

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 19772

(13) С1

(46) 2016.02.28

(51) МПК

C 07C 69/612 (2006.01)

A 61P 31/04 (2006.01)

(54) **БИС-[1-ЭТИЛОКСИ-3-(4'-ФТОРФЕНИЛ)ПРОПАН-1,3-ДИОНАТ]
МЕДИ (II), ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТЬЮ**

(21) Номер заявки: а 20130315

(22) 2013.03.14

(43) 2014.10.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Белорусский государственный техно-
логический университет" (ВУ)

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

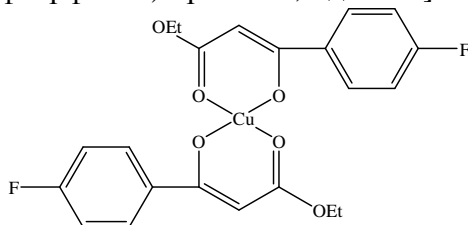
(73) Патентообладатель: Учреждение образования
"Белорусский государственный техно-
логический университет"
(ВУ)

(56) МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные
средства. - М.: Новая волна, 2000. - Т.
2. - С. 306-319.

LEHMANN F. et al. Journal of Combi-
natorial Chemistry. - 2008. - V. 10. - No.
3. - P. 364-367.

(57)

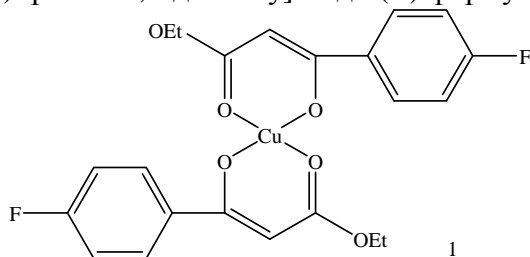
Бис-[1-этилокси-3-(4'-фторфенил) пропан-1,3-дионат] меди (II) формулы I



(I)

обладающий антимикобактериальной активностью.

Изобретение относится к новым химическим соединениям, конкретно к бис-[1-этилокси-3-(4'-фторфенил)пропан-1,3-дионату] меди (II) формулы 1

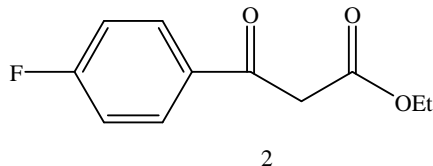


1

Соединение 1 является биологически активным, в частности, подавляет рост микобактерий. По этой причине комплекс 1 может найти применение в качестве микобактерицида при лечении заболеваний, возбудителями которых являются микобактерии: туберкулез человека и крупного рогатого скота, проказа, микобактериозы [1]. Заявляемые соедине-

ния, как и другие микобактерициды, также могут быть использованы в дезинфицирующих составах для обработки помещений в противотуберкулезных учреждениях [2].

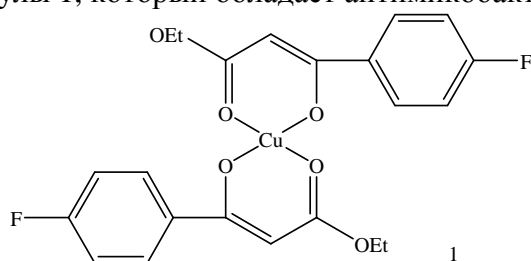
Известен структурный аналог заявляемых соединений - этиловый эфир 3-(4-фторфенил)-3-кетопропионовой кислоты 2 [3], имеющий, как и заявляемые соединения, 1,3-кетозэфирную функциональную группировку и 4-фторфенильный заместитель. Соединение 2 обладает противобактериальной активностью.



Недостатками соединения 2 являются низкая противобактериальная активность.

