



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93722** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
C07D 249/00
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

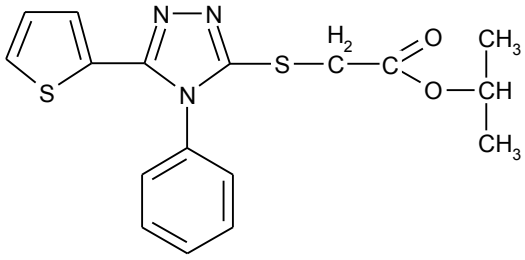
<p>(21) Номер заявки: u 2014 05269</p> <p>(22) Дата подання заявки: 19.05.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.10.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2014, Бюл.№ 19</p>	<p>(72) Винахідник(и): Панасенко Олександр Іванович (UA), Книш Євгеній Григорович (UA), Саліонов Володимир Олександрович (UA), Ткаченко Олексій Андрійович (UA), Зажарський Володимир Володимирович (UA), Давиденко Павло Олександрович (UA), Білан Марина Володимирівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): Панасенко Олександр Іванович, вул. Дніпровські пороги, 35/152, м. Запоріжжя, 69121 (UA), Книш Євгеній Григорович, вул. Дніпровські пороги, 35/146, м. Запоріжжя, 69121 (UA), Саліонов Володимир Олександрович, вул. Знаменська, 44-б, м. Запоріжжя, 69083 (UA), Ткаченко Олексій Андрійович, вул. 8 Березня, 13/90, смт Ювілейний, Дніпропетровська обл., 49000 (UA), Зажарський Володимир Володимирович, пр. Героїв, 12/52, м. Дніпропетровськ, 49000 (UA), Давиденко Павло Олександрович, вул. Моніторна, 10/571, м. Дніпропетровськ, 49000 (UA), Білан Марина Володимирівна, пр. Героїв, 1/34, м. Дніпропетровськ, 49000 (UA)</p>
--	--

(54) ПОХІДНЕ 3-тіо-1,2,4-ТРИАЗОЛУ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ТУБЕРКУЛОСТАТИЧНУ ДІЮ

(57) Реферат:

Похідне 3-тіо-1,2,4-триазолу ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат формули:

UA 93722 U

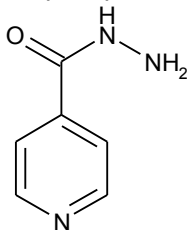


що проявляє туберкулостатичну дію.

Корисна модель належить до фармацевтичної хімії, медицини та ветеринарії і може бути використана для створення протитуберкульозних засобів.

Протягом останнього десятиріччя у всьому світі різко погіршується епідемічна ситуація з туберкульозу. З 1995 року в Україні досить активно поширюється це захворювання. Незважаючи на накопичений досвід у боротьбі та профілактиці цього захворювання, туберкульоз і на сьогодні продовжує бути однією з важливих медико-ветеринарно-соціальних проблем. Все більше актуальнішим стає питання своєчасного виявлення хвороби та ефективної боротьби з її збудником.

Прототипом речовин, що заявляються, є препарат "Ізоніазид", формули:



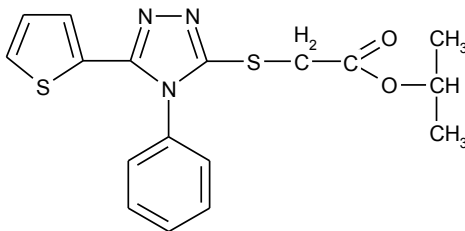
що використовується як протитуберкульозний препарат (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Х.: Торсинг, 2002. - Т. 2. - 608 с. (с. 306-308)). Суттєві ознаки прототипу і корисної моделі, що збігаються, є такі:

- в структурі прототипу і корисної моделі присутні групи C=N, C=O.
- наявність в структурі нітрогеновмісних гетероциклів.

Корисна модель в порівнянні з прототипом дещо активніше проявляє туберкулостатичну дію.

В основу корисної моделі поставлена задача створення нових біологічно активних сполук з протитуберкульозною активністю. Це забезпечить розширення арсеналу протитуберкульозних засобів.

Поставлена задача вирішується тим, що створено похідне 1,2,4-триазолу ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (сполука 1)



що проявляє туберкулостатичну дію.

Сполуку 1, що заявляється, отримують шляхом взаємодії 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти з ізопропіловим спиртом в присутності каталітичної кількості сірчаної кислоти.

Приклад 1.

У круглодонну колбу, обладнану холодильником, завантажують 317 г (1 моль) 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, 1000 мл ізопропілового спирту та 20 мл сірчаної кислоти. Кип'ячать 40 годин, після чого дають охолонути та нейтралізують NaHCO_3 до $\text{pH}=7$. Промивають дистильованою водою, відфільтровують та висушують.

Вихід ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату складає 82,30 %. Тпл. 108-110 °С нерозчинний у воді, розчинний в ізопропанолі та ДМФА.

Вираховано: С 56,80 %; Н 4,77%; N 11,69 %; S 17,84 %; $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$.

Знайдено: С 56,91 %; Н 4,78 %; N 11,67 %; S 17,82 %.

В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання ароматичного та тіофенового радикалів при 1497-1373 cm^{-1} , а також смуги в межах 1730-1700 cm^{-1} , що можуть вказувати на наявність СО-групи. Крім того, ІЧ спектр естеру характеризується смугами поглинання С-О-С-групи в інтервалі 1100-1040 cm^{-1} .

