



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91886** (13) **U**
(51) МПК
C07C 213/04 (2006.01)

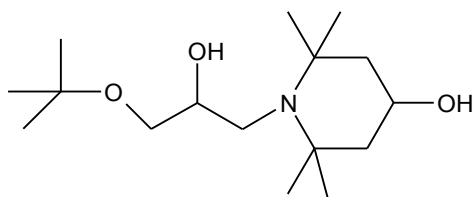
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 12928	(72) Винахідник(и): Короткий Юрій Васильович (UA), Волощук Олена Михайлівна (UA), Рибалко Світлана Леонтіївна (UA), Порва Юлія Іванівна (UA), Смертенко Олена Аронівна (UA), Широбоков Володимир Павлович (UA)
(22) Дата подання заявки: 07.11.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2014, Бюл.№ 14	(73) Власник(и): ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ, вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA), НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01004 (UA), ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ІМ. Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Герцена, 12, м. Київ, 04050 (UA)

(54) 1-ТРЕТ-БУТОКСИ-3-(2,2,6,6-ТЕТРАМЕТИЛ-4-ГІДРОКСИПІПЕРИДИНО)-2-ПРОПАНОЛ

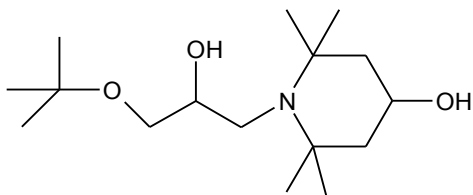
(57) Реферат:

1-Трет-бутокси-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-гідроксипіперидино)-2-пропанол формули



UA 91886 U

Корисна модель належить до органічної хімії, конкретно до нової речовини 1-третбутокси-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-гідроксипіперидино)-2-пропанолу формули:



. (III)

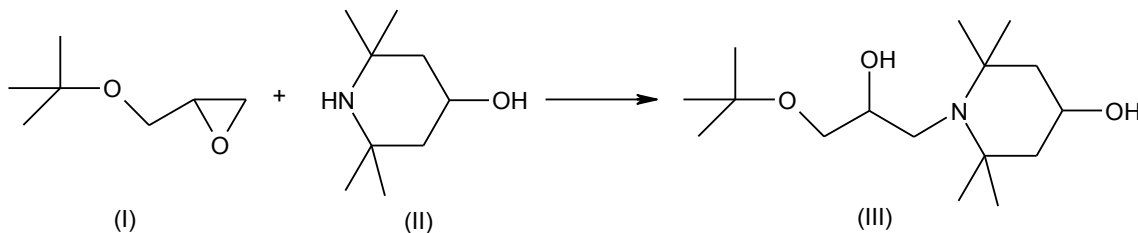
Запропонована нова речовина, її властивість, структура та спосіб одержання в літературі не описані.

На теперішній час увага медицини привернута до проблеми гепатиту С (ВГС-інфекція). Це пов'язано із значним розповсюдженням інфекції та вкрай несприятливими наслідками, до яких може призвести це захворювання. Препарати альфа-інтерферону (ІФН) (Реаферон, Роферон А та ін.) залишаються основними для лікування ВГС-інфекцій, але достовірний протівірусний ефект (відсутність РНК ВГС в сироватці крові протягом не менш 6 місяців після лікування) спостерігається лише у 8-12 % хворих, що лікувалися альфа-ІФН [1, 2, 3]. Тривале застосування високих доз ІФН викликає резистентність до деяких форм рекомбінованого ІФН, а також негативні побічні ефекти на організм. Крім того, кількість високоєфективних препаратів для лікування ВГС-інфекції досить обмежена.

Найближчим аналогом за фармакологічною дією вибрано препарат рибавирин [4].

Задачею корисної моделі є пошук нових речовин, які мають високу активність проти ВГС-інфекції з метою створення нового засобу зазначеної дії.

Рішення поставленої задачі досягається синтезом 1-трет-бутокси-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-гідроксипіперидино)-2-пропанолу. Зазначену сполуку одержують за наступною схемою:



20

1-Трет-бутокси-2,3-епоксипропан (I) кип'ятять в ізопропанолі з еквівалентною кількістю 2,2,6,6-тетраметил-4-гідроксипіперидину (II) з одержанням кінцевої сполуки (III).

Винахід ілюструється наступними прикладами:

Приклад 1. Синтез 1-трет-бутокси-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-гідроксипіперидино)-2-пропанолу (III).

Суміш 1,30 г (0,01 моль) 1-трет-бутокси-2,3-епоксипропану та 1,57 г (0,01 моль) 2,2,6,6-тетраметил-4-гідроксипіперидину в ізопропанолі кип'ятять 10 годин. Реакційну суміш випаровують, залишок обробляють діетиловим етером і залишають на 10 годин при температурі 5-8 °С. Осад фільтрують, промивають сухим діетиловим етером, висушують.

Вихід: 1,92 г (67 %). Т. топл. 98-101 °С.

Обчислено, %: С - 66,86, Н - 11,56, N - 4,87.

