



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84227** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 473/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

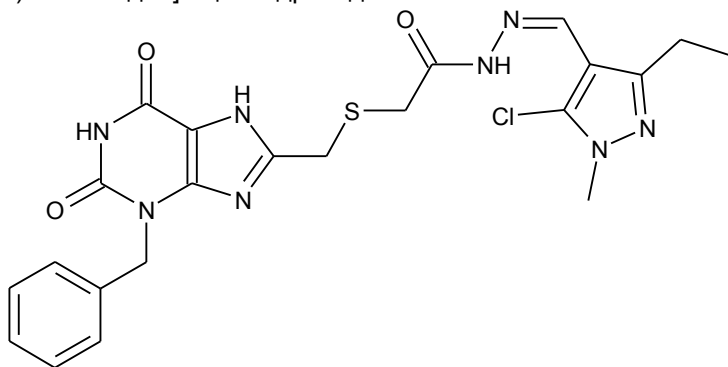
(21) Номер заявки: **u 2013 05627**
(22) Дата подання заявки: **30.04.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.10.2013**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.10.2013, Бюл.№ 19**

(72) Винахідник(и):
**Дячков Михайло Вікторович (UA),
Александрова Катерина Вячеславівна (UA),
Камишний Олександр Михайлович (UA),
Поліщук Наталя Миколаївна (UA),
Шкода Олександр Станіславович (UA)**
(73) Власник(и):
**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA),
Дячков Михайло Вікторович,
вул. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA),
Александрова Катерина Вячеславівна,
вул. Українська, 8, кв. 100, м. Запоріжжя, 69095 (UA),
Камишний Олександр Михайлович,
вул. Мала, 3, кв. 204, м. Запоріжжя, 69000 (UA),
Поліщук Наталя Миколаївна,
вул. Трегубова, 36, кв. 57, м. Запоріжжя, 69041 (UA),
Шкода Олександр Станіславович,
вул. Уральська, 61, кв. 237, м. Запоріжжя, 69071 (UA)**

(54) **2-([(3-БЕНЗИЛКСАНТИН-8-ІЛ)-МЕТИЛ]ТІО)-N'-[(1Z)-(5-ХЛОРО-3-ЕТИЛ-1-МЕТИЛ-1Н-ПІРАЗОЛ-4-ІЛ)МЕТИЛІДЕН]-АЦЕТОГІДРАЗИДУ, ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ АНТИМІКРОБНУ ДІЮ**

(57) Реферат:

2-([(3-бензилксантин-8-іл)-метил]тіо)-N'-[(1Z)-(5-хлоро-3-етил-1-метил-1Н-піразол-4-іл)метиліден]-ацетогідразид:



який виявляє протимікробну дію.

UA 84227 U

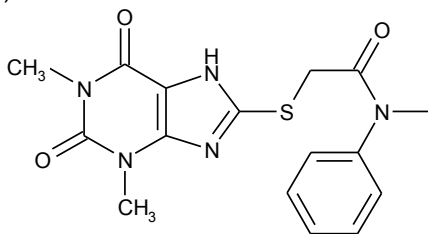
Корисна модель належить до біологічно активних сполук і може бути використана у фармації та медицині.

Антимікробна терапія є вагомим ланкою сучасної медичної практики. Багато різноманітних схем лікування використовують широкий арсенал антибактеріальних лікарських засобів (Слепцов В.П., Бондаренко И.В. Антимикробные препараты в клинической медицине. Симферополь, 2002. 224 с.). У зв'язку з виникненням нових резистентних форм збудників інфекційного процесу суттєвою проблемою сучасної медицини є подальше вдосконалення терапії інфекційних захворювань (Jacobs MR. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J. of Antimicrobial Chemother. 2003; 52: 229-246).

За останні роки у медичну практику було впроваджено певну кількість нових антимікробних засобів, однак більшість з них є не достатньо ефективними та викликають не бажану побічну дію (Козлов Р.С. Современные аспекты рациональной антибиотикотерапии. Здоров'я України 2007; 11-12:46-48).

