УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 70708

N'-[(1H-ІМІДАЗОЛ-5-ІЛ)МЕТИЛЕН]ІЗОНІКОТИНОГІДРАЗИДИ, 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

Державна служба інтелектуальної власності України

(11) **70708**

(19) **UA**

(51) **МПК**
C07D 213/06 **(2006.01)**
C07D 233/02 **(2006.01)**
C07D 249/06 **(2006.01)**
A61K 31/395 **(2006.01)**
A61P 31/06 **(2006.01)**

(21) Номер заявки: **u 2011 13735**

(22) Дата подання заявки: **22.11.2011**

(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,
Грозав Аліна Миколаївна, UA,
Єременчук Інга Василівна, UA,
Паламар Аліна Олександрівна, UA,
Демидовська Світлана Анатоліївна, UA

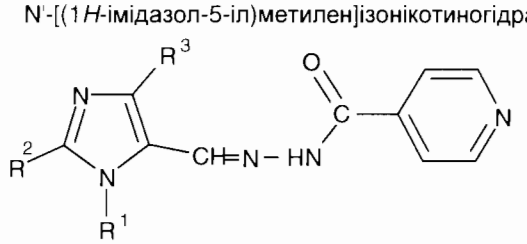
(73) Власники:
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ,
вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02094, UA,
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, UA

(54) Назва корисної моделі:

N'-[(1H-ІМІДАЗОЛ-5-ІЛ)МЕТИЛЕН]ІЗОНІКОТИНОГІДРАЗИДИ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНУ АКТИВНІСТЬ

(57) Формула корисної моделі:

N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразиди загальної формули :



де R^1=Ph, R^2=H, R^3=Cl (I); R^1=4-ClC_6H_4, R^2=H, R^3=SH (II); R^1=Ph, R^2=H, R^3=$SCH_2C_6H_5$ (III); R^1=4-ClC_6H_4, R^2=H, R^3=SCH_2COOH (IV); R^1=4-FC_6H_4, R^2=Cl, R^3=Cl (V); R^1=4-ClC_6H_4, R^2=N_3, R^3=Cl (VI); R^1=Me, R^2=3-$NO_2C_6H_4$, R^3=Cl (VII),

які виявляють протитуберкульозну активність.

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

Уповноважена особа

Державна служба інтелектуальної власності України
Ідентифікаційний код 37552556
№1

(підпис)

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **70708** (13) **U**

(51) МПК
C07D 213/06 (2006.01)
C07D 233/02 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 13735**

(22) Дата подання заявки: **22.11.2011**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.06.2012**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.06.2012, Бюл.№ 12**

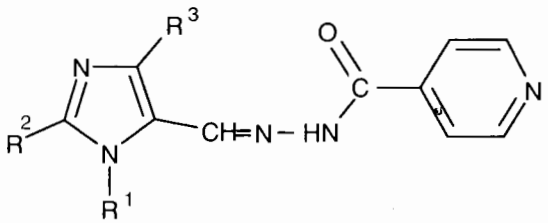
(72) Винахідник(и):
Вовк Михайло Володимирович (UA),
Чорноус Віталій Олександрович (UA),
Тодоріко Лілія Дмитрівна (UA),
Грозав Аліна Миколаївна (UA),
Єременчук Інга Василівна (UA),
Паламар Аліна Олександрівна (UA),
Демидовська Світлана Анатоліївна (UA)

(73) Власник(и):
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ,
вул. Мурманська, 5, м. Київ-94, 02094 (UA),
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)

(54) N'-[(1H-ІМІДАЗОЛ-5-ІЛ)МЕТИЛЕН]ІЗОНІКОТИНОГІДРАЗИДИ, ЯКІ ВИЯВЛЯЮТЬ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНУ АКТИВНІСТЬ

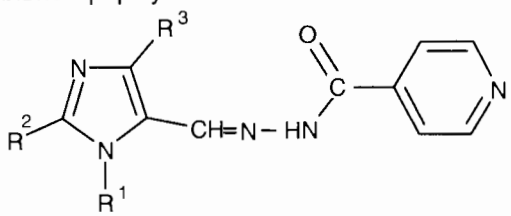
(57) Реферат:

N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразиди, які виявляють протитуберкульозну активність.



