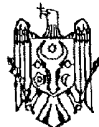




MD 2258 C2 2003.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **2258** ⁽¹³⁾ **C2**
(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 31/04

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2001 0325 (22) Data depozit: 2001.10.04	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2003.09.30, BOPI nr. 9/2003
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: PRISACARI Viorel, MD; SAMUSI Nina, MD; ȚAPCOV Victor, MD; BURACEVA Svetlana, MD; GULEA Aurelian, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD	

(54) **Complecși chelați ai cuprului (II) activi față de microorganismele gram-pozitive**

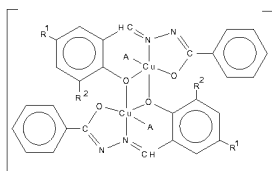
(57) **Rezumat:**

1

2

Invenția se referă la medicină și medicina veterinară.

Esența invenției constă în obținerea complexilor chelați ai cuprului(II) cu formula generală:



I-XI,

5 unde A = H₂O (I, III, V, VIII, X), C₅H₅N (II, IV, VII, IX, XI), 3-CH₃C₅H₄N (VI); R¹ = NO₂ (I, II), H (III, IV), Cl (V –VII), Br (VIII-XI); R² = H(I, II, V – IX), NO₂(III, IV), Br(X, XI)
10 activi față de microorganismele gram-pozitive.
Revendicări: 1

15

MD 2258 C2 2003.09.30

MD 2258 C2 2003.09.30

3

Descriere:

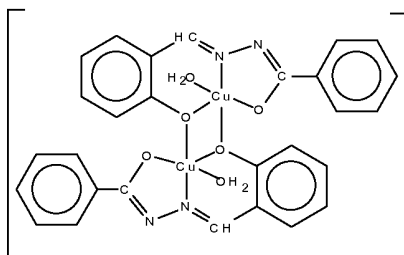
Invenția se referă la medicină și medicina veterinară, și anume la un grup de complecși interni din clasa aroilhidrazonaților metalelor de tranziție.

Este cunoscut complexul chelat al cuprului (II) [I] (analogul structural) cu formula:

5

10

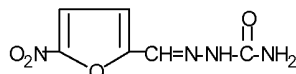
15



care după structură se aseamănă cu complecșii chelați revendicați.

Compusul chelat dat nu are o aplicare în practica medicală din cauza activității scăzute față de microorganismele gram-pozitive și a lipsei acțiunii antimicrobiene față de bacteriile gram-negative.

Drept cea mai apropiată soluție a substanțelor declarate servește furacilina (semicarbazona aldehidei 5-nitro-2-furanice), care are următoarea formulă :



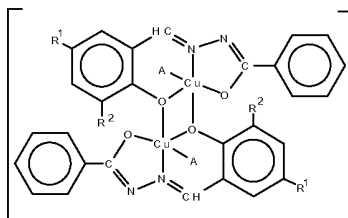
Furacilina inhibă creșterea și multiplicarea majorității microorganismelor gram-pozitive și gram-negative în limitele concentrațiilor 9,35...300 μg/ml, însă nu poate fi utilizată în cazurile în care este necesară o activitate antimicrobiană mai înaltă a preparatului față de bacteriile menționate [2].

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în obținerea unor astfel de complecși, care ar poseda o activitate antimicrobiană mai sporită.

Esența invenției constă în obținerea di(μ-O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinoaquacupru], di(μ-O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinopiridincupru], di(μ-O)-di[N-(3-nitro-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinoaquacupru], di(μ-O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinopiridincupru], di(μ-O)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinoaquacupru], di(μ-O)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazino-3-metilpiridincupru], di(μ-O)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinopiridincupru], di(μ-O)-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinoaquacupru], di(μ-O)-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinopiridincupru], di(μ-O)-di[N-(3,5-dibrom-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinoaquacupru], di(μ-O)-di[N-(3,5-dibrom-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinopiridincupru] cu formula generală:

40

45



50

I – XI,

unde A = H₂O (I, III, V, VIII, X), C₅H₅N (II, IV, VII, IX, XI), 3-CH₃C₅H₄N (VI); R¹ = NO₂ (I, II), H (III, IV), Cl (V–VII), Br (VIII–XI); R² = H (I, II, V–IX), NO₂ (III, IV), Br (X, XI).

