

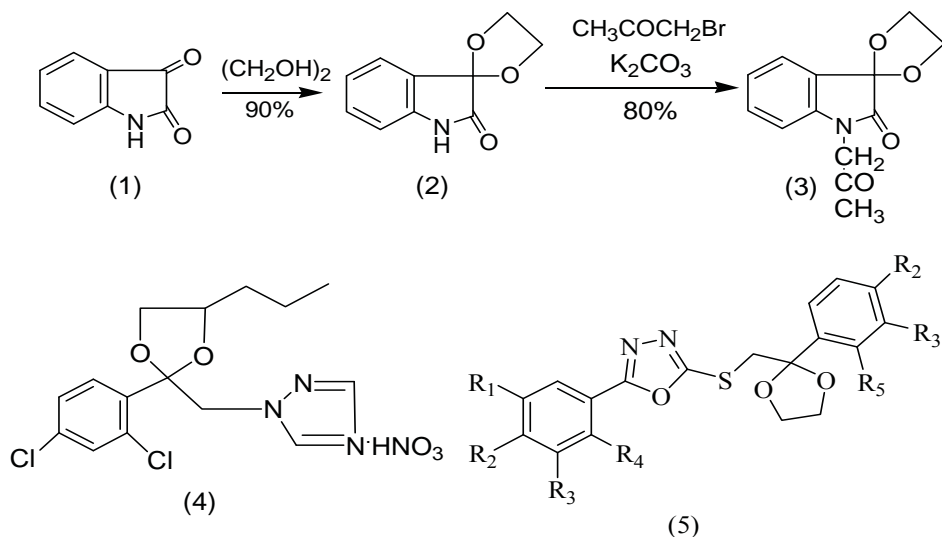
# COMPUȘI CHIMICI DE SINTEZĂ ȘI NATURALI CU DESTINAȚIE FARMACEUTICĂ

Vlad Pavel, academician, Institutul de Chimie al AȘM

Conform datelor existente, aproximativ 60% din preparatele farmaceutice au ca principii active substanțe chimice de sinteză, semisinteză sau extrase din diferite surse naturale de origine vegetală și animală. În Republica Moldova de obținerea compușilor biologic activi, care pot prezenta interes pentru farmaceutică sunt preocupați cercetătorii de la Institutul de Chimie și de la Institutul de Genetică ale A.Ș. a Moldovei și de la Facultatea de chimie și tehnologie chimică a Universității de Stat din Moldova.

În Institutul de Chimie al A.Ș.M. se realizează cercetări în scopul obținerii de compuși biologic activi începând cu primii săi ani de existență. De menționat că una din principalele direcții fundamentale de studiu ale Institutului, fondată și dezvoltată sub conducerea academicianului G.V. Lazurievski, a fost inventarierea florei republicii în conținutul de alcaloizi, terpenoide, glicozide, canabinoide și în alte clase de substanțe naturale. Aceste cercetări tradiționale continuă și în prezent, în realizarea lor fiind implicate, într-un mod sau altul, 5 din cele 7 laboratoare existente în institut. Investigații sistematice în domeniul indicat se efectuează în sectorul de chimie organică, unde au fost obținute diverse preparate farmacologice cu destinație diferită. În continuare vom efectua o trecere succintă în revistă a celor mai importante dintre ele.

A fost sintetizat un număr mare de derivați ai indolului. Testarea lor s-a soldat cu selectarea preparatului *chetizal* (3) [1], obținut pe o cale simplă, pornind de la *izatină* (1) și de la alți compuși ușor accesibili prin intermediul compusului (2), conform schemei:



