

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **240815**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **430860**

(22) Data zgłoszenia: **12.08.2019**

(51) Int.Cl.

C07D 277/34 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

(54) **Pochodne kwasu (2,4-diokso-1,3-tiazolidyn-5-ylo/yliдено)octowego z tiosemikarbazydowym podstawnikiem, sposób ich otrzymywania, oraz ich zastosowanie medyczne**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

22.02.2021 BUP 04/21

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

06.06.2022 WUP 23/22

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE,
Lublin, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**NAZAR TROTSKO, Lublin, PL
JOANNA GOLUS, Lublin, PL
GRAŻYNA GINALSKA, Lublin, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Anna Belz

PL 240815 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są pochodne kwasu (2,4-dioksyo-1,3-tiazolidyno-5-ylo/ylieno)octowego z tiosemikarbazydowym podstawnikiem o wzorze 1 i o wzorze 2 oraz sposób ich otrzymywania i ich zastosowanie medyczne w leczeniu gruźlicy.

Gruźlica to przewlekła choroba zagrażająca życiu wywołwana przez prątki *Mycobacterium tuberculosis*. Na całym świecie gruźlica jest jedną z 10 najważniejszych przyczyn zgonów i główną przyczyną zgonów u osób z HIV/AIDS [WHO Global Tuberculosis Report 2018].

W 2017 r. gruźlica spowodowała około 1,3 miliona zgonów wśród osób niezakażonych wirusem HIV, a wśród osób zakażonych HIV odnotowano dodatkowo 300 000 zgonów z powodu gruźlicy. Szacuje się, że rocznie liczba nowych przypadków gruźlicy wynosi 10,0 mln, co odpowiada 133 przypadkom na 100 000 ludności [WHO Global Tuberculosis Report 2018].

Współistnienie zakażenia HIV i gruźlicy zwykle nasila proces chorobowy, zarówno w odniesieniu do gruźlicy, jak i zakażenia wirusowego [Jagielski T. Drug resistance in tuberculosis – microbiological and clinical aspects. *Kosmos. Problemy nauk biologicznych* 2017, 66, 41–58].

Innym zjawiskiem, które znacząco negatywnie wpływa na sytuację epidemiologiczną gruźlicy jest lekooporność wywołujących ją prątków [Kruczak K., Niżankowska-Mogilnicka E. Multidrug resistance tuberculosis – current problems. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009, 77, 276–283; Jagielski T. Drug resistance in tuberculosis – microbiological and clinical aspects. *Kosmos. Problemy nauk biologicznych* 2017, 66, 41–58; Augustynowicz-Kopeć E. The new face of tuberculosis. *Acta Medicorum Polonorum*, 2018, Nr 8, zeszyt 1, 23–36].

Gruźlica lekooporna może być wielolekooporna (MDR-TB, multidrug resistant tuberculosis) spowodowana opornością na co najmniej izoniazyd i rifampicynę (leki pierwszego rzutu) oraz gruźlica wielolekooporna o rozszerzonej oporności prątków (XDR-TB, extensively drug resistant tuberculosis) na izoniazyd, rifampicynę, fluorochinolony oraz aminoglikozydy lub kapreomycynę (w tym leki drugiego rzutu) [Zingol M., Hosseini M. S., Wright A., Weezenbeek C. L., Nunn P., Watt C. J., Williams B. G., Dye C. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 2006, 194, 479–485; Loddenkemper R., Sagabiel D., Brendel A. Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2002, 36, 66–77].

Istnieje zatem rzeczywiste zapotrzebowanie na opracowanie nowych leków, zdolnych do skutecznego leczenia gruźlicy.

