



MD 2325 F1 2003.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **2325** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) **Int. Cl.⁷**: A 61 K 31/025, 31/04,
31/045, 31/05,
31/15, 31/30;
C 07 F 1/08;
A 61 P 31/10

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

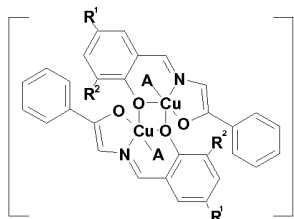
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2002 0178 (22) Data depozit: 2002.07.10	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2003.12.31, BOPI nr. 12/2003
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: PRISACARI Viorel, MD; DIZDARI Ana, MD; SAMUSI Nina, MD; ȚAPCOV Victor, MD; GULEA Aurelian, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) **Complecși chelați ai cuprului(II) - inhibitori ai creșterii și multiplicării
fungilor levurici și miceliari**

(57) **Rezumat:**

Invenția se referă la medicină și la medicina
veterinară.

Esența invenției constă în utilizarea complecșilor chelați ai cuprului(II) cu formula
generală:



I-X,

unde R¹ = NO₂ (I), H (II, III), Cl (IV-VI), Br (VII-X);
R² = H (I, IV-X), NO₂ (II, III), Br (IX, X);
A = C₅H₅N (I, III, VI, VIII, X), H₂O (II, IV, VII, IX),
3-CH₃C₅H₅N (V), în calitate de inhibitori ai creșterii și multiplicării fungilor levurici și miceliari.

Revendicări: 1

MD 2325 F1 2003.12.31

MD 2325 F1 2003.12.31

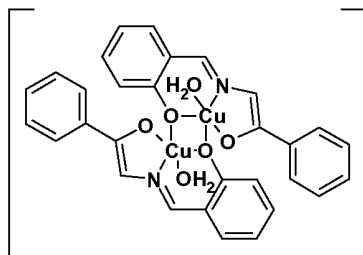
3

Descriere:

Invenția se referă la medicină și la medicina veterinară și este destinată pentru tratamentul micozelor.

Este cunoscut că în practica medicală pentru profilaxia și tratamentul medicamentos al micozelor provocate de fungi levurici din genul *Candida* se folosește pe larg nistatina [1]. Însă preparatul dat nu posedă activitate înaltă față de fungii miceliari, fapt pentru care se utilizează foarte rar în tratamentul bolilor provocate de acești fungi.

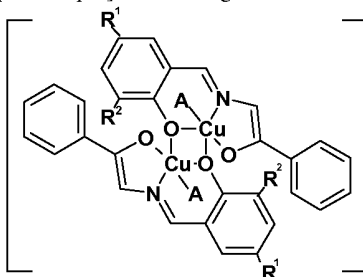
Mai este cunoscut că din toate substanțele chimice din clasa compușilor coordinativi [2] ai metalelor tranziționale cu liganzi organici ce conțin atomi de oxigen și azot, cea mai înaltă activitate antifungică o manifestă $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(2\text{-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxibenzalihidrazinoaquacupru}]$ (analogul structural) cu formula :



Acest complex posedă activitate antimicotică față de un spectru larg de fungi levurici și miceliari în limitele concentrațiilor 30...40 $\mu\text{g/ml}$. El nu are o aplicare în practica medicală din cauza activității antimicotice scăzute față de fungii miceliari și levurici.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în lărgirea arsenalului de compuși noi cu activitate antimicotică înaltă.

Esența invenției constă în aceea că pentru prima dată în calitate de inhibitori ai creșterii și multiplicării fungilor levurici și miceliari se propun $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(5\text{-nitro-2-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxibenzalihidrazinopiridincupru}]$, $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(3\text{-nitro-2-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxibenzalihidrazinoaquacupru}]$, $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(3\text{-nitro-2-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxibenzalihidrazinopiridincupru}]$, $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(5\text{-clor-2-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxibenzalihidrazinoaquacupru}]$, $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(5\text{-clor-2-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxibenzalihidrazino-3-metilpiridincupru}]$, $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(5\text{-clor-2-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxibenzalihidrazinopiridincupru}]$, $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(5\text{-brom-2-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxibenzalihidrazinoaquacupru}]$, $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(5\text{-brom-2-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxibenzalihidrazinopiridincupru}]$, $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(3,5\text{-dibrom-2-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxibenzalihidrazinoaquacupru}]$ și $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(3,5\text{-dibrom-2-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxibenzalihidrazinopiridincupru}]$ cu formula generală :



