



MD 3124 C2 2006.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 3124 (13) C2

(51) Int. Cl.: C07F 1/08 (2006.01), C07C 47/56 (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01), C07C 311/31 (2006.01)
C07C 311/36 (2006.01), C07C 311/37 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01), A61K 31/30 (2006.01)
A61K 31/63 (2006.01), A61P 31/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

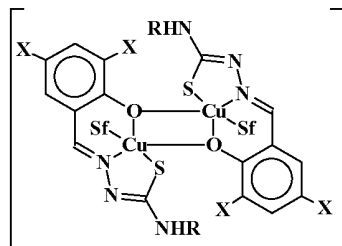
(21) Nr. depozit: a 2005 0150 (22) Data depozit: 2005.05.25	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2006.08.31, BOPI nr. 8/2006
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: PRISACARI Viorel, MD; GULEA Aurelian, MD; ȚAPCOV Victor, MD; BURACIOVA Svetlana, MD; SPÎNU Stela, MD; BEJENARI Natalia, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD	

(54) Salicilidentiosemicarbazidați de cupru(II) care conțin sulfanilamide

(57) Rezumat:

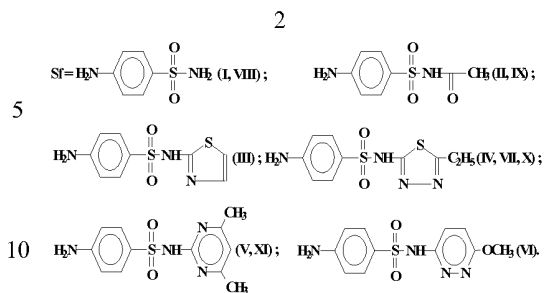
Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la sinteza unui șir de complecși interni de cupru biologic activi din clasa tiosemicarbazidaților metalelor de tranziție și poate fi aplicată în medicină și în medicina veterinară.

Esența invenției constă în aceea că în calitate de preparate antimicrobiene se propun salicilidentiosemicarbazidații de cupru(II) care conțin sulfanilamide cu formula:



I - XI

unde X = H (I - VI, VIII - XI), Br(VII); R = H(I - VII), C₆H₅- (VIII - XI);



15 Rezultatul invenției constă în sinteza complecșilor I-XI, care au toxicitate joasă, manifestă activitate antimicrobiană față de majoritatea microorganismelor, iar în cazul tulpinilor gram-pozitive manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă de 2...160 ori mai înaltă în comparație cu analogul lor structural.

Revendicări: 2

Figuri: 2

MD 3124 C2 2006.08.31

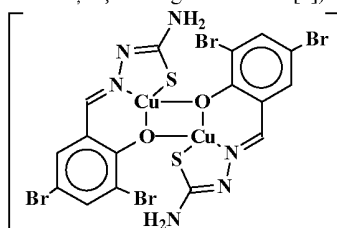
MD 3124 C2 2006.08.31

3

Descriere:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la sinteza unui șir de complecși interni de cupru biologic activi din clasa tiosemicarbazidaților metalelor de tranziție și poate fi aplicată în medicină și în medicina veterinară.

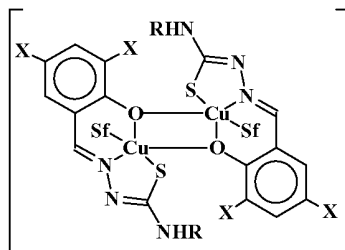
- 5 Complecșii coordinativi revendicați se aseamănă după structură cu di(μ -O)-bis(3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidocupru) (cea mai apropiată soluție și analogul structural [1]) cu formula :



- 10 Dezavantajul constă în faptul că complexul dat inhibă creșterea și multiplicarea majorității microorganismelor gram-pozitive în limitele concentrațiilor 0,072...600 $\mu\text{g/ml}$, însă nu găsește aplicare în practica medicală din cauza activității scăzute față de microorganismele gram-negative.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea unui șir de complecși noi, care ar poseda un spectru larg de acțiune antimicrobiană.

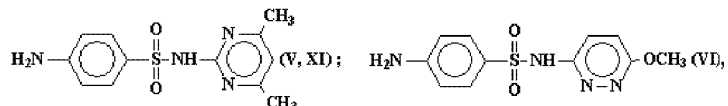
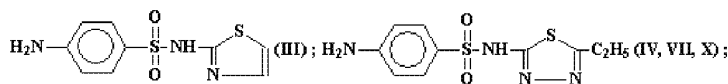
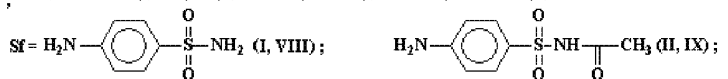
Esența invenției constă în obținerea salicilidentiosemicarbazidaților de cupru(II) care conțin sulfanilamide cu formula:



I - XI

15

- 20 unde X = H (I - VI, VIII - XI), Br(VII) ; R = H(I - VII), C₆H₅- (VIII - XI) ;



care manifestă activitate antimicrobiană înaltă.

