



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87364** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**C07C 243/00**  
**A61K 31/15**  
**A61P 31/06 (2009.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

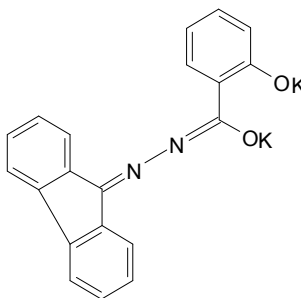
**(54) ДИКАЛІЙНА СІЛЬ N-(9-ФЛУОРЕНІЛІДЕН)-ГІДРАЗІДУ o-ОКСИБЕНЗОАТНОЇ КИСЛОТИ, ЯКА ВІЯВЛЯЄ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНУ ДІЮ**

1

(21) а200710835  
(22) 01.10.2007  
(24) 10.07.2009  
(46) 10.07.2009, Бюл.№ 13, 2009 р.  
(72) ПЕТРУХ ЛЮБОВ ІВАНІВНА, ПАВЛІЙ РОСТИСЛАВ БОГДАНОВИЧ, ДАНИЛЕЙЧЕНКО ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, ПАВЛІЙ СВІТЛАНА ЙОСИПІВНА, МИХАЛИК ОЛЯНА ІВАНІВНА, ЗАРГЕРЯН ОЛЬГА ПАВЛІВНА  
(73) ПЕТРУХ ЛЮБОВ ІВАНІВНА  
(56) UA 81084 C2, 25.09.2007  
UA 17859 A, 03.06.2007  
UA 24790 C2, 17.02.2003  
SU 1 517 313 A1, 15.11.1994  
SU 1 541 998 A1, 27.12.1996  
Сибірний А.В. Бактеріостатична дія похідних флуоренілідену на мікобактерії //Мікробіологічний журнал.- 2002.- №1.- С.77-82

2

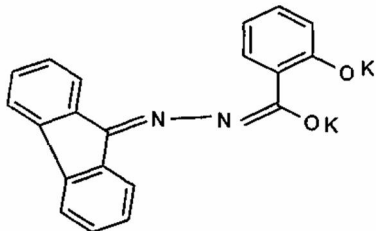
**(57)** Дикалійна сіль N-(9-флуореніліден)-гідразиду o-оксибензоатної кислоти формули I



(I)

яка виявляє протитуберкульозну дію.

Винахід стосується нової хемічної сполуки, а саме: дикалійної солі N-(9-флуореніліден)-гідразиду o-оксибензоатної кислоти формули 1,



формула 1

яка виявляє протитуберкульозну дію.

З медико-статистичних досліджень останнього десятиліття відомо про сучасний стан і гострі проблеми епідемії туберкульозу в Україні. Зросла резистентність мікроорганізмів до антимікробних препаратів (також до препаратів першого ряду Ізоніазиду та Рифампіцину), що знижує їх клінічний

ефект і вимагає організованого контролю. Протитуберкульозні лікарські засоби все частіше виявляють побічні реакції [3, 6-8].

Пошук нових ефективних субстанцій протитуберкульозної дії є надзвичайно актуальним.

Виявлені оригінальні речовини, створені на основі флуорену, які за активністю in vitro та in vivo не поступаються Ізоніазиду, але менш токсичні, пригнічують ріст полірезистентних штамів мікобактерій туберкульозу, виявляють синергічну дію з Рифампіцином [2, 4, 5].

Технічне завдання полягає у розширенні асортименту хеміо-терапевтичних засобів, які виявляють протитуберкульозну дію при низькій токсичності.

Поставлену задачу вирішують таким чином, що одержують дикалійну сіль N-(9-флуореніліден)-гідразиду o-оксибензоатної кислоти, яка активна in vitro до чутливого й стійкого штамів мікобактерій туберкульозу і має низьку токсичність.

Сполука формули 1 в літературі не описана.

Спосіб синтезу сполуки формули 1 полягає у взаємодії еквімолярних кількостей N-(9-

(13) **C2**

(11) **87364**

(19) **UA**

флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти і металічного калію у диметилформаміді.

Приклад. 3,14 г (0,1 моль) N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти (ТУ 6-09-14-2160-84) у вигляді тонких голок ясно-жовтого кольору розчиняють при 90° С у 0,15 л диметилформаміду. До гарячого розчину додають 7,82 г дрібно нарізаного калію металічного і кип'яють протягом 2 год. Після чого до гарячого розчину додають при перемішуванні 0,06 л толуолу. Із реакційного середовища виділяється дрібнокристалічний продукт червонувато-оранжевого кольору. Суміш кип'яють ще 15 хв, після чого осад відфільтровують, промивають толуолом і ефіром, висушують.