У зв'язку з вищезазначеним актуальною проблемою сучасної медицини є створення нових високоефективних та менш токсичних засобів антибактеріальної терапії.

Найближчим аналогом за структурою сполуки, що заявляється, може служити 2-[1,3-диметилксантин-8-іл]тіо]-N-метил-N-фенілацетамід (Synthesis, anti-bronchoconstrictive and antibacterial activities of some new 8-substituted-1, 3-dimethylxanthine derivatives / Walid A. Elgaher, Alaa M. Hayallah, Ola LA. Salem [et al.]// Bull. Pharm. Sci., Assiut University-2009, №1 (32) pp. 153-187).

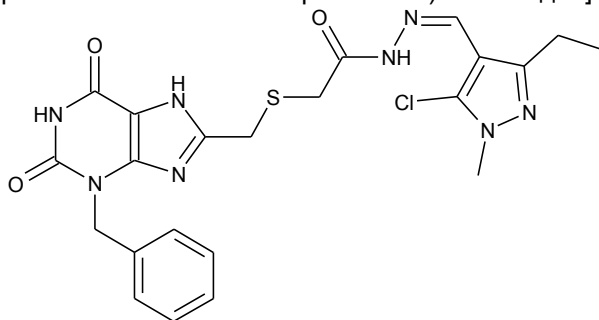


Сполука, що заявляється, відрізняється від найближчого аналога відсутністю замісника в 1 положенні ксантинового біоциклу, замісниками у 3 та 8 положеннях. У найближчому аналізі вивчалась антибактеріальна активність.

На відміну від ампіциліну (еталон порівняння за антимікробною активністю згідно з Наказом МОЗ України №167 від 05.04.2007 "Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів») сполука, що заявляється, виявляє значно сильнішу антимікробну дію на штам патогенної мікрофлори Escherichia coli ATCC 25922.

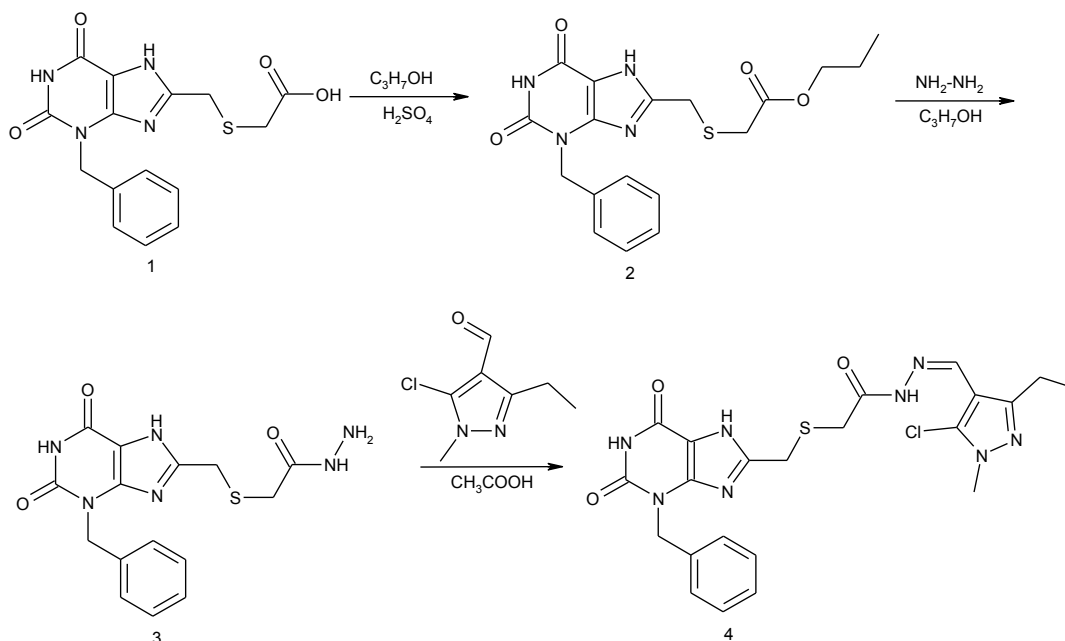
В основу корисної моделі поставлена задача створення нових менш токсичних препаратів антимікробної дії, які після поглиблених фармакологічних досліджень можуть бути використані в медичній практиці.

