

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292922** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.25

(22) Дата подачи заявки
2022.11.10

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 1,3-ДИ(п-НИТРОФЕНИЛ)-7Н-ПИРИДО[2,3-с]КАРБАЗОЛА

(96) 2022000103 (RU) 2022.11.10

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
**ФАЛЬКО ДЕНИС
АЛЕКСАНДРОВИЧ (RU)**

(74) Представитель:
Пантюшина Е.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к способам получения производных пиридокарбазола, и касается способа получения соединения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола, обладающему высокой бактерицидной и фунгицидной активностью, в том числе по отношению к антибиотикоустойчивым микроорганизмам. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола, который включает стадии смешивания 3-аминокарбазола с п-нитробензальдегидом и п-нитроацетофеноном в органическом растворителе при температуре от 20 до 90°C и добавления к полученной смеси концентрированной соляной кислоты; последующее охлаждение полученной смеси с соляной кислотой до температуры от -4 до -10°C с получением осадка; отделение осадка и нейтрализация соляной кислоты; нагревание полученной смеси до температуры от 40 до 60°C; отделение полученного осадка 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола.

A1

202292922

202292922

A1

Способ получения и способ использования 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к способам получения производных пиридокарбазола и касается способа получения соединения - 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазолу, обладающему высокой антибактериальной и антифунгальной активностью, в том числе по отношению к антибиотикоустойчивым микроорганизмам. Эти свойства данного соединения могут быть использованы для подавления патогенной микрофлоры как в ветеринарии, так и в медицине.

Известен способ получения 1-стирил-3(п-аминофенил)-7н-пиридо [2,3-с] карбазола, обладающего противомикробной активностью, в том числе к антибиотикоустойчивым микроорганизмам (авторское свидетельство №565501, 16.02.10976 г, C07D 471/02). Способ основан на реакции конденсации оснований Шиффа с метилкетонами, а именно на конденсации бензальцетона с п-нитробензилиден-3-аминокарбазола в присутствии соляной кислоты.

Общими признаками известного и заявляемого способов является использование соляной кислоты в качестве катализатора реакции циклизации.

Однако достичь технического результата не удалось и данное вещество не нашло промышленного применения в связи с тем, что исходное сырье (п-нитробензалиден-3-аминокарбазол), необходимое для получения данного вещества не производится в химической промышленности в связи с не востребованностью данного вещества на рынке.

Из этого же источника также известно, что производные пиридокарбазола, а именно 1-стирил-3(п-аминофенил)-7н-пиридо[2,3-с]карбазола, обладают антибактериальной активностью.

Однако, для данного соединения не установлены фунгицидные свойства и как указано выше – способ получения данного соединения не находит промышленного применения.

Ближайшим аналогом является способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола, применяемый в качестве флюорохрома (авторское свидетельство №658131, 14.02.1977 г, МПК: C07D 215/12). Известный способ также основан на реакции конденсации п-нитробензалиден-3-аминокарбазола.

Общим признаком является использование соляной кислоты для синтеза 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола.

Однако данное вещество не нашло промышленного применения в связи с тем, что исходное сырье (п-нитробензальден-3-аминокарбазол), необходимое для получения данного вещества, не производится в химической промышленности в связи с не востребованностью данного вещества на рынке. При этом ранее для данного соединения не были установлены антибактериальными и антифунгальными свойствами.

Задачей изобретения является разработка нового способа синтеза 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола с использованием простых и доступных в промышленности исходных соединений и реактивов, находящихся в свободном обращении, а также расширение области применения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола как вещества с высокими антибактериальными, в том числе по отношению к антибиотикоустойчивым видам микроорганизмов, и антифунгинальными (противогрибковыми) свойствами.

Техническим результатом изобретения является синтез 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола с использованием простых и доступных исходных соединений и реактивов, находящихся в свободном обращении, с выходом не менее 40 масс.%, которое обладает высокими антибактериальными, в том числе по отношению к антибиотикоустойчивым видам микроорганизмов, и антифунгинальными (противогрибковыми) свойствами, и, соответственно, расширение области применения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола. Использование простых и доступных соединений для синтеза упрощают способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола.

