



УКРАЇНА

(19) (UA)

ДЕРЖПАТЕНТ

(11) **10825 A**

(51) 5 **A61K31/06,
A61K31/445**

ПАТЕНТ
на винахід

зарєєстровано відповідно
до Постанови Верховної Ради України
від 23 грудня 1993 року № 3769-XII



Голова Держпатенту України

В. Петро

(21) 93006243	(31) -	(46) 25.12.96. Бюл. № 4
(22) 05.10.93	(32) -	(62) -
(24) 25.12.96	(33) -	(86) -

(72) Федорова Галина Володимирівна, Іванов Едуард Іванович, Конуп
Ігор Петрович

(73) Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського АН України

(54) **ПРОТИМІКРОБНИЙ ЗАСІБ**



УКРАЇНА

(19) UA (11) 10825 (13) A

(51) A 61K 31/06, 31/445

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769-XII від 23.XII. 1993 р.Публікується
в редакції заявника

(54) ПРОТИМІКРОБНИЙ ЗАСІБ

1

(21) 93006243
 (22) 05.10.93
 (24) 25.12.96
 (46) 25.12.96. Бюл. № 4
 (56) 1. Иванов Э. И., Федорова Г. В. Новые производные динитроанилинов. Укр. хим. журн., 1986, т. 52, № 11, с. 1215.
 2. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., Медицина, 1984, ч. II, с. 299.

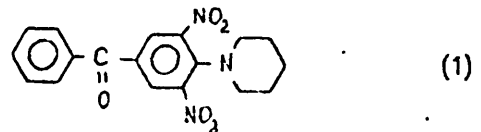
2

(72) Федорова Галина Володимирівна, Іванов Едуард Іванович, Конуп Ігор Петрович
 (73) Фізико-хімічний Інститут ім. О. В. Богатського АН України (UA)
 (57) Применение 2,6-динитро-6-бензоилфенилпиперидина в качестве противомикробного средства.

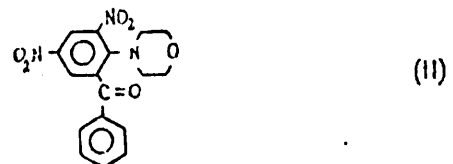
Изобретение относится к химии биологически активных веществ, а именно к 2,6-динитро-4-бензоилфенилпиперидину, обладающему противомикробной активностью, изученной на таких тест-культурах, как *Staphylococcus aureus* P-209, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, которое может найти применение в медицинской практике и фармакологии.

Замещенный пиперидин является основой многих лекарственных препаратов: аналептиков (белягрид); ганглиоблокаторов (пирилен); производные пиперидина входят в состав диуретиков (клопамид); средств, действующих на центральную нервную систему (лобелин, анабазин, мидокалм); фрагментарно содержат пиперидин нейрелептики (перидазин, тиоридазин, галоперидол, пилюзид, пенфлюридол); ангистаминные препараты (кетотифен); антиангинальные средства (дипиридамоил); наркотические (лидол, промедол, фентанил) и ненаркотические анальгетики (либексин).

Однако, противомикробная активность 2,6-динитро-4-бензоилфенилпиперидина формулы 1 не описана.



В качестве аналога по структуре и биодействию выбран 2-бензоил-4,6-динитрофенил-морфолин формулы II [1].



Однако данное соединение имеет довольно высокие значения минимальной подавляющей концентрации и величины острой токсичности (LD₅₀=200,6 мг/кг).

Задачей изобретения является поиск новых малотоксичных соединений, которые

(19) UA (11) 10825 (13) A

могли бы быть использованы как бактерицидные средства с большей эффективностью.

Поставленная задача решается применением в качестве бактерицидного средства 2,6-динитро-4-бензоилфенилпиперидина, который получают синтезом 4-бензоил-2,6-динитрохлорбензола и пиперидина [1].

В качестве базового объекта для сравнения противомикробных свойств был выбран фурацилин, используемый в медицине в качестве бактерицидного препарата [2].

