



MD 4519 C1 2018.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4519** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 31/4196* (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

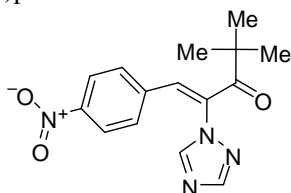
<p>(21) Nr. depozit: a 2017 0068 (22) Data depozit: 2016.12.21</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.10.31, BOPI nr. 10/2017</p> <p>(62) Divizată din cererea: Nr.: a 2016 0145 Data: 2016.12.21</p>
<p>(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: MACAEV Fliur, MD; ZVEAGHINȚEVA Marina, MD; STANGACI Eugenia, MD; POGREBNOI Serghei, MD; DUCA Gheorghe, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD</p>	

(54) Utilizare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-unei în calitate de remediu antituberculos

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimia farmaceutică și poate fi aplicată în extinderea efectivului de remedii noi pentru tratamentul tuberculozei din clasa 1,2,4-triazolului.

Esența invenției constă în aceea că se propune în calitate de remediu antituberculos (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-ona cu formula:



Compusul manifestă o activitate antituberculoasă contra *Mycobacterium tuberculosis H₃₇R_v* (ATCC 27294) comparativă cu cea a rifampicinei.

Compusul izomer se obține la condensarea aldol-crotonică selectivă a 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-unei cu aldehida 4-nitrobenzoică, care se efectuează la refluxare în benzen, cu eliminarea azeotropică a apei formate, în prezența catalizatorului piperidină-acid acetic (70%, p.t. 114...116°C).

Revendicări: 1

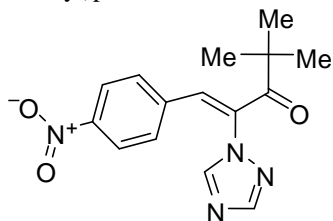
MD 4519 C1 2018.05.31

(54) Use of (Z)-4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-one as antituberculous agent

(57) Abstract:

1
The invention relates to pharmaceutical chemistry and can be used in the development of new agents for the treatment of tuberculosis of the 1,2,4-triazole class.

Summary of the invention consists in that it is proposed as antituberculous agent the (Z)-4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-one with the formula:



2
The compound exhibits antituberculous activity against *Mycobacterium tuberculosis* H_{37R_v (ATCC 27294) comparable to rifampicin.}

The isomeric compound is obtained by selective aldol-crotonic condensation of 3,3-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-one with 4-nitrobenzaldehyde, which occurs during reflux in benzene, with azeotropic distillation of the formed water, in the presence of a piperidine-acetic acid catalyst (70%, m.p. 114...116°C).

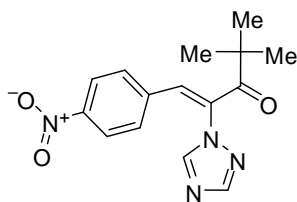
Claims: 1

(54) Использование (Z)-4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-она в качестве противотуберкулезного средства

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к фармацевтической химии и может быть использовано при разработке новых средств из класса 1,2,4-триазола для лечения туберкулеза.

Сущность изобретения состоит в том, что предлагается в качестве противотуберкулезного средства (Z)-4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-он с формулой:



2
Соединение проявляет противотуберкулёзную активность по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* H_{37R_v (ATCC 27294) сравнимую с рифампицином.}

Изомерное соединение получают при селективной альдольно-кетоновой конденсации 3,3-диметил-1-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)бутан-2-она с 4-нитробензальдегидом, которая протекает при рефлюксировании в бензоле, с азеотропной отгонкой образующейся воды, в присутствии катализатора пиперидин-уксусная кислота (70%, т. пл. 114...116°C).

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la chimia farmaceutică și poate fi aplicată în extinderea efectivului de remedii noi pentru tratamentul tuberculozei.

5 Se cunoaște faptul majorării rezistenței bacteriilor *Mycobacterium tuberculosis* față de remediile, care se folosesc în prezent în medicină. De aceea investigațiile în domeniul sus-numit sunt actuale [1, 2].

