



ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ (ЕАПО)
EURASIAN PATENT ORGANIZATION
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО (ЕАПВ)
EURASIAN PATENT OFFICE

Малый Черкасский пер., д. 2, г. Москва, 109012

2 M. Cherkassky per., Moscow, 109012, Russia
Телефон/ Phone: (495) 411 6161, (495) 411 6162
Факс / Fax: (495) 621 24 23
E-mail: info@eapo.org
http://www.eapo.org

ЕАПВ/R50

пр-т Чулман, д. 18, кв. 253,
г. Набережные Челны, Россия,
423822

г-ну Сунагатову Н.М.

28.04.2017 № 14/026395-15
на № от

Уважаемый Назип Мингалеевич,

ЕАПВ направляет Вам патент № 026395 по заявке № 201500015 на изобретение «ПРИМЕНЕНИЕ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ТРИФТОРБОРАНА В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО И АНТИМИКОТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА». Полное описание изобретения к евразийскому патенту доступно на веб-портале ЕАПО в разделе «Официальные публикации».

Выданный патент действует во всех государствах-участниках Евразийской патентной конвенции до 12.01.2018.

Для продолжения действия патента в соответствии со статьями 17, 18(2) и (3) Конвенции и пунктом 10(1) Положения о пошлинах ЕАПО Вам следует на эту дату произвести первую уплату Евразийскому патентному ведомству годовой пошлины за четвертый год действия патента в размере, равном сумме годовых пошлин, установленных национальным законодательством каждого указанного Вами в заявлении Договаривающегося государства (бланк ЕАПВ/400/17), и одновременно годовые пошлины за предшествующие годы, предусмотренные национальным законодательством каждого из указанных государств.

Оформить заявление с расчетом необходимого размера годовых пошлин для представления в ЕАПВ можно в разделе «Патенты» веб-портала ЕАПО по адресу: www.eapo.org

Приложение: евразийский патент № 026395

Начальник Отдела реестра
евразийских патентов

А.Т. Токоев



ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ

№ 026395

Название изобретения:

«ПРИМЕНЕНИЕ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ТРИФТОРБОРАНА
В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО И
АНТИМИКОТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА»

Патентовладелец (льцы):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ "КАЗАНСКИЙ
(ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ" (ФГАОУ ВПО
КФУ) (RU)

Изобретатель (и):

Галкина Ирина Васильевна, Тудрий Елена Владимировна,
Шулаева Мария Петровна, Поздеев Оскар Кимович,
Галкин Владимир Иванович (RU)

Заявка №:	201500015
Дата подачи заявки:	12 января 2015 г.
Дата выдачи патента:	28 апреля 2017 г.

Настоящим удостоверяется, что евразийский патент выдан на изобретение с формулой, опубликованной в Бюллетене Евразийского патентного ведомства «Изобретения (евразийские заявки и патенты)» № 4 / 2017 год.

При уплате установленных годовых пошлин патент действует на территории государств - участников Евразийской патентной конвенции - Азербайджанской Республики, Кыргызской Республики, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Таджикистан, Российской Федерации, Туркменистана.

ТЛЕВЛЕСОВА Сауле Январбековна
Президент Евразийского патентного ведомства



(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 026395

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2017.04.28

(21) Номер заявки

201500015

(22) Дата подачи заявки

2015.01.12

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ТРИФТОРБОРАНА В КАЧЕСТВЕ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО И АНТИМИКОТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

(31) 2014150010

(32) 2014.12.10

(33) RU

(43) 2016.06.30

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ "КАЗАНСКИЙ
(ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ" (ФГАОУ ВПО
КФУ) (RU)

(56) US-A-2655524

BOUILLON, NELLY et al., Epoxy
prepolymere cured with boron trifluoride-amine
complexes. 1. Influence of the amine on the curing
window. Makromolekulare Chemie, 1990, 191(6), p.
1403-1416, (реферат) [он-лайн]. Найдено из STN,
RN 129068-35-5

[online] REGISTRY via STN, 07.04.2006, RN
879646-84-1

[online] REGISTRY via STN, 16.11.1984, RN
593-28-2

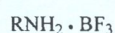
(72) Изобретатель:

Галкина Ирина Васильевна, Тудрий
Елена Владимировна, Шулаева
Мария Петровна, Поздеев Оскар
Кимович, Галкин Владимир
Иванович (RU)

(74) Представитель:

Сунагатов Н.М. (RU)

(57) Применение аммониевых солей трифторборана общей формулы I



I

где R: n-C₈H₁₇; n-C₁₀H₂₁; n-C₁₂H₂₅; n-C₁₄H₂₉; n-C₁₆H₃₃; n-C₁₈H₃₇, для получения лекарственного средства, обладающего активностью в отношении Candida Albicans, Salmonella p. B, Pseudomonas aeruginosa. Может быть использовано в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве в качестве антибактериальных (бактерицидных) и противогрибковых (фунгицидных) средств. Полученные соли (I) устойчивы в виде жидких кристаллов в диапазоне температур от 250 до 300°C.

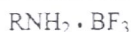
026395

B1

B1

026395

Изобретение относится к области химии, в частности к солям трифторборана общей формулы I



I

где R: n-C₄H₁₁; n-C₁₀H₂₁; n-C₁₂H₂₅; n-C₁₄H₂₉; n-C₁₆H₃₃; n-C₁₈H₃₇.

Изобретение может быть использовано в медицине и ветеринарии, сельском хозяйстве в качестве основы лекарственного антибактериального (бактерицидного) и противогрибкового (фунгицидного) средства, обладающего высокой термостойкостью.

Известен аналог заявляемых соединений по назначению - действующее вещество отечественных и зарубежных (Франция, Германия, Нидерланды) антибактериальных, антисептических препаратов - бензалконий хлорид (Benzalkonium chloride), представляющее собой хлорид алкилдиметил (фенилметил) аммония [1].

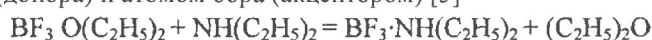
Недостатком [1] является его термическая неустойчивость - при нагревании (до плюс 100°C) распадается на исходные амины и теряет терапевтическую активность. В связи с этим затруднена и стерилизация препарата [1]. Кроме того, все препараты, содержащие бензалконий хлорид, разрушаются мылом, о чем указано в инструкции по их применению [2].

Известны структурные аналоги соединений (I) - аммониевые трифторбораны, полученные по реакции эфирата трехфтористого бора с различными низшими аминами (II)



Их биологическая активность не изучалась.

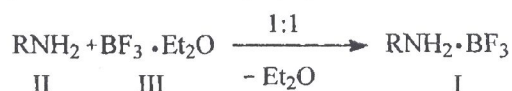
Все амины образуют с эфиратом трехфтористого бора молекулярные соединения состава 1:1, которые по своему строению представляют продукты, образованные посредством донорно-акцепторной связи между атомом азота (донора) и атомом бора (акцептором) [3]



Задачей предполагаемого изобретения является применение аммониевых солей трифторборана (I) в качестве антибактериального и антимикотического средства в отношении *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella p. B*, *Candida Albicans*, обладающего высокой термостойкостью.

Техническим результатом является применение аммониевых солей трифторборана общей формулы (I) в качестве антибактериального и антимикотического средства в отношении *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella p. B*, *Candida Albicans*, обладающего высокой термостойкостью.

Заявляемые соединения получают взаимодействием эфирата трехфтористого бора (II) при комнатной температуре с высшими первичными аминами (III) при мольном соотношении 1:1 по схеме:

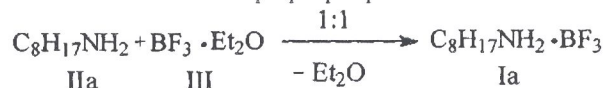


где R: n-C₈H₁₇ (Ia); n-C₁₀H₂₁ (Ib); n-C₁₂H₂₅ (Ic); n-C₁₄H₂₉ (Id); n-C₁₆H₃₃ (Ii); n-C₁₈H₃₇ (If).