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

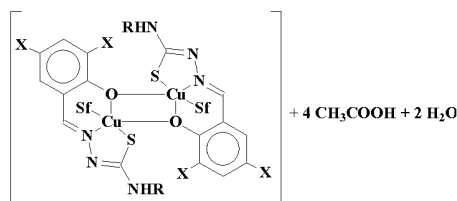
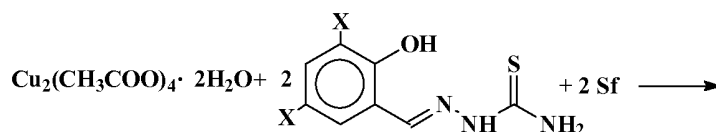
- 25 Analiza comparativă a complecșilor revendicați cu cea mai apropiată soluție demonstrează că ei se deosebesc numai prin aceea că în analogul structural este mărit numărul de coordinare al atomului central prin introducerea în sfera internă a complexului a unei molecule de sulfanilamidă (Sf) și substituția în cazul complecșilor I - VI și VIII - XI a atomilor de brom în fragmentul salicilidenic cu atomi de hidrogen, iar în cazul complecșilor VIII - XI - hidrogenului grupeii amino în fragmentul tiosemicarbazidic cu grupa fenilică. Datorită

MD 3124 C2 2006.08.31

4

acestor particularități în structura complexelor revendicate se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

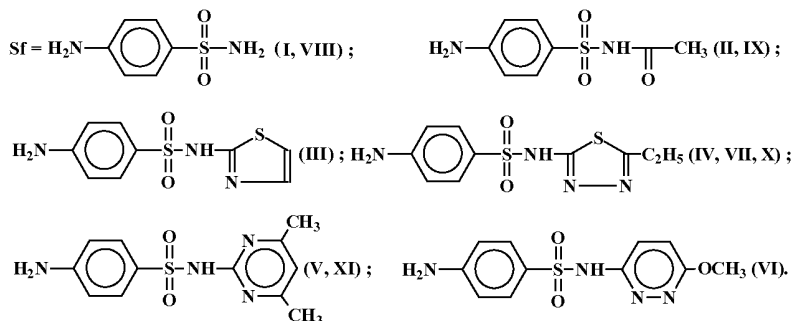
5 Complecșii I - XI se obțin la interacțiunea suspensiei etanolice fierbinți (50...55°C) a hidratului diacetatului de cupru(2+) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice și sulfanilamida luate în raport molar 1:1:1. Reacția decurge în 50...60 min conform următoarei scheme a ecuației :



10

I - IX

unde X = H (I - VI, VIII - XI), Br (VII) ; R = H (I - VII), C₆H₅- (VIII - XI) ;



15

Mecanismul reacției date constă în deprotonizarea grupelor fenolice și tiolice ale tiosemicarbazonei în prezența acetat-ionilor sării inițiale, care joacă rolul de acceptor de protoni. Astfel obținuți, anionii salicilidentiosemicarbazidic, saliciliden-4-feniltiosemicarbazidic și 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidic coordonează la ionul de cupru(2+) ca liganzi O,N,S-tridentat dublu deprotonizați. Al patrulea loc în sfera internă a atomului central îl ocupă atomul fenolic de oxigen al moleculei vecine. La rândul său, în molecula vecină al patrulea loc coordonativ este ocupat de atomul de oxigen fenolic al primului fragment de complex. Al cincilea loc în sfera coordonativă a ambilor atomi centrali de cupru ocupă atomul de azot al moleculei de sulfanilamidă.

20

25

Procedeu de obținere a complecșilor I - XI revendicate este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 60...82% față de cel teoretic calculat. Complecșii sintetizați au culoarea verde întunecată, sunt stabili în contact cu aerul, puțin solubili în apă și alcoolii alifatici, sunt solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubili în eter.

30

Exemplu de obținere a di(μ-O_{fenoxi})-di{(4-aminobenzensulfamid)-salicilidentiosemicarbazidocupru}

35

La suspensia metanolică, care conține 10 mmol de hidrat al acetatului de cupru(II) în 60 ml metanol, încălzită (50...55°C) și amestecată în permanentă cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă o soluție din 10 mmol de tiosemicarbazonă a aldehidei salicilice și 10 mmol de streptocid (4-aminobenzensulfamidă) în 100 ml de alcool metilic. După aceasta, amestecul reactant se încălzește în continuare cu refrigerent ascendent pe parcurs de 50...60 min. La răcire din amestecul reactant se depun cristale mărunte de culoare verde întunecată, care se filtrează prin filtru din sticlă, se spală cu CH₃OH, eter și se usucă în aer.

