



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2019 00163**

(22) Data de depozit: **13/03/2019**

(41) Data publicării cererii:
30/06/2020 BOPI nr. **6/2020**

(71) Solicitant:
• **UNIVERSITATEA "ALEXANDRU IOAN
CUZA" DIN IAȘI, BD. CAROL I NR. 11, IAȘI,
IS, RO**

(72) Inventatori:
• **MANGALAGIU IONEL, STR. CRIȘULUI,
NR. 12, BL.A14, SC.A, ET.4, AP.1, IAȘI, IS,
RO;**
• **AMARIUCĂI-MANTU DORINA,
BDUL.NICOLAE IORGA, NR.32A, BL.G4,
SC.B, ET.3, AP.78, IAȘI, IS, RO;**
• **ANTOCI VASILICHIA, STR.DIMINEȚII,
NR.24, BL.792, SC.B, ET.4, AP.13, IAȘI, IS,
RO;**

• **ZBANCIOC GHEORGHITĂ,
BLD.ALEXANDRU CEL BUN, NR.45, BL.E1,
SC.D, ET.7, AP.31, IAȘI, IS, RO;**
• **MOLDOVEANU COSTEL,
STR.PETRU RAREȘ, BL.29, SC.B, ET.4,
AP.17, IAȘI, IS, RO;**
• **CUCU DUMITRELA,
STR.DAVID CREANGĂ, NR.99,
SAT DOLHEȘTI, COM.PIPIRIG, NT, RO;**
• **DANAC RAMONA,
STR.TITU MAIORESCU, NR.2, BL.B1, SC.A,
ET.2, AP.12, IAȘI, IS, RO;**
• **MANGALAGIU VIOLETA, STR. CRIȘULUI,
NR.12, BL.A14, SC.A, ET.4, AP.1, IAȘI, IS,
RO**

(54) **PROCEDEU PENTRU OBȚINEREA UNEI NOI CLASE
DE COMPUȘI ANTRACEN-IMIDAZOLCI CU ACTIVITATE
ANTITUBERCULOASĂ**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unei clase de compuși antraceni-imidazolici cu activitate antituberculoasă. Procedeu, conform invenției, constă în reacția de N-alkilare a azotului N1 din imidazol, respectiv benzimidazol cu 9-clorometil-antraceni, rezultând intermediarii 1-(antraceni-9-metilen)-1H-imidazol și, respectiv, 1-(antraceni-9-metilen)-1H-benzimidazol, urmată de reacția de cuaternizare cu omega-bromoacetofenone Z-substituite a azotului N3 imidazolic/

benzimidazolic, rezultând bromura de 1-(antraceni-9-metilen)-3-(2-(4-Z-fenil)-2-oxoetil)-1H-imidazol-3-ium și, respectiv, bromura de 1-(antraceni-9-metilen)-3-(2-(4-Z-fenil)-2-oxoetil)-1H-benzimidazol-3-ium.

Revendicări: 2
Figuri: 3

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2019 0163
Data depozit 13-03-2019

42


PROCEDEU PENTRU OBTINEREA UNEI NOI CLASE DE COMPUSI ANTRACEN- IMIDAZOLICI CU ACTIVITATE ANTITUBERCULOASA

Inventia se refera la un procedeu de obtinere a unei noi clase de compusi antracenimidazolici cu activitate antituberculoasa, avind ca domeniul de aplicare chimia organica si chimia farmaceutica.

