

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **18673**

(13) **С1**

(46) **2014.10.30**

(51) МПК

C 07C 69/716 (2006.01)

A 61P 31/06 (2006.01)

**(54) ЭТИЛ 3-(4-(ФТОРБЕНЗОИЛОКСИ)ФЕНИЛ)-3-КЕТОПРОПИОНАТЫ,
ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(21) Номер заявки: а 20120692

(22) 2012.05.03

(43) 2013.12.30

(71) Заявитель: Учреждение образования "Белорусский государственный технологический университет" (ВУ)

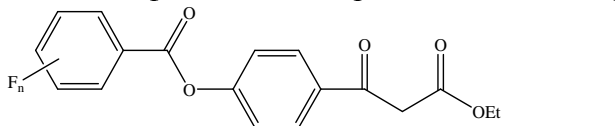
(72) Авторы: Ковганко Владимир Николаевич; Ковганко Николай Николаевич; Симоненко Любовь Ивановна; Слабко Ирина Николаевна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Белорусский государственный технологический университет" (ВУ)

(56) RAHN T. et al. J. Org. Chem. - 2007. - Vol. 72. - No. 6. - P. 1957-1961. UA 70251 A, 2004. EA 012461 B1, 2009. EA 010651 B1, 2008.

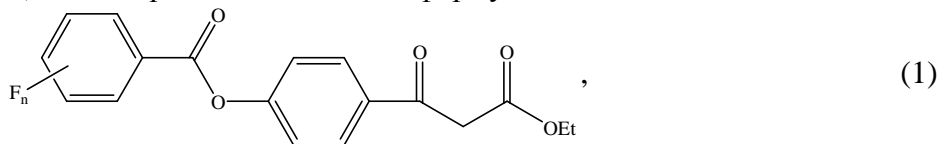
(57)

Этил 3-(4-(фторбензоилокси)фенил)-3-кетопропионаты общей формулы



где n - целое число от 1 до 5;
обладающие антимикобактериальной активностью.

Изобретение относится к новым химическим соединениям, конкретно к этил 3-(4-(фторбензоилокси)фенил)-3-кетопропионатам общей формулы 1:

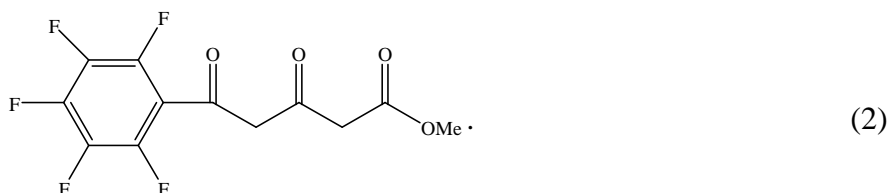


где n - целое число от 1 до 5.

Соединения общей формулы 1 являются биологически активными, в частности, они подавляют рост микобактерий. По этой причине соединения общей формулы 1 могут найти применение в качестве микобактерицидов при лечении заболеваний, возбудителями которых являются микобактерии: туберкулез человека и крупного рогатого скота, проказы, микобактериозы [1]. Заявляемые соединения, как и другие микобактерициды, также могут быть использованы в дезинфицирующих составах для обработки помещений в противотуберкулезных учреждениях [2].

Известен структурный аналог заявляемых соединений - метил 5-(пентафторфенил)-3,5-дикетопентаноат (2), имеющий, как и заявляемые соединения, 1,3-кетозэфирную функ-

циональную группировку и фторфенильный заместитель. Соединение 2 обладает противобактериальной активностью [3]. Соединение 2 получается конденсацией труднодоступных биссилиловых эфиров кетоэфиров с хлорангидридом пентафторбензойной кислоты при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ [3].

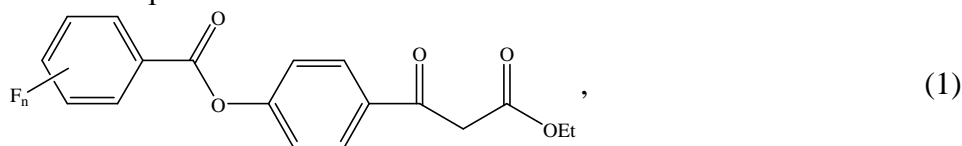


Недостатками соединения 2 являются низкая противобактериальная активность и сложный метод получения.

Аналогами заявляемых соединений по назначению и профилю биологического действия являются вещества, обладающие антимикобактериальным действием и используемые для лечения туберкулеза, - изониазид и пиперазид [1].

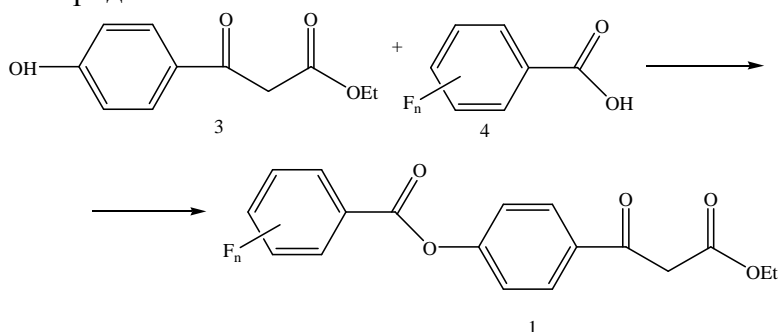
Недостатком пиперазида и изониазидов является высокая резистентность микобактерий к действию этих препаратов [4]. Это вызвано длительным применением данных препаратов. Данные препараты также обладают побочными действиями, например гепатотоксичностью [4, 5].