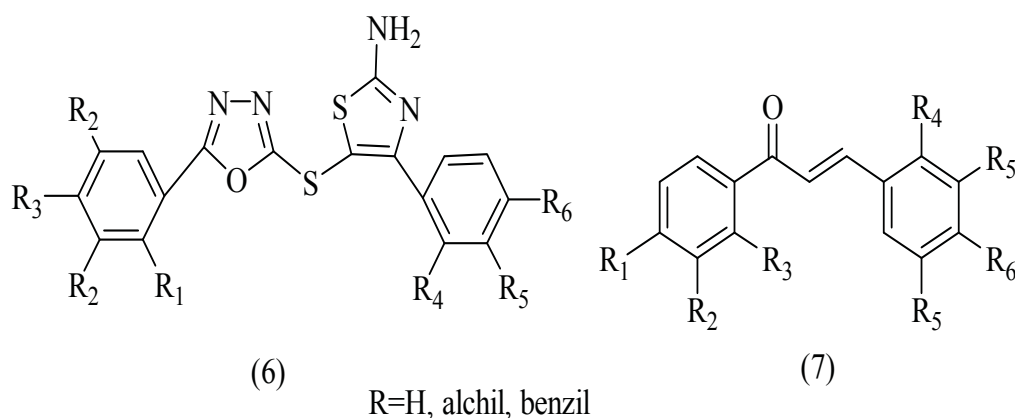
*Chetizalul* (3) este un preparat psihotrop din grupa antidepresantelor cu acțiune sedativ-tranchilizatorie și neuroleptică. Cercetările preclinice aprofundate și parțial clinice au demonstrat că el este superior preparatelor de import *amitriptilina* și *milipramina*, puțin toxic și nu prezintă efecte secundare. Poate fi utilizat cu succes la tratarea depresiilor apatodinamice și astenice și a alcoolismului cronic, este în curs de elaborare monografia farmaceutică.

Recent cercetările în acest domeniu s-au soldat cu obținerea de compuși noi cu acțiune anxiolitică, activitatea cărora depășește de două ori activitatea preparatului *medazepam*, utilizat în practică [2].

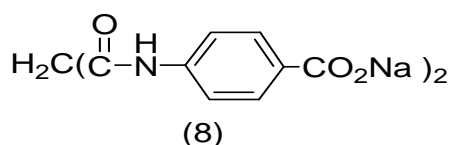
Din seria compușilor heterociclici face parte și preparatul *propiconazol* (4), care poate fi folosit ca atare sau sub formă de sare cu acidul azotic. El reprezintă un derivat al *triazolului* [3], dispune de activitate antimicotică înaltă. Au fost determinate formele farmaceutice și realizate studiile preclinice, este în stare de perfectare monografia farmaceutică temporară.

Cercetări sistematice se realizează și în scopul obținerii de compuși cu proprietăți antituberculoase, care reprezintă sisteme heterociclice cu cicluri oxodiazolice (5) și tiazolice (6) sau posedă structură chalconică (7). Ca substanțe inițiale servesc derivați aromatici, în cazul sintezei

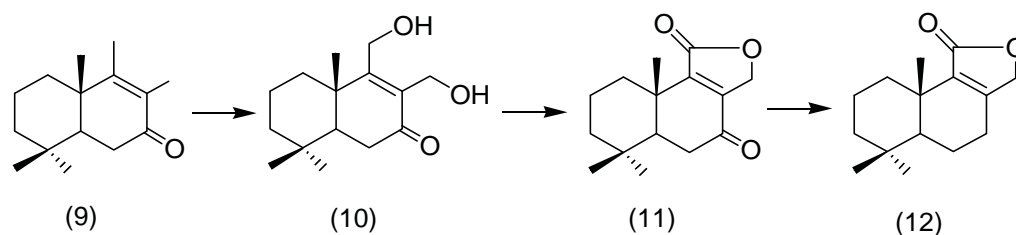
heterociclorilor - disulfura de tetrametiltiuram. În ambele cazuri au fost realizate sinteze combinatorii, obținute preparate la fel de active ca standardele existente la concentrații mici. Compușii cu structură chalconică manifestă o activitate mai atenuată, fiind obținuți mai simplu și la un cost mai mic [4].



Prin sinteza totală s-a obținut preparatul *mabipan* (8), care posedă activitate cardiovasculară și antihipotensivă și este indicat în profilaxia stărilor de preinfarct și preinsult și a aterosclerozei. Preparatul a trecut cu succes prin întreg complexul de cercetări preclinice. El este un derivat al diamidei acidului malonic și poate fi ușor obținut din esterul malonic și acidul p-aminobenzoic [5,6].