Tuberculoza este o boala infectocontagioasa produsa de bacilul *Mycobacterium tuberculosis*, si care are o larga raspindire pe glob. Conform Organizatiei Mondiale a Sanatatii in anul 2017 au fost inregistrate 6,4 milioane de cazuri noi de tuberculoza iar numarul mortilor a fost de circa 1,3 milioane [1]. Tratamentul tuberculozei a devenit in zilele noastre extrem de complex si de complicat, necesitind o terapie de durata si costisitoare. Aparitia tuberculozei rezistente la medicamente, a tuberculozei rezistente la mai multe medicamente si recent, a tuberculozei total rezistente la medicamente, a complicat foarte mult situatia cu privire la tratamentul tuberculozei. Mai mult, asocierea tuberculozei cu HIV / SIDA (dar si cu alte boli contagioase) reprezinta o alta problema dificila, care inrautateste si mai mult situatia pacientilor bolnavi, astfel incit tuberculoza a devenit in prezent cauza principala a decesului in rindul pacientilor infectati cu HIV [1]. In ultimii 50 de ani, desi cercetarile pentru obtinerea de noi medicamente antituberculoase au fost si ramin extrem de intense, au fost introduse in terapia curenta doar 2 (doua) noi medicamente, Bedaquiline si Delamanid, chiar si acestea putand fi utilizate doar pentru tratamentul tuberculozei rezistente la medicamente [1-3]. Din aceste motive exista o cerere presanta de noi compusi biologic activi pentru tratamentul tuberculozei din partea societatii, cu precadere din partea medicilor si a pacientilor, dar si a companiilor farmaceutice.

Exista mai multe clase de compusi care se utilizeaza in tratamentul curent al tuberculozei, una dintre acestea fiind cea a heterociclorilor cu azot de cinci si sase atomi, cele mai cunoscute din clasa fiind tuberculostaticele de prima linie Hidrazida Acidului Isonicotinic (sau Izoniazida, HIN), Pirazinamida si Etionamida. Principalul dezavantaj al medicamentelor sus mentionate (ca si a celorlalte utilizate in tratamentul tuberculozei), consta in aceea ca, acestea au inceput sa nu mai dea rezultate in foarte multe cazuri, datorita extraordinarei versatilitati si adaptabilitati la medicamente a bacilului Koch, *Mycobacterium tuberculosis*. Acest fapt a condus, asa dupa cum am mai subliniat, la instaurarea tuberculozei rezistente la medicamente, a tuberculozei rezistente la mai multe medicamente si recent a

Ordonator de credite,
Prof. dr. Mihaela ONOFREI



tuberculozei total rezistente la medicamente, complicand foarte mult situatia cu privire la tratamentul tuberculozei. In plus procedeele de obtinere a acestor medicamente sunt cel mai adesea costisitoare, necesita multe etape de lucru, un timp indelungat de obtinere, cu randamente nu intodeauna multumitoare.

Datorita dezavantajelor sus mentionate, grupul nostru de cercetare a intreprins in ultimul deceniu cercetarii intense in vederea obtinerii de noi compusi din categoria heterociclorilor cu azot de cinci si sase atomi, si care, sa fie biologic activi impotriva *Mycobacterium tuberculosis*, inclusiv asupra formelor rezistente la medicamente [4-9].

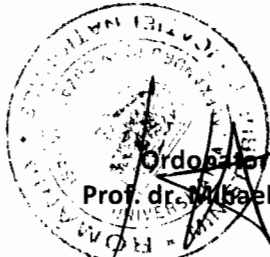
Scopul acestei inventii complexe este acela de a elabora un nou procedeu de sinteza si de a obtine o noua clasa de compusi biologic activi antituberculosi cu schelet antracenimidazolic.

Problemele pe care o rezolva prezenta inventie constau in:

- elaborarea unui nou procedeu de sinteza pentru obtinerea de compusi imidazol/benzimidazol-antraceni;
- obtinerea unei noi clase de compusi din clasa a heterociclorilor cu azot de cinci atomi, si anume compusi imidazol/benzimidazol-antraceni, cu activitate biologica impotriva *Mycobacterium tuberculosis*.

