



MD 4118 B1 2011.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4118** ⁽¹³⁾ **B1**

(51) Int. Cl.: *C07D 271/10* (2006.01)
C07D 271/113 (2006.01)
C07C 335/08 (2006.01)
C07C 335/14 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

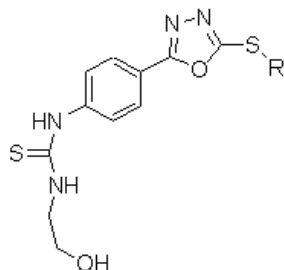
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2010 0102 (22) Data depozit: 2010.09.02	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2011.07.31, BOPI nr. 7/2011 (67)* Nr. și data transformării cererii: s 2010 0139, 2010.09.17
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: MACAEV Flur, MD; RIBKOVSKAIA Zinaida, MD; POGREBNOI Serghei, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	

(54) **Compuși 1,3,4-oxadiazolici conținând tiouree disubstituită, ce manifestă proprietăți antituberculoase**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compuși 1,3,4-oxadiazolici disubstituiți, obținuți în bază de tiouree disubstituită ce conține un rest de monoetanolamină, în special la derivații lor care manifestă proprietăți antituberculoase.

Compușii, conform invenției, corespund formulei generale:



unde:

- 5 R=4-fluorfenacil (1a);
R=fenacil (1b);
R=alil (1c);
R=benzil (1d);
R=2,4-diclorfenacil (1e).

10 Sinteza include următoarele etape: hidrazinoliza p-aminobenzoatului de etil, ciclizarea-izotiocianarea-tiolarea cu disulfură de tetrametiluram a hidrazidei obținute, tioalchilarea și, în final, adăția monoetanolaminei la grupa izotiocianat.

15 Compușii manifestă proprietăți de inhibare a creșterii culturilor *Mycobacterium tuberculosis*.

Revendicări: 1

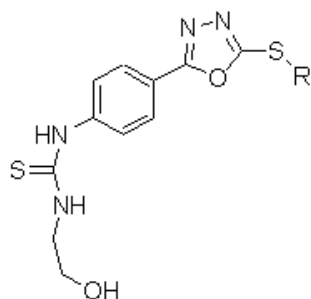
MD 4118 B1 2011.07.31

(54) 1,3,4-Oxadiazole compounds containing disubstituted thiourea, manifesting antituberculous properties

(57) Abstract:

The invention relates to disubstituted 1,3,4-oxadiazole compounds obtained on the basis of disubstituted thiourea containing the residue of monoethanolamine, in particular to their derivatives manifesting antituberculous properties.

The compounds, according to the invention, correspond to general formula:



where:

- R=4-fluorphenacyl (1a);
- R=phenacyl (1b);
- R=allyl (1c);
- R=benzyl (1d);
- R=2,4-dichlorphenacyl (1e).

The synthesis includes the following stages: hydrazinolysis of ethyl-p-aminobenzoate, cyclization-isothiocyanation-thiolation with tetramethylthiuram disulphide of the obtained hydrazide, thioalkylation and finally addition of monoethanolamine to the isothiocyanate group.

The compounds manifest *Mycobacterium tuberculosis* culture growth inhibition properties.

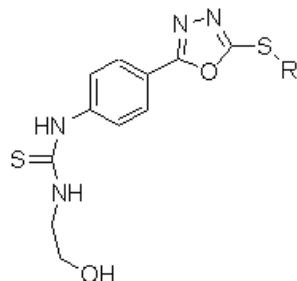
Claims: 1

(54) 1,3,4-Оксадиазольные соединения содержащие двухзамещенную тиомочевину, проявляющие антитуберкулезные свойства

(57) Реферат:

Изобретение относится к двухзамещённым 1,3,4-оксадиазольным соединениям, полученным на основе двухзамещенной тиомочевины, содержащей остаток моноэтаноламина, в частности к их производным, проявляющим антитуберкулезные свойства.

Соединения, согласно изобретению, соответствуют общей формуле:



где:

- R=4-фторфенацил (1a);
- R=фенацил (1b);
- R=аллил (1c);
- R=бензил (1d);
- R=2,4-дихлорфенацил (1e).