Investigații sistematice se efectuează și în domeniul sesquiterpenoidelor drimanic - compuși naturali, ce se evidențiază printr-un spectru larg de activitate biologică. Ca substanță inițială la sinteza lor servește *sclareolul*, un produs natural accesibil, izolat din materie primă locală - deșeurile industriei eterooleaginoase. În schema de mai jos este indicată *drimenona* (9) și derivații ei (10) – (12), unii dintre care posedă activitate antifungală [7,8].



Din deșeurile producției oenologice, materie primă locală, renovabilă și accesibilă a fost recent obținut preparatul antioxidant *enoxil* cu activitate pronunțată antimicrobiană și antifungală. Testările microbiologice s-au soldat cu rezultate bune, în prezent preparatul fiind supus studiului preclinic. Preparatul nu este toxic, tehnologia de obținere a lui fiind extrem de simplă și ieftină.

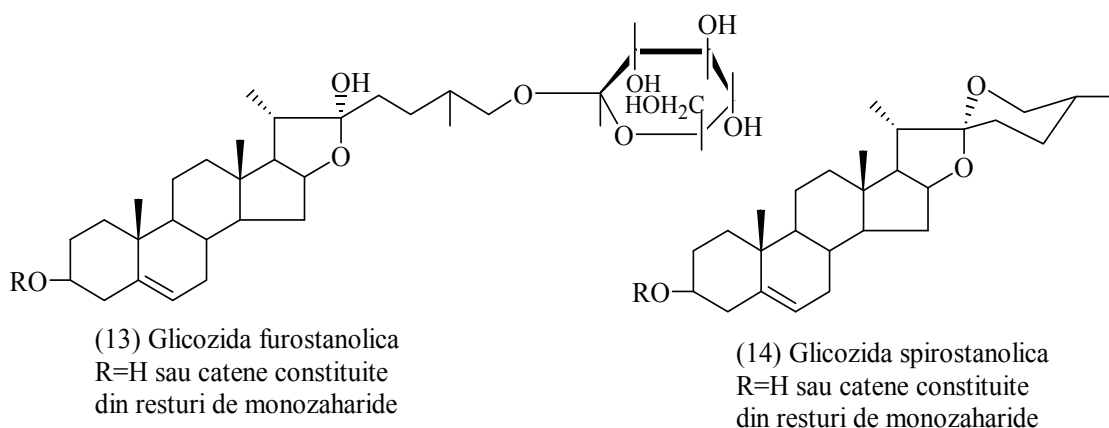
Din materie primă locală (deșeurile de la producerea uleiului de fenicol) se obține și preparatul stomatologic fenglicol cu proprietăți antiinflamatorii pentru tratarea stomatitelor, gingivitelor, paradontitelor. Preparatul a trecut cu succes testările preclinice. Tehnologia de producere este simplă, iar costul mic [9].

Preparatul fitochimic *salivit*, obținut din deșeurile de prelucrare a salviei tămâioase, este efectiv la tratarea bolilor aparatului locomotor (reumatite, poliartrite, radiculite, osteohondroza) și a

sistemului nervos. Preparatul a trecut testările necesare, există documentația normativ-tehnică, forma medicamentoasă.

Pentru detoxicarea organismului uman prin imobilizarea și evacuarea substanțelor toxice exogene și endogene a fost elaborat preparatul “*Medicas-E*”, care reprezintă un enterosorbant pe baza cărbunilor activi obținuți din materie primă locală (sâmburi de fructe, coji de nuci, semințe de struguri). Au fost realizate cercetările preclinice și clinice. Este perfectată documentația tehnică, elaborată tehnologia de producere a lui [11].

O altă direcție de studiu al compușilor naturali se dezvoltă în Institutul de Genetică al A.Ș.M. și se referă la glicozidele steroidice furo- și spirostanolice. Din 30 specii de plante autohtone și alohtone au fost izolate peste 200 glicozide [12]. Structura acestor substanțe este ilustrată prin formulele compușilor izolați din funcție (13) și (14). Peste 100 din aceste substanțe au fost testate în laborator, iar la 10 din cele selectate s-au efectuat cercetări toxicologice aprofundate.

