

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190959** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.10.11

(22) Дата подачи заявки
2019.11.19

(51) Int. Cl. *A61P 31/06* (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 271/07 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЙ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ, ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ЕГО

(31) **PV 2018-664**

(32) **2018.11.30**

(33) **CZ**

(86) **PCT/IB2019/059934**

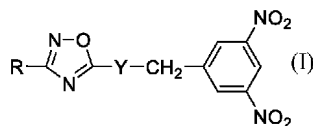
(87) **WO 2020/128675 2020.06.25**

(71) Заявитель:
**СВЕНОКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС
ЛЛК (US)**

(72) Изобретатель:
**Рог Ярослав, Карабанович Галина,
Павек Петр, Грабалек Александр,
Климесова Вера (CZ)**

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) Вещества, эффективные в отношении возбудителя туберкулеза, на основе замещенных 1,2,4-оксадиазолов общей формулы I, где Y представляет собой S или CH₂, и R представляет собой фенил или фенил, замещенный в положениях 2, 3, 4 и 5 одной или несколькими электроноакцепторными группами и/или электронодонорными группами. Данные соединения могут быть получены путем простого синтеза и характеризуются низкой токсичностью и высокой эффективностью в отношении микобактерий, в том числе их полирезистентных штаммов. Настоящее изобретение также раскрывает фармацевтический препарат, содержащий замещенный 1,2,4-оксадиазол формулы I в качестве активного вещества, а также применение данного замещенного 1,2,4-оксадиазола в качестве противотуберкулезного лекарственного средства.



A1

202190959

202190959

A1

ЗАМЕЩЕННЫЙ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ, ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ, СОДЕРЖАЩИЙ ЕГО

Область техники

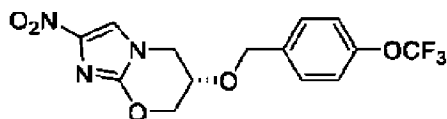
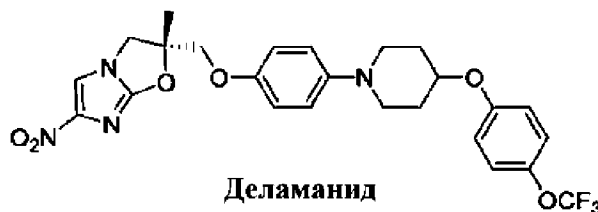
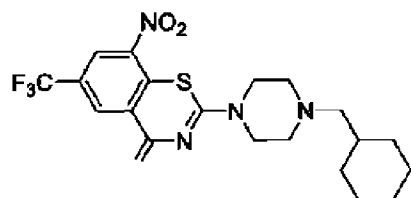
Настоящее изобретение относится к новым противотуберкулезным лекарственным средствам на основе нитрозамещенных 1,2,4-оксадиазольных соединений, эффективных в отношении чувствительных, а также полирезистентных штаммов микобактерий.

Уровень техники

Туберкулез (ТБ) представляет собой инфекционное заболевание, обусловленное, в частности, микобактериями *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb.*), которые легко распространяются воздушно-капельным путем от индивидуумов, страдающих легочной формой ТБ. Примерно 1/4 населения мира является инфицированным скрытой формой ТБ, 5-15% из которых находится под угрозой риска развития активной формы ТБ. В 2016 году приблизительно 10,4 миллиона человек заразились данным заболеванием, и у 1,7 миллиона человек ТБ стал причиной смерти (ВОЗ - Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2017 год). Ввиду данных показателей ТБ занимает место среди десяти наиболее частых причин наступления смерти, и у пациентов со СПИД это самая частая причина наступления смерти. Лечение ТБ включает одновременное введение нескольких лекарственных средств, эффективных в отношении туберкулеза, в течение периода, составляющего от 6 до 9 месяцев, на протяжении которого выделяют усугубление побочных эффектов лекарственных средств, недостаточную приверженность к лечению со стороны пациентов и последнее, но не менее важное, – высокую стоимость лечения. Стандартное лечение обычной формы ТБ включает одновременное введение изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола в течение периода интенсивной фазы лечения, составляющего 2 месяца, за которым следуют от 4 до 6 месяцев лечения с применением комбинации рифампицина и изониазида. В последнее время все более частым явлением становятся формы ТБ, резистентные к лекарственным препаратам первой линии (т. е. MDR-TB). MDR-формы ТБ требуют специального лечения, которое включает комбинацию лекарственных

препаратов второй линии, например, фторхинолонов, амикацина, канамицина, стрептомицина, циклосерина, этионамида, п-аминосалициловой кислоты и т.п. Стандартная терапия включает в себя пять лекарственных препаратов с разными механизмами противотуберкулезного действия, причем ее продолжительность обычно составляет 20 месяцев. Долговременное введение таких комбинаций лекарственных средств может привести к развитию серьезных неблагоприятных явлений и общему снижению степени приверженности пациентов к лечению.

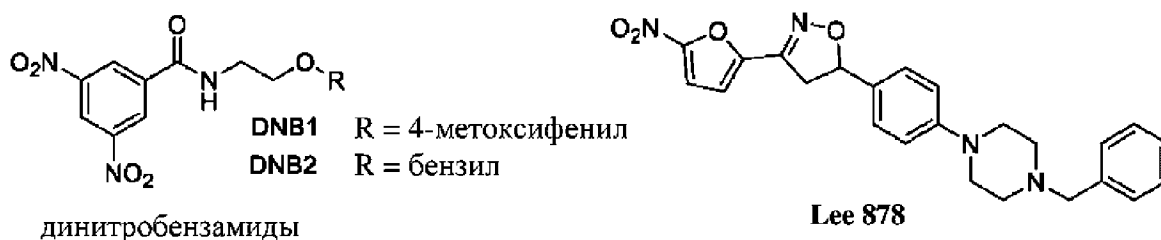
Ввиду вышеуказанных причин все еще существует потребность в выявлении веществ, которые сократили бы применяемую в настоящее время терапию ТБ, были бы эффективными в отношении MDR-ТБ штаммов, а также скрытых форм ТБ, и сделали бы терапию более эффективной. Для этого требуются вещества с другим механизмом действия, чем тот, что задействован в применяемых в настоящее время лекарственных препаратах. Что касается структуры, то новые молекулы, находящиеся в доклинической и клинической фазах разработки, зачастую содержат нитрогруппу. Судя по всему, нитрогруппа имеет основополагающее значение для их противомикобактериальной активности. Тем не менее, такие вещества, содержащие нитрогруппу, обладают различными механизмами действия. В частности, это касается нитроимидазолов, таких как деламанид ((2*R*)-2-метил-6-нитро-2-[(4-{4-[4-(трифторметокси)фенокси]-1-пиперидинил}фенокси)метил]-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*[1,3]оксазол) и претоманид ((6*S*)-2-нитро-6-{[4-(трифторметокси)бензил]окси}-6,7-дигидро-5Н-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазин), которые в настоящее время находятся в фазе III их клинической разработки. Деламанид даже был одобрен для лечения резистентных форм ТБ и включен в перечень лекарственных препаратов, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (Stover, C.K.; Warrener, P.; VanDevanter, D. R.; Sherman, D.R.; Arain, T.M.; Langhorne, M.H.; Anderson, S.W.; Towell, J.A.; Yuan, Y.; McMurray, D.N.; Kreiswirth, B.N.; Barry, C.E.; Baker W.R. A small-molecule nitrimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 2000, 405, 962-966; Matsumoto, M.; Hashizume, H.; Tomishige, T.; Kawasaki, M.; Tsubouchi, H.; Sasaki, H.; Shimokawa, Y.; Komatsu, M. OPC- 67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. *PLOS Medicine* 2006, 3, 2131-2143; Gler, M.T. et al, *N Engl. J Med.* 2012, 366, 23).

