



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ

ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения** К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

(21) 2201666

(22) 15.04.2022

(46) Бюл. 194, 2023

(71)(73) Центральная научно исследовательская лаборатория ГОУ ТГМУ имени Абуали Ибни Сино Самандарзода Насрулло Юсуф (TJ).

(72) Самандарзода Н.Ю. (TJ); Сафаров Б.И. (TJ); Ганиев Х.А. (TJ); Самандаров А.Ю. (TJ); Олимова Ш.Э. (TJ); Алимов И.З. (TJ); Раджабов С.И. (TJ); Махмадалиев Ф.М. (TJ); Обидов Дж.М. (TJ); Шарифова С.Д. (TJ).

(54) **1-ХЛОР-3-МЕТОКСИТРИПТОФАЛО ПРОПАН-2-ОЛОВ 3 α ,7 β ДИГИДРОКСИХОЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(56) Samandarov N., Investigation obtain reaction of n-(5-alkyl-1,3,4-tiadiazolsubsninuted) 3-clorbenzo /b/tiophen-2-carboximides and their oxidation. Samandarov N., Kadyrov A. KH., Rakhimova KH.S. Ma-khamova V.KH. Colloquium-Journal .ISSN 2520-6990 № 8.(32), 2019, -P.58-62. Warsawa. Poland.

Самандаров Н.Ю. 12- α -тозилоксиэфир-3 α ,7 α -диацетокси-5 β -метил-холановой кислоты в качестве противомикробного средства./ А.Х. Кадыров, Н.Ю.Самандаров, З.Д. Назарова, Ш.А. Кодиров, М.П. Султонмамадова // Малый патент РТ. № TJ 64. Самандаров Н.Ю. 3-хлорбензо/в/тиофен -2-карбоксихидразид- 3 α ,7 α -дигидроксид – 12-кетохолановой кислоты, обладающий антибактериальной активностью./ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, З.Д. Назарова, Б.Х. Махкамова, М.П. Султонмамадова, Н.Ю. Самандаров, М.К. Абдурахимова // Малый патент Республики Таджикистан № TJ 583 Приоритет изобретения от 30.09.2013 г.

2

Самандаров Н.Ю. Антимикробная активность новых производных глицерина с остатками эфиров аминокислот и дипептидами / С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Р.А. Мустафокулова, Н.Ю. Самандаров, // Вестник Таджикского национального Университета. –Душанбе: Сино, 2017. – №1/2. – С. 148-151.

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к детской хирургии, области проктологии, используется для определения функционального состояния мышц сфинктерного аппарата прямой кишки у детей с проктологическими заболеваниями.

Цель изобретения – разработать техническое устройство, предназначенное для раннего установления нарушения функционального состояния мышц сфинктерного аппарата прямой кишки у детей с проктологическими заболеваниями.

Поставленная цель достигается разработанным техническим устройством для определения нарушения функционального состояния мышц сфинктерного аппарата у детей с проктологическими заболеваниями. Конструкция прибора состоит из следующих частей: персональный компьютер (ПК), микропроцессор, шланг, на одном конце которого выполнен баллончик для подачи воздуха, на другом конце присоединенный посредством штуцера анальный зонд, в середине шланга размещен датчик регистрации величины давления циркулярных мышечных волокон сфинктера поступающего от зонда, значения которых передаются через шнур в микропроцессор, где преобразовываясь отображаются в виде графического изображения и таблицы на экране ПК.

Изобретение относится к области химии и органической химии в частности синтеза новых биологически активных химических соединений, проявляющих антибактериальность по отношению к полевым культурам: (стафилококка, нокардии, пастареллы, коринбактерии выделенных от животных заболевшим респираторным заболеванием).

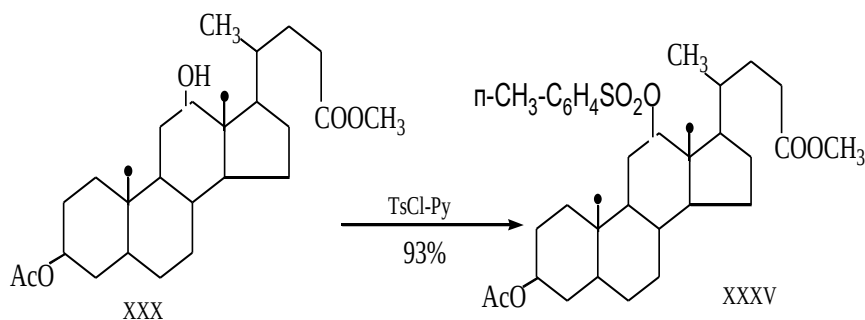
В течение последнего десятилетия значительно расширились исследования в области химии и биологической активности производных глицерина, являющиеся аналогами пурина и проявляющие различные виды биологической активности: антибактериальную, противораковую, противоишемическую, противоязвенную, пестицидную и др.

