



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 81194

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 213/00

A61K 31/535

C07C 215/00

A61K 31/135

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 1-[4-(1-АДАМАНТИЛ)-ФЕНОКСИ]-3-ПІРОЛІДИНО-2-ПРОПАНОЛ ГІДРОХЛОРИД

1

2

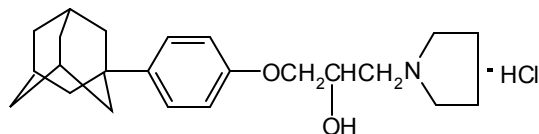
(21) а200607440

(22) 04.07.2006

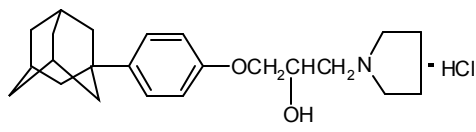
(24) 10.12.2007

(72) КОРОТКИЙ ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, UA,
МАКСИМОВ ЮРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ, UA,
ВРИНЧАНУ НІНА ОЛЕКСІЇВНА, UA, ДЕНИСЮК
НАТАЛЯ МИКОЛАЇВНА, UA, ЛОЗИНСЬКИЙ
МИРОН ОНУФРІЙОВИЧ, UA(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ,
UA, ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ, UA(56) UA, 3177, C1, 26.12.1994
UA, 42596, A, 15.10.2001
UA, 58841, A, 15.08.2003
SU, 707150, A, 30.06.1978SU, 803348, A, 30.09.1981
SU, 805607, A, 30.09.1981
SU, 1829354, A1, 27.03.1995
RU, 2247714, C2, 10.07.2003
RU, 2250897, C1, 27.04.2005
GB, 1157143, A, 02.07.1969

(57) 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-піролідино-2-пропанол гідрохлорид формули:



Винахід відноситься до органічної хімії, конкретно до нової речовини 1-[4-(1-адамантил)фенокси]-3-піролідино-2-пропанол гідрохлорид, формули:



який значно інгібує ріст різних штамів грибів і може бути перспективним в плані створення лікарського препарату для терапії інфекційних захворювань.

Сполука що заявляється нова і в літературі не описана.

Зараз в клініці для боротьби з грибковою патологією використовують значну кількість препаратів різних хімічних класів. Однак, не дивлячись на своєчасне їх застосування кількість інфекційних захворювань не зменшується, результати лікування не завжди задовольняють потреби клініцистів. В першу чергу це обумовлено виникненням у мікроорганізмів резистентності до антифунгальних засобів [1, 2], в тому числі і до такого сучасного препарату, як флуконазол [3, 4].

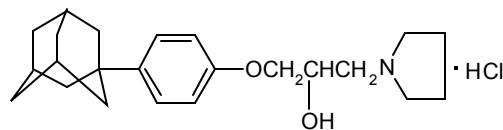
Крім того, ці препарати мають побічні ефекти, гепатотоксичну дію [5].

В якості препарату порівняння обрано препарат флуконазол - 2-(2,4-дифторфеніл)-1,3-біс(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-пропанол, який широко застосовується в клініці для лікування інфекцій грибкової етіології [6, 7].

Вищевказане свідчить про необхідність пошуку нових антигрибкових засобів з високою активністю та широким спектром специфічної дії.

Задачею винаходу є створення ефективного засобу з вираженими антифунгальними властивостями.

Рішення поставленої задачі досягається синтезом 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-піролідино-2-пропанол гідрохлориду, формули:



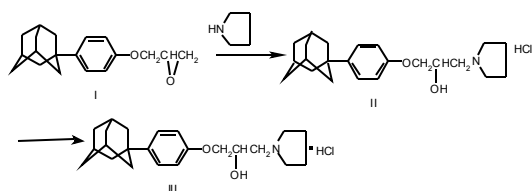
(III)

Зазначену речовину одержують наступним шляхом:

(13) C2

(11) 81194

(19) UA



1-[4-(1-Адамантил)-фенокси]-2,3-епоксипропан (I), який одержано нами за відомими методиками [8], реагує в спиртовому середовищі з піроліденом з утворенням 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-піролідіно-2-пропанол (II), який далі обробляють насиченим спиртовим (ізопропанол) розчином хлористого водню, даючи цільову речовину (III).

Винахід ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. Синтез 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-піролідіно-2-пропанол гідрохлориду (III).

Суміш 2,84 г (0,01 моль) епоксиду (I), 1,42 г (0,02 моль) піролідину в 5 мл ізопропілового спирту гріють на водяній бані 10 годин. Реакційну суміш упарюють у вакуумі, залишок розчиняють в 5 мл ізопропанолу, обробляють насиченим спиртовим (ізопропанол) розчином хлористого водню і залишають на 10 годин при температурі +5° - +8°C. Осад фільтрують, промивають діетиловим етером.

Вихід 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-піролідіно-2-пропанол гідрохлориду (III) 2,92 г (74,5%). Т.топл. 258 - 260°C.

Обчислено%: С - 70,47; Н - 8,74; N - 5,06; Cl - 12,83. C₂₃H₃₄ClNO₂.

Знайдено%: С - 70,50; Н - 8,72; N - 5,02; Cl - 12,91.

