



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87109

(13) U

(51) МПК

C07D 277/02 (2006.01)

A61P 17/18 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 08588

(22) Дата подання заявки: 08.07.2013

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: 27.01.2014(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 27.01.2014, Бюл.№ 2

(72) Винахідник(и):

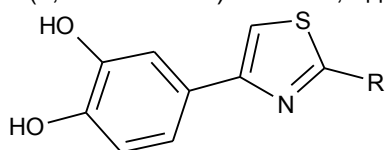
Одарюк Вікторія Валентинівна (UA),
Каніболоцька Людмила Вікторівна (UA),
Бураков Микола Іванович (UA),
Шендрик Олександр Миколайович (UA),
Одарюк Іван Дмитрович (UA),
Поддубна Олена Миколаївна (UA),
Лебедєва Наталія Юріївна (UA),
Каніболоцький Олександр Леонідович
(UA)

(73) Власник(и):

ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІНСТИТУТ ФІЗИКО-
ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ І ВУГЛЕХІМІЇ ІМ. Л.М.
ЛИТВИНЕНКА НАН УКРАЇНИ,
вул. Р. Люксембург, 70, м. Донецьк, 83114
(UA)(54) 4-(1,3-ТІАЗОЛ-4-ІЛ)БЕНЗЕН-1,2-ДІОЛИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ АНТИРАДИКАЛЬНІ ТА
АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ

(57) Реферат:

4-(1,3-Тіазол-4-іл)бензен-1,2-діоли загальної формули (I),

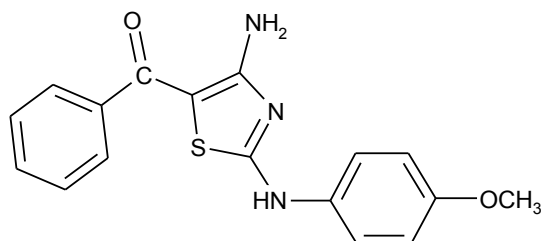
де R-3,4-диметоксифеніл, 4-пірідил,
що проявляють антирадикальні та антибактеріальні властивості.

UA 87109 U

Корисна модель належить до біологічно активних сполук, що можуть бути використані у фармації, медицині, техніці.

Відомі антиоксиданти в більшості випадків належать до групи фенолів, амінів, тіолів. Одним із способів отримання нових антиоксидантів є комбінація в одній молекулі гетероциклів і залишків відомих речовин з антиоксидантними властивостями (фенолів, амінів, тіолів). Особливу увагу привертає створення нових речовин на базі похідних тiazолу, що обумовлено широкими синтетичними можливостями і отриманням сполук на їх основі, що додатково до антиоксидантної здатності володіють біологічною активністю.

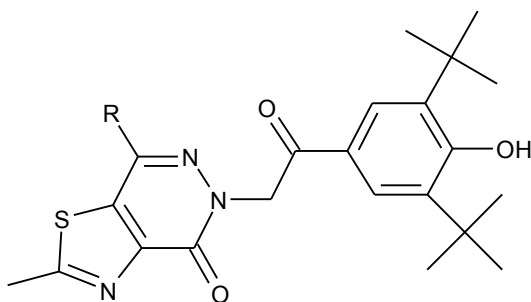
Відомі амініотiazоли, похідні дендродіюну [1], що проявляють антирадикальні властивості:



(I)

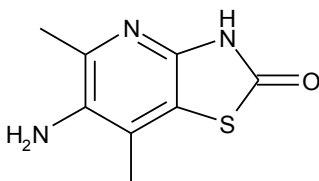
Ці речовини відрізняються від тих, що заявляються, тим, що антиоксидантні властивості асоціюються з наявністю аміногрупи в структурі молекули.

Також відомі похідні тiazолу, для яких встановлені антирадикальні властивості. Наприклад, описані антирадикальні властивості похідних 5-[2-(3,5-дитретбутил-4-гідроксифеніл)-2-оксоетил]-7-г-2-метил-[1,3]-тіазоло-[4,5-d]піридазин-4(5н)-ону (II) [Патент України № 75510, МПК C07D 417/00, опубл. 10.12.2012, Бюл. № 23].



(II)

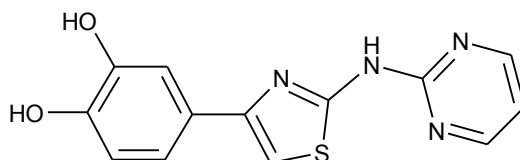
Відома сполука (III) 6-аміно-5,7-диметил-3н-тіазоло[4,5-b]піридин-2-он (IV), що проявляє антиоксидантні властивості [Патент України № 76718, C07D 277/08 (2006.01), A61P 3/00, A61P 39/06, опубл. 10.01.2013, Бюл. № 1].



(III)

Ці сполуки подібні до тих, що заявляються, присутністю тiazольного гетероциклу, але для них не описано інших властивостей, окрім антирадикальних.

