



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79320** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)****C07D 285/135** (2007.01)**C07D 285/125** (2007.01)**A61K 31/433****A61P 31/04** (2007.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) □-КАРБОКСІАМІЛАМІД 2-СУЛЬФАМІЛ-1,3,4-ТІАДІАЗОЛІЛ-5-ОКСАМІНОВОЇ КИСЛОТИ, ЯКИЙ МАЄ АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ**

1

(21) а200503992**(22)** 26.04.2005**(24)** 11.06.2007**(46)** 11.06.2007, Бюл. № 8, 2007 р.**(72)** Черних Валентин Петрович, Банний Іван Прокопович, Георгіянц Вікторія Акопівна, Бойко Ганна Олексіївна, Шевельова Наталія Юхимівна, Банна Наталія Іванівна, Самура Борис Андрійович, Савченко Віктор Миколайович**(73)** НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**(56)** US 2820792; 21.01.1958

SU 691452; C07D 285/12, A61K 31/41; 15.01.1979

UA 2003032394; C07D 285/12, A61K 31/4245, A61K 31/433, 31/439, 31/4709; 15.09.2003

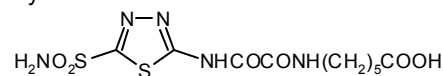
2

UA 57892; C07D 285/12, A61K 31/41; 15.07.2003

М.Д. Машковский. Лекарственные средства. Ч. 2. М.: Медицина, 1998 г., с. 409

UA 48006; C07D 277/46, A61K 31/41, 31/425; 15.08.2002

UA 63679; C07D 219/10, A61K 31/435; 15.01.2004

(57) ε-Карбоксiamіламід 2-сульфаміл-1,3,4-тіадіазоліл-5-оксамінової кислоти загальної формули:

який має антимікробну активність.

Винахід відноситься до хіміко-фармацевтичної галузі, зокрема до синтезу нових біологічно активних хімічних сполук у ряду гетериламідів оксамінової кислоти, і може бути використаний в якості лікарської субстанції при створенні фармацевтичних препаратів з антимікробною активністю.

Актуальною проблемою сучасної фармації є пошук нових біологічно активних сполук з широким спектром терапевтичної активності при низькій токсичності одержаних засобів.

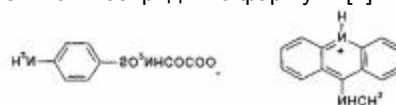
Найбільш вивченим антимікробним засобом, який відноситься до класу гетероциклічних сполук і застосовується в медичній практиці, є етакридина лактат [1]. Цей препарат являє собою активний антимікробний засіб, який є одним з основних засобів для лікування кокових, особливо стрептококових інфекцій в хірургії, гінекології, урології, офтальмології, дерматології, отоларингології.

Разом з тим необхідно відмітити і суттєві недоліки цього препарату: етакридину лактат при внутрішньошлунковому введенні є доволі токсичною сполукою, ЛД₅₀ його дорівнює 286мг/кг.

Відомий

також

4-

амінобензолсульфонілоксамінат
метиламіноакридинію формули [2]:

який є близьким структурним аналогом запропонованої сполуки, але він не виявляє антимікробної активності.

В якості прототипу вибрані метилові ефіри гетерілоксамінових кислот загальної формули [3]:

HetNHCOCOONH₃,

де Het - 5-метил-1,3,4-тіадіазоліл-2; 5-сульфаміл-1,3,4-тіадіазоліл-2 або тіазоліл-2.

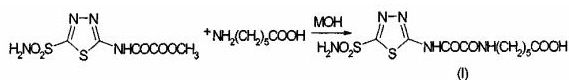
Задачею винаходу є одержання індивідуальної хімічної сполуки, яка проявляє виражену антимікробну активність.

Поставлена задача вирішується шляхом одержання ε-карбоксiamіламиду 2-сульфаміл-1,3,4-тіадіазоліл-5-оксамінової кислоти формули:

(13) **C2**(11) **79320**(19) **UA**

який має антимікробну активність.

Синтез заявленої сполуки здійснюють за схемою:



де М - лужний метал, наприклад, К.

Синтез оснований на амідуванні етилового ефіру 2-сульфаміл-1,3,4-тіадіазоліл-5-оксамінової кислоти ε-амінокапроною кислотою в присутності лугів, наприклад, калію гідроксиду, при кімнатній температурі. При подальшому підкисленні реакційного середовища, наприклад, додаванням НСІ утворюється цільовий продукт з виходом 63%. Це безбарвна кристалічна речовина, яка розчиняється у водних лугах та більшості органічних розчинників. Будова синтезованої сполуки підтверджена елементним аналізом, даними ПМР- та ІЧ-спектроскопії, а чистота та індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії.

Винахід ілюструється прикладами:

Приклад 1. Синтез ε-карбоксіамідаміда 2-сульфаміл-1,3,4-тіадіазоліл-5-оксамінової кислоти формули I.

