



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92869 (13) C2

(51) МПК (2009)
C07C 215/00
C07C 217/00
C07D 295/084 (2006.01)
A61K 31/14МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЧЕТВЕРТИННІ СОЛІ 1-(1-АДАМАНТИЛЕТОКСИ)-3-(N-БЕНЗИЛ-ДІАЛКІЛАМІНО)-2-ПРОПАНОЛ ХЛОРИДИ

1

2

(21) а200912599

(22) 04.12.2009

(24) 10.12.2010

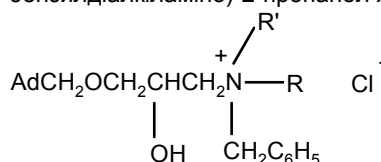
(46) 10.12.2010, Бюл. № 23, 2010 р.

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

(56) UA 42596 A, 15.10.2001

UA 84649 C2, 10.11.2008

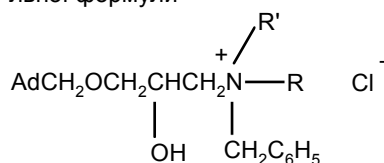
(57) Четвертинні солі 1-(1-адамантилетокси)-3-(N-бензилдіалкіламіно)-2-пропанол хлориди



де Ad означає 1-адамантил;

R та R' означають разом (CH₃)₂ (I) або (CH₂)₄ (II).

Винахід відноситься до органічної хімії, конкретно до нових солей 1-(1-адамантилетокси)-3-(N-бензил діалкіламіно)-2-пропанол хлоридам загальної формули

де R=R'(CH₃)₂ (I); (CH₂)₄ (II),

які виявляють антимікробні властивості.

Запропоновані нові речовини, їхні властивості, структури та спосіб одержання не описані.

На теперішній час у всьому світі реєструють значне зростання кількості захворювань, обумовлених патогенними мікроорганізмами. Не зважаючи на це, що для лікування та профілактики захворювань, обумовлених мікроорганізмами, використовується близько 30 груп антибіотиків [1] та інших протимікробних засобів, кількість інфекційного ґенезу не зменшується [2]. Основними причинами недостатньої ефективності антимікробних препаратів є виникання резистентності, а також ускладнення, які викликають застосування

антибіотиків [3], що робить необхідним пошук нових антимікробних сполук.

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-дезоксi-альфа-D-глюкопіранозил-(1-6)-0-[6-аміно-6-дезоксi-альфа-D-глюкопіранозил - (1-4)N1-(4-аміно-2-гідрокси-1-оксобутил)-2-дезоксi-D-стрептамин, які широко застосовуються в клініці для лікування інфекцій грибової та бактеріальної етіології.

Найближчим аналогом за структурою є 1-адамантилетилокси-3-(N-бензил)-морфоліній-2-пропанол хлорид (III), який виявляє антимікробну дію [6].

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

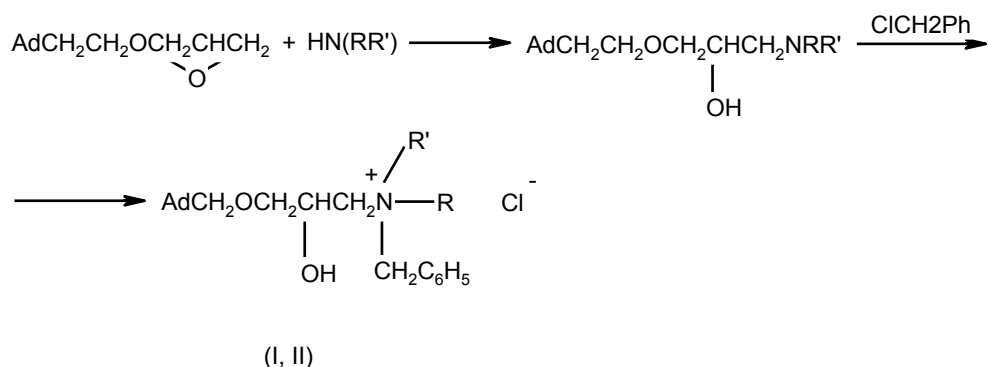
Рішення поставленої задачі досягається синтезом четвертинних солей 1-(1-адамантилетокси)-3-(N-бензилдіалкіламіно)-2-пропанолу.

Зазначені речовини одержують наступним шляхом:

(13) C2

(11) 92869

(19) UA



де R=(CH₃)₂ I

R=(CH₂)₄ II

Приклад 1. Синтез 1-(1-адамантилетокси)-3-(N-бензилдіалкіламіно)-2-пропанол хлоридів.

