



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **83483** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
C07D 249/00
A61K 31/41 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

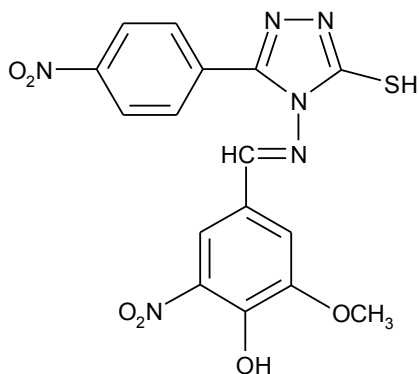
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2013 04355</p> <p>(22) Дата подання заявки: 08.04.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.09.2013</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2013, Бюл.№ 17</p>	<p>(72) Винахідник(и): Щербак Марина Олексіївна (UA), Каплаушенко Андрій Григорович (UA), Камишний Олександр Михайлович (UA), Поліщук Наталя Миколаївна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Щербак Марина Олексіївна, вул. Республіканська, 185, кв. 81, м. Запоріжжя, 69067 (UA), Каплаушенко Андрій Григорович, вул. Зернова, 30, кв. 6, м. Запоріжжя, 69121 (UA), Камишний Олександр Михайлович, вул. Мала, 3, кв. 204, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Поліщук Наталя Миколаївна, вул. Трегубова, 36, кв. 57, м. Запоріжжя, 69041 (UA)</p>
--	--

(54) **4-((3-МЕРКАПТО-5-(4-НІТРОФЕНІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-ІЛІМІНО)МЕТИЛ)-2-МЕТОКСИ-6-НІТРОФЕНОЛ, ЩО ВИЯВЛЯЄ ПРОТИМІКРОБНУ ТА ПРОТИГРИБКОВУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Реферат:

4-((3-Меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іліміно)метил)-2-метокси-6-нітрофенол формули:



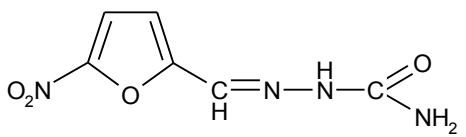
виявляє протимікробну та протигрибкову активність.

U
83483
UA

Корисна модель належить до фармації, медицини та ветеринарії і може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-триазолу і застосованою для фармакокорекції захворювань, викликаних патогенною мікрофлорою, а саме: *Staphylococcus aureus*, *E. Coli* та *Candida Albicans*.

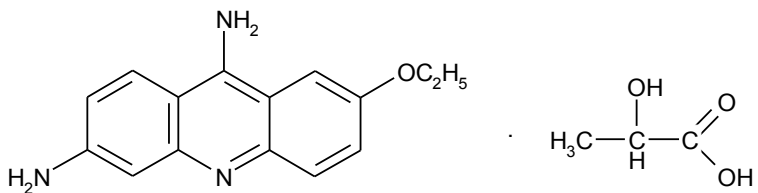
5 Найактивнішими протимікробними засобами є антибіотики, сульфаніламідні препарати, а також похідні 8-оксихіноліну, нафтирідину, нітрофурану. Але застосування вищевказаних засобів може призвести до небажаних побічних ефектів, таких як алергічні реакції, диспепсичні явища, порушення функції нирок, тощо. Слід зазначити, що застосування антибіотиків у новонароджених, людей похилого віку та ослаблених хворих може призвести до грибкових уражень слизових оболонок та шкіри.

10 Найбільш близьким аналогом речовини, що заявляється, по фармакологічному ефекту є фурацилін (*Furacilinum*), що має високу протимікробну активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Х.: Торсинг, 1998. - Т. 2.-592 с. (с. 325-326)), він широко застосовується в медичній практиці і має формулу:



20 Дана речовина хоча і має протимікробну дію, однак її величина недостатньо висока. Крім того, даний препарат, при затяжних та хронічних захворюваннях, є ефективним лише у комбінації з антибіотиками, сульфаніламідними препаратами, вакцинотерапією.

Прототипом для речовин, що заявляються, є 2-етокси-6,9-діаміноакридину лактат (*Aethacridini lactas*), що виявляє протимікробну активність (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Х.: Торсинг, 1998. - Т. 2.-592 с. (с. 420-421)) і має формулу:



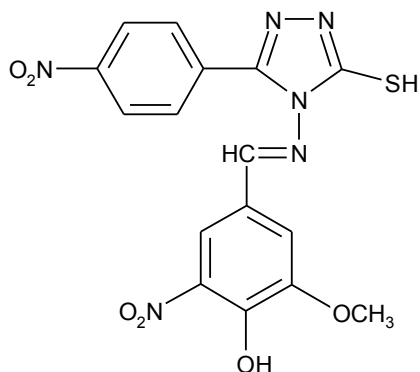
Суттєві ознаки прототипу і корисної моделі, що збігаються, є такі:

- 30
- наявність в структурі циклічних органічних фрагментів ароматичного (фенільних) і гетероциклічного (акридинового та 1,2,4-триазолового) характеру;
 - присутність в структурі алкоксильних радикалів (метокси- та етоксигруп), а також вільних чи заміщеної аміногрупи;
 - наявність в структурі молекул гідроксильних радикалів.