Изучение фармакологических эффектов синтезированных соединений в зависимости от их состава, строения и природы замещающих групп имеет важ-

ное значение в теоретическом плане. Решение таких задач позволит осуществлять целенаправленный синтез соединений с усиленным необходимым лечебным и ослабленным побочными действиями.

Одной из ведущих проблем современной медицины и ветеринарии является разработка эффективных антибактериальных средств, поиск которых ведется среди синтезированных и биологически активных природных веществ.

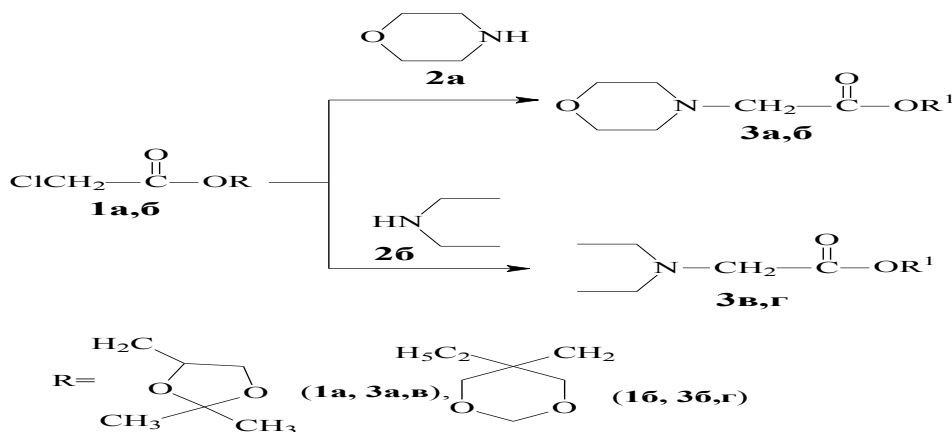
Известно стероидное соединение, проявляющее антимикробными свойствами 3-хлор-бензо[b]тиофен-2-карбокси гидразид 3 α ,7 α -дигидрокси-12-кето холановой кислоты [1-2], является близкой по структуре к новым соединениям, проявляющим бактерицидное действие к полевым штаммом стафилококка, нокардии, коринбактерии и пастареллы имеет формулу:



Недостаток заключается в том, что указанное соединение проявляет менее антимикробную активность по отношению к полевым штаммом стафилококка, нокардии, коринбактерии и пастареллы.

Прототипом изобретения является 1-хлор-3-метилтриптофалопропан-2-ол, обладающий, как бактериостатической, так и бактерицидной активностями. Данное соединение получили таким образом.

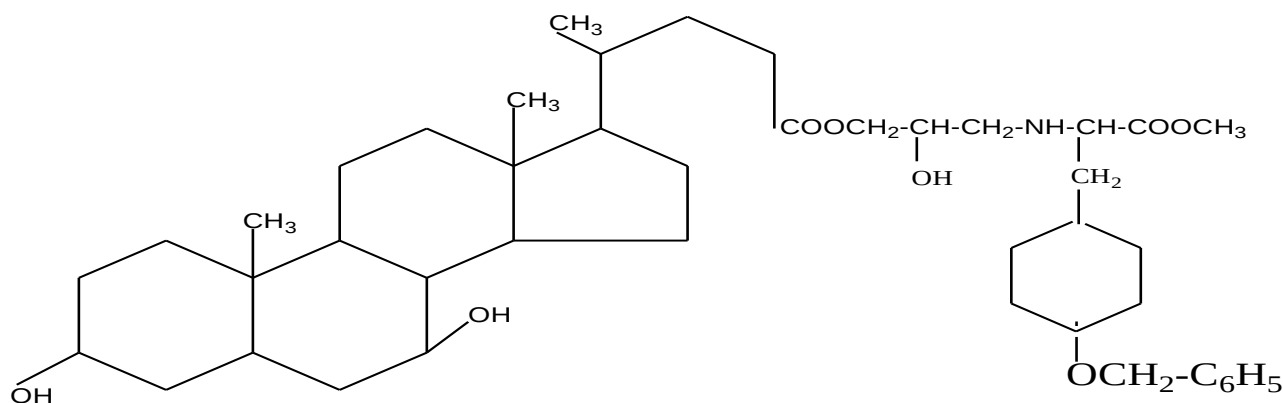
Реакцией хлорангидрида бензойной кислоты 4 с N-бензил-1-1(1,3-диоксолан-4-ил)метиламина и N-бензил-1-1(2,2-дихлорциклопропил)-метиламина в среде ДМФА при $t = 60^\circ\text{C}$ синтезированы амиды с выходом близким к количественному. Следует отметить, что вторичные амины были получены по ранее известной методике с использованием ТЭБАХ, ДМСО и гидроксида калия.



