

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 124716

**4-(4'-ХЛОРОФЕНІЛ)СУЛЬФО-3-ЕТИЛТІО-5-АМІНОПІРАЗОЛ,
ЯКИЙ ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИГРИБКОВУ АКТИВНІСТЬ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **25.04.2018.**

Заступник міністра економічного розвитку і торгівлі України

М.І. Тітарчук



(19) UA

(51) МПК

A61K 31/505 (2006.01)

C07D 239/69 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

(21) Номер заявки: u 2017 09272

(22) Дата подання заявки: 21.09.2017

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2018

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 25.04.2018, Бюл. № 8

(72) Винахідники:

Ткаченко Павло
Володимирович, UA,
Ткаченко Олена
Валентинівна, UA,
Журавель Ірина
Олександрівна, UA,
Казмірчук Віктор
Володимирович, UA

(73) Власник:

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Пушкінська, 53, м. Харків,
61002, UA

(54) Назва корисної моделі:

4-(4'-ХЛОРОФЕНІЛ)СУЛЬФО-3-ЕТИЛТІО-5-АМІНОПІРАЗОЛ,
ПРОТИГРИБКОВУ АКТИВНІСТЬ

ЯКИЙ

ПРОЯВЛЯЄ

(57) Формула корисної моделі:

4-(4'-Хлорофеніл)сульфо-3-етилтіо-5-амінопіразол, який проявляє протигрибкову активність.

Корисна модель належить органічної хімії, а саме 4-арилсульфопохідних 5-амінопіразолу, які проявляють протигрибкову активність по відношенню до широкого спектру культур *Candida* spp., у тому числі резистентних до флуконазолу клінічних ізолятів *C. albicans*, *C. famata*, *C. kefyr*, *C. pseudotropicalis*, *C. rugosa*, а також до збудників дерматофітів.

Світове поширення мікозів має стійку тенденцію до зростання. Це напряму пов'язано з високою контактністю і мобільністю населення, зі зростанням частки осіб похилого віку в його структурі, які можна вважати постійним джерелом розповсюдження інфекцій, особливо при внутрішньосімейному шляху зараження. Окрему загрозу становить збільшення чисельності групи пацієнтів з імунodefіцитами різного походження. На сьогодні відомо більше ніж 400 видів грибів, здатних викликати захворювання у людини, і спектр потенційних фунгальних патогенів продовжує розширюватись, однак домінуюче клінічне значення залишається за *Candida* та *Aspergillus* spp. [1].

Систематичні грибові інфекції є важливими причинами захворюваності і смертності пацієнтів з імунodefіцитом; крім того, цей грибок є важливим збудником інфекції, що передаються в лікарнях. Рівень летальності при дисемінованих формах кандидозної інфекції складає 38-75 %, а при інвазійному аспергильозі цей показник перевищує 95 % [2]. Слід зазначити, що ефективність існуючих на фармацевтичному ринку антимікотичних засобів знижується пропорційно зростанню обсягів їх використання, що зумовлено поширенням резистентних клінічних штамів і що є характерним для всіх протимікробних препаратів.

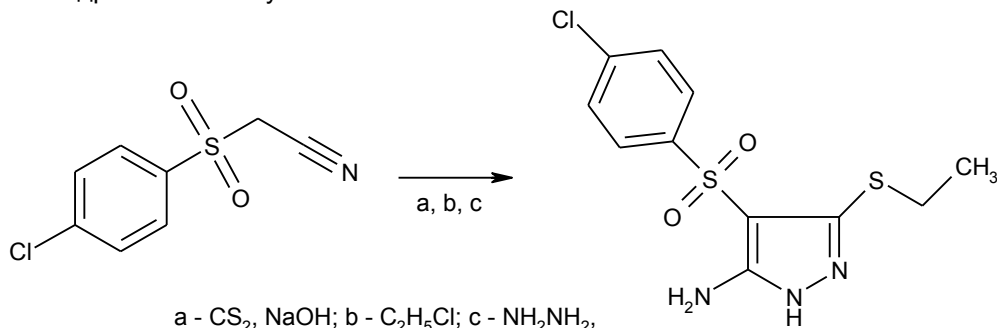
До сучасних розробок в галузі хімії протигрибкових засобів належать нові триазоли та ехінокандини. Ізавуконазол® (Basilea Pharmaceutica Ltd), Равуконазол® (Eisai Co. Ltd) та Альбаконазол® (baboratorios Uriach & Cia. S.A.) порівняно з флуконазолом мають покращену фармакодинаміку та більш широкий спектр дії, що включає *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Raecilomyces* spp., *Malassezia* spp., *Chaetomium* spp., *Cryptococcus* spp., *Trypanosoma* crvzi. Ехшокандини є єдиною принципово новою групою антифунгальних препаратів, впровадженою за останні 20 років. Це синтетично модифіковані ліпопептиди, вперше отримані при культивуванні різних видів грибів (*Aspergillus aculeatus*, *Aspergillus rugulovalvus*, *Zalerion arboricola*, *Paupularia sphaerosperma* та ін.). Першим ліцензованим продуктом став каспофунгін 30 (Cancidas®; Merck). Клінічне застосування отримали також мікафунгін (Mycamine®, Astellas Pharma), анідулафунгін (Eraxis®, Pfizer) та Аминокандин® (Novexa). Ехшокандини мають значно нижчу, у порівнянні з похідними азолів, здатність до взаємодії з іншими лікарськими засобами, однак спектр активності обмежений переважно *Candida* та *Aspergillus* spp. [3].

