

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 70746

**1-АРИЛ-4-ХЛОРО-5-(ТРИФТОРОМЕТИЛ)-1Н-ІМІДАЗОЛИ,
ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНУ АКТИВНІСТЬ**

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

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **25.06.2012.**

Т.в.о. голови Державної
служби інтелектуальної
власності України

В.С. Дмитришин



(19) UA

(51) МПК (2012.01)
 C07D 231/00
 C07D 233/00
 C07D 235/00
 A61K 31/395 (2006.01)

(21) Номер заявки: **u 2011 14248**
 (22) Дата подання заявки: **02.12.2011**
 (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.06.2012**
 (46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **25.06.2012, Бюл. № 12**

(72) Винахідники:
Вовк Михайло Володимирович, UA,
Чорноус Віталій Олександрович, UA,
Тодоріко Лілія Дмитрівна, UA,
Бездудний Андрій Васильович, UA,
Грозав Аліна Миколаївна, UA,
Єременчук Інга Василівна, UA,
Демидовська Світлана Анатоліївна, UA

(73) Власники:
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ,
 вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660, UA,
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
 пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, UA

(54) Назва корисної моделі:

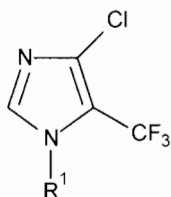
1-АРИЛ-4-ХЛОРО-5-(ТРИФТОРОМЕТИЛ)-1Н-ІМІДАЗОЛИ, ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНУ АКТИВНІСТЬ

ЯКІ

ВИЯВЛЯЮТЬ

(57) Формула корисної моделі:

1-Арил-4-хлоро-5-(трифторометил)-1Н-імідазоли загальної формули:



де R¹=Ph (I); R¹=4-ClC₆H₄ (II); R¹=1-нафтил (III), які виявляють протитуберкульозну активність.

(11) 70746

Пронумеровано, прошито металевими
люверсами та скріплено печаткою
2 арк.
25.06.2012



Уповноважена особа

(підпис)



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **70746** (13) **U**

(51) МПК (2012.01)

C07D 231/00

C07D 233/00

C07D 235/00

A61K 31/395 (2006.01)

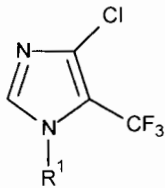
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 14248	(72) Винахідник(и): Вовк Михайло Володимирович (UA), Чорноус Віталій Олександрович (UA), Тодоріко Лілія Дмитрівна (UA), Бездудний Андрій Васильович (UA), Грозав Аліна Миколаївна (UA), Єременчук Інґа Василівна (UA), Демидовська Світлана Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 02.12.2011	(73) Власник(и): ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ, вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02660 (UA), БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2012, Бюл.№ 12	
(54) 1-АРИЛ-4-ХЛОРО-5-(ТРИФТОРОМЕТИЛ)-1Н-ІМІДАЗОЛИ, ЯКІ ВІЯВЛЯЮТЬ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНУ АКТИВНІСТЬ	

(57) Реферат:

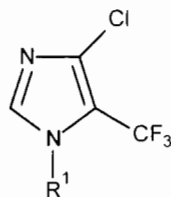
1-Арил-4-хлоро-5-(трифторометил)-1Н-імідазоли загальної формули:



де $R^1 = \text{Ph}$ (I); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (II); $R^1 = 1\text{-нафтил}$ (III),
які виявляють протитуберкульозну активність.

UA 70746 U

Корисна модель належить до органічної хімії та медицини (може бути використана у фтизіатрії, інфектології, для лікування хворих на туберкульоз легень, у тому числі і мультирезистентний), а саме до нових похідних 1-арил-4-хлоро-5-(трифторометил)-1H-імідазолів загальної формули:



5

де $R^1 = \text{Ph}$ (I); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (II); $R^1 = 1\text{-нафтил}$ (III).

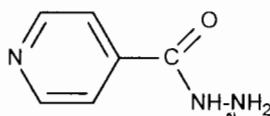
Запропоновані нові сполуки, спосіб їх отримання, властивості та застосування в науковій літературі і патентних виданнях не описані.

