



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108770** (13) **U**

(51) МПК (2016.01)

C07D 277/08 (2006.01)

A61K 31/00

A61P 31/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 01756**

(22) Дата подання заявки: **24.02.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.07.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.07.2016, Бюл.№ 14**

(72) Винахідник(и):

Лозинський Андрій Володимирович
(UA),

Лесик Роман Богданович (UA),

Куцик Роман Володимирович (UA),

Засідко Вікторія Володимирівна (UA),

Деркач Галина Олегівна (UA)

(73) Власник(и):

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ

МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА

ГАЛИЦЬКОГО,

вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)

(54) 4-ХЛОРОФЕНІЛАМІД 7-(4-ХЛОРОФЕНІЛ)-2-ОКСО-2,3-ДИГІДРО-ТІАЗОЛО[4,5-b]ПІРИДИН-5-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИМІКРОБНУ ДІЮ

(57) Реферат:

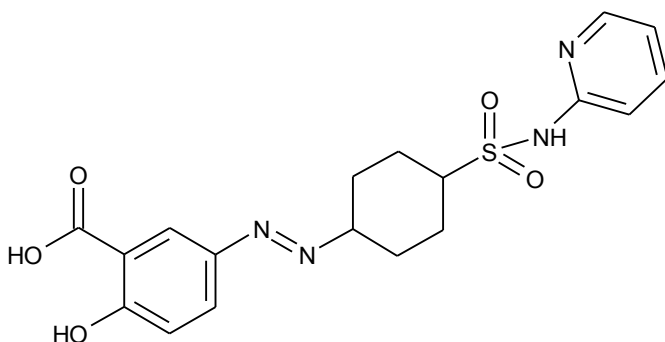
4-Хлорофеніламід 7-(4-хлорофеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-тіазоло[4,5-b]піридин-5-карбонОВОЇ кислоти, що проявляє протимікробну дію.

UA 108770 U

Корисна модель належить до хімічних сполук і фармації, зокрема одержання біологічно активних речовин, що виявляють протимікробну дію і можуть бути використані в медицині як протимікробні лікарські засоби.

Похідні 4-тіазолідинону та їх конденсовані аналоги, зокрема тіазоло[4,5-*b*]піридини, уже тривалий час є предметом зацікавлення багатьох наукових груп, які працюють у галузі медичної хімії, оскільки зазначені сполуки виявляють різні види біологічної активності. Серед похідних 4-тіазолідинону відомо ряд сполук, що мають виразну протимікробну активність, в тому числі інгібітори РВР - групи транспептидаз (UDP-Mur-NAc-пентапептидаза, UDP-Mur-N-Ac-мураміл/L-аланінлігаза) [1], UDP-галактопіраноза-мутази [2]; синтезу dTDP-рамнози [3] тощо. Не менш цікавими є похідні піридинового ряду, серед яких виявлено значну кількість біологічно активних речовин та ефективних лікарських препаратів. Понад 10 % з півтори тисячі найбільш регулярно вживаних лікарських препаратів припадає на частку сполук, що мають піридиновий фрагмент у молекулі, тому пошук нових синтетичних протимікробних засобів із групи конденсованих похідних на основі 4-тіазолідинону, анельованих з піридиновим циклом, є актуальним.

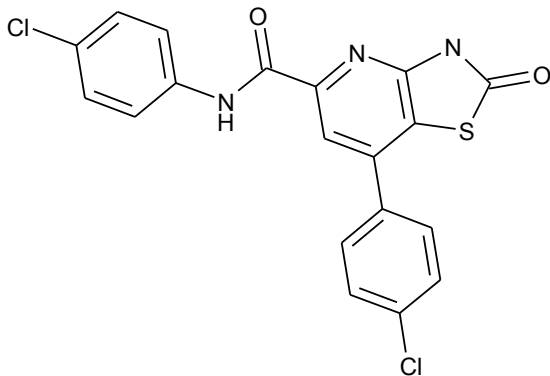
В молекулі об'єкта, що заявляється, міститься піридиновий цикл, тому близьким за складом і будовою до заявлених сполук є похідне піридину - протимікробний лікарський засіб салазосульфapіридин формули:



Салазосульфapіридин - це азосполука сульфapіридину з саліцилатною кислотою [4]. Препарат в організмі метаболізує з утворенням сульфapіридину та 5-аміносаліцилатної кислоти, які виявляють протимікробну та протизапальну дії. Цей лікарський засіб має необхідні лікувальні властивості, проте характеризується значними побічними ефектами: нудота, блювання, головний біль, запаморочення, шкірні висипи, лихоманка, лейкопенія.

В основу корисної моделі поставлена задача створення більш ефективного протимікробного засобу на основі сполук, у яких тіазолідиновий цикл анельований з піридиновим.

Поставлена задача вирішується синтезом 4-хлорофеніламід 7-(4-хлорофеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-тіазоло[4,5-*b*]піридин-5-карбонової кислоти загальної формули:



що проявляє протимікробну дію.

Синтезована сполука - білий кристалічний порошок, добре розчинний у ДМФА, ДМСО; нерозчинний у воді та ефірі.

Для доказу складу і структури синтезованої сполуки були використані відомі фізико-хімічні методи, зокрема спектроскопія ПМР та елементний аналіз. Одержані результати свідчать про відповідність структури синтезованої сполуки заявленій.

Заявлений 4-хлорофеніламід 7-(4-хлорофеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-тіазоло[4,5-*b*]піридин-5-карбонової кислоти одержаний з високим виходом взаємодією хлорангідриду 7-(4-хлорофеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-тіазоло[4,5-*b*]піридин-5-карбонової кислоти та 4-хлораніліну в середовищі діоксану та в присутності триетиламіну.

Вивчення протимікробної активності синтезованих сполук виконано методом дифузії в агар. На поверхню поживного агару в чашках Петрі рівномірно висівали стандартизовані за оптичним стандартом мутності (концентрація 1×10^7 КУО/мл) суспензії тест-культур. В лунки агару діаметром $4,0 \pm 0,1$ мм вносили по 20 мкл розчинів досліджуваних сполук (концентрація 1000 мкг/мл) в розчині спирт/DMSO/вода 2:1:1. Після культивування впродовж 24-48 год. визначали діаметри зон затримки росту тест-культур. Одержували цифрові зображення посівів на чашках, обробку яких здійснювали за допомогою комп'ютерної програми UTHSCSA ImageTool 2.0 (The University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995-1996). Одержані результати обробляли методами варіаційної статистики. В контрольні лунки вносили чистий розчинник.

В умовах експерименту, результати якого наведені в таблиці: 4-хлорофеніламід 7-(4-хлорофеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-тіазоло[4,5-b]піридин-5-карбонової кислоти виявив високу протимікробну дію відносно контролю при використанні різних тест-культур мікроорганізмів.

Таблиця

Протимікробна активність синтезованої сполуки

Сполуки	S. aureus MSSA	S. aureus MRSA	E. coli	B. subtilis	C. albicans	
					Фунгістат.	Фунгіцид.
4-хлорофеніламід 7-(4-хлорофеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-тіазоло[4,5-b]піридин-5-карбонової кислоти	$7,67 \pm 0,47$	$8,16 \pm 0,65$	$5,04 \pm 0,28$	0	$5,16 \pm 0,39$	$4,25 \pm 0,33$
Контроль	$4,28 \pm 0,26$	$4,57 \pm 0,20$	$5,13 \pm 0,85$	0	$6,32 \pm 0,61$	$5,70 \pm 0,69$

Токсикометричні дослідження синтезованої сполуки вивчали за відомою методикою [3]. Речовину вводили в дозах 500, 800, 1000, 1500 мг/кг при одноразовому парентеральному введенні суспензії речовини білим мишам обох статей масою 18-22 г. Як контроль, використовували групу тварин, яким було введено воду очищену. За тваринами спостерігали впродовж 14 днів.