Технический результат достигается за счет реализации способа получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола, который включает стадии:

- смешивания 3-аминокарбазола с п-нитробензальдегидом и п-нитроацетофеноном в органическом растворителе при температуре от 20°C до 90°C и добавления к полученной смеси концентрированной соляной кислоты;

- последующее охлаждение полученной смеси с соляной кислотой до температуры от -4°C до -10° с получением осадка;

- отделение осадка и нейтрализация соляной кислоты;

- нагревание полученной смеси до температуры от 40°C до 60°C;

- отделение полученного осадка 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола

Достижение технического результата обеспечивается в результате создания условий синтеза, при которых при смешивании 3-аминокарбазола с

п-нитробензальдегидом и п-нитроацетофеноном происходит циклизация и образование 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола. Соляная кислота используется в качестве катализатора при воздействии на готовую смесь всех трех компонентов.

После смешения смесь 3-аминокарбазола, п-нитробензальдегида и п-нитроацетофенона предпочтительно выдерживать при указанной температуре в течение 30-40 минут до добавления соляной кислоты. Это позволяет более полно раствориться исходным компонентам до добавления соляной кислоты. Выдерживание смеси с соляной кислотой предпочтительной проводить в течение 3,5 - 4 часов.

Предпочтительно проводить эту стадию при температуре от 80 до 85°C, что позволяет увеличить скорость реакции (соответственно сократить время реакции) и не будет приводить к риску перегрева смеси.

Последующее охлаждение при температуре от -4 до -10°C в течение 8-10 часов.

Полученную смесь с соляной кислотой необходимо нейтрализовать. Предпочтительно использовать для этого слабое основание, которое позволяет нейтрализовать соляную кислоту в растворе и затем отделить образовавшийся осадок.

В качестве слабого основания предпочтительно использовать водный раствор аммиака (NH₄OH), также предпочтительно, чтобы водный раствор аммиака был смешан со спиртом, в частности с этиловым спиртом.

После добавления слабого основания (в частности смеси водного аммиака и спирта) нагревание смеси можно проводить в течение 5-10 мин. Этого достаточно для нейтрализации соляной кислоты.

Специалисту ясно, что время выдержки на каждой стадии может меняться в зависимости, в частности, от качества используемых реагентов, поэтому в рамках данной заявки раскрыты предпочтительные значения временных интервалов.

Способ дополнительно может включать стадию получения 3-аминокарбазола путем восстановления 3-нитрокарбазола. Восстановление 3-нитрокарбазола может проводиться любым известным для специалиста способом, предпочтительно с использованием хлорида олова (SnCl₂). Условия таких реакций известны для специалиста.

Способ дополнительно также может включать стадию получения 3-нитрокарбазола путем нитрования карбазола. Данный процесс известен специалистам.

Эти дополнительные стадии позволяют в качестве исходных веществ использовать карбазол или 3-нитрокарбазол, которые являются также простыми и доступными реагентами, производимыми в больших количествах химической промышленностью.

Специалистам известно, что в результате синтеза предпочтительно проводить перекристаллизацию полученных соединений для удаления примесей, поэтому способ

дополнительно может содержать стадию перекристаллизации 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола.

Соотношение 3-аминокарбазола, п-нитробензальдегида и п-нитроацетофенона должно составлять 1:1:1, но может меняться в зависимости от чистоты используемых компонентов.

Заявленный способ позволяет получить 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола из простых и доступных соединений и реактивов. Известно, что данное соединение используется в качестве флюорохрома (что характерно соединениям, имеющим сопряженные двойные связи по всей структуре).

Установлено, что 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазол обладает антибактериальными и антифунгальными свойствами.

Технический результат достигается для способа использования 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола, включающего введение 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола, полученного по указанному способу, в среду, содержащую штаммы бактерий или грибов.

Среда может содержать штаммы бактерий, относящихся к *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Также данное соединение может применяться в качестве антибиотика по отношению к другим типам аналогичных бактерий. Среда может содержать грибки, относящиеся, в частности, к *Candida albicans*, либо к другим аналогичным типам грибов.

Т.е. 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола может использоваться в качестве антибактериального препарата в отношении бактерий *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, включая полирезистентные штаммы, а также грамположительные или грамотрицательные микроорганизмы. Либо в качестве антифунгального препарата в отношении к *Candida albicans*, включая резистентные штаммы, либо в отношении других типов грибов, например, *Malassézia furfur* (вид дрожжевых грибов, обитающих на коже большинства людей и животных), *Trichophyton* (род грибов, который включает в себя паразитические виды), *Microsporum canis* и *Microsporum ferrugineum* и другие.

