



MD 1491 F1 2000.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **1491** (13) **F1**
(51) Int.Cl: *A61K 31/055* (2006.01)
A61K 31/06 (2006.01)
A61K 31/655 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
C07C 215/10 (2006.01)
C07C 215/46 (2006.01)
C07C 249/02
(2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi
revocată în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. depozit: 99-0240
(22) Data depozit: 1999.09.30

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2000.06.30, BOPI nr. 6/2000

(71) Solicitant: Universitatea de Stat din Moldova, MD

(72) Inventatori: Samusi Nina, MD; Țapcov Victor, MD; Novițchi Ghenadie, MD; Crudu Valeriu, MD;
Ciurmacov Iurie, MD; Antoseac Boris, MD

(73) Titular: Universitatea de Stat din Moldova, MD

(54) **Produse ale condensării tris(hidroximetil)aminometanului cu aldehidă salicilică și substituenții ei**

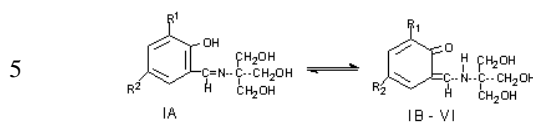
(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la un nou grup de compuși organici biologic activi din clasa produselor condensării aminoalcoolorilor cu aldehidele aromatice. Aceste substanțe pot găsi aplicare în medicină, deoarece manifestă activitate antimicrobică față de fungii levurici și miceliari.

Esența invenției constă în obținerea produselor condensării tris(hidroximetil)aminometanului cu aldehidă salicilică și substituenții ei, care în stare solidă pot să se găsească în formă tautomerică benzoidă (A) sau chinoidă (B):

2



R¹ = H(I-IV), Cl(V), Br(VI);
R² = H(I), Cl(II, V), Br(III, VI), NO₂(IV)

10

Rezultatul invenției constă în sinteza compușilor I-VI, care manifestă activitate antimicrobică față de fungii miceliari, ce depășește de 2...7,3 ori activitatea nistatinei utilizate în medicină.

15

Revendicări: 1
Figuri: 2

MD 1491 F1 2000.06.30

MD 1491 F1 2000.06.30

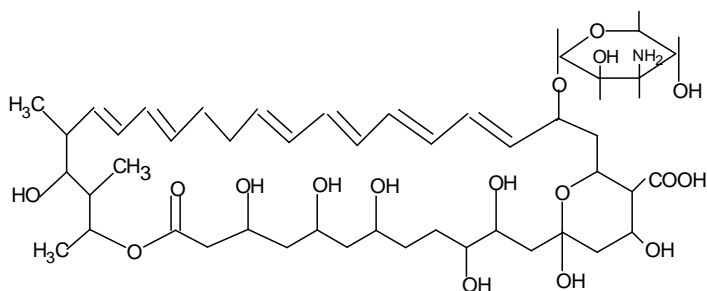
3

Descriere:

5 Invenția se referă la un nou grup al compușilor organici, biologic activi, din clasa produselor condensării aminoalcoolorilor cu aldehidele aromatice, și anume: 2-[(2-hidroxibenziliden)amino]-2-hidroxi-2-metilpropan-1,3-diolei (IA) sau 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-metil-2-propilamino)-metilen]-ciclohexa-2,4-dienonei (IB), 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-metil-2-propilamino)-metilen]-4-clor-ciclohexa-2,4-dienonei (II), 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-metil-2-propilamino)-metilen]-4-brom-ciclohexa-2,4-dienonei (III), 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-metil-2-propilamino)-metilen]-4-nitro-ciclohexa-2,4-dienonei (IV), 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-metil-2-propilamino)-metilen]-2,4-diclor-ciclohexa-2,4-dienonei (V) și 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-metil-2-propilamino)-metilen]-2,4-dibrom-ciclohexa-2,4-dienonei (VI). Aceste substanțe pot găsi aplicare în medicină, deoarece manifestă activitate antimicrobică față de fungii levrucii și miceliari.

15 Compușii declarați, proprietățile lor și procedeul de obținere nu sunt descrise în literatură.

În practica medicală pentru profilaxia și tratarea micozelor, provocate de fungii levrucii din genul *Candida*, se folosește pe larg nistatina [1] (cea mai apropiată soluție și analogul structural) cu formula:

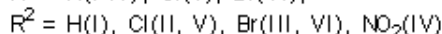
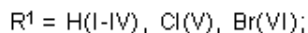
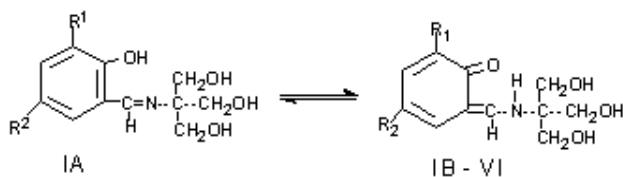


20

Dezavantajul acestui compus constă în faptul că el nu posedă o activitate înaltă antimicrobică față de fungii miceliari și se utilizează rar în tratarea bolilor provocate de ei.