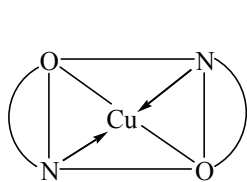


În baza lor recent a fost pus în practica farmaceutică preparatul antiviral *Pacoverina*. Printre aceiași compuși s-au evidențiat preparate cu activitate antitumorală, antimicrobiană, antifungală, imunomodulatorie ș.a. De regulă, sursele de materie primă pentru obținerea acestor substanțe sunt locale, accesibile: deșeurile din industria agricolă și cea alimentară.

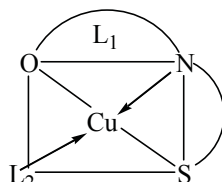
La USM, catedra chimie industrială și ecologică, cercetările în domeniul farmaceutic sunt orientate spre utilizarea deșeurilor agricole și agroindustriale în vederea obținerii compușilor farmacoactivi și elaborarea tehnologiilor de obținere a lor [13]. În prezent se lucrează asupra tehnologiei de obținere a acidului tartric din deșeurile vinicole. Se cercetează preparatele cicatrizante căpătate din deșeurile de prelucrare a tomatelor, a melaninei cu activitate antivirală, din deșeurile vinicole și hiporaminei din cătină albă cu aceeași activitate. O altă direcție tangentă cu farmaceutica prezintă obținerea de noi preparate în baza deșeurilor vinicole, care să inhibe formarea în produsele alimentare, cosmetice și în sucul intestinal a nitrozoaminelor – substanțe care provoacă boli canceroase.

Pe lângă compușii organici proprietăți farmaceutice posedă și o serie de compuși coordinativi, obținuți la Institutul de Chimie al A.Ș.M. și la catedra de chimie anorganică și fizică a USM. De exemplu, pe baza sărurilor de Cu (II) și a aminoacizilor s-a obținut o serie din 20 de compuși coordinativi. Testările lor s-au soldat cu obținerea unui preparat antitumoral, numit *Setremed* (15), utilizat la tratarea tumorilor solide cu o inhibare a creșterii lor de 70-90% (testările s-au efectuat în decursul a mai multor ani la Institutul Oncologic din Moscova) [14]. Există monografia farmaceutică, documentația necesară, forma medicamentoasă s-au realizat testări preclinice aprofundate și clinice (fazele I și II).

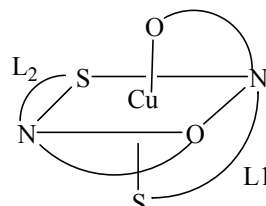
În afară de compușii cu structura (15) au fost obținuți compuși ai aceluiași metal cu structura (16) și (17). Din această serie de substanțe un compus posedă activitate antivirală [15], iar altul este activ contra *Bacillus antracis* (antrax) și a sporilor lui [16]. Un derivat cu structura (16) s-a evidențiat prin activitatea lui contra microbilor *Versinia pestis* (ciuma), iar altul cu structura (17) contra holerei.



(15)



(16)



(17)

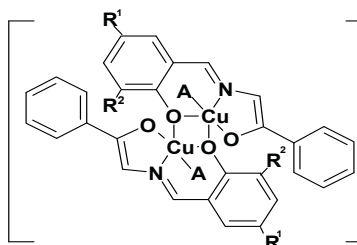
A fost sintetizat un număr mare de  $\alpha$ -dimetilgloximați ai Co(III) cu diferite sulfanilamide cu structura generală:

$[\text{Co}(\text{DH})_2(\text{SAM})_2][\text{CoX}_2(\text{DH})_2]$ , unde DH – dimetilgloximă;

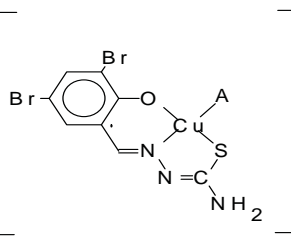
SAM – sulfanilamidă ( $\text{R}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$ ) și  $\text{X} = \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-, \text{NCO}^-, \text{NCS}^-, \text{NO}_2^-$ .