Синтез включает следующие стадии: гидразинолиз этил-п-аминобензоата, циклизацию-изотиоцианирование-тиолирование с тетраметилтиурамдисульфидом полученного гидразида, тиоалкилирование и, в завершении, присоединение моноэтаноламина к изотиоцианатогруппе.

Соединения проявляют свойства ингибирования роста культур *Mycobacterium tuberculosis*.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la compușii 1,3,4-oxadiazolici disubstituiți, obținuți în bază de tiouree disubstituită ce conține un rest de monoetanolamină, în special la derivații lor care manifestă proprietăți antituberculoase.

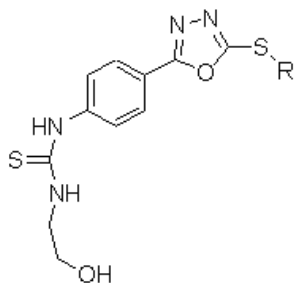
5 Este cunoscut faptul că tuberculoza (TB), fiind contagioasă, este una dintre cele mai răspândite maladii și se caracterizează printr-o rată înaltă de mortalitate la nivel mondial [1].

Dezavantajele remediilor folosite la tratarea tuberculozei constau în toxicitatea lor, manifestarea diferitelor efecte secundare. Dezavantajele menționate și apariția diferitelor noi tulpini de *Mycobacterium tuberculosis*, rezistente la mai multe preparate antituberculoase cunoscute în medicina de azi sunt o motivare serioasă și evidențiază necesitatea elaborării a noi remedii antituberculoase, mai sigure și mai eficiente.

Recent a fost sintetizată o serie de 1,3,4-oxadiazoli 2,5-disubstituiți și testată activitatea lor antituberculoasă împotriva tulpinii H37Rv [2].

15 Problema pe care o rezolvă invenția propusă constă în lărgirea gamei de substanțe cu activitate antituberculoasă cu compuși noi heterociclici din clasa 1,3,4-oxadiazolilor.

Rezultatul invenției constă în aceea că au fost obținuți compuși noi în baza tioureeilor disubstituite cu o grupare hidrofilă etanolaminică și care corespund formulei generale:



20

unde:

R=4-fluorfenacil (1a);

R=fenacil (1b);

R=alil (1c);

R=benzil (1d);

R=2,4-diclorfenacil (1e),

iar compușii revendicați manifestă proprietăți de inhibare a creșterii tulpinilor *Mycobacterium tuberculosis* mai mari de 90%.

25 Este cunoscut faptul că 1,3,4-oxadiazolii, fiind reprezentanți ai clasei de compuși heterociclici pentaatomici, se caracterizează printr-o gamă largă de activități biologice, inclusiv antituberculoasă.

O caracteristică importantă structurală a 1,3,4-oxadiazolilor disubstituiți este prezența a două inele aromatice, care înconjoară inelul central heterociclic. O atenție deosebită merită derivații 1,3,4-oxadiazolilor, compușilor cu activitate biologică, obținuți în baza tioureeilor disubstituite cu o grupare hidrofilă etanolaminică.

30 Sinteza compușilor revendicați include următoarele etape: hidrazinoliza p-amino-benzoatului de etil, ciclizarea-izotiocianarea-tiolarea cu disulfură de tetrametiluram a hidrazidei obținute, tioalchilarea și, în final, adăugarea monoetanolaminei la grupa izotiocianat.

Rezultatele testării proprietăților antituberculoase sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabel

Rezultatele testării activității antituberculoase a compușilor (1a-1e):

Compus	P.I.(%)
1a	90
1b	96
1c	96
1d	97
1e	98

5 (P.I. – Procentul de inhibare)

Datele din tabel explică activitatea antituberculoasă ridicată, care depinde atât de natura substituentului la gruparea mercapto, cât și de natura celui de la gruparea de izotiocianat. Cea mai mare activitate au manifestat cinci compuși, în care substituentul grupării izotiocianat este monoetanolamina, iar cea mai mare parte a substituenților după gruparea mercapto au în componența sa inelul benzoic. Excepție este numai gruparea alil. Este cunoscut rolul efectului de conjugare, care apare între substituentul cu legături duble și fragmentul heterociclic al oxadiazolului. În compușii prezentați, probabil, activitatea menționată are loc din cauza efectului de conjugare în substituenții grupării mercapto.