**Претоманид****Делаганид****PBTZ169**

Другой значительной группой противотуберкулезных лекарственных средств, обладающих действием, связанным с наличием нитрогруппы, являются бензотиазиноны, в частности PBTZ169 (2-[4-(циклогексилметил)-1-пиперазинил]-8-нитро-6-(трифторметил)-4H-1,3-бензотиазин-4-он), находящийся в фазе II разработки (Makarov, V.; Manina, G.; Mikusova, K.; Mollmann, U.; Ryabova, O.; Saint-Joanis, B.; Dhar, N.; Pasca, M.R.; Buroni, S.; Lucarelli, A.P.; Milano, A.; De Rossi, E.; Belanova, M.; Bobovska, A.; Dianiskova, P.; Kordulakova, J.; Sala, C.; Fullnm, E.; Schneder, P.; McKinney, J.D.; Brodin, P.; Christophe, T.; Waddell, S.; Butcher, P.; Albrethesen, J.; Rosenkrands, I.; Brosch, R.; Nandi, V.; Bharath, S.; Gaonkar, S.; Shandil, R.K.; Balasubramanian, V.; Balganes, T.; Tyagi, S.; Grosset, J.; Riccardi, G.; Cole, S.T. Benzothiazinones kill *Mycobacterium tuberculosis* by blocking arabinan synthesis. *Science* 2009, 324, 801-804).

К числу прочих нитросоединений относятся, например, динитробензамиды, такие как DNB1 (*N*-(2-(4-метоксифенокси)этил)-3,5-динитробензамид) и DNB2 (*N*-(2-(бензилокси)этил)-3,5-динитробензамид) (Christophe, T.; Jackson, M.; Jeon, H.K.; Fenistein, D.; Contreras-Dominguez, M.; Kim, J.; Genovesio, A.; Carralot, J.P.; Ewann, F.; Kim, E.H.; Lee, S.Y.; Kang, S.; Seo, M.S.; Park, E.J.; Skovierova, H.; Pham, H.; Riccardi, G.; Nam, J.Y.; Marsollier, L.; Kempf, M.; Joly-Guillou, M.L.; Oh, T.; Shin, W.K.; No, Z.; Nehrbass, U.; Brosch, R.; Cole, S.T.; Brodin, P. High content screening identifies decaprenyl-phosphoribose 2'epimerase as a target for intracellular antimycobacterial inhibitors. *PLoS Pathog* 2009, 5, 1-10), или производные нитрофурана, например, соединение

Lee878 (5-(4-(4-бензилпиперазин-1-ил)фенил)-3-(5-нитрофуран-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол) (Hurdle J.G. et al, *J. Antimicrob. Chemother.* 2008, 62, 1037).

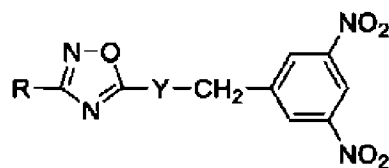


В публикации FLIPO, Marion, et al. Ethionamide boosters. 2. Combining bioisosteric replacement and structure-based drug design to solve pharmacokinetic issues in a series of potent 1, 2, 4-oxadiazole EthR inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 2011, 55.1: 68-83, раскрываются соединения, эффективные и неэффективные в отношении микобактерий/туберкулеза. В публикации идет речь о взаимосвязи между структурой соединений и их действием. Очевидно, что различные структурные производные демонстрируют отличающиеся или разные по силе биологические эффекты. Подобно множеству других, данная публикация документально подтверждает, что биологическая активность молекул не может быть спрогнозирована. Результатом замены заместителя, или изменения положения, или даже изменения конформации является абсолютно разное действие молекулы.

Наиболее близким из существующего уровня техники является патентный документ WO 2014161516, раскрывающий производные 1,3,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола и их эффекты в отношении резистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. Данный документ по сравнению с настоящим изобретением является еще одним доказательством, что оценку биологической активности молекул абсолютно невозможно произвести заранее.

Описание настоящего изобретения

Новые соединения демонстрируют значительную активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, а также атипичных штаммов, включающих патогенные и полирезистентные штаммы, выделенные от больных пациентов. К ним относятся, в частности, 1,2,4-оксадиазолы общей формулы I,



I

где Y представляет собой S, CH₂;

R представляет собой фенил или фенил, замещенный в положениях 2, 3, 4 и 5 одной или более электроноакцепторными группами и/или одной или более электронодонорными группами.

Электронодонорные группы относятся к заместителям, которые повышают электронную плотность фенильного заместителя R. К ним относятся, в частности: -NH₂, -NHAl, -NAI₂, -OH, -OAl, -OAr, -NHCOCH₃, -NHCOAl, -NHCOAr, -Al, -Ar, где Alk представляет собой алкил, в частности алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, Ar представляет собой арил, при этом арил представляет собой фенил или фенил, замещенный в положениях 2, 3, 4 и 5 одной или более электроноакцепторными группами и/или одной или более электронодонорными группами, нафтил или пиридил.

Электроноакцепторные группы относятся к заместителям, которые снижают электронную плотность фенильного заместителя R. К ним относятся, в частности: -NO₂, -N⁺Alk₃, -CF₃, CCl₃, -CN, -COOH, -COOAlk, -COOAr, -CHO, -COAlk, -COAr, -F, -Cl, -Br, -I, где Alk представляет собой алкил, в частности алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, Ar представляет собой арил, при этом арил представляет собой фенил или фенил, замещенный в положений 2, 3, 4 и 5 одной или несколькими электроноакцепторными группами и/или одной или более электронодонорными группами, нафтил или пиридил (литературные источники: а) John McMurry: Organic Chemistry, Sixth edition, 2004, Brooks/Cole, and Thomson Learning Company; б) L. G. Wade, Jr.: Organic Chemistry, Sixth edition, 2006, Pearson Prentice Hall Inc.; в) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers: Organic Chemistry, 2001, Oxford University Press).

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение вышеуказанных замещенных 1,2,4-оксадиазолов общей формулы I согласно настоящему изобретению, предназначенных для использования в качестве противотуберкулезного лекарственного средства.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтический препарат, содержащий активное вещество в форме 1,2,4-оксадиазола формулы I.

Соединения общей формулы I могут быть получены с помощью общедоступных процедур, известных в органической химии. В ходе синтеза соединений-предшественников, представляющих собой 1,2,4-оксадиазол-5-тиолы, требуемых для синтеза соединений общей формулы I, где Y представляет собой S, применяли известные способы синтеза, применяющиеся в следующих публикациях: а) Xia, G.; You, X.; Liu, L.; Liu, H.; Wang, J.; Shi, Y.; Li, P.; Xiong, B.; Liu, X.; Shen, J., Design, synthesis and SAR of piperidyl-oxadiazoles as 11 β -hydroxy steroid dehydrogenase 1 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 62, 1 - 10; б) Burns, A. R.; Kerr, J. H.; Kerr, W. J.; Passmore, J.; Paterson, L. C.; Watson, A. J. B., Tuned methods for conjugate addition to a vinyl oxadiazole; Synthesis of pharmaceutically important motifs. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2010**, 8 (12), 2777 - 2783; в) Charton, J.; Cousaert, N.; Bochu, C.; Willand, N.; Deprez, B.; Deprez-Poulain, R. *Tetrahedron Letters*, 2007, vol. 48, No. 8, p. 1479 - 1483; д) Astellas Pharma Inc. - EP2511265, 2012, A1 (схема 1).

