



Республика Таджикистан

(19) **TJ** ⁽¹¹⁾ **1659**
(51) **МПК C07J 9/00 (2006.01);**
A61P 31/00 (2006.01)

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

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

1

(21) 2502136

(22) 09.07.2025

(46) Бюл. 227, 2025

(71) Самандарзода Н.Ю. (ТJ); Исмоилзода С.С. (ТJ)

(72) Самандарзода Н.Ю. (ТJ); Исмоилзода С.С. (ТJ);
Алимов И.З. (ТJ); Мирзоева Н.М. (ТJ); Хусейнзода
З.Х. (ТJ)

(73) Самандарзода Н.Ю. (ТJ); Исмоилзода С.С. (ТJ);
Алимов И.З. (ТJ); Мирзоева Н.М. (ТJ); Хусейнзода
З.Х. (ТJ)

(54) **1-ХОЛАНО-3 α ,7 α ,12 α -ТРИГИДРОКСИ-3-
КАРБОБЕНЗОКСИ- α -БУТИРИЛ-ПРОПАН-2-
ОЛ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ
АКТИВНОСТЬЮ**

(56)

1. Исмоилзода, С.С. Синтез, таъкики спектрнои инфрасурх ва массавии 3- γ -аминобутанпропан-2-ол ва пропан-1,2-диол /Исмоилзода С.С., Раъабов С.И//. Душанбе, 2020. Саъ.415-416.

2. Исмоилзода, С.С. Синтез ва таъкики реаксияи пайвастандани γ -аминокислотаи бутанат бо α -монохлоргидрини глицерин / С.С Исмоилзода., Р.А. Мустафакулова., С.И. Раъабов//. Душанбе, 2020. Саъ.414.

3. Самандаров Н.Ю. 3-хлорбензо/в/тиофен -2-карбокси гидразид- 3 α , 7 α -дигидрокси – 12-кетохолановой кислоты, обладающий антибактериальной активностью./ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов,

2

З.Д. Назарова, Б.Х. Махкамова, М.П. Султонмамадова, Н.Ю. Самандаров, М.К. Абдурахимова // Патент Республики Таджикистан № TJ 583 Приоритет изобретения от 30.09.2013 г.

4. Самандаров Н.Ю. 12- α -тозилоксиэфир-3 α ,7 α -диацетокси-5 β -метилхолановой кислоты в качестве противомикробного средства./ А.Х. Кадыров, Н.Ю. Самандаров, З.Д. Назарова, Ш.А. Кодиров, М.П. Султонмамадова // Патент РТ. № TJ 64 Приоритет от 2014 г.

5. Самандаров Н.Ю. Кодиров, А.Х.. Синтез тозилоксиэфиров некоторых производных холановых кислот./ А.Х. Кадыров, Б.Х. Махкамова, Н.Ю.Самандаров // Вестник ТНУ .2013 № 1/3 (140) стр 145-147.

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

1-холано-3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-3- карбобензоксид- α -бутирил-пропан-2-ол, формуле обладающий противомикробной активностью.

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

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

Впервые поиск лекарственных средств среди соединений, близких по структуре к естественным пиримидинам, был предложен среди тимина, урацила и цитозина.

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, противовозвненную, пестицидную и др.

Спектр биологического действия производных глицерина, многие из которых представляют несомненный интерес в качестве потенциальных лекарственных препаратов, чрезвычайно разнообразен, что определяет целесообразность дальнейшего исследования свойств этих веществ [1-3].

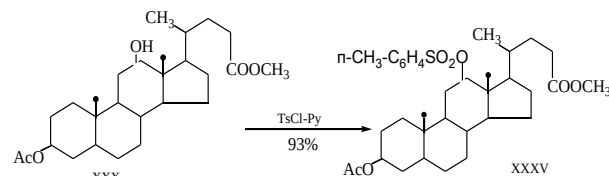
Изучение фармакологических эффектов синтезированных соединений в зависимости от их состава, строения и природы замещающих групп имеет важное значение в теоретическом плане. Решение таких задач позволит осуществлять целенаправленный синтез соединений с усиленным необходимым лечебным и ослабленным побочными действиями.