35

După un procedeu analog, folosind în calitate de substanțe inițiale hidratul acetatului de cupru, tiosemicarbazona (H₂L₁, I - VI) sau 4-fenil-tiosemicarbazona (H₂L₂, VIII - XI) aldehidei salicilice, tiosemicarbazona aldehidei 3,5-dibrom-salicilice (H₂L₁, VII) și 4-aminobenzensulfamida [streptocidul (Str, VIII)], 4-

MD 3124 C2 2006.08.31

5

aminobenzensulfacetamida [sulfacil (II, IX)], 2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol [norsulfazol (Nor, III)], 2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol [etazol (Etz, IV, VIII, X)], 2-(4-aminobenzensulfamido)-4,6-dimetilpirimidina [sulfadimezina (Sdm, V, XI)] și 6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazina [sulfapiridazina (Spz, VI)], luate în raportul molar 1:1:1 se sintetizează complexii II-XI. Denumirile lor chimice și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tabelele 1- 3.

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

În baza determinării în dimetilformamidă a conductibilității electrice molare a complexelor I - XI s-a stabilit că ei sunt neelectroliti [$\kappa = 2 \dots 5 \Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$, 20°C, $C_M = 0,001 \text{ mol/l}$].

Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei (294K) a complexelor revendicați a demonstrat (tabelul 2) că aceștia posedă momente efective magnetice scăzute ($\mu_{\text{ef}} = 135 \dots 1,68 \text{ m.B}$) comparativ cu cele spinice ($S = \frac{1}{2}$), fapt care vorbește despre structura lor polinucleară.

Pentru determinarea modului de coordonare a liganzilor cu ionul de cupru(2+) a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale complexelor revendicați și a analogului lor structural, descris în [1]. S-a stabilit (Fig. 1, 2, Tabelul 3) că tiosemicarbazonele studiate în I - XI se comportă ca liganzi tridentați dublu deprotonizați, unindu-se cu ionul central prin intermediul atomului de oxigen fenolic, al azotului azometinic și al sulfurii, formând două metalocicluri din cinci și șase atomi. În favoarea acestui fapt vorbește dispariția în spectrele IR ale substanțelor revendicate și a analogului structural a benzilor de absorbție $\delta(\text{OH})$, $\nu(\text{NH})$ și $\nu(\text{C}=\text{S})$, care în tiosemicarbazonele libere se observă corespunzător în domeniile 1245...1240, 1540...1535 și 1125...1120 cm^{-1} . În ambele tipuri de complecși se observă banda de absorbție $\nu(\text{C}-\text{S})$ în domeniul 750...740 cm^{-1} , iar banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ se deplasează cu 35-30 cm^{-1} spre frecvențe mai mici [în tiosemicarbazonele inițiale $\nu(\text{C}=\text{N})$ se observă în domeniul 1625...1605 cm^{-1} , fiind însoțită de scindare în doi componenți. În domeniul 1570...1560 cm^{-1} spectrului complexelor I - XI 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 complexelor revendicați. În afară de aceasta, în cazul complexelor studiați banda $\nu(\text{C}-\text{O})$, menționată în spectrele azometinelor inițiale la 1520...1518 cm^{-1} este deplasată la 15...10 cm^{-1} în domeniul undelor scurte. O asemenea deplasare de frecvență înaltă a $\nu(\text{C}-\text{O})$ fenolic, de obicei, se utilizează ca diagnostic la determinarea caracterului de punte al atomului de oxigen fenolic. În domeniul 600...405 cm^{-1} în spectrul complexelor I - XI se observă o serie de noi benzi de absorbție, care conform datelor luate din literatură, se detectează ca $\nu(\text{Cu}-\text{N})$, $\nu(\text{Cu}-\text{O})$ și $\nu(\text{Cu}-\text{S})$.

Analiza termică a demonstrat că pe derivatogramele complexelor revendicați se observă un singur efect exotermic la 430...510°C, care corespunde procesului de distrucție termooxidativă a liganzilor organici în complecși. Cum se vede din tabelul 2, asupra temperaturii de descompunere completă a complexului influențează natura liganzilor și se schimbă în modul următor : $t_{\text{desc.}}(\text{H}_2\text{L}) > t_{\text{desc.}}(\text{H}_2\text{L}^1) > t_{\text{desc.}}(\text{H}_2\text{L}^2)$, $t_{\text{desc.}}(\text{Sdm}) > t_{\text{desc.}}(\text{Etz}) > t_{\text{desc.}}(\text{Spz}) > t_{\text{desc.}}(\text{Sfc}) > t_{\text{desc.}}(\text{Str})$.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor și cercetărilor fizico-chimice a fost stabilită componența și structura probabilă a complexelor revendicați.

Determinarea activității antimicrobiene a complexelor I - XI, cât și a celei mai apropiate soluții a lor, 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* (Wood-46, Smith, 209-P), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus grupeii* A, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (O-111), *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus vulgaris*. Dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea dozei minime de inhibare (DMI) și concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda descrisă în literatură.

