



MD 4127 B1 2011.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 4127 (13) B1

(51) Int.Cl: C07D 213/50 (2006.01)

C07C 337/08 (2006.01)

C07F 1/08 (2006.01)

A61K 31/30 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

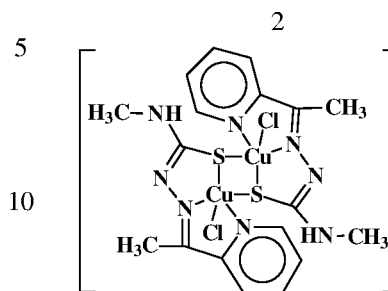
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2010 0109 (22) Data depozit: 2010.10.06	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2011.09.30, BOPI nr. 9/2011
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; LOZAN-TÎRȘU Carolina, MD; ȚAPCOV Victor, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Utilizare a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus*

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un compus coordinativ al cuprului biologic activ din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care poate fi utilizat în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus*.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus* a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} cu formula:



15 Revendicări: 1

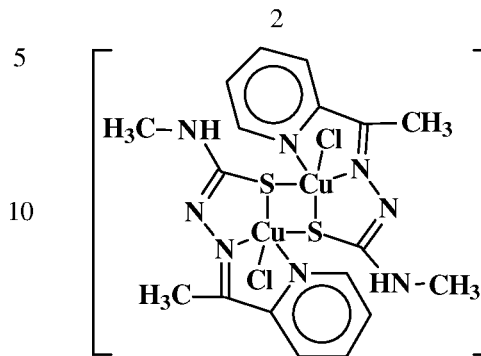
MD 4127 B1 2011.09.30

(54) Use of di(μ -S)-bis{chloro-[1-(pyridine-2-yl)ethanone-4-methylthiosemicarbazonato(1-)]copper} as substance with antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*

(57) Abstract:

The invention relates to chemistry and medicine, namely to a biologically active coordination compound of copper from the class of thiosemicarbazones of transition metals, which can be used as substance with antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*.

Summary of the invention consists in the use as substance with antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* of di(μ -S)-bis{chloro-[1-(pyridine-2-yl)ethanone-4-methylthiosemicarbazonato(1-)]copper} with the formula:



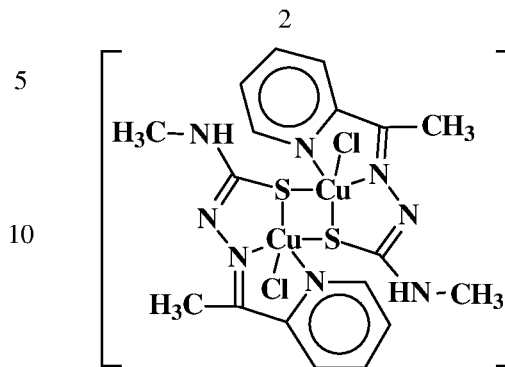
Claims: 1

(54) Использование ди(μ -S)-бис{хлоро-[1-(пиридин-2-ил)этанон-4-метилтиосемикарбазонато(1-)]меди}, в качестве вещества с антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus*

(57) Реферат:

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к биологически активному координационному соединению меди класса тиосемикарбазонатов переходных металлов, которое может быть использовано в качестве вещества с антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus*.

Сущность изобретения заключается в использовании в качестве вещества с антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* ди(μ -S)-бис{хлоро-[1-(пиридин-2-ил)этанон-4-метилтиосемикарбазонато(1-)]меди} формулы:

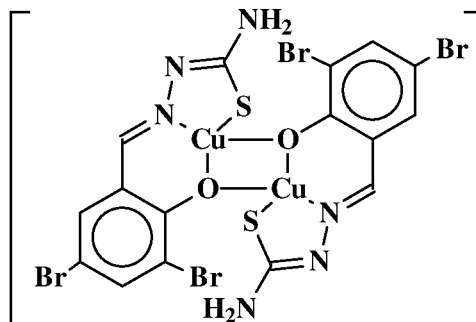


П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un compus coordinativ al cuprului biologic activ din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care poate fi utilizat în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus*.

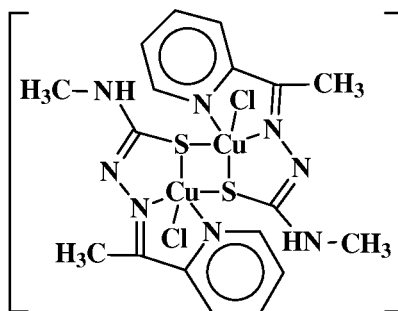
- 5 In calitate de cea mai apropiată soluție servește compusul coordinativ di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) [1] (analogul structural) cu formula:



- 10 Dezavantajele compusului dat constau în faptul că el inhibă creșterea și multiplicarea bacteriilor din specia *Staphylococcus aureus* în limitele concentrațiilor 0,072...600 μ g/ml.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în extinderea arsenalului de substanțe cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus*.

- 15 Esența invenției constă în utilizarea în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus* a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} cu formula:



- 20 Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compusul dat a activității antimicrobiene față de bacteriile din specia *Staphylococcus aureus*, care depășește de 80...259 ori caracteristicile anologice ale di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) – analogului structural.

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitor al creșterii și multiplicării bacteriilor din specia *Staphylococcus aureus* se propune un compus coordinativ al clorurii de cupru(II) cu 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei, care conține o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

- 25 Analiza comparativă a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} cu di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) demonstrează că ei se deosebesc prin aceea, că în analogul structural este mărit numărul de coordinare al atomului central prin introducerea în sfera internă a complexului a unui ion de clor și înlocuirea fragmentului 3,5-dibromosalicilidenic al tiosemicarbazonei cu 2-acetilpiridinic. În afară de
30 aceasta, în compusul revendicat atomul de hidrogen al grupei NH₂- marginale a azometinei este înlocuit cu grupa metilică. Datorită acestor particularități în structura di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

- 35 Complexul dat, proprietățile lui și metoda de sinteză sunt descrise în WO 8500955 A1 1985.03.14.