Jedną z najważniejszych metod poszukiwania wysoce aktywnych związków to połączenie różnych farmakoforów w jedną strukturę [Liu A., Huang L., Wang Z., Luo Z., Mao F., Shan W., Xie J., Lai K., Li X. Hybrids consisting of the pharmacophores of salmeterol and roflumilast or phthalazinone: dual (β_2 -adrenoceptor agonists-PDE4 inhibitors for the treatment of COPD. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23, 1548–1552; Schlager T., Schepmann D., Lehmkuhl K., Holenz J., Vela J. M., Buschmann H., Wunsch B. Combination of two pharmacophoric systems: synthesis and pharmacological evaluation of spirocyclic pyranopyrazoles with high σ_1 receptor affinity. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 6704–6713].

Związki zawierające układy heterocykliczne mają wielkie znaczenie, zwracając szczególną uwagę na pochodne należące do klasy związków o udowodnionej przydatności w chemii medycznej. Związki heterocykliczne także odgrywają ważną rolę w leczeniu gruźlicy (izoniazyd, rifampicyna, streptomycyna, pirazynamid i in.). W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie naukowców pochodnymi tiazolidyno-2,4-dionu ze względu na ich szerokie spektrum właściwości biologicznych (przeciwcukrzycowe, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe). Potwierdzają to liczne prace przeglądowe na temat aktywności i mechanizmów działania tiazolidyno-2,4-dionów [Chadha N., Bahia M.S., Kaur M., Silakari O. Thiazolidine-2,4-dione derivatives: Programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions. *Bioorg. Med. Chem.* 2015, 23, 2953–2974; Asati V., Mahapatra D. K., Bharti S. K. Thiazolidine-2,4-diones as multi-targeted scaffold in medicinal chemistry: Potential anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 87, 814–833; Jain V. S., Vora D. K., Ramaa C. S. Thiazolidine-2,4-diones: progress towards multifarious applications. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 1599–1620; Imran M., Ilyas B., Deepanjali, Khan S. A. Recent thiazolidinediones as antidiabetics. *J. Sci. Industr. Res.* 2007, 66, 99–109].

Są też doniesienia o aktywności przeciwprątkowej dla pochodnych tiazolidyno-2,4-dionu.

3,5-Dipodstawione pochodne tiazolidyno-2,4-dionu zawierające układy benzotiazolu oraz pirydyno-1,3,4-oksadiazolowy w pozycji 3 zostały przebadane pod kątem aktywności przeciwprątkowej. Minimalne stężenie hamujące dla tych pochodnych były w przedziale 25–62,5 $\mu\text{g/ml}$ [Patel N. B., Khan

I. H. Synthesis of newer 5-benzylidene-2, 4-thiazolidinediones as potential antimicrobials. *Indian J. Res. Pharm. Biotechnol.* 2014, 2, 993–1001; Patel N. B., Purohit A. C., Rajami D. Design and synthesis of newer thiazolidinediones incorporated with pyridine and 1,3,4-oxadiazole moieties as antimicrobial agents. *Int. J. Drug Des. Discov.* 2014, 5, 1342–1351].

Nieco lepsze wyniki aktywności przeciwpłatkowej uzyskano dla 3,5-dipodstawionych pochodnych tiazolidyno-2,4-dionu z benzimidazolowym fragmentem w pozycji 3 (MIC=6,25-12,5 µg/ml) [Araujo D. M. L., Maste M. M., Alegaon S., Saxena A. Synthesis, antitubercular evaluation and docking studies of novel benzimidazole analogues. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2018, 9, 3696–3704].

Spośród pochodnych 5-arylideno-2,4-dionu z 2-cyklopropylo-1-(2-fluorofenylo)-2-oksoetylowym podstawnikiem w pozycji 3 najlepszy związek wykazywał aktywność przeciwpłatkową już w mikromolowych stężeniach (MIC=25 µM) [Ponnuchamy S., Kanchithalaivan S., Kumar R. R., Ali M. A., Choon T. S. Antimycobacterial evaluation of novel hybrids aryldene thiazolidine-2,4-diones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014, 24, 1089–1093].

