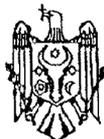




MD 4755 C1 2021.12.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 4755 (13) C1

(51) Int.Cl: C07F 1/08 (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01)
C07D 213/48 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

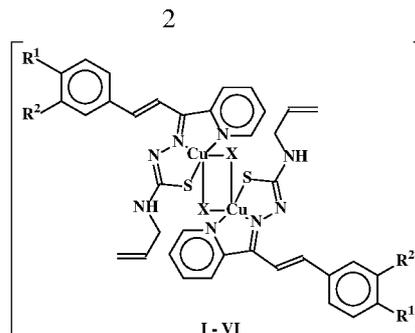
(21) Nr. depozit: a 2019 0074 (22) Data depozit: 2019.09.25	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2021.05.31, BOPI nr. 5/2021
(41) Data publicării cererii: 2021.03.31, BOPI nr. 3/2021	
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; GUDUMAC Valentin, MD; ȚAPCOV Victor, MD; PANTEA Valeriana, MD; GRAUR Vasilii, MD; ANDRONACHE Lilia, MD; ȘVEȚ Inna, MD; BOTNARU Maria, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Compuși coordinativi ai cuprului cu 4-alitiosemicarbazonele 3-(fenil)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-onelor substituie în calitate de inhibitori ai radicalilor superoxizi

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un șir de compuși coordinativi de cupru biologic activi din clasa tiosemicarbazidaților metalelor de tranziție. Acești complecși pot găsi aplicare în medicină în calitate de preparate care inhibă radicalii superoxizi, prevenind astfel multiple acțiuni nocive asupra organismului.

Esența invenției constă în obținerea unui șir de inhibitori sintetici ai radicalilor superoxizi în baza compușilor coordinativi ai cuprului cu 4-alitiosemicarbazonele 3-(fenil)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-onelor substituie cu formula generală:



I: $R^1 = N(CH_3)_2$, $R^2 = H$, $X = Cl^-$;
 II: $R^1 = N(CH_3)_2$, $R^2 = H$, $X = NO_3^-$;
 III: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $X = Cl^-$;
 IV: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $X = NO_3^-$;
 V: $R^1 = R^2 = OCH_3$, $X = Cl^-$;
 VI: $R^1 = R^2 = OCH_3$, $X = NO_3^-$.

Compușii revendicați extind arsenalul de inhibitori ai radicalilor superoxizi cu activitate biologică înaltă.

Revendicări: 2

MD 4755 C1 2021.12.31

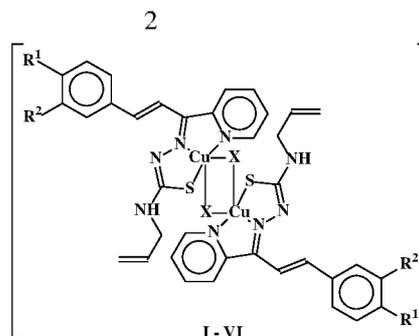
(54) Copper coordination compounds with 4-allylthiosemicarbazones of substituted 3-(phenyl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-ones as inhibitors of superoxide radicals

(57) Abstract:

1

The invention relates to chemistry and medicine, namely to a number of biologically active copper coordination compounds from the class of transition metal thiosemicarbazidates. These complexes can be used in medicine as drugs that inhibit superoxide radicals, thus preventing multiple harmful effects on the body.

Summary of the invention consists in producing a number of synthetic inhibitors of superoxide radicals based on copper coordination compounds with 4-allylthiosemicarbazones of substituted 3-(phenyl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-ones of the general formula:



- I:** $R^1 = N(CH_3)_2$, $R^2 = H$, $X = Cl^-$;
II: $R^1 = N(CH_3)_2$, $R^2 = H$, $X = NO_3^-$;
III: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $X = Cl^-$;
IV: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $X = NO_3^-$;
V: $R^1 = R^2 = OCH_3$, $X = Cl^-$;
VI: $R^1 = R^2 = OCH_3$, $X = NO_3^-$.

The claimed compounds expand the arsenal of inhibitors of superoxide radicals with high biological activity.