Rezultatul invenției constă în sinteza complecșilor I–XI care sunt activi față de stafilococi și streptococi.

55

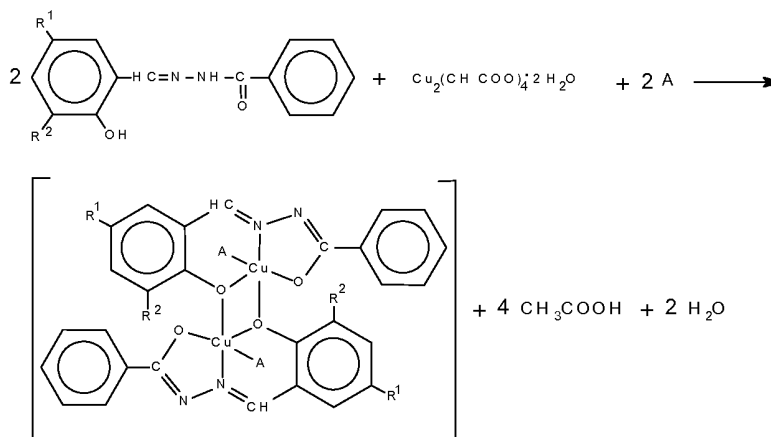
MD 2258 C2 2003.09.30

4

Analiza comparativă a complexelor declarați cu analogul structural demonstrează că ei se deosebesc printr-o combinație nouă a tipurilor de legături chimice deja cunoscute și anume: prin introducerea în fragmentul salicilidic în poziția 3 sau 5 a grupelor funcționale noi (nitro, clor sau brom) cu proprietăți de acceptor de electroni și înlocuirea moleculei de apă în sfera interioară cu amina (piridina sau 3-picolina). Datorită particularităților caracteristice ale complexelor I-XI, se obține un rezultat net superior în comparație cu analogul structural.

Complexii declarați se obțin la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (45...50°C) de $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ cu benzoilhidrazonile aldehydei 5-nitro-(I, II), 3-nitro-(III, IV), 5-clor-(V-VII), 5-brom-(VIII, IX) sau 3,5-dibromsalicilice(X, XI), luate în raport molar de 1:1 (în cazul complexelor II, IV, VI, VII, IX, XI sinteza se efectuează în prezența piridinei sau picolinei).

Reacția decurge 30...40 min conform următoarei scheme a ecuației:



I-XI,

unde A = H_2O (I, III, V, VIII, X), $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ (II, IV, VII, IX, XI), $3\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ (VI); $\text{R}^1 = \text{NO}_2$ (I, II), H (III, IV), Cl (V-VII), Br (VIII-XI); $\text{R}^2 = \text{H}$ (I, II, V-IX), NO_2 (III, IV), Br (X, XI).

Mecanismul reacției date constă în aceea că în amestecul reactant grupa $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$ a hidrazonului trece din forma cetonică tautomeră în forma enolică ($-\text{N}=\text{C}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_5$). În prezența acetat-ionului, care joacă rol de reagent protono-acceptor, decurge deprotonizarea grupelor hidroxilice ale fragmentelor fenolice și hidrazinice. Obținut în acest mod, anionul azometinei respective cu încărcătura dublă se coordonează cu ionul de cupru(2+), având rolul de ligand O,N,O-tridentat. Al patrulea loc coordonativ la ionul central îl ocupă atomul de oxigen fenolic, având rolul de ligand de punte, iar al cincilea – molecula de apă sau amină.

Exemplu de obținere a di(μ -O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzali-hidrazino]acupru]

Se amestecă 50 ml de soluție etanolică, care conține 10 mmoli de benzoilhidrazina aldehydei 5-nitrosalicilice cu 10 mmoli de $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ în stare de suspensie în 25 ml de alcool. Amestecul reactant este încălzit până la 45...50°C și amestecat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic în decurs de 30...40 min. La răcirea soluției se depun cristale mărunte de culoare verde-cafenie, care sunt filtrate printr-un filtru de sticlă, spălate cu etanol, eter și uscate la aer.

