



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87459

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/435

A61P 31/00

C07D 215/10 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ СТИРИЛОВИХ ПОХІДНИХ ЧЕТВЕРТИННИХ СОЛЕЙ ЦИКЛОПЕНТА[с]ХІНОЛІНІЇУ З ВИСОКИМ РІВНЕМ ПРОТИСТАФІЛОКОКОВОЇ І АНТИКАНДИДОЗНОЇ АКТИВНОСТІ**

1

2

(21) а200512420

(22) 23.12.2005

(24) 27.07.2009

(46) 27.07.2009, Бюл. № 14, 2009 р.

(72) КУЦИК РОМАН ВОЛОДИМИРОВИЧ, НОВІЦЬКИЙ ЗЕНОН ЛЕОНІДОВИЧ, МЕЛЬНИК МАРІЯ ВАСИЛІВНА, КУРОВЕЦЬ ЛЕСЯ МИХАЙЛІВНА, БОНДАРЧУК ОЛЕСЯ ВАСИЛІВНА

(73) КУЦИК РОМАН ВОЛОДИМИРОВИЧ, НОВІЦЬКИЙ ЗЕНОН ЛЕОНІДОВИЧ, МЕЛЬНИК МАРІЯ ВАСИЛІВНА, КУРОВЕЦЬ ЛЕСЯ МИХАЙЛІВНА, БОНДАРЧУК ОЛЕСЯ ВАСИЛІВНА

(56) WO 02/066437; 29.08.2002

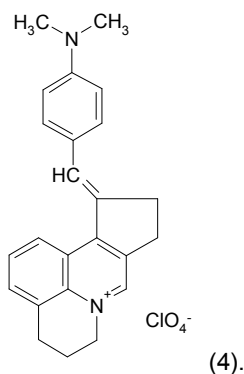
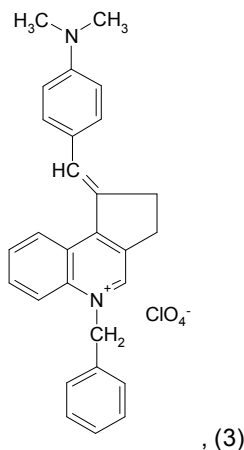
Ж. общей химии, 1978, т. 48, №8, с. 1872-1874

GB 995370; 16.06.1965

JP 61-027986; 07.02.1986

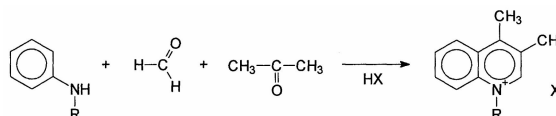
Ж. общей химии, 1959, т. 29, №9. С. 3076-3078

(57) Спосіб одержання стирилових похідних цикlopента[с]хінолінію з високим рівнем протистафілокової і антикандидозної активності, який **відрізняється** тим, що шляхом проведення реакції циклізації N-бензиланіліну або тетрагідрохіноліну з цикlopентаном в присутності формальдегіду синтезують базові похідні цикlopента[с]хінолінію, з яких в результаті наступної взаємодії з п-диметиламінобензальдегідом в оцтовому ангідриді одержують N-бензил-6-(п-диметиламінобензиліден)циклопента[с]хінолінію перхлорат (3) і 1,1,1-триметилен-6-(п-диметиламінобензиліден)циклопента[с]хінолінію перхлорат (4)



Заявляється винахід, який відноситься до медицини та фармацевтичної хімії і може бути використаний для отримання нових препаратів з протимікробною активністю.

Існує спосіб, який ґрунтується на одержанні похідних хінолінію за допомогою реакції циклізації вторинних ароматичних амінів з формальдегідом і ацетоном (Журн. общ. химии. - 1959. - Т.29, №9. - С.3076-3078).



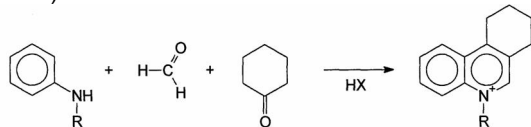
Вказаний спосіб не дозволяє одержати похідні хінолінію, які містять цикlopentanове кільце у [с]-положенні.

(13) C2

(11) 87459

(19) UA

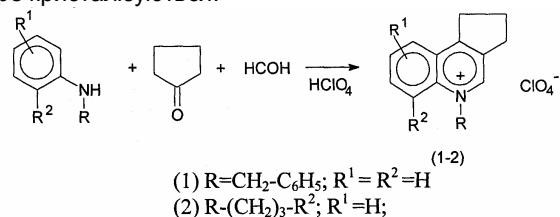
Найближчими за суттю до винаходу, що заявляється, є способи одержання похідних хінолінію за допомогою реакції циклізації вторинних ароматичних амінів з циклогексаном і формальдегідом (Журн. общ. химии. - 1978. - Т.48, №8. - С.1872-1874).



