



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104048** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)  
**C07D 211/14** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 31/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2012 03140</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>19.03.2012</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.12.2013</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.09.2013, Бюл.№ 18</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.12.2013, Бюл.№ 24</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Короткий Юрій Васильович (UA), Вринчану Ніна Олексіївна (UA), Міщенко Ольга Володимирівна (UA), Дудікова Дар'я Маратівна (UA), Смертенко Олена Аронівна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ",</b> вул. Е. Потьє, 14, м. Київ, 03680, Україна (UA), <b>ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ,</b> вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 92995 C2; 27.12.2010 EP 1254104 B1; 13.04.2005 Kurt A. Toenjes, Suzanne M. Munsee, Ashraf S. Ibrahim, Rachel Jeffrey, John E. Edwards Jr., Douglas I. Johnson; Small-Molecule Inhibitors of the Budded-to-Hyphal-Form Transition in the Pathogenic Yeast <i>Candida albicans</i>, Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2005, vol. 49, № 3, p. 963 – 972 M. L. Hoefle, L. T. Blouin, R. W. Fleming, S. Hastings, J. M. Hinkley et al.; Synthesis and Antiarrhythmic Activity of ?-[(Diarylmethoxy)methyl]-1-piperidineethanols, Journal of Medicinal Chemistry; 1991, vol. 34, № 1, p. 7 – 12 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</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

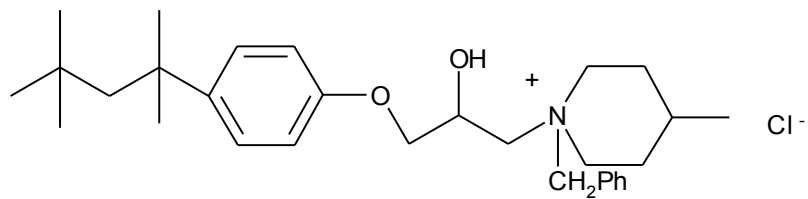
(54) **1-[4-(1,1,3,3-ТЕТРАМЕТИЛБУТИЛ)ФЕНОКСИ]-3-(N-БЕНЗИЛ-4-МЕТИЛПІПЕРИДИНІЙ)-2-ПРОПАНОЛУ ХЛОРИД**

**(57) Реферат:**

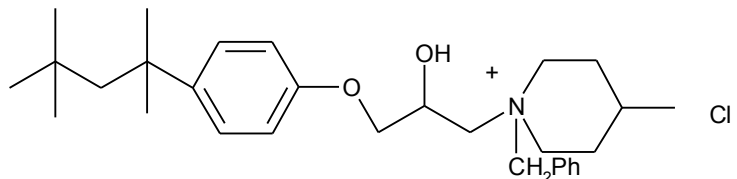
Винахід належить до органічної хімії та медицини, конкретно до нової речовини 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанолу хлорид, яка виявляє антимікробну дію.

**UA 104048 C2**

Запропонована сполука за рівнем антимікробної дії переважає стандартні препарати: ванкоміцин, тетрациклін, цефуросим.



Винахід належить до органічної хімії, конкретно до нових похідних арилоксіамінопропанолу, а саме до 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанолу хлориду формули:



який виявляє антимікробні властивості.

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

Для боротьби з бактеріальними інфекціями в медицині використовують антибіотики та антимікробні препарати. Не дивлячись на своєчасне застосування антибактеріальних та антифунгальних препаратів, кількість захворювань, обумовлених патогенними мікроорганізмами, не зменшується. Одна з головних причин їх недостатньої активності - формування резистентності у збудників. Необхідно підкреслити, що ці препарати мають побічні ефекти (гепатотоксична дія, вплив на серцево-судинну систему, алергічні реакції) [1, 2, 3].

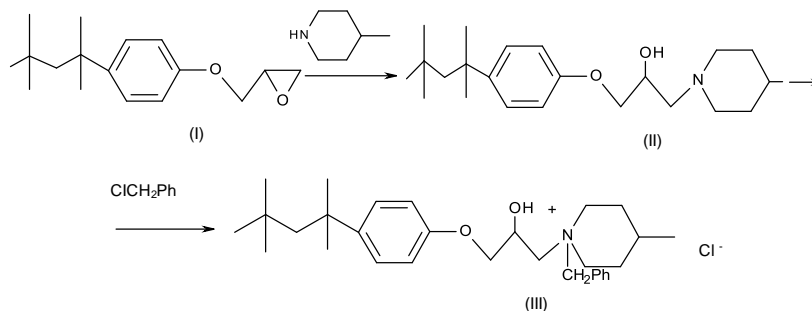
Вищесказане свідчить про необхідність пошуку нових антимікробних та антифунгальних засобів з високою активністю та широким спектром специфічної дії.

