

УДК 547.781.4 : 615.31

А. М. ГРОЗАВ ¹, асистент, В. О. ЧОРНОУС ¹, канд. хім. наук, доцент,
А. О. ПАЛАМАР ¹, асистент, С. А. ДЕМИДОВСЬКА ¹, лікар-бактеріолог,
М. В. ВОБК ², д-р хім. наук, проф.

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

² Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ

СИНТЕЗ І ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА АКТИВНІСТЬ [(ІМІДАЗОЛ-5-ІЛ)МЕТИЛЕН]ІЗОНІКОТИНОГІДРАЗИДІВ

Ключові слова: 1-арил-4-хлор-5-формілімідазоли, [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти, ізоніазид, протитуберкульозна активність

Туберкульоз на сьогодні залишається однією з найбільш актуальних проблем охорони здоров'я. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 2010 р. зафіксовано 8,8 млн. випадків захворювання на туберкульоз, з яких 1,1 млн. – з летальними наслідками, в тому числі 350 тис. через ВІЛ-асоційований туберкульоз [2].

Враховуючи швидкість появи нових мультирезистентних форм туберкульозу [3], а також високу нефро- і гепатотоксичність основних протитуберкульозних препаратів першого ряду, які використовують у сучасній фтизіатрії, важливим завданням фармацевтичної індустрії є створення нових, більш ефективних протитуберкульозних препаратів з низькою токсичністю. Результатом таких досліджень стала модифікація широковживаного в терапевтичній практиці ізоніазиду фармакоформними фрагментами, що зумовило створення препаратів фтивазиду та флуренізиду.

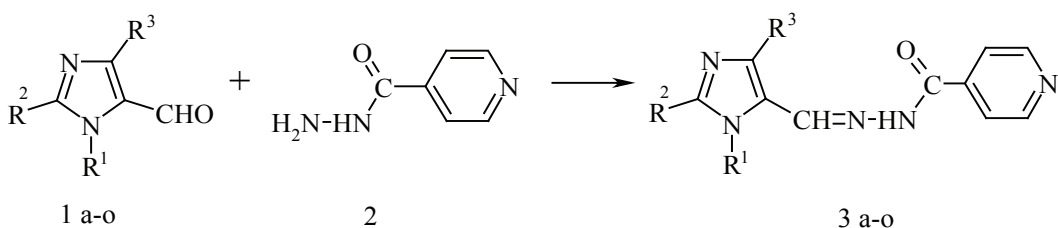
Зважаючи на потенційну протитуберкульозну активність ряду похідних імідазолу [8–11], перспективним видається пошук нових антимікотичних препаратів, які містять ізоніазидний та імідазольний фрагменти.

Матеріали та методи дослідження

Синтез нових протитуберкульозних сполук конденсацією ізоніазиду з новими типами 5-форміл-імідазолів. Визначення їхньої активності.

Результати дослідження та обговорення

З метою дизайну нових біоактивних систем для дослідження протитуберкульозної активності на основі ізоніазиду нами розроблена препаративно зручна схема, що ґрунтується на використанні в ролі модифікуючих агентів доступних 1-арил-5-форміл-4-хлор-1*H*-імідазолів (1 а-в) [5], 1-арил-2,4-дихлор-5-форміл-1*H*-імідазолів (1 г-е), 1-арил-2-азидо-4-хлор-5-форміл-1*H*-імідазолів (1 є-з) [7], 2-арил-1-феніл(метил)-4-хлоро-5-форміл-1*H*-імідазолів (1 и,і) [6] та [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот (1 ї-о) [1]. При їх нагріванні з гідразидом ізонікотинової кислоти (2) в оцтовій кислоті утворюються відповідні N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідрозиди (3 а-о), з виходом 75–85%.



1, 3, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Cl}$ (а); $R^1 = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Cl}$ (б); $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Cl}$ (в); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2, R^3 = \text{Cl}$ (г); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2, R^3 = \text{Cl}$ (д); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2, R^3 = \text{Cl}$ (е); $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{N}_3$, $R^3 = \text{Cl}$ (є); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{N}_3$, $R^3 = \text{Cl}$ (ж); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{N}_3$, $R^3 = \text{Cl}$ (з); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Cl}$ (и); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Cl}$ (і); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (ї); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (й); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (к); $R^1 = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (л); $R^1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (м); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (н); $R^1 = 1\text{-C}_{10}\text{H}_7$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (о).

