



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98535** (13) **C2**  
(51) МПК**C07C 213/04** (2006.01)**C07C 215/20** (2006.01)**A61K 31/14** (2006.01)**C07C 13/615** (2006.01)**C07D 211/14** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2010 10797****(22)** Дата подання заявки: **07.09.2010****(24)** Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **25.05.2012****(41)** Публікація відомостей  
про заявку: **12.03.2012, Бюл.№ 5****(46)** Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.05.2012, Бюл.№ 10****(72)** Винахідник(и):**Короткий Юрій Васильович (UA),  
Волощук Олена Михайлівна (UA),  
Рибалко Світлана Леонтіївна (UA),  
Старосила Дар'я Борисівна (UA),  
Широбоков Володимир Павлович (UA),  
Лозинський Мирон Онуфрійович (UA),  
Смертенко Олена Аронівна (UA)****(73)** Власник(и):**ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН  
УКРАЇНИ,  
вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02094 (UA),  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,  
бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA),  
ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА  
ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ІМ.  
ГРОМАШЕВСЬКОГО АМНУ,  
вул. Герцена, 12, м. Київ, 04050 (UA)****(56)** Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

UA 200802113; 25.08.2009

UA 81194 C2; 10.12.2007

UA 58841 A; 15.08.2003

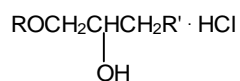
UA 85457 C2; 26.01.2009

RU 96112620 A; 20.12.1998

SU 1021342 A; 30.05.1983

**(54) ГІДРОХЛОРИДИ 1-АЛКОКСИ-3-ДІАЛКІЛАМІНО-2-ПРОПАНОЛУ****(57)** Реферат:

Винахід стосується органічної хімії, конкретно нових речовин гідрохлоридів 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу



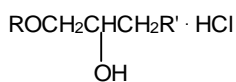
які виявляють протигрипозну дію і можуть бути використані в медицині як лікарські препарати проти грипу.

У запропонованих сполук рівень антигрипозної ефективності вище ніж у референс-препарату Ремантадин і наближається до показника Таміфлю. При лікувальній схемі введення індекс ефективності речовин (I, II) у 2,5 рази більше, ніж у Ремантадину та Таміфлю.

UA 98535 C2



Винахід стосується органічної хімії, конкретно нових сполук 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу загальної формули:



де  $\text{R} = 1\text{-Ad}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{R}' = \text{NH}$ -циклогексил (I);

5  $\text{R} = 1$ -етинілциклогексил,  $\text{R}' = 2,2,6,6$ -тетраметилпіперидин (II);

$\text{R} = t$ -бутил;  $\text{R}' = 2,2,6,6$ -тетраметилпіперидин (III); які виявляють протівірусну дію.

Запропоновані речовини, їхні властивості, структури та спосіб одержання в літературі не описані.

10 На теперішній час протівірусні препарати, які застосовуються в медичній практиці, переважно іноземного виробництва. За останні 10 років в Україні в лікувальну практику не впроваджено жодного препарату на основі сполук синтетичного походження з високим рівнем селективної дії.

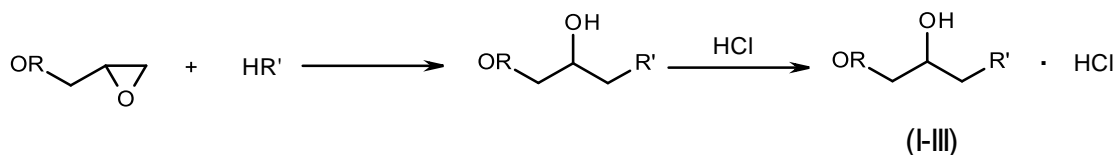
Зараз в медицині для лікування грипу використовуються відомі препарати: ремантадин -  $\alpha$ -метил-1-адамантилметиламіну гідрохлорид, та таміфлю (oseltamivir) - (3R,4R,5S)-4-(ацетиламіно)-5-аміно-3-(1-етилпропокси)циклогексен-1-карбонової кислоти етиловий етер.