UA 70708 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 N'-[(імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразидів загальної формули:



де R^1=Ph, R^2=H, R^3=Cl (I); R^1=4-ClC_6H_4, R^2=H, R^3=SH (II); R^1=Ph, R^2=H, R^3=$SCH_2C_6H_5$ (III); R^1=4-ClC_6H_4, R^2=H, R^3=SCH_2COOH (IV); R^1=4-FC_6H_4, R^2=Cl, R^3=Cl (V); R^1=4-ClC_6H_4, R^2=N_3, R^3=Cl (VI); R^1=Me, R^2=3-$NO_2C_6H_4$, R^3=Cl (VII).

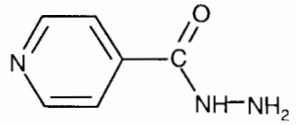
Запропоновані нові сполуки, спосіб їх отримання, властивості та застосування в науковій літературі і патентних виданнях не описані.

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 епідеміологічних чинником щодо подальшого поширення туберкульозної інфекції [2, 4, 11]. Щороку відсоток виникнення нових випадків ТБ з первинною медикаментозною стійкістю збільшується [5]. У світі близько 50 млн. осіб інфіковано резистентними штамами мікобактерій туберкульозу (МБТ) до АМБП [9, 11, 13].

Характерною особливістю мікобактерій туберкульозу є їх надзвичайна мінливість, завдяки якій вони здатні швидко звикати до антибактеріальних препаратів [13, 15]. Як результат, все частіше з'являються хворі, яким класичне лікування вже не допомагає [3, 14]. 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, 10, 15]. Все це є причиною розвитку полі-, мульти- та розширеної резистентності штамів M. tuberculosis до АМБП.

Для забезпечення ефективного лікування медики 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 гідразид ізонікотинової кислоти (ізоніазид) [6] - один із найуживаніших недороговартісних і ефективних лікарських засобів I ряду, що застосовується при терапії туберкульозу.

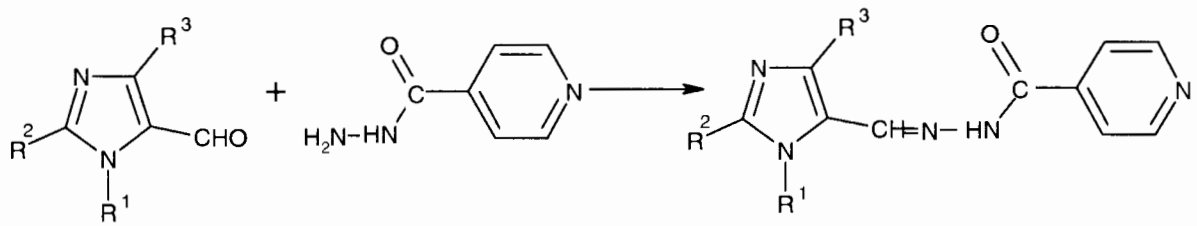


Проте останніми роками суттєво зросла частота хіміо- і мультирезистентного туберкульозу легень зі стійкістю до препарату I ряду - ізоніазиду.

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 структур, які містять ізоніазидний та імідазольний фрагменти - N'-[(імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразидів.

Для одержання заявлених сполук, нами розроблена препаративно зручна одностадійна схема, яка базується на конденсації доступних 4(2)-заміщених 1-алкіл(арил)-5-формілімідазолів [8, 12]. При їх нагріванні з гідразидом ізонікотинової кислоти в оцтовій кислоті утворюються відповідні N'-[(1H-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразиди (I-VII), відсоток виходу 75-85 %.



I-IV

де, R^1=Ph, R^2=H, R^3=Cl (I); R^1=4-ClC_6H_4, R^2=H, R^3=SH (II); R^1=Ph, R^2=H, R^3=$SCH_2C_6H_5$ (III); R^1=4-ClC_6H_4, R^2=H, R^3=SCH_2COOH (IV); R^1=4-FC_6H_4, R^2=Cl, R^3=Cl (V); R^1=4-ClC_6H_4, R^2=N_3, R^3=Cl (VI); R^1=Me, R^2=3-$NO_2C_6H_4$, R^3=Cl (VII).

Схема ілюструється прикладами синтезу цільових сполук, структура яких підтверджена аналітичними даними і результатами вимірів інфрачервоних (14) спектрів та спектрів ядерного магнітного резонансу (ЯМР ^{1}H).

Загальний спосіб одержання N'-[(1H-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразидів (I-VII).

До розчину 1 ммоль 4(2)-заміщеного 1-алкіл(арил)-5-формілімідазолу у 20 мл 70 %-ї оцтової кислоти додають 0,15 г (1,1 ммоль) гідразиду ізонікотинової кислоти і нагрівають при кип'ятінні упродовж 15 хв. Утворений при охолодженні осад відфільтровують, висушують та кристалізують з етанолу.