Сполуки (3 а-о) – безбарвні кристалічні речовини, добре розчинні в полярних органічних розчинниках. Їх склад підтверджений елементним аналізом, а їх структура – результатами вимірів ІЧ- та ЯМР ^1H -спектрів. Зокрема, ІЧ-спектри характеризуються смугами поглинання середньої інтенсивності зв'язків $\text{C}=\text{N}$ (1 625–1 640 cm^{-1}), $\text{C}=\text{O}$ (1 655–1 670 cm^{-1}) та $\text{N}-\text{H}$ (3 260–3 345 cm^{-1}). При детальному аналізі спектрів ЯМР ^1H синтезованих речовин виявлено подвоєння практично всіх сигналів, що, найвірогідніше, обумовлено їх існуванням у формі суміші Е- та Z-ізомерів. Порівняння інтегральних інтенсивностей подвоєних сигналів протонів групи NH (11.64–11.92 м.ч.), дає можливість зробити висновок, що домінуючою є більш стабільна Е-форма, вміст якої становить 75–90%.

ІЧ-спектри синтезованих сполук записували на спектрофотометрі UR-20 (США) в таблетках калію броміду. Спектри ЯМР ^1H реєстрували на спектрофотометрі Varian-Gemini (США) (300 МГц) в розчині диметилсульфоксиду- d_6 (ДМСО- d_6), внутрішній стандарт – тетраметилсилан.

N^3 -[(1H-Імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразиди (2 а-о). До розчину 1 ммоль 5-формілімідазолу 1 а-о у 20 мл етанолу додавали 0,15 г (1,1 ммоль) гідразиду ізонікотинової кислоти, 1 краплю оцтової кислоти і нагрівали та кип'ятили упродовж 15 хв. До реакційної суміші додавали 20 мл води, утворений осад відфільтровували, висушували і кристалізували з 80%-го етанолу.

N^3 -[(1-Феніл-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразид (2 а). Вихід 82 %, т.пл. 198–200 $^{\circ}\text{C}$. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1635 ($\text{C}=\text{N}$), 1660 ($\text{C}=\text{O}$), 3280 ($\text{N}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.30–8.76 м (11H, 8H_{аром.} + $\text{CH}=\text{N}^2$), 11.90 с, 11.92 с (1H, NH). Знайдено, %: C 58.87; H 3.82; N 21.65. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}$. Вирахувано, %: C 58.99; H 3.71; N 21.50.

N^3 -[(1-(2-Метилфеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразид (2 б). Вихід 80 %, т.пл. 222–224 $^{\circ}\text{C}$. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1630 ($\text{C}=\text{N}$), 1665 ($\text{C}=\text{O}$), 3275 ($\text{N}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.95 с, 2.07 с (3H, CH_3), 7.24–8.74 м (10H, 8H_{аром.} + $\text{CH}=\text{N}^2$), 11.75 с, 11.86 с (1H, NH). Знайдено, %: C 60.37; H 4.22; N 20.75. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}$. Вирахувано, %: C 60.09; H 4.15; N 20.61.

N^3 -[(1-(4-Метоксифеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразид (2 в). Вихід 78 %, т.пл. 121–122 $^{\circ}\text{C}$. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1635 ($\text{C}=\text{N}$), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 3280 ($\text{N}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.79 с, 3.83 с (3H, CH_3O), 6.90–8.75 м (10H, 8H_{аром.} + $\text{CH}=\text{N}^2$), 11.87 с, 11.90 с (1H, NH). Знайдено, %: C 57.56; H 4.08; N 19.52. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_2$. Вирахувано, %: C 57.39; H 3.97; N 19.68.

N^3 -[(2,4-Дихлоро-1-(4-фторофеніл)-1H-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразид (2 г). Вихід 82%, т.пл. 205–207 $^{\circ}\text{C}$. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1625 ($\text{C}=\text{N}$), 1670 ($\text{C}=\text{O}$),

3270 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.22-8.75 м (9H, $8\text{H}_{\text{аром.}}$ + CH=), 11.81 с, 11.88 с (1H, NH). Знайдено, %: C 50.91; H 2.58; N 18.65. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}$. Вирахувано, %: C 50.81; H 2.67; N 18.52.

