MD 1491 G2

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1491 (13) G2

(51) Int. Cl.[7]: C 07 C 215/10, 215/46, 249/02; A 61 K 31/055, 31/06, 31/655; A 61 P 31/10

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

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

(43) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului pe răspunderea solicitantului: 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; Ciumacov Iurie, MD; Antoseac Boris, MD

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

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

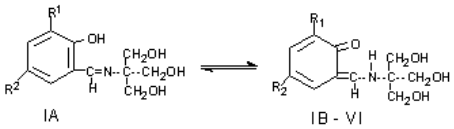
(57) Rezumat:

1

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

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

2



IA IB - VI

R^1 = H(I-IV), Cl(V), Br(VI);
R^2 = H(I), Cl(II, V), Br(III, VI), NO_2(IV)

Rezultatul invenției constă în sinteza compuşilor I-VI, care manifestă activitate antimicotică față de fungii miceliari, ce depăşeşte de 2…7,3 ori activitatea nistatinei utilizate in medicină.

Revendicări: 1
Figuri: 2

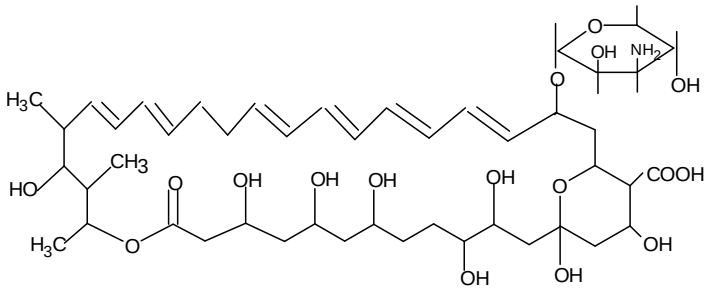
MD 1491 G2

Descriere:

Invenţia se referă la un nou grup al compuşilor organici, biologic activi, din clasa produselor condensării aminoalcoolilor cu aldehidele aromatice, şi anume: 2-[(2-hidroxibenziliden)amino]-2-hidroximetilpropan-1,3-diolei (IA) sau 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-ciclohexa-2,4-dienonei (IB), 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-4-clor-ciclohexa-2,4-dienonei (II), 6-[2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-4-brom-ciclohexa-2,4-dienonei (III), 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-4-nitro-ciclohexa-2,4-dienonei (IV), 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-2,4-diclor-ciclohexa-2,4-dienonei (V) şi 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-2,4-dibrom-ciclohexa-2,4-dienonei (VI). Aceste substanţe pot găsi aplicare în medicină, deoarece manifestă activitate antimicotică faţa de fungii levurici şi miceliari.

Compuşii declaraţi, proprietăţile lor şi procedeul de obţinere nu sunt descrise în literatură.

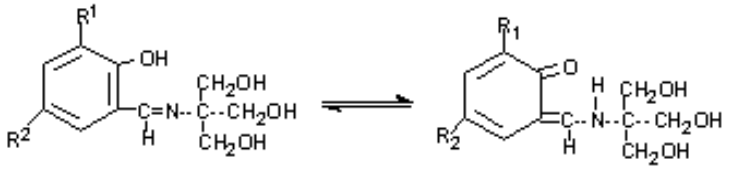
În practica medicală pentru profilaxia şi tratarea micozelor, provocate de fungii levurici din genul ***Candida,*** se foloseşte pe larg nistatina [1] (cea mai apropiată soluţie şi analogul structural) cu formula:



Dezavantajul acestui compus constă în faptul ca el nu posedă o activitate înaltă antimicotică faţă de fungii miceliari şi se utilizează rar în tratarea bolilor provocate de ei.

Problema pe care o rezolvă prezentă invenţie este obţinerea substanţelor noi, ce posedă proprietăţi antimicotice mai puternice.

