(19) **TJ** (11) **1719**
Республика Таджикистан
(51) **МПК : C07D 209/00; C07D 209/34; C07D 333/00; C07D 319/00; A61K 31/40; A61P 31/00; A61P 3/10**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

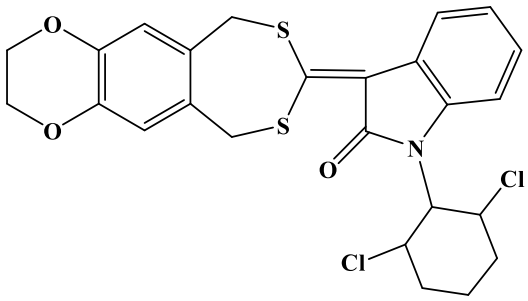
К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

(21) 2502199
(22) 05.12.2025
(46) Бюл. 231, 2026
(71) Зоидова Муътабар Толибджоновна (TJ)
(72) Зоидова Муътабар Толибджоновна (TJ), Мухамеджанов Музаффар Собирович (TJ), Махкамзода Бихамида Хусайн (TJ), Самандарзода Насрулло Юсуф (TJ)
(73) Зоидова Муътабар Толибджоновна (TJ)

(54) **1-(2,6-ДИХЛОРОКАРБОКСИЛ)-3-(2,3,6,10-ТЕТРАГИДРО-[1,3]ДИТИЕПИНО[5',6':4,5]БЕНЗО[1,2-B][1,4]ДИОКСИН-8-ИЛИДЕН)ИНДОЛИН-2-ОН, ОБЛАДАЮЩЕЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫМ И САХАРОСНИЖАЮЩЕМ ДЕЙСТВИЕМ**

(57) Изобретение относиться к области синтеза биологически активных соединений, проявляющие противомикробное действие по отношению к бактериальным культурам, таким как: *Escherichia coli, Staphylococcus epidermal, Staphylococcus saprophytic, Staphylococcus aureus* выделенных из животных с респираторным заболеванием и оказывающее сахароснижающее

действие (*ингибиторы дипептидилпептидазы-4* **(ДПП-4).** Заявляемое соединение представляет собой 1-(2,6-дихлорокарбоксил)-3-(2,3,6,10-тетрагидро-[1,3]дитиепино[5',6':4,5]бензо[1,2-b][1,4]диоксин-8-илиден)индолин-2-он, относящийся к группе конденсированных бициклических гетероциклов класса бензо[e][1,3]дитиепинов общей формулы:

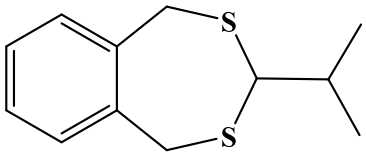


,

обладающее противомикробным и сахароснижающем действием.

Изобретение относиться к области синтеза биологически активных соединений, проявляющих противомикробное действие по отношению к грамотрицательных и грамположительных бактерий, таким как: *Escherichia coli, Staphylococcus epidermal, Staphylococcus saprophytic, Staphylococcus aureus* выделенных из животных с респираторным заболеванием.

Прототипом заявленного изобретения является 2,4-бензодитиепин-1,5-дигидро-3-(1-метилэтил) общей формулы:

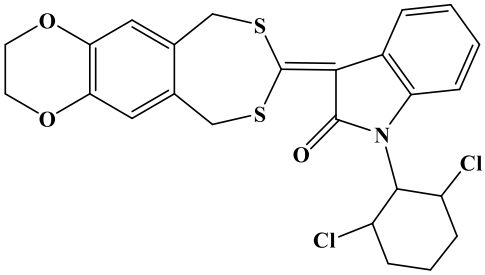


[CAS 154583-78-5, https://www.chembk.com/en/chem/2,4-Benzodithiepin,%201,5-dihydro-3-(1-methylethyl)**]**.

Недостатком прототипа является то, что у него не изучены бактерицидные и бактериостатические свойства, а раскрыт лишь путь его синтеза.

Целью изобретения является получение такого соединения производных 1,3]дитиепино[5',6':4,5]бензо[1,2-b][1,4]диоксин-8-илиден)индолин-2-она, которое по сравнению с известными соединениями этого ряда, обладает противомикробным и сахароснижающим действием.

