



MD 4258 B1 2013.11.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4258** ⁽¹³⁾ **B1**
(51) Int.Cl: *A61K 31/30* (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01)
C07D 213/50 (2006.01)
C07C 49/303 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

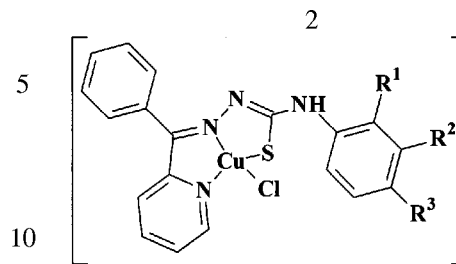
In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2012 0045 (22) Data depozit: 2012.05.31	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.11.30, BOPI nr. 11/2013
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; JALBĂ Angela, MD; ȚAPCOV Victor, MD; BUZATU-BALACHIN Ecaterina, MD; COTOVAIA Aliona, MD; RUDIC Valeriu, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Utilizarea compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu 4-(metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei în calitate de inhibitori ai *Candida albicans*

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la utilizarea compușilor coordinativi ai cuprului biologic activi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție în calitate de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans*.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans* a compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu 4-(metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei cu formula generală:



I-III

15 I: R¹ = OCH₃, R² = R³ = H; II: R¹ = R³ = H, R² = OCH₃; III: R¹ = R² = H, R³ = OCH₃.

Revendicări: 1

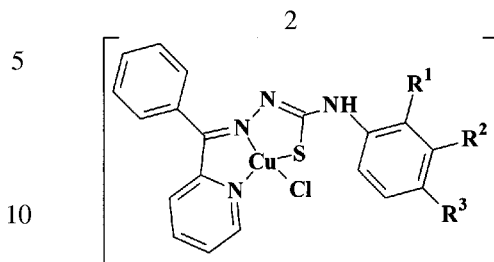
MD 4258 B1 2013.11.30

(54) The use of biologically active coordinative compounds of copper(II) with 4-(methoxyphenyl)thiosemicarbazones of 2-benzoylpyridine as inhibitors of *Candida albicans*

(57) Abstract:

1
The invention relates to medicine, namely to the use of biologically active coordinative compounds of copper from the class of thiosemicarbazones of transition metals as inhibitors of *Candida albicans* fungi.

Summary of the invention consists in the use as inhibitors of *Candida albicans* fungi of coordinative compounds of copper(II) with 4-(methoxyphenyl)thiosemicarbazones of 2-benzoylpyridine of general formula:



I-III

15
I: R¹ = OCH₃, R² = R³ = H; II: R¹ = R³ = H, R² = OCH₃; III: R¹ = R² = H, R³ = OCH₃.

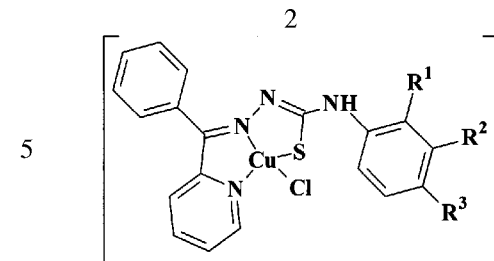
Claims: 1

(54) Использование координационных соединений меди(II) с 4-(метоксифенил)тиосемикарбазонами 2-бензоилпиридина в качестве ингибиторов *Candida albicans*

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к медицине, а именно к использованию биологически активных координационных соединений меди класса тиосемикарбазонатов переходных металлов в качестве ингибиторов грибов вида *Candida albicans*.

Сущность изобретения заключается в использовании в качестве ингибиторов грибов вида *Candida albicans* координационных соединений меди(II) с 4-(метоксифенил)тиосемикарбазонами 2-бензоилпиридина общей формулы:



I-III

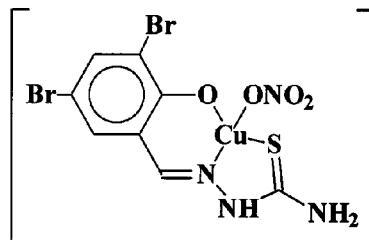
15
I: R¹ = OCH₃, R² = R³ = H; II: R¹ = R³ = H, R² = OCH₃; III: R¹ = R² = H, R³ = OCH₃.

II. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la utilizarea compușilor coordinativi ai cuprului biologic activi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție în calitate de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans*.