Среди производных холановой кислот были обнаружены соединения, обладающие противоопухолевой, противовоспалительной, против вируса иммунодефицита, антибактериальной и другими действиями.

При изучении бактерицидных свойств, соединение в разной степени проявляло бактериостатическое и бактерицидное действие в отношении взятых в эксперимент микробных культур: стафилококка (золотистого, сапрофитного и эпидермального), кишечной палочки, сальмонелл. Предотвращение развития устойчивости патогенной микрофлоры к лекарственным средствам, нежелательных побочных эффектов, уменьшение курсовой дозы определяют эффективность и экономичность комплексных химиотерапевтических препаратов при профилактике и лечении самостоятельных и смешанных бактериальных болезней.

Известно стероидное соединение [4], проявляющее антимикробными свойствами 3-хлор-бензо[b]тиофен -2-карбокси гидразид 3 α ,7 α -дигидрокси-12-кето холановой кислоты, является

близкой по структуре к новым соединениям, проявляющим бактерицидное действие к полевым штаммом стафилококка, нокардии, коринбактерии и пастареллы имеет формулу:



Известно стероидное соединение 1-хлор-3-метилтриптофалопропан-2-ол [5], обладающий, как бактерио-статической, так и бактерицидной активностью.

Посевы инкубировали при 37°C в течение 20 – 40 ч. По истечении срока инкубации учитывали результат. Минимальной бактериостатической концентрацией (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.

Недостатки заключаются в том, что указанные соединения проявляют менее антимикробную активность по отношению к полевым штаммом стафилококка, нокардии, коринбактерии и пастареллы.

Задача изобретения является изучение биологической активности вновь синтезированных веществ, выявление среди них наиболее активных и наименее токсичных соединений, а также установление, по возможности, зависимости физиологического действия от химического строения.

Цель изобретения является создание быстродействующих препаратов на основе синтетических аналогов биологически активных веществ, обладающих широким спектром физиологической активности и низкой токсичностью.

Достижение цели обеспечивается путем синтеза нового соединения из ряда алифатических аминокислотопроизводных глицерола. Полученное соединение выгодно отличается от известных аналогов тем, что синтезируется в более мягких условиях и дает высокий выход целевого продукта.

Новизна изобретения заключается в том, что полученное соединение — это ранее неописанный в литературе сложный эфир, относящийся к группе аминокислотносодержащих производных глицерола и содержащий остаток холановой кислоты. Таким соединением является 1-холано-3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-3-карбобензоксид- α -бутирил-пропан-2-ол, который обладает хорошей растворимостью в воде, 1,4-диоксане и спиртах.

Синтез 1-холано-3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-3-карбобензоксид- α -бутирил-пропан-2-ола осуществляется следующим образом:

В трехгорлую колбу, снабженную капельной воронкой, механической мешалкой и

обратным холодильником, помещают 2,6 г (0,01 моль) 1-хлор-3-карбобензоксиг-бутирилпропан-2-ола и 10 мл 1,4-диоксана. Соль холяновой кислоты предварительно растворяют в воде. Смесь нагревают до температуры 189–190 °С, и при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 0,68 мл (0,01 моль) раствора соли холяновой кислоты. Перемешивание продолжают при той же температуре еще 6–6,5 часов.

После завершения реакции смесь охлаждают и оставляют на ночь. Затем растворитель удаляют под пониженным давлением. Полученное соединение хорошо растворяется в воде, 1,4-диоксане и спиртах.

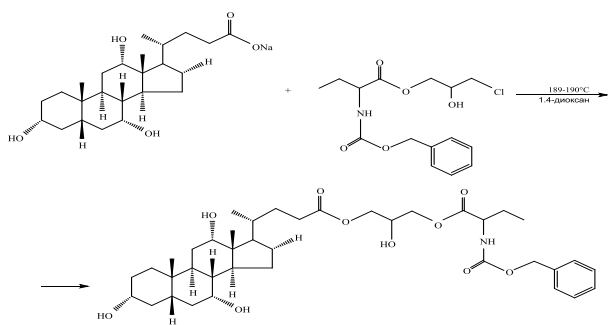
Выход 2,4 г (85,6%); $T_{пл}$ –189–190 °С; R_f –0.60 (А); R_f –0.57 (Б); R_f –0.52 (В). Найдено, в %: С. 66.98., Н. 11.05. N. 1.32.

