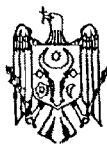




MD 4112 C1 2011.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4112** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int.Cl: *C07F 1/08* (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 213/48 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

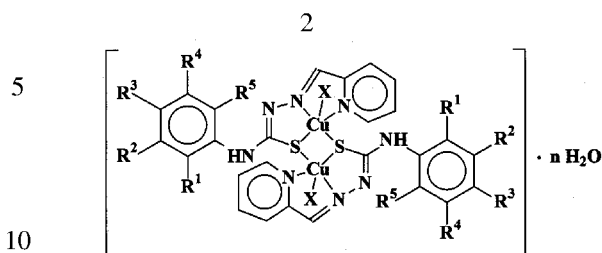
(21) Nr. depozit: a 2010 0067 (22) Data depozit: 2010.05.17	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2011.05.31, BOPI nr. 5/2011
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: LOZAN-TÎRȘU Carolina, MD; GULEA Aurelian, MD; ȚAPCOV Victor, MD; RUDIC Valeriu, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Compuși coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimie, și anume la compușii coordinativi ai cuprului biologic activi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care pot fi utilizați în calitate de preparate antimicrobiene în medicină și veterinarie.

Compușii, conform invenției, se referă la compușii coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei cu formula generală:



I – VI

I : R¹ = R⁵ = CH₃; R² = R³ = R⁴ = H; X = Cl; n = 4.II : R¹ = R⁵ = CH₃; R² = R³ = R⁴ = H; X = NO₂; n = 4.III : R¹ = R⁴ = CH₃; R² = R³ = R⁵ = H; X = Cl; n = 2.IV : R¹ = R⁴ = CH₃; R² = R³ = R⁵ = H; X = NO₂; n = 4.V : R² = R³ = CH₃; R¹ = R⁴ = R⁵ = H; X = NO₂; n = 4.VI : R¹ = R³ = CH₃; R² = R⁴ = R⁵ = H; X = NO₂; n = 4.

care manifestă activitate antimicrobiană.

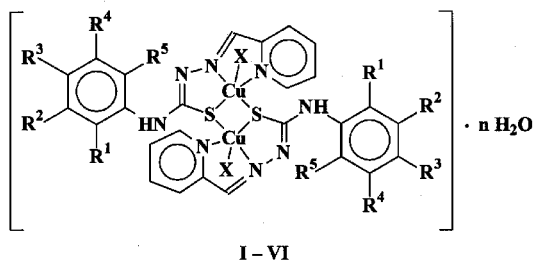
Revendicări: 2

(54) Coordinative compounds of copper with 4-(dimethylphenyl)-thiosemicarbazones of 2-formylpyridine

(57) Abstract:

The invention relates to chemistry, namely to biologically active coordinative compounds of copper from the class of thiosemicarbazones of transition metals, which can be used as antimicrobial preparations in medicine and veterinary medicine.

The compounds, according to the invention, relate to coordinative compounds of copper with 4-(dimethylphenyl)-thiosemicarbazones of 2-formylpyridine with the general formula:



(54) Координационные соединения меди с 4-(диметилфенил)-тиосемикарбазонами 2-формилпиридина

(57) Реферат:

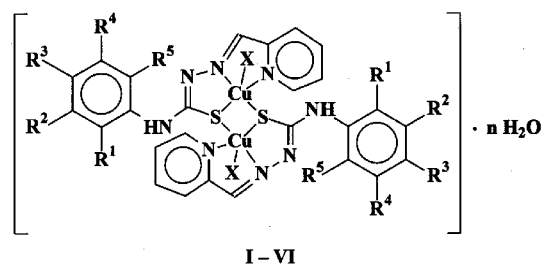
Изобретение относится к химии, а именно к биологически активным координационным соединениям меди класса тиосемикарбазонатов переходных металлов, которые могут быть использованы в качестве противомикробных препаратов в медицине и ветеринарии.

Соединения, согласно изобретению, относятся к координационным соединениям меди с 4-(диметилфенил)-тиосемикарбазонами 2-формилпиридина с общей формулой:

I : $R^1 = R^5 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = H$; $X = Cl$; $n = 4$.
 II : $R^1 = R^5 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = H$; $X = NO_3$; $n = 4$.
 III : $R^1 = R^4 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^5 = H$; $X = Cl$; $n = 2$.
 IV : $R^1 = R^4 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^5 = H$; $X = NO_3$; $n = 4$.
 V : $R^2 = R^3 = CH_3$; $R^1 = R^4 = R^5 = H$; $X = NO_3$; $n = 4$.
 VI : $R^1 = R^3 = CH_3$; $R^2 = R^4 = R^5 = H$; $X = NO_3$; $n = 4$.

possessing antimicrobial activity.