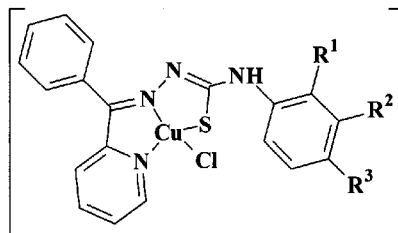
- 5 Din compușii coordinativi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție care inhibă creșterea și multiplicarea fungilor din specia *Candida albicans*, cel mai înalt efect bacteriostatic a fost obținut în cazul nitrato-3,5-dibromo-salicilidentiosemicarbazidocupru (cea mai apropiată soluție și analogul structural [I]) cu formula:



- 10 După activitatea antimicrobică față de fungii levurici și miceliari acest compus depășește de 6,4...1,1 ori caracteristicile respective ale nistatinei, utilizată în medicină pentru tratarea și profilaxia micozelor. Dezavantajul complexului numit constă în faptul că activitatea lui antifungică depistată, totuși, nu este suficient de înaltă și din această cauză compusul dat nu a găsit o aplicare în medicină sau medicina veterinară.

- 15 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în extinderea arsenalului de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans* cu activitate antimicrobică înaltă.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans* a compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu 4-(metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei cu formula generală:



I-III

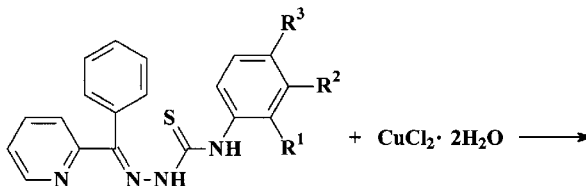
I: $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = R^3 = \text{H}$; II: $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OCH}_3$; III: $R^1 = R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OCH}_3$.

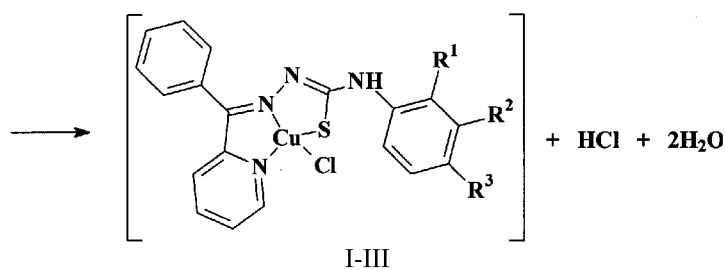
- 25 Rezultatul tehnic al invenției constă în utilizarea compușilor coordinativi ai clorurii de cupru(II) cu 4-(2-metoxifenil)-, 4-(3-metoxifenil)- și 4-(4-metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei în calitate de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans*.

Compușii menționați posedă activitate antimicrobică față de fungii din specia *Candida albicans*, care depășește de 2...127 ori activitatea analogului structural, manifestând în același timp activitate antimicrobiană înaltă atât față de microorganismele gram-pozitive, cât și față de microorganismele gram-negative.

- 30 Rezultatul tehnic obținut se datorează faptului, că în compușii sus-numiți se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

35 Complecșii I-III se obțin la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți ($50...55^\circ\text{C}$) ale dihidratului clorurii de cupru(II) cu 4-(2-metoxifenil)-, 4-(3-metoxifenil)- și 4-(4-metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei luate în raport molar de 1 : 1. Reacția decurge în 50...60 min conform următoarei scheme:





I : $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = R^3 = \text{H}$; II: $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OCH}_3$; III: $R^1 = R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OCH}_3$.

Sinteza și proprietățile fizico-chimice ale compușilor I-III au fost descrise în literatură (Douglas West, Jack Ingram, Nicole Kozub, Gordon Bain, Anthony Liberta. Copper(II) complexes of 2-formyl-, 2-acetyl- and 2-benzoyl-pyridine N(4)-phenyl-, N(4)-*o*-methoxyphenyl, N(4)-*p*-methoxy-phenyl- and N(4)-*p*-nitrophenylthiosemicarbazones. Transition Metal Chemistry, June 1996, vol. 21, issue 3, p. 213-218).

Exemplu de obținere a cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru. Se amestecă 35 ml de soluție etanolică, care conține 10 mmol de 2-metoxifeniltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei cu 10 mmol de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, dizolvat în 15 ml de alcool. Amestecul reactant este încălzit ($50 \dots 55^\circ\text{C}$) și amestecat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 50...60 min. La răcire, din soluție se depun cristale mărunte de culoare verde întunecată, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu etanol, eter și uscate în aer.

După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale dihidratul clorurii de cupru(II) și 4-(3-metoxifenil)- (în cazul complexului II) sau 4-(4-metoxifenil)tiosemicarbazona (în cazul complexului III) 2-benzoilpiridinei luate în raport molar de 1:1 se sintetizează compușii II și III. Denumirile lor chimice și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tabelele 1 și 2. Complecșii I-III sunt stabili în contact cu aerul, puțin solubili în apă și alcoolii, sunt solubili în dimetilsulfoxid și dimetilsulfoxid, practic insolubili în eter.