Claims: 2

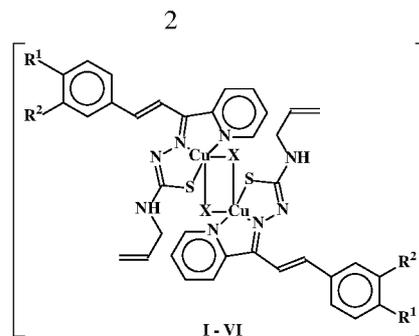
(54) Координационные соединения меди с 4-аллилтиосемикарбазами замещенных 3-(фенил)-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-онов в качестве ингибиторов супероксидных радикалов

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к ряду биологически активных координационных соединений меди класса тиосемикарбазидатов переходных металлов. Эти комплексы могут найти применение в медицине в качестве препаратов которые ингибируют супероксидные радикалы, предотвращая таким образом множественные вредные воздействия на организм.

Сущность изобретения заключается в получении ряда синтетических ингибиторов супероксидных радикалов на основе координационных соединений меди с 4-аллилтиосемикарбазами замещенных 3-(фенил)-1-(пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-онов общей формулы:



- I:** $R^1 = N(CH_3)_2$, $R^2 = H$, $X = Cl^-$;
II: $R^1 = N(CH_3)_2$, $R^2 = H$, $X = NO_3^-$;
III: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $X = Cl^-$;
IV: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $X = NO_3^-$;
V: $R^1 = R^2 = OCH_3$, $X = Cl^-$;
VI: $R^1 = R^2 = OCH_3$, $X = NO_3^-$.

Предлагаемые соединения расширяют арсенал ингибиторов супероксидных радикалов с высокой биологической активностью.

П. формулы: 2

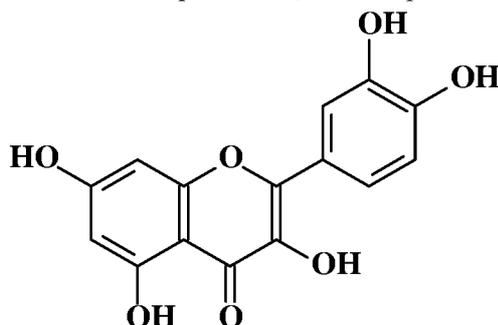
Descriere:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un șir de compuși coordinativi de cupru biologic activi din clasa tiosemicarbazidaților metalelor de tranziție. Acești complecși, servind în calitate de captatori ai radicalilor superoxizi O_2^- (RSO), pot găsi aplicare în medicină în calitate de inhibitori ai exacerbării proceselor de lezare a moleculelor organice cu RSO, prevenind astfel multiple acțiuni nocive asupra organismului.

În patologia bolilor degenerative acute și cronice (a celor mai răspândite tipuri de boli) un rol important se atribuie radicalilor liberi ai oxigenului, în special, radicalului superoxid RSO, care se formează prin adăugarea unui electron la molecula de oxigen O_2 . Datorită mării reactivități, RSO este implicat în multiple procese patologice, cum ar fi: inflamațiile acute și cronice, leziuni de reperfuzie, tulburări metabolice, îmbătrânire celulară, ateroscleroză și carcinogeneză. Prin urmare, inhibarea terapeutică a RSO este o contribuție nouă, deoarece compușii cu activitate antiradicalică manifestă un puternic efect curativ, prevenind astfel multiple acțiuni nocive asupra organismului [Maan Hayyan, Mohd Ali Hashim, Inas M. AlNashef. Superoxide Ion: Generation and chemical implications. Chem. Rev., 2016, vol.116 (5), p. 3029–3085; Babizhayev M. A., Yegorov Y. E. Reactive oxygen species and the aging eye: specific role of metabolically active mitochondria in maintaining lens function and in the initiation of the oxidation-induced maturity onset cataract- a novel platform of mitochondria-targeted antioxidants with broad therapeutic potential for redox regulation and detoxification of oxidants in eye diseases. Am. J. Ther., 2016, 23(1), e98-117].

Respectiv, una din direcțiile prioritare ale chimiei aplicative moderne reprezintă sinteza noilor compuși, care captează și neutralizează RSO, prevenind astfel dezvoltarea leziunilor celulare și tisulare, inclusiv, procesele inflamatorii în organismul uman, ateroscleroza și carcinogeneză.

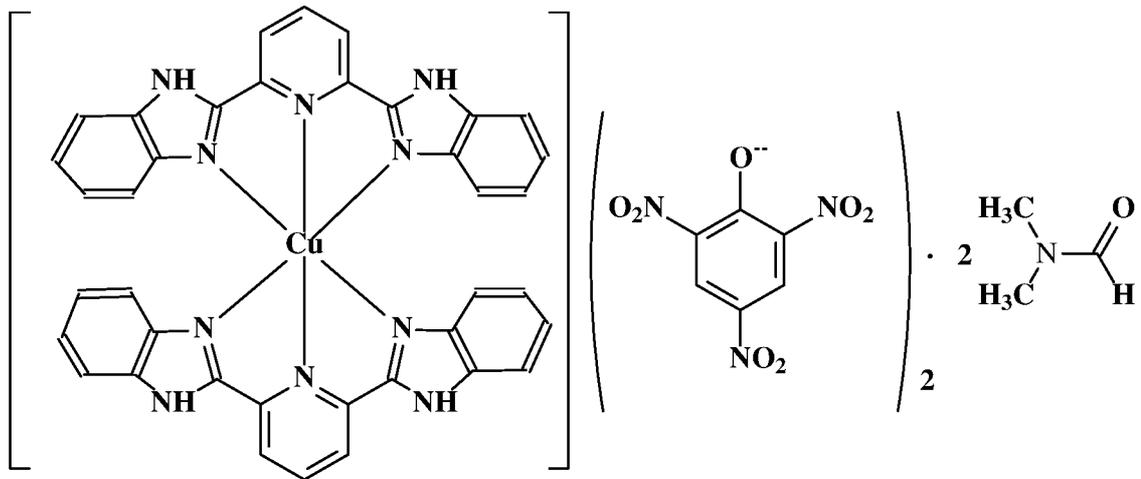
În calitate de etalon pentru determinarea activității de captare a radicalilor superoxizi în medicină se utilizează quercetina (3,3',4,5,6-pentahidroxi flavona) cu formula:



care reprezintă un flavonol natural [1].

Dezavantajul quercetinei constă în faptul, că ea nu posedă o activitate antiradicalică înaltă [concentrația de inhibare semimaximală (IC_{50}) constituie doar 61,86 $\mu\text{mol/L}$], precum și în provocarea efectelor secundare.

Din compușii chimici sintetici, care manifestă o activitate antiradicalică înaltă, descriși în literatură, cel mai înalt efect inhibitor a radicalilor superoxizi a fost obținut în cazul bis(2,4,6-trinitrofenolatului) de bis[2,2'-piridin-2,6-diil-kN)-bis-1H-benzimidazol]-cupru(II) bis(N,N-dimetilformamid) solvatului (prototipul) [2] cu formula:

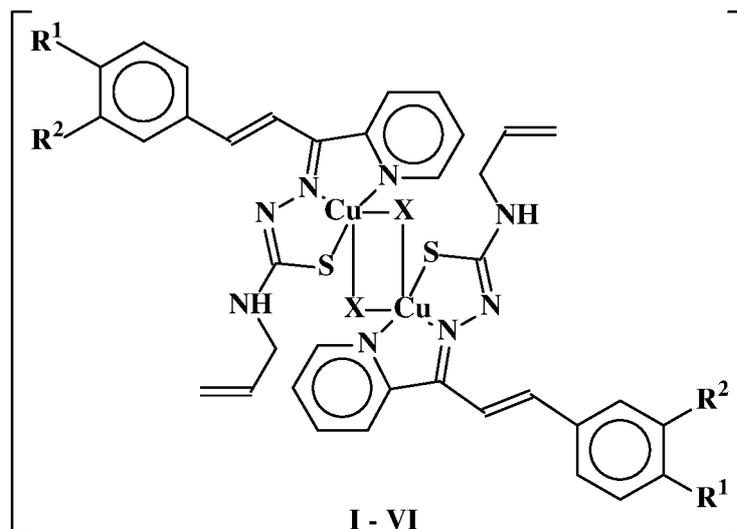


Compușul dat are concentrația semimaximală de inhibare a radicalilor superoxizi $IC_{50} = 0,99 \mu\text{mol/L}$.

5 Dezavantajul prototipului [2] constă în faptul, că compusul dat nu posedă o activitate inhibitoare a radicalilor superoxizi suficient de înaltă și până acum nu a găsit aplicare în medicină.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în obținerea unui șir de complecși noi de cupru, care extind arsenalul de compuși cu activitate inhibitoare înaltă a radicalilor superoxizi.