15 *Exemple de realizare*

În calitate de materie primă a fost folosită anestezina (p-aminobenzoat de etil). Prin hidrazinoliza esterului cu hidrat de hidrazină a fost obținută hidrazida corespunzătoare, care a fost ciclizată în tiol cu DTMT (disulfură de tetrametiltiuram) în DMF conform metodicii descrise (Rusu G. G., Guțu E. E., Barba N. A. Russ. J. Org. Chem. 1995, 31, p. 1721).

20 Alchilarea ulterioară a grupării tiol a fost efectuată prin metoda descrisă mai jos.

Sinteza compusului 1-(4-fluorfenil)-2-(5-(4-izotiocianatofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)etanon

25 La o soluție formată din 5-(4-izotiocianatofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol (1 g, 4,25 mmol) și trietilamină (0,43 g, 4,25 mmol), la temperatura camerei, a fost adăugată soluția de bromură de 4-fluorfenacil (0,93 g, 4,25 mmol) în 5 ml de acetonă la agitare. Amestecul de reacție a fost agitat în continuare timp de 2 ore la temperatura camerei. Precipitatul format a fost filtrat, spălat cu apă, acetonă și uscat la aer. Randamentul reacției a fost de 91% (1,43 g), p.t.= 183...185°C.

Structura compusului a fost confirmată pe baza analizei elementare:

30 $C_{17}H_{10}FN_3O_2S_2$, M=371,41. *Calculat* (%): C, 54,97; H, 2,71; N, 11,31. *Găsit* (%): C, 54,92; H, 2,74; N, 11,37. IR (cm^{-1}): 1585 (C=N), 1675 (C=O), 2113 (NCS), 2605 (SCH₂). RMN (80 MHz, DMSO-d₆): 5,19 (s, 2H, S-CH₂), 7,42...7,84 (m, 8H, Ar).

Prin aceeași metodă au fost obținuți și derivații lui apropiați.

2-(5-(4-Izotiocianatofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)-1-feniletanon:

35 Randament 78%, p.t.= 168...170°C. $C_{17}H_{11}N_3O_2S_2$, M=353,42, *Calculat* (%): C, 57,77; H, 3,14; N, 11,89. *Găsit* (%): C, 57,73; H, 3,16; N, 11,94. IR (cm^{-1}): 1594 (C=N), 1676 (C=O), 2114 (NCS), 2725 (SCH₂). RMN (80 MHz, DMSO-d₆): 4,99 (s, 2H, SCH₂), 7,24...7,68 (m, 5H, Ar), 7,91...8,12 (m, 4H, Ar).

2-(Aliltio)-5-(4-izotiocianatofenil)-1,3,4-oxadiazol:

40 Randament 87%, p.t.= 119...120°C, $C_{12}H_9N_3OS_2$, M=275,35, *Calculat* (%): C, 52,34; H, 3,29; N, 15,26. *Găsit* (%): C, 52,36; H, 3,26; N, 15,28. IR (cm^{-1}): 1603 (C=N), 2108 (NCS), 2566 (SCH₂). RMN (80 MHz, DMSO-d₆): 3,98 (d, J = 6,76 Hz, 2H, CH₂-CH=CH₂), 5,10...5,46 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂), 5,75...6,17 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ar).

2-(Benziltio)-5-(4-izotiocianatofenil)-1,3,4-oxadiazol:

45 Randament 81%, p.t.=139...141°C, $C_{16}H_{11}N_3OS_2$, M=325,41, *Calculat* (%): C, 59,06; H, 3,41; N, 12,91. *Găsit* (%): C, 59,11; H, 3,44; N, 12,96. IR (cm^{-1}): 1603 (C=N), 2098 (NCS), 2724 (SCH₂). RMN (80 MHz, DMSO-d₆): 4,51 (s, 2H, SCH₂), 7,23...8,11 (m, 9H, Ar).

