



MD 4009 C2 2010.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4009** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.: **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2008 0198
(22) Data depozit: 2008.07.15

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2010.01.31, BOPI nr. 1/2010

(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD

(72) Inventatori: MACAEV Fliur, MD; STANGACI Eugenia, MD; DUCA Daniela, MD; DUCA Gheorghe, MD

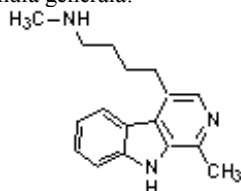
(73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD

(54) **Utilizarea 1-metil-4-(N-metilaminobutil-4)-β-carbolinei în calitate de
remediu antituberculos**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimie, și anume la utilizarea compusului alcaloidului brevicarin în calitate de remediu antituberculos.

Esența invenției constă în utilizarea 1-metil-4-(N-metilaminobutil-4)-β-carbolinei (brevicarina) cu formula generală:



2
in calitate de remediu antituberculos.
5 Revendicări: 1

10

MD 4009 C2 2010.01.31

Descriere:

Invenția se referă la chimie, și anume la utilizarea compusului alcaloidului brevicarin în calitate de remediu antituberculos.

5 Este cunoscut faptul majorării numărului bolnavilor de tuberculoză ca urmare a creșterii imunității bacteriilor *Mycobacterium tuberculosis* față de preparatele farmaceutice, care se folosesc în prezent în medicină.

Din această serie de preparate cel mai apropiat analog al compusului revendicat după proprietățile biologice este rifampicină [1].

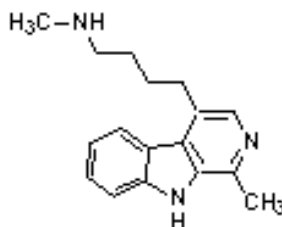
10 Însă acest preparat are un șir de dezavantaje, și anume:

- afectarea toxică a ficatului;
- leucopenie;
- anemie hemolitică acută;
- insuficiență renală acută;
- tulburări digestive;
- 15 - la insistarea tratamentului de lungă durată poate apărea efect mutagen.

Din aceste considerente este necesar de a continua cercetările științifice în domeniul tratamentului tuberculozei pentru a elabora remedii antituberculoase originale din materie primă locală cu activitate sporită, toxicitate mai joasă și, totodată, mai ieftine decât preparatele importate, accesibile pentru populație.

20 Problema pe care o rezolvă invenția propusă este lărgirea gamei de compuși cu activitate antituberculos.

Esența invenției constă în utilizarea 1-metil-4-(N-metilaminobutil-4)-β-carbolinei cu formula generală:



25 in calitate de remediu antituberculos.

De o importanță deosebită este faptul, că materia primă este autohtonă și ușor accesibilă. Alcaloidul brevicarin este o substanță naturală, se conține în planta *Carex brevicollis* DC (Familia *Cyperaceae*) care este răspândită în codrii Moldovei. Pentru prima dată a fost obținută din deșeuri la producerea alcaloidului brevicolin: 1-metil-4-(N-metilaminobutil-α-pirolidin)-β-carbolina, care a fost propusă pentru aplicare în medicină și veterinarie (Бревиголлин - алкалоид осоки парвской. Кишинев, редакционно-издательский отдел АН МССР, 1969).

35 Deșeurile, din care se obține brevicarina prezintă un amestec ce nu se dizolvă în alcool metilic după extragerea brevicolinei. Din deșeurile sumare brevicarina poate fi obținută cu un randament de 20%.

Exemplu de obținere a brevicarinei

100 gr de deșeuri obținute după extragerea hidrogenosulfatului de brevicolină cu alcool metilic, se dizolvă în 300 ml de apă fierbinte, se adaugă cărbune activat și se agită 30...40 min. Soluția se filtrează, se răcește, apoi se adaugă soluție de hidroxid de sodiu (pH 10...12) la agitare. Brevicarina se sedimentează sub formă de substanță solidă de culoare gălbuie. Se filtrează, se spală cu apă, se usucă la temperatura camerei. Cristalizarea se efectuează din acetona. Punctul de topire - 61°C (cristalohidrat), - 112°C (substanță anhidră).

Structura alcaloidului a fost confirmată pe baza analizei elementelor chimice:

45 $C_{17}H_{21}N_3$. 268,38. Calculat, % : C, 76,36; H, 7,91; N, 15,71. Găsit, % : C, 76,48; H, 7,72; N, 15,65. RMN-spectru (DMSO - d_6) : 1,67; 2,05; 2,55; 3,10 (4-CH₂ alifatic); 2,35s(3H, CH₃), 2,7s(3H, N-CH₃), 7,4 – 8,05 (5H,Ar), 11,5 s (1H, N-H).

Exemplu de realizare a invenției

50 Activitatea antituberculos a brevicarinei a fost cercetată prin aplicarea metodei de diluție în serie într-un mediu nutritiv lichid (*Bactec 12B*). A fost determinată concentrația minimă de inhibiție (CMI) a substanței martor – rifampicină, care este de 6,25 mg/mL. Soluțiile necesare au fost preparate în dimetilsulfoxid (DMSO).

Activitatea antituberculoasă a brevicarinei a fost determinată după creșterea tulpinilor *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v în comparație cu soluțiile martor.

55 În experiment (Tab. 1) concentrația minimă de inhibiție (CMI) și % de inhibiție a brevicarinei în comparație cu a rifampicinei este mai ridicată.

Tabel

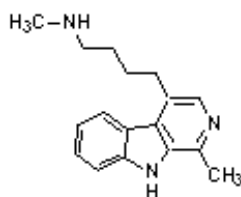
Activitatea biologică comparativă a preparatului cu activitate antituberculoasă - brevicarina

Nr. d/o	Tulpini de bacterii	Brevicarină		Rifampicină	
		CMI,mg/mL	Inhibiție, %	CMI,mg/mL	Inhibiție, %
1.	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H ₃₇ R _v	6,25	100	6,25	98

- 5 Preparatul propus (brevicarina) posedă proprietăți antituberculoase, este relativ ieftin, se obține din materie primă autohtonă accesibilă și poate fi aplicat în medicină.

10 **(57) Revendicări:**

Utilizarea 1-metil-4-(N-metilaminobutil-4)-β-carbolinei (brevicarina) cu formula generală:



- 15 in calitate de remediu antituberculos.

(56) Referințe bibliografice:

1. Matcovshi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Chișinău, 2006, p.1093-1095

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

UNGUREANU Mihail