}), 1576 (δ_{NH}), 1534 ($\nu^{as}_{NO_2}$), 1350 ($\nu^s_{NO_2}$).

R_f : 0,33 в системі етанол-гексан (1:3).

Приклад 2

Визначення протимікробної 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 склало 10^5 - 10^6 мікробних тіл в 1 мл середовища.

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

Як критерій фармакологічної активності вибрано рівень мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) та рівень гострої токсичності (DL_{50}).

Результати вивчення антимікробної активності та токсичності 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-2,3-диметил-5-нітроакридину (сполука № 1) у порівнянні з 4-метил-5-нітро-9-(м-толіл)аміноакридином (прототип) та етакридину лактатом наведені у таблиці 1.

Таблица 1

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

Сполука	МПК (мкг/мл)								DL ₅₀ (внутрішньошлунково), мг/кг
	Штами мікроорганізмів								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
№ 1	3,9	1,6	1,6	3,9	31,2	31,2	15,6	31,2	>5500
Прототип	31,2	1,8	1,8	31,2	-	-	-	-	5000
Етакридину лактат	31,2	31,2	15,6	62,5	125	250	125	250	21*

Примітка. * DL_{50} - при внутрішньочеревному введенні.

25

За даними табл. 1, сполука № 1 активніша за етакридину лактат у відношенні до Staphylococcus aureus та Bacillus subtilis у 8,0-9,75 разу, у відношенні до Escherichia coli у 19,5 разу, у відношенні до Pseudomonas aeruginosa у 16,03 разу. Сполука № 1 також перевищує в аналогічних умовах основні характеристики прототипу у відношенні до Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli. Крім того сполука № 1 активніша за етакридину лактат у відношенні до мікроорганізмів роду Salmonella у 4-8 рази, а у прототипу ці дані відсутні. Заявлена сполука є менш токсичною, ніж прототип і значно менш токсичною, ніж рефренс-препарат (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. - 462 с.).

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

Результати вивчення протигрибкової активності та токсичності 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-2,3-диметил-5-нітроакридину (сполука №1) у порівнянні з 4-метил-

5-нітро-9-(м-толіл)аміноакридином (прототип), фурациліном та гризеофульвіном наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

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

Сполука	Штами грибків, ММК (мкг/мл)		DL ₅₀ (внутрішньочеревне) мг/кг
	Candida albicans	Trichophyton rubrum	
Сполука № 1	15,6	15,6	>2500
Прототип	-	-	4
Фурацилін	64,0	-	82,5
Гризеофульвін	-	50	-

- 5 За результатами дослідження, наведеними у таблиці 2, сполука № 1 інгібує ріст *Candida albicans* у концентрації в 4,1 разу меншій, ніж фурацилін. Також сполука № 1 проявляє протигрибковий ефект у відношенні *Trichophyton rubrum* у концентрації 15,6 мкг/мл та перевищує за дією гризеофульвін в 3,2 разу. Прототип не проявляє протигрибкову дію. Крім того, сполука № 1 у 30,3 разу менш токсична, ніж фурацилін при внутрішньочеревному введенні. Таким чином, заявлена сполука перевищує прототип та препарати порівняння за широтою протигрибкової дії.

Приклад 4

Вивчення жовчогінної дії заявленої сполуки, прототипу та оксафенаміду здійснювали на білих щурах масою 140-180 г за методом Скаун Н.М., Олійник А.Н. (Фармакологія та токсикологія. - 1967, № 3. - С. 334-337). Як критерії фармакологічної активності вибрано: ізоефективна доза (DE₅₀), при якій фармакологічний ефект набуває 50 % випадків у експериментальній групі тварин, рівень гострої токсичності (DL₅₀), терапевтичний індекс ТІ (показник відношення DL₅₀/DE₅₀) та відносний терапевтичний індекс.