Одержані наведеними способами похідні хінолінію характеризуються недостатнім рівнем протимікробної активності, що не дозволяє використовувати їх на практиці в якості дезінфікуючих або антисептичних засобів.

В основу винаходу, що заявляється, покладено завдання створити спосіб синтезу нових похідних циклопента[с]хінолінію з вищим рівнем протимікробної активності, зокрема N-бензил-6-(п-диметиламінобензиліден)циклопента[с]хінолінію перхлорату і 1,11-триметил-6-(п-диметиламінобензиліден)циклопента[с]хінолінію перхлорату, в якому за рахунок введення нових дій досягається синтез нових сполук та значно збільшується їх вихід.

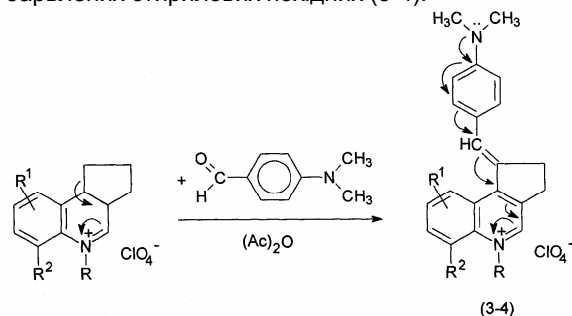
Суть винаходу полягає в способі синтезу нових стирилових похідних четвертинних солей циклопента[с]хінолінію з високим рівнем протистафілокової і антикандидозної активності. Він ґрунтується на синтезі базових препаратів (1-2) за допомогою реакції циклізації N-бензиламінію і тетрагідрохіноліну з цикlopentanом, який береться в надлишку, при нагріванні із використанням в якості розчинників бутанолу і нітробензолу (котрий відіграє також роль м'якого окислювача). Альдегідну компоненту - формальдегід отримують деполімеризацією параформу в бутанолі в присутності перхлоратної кислоти, одержаний розчин формальдегіду добавляють по краплях в реакційну суміш. Присутня у реакційній суміші перхлоратна кислота відіграє роль каталізатора циклізації, оксидує продукти циклізації та утворює солі, що добре кристалізуються.



Реакційну суміш після нагрівання піддають перегонці з водяною парою для відгонки розчинників. З водного розчину випадають кристали солей базових сполук (1-2), які фільтрують і перекристалізують з відповідного розчинника (їх структуру доведено ІЧ- та ПМР-спектральними методами, елементним аналізом на азот, а також шляхом проведення хімічних реакцій по активних групах молекули). Запропонований спосіб синтезу дозволяє значно збільшити вихід продуктів реакції.

Метиленова група в цикlopentanовому кільці, яка знаходиться в спряженні з ароматичною системою хінолінієвого кільця, легко вступає у реакції конденсації з п-диметиламінобензальдегідом в

оцтовому ангідриді і приводить до утворення забарвлених стирилових похідних (3-4):



Суттєвими відмінними ознаками винаходу є те, що в способі синтезу нових похідних циклопента[с]хінолінію з високим рівнем протистафілокової і протигрибкової активності у реакції циклізації замість циклогексанону використовується цикlopетанон. Це дозволяє отримати похідні хінолінію, які містять цикlopentanове кільце, активна метиленова група якого легко вступає у реакції з п-диметиламінобензальдегідом в оцтовому ангідриді, що приводять до утворення стирилових барвників з високою протимікробною активністю.

Спосіб здійснюється наступним чином.

1-й етап: синтез базових четвертинних солей циклопента[с]хінолінію.

Синтез N-бензилциклопента[с]хінолінію перхлорату (1). До суміші 0,1 моль N-бензиламінію, 0,5 моль цикlopentanону, 0,15 моль 57% перхлоратної кислоти та 0,2 моль нітробензолу додають краплями розчин 0,1 моль формальдегіду, отриманий деполімеризацією параформу в бутанолі в присутності каталітичних кількостей кислоти. Реакційну суміш нагрівають при постійному перемішуванні 6 год. Бутанол, нітробензол та надлишок цикlopentanону відганяють з водяною парою. Осад, що випав із фільтрату після перегонки, обробляють пропанолом-2. Основні кількості продуктів отримують екстракцією киплячою водою осмоленого залишку з наступним випаровуванням водних розчинів до початку кристалізації. Перекристалізацію проводять із водно-етанольної суміші.

Вихід 51%, т. пл. 204-205°C. Знайдено % N 3,85, обчислено % N 3,89. ІЧ-спектр: 748с. (ароматичне кільце, 4 суміжних H), 768с. (5 суміжних H), 904с. (ізолюваний H), 2850с, 1452с, 704с. ( $-CH_2-$ ), ПООд.с  $ClO_4$ .