Задача изобретения - создание новых химических веществ, обладающих микобактерицидным действием. Указанная задача достигается новыми химическими соединениями, конкретно этил 3-(4-(фторбензоилокси)фенил)-3-кетопропионатами общей формулы 1, которые обладают антимикобактериальной активностью:



где n - целое число от 1 до 5.

Соединения 1 получают в результате взаимодействия этил 3-(4-гидроксифенил)-3-кетопропионата 3 с фторзамещенными бензойными кислотами 4 и N,N' -дициклогексилкарбодиимидом в органических растворителях в присутствии каталитических количеств N,N -диметиламинопиридина:



где n - целое число от 1 до 5.

Для лучшего понимания сущности данного изобретения приводятся следующие примеры.

Пример 1.

Этил 3-(4-(4'-фтор)-бензоилокси)фенил)-3-кетопропионат 1а.

К раствору 0,543 г (2,61 ммоль) этил 3-(4-гидроксифенил)-3-кетопропионата 3, 0,404 г (2,89 ммоль) 4-фторбензойной кислоты 4а и 0,607 г (2,95 ммоль) N,N' -дициклогексилкарбодиимида в 40 мл метиленхлорида добавляют каталитические количества N,N' -диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч. Выпавший осадок отделяют фильтрованием через слой оксида алюминия, сорбент дополнительно промывают метиленхлоридом. Объединенный фильтрат упаривают при пониженном давлении, ос-

таток перекристаллизовывают из 2-пропанола. Выход сложного эфира 1а 0,582 г (68 %). Т.пл. 88-89 °С (2-пропанол). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (этанол): 242. ИК-спектр, см^{-1} (KBr): 3115, 3078, 2978, 2937 (C-H), 1741, 1639, 1620 (C=O), 1603, 1581, 1508 (C=C_{аром.}). Спектр ПМР (дейтеродиоксан, δ , м.д.): кетонная форма 1,21 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 4,15 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂) {OC₂H₅}; 4,04 (2H, с, СОСН₂СО), 7,33 (2H, д, J 8,5 Гц), 7,38 (2H, д, J 8,5 Гц), 8,06 (2H, д, J 8,5 Гц), 8,25 (2H, дд, J₁ 5,5 Гц, J₂ 8,5 Гц) {аром. протоны}; енольная форма: 1,29 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 4,25 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂) {OC₂H₅}; 5,82 (1H, с, 2-СН_{винил.}), 7,27-7,35 (4H, м), 7,93 (2H, д, J 9 Гц) {аром. протоны}, 12,65 (1H, с, ОН-енол).

Пример 2.

Этил 3-(4-(3'-фтор)-бензоилоксифенил)-3-кетопропионат 1б.

Описанную в примере 1 последовательность операций повторяют за тем исключением, что используют 3-фторбензойную кислоту 4б. Выход соединения 1б 73 %. Т.пл. 61-62 °С (2-пропанол). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (этанол): 239. ИК-спектр, см^{-1} (KBr): 3112, 3077, 2982, 2929, 2853 (C-H), 1733, 1644, 1626 (C=O), 1591, 1508 (C=C_{аром.}). Спектр ПМР (дейтеродиоксан, δ , м.д.): кетонная форма 1,21 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 4,15 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂) {OC₂H₅}; 4,04 (2H, с, СОСН₂СО), 7,39 (2H, д, J 9 Гц), 7,47 (1H, м), 7,57 (1H, м), 7,98 (1H, м), 7,98 (2H, тд, J₁ 1,2 Гц, J₂ 8 Гц), 8,06 (2H, д, J 9 Гц), {аром. протоны}; енольная форма: 1,29 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 4,25 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂) {OC₂H₅}; 5,82 (1H, с, 2-СН_{винил.}), 7,35 (2H, д, J 9 Гц), 7,93 (2H, д, J 9 Гц) {аром. протоны}, 12,65 (1H, с, ОН-енол).

Пример 3.

Этил 3-(4-(3',4'-дифтор)-бензоилоксифенил)-3-кетопропионат 1в.