După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale benzoilhidrazonile aldehydei 5-nitrosalicilice(II), 3-nitrosalicilice(III, IV), 5-clorsalicilice(V-VII), 5-bromsalicilice(VIII, IX) sau 3,5-dibromsalicilice(X, XI) și $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ luate în raportul molar 1:1 se sintetizează compuși II-XI [în cazul complexelor II, IV, VI, VII, IX și XI în amestecul reactant se mai adaugă 10 mmoli de amină (piridină sau 3-picolină)]. Randamentul lor, denumirile chimice și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tabelele 1 și 2. Procedul de obținere a complexelor declarați este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 62...89% față de cel calculat teoretic. Toți complexii au culoarea 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.

Cercetarea vizuală microscopică a complexelor I-XI a demonstrat că ei se caracterizează prin omogenitate de fază. În absența monocristalelor, pentru stabilirea individualității componenței și structurii au fost utilizate metode de analiză magnetochimică, spectroscopică, IR și termogravimetrică (vezi tabelele 1 și 2). Determinarea în dimetilformamidă a conductibilității electrice molare a complexelor declarați a demonstrat că ei nu sunt electroliti ($\kappa = 2 \dots 4 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, 20°C , $C_m = 0,001\text{M}$).

În baza cercetărilor magnetochimice s-a stabilit că complexii I-XI posedă momente magnetice mai mici (1,41...1,59 m. B.) comparativ cu cel spinic ($S=1/2$), ceea ce demonstrează structura lor polinucleară.

În scopul determinării modului de coordonare a liganzilor cu ionul central a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale complexelor declarați, benzoilhidrazonelor respective și a analogului structural, descris în [1]. A fost determinat că în spectrele IR ale complexelor I-XI lipsesc benzile oscilațiilor de valență $\nu(\text{NH})$ și $\nu(\text{C}=\text{O})$, care în spectrele hidrazonelor sunt prezente la $3220 \dots 3210$ și $1725 \dots 1715 \text{ cm}^{-1}$. Banda la $1755 \dots 1750 \text{ cm}^{-1}$ în spectrele azometinelor este condiționată de oscilațiile de valență C-NH și oscilațiile de deformare NH. În spectrele complexelor declarați ea lipsește, dar apar noi benzi la $1670 \dots 1660$ și $1645 \dots 1640 \text{ cm}^{-1}$, condiționate de oscilațiile de valență $\nu(\text{O}-\text{C}=\text{O})$ și $\nu(\text{C}=\text{N})$, iar banda la $1610 \dots 1595 \text{ cm}^{-1}$ este condiționată de oscilațiile de valență $>\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}<$. Acest caracter al spectrelor IR demonstrează enolizarea liganzilor în procesul de formare a complexelor. În afară de aceasta, în spectrele IR ale complexelor I-XI lipsește banda oscilației de valență a grupeii OH fenolice, iar banda $\nu(\text{C}-\text{O})$, menționată în spectrele azometinelor inițiale la $1530 \dots 1525 \text{ cm}^{-1}$ este deplasată cu $30 \dots 25 \text{ cm}^{-1}$ în domeniul undelor scurte. Așa o deplasare de frecvență înaltă a $\nu(\text{C}-\text{O})$ fenolic, de obicei, se utilizează pentru determinarea caracterului de punte al atomului de oxigen fenolic. Prin urmare, benzoilhidrazonelor aldehydelor salicilice substituite în complexii I-XI se manifestă ca liganzi de punte O,N,O-tridentati deprotonizați de două ori, asociindu-se cu atomul de cupru prin oxigenul hidroxidului fenolic, azotul azometinic și oxigenul grupeii amidice cu formarea metalociclurilor din cinci și șase atomi. Confirmă aceasta și apariția în spectrul IR al complexelor I-XI a trei benzi de oscilație noi în domeniul $530 \dots 405 \text{ cm}^{-1}$, condiționate de oscilațiile de valență a legăturilor metal-azot ($530 \dots 525$, $415 \dots 405 \text{ cm}^{-1}$) și metal-oxigen ($485 \dots 475 \text{ cm}^{-1}$). Prezența în complexii declarați a moleculelor de apă și a aminei se confirmă prin prezența în spectrele lor IR a benzilor de absorbție caracteristice [$\nu(\text{H}_2\text{O})$ $3610 \dots 3600$, $\delta(\text{H}_2\text{O})$ $1590 \dots 1580$, $\gamma(\text{H}_2\text{O})$ $925 \dots 920 \text{ cm}^{-1}$ și $\nu(\text{CC}) + \nu(\text{CN}) + \delta(\text{CCH})$ $1640 \dots 1635$, $1520 \dots 1515$, $\nu(\text{CN})$ $1310 \dots 1305$, $\delta(\text{CCH})$ $1230 \dots 1225$, $\delta(\text{CCH}) + \nu(\text{CC}) + \delta(\text{CNC})$ $1060 \dots 1055$, $1035 \dots 1030$, $\gamma(\text{CCC}) + \gamma(\text{CNC})$ $735 \dots 730$, $\rho(\text{CH})$ $830 \dots 825 \text{ cm}^{-1}$].