10 Esența invenției constă în obținerea unui șir de inhibitori sintetici ai radicalilor superoxizi în baza compușilor coordinativi ai cuprului cu 4-alitiosemicarbazonele 3-(fenil)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-onelor substituie cu formula generală:



I - VI

I: $R^1 = N(CH_3)_2$, $R^2 = H$, $X = Cl^-$; **II:** $R^1 = N(CH_3)_2$, $R^2 = H$, $X = NO_3^-$;
III: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $X = Cl^-$; **IV:** $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $X = NO_3^-$;
V: $R^1 = R^2 = OCH_3$, $X = Cl^-$; **VI:** $R^1 = R^2 = OCH_3$, $X = NO_3^-$.

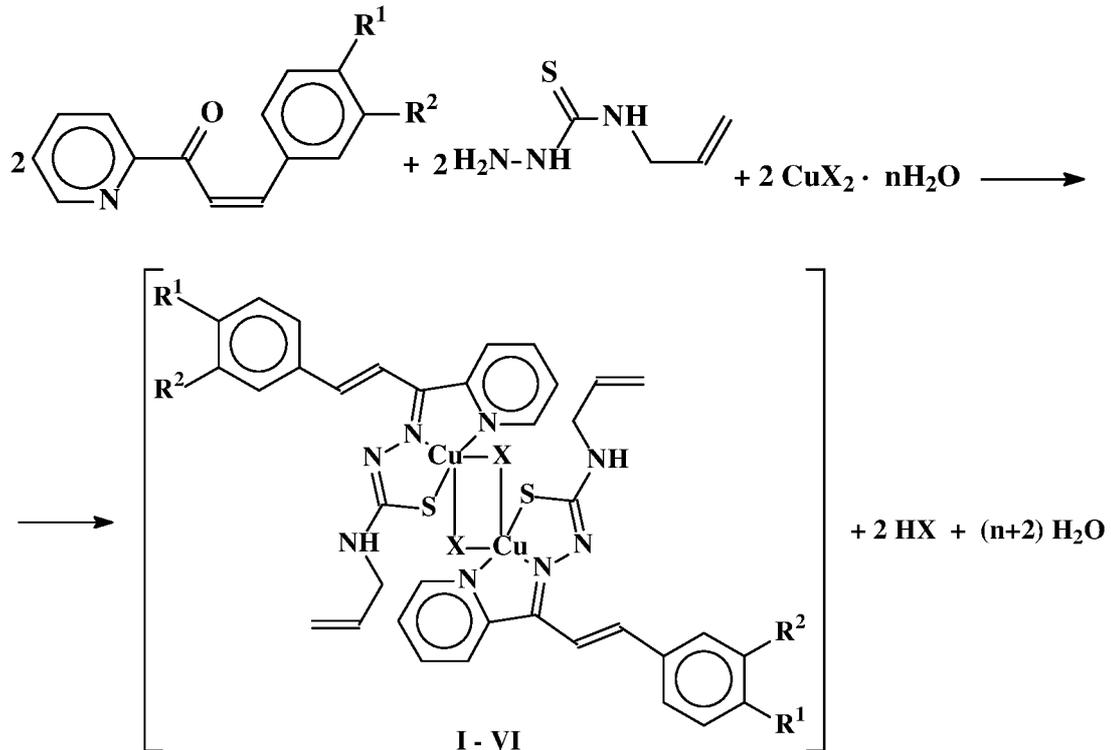
15

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

20 Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compușii coordinativi I-VI revendicați a activității anti-radicalice cu valorile IC_{50} cuprinse în diapazonul $0,20...0,37 \mu\text{mol/L}$, care este de $309,3...167,2$ ori mai înaltă decât activitatea quercetinei, utilizată în medicină în calitate de etalon pentru determinarea activității de inhibare a radicalilor superoxizi și sunt de $5,0...2,7$ ori mai efectivi decât prototipul. Proprietatea stabilită a compușilor coordinativi I-VI sus-numiți este nouă, fiindcă până acum nu este descrisă utilizarea lor în calitate de inhibitori ai radicalilor superoxizi.