Для визначення активності сполуки, що заявляється, було проведено наступне дослідження. Було проведено культивування патогенних штамів *M. bovis* за температури 37 °С та їх дисоціативних форм *M. bovis* за температури 3 °С на середовищі із pH 6,5 та 7,1, що додатково містить ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат у масових концентраціях 0,1; 0,5; 1 %, а також для порівняння ізоніазид у масових концентраціях 0,1; 0,5; 1 %.

Культивування та накопичення біомаси досліджуваних штамів *M. bovis* проводили на яєчному живильному середовищі, яке за складом було ідентичним стандартному, виготовленому ДП "Ветеринарна медицина" (Харків, Україна). До середовища додавали препарат ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат або ізоніазид відповідно для отримання концентрацій 0,1%; 0,5%; 1%. Дослідження проводили зі встановленням двох рівнів рН 6,5 та 7,1.

Висів мікобактерій 117 а варіанта, накопичених за температури культивування 3 °С, у кількості двох бактеріологічних петель проводили на скошене живильне середовище в 10 пробірок з наступною інкубацією в термостаті впродовж трьох місяців за різних температур (3; 37 °С), зі щоденним спостереженням.

У виділених та накопичених мікобактерій вивчали тинкторіальні властивості, морфологічні ознаки, а також строки появи первинного росту, його інтенсивність і характер субкультури. Аналіз та оцінку колоній проводили за кількістю, величиною, формою, поверхнею, консистенцією, пігментоутворенням, прозорістю, блиском та емульгованістю у фізіологічному розчині. Тинкторіальні властивості мікобактерій визначали, готуючи мазки із колоній (культур), зафарбованих за методом Ціля-Нільсена та досліджуючи їх під імерсією мікроскопа SUNNY серії XS із цифровим мікроскопічним комплексом "Микмед-2-1600". Морфологію мікобактерій визначали за: довжиною, товщиною, формою, характером кінців клітин, зернистістю та розташуванням.

Гравіметричні вимірювання виконували на лабораторних електронних аналітичних вагах моделі ESJ-200-4 (США).

В результаті проведеного дослідження встановлено, що ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат за 1 % концентрації пригнічує ріст і розвиток патогенного штаму *M. bovis*, культивованого на середовищі з рН 7,1 за температури 37 °С, що свідчить про його туберкулостатичну дію (таблиця. 1).

Характеристика культуральних властивостей 100 пасажу *M. bovis*, культивованих на середовищі з рН 7,1 за температури 37 °С

7-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Шорсткий наліт	За лінією посіву шорсткий наліт	Ріст відсутній	Ріст відсутній
14-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Шорсткий наліт та поодинокі білі колонії за лінією посіву	За лінією посіву шорсткий наліт	Ріст відсутній	Ріст відсутній
30-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст. Гладенькі, дрібні колонії білуватого кольору	Дрібні колонії білого кольору	За лінією посіву шорсткий наліт	Без змін
60-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст. Гладенькі, дрібні колонії білуватого кольору	Децо збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній	Зміна кольору середовища, шорсткий наліт, з'являються мізерні поодинокі колонії	Ріст відсутній
90-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст	Значна кількість поодиноких дрібних колоній	Значна кількість поодиноких дрібних колоній	Ріст відсутній

5 Оцінюючи дані, які отримані при дослідженні препарату порівняння ізоніазиду (таблиця 2) за 1 % концентрації встановлено, що він пригнічує ріст і розвиток патогенного штаму *M. bovis*, культивованого на середовищі з рН 7,1 за температури 37 °С, що свідчить про децо меншу туберкулостатичну дію, ніж сполука, яка заявляється.

Таблиця 2

Характеристика культуральних властивостей 100 пасажу *M. bovis*, культивованих на середовищі з рН 7,1 за температури 37 °С

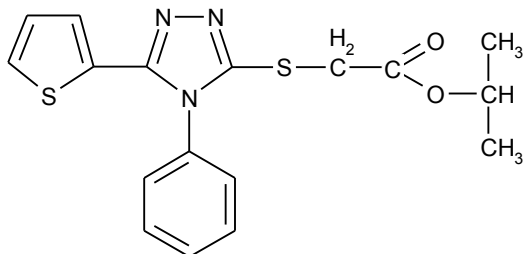
7-а доба дослідів			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Слизивий наліт	Слизивий наліт жовтуватого кольору	Слизивий наліт	Ріст відсутній
14-а доба дослідів			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Без змін	Без змін	Поодинокі гладенькі колонії	Ріст відсутній
30-а доба дослідів			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Численні колонії білого кольору	Поодинокі колонії білуватого кольору	Дрібні колонії білого кольору	Ріст відсутній
60-а доба дослідів			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст. Гладенькі, дрібні колонії білуватого кольору	Дещо збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній	Дрібні колонії білого кольору	Ріст відсутній
90-а доба дослідів			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст	Суцільний ріст	Дещо збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній	Ріст відсутній

Таким чином, сполука, що заявляється, проявляє виражену туберкулостатичну дію та може бути використана в подальшому для створення нових протитуберкульозних засобів.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Похідне 3-тіо-1,2,4-триазолу ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат формули:



10

що проявляє туберкулостатичну 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