Analiza termică a demonstrat (vezi tab. 2) că termoliza complexelor I-XI decurge în două etape: pe derivatograme în intervalul de temperaturi $145 \dots 175^\circ\text{C}$ are loc efectul endotermic cu micșorarea masei, care corespunde deaquantării ($145 \dots 160^\circ\text{C}$) sau deaminării ($165 \dots 175^\circ\text{C}$) lor. Confirmă aceasta și valorile energiilor de activare (E_a) și ale factorilor preexponențiali (Z) calculați după metoda Horowitz-Metzger-Topor (vezi tab. 2), care sunt apropiate de valorile parametrilor cinetici pentru procese asemănătoare descrise în literatură. În intervalul de temperaturi $440 \dots 550^\circ\text{C}$ are loc ultimul efect pe termograme, care corespunde distrucției termooxidative complete a hidrazonului în complex. Natura ligandului A și a substituenților R^1 și R^2 în inelul benzenic al hidrazinei influențează temperatura de descompunere completă a compusului care se modifică astfel: $t(3-\text{CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{N}) \cong t(\text{C}_5\text{H}_5\text{N}) > t(\text{H}_2\text{O})$, iar în cazul substituenților în poziția 5: $t(\text{Br}) \geq t(\text{Cl}) > t(\text{NO}_2)$. Introducerea substituentului în poziția 3 (complexii III, IV și X, XI) duce la micșorarea stabilității termice a complexului în comparație cu analogul său, care conține acest substituent în poziția 5.

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

Determinarea activității antimicrobiene a complexelor sintetizați, precum și a celei mai apropiate soluții a lor, a fost efectuată în mediul nutritiv lichid [bulion peptonat de carne (pH 7,0) de 2%] prin metoda diluțiilor succesive (Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии. Медицина, Москва, 1971, с. 357). 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 faecalis*, *Escherichia coli* (O-111), *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* și *Proteus mirabilis*. Dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea dozei minime de inhibare (DMI) și a concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda, descrisă în (Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии. Медицина, Москва, 1971, с. 357).

MD 2258 C2 2003.09.30

6

Rezultatele experimentale, obținute la studierea activității antimicrobiene a compușilor I-XI sunt prezentate în tabelele 3 și 4, din care se vede că ele posedă o activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,018...4,67 μg/ml numai față de bacteriile din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus*. Pentru comparație, în aceleași tabele sunt prezentate proprietățile antimicrobiene, caracteristice furacinei (cea mai apropiată soluție) utilizată în practica medicală și di(μ-O)-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazino-aquacupru] – analogului structural al compușilor declarați, care se înscrie printre substanțele cu cea mai înaltă activitate dintre substanțe din șirul benzoilhidrazonic, cunoscute în literatură. Rezultatele obținute demonstrează că complexii I-XI sunt de 2...1042 ori mai activi față de stafilococi și streptococi în comparație cu furacilina și de 1,1...138 ori depășesc activitatea analogului lor structural față de bacteriile gram-pozitive.

Proprietățile depistate ale compușilor sintetizați și studiați prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene.