Procedeul pentru obtinerea noii clase de compusi imidazol/benzimidazol-antraceni prezinta marele avantaj ca necesita doar 2 (doua) etape de lucru (**Schema 1**):

1. O prima etapa consta in reactia de N-alchilare a azotului *N1* din imidazol **1** respectiv benzimidazol **2**, cu 9-clorometil-antracen, cind se obtin intermediarii 1-(antracenil-9-metilen)-1H-imidazol **4** si respectiv 1-(antracenil-9-metilen)-1H-benzimidazol **5**;
2. A doua etapa consta in reactia de cuaternizare cu ω -bromo-acetofenone Z-substituite a azotului *N3* imidazolic/benzimidazolic din intermediarii **4** si **5**, cand se obtine noua clasa de compusi imidazol/benzimidazol-antraceni, si anume bromura de 1-(antracenil-9-metilen)-3-(2-(4-Z-fenil)-2-oxoetil)-1H-imidazol-3-ium **6a-e** si respectiv bromura de 1-(antracenil-9-metilen)-3-(2-(4-Z-fenil)-2-oxoetil)-1H-benzimidazol-3-ium **7a-e**.


Ordoneaza de credite,
Prof. dr. Gabriela ONOFREI

Noii compusi obtinuti sunt substante solide stabile, frumos cristalizate, solubile in apa si solventi organici (alcool, acetona, cloroform, acetat de etil, dimetil sulfoxid). Structura noilor compusi revendicati a fost confirmată prin metodele moderne ale analizei structurale organice: analiza elementala, spectroscopie de infrarosu, rezonanta magnetica nucleara mono- și bidimensională (1H, 13C RMN și 2D).

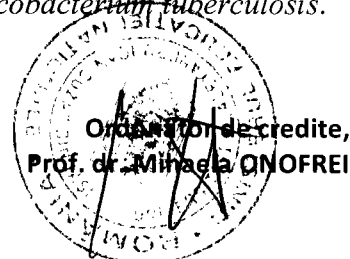
Activitatea biologica antituberculoasa *in vitro* a fost determinata impotriva *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* in conditii aerobe, determinindu-se in acest sens urmatoorii parametri:

- concentratia minima inhibitorie (MIC, μM), definita ca cea mai mica concentratie a compusului la care cresterea *Mycobacterium tuberculosis* a fost complet inhibata;
- concentratia inhibitorie a compusului care determina o inhibare a cresterii bacilului la 50% si respectiv la 90% (IC₅₀ si IC₉₀, μM).

Activitatea compusilor nostri s-a dovedit a fi foarte buna, cu un MIC cuprins intre 10-40 μM , un IC₅₀ cuprins intre 5-20 μM si un IC₉₀ cuprins intre 15-45 μM .

Avantajele inventei constau in:

- elaborarea unui nou procedeu de lucru eficient si direct pentru obtinerea compusilor imidazol/benzimidazol-antracenic, procedeul avind doar 2(doua) etape de lucru, are un timp de lucru redus, prezinta eficienta energetica si randamente bune;
- materiile prime utilizate (imidazol, benzimidazol, cu ω -bromo-acetofenone Z-substituie) sunt usor accesibile ca pret;
- accesibilitatea economica a clasei de compusi imidazol/benzimidazol-antracenic revendicate sub aspect eficienta/preț, datorita avantajelor sus mentionate;
- obtinerea unei noi clase de compusi imidazol/benzimidazol-antracenic si anume: bromura de 1-(antraceni-9-metilen)-3-(2-(4-Z-fenil)-2-oxoetil)-1H-imidazol-3-ium **6a-e** si respectiv bromura de 1-(antraceni-9-metilen)-3-(2-(4-Z-fenil)-2-oxoetil)-1H-benzimidazol-3-ium **7a-e**;
- activitate biologica foarte buna a compusilor impotriva *Mycobacterium tuberculosis*.



Subliniem ca, procedeul de lucru pentru obtinerea noi clase de compusi imidazol/benzimidazol-antracenic, noi produse ai clasei tip **6a-e** si **7a-e**, cit si rezultatele testarilor antituberculoase ale acestor compusi, nu au fost descrise anterior in literatura de specialitate.