N'-[(2,4-Дихлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-іл)метиле]нікотиногідразид (2 д). Вихід 84%, т.пл. 178–180 °C. ІЧ спектр, см^{-1} : 1630 (C=N), 1665 (C=O), 3265 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.25-8.75 м (9H, $8\text{H}_{\text{аром.}}$ + CH=), 11.81 с, 11.87 с (1H, NH). Знайдено, %: C 48.87; H 2.48; N 17.86. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}$. Вирахувано, %: C 48.70; H 2.55; N 17.75.

N'-[(2,4-Дихлоро-1-(4-метилфеніл)-1H-імідазол-5-іл)метиле]нікотиногідразид (2 е). Вихід 88%, т.пл. 148–150 °C. ІЧ спектр, см^{-1} : 1635 (C=N), 1665 (C=O), 3270 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.42 с, 2.47 с (3H, CH_3), 7.39-8.64 м (9H, $8\text{H}_{\text{аром.}}$ + CH=), 11.70 с, 11.75 с (1H, NH). Знайдено, %: C 54.67; H 3.45; N 18.80. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$. Вирахувано, %: C 54.56; H 3.50; N 18.71.

N'-[(2-Азидо-4-хлоро-1-феніл-1H-імідазол-5-іл)метиле]нікотиногідразид (2 є). Вихід 75%, т.пл. 115–117 °C. ІЧ спектр, см^{-1} : 1625 (C=N), 1655 (C=O), 2155 (N_3), 3340 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.27-8.73 м (9H, $8\text{H}_{\text{аром.}}$ + CH=), 11.78 с, 11.82 с (1H, NH). Знайдено, %: C 52.23; H 2.92; N 30.62. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_8\text{O}$. Вирахувано, %: C 52.40; H 3.02; N 30.55.

N'-[(2-Азидо-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-іл)метиле]нікотиногідразид (2 ж). Вихід 78%, т.пл. 135–137 °C. ІЧ спектр, см^{-1} : 1630 (C=N), 1655 (C=O), 2160 (N_3), 3345 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.21-7.73 м (6H $_{\text{аром.}}$), 7.95 с, 8.22 с (1H, CH=), 8.54 с, 8.74 с (2H $_{\text{аром.}}$), 11.75 с, 11.83 с (1H, NH). Знайдено, %: C 48.19; H 2.58; N 17.75. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}$. Вирахувано, %: C 47.90; H 2.51; N 17.67.

N'-[(2-Азидо-4-хлоро-1-(4-метилфеніл)-1H-імідазол-5-іл)метиле]нікотиногідразид (2 з). Вихід 76%, т.пл. 81–82 °C. ІЧ спектр, см^{-1} : 1630 (C=N), 1660 (C=O), 2160 (N_3), 3335 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.31 с, 2.39 с (3H, CH_3), 7.19-8.58 м (9H, $8\text{H}_{\text{аром.}}$ + CH=), 11.82 с, 11.90 с (1H, NH). Знайдено, %: C 53.50; H 3.53; N 29.52. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_8\text{O}$. Вирахувано, %: C 53.62; H 3.44; N 29.43.

N'-[(1-Метил-2-(3-нітрофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метиле]нікотиногідразид (2 и). Вихід 85%, т.пл. 116–117 °C. ІЧ спектр, см^{-1} : 1635 (C=N), 1665 (C=O), 3305 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.95 с (3H, CH_3), 7.51-8.15 м (5H, $4\text{H}_{\text{аром.}}$ + CH=), 11.64 с, 11.69 с (1H, NH). Знайдено, %: C 53.29; H 3.58; N 21.99. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}_3$. Вирахувано, %: C 53.07; H 3.41; N 21.84.

N'-[(1-Феніл-2-(2-хлорофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)метиле]нікотиногідразид (2 і). Вихід 82%, т.пл. 180–182 °C. ІЧ спектр, см^{-1} : 1630 (C=N), 1660 (C=O), 3315 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.25-8.75 м (14H, $13\text{H}_{\text{аром.}}$ + CH=), 11.83 с, 11.94 с (1H, NH). Знайдено, %: C 60.40; H 3.54; N 16.13. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$. Вирахувано, %: C 60.56; H 3.47; N 16.05.