У результаті проведених токсикометричних досліджень встановлено, що значення LD_{50} становить 480 мг/кг і дозволяє віднести синтезовану сполуку до IV класу безпеки, тобто за ступенем токсичності і небезпеки вона відповідає вимогам до лікарських засобів.

Отже, сполука, що заявляється, виявляє високу протимікробну дію, а за ступенем токсичності і небезпеки відповідає вимогам до лікарських засобів, тому може бути перспективним протимікробним засобом. Для розуміння запропонованої корисної моделі нижче наведено приклад одержання досліджуваної сполуки.

Синтез 4-хлорофеніламіду 7-(4-хлорофеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-тіазоло[4,5-b]піридин-5-карбонової кислоти. Суміш 0,002 моль хлорангідриду 7-(4-хлорофеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-тіазоло[4,5-b]піридин-5-карбонової кислоти, 0,002 моль 4-хлораніліну, 0,002 моль триетиламіну в 5 мл діоксану кип'ятять із зворотним холодильником протягом 30 хв. Утворений розчин виливають на воду і утворений осад, відфільтровують, промивають метанолом та висушують. Після перекристалізації з суміші ДМФА-ацетатна кислота одержують білий кристалічний порошок. Вихід - 70 %, Т.топл. - 190-192 °С.

Брутто формула $C_{19}H_{11}Cl_2N_3O_2S$.

Знайдено, %: N 10,11; S 7,71.

Вирахувано, %: N 10,09; S 7,70.

Спектр 1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц), δ , м.ч.: 7,43 (д, 2H, J=8.4 Гц, аром.), 7,66 (д, 2H, J=8.4 Гц, аром.), 7,84-7,87 (м, 4H, аром.), 7,92 (с, 1H, Py.), 10,39 (с, 1H, NH), 13,06 (с, 1H, NH).

Джерела інформації:

1. M.M. Sim, S.B. Ng, A.D. Buss et al. Benzylidene rhodanines as novel inhibitors of UDP-N-acetylmuramate/L-alanine ligase // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2002. - Vol. 12. - № 4. - P. 697-699.

2. E. Karlson, J. May, L. Kiessling Chemical Probes of UDP-Galactopyranose Mutase // Chem. Biol.-2006. - Vol. 13. - P. 825-837.

3. K. Babaoglu, M.A. Page, V.C. Jones et al. Novel Inhibitors of an Emerging Target in Mycobacterium tuberculosis; Substituted Thiazolidinones as Inhibitors of dTDP-rhamnose Synthesis // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2003. - Vol.13. - P. 3227-3230.

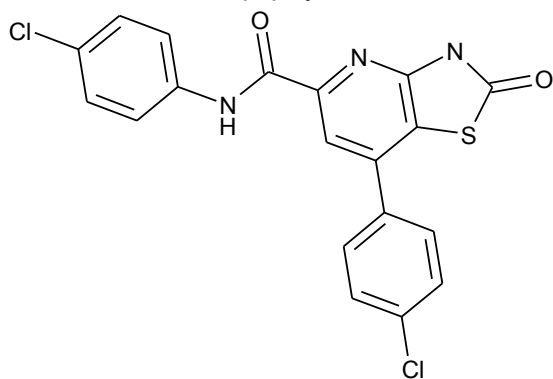
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. - Изд. 13-е, новое. - Харьков: Торсинг, 1998. - Т.1. - 560 с.

5. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів /Методичні рекомендації. - Київ: Авіцена, 2001. - 527 с.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

4-Хлорофеніламід 7-(4-хлорофеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-тіазоло[4,5-b]піридин-5-карбонової кислоти загальної формули:



10

що проявляє протимікробну дію.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601