



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 89147

(13) C2

(51) МПК (2009)

C07C 213/00

C07C 215/00

A61K 31/14

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

(54) 1-(4-ФЕНІЛ)ФЕНОКСИ-3-(N-БЕНЗИЛ ПІРОЛІДИНІЙ)-2-ПРОПАНОЛХЛОРИД

1

2

(21) а200904568

(22) 08.05.2009

(24) 25.12.2009

(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

(72) КОРОТКИЙ ЮРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, ВРИНЧАНУ
НІНА ОЛЕКСІЇВНА, ФУРМАН ОКСАНА СЕРГІЇВНА,
ЛОЗИНСЬКИЙ МИРОН ОНУФРІЙОВИЧ, СМЕР-
ТЕНКО ОЛЕНА АРОНІВНА(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ,
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ
АМН УКРАЇНИ

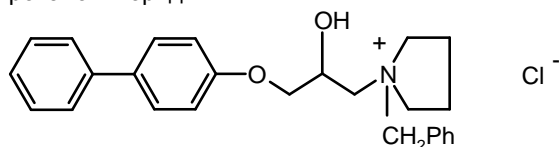
(56) SU, 1230467, А3, 07.05.1986

UA, 2001128374/M, C2, 15.02.2002

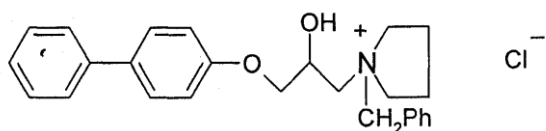
RU, 2369613, C2, 10.02.2006

GB, 1311580, A, 28.03.1973

US, 4642307, A, 10.02.1987

(57) 1-(4-Феніл)фенокси-3-(N-бензилпіролідиній)-2-
пропанолхлорид

Винахід відноситься до органічної хімії, конк-
ретно до нової речовини 1-(4-феніл)фенокси-3-(N-
бензил піролідиній)-2-пропанол хлорид, формули:



який виявляє антимікробні властивості..

Запропонована нова речовина, її властивості,
структура та спосіб одержання в літературі не
описані.

Зараз в клінічній практиці для лікування та
профілактики захворювань, обумовлених мікроор-
ганізмами, використовується близько 30 груп ан-
тибіотиків [1]. Але не дивлячись на своєчасні їх
застосування кількість хвороб інфекційного генезу
не зменшується [2]. Основною причиною недоста-
тньої ефективності сучасних антимікробних пре-
паратів є виникнення резистентності [3]. Одним із
шляхів боротьби зі стійкістю збудників є розробка

нових засобів з виразною інгібуючою дією.

Найближчими аналогами за фармакологічною
дією є антибіотик цефалексин - 7 - α -амінофеніл-
ацетамідо)-3-метил-3-цефем-4-карбонової кислоти
моногідрат [4], флуконазол - 2-(2,4-діфторфеніл)-
1,3-біс (1н, -1,2,4-триазол-1-іл)-2-пропанол [4, 5],
амікацин - (S)-0-3-Аміно-3-дезоксид-альфа-В-
глюкопіранозил-(1-6)-0-[6-аміно-6-дезоксид-альфа-
D-глюкопіранозил - (1-4)-N1-(4-аміно-2-гідрокси-
1-оксобутил)-2-дезоксид-D-стрептамин, які широко
застосовуються в клініці для лікування інфекцій
грибкової та бактеріальної етіології.

Задача винаходу - пошук нових речовин, які
виявляють антимікробну активність для створення
ефективного препарату для профілактики та ліку-
вання інфекційних хвороб.

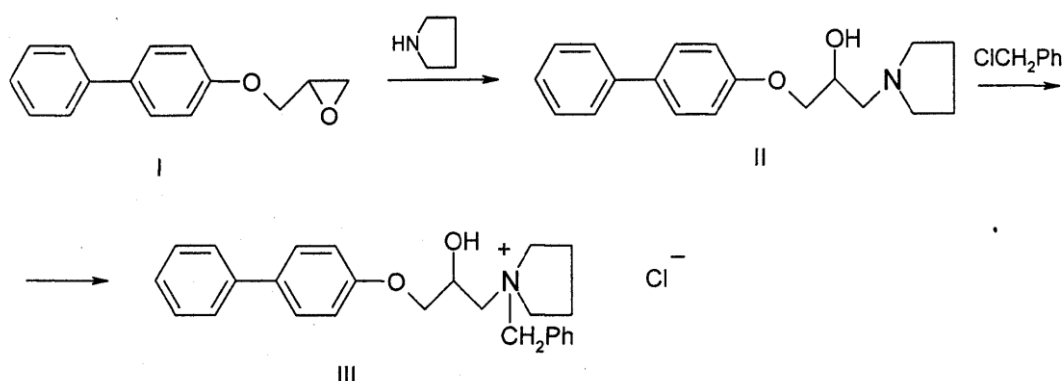
Рішення поставленої задачі досягається син-
тезом 1-(4-феніл)фенокси-3-(N-бензил піролідин-
ій)-2-пропанол хлориду.

