



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 101858

(13) C2

(51) МПК

C07C 215/40 (2006.01)

C07D 207/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 07000

(22) Дата подання заявки: 03.06.2011

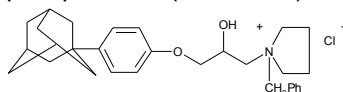
(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 13.05.2013(41) Публікація відомостей
про заявку: 10.12.2012, Бюл.№ 23(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 13.05.2013, Бюл.№ 9(72) Винахідник(и):
Короткий Юрій Васильович (UA),
Вринчану Ніна Олексіївна (UA),
Фурман Оксана Сергіївна (UA),
Смертенко Олена Аронівна (UA)(73) Власник(и):
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН
УКРАЇНИ,
вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA),
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН
УКРАЇНИ",
вул. Е. Потьє, 14, м. Київ-37, 03037, Україна
(UA)(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
UA 81194 C2; 10.12.2007
UA 89570 C2; 10.02.2010
UA 93583 C2; 25.02.2011
SU 1829354 A1; 10.07.2003
RU 2247714 C2; 27.03.1995
US 4036975 A; 19.07.1977

(54) 1-[4-(1-АДАМАНТИЛ)ФЕНОКСИ]-3-(N-БЕНЗИЛПІРОЛІДІНІЙ)-2-ПРОПАНОЛХЛОРИД

(57) Реферат:

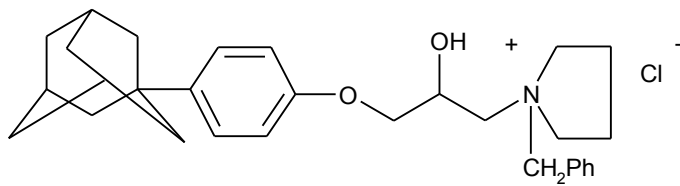
Винахід стосується органічної хімії, конкретно речовини 1-[4-(1-адамантил)фенокси]-3-(N-бензилпіролідіній)-2-пропанолхлориду.

Досліджувана сполука виявляє значну антимікробну дію (*S. aureus* 0,6 мкг/мл, *C. albicans* 0,07 мкг/мл, *C. parapsilosis* 0,035 мкг/мл), в 6,5-57 разів перевищуючи тест-препарати цефалексин, хлорфамфенікол, флуконазол, амфотерицин В (табл. 1, 2).



UA 101858 C2

Винахід належить до органічної хімії, конкретно до нових адамантанвмісних похідних алкоксіамінопропанолу, а саме до 1-[4-(1-адамантил)фенокси]-3-(N-бензилпіролідиній)-2-пропанолхлориду, формули:



5 який виявляє антимікробні властивості.

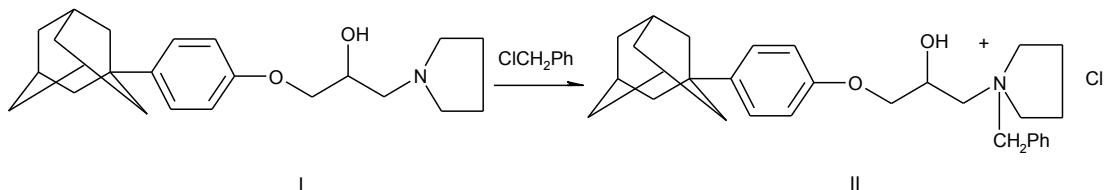
Запропонована нова речовина, її властивості, структура та спосіб одержання в літературі не описані.

Відомо, що для боротьби з бактеріальними інфекціями в медичній практиці використовують протимікробні препарати та антибіотики. Застосування антибіотиків досить часто викликає ускладнення. Крім того, у деяких патогенних мікроорганізмів виникла резистентність до антимікробних засобів (флуконазол) [1, 2], що спонукає до впровадження нових сполук зазначеної дії. Необхідно підкреслити, що ці препарати мають побічні ефекти (вплив на серцево-судинну систему, гепатотоксична дія). Вищевказане свідчить про необхідність пошуку нових антимікробних засобів з високою активністю та широким спектром специфічної дії.

15 Найближчим аналогом за фармакологічною дією є антибіотики цефалексин, амфотерицин, хлоркамфенікол, а також флуконазол [3, 4].

Задачею винаходу є пошук нових речовин, які мають високу антимікробну активність для створення ефективного нового засобу протимікробної дії.

20 Рішення поставленої задачі досягається синтезом 1-[4-(1-адамантил)фенокси]-3-(N-бензилпіролідиній)-2-пропанолхлориду. Зазначену сполуку одержують за наступною схемою:



1-[4-(1-Адамантил)фенокси]-3-піролідино-2-пропанол обробляють при нагріванні в ацетоні з хлористим бензилом, даючи кінцевий продукт (II). Сполуку (I) одержують шляхом взаємодії 1-[4-(1-адамантил)фенокси]-2,3-епоксипропану з піролідиним в ізопропанолі, хлористоводнева сіль якої синтезована нами раніше і виявляє протимікробну дію [5].

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Синтез 1-[4-(1-адамантил)фенокси]-3-(N-бензилпіролідиній)-2-пропанолхлориду.