Claims: 2



I : $R^1 = R^5 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = H$; $X = Cl$; $n = 4$.
 II : $R^1 = R^5 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = H$; $X = NO_3$; $n = 4$.
 III : $R^1 = R^4 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^5 = H$; $X = Cl$; $n = 2$.
 IV : $R^1 = R^4 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^5 = H$; $X = NO_3$; $n = 4$.
 V : $R^2 = R^3 = CH_3$; $R^1 = R^4 = R^5 = H$; $X = NO_3$; $n = 4$.
 VI : $R^1 = R^3 = CH_3$; $R^2 = R^4 = R^5 = H$; $X = NO_3$; $n = 4$.

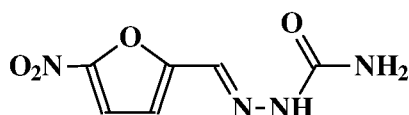
которые обладают антимикробной активностью.

П. формулы: 2

Descriere:

Invenția se referă la chimie, și anume la compușii coordinativi ai cuprului biologic activi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care pot fi utilizați în calitate de preparate antimicrobiene în medicină și veterinarie.

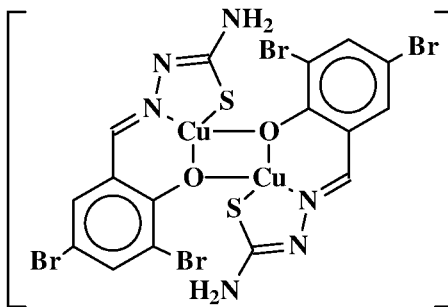
- 5 Se cunoaște utilizarea în practica medicală, pentru tratarea și profilaxia proceselor inflamatorii și purulente, a furacilinei – semicarbazona aldehydei 5-nitro-2-furanice [1], care are următoarea formulă:



- 10 Acest compus inhibă creșterea și multiplicarea majorității microorganismelor gram-pozitive și gram-negative în limitele concentrațiilor 2,34...9,37 μg/ml.

Dezavantajul compusului constă în aceea că unele microorganisme nu sunt sensibile la furacilină.

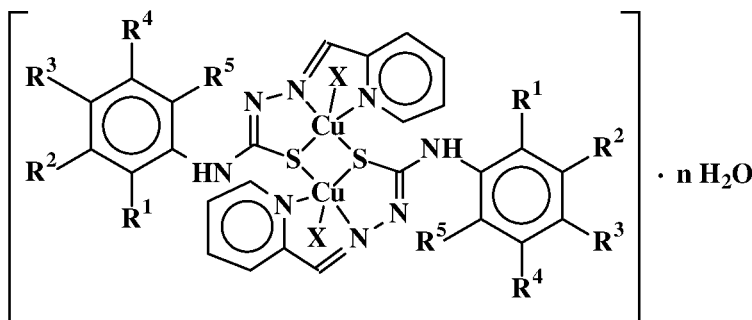
În calitate de cea mai apropiată soluție servește compusul coordinativ di(μ-O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) [2] (analogul structural) cu formula:



- 15 Dezavantajele compusului dat constau în faptul că el inhibă creșterea și multiplicarea microorganismelor gram-pozitive în limitele concentrațiilor 0,072...600 μg/ml, însă nu este aplicat în practica medicală din cauza activității scăzute față de microorganismele gram-negative.

- 20 Problema pe care o rezolvă invenția solicitată constă în obținerea unor compuși noi, cu un spectru larg de acțiune antimicrobiană.

Problema se soluționează prin aceea că se obțin compuși coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei cu formula generală:



- 25 I – VI

- 30 I : $R^1 = R^5 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$; $X = \text{Cl}$; $n = 4$.
 II : $R^1 = R^5 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$; $X = \text{NO}_3$; $n = 4$.
 III : $R^1 = R^4 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$; $X = \text{Cl}$; $n = 2$.
 IV : $R^1 = R^4 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$; $X = \text{NO}_3$; $n = 4$.
 V : $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$; $R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$; $X = \text{NO}_3$; $n = 4$.
 VI : $R^1 = R^3 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$; $X = \text{NO}_3$; $n = 4$,

care manifestă activitate antimicrobiană.

