



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98172** (13) **C2**

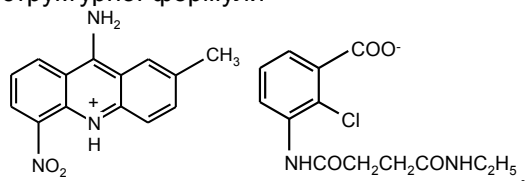
(51) МПК (2012.01)

**C07D 219/08** (2006.01)**C07D 219/10** (2006.01)**C07C 63/00****A61K 31/473** (2006.01)**A61K 31/205** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2010 06994****(22)** Дата подання заявки: **07.06.2010****(24)** Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.04.2012****(41)** Публікація відомостей про заявку: **12.12.2011, Бюл.№ 23****(46)** Публікація відомостей про видачу патенту: **25.04.2012, Бюл.№ 8****(72)** Винахідник(и):**Ісаєв Сергій Григорович (UA),  
Сулейман Маргарита Мохеддінівна (UA),  
Бризицький Олексій Аркадійович (UA),  
Брунь Лідія Володимирівна (UA),  
Свєчнікова Олена Миколаївна (UA),  
Шевельова Наталія Юхимівна (UA),  
Колісник Олена Валентинівна (UA)****(73)** Власник(и):**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,**вул.Пушкінська, 53, м.Харків, 61002, Україна  
(UA)**(56)** Перелік документів, взятих до уваги експертизою:Машковский М.Д. Лекарственные средства. -  
Минск «Беларусь» 1988. - Том 1. - с.159, 172,  
419, Том 2. - с. 264, 316, 362  
UA 50388 A; 15.10.2002  
UA 30656 A; 15.12.2000  
UA 10454 A; 25.12.1996  
UA 48073 A1; 15.08.2002  
UA 60570 U; 25.06.2011  
RU 2017730 C1; 15.08.1994**(54) 9-АМІНО-2-МЕТИЛ-5-НІТРОАКРИДИНІЮ ЕТИЛАМІДУ 3-КАРБОКСИ-2-ХЛОСУКСИНАНАЛАТ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ АНТИМІКРОБНУ, ПРОТИГРИБОВУ, ПРОТИЗАПАЛЬНУ, АНАЛГЕТИЧНУ, ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ТА ПОТЕНЦІЮЮЧУ ДІЮ У ВІДНОШЕННІ ДО БЕНЗИЛПЕНІЦИЛІНУ НАТРІЄВОЇ СОЛІ****(57)** Реферат:

9-Аміно-2-метил-5-нітроакридинію етиламіду 3-карбокси-2-хлорсукцинанілат, що проявляє антимікробну, протигрибкову, протизапальну, аналгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі.

Винахід стосується хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема синтезу нових хімічних сполук.

Синтезований 9-аміно-2-метил-5-нітроакридинію етиламіду 3-карбокси-2-хлорсукцинанілат структурної формули



UA 98172 C2

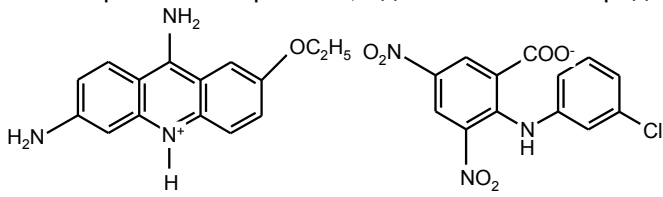
що проявляє антимікробну, протигрибкову, протизапальну, анагетичну, діуретичну та потенціючу до бензилпеніциліну натрієвої солі дію.

Винахід стосується хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема синтезу 9-аміно-2-метил-5-нітроакридинію етиламіду 3-карбокси-2-хлорсукцинанілату, який проявляє антимікробну, протигрибкову, протизапальну, аналгетичну, 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 гризеофульвін (протигрибкова дія), вольтарен (протизапальна дія), анальгін (аналгетична дія), гіпотіазид (діуретична дія) (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М: ООО "Издательство Новая Волна", 2005.-1200 с: 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 необхідність призначення хворому одночасно декількох лікарських засобів з моноспрямованою фармацевтичною дією, внаслідок чого загальна побічна дія підсилюється.