Перспективним напрямком створення протигрибкових засобів є пошук нових хімічних сполук, які можуть бути використані в якості активних фармацевтичних інгредієнтів при отриманні високоефективних препаратів для лікування грибових інвазій.

Задача корисної моделі є створення нової хімічної сполуки, що проявляє виражену протигрибкову активність і може бути використана як лікарська субстанція для створення препаратів зазначеної дії.

Поставлена задача вирішується шляхом синтезу 4-(4'-хлорофеніл)сульфо-3-етилтіо-5-амінопіразолу, який проявляє протигрибкову активність.

Сполука, що заявляється утворена взаємодією 4-(4'-хлорофеніл)сульфонілацетонітрилу з сірковуглецем та етилхлоридом з подальшою циклізацією утвореного S,S-ацеталю з гідразингідратом за наступною схемою:



4-(4'-хлорофеніл)сульфо-3-етилтіо-5-амінопіразол - це білий аморфний порошок, не розчинний у воді та гліцерині, при нагріванні розчинний в спиртах, диметилформаміді та диметилсульфоксиді, поліпропіленгліколі, діоксані, ацетонітрилі. Будова сполуки підтверджена за допомогою ¹H-ПМР- та ¹³C-спектроскопії.

Протимікробна активність 4-(4'-хлорофеніл)сульфо-3-етилтіо-5-амінопіразолу не відома з джерел інформації.

Корисна модель проілюстрована прикладами.

Приклад 1. Синтез 4-(4'-хлорофеніл)сульфо-3-етилтіо-5-амінопіразолу. Заявлену сполуку одержували за відомим способом, який здійснюється у три етапи.

До розчину натрій гідрокарбонату (0,15 моль, 12,6 г) та натрій сульфїту (0,15 моль, 18,9 г) в 50 мл води невеликими порціями додавали 4-(4-хлорофеніл)сульфохлорид (0,15 моль, 31,7 г). Реакційну масу інтенсивно перемішували протягом 1,5-2 годин. Отриманий в ході реакції натрію сульфінат сушили на роторному випарнику, додавали 20 мл ДМФА та ретельно перемішували до утворення суспензії. До суміші порціями додавали хлороацетонїтрил (0,15 моль, 11,3 г) при постійному перемішуванні протягом 2 годин при температурі 70-100 °С. Після охолодження до кімнатної температури в колбу з реакційною масою додавали 150-200 мл води. Осад, що утворився, відфільтровували та ретельно промивали водою.

До одержаного 4-(4'-хлорофеніл)сульфонілацетонїтрилу (80 ммоль, 17,6 г) і сірковуглецю (90 ммоль, 5,4 мл) в 150 мл діоксану додавали розчин натрій гідроксиду (180 ммоль, 7,2 г) в 100 мл води і перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Далі додавали етилхлорид (180 ммоль, 6,97 г), перемішували при кімнатній температурі ще протягом 3 годин. Суміш розбавляли 200 мл води. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою та сумішшю пропанол-2 - вода (1:1).

Виділений S,S-ацеталь розчиняли у 250 мл пропанолу-2 додавали гідазин-гідрат (84 ммоль, 4,2 мл) та декілька крапель триетиламіну. Суміш кип'ятили протягом 3 годин. Маточний розчин розбавляли 200 мл води. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою та сумішшю пропанол-2-вода (1:1).