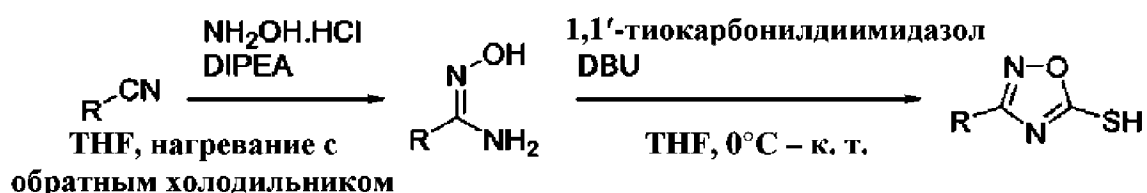


Схема 1. Синтез соединений-предшественников, представляющих собой 1,2,4-оксадиазол-5-тиолы

(DIPEA: *N,N*-диизопропилэтиламин; DBU: 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен)

После этого посредством синтеза Вильямсона получали конечные продукты общей формулы I, где Y представляет собой S, из соответствующего 1,2,4-оксадиазол-5-тиола при помощи проведения реакции с коммерчески доступным 3,5-динитробензилхлоридом (схема 2). Их получение не является трудоемким с точки зрения синтеза, а исходные материалы, требуемые для их получения, являются легкодоступными и недорогими.

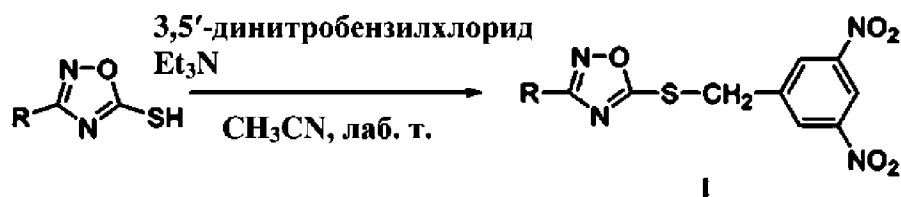


Схема 2. Синтез конечных продуктов общей формулы I, где Y представляет собой S

Конечные продукты общей формулы I, где Y представляет собой CH₂, получали с помощью способов, описанных в литературных источниках: а) Xia, G.; You, X.; Liu, L.; Liu, H.; Wang, J.; Shi, Y.; Li, P.; Xiong, B.; Liu, X.; Shen, J., Design, synthesis and SAR of piperidyl-oxadiazoles as 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 62, 1 - 10; б) Burns, A. R.; Kerr, J. H.; Kerr, W. J.; Passmore, J.; Paterson, L. C.; Watson, A. J. B., Tuned methods for conjugate addition to a vinyl oxadiazole; Synthesis of pharmaceutically important motifs. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2010**, 8 (12), 2777–2783.

Реакцию конденсации 3-(3,5-динитрофенил)пропионовой кислоты с N'-гидроксиимидамидом проводили в соответствии со стандартными процедурами, известными в химии пептидов, с использованием водорастворимого карбодиимида (El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.*, 2011, 111(11), pp 6557-6602). Затем побочный продукт реакции (B) превращали в конечный продукт общей формулы I посредством проведения реакции с метоксидом натрия в тетрагидрофуране при температуре окружающей среды (схема 3).

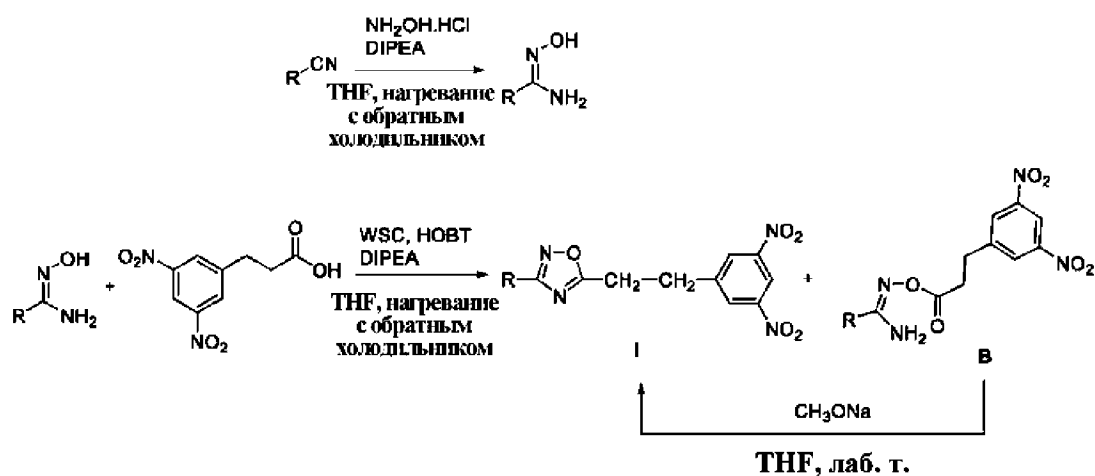


Схема 3. Синтез конечных продуктов общей формулы I, где Y представляет собой CH₂

(DIPEA: *N,N*-диизопропилэтиламин; WSC: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид; НОВТ: 1-гидроксibenзотриазол)

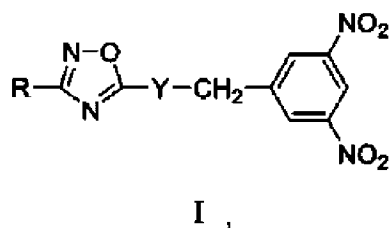
Полученные соединения общей формулы I тестировали в Институте здравоохранения в г. Острава (Отдел бактериологии и микологии, Лаборатория по диагностике микобактерий, Partyzánské náměstí 7, 70200 Острава) в условиях *in vitro* в жидкой среде Сулы и определяли их минимальные ингибирующие концентрации (MIC), так как биологический эффект молекул нельзя было спрогнозировать. Противомикобактериальную активность полученных соединений тестировали на коллекционном штамме *Mycobacterium tuberculosis* CNCTC My 331/88, коллекционных атипичных штаммах *M. avium* CNCTC My 330/88 и *M. kansasii* CNCTC My 235/80. Их активность сравнивали с действием изониазида (INH) – часто применяемого лекарственного препарата. Результаты тестов сведены в таблице 3.

Наиболее эффективные соединения общей формулы I дополнительно тестировали на полирезистентных штаммах микобактерий (MDR-штаммы), обозначенных как Praha 1, Praha 4, Praha 131, 9449/2007, 234/2005, 7357/1998 и 8666/2010, которые были выделены в клинических условиях от пациентов и задепонированы в Институте здравоохранения в г. Острава (Отдел бактериологии и микологии, Лаборатория по диагностике микобактерий, Partyzánské náměstí 7, 70200 Острава). Показатели чувствительности данных штаммов, выделенных в клинических условиях, к общедоступным противотуберкулезным лекарственным средствам приведены в таблице 4. Показатели противомикробной активности веществ общей формулы I в отношении данных полирезистентных штаммов приведены в таблице 5.

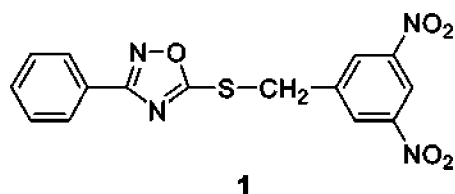
Было обнаружено, что вышеуказанные вещества демонстрируют высокоселективное противомикобактериальное действие, так как они не влияют на жизнеспособность других типов клеток. Цитотоксичность всех соединений оценивали *in vitro* на клеточных линиях млекопитающих (клеточных линиях COS-1, HepG₂, CHO-K1). Соответствующие вещества не влияют на жизнеспособность клеток млекопитающих в концентрации, составляющей не более 50 мкМ. Кроме того, соответствующие вещества не влияют на жизнеспособность стандартных G⁺ и G⁻ штаммов бактерий или штаммов грибов в концентрации, составляющей не более 250 мкМ.

Примеры осуществления настоящего изобретения

Ниже будут раскрыты замещенные 1,2,4-оксадиазолы общей формулы I,



где символы Y, R имеют значения, указанные выше.