Исходными компонентами являются высшие амины и эфират трехфтористого бора формулы (II) и (III) - отечественные соединения, представленные на рынке.

Заявленный способ иллюстрируют следующие примеры, которыми перечень соединений не исчерпывается.

Пример 1. Синтез октиламмониевой соли трифторборана



К раствору 1,3 г (0,01 моль) октиламина в 3 мл диэтилового эфира при перемешивании по каплям добавляют, например в течение 10 мин, 1,1 г (0,01 моль) раствора эфирата трехфтористого бора. Наблюдают изменение окраски, выделение тепла, газообразного продукта и образование кристаллического продукта белого цвета. Осадок отделяют на воронке Шотта, многократно промывают (осадок) петролейным эфиром от исходных соединений, сушат в вакууме.

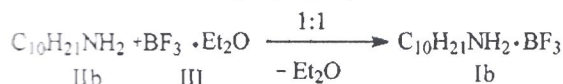
Выход продукта 1,9 г (80%), температура плавления (далее т.пл.) 86,2°C.

ИК: 3280 см⁻¹ (NH), 3000-2800 см⁻¹ (CH), 1570 см⁻¹ (NH), 1370 см⁻¹ (BN), 1100 см⁻¹ (BF).

Найдено, %: C 49,01; H 10,01 C₈H₁₉BF₃N. Вычислено, %: C 48,73; H 9,84.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ м.д.: 0,81 t (3H, CH₃), 1,19 m (12H, CH₂), 1,57 t (2H, CH₂), 3,75 s (2H, NH₂) ушир.

Пример 2. Синтез дециламмониевой соли трифторборана



К раствору 1,6 г (0,01 моль) дециламина в 3 мл диэтилового эфира при перемешивании по каплям добавляют, например в течение 10 мин, 1,2 г (0,01 моль) раствора эфирата трехфтористого бора. Наблюдают изменение окраски, выделение тепла, газообразных продуктов и образование кристаллического

продукта белого цвета. Осадок отделяют на воронке Шотта, многократно промывают петролейным эфиром от исходных соединений, затем сушат в вакууме.

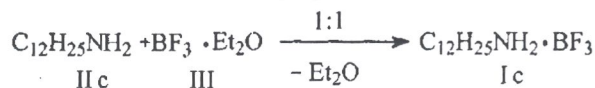
Выход продукта 3,3 г (85%), т.пл. 86,2°C.

ИК: 3290 см⁻¹ (NH), 3000-2800 см⁻¹ (CH), 1570 см⁻¹ (NH), 1370 см⁻¹ (BN), 1100 см⁻¹ (BF).

Найдено, %: С 53,01; Н 9,91 C₁₀H₂₃BF₃N. Вычислено, %: С 53,33; Н 10,22.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ м.д.: 0,81 t (3H, CH₃), 1,19 m (16H, CH₂), 1,57 t (2H, CH₂), 3,75 s (2H, NH₂) ушир.

Пример 3. Синтез додециламмониевой соли трифторборана



К раствору 1,85 г (0,01 моль) додециламина в 5 мл диэтилового эфира в течение нескольких минут, например 8 мин, при перемешивании по каплям добавляют 1,13 г (0,01 моль) раствора BF₃·Et₂O. В ходе реакции наблюдают выделение газа и тепла. После окончания реакции наблюдают выпадение кристаллов белого цвета. Осадок промывают смесью растворителей диэтиловый эфир - хлороформ, сушат.

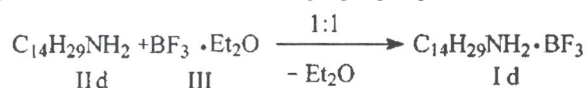
Выход продукта 2,2 г (74,2%), т.пл. 88,4°C.

РЖ: 3280 см⁻¹ (NH), 3000-2800 см⁻¹ (CH), 1490 см⁻¹ (NH), 1370 см⁻¹ (BN), 1100 см⁻¹ (BF).