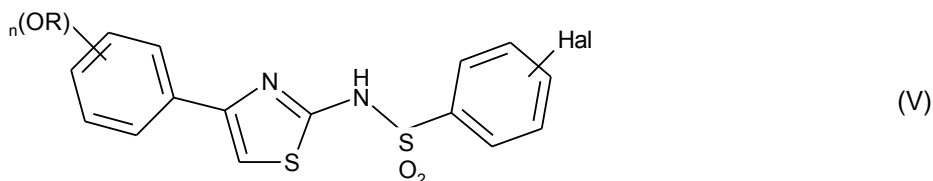
За хімічною структурою найближчими до сполук, що заявляються, є сполука (IV) [Патент № EP1863522A2, опубл. 12.12.2007], для якої описана активність в корекції мутацій процесингу CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulation).



(IV)

Для сполуки структури (IV) [Патент Європейського патентного бюро EP 1675594, опубл. 05.07.2006] описана також інгібіторна дія по відношенню до ферменту дипептидил пептидаза IV.

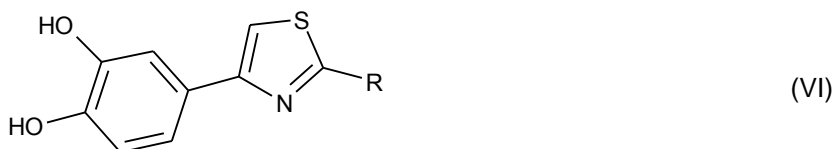
Також описані сполуки формули (V), де R=2,5-OH, 3,4,5-OH. Але для них не встановлено антимікробних властивостей у порівнянні з еконазолом [2] по відношенню до *Candida albicans*.



Суттєві ознаки найближчих аналогів і корисної моделі, що збігаються, є такі: наявність в структурі тiazольного гетероциклу та сполучного з ним залишку дигідроксибензолу.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширити наявний асортимент антиоксидантів-пасток вільних радикалів, що можуть застосовуватися у медицині, техніці, за рахунок створення сполук, що містять водночас дигідроксибензольний та тiazольний фрагменти і проявляють високу антирадикальну активність по відношенню до вільних радикалів, а також володіють додатковими корисними властивостями антибактеріальними.

Поставлена задача вирішується тим, що синтезовані сполуки 4-(1,3-тіазол-4-іл)бензен-1,2-діолі загальною формулою (VI), де R-3,4-диметоксифеніл, 4-піридил,



які проявляють антирадикальні та антибактеріальні властивості.

Синтез 4-(1,3-тіазол-4-іл)-бензен-1,2-діолів виконано за методом Ганча реакцією хлорацетилпірокатехіну з відповідними тіоамідами [3]. Структури підтверджені даними кількісного елементного аналізу та спектроскопії ЯМР ¹H. Одержані результати свідчать про відповідність синтезованих сполук заявленим.

Антирадикальна активність сполук, що заявляються, вивчалася по відношенню до катіон-радикалу 2,2'-азинобіс(3-етилбензтіазолін)-6-сульфонової кислоти) за методикою, викладеною у [4], результати наведені у таблиці.

Таблиця

№ п/п	Сполука	TEAC, мМ
1	Пірокатехін	0,73
2	Тролокс	1,00
3	4-(2-(3,4-диметоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл)бензен-1,2-діол	0,97
4	4-(2-(4-піридил)-1,3-тіазол-4-іл)бензен-1,2-діол	1,39

Антибактеріальні властивості досліджено за допомогою методу серійних розведень у щільному поживному середовищі - м'ясо-пептонному агарі (МПА) [5, 6]. Виразу антибактеріальну дію відмічено відносно до *P. aeruginosa* і *C. albicans*.

Приклади конкретного виконання:

Приклад 1.

0,01 моль фенацилхлориду і 0,01 моль відповідного тіоаміду в 15 мл метанолу кип'ятять 10 хвилин. Потім охолоджують, осад відфільтровують і промивають ацетонітрилом. Вільну основу виділяють в результаті обробки водним розчином аміаку. Вихід 78-86 %. ПМР спектри отримані на приборі Bruker Advance II 400 (400 МГц), розчинник DMSO-d₆, стандарт TMC.

4-(2-(3,4-диметоксифеніл)-1,3-тіазол-4-іл)бензен-1,2-діол. Т. пл. 158-159 °С. Визначено, %: N-4,33; S-9,62. C₁₇H₁₅NO₄S. Розраховано, %: N, 4,25; S, 9,74. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3,81 с (OCH₃, 3H), 3,87 с (OCH₃, 3H), 6,83 д (1H, J 8 Гц), 7,05 д (1H, J 8,4 Гц), 7,32 д (1H, J 9,6 Гц), 7,44-7,56 м (3H), 7,72 с (1H) (Ar). 4-(2-(4-піридил)-1,3-тіазол-4-іл)бензен-1,2-діол. Т. пл. 258-259 °С (розк.). Визначено, %: N-10,4; S-11,78, C₁₄H₁₀N₂O₂S. Розраховано, %: N-10,36; S-11,86. ЯМР ¹H, δ, м.ч.:

6,82 д (1Н, J 8,4 Гц), 7,33 д (1Н, J 8 Гц), 7,47 с (1Н,), 7,92 д (2Н, J 6 Гц), 8,02 с (1Н), 8,72 д (2Н, J 6 Гц), (Ar).