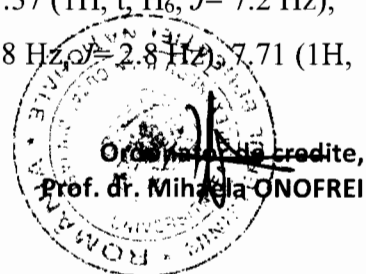
Exemplu de realizare a invenției

1. Obținerea intermediarilor 1-(antraceni-9-metilen)-1H-imidazol **4** si 1-(antraceni-9-metilen)-1H-benzimidazol **5**

Sinteza intermediarilor **4** si **5** a fost realizata prin adaptarea unor metode de literatura prezentate anterior [12,13]. Intr-un balon cu fund rotund de 250 ml si prevazut cu 3 gaturi, se introduc 6 mmoli derivat imidazolic (0.402 g imidazol, respectiv 0.708 g benzimidazol) si se dizolva în 15 ml THF anhidru. Apoi se adaugă treptat, pe baie de gheata, 0.84 g (21 mmoli) NaH 60% (in ulei de mineral) suspendata in prealabil in 15 mL THF anhidru (NaH se spalata anterior cu *n*-hexan). Dupa ce intreaga cantitate de NaH a fost adaugata, se adaugă lent cu ajutorul unei seringi, in mediu inert de azot, 6.6 mmoli (1.496 g) 9-clorometilantracen solubilizat in prealabil in 25 ml THF. Dupa adaugarea completa a 9-clorometilantracenuului, se continua agitarea timp de o ora sub azot, si se continua reactia la reflux, pe baie de ulei, timp de 12 h in cazul benzimidazolului si respectiv 20 h in cazul imidazolului. Dupa terminarea reactiei, se filtreaza gravitational, se spala pe filtru cu THF, si se concentreaza la sec la rotavapor. Purificarea s-a realizat utilizind cromatografia rapida pe coloana, folosit ca amestec de eluenți CH₂Cl₂:CH₃OH=(99:1/98:2).

1-(antraceni-9-metilen)-1H-imidazol, **4**. Precipitat alb-gălbui ($\eta = 47\%$), pt 159-160 °C. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): 6.08 (2H, s, CH₂₍₆₎), 6.85 (1H, s, H₄), 6.99 (1H, s, H₅), 7.48 (1H, s, H₂), 7.51 (2H, t, H₁₀, H₁₄, $J = 7.5$ Hz), 7.57 (2H, t, H₉, H₁₅, $J = 8.5$ Hz), 8.08 (2H, d, H₁₁, H₁₃, $J = 8.5$ Hz), 8.20 (2H, d, H₈, H₁₆, $J = 9.0$ Hz), 8.57 (1H, s, H₁₂). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): 43.3 CH₂₍₆₎, 119.0 C₄, 123.0 C₈, C₁₆, 124.7 C₇, 125.4 C₁₀, C₁₄, 127.5 C₉, C₁₅, 129.2 C₅, 129.6 C₁₁, C₁₃, 129.7 C₁₂, 130.9 C_{7a}, C_{16a}, 131.5 C_{11a}, C_{12a}, 136.8 C₂. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3023, 2928, 1604, 1585, 1430. Anal. Calcd. pentru C₁₈H₁₄N₂: C, 83.69; H, 5.46; N, 10.84; Gasit: C, 83.80; H, 5.36; N, 10.54.

1-(antraceni-9-metilen)-1H-benzimidazol, **5**. Precipitat galben ($\eta = 41\%$), pt 177-180 °C. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 6.18 (2H, s, CH₂₍₈₎), 7.26 (1H, s, H₂), 7.37 (1H, t, H₆, $J = 7.2$ Hz), 7.42 (1H, t, H₅, $J = 7.6$ Hz), 7.52 (4H, dd, H₁₁, H₁₇, H₁₂, H₁₆, $J = 6.8$ Hz), 7.71 (1H,