Studierea toxicității complexelor revendicați s-a efectuat *in vivo* pe șobolani albi prin introducerea în stomac a suspensiei substanței în apă fiartă.

Rezultatele studiului activității antimicrobiene a complexelor I - XI sunt prezentate în tabelul 4, din care se vede că aceștia posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,0009...2000 $\mu\text{g/ml}$ față de bacteriile atât gram-pozitive, cât și gram-negative. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice di(μ -O)-bis(3,5-dibrom-salicilidentiosemicarbazidocupru) - celei mai apropiate soluții și analogului structural al complexului revendicat, care manifestă cea mai înaltă activitate dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic, cunoscute în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează că complecșii coordinativi revendicați manifestă activitate antimicrobiană față de majoritatea microorganismelor la nivelul celei mai apropiate soluții, iar în cazul tulpinilor gram-pozitive manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă de 2...160 ori mai înaltă în comparație cu cea a analogului structural. Cum se vede din tabelul 4, asupra activității antimicrobiene a complexului influențează natura liganzilor și se modifică în modul următor : $\text{H}_2\text{L}^2 > \text{H}_2\text{L} > \text{H}_2\text{L}^1$, $\text{Spz} > \text{Sfc} > \text{Str} > \text{Nor} \geq \text{Etz}$.

MD 3124 C2 2006.08.31

6

Toxicitatea (LD_{50}) complexelor revendicate este cel puțin de 3 ori mai mică decât a celei mai apropiate soluții și constituie ≥ 4250 mg/kg, deci aceștia fac parte din clasa complexelor cu toxicitate joasă.

Proprietățile depistate ale complexelor nominalizate prezintă interes din punct de vedere al lărgirii arsenalului de remedii antimicrobiene și pot fi utilizate în cazul rezistenței microorganismelor față de sulfanilamidele tradiționale.

5

Tabelul 1

Complexul	Denumirea chimică	Formula brută
I	Di(μ -O)-di{(4-aminobenzensulfamid)-salicilidentiosemicarbazidocupru}	$C_{14}H_{15}CuN_5O_3S_2$
II	Di(μ -O)-di{(4-aminobenzensulfacetamid)-salicilidentiosemicarbazidocupru}	$C_{16}H_{17}CuN_5O_4S_2$
III	Di(μ -O)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-tiazol]-salicilidentiosemicarbazidocupru}	$C_{17}H_{16}CuN_6O_3S_3$
IV	Di(μ -O)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-salicilidentiosemicarbazidocupru}	$C_{18}H_{19}CuN_7O_3S_3$
V	Di(μ -O)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-4,6-dimetilpirimidin]-salicilidentiosemicarbazidocupru}	$C_{20}H_{21}CuN_7O_3S_3$
VI	Di(μ -O)-di{[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-salicilidentiosemicarbazidocupru}	$C_{19}H_{19}CuN_7O_4S_2$
VII	Di(μ -O)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-3,5-di-bromo-salicilidentio-semicarbazidocupru}	$C_{18}H_{17}Br_2CuN_7O_3S_3$
VIII	Di(μ -O)-di{(4-aminobenzensulfamid)-saliciliden-4-feniltiosemicarbazidocupru}	$C_{20}H_{19}CuN_5O_3S_2$
IX	Di(μ -O)-di{(4-aminobenzensulfacetamid)-saliciliden-4-feniltiosemicarbazidocupru}	$C_{22}H_{21}CuN_5O_4S_2$
X	Di(μ -O)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-saliciliden-4-feniltiosemicarbazidocupru}	$C_{24}H_{23}CuN_7O_3S_3$
XI	Di(μ -O)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-4,6-dimetilpirimidin]-saliciliden-4-feniltiosemicarbazidocupru}	$C_{26}H_{25}CuN_7O_3S_2$

10

Tabelul 2

Complexul	Rendamentul, %	Determinat / calculat, %			$\mu_{ef.}$, m. B (294 K)	Temperatura de descompunere completă, °C
		Cu	N	S		
I	63	14,70/14,92	16,01/16,32	15,08/14,92	1,60	450
II	60	13,32/13,59	15,02/14,86	13,30/13,59	1,65	460
III	65	12,21/12,50	16,26/16,40	18,48/18,75	1,52	480
IV	70	11,55/11,83	17,90/18,11	17,49/17,74	1,45	500
V	75	12,12/11,96	18,09/18,32	12,18/11,96	1,40	510
VI	79	11,68/11,92	17,96/18,25	12,09/11,92	1,44	490
VII	81	8,85/9,16	13,90/14,02	13,50/13,73	1,35	470
VIII	68	12,42/12,67	14,09/13,86	12,38/12,67	1,55	430
IX	62	11,46/11,70	12,53/12,80	11,51/11,70	1,64	440
X	79	10,10/10,37	16,02/15,88	15,39/15,56	1,65	460
XI	82	10,54/10,47	15,85/16,04	10,60/10,47	1,68	490