Знайдено, %: С - 66,83, Н - 11,54, N - 4,83.

ПМР спектр (ДМСО-d₆, м.ч., ТМС): 1,0-1,1 (12Н, с, 4хСН₃), 1,12 (9Н, с, 3хСН₃), 1,21, 1,67 (4Н, м, (СН₂)₂), 2,55, 2,76 (2Н, дд, СН₂Н), 3,78 (2Н, м, 2хСН), 3,95 (2Н, м, ОСН₂), 4,41 (1Н, д, ОН), 4,55 (1Н, с, ОН).

Приклад 2. Антивірусна активність 1-трет-бутокси-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-гідроксипіперидино)-2-пропанолу (III) на експериментальній моделі вірусу гепатиту С

Дослідження антивірусної активності сполуки (III) проведені на експериментальній продукуючій моделі вірусу гепатиту С, отриманого методом трансфекції компліментарної ДНК вірусу гепатиту С [5].

Як носій ВГС інфекції використовували нерозведenu плазму крові хворих на гепатит С. Вихідне вірусне навантаження в матеріалах визначали методом зворотної транскрипції та полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР). Ці ж матеріали використовували як джерела отримання кДНК ВГС (комплементарна ДНК вірусу гепатиту С) методом зворотної транскрипції (ЗТ).

Для виділення РНК з проб сироватки хворих на гепатит С використовували набір РИБО-сорб (ФГУН ЦННІЕ, Москва, Росія). Виділення проводили з проб об'ємом в 100 мкл, додаючи лізуючий

розчин і сорбент згідно з інструкцією фірми-виробника. Реакцію ЗТ проводили за допомогою комплексу реагентів "Реверта-Л" (ФГУН ЦНИИЕ, Москва, Росія) з РНК, виділеної на попередньому етапі.

- 5 Трансфекцію культур суспензійних клітин MT-4 або Jurkat проводили кальцій-фосфатним методом. Для цього до розчину, що містить кДНК (інкубаційна суміш ЗТ реакції без додаткового очищення), додавали концентрат розчину HEPES з фосфатом до досягнення кінцевих концентрацій: 25 ммоль/л HEPES, pH 7,5, 140 ммоль/л NaCl, 0,75 ммоль/л Na₂HPO₄. До отриманої суміші (230 мкл) повільно додавали 15 мкл розчину хлориду кальцію з концентрацією 2 ммоль/л і інкубували суміш 30 хв. при кімнатній температурі до утворення преципітату.
- 10 Утворену суспензію по краплях додавали до культури клітин. Трансфектовані культури інкубували при температурі 37 °С. Сполуку III додавали до трансфектованої культури на 1 та 3 добу від початку експерименту. Як стандартний препарат було використано рибавирин (табл. 1).

Таблиця 1

Антивірусна активність 1-трет-бутокс-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-гідроксипіперидино)-2-пропанола та препарату порівняння рибавируну.

Препарати, вірус	Термін введення (доба)	Концентрація в мкг/мл	Вірусне навантаження, г/екв	Процент інгібіції, %
III	1	25	1092	44,6
	3	25	-	100
	1	20	1346	32
	3	20	287	80
ВГС	1	-	1971	-
	3	-	1430	-
Рибавирин	1	1000	0	100
		100	1309	64
		10	1856	49
ВГС	1	-	3575	-

15

В результаті проведених досліджень було показано, що сполука III зменшує вірусне навантаження вірусу гепатиту С при одноразовому введенні на 44,6 % та 32 %, а при дворазовому введенні речовини III в концентрації 25 мкг/мл та 20 мкг/мл вірусне навантаження повністю не визначається при концентрації 25 мкг/мл та зменшується на 80 % при концентрації 20 мкг/мл.

20

Запропонований механізм дії сполуки III полягає в блокуванні протонного каналу та порушенні функціонування мембранного білка [6]. Таким чином, сполука III має значно вищу антивірусну активність в порівнянні з тест препаратом рибавирином (таблиця 1).

Джерела інформації:

25

1. Lindsay K.L. Therapy of Hepatitis C (overview) // Hepatology - 1999. - Vol. 26 - p. 71-72.

2. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. – М., 1998. - 240 с.

3. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. - М., 1996. - 430 с.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 2000. - Т. 2. - С. 333.

30

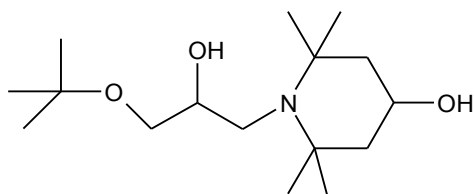
5. Порва Ю.И., Рибалко С.Л., Дядюн С.Т. и др. Культивирование вируса гепатита С с использованием метода трансфекции. Лабораторная диагностика. - 2010. - 1 (51). - С. 20-23.

6. Pinto L., Lamb R. J. Biol.Chem. - 2006. - V.281. - p. 8997-9000.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35

1-Трет-бутокс-3-(2,2,6,6-тетраметил-4-гідроксипіперидино)-2-пропанол формули



Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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