15 Незважаючи на значні досягнення у створенні нових лікарських засобів зазначеної дії пошук нових високоефективних препаратів залишається актуальною задачею сучасної медицини.

Задачею винаходу є створення нових ефективних сполук з вираженою антивірусною дією.

20 Рішення поставленої задачі досягається синтезом похідних 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу.

Зазначені сполуки одержують наступним чином.



де  $\text{R} = 1\text{-Ad}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{R}' = \text{NH}$ -циклогексил (I);

25  $\text{R} = 1$ -етинілциклогексил,  $\text{R}' = 2,2,6,6$ -тетраметилпіперидин (II);

$\text{R} = t$ -бутил;  $\text{R}' = 2,2,6,6$ -тетраметилпіперидин (III);

Приклад 1. Синтез 1-(1-адамантилетокси)-3-циклогексиламіно-2-пропанолу гідрохлориду (I)

30 Суміш 2,36 г (0,01 моль) 1-адамантилетоксигліцидилового етеру, 0,99 г (0,01 моль) циклогексиламіну в 5 мл ізопропанолу гріють на водяній бані 10 год. Реакційну суміш випаровують, залишок обробляють насиченим розчином хлористого водню в ізопропанолі, додають 10 мл діетилового етеру і залишають на 5 годин при температурі 5-8 °С. Осад фільтрують, промивають сухим діетиловим етером, висушують. Вихід 2,3 г (62 %). Т. пл. 115-117 °С.

Обчислено %: С - 67,80; Н - 10,29; N - 3,76; Cl - 9,52.

Знайдено %: С - 67,61; Н - 10,32; N - 3,68; Cl - 9,50.

35 ПМР спектр (ДМСО- $d_6$ , м.ч., ТМС): 1,36 (2H, т,  $\text{CH}_2\text{Ad}$ ); 1,08-2,05 (25H, м, Ad, циклогексил); 3,02, 3,12 (3H, м,  $\text{CH}_2\text{NCH}$ ); 3,30-3,45 (4H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ); 3,95 (1H, м, cH); 5,80 (1H, д, OH); 8,70, 9,03 (уш.с, 2H, NH, HCl).

Приклад 2. Синтез 1-(1-етинілциклогексилокси)-3-(2,2,6,6-тетраметилпіперидино)-2-пропанолу гідрохлориду (II)

40 Суміш 1,80 г (0,01 моль) 1-етинілциклогексилоксигліцидилового етеру та 1,41 г (0,01 моль) 2,2,6,6-тетраметилпіперидину в 5 мл ізопропанолу гріють на водяній бані 10 год. Реакційну суміш випаровують, залишок обробляють насиченим розчином хлористого водню в ізопропанолі, додають 10 мл діетилового етеру і залишають на 5 годин при температурі 5-8 °С. Осад фільтрують, промивають сухим діетиловим етером, висушують. Вихід 2,54 г (71 %). Т. пл. 144-146 °С.

Обчислено %: С - 66,91; Н - 10,38; N - 3,90; Cl - 9,87.

Знайдено %: С - 66,81; Н - 10,25; N - 3,63; Cl - 9,71.

ПМР спектр (ДМСО- $d_6$ , м.ч., ТМС): 1,28-2,1 (28 H, циклогексил,  $4\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_3$ ); 3,05, 3,25, 3,41 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{OCH}_2$ ); 4,0 (1H, м, cH); 5,5 (1H, д, OH); 8,80 (1H, с, NH, уш.с).

50 Приклад 3. Синтез 1- $t$ -бутоксигліцидилового етеру та 1,41 г (0,01 моль) 2,2,6,6-тетраметилпіперидину в 5 мл ізопропанолу гріють на водяній бані 10 год. Реакційну суміш

випаровують, залишок обробляють насиченим розчином хлористого водню в ізопропанолі, додають 10 мл діетилового етеру і залишають на 5 годин при температурі 5-8 °С. Осад фільтрують, промивають сухим діетиловим етером, висушують. Вихід 1,96 г (64 %) Т. пл. 173-175 °С.

