



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 105691

(13) C2

(51) МПК

A01N 33/10 (2006.01)

C07C 217/32 (2006.01)

C07D 223/04 (2006.01)

C07D 295/088 (2006.01)

C07D 295/092 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

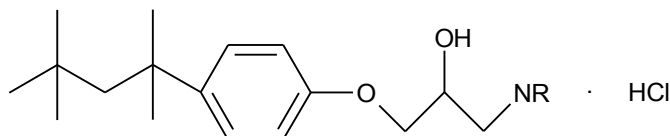
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2012 11754**
(22) Дата подання заявки: **11.10.2012**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.06.2014**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.04.2014, Бюл.№ 8**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.06.2014, Бюл.№ 11**

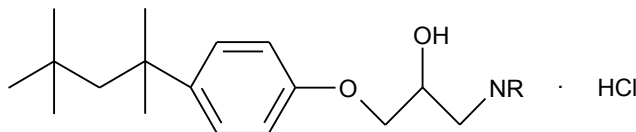
- (72) Винахідник(и):
**Короткий Юрій Васильович (UA),
Вринчану Ніна Олексіївна (UA),
Суворова Зінаїда Сергіївна (UA),
Смертенко Олена Аронівна (UA)**
- (73) Власник(и):
**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ",
вул. Е. Потьє, 14, м. Київ, 03680 (UA),
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК
УКРАЇНИ,
вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA)**
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Chem. Abstr. - 1972. - Vol. 77. - Nb. 71236
UA 84649 C2, 10.11.2008
UA 93583 C2, 25.02.2011
EP 0256367 A1, 24.02.1988
EP 1300402 A1, 09.04.2003

(54) ГІДРОХЛОРИДИ 1-[4-(1,1,3,3-ТЕТРАМЕТИЛБУТИЛ)ФЕНОКСИ]-3-ДІАЛКІЛАМІНО-2-ПРОПАНОЛУ**(57) Реферат:**

Винахід належить до органічної хімії та медицини, конкретно до гідрохлоридів 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу, які виявляють антимікробну дію. Запропоновані сполуки за рівнем антимікробної дії відносно E.coli та S.aureus перевищують препарати порівняння (ампіцилін/сульбактан, цефаклор, азитроміцин).

**UA 105691 C2**

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



5

де R - диметил (II), циклогексаметилен (III), які виявляють антимікробні властивості.

Запропоновані нові речовини, їх властивості, структура та спосіб одержання в літературі не описані.

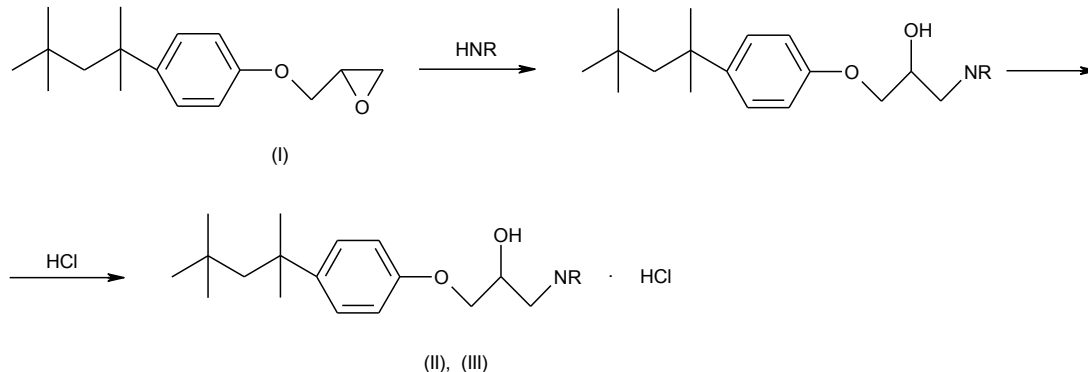
10 На теперішній час у всьому світі реєструють значне зростання кількості захворювань, обумовлених патогенними мікроорганізмами. Не зважаючи на те, що для лікування та профілактики даних захворювань використовується значна кількість антибіотиків та інших протимікробних засобів, кількість інфекційного генезу не зменшується [1, 2]. Основними причинами недостатньої ефективності антимікробних препаратів є виникнення резистентності, ускладнення, які виникають при застосуванні антибіотиків [3]. Це робить необхідним пошук нових сполук зазначеної дії.

15 Найближчими аналогами за фармакологічною дією є антибіотики цефаклор моногідрат (6R, 7R)-7-[[2R-2-аміно-2-фенілацетил]аміно]-3-хлор-8-оксо-5-тіа-1-азабіцикло-[4.2.0]окт-2-ен-2-карбонова кислота, азитроміцин та ампіцилін/сульбактан, які широко застосовуються в клініці для лікування інфекцій бактеріального генезу [4, 5].

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

Вирішення поставленої задачі досягається синтезом гідрохлоридів 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу.

25 Зазначені речовини одержують за наступною схемою [6]:



де R - диметил (II), циклогексаметилен (III).