Ниже представлены примеры реализации заявляемой группы изобретений, которые иллюстрируют способы получения и применения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола, но не ограничивают их.

Специалисту известно, что условия, в частности время проведения стадий или используемые реагенты для осуществления некоторых стадий, могут изменяться для

дополнительного повышения выхода 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола либо в зависимости от наличия того или иного реагента.

На фигуре 1 представлена общая структурная формула 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола.

Пример 1. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола из карбазола.

Проводят нитрование карбазола. Для этого в колбу емкостью 250 мл, снабженную механической мешалкой и термометром, помещают 20 г карбазола и 150 мл ледяной уксусной кислоты. Данную смесь при постоянном перемешивании нагревают на водяной бане до полного растворения карбазола в ледяной уксусной кислоте. Затем смесь охлаждают до $t 10^{\circ}\text{C}$. После чего небольшими порциями в течение 1 часа вносят 9 мл 100% азотной кислоты (HNO_3), поддерживая при этом температуру смеси не выше $t 20 - 25^{\circ}\text{C}$. После добавления всего объема азотной кислоты смесь перемешивают ещё 20-30 мин. После чего, под вакуумом водоструйного насоса, нагревая смесь на водяной бане, производят отгонку уксусной кислоты и получают сухой остаток – 3-нитрокарбазол в количестве 24 гр.

Затем проводят восстановление 3-нитрокарбазола. Для этого к 18 гр. полученного 3-нитрокарбазола приливают 100 мл спирта (может использоваться любой спирт: этиловый, изопропиловый и др.), вносят 54 г двухлористого олова (SnCl_2) с 15 мл концентрированной соляной кислотой (HCl). Полученную смесь перемешивают в течение часа при температуре $t = 20-25^{\circ}\text{C}$. Образовавшуюся твердую часть отфильтровывают и обрабатывают 30% раствором гидроксида натрия. Осадок повторно отфильтровывают, высушивают и растворяют в смеси 100 мл толуола с метанолом (1:1). Не растворившуюся часть отфильтровывают и отбрасывают. Растворитель отгоняют (любым известным специалисту способом). В результате получают 3-аминокарбазол в количестве 16 гр.

16 гр. полученного 3-аминокарбазола смешивают с 13,28 г п-нитробензальдегид, 14,56 г п-нитроацетсфенона, 35 мл изобутиловый спирт, 5 мл диметилсульфоксид (ДМСО). При постоянном перемешивании смесь нагревают на кипящей водяной бане до температуры $t = 80-85^{\circ}\text{C}$. Полученную смесь выдерживают в течение 30-40 минут. После чего в полученную смесь прибавляют 0,2 мл концентрированной соляной кислоты и выдерживают смесь ещё 3,5 - 4 часа. После чего смесь охлаждают до комнатной температуры, а затем помещают в холодильник на 8-10 часов при температуре $t -4 - -10^{\circ}\text{C}$. Выпавшую в осадок твердую часть отфильтровывают и приливают 5 мл спирта и 0,5 мл водного аммиака. Полученную смесь нагревают в течение 5 - 10 мин. на кипящей водяной бане до температуры $t 40 - 60$. После чего, твердый осадок отфильтровывают,

добавляют 50 мл смеси метанола с толуолом (1:1) и перекристализовывают. Получают 21 г. 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола в виде кристаллического вещества оранжевого цвета, плавящегося при 340 °С с разложением. Выход продукта составил 44%.

Пример 2. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола из 3-нитрокарбазола.

Проводят восстановление 3-нитрокарбазола. Для этого в колбу емкостью 250 мл помещают 18 г 3-нитрокарбазола, приливают 100 мл спирта, вносят 54 г двухлористого олова (SnCl_2) с 15 мл концентрированной соляной кислотой. Полученную смесь перемешивают в течение часа при температуре $t_{20} - 25^\circ\text{C}$. Образовавшуюся твердую часть отфильтровывают и обрабатывают 30% раствором гидроксида натрия. Осадок повторно отфильтровывают, высушивают и растворяют в смеси 100 мл толуола с метанолом (1:1). Не растворившуюся часть отфильтровывают и отбрасывают. Растворитель отгоняют (любым известным способом). В результате получают 3-аминокарбазол в количестве 16 гр.