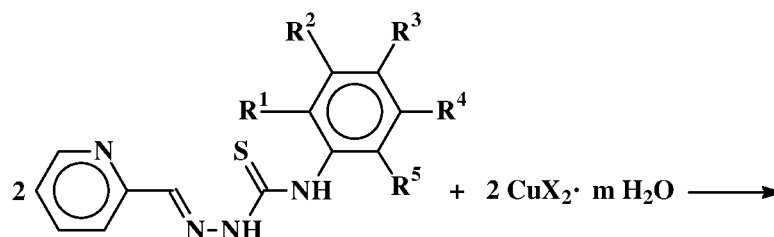
Rezultatul tehnic al invenției constă în sinteza unor compuși noi cu activitate anti-microbiană, care depășește de 4...520 ori caracteristicile furacilinei și de 2...16 ori ale di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru).

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitori ai creșterii și multiplicării microorganismelor gram-pozitive și gram-negative se propun compuși coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei, care conțin o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

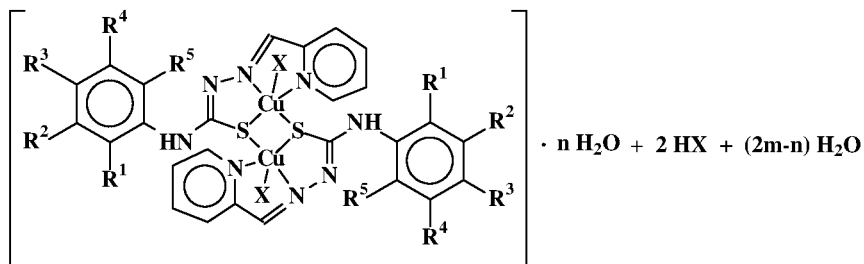
Compușii revendicați, proprietățile lor și metoda de sinteză nu sunt descrise în literatură.

Analiza comparativă a compușilor revendicați cu cea mai apropiată soluție 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 compusului a unui anion (clorură sau nitrat), fragmentul 3,5-dibromosalicilidenic este înlocuit cu 2-formilpiridinic și atomul de hidrogen al grupei NH_2 -marginale este înlocuit cu grupa dimetilfenilică. Datorită acestor particularități în structura compușilor revendicați se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Compuși I – VI se obțin la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) a hidraților clorurii (I și III) sau nitraturii (II și IV-VI) de cupru(2+) cu 4-(2,6-dimetilfenil)-(I și II), 4-(2,5-dimetilfenil)-(III și IV), 4-(3,4-dimetilfenil)-(V) sau 4-(2,4-dimetilfenil)-(VI)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei luate în raport molar de 1:1. Reacția decurge în 50...60 min conform următoarei scheme:



25



I – VI

- I : $\text{R}^1 = \text{R}^5 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{X} = \text{Cl}$; $m = 2$; $n = 4$.
 II : $\text{R}^1 = \text{R}^5 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; $\text{X} = \text{NO}_3$; $m = 3$; $n = 4$.
 III : $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$; $\text{X} = \text{Cl}$; $m = 2$; $n = 2$.
 IV : $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$; $\text{X} = \text{NO}_3$; $m = 3$; $n = 4$.
 V : $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$; $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$; $\text{X} = \text{NO}_3$; $m = 3$; $n = 4$.
 VI : $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$; $\text{X} = \text{NO}_3$; $m = 3$; $n = 4$.

Mecanismul reacției date constă în deprotonizarea grupelor tiolice ale tiosemicarbazonei sus-numite în prezența azotului piridinic al liganzilor și coordonarea anionilor formați la ionul de cupru(2+) ca liganzi N,N,S-tridentari monodeprotonați. Al patrulea loc în sfera internă a atomului central îl ocupă atomul de sulf al moleculei vecine. La rândul său, în molecula vecină al patrulea loc coordonativ este ocupat de atomul de sulf al primului fragment de compus. Al cincilea loc în sfera coordonativă a ambilor atomi centrali de cupru îl ocupă ionii de clor (I și III) sau nitrat (II și IV – VI).

Procedul de obținere a compușilor I – VI este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 64...72%, față de cel teoretic calculat. Compușii sintetizați 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.

Exemplu de obținere a di(μ -S)-bis{cloro-[2-picoliden-4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} tetrahidrat (compusul I). La soluția etanolică, care conține 10 mmol de dihidrat al clorurii de cupru(2+) în 20 ml de etanol, încălzită (50...55°C) și amestecată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluția din 10 mmol de 4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei în 50 ml de etanol. 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 etanol, eter și se usucă în aer.