Activitatea antimicrobiană a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} a fost determinată într-un mediu nutritiv lichid (bulion peptonat din carne de 2%,

pH 7,0) prin metoda diluțiilor succesive. În calitate de cultură de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ГИСК 8035), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Shigella sonnei* și *Salmonella abony* (ГИСК 03/03). Dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metode standard descrise în literatură.

- Rezultatele studiului activității antimicrobiene a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} sunt prezentate în tabel, din care se vede că 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și dihidratul clorurii de cupru(II) inițiale nu manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele sus-numite, iar compusul studiat posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,00056...0,14 μ g/ml față de bacteriile gram-pozitive și 0,58...75,00 μ g/ml față de microorganismele gram-negative. Pentru comparație, în același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice ale di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru), care manifestă cea mai înaltă activitate dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic, descrise în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează că di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} manifestă activitate selectivă antimicrobiană înaltă față de bacteriile din specia *Staphylococcus aureus*, care depășește de 80...259 ori caracteristicile analoage ale di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru).
- Proprietățile depistate ale compusului nominalizat prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene și poate fi utilizat în cazul rezistenței microorganismelor față de medicamentele tradiționale.

Tabel

- Concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CMB) a compusului coordinativ revendicat față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative (μ g/ml)

Compusul	Microorganismele gram-pozitive				Microorganismele gram-negative					
	<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923		<i>Bacillus cereus</i> , ГИСК 8035		<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922		<i>Shigella sonnei</i>		<i>Salmonella abony</i> , ГИСК 03/03	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Compușii inițiali ^{a)}	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300
Di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) (cea mai apropiată soluție)	0,145	0,145	b	b	18,7	37,5	b	b	b	b
Di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru}	0,00056	0,0018	0,14	0,14	0,58	0,58	0,58	2,34	9,37	75

- Notă: ^{a)}Compușii inițiali – CuCl₂·2H₂O și 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei; b) activitatea antimicrobiană față de aceste microorganisme în cea mai apropiată soluție nu a fost studiată.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. MD 2942 C2 2005.12.31

(57) Revendicări:

Utilizare a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiliosemicarbazonato(1-)]cupru}
în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus*.

Șef Secție:

IUSTIN Viorel

Examinator:

LEVIȚCHII Svetlana

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii	
(21) Nr. depozit: a 2010 0109	(32) Data de prioritate recunoscută:
(22) Data depozit: 2010.10.06	Raport de documentare internațională: ☐ da
(54) Titlul: Utilizare a di(μ-S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de <i>Staphylococcus aureus</i>	
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	
(51) (Int.Cl): Int. Cl.: C07D 213/50 (2006.01)	
C07C 337/08 (2006.01)	
C07F 1/08 (2006.01)	
A61K 31/30 (2006.01)	
A61P 31/04 (2006.01)	
II. Condiții de unitate a invenției:	☒ satisface ☐ nu satisface
Note:	
III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere	
Note:	☒ satisface ☐ nu satisface
IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare)	
MD « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stânga/dreapta): - 1993-2010	
a) Int. Cl.: C07D 213/50 (2006.01) C07C 337/08 (2006.01) C07F 1/08 (2006.01) A61K 31/30 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)	
b) termeni caracteristici în limba română: „cupru tiosemicarbaz”, „cupru cu 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei ” „1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato cupru”	
"Worldwide" (Espacenet) : - 1976-2010	
a) Int. Cl.: C07D 213/50 (2006.01) C07C 337/08 (2006.01) C07F 1/08 (2006.01) A61K 31/30 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)	
b) termeni caracteristici in limba engleză: „copper and thiosemicarbaz”, „copper and 2-acetylpyridine methylthiosemicarbazone” „1-(pyridine-2-yl)ethanone-4-methylthiosemicarbazonato copper”	
EA, CIS (Eapatis): 1997-2010	
FIPS (RU) : 1994-2010	
SU : 1924-1993	
a) Int. Cl.: C07D 213/50 (2006.01) C07C 337/08 (2006.01) C07F 1/08 (2006.01) A61K 31/30 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)	
b) termeni caracteristici în limba rusă: «медь тиосемикарбаз», «медь 4-метилтиосемикарбаз 2-ацетилпиридин», «1-(пиридин-2-ил)этанон-4-метилтиосемикарбазонато медь»	
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate	

1. Chumakov Yu., Tsapkov V., Jeanneau E., Bairac N., Bocelli G., Poirier D., Roy J., Gulea A. Crystal structures of copper(II) chloride, copper(II) bromide and copper(II) nitrat complexes with pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone. Crystallography Reports, 2008, vol. 53, N 5, p. 786-792
2. West D., Gebremedhin H., Butcher R., Jasinski J. Molecular structure and spectral properties of bromo(2-acetylpyridine N-methylthiosemicarbazonato)copper(II). Transition metal chemistry, 1995, vol. 20, N 1, p. 84-87

VI. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 195 C2 1995.05.31	1
A	MD 1650 G2 2001.04.30	1
A	MD 1812 C2 2001.12.31	1
A	MD 2003 C2 2002.09.30	1
A	MD 3032 G2 2006.04.30	1
A	MD 3124 C2 2006.08.31	1
A	WO 8500955 A1 1985.03.14	1
A	US 4657903 A 1987.04.14	1
A, D, C	MD 2942 C2 2005.12.31	1

* 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 2011-06-15

Examinator LEVIȚCHI Svetlana