Приклад 1

N'-[(l-(2-метилфеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразид (I). Вихід 80 %, т. пл.-220-224 °С. ІЧ спектр, см$^{-1}$: 1635 (C=N), 1660 (C=O), 3280 (N-H). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. ч.: 1,95 с, 2,07 с (3H, CH_3), 7,24-8,74 м (10H, 8$H_{аром}$+CH= + H^2), 11,75 с, 11,86 с (1H, NH). Знайдено, %: C 60,37; H 4,22; N 20,75. $C_{17}H_{14}ClN_5O$. Вирахувано, %: C 60,09; H 4,15; N 20,61.

Приклад 2

N'-[(4-меркапто-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразид (II). Вихід 77 %, т. пл. 153-157 °С. ІЧ спектр, см$^{-1}$: 1630 (C=N), 1670 (C=O), 3330 (N-H). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. ч.: 7,31-7,88 м (9H, 8$H_{аром.}$ + CH=), 8,41 с (1H, H^2), 11,79 с (1H, NH). Знайдено, %: C 53,62; H 3,47; N 19,65. $C_{16}H_{12}ClN_5OS$. Вирахувано, %: C 53,71; H 3,38; N 19,57.

Приклад 3

N'-(4-(бензилтіо)-1-феніл-1H-імідазол-5чл)метилен]ізонікотиногідразид (III). Вихід 79 %, т. пл. 102-104 °С. ІЧ спектр, см$^{-1}$: 1635 (C=N), 1665 (C=O), 3310 (N-H). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. ч.: 4,45 с (1H, CH_2), 7,23-7,84 м (11H, 10$H_{аром}$ + CH=), 8,32 с (1H, H^2), 11,79 с (1H, NH). Знайдено, %: C 66,79; H 5,18; N 16,72. $C_{23}H_2$,N_5OS. Вирахувано, %: C 66,48; H 5,09; N 16,85.

Приклад 4

({1-[(4-Хлорофеніл)-5-(ізонікотиноїлгідразоно)метил]-1H-імідазол-4-іл}тіо)оцтова кислота (IV). Вихід 75 %, т. пл. 258-260 °С. ІЧ спектр, см$^{-1}$: 1630 (C=N), 1660 (C=O), 2540-2930 (COOH), 3315 (N-H). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. ч.: 3,94 с (2H, CH_2), 7,48-7,75 м (6$H_{аром}$), 8,03 с (1H, CH=), 8,37 с (1H, H^2), 8,72 с (2$H_{аром.}$), 11,86 с (1H, NH). Знайдено, %: C 51,69; H 3,46; N 16,95. $C_{18}H_{14}ClN_5O_3S$. Вирахувано, %: C 51,99; H 3,39; N 16,84.

Приклад 5

N'-[(2,4-дихлоро-1-(4-фторофеніл)-1H-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразид (V). Вихід 82 %, т. пл. 205-207 °С. ІЧ спектр, см$^{-1}$: 1630 (C=N), 1665 (C=O), 3285 (N-H). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. ч.: 7,20-7,87 м (8$H_{аром.}$), 11,81 с, 11,88 с (1H, NH). Знайдено, %: C 50,91; H 2,58; N 18,65. $C_{16}H_{10}Cl_2FN_5O$. Вирахувано, %: C 50,81; H 2,67; N 18,52.

Приклад 6

N'-[(2-азидо-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразид (VI). Вихід 78 %, т. пл. 135-137 °С. ІЧ спектр, см$^{-1}$: 1625 (C=N), 1655 (C=O), 2160 (N_3), 3345 (N-H). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. ч.: 7,21-7,73 м (6$H_{аром.}$), 7,95 с, 8,22 с (1H, CH=), 8,54 с, 8,74 с (2$H_{аром.}$), 11,75 с, 11,83 с (1H, NH). Знайдено, %: C 48,19; H 2,58; N 17,75. $C_{16}H_{10}Cl_2N_8O$. Вирахувано, %: C 47,90; H 2,51; N 17,67.

Приклад 7

N'-[(1-метил-2-(3-нітрофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]-ізонікотиногідразид (VII). Вихід 85 %, т. пл. 115-117 °С. ІЧ спектр, см$^{-1}$: 1625 (C=N), 1655 (C=O), 3305 (N-H). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. ч.: 2,95 с (3H, CH_3), 7,51-8,15 м (5H, 4$H_{аром}$+CH=), 11,64 с (1H, NH). Знайдено, %: C 53,29; H 3,58; N 21,99. $C_{17}H_{13}ClN_6O_3$. Вирахувано, %: C 53,07; H 3,41; N 21,84.