Одержують 3,84 г (98,3%) дикалійної солі N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти у вигляді дрібних кристаликів гірчично-жовтого кольору, т.пл. >300 С

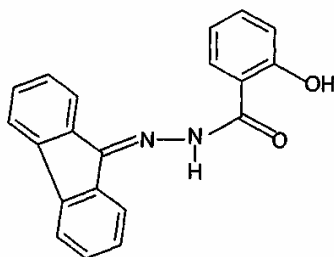
Знайдено, %: С 61,67 Н 3,25 N7,36 К 20,18

Вирахуваного: С 61,51 Н 3,10 N7,17 К 20,02

C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>K<sub>2</sub> М.м. 390,536

УФ-спектри в етанолі, λ макс, нм (Abs): 201 (0,391) 252,3 (0,288), 261 (0,276).

Найближчим структурним аналогом заявленої нової сполуки є N-(9-флуореніліден)-гідразид о-оксибензоатної кислоти формули 2:



формула 2

Структурний аналог описаний серед флуореніліденгідразидів заміщеної бензоатної кислоти (о-окси-, о-метокси-), які виявляють in vitro протівірусну дію щодо РНК-вмісних ентеровірусів Коксаки А 13 (Flores), Коксаки В 4 (Powers), ECHO 11 (Upsala), везикулярного стоматиту (Indiana) і ДНК-вмісного вірусу простого герпеса I типу (Л-2) [1].

Описані флуореніліденгідразиди ароматичних карбонових кислот, які досліджені як потенційні туберкулостатики [2, 5].

Ефективність заявленої дикалійної солі N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти вивчено in vitro із зависсю культури *Myc. tuberculosis hominis* H<sub>37</sub>Rv та мікобактерій, виділених від хворих на туберкульоз легень.

Використано метод серійних розведень на густоту середовищі Льюенштейна-Єнсена. У кожну дослідну і контрольні пробірки засівали по 0,2 мл суспензії мікобактерій за стандартом оптичної мутності. Через 14 днів інкубації з осаду готували мазки для бактеріологічного дослідження. Забарвлення за Ціль-Нільсеном. Результати бактеріологічних досліджень отримували через 15, 30, 60 та 90 діб від моменту посіву матеріалу. Відлік починався з часу, коли в контрольних пробірках (без антибактерійних препаратів) спостерігався ріст колоній мікобактерій туберкульозу.

Ефективність протитуберкульозної дії нової сполуки формули 1 порівнювали з найактивнішим лікарським засобом - Ізоніазидом.

Встановлено, що заявлена дикалійна сіль N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти у дослідях in vitro активніша від Ізоніазиду. Мінімальна інгібувальна концентрація нової сполуки щодо *Myc. tuberculosis hominis* H<sub>37</sub>Rv становить 0,078 мкг/мл (таблиця 1).

Таблиця 1

Бактеріостатична дія дикалійної солі N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти та Ізоніазиду на *Myc. tuberculosis hominis* H<sub>37</sub>Rv (90-ий день після посівів)

Сполуки	Активність щодо <i>Myc. tuberculosis hominis</i> H <sub>37</sub> Rv (розведення речовин /мкг/мл)						
	5,0	2,50	1,25	0,625	0,313	0,156	0,078
Контроль культури	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Контроль ПЕГ-400	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Ізоніазид	-	+	+	+	+	+	+
Дикалійна сіль N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти							

Примітка: (-) немає росту мікобактерій туберкульозу; (+) наявність поодиноких колоній, (+++) ріст культури.

На 90-й день експерименту росту колоній не було у пробірках із дикалійною сіллю N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти в концентрації 0,078 мкг/мл та Ізоніазидом - 5 мкг/мл.

Від хворих на вперше виявлений туберкульоз легень виділені чутливий до Ізоніазиду та стійкий до Ізоніазиду штами мікобактерій. Вивчено чут-

ливість цих штамів мікобактерій до нової дикалійної солі N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти.