16 гр. полученного 3-аминокарбазола смешивают с 13,28 г п-нитробензальдегида, 14,56 г п-нитроацетсфенона, 35 мл изобутилового спирта, 5 мл диметилсульфоксида (ДМСО) и при постоянном перемешивании смесь нагревают на кипящей водяной бане до температуры $t_{80} - 85^\circ\text{C}$. Полученную смесь выдерживают в течение 30-40 минут. После чего в полученную смесь прибавляют 0,2 мл концентрированной соляной кислоты. И выдерживают смесь ещё 3,5 - 4 часа. После чего смесь охлаждают до комнатной температуры, а затем помещают в холодильник на 8-10 часов при температуре $t_{-4} - -10^\circ\text{C}$. Выпавшую в осадок твердую часть отфильтровывают и приливают 5 мл спирта и 0,5 мл водного аммиака. Полученную смесь нагревают в течение 5 - 10 мин. на кипящей водяной бане до температуры $t_{40} - 60^\circ\text{C}$. После чего, твердый осадок отфильтровывают, добавляют 50 мл смеси метанола с толуолом (1:1) и перекристализовывают. Получают 21 г 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола в виде кристаллического вещества оранжевого цвета, плавящегося при 340 °С с разложением. Выход продукта составил 44%.

Пример 3. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола из 3-аминокарбазола.

16 г 3-аминокарбазола смешивают с 13,28 г п-нитробензальдегида, 14,56 г п-нитроацетсфенона, 35 мл изобутилового спирта, 5 мл диметилсульфоксида (ДМСО) и при постоянном перемешивании смесь нагревают на кипящей водяной бане до температуры $t_{80} - 85^\circ\text{C}$. Полученную смесь выдерживают в течение 30-40 минут. После чего в

полученную смесь прибавляют 0,2 мл концентрированной соляной кислоты. И выдерживают смесь ещё 3,5 - 4 часа. После чего смесь охлаждают до комнатной температуры, а затем помещают в холодильник на 8-10 часов при температуре $t = -4 - -10^{\circ}\text{C}$. Выпавшую в осадок твёрдую часть отфильтровывают и приливают 5 мл спирта и 0,5 мл водного аммиака. Полученную смесь нагревают в течение 5 - 10 мин. на кипящей водяной бане до температуры $t = 40 - 60^{\circ}\text{C}$. После чего, твердый осадок отфильтровывают, добавляют 50 мл смеси метанола с толуолом (1:1) и перекрестализовывают. Получают 21 г 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола в виде кристаллического вещества оранжевого цвета, плавящегося при 340°C с разложением. Выход продукта составил 44%.

Элементный анализ выполнили на полуавтоматическом С,N,H-анализаторе 5E-CHN2200.

Элементный анализ:

Найдено %: С 70,1 70,2; Н 3,12 3,2; N 11,8 11,2

Вычислено %: С 70,5; Н 3,48; N 12,19

Брутто формула $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$

Проводилось изучение структуры синтезированного вещества методом инфракрасной спектроскопии. ИК-спектры регистрировали с помощью ИК-Фурье спектрометра FTIR-8400S «Shimadzu» в области 400-4000 см⁻¹.

Полученное соединение 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазол было испытано на антибактериальную и антифунгальную активность. Исследования проводилось на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ГОУ ВПО ЧГМА «Читинская государственная медицинская академия». При этом проводилась серия опытов с концентрацией вещества (1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазол) 2000 мкг/мл и 2500 мкг/мл.

Исследования (испытания) антимикробной данного соединения проведены в отношении 5 музейных тест-штаммов (*Staphylococcus aureus* 25923, *Enterococcus faecalis* H22, *Candida albicans* 24433 ATCC, *Escherichia coli* 3912/41, *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae* 204) и 15 клинических штаммов, обладающих полирезистентностью к антимикробным препаратам. Использовался количественный метод посева с подсчетом выросших колоний на опытных и контрольных чашках. Предварительный отбор полирезистентных штаммов был проведен согласно рекомендациям EUCAST, версия 12.0. Бактерицидная активность рассчитывалась в % от общего количества колоний на контрольных чашках.

Были приготовлены, разлиты и подсушены опытные чашки с испытуемыми концентрациями соединения и контрольные чашки. Из суточных культур штаммов микроорганизмов с помощью стандарта мутности McFarland были приготовлены взвеси с концентрацией микроорганизмов 10^6 КОЕ/мл в 0,85% растворе NaCl. Культуры засеивались на поверхность опытных и контрольных чашек в двух повторностях в количестве 10^5 . Инкубировали в термостате при 37°C 48 ± 3 часа.

