



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92825** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A01N 43/78** (2006.01)  
**A01P 21/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) **ЗАСТОСУВАННЯ 3-АЛКІЛКАРБАМОЇЛ-1-БЕНЗОЇЛ-4-ОКСО-4Н-БЕНЗО[4,5][1,3]ТІАЗОЛО[3,2-А]ПІРИДИНІВ ЯК СТИМУЛЯТОРІВ РОСТУ ТА КОРЕНЕУТВОРЕННЯ**

1

(21) а200902481

(22) 19.03.2009

(24) 10.12.2010

(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.

(72) БРИЦУН ВАСИЛЬ МИКОЛАЙОВИЧ, ПЕТРЕНКО ВОЛОДИМИР СТЕПАНОВИЧ, ДЕНИСЕНКО ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА, ЛОЗИНСЬКИЙ МІРОН ОНУФРІЄВИЧ

(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

(56) UA 75280, C2, 15.03.2006

Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р., Пылова Т.Н. Пестициды и регуляторы роста растений. М., Химия, 1995, 576 с.

Youssef A.M., Noaman E. / Synthesis and evaluation of some novel benzothiazole derivatives as potential anticancer and antimicrobial agents. // Arzneimittelforschung. - 2007. - Vol. 57. - P.547-553

Chiba T., Snigeta S., Numazaki Y. / Inhibitory effect of pyridobenzazoles on vims replication in vitro// Biological. Pharm. Bull.- 1995.-Vol. 18(8). - P. 1081-1083

Сергеева Т.А. / Методика лабораторных испытаний гербицидов // Защита растений. -1963.-№2.- С.42-43.

2

Доспехов Б.А. Методика полевого опыта (с основами статистической обработки результатов исследований). М.: Агропромиздат, 1985. - 351 с.

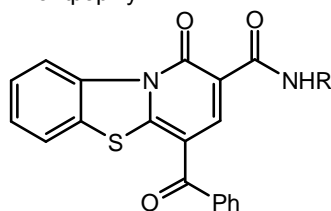
Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963.- 95 с.

Медведь Л.И. Справочник по пестицидам (гигиена применения и токсикология). Киев: Урожай, 1974, 448 с.

Compendium of Pesticide Common Names// Plant Growth

Regulators./http://www.alanwood.net/pesticides/class\_plant\_growth\_regulators.html

(57) Застосування 3-алкілкарбамоїл-1-бензоїл-4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридинів загальної формули

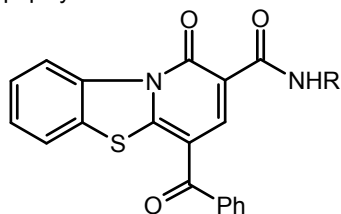


, III (а та б)

де R означає CH<sub>3</sub> (а) або C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б),

як стимуляторів росту та коренеутворення рослин.

Винахід відноситься до рослинництва, конкретно до використання як стимуляторів коренеутворення 3-алкілкарбамоїл-1-бензоїл-4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридинів загальної формули III.



(III)

Стимулятори росту та коренеутворення є хімічними сполуками, які без додаткового використан-

ня мінеральних та органічних добрив чи механічної обробки ґрунту дозволяють збільшити врожайність сільськогосподарських рослин, підвищити якість продукції та стійкість рослин до несприятливих кліматичних умов, хвороб та патогенів. Використання цих стимуляторів в сільськогосподарському виробництві країни дозволяє економити значні кошти. Крім вищезазначеного, застосування стимуляторів росту, на відміну від використання трансгенних рослин, менш шкідливе для здоров'я споживачів.

В літературі описано застосування індолілмасляної, індолілоцтової та α-нафтілоцтової кислот (відповідно - ІМК, гетероауксин, α-НОК) як стимуляторів коренеутворення сільськогосподарських та

(13) **C2**

(11) **92825**

(19) **UA**

плодово-ягідних культур [1]. Проте всі ці препарати погано розчинні у воді, мають досить високі дози застосування (понад 50 мг/л) та, в деяких випадках, високу токсичність для теплокровних. Крім того, відсутня універсальність їх дії.