Поставлена задача вирішується синтезом 2-([(3-бензилксантин-8-іл)-метил]тіо)-N'-[(1Z)-(5-хлоро-3-етил-1-метил-1H-піразол-4-іл)метиліліден]-ацетогідразиду:



Одержують сполуку, що заявляється, стадійним синтезом, який складається з наступних етапів (схема 1).

Схема 1



Приклад 1. Етап 1. Синтез 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти (1) був проведений за методикою (Синтез та фізико-хімічні властивості 3-феніл(бензил)ксантиніл-8-метилтіоацетатних кислот та їх водорозчинних солей / К. В. Александрова, СВ. Левіч, О. С Шкода [та ін.]// Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2011. - № 24 (2).-С 45-48.)

Етап 2. Синтез н-пропілового естеру 3-бензилксантиніл-8-метилтіоацетатної кислоти (2)

До 0,01 моль сполуки 1 додають 100 мл пропілового спирту та 5 мл концентрованої сульфатної кислоти. Розчин кип'ятять протягом 18 год., охолоджують та виливають в 300 мл води. Осад, що утворився відфільтровують, промивають водою та сушать при 80-85 °С. Для аналізу отриману речовину перекристалізують із пропілового спирту: Вихід 82 %. Т.пл. 211-212 °С. $C_{18}H_{20}N_4O_4S$. Знайдено, %: С, 55,63; Н, 5,17; N, 14,41; S, 8,28. Розраховано, С, 55,66; Н, 5,19; N, 14,42; S, 8,26. ПМР спектр (δ-шкала, м.ч., розчинник ДМСО- d_6): 13,48 (1H, с, N^7H), 11,17 (1H, с, N^1H), 7,35-7,26 (5H, м, C_6H_5), 5,09 (2H, с, N^3-CH_2), 3,99 (2H, т, O- CH_2), 3,85 (2H, с, C^8-CH_2), 3,48 (2H, с, S- CH_2), 1,58 (2H, м, O-C- CH_2), 0,88 (3H, т, CH_3).

Етап 3. Синтез гідразиду 3-бензилксантиніл-8-метилтіооцтової кислоти (3)

Суспензію 0,01 моль сполуки в 30 мл н-пропанолу нагрівають 10 хв, додають 5 мл гідразиногідрату. Утворюється істинний розчин, який кип'ятять протягом 30 хв. Після охолодження в осад випадають кристали гідразиду (3). Осад, що утворився відфільтровують, промивають водою, сушать при 80-85 °С та перекристалізують із н-пропанолу.

Вихід 90 %. Т.пл. 264-265 °С. $C_{15}H_{16}N_6O_3S$. Знайдено, %: С, 49,96; Н, 4,42; N, 23,34; S, 8,95. Розраховано, %: С, 49,99; Н, 4,47; N, 23,32; S, 8,90. ПМР спектр (δ-шкала, м.ч., розчинник ДМСО- d_6): 13,48 (1H, с, N^7H), 11,15 (1H, с, N^1H), 9,16 (1H, с, NH), 7,35-7,25 (5H, м, C_6H_5), 5,11 (2H, с, N^3-CH_2), 3,89 (2H, с, C^8-CH_2), 3,79 (2H, с, NH_2-N), 3,20 (2H, с, S- CH_2).

Етап 3. Синтез 2-((3-бензилксантин-8-іл)-метилтіо)-N'-[(1Z)-(5-хлоро-3-етил-1-метил-1H-піразол-4-іл)метиліліден]-ацетогідразиду (4).

0,01 моль сполуки 3 розчиняють при нагріванні в 70 мл водного діоксану (1:1). До істинного розчину додають 3 мл оцтової кислоти та 0,011 моль альдегіду та нагрівають при 70 °С до початку утворення осаду. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при 80-85 °С. Для аналізу отриману речовину перекристалізують із етанолу.