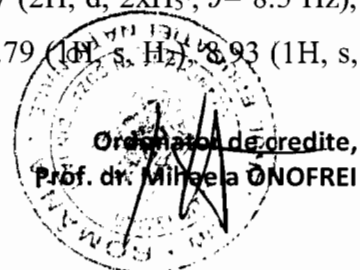
d, H₄, $J = 8.0$ Hz), 7.83 (1H, d, H₇, $J = 8.0$ Hz), 8.10 (4H, dd, H₁₀, H₁₈, H₁₃, H₁₅, $J = 6.4$ Hz, $J = 3.2$ Hz), 8.62 (1H, s, H₁₄). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): 41.5 CH₂₍₈₎, 109.6 C₄, 120.6 C₇, 122.6 C₆, 123.1 C₁₀, C₁₈, 123.2 C₅, 123.7 C₉, 125.5 C₁₂, C₁₆, 127.7 C₁₁, C₁₇, 129.6 C₁₃, C₁₅, 129.8 C₁₄, 131.2 C_{9a}, C_{18a}, 131.5 C_{13a}, C_{14a}, 134.3 C_{3a}, 142.3 C₂, 144.0 C_{7a}. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3045, 2930, 1580, 1550, 1442. Anal. Calcd. pentru C₂₂H₁₆N₂: C, 85.69; H, 5.23; N, 9.08; Gasit: C, 85.79; H, 5.13; N, 9.28.

2. Obținerea noii clase de compusi imidazol/benzimidazol-antraceni, și anume bromura de 1-(antraceni-9-metilen)-3-(2-(4-Z-fenil)-2-oxoetil)-1H-imidazol-3-ium **6a-e** și respectiv bromura de 1-(antraceni-9-metilen)-3-(2-(4-Z-fenil)-2-oxoetil)-1H-benzimidazol-3-ium **7a-e**.

Intr-un balon cu fund rotund de 100 mL, se solubilizează 0.38 mmoli (0.1 g derivat de 1-(antraceni-9-metilen)-1H-imidazol **4**, respectiv 0.117g 1-(antraceni-9-metilen)-1H-benzimidazol **5**) în 12 mL acetona, apoi se adaugă treptat 0.38 mmoli de ω -bromoacetofenone Z-substituite (e.g. 0.095 g de ω -bromo-*para*-nitroacetofenona, etc) solubilizată în prealabil în 12 mL acetona. Reacția are loc sub agitare la temperatura camerei timp de 48 h. După terminarea reacției, se filtrează gravitațional, se spală pe filtru cu acetona și se filtrează la vid. Produsii obținuți sunt puri și nu necesită altă prelucrare.

Bromura de 1-(antraceni-9-metilen)-3-(2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-1H-imidazol-3-ium, **6d**. Precipitat galben ($\eta = 59\%$), pt 232-235 °C. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 5.99 (2H, s, CH_{2(1')}), 6.63 (2H, s, CH₂₍₆₎), 7.62 (2H, t, H₁₀, H₁₄, $J = 7.5$ Hz), 7.73-7.70 (3H, m, H₉, H₁₅, H₅), 7.90 (1H, s, H₄), 8.16 (2H, d, 2xH_{4'}, $J = 8.5$ Hz), 8.23 (2H, d, H₁₁, H₁₃, $J = 8.5$ Hz), 8.37 (2H, d, 2xH_{5'}, $J = 8.0$ Hz), 8.54 (2H, t, H₈, H₁₆, $J = 9.0$ Hz), 8.79 (1H, s, H₂), 8.86 (1H, s, H₁₂). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆): 45.0 CH₂₍₆₎, 55.8 CH_{2(1')}, 122.4 C₄, 123.3 C₈, C₁₆, 123.5 C₇, 124.0 2xC_{5'}, 124.1 C₅, 125.6 C₁₀, C₁₄, 127.8 C₉, C₁₅, 129.3 C₁₁, C₁₃, 129.4 2xC_{4'}, 130.1 C₁₂, 130.6 C_{7a}, C_{16a}, 131.0 C_{11a}, C_{12a}, 136.7 C₂, 138.2 C_{3'}, 150.4 C_{6'}, 190.5 C_{2'}. IR (KBr, $\nu(\text{cm}^{-1})$): 3022, 2926, 1712, 1602, 1531, 1444, 1344. Anal. Calcd. pentru C₂₆H₂₀BrN₃O₃: C, 62.16; H, 4.01; N, 8.36; Găsit: C, 62.01; H, 4.11; N, 8.06.