25 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea substanțelor noi, care posedă proprietăți antimicrobice mai puternice.

Esența invenției constă în obținerea produselor condensării tris(hidroxi-2-metil-2-propilamino)aminometanului cu aldehida salicilică și substituenții ei, care în stare solidă pot să se găsească în forma tautomerică benzoidă (A) sau chinoidă (B) :



30

Rezultatul invenției constă în sinteza compușilor I-VI, care manifestă activitate antimicrobică față de fungii miceliari, ce depășește de 2...7,3 ori activitatea nistatinei utilizate în medicină.

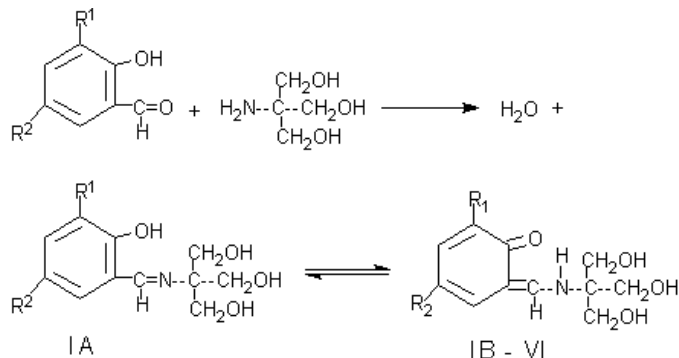
35 Analiza comparată cu cea mai apropiată soluție demonstrează că compușii declarați au structura mai simplă: ei nu conțin în componența sa grupe aminice, carboxilice, esterice și polienice și au un număr mai mic de fragmente ciclice și grupe hidroxilice. Datorită particularităților menționate mai sus, caracteristice compușilor declarați, se realizează o combinație nouă de legături chimice cunoscute și se obține un rezultat mai superior. În afară de aceasta, soluția mai apropiată reprezintă o substanță antimicrobică de proveniență naturală, produsă de către *Streptomyces noursei*, iar substanțele declarate se obțin în urma sintezei.

40

MD 1491 F1 2000.06.30

Substanțele declarate I-VI se obțin prin reacția condensării tris(hidroximetil)aminometanului cu aldehida salicilică și substituenții ei luate în raportul molar 1:1 conform următoarei scheme a ecuației de reacție:

5



$\text{R}^1 = \text{H}(\text{I-IV}), \text{Cl}(\text{V}), \text{Br}(\text{VI});$

$\text{R}^2 = \text{H}(\text{I}), \text{Cl}(\text{II}, \text{V}), \text{Br}(\text{III}, \text{VI}), \text{NO}_2(\text{IV})$

Procedul de obținere a compușilor declarați este simplu în executare, cu substanțele inițiale accesibile, randamentul constituind 64...90 % de la cel teoretic calculat. Ei sunt stabili în contact cu aerul, la temperatura camerei sunt solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, iar la încălzire – în apă, alcooli și acetonă.

Exemplu de obținere a produsului de condensare a tris(hidroximetil)aminometanului cu aldehida salicilică (IA și B). La soluția, care conține 10 mmol de tris(hidroximetil)aminometan în 30 ml de metanol, încălzită (50-55° C) și agitată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluția de 10 mmol de aldehydă salicilică în 15 ml de alcool. Ca rezultat se formează o soluție de culoare oranj-întunecat, din care la răcire se depun cristale mărunte de culoare galben-oranj, care se filtrează pe filtru de sticlă, se spală cu o cantitate mică de metanol și se usucă la aer.

După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale tris(hidroximetil)aminometan și aldehidele 5-clor-(II), 5-brom-(III), 5-nitro-(IV), 3,5-diclor-(V) sau 3,5-dibrom-salicilice(VI), luate în raportul molar 1:1, se sintetizează compușii II-VI. Denumirile lor și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tabelul 1.

La recristalizarea substanțelor I și II din soluțiile metanol-dimetilformamidice (3:1) au fost obținute monocristale de culoare galben-oranj, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X. Cristalele compusului I au singonie monoclinică [$a=10.518(2)$, $b=8.691(2)$, $c=12.513(2)$ Å; $\alpha=90^\circ$, $\beta=101.54(2)^\circ$, $\gamma=90^\circ$; grupa spațială $P2_1$, $Z=4$, $R=0.0464$], iar II – sistem triclinic [$a=7.196(1)$, $b=10.248(2)$, $c=16.835(3)$ Å; $\alpha=100.57(3)^\circ$, $\beta=90.42(3)^\circ$, $\gamma=94.68(3)^\circ$; grupa spațială $P-1$, $Z=2$, $R=0.072$]. Structurile au fost determinate folosind metode directe. În partea independentă a celulelor ambelor cristale se conțin câte două molecule independente (fig. 1 și 2). Totodată în cazul I se observă simultan două forme tautomerice: benzoidă (A) și chinoidă (B). În II ambele molecule se află în forma chinoidă (B).