Антимикробную активность соединения 1-хлор-3-метилтриптофалопропан-2-ол были изучены методом серийных разведений препаратов в мясопептонном бульоне (МПБ) в отношении эпизоотических и музейных штаммов *St. aureus*, *Str. pyogenes*, *E. coli*, *Pr. vulgaris*, *S. enteritidis*, *S. pullorum*, *P. multocida*, *Ps. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*.

Из основного раствора (1-хлор-3-метилтриптофалопропан-2-ол: 5 мг препарата на 100 мл стерильной дистиллированной воды) готовили последовательные двукратные разведения в МПБ в объеме 2 мл. В приготовленные разведения вносили суспензию тест - культуры в изотоническом растворе натрия хлорида в количестве 2×10^2 м.к. на 1 мл среды.

Посевы инкубировали при 37°C в течение 24 – 48 ч. По истечении срока инкубации учитывали результат. Минимальной бактериостатической концентрацией



Данное соединение получают в результате нагревания смеси 3-метоксиглицилопропан-2-ола с 3α,7β-дигидроксихолановой кислоты и растворенного едкого калия в этиленгликоля.

Предложенное соединение получают следующим образом: в круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 20г (0,047моль) 3-метоксиглицилопропан-2-ола с 7 г 3α,7β-дигидроксихолановой кислоты составил, прибавляют 11,2 г (0,2 моль) растворенного едкого калия в 55 мл этиленгликоля. Смесь кипятит в течение 2,5 часов с обратным холодильником. Затем, соединяют колбу с нисходящим холодильником и медленно отгоняют смесь гидразина и воды, пока температура реакционной смеси не поднимется до 1950С. Температуру поддерживают до прекращения выделения азота. После охлаждения реакционную смесь разбавляют равным объёмом воды и подкисляют концентриро-

(МБСК) считали концентрацию, которая вызывала задержку роста культуры, минимальной бактерицидной (МБЦК) (определили при пересеве на МПА) – гибель микроорганизмов (отсутствие роста). Параллельно ставили контроли на МПБ и МПА [3-4].

Недостаток изобретения заключается в том, что указанное соединение проявляет менее антимикробную активность по отношению к полевым штаммам: стафилококка, нокардии, коринбактерии и пастареллы. Целью изобретения является получение такого соединения ряда производных холановой кислоты, которое по сравнению с известными соединениями этого ряда, обладало бы более антибактериальным характером, будучи в то же время легко синтезируемым и дешевым.

Поставленная цель достигается получением соединения 1-хлор-3-метоксиглицилопропан-2-ола 3α,7β-дигидроксихолановой кислоты

ванной соляной кислотой до pH=3. Затем, несколько раз экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и сушат сульфатом натрия. После удаления растворителя осадок многократно перекристаллизуют из этилового спирта.

Реакцию осуществляют при кипячении исходных веществ, при температуре 65-700с в течение 6-часов в среде абсолютного метанола.

Выход продукта реакции 1-хлор-3-метоксиглицилопропан-2-ола 3α,7β-дигидроксихолановой кислоты составил 83%, при температуре плавления 128-1290С.

1-хлор-3-метилтриптофалопропан-2-ол 3α,7β-дигидроксихолановой кислоты имеют широкий спектр противомикробного действия в отношении эпизоотических и музейных штаммов исследованных тест-культур. 1-хлор-3-метилтриптофалопропан-2-ол

3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты, вызывает гибель исследованных культур в концентрациях 0,62 – 9,92 мкг/мл. В результате проведенных опытов установлено, что наибольшую чувствительность (МБсК – 0,31 – 1,24 мкг/мл) к 1-хлор-3-

метилтриптофалопропан-2-ол проявляют *St. aureus*, *Str. pyogenes*, *P. multocida*, *Pr. vulgaris*, *S. enteritidis*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *S. pullorum*, *Kl. pneumoniae* более устойчивы к 1-хлор-3-метилтриптофалопропан-2-ол в отношении этих культур МБсК препарата составила 0,62 – 4,96 мкг/мл (см табл.).