5 Обчислено %: С - 62,40; Н - 11,13; N - 4,54; Cl - 11,51.

Знайдено %: С - 62,21; Н - 11,07; N - 4,41; Cl - 11,48.

ПМР спектр (DMSO-d6, м.ч., ТМС): 1,1 (9H, с, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,25-2,1 (18H, 4xCH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>); 3,08, 3,24, 3,35 (4H, CH<sub>2</sub>N, OCH<sub>2</sub>); 5,48 (1H, д, OH); 8,75 (уш.с, 1H, с, NH).

Приклад 4. Визначення хіміотерапевтичного індексу препаратів сполук (I-III)

10 Хіміотерапевтичний індекс (ХТІ) препаратів по відношенню до вірусу грипу визначали шляхом встановлення співвідношення МПК до максимально активної концентрації (МАК), яка представляє собою мінімальну кількість препарату, що пригнічує розвиток віруспецифічного ЦПД на 50 %. Для визначення МАК препаратів тест-вірус у дозі 100 ТЦД<sub>50</sub>/0,1 мл вносили в культуру клітин MDCK та інкубували протягом 1 години при 37 °С. Після адсорбції вірусу на

15 клітинах його видаляли та клітини промивали живильним середовищем RPMI-1640, після чого в підтримуюче середовище (RPMI-1640 + 2 % фетальної сироватки) вносили препарати в різних концентраціях від 50,0 до 0,36 мкг/мл. Відсутність ЦПД, гемаглютинації та зниження інфекційного титру на 2 lg ID<sub>50</sub> в дослідах, при наявності його в контролях, дозволила виявити МАК препаратів (табл. 2, 2а та 3).

20

Таблиця 1

МАК досліджуваних сполук (I-III) по відношенню до вірусу грипу

Доза препаратів, мкг/мл	Препарати					
	I		II		III	
	ГА	lg ID <sub>50</sub>	ГА	lg ID <sub>50</sub>	ГА	lg ID <sub>50</sub>
50,0	-	<1,0	-	2,0	-	<1,0
25,0	-	<1,0	4+	2,0	-	<1,0
12,5	-	<1,0	4+	1,0	-	<1,0
6,25	-	<1,0	4+	2,0	-	<1,0
3,1	-	<1,0	4+	2,0	-	<1,0
1,55	-	<1,0	4+	2,0	-	<1,0
0,72	4+	<1,0	4+	2,0	-	<1,0
0,36	4+	<1,0	4+	2,0	-	<1,0
Контроль вірусу		4,5	4	4,5	4+	4,0

Таблиця 1а

МАК референс-препаратів по відношенню до вірусу грипу

Дози референс- препарату мкг/мл	Препарати			
	Ремантадин		Таміфлю	
	ГА	lg ID <sub>50</sub>	ГА	lg ID <sub>50</sub>
1	-	1,0	-	<1,0
0,5	-	2,0	-	<1,0
0,20	4+	4,0	-	<1,0
0,1	4+	4,0	-	<1,0
0,05	4+	4,0	-	<1,0
0,02	4+	4,0	-	<1,0
0,01	4+	4,0	+	<1,0
0,005	4+	4,0	-	4,0
	4+	4,0	4+	4,0

Згідно з методичними рекомендаціями, речовину або препарат вважають таким, що проявляє активність при зниженні рівня репродукції вірусу на 2,0 lg та більше. Таким чином МАК препарату I відповідає 1,55 мкг/мл; II - нижче 0,36 мкг/мл, III - нижче 0,36 мкг/мл,

25

Таблиця 2

Результати визначення МПК, МАК та ХТІ досліджуваних та референс-препаратів

Препарати	МПК, мкг/мл	МАК, мкг/мл	ХТІ
I	25,0	1,55	16
II	>50,0	0,36	256
III	>50,0	0,36	256
Ремантадин	6200	0,36	172,2
Таміфлю	25000	0,02	12500

Як свідчать дані з наведеної таблиці, показники МПК, МАК та ХТІ дозволяють віднести речовини II та III до високоактивних антивірусних препаратів, речовину I - до перспективних препаратів. ХТІ сполук II та III вищий, ніж у референс-препараті Ремантадин.