Поставленная цель достигается соединением 1-(2,6-дихлорокарбоксил)-3-(2,3,6,10-тетрагидро-[1,3]-дитиепин[5',6':4,5]бензо[1,2-b][1,4]диоксин-8-илиден)индолин-2-он с общей формулы:



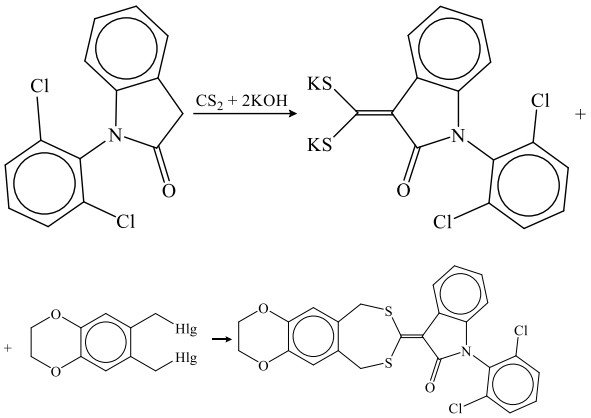
, обладающее противомикробным и сахароснижающем действием.

Заявляемое соединение представляет собой 1-(2,6-дихлорокарбоксил)-3-(2,3,6,10-тетрагидро-[1,3]-дитиепин[5',6':4,5]бензо[1,2-b][1,4]диоксин-8-илиден)индолин-2-он, относящееся к группе конденсированных бициклических гетероциклов класса бензо[1,3]дитиепинов.

Заявленное соединение может быть использовано для синтеза новых антибактериальных препаратов, так как селективность этих соединений к прокариотическим мембранам в 1000 раз выше, чем к эукариотическим.

Данное соединение получают в результате реакции нуклеофильного замещения при взаимодействии *N*-(2,6-дихлорфенил)-индол-2-она сероуглерод и щелоча и соответствующего бис(галогенметил)производного при температуре 80°C в течение 5-6 часов.

Общая методика синтеза: К раствору 0,005 моля метиленактивного соединения — N-(2,6-дихлорфенил)-индол-2-она, 0,0027 моля сероуглерода в 15 мл ДМФА и 10 мл воды добавляли 0,005 моля едкого кали, поддерживая темепературу 8-10°C и перемешивали при этой температуре 40 мин. Затем добавляли вторую порцию сероуглерода — 0,0027 моля, — 0,005 моля едкого кали и перемешивали 1 час; добавляли 0,005 моля соответствующего бис(галогенметил)производного и перемешивая нагревали в течение 4 часов при температуре 50-60 ^{0}C, охлаждали, выливали в 20 мл воды, выдерживали 4 часа, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе и перекристаллизовывали на холоде из соответствующего растворителя (смесь: хлороформ–петролейный эфир, 2:3).



В результате получили 1-(2,6-дихлорокарбоксил)-3-(2,3,6,10-тетрагидро-[1,3]дитиепино[5',6':4,5]бензо[1,2-b][1,4]диоксин-8-илиден)индолин-2-он с большими выходами.

Преимуществом заявленного соединения является доступность исходных соединений сероуглерода, который в силу своей уникальной реаксионноспособности нашел широкое применение в органическом синтезе. Конденсация сероуглерода с метиленактивными соединениями способствуют образованию заявленного соединение.

Строение 1-(2,6-дихлорокарбоксил)-3-(2,3,6,10-тетрагидро-[1,3]дитиепино[5',6':4,5]бензо[1,2-b][1,4]диоксин-8-илиден)индолин-2-она доказано методом ядерно-магнитного резонанса спектроскопии и масс-спектроскопией, а чистота проверена методом аналитической тонкослойной хромотографии.

Результаты элементного анализа представлены в Таблице 1, где:

Найдено в $C_{25}H_{23}Cl_2NO_3S_2$: %: C- 57.69; H- 4.45; Cl- 13.62; N- 2.69; O- 9.22; S- 12.32.

Вычислено для $C_{25}H_{23}Cl_2NO_3S_2$: %: C- 57.66; H- 4.43; Cl- 13.60; N- 2.67; O- 9.20; S- 12.31.

Противомикробное свойство заявленного соединения определяли *in vitro* диско-диффузионным методом по отношению к полевым культурам: *Escherichia coli, Staphylococcus*

epidermal, Staphylococcus saprophytic, Staphylococcus aureus выделенных из больных респираторным заболеванием животных**.**

Опыты проводили трёхкратно.