В останні десятиліття в Україні, як і в цілому у світі, на тлі стабілізації рівня захворюваності на туберкульоз легень (ТБ) відзначається зростання питомої ваги штамів, резистентних до одного або кількох антимікобактеріальних препаратів (АМБП) препаратів, що є основною причиною зниження ефективності хіміотерапії, збільшення кількості пацієнтів з деструктивними формами, зростання частоти великих залишкових посттуберкульозних змін, розвитку рецидивів захворювання та є несприятливим епідеміологічним чинником щодо подальшого поширення туберкульозної інфекції [2, 4, 10]. Щороку відсоток виникнення нових випадків ТБ з первинною медикаментозною стійкістю збільшується [5]. У світі близько 50 млн. осіб інфіковано резистентними штамми мікобактерій туберкульозу (МБТ) до АМБП [8, 10, 12].

Характерною особливістю мікобактерій туберкульозу є їх надзвичайна мінливість, завдяки якій вони здатні швидко звикати до антибактеріальних препаратів [12, 14]. Як результат, все частіше з'являються хворі, яким класичне лікування вже не допомагає [3, 13]. Основна причина погіршення епідеміологічної ситуації полягає в зміні біологічних властивостей бацил, невдача першого та повторного курсів хіміотерапії, перерване лікування, рецидиви туберкульозу, безуспішне лікування, хронізація туберкульозного процесу, контакт із хворим на хіміорезистентний туберкульоз, недостатня ефективність існуючих АМБП та відсутність оптимізованої хіміотерапії з використанням саме бактерицидних препаратів [2, 9, 14]. Все це є причиною розвитку полі-, мульти- та розширеної резистентності штамів *M. tuberculosis* до АМБП.

Для забезпечення ефективного лікування медици змушені використовувати комбінації різних препаратів, які викликають складні побічні реакції в організмі хворого. Тому, створення нових протитуберкульозних препаратів є актуальною проблемою сучасної медицини.

Найближчим аналогом за терапевтичною дією до сполук, які заявляються, є гідрозид ізонікотинової кислоти (ізоніазид) [6] - один із найвживаніших недорогих і ефективних лікарських засобів I ряду, що застосовується при терапії туберкульозу.



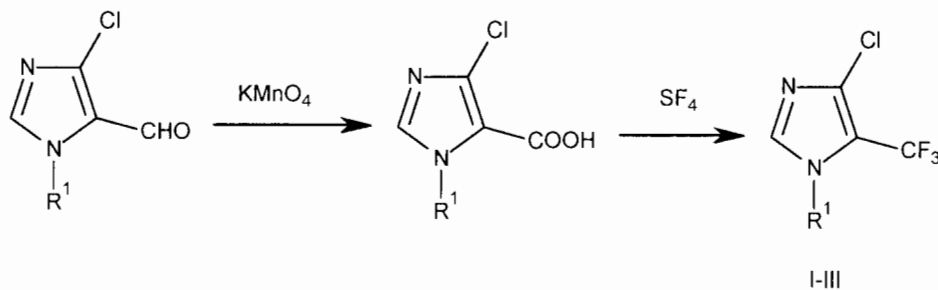
Проте останніми роками суттєво зросла частота хіміо- і мультирезистентного туберкульозу легень зі стійкістю до препарату I ряду - ізоніазиду.

Задачею корисної моделі є синтез нових ефективних сполук, що мали б виражену протитуберкульозну дію, зокрема при хіміорезистентному туберкульозі.

Зважаючи на потенційну протитуберкульозну активність ряду похідних імідазолу [1], вирішення поставленої задачі досягається синтезом нових функціональних похідних імідазолу.

Для одержання заявлених сполук нами розроблена препаративно зручна двостадійна схема, яка базується на використанні доступних 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів [11]. Їх окисненням перманганатом калію у 80 %-ному водному діюксані із виходами 73-82 % отримані 1-арил-4-хлороімідазол-5-карбонові кислоти, які і обробкою тетрафторидом сірки перетворені в цільові 1-арил-4-хлоро-5-(трифторометил)-1H-імідазоли (I-III) із виходами 65-69 %.

45



де $R^1 = \text{Ph}$ (I); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (II); $R^1 = 1\text{-C}_{10}\text{H}_7$ (1-нафтил) (III).

Схема ілюструється прикладами синтезу цільових сполук, структура яких підтверджена аналітичними даними і результатами вимірів інфрачервоних (14) спектрів та спектрів ядерного магнітного резонансу (ЯМР¹H).