Найближчими аналогами за фармакологічною дією є антибіотик ванкоміцин [3S-[3R\*,6S\*(S\*),7S\*, 22S\*,23R\*,26R\*,36S\*,38aS\*]]-3-(2-аміно-2-оксоетил)-44-[[2-О-(3-аміно-2,3,6-тридезоксі-3-С-метил-6-Л-лікогексопіранозил)-β-D-глюкопіранозил]окси]-10,19-дихлоро-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38а-тетрадекагідро-7,22,28,30,32-пентагідрокси-6-[[4-метил-2-(метиламіно)-1-оксопентил]аміно]-2,5,24,38,39-пентаоксо-22Н-8,11:18,21-діетено-23,36-імінометано)-13,16:31,35-диметено-1Н, 16Н-[1,6,9]-оксадіазаціклогексадецино[4,5-*m*][10,2,16]-бензоксадіазаціклотетракозин-26-карбонова кислота та тетрациклін - (4S, 4aS, 5aS, 6S, 12aS)-4-диметиламіно-1,4,4a, 5,5a, 6,11,12а-октагідро-3,6,10,12,12а-пентагідрокси-6-метил-1,11-діоксонафтацен-2-карбоксаміду гідрохлорид, цефуроксим - (6R, 7R)-3-[[і(амінокарбоніл)окси]метил]-7-[[і(22)-2-(2-фурил)-2-(метоксііміно)ацетил]аміно]-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло[4.2.0]окт-2-ене-2-карбоксилат [4, 5], які широко застосовуються в клініці для лікування інфекцій бактеріальної етіології.

Задача винаходу - пошук нових сполук, які мають значну антимікробну та антифунгальну активність для створення ефективного препарату для лікування та профілактики інфекційних хвороб.

Рішення поставленої задачі досягається синтезом 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанолу хлориду.

Зазначену сполуку одержують за наступною схемою:



1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-2,3-епоксипропан (I), який синтезовано за методикою [6], реагує в ізопропанолі при нагріванні з 4-метилпіридином з утворенням відповідного арилоксиамінопропанолу (II), який далі обробляють при нагріванні в ацетонітрилі надлишком хлористого бензилу, отримуючи кінцеву сполуку (III).

Винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Синтез 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанолу хлориду

Суміш 2,62 г (0,01 моль) епоксиду (II) та 1,09 г (0,011 моль) 4-метилпіперидину в 5 мл ізопропанолу гріють на водяній бані 6-8 год. Реакційну суміш випаровують в вакуумі, залишок розчиняють у 10 мл ацетону, додають 1,38 (0,011 моль) хлористого бензилу, гріють на водяній бані 10 год. Реакційну суміш випаровують в вакуумі, залишок кристалізують з суміші ацетон/діетиловий етер. Вихід 2,85 г (58,5 %). Т.пл. 124-126 °С.

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

Знайдено %: С - 73,78; Н - 9,45; Cl-7,21; N-2,81.

ПМР спектр (ДМСО-<sub>d6</sub>, ТМС, м. ч.) 0,67 с (9H, 3 x CH<sub>3</sub>), 1,02 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1,30 с (6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1,72-2,05 м (5 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH піперидину), 3,28-3,6 м (6H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 3,94 м, 4,02 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4,66 м (1H, CH), 4,78 д, 4,88 д (2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6,32 д (1H, OH), 6,87 д, 7,29 д (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,53 м, 7,66 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

Приклад 2. Антимікробна активність 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанолу хлориду

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 у воді. Мікроорганізми вносили в робочі розчини в кількості 10<sup>5</sup> колонієутворюючих одиниць (КУО) на 1 мл (бактерії) та 10<sup>6</sup> грибних елементів на 1 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 вивчали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) - найменша концентрація, при якій візуально не реєструється ріст мікроорганізмів. Отримані дані наведені в табл.

Таблиця

Антимікробна дія 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанолу хлориду

Сполука, препарат	МІК, мкг/мл			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
III	0,39	3,12	12,5	0,39
Цефуроксим	0,5-2,0	2,0-8,0	не діє	не діє
Ванкоміцин	0,5-2,0	не діє	не діє	не діє
Тетрациклін	0,12-1,0	0,5-2,0	8,0-32,0	не діє

Отримані результати свідчать, що 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанолу хлорид за рівнем антибактеріальної дії відносно грампозитивних (*S. aureus*) бактерій переважає дію цефуроксиму, ванкоміцину, тетрацикліну - МІК 0,39 мкг/мл; 0,5-2,0 мкг/мл, 0,5-2,0 мкг/мл, 0,12-1,0 мкг/мл відповідно (табл.). Відносно грамнегативних бактерій (*E. coli*) сполука III за рівнем антибактеріальної активності наближається до цефуроксиму та тетрацикліну - МІК 3,12 мкг/мл; 2,0-8,0 мкг/мл, 0,5-2,0 мкг/мл відповідно (табл.).

Сполука III виявляє антифунгальну активність (відносно *C. albicans*) на відміну від препаратів порівняння, що виявляють мононаправлену дію. Так, МІК сполуки, що заявляється, відносно дріжджоподібних грибів складає 0,39 мкг/мл.

Таким чином, 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанолу хлорид виявляє широкий спектр антимікробної активності: пригнічує ріст та розмноження бактерій та грибів і за широтою спектра та рівнем активності має переваги перед препаратами порівняння ванкоміцином, тетрацикліном, цефуроксимом.

Джерела інформації:

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-пресс, 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., Веселов А.В.// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. - Т. 5, № 4. - С. 342-353.

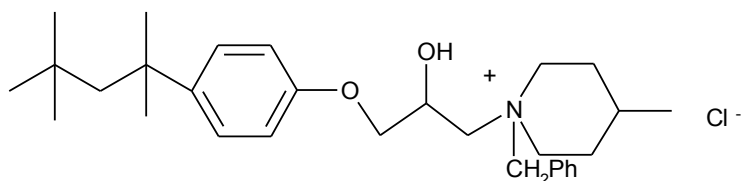
6. R. Henning, R. Lattrell, H.S. Gerhards, H. Leven / J. Medical Chemistry.-1987. - V. 30. - P. 814-819.

10

# ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1-[4-(1,1,3,3-Тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанолу хлорид формули:

15



Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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