Opisano także aktywność przeciwpłatkową dla 5-podstawionych pochodnych tiazolidyno-2,4-dionu z imidazolidynowym fragmentem [Khan I. H., Patel N. B., Patel V. M. Synthesis, *in silico* molecular docking and pharmacokinetic studies, *in vitro* antimycobacterial and antimicrobial studies of new imidazolones clubbed with thiazolidinedione. *Curr. Comput. Aided Drug Des.* 2018, 14, 269–283]. Natomiast pochodne zawierające w pozycji 5 układu tiazolidyno-2,4-dionu 2-metylochroen wykazywały bardzo dobrą aktywność przeciwpłatkową z wartością MIC=0,36 µM [Angelova V. T., Valcheva V., Vassilev N., Buyukliev R., Mihaylova R., Momekov G. Synthesis, *in vitro* antiproliferative and antimycobacterial activity of thiazolidine-2,4-dione and hydantoin derivatives. *Bulgarian Chem. Comm.* 2017, 49, 643–651].

Wyżej przedstawione doniesienia literaturowe o przeciwpłatkowej aktywności pochodnych tiazolidyno-2,4-dionu wskazują na brak 100% skuteczności obecnych leków ze względu na istniejącą lekooporność.

Wynalazek rozwiązuje zagadnienie otrzymywania skutecznych małych toksycznych związków o aktywności przeciwpłatkowej, należących do tej grupy chemicznej.

Przedmiotem wynalazku są pochodne kwasu (2,4-dioksa-1,3-tiazolidyn-5-ylideno)octowego z tiosemikarbazydowym fragmentem o wzorze 1, gdzie R oznacza Br, a Z oznacza pojedyncze wiązanie, R oznacza Cl, a Z oznacza pojedyncze wiązanie, R oznacza H, a Z oznacza podwójne wiązanie, R oznacza Cl, a Z oznacza podwójne wiązanie, R oznacza OCH₃, a Z oznacza podwójne wiązanie oraz związki o wzorze 2.

Sposób otrzymywania pochodnych kwasu (2,4-dioksa-1,3-tiazolidyn-5-ylideno)octowego o wzorze 1, gdzie R oznacza H, Br, Cl, OCH₃, a Z oznacza pojedyncze lub podwójne wiązanie polega na tym, że pochodne (2,4-dioksa-1,3-tiazolidyn-5-ylideno)octanu 4-formylofenylo, gdzie R ma wyżej podane znaczenie poddaje się kondensacji z tiosemikarbazydem, w stosunku molowym 1 : 1, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika organicznego korzystnie bezwodnego etanolu.

Sposób otrzymywania pochodnej kwasu (2,4-dioksa-1,3-tiazolidyn-5-ylideno)octowego o wzorze 2, polega na tym, że pochodne (2,4-dioksa-1,3-tiazolidyn-5-ylideno)octanu 2-formylofenylo poddaje się kondensacji z tiosemikarbazydem, w stosunku molowym 1 : 1, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika organicznego korzystnie bezwodnego etanolu.

Pochodne według wynalazku o wzorze 1, gdzie R oznacza H, Br, Cl, OCH₃, a Z oznacza pojedyncze lub podwójne wiązanie i wzorze 2 do zastosowania w leczeniu gruźlicy.

Związki będące przedmiotem wynalazku wykazują aktywność przeciwpłatkową w stosunku do referencyjnego szczepu *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra ATCC 25177 i mogą być wykorzystane do zastosowania jako lek w leczeniu gruźlicy lub jako substancja aktywna w otrzymywaniu.

Minimalne stężenie hamujące (MIC, ang. *Minimal Inhibitory Concentration*) wzrost *M. tuberculosis* H37Ra dla nowych pochodnych znajduje się w przedziale 0,0625–4 µg/ml.

P r z y k ł a d I Otrzymywanie (2,4-dioksa-1,3-tiazolidyn-5-ylideno)octanu 2-bromo-4-[(2-karbamotioilo)hydrazynylo]metylofenylo

Do 0,002 mola (2,4-dioksa-1,3-tiazolidyn-5-ylideno)octanu 2-bromo-4-formylofenylo i 0,002 mola tiosemikarbazydu dodano 8 ml bezwodnego etanolu i ogrzewano we wrzeniu 1,5 godz. Po ochłodzeniu powstały osad odsączono i wysuszono. Krystalizowano z butanolu lub kwasu octowego.