30 Приклад 1. Синтез гідрохлоридів 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу (II, III).

35 Суміш 2,62 г (0,01 моль) епоксиду (I) та 10 % надлишку відповідного аміну (диметиламін, циклогексаметиламін) в 10 мл ізопропанолу гріють на водяній бані 10 год. Реакційну суміш випаровують в вакуумі, залишок обробляють насиченим спиртовим розчином (ізопропанол) хлористого водню, додають 5 мл діетилового етеру і залишають на 10 год. при температурі +5...+8 °С. Осад фільтрують, промивають діетиловим етером, висушують.

1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-диметиламіно-2-пропанолу гідрохлорид (II). Вихід 2,23 г (65 %). Т. пл. 135-138 °С. Виразовано, %: С - 66,33; Н - 7,20; Cl-11,51; N-4,54. Знайдено, %: С - 66,28; Н - 7,17; Cl-11,46; N-4,51.

40 ПМР спектр (DMSO-d6, м. ч., ТМС): 0,67 с (9H, 3x(CH3)), 1,30 с (6H, 2x(CH3)), 1,69 с (2H, CH2), 3,08 с (6H, N(CH3)2), 2,92 м, 3,08 м (2H, CH2N), 3,92 м (2H, OCH2), 4,28 м (1H, CH), 5,93 д (1H, OH), 6,84 д, 7,30 д (4H, C6H4).

1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-гексаметиленаміно-2-пропанолу гідрохлорид (III). Вихід 2,90 г (73 %). Т. пл. 145-147 °С.

Вираховано, %: C - 66,33; H - 7,20; Cl-11,51; N-4,54.

Знайдено, %: C - 66,28; H - 7,17; Cl-11,46; N-4,51.

ПМР спектр (ДМСО-d6, м. ч., ТМС): 0,67 с (9H, 3x(CH₃)), 1,30 с (6H, 2x(CH₃)), 1,69 с (2H, CH₂), 1,60-1,75 м (8H, (CH₂)₄), 3,06-3,16 м (6H, N(CH₂)₃), 4,03 м (2H, OCH₂), 4,28 м (1H, CH), 5,90 с (1H, OH), 6,84 д, 7,30 д (4H, C₆H₄).

Приклад 2. Антимікробна активність гідрохлоридів 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу (II, III).

Дослідження антибактеріальної та антифунгальної дії вказаних сполук 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 10,0 % ДМСО і досліджували в межах концентрацій 80,0-0,78 мкг/мл (сполука I) та 10,0-0,00075 мкг/мл (сполука II). Препарати порівняння розчиняли в 0,1 М фосфатному буфері рН 8,0 (ампіцилін/сульбактам), рН 6,0 (цефаклор) та у 95 % етанолі з подальшим розведенням у поживному середовищі (азитроміцин). Мікроорганізми культивували в термостаті при 37 °С протягом 18-20 год. (бактерії) та при 34-36 °С протягом 24 год. (гриби).

Антимікробну дію сполук визначали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) - найменша концентрація, при якій візуально не реєструється ріст мікроорганізмів. Отримані дані наведені в Табл.

Таблица

Антимікробна дія активність гідрохлоридів 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу (II, III)

Сполука, препарат	МІК, мкг/мл			
	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	C. albicans
II	12,5	3,12	>50,0	25,0
III	1,5	3,12	50,0	12,5
Ампіцилін/сульбактам [4]	не діє	2,0/1,0-8,0/4,0	не діє	не діє
Цефаклор [4]	1,0-4,0	1,0-4,0	не діє	не діє
Азитроміцин [4]	0,5-2,0	не діє	не діє	не діє

Отримані результати свідчать, що сполуки II, III за рівнем антибактеріальної дії відносно грамнегативних (E. coli) бактерій мають переваги перед препаратами порівняння (ампіцилін/сульбактам, цефаклор, азитроміцин), а сполука III - переважає активність препаратів порівняння щодо синьогнійної палички та грампозитивних бактерій (S. aureus) (Табл.). До дії досліджених сполук виявили чутливість і дріжджоподібні гриби C. albicans.

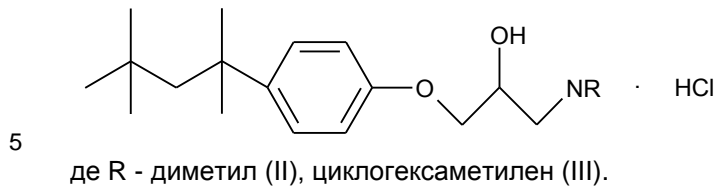
Таким чином, сполуки (II, III) виявляють широкий спектр активності та виразну антибактеріальну дію відносно як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій.

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-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., Веселов А.В. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2003. - Т. 5, № 4. - С. 342-353.
6. Henning R., Lattrell R., Gerhards H.S., Leven H. / J. Medical Chemistry. - 1987. - V. 30. - P. 814-819.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Гідрохлориди 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу формули



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