В Таблице 2 представлены результаты биологического скрининга заявленного соединения, сведения о которых указывают на противомикробное действие заявленного соединения. При проведение биологического скрининга заявляемого соединения по отношению к штаммам *Escherichia coli, Staphylococcus epidermal, Staphylococcus saprophytic, Staphylococcus aureus р*езультаты биологического скрининга показали, что заявленное соединение в концентрации от ½ до 1/64 по отношении ко всем указанным штаммам имеет противомикробное действие и задерживает рост штаммов. Наиболее высокую активность проявляет по отношению к штаммам *Staphylococcus epidermal* и *Staphylococcus saprophytic*.

С целью нахождения фармакологических действий, нами был проведен молекулярный докинг 1-(2,6-дихлорокарбоксил)-3-(2,3,6,10-тетрагидро-[1,3]дитиепино[5',6':4,5]бензо[1,2-b][1,4]диоксин-8-илиден)индо-лин-2-она с использованием программы Molecular Operating Environment (MOE), 2014.09; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2014. Файл pdb был загружен в программу MOE и с помощью «Site Finder» создана активная область белка из следующих остатков аминокислот: Arg125, Glu205, Glu206, Tyr547, Tyr631, Tyr662, Tyr666. В качестве метода докинга выбрана «triangle matcher».

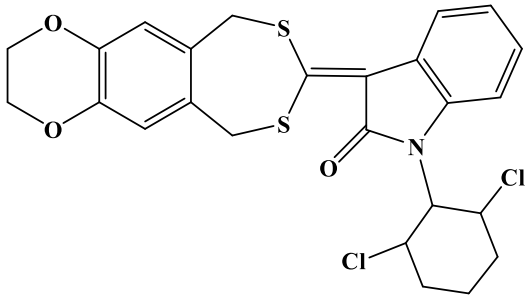
На рисунке 1 представлена позиция заявленного соединения в активном центре фермента, что занимает вытянутую, гидрофобную полость активного центра ДПП-IV (дипептилпептидаза (IV), ориентируясь вдоль каталитического канала. Такая укладка обеспечивает его стабильную фиксацию за счёт множества невалентных контактов.

На Рис.2 представлено заявленное соединение, которое формирует устойчивый комплекс с активным центром ДПП-IV благодаря сочетанию водородных, электростатических и гидрофобных взаимодействий. Наиболее значимый вклад в связывание обеспечивают остатки Glu205 и Glu206, образующие несколько водородных контактов с атомами лиганда. Дополнительную стабилизацию комплекса обеспечивают взаимодействия с Arg125, который формирует два донорных водородных контакта с атомами хлора. Это способствует фиксации хлорсодержащей части молекулы в гидрофильной области активного центра, а также гидрофобного окружения, сформированного остатками Trp629, Phe357, Tyr662 и Val207. Близость каталитического остатка Ser630 подтверждает правильную ориентацию лиганда в активном центре. Совокупность этих взаимодействий согласуется с низкой энергией связывания (–7,29 ккал/моль), что указывает на высокую аффинность соединения 2 к ДПП-IV.

Проведённые анализы взаимодействий показали, что суммарный вклад этих взаимодействий соответствует рассчитанной низкой энергии связывания (–7,29 ккал/моль) соответственно, подтверждая потенциал заявленного соединение в качестве перспективного ингибитора ДПП-IV, который играет важную роль важную роль в снижении сахара в крови.

Формула изобретения

1-(2,6-дихлорокарбоксил)-3-(2,3,6,10-тетрагидро-[1,3]дитие-пино[5',6':4,5]бензо[1,2-b][1,4]диоксин-8-илиден)индолин-2-он общей формулы:



,

обладающее противомикробным и сахароснижающим действием.

Таблица 1.

Результаты элементного анализа заявленного соединения

Соединение		Выход, %	Т.пл., °С	Вычисленно, %					Найдено, %					Брутто-формула
				C	H	N	O	S	C	H	N	O	S	
1-(2,6-дихлорокарбоксил)-3-(2,3,6,10-тетрагидро-[1,3]дитиепино[5',6':4,5]бензо[1,2-b][1,4]диоксин-8-илиден)индолин-2-он	Желтое кристаллическое вещ-во	85	162-164	57.66	4.43	2.67	9.20	12.31	57.69	4.45	2.69	9.22	12.32	$C_{25}H_{23}Cl_2NO_3S_2$