ПМР спектр (DMCO-d₆, м.ч.): 1,73-2,03 (19H, м, 15H ад, 4H 2×CH₂ пірол.);

2,75 (6H, м, N(CH₂)₃); 3,82 (2H, м, OCH₂); 4,36 (1H, м, CH); 5,88 (1H, с, OH);

6,83 (2H, д, Ar); 7, 21 (2H, д, Ar); 10,95 (1H, с, N⁺H).

Приклад 2. Антифунгальну активність сполуки 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-піролідіно-2-пропанол гідрохлориду вивчали на різних еталонних штамх грибів: *C.albicans* NCTC 885/653, *C.tropicalis* 1393 - CCM 8223, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Var gypsum K*, *Microsporum canis*, *Fusarium oxysporum* 50575, *Aspergillus niger* 474, *Mucor circinelloides* 00195 g Z.

Посівна доза дерматофітів (*Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*) складала 1,6 млн грибних елементів на 1мл середовища, а для інших грибів - 1000 грибних елементів на 1 мл середовища. В якості поживного середовища використовували середовище Сабуро.

Антигрибкову дію сполуки та препарату порівняння визначали за показником мінімальна інгібуюча концентрація (МІК). Наважку досліджуємої речовини розчиняли у фізіологічному розчині NaCl із розрахунку 1мг/мл (маточний розчин), а потім титрували (розведення складали 40; 20; 10; 5,0; 2,5; 1,25; 0,62; 0,30; 0,15мкг/мл в перерахунку на активну речовину).

Для кожного досліді ставили контроль - пробірки з поживним середовищем без препаратів,

а також з фізрозчином. На кожний дослід було не менше 3 повторів.

Антифунгальну активність вивчаємої сполуки та препарату порівняння дифлазон (виробництва компанії "KRKA") - торгівельна назва флуконазолу, відмічали через 24-48год інкубації в термостаті при температурі 25 - 30°C. За МІК вважали максимальне розведення сполуки або препарату, при якому не спостерігається ріст мікроорганізму при наявності такого у контролі (помутніння середовища).

Проведені експерименти (таблиця) показали, що досліджувана сполука інгібує ріст та розмноження всіх використаних штамів грибів (МІК від 0,15мкг/мл до 5мкг/мл), особливо по відношенню до *C.parapsilosis*.

За антифунгальною активністю досліджувана сполука дорівнює флуконазолу (препарат дифлазон) відносно *C.tropicalis*, *C.glabrata*, дещо поступається йому відносно *Trichophyton mentagrophytes* та має переваги по відношенню до інших штамів грибів.

На плісневі гриби флуконазол практично не діє (МІК≥40мкг/мл), в той час як досліджувана сполука має значну активність (МІК становить 2,5 - 5,0мкг/мл).

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити, що сполука 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-піролідіно-2-пропанол гідрохлорид (III) виявляє значні антифунгальні властивості по відношенню до дріжджеподібних, плісневих грибів та дерматофітів. За рівнем антифунгальної дії вона значно переважає препарат порівняння флуконазол відносно *Microsporum canis* та всіх трьох штамів плісневих грибів.

Спектр протигрибкової активності 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-піролідіно-2-пропанол гідрохлориду порівняно зі стандартом флуконазолу

Штам гриба	МІК
	III
Дріжджеподібні	
<i>Candida albicans</i> ВКПГу 401/NCTC885-653	2,5
<i>Candida tropicalis</i> 1393 CCM 8223	1,25
<i>Candida parapsilosis</i>	0,15
<i>Candida glabrata</i>	1,25
Дерматофіти	
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>gypseum</i> K	2,5
<i>Microsporum canis</i>	2,5
Плісневі	
<i>Fusarium oxysporum</i> 50575	5,0
<i>Aspergillus niger</i> 474	2,5
<i>Mucor circinelloides</i> 00195Z	5,0

Література:

1. Groll A.H., Walsh T.J. Antifungal chemotherapy: advances and perspectives // Swiss.Med.Wkly. - 2002. - V. 132. - P. 303 - 311.

2. Сергеев Ю.В., Шпигель Б.И., Сергеев А.Ю. Фармакотерапия микозов. -М.: "Медицина для всех", 2003. - 199 с.

3. Каплин Н.Н., Романюк О.К., Гапонова О.Г., Тегешко В.В. Распространение грибов рода *Candida* в условиях детского стационара // Проблемы медицинской микологии. - 2006. - Т. 3, №3. - С. 28-30.

4. Птицин С.А., Клясова Г.А., Масчан А.А. Определение *m vitro* чувствительности к флуконазолу и вориконазолу госпитальных штаммов *Candida spp.* // Успехи медицинской микологии. - 2006. - Т. VII. - С. 170-171.

5. Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. - С. 126.

6. Митрофанов В.С. Системные антифунгальные препараты // Проблемы мед. микологии. - 1999. - Т. 1, № 3. - С. 3-8.

7. Компендиум. Лекарственные препараты (под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова). - К.: Морион, 2004. - С. 1038 - 1041.

8. Э. Демлов, З. Демлов. Межфазный катализ (под ред. Л.А. Яновской). -Москва "Мир". - 1987. - С. 148-160.