Structura substanțelor III-VI a fost stabilită ca rezultat al analizei comparate a spectrelor IR cu spectrele I și II. S-a determinat că poziția principalelor benzi de absorbție caracteristice coincid [$\nu(\text{OH})_{\text{Alc}}=3270-3220$, $\nu(\text{C}=\text{O})=1660-1650$, $\nu(\text{C}=\text{N})=1620-1615$ și $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{Alc}}=1062-1052$ cm^{-1} (aceasta, cum și prima grupă de benzi, coincide cu spectrul IR al aminoalcoolului inițial)]. Diferențe au fost observate în domeniul 3325-3320 cm^{-1} , în care este prezentă banda de absorbție $\nu(\text{OH})_{\text{Ar}}$; în cazul substanțelor II-VI ea lipsește. Acest fapt confirmă identitatea structurilor combinațiilor II (fig.2) și III-VI, ce tot există numai în forma tautomerice chinoidă. Astfel, pentru a obține forma chinoidă a substanței în stare solidă este necesară prezența în inelul aromatic a unui substituent electrono-acceptor.

Proprietățile antimicotice ale substanțelor declarate I-VI au fost cercetate *in vitro* pe tulpini de laborator: *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus* și *Candida albicans*. Activitatea s-a determinat în mediul nutritiv lichid Sabouroud (pH 6.8). Inoculatele se pregăteau din tulpini de fungi recoltate în decurs de 3-7 zile. Concentrația lor în suspensie constituie (2...4)·10⁶ unități formatoare de colonii într-un mililitru. Însămânțările pentru levuri au fost incubate în decurs de 7, iar miceliile – 14 zile la temperatura 37°C.

45

MD 1491 F1 2000.06.30

Datele experimentale obținute, privind studierea proprietăților antimicotice ale compușilor declarați, sunt prezentate în tabelul 2, care demonstrează că ei manifestă activitate față de toate tulpinile cercetate de fungi în concentrația de 33...120 μg/ml. Pentru comparație în același tabel se prezintă date privind activitatea nistatinei (cea mai apropiată soluție și analogul structural), utilizată în medicină pentru tratarea micozelor.

Datele prezentate în tabelul 2 demonstrează că substanțele declarate manifestă față de fungii miceliari o activitate antimicotică de 2...7,3 ori mai înaltă decât nistatina. S-a determinat că introducerea în componența I a substituenților electrono-acceptori (trecerea în formă tautomeră chinoidă) duce la mărirea proprietăților antifungice ale compusului. Cel mai mare interes practic prezintă compusul IV, care conține în componența sa grupă nitrică.

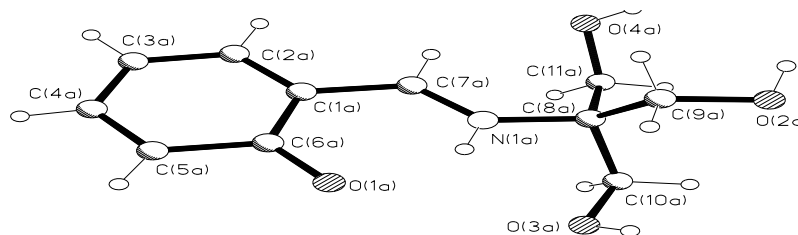
Proprietățile observate ale substanțelor sintetizate prezintă interes pentru practica medicală din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

Tabelul 1

Denumirea și unele caracteristici fizico-chimice ale produselor condensării
tris(hidroximetil)aminometanului cu aldehida salicilică și substituenții ei

Compusul	Forma tautomeră	Denumirea chimică	Formula brută	Randa-mentul, %	Rezultatele analizei elementare (determinat/calculat), %			Temperatura de topire, °C
					C	H	N	
I	A, B	2-[(2-Hidroxibenziliden)amino]-2-hidroximetilpropan-1,3-diol (A); 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-ciclohexa-2,4-dienon (B)	C ₁₁ H ₁₅ NO ₄	64	58.49/58.67	6.50/6.67	6.04/6.22	141...143
II	B	6-[(2-Hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-4-clor-ciclohexa-2,4-dienon	C ₁₁ H ₁₄ ClNO ₄	80	50.69/50.87	5.21/5.39	5.30/5.39	145...147
III	B	6-[(2-Hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-4-brom-ciclohexa-2,4-dienon	C ₁₁ H ₁₄ BrNO ₄	85	43.28/43.42	4.53/4.61	4.45/4.61	148...150
IV	B	6-[(2-Hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-4-nitro-ciclohexa-2,4-dienon	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₆	88	48.68/48.89	4.97/5.19	10.20/10.37	214...216
V	B	6-[(2-Hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-2,4-diclor-ciclohexa-2,4-dienon	C ₁₁ H ₁₃ Cl ₂ NO ₄	88	44.72/44.90	4.26/4.42	4.59/4.76	217...219
VI	B	6-[(2-Hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-2,4-dibrom-ciclohexa-2,4-dienon	C ₁₁ H ₁₃ Br ₂ NO ₄	90	34.28/34.46	3.18/3.39	3.49/3.66	222...224