({1-Феніл-5-[(ізонікотинойлгідрозо)метил]-1H-імідазол-4-іл}тіо)оцтова кислота (2 ї). Вихід 75%, т.пл. 258–260 °C. ІЧ спектр, см^{-1} : 1630 (C=N), 1660 (C=O), 2540-2930 (COOH), 3315 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.85 с, 3.94 с (2H, CH_2), 7.48-8.75 м (11H, $9\text{H}_{\text{аром.}}$ + CH= + H 2), 11.74 с, 11.88 с (1H, NH), 12.29 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: C 56.68; H 3.96; N 18.36. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: C 56.79; H 3.88; N 18.29.

({1-(4-Фторофеніл)-5-[(ізонікотинойлгідрозо)метил]-1H-імідазол-4-іл}тіо)оцтова кислота (2 й). Вихід 82%, т.пл. 270–272 °C. ІЧ спектр, см^{-1} : 1630 (C=N), 1665 (C=O), 2540-2900 (COOH), 3325 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.84 с, 3.94 с (2H, CH_2), 7.30-8.75 м (10H, $8\text{H}_{\text{аром.}}$ + CH= + H 2), 11.69 с, 11.73 с (1H, NH), 12.57 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: C 54.29; H 3.61; N 17.65. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: C 54.13; H 3.53; N 17.53.

({1-(4-Хлорофеніл)-5-[(ізонікотинойлгідрозо)метил]-1H-імідазол-4-іл}тіо)

оцтова кислота (2 к). Вихід 75%, т.пл. 258–260 °С. ІЧ спектр, см^{-1} : 1630 (C=N), 1660 (C=O), 2540-2910 (COOH), 3320 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.87 с, 3.93с (2H, CH_2), 7.28-8.68 м (10H, $8\text{H}_{\text{аром.}} + \text{CH} = +\text{H}^2$), 11.74 с, 11.80 с (1H, NH), 12.60 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: C 51.69; H 3.46; N 16.95. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: C 51.99; H 3.39; N 16.84.

({1-(2-Метилфеніл)-5-[(ізонікотиноїлгідразоно)метил]-1H-імідазол-4-іл}тіо)оцтова кислота (2 л). Вихід 73%, т.пл. 240–242 °С. ІЧ спектр, см^{-1} : 1635 (C=N), 1665 (C=O), 2520-2900 (COOH), 3325 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.99 с, 2.05 с (3H, CH_3), 3.83 с, 3.95 с (2H, CH_2), 7.28-8.01 м ($6\text{H}_{\text{аром.}} + \text{CH} = +\text{H}^2$), 8.62 с, 8.73 с ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 11.66 с, 11.80 с (1H, NH), 12.63 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: C 57.83; H 4.21; N 17.85. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: C 57.71; H 4.33; N 17.71.

{1-(3-Метилфеніл)-5-[(ізонікотиноїлгідразоно)метил]-1H-імідазол-4-іл}тіо)оцтова кислота (2 м). Вихід 77%, т.пл. 235–237 °С. ІЧ спектр, см^{-1} : 1630 (C=N), 1660 (C=O), 2490-2895 (COOH), 3305 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.39 с, 2.41 с (3H, CH_3), 3.86 с, 3.94 с (2H, CH_2), 7.31-7.78 м ($6\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.01 с, 8.08 с (1H, $\text{CH} =$), 8.34 с (1H, H^2), 8.62 с, 8.75 с ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 11.73 с, 11.86 с (1H, NH), 12.49 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: C 57.79; H 4.38; N 17.80. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: C 57.71; H 4.33; N 17.71.

({1-(4-Метилфеніл)-5-[(ізонікотиноїлгідразоно)метил]-1H-імідазол-4-іл}тіо)оцтова кислота (2 н). Вихід 85%, т.пл. 270–272 °С. ІЧ спектр, см^{-1} : 1630 (C=N), 1655 (C=O), 2510-2910 (COOH), 3315 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.37 с, 2.41 с (3H, CH_3), 3.84 с, 3.96 с (2H, CH_2), 7.30-7.76 м ($6\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.98 с, 8.03 с (1H, $\text{CH} =$), 8.33 с (1H, H^2), 8.62 с, 8.72 с ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 11.72 с, 11.86 с (1H, NH), 12.58 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: C 57.62; H 4.27; N 17.83. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: C 57.71; H 4.33; N 17.71.