1-Арил-4-хлор-1H-імідазол-5-карбонові кислоти. До суспензії 0,01 моль альдегіду в 40 мл 80 %-ного водного діоксану при перемішуванні і охолодженні водою додають порціями впродовж 0,5 год. 5,22 г (0,02 моль) перманганату калію, після чого перемішують ще 2 год. Надлишок окисника видаляють додаванням кристалічного тіосульфату натрію до зникнення фіолетового забарвлення. Реакційну суміш обробляють 50 мл води, фільтрують, фільтрат підкислюють конц. соляною 5 кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують, сушать і кристалізують з оцтової кислоти.

Приклад 1.

1-Феніл-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбонова кислота. Вихід 80 %, т. топл. 208-210 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2510-2810 (COOH), 1715 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 7,44-7,51 м (5H_{аром.}), 8,04 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 119,25 (C⁵), 126,19, 128,84, 128,89, 136,63 (C_{Ar}), 135,79 (C⁴), 140,48 (C²), 159,23 (COOH). Знайдено, %: С 53,67; Н 3,12; N 12,55. C₁₀H₇ClN₂O₂. Вирахувано, %: С 53,95; Н 3,17; N 12,58.

Приклад 2.

4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-карбонова кислота. Вихід 82 %, т. топл. 205-207 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2560-2830 (COOH), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 7,50 д (2H_{аром.}, J 8,2 Гц), 7,58 д (2H_{аром.}, J 8,2 Гц), 8,28 (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 119,20 (C⁵), 128,15, 128,75, 133,43, 133,47 (C_{Ar}), 135,13 (C⁴), 140,49 (C²), 159,40 (COOH). Знайдено, %: С 46,57; Н 2,42; N 10,75. C₁₀H₆Cl₂N₂O₂. Вирахувано, %: С 46,72; Н 2,35; N 10,90.

Приклад 3.

1-(1-Нафтил)-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбонова кислота. Вихід 73 %, т. топл. 227-230 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2510-2890 (COOH), 1715 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 7,22 д (1H_{аром.}, J 8,4 Гц), 7,55-8,09 м (6H_{аром.}), 8,13с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 120,57 (C⁵), 121,48, 125,05, 125,29, 126,72, 127,77, 128,20, 129,57, 129,94, 133,28, 133,39 (C_{Ar}), 135,65 (C⁴), 141,26 (C²), 158,94 (COOH). Знайдено, %: С 61,42; Н 3,25; N 10,45. C₁₄H₉ClN₂O₂. Вирахувано, %: С 61,66; Н 3,33; N 10,27.

1-Арил-5-трифторометил-4-хлоро-1H-імідазоли. В сталевий автоклав об'ємом 100 мл вносять 1 ммоль відповідної 1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбонової кислоти, 0,2 мл води, 10,8 г (10 ммоль) тетрафториду сірки і нагрівають при 110-120 °С впродовж 16 год. Автоклав охолоджують, леткі продукти дегазують, реакційну суміш виливають на лід (50 г), нейтралізують бікарбонатом натрію до рН 7. Органічний шар екстрагують дихлорметаном, сушать над безводним сульфатом натрію, розчинник випарюють, залишок очищують хроматографічно на силікагелі (елюент етилацетат-гексан, 4:1).

Приклад 4.

5-Трифторометил-1-феніл-4-хлоро-1H-імідазол. Вихід 69 %, т. топл. 47-49 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 121-131 м (2H_{аром.}), 7,51-7,55 м (3H_{аром.}), 8,20 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.ч.: -56,07 (CF₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 117,35 к (C⁵, ²J_{C-F} 38,7 Гц), 119,98 кв (CF₃, ¹J_{C-F} 267 Гц), 126,25, 129,43, 130,07, 135,01 (C_{Ar}), 132,80 (C⁴), 138,61 (C²). Знайдено, %: С 48,55; Н 2,37; N 11,13. C₁₀H₆ClF₃N₂. Вирахувано, %: С 48,70; Н 2,45; N 11,36.

Приклад 5.