Bromura de 1-(antraceni-9-metilen)-3-(2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-1H-benzoimidazol-3-ium, **7d**. Precipitat galben ($\eta = 72\%$), pt 219-220 °C. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 6.23 (2H, s, CH_{2(1')}), 6.86 (2H, s, CH₂₍₈₎), 7.63 (2H, t, H₁₂, H₁₆, $J = 8.0$ Hz), 7.68 (2H, t, H₁₁, H₁₇, $J = 8.0$ Hz), 7.79 (1H, t, H₆, $J = 8.0$ Hz), 7.86 (1H, t, H₅, $J = 8.0$ Hz), 8.13 (1H, d, H₇, $J = 8.5$ Hz), 8.17 (2H, d, 2xH_{4'}, $J = 9.0$ Hz), 8.26 (2H, d, H₁₃, H₁₅, $J = 8.0$ Hz), 8.37 (2H, d, 2xH_{5'}, $J = 8.5$ Hz), 8.44 (2H, d, H₁₀, H₁₈, $J = 8.5$ Hz), 8.50 (1H, d, H₄, $J = 8.5$ Hz), 8.79 (1H, s, H₂), 8.93 (1H, s,

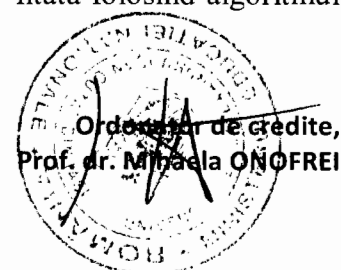


H₁₄). ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆): 43.5 CH₂₍₈₎, 53.6 CH₂₍₁₎, 114.1 C₇, 114.4 C₄, 121.8 C₉, 123.3 C₁₀,C₁₈, 123.9 2xC₅, 125.7 C₁₂,C₁₆, 126.8 C₅, 127.1 C₆, 128.0 C₁₁,C₁₇, 129.4 C₁₃,C₁₅, 129.6 2xC₄, 130.5 C₁₄, 131.0 C_{13a},C_{14a}, 131.1 C_{9a},C_{18a}, 131.3 C_{7a}, 132.3 C_{3a}, 138.2 C₃, 142.1 C₂, 150.4 C₆, 190.4 C₂. IR (KBr, ν(cm⁻¹): 3051, 2897, 1712, 1602, 1527, 1446, 1342. Anal. Calcd. pentru C₃₀H₂₂BrN₃O₃: C, 65.23; H, 4.01; N, 7.61; Găsit: C, 65.03; H, 4.10; N, 7.81.

3. Testarea *in vitro* a activitatii antituberculoase

Testarea activitatii antituberculoase a fost efectuata prin realizarea unui screening primar standard *in vitro* impotriva *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (ATCC 27294). Metoda se bazeaza pe masurarea cresterii in mediu lichid a unei tulpini fluorescente de *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*, iar citirea rezultatelor se face cu ajutorul unui cititor de placi BioTek™ Synergy 4, determinandu-se fie densitatea optica (OD), fie fluorescenta [10, 11]. Se utilizeaza doua citiri pentru a minimiza problemele cauzate de autofluorescenta. Pe baza unui aparat matematic fundamentat, a fost stabilita o relatie de dependenta liniara intre OD si fluorescenta citita de aparat, care justifica utilizarea fluorescetei ca masura a cresterii bacteriene. MIC pentru fiecare compus a fost determinat prin masurarea cresterii bacteriene după 5 zile in prezenta compusului testat. Compusii testati au fost preparati in 10 dilutii seriale, doua serii succesive, in mediu 7H9-Tw-OADC si DMSO, pe placi cu 96 de godeuri, cu o concentratie finala de DMSO de 2%. Cea mai mare concentratie utilizata pentru compus a fost 200 μM, cind compusii au fost solubilizati in DMSO la concentratia 10 miliM. Fiecare placa a inclus si martori/control de testare, rifampicina. Placile au fost inoculate cu *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* si apoi incubate timp de 5 zile, iar cresterea a fost masurată prin OD₅₉₀ si fluorescenta (Ex 560 / Em 590) folosind un cititor de placi BioTek™ Synergy 4. Pentru a calcula MIC, curba de raspuns obtinuta prin reprezentarea grafica a celor 10 dilutii seriale, a fost reprezentata grafic ca % procent de crestere, si fitata la modelul Gompertz folosind programul GraphPad Prism 5. MIC a fost definita ca cea mai mica concentratie a compusului la care cresterea *Mycobacterium tuberculosis* a fost complet inhibata, si a fost calculata din punctul de inflexiune al curbei fitate la asimptota cea mai mica unde cresterea este zero (Figura 1A).