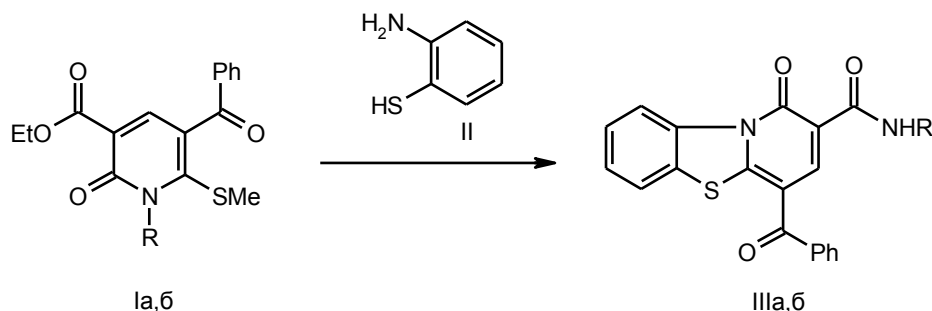
Тому пошук нових високоефективних стимуляторів росту та коренеутворення серед різних класів органічних сполук продовжується й донині [2].

Як відомо, похідні 4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридину характеризуються наявністю антиракових, антимікробних [3] та протівірусних властивостей [4]. Проте в літературі

відсутні дані по використанню заміщених 4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридинів як стимуляторів росту та коренеутворення рослин.

Задачею винаходу є синтез нових похідних 4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридину як фізіологічне активних сполук, які проявляли б високу рістрегулюючу та коренестимулюючу дію.

Поставлена задача досягається застосуванням таких сполук як 3-алкілкарбамоїл-1-бензоїл-4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридини IIIa,б, синтез яких здійснено нами в статті [5]:



Ia, IIIa R=CH<sub>3</sub>; Ib, IIIb R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Біологічні властивості та застосування названих сполук для сільськогосподарських цілей в науковій літературі та патентних виданнях не описані.

Винахід ілюструється такими прикладами:

Приклад 1. Синтез 3-алкілкарбамоїл-1-бензоїл-4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридинів (IIIa,б).

Розчин 1 ммоль 1-алкіл-5-бензоїл-6-метилтіо-3-етоксикарбоніл-1,2-дигідропіридин-2-онів (Ia,б) і 0.125 г (1.0 ммоль) о-амінотіофенолу (II) в 4 мл 2-пропанолу кип'ятили 4-6 год., охолоджували і відфільтровували осад сполук (IIIa,б).

Вихід 1-бензоїл-3-метилкарбамоїл-4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридину (IIIa) 0.221 г (61%), т.пл. 250-252°C (ДМСО). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1330, 1380, 1420, 1460, 1490, 1560, 1615, 1670, 3000, 3350. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, млн<sup>-1</sup>): 2.87 д (3H, NHMe, J2.7 Гц), 7.66 м (7H, H<sub>аром</sub>), 8.23 м (1H, H<sup>9</sup>), 8.74 с (1H, H<sup>2</sup>), 9.02 уш. с (1H, NHMe), 9.20 м (1H, H<sup>6</sup>). Знайдено, %: C 66.02; H 4.15; N 7.48; S 8.64. C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: C 66.29; H 3.89; N 7.73; S 8.85.

За аналогічною методикою отримували 1-бензоїл-3-етилкарбамоїл-4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридин (IIIб). Вихід 0.214 г (57%), т.пл. 241-243°C (ДМСО). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1310, 1385, 1470, 1500, 1570, 1620, 1690, 3000, 3300. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, млн<sup>-1</sup>): 1.18 т (3H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J6.6 Гц), 3.34 м (2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.68-7.83 м (7H, H<sub>аром</sub>), 8.26 м (1H, H<sup>9</sup>), 8.78 с (1H, H<sup>2</sup>), 9.15 уш. с (1H, NHEt), 9.24 м (1H, H<sup>6</sup>). Знайдено, %: C 66.73; H 4.42; N 7.29; S 8.40. C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обчислено, %: C 67.01; H 4.28; N 7.44; S 8.52.