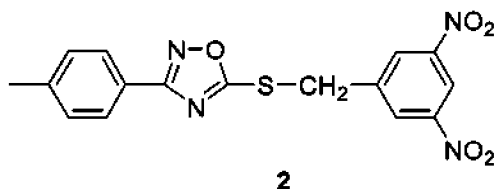
Пример 1. 5-((3,5-Динитробензил)сульфанил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (1)

Соединение **1**, представляющее собой 5-((3,5-динитробензил)сульфанил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол, получали согласно схеме 2 посредством проведения реакции 3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-тиола (0,42 г, 2,34 ммоль) с коммерчески доступным 3,5-динитробензилхлоридом (чистота 97%, 0,47 г, 2,1 ммоль) и коммерчески доступным триэтиламино (0,35 мл, 2,51 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при температуре окружающей среды в течение 12 часов. После завершения реакции ацетонитрил отгоняли, полученный в результате выпаривания остаток смешивали с насыщенным водным раствором NaHCO_3 (15 мл) и отфильтровывали твердую фракцию. Полученное твердое вещество повторно растворяли в смеси диэтилэфир/этилацетат 2:1 (15 мл), отфильтровывали и полученный кристаллический продукт **1**, представляющий собой 5-((3,5-динитробензил)сульфанил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол, дегидратировали в эксикаторе. Продукт может быть повторно очищен с помощью колоночной хроматографии с использованием подвижной фазы гексан/этилацетат 5:1.

Соединение-предшественник, представляющее собой 3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-тиол, получали с помощью известного способа (Charton, J.; Cousaert, N.; Bochu, C.; Willand, N.; Deprez, B.; Deprez-Poulain, R. Tetrahedron Letters, 2007, vol. 48, No. 8, p. 1479-1483)

согласно схеме 1. Остальные вещества, как правило, являются коммерчески доступными.

Пример 2. 5-((3,5-Динитробензил)сульфанил)-3-(*n*-толил)-1,2,4-оксадиазол (2)



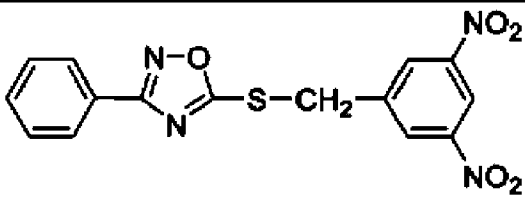
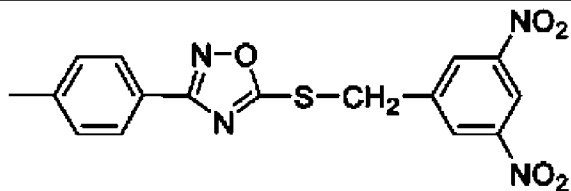
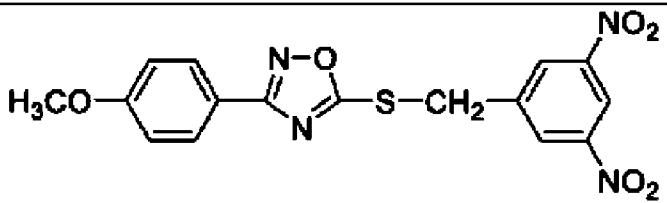
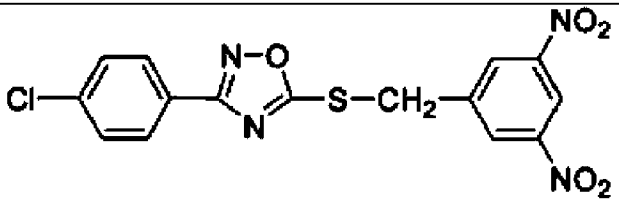
Соединение **2**, представляющее собой 5-((3,5-динитробензил)сульфанил)-3-(*n*-толил)-1,2,4-оксадиазол, получали согласно схеме 2 посредством проведения реакции 3-(4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-тиола (0,45 г, 2,34 ммоль) с коммерчески доступным 3,5-динитробензилхлоридом (чистота 97%, 0,47 г, 2,1 ммоль) и коммерчески доступным триэтиламино (0,35 мл, 2,51 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при температуре окружающей среды в течение 12 часов. После завершения реакции ацетонитрил отгоняли, полученный в результате выпаривания остаток смешивали с насыщенным водным раствором NaHCO_3 (15 мл) и отфильтровывали твердую фракцию. Полученное твердое вещество повторно растворяли в смеси диэтилэфир/этилацетат 2:1 (15 мл), отфильтровывали и полученный кристаллический продукт **2**, представляющий собой 5-((3,5-динитробензил)сульфанил)-3-(*n*-толил)-1,2,4-оксадиазол, дегидратировали в эксикаторе. Продукт может быть повторно очищен с помощью колоночной хроматографии с использованием подвижной фазы гексан/этилацетат 5:1.

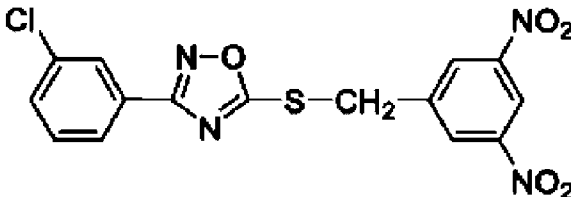
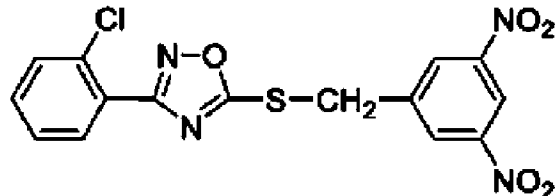
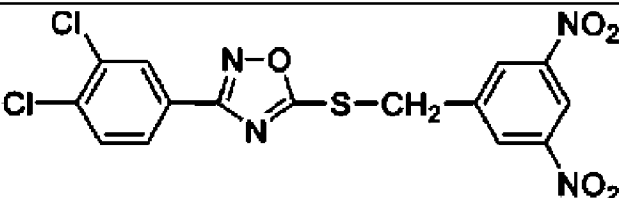
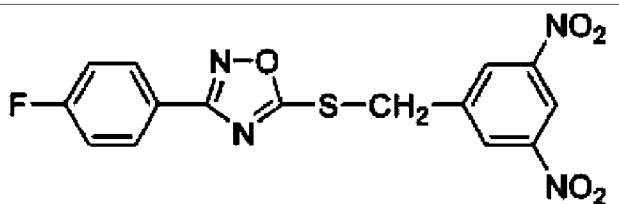
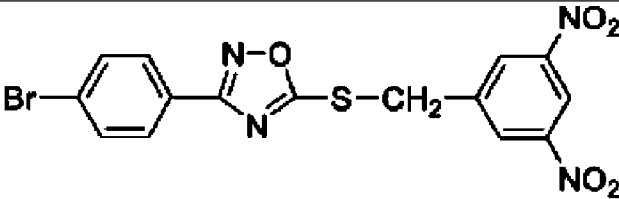
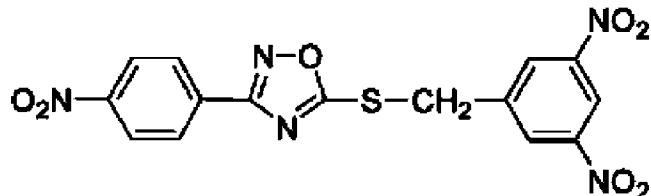
Соединение-предшественник, представляющее собой 3-(4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-тиол, получали согласно схеме 1 посредством проведения реакции коммерчески доступного 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (2 мл, 2,03 г, 0,0133 моль) с *N*-гидрокси-4-метилбензимидамидом (0,5 г, 0,0033 моль) и коммерчески доступным 1,1'-тиокарбонилдиимидазолом (0,89 г, 0,005 моль) в тетрагидрофуране (20 мл) в атмосфере аргона в течение периода, составляющего 12 часов. Затем растворитель отгоняли, неочищенный продукт растворяли в воде (30 мл) и промывали диэтилэфиром (1 x 30 мл). Водный слой подкисляли с помощью хлористоводородной кислоты до pH = 2 и продукт отфильтровывали и промывали водой. Полученный 3-(4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-тиол перекристаллизовывали из водного раствора этанола.