Приклад 2.

- 5 Визначення антирадикальної здатності проводили у фосфатній буферній системі, pH=7,4, T=20 °С. В скляній кюветі 1=1 см змішували робочий розчин ABTS⁺ (оптична густина (0,7±0,2) од. при довжині хвилі 734 нм - A₀) і аліквоту досліджуваної сполуки. Виміри проводили на спектрофотометрі СФ-2000 (Росія). Антирадикальну активність оцінювали за падінням оптичної густини розчину катіон-радикалу через 60 с після змішування (A_t):

$$APA = \frac{A_0 - A_t}{A_0} \cdot 100\%$$

- 10 Антирадикальну активність сполук, що заявляються, порівнювали з антирадикальною активністю Тролоксу (6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбонова кислота) - водорозчинного аналога вітаміну Е, одного з найбільш ефективних антиоксидантів та пірокатехіну - відомого антиоксиданту фенольного типу, що за цією ознакою є структурним аналогом з числа фенолів для сполук, що заявляються. Для кількісної оцінки антирадикальну
- 15 здатність виражали у одиницях TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity), що дорівнює мілімолярній концентрації Тролоксу, що проявляє таку ж антирадикальну активність, що і 1 мМ розчин досліджуваної речовини (таблиця). Значення TEAC дозволяють віднести заявлені сполуки до ефективних антирадикальних агентів.

Приклад 3

- 20 Для вивчення антибактеріальних властивостей як референтних використовували штами мікроорганізмів: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterobacter cloacae* № 487, *Klebsiella pneumoniae* № 247, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* № 235, *Candida albicans* № 2501.

- 25 Розчини речовин, що заявляються, у концентрації 300 мкг/мл асептично вносили до флаконів з приготуванням, стерилізованим у автоклаві та охолодженим до 50 °С МПА (1 частина речовини та 9 частин МПА), розливали по чашках Петрі шаром товщиною 3-4 мм. Після затвердіння агару на його поверхню бактеріологічною петлею (діаметр петлі - 3 мм) наносили краплю приготування суспензій різних штамів мікроорганізмів у концентрації 10⁷ КУО/мл. Відповідну концентрацію було приготовано шляхом розведення у 10 разів початкової суспензії
- 30 мікроорганізмів, що дорівнювала 0,5 одиниць за шкалою стандартів мутності McFarland (10⁸ КУО/мл). Як контроль росту робили засіви досліджуваних штамів мікроорганізмів на МПА без додавання речовин, а також з додаванням тільки розчинника диметилсульфоксиду. Засіви інкубували у термостаті при температурі 37 °С протягом 20 годин.

- 35 Облік результатів дослідження проводили, розташували чашки Петрі на темну поверхню, що не відображає світло. За пригнічуючу дію приймали повну відсутність росту на чашці Петрі з МПА певного штамів мікроорганізмів. Отримані результати свідчать, що заявлені сполуки проявляють антибактеріальну активність по відношенню до *P. aeruginosa* і *C. albicans*.

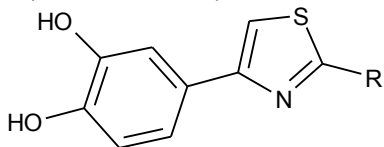
- 40 Наведені данні дозволяють віднести запропоновані сполуки до ефективних антирадикальних пасток, що також володіють антибактеріальними властивостями по відношенню до *P. aeruginosa* і *C. albicans*.

Джерела інформації:

1. De S., Adhikari S., Tilak-Jain J., Menon V.P., Devasagayam T.P.A. Antioxidant activity of an aminothiazole compound: possible mechanisms // Chem. - Biol.Interaction-2008. - vol.173. - P. 215-223. (прототип).
- 45 2. Beuchet P. New 2-sulfonamidothiazoles substituted at C-4: synthesis of polyoxygenated aryl derivatives and in vitro evaluation of antifungal activity P. Beuchet [et al.] // Eur. J. Med. Chem. - 1999. - V. 34. - P. 773-779. (прототип).
3. Синтез и изучение антиоксидантной активности 3',4'-дигидроксифенилтиазолов / Шендрик А.Н., Бураков Н.И., Каниболоцкий А.Л. и др. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2011. - Т. 9, № 4. - С. 61-64.
- 50 4. Re R. Antioxidant activity applying an improved ABTS⁺ radical cation decolorization assay / R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente et al. // Free Rad. Biol. Med. - 1999. - Vol. 26, № 9/10. - P. 1231-1237.
5. Практические аспекты современной клинической микробиологии / [Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г. и др.]. - Тверь: ООО "Из-во "Трида", 2004. - 312 с.
- 6 Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів": Наказ МОЗ України № 167. - [Чинний від 2007-04-05]. - К.: МОЗ України, 2007. - 116 с. (Нормативний документ МОЗ України. Наказ).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

4-(1,3-Тіазол-4-іл)бензен-1,2-діоли загальної формули (I),



- 5 де R-3,4-диметоксифеніл, 4-пірідил,
що проявляють антирадикальні та антибактеріальні властивості.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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

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