

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 152883

**СПОСІБ ОТРИМАННЯ N-ФЕНІЛ-3-[2-(МОРФОЛІН-4-ІЛ)ЕТИЛ]-4-ФЕНІЛ-1,3-ТІАЗОЛ-2(3Н)-ІМІНУ, ЩО ВИЯВЛЯЄ АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей  
19.04.2023.

Директор  
Державної організації «Український  
національний офіс інтелектуальної  
власності та інновацій»

О.П. Орлюк



(19) **UA**

(51) МПК (2023.01)  
C07D 417/00  
C07D 295/00  
C07D 411/00  
A61P 31/04 (2006.01)

(21) Номер заявки: **u 2022 04377**  
(22) Дата подання заявки: **21.11.2022**  
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **20.04.2023**  
(46) Дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер Бюлетеня: **19.04.2023, Бюл. № 16**

(72) Винахідники:  
**Єрьоміна Ганна Олександрівна, UA,**  
**Перехода Ліна Олексіївна, UA,**  
**Єрьоміна Зінаїда Григорівна, UA,**  
**Ленчик Лариса Володимирівна, UA,**  
**Упир Тарас Володимирович, UA,**  
**Комісаренко Андрій Миколайович, UA,**  
**Осолодченко Тетяна Павлівна, UA,**  
**Сич Ірина Анатоліївна, UA**

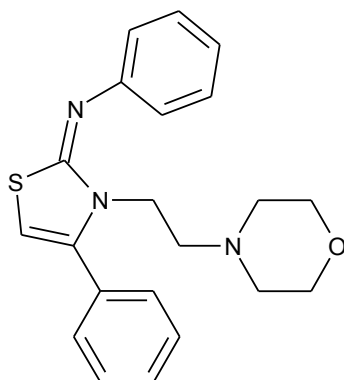
(73) Володілець:  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,**  
вул. Пушкінська, 53, м. Харків,  
61002, UA

(54) Назва корисної моделі:

**СПОСІБ ОТРИМАННЯ N-ФЕНІЛ-3-[2-(МОРФОЛІН-4-ІЛ)ЕТИЛ]-4-ФЕНІЛ-1,3-ТІАЗОЛ-2(3Н)-ІМІНУ, ЩО ВИЯВЛЯЄ АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ**

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб синтезу похідного фенілімінотіазолу, а саме N-феніл-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-4-феніл-1,3-тіазол-2(3Н)-іміну 1, який має наступну структуру:



, 1

(11) **152883**

як засобу з антимікробною дією, який полягає у тому, що суміш розчину N-[2-(морфолін-4-іл)етил]-N'-фенілтіосечовини (2,65 г, 0,01 моль) в етанолі (20 мл) та 2-бром-1-фенілетанону (1,99 г, 0,01 моль) в етанолі (20 мл) кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 годин, упарюють до об'єму 15-20 мл і нейтралізують додаванням 20 мл 10 % розчину амоніаку; при цьому білий кристалічний осад, що утворився, фільтрують, промивають водою, сушать за кімнатної температури.

(11) **152883**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
Державна організація  
«Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій»  
(УКРНОІВІ)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Державної організації «Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій».

Паперовий документ містить 3 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 0332180423 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.ukrpatent.org>.
2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.
3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документа та натиснути «Завантажити».

Уповноважена особа УКРНОІВІ



І.Є. Матусевич

19.04.2023



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **152883** (13) **U**  
(51) МПК (2023.01)  
**C07D 417/00**  
**C07D 295/00**  
**C07D 411/00**  
*A61P 31/04* (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

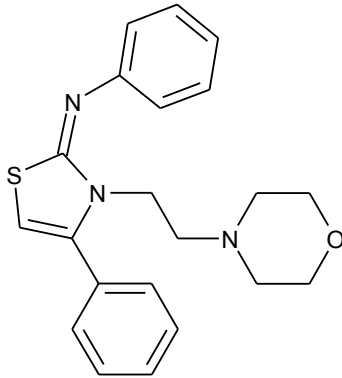
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2022 04377</b>	(72) Винахідник(и): <b>Єрьоміна Ганна Олександрівна (UA), Перехода Ліна Олексіївна (UA), Єрьоміна Зінаїда Григорівна (UA), Ленчик Лариса Володимирівна (UA), Упир Тарас Володимирович (UA), Комісаренко Андрій Миколайович (UA), Осолодченко Тетяна Павлівна (UA), Сич Ірина Анатоліївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>21.11.2022</b>	(73) Володілець (володільці): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>20.04.2023</b>	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>19.04.2023, Бюл.№ 16</b>	

## (54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ N-ФЕНІЛ-3-[2-(МОРФОЛІН-4-ІЛ)ЕТИЛ]-4-ФЕНІЛ-1,3-ТІАЗОЛ-2(3Н)-ІМІНУ, ЩО ВИЯВЛЯЄ АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ

### (57) Реферат:

Спосіб синтезу похідного фенілімінотіазолу, а саме N-феніл-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-4-феніл-1,3-тіазол-2(3Н)-іміну **1**, який має наступну структуру:



як засобу з антимікробною дією. При цьому суміш розчину N-[2-(морфолін-4-іл)етил]-N'-фенілтіосечовини (2,65 г, 0,01 моль) в етанолі (20 мл) та 2-бром-1-фенілетанону (1,99 г, 0,01 моль) в етанолі (20 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин, упарюють до об'єму 15-20 мл і нейтралізують додаванням 20 мл 10 % розчину амоніаку. Білий кристалічний осад, що утворився, фільтрують, промивають водою, сушать за кімнатної температури.

UA 152883 U



Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної та медичної галузі, а саме стосується способів одержання засобів синтетичного походження з антимікробною дією, і може бути використана як лікарські субстанції під час створення фармацевтичних препаратів, призначених для лікування інфекційних захворювань.

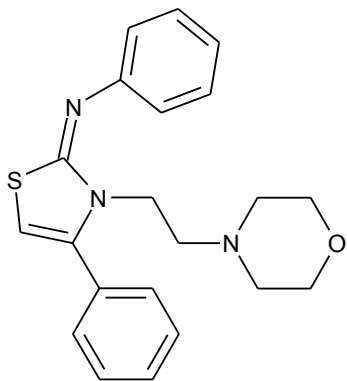
5 За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, проблема стійкості до антибактеріальних препаратів являє собою глобальну загрозу для здоров'я і розвитку населення. Сьогодні ситуація в Україні, як у світі в цілому, невтішна. Неправильне та надмірне застосування антибіотиків призводить до більш тривалого перебігу інфекційних захворювань, подовження терміну госпіталізації і, як наслідок, веде до значних економічних витрат. 10 Відсутність ефективних протимікробних препаратів створює підвищену загрозу успіху сучасної медицини в лікуванні інфекцій, у тому числі при виконанні високотехнологічних хірургічних втручань і проведенні хіміотерапії в онкологічних хворих [1].

Тіазол і морфолін є важливими фармакофорами, що входять до складу сучасних лікарських препаратів для лікування інфекційних захворювань. Фрагмент тіазолу входить до складу 15 антибіотиків пеніцилінового ряду, противірусних препаратів (нітазоксид, ритонавір), протигельмінтних та імуностимулюючих засобів (левамізол), сульфаніламідних препаратів (фталазол, сульфатіазол) та ін. [2]. Синтетичний антибіотик лінезолід містить фрагмент морфоліну і використовується для лікування важких інфекційних захворювань, викликаних 20 грампозитивними бактеріями, які є стійкими до інших антибіотиків [2].

Вищенаведені дані обумовлюють актуальність пошуку способів отримання нових сполук, які б мали принципово нову структуру порівняно з відомими лікарськими препаратами, до яких 25 мікроорганізми вже набули резистентності, серед похідних з фрагментами тіазолу та морфоліну.

Задачею корисної моделі є розширення ряду антимікробних засобів за рахунок створення нових фармацевтичних препаратів на основі похідних із фрагментами тіазолу та морфоліну.

Поставлена задача вирішується шляхом отримання похідного фенілімінотіазолу, а саме N-феніл-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-4-феніл-1,3-тіазол-2(3H)-іміну 1, який має наступну структуру:



1,

і виявляє антимікробну дію.

30 Спосіб отримання і антимікробна дія сполуки 1 невідома з джерел літератури. Авторами вперше отримано і виявлено антимікробну дію сполуки 1.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1. Синтез N-феніл-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-4-феніл-1,3-тіазол-2(3H)-іміну (1).

35 До розчину N-[2-(морфолін-4-іл)етил]-N'-фенілтіосечовини (2,65 г, 0,01 моль) в етанолі (20 мл) додають 2-бром-1-фенілетанон (1,99 г, 0,01 моль) в етанолі (20 мл). Реакційну суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 годин, упарюють до об'єму 15-20 мл і нейтралізують додаванням 20 мл 10 % розчину амоніаку. Білий кристалічний осад, що утворився, фільтрують, промивають водою, сушать. Кристалізують з гептану.

Вихід - 67 % (2,45 г), температура плавлення - 87-89 °С.

40 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,27 (м, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 2,56 (т, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,49 (м, 4H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>), 4,94 (т, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,78 (с, 1H, 5H-тіазол), 6,94-7,28 (м, 5H, Ar-H), 7,44 (м, 5H, Ar-H).

Вирахувано для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>OS N 11,50 %. Знайдено, %: N 11,67.

Приклад 2. Дослідження антимікробної активності сполуки 1.