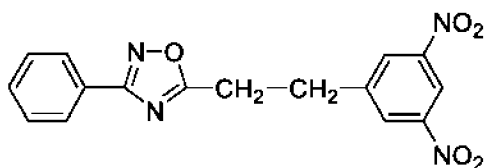
Соединение-предшественник, представляющее собой *N'*-гидрокси-4-метилбензимидамид, получали при помощи известного способа, изобретенного Murarka, Sandip; Martin-Gago, Pablo; Schultz-Fademrecht, Carsten; Al Saabi, Alaa; Baumann, Matthias; Fansa, Eyad K.; Ismail, Shehab; Nussbaumer, Peter; Wittinghofer, Alfred; Waldmann, Herbert - Chemistry – A European Journal, 2017, vol. 23, # 25, p. 6083-6093. Остальные вещества, как правило, являются коммерчески доступными.

При помощи вышеуказанных процедур синтеза может быть синтезировано множество других соединений общей формулы I (соединения 3-10).

Таблица 1. Примеры веществ общей формулы I (соединения 1-10)

	Y	R	Формула и название соединения
1	S	C ₆ H ₅	 5-((3,5-Динитробензил)сульфанил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол
2	S	4-CH ₃ C ₆ H ₄	 5-((3,5-Динитробензил)сульфанил)-3-(<i>n</i> -толил)-1,2,4-оксадиазол
3	S	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	 5-((3,5-Динитробензил)сульфанил)-3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол
4	S	4-ClC ₆ H ₄	 3-(4-Хлорфенил)-5-((3,5-динитробензил)сульфанил)-1,2,4-оксадиазол

5	S	3-ClC ₆ H ₄	 3-(3-Хлорфенил)-5-((3,5-динитробензил)сульфанил)-1,2,4-оксадиазол
6	S	2-ClC ₆ H ₄	 3-(2-Хлорфенил)-5-((3,5-динитробензил)сульфанил)-1,2,4-оксадиазол
7	S	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	 3-(3,4-Дихлорфенил)-5-((3,5-динитробензил)сульфанил)-1,2,4-оксадиазол
8	S	4-FC ₆ H ₄	 5-((3,5-Динитробензил)сульфанил)-3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол
9	S	4-BrC ₆ H ₄	 3-(4-Бромфенил)-5-((3,5-динитробензил)сульфанил)-1,2,4-оксадиазол
10	S	4-NO ₂ C ₆ H ₄	 5-((3,5-Динитробензил)сульфанил)-3-(4-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол

Пример 3. 5-(3,5-Динитрофенетил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (11)**11**

Соединение **11**, представляющее собой 5-(3,5-динитрофенетил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол, получали согласно схеме 3 посредством проведения реакции 3-(3,5-динитрофенил)пропановой кислоты (0,3 г, 1,25 ммоль), коммерчески доступного 1-гидроксibenзотриазола гидрата (0,71 г, 4,62 ммоль), коммерчески доступного диизопропилэтиламина (0,65 мл, 0,48 г, 3,75 ммоль), коммерчески доступного *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (0,44 мл, 0,39 г, 2,5 ммоль) и *N'*-гидроксibenзимидамида (0,19 г, 1,38 ммоль) в 30 мл тетрагидрофурана при температуре кипения в течение периода, составляющего 8 часов. После завершения реакции растворитель отгоняли, полученный в результате выпаривания остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (1 x 15 мл) и водой (1 x 30 мл). Органический слой дегидратировали при помощи безводного Na_2SO_4 , выпаривали и продукт **11**, представляющий собой 5-(3,5-динитрофенетил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол, разделяли с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: гексан/этилацетат 5:1). Побочный продукт *N'*-((3-(3,5-динитрофенил)пропаноил)окси)бензимидамид также разделяли с помощью колоночной хроматографии, и его можно было превратить в конечный продукт **11** посредством проведения реакции с 1,5-молярными эквивалентами в виде метанолат натрия в тетрагидрофуране.

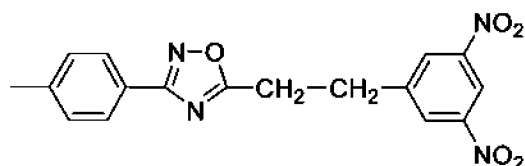
Соединение-предшественник, представляющее собой 3-(3,5-динитрофенил)пропановую кислоту, получали посредством восстановления 3,5-динитрокоричной кислоты с помощью вышеуказанного способа (Strawn, L.M.; Martell, R.E.; Simpson, R.U.; Leach, K. L.; Counsell R.E. Iodoaryl Analogues of Dioctanoylglycerol and 1-Oleoyl-2-acetylglycerol as Probes for Protein Kinase C, J. Med. Chem. 1989, 32, 2104-2110). Гидроксиламмония сульфат (0,96 г, 5,85 ммоль) и гидроксиламин-*o*-сульфоновую кислоту (2,33 г, 20,6 ммоль) добавляли к суспензии 3,5-динитрокоричной кислоты (0,7 г, 2,94 ммоль) в 30 мл воды при 10°C. Значение pH регулировали до 6-7 с помощью раствора NaOH. Реакционную смесь затем перемешивали при температуре 10°C в течение периода,

составляющего 5 часов, а затем при температуре окружающей среды в течение периода, составляющего 12 часов. По истечении вышеуказанного времени pH регулировали до значения 8 с помощью раствора NaOH, раствор фильтровали и подкисляли до pH = 2 с помощью концентрированной HCl. Затем водный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 70 мл), органический экстракт промывали водой (2 x 40 мл) и выпаривали. 3-(3,5-Динитрофенил)пропановую кислоту повторно очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: гексан/EtOAc/CH₃COOH, 50:10:1).

3,5-Динитрокоричную кислоту получали из коммерчески доступного 3,5-динитробензальдегида согласно следующей процедуре: малоновую кислоту (0,8 г, 7,67 ммоль) и 0,1 мл пиперидина добавляли к раствору 3,5-динитробензальдегида (1 г, 5,1 ммоль) в 10 мл пиридина. Реакционную смесь нагревали до температуры, не превышающей температуру кипения растворителя, в течение периода, составляющего 6 часов. Затем реакционную смесь выливали в 100 мл 2 М раствора HCl. Полученный осадок отфильтровывали и растворяли в 70 мл этилацетата. Органический раствор промывали водой (2 x 40 мл), высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. 3,5-Динитрокоричную кислоту повторно очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: гексан/EtOAc/CH₃COOH, 40:10:1).

Соединение-предшественник, представляющее собой *N'*-гидроксibenзимидамид, получали с помощью известного способа (Burns, A. R.; Kerr, J. H.; Kerr, W. J.; Passmore, J.; Paterson, L. C.; Watson, A. J. B., Tuned methods for conjugate addition to a vinyl oxadiazole; Synthesis of pharmaceutically important motifs. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2010**, 8 (12), 2777-2783).

Пример 4. 5-(3,5-Динитрофенетил)-3-(*n*-толил)-1,2,4-оксадiazол (**12**)



12

Соединение **12**, представляющее собой 5-(3,5-динитрофенетил)-3-(*n*-толил)-1,2,4-оксадiazол, получали согласно схеме 3 посредством проведения реакции 3-(3,5-

динитрофенил)пропановой кислоты (0,3 г, 1,25 ммоль), коммерчески доступного 1-гидроксibenзотриазола гидрата (0,71 г, 4,62 ммоль), коммерчески доступного диизопропилэтиламина (0,65 мл, 0,48 г, 3,75 ммоль), коммерчески доступного *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (0,44 мл, 0,39 г, 2,5 ммоль) и *N'*-гидрокси-4-метилбензимидамида (0,206 г, 1,38 ммоль) в 30 мл тетрагидрофурана при температуре кипения растворителя в течение периода, составляющего 8 часов. После завершения реакции растворитель отгоняли, полученный в результате выпаривания остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (1 x 15 мл) и водой (1 x 30 мл). Органический слой дегидратировали при помощи безводного Na_2SO_4 , выпаривали и продукт **12**, представляющий собой 5-(3,5-динитрофенетил)-3-(*n*-толил)-1,2,4-оксадиазол, разделяли с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: гексан/этилацетат 5:1). Побочный продукт *N'*-((3-(3,5-динитрофенил)пропаноил)окси)-4-метилбензимидамид также разделяли с помощью колоночной хроматографии, и его можно было превратить в конечный продукт **12** посредством проведения реакции с 1,5-молярными эквивалентами в виде метанолат натрия в тетрагидрофуране.