Таблица
Противобактериальная активность 1-хлор-3-метокситриптофало пропан-2-ол 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты, мкг/мл

Микроорганизм	МБсК	МБцК
<i>St. aureus</i>	0,31 – 1,24	0,62 – 2,48
<i>Str. Pyogenes</i>	0,31 – 1,24	0,62 – 2,48
<i>E. coli</i>	1,24 – 4,96	2,48 – 9,92
<i>Pr. Vulgaris</i>	0,62 – 2,48	1,24 – 4,96
<i>S. enteritidis</i>	0,62 – 2,48	1,24 – 4,96
<i>S. pullorum</i>	1,24 – 4,96	2,48 – 9,92
<i>P. multocida</i>	0,31 – 1,24	0,62 – 2,48
<i>Ps. Aeruginosa</i>	0,62 – 2,48	1,24 – 4,96
<i>Kl. Pneumonia</i>	1,24 – 4,96	2,48 – 9,92

Как видно соединения обладают выраженным бактерицидным действием по отношению к полевым штаммам стафилококка, нокардии, коринбактериям и пастереллам.

Антимикробную активность соединений 1-хлор-3-метилтриптофалопропан-2-ол 3 α ,7 β - дигидроксихолановой кислоты, определяли *in vitro* методом серийных разведений по отношению к полевым культурам стафилококка, нокардии, пастереллы, каринбактерий, выделенных от больных респираторным заболеванием животных.

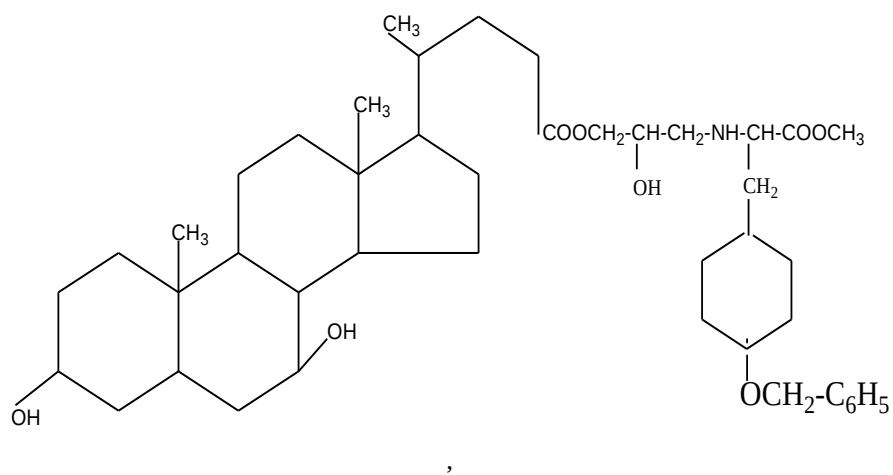
Бактерицидность соединений 1-хлор-3-метилтриптофалопропан-2-ол 3 α ,7 β -дигидрокс холановой кислоты изучали в сравнении с этонием. Проводили три параллельного опыта.

Минимальная подавляющая концентрация соединения 1-хлор-3-метилтриптофалопропан-2-ол 3 α ,7 β -дигидрокс холановой кислоты по отношению к стафилококку - 72-107 мкг/мл, нокардии - 120-200 мкг/мл, коринбактериям - 90-110 мкг/мл, пастереллам - 70-90 мкг/мл. Что касается соединения 1-хлор-3-метилтриптофалопропан-2-ол, то по отношению к стафилококку - 80-120 мкг/мл, нокардии - 130-225 мкг/мл; коринбактериям - 115-135 мкг/мл; пастереллам - 90-115 мкг/мл.

Таким образом, была изучена острая токсичность, а также противомикробная активность некоторых гидразидпроизводных холановых кислот на примере 1-хлор-3-метилтриптофалопропан-2-ол и 3-хлорбензо[b]тиофен-2-карбоксы гидразид-3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислоты.

Формула изобретения

1-хлор-3-метокситриптофалопропан-2-олов 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты, формулы обладающей противомикробной активностью



Компьютерный набор: Алиева Л..

Заказ	Тираж	Подписное
Национальный патентно-информационный центр РТ 734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а		