



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	

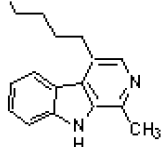
(54) **Utilizarea 1-metil-4-(N-metilaminobutil-4)- β -carbolinei în calitate de
remediu antituberculos**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimie, și anume la utili-
area 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:

$\text{H}_3\text{C}-\text{NH}$



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].

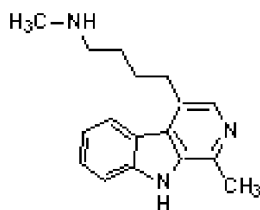
10 Însă acest preparat are un șir de dezavantaje, și anume:

- 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 (Бревиколлин - алкалоид осоки парвской. Кишинев, редакционно-издательский отдел АН МССР, 1969).

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 acetonă. Punctul de topire - 61°C (cristalohidrat), - 112°C (substanța 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

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.

MD 4009 C2 2010.01.31

4

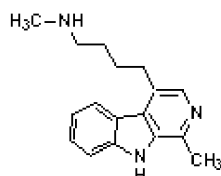
Activitatea biologică comparativă a preparatului cu activitate antituberculoasă - brevicarina

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

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2008 0198		
(22) Data depozit: 2008.07.15		
(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)		
(54) Titlul : Utilizarea 1-metil-4-(N-metilaminobutil-4)- β -carbolinei in calitate de remediu antituberculos		
(71) Solicitantul : INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD		
Termeni caracteristici :		
a) limba română: Utilizarea 1-metil-4-(N-metilaminobutil-4)- β -carbolinei in calitate de remediu antituberculos		
b) limba engleză: Use of 1-methyl-4-(N-methylaminobutyl-4)- β -carboline as drag antituberculosis		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.)		
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)		
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)		
1. Бревиколлин - алкалоид осои ки парвской, Кишинев, редакционно - издательский отдел АН МССР, 1969 2. Машковский М. Д., Лекарственные средства. Дополнение, 1М, 88, 1964 3. Терентьева И. В., Лазурьевский Г. В., Ширишова Т. И., К строению бревикарина, Химия природных соединений, N5, 1969, с. 397 4. Кучкова К. И., Семенов А. А., Терентьева И. В., Полный синтез алкалоида бревикарина и его низшего гомолога, Acta Chemica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 69(3), p. 367-371, 1971 5. Collins L., Franzblau S. G., Antimicrob. Agents chemother., 1997, 41, p. 1004-1009 6. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic, Chișinău, 2006, p. 1093-1095		
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)		
1. Bazele de date internaționale(Internet) BD FIPS(RU) Oficiul European de Brevete(ep.espacenet) SUA(www.uspto.gov) Romania(www.osim.ro) 2. MD 1994-2008 EA 1995-2008 SU 1970-1991		
IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	SU 859889 A1 30.08.1981	1
A	RU 97105192 A 10.04.1999	1
A	RU 2002 113651 A 20.11.2003	1
A	RU 2002 133867 A 27.06.2004	1
A	UA 78839 C2 24.04.2007	1
A	UA 71629 C2 15.12.12004	1
A	RU 98 100213 A 27.11.1999	1
A	RU 2001 127573 A 10.08.2003	1
A	RU 2001 127574 A27.09.2003	1
A	RU 2001 127576 A 20.07.2003	1
A	RU 2001 128881 A27.09.2003	1
A	RU 2002 103509 A 20.09.2003	1
A	RU 2002 120480 A 27.04.2004	1
A	RU 2004 122642 A 10.03.2005	1
A	RU 2005 137567 A 27.04.2006	1
A	RU 2006 110936 A 10.10.2007	1
A	RU 2007 121729 A 20.12.2008	1
A	EA 00280808 B1 31.10.2002	1
A	EA 010651 B1 30.10.2008	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozit, dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția

032 / FC / 05.0 / A / 2 / I /

E - document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta data	X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat de unul singur
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)	Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă divulgare	& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării	
Examinatorul	

ANEXĂ

RAPORT DE DOCUMENTARE

Informația referitoare la brevete paralele		(21) Nr. depozit:	
Date de identificare ale documentelor citate în raport	Data publicării	Brevete paralele	Data publicării
1	2	3	4
RU 97105192 A	10.04.1999	DE 196 13 549.4	04.04.1996
RU 2002 113651 A	20.11.2003	DE 19951360.0	26.10.1999
RU 2002 133867 A	27.06.2004	US 60/204,667	17.05.2000
UA 78839 C2	24.04.2007	US 60/400,386	31.07.2002
		US 60/460,161	03.04.2003
UA 71629 C2	15.12.12004	US 60/147,048	03.08.1999
RU 98 100213 A	27.11.1999	US 08/478,978	07.06.1965
RU 2001 127573 A	10.08.2003	IT M199 A 000750	13.04.1999
RU 2001 127574 A	27.09.2003	IT M199 A 000752	13.04.1999
RU 2001 127576 A	20.07.2003	IT M199 A 000753	13.04.1999
RU 2001 128881 A	27.09.2003	US 60/126,056	23.03.1999
			16.06.1999
			08.10.1999
			08.11.1999
RU 2002 103509 A	20.09.2003	IT M199 A 001817	12.08.1999
RU 2002 120480 A	27.04.2004	IT M200 A 000092	26.01.2000
RU 2004 122642 A	10.03.2005	US 60/351,058	23.01.2002
RU 2005 137567 A	27.04.2006	US 60/467,647	02.05.2003
RU 2006 110936 A	10.10.2007	US 60/500,474	05.09.2003
		US 10/933,455	03.09.2004
RU 2007 121729 A	20.12.2008	US 60/626,886	12.11.2004
		US 60/653,080	16.02.2005
EA 00280808 B1	31.10.2002	US 60/045,512	02.05.1997
		WO 98/50576	12.11.1998
EA 010651 B1	30.10.2008	WO 2005/117875	15.12.2005