O parte din acești compuși posedă proprietăți bactericide și bacteriostatice față de o largă varietate de microorganisme grampozitive și gramnegative. Activitatea lor este mai puternică decât la compușii cunoscuți [17].

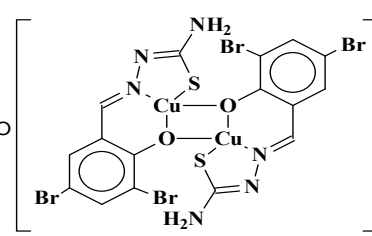
La catedra de chimie anorganică și fizică a USM au fost obținuți un număr de peste 250 compuși noi ai Fe, Co, Ni, Mn, Cu și Zn cu derivații unui șir de aldehide și cetone [18-22].



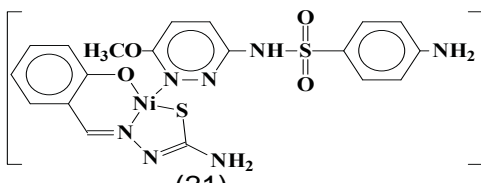
(18)



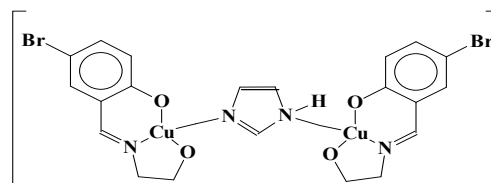
(19)



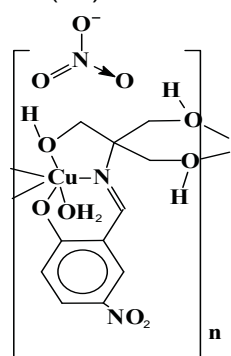
(20)



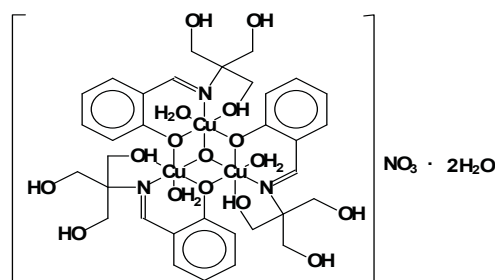
(21)



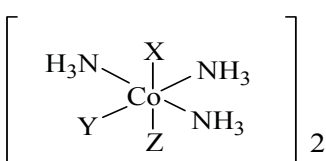
(22)



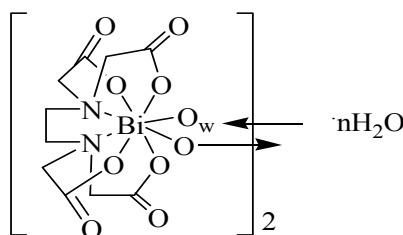
(23)



(24)



(25)



(26)

S-a stabilit că derivații cu structura (18)-(21) posedă activitate bacteriostatică înaltă față de 12 tulpini standard de stafilococi, streptococi și infecții intestinale. Unii din ei manifestă o activitate de mii de ori mai mare decât preparatele nitrofuranice și sulfanilamidice utilizate în practică, având și o toxicitate redusă. Compușii (22)-(24) dispun de activitate antifungală (contra micozelor) mult mai puternică decât a nistatinei. Unii dintre compușii menționați posedă activitate antituberculoasă, comparabilă cu activitatea tubazidei, însă toxicitatea lor este de câteva ori mai mică.

O serie de compuși ai Co cu structura (25) și Bi cu structura (26) dispun de activitate anticancer, în particular, contra leucozelor.

De menționat că rezultatele care se referă la producții biologice active au fost obținute datorită colaborării chimiștilor cu microbiologii, farmacologii și medicii, care realizează testările lor. Preparatele enumerate mai sus constituie doar o parte din substanțele biologice active, obținute de chimiști. Potențialul acestor lucrări este valorificat doar într-o măsură relativ mică din cauza posibilităților limitate de studiu aprofundat al toxicității lor, care este destul de costisitor.