Tabelul 1

Denumirea, randamentul și rezultatele analizei elementelor complexelor declarați

Compusul	Denumirea chimică	Formula brută	Randamentul, %	Determinat/calculat, %		
				Cl (Br)	Cu	N
I	Di(μ-O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazino-aquacupru]	C ₁₄ H ₁₁ CuN ₃ O ₅	82	-	17.85/17.53	11.68/11.51
II	Di(μ-O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinopiridincupru]	C ₁₉ H ₁₄ CuN ₄ O ₄	75	-	14.83/15.02	13.44/13.15
III	Di(μ-O)-di[N-(3-nitro-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazino-aquacupru]	C ₁₄ H ₁₁ CuN ₃ O ₅	89	-	17.75/17.53	11.79/11.51
IV	Di(μ-O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinopiridincupru]	C ₁₉ H ₁₄ CuN ₄ O ₄	67	-	14.97/15.02	13.38/13.15
V	Di(μ-O)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazino-aquacupru]	C ₁₄ H ₁₁ ClCuN ₂ O ₃	65	9.75/10.03	17.75/17.95	7.98/7.91
VI	Di(μ-O)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazino-3-metil-piridincupru]	C ₂₀ H ₁₆ ClCuN ₃ O ₂	79	8.52/8.27	14.56/14.81	9.51/9.79
VII	Di(μ-O)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinopiridincupru]	C ₁₉ H ₁₄ ClCuN ₃ O ₂	86	8.38/8.55	15.19/15.42	9.87/10.12
VIII	Di(μ-O)-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazino-aquacupru]	C ₁₄ H ₁₁ BrCuN ₂ O ₃	32	19.84/20.05	16.23/15.95	6.84/7.04
IX	Di(μ-O)-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinopiridincupru]	C ₁₉ H ₁₄ BrCuN ₃ O ₂	89	17.18/17.39	13.77/13.83	8.89/9.15
X	Di(μ-O)-di[N-(3,5-dibrom-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazino-aquacupru]	C ₁₄ H ₁₀ Br ₂ CuN ₂ O ₃	75	33.21/33.47	13.16/13.39	5.68/5.86
XI	Di(μ-O)-di[N-(3,5-dibrom-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinopiridincupru]	C ₁₉ H ₁₃ Br ₂ CuN ₃ O ₂	78	29.45/29.68	11.70/11.87	7.56/7.79

MD 2258 C2 2003.09.30

7

Tabelul 2

Rezultatele cercetărilor fizico-chimice ale complexelor I-XI

Compusul	κ^a , $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \times \text{mol}^{-1}$	μ_{ef} M. B. (294 K)	Analiza termică				
			Temperatura de deaquare	Temperatura de deaminare	E_a^b , kJ / mol	Lg Z ^{c)}	Temperatura de descom- punere com- pletă, °C
I	2	1.44	145	-	60	4.5	440
II	4	1.54	-	165	96	8.9	480
III	4	1.48	140	-	55	4.4	420
IV	3	1.45	-	155	92	8.8	450
V	3	1.49	155	-	66	4.6	460
VI	2	1.46	-	175	109	10.2	550
VII	4	1.59	-	170	95	8.9	550
VIII	3	1.59	160	-	69	4.8	470
IX	4	1.61	-	175	93	8.8	550
X	2	1.48	150	-	65	4.6	450
XI	3	1.58	-	170	96	9.0	530

- 5 Notă : a) κ – conductibilitatea electrică molară;
b) E_a – energia de activare;
c) Z – factorul preexponențial.

Tabelul 3

10 Activitatea (DMI^{a)} / CBM^{b)}) antimicrobiană ($\mu\text{g} / \text{ml}$) a compușilor declarați față de microorganismele gram-pozitive

Compusul	<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	<i>Streptococcus faecalis</i>
	<i>Wood-46</i>	<i>Smith</i>	<i>209p</i>		
F ^{c)}	9.35 / 18.7	9.35 / 9.35	18.7 / 37.5	9.35 / 18.7	37.5 / 75
AS ^{d)}	5.0 / 10.0	5.0 / 5.0	10.0 / 10.0	10.0 / 10.0	e / e
I	0.58 / 2.33	1.16 / 2.33	2.33 / 4.67	2.33 / 2.33	0.29 / 2.33
II	0.58 / 1.16	1.16 / 1.16	1.16 / 1.16	1.16 / 2.33	0.072 / 0.58
III	2.33 / 2.33	2.33 / 2.33	1.16 / 2.33	0.58 / 2.33	0.29 / 2.33
IV	0.58 / 1.16	2.33 / 2.33	1.16 / 1.16	1.16 / 4.67	1.16 / 1.16
V	0.072 / 0.072	0.072 / 0.072	1.16 / 2.33	0.145 / 0.29	0.072 / 0.072
VI	0.145 / 1.16	0.072 / 0.072	2.33 / 2.33	1.16 / 1.16	0.036 / 0.036
VII	0.036 / 0.145	0.036 / 0.58	0.58 / 0.58	0.58 / 0.58	0.036 / 0.036
VIII	4.67 / 4.67	4.67 / 4.67	4.67 / 4.67	4.67 / 4.67	0.145 / 1.16
IX	4.67 / 4.67	4.67 / 4.67	4.67 / 4.67	4.67 / 4.67	0.018 / 0.072
X	2.33 / 9.35	4.67 / 4.67	4.67 / 9.35	4.67 / 9.35	0.036 / 0.145
XI	2.33 / 4.67	2.33 / 2.33	2.33 / 2.33	4.67 / 4.67	0.036 / 0.145

- 15 Notă: a) DMI – doza minimă de inhibare; b) CBM – concentrația minimă bacterică; c) F – furacilina (cea mai apropiată soluție); d) AS - di(μ -O)-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalidrazino]acupru] (analogul structural [1]); e) DMI sau CBM față de aceste microorganisme în [1] nu a fost studiată.

MD 2258 C2 2003.09.30

8

Tabelul 4
Activitatea (DMI ^{a)} / CBM ^{b)}) antimicrobiană (μg / ml) a compușilor declarați față de
microorganismele gram-negative

Compusul	<i>Escherichia coli (O-111)</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
F ^{c)}	18.7 / 37.5	75 / 150	9.35 / 9.35	>300 / >300	>300 / >300	150 / 300	150 / 300
AS ^{d)}	75 / >300	75 / >300	e / e	e / e	e / e	75 / >300	e / e
I	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
II	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
III	150 / >300	150 / >300	150 / >300	150 / >300	300 / >300	150 / >300	150 / >300
IV	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
V	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
VI	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
VII	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
VIII	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
IX	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
X	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
XI	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300

5

Notă: a) DMI – doza minimă de inhibare; b) CBM – concentrația minimă bactericidă; c) F – furacilina (cea mai apropiată soluție); d) AS - di(μ-O)-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinoaquacupru] (analogul structural [1]) ; e) DMI sau CBM față de aceste microorganisme în [1] nu a fost studiată.

10

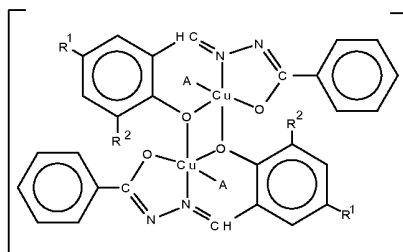
(57) Revendicare:

Complecși chelați ai cuprului(II) cu formula generală:

5

10

15



I – XI,

20 unde A = H₂O (I, III, V, VIII, X), C₅H₅N (II, IV, VII, IX, XI), 3-CH₃C₃H₄N (VI) ; R¹ = NO₂ (I, II), H (III, IV), Cl (V – VII), Br (VIII-XI); R² = H(I, II, V – IX), NO₂(III, IV), Br(X, XI) activi față de microorganismele gram-pozitive.

25

(56) Referințe bibliografice:

1. Самусь Н. М., Цапков В. И., Бурденко Т. А., Бурачева С. А., Тонгай Мартин Мазвимба, Сохан Шанджай Чандра. Синтез и противомикробная активность координационных соединений 3d-элементов с бензоилгидразом салицилового альдегида. Химико-фармацевтический журнал, 1995, т. 29, вып. 12, с. 41-43
2. Алексеева Л. Н. Антибактериальные препараты – производные 5-нитрофурана. Рига, Издательство АН Латвийской ССР, 1963, с. 218

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2001 0325	(85) Data fazei naționale PCT:
(22) Data depozit: 2001.10.04	(86) Cerere internațională PCT:
Prioritatea invocată : (31) nr.: (32) data : (33) țara : (51)⁷ : A 61 K 31/025, 31/04, 31/045, 31/05, 31/15, 31/30; C 07 F 1/08; A 61 P 31/04 Alți indici de clasificare: (54) Titlul : Complecși chelați ai cuprului (II) activi față de microorganismele grampozitive (71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD Termeni caracteristici : a) limba română: b) limba engleză:	
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)	
Int. Cl. ⁷	
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)	

IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
☐ Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV		☐ 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 evidență 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	
Examinatorul	

RAPORT DE DOCUMENTARE

Informația referitoare la brevete paralele		(21) Nr. depozit:	
Date de identificare ale documentelor citate în raport	Data publicării	Brevete paralele	Data publicării
1	2	3	4