După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale trihidratul nitratului de cupru (compușii II, IV – VI) sau dihidratul clorurii de cupru (compusul III) și 4-(2,6-dimetilfenil)- (II), 4-(2,5-dimetilfenil)- (III și IV), 4-(3,4-dimetilfenil)- (V) și 4-(2,4-dimetilfenil)- (VI) tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei luate în raport molar de 1:1 se sintetizează compușii II-VI. Denumirile lor chimice și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tab. 1 și 2.

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

În baza determinării în dimetilformamidă a conductibilității electrice molare (?) a compușilor I – VI s-a stabilit (tab. 2) că ei sunt neelectroliti ($\kappa = 2 \dots 6 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, 20°C, $C_M = 0,001 \text{ mol/l}$).

Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei (293 K) a compușilor revendicați a demonstrat (tab. 2) că compușii revendicați posedă momente efective magnetice scăzute ($\mu_{\text{ef.}} = 0,90 \dots 1,10 \text{ m. B.}$) comparativ cu cele spinice ($S = \frac{1}{2}$), fapt care vorbește despre structura lor polinucleară.

Pentru determinarea modului de coordonare a liganzilor la ionul de cupru(2+) a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compușilor revendicați cu cele ale analogului lor structural, tiosemicarbazonele inițiale. S-a stabilit (tab. 2) că tiosemicarbazonele în compușii I – VI se comportă ca liganzi tridentați monodeprotonizați, unindu-se cu ionul central prin intermediul atomilor de azot piridinic și azometinic și ai sulfului, formând două metalocicluri din cinci atomi. În favoarea acestui fapt vorbește dispariția în spectrele IR ale compușilor revendicați și ale analogului structural a benzilor de absorbție $\nu(\text{NH})$ și $\nu(\text{C}=\text{S})$, care în tiosemicarbazonele libere se observă corespunzător în domeniile 1540...1535 și 1125...1120 cm^{-1} . În ambele tipuri de compuși 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 două componente. În domeniul 1570...1560 cm^{-1} al spectrului compușilor I – VI 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 tiosemicarbazonelor în procesul de formare a compușilor revendicați. În afară de aceasta, în domeniul 550...405 cm^{-1} în spectrul compușilor I – VI se observă o serie de benzi de absorbție noi care, conform datelor luate din literatură, se detectează ca $\nu(\text{Cu}-\text{N})$ și $\nu(\text{Cu}-\text{S})$.

Analiza termică a demonstrat că pe derivatogramele compușilor declarați se observă un singur efect exotermic la 350...520°C, care corespunde procesului de destrucție termooxidativă a liganzilor organici în compuși.

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

Activitatea antimicrobiană a compușilor I – VI a fost determinată 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.

- 5 Rezultatele studiului activității antimicrobiene a compușilor I – VI sunt prezentate în tab. 3, din care se vede că 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei inițiale nu manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele sus-numite, iar compușii revendicați posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,009...2,34 μg/ml față de bacteriile gram-pozitive și 0,009...75,0 μg/ml față de micro-
- 10 organisme gram-negative. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice furacilinei și di(μ-O)-bis(3,5-dibromosaliciliden-tiosemicarbazidocupru) – analogul structural al compușilor revendicați, care manifestă cea mai înaltă activitate dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic, cunoscute în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează că compușii coordinativi I-VI manifestă
- 15 activitate antimicrobiană față de microorganismele gram-pozitive de 320...520 ori mai înaltă decât furacilina și de 8...16 ori mai înaltă decât analogul lor structural. Activitatea bacteriostatică și bactericidă a compușilor I-VI față de *Escherichia coli* și *Salmonella abony* se află la nivelul furacilinei, iar față de *Shigella sonnei* depășește activitatea furacilinei de 8...520 ori.
- 20 Proprietățile depistate ale compușilor revendicați prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene și pot fi utilizate în cazul rezistenței microorganismelor față de medicamentele antibacteriene cunoscute.

Tabelul 1

25 Denumirea și analiza chimică a compușilor coordinativi revendicați

Com- pusul	Denumirea chimică	Formula brută	Randa- mentul, %	Determinat / calculat, %		
				Cu	N	S
I	Di(μ-S)-bis{cloro-[2-picoliden-4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} tetrahidrat	C ₁₅ H ₁₉ ClCuN ₄ O ₂ S	70	15,01/15,29	13,17/13,38	7,41 / 7,65
II	Di(μ-S)-bis{nitrato-[2-picoliden-4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} tetrahidrat	C ₁₅ H ₁₉ CuN ₅ O ₅ S	64	14,27/14,38	15,54/15,73	6,90 / 7,19
III	Di(μ-S)-bis{cloro-[2-picoliden-4-(2,5-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} dihidrat	C ₁₅ H ₁₇ ClCuN ₄ OS	72	16,09/15,98	13,77/13,99	8,19 / 7,99
IV	Di(μ-S)-bis{nitrato-[2-picoliden-4-(2,5-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} tetrahidrat	C ₁₅ H ₁₉ CuN ₅ O ₅ S	68	14,11/14,38	15,57/15,73	7,01 / 7,19
V	Di(μ-S)-bis{nitrato-[2-picoliden-4-(3,4-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} tetrahidrat	C ₁₅ H ₁₉ CuN ₅ O ₅ S	67	14,19/14,38	15,46/15,73	6,92 / 7,19
VI	Di(μ-S)-bis{nitrato-[2-picoliden-4-(2,4-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} tetrahidrat	C ₁₅ H ₁₉ CuN ₅ O ₅ S	70	14,44/14,38	15,61/15,73	6,90 / 7,19

Tabelul 2

Proprietățile fizico-chimice ale compușilor coordinativi revendicați

5

Com- pusul ^{a)}	κ^b , $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$, mol^{-1}	μ_{ef} , m. B. (293 K)	T^c , °C	Unele benzi (cm^{-1}) de absorbție găsite în spectrele IR ale compușilor I – VI ^{d)}							
				$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(>\text{C}=\text{N}$ $-\text{N}=\text{C}<)$	$\delta(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{S})$	$\nu(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{S})$	$\nu(\text{Cu}-\text{N})$, $\nu(\text{Cu}-\text{S})$
HL ¹	-	-	210 – 212	1538	1625	-	1194, 1149	1125	988, 944	-	-
I	2	0,94	520	-	1590, 1585	1565	1174, 1143	-	974, 931	741	515, 443, 416
II	6	1,04	360	-	1595, 1590	1570	1175, 1140	-	975, 930	750	530, 445, 415
HL ²	-	-	188 – 191	1540	1620	-	1190, 1150	1120	990, 940	-	-
III	3	0,91	485	-	1590, 1585	1565	1180, 1140	-	970, 932	740	525, 452, 430
IV	5	0,90	350	-	1592, 1587	1560	1175, 1145	-	975, 935	742	520, 450, 425
HL ³	-	-	197 – 200	1535	1625	-	1192, 1150	1120	987, 940	-	-
V	4	0,97	350	-	1600, 1595	1565	1170, 1141	-	970, 930	745	517, 447, 420
HL ⁴	-	-	204 – 206	1536	1620	-	1195, 1140	1124	988, 945	-	-
VI	6	1,10	350	-	1595, 1588	1570	1175, 1140	-	970, 931	744	525, 450, 415

Notă: ^{a)} HL¹ - 4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL² - 4-(2,5-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL³ - 4-(3,4-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL⁴ - 4-(2,4-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei; ^{b)} ? – conductibilitatea electrică molară (293 K); ^{c)} temperatura de descompunere completă (I-VI) sau de topire (HL¹⁻⁴); ^{d)} compușii preventiv au fost încălziți la 105°C până la o masă constantă.

15

Tabelul 3

Concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CMB) a compușilor coordinativi revendicați față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative ($\mu\text{g/ml}$)

Compusul ^{a)}	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
HL ¹⁻⁴	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
I	0,009	0,018	0,009	0,018	9,37	37,5	0,07	0,07	9,37	9,37
II	0,58	2,34	0,58	1,17	37,5	75	0,58	0,58	37,5	75
III	0,018	0,018	0,009	0,03	9,37	18,75	0,018	0,018	9,37	9,37
IV	0,018	0,018	0,03	0,03	37,5	75	0,07	0,029	37,5	75
V	0,009	0,03	0,009	0,018	37,5	75	0,009	0,009	9,35	18,75
VI	0,009	0,009	0,018	0,018	9,37	37,5	0,009	0,009	9,37	9,37
Furacilină	2,34	9,37	4,68	4,68	2,34	9,37	2,34	4,68	4,68	4,68
AS	0,145	0,145	b	b	18,7	37,5	b	b	b	b