Tratamentul diferitor forme de tuberculoză este un proces complex cu utilizarea preparatelor din diverse grupe farmacoterapeutice. În prezent, studiile moderne sunt orientate către crearea unor noi compuși antimicobacterieni, care posedă efecte

10 maximale.
Sunt cunoscuți derivați cu ciclul 1,2,4 triazolic, viniltriazolilcetone, produși ai condensării aldolice a triazolicetonelor cu aldehide aromatice, care posedă activitate fungică și de reglare a creșterii plantelor, însă activitatea lor antituberculoasă nu a fost

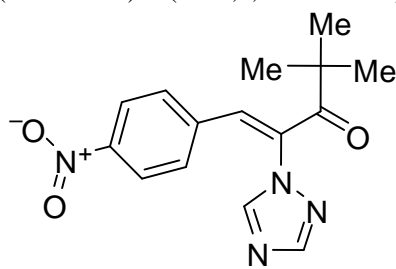
15 descrisă [3,4].
Conform procedeele descrise, pentru un șir mare de compuși condensarea se petrece cu obținerea preponderentă a amestecului de E/Z izomeri.

Izomerii puri au fost izolați prin diferite metode, în special prin separarea cromatografică, totodată izomerii Z au fost obținuți în stare pură prin fotoconversia izomerului E în Z la iradierea amestecului de izomeri cu raze ultraviolete.

20 Printre produșii condensării sus-menționați se numără și 4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-ona, care se obține sub formă de amestec de E/Z izomeri.

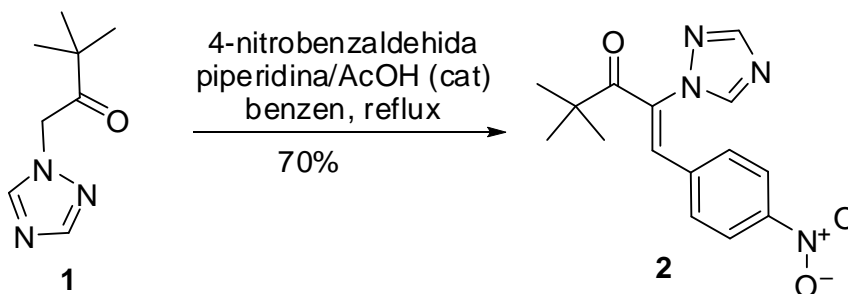
25 Problema pe care o rezolvă invenția dată constă în lărgirea arsenalului de substanțe biologic active antituberculoase prin elaborarea unui procedeu simplu și selectiv de obținere stereospecifică a unui compus α,β -nesaturat conținând și inelul 1,2,4-triazolic cu activitate antituberculoasă.

30 Testările preliminare au evidențiat că izomerul Z posedă o proprietate nouă – manifestă activitate antituberculoasă promițătoare. Pe de altă parte, o condiție necesară pentru utilizarea efectivă a compușilor în calitate de remedii terapeutice reprezintă posibilitatea de a obține compușii în stare pură din punct de vedere izomeric. Problema a fost soluționată prin elaborarea unui procedeu stereoselectiv simplu de obținere a unui izomer Z cu activitate antituberculoasă din clasa 1,2,4-triazolului, și anume a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-unei cu formula:



35 cu utilizarea în calitate de compuși inițiali: cetona 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ona (**1**) și aldehida 4-nitrobenzoică.

Procedeul decurge conform ecuației :



40

care duce la formarea unui singur izomer geometric (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-ona. Temperatura de topire a izomerului Z fiind de

114...116°C, în conformitate cu datele din literatura de brevet (cererea de brevet a 2016 0145 din 2016.12.21 MD).

Esența invenției revendicate constă în aplicarea (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-unei **2** în calitate de remediu antituberculos.

5 **Exemplu de realizare a invenției**

În calitate de compus inițial în sinteza compusului revendicat se utilizează cetona - 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă (CN 102351803 A 2012-02-15), care poate fi obținută și alternativ, la interacțiunea a 1H-1,2,4-triazolului cu 1-clor-3,3-dimetil-2-butanona în sistemul acetonă/K₂CO₃ cu un randament foarte bun (99%).