#### Bibliografie selectivă

1. Г. И. Жунгиету, Е. П. Стынгач, М. С. Крышмарь, Л. И. Зорин, Э.Ф. Лаврецкая, С. А. Суханова, Н. И. Захаров, *β-Этиленацетали N-замещенных изатинов, обладающих психостимулирующей активностью*, Авт. свид. СССР № 1153510, în “Открытия и изобретения”, Nr. 6, 1985.

2. A. Geronikaki, E. Babaev et al., *Design, synthesis, computational and biological evaluation of new anxiolytics*, în “Bioorganic Medicinal Chemistry”, № 12, 2004, p. 6559-6568.

3. V. Valika, R. Ivanova, A. Popa, M. Krimer, E. Stângaci, *Principiul activ al remediilor cu acțiune antimicrobică*, Brevet de invenție al R.M., № 1194, BOPI, № 4, 1999, p.26.

4. Ф. З. Макаев, С. И. Погребной, Г. Русу, А. Гудима, *Синтез и биологическая активность производных 5-(2-оксофенил)-2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов*, în “Проблемы создания новых лекарственных средств”, Уфа, 2003, p. 75-76.

5. K.I. Kuchkova Yu. M. Chumakov, Yu. A. Simonov, G. Bocelli, A. A. Panasenco, P. F Vlad, *A short efficient synthesis of 11-monoacetate of drimane 8α, 11-diol from norambreinolide*, în “Synthesis”, № 9, 1997, p. 1045-1048.

6. П. Ф. Влад, Д. П. Попа, Е. К. Горинчой, М. Н. Колца, Г. Н. Миронов, *Синтез 11-гидроксидрим-8(9)-ен-7-она и 11,12-дигидроксидрим-8(9)-ен-7-она из дрим-8(9)-ен-7-она*, în “Изв. РАН, сер. хим.”, № 1, 2000, p. 95-101.

7. Ф. Г. Шепель, Л. Б. Дашкевич, *Способ получения натриевых и калиевых солей малонил-бис-аминобензойных кислот*, авт. свид. СССР № 230829, Бюлл. Изобрет. № 35, 1968.

8. V. Darciuc, V. Ghicavâi, F. Șepeli, B. I. Parii, *Hemodinamica sistematică în administrarea tabipranului*, în “Rev. farmaceutică a Moldovei”, № 1, 1996, p. 24-28.

9. F. Șepeli, A. Cușnir, D. Șepeli, *Compoziție pentru profilaxia și tratamentul patologiilor paradontului*, Brevet de invenție al R.M. № 2326, BOPI, № 12, 2003, p. 23.

10. D. Șepeli, *Procedeu de prelucrare a masei vegetale de salbia de muscat Salvia Sclarea și aplicarea ei în tratamentul bolilor aparatului locomotor*, Brevet de invenție al R.M. № 1647, BOPI, № 4, 2001.

11. T. Lupașcu, I. Vacarciuc, V. Gonciar, V. Ghicavâi, *Procedeu de obținere a cărbunelui activ din sâmburi de fructe și coji de nucă*, Brevet de invenție al R.M. № 1985, BOPI, № 8, 2002.

12. P. K. Kintea, *Chemistry and biological activity of steroid saponins from moldovian plants*, în “Advances in experimental medicine and biology”, 1996, vol. 404, p. 309-334.

13. Г. Дука, Б. Гэинэ, В. Ковалев, М. Гонца, *Экологически чистое винодельческое производство*, 2004, Chișinău, 430 p.

14. Л. Ф. Чапурина, Н. И. Беличук, М. А. Преснов, А. Л. Коновалова, Е. М. Трещалина, И. А. Дьяков, *L-серинато-L-треонинат меди (II), проявляющий противоопухолевую активность*, авт. свид. СССР, № 790682 (1980).

15. Л. А. Нежелская, Н. И. Митин, В. А. Гаврилов, В. Н. Котляров, М. Н. Зубаиров, В. Е. Белоусов, А. Б. Капустин, В. Н. Мунтаниолов, Н. Б. Матвеева, *Средство, обладающее противовирусной активностью*, авт. свид. СССР, № 1820507 (1992).