45 Приготування мікробної суспензії проводили з використанням приладу Densi-La-Meter (виробництво PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі 540 нм). Суспензію готували згідно з інструкцією, що додається до приладу та інформаційного листа про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 "Стандартизація приготування мікробних суспензій", м. Київ. Синхронізацію культур проводили з використанням низької температури (4 °С). Мікробне



навантаження становило  $10^7$  мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалося за стандартом McFarland. У роботу брали 18-24 годинну культуру мікроорганізмів тест-штамів Staphylococcus aureus ATCC 25923, Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, Bacillus subtilis ATCC 6633, Proteus vulgaris ATCC 4636, Candida albicans ATCC 885/653.

5 Для досліджень використовували агар Мюллера-Хінтона ("HI Media Laboratories Pvt. Ltd India"). Для Candida albicans використовували агар Сабуро-декстрозний (виробництво Індія, "HI Media Laboratories Pvt. Ltd India").

Метод дифузії речовини в агар проводили "колодязями" [4]. Визначення активності речовини проводили на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого в чашки Петрі. У нижньому шарі використовували "голодні" незасіяні середовища (агар-агар, вода, солі). Нижній шар являє собою підкладку з 10 мл "голодного агару", на яку строго горизонтально встановлюють 3-6 тонкостінних циліндрів з нержавіючої сталі діаметром 10 мм і висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар, що складається із поживного агаризованого середовища, розплавленого та охолодженого до 40 °С, у нього вносили відповідний стандарт добової культури тест-мікроба. Попередньо верхній шар добре перемішували до утворення однорідної маси. Після застигання циліндри стерильним пінцетом витягували і в лунки, що утворилися, поміщали 1 % розчин випробовуваної речовини з урахуванням об'єму (0,25-0,30 мл). Об'єм середовища для верхнього шару коливався від 14 до 16 мл. Чашки підсушували 30-40 хвилин при кімнатній температурі і ставили в термостат на 18-24 години. Результати дослідження наведені у таблиці.

20

Таблиця

Антимікробна активність сполуки 1

Сполука	Діаметри зон затримки росту, мм, n=3					
	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Escherichia coli ATCC 25922	Proteus vulgaris ATCC 4636	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Bacillus subtilis ATCC 6633	Candida albicans ATCC 653/885
1	20, 21, 22	19, 19, 19	15, 16, 17	16, 16, 15	22, 22, 23	20, 21, 21

Аналіз даних діаметрів зон затримки росту вказаних тест-штамів мікроорганізмів показав, що сполука виявила високу антимікробну активність. Золотистий стафілокок, протей, сінна, кишкова та синьогнійна палички, гриби тест-штаму Candida albicans чутливі до тестованої сполуки. Слід відмітити більш високу активність отриманої за заявленим способом сполуки 1 до грампозитивних бактерій порівняно з грамнегативними.

25

Предметом корисної моделі є спосіб отримання сполуки 1 і її застосування як засобу з вираженою антимікробною активністю.

30 Таким чином, запропонована корисна модель дозволяє одержати N-феніл-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-4-феніл-1,3-тіазол-2(3H)-імін з метою створення на його основі ефективного засобу для лікування хворих з інфекційними хворобами.

Джерела інформації:

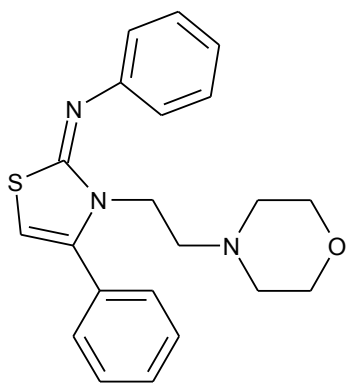
35 1. МОЗ України. URL: <https://moz.gov.ua/article/health/rezistentnist-do-antibiotikiv-svitovi-riziki>. - Назва з екрана.

2. Компендіум. URL: <https://compendium.com.ua>. - Назва з екрана.

3. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: метод, рекомендації МОЗ України / Ю.Л. Волинський та ін.; ДФЦ МОЗ України. - К., 2004. - 38 с.

40 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб синтезу похідного фенілімінотіазолу, а саме N-феніл-3-[2-(морфолін-4-іл)етил]-4-феніл-1,3-тіазол-2(3H)-іміну 1, який має наступну структуру:



, 1

- 5 як засобу з антимікробною дією, який полягає у тому, що суміш розчину N-[2-(морфолін-4-іл)етил]-N'-фенілтіосечовини (2,65 г, 0,01 моль) в етанолі (20 мл) та 2-бром-1-фенілетанону (1,99 г, 0,01 моль) в етанолі (20 мл) кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 годин, упарюють до об'єму 15-20 мл і нейтралізують додаванням 20 мл 10 % розчину амоніаку; при цьому білий кристалічний осад, що утворився, фільтрують, промивають водою, сушать за кімнатної температури.