



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 103939

(13) C2

(51) МПК

C07D 295/092 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 02548

(22) Дата подання заявки: 03.03.2012

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: 10.12.2013(41) Публікація відомостей  
про заявку: 26.11.2012, Бюл.№ 22(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: 10.12.2013, Бюл.№ 23

(72) Винахідник(и):

Короткий Юрій Васильович (UA),  
Вринчану Ніна Олексіївна (UA),  
Вринчану Надія Володимирівна (UA),  
Смертенко Олена Аронівна (UA)

(73) Власник(и):

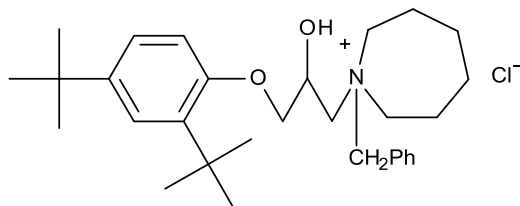
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН  
УКРАЇНИ,  
вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA),  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ  
ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН  
УКРАЇНИ",  
вул. Ежена Пот'є, 14, м. Київ-37, 03037 (UA)(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:  
UA 93583 C2; 25.02.2011  
SU 1272986 A3; 23.11.1982  
UA 27222 C2; 15.08.2000  
EP 0978512 A1; 09.02.2000  
DE 2300543; 11.07.1974  
R. Henning, R. Lattrell, H.S. Gerhards, H.  
Leven. Synthesis and Neuroleptic Activity of a  
Series of 1-[1-Benzo-1,4-dioxan-2-ylmethyl]-4-  
piperidinyl]bezimidazolone Derivates J.  
Medical Chemistry;1987, v. 30, pp. 814-819

## (54) 1-(2,4-ДИТРЕТБУТИЛФЕНОКСИ)-3-(N-БЕНЗИЛГЕКСАМЕТИЛЕНІМІНІЙ)-2-ПРОПАНОЛУ ХЛОРИД

## (57) Реферат:

Винахід належить до органічної хімії, конкретно до нової речовини - 1-(2,4-дитретбутилфенокси)-3-(N-бензилгексаметиленімін)-2-пропанолу хлориду (III), яка виявляє антимікробну дію.

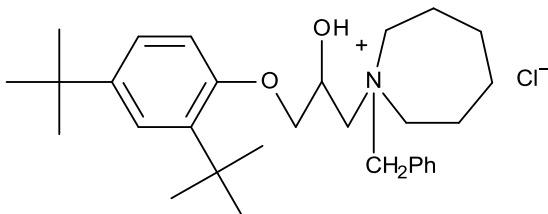
Запропонована сполука за рівнем антимікробної дії значно переважає препарати порівняння: цефуроксим відносно грампозитивних бактерій, а стосовно дріжджоподібних грибів - має переваги перед флуконазолом.



UA 103939 C2



Винахід належить до органічної хімії, конкретно до нових арилвмісних похідних алкоксіамінопропанолу, а саме до 1-(2,4-дитретбутилфенокси)-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанолу хлориду, формули:



який виявляє протимікробні властивості.

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

Зараз в клінічній практиці для лікування та профілактики захворювань, обумовлених патогенними мікроорганізмами, використовуються близько 30 груп антибіотиків. Але не зважаючи на своєчасне їх застосування, кількість інфекційних хвороб не зменшується. Основною причиною недостатньої ефективності сучасних антимікробних засобів є виникнення резистентності у мікроорганізмів [1, 2, 3]. Окрім цього, в останні роки зростає кількість захворювань, обумовлених мікст-збудниками, бактеріально-бактеріальними та бактеріально-грибковими асоціаціями.

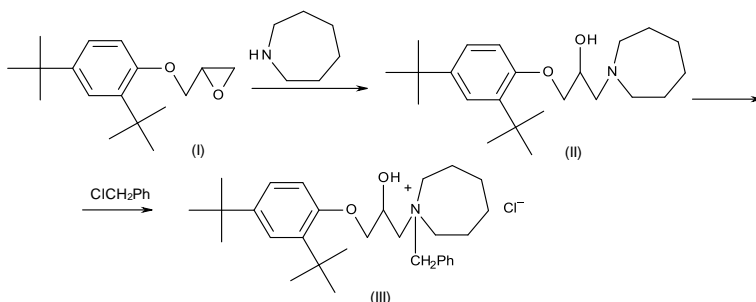
Вищесказане свідчить про необхідність пошуку нових антимікробних сполук з високою активністю та широким спектром специфічної дії.

Найближчими аналогами за фармакологічною дією є флуконазол - 2-(2,4-дифторфеніл)-1,3-біс(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-пропанол та антибіотик цефуроксим - (6R,7R)-3-[[[амінокарбоніл(окси)метил]-7[[((2Z)-2-(2-фурил)-2-(метоксиіміно)ацетил)амідо]-8-оксо-5-тіа-1-азабікло[4.2.0]окт-2-енкарбоксилат [4, 5], які використовуються в клініці для лікування інфекцій грибкової (флуконазол) та бактеріальної (цефуроксим) етіології.

Задачею винаходу є пошук нових речовин, які мають значну антимікробну активність та широкий спектр специфічної дії, для створення в подальшому нового ефективного засобу протимікробної дії.

Рішення поставленої задачі досягається синтезом 1-(2,4-дитретбутилфенокси)-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанолу хлориду.