16. Л. А. Нежелская, Н. И. Беличук, З. В. Малыхина, А. К. Адамов, *Внутрикомплексная*

аммиачная соль меди (II) с дитиокарбометоксигидразоном пировиноградной кислоты, обладающая спорадической активностью к бактериям сибирской язвы, Авт. свид. СССР, № 1630267 (1989).

17. Т. Н. Нецадим, Э. А. Рудзит, О. А. Тимашова, В. Н. Шафранский, И.В. Дранка, Ю. Я. Харитонов, *Синтез и антибактериальная активность координационных соединений кобальта (III) с диметилглиоксимом и гуанидином и его производными*, în “Хим-фарм. журнал”, т. 21, № 4, 1987, p. 449-454.

18. V. Țapcov, Yu. Simonov, V. Iaroșenco, V. Crudu, Yu. Ciumacov, N. Samusi, A. Gulea, *Dihidratul nitraturii ( $\mu_3$ -oxo)-tris( $\mu_2$ -O<sub>fenoxi</sub>)-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino-2-hidroxi-metil-propan-1,3-diolo]-aquacupru(II)*, Brevet de invenție al R.M., № 2195, BOPI, № 6, 2003.

19. V. Prisacari, N. Samusi, V. Țapcov, S. Buraciova, A. Gulea, *Complecși chelatici ai cuprului (II) activi față de microorganismele gram pozitive*, Brevet de invenție al R.M., № 2258, BOPI, № 9, 2003.

20. V. Prisacari, A. Dizdari, N. Samusi, V. Țapcov, A. Gulea, *Complecși chelatici ai cuprului (II) – inhibitori ai creșterii și multiplicării fungilor levurici și miceliari*, Brevet de invenție al R.M., № 2325, BOPI, № 12, 2003.

21. V. Țapcov, Yu. Ciumacov, V. Crudu, N. Samusi, A. Gulea, *Nitratul de catenă- $\mu$ -{[2-hidroxi-metil-2-(2-hidroxi-5-nitro-benziliden)amino]-propan-1,3-diolo} aquacupru(II)*, Brevet de invenție al R.M., №2454, BOPI, № 5, 2004.

22. N. Samusi, V. Prisacari, V. Țapcov, S. Buraciova, A. Gulea, *Synthesis and antimicrobial activity of the complexes of 3d-metals with substituted salicylaldehyde benzoylhydrazone*, în “Pharm. Chem. Journal”, vol. 38, № 7, 2004, p. 373-375.

#### Rezumat

În articol sunt trecute în revistă unele realizări ale cercetătorilor din Moldova în domeniul obținerii compușilor chimici de sinteză, semisinteză și naturali ce posedă activitate farmaceutică. Sunt prezentate atât date referitoare la structura chimică a preparatelor, modul de obținere a lor, accesibilitatea, tipul activității și sursele de materie primă, etapa de studiu, domeniile de utilizare, cât și informația despre elaborări și instituțiile, unde au fost efectuate cercetările respective.

#### Summary

The achievements of moldovan researches in the field of the preparation of synthetic, semisynthetic and natural compounds possessing pharmaceutical activities are reviewed. The data are briefly presented concerning the chemical structure of the active compounds, methods of their preparation, their accessibility, type of activity, source of raw materials, the stage of investigation, the domain of utilization, as well as the information about the authors and institutions where the respective researches effectuated.

## UNELE ASPECTE ALE ACTIVITĂȚII INVENTIVE ÎN DOMENIUL MEDICINEI ȘI FARMACEUTICII

**Ștefan Novac**, Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

În urma adoptării de către Parlamentul Republicii Moldova în anul 2004 a Codului cu privire la știință și inovare sistemul național de protecție a proprietății intelectuale s-a modificat, fiind creat un organism instituțional-organizatoric unic – Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală.

Până în anul 2004 problemele ce vizau protecția proprietății intelectuale erau divizate în domenii distincte – „proprietatea industrială” și „dreptul de autor și drepturi conexe”, iar soluționarea acestora era pusă în sarcina a două instituții – Agenția de Stat pentru Protecția Proprietății Industriale și