Таблица 2

Результаты биологического скрининга заявленного соединения

соединения	концентрация	*Escherichia coli*		*Staphylococcus epidermal*		*Staphylococcus saprophytic*		*Staphylococcus aureus*	
		МБсК в пробе МПБ	МБцК в чашке МПА	МБсК в пробе МПБ	МБцК в чашке МПА	МБсК в пробе МПБ	МБцК в чашке МПА	МБсК в пробе МПБ	МБцК в чашке МПА
1-(2,6-ДИХЛОРОКАРБОКСИЛ)-3-(2,3,6,10-ТЕТРАГИДРО-[1,3]ДИТИЕПИНО[5',6':4,5]БЕНЗО[1,2-B][1,4]ДИОКСИН-8-ИЛИДЕН)ИНДОЛИН-2-ОН	1/2	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/4	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/8	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/16	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/32	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/64	±	±	-	-	-	-	±	±
	1/128	+	+	-	-	-	-	+	+
	1/256	+	+	+	+	+	+	+	+
Примечание: «-» - отсутствии роста бактерий, «+» - рост микроорганизмов, «±» - задержка роста.									

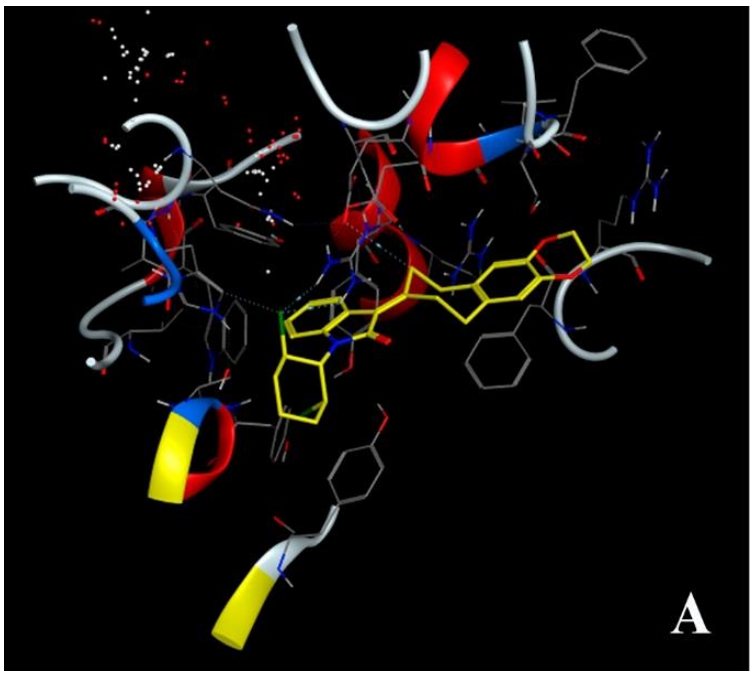


Рис.1

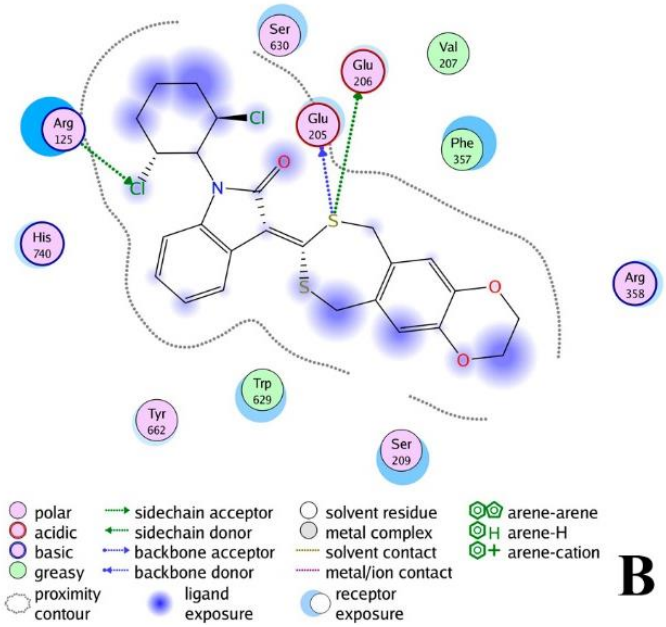


Рис.2

Компьютерный набор: Газиев М.

Заказ Тираж Подписное

Национальный патентно-информационный центр РТ 734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а