35 Але прототип у порівнянні зі сполукою, що заявляється, менш активно пригнічує ріст штамів мікроорганізмів, таких як: *E. Coli* та *Staphylococcus aureus*, а також має у комплексі протигрибковий ефект по відношенню до *Candida Albicans*. Таким чином, прототип відповідно має менші показники протимікробної та не має протигрибкової активності.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення нових біологічно активних сполук, що можуть знайти своє застосування як оригінальні лікарські засоби в ряду 1,2,4-триазолу і проявляють протимікробну та протигрибкову активність.

40 Поставлена задача вирішується тим, що 4-((3-меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іліміно)метил)-2-метокси-6-нітрофеніл в положенні 5 ядра 1,2,4-триазолу містить нітрофенільний радикал, при N₄ ядра 1,2,4-триазолу-аміноліден-3-метокси-4-гідрокси-5-нітрофенільний радикал, а також має в своєму складі двовалентний атом сірки і має формулу:



Сполуку, що заявляється, отримують взаємодією 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону та 4-гідрокси-3-метокси-5-нітробензальдегіду у середовищі кислоти ацетатної при температурі 100-105 °С.

Приклад

До розчину, утвореного нагріванням суміші 2,37 г (0,01 моль) 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону і 20 мл кислоти ацетатної додають 1,97 г (0,01 моль) 4-гідрокси-3-метокси-5-нітробензальдегіду. Реакційну суміш кип'ячать 20 хв, залишають при кімнатній температурі на 24 год. Осад відфільтровують, перекристалізують з кислоти ацетатної. Вихід складає 2,99 г (72 % в розрахунку на 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіон). Жовта кристалічна речовина з Тпл. 228-230 °С (з кислоти ацетатної), мало розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках.

Знайдено, %: С - 46,17, Н - 2,91, N - 20,17, S - 7,73. C₁₆H₁₂N₆O₆S.

Вираховано, %: С - 46,15, Н - 2,90, N - 20,18, S - 7,70.

В ІЧ-спектрі сполуки, що заявляється, наявні смуги поглинання -С=N-групи у відкритому ланцюзі при 1626 см⁻¹, -С=N-групи у циклі при 1478 см⁻¹, С-S-групи при 611 см⁻¹, симетричної NO₂-групи при 1329 см⁻¹, асиметричної NO₂-групи при 1510 см⁻¹, ароматичної групи при 1540 см⁻¹, фенольної групи при 1144 см⁻¹, Ar-OCH₃-групи при 2850 см⁻¹.

Дослідження протимікробної та протигрибкової активності сполук, що заявляються, проводили in vitro методом "серійних розведень" на рідкому поживному середовищі.

Як поживне середовище використовувався амінопептид, попередньо розбавлений водою, рН середовища - 7,2.

Мікробне навантаження для бактерій 2,5·10⁵ клітин 18-годинної культури в 1 мл середовища. Максимальна із досліджених концентрацій 400 мкг/мл.

Для вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (рН 6,5-6,7). 500000 репродуктивних тілець в 1 мл.

Протимікробну і протигрибкову активність оцінювали за методом мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБСК) хімічної речовини в мкг/мл. Як еталон порівняння використовували етакридину лактат.

Виявлення протимікробної і протигрибкової активності синтезованих сполук проводили на 3 штаммах мікроорганізмів (табл.)

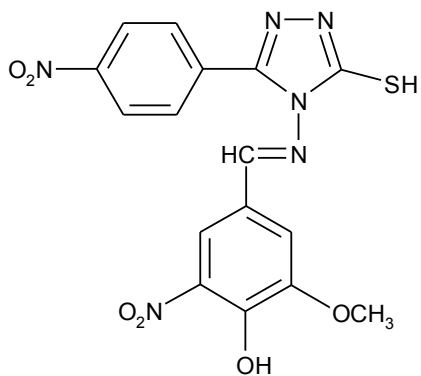
Таблиця

№ з/п	Речовина	Staphylococcus aureus		E. coli		Candida albicans	
		Бактерици- дна	Бактеріо- статична	Бактерици- дна	Бактеріо- статична	Бактерици- дна	Бактеріо- статична
1	4-((3-Меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-ілїміно)метил)-2-метокси-6-нітрофенол	25	50	25	50	25	100
2	Етакридину лактат	50	400	50	100	25	200

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

4-((3-Меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іліміно)метил)-2-метокси-6-нітрофенол формули:

5



що виявляє протимікробну та протигрибкову активність.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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