



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **83840** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 473/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 06595**
(22) Дата подання заявки: **27.05.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.09.2013**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.09.2013, Бюл.№ 18**

(72) Винахідник(и):
Левіч Сергій Вадимович (UA),
Шкода Олександр Станіславович (UA),
Камишний Олександр Михайлович (UA),
Александрова Катерина Вячеславівна (UA),
Поліщук Наталья Миколаївна (UA)
(73) Власник(и):
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA),
Левіч Сергій Вадимович,
вул. Автозаводська, 6-а, кв. 30, м. Запоріжжя, 69118 (UA),
Шкода Олександр Станіславович,
вул. Уральська, 61, кв. 237, м. Запоріжжя, 69071 (UA),
Камишний Олександр Михайлович,
вул. Мала, 3, кв. 204, м. Запоріжжя, 69000 (UA),
Александрова Катерина Вячеславівна,
вул. Українська, 8, кв. 100, м. Запоріжжя, 69095 (UA),
Поліщук Наталья Миколаївна,
вул. Трегубова, 36, кв. 57, м. Запоріжжя, 69041 (UA)

(54) 2-(3-БЕНЗИЛ-8-МЕТИЛКСАНТИН-7-ІЛ)-N'-[(1E,2E)-3-(5-НІТРОФУРАН-2-ІЛ)ПРОП-2-ЕН-1-ІЛІДЕН]-АЦЕТОГІДРАЗІД, ЯКИЙ ВІЯВЛЯЄ АНТИМІКРОБНУ ДІЮ

(57) Реферат:

2-(3-Бензил-8-метилксантин-7-іл)-N'-[(1E,2E)-3-(5-нітрофуран-2-іл)проп-2-ен-1-іліден]-ацетогідразид виявляє протимікробну дію.

UA 83840 U

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

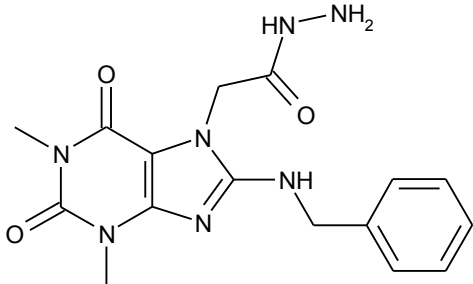
За даними ВООЗ більш ніж 50 % захворювань людини викликають мікроорганізми (віруси, бактерії, гриби та ін.), глисти та інші паразити, ліквідація яких в організмі проводиться системою імунітету та хіміотерапевтичними засобами. В клінічній практиці широке застосування для боротьби з мікроорганізмами знайшли антибіотики з антибактеріальною, протигрибковою, протипротозойною та протипухлинною активністю. При лікуванні інфекційних захворювань використовують природні та напівсинтетичні антибіотики, а окремі класи сполук отримують шляхом цілеспрямованого синтезу (Bidault P., Chandad F., Grenier F. Risk of bacterial resistance associated with systemic antibiotic therapy in periodontology // J. Can. Dent. Assoc. - 2007. Vol. 73, № 8. - P. 721-725).

Проте, незважаючи на високу вибірковість дії, протимікробні препарати викликають ряд побічних ефектів: алергічні реакції, суперінфекції, токсичні явища тощо, а їх масове застосування спричинює виникнення та поширення досить стійких штамів мікроорганізмів (Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я., Хуснутдієва Л.М. Межбактериальные взаимодействия // Журнал микробиол. - 2003 - № 4. - С. 3-8).

За останні роки у медичну практику було впроваджено певна 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 малотоксичних засобів антибактеріальної терапії.

Найближчим аналогом за структурою сполуки, що заявляється, може служити гідразид 8-N-бензиламінотеофілініл-7-ацетатної кислоти (Пат. 66127 Україна, МПК C07D 473/00. Гідразид 8-N-бензиламінотеофілініл-7-ацетатної кислоти, що виявляє антиамнестичну та протигіпоксичну дії / Юрченко Д.М., Бєленічев І.Ф., Александрова К.В., Романенко М.І., Бухтіярова Н.В.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. університет та автори. - № u201106739; заявл. 30.05.2011; опубл. 26.12.2011, Бюл. № 24).