За прототип вибраний 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію 3,5-динітро-N-(3'-хлорфеніл)антранілат

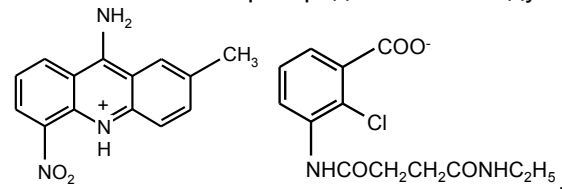


що виявляє антимікробну, протизапальну, аналгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію у відношенні бензилпеніциліну натрієвої солі (деклараційний патент на винахід №50388 А, Україна, МПК: C07D219/08, A61K31/435. Заявлено 29.12.2001. Опубліковано 15.10.2002. Бюл. №10).

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

В основу винаходу поставлена задача по створенню нової хімічної сполуки, що проявляє підвищену антимікробну, протигрибкову, протизапальну, аналгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу нової індивідуальної хімічної сполуки 9-аміно-2-метил-5-нітроакридинію етиламіду 3-карбокси-2-хлорсукцинанілату формули



який проявляє антимікробну, протигрибкову, протизапальну, аналгетичну, діуретичну активність та потенціюючу дію у відношенні до бензилпеніциліну натрієвої солі.

Речовина, яка заявляється, утворена взаємодією 9-аміно-2-метил-5-нітроакридину та етиламіду 3-карбокси-2-хлорсукцінамислової кислоти у етанольному середовищі.

9-Аміно-2-метил-5-нітроакридинію етиламіду 3-карбокси-2-хлорсукцинанілат - 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.

2,63г (0,01моль) 9-аміно-2-метил-5-нітроакридину розчиняють при нагріванні у 15мл етанолу (розчин №1); 2,99г (0,01моль) етиламіду 3-карбокси-2-хлорсукцинанілової кислоти розчиняють у 10мл етанолу (розчин №2). Потім розчини №1 та №2 змішують. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою та сушать.

Вихід 5,08 г (92 %),  $T_{\text{топл.}}$  214-216 °С, М.м. 551,984.

Брутто-формула  $C_{27}H_{26}ClN_5O_6$ .

Розраховано: С, % 58,75; N, % 12,68; H, % 4,02.

Знайдено: С, % 58,77; N, % 12,74; H, % 4,12.

ІЧ-спектр у KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 33345 ( $\sqrt{\text{NH}, \text{NH}_2}$ ), 2638 ( $\sqrt{-\text{N}^+ =}$ ), 1640 ( $\sqrt{\text{as}_{\text{COO}^-}}$ ), 1438 ( $\sqrt{\text{s}_{\text{COO}^-}}$ ), 1600 ( $\sqrt{\text{C-Ph}}$ ), 1578 ( $\delta_{\text{NH}}$ ), 1510 ( $\sqrt{\text{as}_{\text{NO}_2}}$ ), 1412 ( $\delta_{\text{CH}_2}$ ), 1314 ( $\sqrt{\text{s}_{\text{NO}_2}}$ ), 736 ( $\sqrt{\text{Cl}}$ ).

R<sub>f</sub>: 0,44 в системі етанол-хлороформ-гексан (2:1, 5:1).

Приклад 2.

Визначення антимікробної активності заявленої сполуки проводилося за методом двократних серійних розведень у рідких живильних 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: 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 thyphimurium; 7-Salmonella thyphisuis, 8-Salmonella duplin.

Як критерій фармакологічної активності вибрано рівень мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) та рівень гострої токсичності (DL<sub>50</sub>).

Результати вивчення антимікробної активності та токсичності 9-аміно-2-метил-5-нітроакридинію етиламід у 3-карбокси-2-хлорсукцинілату (сполука № 1), у порівнянні з 6,9-діаміно-2-етоксіакридинію 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	
Сполука №1	2,0	2,0	2,0	2,0	5,0	13,0	6,0	7,0	>5500
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<sub>50</sub> - при внутрішньоочеревинному введенні

За даними таблиці 1, сполука №1 активніше етакридину лактату у відношенні до Staphylococcus aureus та Bacillus subtilis у 15,6 разу, у відношенні до Escherichia coli у 7,8 разу, у відношенні до Pseudomonas aeruginosa у 32,25 разу та у відношенні до мікроорганізмів роду Salmonella у 25-35,7 разу. Сполука №1 також перевищує в аналогічних умовах основні характеристики прототипу у відношенні до Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Pseudomonas aeruginosa та у відношенні до організмів роду Salmonella 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 склало 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 9-аміно-2-метил-5-нітроакридинію етиламід у 3-карбокси-2-хлорсукцинілату (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 грибків, ММК (мкг/мл)		DL <sub>50</sub> (внутрішньо-очеревинно) мг/кг
	Candida albicans	Trichophyton rubrum	
Сполука № 1	12,5	22,0	>2200
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 5,12 разу меншій ніж фурацилін. Крім того, сполука №1 у 26,7 разу менш токсична ніж фурацилін при внутрішньоочеревному введенні. Прототип не проявляє протигрибкову дію у відношенні до *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 карагенинового набряку (Яковлева Л.В., Зупанец І.А. Использование модели карагенинового отека у мышей при поиске противовоспалительных средств. // Деп. в УкрНИИТИ 07.07.87. - №1908. - Ук. 87).