20

Notă: ^{a)} HL¹ - 4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL² - 4-(2,5-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL³ - 4-(3,4-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL⁴ - 4-(2,4-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei; AS -

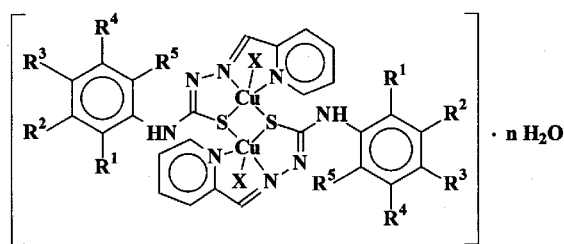
analogul structural; ^{b)} activitatea antimicrobiană față de aceste microorganisme în AS nu a fost studiată.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Tipografia Centrală, Chișinău, 2006, p. 930
2. MD 2942 C2 2005.12.31

(57) Revendicări:

1. Compuși coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei cu formula generală:



I – VI

- I : $R^1 = R^5 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = H$; $X = Cl$; $n = 4$.
 II : $R^1 = R^5 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = H$; $X = NO_3$; $n = 4$.
 III : $R^1 = R^4 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^5 = H$; $X = Cl$; $n = 2$.
 IV : $R^1 = R^4 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^5 = H$; $X = NO_3$; $n = 4$.
 V : $R^2 = R^3 = CH_3$; $R^1 = R^4 = R^5 = H$; $X = NO_3$; $n = 4$.
 VI : $R^1 = R^3 = CH_3$; $R^2 = R^4 = R^5 = H$; $X = NO_3$; $n = 4$.

2. Compuși coordinativi, conform revendicării 1, care manifestă activitate antimicrobiană.

Șef Secție:

IUSTIN Viorel

Examinator:

LEVIȚCHI Svetlana

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii	
(21) Nr. depozit: a 2010 0067	(32) Data de prioritate recunoscută:
(22) Data depozit: 2010.05.17	Raport de documentare internațională: ☐ da
(54) Titlul: Compuși coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei	
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	
(51) (Int.Cl): Int. Cl.: C07F 1/08 (2006.01) C07C 337/08 (2006.01) A61K 31/30 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) C07D 213/48 (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)) – 1993-2010 a) Int. Cl.: C07F 1/08 (2006.01) C07C 337/08 (2006.01) A61K 31/30 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) C07D 213/48 (2006.01) b) termeni caracteristici în limba română: „2-picoliden-4-(dimetilfenil)tiosemicarbazidații de cupru”, „cupru cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei”, „cupru tiosemicarbaz” "Worldwide" (Espacenet) – 1976-2010 a) Int. Cl.: C07F 1/08 (2006.01) C07C 337/08 (2006.01) A61K 31/30 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) C07D 213/48 (2006.01) b) termeni caracteristici în limba engleză: „2-pykoliden-4-(dimetilphenyl)thiosemicarbazonates copper”, „copper with pyridine-2-carbaldehyde-(dimetilphenyl) thiosemicarbazone”, „copper and thiosemicarbaz” EA, CIS (Eapatis) – 1997-2010 FIPS (RU) - 1994-2010 SU – 1924-1993 a) Int. Cl.: C07F 1/08 (2006.01) C07C 337/08 (2006.01) A61K 31/30 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01) C07D 213/48 (2006.01) b) termeni caracteristici în limba rusă: «2-пиколиден-4-(диметилфенил)тиосемикарбазидаты меди», «медь с 4-(диметилфенил)-тиосемикарбазами 2 формилпиридина», «медь тиосемикарбаз»	
V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate	

1. Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Tipografia Centrală, Chișinău, 2006, p. 930
2. 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

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	1,2
A	MD 1650 G2 2001.04.30	1,2
A	MD1812 C2 2001.12.31	1,2
A	MD 2003 C2 2002.09.30	1,2
A	MD 2258 C2 2003.09.30	1,2
A	MD 3032 G2 2006.04.30	1,2
A	MD 3124 C2 2006.08.31	1,2
A	SU 1059870 A1 1991.04.30	1
A, D	Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Ghid farmacoterapeutic. Tipografia Centrală, Chișinău, 2006, p.930	1,2
A, D, C	MD 2942 C2 2005.12.31	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	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție

divulgare	& – 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	2011-03-17
Examinator	LEVITȚCHI Svetlana