Pentru a calcula concentratiile inhibitorii IC₅₀ si IC₉₀ ale compusului, curba de raspuns obtinuta prin reprezentarea grafica a celor 10 dilutii seriale a fost fitata folosind algoritmul



Levenberg-Marquardt, si s-au determinat concentratiile care au condus la 50% si respectiv 90% inhibarea a creșterii *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 1B).



Ordonator de credite,
Prof. dr. Mihaela ONOFREI

REVENDICARI

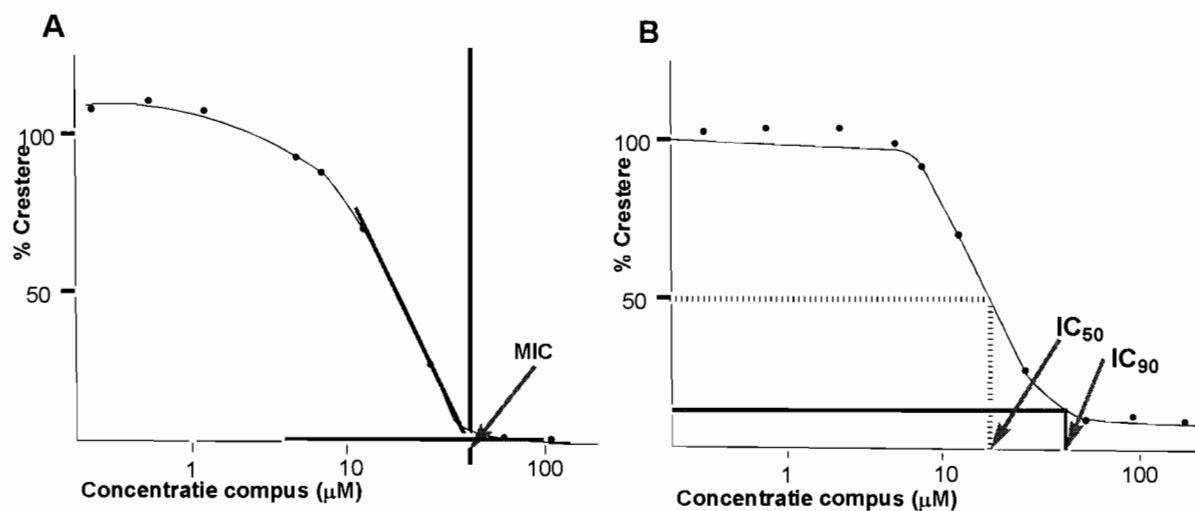
1. Procedeu de sinteza pentru obtinerea de compusi imidazol/benzimidazol-antracenic [bromura de 1-(antraceni-9-metilen)-3-(2-(4-Z-fenil)-2-oxoetil)-1H-imidazol-3-ium si bromura de 1-(antraceni-9-metilen)-3-(2-(4-Z-fenil)-2-oxoetil)-1H-benzimidazol-3-ium)], caracterizati prin aceea ca intermediarii 1-(antraceni-9-metilen)-1h-imidazol si 1-(antraceni-9-metilen)-1H-benzimidazol se obtin prin reactia de N-alchilare a azotului N1 din imidazol, respectiv, benzimidazol.