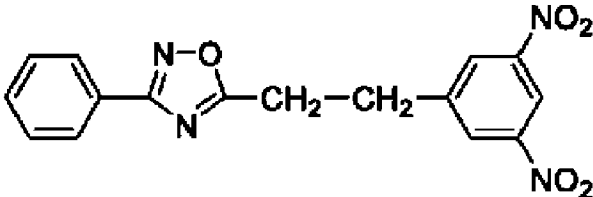
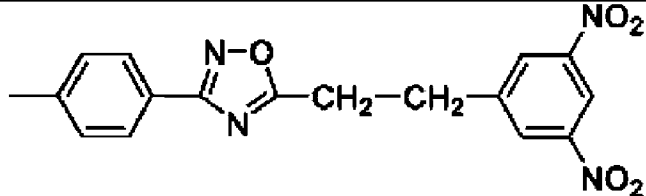
Соединение-предшественник, представляющее собой 3-(3,5-динитрофенил)пропановую кислоту, получали посредством восстановления 3,5-динитрокоричной кислоты с помощью вышеуказанного способа (Strawn, L.M.; Martell, R.E.; Simpson, R.U.; Leach, K. L.; Counsell R.E. Iodoaryl Analogues of Dioctanoylglycerol and 1-Oleoyl-2-acetylglycerol as Probes for Protein Kinase C, J. Med. Chem. 1989, 32, 2104-2110). Гидроксиламмония сульфат (0,96 г, 5,85 ммоль) и гидроксиламин-*o*-сульфоновую кислоту (2,33 г, 20,6 ммоль) добавляли к суспензии 3,5-динитрокоричной кислоты (0,7 г, 2,94 ммоль) в 30 мл воды при 10°C. Значение pH регулировали до 6-7 с помощью раствора NaOH. Реакционную смесь затем перемешивали при температуре 10°C в течение периода, составляющего 5 часов, а затем при температуре окружающей среды в течение периода, составляющего 12 часов. По истечении вышеуказанного времени pH регулировали до значения 8 с помощью раствора NaOH, раствор фильтровали и подкисляли до pH = 2 с помощью концентрированной HCl. Затем водный раствор экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 70 мл), органический экстракт промывали водой (2 x 40 мл) и выпаривали. 3-(3,5-Динитрофенил)пропановую кислоту повторно очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: гексан/EtOAc/ CH_3COOH , 50:10:1).

3,5-Динитрокоричную кислоту получали из коммерчески доступного 3,5-динитробензальдегида согласно следующей процедуре: малоновую кислоту (0,8 г, 7,67 ммоль) и 0,1 мл пиперидина добавляли к раствору 3,5-динитробензальдегида (1 г, 5,1 ммоль) в 10 мл пиридина. Реакционную смесь нагревали до температуры, не превышающей температуру кипения растворителя, в течение периода, составляющего 6 часов. Затем реакционную смесь выливали в 100 мл 2 М раствора HCl. Полученный осадок отфильтровывали и растворяли в 70 мл этилацетата. Органический раствор промывали водой (2 x 40 мл), высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. 3,5-Динитрокоричную кислоту повторно очищали с помощью колоночной хроматографии (подвижная фаза: гексан/EtOAc/CH₃COOH, 40:10:1).

Соединение-предшественник, представляющее собой *N'*-гидрокси-4-метилбензимидамид, получали с помощью известного способа на основании следующей публикации: Murarka, Sandip; Martin-Gago, Pablo; Schultz-Fademrecht, Carsten; Al Saabi, Alaa; Baumann, Matthias; Fansa, Eyad K.; Ismail, Shehab; Nussbaumer, Peter; Wittinghofer, Alfred; Waldmann, Herbert - Chemistry - A European Journal, 2017, vol. 23, #25, p. 6083-6093.

С помощью вышеуказанных процедур синтеза можно синтезировать много других соединений общей формулы I (соединения 13-16).

Таблица 2. Примеры веществ общей формулы I (соединения 11–16)

	Y	R	Формула и название соединения
11	CH ₂	C ₆ H ₅	 5-(3,5-Динитрофенетил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол
12	CH ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄	 5-(3,5-Динитрофенетил)-3-(<i>n</i> -толил)-1,2,4-оксадиазол

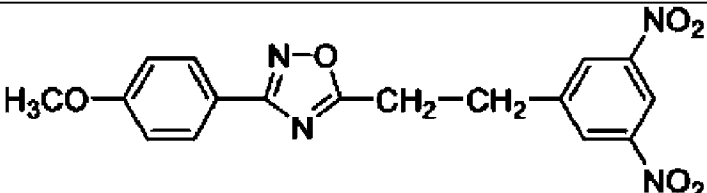
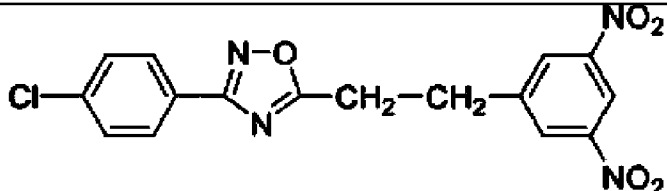
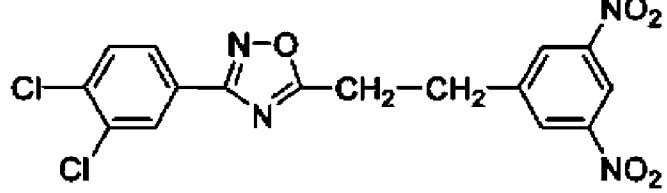
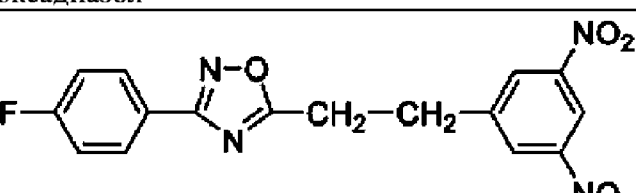
13	CH ₂	4-CH ₃ OPh	 5-(3,5-Динитрофенетил)-3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол
14	CH ₂	4-ClPh	 3-(4-Хлорфенил)-5-(3,5-динитрофенетил)-1,2,4-оксадиазол
15	CH ₂	3,4-Cl ₂ Ph	 3-(3,4-Дихлорфенил)-5-(3,5-динитрофенетил)-1,2,4-оксадиазол
16	CH ₂	4-FPh	 5-(3,5-Динитрофенетил)-3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол

Таблица 3. Минимальная ингибирующая концентрация (мкмоль·л⁻¹) веществ общей формулы I *in vitro* – микрометод определения минимальных ингибирующих концентраций лекарственных препаратов в среде Сулы в пластиковых чашках Петри – через 14 и 21 день инкубации в отношении *M. tuberculosis* и *M. avium* и через 7, 14 и 21 день инкубации в отношении *M. kansasii*.