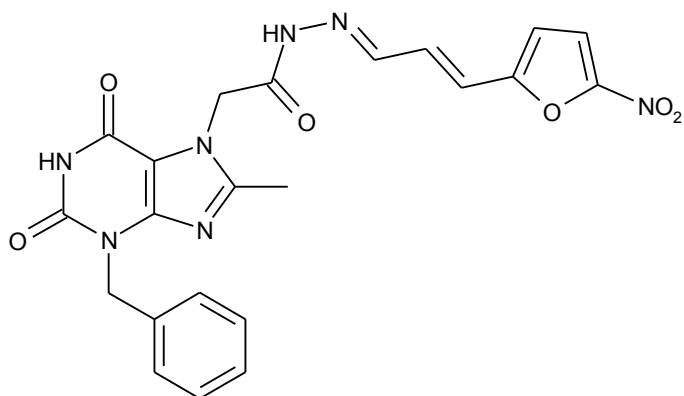


Сполука, що заявляється, відрізняється від найближчого аналога відсутністю замісника в 1 положенні ксантинового біциклу, замісниками у 3 та 8 положеннях та наявністю заміщеного ацетогідрозидного залишку в положенні 7. У найближчого аналога антибактеріальна активність не вивчалась.

На відміну від цефтазідину (еталон порівняння за антимікробною активністю згідно Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 "Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів") сполука, що заявляється, виявляє сильнішу антимікробну дію на штам патогенної мікрофлори *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

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

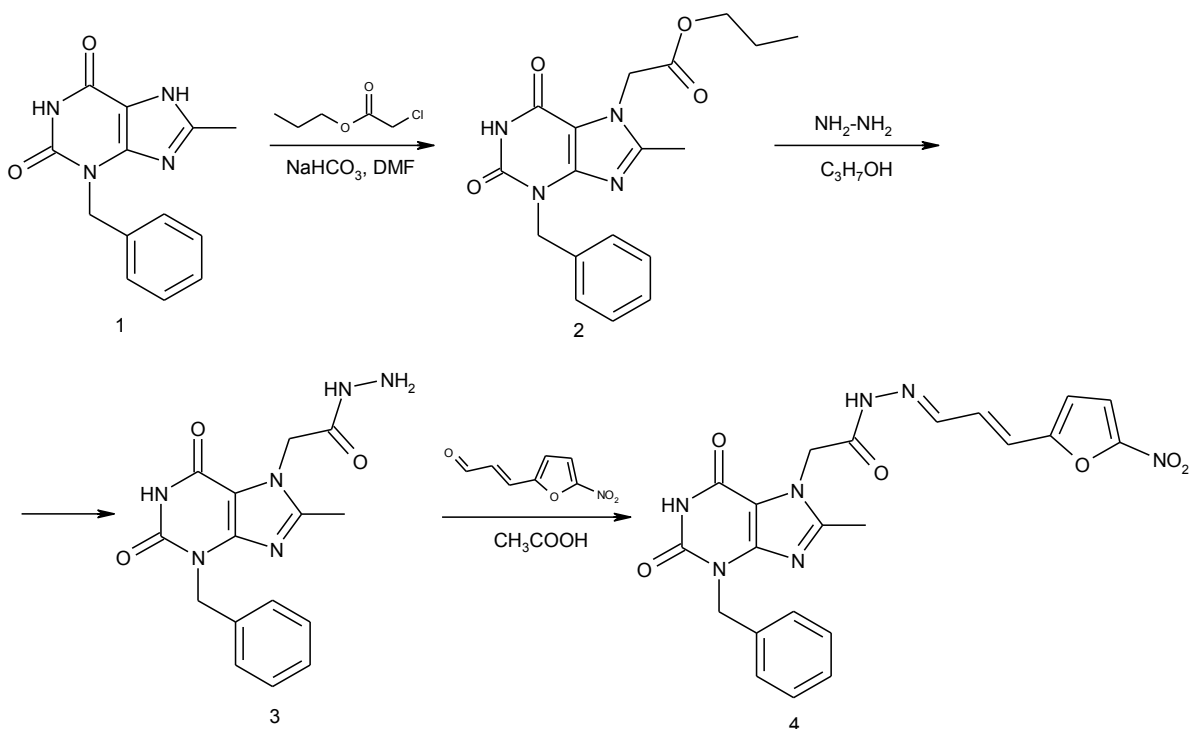
Поставлена задача вирішується синтезом 2-(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)-N'-[(1E,2E)-3-(5-нітрофуран-2-іл)проп-2-ен-1-іліден]-ацетогідрозиду:



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

Схема 1

5



Приклад 1. Етап 1. Синтез 3-бензил-8-метилксантину (1).

0,1 моль 5,6-діаміно-1-бензил-2,4(1H,3H)піримідиндіону розчиняють у 60 мл оцтової кислоти та кип'ятять протягом 3 год. Розчин охолоджують та виливають у воду. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при $t=80^{\circ}\text{C}$. Потім додають 200 мл 1 н розчину NaOH та кип'ятять 2,5 год. Розчин фільтрують в гарячому вигляді, розчином H_2SO_4 показник pH доводять до 4,0. Осад, що утворився, відфільтровують та сушать при $t=100^{\circ}\text{C}$. Вихід 81 %. Т. пл. $>300^{\circ}\text{C}$. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Знайдено, %: С, 60,63; Н, 5,02; N, 21,56. Розраховано, %: С, 60,93; Н, 4,72; N, 21,86. ПМР-спектр (δ -шкала, м.ч., розчинник DMCO-d_6): 13,48 (1H, с, N^7H), 11,12 (1H, с, N^1H), 7,39-7,12 (5H, м, C_6H_5), 5,09 (2H, с, $\text{N}^3\text{-CH}_2$), 2,35 (3H, с, $\text{C}^8\text{-CH}_3$).

Етап 2. Синтез н-пропілового естеру 3-бензил-8-метилксантиніл-7-ацетатної кислоти (2).

До 0,01 моль сполуки 1 додають 15 мл ДМФА і 0,011 моль натрій гідрокарбонату та нагрівають протягом 15 хв. Після цього додають 0,011 моль н-пропілового естеру хлорооцтової кислоти та кип'ятять розчин протягом 2 год. Фільтрують в гарячому вигляді, фільтрат охолоджують, виливають в 50 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою, сушать при $t=70^{\circ}\text{C}$ та перекристалізують із н-пропанолу. Вихід 76 %. Т. пл. $165\text{--}167^{\circ}\text{C}$. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$. Знайдено, %: С, 60,96; Н, 5,96; N, 16,02. Розраховано, %: С, 60,66; Н, 5,66; N, 15,72. ПМР спектр (δ -шкала, м.ч., розчинник DMCO-d_6): 11,19 (1H, с, N^1H); 7,52-7,08 (5H, м,

C₆H₅); 5,12 (2H, с, N⁷-CH₂); 5,07 (2H, с, N³-CH₂); 4,06 (2H, т, O-CH₂; J=6,59 Гц); 2,34 (3H, с, C⁸-CH₃); 1,57 (2H, м, O-C-CH₂; J=7,14 Гц); 0,89 (3H, т, CH₃; J=7,506 Гц).

Етап 3. Синтез гідразиду 3-бензил-8-метилксантин-7-ацетатної кислоти (3).