Описанную в примере 1 последовательность операций повторяют за тем исключением, что используют 3,4-дифторбензойную кислоту 4в. Выход соединения 1в 30 %. Т.пл. 72-73 °С (2-пропанол-петролейный эфир). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (этанол): 242. ИК-спектр, см^{-1} (KBr): 3105, 3089, 3069, 3012, 2992, 2974 (C-H), 1731, 1623 шир. (C=O), 1583, 1519, 1508 (C=C_{аром.}). Спектр ПМР (дейтеродиоксан, δ , м.д.): кетонная форма 1,21 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 4,15 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂) {OC₂H₅}; 4,04 (2H, с, СОСН₂СО), 7,38 (2H, д, J 9 Гц), 7,48 (1H, м), 8,00-8,15 (1H, м), 8,06 (2H, д, J 9 Гц), 8,18 (1H, м) {аром. протоны}; енольная форма: 1,30 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 4,25 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂) {OC₂H₅}; 5,82 (1H, с, 2-СН_{винил.}), 7,33 (2H, д, J 9 Гц), 7,93 (2H, д, J 9 Гц) {аром. протоны}, 12,64 (1H, с, ОН-енол).

Пример 4.

Этил 3-(4-(3',5'-дифтор)-бензоилоксифенил)-3-кетопропионат 1г.

Описанную в примере 1 последовательность операций повторяют за тем исключением, что используют 3,5-дифторбензойную кислоту 4г. Выход соединения 1г 40 %. Т.пл. 62-63 °С (2-пропанол-петролейный эфир). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (этанол): 241. ИК-спектр, см^{-1} (KBr): 3111, 3086, 3064, 3012, 2986, 2933 (C-H), 1737, 1649, 1625 (C=O), 1596, 1506 (C=C_{аром.}). Спектр ПМР (дейтеродиоксан, δ , м.д.): кетонная форма 1,21 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 4,15 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂) {OC₂H₅}; 4,04 (2H, с, СОСН₂СО), 7,40 (2H, д, J 8,5 Гц), 7,40-7,42 (1H, м), 7,84 (1H, д, J 6,5 Гц), 8,06 (2H, д, J 8,5 Гц), 8,18 (1H, м) {аром. протоны}; енольная форма: 1,29 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 4,25 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂) {OC₂H₅}; 5,83 (1H, с, 2-СН_{винил.}), 7,35 (2H, д, J 9 Гц), 7,94 (2H, д, J 9 Гц) {аром. протоны}, 12,53 (1H, с, ОН-енол).

Пример 5.

Определение антимикобактериальных свойств соединений 1а-1г.

Для изучения антимикобактериальных свойств полученных соединений по отношению к *Mycobacterium terrae* 15755 использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Исходный раствор образца в диметилсульфоксиде (концентрация 2 мг/мл) добавляли в питательную среду Миддлбрука 7Н9 с глицерином (Middlebrook 7Н9 Broth with Glycerol) для получения требуемых концентраций (200, 100, 50, 25, 12,5 и 6,25 мкг/мл) и высевали культуру микобактерий в анализируемых чашках Петри. В качестве контроля использовали два образца. В первый добавляли диметилсульфоксид в количестве, как в образцах с максимальной концентрацией анализируемого вещества - 200 мкг/мл

ВУ 18673 С1 2014.10.30

(контроль влияния растворителя). Второй образец не содержал никаких добавок (контроль роста культуры). Образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель (до появления роста на контрольном образце) и анализировали полученные результаты. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли как концентрацию, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось. Результаты определения антимикобактериальных свойств изученных веществ приведены в таблице.

Антимикобактериальная активность соединений 1а-1г и эталонов

Соединение			МИК, мкг/мл
№	Название	Структурная формула	
1а	этил 3-(4-(4'-фтор)-бензоилоксифенил)-3-кетопропионат		100
1б	этил 3-(4-(3'-фтор)-бензоилоксифенил)-3-кетопропионат		100
1в	этил 3-(4-(3',4'-дифтор)-бензоилоксифенил)-3-кетопропионат		>200
1г	этил 3-(4-(3',5'-дифтор)-бензоилоксифенил)-3-кетопропионат		100
	изониазид (эталон)		200
	пиразинамид (эталон)		>200

Из данных таблицы видно, что этил 3-(4-(фторбензоилоксифенил)-3-кетопропионаты 1а-1г не уступают или превосходят по эффективности антимикобактериального действия структурные аналоги и известные микобактерициды.

Источники информации:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Т. 2. - М.: Новая волна. Изд. С.Б. Дивов, 2001. - С. 306-321.
2. Методические указания. МУ 3.5.2596-10. Методы изучения и оценки туберкулоцидной активности дезинфицирующих средств (утв. Роспотребнадзором 20.03.2010).
3. Rahn T., Nguyen V.T.H., Dang T.H.T., Ahmed Z., Methling K., Lalk M., Fischer C., Spannenberg A., Langer P. Synthesis of 1,3,5-Tricarbonyl Derivatives by Condensation of 1,3-Bis(silyl enol ethers) with Acid Chlorides. J. Org. Chem. - 2007. - Vol. 72. - No. 6. - P. 1957-1961.
4. Фисенко В. Противотуберкулезные средства: принципы действия, побочные эффекты и перспективы создания новых лекарственных препаратов // Врач. - 2006. - № 12. - С. 30-35.
5. Ботева А.А., Красных О.П., Ван Б., Францблау С.Г. Поиск новых противотуберкулезных средств // Фармация. - 2008. - № 7. - С. 49-52.