



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 109202

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/55 (2006.01)

C07D 295/092 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

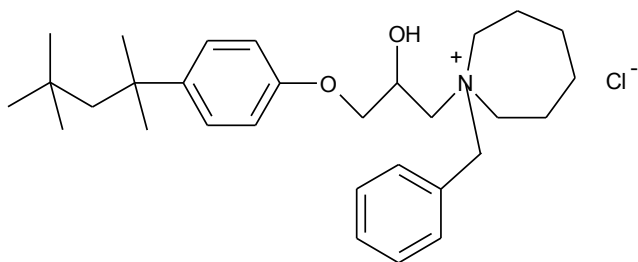
- (21) Номер заявки: **а 2013 14944**
(22) Дата подання заявки: **20.12.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.07.2015**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.03.2014, Бюл.№ 6**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.07.2015, Бюл.№ 14**

- (72) Винахідник(и):
**Короткий Юрій Васильович (UA),
Вринчану Ніна Олексіївна (UA),
Дронова Марія Леонідівна (UA),
Смертенко Олена Аронівна (UA)**
- (73) Власник(и):
**ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК
УКРАЇНИ,**
вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA),
**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ"
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ,**
вул. Ежена Потьє, 14, м. Київ-37, 03680 (UA)
- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
In Vitro Activities of 3-(Halogenated Phenyl)-5-Acyloxymethyl-2,5-Dihydrofuran-2-ones against Common and Emerging Yeasts and Molds / V. Buchta, M. Pour. P. Kubanova at. al. // Antimicrob. Agents Chemother. - 2004. - Vol. 48, № 3. - P. 873-878
US 2547965 10.04.1951
UA 104048 C2, 25.09.2013
UA 86109 U, 10.12.2013
UA 103939 C2, 10.12.2013

(54) 1-[4-(1,1,3,3-ТЕТРАМЕТИЛБУТИЛ)ФЕНОКСИ]-3-(N-БЕНЗИЛГЕКСАМЕТИЛЕНІМІНІЙ)-2-ПРОПАНОЛ ХЛОРИД

(57) Реферат:

Винахід належить до органічної хімії та медицини, конкретно до 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанол хлориду, формули:

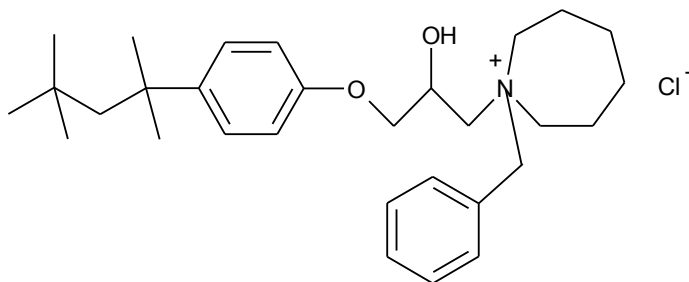


який виявляє антимікробну дію.

Запропонована сполука за рівнем активності та широтою спектра дії (антибактеріальна та антифунгальна) значно переважає препарати порівняння цефтазидим, лінезолід та флуконазол (відносно *S. aureus* та *C. utilis*) (Таб. 1).

UA 109202 C2

Винахід належить до органічної хімії, конкретно до нових похідних арилалкоксіамінопропанолу, а саме до 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанол хлориду формули:



5 який виявляє антимікробні властивості.