До розчину 1,12г (0,02моль) калію гідроксиду в 5мл води додають 2,62г (0,02моль) ε-амінокапроною кислоти. Одержаний розчин додають до розчину 2,66 (0,01моль) метилового ефіру 2-сульфаміл-1,3,4-тіадіазоліл-5-оксамінової кислоти в 10мл діоксану і залишають до зникнення лужного середовища. До реакційної суміші додають воду до розчинення осаду і підкислюють НСІ (1:1) до рН 2. Осад відфільтровують, висушують і кристалізують з диметилформаміду водного. Вихід 2,29г (63%). Т.пл. 220-222°C. Знайдено, %: N 19,38; S 17,76. C₁₀H₁₅N₅O₆S₂. Вирахувано, %: N 19,17; S 17,55. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 3365,3240 (NH); 3040 (OH); 2950,2880 (CH₂); 1740 (CO); 1530 (δ NH); 1320,1160 (SO₂). Спектр ПМР, δ, м.д.: 11,85; 11,00, 3,32 (2H,т), 1,50-1,37 (6H,м), 2,26 (2 H,т), 10,00,6,05 (2H,с, SO₂NH₂).

Приклад 2. Вивчення антимікробної активності заявленої сполуки ε-карбоксіамідаміда 2-сульфаміл-1,3,4-тіадіазоліл-5-оксамінової кислоти здійснювали за загальноприйнятим у мікробіологічній практиці *in vitro* методом двократних розведень у рідкому харчовальному середовищі Сабуро [4] по відношенню до деяких видів мікроорганізмів: золотистий стафілокок 209 Р, сінна паличка, кишкова паличка, паличка синьо-зеленого гною. Паралельно визначали антимікробну дію стрептоциду, фталазолу, етазолу та етакридина лактату. Результати мікробіологічного скринінгу вперше синтезованої сполуки наведені в таблиці 1. Як видно з даних мікробіологічних досліджень заявлена сполука перевищує дію етакридина лактату в 4 рази, а фталазолу в 32 рази.

Таблиця 1
Антимікробна активність ε-карбоксіамідаміда 2-сульфаміл-1,3,4-тіадіазоліл-5-оксамінової кислоти (I)

Сполука	МІК, мкг/мл					ЛД ₅₀ (внутрішньошлунково), мг/кг
	Золотистий стафілокок	Сінна паличка	Кишкова паличка	Синьозелена паличка	Грибок	
1	2	3	4	5	6	
1	31,2	125,0	7,8	125,0	6420	

1	2	3	4	5	6
Етакридин лактат	31,2	15,6	31,2	62,5	286
Стрептоцид	250,0	250,0	250,0	-	-
Фталазол	3,9	3,9	62,5	-	-
Фталазол	7,8	7,8	250,0	-	-

Приклад 3. Вивчення гострої токсичності заявленої сполуки проведено у дослідах на білих нелінійних мишах обох статей масою 18-24г. Речовину вводили тваринам внутрішньошлунково у вигляді 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Кожну дозу досліджували на 5 тваринах. З метою вивчення і одержання необхідної інформації про летальні і максимально переносимі дози цієї сполуки, виявлення картини отруєння, а також широти терапевтичної дії, за тваринами проводили спостереження протягом 14 днів після однократного введення. Кількість загблих тварин і тих, що вижили реєстрували через кожні 24 години. ЛД₅₀ розраховували за методом Кьорбера [5].

У дослідах на мишах встановлено, що для заявленої сполуки ЛД₅₀ при внутрішньошлунковому введенні складає 6420мг/кг.

Відповідно гостра токсичність препарату порівняння етакридина лактата дорівнює 286мг/кг.

Таким чином, заявлена сполука в 22 рази менш токсична ніж етакридину лактат і згідно з класифікацією К.К.Сидорова [6] відноситься до практично нетоксичних.

Предметом винаходу є нова індивідуальна хімічна сполука ε-карбоксіамідаміда 2-сульфаміл-1,3,4-тіадіазоліл-5-оксамінової кислоти, яка проявляє виражену антимікробну активність і є практично нетоксичною.

Заявлену сполуку одержують з використанням стандартних доступних хімічних реактивів простим технологічним способом, який може бути здійснений в умовах хіміко-фармацевтичного підприємства на стандартному обладнанні.

Заявлена сполука представляє інтерес для подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою створення на її основі нових ефективних і безпечних антимікробних засобів з низькою токсичністю.

Джерела інформації.

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2т. - 14-е изд., перераб. испр. и доп. - М.: ООО "Издательство Новая Волна". Издатель С.Б.Дивов, 2003. - Т.2. - С.389.

2. Пат. 63679 А Україна, МКВ С07 Д 219/10, А61 К 31/435. 4-Амінобензолсульфонілоксамінат 9-метиламіноакридинію, який має протигрибкову активність / І.П.Банний, В.П.Черних, Л.Ф.Сілаєва, С.В.Баярка (Україна). - №2003054881. Заявл. 28.05.2003; Опубл. 15.01.2004, Бюл. №1.

3. Пат. 48006 Україна, МКВ С 07 Д 277/46, А61 К 31/41. Метиліні ефіри гетерілоксамінових кислот, які проявляють протизапальну, анальгетичну та жарознижувачу активність / І.П.Банний, В.П.Черних, Є.Л.Снітковський та ін. (Україна). - №3934190. Заявл. 20.05.1985; Опубл. 15.08.2002, Бюл. №8.

4. Перший Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии // М.: Медицина, 1971. - С.100-106.

5. Прозоровский В.Б. Использование наиме-

ньших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакол. и токсикол. - 1962. - Т.25, №1. - С.115-118.

6. Сидоров К.К. О классификации токсичности

ядов при парентеральных способах введения. Токсикология новых промышленных веществ. - М., 1973. - №13. - С.47-51.