Як критерії фармакологічної активності вибрані ізоєфективна доза (DE<sub>50</sub>), при якій фармакологічний ефект одержується в 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 9-аміно-2-метил-5-нітроакридинію етиламіді 3-карбокси-2-хлорсукцинілату (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	5,7	>5500	964,9	21,44
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 21,44 разу, а прототип у 1,25 разу.

Приклад 5.

Вивчення анальгетичної активності 9-аміно-2-метил-5-нітроакридинію етиламіді 3-карбокси-2-хлорсукцинілату (сполука № 1) проводилося за методом "оцтових корчів" у білих лабораторних щурів масою 150-180 г (Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За редакцією члена-кор. АМН України О.В.Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С.307-320). Корчі були викликані внутрішньоочеревним введенням розчину 0,75 % оцтової кислоти у дозі 1мл на 100г маси тіла тварини. Підрахунок кількості корчів проводили через 15 хвилин після введення розчину оцтової кислоти протягом 30 хвилин.

Як критерії фармакологічної активності вибрані ізоєфективна доза (DE<sub>50</sub>), при якій анальгетичний ефект одержується в 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

Аналгетична 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	12,9	>5500	>426,36	19,56
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 19,56 разу та дещо вища, ніж у сполуки за прототипом.

5 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 кожен годину протягом 4 годин.

Як критерій фармакологічної активності вибрано об'єм сечі досліджених тварин, розрахований у відсотках у порівнянні з контролем.

15 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 % до контролю
Сполука № 1	305
Прототип	242
Гіпотіазид	212

20 Як видно за даними таблиці 5, сполука № 1 за діуретичною дією перевищує гіпотіазид на 93 %, а прототип на 63 %.

25 Приклад 7. Визначення потенціюючої дії 9-аміно-2-метил-5-нітроакридинію етиламід у 3-карбокси-2-хлорсукцинілату (сполука №1) проводилося у суббактеріостатичній концентрації як 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 штами мікроорганізмів: Staphylococcus aureus та Pseudomonas aeruginosa.

Як критерій фармакологічної активності вибрано рівень мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК).

30 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	
	Staphylococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa
Бензилпеніциліну натрієва сіль (БПNa)	0,9	15,6
БПNa + сполука №1	0,25	1,54
БПNa + прототип	0,4	2,5

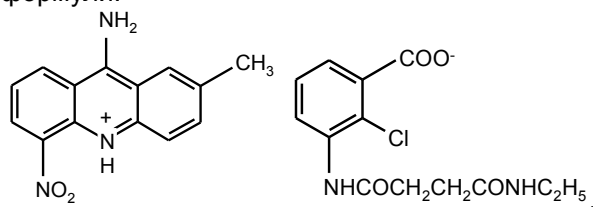
За даними таблиці 6, сполука №1 в суббактеріостатичній концентрації підвищує активність антибіотика у відношенні до *Staphylococcus aureus* в 3,6 разу, у відношенні до *Pseudomonas aeruginosa* в 10,13 разу. Активність прототипу у даному випадку нижча в 2,25 разу та 6,24 разу, відповідно.

Таким чином, заявлена сполука 9-аміно-2-метил-5-нітроакридинію етиламіду 3-карбокси-2-хлорсукцинанілату проявляє широкий спектр фармакологічної дії: антимікробну, протигрибкову, протизапальну, аналгетичну, діуретичну та потенціюючу до бензилпеніциліну натрієвої солі. За окремими видами активності вона перевищує дію препаратів порівняння етакридину лактату, фурациліну, гризеофульвіну, вольтарену, анальгін, 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.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

9-Аміно-2-метил-5-нітроакридинію етиламіду 3-карбокси-2-хлорсукцинанілат структурної формули:



що проявляє антимікробну, протигрибкову, протизапальну, аналгетичну, діуретичну та потенціюючу до бензилпеніциліну натрієвої солі дію.

---

Комп'ютерна верстка Н. Лисенко

---

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