Зазначену речовину одержують наступним
шляхом:

(13) C2

(11) 89147

(19) UA



1-(4-Феніл)фенокси-2,3-епоксипропан (I), який одержано за методикою [6], реагує в ізопропанолі з піролідіном з утворенням 1-(4-феніл)фенокси-3-піролідіно-2-пропанолу (II), який далі обробляють при нагріванні хлористим бензилом, одержуючи кінцевий продукт (III).

Приклад 1. Синтез 1-(4-феніл)фенокси-3-(N-бензил піролідиній)-2-пропанол хлориду.

Суміш 2,26г (0,01 моль) епоксиду (I) 1,06г (0,015 моль) піролідину в 5мл ізопропілового спирту гріють на водяній бані 6-8 год. Реакційну суміш випаровують в вакуумі, залишок розчиняють в 5мл нітрометану, додають 1,3г (0,0102 моль) хлористого бензилу, гріють на водяній бані 10 годин, охолоджують, нітрометан випаровують, залишок розчиняють в 10мл ацетону, додають 5мл діетилового етеру, охолоджують при температурі +5+8°C (10 год). Осад фільтрують, промивають діетиловим етером. Вихід 2,37г (56%). Т.топл. 168-170°C ПМР спектр (DMSO-d₆, м.ч. TMS): 2,13 (4H, м, (CH₂)₂); 3,46 м, 3,72 м (2H, CH₂N); 3,64 м (4H, (CH₂)₂N); 4,0-4,09 дд (2H, OCH₂); 4,47 м (1H, CH); 4,71-4,85 кв (CH₂Ph); 6,37 д (1H, OH); 7,07 д, 7,31-7,69 м (14 H, Аром.).

Враховано: % C-73,65; H-7,13; N-3,30; Cl-8,36.

Знайдено: % C-73,59; H-7,08; N-3,29; Cl-8,40.

Приклад 2. Протимікробна активність 1-(4-

феніл)фенокси-3-(N-бензил піролідиній)-2-пропанол хлориду.

Дослідження протибактеріальної та протигрибкової дії вказаної сполуки проводили in vitro методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі по відношенню до умовно-патогенних мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* NCTC 885/653. Сполуки розчиняли у фізіологічному розчині NaCl і досліджували в концентрації 10-0,017мкг/мл. Мікроорганізми вносили в робочі розчини в кількості 10⁵ колонієутворюючих одиниць на 1мл (бактерії) та 10⁶ грибних елементів на 1мл поживного середовища.

Культивували в термостаті при 37°C протягом 18-20 год (бактерії) та при 35°C протягом 24 год (гриби).

Антимікробну дію сполуки та препаратів порівняння вивчали за показником мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) - найменша концентрація, при якій пригнічується ріст мікроорганізмів (відсутність мутності розчину). Отримані дані наведені в табл.

Таблиця

Антимікробна дія 1-(4-феніл)фенокси-3-(N-бензил піролідиній)-2-пропанол хлориду (I)

Сполука, препарат	МПК, мкг/мл			
	<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>C.albicans</i>
I	2,5	>50	8,0	1,0
Цефалексин	3,9	7,8	>64	не діє
Амікацин	≤4,0	≤ 4,0	≤8,0	не діє
Флуконазол	не діє	не діє	не діє	1,0

Отримані результати свідчать, що сполука 1-(4-феніл)фенокси-3-(N-бензил піролідиній)-2-пропанол хлорид за рівнем антибактеріальної дії відносно грампозитивних (*S.aureus*) переважає препарат порівняння цефалексин - МПК 2,5мкг/мл та 3,9мкг/мл, відповідно (табл.). Відносно грамнегативних бактерій (*E.coli*, *P.aeruginosa*) сполука, що досліджується поступається цефалексину при дії на кишкову паличку (МПК > 50мкг/мл та 7,8мкг/мл, відповідно), але має переваги щодо

впливу на синьогнійну паличку - МПК 10мкг/мл та > 64мкг/мл, відповідно. При цьому, цефалексин, у протилежність 1-(4-феніл)фенокси-3-(N-бензил піролідиній)-2-пропанол хлориду, не пригнічує ріст грибів (*C.albicans*).

Антифунгальна активність речовини, що заявляється, не поступається препарату стандарту (флуконазол) - МПК - 1,0мкг/мл, однак останній не виявляє антибактеріальних властивостей.

Таким чином, 1-(4-феніл)фенокси-3-(N-бензил

піролідиній)-2-пропанол хлорид виявляє широкий спектр антимікробної дії - пригнічує ріст та розмноження бактерій та грибів і за широтою спектру та рівнем активності має переваги перед препаратами порівняння.

Література

1. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. - М.: 2002. - 375 с.

2. Стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічна ситуація // Щорічна доповідь. - 2005 р. Під ред. Ю.В. Поляченко. - Київ: - Ін-т громад. здоров'я, 2006. - 225 с.

3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. - М.: ООО Бинном - прес, 2004. - 440 с.

4. Компендиум. Лекарственные препараты (под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова). - К.: Морион, 2005. - С. 313-315, 334. - 2004. - С. 1038-1041.

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

6. R. Henning, R.Lattrell, H.S. Gerhards, M. Leven. J. Medical Chemistry 1987, v.30, p. 814-819.