2. Procedeu de sinteza pentru obtinerea de compusi imidazol/benzimidazol-antracenic [bromura de 1-(antraceni-9-metilen)-3-(2-(4-Z-fenil)-2-oxoetil)-1H-imidazol-3-ium si bromura de 1-(antraceni-9-metilen)-3-(2-(4-Z-fenil)-2-oxoetil)-1H-benzimidazol-3-ium)], caracterizati prin aceea ca se foloseste o cantitate de 0.38 mmoli (0.1 g derivat de 1-(antraceni-9-metilen)-1H-imidazol, respectiv 0.117g 1-(antraceni-9-metilen)-1H-benzimidazol, dizolvate in 12 mL acetona, la care apoi se adauga treptat 0.38 mmoli de ω -bromo-acetofenone Z-substituite (e.g. 0.095 g de ω -bromo-*para*-nitroacetofenona, etc) solubilizata in prealabil in 12 mL acetona, reactia avind loc sub agitare la temperatura camerei timp de 48 h iar, dupa terminarea reactiei, se filtreaza gravitational, se spala pe filtru cu acetona si, se filtreaza la vid, obtinindu-se produse pure care nu necesita alta prelucrare.

Ordonator de drepturi
Prof. dr. Mihaela ONOFREI

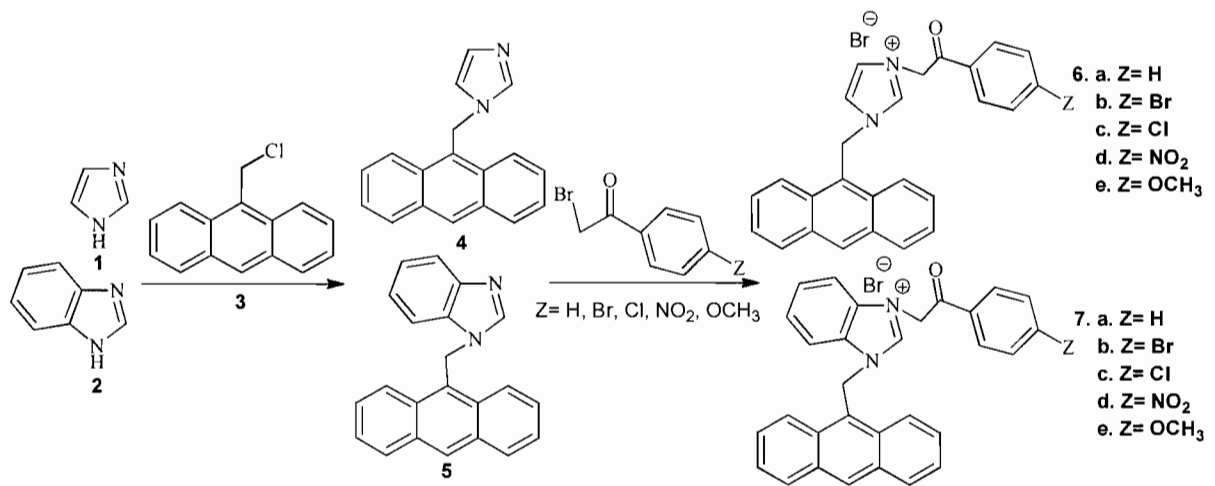


Figura 1. Curbele de raspuns obtinute pentru doza luata in lucru, utilizate pentru calculul MIC, IC₅₀ si IC₉₀. A.



Ordonator de credite
Prof. dr. Mihaela ONOFREI





Schema 1. Sinteza compusilor imidazol/benzimidazol-antracenici

Ordonator de credit
Prof. dr. Mihaela GUDERAN
MINISTERUL

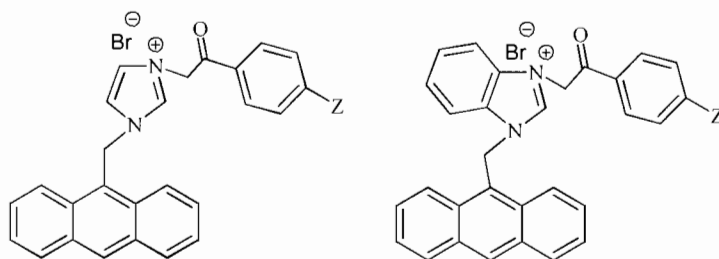


Figura 2. Compusi imidazol/benzimidazol-antracenici

Ordonator de credite
Prof. dr. Mihaela ONOFREI

