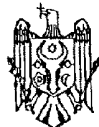




MD 3032 G2 2006.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3032** (13) **G2**(51) Int. Cl.: **C07C 337/06** (2006.01)**C07C 311/37** (2006.01)**C07C 47/57** (2006.01)**C07F 1/08** (2006.01)**A61K 31/30** (2006.01)**A61P 31/04** (2006.01)(12) **BREVET DE INVENȚIE**

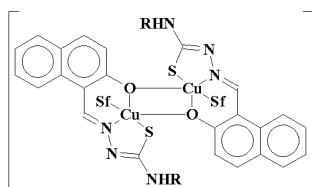
(21) Nr. depozit: a 2005 0322 (22) Data depozit: 2005.10.31	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2006.04.30, BOPI nr. 4/2006
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; PRISACARI Viorel, MD; ȚAPCOV Victor, MD; BURACIOVA Svetlana, MD; SPÎNU Stela, MD; BEJENARI Natalia, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) **Naftalidentiosemicarbazidați de cupru(II) care conțin sulfanilamide**

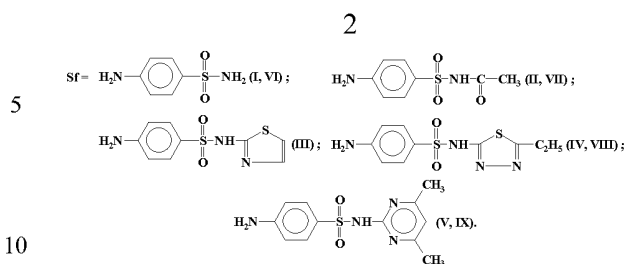
(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un șir de compuși interni de cupru biologic activi din clasa tiosemicarbazidaților metalelor de tranziție care pot găsi aplicare în practica medicală și medicina veterinară în calitate de preparate antimicrobiene.

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



I – XI

unde R = H (I – V), C₆H₅ (VI – IX);

Compușii I-IX manifestă activitate antimicrobiană.

Rezultatul invenției constă în sinteza compușilor I-IX, care au toxicitate joasă, manifestă activitate antimicrobiană față de majoritatea microorganismelor, iar în cazul tulpinilor gram-pozitive ale culturilor testate manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă de 16...160 ori mai înaltă.

Revendicări: 2

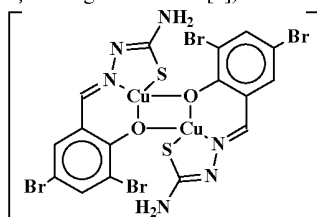
MD 3032 G2 2006.04.30

3

Descriere:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un șir de compuși interni de cupru biologic activi din clasa tiosemicarbazidaților metalelor de tranziție care pot găsi aplicare în practica medicală și medicina veterinară în calitate de preparate antimicrobiene.

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

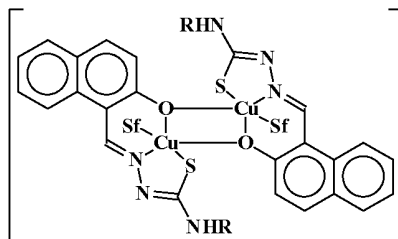


- 10 Complexul dat inhibă creșterea și multiplicarea majorității microorganismelor gram-pozitive în limitele concentrațiilor 0,072...600 μ g/ml, însă nu găsește aplicare în practica medicală din cauza activității scăzute față de microorganismele gram-negative.

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

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

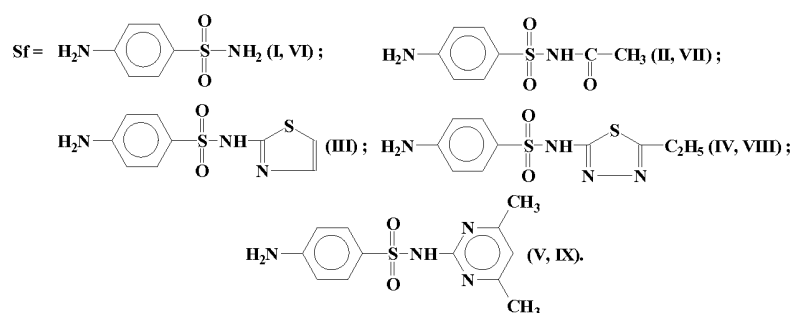
15



I – XI

unde R = H (I – V), C₆H₅ (VI – IX);

20



Compușii I-IX manifestă activitate antimicrobiană.

- 25 Rezultatul invenției constă în sinteza compușilor I-IX, care au toxicitate joasă, 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 16...160 ori mai înaltă în comparație cu cea a analogului structural.

Rezultatul invenției este cauzat de faptul că în compușii noi sintetizați se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

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

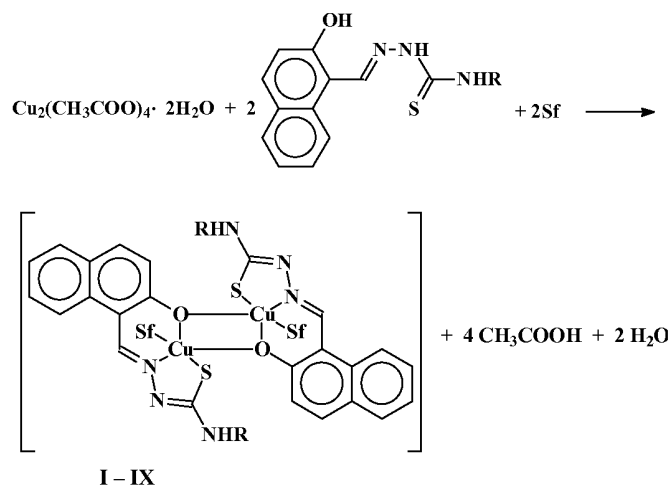
Analiza comparativă a compușilor revendicați cu cea mai apropiată soluție demonstrează că ei se deosebesc numai prin aceea că în analogul structural este mărit numărul de coordinare al atomului central prin introducerea în sfera internă a complexului a unei molecule de sulfanilamidă (Sf) și înlocuirea în molecula azometinei a fragmentului

MD 3032 G2 2006.04.30

4

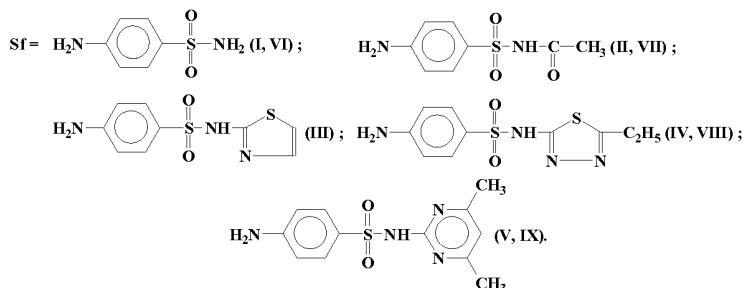
salicilidenic cu naftalidenic, iar în cazul compușilor VIII – XI a hidrogenului grupei amino în fragmentul tiosemicarbazidic cu grupa fenilică. Datorită acestor particularități în structura complexelor declarați se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

5 Compușii I - IX se obțin la interacțiunea suspensiei etanolice fierbinți (55...60°C) a hidratului diacetatului de cupru(2+) cu tiosemicarbazona sau 4-feniltiosemicarbazona 2-hidroxi-1-naftaldehidei și sulfanilamida (Sf) luate în raport molar 1:1:1. Reacția decurge în 60...80 min conform următoarei scheme a ecuației :



10

unde R = H (I – V), C₆H₅ (VI – IX);



15

Mecanismul reacției date constă în deprotonizarea grupelor fenolice și tiolice ale tiosemicarbazonei și 4-feniltiosemicarbazonei în prezența acetat-ionilor sării inițiale, care joacă rolul de acceptor de protoni. Astfel obținuți, anionii naftalidentiosemicarbazidic și naftaliden-4-feniltiosemicarbazidic coordonează la ionul de cupru(2+) ca liganzi O,N,S-tridentati 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

Procedeul de obținere al compușilor I - IX revendicați este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 67...78% față de cel teoretic calculat. Complecșii 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.

25

Exemplu de obținere a di(μ-O)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-naftalidentiosemicarbazidocupru}. La suspensia metanolică, care conține 10 mmol de hidrat al acetatului de cupru(II) în 100 ml metanol, încălzită (55...60°C) și amestecată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluție de 10 mmol de tiosemicarbazonă a aldehidei naftolice și 10 mmol de streptocid (4-aminobenzensulfamidă) în 100 ml de alcool metilic. După aceasta, amestecul reactant se încălzește în continuare cu refrigerent ascendent în decurs de 60...80 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.

30

După o metodă analoagă, folosind în calitate de substanțe inițiale hidratul acetatului de cupru, tiosemicarbazona (H₂L, I – V) sau 4-fenil-tiosemicarbazona (H₂L¹, VI – IX) 2-hidroxi-1-naftaldehidei și 4-aminobenzensulfamidă

35

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

Cercetarea vizuală la microscop a compușilor coordinativi sintetizați demonstrează că ei posedă omogenitate fizică. Din cauza dimensiunilor mici și a absenței monocristalelor acestor complecși, pentru determinarea individualității componenței 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 compușilor I - IX s-a determinat că ei sunt neelectroliti [$\kappa = 1 \dots 7 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, 20°C , $C_M = 0,001 \text{ mol/l}$].

Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei (294 K) a compușilor revendicați a demonstrat (tabelul 2) că ei posedă momente efective magnetice scăzute ($\mu_{\text{ef}} = 1,60 \dots 1,67 \text{ m. B.}$) comparativ cu cele spinice ($S = \frac{1}{2}$), fapt care vorbește despre structura lor polinucleară.

Pentru determinarea modului de coordinare a liganzilor cu ionul de cupru(2+) a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compușilor revendicați și a analogului lor structural, descris în [1]. S-a stabilit (Tabelul 3) că tiosemicarbazonele studiate în I - IX se comportă ca liganzi tridentati dublu deprotonizați, unindu-se cu ionul central prin intermediul atomului de oxigen fenolic, al azotului azometinic și al sulfului, formând două metalocicluri din cinci și șase atomi. În favoarea acestui fapt vorbește dispariția în spectrele IR ale substanțelor revendicate și al 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 $1250 \dots 1240$, $1545 \dots 1535$ și $1135 \dots 1115 \text{ cm}^{-1}$. În ambele tipuri de complecși se observă banda de absorbție $\nu(\text{C}-\text{S})$ în domeniul $755 \dots 735 \text{ cm}^{-1}$, iar banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ se deplasează cu $30 \dots 20 \text{ cm}^{-1}$ spre frecvențe mai mici [în tiosemicarbazonele inițiale $\nu(\text{C}=\text{N})$ se observă în domeniul $1630 \dots 1600 \text{ cm}^{-1}$], fiind însoțită de scindare în doi componenți. În domeniul $1570 \dots 1560 \text{ cm}^{-1}$ al spectrului complecșilor I - IX se observă banda de absorbție, care este condiționată de oscilațiile de valență $>\text{C}=\text{N}-\text{C}<$. Acest caracter al spectrelor IR demonstrează enolizarea tiosemicarbazonei în procesul de formare a complecșilor revendicați. În afară de aceasta, în cazul compușilor studiați banda $\nu(\text{C}-\text{O})$, menționată în spectrele azometinelor inițiale la $1525 \dots 1520 \text{ cm}^{-1}$ este deplasată cu $15 \dots 10 \text{ cm}^{-1}$ 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 $550 \dots 405 \text{ cm}^{-1}$ în spectrul complecșilor I - IX 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 compușilor declarați se observă un singur efect exotermic la $395 \dots 490^\circ \text{C}$, care corespunde procesului de destrucție termooxidativă a liganzilor organici în complecși. Cum se vede din tabelul 2, asupra temperaturii de descompunere completă a compusului influențează natura liganzilor și se modifică în modul următor: $t_{\text{desc.}}(\text{H}_2\text{L}) > t_{\text{desc.}}(\text{H}_2\text{L}^1)$, $t_{\text{desc.}}(\text{Sdm}) > t_{\text{desc.}}(\text{Etz}) > t_{\text{desc.}}(\text{Nor}) > t_{\text{desc.}}(\text{Sfc}) > t_{\text{desc.}}(\text{Str})$.

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

Determinarea activității antimicrobiene a complecșilor I - IX, precum și a celei mai apropiate soluții a lor, a fost efectuată în mediu nutritiv lichid [bulion peptonat din carne ($\text{pH } 7,0$) de 2 %] 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 a concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda descrisă în literatură.

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

Rezultatele studiului activității antimicrobiene a compușilor I - IX sunt prezentate în tabelul 4, din care se vede că compușii revendicați posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor $0,00012 \dots 2000 \mu\text{g/ml}$ 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 compușilor revendicați, care manifestă una din cele mai înalte activități dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic, cunoscute în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează că compușii I - IX 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 $16 \dots 160$ ori mai înaltă în comparație cu cea a analogului lor structural. Cum se vede din tabelul 4, asupra activității antimicrobiene a compusului influențează natura liganzilor și se modifică în modul următor: $\text{H}_2\text{L} > \text{H}_2\text{L}^1$, $\text{Sdm} \geq \text{Etz} \geq \text{Nor} > \text{Sfc} \geq \text{Str}$.

Toxicitatea (LD_{50}) celui mai activ reprezentant al compușilor revendicați (IV) cel puțin de 3 ori este mai mică decât a celei mai apropiate soluții și constituie 4750 mg/kg (face parte din clasa compușilor cu toxicitate joasă).

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

MD 3032 G2 2006.04.30

6

Tabelul 1

Compusul	Denumirea chimică	Formula brută
I	Di(μ-O)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-naftalidentiosemicarbazidocupru}	C ₁₈ H ₁₇ CuN ₅ O ₃ S ₂
II	Di(μ-O)-bis{(4-aminobenzensulfacetamid)-naftalidentiosemicarbazidocupru}	C ₂₀ H ₁₉ CuN ₅ O ₄ S ₂
III	Di(μ-O)-bis{[2-(4-aminobenzensulfamido)-tiazol]-naftalidentiosemicarbazidocupru}	C ₂₁ H ₁₈ CuN ₆ O ₃ S ₃
IV	Di(μ-O)-bis{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-naftalidentiosemicarbazidocupru}	C ₂₂ H ₂₁ CuN ₇ O ₃ S ₂
V	Di(μ-O)-bis{[2-(4-aminobenzensulfamido)-4,6-dimetilpirimidin]-naftalidentiosemicarbazidocupru}	C ₂₄ H ₂₃ CuN ₇ O ₃ S ₂
VI	Di(μ-O)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-naftaliden-4-feniltiosemicarbazidocupru}	C ₂₄ H ₂₁ CuN ₅ O ₃ S ₂
VII	Di(μ-O)-bis{(4-aminobenzensulfacetamid)-naftalidentio-4-feniltiosemicarbazidocupru}	C ₂₆ H ₂₃ CuN ₅ O ₄ S ₂
VIII	Di(μ-O)-bis{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-naftaliden-4-feniltiosemicarbazidocupru}	C ₂₈ H ₂₅ CuN ₇ O ₃ S ₃
IX	Di(μ-O)-bis{[2-(4-aminobenzensulfamido)-4,6-dimetilpirimidin]-naftaliden-4-feniltiosemicarbazidocupru}	C ₃₀ H ₂₇ CuN ₇ O ₃ S ₂

Tabelul 2

5

Compusul	Randa- mentul, %	Determinat / calculat, %			μ _{ef.} , m. B. (294 K)	Temperatura de descompunere com-pletă, °C
		Cu	N	S		
I	71	13,09/13,36	14,52/14,61	13,20/13,36	1,62	410
II	67	11,99/12,28	13,22/13,43	12,11/12,28	1,58	420
III	72	11,30/11,39	15,10/14,95	16,91/17,08	1,60	450
IV	75	10,55/10,83	16,31/16,58	16,01/16,24	1,65	480
V	76	10,66/10,94	16,47/16,75	10,80/10,94	1,61	490
VI	74	11,46/11,53	12,48/12,61	11,30/11,53	1,67	395
VII	70	10,45/10,72	11,54/11,73	10,49/10,72	1,65	400
VIII	77	9,49/9,60	14,51/14,69	14,10/14,39	1,64	410
IX	78	9,41/9,68	14,56/14,83	9,45/9,68	1,61	430

Tabelul 3

Compușul ^a	$\nu(\text{NH}_2)$ $\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-OH})$	$\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$	$\delta(\text{C-N})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=S})$	$\delta(\text{SO}_2)$	$\nu(\text{M-N})$ $\nu(\text{M-O})$ $\nu(\text{M-S})$
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
H ₂ L	3435, 3330, 3185, 1545	-	1615	1240	-	1180, 1115	1230	1120	990, 940	-
Streptocid	3440, 3330, 3210, 1530	-	-	-	1320 1145	1330 1115	-	-	860 930	-
I	3420, 3415, 3320, 3310, 3215, 1530	-	1605, 1590	-	1320, 1140	1335, 1185, 1110, 1110	-	-	860 930	525, 495, 470, 425
Sulfacil	3440, 3320, 3210, 1540	1675	-	-	1325, 1140	1330, 1115	-	-	865 935	-
II	3410, 3420, 3315, 3210, 1525	1670	1580, 1575	-	1325, 1145	1330, 1185, 1110, 1105	1225	-	865 945	525, 480, 475, 415
Norfurazol	3435, 3335, 3200, 1530	-	1625	-	1315 1130	1320 1110	-	-	870 925	-
III	3430, 3435, 3315, 3310, 3195, 1525	-	1600 1585 1580	-	1325 1145	1310 1170 1110 1105	1220	-	875 935	520 480 475 430
Fiazol	3435, 3330, 3200, 1535	-	1620	-	1320 1135	1330 1120	-	-	885 930	-
IV	3435, 3425, 3320, 3310, 3195, 1520	-	1605 1600 1580 1575	-	1320 1140	1325 1180 1125 1105	1215	-	865 935	525 495 485 415
Sulfadiazina	3460, 3350, 3245, 1535	-	1630	-	1320 1145	1335 1110	-	-	880 940	-
V	3450, 3420, 3320, 3300, 3235, 1525	-	1620 1600 1580 1575	-	1325 1140	1315 1175 1115 1105	1220	-	865 930	520 480 470 410
H ₂ L ¹	3435, 3325, 3190, 1545	-	1620	1235	-	1190 1120	1230	1115	980 935	-
VI	3420, 3410, 3310, 3315, 3210, 1530	-	1600, 1585	-	1325, 1140	1330, 1185, 1115, 1105	-	-	865 925	515, 485, 480, 405
VII	3415, 3410, 3325, 3315, 3200, 1535	1670	1605 1585	-	1325 1140	1320 1185 1115 1110	1210	-	875 935	515 490 470 430
VIII	3430, 3425, 3335, 3325, 3220, 1535	-	1610, 1605, 1585, 1580	-	1325, 1140	1330, 1180, 1115, 1115	1215	-	875 925	525, 480, 475, 415
IX	3410, 3425, 3315, 3310, 3230, 1530	-	1605, 1580, 1575 1570	-	1320 1145	1335, 1175, 1122, 1125	1225	-	880 925	525, 495, 485, 420

Notă: H₂L¹ - tiosemicarbazona 2-hidroxi-1-naftaldehidei, H₂L² - 4-fenil-1-tiosemicarbazona 2-hidroxi-1-naftaldehidei

Tabelul 4

Doza minimă de inhibare (DMI, µg/ml), concentrația bacterică minimă (CBM, µg/ml) și toxicitatea (LD₅₀, mg/kg) a compusului revendicat față de microorganismele gram-pozitive și gram-negativ

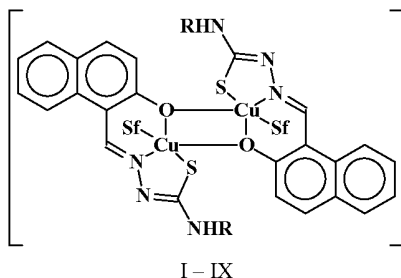
Tulpina microorganismului		Sf	AS ^a	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
<i>Staphylococcus aureus</i>	Wood-46	DMI	0,145	0,097	0,097	0,00047	0,0037	0,00047	0,00047	0,06	0,097	0,0019
	209-P	CBM	0,145	0,19	0,097	0,00047	0,0037	0,00047	15,6	0,48	0,39	1,95
		DMI	0,29	0,19	0,19	0,0037	0,0009	0,015	0,0076	0,06	0,097	0,0076
		CBM	0,29	0,19	0,19	0,0037	0,0009	0,015	1,95	7,8	6,25	15,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	DMI	0,58	0,19	0,097	0,097	0,0037	0,015	0,03	0,00012	0,06	0,097	0,00024
	CBM	0,58	0,19	0,19	0,19	0,015	0,03	0,06	0,24	1,95	6,25	15,6
<i>Streptococcus grupel A</i>	DMI	0,145	0,097	0,019	0,019	0,00047	0,0018	0,00023	-	-	0,097	-
	CBM	0,145	0,097	0,049	0,049	0,00047	0,0018	0,00023	-	-	0,39	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	DMI	0,29	0,78	0,19	0,19	0,015	0,06	0,03	7,8	0,06	1,56	0,48
	CBM	0,58	250,0	6,25	6,25	0,06	3,9	0,06	7,8	15,6	1000	15,6
<i>Escherichia coli</i>	DMI	18,7	2000	2000	2000	2000	250	2000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	37,5	2000	2000	2000	>2000	2000	2000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Salmonella typhimurium</i>	DMI	18,7	2000	2000	2000	2000	250	2000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	75,0	2000	>2000	>2000	>2000	2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DMI	18,7	2000	2000	2000	1000	250	1000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	18,7	2000	2000	2000	1000	1000	1000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	DMI	600	2000	>2000	>2000	1000	2000	2000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	600	2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Proteus vulgaris</i>	DMI	18,7	2000	1000	1000	1000	1000	1000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	300	2000	1000	1000	1000	1000	2000	>2000	>2000	>2000	>2000
LD ₅₀ , mg/kg		d	>1500 ^b				4750					

Notă : a) Cea mai apropiată soluție și analogul structural – di(μ-O)-bis(3,5-dibromsaliciliden)osemicarbazidocupru [1];

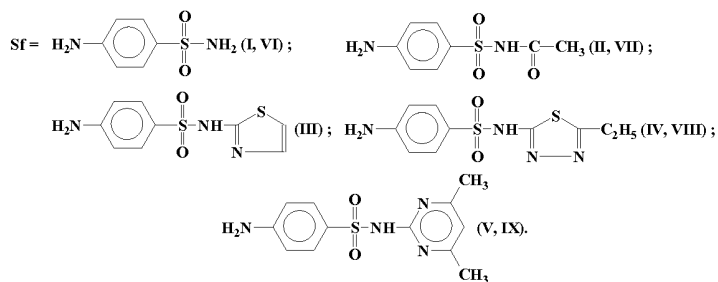
b) Stabilirea mai exactă a toxicității este imposibilă din cauza suprasaturării soluției, ce face imposibilă trecerea ei prin acul seringii.

(57) Revendicări:

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



unde R = H (I – V), C₆H₅ (VI – IX);



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

(56) Referințe bibliografice:

1. MD 2942 B2 2005.10.31

Director adjunct Departament:

GUȘAN Ala

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2005 0322		
(22) Data depozit: 2005.10.31		
(51) : Int.Cl: C07C 337/06 (2006.01) C07C 311/37 (2006.01) C07C 47/57 (2006.01) C07F 1/08 (2006.01) A61K 31/30 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)		
Alți indici de clasificare: Titlul : Naftalidentiosemicarbazidați de cupru(II) care conțin sulfanilamide (71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD Termeni caracteristici : Naftalidentiosemicarbazidați de cupru(II) care conțin sulfanilamide Сульфаниламидсодержащие нафталидентииосемикарбазидаты меди(II)		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
MD baza de date 1994-2005		
EA buletine oficial 1995-2005		
SU colecția de certificate de autor, inclusiv și colecția „nepublică” 1970-1991		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
	1. MD 2942 B2 2005.10.31	1
☐ Documentele următoare sunt indicate in continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, 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 cand 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		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2006.02.27
Examinatorul		EGOROVA Tamara