30 Суміш 3,57 г (0,01 моль) аміноспирту (I), 1,39 г (0,011 моль) хлористого бензилу в 15 мл ацетону гріють на водяній бані 10 годин. Реакційну суміш охолоджують, додають 10 мл сухого діетилового етеру, залишають на 10 годин при температурі +5+8 °С. Осад фільтрують, промивають діетиловим етером.

Вихід 3,1 г (65 %). Т. пл. 126-128 °С.

35 ПМР спектр (DMSO-d₆, м.ч. TMC) 1,72 с, 1,82 с (12H, адамантан), 2,04 с (3H, адамантан); 2,1 м (4H, 2xCH₂ пірол.); 3,4-3,7 м (6H, N(CH₂)₃); 3,91 м, 4,00 м (2H; OCH₂); 4,64 м (1H, CH); 4,76 дд (2H, CH₂Ph); 6,25 д (1H, OH); 6,90 д (2H, Ar); 7,27 д (2H, Ar); 7,53 м, 7,66 м (5H, C₆H₅CH₂).

Вираховано, %: С - 74,58; Н - 8,34; Cl-7,33; N-2,89.

Знайдено, %: С - 74,37; Н - 8,30; Cl-7,27; N-2,88.

Приклад 2. Протимікробна активність 1-[4-(1-адамантил)фенокси]-3-(N-бензилпіролідиній)-2-пропанолхлориду.

40 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, Candida tropicalis УКМ 2473, Candida parapsilosis УКМ 73, Aspergillus niger ATCC 16404, Penicillium chrysogenum 001125Z.

Сполуки розчиняли у фізіологічному розчині NaCl і досліджували в концентрації 10⁻⁵-10⁻⁷ мг/мл. Мікроорганізми вносили в робочі розчини в кількості 10⁵ колонієутворюючих одиниць на 1 мл (бактерії) та 10⁶ грибних елементів на 1 мл поживного середовища. Культивували в термостаті при 37 °С протягом 18-20 год. (бактерії) та при 35 °С протягом 24 год. (гриби).

Антимікробну дію сполуки (II) та препаратів порівняння вивчали за показником мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) - найменша концентрація, при якій пригнічується ріст мікроорганізмів (відсутність мутності розчину). Одержані дані наведені в табл. 1 та табл. 2.

Таблиця 1

Антибактеріальна дія сполуки (II) та препаратів порівняння

Сполука, препарат	МПК, мкг/мл		
	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa
II	0,6	12,5	50,0
Цефалексин	3,9	7,8	>64
Хлоркамфенікол	4,0	4,0	<8,0

5

Таблиця 2

Антифунгальні властивості сполуки (II) та препаратів порівняння

Штами грибів	МПК, мкг/мл		
	II	Флуконазол	Амфотерицин В
Дріжджеподібні гриби			
C. albicans	0,07	1,0	0,05
C. tropicalis	0,6	2,5	1,0
C. glabrata	0,6	1,0	1,0
C. parapsilosis	0,035	2,5	2,0
Плісняві гриби			
Aspergillus niger	1,25	>50	1,0
Penicillium chrysogenum	1,25	>50	2,0

Отримані дані свідчать, що сполука, яка заявляється, має значні антибактеріальні властивості (табл. 1) - інгібує ріст грампозитивних клітин (S. aureus) - 0,6 мкг/мл, перевищуючи препарати порівняння (цефалексин, хлоркамфенікол). Досліджувана сполука виявляє антифунгальну активність (табл. 2), значно перевищуючи по активності тест-препарати флуконазол, амфотерицин (C. albicans, C. parapsilosis).

Таким чином, 1-[4-(1-адамантил)фенокси]-3-(N-бензилпіролідиній)-2-пропанолхлорид є новою сполукою, яка виявляє широкий спектр антимікробної дії.

Джерела інформації:

1. Каплин И.Н., Романюк О.К. и др. Распространение грибов рода Candida в условиях детского стационара // Проблемы медицинской микологии.-2006. - Т. 3, № 3. - С. 28-30.

2. Птицин С.А., Клясова Г.А., Масчан А.А. Определение in vitro чувствительности к флуконазолу и вориконазолу госпитальных штаммов Candida sp.p. "Успехи медицинской микологии".-2006. - Т. VII. - С. 170-171.

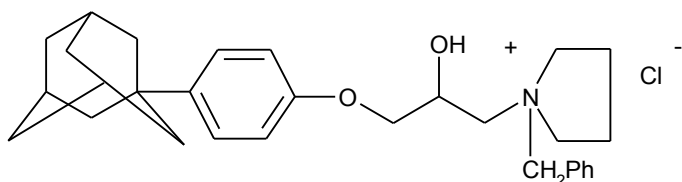
3. Компедиум. Лекарственные препараты (под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова). -К.: Морион, 2005, С. 313-315, 334.

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

5. Короткий Ю.В., Максимов Ю.М., Вринчану И.О. та інші. Патент України № 81194, бюл. № 20, 2007 р.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1-[4-(1-Адамантил)фенокси]-3-(N-бензилпіролідиній)-2-пропанолхлорид формули:



Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601