Виявлено високу ефективність заявленої дикалійної солі N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти щодо свіжовиділених штамів мікобактерій чутливого і стійкого до Ізоніазиду. При цьому, у разі штаму стійкого до Ізоні-

зиду, мінімальна інгібувальна концентрація дикалійної солі N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-

оксибензоатної кислоти МІК=0,078 мкг/мл (таблиця 2).

Таблиця 2

Протитуберкульозна дія дикалійної солі N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти на штами мікобактерій туберкульозу, чутливий та стійкий по Ізоніазиду

Досліджувані речовини	Мінімальна інгібувальна концентрація (мкг/мл)	
	штам, чутливий до Ізоніазиду	штам, стійкий до Ізоніазиду
дикалійна сіль N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти	0,078	0,078
Ізоніазид	0,078	-

Встановлена ефективність дикалійної солі N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти до мікобактерій туберкульозу, які чутливі і резистентні до протитуберкульозного препарату першого ряду.

Безпечність дикалійної солі N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти. Гостру токсичність нової сполуки визначено за «Вимогами до вивчення загальнотоксичної дії

нових фармакологічних речовин» Державного фармакологічного центру МОЗ України.

ЛД<sub>50</sub> дикалійної солі N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти для білих безпородних мишей при внутрішньоочеревинному введенні дорівнює 6000 мг/кг маси (таблиця 3).

Дикалійна сіль N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти належить до безпечних фармакологічних субстанцій.

Таблиця 3

Порівняльні дані ЛД<sub>50</sub> для дикалійної солі N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти та Ізоніазиду

Препарати	спосіб введення	ЛД <sub>50</sub> для білих безпородних мишей, мг/кг
дикалійна сіль N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти	внутрішньо-очеревинний	6000
Ізоніазид	внутрішньо-очеревинний	195

Таким чином, заявлена нова сполука дикалійна сіль N(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти є високоефективною фармакологічною субстанцією, яка безпечна для організму.

При впровадженні у виробництво, дикалійна сіль N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти доповнить перелік перспективних діючих речовин для виготовлення ефективних ліків протитуберкульозної дії.

Розчинні і тверді лікарські форми дикалійної солі N-(9-флуореніліден)-гідразиду о-оксибензоатної кислоти здатні розширити асортимент хеміотерапевтичних засобів на фармацевтичному ринку України.

Література.

1. А.С. SU 1365664 Al C07 109/10, A61K 31/175 Флуоренилиденгидразиды ароматических карбоновых кислот, обладающие антивирусным действием / Маслова Л.И., Зименковский Б.С., Чуб В.П., Яворовская В.Е. - Заявка № 3990651/23-04 от 16.12.85 (непубликуемое).

2. А.С. SU 1469805 Al C07 109/10, 109/16, A61K 31/175 Флуоренилиденгидразиды замещенной бензойной кислоты, обладающие противотуберкулезным действием / Маслова Л.И., Ка-

лмыкова Г.Н., Змияк Н.В., Саядова З.С. - Заявка № 4230091/31-04 от 14.04.87 (непубликуемое).

3. Мельник В.М. Туберкулез на Украине: состояние, проблемы и прогноз (медико-статистические исследования) // Пробл. туберкулеза, - 2000. - №5. - С. 19-22.

4. Петрух Л.І. Актуальність створення і впровадження у промислове виробництво нових лікарських засобів. 36. описів винаходів / За ред. Л.І. Петрух, В.М. Петрух - Львів, ЛьЦНТЕІ, 2003. - 198 с.

5. Петрух Л.І. Вклад у розвиток української фармацевтичної та медичної науки й практики кафедри фармацевтичної хемії факультету післядипломної освіти ЛНМУ імені Данила Галицького. Історичний нарис. До 50-річчя ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького / За ред. докт. фарм. наук, проф. Петрух Л.І. - Львів, 2005. - 156 с

6. Пухлик Б.М. Проблема химиорезистентного туберкулеза и возможности ее решения // Украинский химиотерапевт. журн. - 1999. - №2. - С.37-42.

7. Сидоренко С.В. Клиническое значение резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам и организация контроля за лекарственной устойчивостью // Клин. антибиотикотерапия. - 1999. - №1. - С. 32-36.

8. Фещенко Ю.І., Петренко В.М., Черенько  
С.О. Ефективність хіміотерапії хворих з полірези-

стентним туберкульозом легень // Український  
хіміотерапевт. журн. - 2000. - № 1. - С 9-14.