Вихід готового продукту складає 69 %, продукт являє собою білий аморфний порошок. $T_{пл}=174-176\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO), δ , ppm: 1,12 (t, 3H, CH_3), 2,87 (q, 2H, CH_2), 6,17 (s, 2H, NH_2), 7,64 (d, 2H, Ar-H), 7,89 (d, 2H, Ar-H), 12,00 (br.s, 1H, NH). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO), δ , ppm: 15,00 (CH_3); 24,69 (CH_2); 97,71 (C-5); 128,02 (C-3); 129,80 (C-4); 138,13; 143,17; 144,88; 150,97.

Приклад 2. Протигрибкову активність 4-(4'-хлорофеніл)сульфо-3-етилтіо-5-амінопіразолу вивчали в умовах *in vitro* методом двократних серійних розведень в рідкому поживному середовищі (м'ясопептонний бульйон, pH 7,0) в межах діапазону концентрацій 6,25-100,0 мкг/мл. Порогом чутливості штаму вважалась концентрація 25,0 мкг/мл. Мінімальні фунгістатичні (МФстК) та мінімальні фунгіцидні (МФцК) концентрації досліджуваної сполуки та препарату порівняння (флуконазол).

Результати дослідження наведено в Таблиці 1.

Таблиця 1

Протигрибкова активність 4-(4-хлорофеніл)сульфо-3-етилтіо-5-амінопіразолу

Мікроорганізми	Кількість штамів	4-(4'-хлорофеніл)-сульфо-3-етилтіо-5-амінопіразол		Флуконазол	
		Мінімальні концентрації, мкг/мл			
		ФстК	ФцК	ФстК	ФцК
C. albicans ATCC 885-623	1	12,5	25,0	12,5	50,0
C. albicans	4	12,5	25,0	12,5	100
C. pseudotropicalis ВКПГу 60/33	1	12,5	25,0	25,0	100,0
C. keijr ВКПГу 85/2	1	12,5	25,0	50,0	>100,0
C. famata 40 б/з	1	12,5	25,0	50,0	>100,0
C.famataim	1	25,0	25,0	50,0	>100,0
C. rugosa Склад-2/1	1	25,0	50,0	50,0	>100,0
C. catenulata Склад-27	1	25,0	50,0	100,0	100,0
C. parapsilosis ВКПГу 488/10	1	25,0	50,0	25,0	100,0
Aspergillus fumigatus	1	25,0	50,0	50,0	100,0
Aspergillus flavus	1	25,0	50,0	100,0	100,0
Aspergillus niger	1	12,5	25,0	25,0	100,0
Trichophyton rubrum	3	50,0	-	100,0	-
Epidermophyton flacozum	1	50,0	-	100,0	-

Аналіз даних табл. 1 свідчить, що 4-(4'-хлорофеніл)сульфо-3-етилтіо-5-амінопіразол проявляє виражену протигрибкову дію по відношенню до широкого спектру культур *Candida* spp., у тому числі резистентних до флуконазолу клінічних ізолятів *C. albicans*, *C. famata*, *C. kefyr*, *C. pseudotropicalis*, *C. rugosa*, а також до збудників дерматофітів.

5 Таким чином, заявлена сполука 4-(4'-хлорофеніл)сульфо-3-етилтіо-5-амінопіразол проявляє протигрибкову дію та може бути рекомендована для застосування у медичній практиці при створенні лікарських засобів у різних лікарських формах для лікування грибкових інфекцій. При синтезі заявленої сполуки використовуються доступні реактиви, дозволені у фармацевтичній практиці. Речовину одержують за простою технологією, яка може бути відтворена у
10 промислових умовах на стандартному обладнанні.

Джерела інформації:

1. Slavina, M. Burden of hospitalization of patients with *Candida* and *Aspergillus* infections in Australia /Monica Slavina, John Fastenau, Isaya Sukaromc, Panagiotis Mavrosb, Steven Crowleyd
15 15 and William C.Gerth // International Journal of Infectious Disease. - 2004. - V 8. - № 2. - P. 111-120. doi:10.1016/j.ijid.2003.05.001.
2. Peman, J. Update on invasive mycoses by filamentous fungi in critically ill patients./ Peman J, Luque P, Nieto M, Pozo JC, Sole A, Zaragoza R.// Enferm Infecc Microbiol Clin. - 2011. - V 29 Suppl 4. - P. 36-41. 20.
- 20 3. Espinel-Ingroff, A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. Rev.// Iberoam. Micol. - 2003. - Vol. 20. - P. 121-136.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 4-(4'-Хлорофеніл)сульфо-3-етилтіо-5-амінопіразол, який проявляє протигрибкову активність.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601