Puritatea și structura compușilor I-III a fost confirmată folosind analiza elementală (tab. 1) și spectroscopia IR (tab. 2).

Proprietățile antimicotice ale complecșilor I-III au fost cercetate *in vitro* pe tulpina de laborator *Candida albicans*. Activitatea s-a determinat în mediul nutritiv lichid Sabouroud (pH 6,8). Inoculatele au fost pregătite din tulpini de fungi recoltate în decurs de 3...7 zile. Concentrația lor în suspensie constituie $(2 \dots 4) \cdot 10^6$ unități formatoare de colonii într-un mililitru.

Datele experimentale obținute la studierea proprietăților antimicotice ale compușilor I-III sunt prezentate în tab. 3, care demonstrează că acestea manifestă activitate față de tulpina cercetată de fungi în limitele concentrațiilor $0,59 \dots 37,5 \mu\text{g/ml}$. Pentru comparație în același tabel se aduc date privind activitatea nitrato-3,5-dibromo-salicilidentiosemicarbazidocupru (cea mai apropiată soluție). Datele prezentate în tabel demonstrează că compușii I-III manifestă activitate antimicotică față de *Candida albicans*, ce depășește de 2...127 ori activitatea analogului structural, manifestând în același timp activitate antimicrobiană înaltă atât față de microorganismele gram-pozitive, cât și față de microorganismele gram-negative în limitele concentrațiilor $0,0045 \dots 2000 \mu\text{g/ml}$.

Proprietățile depistate ale complecșilor prezintă interes pentru practica medicală și veterinară din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

Denumirea și analiza chimică a compușilor coordinativi

Compusul	Denumirea chimică	Formula brută	Randa-mentul, %	Determinat / calculat, %		
				Cu	N	S
I	Cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru	C ₂₀ H ₁₇ ClCuN ₄ OS	65	13,51 / 13,80	11,90 / 12,17	7,17 / 6,96
II	Cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(3-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru	C ₂₀ H ₁₇ ClCuN ₄ OS	62	13,64 / 13,80	12,31 / 12,17	6,71 / 6,96
III	Cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(4-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru	C ₂₀ H ₁₇ ClCuN ₄ OS	70	13,55 / 13,80	12,00 / 12,17	6,77 / 6,96

Tabelul 2

Proprietățile fizico-chimice ale compușilor coordinativi

Compusul ^{a)}	κ^b , $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$	μ_{ef} , m. B. (294 K)	Unele benzi (cm^{-1}) de absorbție găsite în spectrele IR ale compușilor I-III							
			$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(>\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}<)$	$\delta(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{S})$	$\nu(\text{Cu}-\text{N}), \nu(\text{Cu}-\text{S})$
L ¹	-	-	1540	1600	-	1202, 1149	1112	999, 958	-	-
I	3	1,74	-	1585	1565	1175, 1131	-	974, 921	741	525, 445, 418
L ²	-	-	1545	1605	-	1200, 1150	1115	1000, 959	-	-
II	2	1,78	-	1580	1560	1170, 1133	-	977, 925	740	530, 448, 425
L ³	-	-	1543	1605	-	1205, 1130	1114	997, 960	-	-
III	3	1,75	-	1585	1560	1174, 1130	-	980, 930	745	515, 450, 410

Notă : ^{a)} L¹ - 4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei, L² - 4-(3-metoxifenil)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei, L³ - 4-(4-metoxifenil)-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei; ^{b)}? - conductibilitatea electrică molară (294 K).

Tabelul 3

Activitatea antimicotică și antimicrobiană ($\mu\text{g/ml}$) a compușilor I-III față de *Candida albicans* și microorganismele gram-pozitive și gram-negative

5

Tulpina microorganismului	Tipul concentrației ^b	Compușul			
		P ^a	I	II	III
<i>Candida albicans</i>	CMI	75,0	0,59	37,5	9,3
	CMB	75,0	1,17	75,0	18,75
<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923	CMI	0,145	0,0045	0,15	0,0365
	CMB	0,145	0,009	0,29	0,073
<i>Bacillus cereus</i> ГПСК 8035	CMI	C	0,073	0,073	0,146
	CMB	C	0,15	0,15	0,29
<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922	CMI	9,35	1000	250	250
	CMB	9,35	1000	500	500
<i>Shigella sonnei</i>	CMI	C	1000	250	1000
	CMB	C	2000	500	2000
<i>Salmonella abony</i> ГПСК 03/03	CMI	0,145	>2000	500	500
	CMB	9,35	>2000	1000	1000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CMI	300	>2000	>2000	>2000
	CMB	2000	>2000	>2000	>2000

Notă : ^{a)} P – nitrato-3,5-dibromo-salicilidentiosemicarbazidocupru (cea mai apropiată soluție și analogul structural); ^{b)} concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CMB); ^{c)} activitatea antimicrobiană față de aceste microorganisme în [1] nu a fost studiată.