5-Трифторометил-1-(4-хлорофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол. Вихід 67 %, т. топл. 46-48 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 7,63 д (2H_{аром.}, J 8,1 Гц), 7,68 д (3H_{аром.}, J 8,1 Гц), 8,22 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.ч.: -56,22 (CF₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 115,69 кв (C⁵, ²J_{C-F} 37,7 Гц), 119,98 кв (CF₃, ¹J_{C-F} 269,1 Гц), 128,61, 129,46, 133,46, 134,93 (C_{Ar}), 131,43 (C⁴), 140,89 (C²). Знайдено, %: С 42,44; Н 1,57; N 9,58. C₁₀H₅Cl₂F₃N₂. Вирахувано, %: С 42,73; Н 1,79; N 9,97.

Приклад 6.

5-Трифторометил-1-(1-нафтил)-4-хлоро-1H-імідазол. Вихід 65 %, т. топл. 72-74 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 7,25 д (1H_{аром.}, J 7,5 Гц), 7,63-7,74 м (3H_{аром.}), 7,81 м (1H_{аром.}, J 7,5 Гц), 8,12 д (1H_{аром.}, J 8,0 Гц), 8,22 д (1H_{аром.}, J 8,0 Гц), 8,32 (1H, H²). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. ч.: - 55,86 (CF₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. ч.: 116,94 кв (C⁵, ²J_{C-F} 38,9 Гц), 119,99 кв (CF₃, ¹J_{C-F} 267,8 Гц), 121,23, 125,36, 126,32, 127,25, 128,36, 129,78, 130,97, 133,46 (C_{Ar}), 130,73 (C⁴), 141,83 (C²). Знайдено, %: C 56,47; H 2,58; N 9,25. C₁₄H₈ClF₃N₂. Вираховано, %: C 56,68; H 2,72; N 9,44.

Приклад 7.

Дослідження протитуберкульозної дії та активності 1-арил-4-хлоро-5-(трифторометил)-1H-імідазолів (I-III). Для приготування розведень використовують хімічно чисті субстанції препаратів, які розводять диметилсульфоксидом та 96 % етиловим спиртом. як живильне середовище використовують середовище Левенштейна-Єнсена.

Готують гомогенну бактеріальну суспензію в 0,9 % розчині хлориду натрію. Для цього культуру, що виросла на твердому живильному середовищі Левенштейна-Єнсена, знімають тампоном, попередньо змоченим у стерильному 0,9 % розчині хлориду натрію. Тампон занурюють у пробірку, що містить 2,0 мл стерильного 0,9 % розчину хлориду натрію, культуру змивають у рідину, попередньо розтираючи по внутрішніх стінках пробірки. Пробірку залишають на 30 хв. при кімнатній температурі. Бактеріальну суміш розводять стерильним ізотонічним розчином хлориду натрію до розведень 10⁻²(K₁) і 10⁻⁴(K₂). Підігривають панель з середовищем Левенштейна-Єнсена, що містить досліджувані сполуки, до кімнатної температури, додають по 0,1 мл підготовленої суспензії з концентрацією 10² клітин/мл до кожного флакона з середовищем Левенштейна-Єнсена, що містить досліджувані сполуки та в один із контролів K₁. У другий контроль додають 0,1 мл суспензії з концентрацією 10⁴ клітин/мл K₂. Щільно закриті флакони інкубують при температурі (37±1)°С. Оцінку результатів проводять через 21 день.

Визначення активності синтезованих сполук по відношенню до штамів *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) проводили методом пропорцій (метод Канетті) [7], який зводиться до виявлення пропорції між чутливими та стійкими особинами в популяції штаму МБТ, виділеного від хворого. Якщо кількість стійких особин до якогось антибактеріального препарату в популяції буде менше 1,0 %, такий штам вважається чутливим до даного препарату, якщо стійкість особин в популяції більше 1,0 %, - штам вважається стійким до даного препарату. Для дослідження використовували штами МБТ від 10-ти вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень. За рекомендаціями ВООЗ досліджували концентрації, при яких визначають стійкість МБТ до ізоніазиду: 1,0 мкг/мл, 0,2 мкг/мл, 0,1 мкг/мл та 0,05 мкг/мл.

Таблица

Чутливість штамів МБТ по відношенню до нових синтезованих сполук (I-III)

Сполука	Концентрація в живильному середовищі (мкг/мл)			
	1	0,2	0,1	0,05
I	+++	+++	+++	+++
II	+++	+++	+++	+++
III	+++	+++	+++	+++
Ізоніазид	+++	+++	++	+

Примітки.