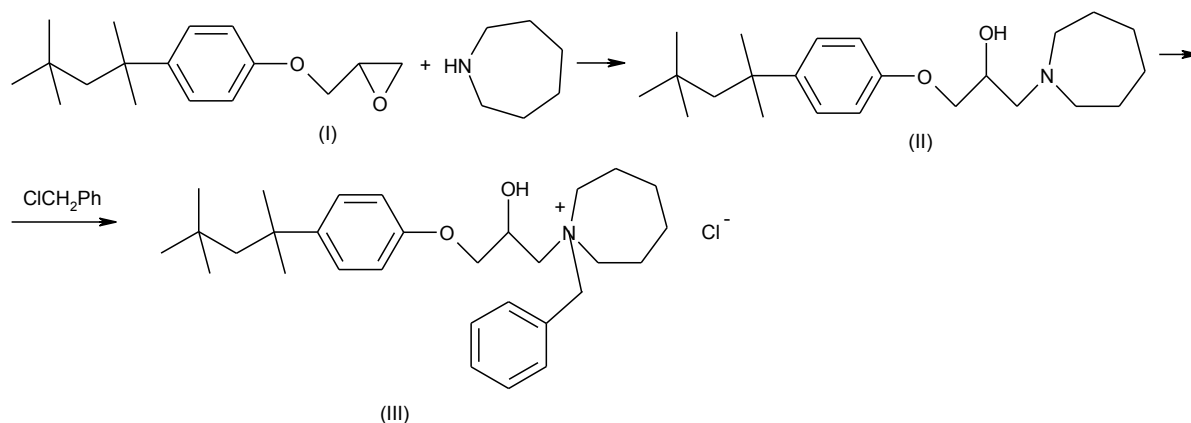
Запропонована нова речовина, її властивості, структура та спосіб одержання в літературі не описані.

Швидке зростання кількості резистентних штамів збудників інфекційних захворювань, їх розповсюдження та поява хвороб, спричинених новими мікроорганізмами, свідчать про
10 недостатню ефективність сучасної антибіотикотерапії. Одним із шляхів вирішення проблеми є пошук сполук з виразною антибактеріальною та антифунгальною дією та створення на їх основі нових протимікробних засобів.

Найближчими аналогами за фармакологічною дією є антибіотик цефтазидим - (6R, 7R, Z)-7-(2-(2-амінотіазол-4-іл)-2-(2-карбоксипропан-2-ілоксііміно)ацетамідо)-8-оксо-3-(піридиніум-1-ілметил)-5-тіа-1-аза-біцикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоксилат, флуконазол - 2-(2,4-дифторфеніл)-
15 1,3-біс(1H, -1,2,4-триазол-1-іл)-2-пропанол, лінезолід - N-[[[(5S)-3-[3-фтор-4-(4-морфолініл)феніл]-2-оксо-5-оксазолідиніл]метил]ацетамід, які широко застосовуються в клініці для лікування інфекцій грибкової та бактеріальної етіології [1, 2].

Задача винаходу - пошук нових речовин, які виявляють антибактеріальну та антифунгальну
20 активність з наступним створенням на їх основі лікарського засобу для терапії хвороб, спричинених мікроорганізмами.

Рішення поставленої задачі досягається синтезом 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанол хлориду за схемою:



25 .

1-[4-(1,1,3,3-Тетраметилбутил)фенокси]-2,3-епоксипропан (I) в спиртовому розчині взаємодіє з гексаметиламіном, даючи аміноспирт (II), який обробляють при нагріванні в ізопропанолі хлористим бензилом, одержуючи кінцеву сполуку (III).

Винахід ілюструється наступними прикладами.

30 Приклад 1. Синтез 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанол хлориду.

Суміш 2,62 г (0,01 моль) епоксиду (I) та 1,09 г (0,011 моль) гексаметиленаміну в 5 мл ізопропанолу гріють на водяній бані 6-8 год. Реакційну суміш випаровують в вакуумі, залишок розчиняють в 5 мл ацетонітрилу, додають 1,39 г (0,011 моль) хлористого бензилу, гріють на
35 водяній бані 10 год. Реакційну суміш випаровують в вакуумі і кристалізують із суміші ацетон - діетиловий етер.

Вихід 3,41 г (70 %). Ттопл. 204-206 °C.

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

Знайдено, %: C - 73,67; H - 9,51; Cl-7,23; N - 2,78.

ПМР спектр (CDCl₃, м. ч., ТМС): 0,70 с (9H, C(CH₃)₃); 1,33 с (6H, (CH₃)₂); 1,70 с (2H, CH₂); 1,51-2,00 м (8H, (CH₂)₄ гексаметиленаміну); 3,45-3,80 м (6H, N(CH₂)₃); 3,94 м (2H, OCH₂); 4,23 м (1H, CH); 4,90 д, 5,18 д (2H, CH₂Ph); 5,05 м (1H, OH); 6,80 д, 7,25 д (4H, C₆H₄); 7,45 м, 7,75 д (5H, C₆H₅).