Заявлену сполуку одержують за наступною схемою:



1-(2,4-дитретбутилфенокси)-2,3-епоксипропан (I), який одержано за відомою методикою [6], реагує в ізопропанолі при нагріванні з гексаметиленаміном з утворенням відповідного арилалкоксіамінопропанолу (II), який далі обробляють при нагріванні в ацетонітрилі хлористим бензилом, одержуючи кінцеву сполуку (III).

Винахід ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. Синтез 1-(2,4-дитретбутилфенокси)-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанолу хлориду

Суміш 2,62 г (0,01 моль) епоксиду (I) та 1,09 г (0,011 моль) гексаметиленаміну в 5 мл ізопропанолі гріють на водяній бані 6-8 год. Реакційну суміш випаровують в вакуумі, залишок розчиняють в 10 мл ацетонітрилу, додають 1,38 г (0,011 моль) хлористого бензилу, гріють на водяній бані 10 год. Реакційну суміш випаровують в вакуумі, залишок кристалізують з суміші ацетон/діетиловий етер. Вихід 2,73 г (57 %). Т.пл. 134-136 °С. ПМР-спектр (CDCl<sub>3</sub>, м.ч., TMC) 1,20 д (18H, 2 третбутил); 1,54-1,92 м (8H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> гсксаметиламін); 3,38-3,98 м (7H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; CH); 4,23 м (2H, OCH<sub>2</sub>); 4,90, 5,40 дд (2H CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 5,05 м (1H, OH); 6,80 д (1H, Ar); 7,16 д (1H, Ar); 7,27 д (1H, Ar); 7,4 м, 7,76 д (5H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>).

Вирахувано, %: C - 73,81; H - 9,49; Cl - 7,26; N - 2,86.

Знайдено, %: С - 73,80; Н - 9,42; Cl - 7,25; N - 2,79.

Приклад 2. Антимікробна активність 1-(2,4-дитретбутилфенокси)-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанолу хлориду (III)

Дослідження антибактеріальної та антифунгальної дії вказаної сполуки проводили *in vitro* методом серійних розведень у рідкому соєво-казеїновому поживному середовищі (бактерії) та середовищі Сабуро (гриби). Тест-об'єктами слугували: *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 10,0-0,00075 мкг/мл. Препарати порівняння розчиняли в 0,1 М фосфатному буфері, pH 6,0, з подальшим розведенням у воді (цефуроксим) та воді (флуконазол). Мікроорганізми вносили в робочі розчини в кількості  $10^5$  колонієутворюючих одиниць (КУО) на 1 мл (бактерії) та  $10^5$  грибних елементів на 1,0 мл поживного середовища.

Мікроорганізми культивували в термостаті при 37 °С протягом 18-20 год. (бактерії) та при 34-36 °С протягом 24 год. (гриби).

Антимікробну дію сполуки та препаратів порівняння визначали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) - найменша концентрація, при якій візуально не реєструється ріст мікроорганізмів.

Таблиця 1

Антимікробна дія 1-(2,4-дитретбутилфенокси)-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанол хлориду (III) та препаратів порівняння

Сполука, препарат	МІК, мкг/мл			
	<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>C.albicans</i>
III	0,39	0,79	не діє	0,019
цефуроксим	0,5-2,0	2-8	не діє	не діє
флуконазол	не діє	не діє	не діє	0,25-2,0

Отримані результати свідчать, що сполука III за рівнем антибактеріальної дії відносно грампозитивних (*S.aureus*) бактерій переважає дію цефуроксиму - МІК 0,39 мкг/мл; 0,5-2,0 мкг/мл, відповідно (табл. 1). Відносно грамнегативних бактерій (*E.coli*) сполука переважає цефуроксим - МІК 0,79 мкг/мл; 2,0-8,0 мкг/мл, відповідно (табл. 1).

Антифунгальна активність сполуки III (відносно *C.albicans*), що заявляється, має переваги перед препаратом порівняння флуконазолом - МІК 0,019 мкг/мл та 0,25-2,0 мкг/мл, відповідно (табл. 1), однак останній не виявляє антибактеріальну дію.

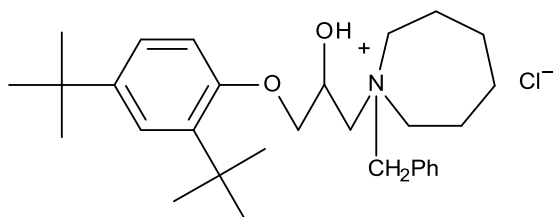
Таким чином, 1-(2,4-дитретбутилфенокси)-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанолу хлорид (III) виявляє широкий спектр антимікробної активності - пригнічує ріст та розмноження бактерій та грибів, і за широтою спектра та рівнем активності має переваги перед препаратами порівняння цефуроксимом та флуконазолом.

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 Бином - прес, 2004. - 440 с.
4. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04 / Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2004. - Т. 6, № 4. - С. 306-341.
5. Климко Н.Н. Новые препараты для лечения инвазивных микозов / Климко Н.Н., Веселое А.В. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. - Т. 5, № 4. - С. 342-353.
6. R. Henning, R. Lattrell, H.S. Gerhards, H. Leven / J. Medical Chemistry. - 1987. - V. 30. - P. 814-819.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1-(2,4-Дитретбутилфенокси)-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанолу хлорид формули:



5

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

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