+++ - 100 % штамів МБТ виділених від хворих чутливі до сполуки в наведеній концентрації;

++ - 90 % штамів МБТ виділених від хворих чутливі до сполуки;

+ - 70 % штамів МБТ виділених від хворих чутливі до сполук;

Підсумовані у таблиці результати свідчать, що за своєю протитуберкульозною дією нові трифторометилвмісні імідазоли (I-III) при концентрації в живильному середовищі 0,05 мкг/мл у 4 рази активніші, ніж використаний в ролі тест-об'єкта препарат ізоніазид.

Таким чином, нові синтезовані сполуки можуть бути прототипами для створення нових високоефективних протитуберкульозних лікарських засобів, в тому числі для лікування хіміорезистентних форм туберкульозу легень.

Джерела інформації::

1. Брицун В.Н. Противотуберкулёзные свойства производных имидазола и бензимидазола / В.Н. Брицун, П.А. Карпов, А.И. Емец, М.О. Лозинский, Я.Б. Блюм // Журн. орган. та фарм. хім.- 2011. - Т. 9, Вип. 3(35). - с. 3-14.

2. Бялик И.Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких / И.Б. Бялик // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція.-2011. - № 1. - с. 13-19.

3. Бялик И.Б. Сучасні можливості підвищення результатів хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкулез легень / И.Б. Бялик, В.І. Петренко, В.В. Давиденко // Укр. пульмон. журн.-2008. - № 3. - с. 16-17.

4. Дорожкова И.Р. Состав и лекарственная чувствительность микобактериальной популяции у больных с подозрением на туберкулез / И.Р. Дорожкова // Проблемы туберкулеза и болезней легких.-2005. - № 8. - с. 36-39.

5. Костик О. Організаційно-мікробіологічні аспекти проблеми мультирезистентного туберкулезу на сучасному етапі / О. Костик, М. Пурська, Л. Ільницька // Наук. вісн. нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця.-2008. - № 2. - с. 108-109.

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Т. 2. М.: Новая линия, 2000. - с. 306-308.

7. Наказ МОЗ України № 45 від 06.02.2002. Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкулезної інфекції / http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20020206_45.html.

8. Пурська М.Б. Динаміка мультирезистентності мікобактерій туберкулезу в період епідемії / М.Б. Пурська // Практ. мед.-2008. - Т. 14, № 3. - с. 137-141.

9. Соколова Г. Клинико-рентгенологические и бактериологические особенности лекарственно-резистентного туберкулеза / Г. Соколова, И. Богадельникова, М. Бирон [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких.-2006. - № 12. - с. 16-20.

10. Тодоріко Л.Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміорезистентного туберкулезу на сучасному етапі / Л.Д. Тодоріко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.-2011. - № 4. - с. 38-41.

11. Черноус В.А. Полифункциональные имидазолы. I. Синтез 1-замещенных 4-хлор-1H-имидазол-5-карбальдегидов Вильсмейеру-Хааку. / В.А. Черноус, М.К. Братенко, М.В. Вовк // Журн. орган. химии.-2009. - Т. 45, № 8. - с. 1219-1222.

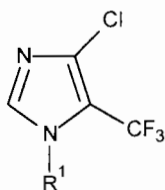
12. Establishing risk groups of multidrug-resistant tuberculosis and planning its therapeutic approach / L.D Todoriko, A.V Boiko, I.V. Yeremenchuk [et al.] // Бук. мед. вісник.-2011. - № 2. - с. 173-178.

13. Kruuner A. Evaluation of MGIT 960-based antimicrobial testing and determination of critical concentrations of first-and second-line antimicrobial drugs with drug-resistan clinical strains of Mycobacterium tuberculosis / A. Kruuner, M. D. Yater // J. Clin. Mikrobiol.-2006. - № 44. - P. 811-818.

14. Rusch-Gerdes S. Multi-center laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis to classical second-line drugs and newer antimicrobials / S. Rusch-Gereds, G.E. Pfiffer, M. Casal // J. Clin. Microbiol. 2006. - № 44. - P. 811-818.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1-Арил-4-хлоро-5-(трифторометил)-1H-імідазоли загальної формули:



де R¹=Ph (I); R¹=4-ClC₆H₄ (II); R¹=1-нафтил (III), які виявляють протитуберкульозну активність.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601