



(51) МПК  
*A61K 31/66* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)  
*C07F 9/6568* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 31/66* (2023.05); *A61P 31/04* (2023.05); *C07F 9/50* (2023.05); *C07F 9/547* (2023.05); *C07F 9/6568* (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2023107955, 31.03.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
31.03.2023

Дата регистрации:  
27.10.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.03.2023

(45) Опубликовано: 27.10.2023 Бюл. № 30

Адрес для переписки:  
614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Букирева,  
15, ПГНИУ (УНИД)

(72) Автор(ы):

Учускин Максим Григорьевич (RU),  
 Мендограло Елена Юрьевна (RU),  
 Макаров Антон Сергеевич (RU),  
 Никифорова Елена Александровна (RU),  
 Рубцов Александр Евгеньевич (RU),  
 Сафиуллин Руслан Ильмирович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное  
 образовательное учреждение высшего  
 образования "Пермский государственный  
 национальный исследовательский  
 университет" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: RU 2704025 C1, 23.10.2019.

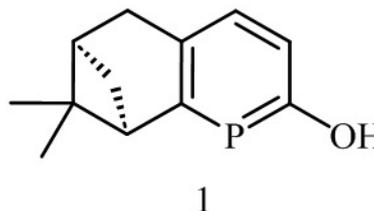
Автореферат диссертации на соискание ученой  
 степени кандидата химических наук Руденко  
 Дарьи Андреевны. Синтез и свойства 2-  
 замещенных 7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-  
 тетрагидрохинолин-4-карбоновых кислот и  
 их эфиров // Новосибирск.- 2013.- с.8, 18, 20. CN  
 103980217 A, 13.08.2014. David Allen et al.  
 Organophosphorus Chemistry. (см. прод.)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ (6R,8R)-7,7-ДИМЕТИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-6,8-МЕТАНОФОСФИНАЛИН-2-ОЛА В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОМИКРОБНОГО СРЕДСТВА В ОТНОШЕНИИ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА (*S.AUREUS*) И КИШЕЧНОЙ ПАЛОЧКИ (*E.COLI*)

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к новому применению (6R,8R)-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-6,8-метанофосфиналин-2-ола(1) в качестве противомикробного средства в отношении золотистого стафилококка (*S.aureus*) и кишечной палочки (*E.coli*). Технический результат - эффективное ингибирование золотистого стафилококка (*S.aureus*) и кишечной

палочки (*E.coli*), обеспечиваемое низкотоксичным соединением структуры (1). 1 пр.



(56) (продолжение):

V.48, 2019, pp.156-158. Megan E. Herdman et al. Impact of structural changes in heteroleptic bismuth phosphinates on their antibacterial activity in Bi-nanocellulose composites // Dalton Trans., 2020, pp.1-4.

R U 2 8 0 6 1 9 6 C 1

R U 2 8 0 6 1 9 6 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/66* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)  
*C07F 9/6568* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/66* (2023.05); *A61P 31/04* (2023.05); *C07F 9/50* (2023.05); *C07F 9/547* (2023.05); *C07F 9/6568* (2023.05)

(21)(22) Application: **2023107955**, 31.03.2023(24) Effective date for property rights:  
31.03.2023Registration date:  
27.10.2023

Priority:

(22) Date of filing: 31.03.2023

(45) Date of publication: 27.10.2023 Bull. № 30

Mail address:

614990, Permskij kraj, g. Perm, ul. Bukireva, 15,  
PGNIU (UNID)

(72) Inventor(s):

Uchuskin Maksim Grigorevich (RU),  
Mendogralo Elena Iurevna (RU),  
Makarov Anton Sergeevich (RU),  
Nikiforova Elena Aleksandrovna (RU),  
Rubtsov Aleksandr Evgenevich (RU),  
Safiullin Ruslan Ilmirovich (RU)

(73) Proprietor(s):

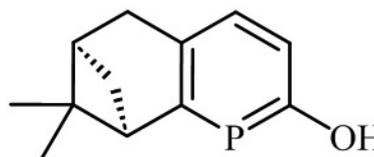
Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniia «Permskii gosudarstvennyi  
natsionalnyi issledovatel'skii universitet» (RU)