Приклад 2. Вивчення рістрегулюючої та коренестимулюючої дії сполук IIIa,б в умовах лабораторних дослідів.

Рістрегулюючу та коренестимулюючу дії сполук IIIa,б вивчали на модельних рослинах озимої пшениці сорту "Безоста" за методикою [6]. Дослі-

джувався вплив нових хімічних сполук та еталонів на схожість насіння, ріст кореня, стебла та зелену масу рослин.

Досліди проводились в чашках Петрі на агар-агаровому середовищі. Для приготування розчину досліджуваної сполуки IIIa,б з масовою часткою 0.1% її наважку (10 мг) розчиняли в 10 мл води. Інші концентрації (0.01, 0.001, 0.0001%) отримували шляхом відповідного розведення отриманого розчину водою. На дно кожної чашки Петрі (діаметр 10 см) вносили по 1 мл водних розчинів досліджуваних сполук. В контрольні чашки Петрі замість розчину сполуки IIIa,б додавали по 1 мл дистильованої води. Наостанок в кожну чашку Петрі додавали по 37 мл свіжовиготовленого розчину агар-агару, який був зроблений таким чином: наважку 10.0 г агар-агару вносили в термостійку колбу з 1 л води, підігрівали до повного розчинення та охолоджували до температури 35-40°C.

В чашки Петрі на застиглий субстрат висівали по 15 зерен пшениці, після чого всі дослідні та контрольні чашки Петрі покривали кришками та ставили на 3 доби в термостат (температура 24-26°C).

Після інкубації чашки Петрі з паростками пшениці витримували при кімнатній температурі на денному освітленні ще протягом 5 діб.

Облік результатів здійснювали на дев'ятий день після закладки досліду шляхом обчислення схожості насіння, вимірювання та зважування сходів пшениці.

Результати дослідів наведено в таблиці 1. Ефективність дії сполук IIIa,б визначалась в середньоарифметичних величинах (відсотках) в порівнянні з контролем. Повторність дослідів трикратна. Результати статистично оброблені [7]. Як еталон використовували стимулятор росту гетероауксин (індоліл-3-оцтову кислоту).

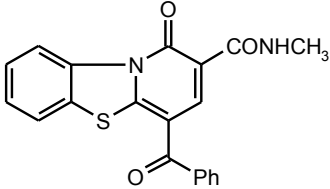
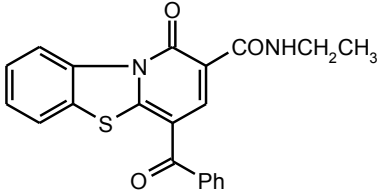
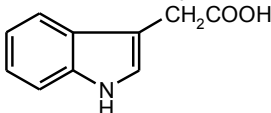
Еспериментальні дані (табл.1) свідчать, що 1-бензоїл-3-метилкарбамоїл-4-оксо-4Н-

бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридин IIIa є досить ефективним стимулятором коренеутворення (в порівнянні з контролем +19%, в порівнянні з еталоном +14.1%). Необхідно відзначити, що, на відміну від еталону, сполука IIIa дещо позитивніше впливає на схожість насіння, ріст стебла та зелену масу рослин.

1-Бензоіл-3-етилкарбамоіл-4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридин IIIб також характеризується досить високою корнестимулюючою активністю, проте його дія добре помітна при підвищеній концентрації (0.01-0.001%). Ця сполука майже не впливала на схожість насіння, проте досить ефективно стимулювала ріст стебла та зеленої маси рослин.