I-X,

30

unde $R^1 = \text{NO}_2$ (I), H (II,III), Cl (IV-VI), Br (VII-X); $R^2 = \text{H}$ (I, IV-X), NO_2 (II, III), Br (IX, X); A = $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ (I, III, VI, VIII, X), H_2O (II, IV, VII, IX), $3\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ (V).

Complecșii dați sunt descriși în (MD 2258 C2; 2003.09.30). Este cunoscută numai acțiunea lor antimicrobiană față de microorganismele gram-pozitive.

Esența invenției poate fi confirmată prin exemplul experimentării.

Exemplul utilizării $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(5\text{-nitro-2-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxibenzalihidrazinopiridincupru}]$, $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(3\text{-nitro-2-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxibenzalihidrazinoaquacupru}]$, $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(3\text{-}$

35

MD 2325 F1 2003.12.31

4

nitro-2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalihidrazinopiridincupru], di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalihidrazinoaquacupru], di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalihidrazino-3-metilpiridincupru], di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalihidrazinopiridincupru], di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalihidrazinoaquacupru], di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalihidrazinopiridincupru], di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(3,5-dibrom-2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalihidrazinoaquacupru] și di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(3,5-di-brom-2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalihidrazinopiridincupru] în calitate de inhibitori ai creșterii și multiplicării fungilor levurici și miceliari. Determinarea activității antimicotice a complexilor a fost efectuată în mediul nutritiv lichid Sabouroud (pH 6.8) prin metoda diluțiilor succesive. În calitate de cultură de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpini standard de laborator ale următorilor fungi: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium* și *Candida albicans*. Pentru efectuarea experimentului substanțele au fost dizolvate în dimetilformamidă. Inoculatele au fost pregătite din culturi de fungi recoltate în decurs de 7 zile. Concentrația lor în suspensie constituie (2...4) · 10⁶ unități formatoare de colonii în 1 ml. Amestecul culturii cu substanța cercetată a fost incubat în termostat la temperatura 28°C în decurs de 7...14 zile. Activitatea fungistică a fost determinată după lipsa creșterii fungilor în mediul nutritiv lichid, iar fungicidă – după lipsa creșterii fungilor la o însămânțare repetată pe geloză Sabouroud cu incubare timp de 7 zile la temperatura 28°C.

Datele experimentale obținute în urma studiului proprietăților antimicotice ale compușilor I-X sunt prezentate în tabel, din care se vede că ei manifestă activitate față de toate tulpinile de fungi cercetate în concentrația de 9,37...300,0 μ g/ml. În scopul comparării, în același tabel sunt prezentate date privind activitatea nistatinei, utilizată în medicină pentru tratamentul micozelor și a di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalihidrazinoaquacupru] (MD 1176 G2; 1999.03.31). Complecșii I-X după activitatea antimicotică depășesc de 1,6...52,2 ori caracteristicile analogice ale nistatinei, iar compușii V și VI sunt de 1,6...4,3 ori mai activi decât analogul lor structural. Proprietățile antifungice ale compușilor investigați depind de poziția și natura substituentului în inelul benzenic al fragmentului benzilidenic, al altor liganzi din sfera internă a complexului și pentru complecși cu compoziție asemănătoare se modifică conform următorului șir : 5-Cl \geq 5-Br \geq 3,5-di-Br $>$ 3-NO₂ $>$ 5-NO₂ și C₃H₅N $>$ 3-CH₃C₃H₄N $>$ H₂O. Cel mai mare interes practic prezintă compușii V și VI, care conțin în componența lor benzoilhidrazona aldehidei 5-clorsalicilice și amine heterociclice.