50

1-(2,4-Diclorfenil)-2-(5-(4-izotiocianatofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)etanon:

Randament 83%. p.t.=169...170°C. $C_{17}H_9Cl_2N_3O_2S_2$, M=422,31 *Calculat* (%): C, 48,35; H, 2,15; N, 9,95. *Găsit* (%): C, 48,39; H, 2,19; N, 9,92. IR (cm^{-1}): 1517 (C=N), 1664 (C=O), 2135 (NCS), 2724 (SCH₂). RMN (80 MHz, DMSO-d₆): 4,87 (s, 2H, SCH₂), 7,52...8,08 (m, 7H, Ar).

5

Sinteza compusului 1-(4-(5-(2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil)tiouree)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxi)etil)tiouree (1a):

La o soluție formată din 1-(4-fluorfenil)-2-(5-(4-izotiocianatofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)etanon (2,6 g, 8 mmol) în 30 ml de benzen a fost adăugată etanolamină (0,48 g, 8 mmol). Amestecul de reacție a fost refluxat timp de trei ore. Substanța cristalină formată a fost filtrată, spălată cu benzen și uscată la aer. Randamentul de obținere a fost de 85% (2,56 g), p.t.= 180...182°C. $C_{19}H_{17}FN_4O_3S_2$, M=432,48, *Calculat* (%): C, 52,76; H, 3,96; N, 12,95. *Găsit* (%): C, 52,79; H, 3,92; N, 12,89. IR (cm^{-1}): 1338 (C=S), 1541 (C=N), 1676 (C=O), 2888 (SCH₂), 3164 (NH), 3225 (OH). RMN (80 MHz, DMSO-d₆): 3,52...3,59 (m, 4H, HOCH₂CH₂NH), 4,88 (s, 1H, OH), 5,16 (s, 2H, SCH₂), 7,34...7,65 (m, 5H, Ar, CH₂NHCS), 8,07...8,25 (m, 4H, Ar), 9,84 (s, 1H, NHAr).

10

15

Compușii (1b) - (1e) au fost obținuți prin aceeași metodă.

1-(2-Hidroxi)etil)-3-(4-(5-(2-oxo-2-feniletilio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)tiouree (1b):

Randament 73%. p.t.= 167...169°C. $C_{19}H_{18}N_4O_3S_2$, M=414,49, *Calculat* (%): C, 55,05; H, 4,38; N, 13,52. *Găsit* (%): C, 55,12; H, 4,42; N, 13,54. IR (cm^{-1}): 1473 (C=S), 1544 (C=N), 1675 (C=O), 2875 (SCH₂), 3065 (NH), 3254 (OH). RMN (80 MHz, DMSO-d₆): 3,61 (s, 4H, HOCH₂CH₂NH), 4,72 (s, 1H, OH), 5,08 (s, 2H, SCH₂), 7,50...8,07 (m, 10H, Ar, CH₂NHCS), 9,82 (s, 1H, NHAr).

20

1-(4-(5-(Aliltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxi)etil)tiouree (1c):

Randament 81%, p.t.= 121...122°C. $C_{14}H_{16}N_4O_2S_2$, M=336,42, *Calculat* (%): C, 49,98; H, 4,79; N, 16,65. *Găsit* (%): C, 49,93; H, 4,82; N, 16,71. IR (cm^{-1}): 1313 (C=S), 1533 (C=N), 2726 (SCH₂), 3189 (NH), 3342 (OH). RMN (80 MHz, DMSO-d₆): 3,54...3,59 (m, 4H, HOCH₂CH₂NH), 3,95 (d, J = 6,86 Hz, 2H, CH₂-CH=CH₂), 4,91 (s, 1H, OH), 5,11...5,43 (m, 2H, CH₂-CH=CH₂), 5,76...6,17 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 7,70...8,04 (m, 5H, Ar, CH₂NHCS), 9,97 (s, 1H, NHAr).