Спектр  $^1H$ : 9,69 (1H в піридиновому ядрі); 7,39 (5H м., Ph); 6,31 ( $-CH_2-$  бензильного замісника); 7,96-8,48 (м. ароматичне кільце в хіноліновому ядрі); 2,47 (2H; 4- $CH_2$ ); 3,42 (2H; 5- $CH_2$ ); 3,65 (2H; 6- $CH_2$ ).

Синтез 1,11-триметилциклопента[с]хінолінію перхлорату (2). Одержують аналогічно (1) із тетрагідрохіноліну. Вихід 30%, т. пл. 159-161°C. Знайдено % N 4,45, обчислено % N 4,52. ІЧ-спектр: 800с. (ароматичне кільце, 3 суміжних H), 920с. (1 ізолюваний H), 2800с., 1468д.с., 764с. ( $-CH_2-$ ), 1050с.  $ClO_4$ .

Спектр  $^1H$ : 9,30 (1H, 2-H); 7,89-8,10 (4H м., 8,9,10-H, Ph); 3,15 (2H; 4- $CH_2$ ); 3,33 (2H; 5- $CH_2$ );

3,59 (2H; 6-CH<sub>2</sub>); 2,43, 2,41, 2,39 (6H; 1,11-CH<sub>2</sub>).

2-й етап: синтез стирилових похідних циклопента[с]хінолінію високим рівнем протистафілококової і протигрибкової активності.

Синтез N-бензил-6-(п-диметиламінобензиліден)циклопента[с]хіноліній перхлорату (3). Одержують нагріванням 0,01 моль (1) з 0,015 моль п-диметиламінобензальдегіду в мінімальній кількості оцтового альдегіду протягом 30 хв. Отриманий забарвлений продукт обробляють діетиловим ефіром. Осад, який випав, кристалізують із водно-спиртової суміші.

Вихід 86%, т. пл. 245-246°C. Знайдено % N 5,50, обчислено % N 5,75.  $\lambda_{\max}$ =560 нм (lgε=3,22).

Синтез 1,11-триметилен-6-(п-диметиламінобензиліден)циклопента[с]хіноліній

перхлорату (4). Отримують аналогічно (3) із соли (2). Вихід 88%, т. пл. 128-130°C/ Знайдено % N 6,29, обчислено % N 6,35.  $\lambda_{\max}$ =554 нм (lgε=3,27).

Дослідження протимікробної активності синтезованих четвертинних солей циклопента[с]хінолінію (1-4) виконано на 55 колекційних і клінічних штаммах мікроорганізмів з різним ступенем антибіотикорезистентності медодом двократних серійних розведень в агарі. Синтезовані сполуки (3-4) характеризуються значно вищим рівнем протистафілококової і антикандидозної активності, порівняно із застосовуваними в клінічній практиці препаратами етакридину лактатом (ріванолом) і етонієм (табл.).

Таблиця

Мінімальні бактерицидні концентрації сполук (1-4)

Мікроорганізми	МБЦК (мкг/мл)					
	Етакридину лактат	Етоній	1	2	3	4
<i>S. aureus</i> 209-P (ATCC 6538-P)	100	<1,0	12,5	12,5	0,8	0,8
<i>S. aureus</i> MS	200	15,6	50	50	1,56	1,56
<i>S. aureus</i> MR	200	62,5	50	50	3,13	6,25
<i>S. epidermidis</i> MS	100	62,5	100	200	6,25	3,13
<i>S. epidermidis</i> MR	200	62,5	25	50	6,25	6,25
<i>S. haemolyticus</i> MS	100	15,6	50	100	6,25	6,25
<i>S. haemolyticus</i> MR	200	62,5	50	100	12,5	12,5
<i>S. hominis</i> MS	200	7,8	50	50	1,56	3,13
<i>S. intermedius</i> MR	>200	15,6	100	200	3,13	12,25
<i>Candida albicans</i>	>200	31,3	50	100	1,53	1,56

Примітка: MS - метіциліночутливі штами, MR - метіцилінорезистентні штами.

Застосування способу дає можливість досягнути технічного результату винаходу: одержати нові похідні циклопента[с]хінолінію - N-бензил-6-(п-диметиламінобензиліден)циклопента[с]хінолінію перхлорат (3) і 1,11-триметилен-6-(п-диметиламінобензиліден)циклопента[с]хінолінію перхлорат (4), які володіють високим рівнем про-

тимікробної активності відносно поліантибіотикорезистентних стафілококів і азолорезистентних дріжджеподібних грибів роду *Candida*.

Спосіб може бути використаний як один із методів для одержання нових дезінфікуючих і антисептичних препаратів для клінічної медицини, а також для оптимізації структури похідних хінолінію з метою одержання інших сполук з посиленою протимікробною активністю.