Complecșii dați au activitate antimicotică înaltă față de fungii miceliari și levurici care depășește de 1,6...51,2 ori caracteristicile analogice ale nistatinei, iar compușii V și VI sunt mai activi de 1,6...4,3 ori decât analogul lor structural (activitatea compușilor I-IV și VII-X este la același nivel sau comparabilă cu analogul structural). Proprietatea stabilită a complecșilor I-X este nouă, deoarece până în prezent n-a fost descrisă utilizarea acestor compuși în calitate de inhibitori ai florei micotice.

Rezultatul invenției constă în stabilirea la compușii I-X a activității antimicotice înalte față de fungii miceliari și levurici.

Proprietățile depistate ale complecșilor interni ai cuprului cu benzoilhidrazonele aldehidei salicilice substituite prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

40

MD 2325 F1 2003.12.31

5

Activitatea (CMFs / CMFc)^a antimicrobică (µg/ml) a compușilor I-X în comparație cu cea mai apropiată soluție și analogul structural

Compușul	Tipul de fungi			
	Miceliile		Levurile	
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Penicillium</i>
Cea mai apropiată soluție ^b	240 / 240	240 / 240	80 / 80	>480
Analogul structural ^c	40 / 40	40 / 40	30 / 30	30 / 30
I	150 / 150	150 / 150	75 / 75	300 / 300
II	300 / 300	300 / 300	150 / 150	300 / 300
III	75 / 75	150 / 150	37.5 / 37.5	75 / 75
IV	300 / 300	300 / 300	150 / 150	150 / 150
V	75 / 75	9.37 / 9.37	37.5 / 37.5	9.37 / 9.37
VI	75 / 75	9.37 / 9.37	18.75 / 18.75	9.37 / 9.37
VII	75 / 75	300 / 300	37.5 / 37.5	150 / 150
VIII	75 / 75	37.5 / 37.5	75 / 75	37.5 / 37.5
IX	150 / 150	75 / 75	300 / 300	75 / 75
X	150 / 150	37.5 / 37.5	150 / 150	37.5 / 37.5

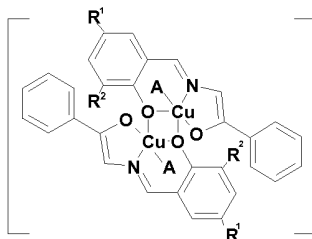
5

Notă: a – concentrația minimă fungistatică (CMFs) și concentrația minimă fungicidă (CMFc); b – nistatina; c – di(μ-O_{fenoxi})-di[N-(2-oxi-1-benzal)-N¹-α-oxibenzalhidrazinoacupru] (MD 1176 G2; 1999.03.31).

10

(57) Revendicare:

Utilizarea complexelor chelați ai cuprului(II) cu formula generală:



15

I-X, unde R¹ = NO₂ (I), H (II, III), Cl (IV-VI), Br (VII-X); R² = H (I, IV-X), NO₂ (II, III), Br (IX, X); A = C₅H₅N (I, III, VI, VIII, X), H₂O (II, IV, VII, IX), 3-CH₃C₅H₅N (V), în calitate de inhibitori ai creșterii și multiplicării fungilor levurici și miceliari.

20

(56) Referințe bibliografice:

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Кишинев. Картя молдовеняскэ, 1990, Т. 2, с. 235
2. MD 1176 G2 1999.03.31

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2002 0178		
(22) Data depozit: 2002.07.10		
(51) ⁷ : C 07 F 1/08; A 61 K 31/025, 31/04, 31/045, 31/05, 31/15, 31/30; A 61 P 31/10		
Titlul : Complecși chelați ai cuprului(II) - inhibitori ai creșterii și multiplicării fungilor levurici și miceliari		
(71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD		
Termeni caracteristici : compuși, coordinativi, fungi		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
(MD) Baza de date națională: 1994-2003		
(EA) Бюллетень Евразийского Патентного Ведомства: 1996-2003		
(SU) colecția de certificate de autor la BRIT		
Int. Cl. ⁷ : C 07 F 1/08; A 61 K 31/025, 31/04, 31/045, 31/05, 31/15, 31/30; A 61 P 31/10		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 1176 G2; 1999.03.31	1
A	MD 2258 G2; 2003.09.30	1
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, 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		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării: 2003.10.10		
Examinatorul:		TIMONIN Alexandr