Esenţa invenţiei constă în obţinerea produselor condensării tris(hidroximetil)aminometanului cu aldehida salicilică şi substituenţii ei, care în stare solidă pot să se găsească în forma tautomerică benzoidă (A) sau chinoidă (B) :



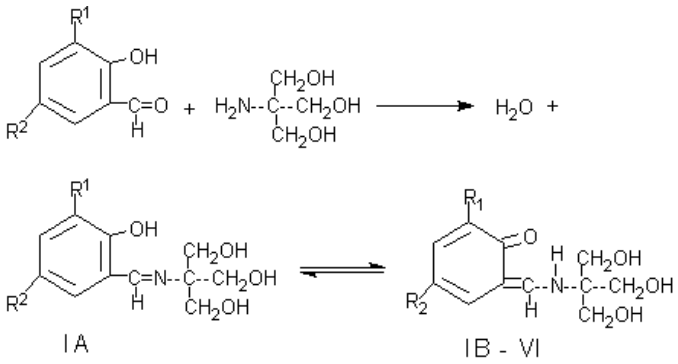
R^1 = H(I-IV), Cl(V), Br(VI);
R^2 = H(I), Cl(II, V), Br(III, VI), NO_2(IV)

Rezultatul invenţiei constă în sinteza compuşilor I-VI, care manifestă activitate antimicotică faţă de fungii miceliari, ce depăşeşte de 2…7,3 ori activitatea nistatinei utilizate în medicină.

Analiza comparată cu cea mai apropiată soluţie demonstrează că compuşii declaraţi au structura mai simplă: ei nu conţin în componenţa sa grupe aminice, carboxilice, esterice şi polienice şi au un număr mai mic de fragmente ciclice şi grupe hidroxilice. Datorită particularităţilor menţionate mai sus, caracteristice compuşilor declaraţi, se realizează o combinaţie nouă de legături chimice cunoscute şi se obţine un rezultat mai superior. În afară de aceasta, soluţia mai apropiată reprezintă

o substanță antimicotică de proveniență naturală, produsă de către ***Streptomyces noursei,*** iar substanțele declarate se obțin în urma sintezei.

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



R^1 = H(I-IV), Cl(V), Br(VI);
R^2 = H(I), Cl(II, V), Br(III, VI), NO_2(IV)

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

Exemplu de obținere a produsului de condensare a tris(hidroximetil)aminometanului cu aldehida salicilică (IA şi B). La soluția, care conține 10 mmol de tris(hidroximetil)aminometan în 30 ml de metanol, încălzită (50-55° C) şi agitată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluția de 10 mmol de aldehidă salicilică în 15 ml de alcool. Ca rezultat se formează o soluție de culoare oranj-intunecat, 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 şi se usucă la aer.

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

La recristalizarea substanțelor I şi 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) Ĺ; α =90, β=101.54(2), γ=90°; 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) Ĺ; α=100.57(3), β=90.42(3), γ=94.68(3)^o; 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 cate două molecule independente (fig. 1 şi 2). Totodată în cazul I se observă simultan două forme tautomerice: benzoidă (A) şi chinoidă (B). În II ambele molecule se află în forma chinoică (B).

Structura substanțelor III-VI a fost stabilită ca rezultat al analizei comparate a spectrelor IR cu spectrele I şi II. S-a determinat că poziția principalelor benzi de absorbție caracteristice coincid [$\nu(OH)_{Alc}$=3270-3220, ν(C=O)=1660-1650, ν(C=N)=1620-1615 şi $\nu(C\text{-}O)_{Alc}$=1062-1052 cm^{-1} (aceasta, cum şi prima grupă de benzi, coincide cu spectrul IR al aminoalcoolului inițial). Diferențe au fost observate in domeniul 3325-3320 cm^{-1}, în care este prezentă banda de absorbție $\nu(OH)_{Ar}$: in cazul substanțelor II-VI ea lipseşte. Acest fapt confirmă identitatea structurilor combinațiilor II (fig.2) şi III-VI, ce tot există numai în forma tautomerică 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*** şi ***Candida albicans.*** Activitatea s-a determinat

în mediul nutritiv lichid Sabouroud (pH 6.8). Inoculatele se pregăteau din tulpini de fungi recoltate in decurs de 3-7 zile. Concentrația lor în suspensie constituie (2…4)·10^6 unități formatoare de colonii intr-un mililitru. Însămanțările pentru levuri au fost incubate în decurs de 7, iar miceliile – 14 zile la temperatura 37°C.