MD 3124 C2 2006.08.31

7

Tabelul 3

Complexul ^a	$\nu(\text{NH}_2)$ $\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{OH})$	$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ $\nu_2(\text{SO}_2)$	$\delta(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{S}-\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{S})$	$\delta(\text{SO}_2)$	$\nu(\text{M}-\text{N})$ $\nu(\text{M}-\text{O})$ $\nu(\text{M}-\text{S})$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
H ₂ L	3430 3320 3180 1540	-	1610	1245	-	1185 1115	1240	1125	980, 945	-	-	-	-
Strepto- cid	3440 3330 3210 1530	-	-	-	1320 1145	1330 1115	-	-	975 930	860	745	560	-
I	3425 3410 3325 3315 3210 1535	-	1600, 1590	-	1325 1140	1330 1180 1115 1110	-	-	980, 935	860	735	560	535 485 465 410
Sulfacil	3440 3320 3210 1540	1675	-	-	1325 1140	1330 1115	-	-	985, 935	865	740	560	-
II	3415 3425 3310 3300 3220 1535	1670	1585 1580	-	1320 1145	1335 1180 1115 1110	1220	-	975 940	860	765 745	565	545, 475, 460, 405
Norsul- fazol	3435 3335 3200 1530	-	1625	-	1315 1130	1320 1110	-	-	980 925	870	745	560	-
III	3430 3425 3310 3305 3190 1520	-	1600 1580 1575	-	1320 1140	1315 1175 1115 1105	1215	-	970 930	865	760 740	560	525 490 475 415
Etazol	3435 3330 3200 1535	-	1620	-	1320 1135	1330 1120	-	-	985 930	870	750	560	-
IV	3430 3420 3320 3300 3190 1525	-	1615 1605 1585 1580	-	1325 1145	1320 1185 1125 1100	1210	-	975 930	860	765 745	565	515 485 470 430
Sulfadi- mezină	3460 3350 3245 1535	-	1630	-	1320 1145	1335 1110	-	-	980 940	870	755	570	-
V	3450 3420 3320 3300 3235 1525	-	1620 1600 1580 1575	-	1325 1140	1315 1175 1115 1105	1220	-	975 930	865	765 745	560	520 480 470 410
Sulfapi- ridazină	3455 3335 3240 1535	-	1635	-	1325 1140	1335 1125	-	-	975 930	870	750	570	-
VI	3460 3425 3310 3300 3230 1530	-	1630 1610 1585 1580	-	1325 1145	1330 1170 1115 1100	1220	-	975 920	860	750 740	565	505 480 475 435
H ₂ L ¹	3435 3325 3190 1545	-	1620	1235	-	1190 1120	1230	1115	980 935	-	-	-	-

MD 3124 C2 2006.08.31

8

Continuare

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
VII	3435 3420	-	1610	-	1320	1325	1215	-	975	870	755	555	525
	3330 3310		1600		1140	1180			930		745		480
	3200 1535		1580 1575			1120 1105							475 410
H ₂ L ²	3430 3325 3190 1535	-	1610	1240	-	1190 1120	1240	1120	985 930	-	-	-	-
VIII	3420 3415	-	1605	-	1320	1335	-	-	970	870	730	565	515
	3335 3325		1585		1140	1185			920				470
	3200 1530					1110 1115							460, 435
IX	3410 3425	1675	1580	-	1325	1335	1225	-	980	870	760	560	510, 485
	3315 3310		1570		1140	1170			930		740		480
	3230 1535					1125 1125							425
X	3435 3425	-	1610	-	1325	1325	1220	-	970	870	765	560	525
	3320 3305		1600		1140	1180			935		745		475
	3195 1525		1580 1570			1120 1105							470 410
XI	3455 3410	-	1610	-	1320	1320	1220	-	985	865	770	565	530
	3330 3310		1605		1130	1185			940		750		495
	3235 1520		1590 1585			1125 1100							480 435

- 5 Notă : H₂L – tiosemicarbazona aldehidei salicilice, H₂L¹ - tiosemicarbazona aldehidei 3,5- dibromosalicilice, H₂L² - 4-fenil-tiosemicarbazona aldehidei salicilice; ^{a)} Cea mai apropiată soluție și analogul structural – di(μ-O)-bis(3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidocupru) [1].