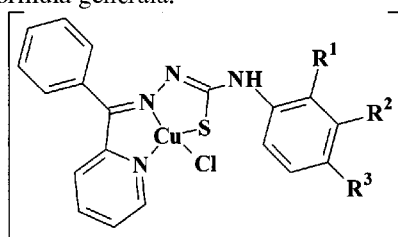
10

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. MD 1812 B1 2001.12.31

(57) Revendicări:

Utilizare a compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu 4-(metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei cu formula generală:



I-III

I: $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = R^3 = \text{H}$; II: $R^1 = R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OCH}_3$; III: $R^1 = R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OCH}_3$, în calitate de inhibitori ai *Candida albicans*.

Șef Secție:

IUSTIN Viorel

Examinator:

LEVÎTCHI Svetlana

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii	
(21) Nr. depozit: a 2012 0045	(32) Data de prioritate recunoscută:
(22) Data depozit: 2012.05.31	Raport de documentare internațională: <input type="checkbox"/> da
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	
(54) Titlul: Utilizarea compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu 4-(metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei în calitate de inhibitori ai <i>Candida albicans</i>	
II. Clasificarea obiectului invenției:	
(51) Int.Cl: A61K 31/30 (2006.01) C07C 337/08 (2006.01)	
A61K 31/175 (2006.01) C07D 213/50 (2006.01)	
A61P 31/10 (2006.01) C07C 49/303 (2006.01)	
C07F 1/08 (2006.01)	
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)	
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):	
a) C07F 1/08 A61K 31/30 C07C 337/08 A61K 31/175 C07D 213/50 A61P 31/10 C07C 49/303	
b) termeni caracteristici în limba română: tiosemicarbaz, candida, cupru, benzoilpiridin, metoxifenil	
"Worldwide" (Espacenet):	
a) C07F 1/08 A61K 31/30 C07C 337/08 A61K 31/175 C07D 213/50 A61P 31/10 C07C 49/303	
b) termeni caracteristici în limba engleză: thiosemicarbaz*, benzoylpyridin*, pyridylketon*, methoxyphenyl*, copper, antimycotic, candida, antifungal	
EA, CIS (Eapatis), FIPS(RU), SU:	
a) C07F 1/08 A61K 31/30 C07C 337/08 A61K 31/175 C07D 213/50 A61P 31/10 C07C 49/303	
b) termeni caracteristici în limba rusă: тиосемикарбаз*, бензоилпиридин*, метоксифенил*, медь, противогрибков*, candid*	
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate	
1. Giorgio Pelosi. Thiosemicarbazone Metal Complexes: from structure to activity. The Open Crystallography Journal, 2010, 3, pag. 16-28	
2. Douglas X. West et al. Copper(II) complexes of 2- formyl-, 6-methyl-2-formyl- and 2-benzoylpyridine N(4)-(2-methylpyridinyl)-, N(4)- (2-ethylpyridinyl)- and N(4)-methyl(2-ethylpyridinyl)thiosemicarbazones. Transition Met. Chem., 1996, 21, 289-295; (regăsit în Internet la 2013.08.05 URL: < http://www.springerlink.com/content/g90np851733v87lk/ >)	
3. Douglas West, Jack Ingram, Nicole Kozub, Gordon Bain, Anthony Liberta. Copper(II) complexes of 2-formyl-, 2-acetyl- and 2-benzoyl-pyridine N(4)-phenyl-, N(4)-o-methoxyphenyl-,	

N(4)-p-methoxy-phenyl- and *N(4)-p*-nitrophenylthiosemicarbazones. Transition Metal Chemistry, June 1996, vol. 21, issue 3, p. 213-218 (regăsit în Internet la 2013.07.23 URL:<<http://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00165969.pdf#>>>)

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D, C	MD 1812 B1 2001.12.31	1, 2
A	MD 2003 B1 2002.09.30	1, 2
A	MD 2325 F1 2003.12.31	1, 2
A	MD 2861 F1 2005.09.30	1, 2
A	MD 3484 F1 2008.01.31	1, 2
A	US 6329378 B1 2001.12.11	1, 2
A	US 2002188011 A1 2002.12.12	1, 2
A	US 3824276 A 1974.07.16	1, 2

* categoriile speciale ale documentelor citate:

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 evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2013.08.23

Examinator

LEVIȚCHI Svetlana