Wydajność 66%, t.t. 186–188°C.

^1H NMR δ ppm (DMSO- d_6): 3,48-3,50 m (2H, CH-CH₂); 4,88 dd (1H, CH-CH₂, $J=6,3$; 5,4 Hz); 7,32 d, 7,79 dd, 8,34 d (3H, Br-C₆H₃, $J=8,4$; 1,8 Hz); 8,00 s (1H, CH=N); 8,24 s, 8,27 s (2H, NH₂); 11,54 s (1H, CSNH); 12,16 s (1H, NH tiazolidyna).

P r z y k ł a d II. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I otrzymano pozostałe pochodne kwasu (2,4-dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylo)octowego o wzorze 1 (gdzie R oznacza Cl, a Z oznacza pojedyncze wiązanie) i pochodne kwasu (2,4-dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylideno)octowego o wzorze 1 (gdzie R oznacza H, Cl, OCH₃, a Z oznacza podwójne wiązanie) oraz pochodną o wzorze 2.

(2,4-Dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylo)octan 2-chloro-4-[(karbamotioilohydrazynylideno)metylo]fenylu

Czas ogrzewania 3 godz.

Wydajność 69%, t.t. 190–192°C.

^1H NMR δ ppm (DMSO- d_6): 3,49-3,52 m (2H, CH-CH₂); 4,88 dd (1H, CH-CH₂, $J=6,9$; 5,1 Hz); 7,34 d, 7,75 dd, 8,22 d (3H, Cl-C₆H₃, $J=8,4$; 2,1 Hz); 8,00 s (1H, CH=N); 8,23 s, 8,28 s (2H, NH₂); 11,55 s (1H, CSNH); 12,16 s (1H, NH tiazolidyna).

(2,4-Dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylideno)octan 4-[(2-karbamotioilohydrazynylideno)metylo]fenylu

Czas ogrzewania 30 min.

Wydajność 81%, t.t. 222–223°C.

^1H NMR δ ppm (DMSO- d_6): 7,06 s (1H, CH=); 7,28 d, 7,90 d (4H, C₆H₄, $J=8,7$ Hz); 8,06 s (2H, NH₂); 8,23 s (1H, CH=N); 11,48 s (1H, CSNH); 12,96 s (1H, NH tiazolidyna).

(2,4-Dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylideno)octan 2-chloro-4-[(2-karbamotioilohydrazynylideno)metylo]fenylu

Czas ogrzewania 30 min.

Wydajność 84%, t.t. 214–216°C.

^1H NMR δ ppm (DMSO- d_6): 7,13 s (1H, CH=); 7,46 d, 7,78 d, 8,26 d (3H, Cl-C₆H₃, $J=8,4$; 2,1 Hz); 8,02 s (1H, CH=N); 8,25 s, 8,29 s (2H, NH₂); 11,57 s (1H, CSNH); 13,00 s (1H, NH tiazolidyna).

(2,4-Dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylideno)octan 4-[(2-karbamotioilohydrazynylideno)metylo]-2-metoksyfenylu

Czas ogrzewania 15 min.

Wydajność 88%, t.t. 218–220°C.

^1H NMR δ ppm (DMSO- d_6): 3,84 s (3H, OCH₃); 7,07 s (1H, CH=); 7,23 d, 7,32 d, 7,68 d (3H, CH₃O-C₆H₃, $J=8,1$; 1,8 Hz); 8,03 s (1H, CH=N); 8,15 s, 8,29 s (2H, NH₂); 11,50 s (1H, CSNH); 12,94 s (1H, NH tiazolidyna).

(2,4-Dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylideno)octan 2-[(2-karbamotioilohydrazynylideno)metylo]fenylu

Czas ogrzewania 15 min.

Wydajność 87%, t.t. 214–216°C.