({1-(1-Нафтил)-5-[(ізонікотиноїлгідразоно)метил]-1H-імідазол-4-іл}тіо)оцтова кислота (2 о). Вихід 70%, т.пл. 243–245 °С. ІЧ спектр, см^{-1} : 1635 (C=N), 1665 (C=O), 2520-2900 (COOH), 3310 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.88 с, 3.94 с (2H, CH_2), 7.48-8.72 м (13H, $11\text{H}_{\text{аром.}} + \text{CH} = +\text{H}^2$), 11.76 с, 11.84 с (1H, NH), 12.69 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: C 61.37; H 4.07; N 16.37. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: C 61.24; H 3.97; N 16.23.

Наступним етапом дослідження було вивчення протитуберкульозної активності синтезованих сполук.

Для приготування розведень використовували хімічно чисті субстанції препаратів, які розводили ДМСО та 96%-м етанолом. Як живильне використовували середовище Левенштейна-Єнсена.

Готували гомогенну бактеріальну суспензію в 0,9%-му розчині хлориду натрію. Для цього культуру, що виросла на твердому живильному середовищі Левенштейна-Єнсена, знімали тампоном, попередньо змоченим у стерильному 0,9%-му розчині хлориду натрію. Тампон занурювали у пробірку, що містить 2,0 мл стерильного 0,9%-го розчину хлориду натрію, культуру змивали у рідину, попередньо розтираючи по внутрішніх стінках пробірки. Пробірку залишали на 30 хв за кімнатної температури. Бактеріальну суміш розводили стерильним ізотонічним розчином хлориду натрію до розведень 10^{-2} (K_1) і 10^{-4} (K_2). Підігрівали панель з середовищем Левенштейна-Єнсена, що містить досліджувані сполуки, до кімнатної температури, додавали по 0,1 мл підготовленої суспензії з концентрацією 10^{-2} клітин/мл до кожного флакону з середовищем Левенштейна-Єнсена, що містить досліджувані сполуки та в один із контролів K_1 . У другий контроль додавали 0,1 мл суспензії з концентрацією 10^{-4} клітин/мл K_2 . Щільно закриті флакони інкубували за температури (37 ± 1) °С. Оцінку результатів виконували через 21 день.

Визначення активності синтезованих сполук відносно штамів *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) здійснювали методом пропорцій (метод Канетті) [4], який зводить-

ся 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 вважають чутливим до даного препарату, якщо стійкість особин в популяції більше 1,0% – штам вважають стійким до даного препарату. Для дослідження використовували штами МБТ від 10-ти вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень. За рекомендаціями ВООЗ досліджували концентрації, за яких визначали стійкість МБТ до ізоніазиду: 1,0 мкг/мл, 0,2 мкг/мл, 0,1 мкг/мл та 0,05 мкг/мл.

Т а б л и ц я

Чутливість штамів МБТ відносно сполук 2 а-о

Сполука	Концентрація сполук в живильному середовищі (мкг/мл)			
	1	0,2	0,1	0,05
2 а	+++	+++	+	-
2 б	+++	+	-	-
2 в	+++	+++	++	-
2 г	+++	+++	+++	+++
2 д	+++	+++	++	+
2 е	+++	+++	++	+
2 є	+++	+++	+++	+
2 ж	+++	+++	+++	+++
2 з	+++	+++	+	-
2 и	+++	+++	+++	+++
2 і	+++	+++	++	-
2 ї	+++	+++	++	+
2 й	+++	+++	++	-
2 к	+++	+++	+++	+++
2 л	+++	+++	+++	++
2 м	+++	+++	++	+
2 н	+++	+++	++	+
2 о	+++	+++	++	+
Ізоніазид	+++	+++	++	+

П р и м і т к а. «+++» – 100% штамів МБТ чутливі до сполук;
«++» – 90% штамів МБТ, виділених від хворих, чутливі до сполук;
«+» – 70% штамів МБТ, виділених від хворих, чутливі до сполук;
«-» – штами МБТ, виділених від хворих, стійкі до сполук.