*Notă: Compusul I conține în componența sa ambele forme tautomerice în raportul molar 1:1



MD 1491 F1 2000.06.30

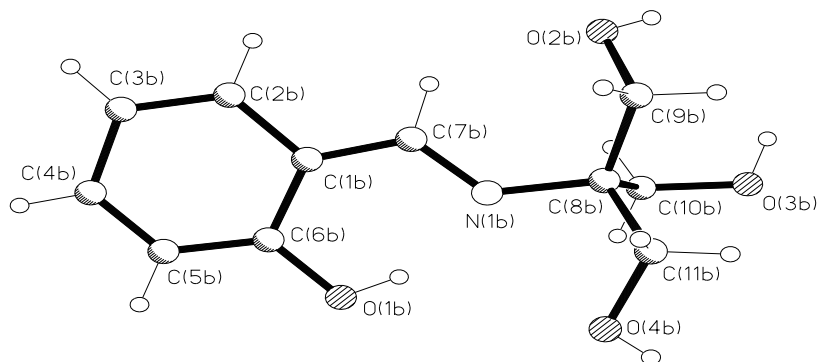
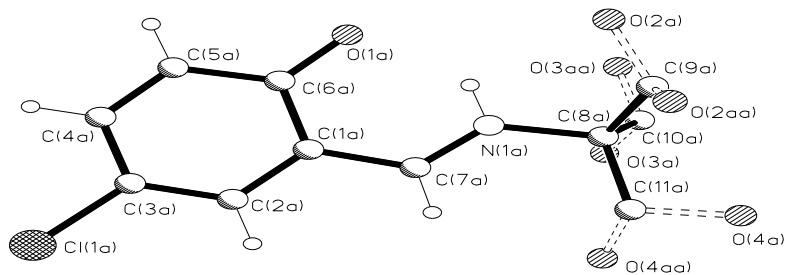


Fig. 1. Structura moleculei I



5

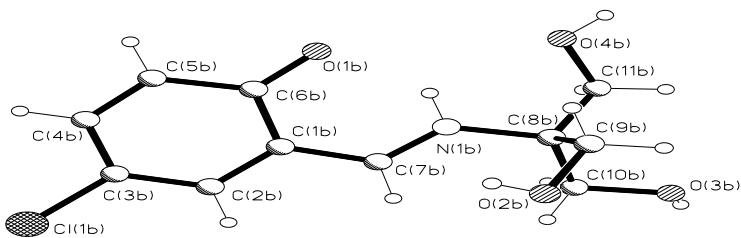


Fig. 2. Structura moleculei II

10

15

20

Tabelul 2
Activitatea antimicotică ($\mu\text{g/ml}$) a compușilor declarați în comparație cu nistatina

Compusul	Tipul de fungi		
	Micelii		Levuri
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Candida albicans</i>
Nistatina	240	240	80
I*	120*	120*	120*
II	50	50	50
III	50	50	50

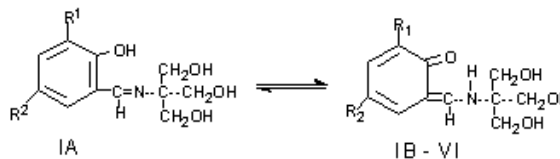
MD 1491 F1 2000.06.30

IV	33	33	50
V	100	100	100
VI	100	100	100

*Notă : În experiment a fost folosit amestecul (1:1) de forme tautomerice ale compusului I

(57) Revendicare:

- 5 Produse ale condensării tris(hidroximetil)aminometanului cu aldehydă salicilică și substituții ei, care pot exista în două forme tautomerice [benzoidă (A) și chinoidă (B)] cu formula generală:



$R^1 = \text{H(I-IV)}, \text{Cl(V)}, \text{Br(VI)}$;

$R^2 = \text{H(I)}, \text{Cl(II, V)}, \text{Br(III, VI)}, \text{NO}_2(\text{IV})$

și manifestă proprietăți antimicotice.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Кишинев: Картя молдовеняскэ, 1990, т.2, с. 235-236

Șef direcție:

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROV Tamara

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria