



MD 4179 C1 2013.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4179** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int.Cl.: **C07F 1/08** (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01)
C07D 213/48 (2006.01)
C07C 311/38 (2006.01)
C07C 311/39 (2006.01)
C07C 311/43 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61K 31/63 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

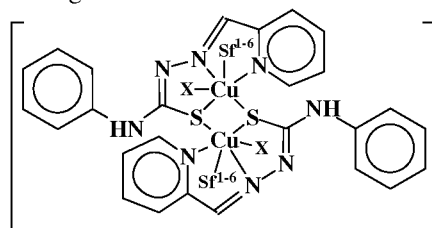
(21) Nr. depozit: a 2011 0051 (22) Data depozit: 2011.05.23	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2012.07.31, BOPI nr. 7/2012
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; LOZAN-TÎRȘU Carolina, MD; ȚAPCOV Victor, MD; COTOVAIA Aliona, MD; GHICAVII Victor, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) **Compuși coordinativi ai cuprului(II), care conțin 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și sulfanilamide, care manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din specia *Bacillus cereus***

(57) Rezumat:

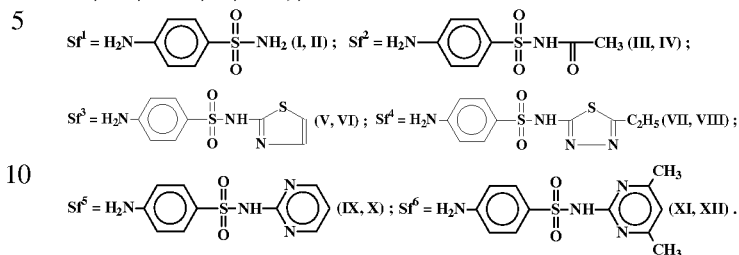
Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la compușii coordinativi ai cuprului(II), care conțin 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și sulfanilamide, care pot fi utilizați în calitate de preparate antimicrobiene în medicină și medicina veterinară.

Compușii, conform invenției, corespund formulei generale:



I-XII

unde: **X = Cl (I, III, V, VII, IX, XI), NO₃ (II, IV, VI, VIII, X, XII);**



15 Compușii menționați manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din specia *Bacillus cereus*.

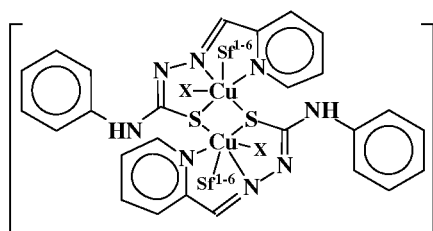
Revendicări: 2

(54) Coordinative compounds of copper(II), containing 4-phenylthiosemicarbazone 2-formylpyridine and sulfonylamides, exhibiting antimicrobial activity against bacteria of *Bacillus cereus* species

(57) Abstract:

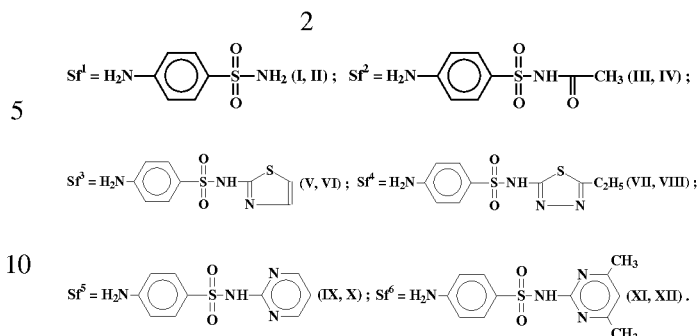
The invention relates to chemistry and medicine, namely to the coordinative compounds of copper(II), containing 4-phenylthiosemicarbazone 2-formylpyridine and sulfonylamides, which can be used as antimicrobial preparations in medicine and veterinary medicine.

The compounds, according to the invention, correspond to general formula:



I-XII

where: X = Cl (I, III, V, VII, IX, XI), NO₃ (II, IV, VI, VIII, X, XII);

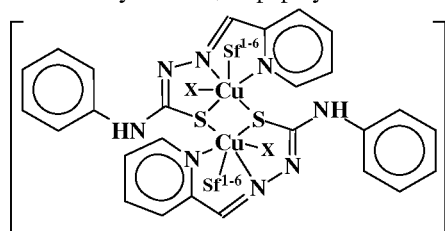


(54) Координационные соединения меди(II), содержащие 4-фенилтиосемикарбазон 2-формилпиридина и сульфаниламиды, проявляющие противомикробную активность в отношении бактерий вида *Bacillus cereus*

(57) Реферат:

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к координационным соединениям меди(II), содержащим 4-фенилтиосемикарбазон 2-формилпиридина и сульфаниламиды, которые могут быть использованы в качестве противомикробных препаратов в медицине и ветеринарии.

Соединения, согласно изобретению, соответствуют общей формуле:



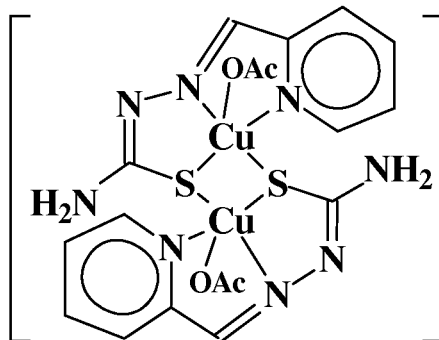
I-XII



Descriere:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la compușii coordinativi ai cuprului(II), care conțin 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și sulfanilamide, care pot fi utilizați în calitate de preparate antimicrobiene în medicină și medicina veterinară.

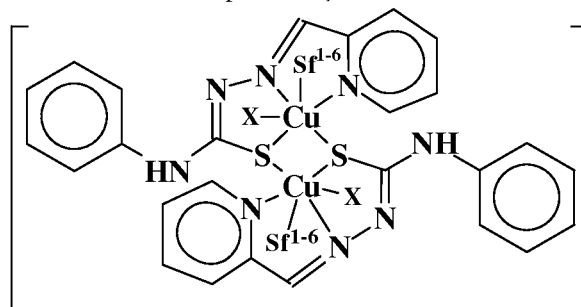
- 5 Se cunosc compușii coordinativi ai cuprului cu tiosemicarbazone, care manifestă proprietăți antimicrobiene. De exemplu, complexul cuprului cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (analogul structural) [1] cu formula:



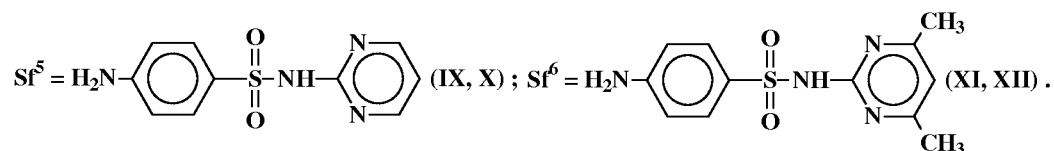
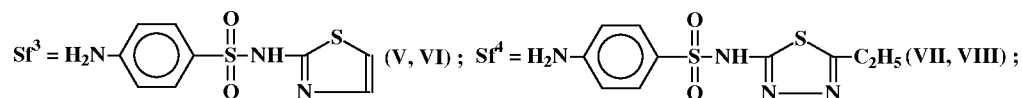
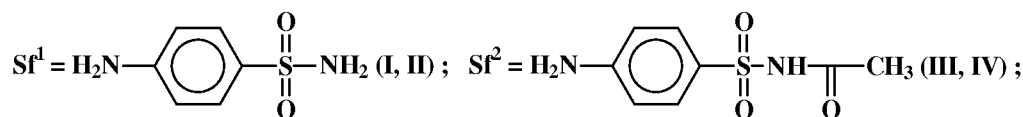
- 10 Dezavantajul complexului dat constă în faptul că el inhibă creșterea și multiplicarea bacteriilor din specia *Bacillus cereus* în limitele concentrațiilor 5...40 mg/mL, însă nu a putut găsi aplicare în practica medicală din cauza activității scăzute față de alte tipuri de microorganisme gram-pozitive și gram-negative.

- 15 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în obținerea unui șir de compuși noi, care posedă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de bacteriile din specia *Bacillus cereus* și alte tipuri de microorganisme.

Problema se soluționează prin aceea că se obțin compușii coordinativi ai cuprului(II), care conțin 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și sulfanilamide cu formula generală:

**I-XII**

- 20 unde: X = Cl (I, III, V, VII, IX, XI), NO₃ (II, IV, VI, VIII, X, XII);



- 25 Compușii menționați manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din specia *Bacillus cereus*.

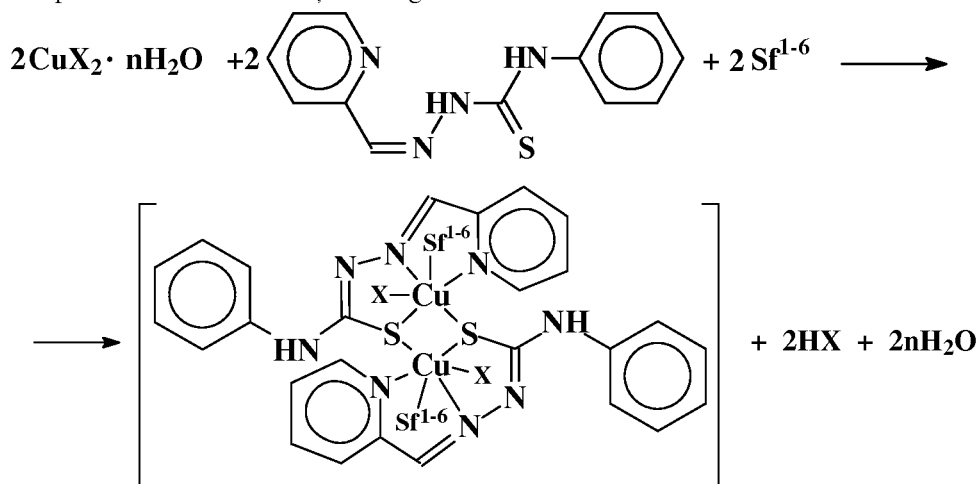
Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compușii revendicați a activității antimicrobiene față de bacteriile din specia *Bacillus cereus*, care în unele cazuri depășește de

(5,55...44,44)·10⁵ ori caracteristicile analogului structural – complexul cuprului cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei.

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitori de creștere și multiplicare a bacteriilor din specia *Bacillus cereus* se propun compuși coordinativi I-XII, care conțin o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

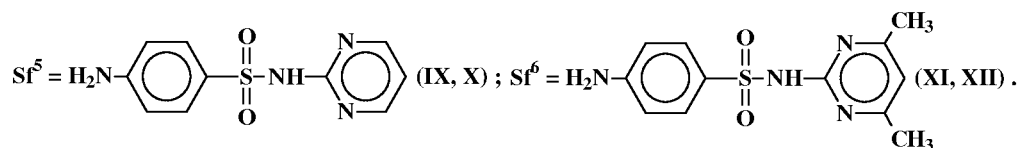
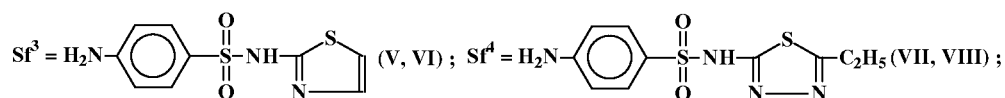
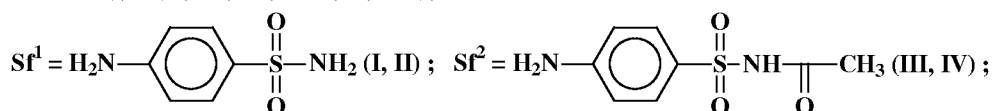
Compușii dați, proprietățile lor și metoda de sinteză nu sunt descrise în literatură.

Compușii I-XII se obțin la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) ale hidraților clorurii (compușii I, III, V, VII, IX, XI) sau nitratului (compușii II, IV, VI, VIII, X, XII) de cupru(2+) cu 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și sulfanilamida [streptocid (Sf¹), sulfacil (Sf²), norsulfazol (Sf³), etazol (Sf⁴), sulfazină (Sf⁵) și sulfadimezină (Sf⁶)] luate în raportul molar 1:1:1. Reacția decurge în 50...60 min conform următoarei scheme:



15

unde: X = Cl (I, III, V, VII, IX, XI), NO₃ (II, IV, VI, VIII, X, XII); n=2 (I, III, V, VII, IX, XI), 3 (II, IV, VI, VIII, X, XII);



20

Mecanismul reacției date constă în deprotonizarea grupei tiolice a 4-feniltiosemicarbazonei 2-formilpiridinei în prezența azotului piridinic al azometinei și coordinarea anionului format la ionul de cupru(2+) ca ligand N,N,S-tridentat monodeprotonizat. Al patrilea loc coordinativ în sfera internă a atomului central îl ocupă atomul de sulf al moleculei vecine. La rândul său, în molecula vecină al patrilea loc coordinativ este ocupat de atomul de sulf al primului fragment de complex. Locurile al cincilea și al șaselea în sfera coordinativă a ambilor atomi centrali de cupru sunt ocupate de ionii de clor sau nitrat și o moleculă de sulfanilamidă.

25

Procedeul de obținere a compușilor I-XII revendicați este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 61...62% față de cel teoretic calculat. Complecșii sintetizați au culoare verde întunecată, sunt stabili în contact cu aerul, puțin solubili în apă și alcooli alifatici, sunt solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubili în eter.

30

Exemplu de obținere a di(μ -S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]cupru}

La soluția etanolică, care conține 10 mmol de dihidrat al clorurii de cupru(2+) în 50 mL etanol, încălzită (50...55°C) și amestecată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluția ce conține 10 mmol de 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și 10 mmol de streptocid (4-aminobenzensulfamidă) în 100 mL de alcool etilic. După aceasta, amestecul reactant se încălzește în continuare cu refrigerent ascendent timp de 50...60 min. La răcire, din amestecul reactant se depun cristale mărunte de culoare verde întunecată, care se filtrează printr-un filtru din sticlă, se spală cu C₂H₅OH, eter și se usucă în aer.

După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale dihidratul clorurii de cupru(2+) (în cazul compușilor III, V, VII, IX, XI) sau trihidratul nitrului de cupru(2+) (în cazul compușilor II, IV, VI, VIII, X, XII), 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și 4-aminobenzensulfamida [streptocid (Sf¹)], 4-aminobenzensulfacetamida [sulfacil (Sf²)], 2-(4-aminobenzensulfamido)tiazol [norsulfazol (Sf³)], 2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol [etazol (Sf⁴)], 2-(4-aminobenzensulfamido)-pirimidina [sulfazina (Sf⁵)] și 2-(4-aminobenzensulfamido)-4,6-dimetilpirimidina [sulfadimezina (Sf⁶)], luate în raportul molar 1:1:1, se sintetizează compușii II-XII. Denumirile lor chimice și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tab. 1.

Cercetarea vizuală sub microscop a compușilor coordinativi sintetizați demonstrează că ei posedă omogenitate fazică. Din cauza dimensiunilor mici și absenței monocristalelor acestor complecși, pentru determinarea individualității componenței și structurii lor au fost utilizate metode de analiză a elementelor, spectroscopia IR, magnetochimia și termogravimetria.

În baza determinării în dimetilformamidă a conductibilității electrice molare (?) a complecșilor I-XII s-a stabilit că ei sunt neelectroliti [$\kappa=1 \dots 7 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, 20°C, C_M=0,001 mol/L].

Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei (294K) a compușilor revendicați a demonstrat (tab. 1) că ei posedă momente efective magnetice scăzute ($\mu_{\text{ef}}=1,11 \dots 1,61 \text{ m.B.}$) comparativ cu cele spinice ($S = 1/2$), fapt care vorbește despre structura lor polinucleară.

Pentru determinarea modului de coordonare a liganzilor la ionul de cupru(2+) a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compușilor revendicați cu cele ale analogului lor structural, tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, sulfanilamidelor inițiale și ale complexului clorurii de cupru cu 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei, structura căruia a fost stabilită folosind analiza cu raze X. S-a stabilit (tab. 2) că tiosemicarbazona în complecșii I-XII se comportă ca un ligand tridentat monodeprotonizat, unindu-se cu ionul central prin intermediul atomilor de azot piridinic și azometinic și de sulf, formând două metalocicluri alcătuite din cinci atomi. În favoarea acestui fapt indică dispariția în spectrele IR ale substanțelor revendicate și ale analogului structural a benzilor de absorbție $\nu(\text{NH})$ și $\nu(\text{C}=\text{S})$, care în tiosemicarbazona 2-formilpiridinei libere se observă corespunzător în domeniile 1540...1535 și 1125...1120 cm⁻¹. În ambele tipuri de complecși se observă banda de absorbție $\nu(\text{C}-\text{S})$ în domeniul 765...740 cm⁻¹, iar banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ se deplasează cu 30...20 cm⁻¹ spre frecvențe mai mici (în tiosemicarbazona inițială $\nu(\text{C}=\text{N})$ se observă la 1620 cm⁻¹), fiind însoțită de scindare în două componente. În domeniul 1595...1570 cm⁻¹ al spectrului complecșilor I-XII se observă banda de absorbție, care este condiționată de oscilațiile de valență $>\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}<$. Acest caracter al spectrelor IR demonstrează enolizarea tiosemicarbazonei în procesul de formare a complecșilor revendicați. În afară de aceasta, în domeniul 550...405 cm⁻¹ în spectrul complecșilor I-XII se observă o serie de benzi noi de absorbție, care conform datelor din literatură se detectează ca $\nu(\text{Cu}-\text{N})$ și $\nu(\text{Cu}-\text{S})$. Prezența în complecșii revendicați a sulfanilamidelor se confirmă prin prezența în spectrele IR a benzilor de absorbție caracteristice [$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$, $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$: ~3400 cm⁻¹; $\nu(\text{N}-\text{H})$: 3330 ± 20 cm⁻¹, $\delta(\text{C}-\text{N})$ 1305 ± 55 cm⁻¹, $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1580 ± 30 cm⁻¹; $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$, $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$: 1320 ± 20 cm⁻¹, 1100 ± 20 cm⁻¹]. S-a stabilit că sulfanilamidele investigate în complecșii I-XII se comportă ca liganzi monodentați, coordinându-se la atomul central prin atomii de azot ai grupeii amino în cazul streptocidului (Sf¹) și sulfacilului (Sf²), atomii de azot tiazolic sau tiadiazolic în cazul norsulfazolului (Sf³) și etazolului (Sf⁴) și unul din atomii de azot pirimidinic în cazul sulfazinei (Sf⁵) și sulfadimezinei (Sf⁶).

Analiza termică a demonstrat că pe derivatogramele compușilor revendicați se observă un singur efect exotermic la 150...510°C, care corespunde procesului de destrucție termooxidativă a liganzilor organici în complecși. Cum se vede din tab. 1, asupra temperaturii de

descompunere completă a compusului influențează natura liganzilor și se schimbă în modul următor: $t_{desc.}(Sf^6) > t_{desc.}(Sf^5) > t_{desc.}(Sf^4) > t_{desc.}(Sf^3) > t_{desc.}(Sf^2) > t_{desc.}(Sf^1)$ și $t_{desc.}(Cl^-) > t_{desc.}(NO_3^-)$.

5 Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor și cercetărilor fizico-chimice a fost stabilită compoziția și structura probabilă a compușilor revendicați.

Determinarea activității antimicrobiene a complexilor I-XII a fost efectuată în 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 a concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metode standard descrise în literatură.

15 Rezultatele studiului activității antimicrobiene a compușilor I-XII sunt prezentate în tab. 3, din care se vede că 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei, sulfanilamidele și sărurile inițiale nu manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele sus-numite, iar compușii revendicați posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,009...300 $\mu\text{g/mL}$ față de bacteriile gram-pozitive și 0,29...300 $\mu\text{g/mL}$ față de microorganismele gram-negative. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice complexului cuprului cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (analogul structural), care manifestă cea mai înaltă activitate față de bacteriile din specia *Bacillus cereus* dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic, cunoscute în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează că compușii coordinativi II și X din șirul complexilor revendicați manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele din specia *Bacillus cereus* de $(5,55...44,44) \cdot 10^5$ ori mai înaltă decât complexul cuprului cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei.

25 Proprietățile depistate ale compușilor nominalizați prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene, iar complexii respectivi pot fi utilizați în cazul rezistenței microorganismelor din specia *Bacillus cereus* față de medicamentele tradiționale.

Tabelul 1

Denumirea și proprietățile fizico-chimice ale compușilor coordinativi revendicați

Compusul	Denumirea chimică	Formula brută	Rendamentul, %	Determinat/calculat, %			μ_{ef} m. B (294K)	Temperatura de descompunere completă, °C
				Cu	N	S		
I	Di(μ -S)-bis{(4-aminobenzen-sulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]-cupru}	$C_{38}H_{38}Cl_2Cu_2N_{12}O_4S_4$	63	11,81/12,16	16,17/15,95	11,90/12,16	1,11	440
II	Di(μ -S)-bis{(4-aminobenzen-sulfamid)-nitro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]-cupru}	$C_{38}H_{38}Cu_2N_{14}O_{10}S_4$	61	11,30/11,57	17,44/17,72	11,29/11,57	1,17	150
III	Di(μ -S)-bis{(4-aminobenzen-sulfacetamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]-cupru}	$C_{42}H_{42}Cl_2Cu_2N_{12}O_6S_4$	69	10,97/11,26	14,50/14,78	10,01/11,26	1,29	450
IV	Di(μ -S)-bis{(4-aminobenzen-sulfacetamid)-nitro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]-cupru}	$C_{42}H_{42}Cu_2N_{14}O_{12}S_4$	73	10,49/10,76	16,12/16,47	10,47/10,76	1,41	160
V	Di(μ -S)-bis{[2-(4-aminobenzen-sulfamido)tiazol]-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]-cupru}	$C_{44}H_{46}Cl_2Cu_2N_{14}O_4S_6$	82	10,21/10,50	15,77/16,08	15,45/15,75	1,52	460
VI	Di(μ -S)-bis{[2-(4-aminobenzen-sulfamido)tiazol]-nitro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]-cupru}	$C_{44}H_{46}Cu_2N_{16}O_{10}S_6$	63	9,79/10,06	17,35/17,61	14,80/15,09	1,60	150

Continuare

VII	Di(μ -S)-bis{[2-(4-aminobenzen-sulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]cupru}	$C_{46}H_{46}Cl_2Cu_2N_{16}O_4S_6$	71	9,77/10,02	17,25/17,54	14,77/15,04	1,47	480
VIII	Di(μ -S)-bis{[2-(4-aminobenzen-sulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-nitrato-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]cupru}	$C_{46}H_{46}Cu_2N_{18}O_{10}S_6$	60	9,49/9,62	19,14/18,95	14,28/14,44	1,61	170
IX	Di(μ -S)-bis{[2-(4-aminobenzen-sulfamido)-pirimidin]-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]cupru}	$C_{46}H_{42}Cl_2Cu_2N_{16}O_4S_4$	67	10,29/10,59	18,25/18,53	10,35/10,59	1,40	510
X	Di(μ -S)-bis{[2-(4-aminobenzen-sulfamido)-pirimidin]-nitrato-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]cupru}	$C_{46}H_{42}Cu_2N_{18}O_{10}S_4$	62	10,00/10,14	20,21/19,97	9,85/10,14	1,57	190
XI	Di(μ -S)-bis{[2-(4-aminobenzen-sulfamido)-4,6-dimetilpirimidin]-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]cupru}	$C_{50}H_{50}Cl_2Cu_2N_{16}O_4S_4$	68	9,83/10,12	17,89/18,14	9,82/10,12	1,49	510
XII	Di(μ -S)-bis{[2-(4-aminobenzen-sulfamido)-4,6-dimetilpirimidin]-nitrato-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]cupru}	$C_{50}H_{50}Cu_2N_{18}O_{10}S_4$	61	9,47/9,71	18,85/19,12	9,50/9,71	1,54	190

5

Tabelul 2

Unele benzi de absorbție din spectrele IR (cm^{-1}) ale compuşilor coordinativi revendicați

Compusul	$\nu(NH_2)$, $\nu(NH)$	$\nu(C=O)$	$\nu(C=N)$	$\nu_{as}(SO_2)$, $\nu_s(SO_2)$	$\delta(C-N)$	$\nu(C=S)$	$\nu(C-N)$	$\nu(S-N)$	$\nu(C-S)$	$\delta(SO_2)$	$\nu(M-N)$, $\nu(M-S)$
HL ^a	3435, 3325 3190, 1545	-	1620	-	1185, 1115	1125	980, 945	-	-	-	-
Streptocid	3440, 3330 3210, 1530	-	-	1320, 1145	1330, 1115	-	975 930	860	745	560	-
I	3425, 3410, 3325, 3315, 3210, 1535	-	1600, 1595	1325, 1140	1330, 1180, 1115, 1110	-	980, 935	860	735	560	535, 485, 465, 410
II	3400, 3395, 3305, 3310, 3200, 1515	-	1605, 1595	1320, 1140	1320, 1185, 1120, 1115	-	975, 935	860	740	560	525, 480, 470, 420
Sulfacil	3440, 3320, 3210, 1540	1675	-	1325, 1130	1330, 1115	-	985, 935	865	740	560	-
III	3410, 3405, 3300, 3295, 3220, 1515	1670	1590, 1585	1320, 1145	1335, 1180, 1115, 1110	-	975, 940	860	765, 745	565	545, 475, 460, 405
IV	3415, 3425, 3310, 3300, 3215, 1535	1675	1595, 1590	1315, 1135	1330, 1185, 1120, 1115	-	970, 945	865	765, 740	560	520, 470, 465, 415
Norsulfazol	3435, 3335, 3200, 1530	-	1625	1315, 1130	1320, 1110	-	980, 925	870	745	560	-
V	3430, 3425, 3310, 3305, 3190, 1520	-	1600, 1580, 1575	1320, 1140	1315, 1175, 1115, 1105	-	970, 930	865	760, 740	560	525, 490, 475, 415
VI	3420, 3410, 3305, 3300, 3180, 1505	-	1595, 1585, 1580	1320, 1135	1305, 1170, 1105, 1100	-	975, 930	870	750, 745	555	535, 480, 475, 425

10

Etazol	3435, 3330, 3200, 1535	-	1620	1320, 1135	1330, 1120	-	985, 930	870	750	560	-
VII	3430, 3420, 3320, 3300, 3190, 1525	-	1615, 1605, 1585, 1580	1325, 1145	1320, 1185, 1125, 1100	-	975, 930	860	765, 745	565	515, 485, 470, 430
VIII	3410, 3400, 3305, 3300, 3175, 1505	-	1610, 1600, 1590, 1585	1320, 1150	1300, 1180, 1115, 1105	-	980, 925	865	760, 740	560	525, 490, 475, 410
Sulfazină	3460, 3350, 3245, 1535	-	1630	1320, 1145	1335, 1110	-	980, 940	870	755	570	-
IX	3455, 3435, 3310, 3305, 3230, 1520	-	1610, 1605, 1585, 1575	1325, 1140	1310, 1165, 1115, 1110	-	980, 930	870	760, 750	565	535, 475, 470, 415
X	3445, 3405, 3310, 3300, 3225, 1510	-	1605, 1605, 1580, 1570	1325, 1145	1305, 1160, 1115, 1110	-	970, 940	865	755, 740	570	520, 470, 465, 410
Sulfadimezi- nă	3460, 3350, 3245, 1535	-	1630	1320, 1145	1335, 1110	-	980, 940	870	755	570	-
XI	3450, 3420, 3320, 3300, 3235, 1525	-	1620, 1600, 1580, 1575	1325, 1140	1315, 1175, 1115, 1105	-	975, 930	865	765, 745	560	520, 480, 470, 410
XII	3435, 3400, 3305, 3300, 3220, 1515	-	1610, 1605, 1595, 1585	1320, 1140	1300, 1165, 1110, 1100	-	980, 945	870	760, 740	565	530, 475, 470, 435

• Notă: a) HL – 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei

5

Tabelul 3

Concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația minimă bacterică (CMB) a compușilor coordinați revendicați față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative (μg/mL)

10

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
Analogul structural ^{b)}	1250	40000	5000	40000	1250	40000	b	b	b	b
I	9,37	75,0	4,69	9,37	9,37	75,0	9,37	18,75	18,75	75,0
II	0,29	2,34	0,009	0,009	1,17	1,17	0,58	1,17	1,17	2,34
III	1,17	4,69	4,69	18,75	4,69	9,37	1,17	4,69	2,34	2,34
IV	0,07	0,58	0,29	2,34	37,5	> 300	0,29	2,34	2,34	37,5
V	18,75	> 300	0,07	0,58	0,29	4,69	0,29	0,58	0,58	1,17
VI	9,37	75,0	> 300	> 300	> 300	> 300	9,37	75,0	9,37	75,0
VII	2,34	9,37	2,34	4,69	4,69	9,37	4,69	18,75	4,69	9,37
VIII	0,14	0,29	0,58	0,58	0,58	0,58	1,17	2,34	2,34	4,69
IX	1,17	1,17	2,34	3,34	2,34	9,37	2,34	9,37	1,17	2,34
X	0,018	0,07	0,009	0,009	0,58	4,69	1,17	9,37	1,17	4,69
XI	2,34	2,34	2,34	9,37	4,69	9,37	1,17	1,17	2,34	2,34
XII	0,58	4,69	18,75	> 300	18,75	> 300	18,75	> 300	9,37	150,0

Notă: a) Compușii inițiali – $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei, streptocidul, sulfacilul, norsulfazolul, etazolul, sulfazină, sulfadimezi-
nă, b) activitatea antimicrobiană a analogului structural față de aceste tulpini nu a fost studiată

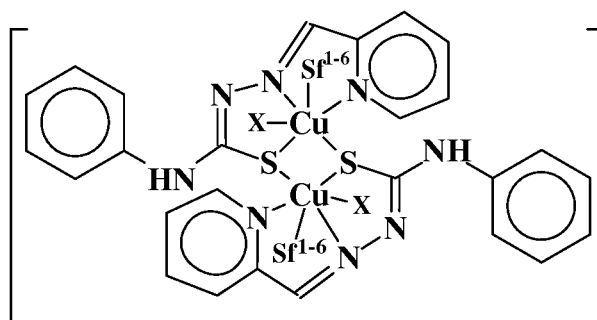
15

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Ello H. Antimicrobial activity of two antitumour agents and ribonucleotide reductase inhibitors, pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and the acetate form of its copper(II) chelate. Z. Naturforsch, 2007, Jul-Aug, 67(7-8), p. 498-506 (regăsit în Internet la 2012.03.01 url: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17913063>>)