Приклад 8

Дослідження протитуберкульозної дії та активності N'-[(1H-імідазол-5-іл)-метилен]ізонікотиногідразидів (I-VII). 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} (K_1) і 10^{-4}(K_2). Підігрівають панель з середовищем Левенштейна-Єнсена, що містить досліджувані сполуки, до кімнатної температури, додають по 0,1 мл підготовленої суспензії з концентрацією 10^{-2} клітин/мл до кожного флакона з середовищем Левенштейна-Єнсена, що містить досліджувані сполуки та в один із контролів K_1. У другий контроль додають 0,1 мл суспензії з концентрацією 10^{-4} клітин/мл K_2. 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.

Таблиця

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

Сполука	Концентрація в живильному середовищі (мкг/мл)			
	1	0,2	0,1	0,05
I	+++	-	-	-
II	+++	+++	+++	+++
III	+++	-	-	-
IV	+++	+++	++	+++
V	+++	+++	++	+++
VI	+++	+++	+++	+++
VII	+++	+++	+++	+++
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;

- - штами МБТ, виділених від хворих, стійкі до синтезованих сполук.

Підсумовані у таблиці результати засвідчують, що за своєю протитуберкульозною дією нові синтезовані сполуки (II, IV, V, VI, VII) 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 // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція.-2011. - № 1. - С. 13-19.

3. Бялик И. Б. Сучасні можливості підвищення результатів хіміотерапії хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / Й. 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 туберкульоз / И. Р. Дорожкова // Проблемы туберкулёза и болезней легких.-2005. - № 8. - С. 36-39.

5. Костик О. Організаційно-мікробіологічні аспекти проблеми мультирезистентного туберкульозу 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 туберкульозної інфекції / http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20020206_45.html.

8. Полифункциональные имидазолы II. Синтез и реакции с нуклеофильными реагентами 1-замещенных 2,4-дихлоро-1Н-имидазол-5-карбальдегидов / В. А. Чорноус, А. Н. Грозав, Э. Б. Русанов [и др.] // Журн. орг. химии.-2011. -Т. 47, № 5. - С. 699-706.

9. Пурська М. Б. Динаміка мультирезистентності мікобактерій туберкульозу в період епідемії / М. Б. Пурська // Практ. мед.-2008. - Т. 14, № 3. - С. 137-141.

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

11. Тодоріко Л. Д. Особливості епідемії та патогенезу хіміорезистентного туберкульозу на сучасному етапі / Л. Д. Тодоріко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.-2011. - № 4. - С. 38-41.

12. Чорноус В. А. Полифункциональные имидазолы. III. Синтез 1-арил-2,4-дигалоген-1Н-имидазол-5-карбоновых кислот и их производных / В. А. Чорноус, А. М. Грозав, М. В. Вовк // Ж. орган. химии.-2011. - Т. 47, № 38. - С. 1176-1180.

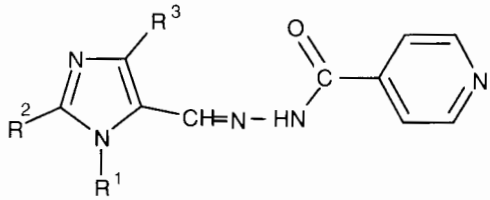
13. Establishing risk groups of multidrug-resistant tuberculosis and planning its therapeutic approach / L. D Todoriko, A. V Boiko, I. V. Yeremenchuk [et al.] // Бук. мед. вісник.-2011. - № 2. - С. 173-178.

14. Kruuner A. Evaluation of MGIT 960-based antimicrobial testing and determination of critical cincentrations 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.

15. 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

N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразиди загальної формули :



де R^1=Ph, R^2=H, R^3=Cl (I); R^1=4-ClC_6H_4, R^2=H, R^3=SH (II); R^1=Ph, R^2=H, R^3=$SCH_2C_6H_5$ (III); R^1=4-ClC_6H_4, R^2=H, R^3=SCH_2COOH (IV); R^1=4-FC_6H_4, R^2=Cl, R^3=Cl (V); R^1=4-ClC_6H_4, R^2=N_3, R^3=Cl (VI); R^1=Me, R^2=3-$NO_2C_6H_4$, R^3=Cl (VII),

які виявляють протитуберкульозну активність.

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

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