25

30

1-(4-(5-(Benziltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxi)etil)tiouree (1d):

Randament 84%, p.t.= 139...140°C. $C_{18}H_{18}N_4O_2S_2$, M=386,48, *Calculat* (%): C, 55,94; H, 4,69; N, 14,50. *Găsit* (%): C, 55,97; H, 4,72; N, 14,54. IR (cm^{-1}): 1320 (C=S), 1611 (C=N), 2879 (SCH₂), 3190 (NH), 3345 (OH). RMN (80 MHz, DMSO-d₆): 3,52...3,58 (m, 4H, HOCH₂CH₂NH), 4,57 (s, 1H, OH), 5,00 (s, 2H, SCH₂), 6,99...8,19 (m, 10H, Ar, CH₂NHCS), 9,83 (s, 1H, NHAr).

35

1-(4-(5-(2-(2,4-Diclorfenil)-2-oxoetil)tiouree)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxi)etil)tiouree (1e):

Randament 71%, p.t.=163...164°C. $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_3S_2$, M=483,38, *Calculat* (%): C, 47,21; H, 3,34; N, 11,59. *Găsit* (%): C, 47,26; H, 3,38; N, 11,63. IR (cm^{-1}): 1469 (C=S), 1541 (C=N), 1674 (C=O), 2877 (SCH₂), 3337 (NH), 3469 (OH). RMN (80 MHz, DMSO-d₆): 3,55...3,58 (m, 4H, HOCH₂CH₂NH), 4,88 (s, 1H, OH), 5,01 (s, 2H, SCH₂), 7,25...8,01 (m, 8H, Ar, CH₂NHCS), 9,82 (s, 1H, NHAr).

40

Activitatea biologică:

Determinarea activității antituberculoase a compușilor sintetizați a fost efectuată prin metoda descrisă (Collins L., Franzblau S.G. Antimicrob. Agents chemother., 1997, 41, pp. 1004-1009). În calitate de tulpină a fost utilizată *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

După cum se vede din datele obținute, compușii revendicați : 1-(4-(5-(2-(4-fluorfenil)-2-oxoetil)tiouree)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxi)etil)tiouree (1a), 1-(2-hidroxi)etil)-3-(4-(5-(2-oxo-2-feniletilio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)tiouree (1b), 1-(4-(5-(aliltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxi)etil)tiouree (1c), 1-(4-(5-(benziltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxi)etil)tiouree (1d), 1-(4-(5-(2-(2,4-diclorfenil)-2-oxoetil)tiouree)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-3-(2-hidroxi)etil)tiouree (1e) manifestă activitate antituberculoasă pronunțată și pot fi utilizați în chimia farmaceutică.

45

50

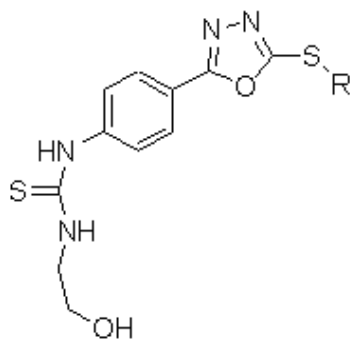
55

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Gabriel Navarrete-Vazquez, Gloria Mar ?a Molina-Salinas, Zetel Vahi Duarte-Fajardo, Javier Vargas-Villarreal, Samuel Estrada-Soto, Francisco Gonzalez-Salazar, Emanuel Hernandez-Nunez, Salvador Said-Fernandez. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Volume 15 (2007), Issue 16, pp. 5502-5508
2. Fliur Macaev, Ghenadie Rusu, Serghei Pogrebnoi, Alexandru Gudima, Eugenia Stingaci, Ludmila Vlad, Nathaly Shvets, Fatma Kandemirli, Anatholy Dimoglo, and Robert Reynolds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Volume 13, (2005), Pages 4842-4850

(57) Revendicări:

Compuși 1,3,4-oxadiazolici conținând tiouree disubstituită cu formula generală:



unde:

- R=4-fluorfenacil (1a);
- R=fenacil (1b);
- R=alil (1c);
- R=benzil (1d);
- R=2,4-diclorfenacil (1e);

și care manifestă proprietăți de inhibare a creșterii culturilor *Mycobacterium tuberculosis*.

Director Departament:

GROSU Petru

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

CANȚER Svetlana