Суспензію 0,01 моль сполуки 2 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), які відфільтровують, промивають водою, сушать при t=80-85 °C та перекристалізують із н-пропанолу. Вихід 84 %. Т. пл. >300 °C. C₁₅H₁₆N₆O₃. Знайдено, %: С, 55,17; Н, 4,61; N, 25,30. Розраховано, %: С, 54,87; Н, 4,91; N, 25,60. ПМР спектр (δ-шкала, м.ч., розчинник ДМСО-d₆): 11,12 (1H, с, N¹H); 9,36 (1H, с, NH); 7,46-7,12 (5H, м, C₆H₅); 5,12 (2H, с, N⁷-CH₂); 4,98 (2H, с, N³-CH₂); 4,52 (2H, с, NH₂-N); 2,35 (3H, с, C⁸-CH₃).

Етап 4. Синтез 2-(3-бензил-8-метилксантин-7-іл)-N'-[(1E,2E)-3-(5-нітрофуран-2-іл)проп-2-ен-1-іліден]-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 й нагрівають при t=80 °C до початку утворення осаду. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та сушать при t=80-85 °C. Для аналізу отриману речовину перекристалізують із етанолу. Вихід 64 %. Т. пл. 227-228 °C. C₂₂H₁₉N₇O₆. Знайдено, %: С, 55,05; Н, 4,31; N, 20,24. Розраховано, %: С, 55,35; Н, 4,01; N, 20,54. ПМР спектр (δ-шкала, м.ч., розчинник ДМСО-d₆): 12,02 (1H, с, NH), 11,12 (1H, с, N¹H), 7,81 (1H, д, N=CH), 7,73 (1H, д, CH), 7,41-7,12 (7H, м, CH_{аром}), 7,04 (1H, т, CH), 5,39 (2H, с, N⁷-CH₂), 5,01 (2H, с, N³-CH₂), 2,40 (3H, с, C⁸-CH₃).

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 завісі (10⁶ м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК) - 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 *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Тест-штам отримано з баклабораторії ДУ "Запорізький ОЛЦДСЕСУ" (Запорізький обласний лабораторний Центр держсанепідслужби України). Як еталон порівняння було використано препарат "Цефтазідім" (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

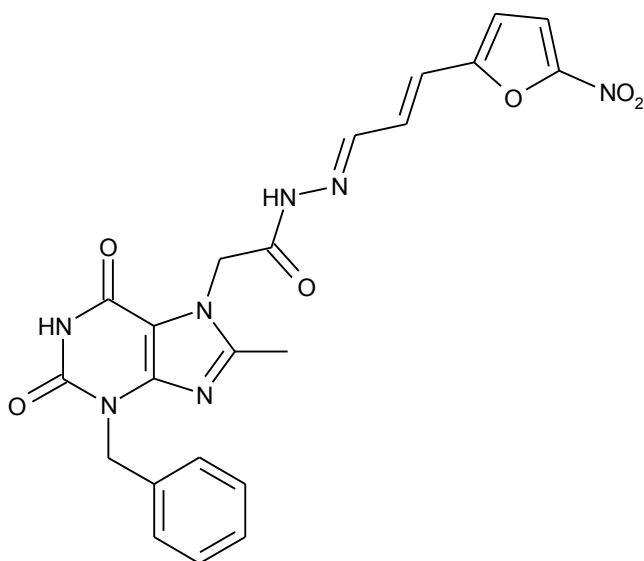
Сполука	Назва штаму патогенної мікрофлори	Мінімальна інгібуюча концентрація in vitro, мг/л
Цефтазідім	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	4
Сполука, що заявляється	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	3,125

Дослідження протимікробної активності шляхом двократних серійних розведень препарату у бульйоні Мюлер-Хінтона показало, що синтезована сполука виявляє бактериостатичну дію у мінімальній інгібуючій концентрації, до штаму патогенної мікрофлори *Staphylococcus aureus* 3,125 мг/л. В той час як "Цефтазідім" 4 мг/л.

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

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

2-(3-Бензил-8-метилксантин-7-іл)-N'-[(1E,2E)-3-(5-нітрофуран-2-іл)проп-2-ен-1-іліден]-ацетогідразид:



що виявляє протимікробну дію.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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