10 La soluția alcătuită din 1,67 g (0,01 mol) triazolil-cetona - 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă (**1**) și 1,66 g (0,011 mol) *para*-nitro-benzaldehidă în 300 mL benzen se adaugă piperidină/acid acetic în cantități catalitice. Amestecul se fierbe timp de 5 ore (controlat periodic cu ajutorul CSS) cu distilarea azeotropă a apei formate, folosind aparatul Dean-Stark, apoi soluția de benzen se răcește până la temperatura camerei, rămășițele de catalizator se extrag cu apă, soluția benzenică a produsului final se usucă cu Na₂SO₄. Solventul se distilează, iar reziduul se recrystalizează din etanol.

15 **Randamentul reacției** este de 70% (2,1 g), p.t.= 114...116°C.

Activitatea antituberculoasă

20 Activitatea antituberculoasă a compusului (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onă **2** a fost determinată prin metoda descrisă anterior (MD 4009 B1 2010.10.31; Collins L., Franzblau S.G. Antimicrob. Agents Chemother., 1997, 41, 1004-1009).

25 (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-ona se testează *in vitro* pentru determinarea activității antimicobacteriene împotriva *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv. Ca standard de control în testele de inhibare *in vitro* a tuberculozei H₃₇Rv este folosită Rifampicina. Rezultatul determinării activității antituberculoase exprimat în procente de inhibiție a constituit 100% la concentrația minimă inhibitorie de 6,25 μg/mL în comparație cu Rifampicina.

30 Cantitatea de agent antituberculos necesară preparării soluției-stoc s-a calculat după formula:

$$\text{Cantitatea (mg)} = \frac{\text{Volumul necesar (ml)} \times \text{Concentrația dorită (mg/ml)}}{\text{Puritatea substanței antituberculoze}}$$

Deoarece concentrațiile finale alese pentru testare sunt 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5, 0,25, 0,125, 0,0625 μg/mL, se prepară mai întâi soluții de 100 ori mai concentrate (3200, 1600 ... 6.25 μg/mL) utilizând soluția-stoc (3200 μg/mL) și volume corespunzătoare de DMSO.

35 Gradul de creștere în flacoanele ce conțin agent antituberculos este interpretat prin comparație cu cel existent în flacoanele martor (Rifampicină).

Tulpina	(Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onă		Rifampicină	
	CMI (μg/ml)	Inhibiție (%)	CMI (μg/ml)	Inhibiție (%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H ₃₇ Rv (ATCC 27294)	6.25	100	6.25	100

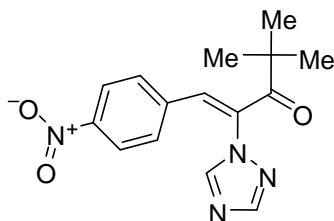
40 S-a constatat că (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-ona manifestă acțiune antituberculoasă sporită contra *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294). Rezultatul determinării activității antituberculoase exprimat în procentul de inhibiție a constituit 100% la concentrația minimă inhibitorie de 6,25 μg/mL în comparație cu Rifampicina.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Rangappa S. Keri, Siddappa A. Patil, Srinivasa Budagumpi, Bhari Mallanna Nagaraja. Triazole: A Promising Antitubercular Agent. Chem Biol Drug Des 2015, 86, 410-423. Regăsit în Internet la 2017.07.31, url: http://www.sciensage.info/journal/1457099361JASR_2409151.pdf
2. Pawan Kumar Mishra, Jaya Dwivedi, Rajani Chauhan. Triazoles as potential antitubercular agent: a review. Journal of Advanced Scientific Research, 2016, 7(1), 9-13
3. CA 1168248 A 1984-05-29
4. US 4749716 A 1988-06-07

(57) Revendicări:

Utilizare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei cu formula:



în calitate de remediu antituberculos.