



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34785 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 31/00

A61K 31/33

A61K 31/44

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЦИКЛОПЕНТИЛІДЕН-ГІДРАЗІД ІЗОНІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ, ЩО ВІДПОВІДАЄ ПРОТИТУБЕРКУЛЬ-ОЗНУ АКТИВНІСТЬ

1

(21) u200802979

(22) 07.03.2008

(24) 26.08.2008

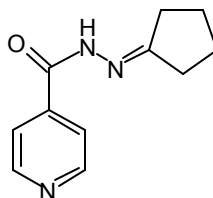
(46) 26.08.2008, Бюл. № 16, 2008 р.

(72) ДРАПАК ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, UA, ЗІ-МЕНКОВСЬКИЙ БОРИС СЕМЕНОВИЧ, UA, ЛЕСИ-К РОМАН БОГДАНОВИЧ, UA, АТАМАНЮК ДМИТРО ВАЛЕРІЙОВИЧ, UA, ЧУЛОВСЬКА УЛЯНА БОГДАНІВНА, UA, НЕКТЕГАСЬ ІГОР ОЛЕКСІЙО-ВИЧ, UA

(73) ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, UA

2

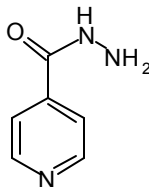
(57) Циклопентиліден-гідрозид ізонікотинової кис-лоти формули:



що виявляє протитуберкульозну активність.

Корисна модель стосується синтезу органічних сполук і фармації, зокрема одержання біологічно активних сполук, що виявляють протитуберкульозну активність, і може бути використана в клінічній медицині як протитуберкульозний лікарський засіб.

Похідні ізонікотинової кислоти (ГІНК) широко застосовують ще з середини минулого століття у фтизіатрії для лікування різних форм туберкульозу легень та інших органів. Основним представником являється ізоніазид, який є найактивнішим та найефективнішим протитуберкульозним засобом:



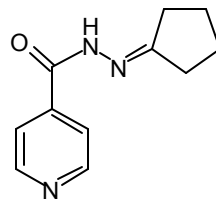
До цієї групи належить також метазид, фтивазид, ларусан, салюзид, флуорензид, феназид, ІНГА-17 [Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. - М.: Новая Волна, 2001. - Т.І. - 540с.; Т.2. - 608с.].

Препарати ГІНК характеризуються досить високими значеннями токсичності, швидко інактивуються, спричиняють неврологічні пору-

шення, нейро- та гепатотоксичний вплив, погіршують гостроту зору, викликають алергічні реакції та інші побічні ефекти.

В основу корисної моделі поставлене завдання створення більш ефективного протитуберкульозного засобу з меншими побічними явищами.

Поставлене завдання вирішується тим, що синтезований циклопентиліден-гідрозид ізонікотинової кислоти формули:



що виявляє протитуберкульозну активність.

Синтезована сполука є білим кристалічним порошком, нерозчинним у воді, розчинним в оцтовій кислоті та спиртах при нагріванні.

Для доказу складу і структури синтезованої сполуки були використані відомі фізико-хімічні методи, зокрема ПМР-спектроскопія та елементний аналіз. Одержані результати свідчать про відповідність синтезованої сполуки заявленій.

(13) U

(11) 34785

(19) UA

Заявлену сполуку одержують взаємодією ізоніазиду та циклопентанону. Реакцію проводять в середовищі дистильованої води.

Туберкулостатичну активність речовини вивчено на мікобактеріях туберкульозу людського типу штаму H₃₇R_v. Досліди проведено *in vitro* з завісью культури методом серійних розведень на твердому середовищі Левенштейна-Єнсена. Розведення кожної речовини починають від концентрації 200мкг/мл розчину. У кожен пробір заливають середовище з відповідним розведенням досліджуваної сполуки та додають 0,2мл суспензії культури. Мікробну суспензію готують за

стандартом помутніння Me Farland 0,5. Її густина становить приблизно $1,5 \times 10^8$ клітин в 1мл. Контролем є мікробна суспензія зі середовищем без досліджуваних сполук. Паралельно виконано ідентичні дослідження з еталоном порівняння - одним із основних протитуберкульозних засобів - ізоніазидом. Мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК) вважають найменшу концентрацію сполуки, яка затримує ріст мікобактерій туберкульозу. МІК досліджуваної речовини в порівнянні з ізоніазидом подані в таблиці 1.

Таблиця 1

Протитуберкульозна активність циклопентиліден-гідразиду ізонікотинової кислоти

Активність щодо мікобактерій туберкульозу штаму H ₃₇ R _v / розведення речовин, мкг/мл														
Препарат	200	100,0	50,0	25,0	12,5	6,25	3,125	1,56	0,78	0,3	0,195	0,097	0,048	0,024
Циклопентиліден-гідразид														±
Ізоніазид														±

Примітка: - немає росту мікобактерій туберкульозу, ± - наявність 1-19 колоній

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, мінімальна інгібуюча концентрація заявленої сполуки по відношенню до мікобактерій туберкульозу штаму H₃₇R_v в даних умовах дослідження становить 0,048мкг/мл.

Таким чином, сполука, що заявляється, виявляє таку ж активність, як ізоніазид, і є перспективним протитуберкульозним засобом.

Гостру токсичність заявленої сполуки вивчено на білих безпородних мишах масою 20-22г при внутрішньоочеревинному способі їх введення. Для визначення гострої токсичності використано показник середньої летальної дози LD₅₀. З досліджуваної речовини приготовано суспензію з

таким розрахунком, щоб доза препарату для однієї тварини містилася в об'ємі 0,3 мл. Тваринам введено по 3-4 концентрації речовини, на кожен концентрацію використано 6-8 мишей. Загибель мишей реєстрували протягом 14 днів. Розрахунок LD₅₀ проведено за методом Літчфілда та Уілкоксона [Litchfield J.T., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments // J. Pharmacol. Exp. Ther. -1949. Vol.96. -P.99.; Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральном способе введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. -М.: Медицина. -1973. -Вып. 13. -С.47-51.]. Результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Гостра токсичність циклопентиліден-гідразиду ізонікотинової кислоти при внутрішньоочеревинному введенні (для білих мишей)

Речовини	LD ₅₀ в мг/кг
циклопентиліден-гідразид ізонікотинової кислоти	500
ізоніазид	160

З наведених у таблиці 2 даних видно, що LD₅₀ досліджуваної сполуки становить 500мг/кг при внутрішньоочеревинному способах. Отже, досліджувана речовина в 3 рази менш токсична за ізоніазид.

Таким чином, сполука, що заявляється, виявляє високу протитуберкульозну активність та нижчу токсичність в порівнянні з ізоніазидом, що дозволяє зробити висновки про її перспективність у фтизіатрії.

Сполуку синтезують наступним чином. До розчину 0,15моль ізоніазиду в 25мл води при перемішуванні додають крапельне 0,18моль свіжоперегнаного циклопентанону, перемішування проводять при кімнатній температурі протягом 1 год та залишають на ніч. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізовують з метанолом.

Одержують білий порошок з T_{топл.} 165°C, вихід - 80%.

Знайдено, %: N 20,80. $C_{11}H_{13}N_3O$
Вирахувано, %: N 20,67.

ЯМР 1H , δ , м.ч. ($CDCl_3$): 1,72м (4H, $2*CH_2$),
2,38м (4H, $2*CH_2$), 7,70д, 8,71д (4H, $J = 4,8$ Гц,
 C_5H_4N), 10,54с (1H, CONH).