	M. tuberculosis My 331/88	M. avium My 330/88	M. kansasii My 235/80
1	0,5/1	250/250	0,5/1/1
2	0,5/1	250/250	0,5/1/2
3	0,5/0,5	250/250	0,5/1/2
4	0,5/1	250/250	1/2/4
5	0,5/1	250/250	2/2/4
6	0,5/1	125/125	8/16/32
7	1/1	250/250	1/1/2
8	0,25/0,5	250/250	0,5/1/2
9	1/1	125/125	1/1/2

10	0,5/1	250/250	2/2/4
11	4/4	250/250	2/4/8
12	2/4	250/250	2/4/4
13	0,5/1	250/250	0,5/1/2
14	>32/>32	250/250	>32/>32/>32
15	>32/>32	250/250	32/>32/>32
16	>32/>32	250/250	>32/>32/>32

Таблица 4. Минимальные ингибирующие концентрации ($\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$) часто используемых антибиотиков и противотуберкулезных лекарственных препаратов *in vitro* – микрометод определения минимальных ингибирующих концентраций лекарственных препаратов в среде Сулы в пластиковых чашках Петри – в отношении полирезистентных штаммов *M. tuberculosis*.

<i>M. tuberculosis</i>	Praha 1	Praha 4	Praha 131	9449/2007	234/2005	7357/1998	8666/2010
Стрептомицин	13,7 R	>27,5 R	>27,5 R	>27,5 R	27,5 R	>27,5 R	>27,5 R
Изониазид	14,6 R	14,6 R	14,6 R	58,3 R	14,6 R	14,6 R	29,2 R
Этамбутол	39,2 R	19,6 R	39,2 R	9,8 C	19,6 R	19,6 R	19,6 R
Рифампицин	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R	>9,7 R
Офлоксацин	1,38 C	>22,2 R	22,2 R	2,75 C	0,69 C	11,1 R	11,1 R
Гентамицин	1,05 C	0,52 C	>8,37 R	1,05 C	0,26 C	1,05 C	2,09 C
Клофазимин	0,53 R	0,53 R	0,26 C	0,13 C	0,06 C	0,13 C	2,11 R
Амикацин	0,43 C	0,85 C	>27,2 R	0,43 C	0,43 C	0,85 C	1,7 C

R – штамм, резистентный к данному противотуберкулезному лекарственному средству

C – штамм, чувствительный к данному противотуберкулезному лекарственному средству

Таблица 5. Минимальные ингибирующие концентрации ($\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$) веществ общей формулы I *in vitro* – микрометод определения минимальных ингибирующих концентраций лекарственных препаратов в среде Сулы в пластиковых чашках Петри через 14 дней инкубации – в отношении полирезистентных штаммов *M. tuberculosis*.

	<i>M. tuberculosis</i> (MDR-штаммы)						
	Praha 1	Praha 4	Praha 131	9449/2007	234/2005	7357/1998	8666/2010
9	0,5	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5
10	1	0,5	1	0,5	0,5	1	0,5
5	1	0,5	1	1	0,5	1	0,5
4	2	0,5	1	1	0,5	1	0,5
3	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
8	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Таблица 6. Точки плавления и ЯМР-спектры веществ общей формулы I

	Точка плавления [°C]	¹ H ЯМР	¹³ C ЯМР
1	135–136°C	¹ H ЯМР (500 МГц, ацетон) δ 9,06–9,00 (m, 2H), 8,90–8,84 (m, 1H), 8,12–8,01 (m, 2H), 7,64–7,50 (m, 3H), 5,03–4,93 (m, 2H). ¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,94 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 2H), 8,73 (t, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,03–7,97 (m, 2H), 7,64–7,53 (m, 3H), 4,89 (s, 2H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, ацетон) δ 178,26, 169,11, 149,35, 142,65, 132,51, 130,89, 129,94, 128,10, 118,81, 35,85. ¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,57, 167,90, 148,01, 141,57, 130,25, 129,41, 127,23, 125,66, 118,12, 34,74.
2	150–152°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,93 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 2H), 8,72 (t, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 4,88 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,33, 167,85, 147,99, 142,12, 141,59, 130,25, 129,94, 127,16, 122,86, 118,09, 34,71, 21,23.
3	155–156°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 2H), 8,76–8,56 (m, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,11, 167,63, 162,13, 148,01, 141,64, 130,21, 128,97, 118,10, 117,87, 114,80, 55,62, 34,68.
4	173–175°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,93 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 2H), 8,73 (t, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 4,89 (s, 2H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,87, 167,15, 148,04, 141,50, 136,84, 130,22, 129,60, 129,03, 124,55, 118,14, 34,74.
5	133–135°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 2H), 8,72 (t, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,97 (t, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,93 (dt, <i>J</i> = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,67 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 2,2, 1,1 Гц, 1H), 7,58 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 4,88 (s, 2H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 178,07, 166,85, 147,98, 141,51, 134,19, 131,91, 131,40, 130,26, 127,62, 126,85, 125,73, 118,06, 34,75.
6	158–160°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,89 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 2H), 8,74 (t, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,3 Гц, 1H), 7,61 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,53 (td, <i>J</i> = 1,6, 1,4 Гц, 1H), 4,89 (s, 2H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,24, 166,81, 148,06, 141,61, 133,03, 132,30, 131,90, 131,05, 130,11, 127,78, 124,93, 118,12, 34,82.
7	176–177°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 2H), 8,73 (t, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 178,61, 166,58, 148,31, 141,75, 135,18, 132,76, 132,18, 130,60, 129,32, 127,47, 126,49, 118,42, 35,04.
8	150–152°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 2H), 8,72 (t, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,07–8,01 (m, 2H), 7,43–7,36 (m, 2H), 4,88 (s, 2H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,70, 167,13, 164,30 (d, <i>J</i> = 249,9 Гц), 148,02, 141,56, 130,21, 129,80 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц), 122,25 (d, <i>J</i> = 3,0 Гц), 118,10, 116,60 (d, <i>J</i> = 22,3 Гц), 34,73.

9	175-176°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 2H), 8,72 (t, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 4,89 (s, 2H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 177,86, 167,25, 148,02, 141,48, 132,50, 130,20, 129,15, 125,70, 124,88, 118,11, 34,74.
10	184-185°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,94 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 2H), 8,73 (t, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,39 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 8,26 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 4,92 (s, 2H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 178,50, 166,68, 149,54, 148,07, 141,39, 131,48, 130,21, 128,65, 124,57, 118,15, 34,79.
11	120-122°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 2H), 8,71-8,69 (m, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 3H), 3,52-3,40 (m, 4H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 179,29, 167,63, 148,13, 144,58, 131,73, 129,75, 129,42, 127,10, 126,33, 117,00, 30,64, 26,84.
12	147-148°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 2H), 8,70-8,68 (m, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 3,50-3,38 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 179,05, 167,57, 148,10, 144,59, 141,65, 129,93, 129,72, 127,02, 123,54, 116,95, 30,63, 26,82, 21,20.
13	128-129°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,73-8,67 (m, 3H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,46-3,42 (m, 4H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 178,90, 167,32, 161,86, 148,12, 144,61, 129,72, 128,78, 118,59, 116,97, 114,80, 55,56, 30,66, 26,80.
14	182-183°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,70 (s, 3H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 3,51-3,42 (m, 4H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 179,57, 166,87, 148,15, 144,53, 136,48, 129,73, 129,64, 128,91, 125,19, 117,02, 30,61, 26,84.
15	154-155°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,74-8,68 (m, 3H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,86-7,82 (m, 1H), 3,53-3,39 (m, 4H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 179,90, 166,00, 148,13, 144,48, 134,54, 132,37, 131,96, 129,80, 128,76, 127,16, 126,82, 117,02, 30,53, 26,82.
16	169-171°C	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,73-8,60 (m, 3H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 2H), 3,51-3,40 (m, 4H).	¹³ C ЯМР (126 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 179,40, 166,84, 164,11 (d, <i>J</i> = 249,4 Гц), 148,13, 144,55, 129,72, 129,62 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц), 122,89 (d, <i>J</i> = 3,0 Гц), 116,98, 116,59 (d, <i>J</i> = 22,1 Гц), 30,63, 26,82.