Найдено, %: С 57,01; Н 10,43 C₁₂H₂₇BF₃N. Вычислено, %: С 56,91; Н 10,67.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ м.д.: 0,81 t (3H, CH₃), 1,19 m (20H, CH₂), 1,57 t (2H, CH₂), 3,75 s (2H, NH₂) ушир.

Пример 4. Синтез тетрадециламмониевой соли трифторборана



К раствору 2,13 г (0,01 моль) тетрадециламина в 10 мл диэтилового эфира в течение нескольких минут, например 8 мин, по каплям добавляют раствор 1,12 г (0,01 моль) эфирата трехфтористого бора. После прохождения реакции выпадает белый кристаллический осадок, который отделяют, промывают эфиром от исходных соединений, сушат.

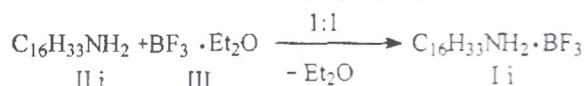
Выход продукта 2,96 г (91,0%), т.пл. 87,3°C.

ИК: 3290 см⁻¹ (NH), 3000-2800 см⁻¹ (CH), 1570 см⁻¹ (NH), 1370 см⁻¹ (BN), 1100 см⁻¹ (BF).

Найдено, %: С 60,07; Н 10,76 C₁₄H₃₁BF₃N. Вычислено, %: С 59,79; Н 11,03.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ м.д.: 0,81 t (3H, CH₃), 1,19 m (24H, CH₂), 1,57 t (2H, CH₂), 3,75 s (2H, NH₂) ушир.

Пример 5. Синтез гексадециламмониевой соли трифторборана



К раствору 2,4 г (0,01 моль) гексадециламина в 10 мл диэтилового эфира в течение нескольких минут, например 1-2 мин, при перемешивании по каплям добавляют 1,135 г (0,01 моль) BF₃·Et₂O. После окончания экзотермической реакции образуется кристаллический осадок белого цвета. Продукт промывают смесью растворителей диэтиловый эфир - хлороформ, сушат.

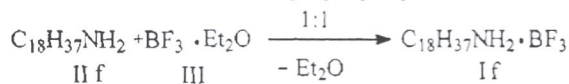
Выход продукта 2,94 г (83%), т.пл. 91,8°C.

ИК: 3290 см⁻¹ (NH), 3000-2800 см⁻¹ (CH), 1430 см⁻¹ (NH), 1370 см⁻¹ (BN), 1100 см⁻¹ (BF).

Найдено, %: С 62,27; Н 11,06 C₁₆H₃₅BF₃N. Вычислено, %: С 62,14; Н 11,33.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ м.д.: 0,81 t (3H, CH₃), 1,19 m (28H, CH₂), 1,57 t (2H, CH₂), 3,75 s (2H, NH₂) ушир.

Пример 6. Синтез октадециламмониевой соли трифторборана



К раствору 2,7 г (0,01 моль) раствора вещества октадециламина 15 мл диэтилового эфира в течение нескольких минут, например 1-2 мин, при перемешивании по каплям добавляют 1,15 г (0,01 моль) раствора BF₃·Et₂O. После окончания экзотермической реакции образуется кристаллический осадок белого цвета. Продукт промывают смесью растворителей диэтиловый эфир - хлороформ, перекристаллизовывают из толуола, сушат.

Выход продукта 2,43 г (63%), т.пл. 93,4°C.

ИК: 3280 см⁻¹ (NH), 3000-2800 см⁻¹ (CH), 1550 см⁻¹ (NH), 1370 см⁻¹ (BN), 1100 см⁻¹ (BF).

Найдено, %: С 64,47; Н 11,26 C₁₈H₃₉BF₃N. Вычислено, %: С 64,09; Н 11,57.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ м.д.: 0,81 t (3H, CH₃), 1,19 m (32H, CH₂), 1,57 t (2H, CH₂), 3,75 s (2H, NH₂) ушир.

Пример 7. Исследование биологической активности и термостойкости.