Вычислено для

$C_{59}H_{116}NO_{10}$: С.70.90., Н. 11.70, N. 1.40.

Реакцию осуществляют при кипячении исходных веществ, при температуре 170–185 °С в течение 6-часов в среде абсолютного метанола.

Структура синтезированного 1-хлор-3-карбобензоксиг-бутирилпропан-2-ола подтверждено методами ИК-, Масс-, ПМР-спектроскопии, а также элементарным анализом.



1-холоно-3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-3-карбобензоксиг- α -бутирил-пропан-2-ол кислоты имеют широкий спектр противомикробного действия в отношении эпизоотических и музейных штаммов исследованных тест-культур и вызывает гибель исследованных культур в концентрациях 0,62 – 9,92 мкг/мл.

Противомикробную активность предложенного соединения изучали методом серийных разведений препаратов в мясоептонном 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*, см. табл. 1

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.

Из основного раствора (1-холоно-3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-3-карбобензоксиг-бутирил-пропан-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.

Противомикробную активность предложенного соединения определяли *in vitro* методом серийных разведений по отношению к полевым культурам стафилококка, нокардии, пастереллы, каринебактерий, выделенных от больных респираторным заболеванием животных.

Бактерицидность соединений 1-холоно-3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-3-карбобензоксиг-бутирил-пропан-2-ол изучали в сравнении с этонием. Проводили три параллельных опыта.

Минимальная подавляющая концентрация соединения 1-холоно-3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-3-карбобензоксиг-бутирил-пропан-2-ол по отношению к стафилококку – 76–117 мкг/мл, нокардии – 111–210 мкг/мл, коринбактериям – 90–100 мкг/мл, пастереллам – 70–80 мкг/мл. Что касается соединения 3-карбобензоксиг-бутирил-пропан-2-ол, то по отношению к стафилококку – 80–110 мкг/мл, нокардии – 130–230 мкг/мл; коринбактериям – 109–135 мкг/мл; пастереллам – 90–99 мкг/мл.

Как видно соединения обладают выраженным бактерицидным действием по отношению к полевым штаммам стафилококка, нокардии, коринбактериям и пастереллам и не уступают известному препарату этонию.

Таким образом, была изучена острая токсичность, а также противомикробная активность некоторых гидразидпроизводных холяновых кислот на примере 1-холоно-3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-3-карбобензоксиг- α -бутирил-пропан-2-ол.

Формула изобретения

1-холано-3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-3- карбобензокси- α -
бутирил-пропан-2-ол, формуле

обладающий противомикробной активностью.

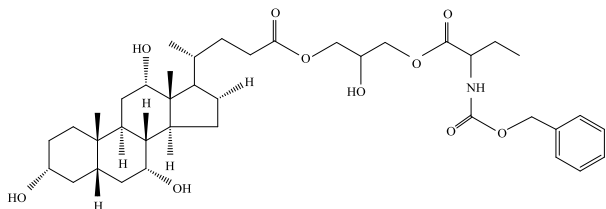


Таблица 1

Противомикробная активность 1-холано-3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-3- карбобензокси- α -бутирил-
пропан-2-ол, мкг/мл

Микроорганизм	МБсК	МБцК
St. aureus	0,41 – 1,14	0,33 – 2,52
Str. Pyogenes	0,21 – 1,34	0,32 – 2,32
E. coli	1,19 – 4,88	2,55 – 9,00
Pr. Vulgaris	0,55 – 2,65	1,10 – 4,88
S. enteritidis	0,77 – 2,66	1,88 – 4,88
S. pullorum	1,33 – 4,54	2,32 – 9,52
P. multocida	0,35 – 1,74	0,32 – 2,52
Ps. Aeruginosa	0,54 – 2,32	1,32 – 4,54
Kl. Pneumonia	1,42 – 4,32	2,33 – 9,77

Компьютерный набор: Газиев М.

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