После термостатирования производился учет выросших колоний в опытных и контрольных чашках с подсчетом % подавления роста тест-штаммов.

Данное соединение в обеих концентрациях (2000 и 2500 мкг/мл) подавило рост всех штаммов (музейных и клинических) стафилококков, энтерококков, эшерихий, грибов рода Кандида на 100%. Рост колоний клебсиел при концентрации соединения 2000 мкг/мл был подавлен на 35%, при 2500 мкг/мл - на 100% (Таблица).

Таблица.

Наименования тест-штаммов	Устойчивость к антимикробным препаратам	Подавление роста при концентрации 2000 мкг/мл	Подавление роста при концентрации 2500 мкг/мл
<i>S. aureus</i> 25923	-	100%	100%
<i>S. aureus</i> , клинические изоляты	Пенициллины, цефалоспорины, макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол	100%	100%
<i>E. faecalis</i> H22	-	100%	100%
<i>E. faecalis</i> , клинические изоляты	Аминогликозиды, фторхинолоны, оксазолидионы.	100%	100%
<i>E. coli</i> 3912/41	Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, аминогликозиды	100%	100%
<i>E. coli</i> , клинические изоляты	Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, аминогликозиды	100%	100%
<i>K. pneumoniae</i> 244	-	40%	100%
<i>K. pneumoniae</i> , клинические изоляты	Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	30%	100%
<i>C. albicans</i> 24433 ATCC	-	100%	100%

С. albicans, клинические изоляты	Азолы	100%	100%
--	-------	------	------

Результаты исследований (испытаний) показали значительную эффективность соединения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазол в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов и грибов рода Кандида вне зависимости от полирезистентности к антимикробным препаратам. Содержание 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола в данной серии исследований составляло от 2000 мкг до 2500 мкг на 1 мл среды, содержащей штаммы бактерий или грибов. Из таблицы видно, что для некоторых штаммов полное подавление роста колоний происходит при содержании 2000 мкг на 1 мл среды. Для некоторых штаммов при незначительном увеличении содержания (до 2500 мкг) происходит подавление роста сразу от 30% до 100%. Оценка минимальных эффективных количеств 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола для подавления роста каждого вида штамма не проводилась, в связи с чем содержание данного вещества как антибактериального и антифунгального средства на 1 мл среды может быть меньше 2000 мкг или больше 2500 мкг в зависимости от вида конкретного штамма бактерий или грибов.

При рассмотрении обработанных раствором данного соединения микроорганизмов под люминесцентным микроскопом найдено, что они люминисцируют красным светом. Это говорит о поверхностной адсорбции 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола и позволяет сделать вывод о том, что его антибактериальное действие обусловлено нейтрализацией жизненно важных центров на поверхностных мембранах микроорганизмов. Что объясняет одновременно антибактериальный и антифунгальный эффект. Такой механизм бактерицидного действия делает невозможным «привыкание» микроорганизмов к его воздействию. Соединение имеет преимущество перед 1-стирил-3(п-аминофенил)-7н-пиридо [2,3-с] карбазол и современными антибиотиками. Вещество перспективно в плане возможного применения для борьбы с внешней инфекцией людей и животных.

Приведенные примеры реализации подтверждают достижение технического результата, а именно подтвержден синтез 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола с использованием простых и доступных исходных соединений и реактивов (карбазола, 3-нитрокарбазола и 3-аминокарбазола), находящихся в свободном обращении, с выходом не менее 40 масс.%, которое обладает высокими антибактериальными, в том числе по отношению к антибиотикоустойчивым видам микроорганизмов, и

антифунгинальными (противогрибковыми) свойствами, и, соответственно, расширение области применения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола. Что позволяет использовать его в качестве лекарственного препарата для лечения людей и животных.

Разработанный способ хорошо подходит для использования в коммерческих производственных процессах, поскольку он основан на использовании простых и доступных реагентах и не требует сложных технологических конструкций, что будет обеспечивать постоянство технологических условий, которые необходимы для производства в большом объеме.