^1H NMR δ ppm (DMSO- d_6): 7,13 s (1H, CH=); 7,29-7,39 m, 7,49 td, 8,24 dd (4H, C₆H₄, $J=8,1$; 1,8 Hz); 8,00 s, 8,30 s (2, NH₂); 8,18 s (1H, CH=N); 11,33 s (1H, CSNH); 13,04 s (1H, NH tiazolidyna).

P r z y k ł a d III. Aktywność pochodnych kwasu (2,4-dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylo/ylideno)octowego przeciw *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra ATCC 25177.

Aktywność przeciwpłatkową otrzymanych związków oceniono metodą seryjnych rozcieńczeń w płytkach mikrotitracyjnych, z resazuryną jako indykatorem aktywności metabolicznej prątków [Sawicki R., Golus J., Przekora A., Ludwiczuk A., Sieniawska E., Ginalska G. Antimycobacterial activity of cinnamaldehyde in a *Mycobacterium tuberculosis* (H37Ra) model. *Molecules* 2018, 23(9): 2381]. Referencyjny szczep *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra ATCC 25177 hodowano na skosach Lowensteina-Jensena w temperaturze 37°C. Dwutygodniowe kolonie bakteryjne zawieszono w pożywce płynnej 7H9-S (Middlebrook 7H9 z 0,2% glicerolem i 10% wzbogaceniem ADC: albumina, dekstroza i katalaza) i worteksowano przez 2 minuty ze szklanymi kuleczkami o średnicy 1 mm. Zawiesinę bakteryjną inkubowano 1 h w temperaturze pokojowej w celu sedymentacji większych zgrupowań bakterii. Po inkubacji supernatant przeniesiono do nowej probówki i doprowadzono do gęstości równej 0,5 w skali McFarlanda. Przygotowaną zawiesinę bakteryjną rozcieńczono w proporcji 1 : 100 i dodawano w objętości 50 μl do 50 μl badanych związków.

Otrzymane pochodne kwasu (2,4-dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylo/ylideno)octowego z tiosemikarbazowym podstawnikiem rozpuszczono w DMSO w stężeniu 8 mg/ml. Seryjne dwukrotne rozcieńczenia związków, w zakresie stężeń od 8 do 0,0156 $\mu\text{g/ml}$, wykonano w pożywce 7H9-S w okrągłodennej płytce

96-dołkowej. Równocześnie przeprowadzono kontrolę wzrostu, kontrolę dla DMSO oraz kontrolę jakości. Ostateczne stężenie DMSO nie przekraczało 1% (v/v) i nie wpływało na wzrost bakterii. Jako kontrole referencyjne zastosowano leki przeciwpłatkowe I wyboru: etambutol, izoniazyd i streptomycynę.

Zainokulowane płytki zamknięto samoprzylepną folią do mikropłytek i inkubowano w temperaturze 37°C. Po 8 dniach inkubacji do dołków mikropłytki dodano 15 µl roztworu resazuryiny (alamarBlue, Invitrogen). Płytkę ponownie zaklejono folią i inkubowano kolejne 48 h, po czym oceniono zmianę zabarwienia resazuryiny z koloru niebieskiego na kolor różowy. Wartości MIC oznaczono jako najniższe stężenie badanego związku, dla którego nie stwierdzono zmiany zabarwienia resazuryiny. Doświadczenie zostało powtórzone w trzech niezależnych eksperymentach.

Wyniki

Oceniono aktywność pochodnych kwasu (2,4-dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylo/ylideno)octowego według wynalazku przeciw *M. tuberculosis* H37Ra ATCC 25177. Otrzymane wartości MIC znajdują się w zakresie 0,0625–4 µg/ml. Dane przedstawiono w Tabeli 1.