Суміш 2,36г (0,01моль) адамантілетілгліцидилового етеру, 50% надлишок відповідного аміну (диметиламін, піролі дин) в 10мл ізопропанолу гріють на водяній бані 10 годин. Реакційну суміш випаровують в вакуумі, залишок розчиняють в 10мл ацетону, додають 1,4г (0,011моль) хлористого бензилу, гріють на водяній бані 10 годин, охолоджують, додають 10мл діетилового етеру, охолоджують при температурі +5°C 10 годин. Осад фільтрують, промивають діетиловим етером.

1-(1-Адамантілетокси)-3-(N-бензилдиметиламіно)-2-пропанол хлорид (I). Вихід 2,85г (70%). Т.топл. 167-168°C. ПМР спектр (DMCO-d₆, м.ч., TMC). 1,32 (2H, т, CH₂Ad); 1,50 (6H, с, 3xCH₂ адам.); 1,62 (6H, кв, 3xCH₂ адам.); 1,91 (3H, с, 3xCH адам.); 3,08 (3H, с, CH₃); 3,12 (3H, с, CH₃); 3,40 (2H, м, CH₂CH₂Ad); 3,50 (2H, м, NCH₂); 3,91, 3,99 (2H, дд, OCH₂); 4,58 (1H, с, CH); 4,72 (2H, кв, CH₂Ph); 6,07 (1H, м, OH); 7,54, 7,62 (5H, м, C₆H₅). Вирахувано: % C - 70,64; H - 9,38; Cl - 8,68; N - 3,43. Знайдено: % C - 70,52; H - 9,31; Cl - 8,71; N - 3,40.

1-(1-Адамантілетокси)-3-(N-бензил піролідиний)-2-пропанол хлорид (II). Вихід 2,69г (62%). Т.топл. 130-131 °C. ПМР спектр DMCO-d₆, м.ч., TMC). 1,31 (2H, т, CH₂Ad); 1,51 (6H, с, 3xCH₂ адам.); 1,61 (6H, кв, 3xCH₂ адам.); 1,90 (3H, с,

3xCH адам.); 2,09 (4H, м, C₂H₄); 3,30-3,71 (8H, м, CH₂O, N(CH₂)₃); 3,88, 4,00 (2H, дд, OCH₂); 4,61 (1H, с, CH); 4,78 (2H, кв, CH₂Ph); 6,32 (1H, д, OH); 7,52, 7,66 (5H, м, C₆H₅). Вирахувано: % C - 71,94; H - 9,28; Cl - 8,16; N - 3,22. Знайдено: % C - 72,01; H - 9,32; Cl - 8,09; N - 3,19.

Приклад 2. Протимікробна активність четвертинних солей 1-(1-адамантилетокси)-3-(N-бензилдіалкіламіно)-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 розчиняють у фізіологічному розчині NaCl і досліджували в концентрації 10^{-0,017}мкг/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 18-20год. (бактерії) та при 35°C протягом 24год. (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. 1.

Таблиця 1

Антимікробна дія четвертинних солей
1-(1-адамантилетокси)-3-(N-бензилдіалкіламіно)-2-пропанол хлоридів

Сполука, препарат	МПК, мкг/мл			
	S.aureus	E.coli	P.aeruginosa	C.albicans
I	0,37	3,12	12,5	1,51
II	0,37	50	25	1,51
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
III	12,5	25	-	12,5

Отримані дані свідчать, що сполуки I та II виявляють антибактеріальні властивості (табл. 1). За рівнем антибактеріальної дії відносно грампозитивних бактерій (S.aureus), речовини переважають

цефалексин, амікацин та аналог за хімічною будовою (сполука III) в 10,5-33,7 рази. Відносно грамотригативних бактерій (E.coli, P.aeruginosa) речовина I має перевагу перед тест-препаратами (крім

P.aeruginosa, амікацин, МПК 12,5 та 8,0 відповідно).

Речовини, що заявляються, за рівнем МПК відносно дріжджеподібних грибів (*C.albicans*) за рівнем активності практично співпадають з флуконазолом (МПК 1,51 та 1,0) та значно переважають тест препарат (III) у 8,3 рази. Антибіотики цефалексин та Амікацин на *C.albicans* не діють.

Таким чином, четвертинні солі 1-(1-адамантилетокси)-3-(N-бензилдіалкіламіно)-2-пропанол хлориди виявляють значний спектр антимікробної дії - пригнічують ріст та розмноження бактерій та грибів і за широтою спектру мають переваги перед тест препаратами.

Джерела інформації

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

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

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

4. Компедиум. 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.- 1997. - Т.1, №3. - С.3-8.

6. Короткий Ю.В., Вринчану Н.О., Максимов Ю.М. та інші. Патент України 42596 А 15.10.2001. - Бюл.9, 2001р.