Формула изобретения

1. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола, который включает стадии

- смешивания 3-аминокарбазола с п-нитробензальдегидом и п-нитроацетофеноном в органическом растворителе при температуре от 20°C до 90°C и добавления к полученной смеси концентрированной соляной кислоты;

- последующее охлаждение полученной смеси с соляной кислотой до температуры от -4°C до -10° с получением осадка;

- отделение осадка и нейтрализация соляной кислоты;

- нагревание полученной смеси до температуры от 40°C до 60°C;

- отделение полученного осадка 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола.

2. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола по п.1, в котором для нейтрализации соляной кислоты используют слабое основание.

3. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола по п.2, в котором в качестве слабого основания используют водный аммиак.

4. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола по п.1, который дополнительно включает стадию получения 3-аминокарбазола путем восстановления 3-нитрокарбазола.

5. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола по п.4, который дополнительно включает стадию получения 3-нитрокарбазола путем нитрования карбазола.

6. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола по п.1, который дополнительно включает стадию перекристаллизации 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола.

7. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола по п.1, в котором смесь 3-аминокарбазола, п-нитробензальдегида, п-нитроацетофенона выдерживают в течение 30-40 минут.

8. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола по п.1, в котором смесь с соляной кислотой выдерживают в течение 3,5 - 4 часов.

9. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола по п.1, в котором охлаждение смеси проводят в течение 8-10 часов.

10. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола по п.1, в котором нагревание смеси с водным аммиаком проводят в течение 5 - 10 мин.

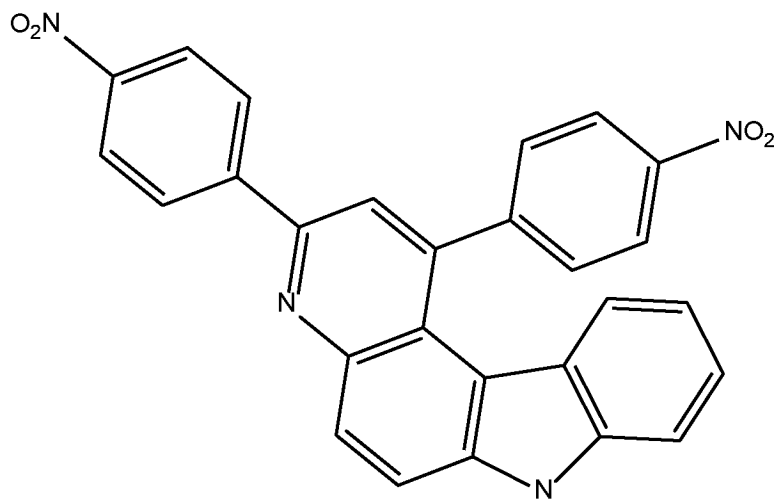
11. Способ получения 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола по п.1, в котором мольное соотношение 3-аминокарбазола, п-нитробензальдегида и п-нитроацетофенона составляет 1:1:1.

12. Способ использования 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола, включающий введение 1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо(2,3-с)карбазола, полученного с использованием способа по п.1, в среду, содержащую штаммы бактерий или грибов.

13. Способ использования по п.12, в котором среда содержит штаммы бактерий, относящихся к *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, в том числе грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов.

14. Способ использования по п.12, в котором среда содержит грибки, относящиеся к *Candida albicans*.

**Способ получения и способ использования
1,3-ди(п-нитрофенил)-7Н-пиридо[2,3-с]карбазола**



Фиг. 1

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202292922

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
C07D 471/04, A61K 31/437, A61P 31/04, 31/10

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, ESPACENET, REAXYS, GOOGLE, EMBASE

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	SU 658131 A1(ЧИТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО) 1979-04-25	1-11
A	пример 4	12-14
Y	SU 492517 A1 (ЛЕТУНОВ В.И. и др.) 1976-03-10	1-11
A	пример 1	12-14
Y	Козлов Н.С. и др. Конденсация Арилиден-3-аминокарбазолов с Метилкетонами. ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК БССР, 1978, Том XXII, №6, с.519-522	1-11
A		12-14
A	EP 0008556 A1 (AGENCE NATIONALE DE VALORIZATION DE LA RECHERCHE) 1980-03-05 формула, реферат	12-14

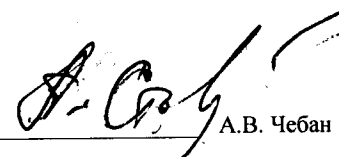
последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:
«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **27/01/2023**

Уполномоченное лицо:
Заместитель начальника Управления экспертизы
Начальник отдела химии и медицины


А.В. Чебан