Таблиця 1

Рістрегулююча та корнестимулююча дія  
3-алкілкарбамоіл-1-бензоіл-4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридинів IIIa,б

№	Сполука	Концентрація, %	Ефективність ( % до контролю)			
			Маса коренів	Висота стебла	Зелена маса	Схожість
1	Контроль (вода)	-	100	100	100	100
2		0.01	104.5	98.9	97.2	98.2
		0.001	105.6	99.7	99.1	98.5
		0.0001	119.0	102.4	104.3	102.8
3		0.01	122.4	104.6	107.7	100
		0.001	107.7	102.0	105.9	100
		0.0001	104.8	101.9	98.9	100
4	Еталон (Гетероауксин) 	0.01	86.2	71.5	40.1	100
		0.001	98.2	102.0	79.5	100
		0.0001	104.9	100.2	87.7	100

Приклад 3. Дослідження гострої токсичності 3-алкілкарбамоіл-1-бензоіл-4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридинів IIIa,б.

Гостра токсичність сполук IIIa,б вивчалась в лабораторних дослідах на білих мишах самцях і самках масою 18-20г шляхом перорального введення водних розчинів препарату з допомогою зонда. Облік результатів досліду проводився через 24 години з моменту введення речовин, а термін спостереження за тваринами 48год. Показни-

ком токсичності є величина ЛД<sub>50</sub> (доза, яка викликає загибель 50% експериментальних тварин, в мг/кг маси). Статистична обробка результатів проводилась за методом Літчфілда та Уїлкоксона в модифікації Рота [8].

Дані по токсичності сполук IIIa,б (табл.2) показують, що 3-алкілкарбамоіл-1-бензоіл-4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридини IIIa,б відносяться до малотоксичних сполук (III-й клас небезпеки) [9].

Таблиця 2

Гостра токсичність  
3-алкілкарбамоіл-1-бензоіл-4-оксо-4Н-бензо[4,5][1,3]тіазоло[3,2-а]піридинів IIIa,б та еталону

№ досліду	Сполука	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Основні клінічні ознаки
1	IIIa	1250±120	Пригнічення, яке повністю зникало через 1-3 години
2	IIIб	1875±125	
3	Гетероауксин*	350±100	-

\* Для гетероауксину дані взяті з довідника [1].

Таким чином, синтезовані нами 3-алкілкарбамоїл-1-бензоїл-4-оксо-4Н-бензо[4,5]-[1,3]тіазоло[3,2-а]піридини IIIa,б проявляють високу коренестимулюючу та рістрегулюючу дію. Крім того, вказані сполуки малотоксичні для теплокровних, тому цей клас органічних сполук може знайти застосування в сільському господарстві для створення готових препаративних форм стимуляторів росту.

#### Література

1. Мельников Н.Н., Новожилов К.В., Белан С.Р., Пылова Т.Н. Пестициды и регуляторы роста растений. М., Химия, 1985, 352с.
2. Петренко В.С., Даніленко Г.І., Яворовський П.П., Швартау В.В., Лозинський М.О. / Норборн-5-ен-2-карбокси-3-карбоксилат 1-оксид-2,6-диметилпіридину (Івінор) - стимулятор росту та розвитку рослин // Патент України 75280 (від 15.03.2006).
3. Youssef A.M., Noaman E. / Synthesis and evaluation of some novel benzothiazole derivatives as potential anticancer and antimicrobial agents. // *Arzneimittelforschung*. - 2007. - Vol.57. - P.547-553.
4. Chiba T., Snigeta S., Numazaki Y. / Inhibitory effect of pyridobenzazoles on vims replication in vitro // *Biological. Pharm. Bull.* - 1995.-Vol. 18(8). - P.1081-1083.
5. Брицун В.Н., Есипенко А.Н., Гутов А.В., Чернега А.Н., Лозинский М.О. / Рециклизация 1-алкил-5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-онов в 1,6-аннелированные производные 3-алкилкарбамоил-5-бензоилпиридин-2-она // *ХГС*. - 2009. - №4. - С.568-577.
6. Сергеева Т.А. / Методика лабораторных испытаний гербицидов // *Защита растений*. - 1963. - №2. - С.42-43.
7. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта (с основами статистической обработки результатов исследований). М.: Агропромиздат, 1985. - 351с.
8. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. - 95с.
9. Медведь Л.И. Справочник по пестицидам (гигиена применения и токсикология). Киев: Урожай, 1974, 448с.