Приклад 5. Визначення антигрипозної активності препаратів in vivo

Для визначення антигрипозної активності препаратів in vivo використовували модель грипозної пневмонії у мишей.

Для цієї мети був використаний штам вірус грипу A/FM/1/47 (H1N1), адаптований до легенів білих мишей, який пройшов 15 пасажів на мишах, інфекційний титр - 4,0 lg LD<sub>50</sub>, 100 % летальність тварин спостерігалася протягом 5 днів.

Дослідження по визначенню антигрипозної активності in vivo проводили за профілактичною та лікувальною схемами. Неінбредним мишам внутрішньочеревно, вводили розчин препаратів за 24 години до інтраназального зараження вірусом грипу, адаптованого до легеневої тканини мишей, в дозі 10 LD<sub>50</sub> (профілактична схема) і через 24 години після зараження вірусом грипу (лікувальна схема). Одночасно ставили контроль вірусу грипу для профілактичної та лікувальної схеми дослідів, та контроль препаратів Таміфлю - Tamiflu-Osetamivir фірми Roche (75 мг у капсулі) та Ремантадин. Облік ефективності дії препаратів здійснювали по індексу ефективності інгібіції летальності та інфекційного титру вірусу грипу в легеневій тканині мишей.

Таблиця 3

Ефект профілактичної та лікувальної дії досліджуваних та референс-препаратів на моделі експериментальної грипозної інфекції in vivo

№№ препар. Профілактика	Летальність, %	Вижили, %	Індекс ефективності
I	40	60	60
II	80	20	20
III	40	60	60
Ремантадин	50	50	50
Таміфлю	20	80	80
Лікування			
I	0	100	100
II	0	100	100
III	40	60	60
Ремантадин	60	40	40
Таміфлю	20	80	80
Контроль вірусу	100		

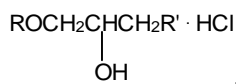
Аналізуючи представлені в табл. 3 дані, слід відзначити, що сполуки I, II захищають мишей від летальної грипозної інфекції при профілактичній схемі введення, тобто індекс ефективності сполук I, II вищий, ніж у референс-препараті Ремантадин і наближається до показника Таміфлю. При лікувальній схемі введення індекс ефективності речовин I-III більше ніж в два рази перевищив цей показник референс-препараті Ремантадин та був більшим, ніж у референс-препараті Таміфлю. Слід зазначити, що повний захист від грипозної інфекції (індекс ефективності 100) спостерігався у речовин I та II.

Джерела інформації:

1. Индулен М.К., Калныня В.А., Рязанцева Г.М. и др. Механизмы антивирусного действия производных адамантана. - Рига, 1981, 168 с.
2. Смородинцев А.А. Итоги изучения профилактической эффективности амантадина и ремантадина. В кн.: Химиопрофилактика гриппа амантадином. - Л., 1971. - С. 11-45.
3. Monto A.S., Fleming D.M., Henry D. et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. - J. Infect Dis 1999; 180(2): p.254-261.
4. Hayden F.G., Treanor J.J., Fritz R.S. et al. Use of Oral Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir in Experimental Human Influenza. JAMA, 1999, vol. 282, N 13.
5. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: Медицина, 1998, 187 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації. - К., 2001. - С. 371-396.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Фисенко В.П. - М.: Ремедиум, 2000. - С. 25-33.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Гідрохлориди 1-алкокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу формули



де R = 1-Ad(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R' = NH-циклогексил (I);

R = 1-етинілциклогексил, R' = 2,2,6,6-тетраметилпіперидин (II);

R = t-бутил; R' = 2,2,6,6-тетраметилпіперидин (III).

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

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