(54) **USE OF (6R,8R)-7,7-DIMETHYL-5,6,7,8-TETRAHYDRO-6,8-METANOPHOSPHINALIN-2-OL AS AN ANTI-MICROBIAL AGENT AGAINST STAPHYLOCOCC AUREUS (S.AUREUS) AND E. COLI (E. COLI)**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the new use of (6R,8R)-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-6,8-methanophosphinalin-2-ol (1) as antimicrobial agent against *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) and *Escherichia coli* (*E.coli*).

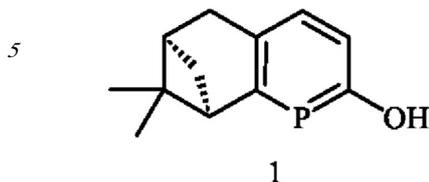


1

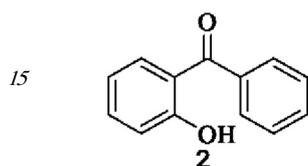
EFFECT: effective inhibition of *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) and *Escherichia coli* (*E.coli*) provided by a low-toxic compound of structure (1).

1 cl, 1 ex

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса фосфининолов, а именно к (6R,8R)-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-6,8-метанофосфиналин-2-олу (1):



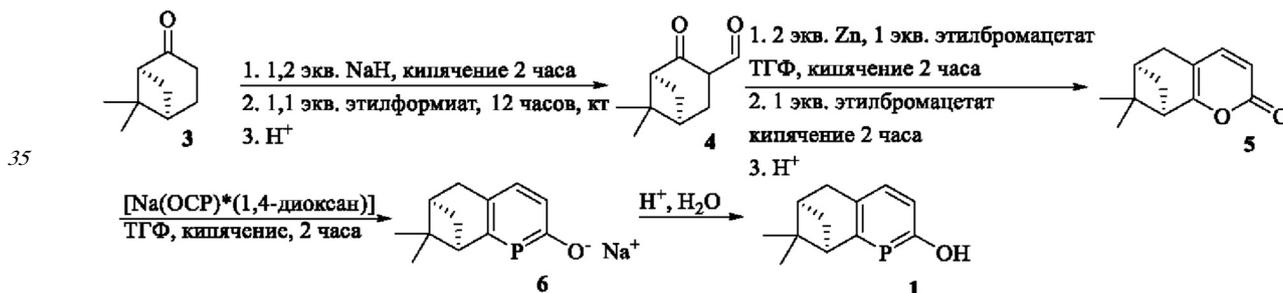
10 Данное соединение обладает противомикробной активностью в отношении золотистого стафилокока (*S.aureus*) и кишечной палочки (*E.coli*) что позволяет предположить его использование в медицине в качестве противомикробного средства. Эталоном сравнения был выбран фенолсалицилат формулы 23:



20 который широко применяется в лечебной практике, и являются аналогами по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2010. - с. 472].

Задачей изобретения является поиск веществ с выраженным противомикробным и действием, и низкой токсичностью.

25 Пример 1. Заявляемое соединение 1 синтезируется в 3 стадии, включающих в себя формилирование (1R)-(+)-нопинона 3 с получением соответствующего 4, реакцию Реформатского с последующей циклизацией полученного продукта в кислой среде с образованием соответствующего 2Н-пиран-2-она 5, реакцию [4+2]-циклоприсоединения между 2Н-пиран-2-оном 5 и фосфаэтинолятом натрия, приводившей к образованию натриевой соли (6R,8R)-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-6,8-метанофосфинолин-2-ола 6, гидролиз которой в кислой среде приводил к образованию (6R,8R)-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-6,8-метанофосфинолин-2-ола 1.