Analiza comparativă a compușilor coordinativi I-VI cu prototipul demonstrează că ei se deosebesc prin aceea, că aparțin diferitor clase de compuși coordinativi ai cuprului(2+) și în compușii revendicați se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

5 Compușii coordinativi I-VI declarați se obțin prin metoda template la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) a hidraților clorurii (complecșii I, III și V) sau nitratului (II, IV, VI) de cupru(2+) cu 4-aliltiosemicarbazida [N-(prop-2-en-1-il)hidrazincarbotoioamida] și 3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (compușii I și II), 3-[4-metoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (compușii III și IV) sau 3-[4-3,4-dimetoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (compușii V și VI), luate în raport molar 1:1:1. Reacția decurge în 50...60 min conform următoarei scheme:



15 **I:** R¹ = N(CH₃)₂, R² = H, X = Cl⁻; **II:** R¹ = N(CH₃)₂, R² = H, X = NO₃⁻;
III: R¹ = OCH₃, R² = H, X = Cl⁻; **IV:** R¹ = OCH₃, R² = H, X = NO₃⁻;
V: R¹ = R² = OCH₃, X = Cl⁻; **VI:** R¹ = R² = OCH₃, X = NO₃⁻.

Mecanismul prezentei reacții este legat de faptul, că în timpul sintezei în amestecul reactant are loc condensarea template a 4-aliltiosemicarbazidei [N-(prop-2-en-1-il)hidrazincarbotoioamidei] cu calcona corespunzătoare {3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona, 3-[4-metoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona sau 3-[4-3,4-dimetoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona} și formarea tiosemicarbazonei substituie. Azometinele formate, în prezența azotului piridinic al liganzilor, care îndeplinește funcția de acceptor de protoni, se deprotonizează pe locul grupelor tiolice și coordonează la ionul de cupru(2+) ca liganzi N,N,S-tridențați monodeprotonizați. Al patrulea loc în sfera internă a atomului central îl ocupă atomul de clor sau oxigen din compoziția nitrat-ionului al moleculei vecine. La rândul său, în molecula vecină al patrulea loc coordinativ este ocupat de atomul de clor sau oxigen al nitrat-ionului din primul fragment de complex.

30 Procedul de obținere al compușilor I - VI revendicați este simplu în executare, substanțele inițiale accesibile, randamentul constituie 70 - 77% 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 dimetilsulfoxidă, practic insolubili în eter.

35 **Exemplu de obținere a bis(μ₂-cloro)-bis(N¹-{3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-iliden}-N-prop-2-en-1-ilcarbamohidrazonotioato)-di-cupru (compusul I).** La soluția etanolică, care conține 10 mmol de dihidrat al clorurii de cupru(2+) în 20 mL etanol, încălzită (50...55°C) și amestecată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă

soluția ce conține 10 mmol de 4-aliltiosemicarbazidă (Sigma-Aldrich) și 10 mmol de 3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (Sigma-Aldrich) în 50 mL de alcool etilic. 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 C₂H₅OH, eter și se usucă în aer.

După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale trihidratul nitrului de cupru (compuşii II, IV și VI) sau dihidratul clorurii de cupru (compuşii III și V) și 4-(2,6-dimetilfenil)- (II), 4-(2,5-dimetilfenil)- (III și IV), 4-(3,4-dimetilfenil)- (V) și 3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (compusul II), 3-[4-metoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (compuşii III și IV) sau 3-[4-3,4-dimetoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (compuşii V și VI), luate în raport molar 1:1:1 se sintetizează compuşii II-VI. Denumirile lor chimice și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tabelele 1 și 2.

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

În baza determinării în dimetilformamidă a conductibilității electrice molare (?) a compuşilor I - VI s-a determinat (tabelul 2), că ei sunt neelectroliti [$\kappa = 2 - 5 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, 20° C, C_M=0,001 mol/L].

Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei (293 K) a compuşilor revendicați a demonstrat (tabelul 2), că complecșii dați posedă momente magnetice efective scăzute ($\mu_{\text{ef.}} = 1,10 - 1,40 \text{ m. B}$) 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 compuşilor revendicați cu cele ale tiosemicarbazidei, calconelor inițiale și ale complecșilor sărurilor de cupru cu 4-aliltiosemicarbazone [Gulea A. P., Graur V. O., Chumakov Yu. M., Petrenko P. A., Balan G. G., Burduniuc O. S., Tsapkov V. I., Rudic V. F. Synthesis, structure, and biological activity of copper and cobalt coordination compounds with substituted 2-(2-hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamides. Russian Journal of General Chemistry, 2019, vol. 89 (5). p. 953-964], structura cărora a fost stabilită folosind analiza cu raze X. S-a stabilit (tabelul 2), că tiosemicarbazonele studiate în complecșii I-VI se comportă ca liganzi tridentati monodeprotonați, coordinând la ionul central prin intermediul atomilor de azot piridinic și azometinic și a sulfurii, formând două metalocicluri din cinci atomi. În favoarea acestui fapt vorbește dispariția în spectrele IR ale substanțelor declarate 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 toți complecșii 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 o scindare în două componente. În domeniul 1570-1560 cm⁻¹ al spectrului complecșilor 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 tiosemicarbazonei în procesul de formare a complecșilor declarați. În afară de aceasta în domeniul 530-410 cm⁻¹ în spectrul complecșilor I-VI se observă o serie de noi benzi de absorbție, care conform datelor din literatură, se detectează ca $\nu(\text{Cu}-\text{N})$ și $\nu(\text{Cu}-\text{S})$.

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

Esența invenției poate fi confirmată prin următoarele date experimentale.

Exemplu al utilizării compuşilor coordinativi ai cuprului cu 4-aliltiosemicarbazonele 3-(fenil)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-onelor substituie in calitate de inhibitori ai radicalilor superoxizi.

Activitatea de capturare a radicalului superoxid a fost determinată prin metoda spectrofotometrică, descrisă în [1] și [Fontana M., Mosca L., Rosei M.A. Interaction of enkephalines with oxyradicals. Biochemical Pharmacology, 2001, vol. 61, p. 1253-1257] cu unele modificări.

Metoda se bazează pe generarea radicalilor superoxizi de către sistemul fenazin metosulfat/nicotinamidă adenină dinucleotid redusă (FMS/NADH) prin oxidarea NADH, iar

radicalii superoxizi reduc sarea de tetrazoliu - nitro blue tetrazolium (NBT) in formazan de culoare albastră-purpurie.

5 Metoda se efectuează în felul următor: se pregătesc diluțiile de lucru ale substanțelor testate în soluție de DMSO în concentrațiile 0,1; 1,0; 10,0; 100 μM/L. Apoi, se pipetează câte 20 μL de
fiecare diluție de lucru ale substanțelor testate în godeurile microplăcii cu 96 godeuri. Fiecare
10 diluție se toarnă în duplicat. După aceasta se adaugă câte 180 μL de mediu (amestec) de reacție ce
conține soluție de 20 mM tampon fosfat (pH 7,4), NADH (0,1 mM) și NBT (0,09 mM). Proba de
control se montează la fel ca și proba de cercetat, dar în loc de diluții ale substanțelor de testat se
toarnă o cantitate echivalentă de soluție de 20 mM tampon fosfat (pH 7,4). Se pregătește în
duplicat. Se amestecă și se măsoară absorbanta la 560 nm [A₀]. Apoi, în toate godeurile se adaugă
cate 20 μL de soluție de 8,0 μM fenazin metosulfat (FMS), se agită 10...15 s și se incubează la
temperatura camerei 5 min. Se măsoară din nou absorbanta Abs la 560 nm [A₁]. In calitate de
substanță de referință se folosește quercetina în concentrațiile 0,1; 1,0; 10,0; 100 μM/L.

15 Activitatea de captare a radicalilor superoxizi (ACRS) se calculează (%) după formula:
$$ACRS (\%) = [100 - (A_1/A_0)] \times 100$$

20 Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților inhibitoare ale compușilor
coordinativi ai cuprului cu 4-aliltiosemicarbazonele 3-(fenil)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-onelor
substituie sunt prezentate in tabelul 3, din care se observă, că ei manifestă activitate anti-radicalică
cu valorile IC₅₀ cuprinse in diapazonul 0,20...0,37 μmol/L, care este de 309,3...167,2 ori mai înaltă
decat activitatea quercetinei, utilizată în medicină în calitate de etalon pentru determinarea
activității de inhibare a radicalilor superoxizi și sunt de 5,0...2,7 ori mai efective decat prototipul.
Proprietățile depistate ale compușilor coordinativi ai cuprului cu 4-aliltiosemicarbazonele 3-
(fenil)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-onelor substituie prezintă interes pentru medicină din punct de
vedere al extinderii arsenalului de inhibitori sintetici ai radicalilor superoxizi.