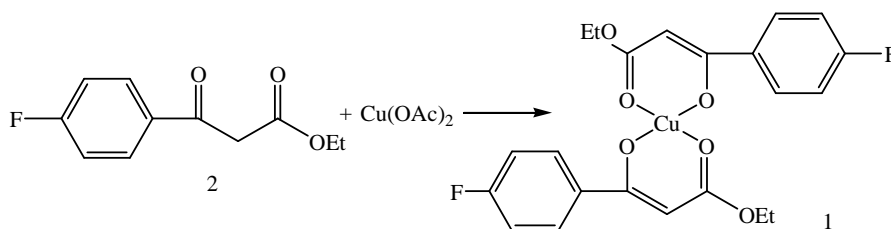
Аналогами заявляемого соединения по назначению и профилю биологического действия являются вещества, обладающие антимикобактериальным действием и используемые для лечения туберкулеза: изониазид и пиразинамид [1].

Недостатком пиразинамида и изониазида 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 нового химического вещества, обладающего микобактерицидным действием. Указанная задача достигается новым химическим соединением, конкретно бис-[1-этилокси-3-(4'-фторфенил)пропан-1,3-дионат] меди (II) формулы 1, который обладает антимикобактериальной активностью.



Соединение 1 получают в результате взаимодействия этилового эфира 3-(4-фторфенил)-3-кетопропионовой кислоты 2 с ацетатом меди (II) в водном 2-пропанол (схема).

Схема



Для лучшего понимания сущности данного изобретения приводятся следующие примеры.

Пример 1.

Бис-[1-этилокси-3-(4'-фторфенил)пропан-1,3-дионат] меди (II) I. К раствору 0,189 г (0,9 ммоль) β-кетозэфира 2 в 15 мл 2-пропанола при кипячении и перемешивании прибавляют 0,100 г (0,5 ммоль) моногидрата ацетата меди (II) и 5 мл воды. Реакционную смесь перемешивают при кипячении 1 ч, повторяя разбавление 5 мл воды каждые 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси прибавляют 50 мл воды. Выпавший осадок комплексного соединения отфильтровывают и промывают водой. После осушки на воздухе и в вакууме вещество перекристаллизовывают из смеси хлороформ с 2-пропанолом и получают 0,093 г соединения 1. Выход 43 %. Т. пл. 205-206 °С (хлороформ - 2-пропанол). Найдено Cu (в виде CuO): 13,25 %. Вычислено Cu (для

BY 19772 C1 2016.02.28

$C_{22}H_{20}O_6F_2Cu$): 13,19 %. УФ-спектр (λ_{max} , нм): 243, 304. ИК-спектр, cm^{-1} (KBr): 3064, 2997, 2976, 2929, 2867 (C-H), 1607, 1581, 1537, 1497 (C = O, C = C, C = C_{аром.}), 1200 (C-O), 1304 (C-F).

Пример 2.

Определение антимикобактериальных свойств соединения 1. Для изучения антимикобактериальных свойств соединения 1 по отношению к *Mycobacterium terrae* 15755 использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Исходный раствор образца в диметил-сульфоксиде (концентрация 2 мг/мл) добавляли в питательную среду Миддл-брука 7Н9 с глицерином (Middlebrook 7H9 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, равном как в образцах с максимальной концентрацией анализируемого вещества - 200 мкг/мл (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.

В параллельных экспериментах в качестве эталонов использовали изониазид и пиразинамид, которые обладают антимикобактериальным действием и используются для лечения туберкулеза [1, 5], а также структурный аналог - кетозфир 2. Результаты определения антимикобактериальных свойств изученных веществ приведены в таблице.

Антимикобактериальная активность соединений 1, 2 и эталонов

Соединение	МИК, мг/л	Соединение	МИК, мг/л
1	100	изониазид (эталон)	200
2	>200	пиразинамид (эталон)	>200

Из данных таблицы видно, что бис[1-этилокси-3-(4'-фторфенил)пропан-1,3-дионат] меди (II) 1 превосходит по эффективности антимикобактериального действия структурный аналог 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. Lehmann F., Holm M., Laufer S. Three-Component Combinatorial Synthesis of Novel Dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles // J. Comb. Chem. - 2008. - Vol. 10. - № 3. - P. 364-367.
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.