Результати дослідження протитуберкульозної активності сполук (2 а-о) засвідчили, що вони в концентрації 0,05 мкг/мл виявляють високу інгібуючу активність відносно штамів *M. tuberculosis*, яка у 2 рази перевищує дію протитуберкульозного препарату ізоніазиду. Встановлено, що природа замісника в арильному фрагменті в положенні 1 імідазолу суттєво не впливає на активність досліджуваних сполук. Натомість, введення хлору, азидо-групи або арильного замісника в положення 2 імідазолу посилює протитуберкульозні властивості сполук. Суттєве посилення антимікотичної активності також спостерігали при заміні атома хлору в положенні 4 на фрагмент тіогліколевої кислоти.

Визначення гострої токсичності сполук (2 а, г, є, ї) показало, що вони є малотоксичними (LD₅₀ > 1 500 мг/кг). Цей факт засвідчує перспективність подальшого поглибленого

вивчення [(імідазол-5-іл)метилєн]-ізонікотиногідразидів з метою пошуку серед них сполук-лідєрів для створєння високоефективних протитуберкульозних препаратів.

В и с н о в к и

1. Конденсацією 5-форміл-4-хлоро(карбоксиметилтіо)імідазолів із ізоніазидом синтезовано нові [(імідазол-5-іл)метилєн]-ізонікотиногідразиди.

2. Визначєння активності отриманих сполук відносно штамів *Micobacterium tuberculosis* показало, що вони виявляють вищу протитуберкульозну дію порівняно з ізоніазидом.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Пат. України № 68451 / Вовк М. В., Чорноус В. О., Паламар А. О., Яремій І. М. – Бюл. № 6 від 26.03.2012р.

2. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом // Всемирная организация здравоохранения.-2011г/http://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/

3. Костик О., Пурська М., Ільницька Л. // Наук. вісн. нац. мед. ун-ту ім. О. О. Богомольця. – 2008. – № 2. – С. 108–109.

4. 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.

5. Чорноус В. А., Братєнко М. К., Вовк М. В. // Журн. орган. хімії. – 2009.- Т. 45, Вип. 4. – С. 832-836.

6. Чорноус В. А., Грозав А. Н., Братєнко М. К., Вовк М. В. // Там же. – 2011. – Т. 47, Вип. 10. – С. 1500-1504.

7. Чорноус В. А., Грозав А. Н., Русанов Э. Б. и др. // Там же. – 2011. – Т. 47, Вип. 5. – С. 699-706.

8. Dogra M., Palmer B. D., Bashiri G. et al. // British. J. Pharmac. – 2011. – V. 162, N 1. – P. 226-236.

9. Gising J., Nilsson M. T., Odell L. R. et al. // J. Med. Chem. – 2012. – V. 55, N 6. – P. 2894-2898.

10. Gupta P., Hameed Sh., Jain R. // Eur. J. Med. Chem. – V. 39, N 9. – P. 805-814.

11. Pandey J., Tiwari V. K., Verma Sh. S. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – V. 44, N 8. – P. 3350-3355.

Надійшла до редакції 18. 06. 2012.

А. Н. Грозав, В. А. Чорноус, А. А. Паламар, С. А. Демидовська, М. В. Вовк

СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ [(ИМИДАЗОЛ-5-ИЛ)МЕТИЛЕН]ИЗОНИКОТИНОГИДРАЗИДОВ

Ключевые слова: 1-арил-4-хлор-5-формилимидазолы, [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусные кислоты, изониазид, противотуберкулезная активность

Р Е З Ю М Е

Осуществлен синтез [(имидазол-5-ил)метилєн]изонікотиногідразидов, среди которых обнаружены соединения с противотуберкулезной активностью.

А. М. Grozav, V. A. Chornous, A. A. Palamar, S. A. Demidovska, M. V. Vovk

SYNTHESIS AND ANTITUBERCULOSIS ACTIVITY [(IMIDAZOL-5-YL)METHYLENE] ISONICOTINOHYDRAZIDE

Key words: 1-aryl-4-chloro-5-formylimidazoles, [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acid, isoniazid, anti-TB activity

S U M M A R Y

[(Imidazol-5-il)methylene]isonicotinohydrazide were synthesized and have been established that obtaining compounds possess anti-TB activity.