Приклад 2. Протимікробна активність 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанол хлориду.

Антимікробну активність сполуки та препаратів порівняння оцінювали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) - найменшої концентрації, при якій пригнічується ріст мікроорганізмів.

Дослідження антибактеріальної та протигрибкової дії сполуки проводили in vitro методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі відносно умовно-патогенних мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida utilis* ATCC 22023, *Candida albicans* NCTC 885/653. Сполуку розчиняли у 10,0 % розчині диметилсульфоксиду і досліджували в діапазоні концентрацій 20-0,015 мкг/мл. Мікроорганізми вносили у розчини сполук у кількості 10⁶ колонієутворюючих одиниць на 1 мл (бактерії) та 10⁶ грибних елементів на 1 мл поживного середовища. Культивування проводили при температурі 37 °С протягом 18-20 год. (бактерії) та при 35 °С протягом 24 год. (гриби). Наявність або відсутність росту оцінювали візуально за ступенем мутності середовища у порівнянні з контролем.

Отримані дані наведено в таблиці.

Таблиця

Протимікробна активність 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанол хлориду та препаратів порівняння

Сполука, препарат	МІК, мкг/мл				
	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	C. utilis	C. albicans
1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанол хлорид (III)	1,25	15,6	31,2	2,5	1,0
Цефтазидим [1]	<16,0	<0,5	<4,0	не діє	не діє
Лінезолід [1]	<4,0	не діє	не діє	не діє	не діє
Флуконазол [2]	не діє	не діє	не діє	<16,0	1,0

Дані таблиці свідчать, що сполука 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанол хлорид інгібує ріст та розмноження грампозитивних бактерій (*S. aureus*) та дріжджоподібних грибів (*C. utilis*, *C. albicans*). МІК відносно до стафілококу складає 1,25 мкг/мл, відносно до *C. utilis* та *C. albicans* - 2,5 та 1,0 мкг/мл відповідно. За показником МІК відносно золотистого стафілококу сполука має переваги перед цефалоспориновим антибіотиком цефтазидимом. Особливістю дії сполуки є наявність антифунгального ефекту, який не зареєстровано у цефтазидиму.

Сполука за спектром антимікробної дії має переваги перед офіційними препаратами лінезолідом та флуконазолом, які проявляють тільки антибактеріальну та антифунгальну активність відповідно.

Таким чином, 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанол хлорид виявляє широкий спектр антимікробної дії - пригнічує ріст та розмноження грибів та грампозитивних бактерій і за широтою спектра та рівнем активності має переваги перед препаратами порівняння.

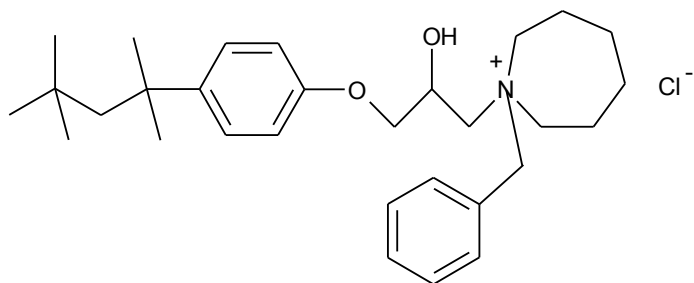
Джерела інформації:

1. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.1890-04 // Клини., микробиол. и антимикроб. химиотерап. - 2004. - Т. 6, № 4. - С. 306-359.

2. Buchta V. In Vitro Activities of 3-(Halogenated Phenyl)-5-Acyloxymethyl-2,5-Dihydrofuran-2-ones against Common and Emerging Yeasts and Molds / V. Buchta, M. Pour. P. Kubanova // Antimicrob. Agents Chemother. - 2004. - Vol. 48, № 3. - P. 873-878.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1-[4-(1,1,3,3-Тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензилгексаметиленіміній)-2-пропанол хлорид формули



Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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