Datele experimentale obținute, privind studierea proprietăților antimicotice ale compușilor declarați, sunt prezentate în tabelul 2, care demonstrează că ei manifestă activitate fața 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 decat nistatina. S-a determinat că introducerea în componența I a substituenților electrono-acceptori (trecerea in formă tautomerică 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**	**Randamentul, %**	**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	$C_{11}H_{14}N_2O_6$	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	$C_{11}H_{13}Cl_2NO_4$	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	$C_{11}H_{13}Br_2NO_4$	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 in raportul molar 1:1

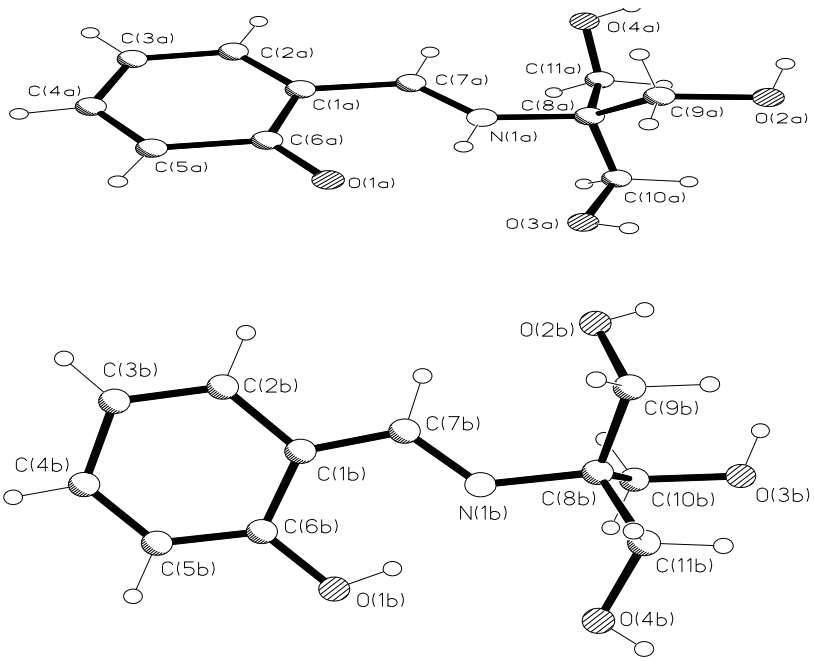


Fig. 1. Structura moleculei I

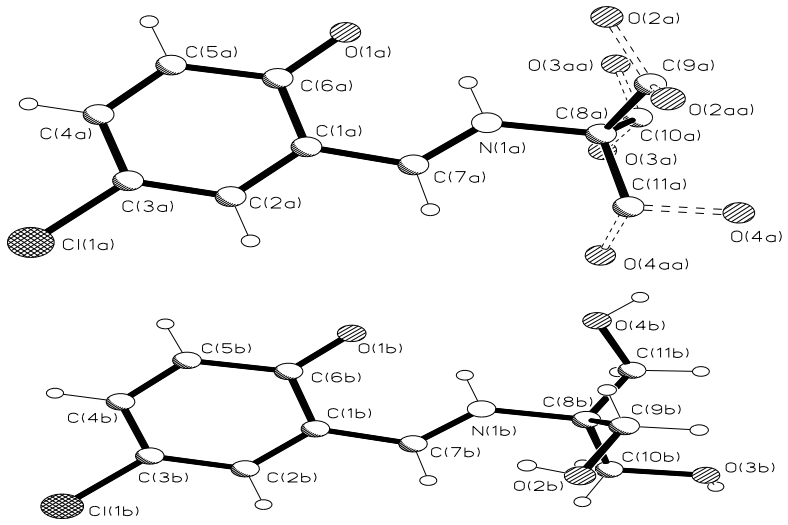


Fig. 2. Structura moleculei II

Tabelul 2

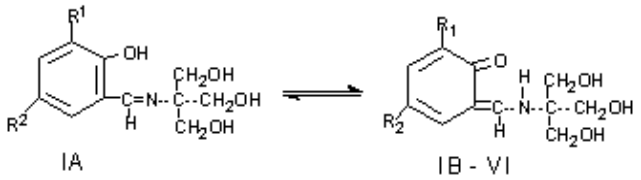
Activitatea antimicotică (μg/ml) a compuşilor declaraţi în comparaţie cu nistatina

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

Produse ale condensării tris(hidroximetil)aminometanului cu aldehidă salicilică şi substituenţii ei, care pot exista în două forme tautomerice [benzoidă (A) şi chinoidă (B)] cu formula generală:



R^1 = H(I-IV), Cl(V), Br(VI);
R^2 = H(I), Cl(II, V), Br(III, VI), NO_2(IV)

şi manifestă proprietăţi antimicotice.

(56) Referinţe bibliografice:

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

Şef direcţie: JOVMIR Tudor

Examinator: EGOROV Tamara

Redactor: ANDRIUŢĂ Victoria