Известным недостатком фурацилина является его высокая токсичность (так, рекомендованная суточная доза составляет для взрослых 0,5 г.) и как ее следствие - отрицательные побочные явления как при наружном, так и при внутреннем применении. К тому же, при сравнении противомикробной активности у некоторых культур (*Staphylococcus aureus* P-209) МПК выше, чем для соединения 1.

Противомикробную активность соединения I в сравнении с прототипом II и базовым соединением III изучали по отношению к культурам, полученным из Всесоюзной коллекции микроорганизмов института биохимии и физиологии микроорганизмов АН СССР; *Staphylococcus aureus* P-209, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus Subtilis*.

Определение противомикробной активности проводили методом серийных разведений, позволяющим установить минимальную подавляющую концентрацию (МПК) вещества, ингибирующую рост опытных тест-культур.

Исследуемые соединения растворяли в спирте или готовили водно-спиртовые растворы с содержанием этилового спирта не менее 60% для обеспечения стерильности растворов, необходимой для микробиологических испытаний.

Суточные культуры используемых микроорганизмов выращивали в стандартной питательной среде - переваре по Хоттингеру при постоянном встряхивании в колбах Эрленмейера при $t^{\circ}=37^{\circ}\text{C}$. Из суточных культур микробов готовили взвеси, содержание $2 \cdot 10^9$ микробных клеток в 1 мл/р-ра.

Двухкратные серийные разведения исследуемых веществ I, II, III проводили в пробирках, объемом 10 мл (10 штук), содержащих по 2 мл стерильной питательной среды. Исходный раствор веществ I, II готовили концентрацией 20 мг/мл, растворитель - этанол. Затем перекаткой получали

необходимое для постановки опыта разведение исследуемого вещества. Учет результатов проводили после 18-20 час. инкубации. С этой целью просматривали содержимое всех пробирок на наличие или отсутствие роста микробов. Чувствительность микроорганизмов к воздействию вещества выражается средней арифметической величиной из показателей вещества в двух смежных пробирках: последней - с прозрачной средой (отсутствие роста тест-культуры) и первой помутневшей (наличие роста тест-культуры).

Полученная величина под названием минимальной подавляющей концентрации (МПК) характеризует антимикробную активность предлагаемого соединения 1, прототипа по структуре и базового соединения III.

Полученные данные представлены в таблице.

Из данных таблицы видно, что все вещества обладают антимикробным действием, причем активность соединения (1) одного порядка с фурацилином, а в отношении *Staphylococcus aureus* P-209 превосходит активность фурацилина в 1,3 раза. Относительно прототипа противомикробная активность заявляемого соединения выше в отношении *Staphylococcus aureus* P-209 в 21 раз, в отношении *Streptococcus faecalis* в 8 раз и в отношении *Bacillus Subtilis* в 6 раз.

Острую токсичность предлагаемого соединения 1 и прототипа II определяли по методике Бернса на неинбредных белых мышах, массой 14-20 г. Значение LD₅₀ при внутрибрюшинном введении составило 441,3 мг/кг и 200,6 мг/кг, соответственно. Токсичность фурацилина не допускает применения повышенных доз препарата, в то время как низкое значение LD₅₀ для 1 - 441,3 мг/кг позволяет повысить концентрации соединения 1 без негативных последствий для организмов и вместе с тем повлиять на эффективность действия.

Таким образом, предлагаемое соединение имеет следующие преимущества:

1. Антимикробная активность одного порядка с известным антимикробным препаратом фурацилином, а для *Staphylococcus aureus* P-209 в 1,3 раза выше таковой.

2. Значительно меньшая токсичность по сравнению с известным антимикробным препаратом фурацилином и прототипом по структуре и биодействию (II).

Антимикробная активность соединений I, II, III

Соединение	Минимальная подавляющая концентрация (МПК)		
	мкг/мл		
	<i>Staphylococcus aureus</i> P-209	<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
I	9,3	27	42
II	173	218	254
III	12	21	26

Упорядник

Техред М.Моргентал

Коректор М. Куль

Замовлення 4034

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101