Tabelul 4

Tulpina microorganismului		Sf	AS	Complecșii coordinațivi revendicați											
				I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Wood-46	DMI	>4000	0,145	0,015	0,0018	0,0075	0,03	0,24	0,0037	0,06	0,06	0,00012	0,19	0,06
		CBM	>4000	0,145	0,015	0,0018	0,015	0,03	0,24	0,0037	0,06	0,12	0,00012	1,56	0,06
	209-P	DMI	>4000	0,29	0,015	0,015	0,015	0,03	0,12	0,015	0,06	0,06	0,0076	0,78	0,06
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		CBM	>4000	0,29	0,12	0,015	0,06	0,03	0,49	0,015	0,06	0,12	0,012	0,78	0,06
		DMI	>4000	0,58	0,03	0,24	0,12	0,03	0,97	0,06	0,12	0,24	0,0076	0,19	0,03
<i>Streptococcus grupeii A</i>		CBM	>4000	0,58	0,03	0,49	0,12	0,06	0,97	0,12	0,24	0,24	0,015	0,78	0,06
		DMI	>4000	0,145	0,015	0,0009	0,0037	0,06	0,06	0,0075	0,12	-	-	0,097	-
<i>Enterococcus faecalis</i>		CBM	>4000	0,145	0,015	0,0009	0,03	0,06	0,06	0,03	0,24	-	-	0,097	-
		DMI	>4000	0,29	-	15,6	1,95	0,03	1,95	3,9	0,06	0,12	0,03	1,56	0,06
<i>Escherichia coli</i>	O-111	DMI	>4000	0,58	-	31,2	31,2	0,097	1,95	62,5	0,06	0,97	0,97	1,56	0,06
		CBM	>4000	18,7	250,0	250,0	125,0	15,6	250,0	62,5	15,6	2000	2000	2000	2000
<i>Salmonella typhimurium</i>		DMI	>4000	18,7	250,0	250,0	125,0	15,6	250,0	62,5	31,2	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		CBM	>4000	75,0	250,0	250,0	125,0	31,2	125,0	62,5	62,5	>2000	>2000	>2000	>2000
		DMI	>4000	18,7	500,0	250,0	15,6	7,8	125,0	31,2	1,95	2000	2000	2000	2000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		CBM	>4000	18,7	500,0	250,0	31,2	15,6	125,0	31,2	62,5	>2000	>2000	>2000	>2000
		DMI	>4000	600	1000	2000	250,0	250,0	1000	-	1000	2000	2000	2000	2000
<i>Proteus vulgaris</i>		CBM	>4000	600	>2000	>2000	1000	250,0	>1000	-	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
		DMI	>4000	18,7	15,6	250	31,2	7,8	62,5	15,6	0,49	2000	2000	2000	2000
LD ₅₀	d		>1500 ^{a)}	-	5250	5500	4250	-	-	-	-	-	-	-	

10

Notă : ^{b)} Stabilirea mai exactă a toxicității este imposibilă din cauza suprasaturării soluției ce face imposibilă trecerea ei prin acul seringii.

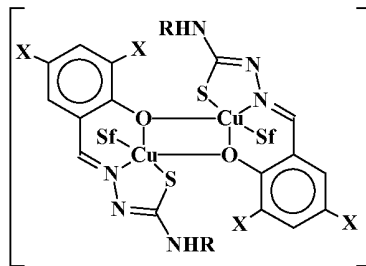
15

MD 3124 C2 2006.08.31

9

(57) Revendicări:

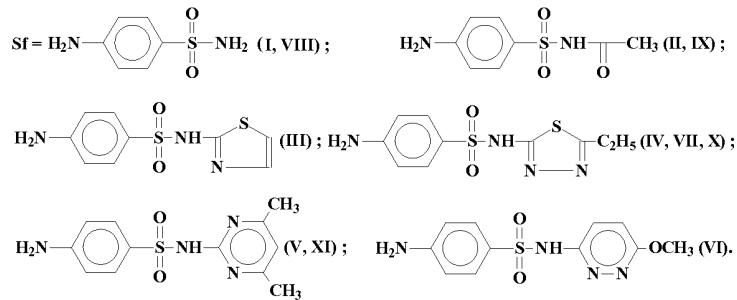
1. Salicilidentiosemicarbazidați de cupru(II) care conțin sulfanilamide cu formula:



5

I - XI

unde X = H (I - VI, VIII - XI), Br(VII); R = H(I - VII), C₆H₅- (VIII - XI);



10

2. Complecșii I-XI conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că** manifestă activitate antimicrobiană.

15

(56) Referințe bibliografice:

1. MD 2942 B2 2005.12.31

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

LOZOVANU Maria

MD 3124 C2 2006.08.31

10

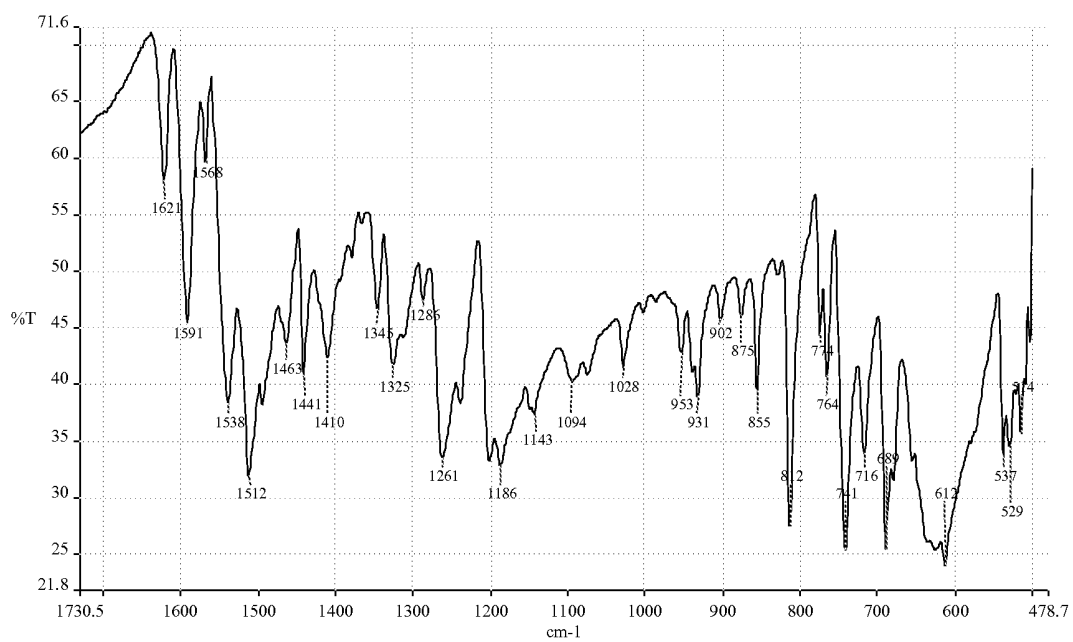
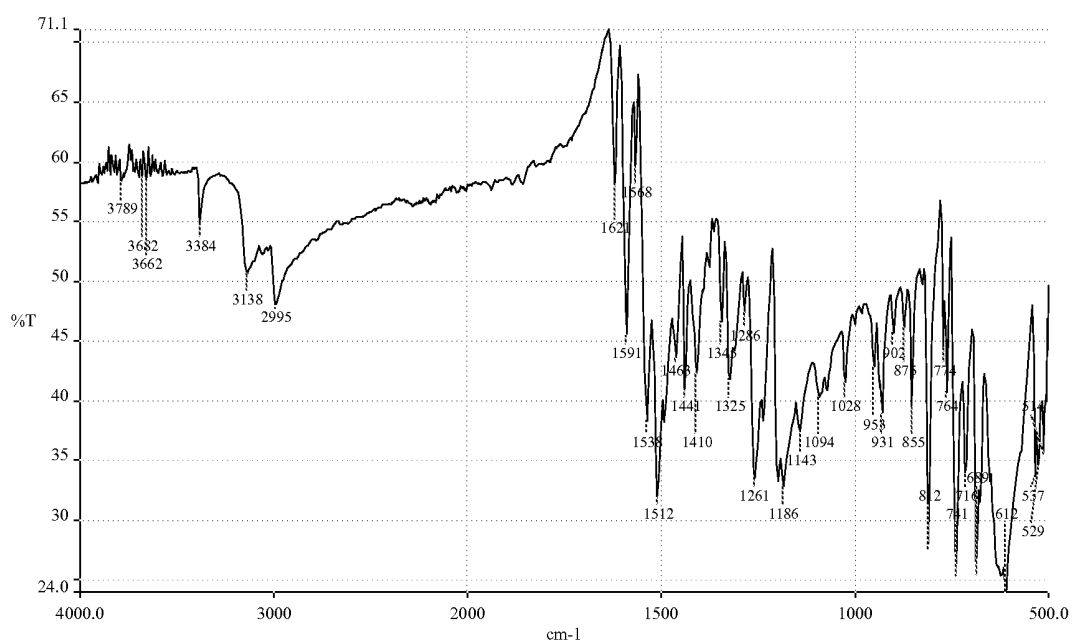