Антибактериальная и антимикотическая активность аммониевых солей эфирата трехфтористого бора формулы I исследована на тест-культурах: Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella p. B, Candida Albicans [4]. Для оценки биоцидной активности исследованные вещества формулы I вносят в лунки агаризированной питательной среды. Об антибактериальной и антимикотической активности су-

лит по наличию образующейся вокруг лунок с исследуемым веществом зоны ингибирования роста тест-культур. Результаты исследования антимикотической и бактерицидной активности солей формулы I представлены в таблице. Показана антибактериальная и антимикотическая активность аммониевых солей трифторборана (1% растворы в этаноле).

№	Соединение	Зона ингибирования роста бактерий и грибов, R (мм)			
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Salmonella p. B</i>	<i>Candida Albicans</i>
1	$C_8H_{17}NH_2 \cdot BF_3$	16	10	17	21
2	$C_{10}H_{21}NH_2 \cdot BF_3$	17	17	15	27
3	$C_{12}H_{25}NH_2 \cdot BF_3$	20	20	21	40
4	$C_{14}H_{29}NH_2 \cdot BF_3$	17	15	17	30
5	$C_{16}H_{33}NH_2 \cdot BF_3$	10	31	12	16
6	$C_{18}H_{37}NH_2 \cdot BF_3$	-	20	10	19

Преимуществами заявляемых соединений является то, что они обладают высокой бактерицидной и одновременно высокой антимикотической активностью при низких концентрациях, в особенности соединения 2, 3, 4 таблицы.

Указанные соединения представляют собой жидкие кристаллы с широким температурным интервалом стабильности до 250-300°C (по данным, полученным методами термогравиметрии и сканирующей калориметрии).

Заявленное техническое решение соответствует критерию "новизна", предъявляемому к изобретениям, так как из исследованного уровня техники не выявлены технические решения, характеризующиеся указанными признаками, приводящими к реализации заявленных технических результатов заявленного технического решения, которым является применение аммониевых солей трифторборана (I) в качестве антибактериального и антимикотического средства. Заявляемые химические соединения расширяют ассортимент средств бактерицидно-фунгицидного назначения.

Заявленное техническое решение соответствует критерию "изобретательский уровень", предъявляемому к изобретениям, так как не является очевидным для специалистов в данной области техники вследствие того, что заявленное техническое решение обеспечивает реализацию объективно существующих на практике противоречий, не разрешимых посредством обычного проектирования, а именно - из исследованного уровня техники известно, что аммониевые соли высших алкилов, в отличие от аммониевых солей трифторборана, разлагаются при температуре от 130°C, а полученные соли (I) устойчивы в виде жидких кристаллов в диапазоне температур от 250 до 300°C (по данным, полученным методами термогравиметрии и сканирующей калориметрии), что делает их перспективными лекарственными и дезинфицирующими средствами. Таким образом, можно сделать вывод о том, что полученные результаты не являются очевидными для специалистов в данной области техники.

Заявленное техническое решение соответствует критерию "промышленная применимость", так как может быть реализовано на любом специализированном предприятии с использованием стандартного оборудования, известных отечественных материалов и технологий.

Использованные источники

1. Янгсон Р.М. Медицинский энциклопедический словарь (Collins). - М.: АСТ Астрель, 2006, 1375 с.
2. Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. - М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007, 681 с.
3. Топчиев, А.В. Фтористый бор и его соединения как катализаторы в органической химии. - М.: Изд-во АН СССР, 1956, 355 с.
4. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. - М.: Медицина, 1971, 245 с.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Применение аммониевых солей трифторборана общей формулы I



где R: $n-C_4H_9$; $n-C_{10}H_{21}$; $n-C_{12}H_{25}$; $n-C_{14}H_{29}$; $n-C_{16}H_{33}$; $n-C_{18}H_{37}$,

для получения лекарственного средства, обладающего активностью в отношении *Salmonella p. B*, *Candida Albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

Евразийское патентное
ведомство (ЕАПВ)

Адрес:
Россия,
109012, Москва,
Малый Черкасский пер., 2

Телефон: (495) 411-6163
Факс: (495) 621-2423

E-mail: info@eapo.org
<http://www.eapo.org>