T a b e l a 1. Aktywność przeciwpłatkowa pochodnych kwasu (2,4-dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylo/ylideno)octowego z tiosemikarbazydowym podstawnikiem

Związek	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Ra ATCC 25177 MIC, µg/ml
1	0,125
2	0,125
3	0,0625
4	0,125
5	0,125
6	4
Etambutol	2
Streptomycyna	0,5
Izoniazyd	0,25

Objaśnienia skrótów: **1** (związek o wzorze 1, gdzie R oznacza Br, a Z oznacza pojedyncze wiązanie), **2** (związek o wzorze 1, gdzie R oznacza Cl, a Z oznacza pojedyncze wiązanie), **3** (związek o wzorze 1, gdzie R oznacza H, a Z oznacza podwójne wiązanie), **4** (związek o wzorze 1, gdzie R oznacza Cl, a Z oznacza podwójne wiązanie), **5** (związek o wzorze 1, gdzie R oznacza OCH₃, a Z oznacza podwójne wiązanie), **6** (związek o wzorze 2). MIC – minimalne stężenie hamujące.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że pochodne kwasu (2,4-dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylo/ylideno)octowego z tiosemikarbazydowym podstawnikiem (związki **1–5**) wykazują aktywność przeciwpłatkową znacznie lepszą niżeli leki referencyjne etambutol, streptomycyna oraz izoniazyd.

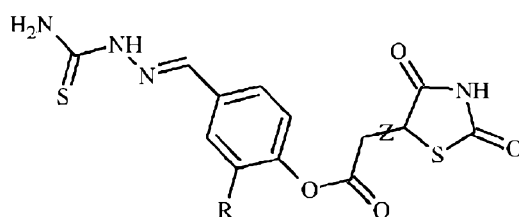
Zastrzeżenia patentowe

1. Pochodne kwasu (2,4-dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylo/ylideno)octowego o wzorze 1 przedstawionym na rysunku, gdzie R oznacza Br, a Z oznacza pojedyncze wiązanie lub R oznacza Cl,

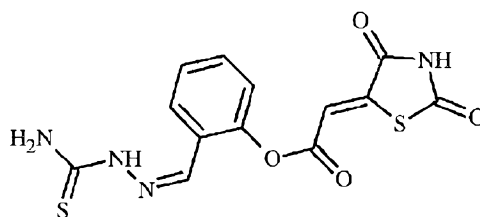
a Z oznacza pojedyncze wiązanie lub R oznacza H, a Z oznacza podwójne wiązanie lub R oznacza Cl, a Z oznacza podwójne wiązanie lub R oznacza OCH₃, a Z oznacza podwójne wiązanie.

2. Sposób otrzymywania pochodnych kwasu (2,4-dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylo/yliдено)octowego o wzorze 1 przedstawionym na rysunku, **znamienny tym**, że pochodne (2,4-dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylo/yliдено)octanu 4-formylofenylu poddaje się kondensacji z tiosemikarbazydem, w stosunku molowym 1 : 1, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika organicznego korzystnie bezwodnego etanolu.
3. (2,4-Dioekso-1,3-tiazolidyn-5-yliдено)octan 2-[(2-karbamotioilohydrazynylideno)metylo]fenylu o wzorze 2 przedstawionym na rysunku.
4. Sposób otrzymywania (2,4-dioekso-1,3-tiazolidyn-5-yliдено)octanu 2-[(2-karbamotioilohydrazynylideno)metylo]fenylu o wzorze 2 przedstawionym na rysunku, **znamienny tym**, że pochodne (2,4-dioekso-1,3-tiazolidyn-5-yliдено)octanu 2-formylofenylu poddaje się kondensacji z tiosemikarbazydem, w stosunku molowym 1 : 1, przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika organicznego korzystnie bezwodnego etanolu.
5. Pochodne kwasu (2,4-dioekso-1,3-tiazolidyn-5-ylo/yliдено)octowego o wzorze 1, gdzie R oznacza H, Br, Cl, OCH₃, a Z oznacza pojedyncze lub podwójne wiązanie i o wzorze 2 do zastosowania w leczeniu gruźlicy.

Rysunki



Wzór 1



Wzór 2