



MD 4515 C1 2018.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4515** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07D 249/08* (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

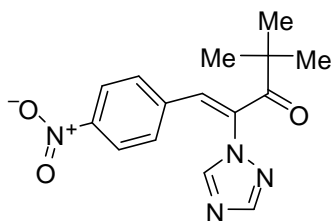
(21) Nr. depozit: a 2016 0145 (22) Data depozit: 2016.12.21	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.09.30, BOPI nr. 9/2017
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: MACAEV Fliur, MD; ZVEAGHINȚEVA Marina, MD; STÂNGACI Eugenia, MD; POGREBNOI Serghei, MD; DUCA Gheorghe, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	

(54) Procedeu de obținere a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei

(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 un procedeu stereoselectiv simplu de sinteză, a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei, care manifestă o activitate antituberculoasă, cu formula:



Procedeul prevede condensarea aldol-crotonică a 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onei cu aldehida 4-nitrobenzoică, care se efectuează la refluxare în benzen, cu eliminarea azeotropică a apei formate, în prezența catalizatorului piperidină-acid acetic. Reagenții inițiali și condițiile reacției duc la formarea doar a unui singur izomer geometric Z (70%, p.t. 114...116°C).

Revendicări: 1

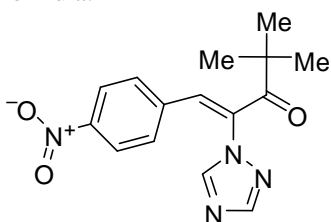
MD 4515 C1 2018.04.30

(54) Process for producing (Z)-4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-one

(57) Abstract:

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

Summary of the invention consists in that a simple stereoselective method for the synthesis of (Z)-4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-one is proposed, which exhibits antituberculous activity, with the formula:

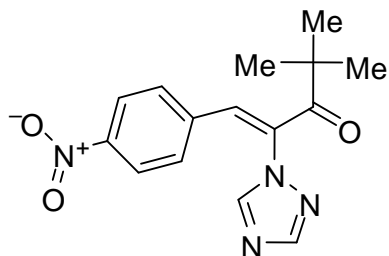


(54) Способ получения (Z)-4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-она

(57) Реферат:

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

Сущность изобретения состоит в том, что предлагается простой стереоселективный способ синтеза (Z)-4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-она, который проявляет противотуберкулёзную активность, с формулой:



The method provides the aldol-crotonic condensation of 3,3-dimethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-one with 4-nitrobenzaldehyde, which runs during reflux in benzene, with azeotropic distillation of the formed water, in the presence of a piperidine-acetic acid catalyst. The starting reagents and the reaction conditions lead to the production of only one single geometric isomer Z (70%, m.p. 114...116°C).

Claims: 1

Способ предусматривает альдольно-кетоновую конденсацию 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. Исходные реагенты и условия реакции приводят к получению только одного единственного геометрического изомера Z (70%, т. пл. 114...116°C).

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la chimia farmaceutică și poate fi aplicată în scopul extinderii efectivului remediilor 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 menționat sunt actuale [1, 2].

10 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 să posedă efecte maximale.

15 Sunt cunoscuți derivați cu ciclul 1, 2, 4 triazolic, viniltriazolilcetone, produși ai condensării aldolice a triazolecetonelor cu aldehide aromatice, care posedă o activitate fungicidă și de reglare a creșterii plantelor, totodată activitatea antituberculoasă nu a fost descrisă [3, 4].

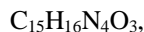
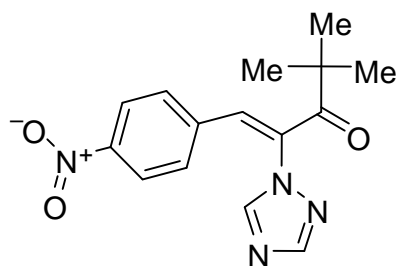
Conform procedeelelor descrise pentru un șir mare de compuși condensarea se realizează cu obținerea preponderentă a amestecului de E/Z izomeri. Condensarea se efectuează în diferiți solvenți, inclusiv aromatici, și în prezența diferitor catalizatori.

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

25 Printre produșii condensării sus-menționate 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 la fel sub formă de amestec de E/Z izomeri. Izomerii au fost izolați în stare pură conform metodelor menționate [3, 4].

30 Pentru izomerul Z autorii au descoperit că el posedă o proprietate nouă – manifestă o activitate antituberculoasă promițătoare. Pe de altă parte, o condiție obligatorie pentru utilizarea efectivă a compușilor în calitate de remedii terapeutice o reprezintă obținerea compușilor în stare pură din punct de vedere izomeric. De aici apare următoarea problemă pe care trebuie să o rezolve invenția.