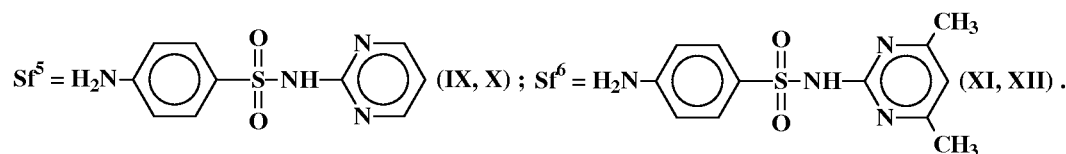
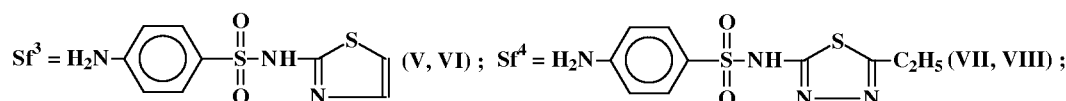
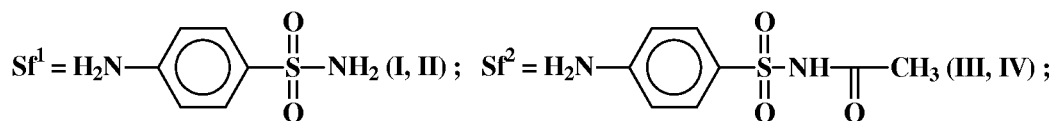
(57) Revendicări:

1. Compuși coordinativi ai cuprului(II), care conțin 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și sulfanilamide cu formula generală:



I-XII

unde: X = Cl (I, III, V, VII, IX, XI), NO₃ (II, IV, VI, VIII, X, XII);



2. Compuși, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din specia *Bacillus cereus*.

Șef Secție:

IUSTIN Viorel

Examinator:

LEVIȚCHI Svetlana

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii	
(21) Nr. depozit: a 2011 0051	(32) Data de prioritate recunoscută:
(22) Data depozit: 2011.05.23	Raport de documentare internațională: ☐ da
(54) Titlul: Compuși coordinativi ai cuprului(II), care conțin 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și sulfanilamide, care manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din specia <i>Bacillus cereus</i>	
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	
(51) (Int.Cl): Int.Cl: C07F 1/08 (2006.01) C07C 311/43 (2006.01) C07C 337/08 (2006.01) A61K 31/30 (2006.01) C07D 213/48 (2006.01) A61K 31/63 (2006.01) C07C 311/38 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) C07C 311/39 (2006.01)	
II. Condiții de unitate a invenției:	☒ satisface ☐ nu satisface
Note:	
III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere	☒ satisface ☐ nu satisface
Note:	
IV. 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 C07C 311 C07C 337/08 A61K 31/63 C07D 213/48 A61K 31/30 A61P 31/04 b) termeni caracteristici în limba română: cupru(II), tiosemicarbazona, formilpiridină, „piridin-2-carboxaldehidă”, „piridin-2-carbaldehidă”, sulfanilamide, sulfonamide, „ <i>Bacillus cereus</i> ”, „compus coordinativ”, antimicrobian "Worldwide" (Espacenet) a) C07F 1/08 C07C 311 C07C 337/08 A61K 31/63 C07D 213/48 A61K 31/30 A61P 31/04 b) termeni caracteristici în limba engleză: copper(II), thiosemicarbazone, formylpyridine, „pyridine-2-carboxaldehyde”, „pyridine-2-carbaldehyde”, sulphanilamide, sulphonamide, „ <i>Bacillus cereus</i> ”, „coordination compound”, antimicrobial EA, CIS (Eapatis) FIPS (RU) SU a) C07F 1/08 C07C 311 C07C 337/08 A61K 31/63 C07D 213/48 A61K 31/30 A61P 31/04 b) termeni caracteristici în limba rusă: медь(II), тиосемикарбазон, формилпиридин, „пиридин-2-карбоксальдегид”, „пиридин-2-карбальдегид”, сульфаниламиды, сульфонамиды, „ <i>Bacillus cereus</i> ”, „координационное соединение”, противомикробные	
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate	
Ello H. Antimicrobial activity of two antitumour agents and ribonucleotide reductase inhibitors, pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and the acetate form of its copper(II) chelate. Z. Naturforsch, 2007, Jul-Aug, 67(7-8), p. 498-506 (regăsit în Internet la 2012.03.01 url: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17913063)	

--

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 3032 F1 2006.04.30	1, 2
A	MD 3124 B1 2006.08.31	1, 2
A	WO 8500955 A1 1985.03.14	1, 2
A, D, C	Ello H. Antimicrobial activity of two antitumour agents and ribonucleotide reductase inhibitors, pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and the acetate form of its copper(II) chelate. Z. Naturforsch, 2007, Jul-Aug, 67(7-8), p. 498-506 (regăsit în Internet la 2012.03.01 url: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17913063 >)	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 evidență 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 2012.05.14

Examinator LEVIȚCHI Svetlana