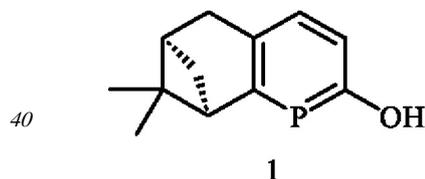


40 Получение соединения 1. Стадия 1. К суспензии гидрида натрия (60% in mineral oil) (1,2 экв.) в сухом ТГФ (0,1 М) добавляли (1R)-(+)-нопинон (1 экв.) и реакционную смесь кипятили в течение 2 часов. По истечении 2 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и прикапывали этилформиат (1,2 экв.) в течение 1,5 часов при интенсивном перемешивании. После этого реакционную смесь перемешивали 12 часов, в течение которых образовывался осадок. В дальнейшем осадок растворяли в воде, добавляли концентрированную HCl до pH=2 и водный слой трижды по 250 мл экстрагировали диэтиловым эфиром. Органические экстракты объединяли, промывали водой, насыщенным раствором NaCl и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Необходимый

продукт очищали с помощью метода колоночной хроматографии с использованием  
 силикагеля и смесь растворителей этилацетат:петролейный эфир (1:9) в качестве элюента.  
 Выход 80% Стадия 2. К Zn (2 экв.) добавляли ТГФ и по каплям в течение 10 минут  
 добавляли смесь карбонильного соединения 4 (1 экв.) и этиловый эфир  $\alpha$ -бромуксусной  
 5 кислоты (1 экв.). После того как вся смесь была добавлена, реакционную смесь кипятили  
 в течение 2 часов. По истечении заданного времени к реакционной смеси добавляли  
 еще 1 экв. этилового эфира  $\alpha$ -бромуксусной кислоты и всю реакционную смесь вновь  
 кипятили в течение 2 часов. По истечении заданного времени реакционную смесь  
 10 охлаждали до комнатной температуры, добавляли 100 мл 10%-ного водного раствора  
 $H_2SO_4$  и перемешивали в течение 30 минут. Всю смесь трижды по 70 мл экстрагировали  
 $Et_2O$ . Экстракты объединяли, промывали водой, насыщенным водным раствором NaCl  
 и сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . Растворитель упаривали при пониженном давлении  
 и неочищенный продукт очищали с помощью метода колоночной хроматографии с  
 15 использованием силикагеля и смеси растворителей петролейный эфир:этилацетат (4:1)  
 в качестве элюента. Выход 65%. Стадия 3. К замещенному 2Н-пиран-2-ону 5 (1 экв.) и  
 $[Na(OCP)^*(1,4\text{-диоксан})]$  (1 экв.) добавляли ТГФ в. Раствор перемешивали 1 час при  
 $110^\circ C$ . По истечении заданного времени растворитель упаривали при пониженном  
 давлении. Полученную натриевую соль 6 растворяли в воде, добавляли  
 20 концентрированную соляную кислоту до pH=2 и раствор перемешивали 30 мин, в  
 течение которых образовывался осадок. Осадок отфильтровывали и промывали  
 метанолом. Водный слой также экстрагировали хлороформом. Органические экстракты  
 объединяли и сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . Растворитель упаривали при пониженном  
 давлении. Продукт очищали с помощью метода колоночной хроматографии с  
 25 использованием силикагеля и смеси растворителей петролейный эфир:этилацетат (4:1)  
 в качестве элюента. Выход 40%. Спектр ЯМР 1 H, (400 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1H NMR  
 (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 7.04 (м), 5.94 (с), 2.92 (м), 2.60 (м), 2.18 (м), 1.26 (с), 0.58 (с).  
 Спектр ЯМР 13 C (100 МГц,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 185.71, 174.71, 133.19, 132.81, 119.72, 50.11,  
 40.43, 39.29, 35.47, 32.74, 26.03, 21.24. Спектр ЯМР 31 P ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 134.30. Полученное  
 30 соединение 1 представляет собой светло-желтое кристаллическое вещество, растворимое  
 в хлороформе диметилсульфоксиде.

## (57) Формула изобретения

35 Применение (6R,8R)-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-6,8-метанофосфиналин-2-ола в  
 качестве противомикробного средства в отношении золотистого стафилококка (*S.aureus*)  
 и кишечной палочки (*E.coli*):



45