Таблица 9. Элементный анализ веществ общей формулы I

	Результаты вычислений	Результаты измерений
1	C, 50,28; H, 2,81; N, 15,64; S, 8,95	C, 50,45; H, 2,68; N, 15,52; S, 9,11
2	C, 51,61; H, 3,25; N, 15,05; S, 8,61	C, 51,78; H, 3,33; N, 14,96; S, 8,58
3	C, 49,48; H, 3,11; N, 14,43; S, 8,26	C, 49,67; H, 3,25; N, 14,24; S, 8,19
4	C, 45,87; H, 2,31; N, 14,26; S, 8,16	C, 45,82; H, 2,36; N, 14,18; S, 8,12
5	C, 45,87; H, 2,31; N, 14,26; S, 8,16	C, 45,62; H, 2,48; N, 14,61; S, 7,96
6	C, 45,87; H, 2,31; N, 14,26; S, 8,16	C, 45,98; H, 2,40; N, 14,37; S, 8,41
7	C, 42,17; H, 1,89; N, 13,11; S, 7,50	C, 42,02; H, 2,03; N, 13,0; S, 7,63

8	C, 47,88; H, 2,41; N, 14,89; S, 8,52	C, 44,01; H, 2,34; N, 14,97; S, 8,43
9	C, 41,21; H, 2,07; N, 12,81; S, 7,33	C, 41,39; H, 2,14; N, 12,72; S, 7,21
10	C, 44,67; H, 2,25; N, 17,36; S, 7,95	C, 44,91; H, 2,36; N, 17,27; S, 7,79
11	C, 56,47; H, 3,55; N, 16,46	C, 56,69; H, 3,16; N, 16,39
12	C, 57,63; H, 3,98; N, 15,81	C, 57,49; H, 3,7; N, 15,85
13	C, 55,14; H, 3,81; N, 15,13	C, 55,19; H, 3,83; N, 15,07
14	C, 51,28; H, 2,96; N, 14,95	C, 51,61; H, 2,84; N, 14,9
15	C, 46,97; H, 2,46; N, 13,69	C, 46,81; H, 2,38; N, 13,62
16	C, 53,64; H, 3,09; N, 15,64	C, 53,51; H, 3,03; N, 15,76

Примеры фармацевтических продуктов – таблетки

При производстве фармацевтических форм выбирают технологию, обычно используемую в данной области техники, т. е. сухую или влажную грануляцию, которая известна специалистам в данной области техники. Применяют часто используемые и хорошо зарекомендовавшие себя вспомогательные вещества и подходящие средства, обеспечивающие фармацевтической форме требуемые физические свойства.

Примеры для сухой грануляции.

Пример 1 (содержание активного вещества 100 мг):

Активное вещество 1 общей формулы I	100,0 мг
Микrokристаллическая целлюлоза	75,0 мг
Крахмалгликолят натрия	3,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг
Диоксид кремния, коллоидный	0,5 мг

Пример 2 (содержание активного вещества 200 мг):

Активное вещество 6 общей формулы I	200,0 мг
Микrokристаллическая целлюлоза	95,0 мг
Крахмалгликолят натрия	7,0 мг
Стеарат магния	1,0 мг
Диоксид кремния, коллоидный	1,0 мг

Пример 3 (содержание активного вещества 300 мг):

Активное вещество 16 общей формулы I	300,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	115,0 мг
Крахмалгликолят натрия	10,5 мг
Стеарат магния	1,5 мг
Диоксид кремния, коллоидный	1,5 мг

Пример 4 (содержание активного вещества 400 мг):

Активное вещество 12 общей формулы I	400,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	130,0 мг
Крахмалгликолят натрия	14,5 мг
Стеарат магния	2,0 мг
Диоксид кремния, коллоидный	2,0 мг

Пример 5 (содержание активного вещества 500 мг):

Активное вещество 9 общей формулы I	500,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	140,0 мг
Крахмалгликолят натрия	17,5 мг
Стеарат магния	2,5 мг
Диоксид кремния, коллоидный	2,5 мг

Активное вещество смешивают с отдельными ингредиентами материала таблетки и смесь преобразуют в таблетки на таблетировочной машине общепринятым способом.

Примеры составов для влажной грануляции.

Пример 6 (содержание активного вещества 100 мг):

Активное вещество 13 общей формулы I	100,0 мг
Картофельный крахмал	48,0 мг
Лактоза	27,0 мг
Поливинилпирролидон	3,0 мг
Крахмалгликолят натрия	4,0 мг
Стеарат магния	0,2 мг

Тальк	1,8 мг
-------	--------

Пример 7 (содержание активного вещества 200 мг):

Активное вещество 4 общей формулы I	200,0 мг
Картофельный крахмал	60,8 мг
Лактоза	34,2 мг
Поливинилпирролидон	6,0 мг
Крахмалгликолят натрия	8,0 мг
Стеарат магния	0,4 мг
Тальк	3,6 мг

Пример 8 (содержание активного вещества 300 мг):

Активное вещество 11 общей формулы I	300,0 мг
Картофельный крахмал	73,6 мг
Лактоза	41,4 мг
Поливинилпирролидон	9,0 мг
Крахмалгликолят натрия	12,0 мг
Стеарат магния	0,6 мг
Тальк	5,4 мг

Пример 9 (содержание активного вещества 400 мг):

Активное вещество 2 общей формулы I	400,0 мг
Картофельный крахмал	82,3 мг
Лактоза	46,8 мг
Поливинилпирролидон	12,0 мг
Крахмалгликолят натрия	16,0 мг
Стеарат магния	0,8 мг
Тальк	7,2 мг

Пример 10 (содержание активного вещества 500 мг):

Активное вещество 1 общей формулы I	500,0 мг
Картофельный крахмал	96,0 мг
Лактоза	54,0 мг

Поливинилпирролидон	15,0 мг
Крахмалгликолят натрия	20,0 мг
Стеарат магния	1,0 мг
Тальк	9,0 мг

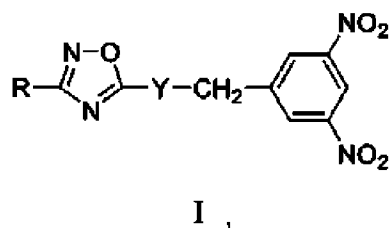
Активное вещество постепенно смешивают с лактозой, картофельным крахмалом, смесь гранулируют с помощью поливинилпирролидона, высушенный гранулят смешивают с крахмалгликолятом натрия, стеаратом магния и тальком и полученную смесь формуют в таблетки в таблетировочной машине общепринятым способом.

Применимость в промышленности

Новые противотуберкулезные лекарственные средства на основе нитрозамещенных 1,2,4-оксадиазольных соединений эффективны в отношении чувствительных, а также полирезистентных штаммов микобактерий.

Формула изобретения

1. Замещенный 1,2,4-оксадиазол общей формулы I,



где Y представляет собой S, CH₂;

R выбран из группы, содержащей фенил или фенил, замещенный в положениях 2, 3, 4 и 5 одной или несколькими электроноакцепторными группами, включающими -NO₂, -N⁺(C₁-C₄алкил)₃, -CF₃, CCl₃, -CN, -COOH, -COO(C₁-C₄алкил), -COO-арил, -CHO, -CO(C₁-C₄алкил), -CO-арил, -F, -Cl, -Br или -I, и/или одной или несколькими электронодонорными группами, включающими -NH₂, -NH(C₁-C₄алкил), -N(C₁-C₄алкил)₂, -OH, -O-(C₁-C₄алкил), -O-арил, -NHCOCH₃, -NHCO-(C₁-C₄алкил), -NHCO-арил или -(C₁-C₄алкил).

2. Замещенный 1,2,4-оксадиазол общей формулы I по п. 1, где Y представляет собой S.
3. Замещенный 1,2,4-оксадиазол общей формулы I по п. 1, где Y представляет собой CH₂.
4. Применение замещенного 1,2,4-оксадиазола общей формулы I по любому из пп. 1–3 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения туберкулеза.
5. Замещенный 1,2,4-оксадиазол общей формулы I по любому из пп. 1–3 в качестве компонента фармацевтической композиции.