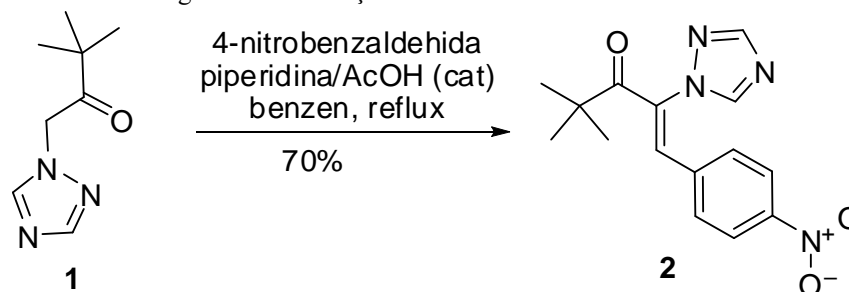
35 Problema soluționată de invenție constă în elaborarea unui procedeu stereoselectiv simplu de obținere a unui izomer Z cu activitate antituberculoasă din clasa 1,2,4-triazolului, și anume a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei cu formula:



cu utilizarea în calitate de compuși inițiali: a cetonei 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ona (**1**) și a aldehidei 4-nitrobenzoice.

40 Esența invenției revendicate constă în interacțiunea 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onei cu 4-nitrobenzaldehida la refluxare în benzen, cu eliminarea azeotropică a apei formate, în prezența piperidinei și acidului acetic, luați în cantități catalitice, ce 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
45 Z fiind de 114...116°C, în conformitate cu datele din literatura de brevet.

Procedeul decurge conform ecuației:



Exemplu de realizare a invenției

5 În calitate de compus inițial în procedeul revendicat se utilizează cetona -3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă (CN 102351803 A 2012.01.15), 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-benzaldehydă în 300 ml benzen se adaugă piperidină (0,05% mol)/acid acetic (0,07% mol) 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, apoi soluția benzenică a produsului final se usucă cu Na₂SO₄. Solventul se distilează, iar reziduu se recrystalizează din etanol.

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

Structura compusului 3 este confirmată pe baza analizei elementelor: C₁₅H₁₆N₄O₃, M=300,31.

20 Calculat,(%): C, 59,99; H, 5,37; N, 18,66.

Găsit,(%): C, 59,83; H, 5,22; N, 18,62. IR (v, cm⁻¹): 671,4; 859,6; 907,5; 942,5; 1002,9; 1072,4; 1093,8; 1200,2; 1221,3; 1278,1; 1342,1; 1479,5; 1501,1; 1511,7; 1894,4; 1639,9; 1703,4; 2911,4; 2932,9; 2968,2; 3134,1.

25 Spectrul RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, ppm, J/Hz): 1,01 (s, 9H, Bu), 7,27 (s, 1H, -CH=), 8,10 (s, 1H, triazol), 8,29 (s, 1H, triazol), 7,5 (d, 2H, BB? sistemul - AA?BB? parte componentă a sistemului aromatic, J₂=8,7 Hz), 8,24 (d, 2H, AA? sistemul - parte componentă a sistemului aromatic AA'BB', J₂=8,7 Hz).

Spectrul RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ, ppm): 207,29, 152,99, 147,87, 141,9, 139,3, 136,18, 129,85, 124,03, 119,19, 45,68, 26,96.

30 Deplasarea chimică a protonului olefinic al izomerului Z se manifestă într-un camp magnetic mai puternic în comparație cu izomerul E [3].

Activitatea antituberculoasă

35 Determinarea activității antituberculoase a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei 2 a fost efectuată prin metoda descrisă anterior (MD 4009 B1 2010.10.31; Collins L., Franzblau S.G. Antimicrob. Agents chemotherapy, 1997, v. 41, p. 1004-1009).

40 (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.

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

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

45

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.

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

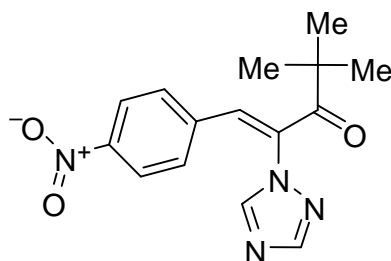
- 5 S-a constatat că (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-ona manifestă acțiune antituberculoasă sporită contra *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294). Rezultatul determinării activității antituberculoase, exprimat în procente de inhibiție, a constituit 100% 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, v. 86, p. 410-423
2. Pawan Kumar Mishra, Jaya Dwivedi, Rajani Chauhan. Triazoles as potential antitubercular agent: a review. Journal of Advanced Scientific Research, 2016, v. 7(1), p. 9-13
3. US 4749716 A 1988.06.07
4. CA 1168248 A 1984.05.29

(57) Revendicări:

Procedeu stereoselectiv de obținere a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-unei cu formula



care include interacțiunea unei părți molare de 3,3-dimetil-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onă cu 1,1 părți molare de 4-nitrobenzaldehydă la fierberea, timp de 5 ore, a amestecului în benzen cu distilarea azeotropă a apei formate, în prezența unor cantități catalitice de piperidină și acid acetic, respectiv 0,05 și 0,17% părți moleculare, după răcire rămașițele de catalizatori se extrag cu apă, se distilează benzenul, iar reziduu se recristalizează din etanol.