Вихід 60 %. Т.пл. 204-205 °С. $C_{22}H_{23}ClN_8O_3S$. Знайдено, %: С, 51,29; Н, 4,52; N, 21,75; S, 6,21. Розраховано, %: С, 51,31; Н, 4,50; N, 21,76; S, 6,23. ПМР спектр (δ-шкала, м.ч., розчинник ДМСО- d_6): 13,48 (1H, с, N^7H), 11,35 (1H, с, NH), 11,16 (1H, с, N^1H), 7,84 (1H, с, N=CH), 7,54-7,16 (9H, м, C_6H_5), 5,09 (2H, с, N^3-CH_2), 3,88 (2H, с, C^8-CH_2), 3,59 (2H, с, S- CH_2), 3,32 (3H, с, N^1-CH_3), 2,84 (2H, м, C^3-CH_2), 1,14 (3H, к, C- CH_3).

Приклад 2. Етап 1. Чутливість патогенного штаму до сполуки, що заявляється, виконували відповідно до методичних рекомендацій "Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів" (Метод, реком. [Текст] / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін.; ДФЦ МОЗ України.-К, 2004.-38 с.).

Під час досліджень готували ряд двократних серійних розведень препарату у бульйоні Мюлер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожен пробір по 0,1 мл. мікробної зависі (10^6 м.к./мл). МІК визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну концентрацію (МБ_цК) - за відсутністю росту на агарі після висіву з прозорих пробірок. Як розчинник сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Як стандартний тест-штам було взято *Escherichia coli* ATCC 25922. Тест-штам отримано з баклабораторії ДУ "Запорізький ОЛЦДЕСУ" (Запорізький обласний лабораторний Центр держсанепідслужби України). Як еталон порівняння було використано препарат "Ампіцилін" (еталон порівняння за антимікробною активністю згідно №167 МОЗ України від 05.04.2007 "Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів") (табл. 1).

Таблиця 1

Протимікробна активність досліджуваної сполуки in vitro

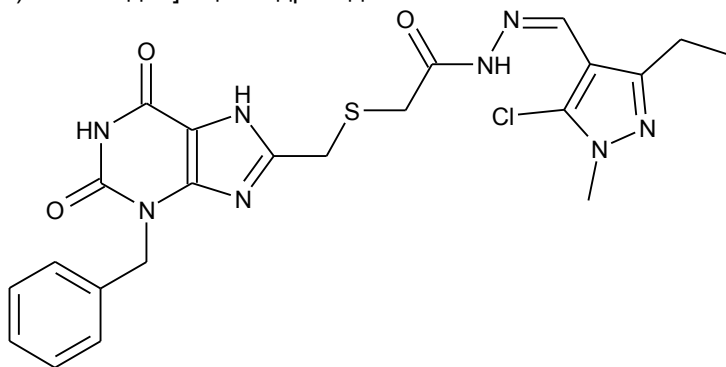
Сполука	Назва штаму патогенної мікрофлори	Мінімальна інгібуюча концентрація in vitro мг/л	Мінімальна бактерицидна концентрація in vitro мг/л
Ампіцилін	<i>E. coli</i> ATCC 25922	2	2
Сполука, що заявляється	<i>E. coli</i> ATCC 25922	1,56	1,56

Дослідження протимікробної активності шляхом двократних серійних розведень препарату у бульйоні Мюллер-Хінтона показало, що синтезована сполука (4) виявляє бактериостатичну дію у мінімальній інгібуючій концентрації, до штаму патогенної мікрофлори *Escherichia coli* 1,56 мг/л. В той час як "Ампіцилін" 2 мг/л.

Таким чином, наведені вище дані свідчать про те, що після поглиблених фармакологічних досліджень сполука, що заявляється, має більш високу активність у порівнянні з еталоном та може бути використана як антимікробний засіб в медичній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

2-([(3-бензилксантин-8-іл)-метил]тіо)-N'-[(1Z)-(5-хлоро-3-етил-1-метил-1H-піразол-4-іл)метиліліден]-ацетогідразид:



який виявляє протимікробну дію.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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