



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45737 (13) U

(51) МПК (2009)

A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту(54) ЦИКЛОПЕНТИЛІДЕН-ГІДРАЗІД  $\alpha$ -ПІРИДИНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЩО ВІЯВЛЯЄ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНУ АКТИВНІСТЬ

1

2

(21) u200905517

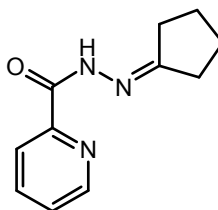
(22) 01.06.2009

(24) 25.11.2009

(46) 25.11.2009, Бюл.№ 22, 2009 р.

(72) ДРАПАК ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, ЗІМЕНКОВСЬКИЙ БОРИС СЕМЕНОВИЧ, ЛЕСИК РОМАН БОГДАНОВИЧ, ОГУРЦОВ ВОЛОДИМИР ВІКТОРОВИЧ, ЧУЛОВСЬКА УЛЯНА БОГДАНІВНА, НСК-ТЕГАСВ ІГОР ОЛЕКСІЙОВИЧ

(73) ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

(57) Циклопентиліден-гідрозид  $\alpha$ -  
піридинкарбоненої кислоти 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.

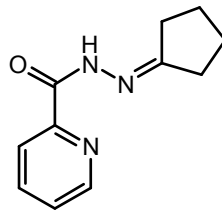
Одними з найефективніших засобів у лікуванні туберкульозу є похідні  $\gamma$ -піридинкарбоненої кислоти, основним представником яких є ізоніазид [Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. - М.: Новая Волна, 2001. - Т.1. - 540с.; Т.2. - 608с.]. Актуальним стоїть питання синтезу нових активних протитуберкульозних засобів у зв'язку з пандемією туберкульозу, появою резистентних мікобактерій, багаточисельними побічними ефектами ізоніазиду.

В останні роки досліджена протитуберкульозна активність та інший механізм дії  $\alpha$ -піридинкарбоненої (піколінової) кислоти і її похідних, виявлена ефективність при мультирезистентному туберкульозі, туберкульозі, викликаному *Mycobacterium avium* complex, який не піддається лікуванню відомими протитуберкульозними засобами, та туберкульозі, поєднаному з імунodefіцитом [Tomioka H. Prospects for development of new antimycobacterial drugs / H. Tomioka // J. Infect. Chemother. - 2000. - Vol.6, №1.- P.8-20.]. Механізм антимікобактеріальної дії  $\alpha$ -піридинкарбоненої кислоти є відмінним від похідних  $\gamma$ -

піридинкарбоненої, і полягає в активації макрофагів, у мобілізації внутріклітинного  $Ca^{2+}$ , у блокуванні фосфоліпази  $A_2$  та транслокації всередині макрофагу молекул арахідонової кислоти до фагоцитів. Це проявляється також протизапальним, антипроліферативним, апоптичним та імунomodulatory ефектом, тобто збільшується опірність організму в тому числі до мікобактеріальної інфекції. Тому перспективним є пошук протитуберкульозних агентів цієї групи.

В основу корисної моделі поставлене завдання створення більш ефективного протитуберкульозного засобу з меншими побічними явищами та ефективністю при мультирезистентному туберкульозі.

Поставлене завдання вирішується тим, що синтезований циклопентиліден-гідрозид  $\alpha$ -піридинкарбоненої кислоти формули:



що виявляє протитуберкульозну активність.

(13) U

(11) 45737

(19) UA

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 спектроскопія ПМР та елементний аналіз. Одержані результати свідчать про відповідність синтезованої сполуки заявленій.

Заявлену сполуку одержують взаємодією гідразиду  $\alpha$ -піридинкарбонової кислоти та циклопентанону.

Туберкулостатичну активність речовини вивчено на мікобактеріях туберкульозу людського типу штаму H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>. Досліди проведено in vitro з завісцю культури методом серійних розведень на твердому середовищі Левенштейна-Єнсена. Роз-

ведення кожної речовини починають від концентрації 200мкг/мл розчину. У кожную пробірку 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 - ізоніазидом. Мінімальною інгібуючою концентрацією (MIK) вважають найменшу концентрацію сполуки, яка затримує ріст мікобактерій туберкульозу. MIK досліджуваної речовини в порівнянні з ізоніазидом подано в таблиці 1.

Таблиця 1

Протитуберкульозна активність циклопентиліден-гідразиду  $\alpha$ -піридинкарбонової кислоти

Сполука	Активність щодо мікобактерій туберкульозу штаму H <sub>37</sub> Rv / розведення речовин, мкг/мл														
	200,0	100,0	50,0	25,0	12,5	6,25	3,125	1,56	0,78	0,39	0,195	0,097	0,048	0,024	
Циклопентиліден-гідрозид α-піридинкарбонової кислоти	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	
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 H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> в даних умовах досліджу становить 0,78мкг/мл.

Гостру токсичність заявленої сполуки вивчено на білих безпородних мишах масою 20-22г при інтраперитонеальному способі їх введення. Для

визначення гострої токсичності використано показник середньої летальної дози LD<sub>50</sub>. Розрахунок LD<sub>50</sub> проведено за методом Літчфільда та Уілкоксона [Litchfield J.T., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments// J. Pharmacol. Exp. Ther. -1949. Vol.96. -P.99.]. Результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Гостра токсичність циклопентиліден-гідразиду  $\alpha$ -піридинкарбонової кислоти при інтраперитонеальному введенні (для білих мишей)

Сполука	LD <sub>50</sub> . мг/кг
Ізоніазид	160
Циклопентиліден-гідразид $\alpha$ -піридинкарбонової кислоти	240

З наведених у таблиці 2 даних видно, що LD<sub>50</sub> досліджуваної сполуки становить 240мг/кг при інтраперитонеальному способі введення. Таким чином, досліджувана речовина в 1,5 рази менш токсична за ізоніазид.

Отже, 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. Гідразид  $\alpha$ -піридинкарбонової кислоти одержують при кип'ятінні в круглодонній колбі із зворотнім холо-

дильником 0,024моль  $\alpha$ -піридинкарбонової кислоти з 0,056моль гідразин-гідрату з використанням насадки Діна-Старка в середовищі 20мл ксилолу протягом 4год. Після закінчення реакції ксилол відганяють, додають 20мл води та утворений осад відфільтровують. Перекристалізують з етанолу. До розчину синтезованого 0,15моль гідразиду  $\alpha$ -піридинкарбонової кислоти в 25мл води при перемішуванні додають крапельне 0,18моль свіжоперегнаного циклопентанону. Перемішування проводять при кімнатній температурі протягом 1год та залишають на 12год. Осад, що утворився, відфільтровують та Перекристалізують з метанолу.

Одержують білий порошок з  $T_{\text{топл.}}$  126-128°C, вихід - 64%.

Знайдено, %: N20,67 ( $C_{11}H_{13}N_3O$ ).

Вирахувано, % N-20,50.

ПМР,  $\delta$ , м.ч. ( $CDCl_3$ ): 1,64м (4H,  $2^*CH_2$ ), 2,41м (4H,  $2^*CH_2$ ), 7,66м, 8,05м, 8,66д (4H,  $C_5H_4N$ ), 10,50с (1H, CONH).