Результати вивчення жовчогінної активності 9-(4'-метоксибензиліден) гідразино-2,3-диметил-5-нітроакридину (сполука № 1), 4-метил-5-нітро-9-(м-толіл)аміноакридину (прототип) та оксафенаміду наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Жовчогінна активність та токсичність сполуки № 1, прототипу та оксафенаміду

Сполука	Доза, мг/кг	Кількість досліджень	Жовчогінна активність, %	DE ₅₀ , мг/кг	DL ₅₀ , мг/кг	T.I. = $\frac{DL_{50}}{DE_{50}}$	Відносний T.I. за оксафенамідом
Сполука № 1	10	5	28,8±2,2*	12,4	>5500	443,55	17,13
	15	5	65,8±19,7				
	150	5	71,5±15,7				
Прототип	51	9	24,5±2,70	19,0	5000	263,16	10,16
	52	5	45,7±4,20				
	51	5	55,6±1,20				
	00	5	26,9±3,70				
	150	5	18,6±3,30				
Оксафенамід	15	12	24,7±6,4	154,3	4000	25,9	1
	50	5	32,3±5,3				
	150	5	49,4±6,3				

Примітка. * P < 0,05.

За даними таблиці 3 сполука № 1 має виражену жовчогінну дію та за широтою терапевтичного ефекту перевищує оксафенамід в 17,3 разу, а прототип у 1,69 разу.

Приклад 5

Вивчення протизапальної активності проводилося на моделі карагенінового набряку у дослідах на мишах (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).

Протизапальну активність оцінювали за рівнем ізоэффективної дози (DE_{50}), при якій фармакологічний ефект набуває 50 % випадків у експериментальній групі тварин; рівень гострої токсичності (DL_{50}); терапевтичний індекс ТІ (показник відношення DL_{50}/DE_{50}); відносний терапевтичний індекс.

Результати вивчення протизапальної активності та токсичності 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-2,3-диметил-5-нітроакридину (сполука № 1) у порівнянні з 4-метил-5-нітро-9-(м-толіл)аміноакридином (прототип) та натрію диклофенаком наведені у таблиці 4.

Таблица 4

Вивчення протизапальної активності та токсичність заявленої сполуки (№ 1) у порівнянні з прототипом та натрію диклофенаком

Сполука	DE_{50} , мг/кг	DL_{50} , мг/кг	Терапевтичний індекс	Відносний Т.І. по натрію диклофенаку
Сполука № 1	9,2	>5500	597,83	13,29
Прототип	0	5000	-	-
Натрію диклофенак	8,0	360	45,0	1

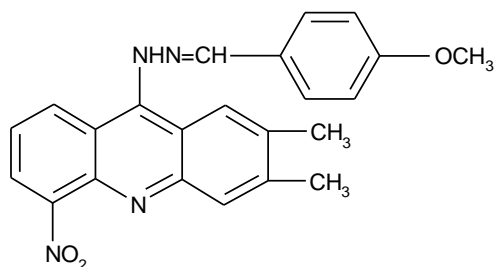
За даними таблиці 4 сполука № 1 має виражену протизапальну активність, за широтою терапевтичного ефекту перевищує натрію диклофенак у 13,29 разу. Прототип протизапальну активність не проявляє.

Таким чином, заявлена сполука 9-(4'-метоксибензиліден)гідразино-2,3-диметил-5-нітроакридину проявляє широкий спектр фармакологічної дії: протимікробну, протигрибкову, жовчогінну та протизапальну при низькій токсичності. За окремими видами активності вона перевищує дію препаратів порівняння етакридину лактату, фурациліну, гризеофульвіну, оксафенаміду та натрію диклофенаку. При синтезі заявленої сполуки використовуються доступні реактиви, дозволені у фармацевтичній практиці. Речовину одержують за простою технологією, яка може бути відтворена у промислових умовах, є стійкою, що сприяє тривалому терміну зберігання.

Заявлена сполука може знайти застосування у медичній практиці при створенні лікарських засобів у різних лікарських формах для лікування інфекційних та запальних процесів різної етіології, які супроводжуються вторинною грибовою інфекцією та застійними явищами жовчного міхура.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

9-(4'-Метоксибензиліден)гідразино-2,3-диметил-5-нітроакридин структурної формули:



що проявляє протимікробну, протигрибкову, жовчогінну та протизапальну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601