Fig. 1. Spectrul IR al 4-feniltiosemicarbazonei aldehidei salicilice

MD 3124 C2 2006.08.31

11

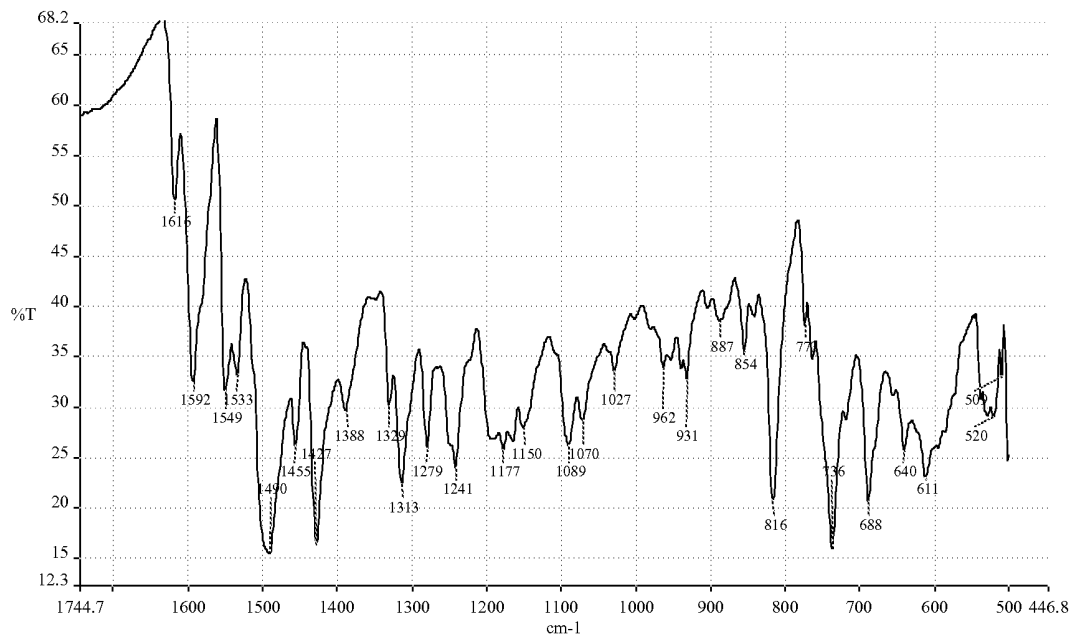
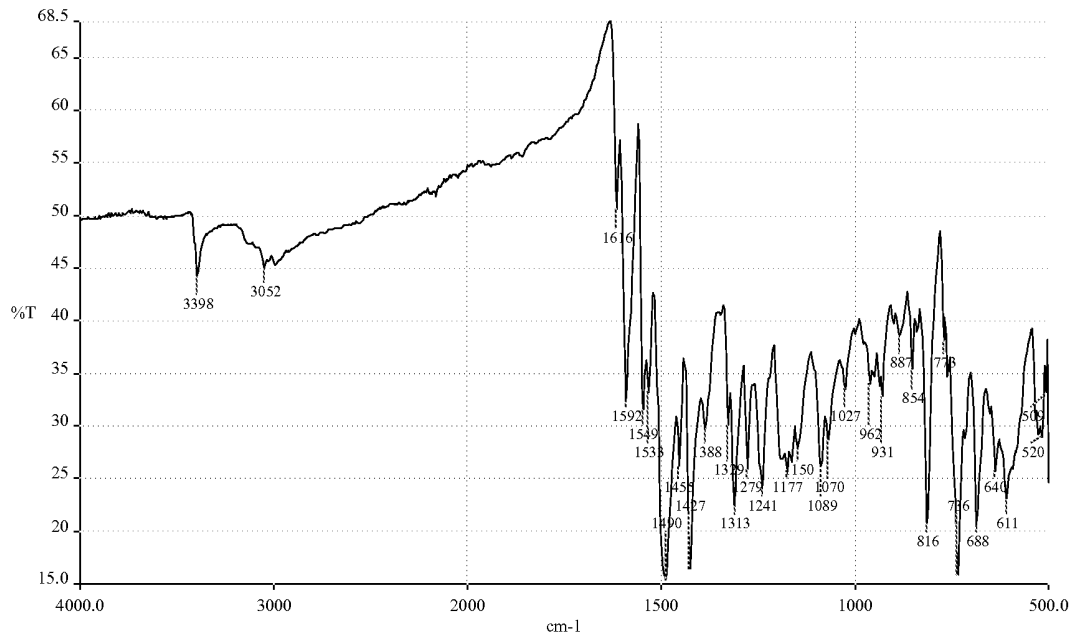


Fig. 2. Spectrul IR al complexului IX

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2005 0150		
(22) Data depozit: 2005.05.25		
(51) : Int.Cl: C07F 1/08; C07C 47/56, C07C 337/08, C07C 311/31, C07C 311/36, C07C 311/37; A61K 31/175, A61K 31/30, A61K 31/63; A61P 31/04 (2006.01)		
(54) Titlul : Salicilidentiosemicarbazații de cupru (II) care conțin sulfanilamide		
(71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD		
Termeni caracteristici :		
a) limba română: Salicilidentiosemicarbazații de cupru (II) care conțin sulfanilamide		
b) limba engleză: Salicylidentiosemicarbazates copper (II) containing sulfanilamides		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)		
Int. Cl. / Int.Cl: C07F 1/08; C07C 47/56, C07C 337/08, C07C 311/31, C07C 311/36, C07C 311/37; A61K 31/175, A61K 31/30, A61K 31/63; A61P 31/04 (2006.01)		
MD baza de date 1994-2005		
EA buletine oficial 1995-2005		
SU colecția de certificate de autor, inclusiv și colecția " nepublică "1970-1991		
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)		
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)		
BD FIBS (RU Oficiul European de Brevete(ep. espacenet.com) SUA (www.uspto.gov) Romania(www.osim.ro) CD-rom (Rusia, SUA)		
IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
	1 MD 2942 B2 2005.12.31	1
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozit, dar după data priorității invocate
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
E - document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat de unul singur
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau 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 divulgare		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării	2006.06.27	
Examinatorul	EGOROVA Tamara	