25

Tabelul 1

DENUMIREA ȘI REZULTATELE ANALIZEI CHIMICE ALE COMPUȘILOR COORDINATIVI REVENDICAȚI

Compusul	Denumirea chimică	Formula brută	Randa-mentul, %	Determinat / calculat, %			
				Cl	Cu	N	S
I	Bis(μ_2 -cloro)-bis(N^+ -{3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-iliden]-N-prop-2-en-1-ilcarbamo-hidrazonotioato)-di-cupru(II)	$C_{40}H_{44}Cl_2Cu_2N_{10}S_2$	71	7,41 / 7,65	13,47 / 13,71	14,90 / 15,11	6,70 / 6,92
II	Bis(μ_2 -nitrato)-bis(N^+ -{3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-iliden]-N-prop-2-en-1-ilcarbamo-hidrazonotioato)-di-cupru(II)	$C_{40}H_{44}Cu_2N_{12}O_6S_2$	70	-	12,71 / 12,97	16,88 / 17,15	6,27 / 6,54
III	Bis(μ_2 -cloro)-bis(N^+ -{3-[4-metoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-iliden]-N-prop-2-en-1-ilcarbamo-hidrazonotioato)-di-cupru(II)	$C_{38}H_{38}Cl_2Cu_2N_8O_2S_2$	75	7,59 / 7,87	13,87 / 14,11	12,15 / 12,44	6,85 / 7,12
IV	Bis(μ_2 -nitrato)-bis(N^+ -{3-[4-metoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-iliden]-N-prop-2-en-1-ilcarbamo-hidrazonotioato)-di-cupru(II)	$C_{38}H_{38}Cu_2N_{10}O_8S_2$	72	-	13,07 / 13,32	14,40 / 14,68	6,49 / 6,72
V	Bis(μ_2 -cloro)-bis(N^+ -{3-[3,4-dimetoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-iliden]-N-prop-2-en-1-ilcarbamo-hidrazonotioato)-di-cupru(II)	$C_{40}H_{42}Cl_2Cu_2N_8O_4S_2$	77	7,17 / 7,38	12,85 / 13,23	11,37 / 11,66	6,40 / 6,67
VI	Bis(μ_2 -nitrato)-bis(N^+ -{3-[3,4-dimetoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-iliden]-N-prop-2-en-1-ilcarbamo-hidrazonotioato)-di-cupru(II)	$C_{40}H_{42}Cu_2N_{10}O_{10}S_2$	74	-	12,28 / 12,53	13,55 / 13,81	6,07 / 6,32

Tabelul 2

UNELE PROPRIETĂȚI FIZICO-CHIMICE ALE COMPUȘILOR COORDINATIVI REVENDICAȚI

Compusul ^{a)}	χ^a , $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$	$\mu_{\text{ef.}}$, m. B. (293 K)	Unele benzi (cm^{-1}) de absorbție prezente în spectre IR a compușilor I – VI							
			$\nu(\text{OCH}_3)$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(>\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}<)$	$\delta(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{S})$	$\nu(\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{Cu}-\text{N}),$ $\nu(\text{Cu}-\text{S})$
I	2	1,12	-	1650, 1645	1600, 1596	1570	1197, 1152	747	1030, 949	530, 462, 417
II	4	1,44	-	1652, 1642	1576, 1594	1562	1206, 1155	740	1025, 947	527, 451, 430
III	3	1,21	2830	1658, 1642	1605, 1597	1561	1201, 1152	750	1039, 953	520, 450, 422
IV	5	1,36	2832	1656, 1647	1575, 1593	1567	1204, 1160	742	1020, 945	530, 449, 412
V	3	1,20	2837	1652, 1644	1600, 1594	1572	1197, 1163	748	1032, 947	524, 450, 420
VI	5	1,38	2838	1654, 1646	1578, 1594	1568	1205, 1155	744	1025, 947	525, 452, 425

Notă : ^{a)} ? – Conductibilitatea electrică molară în dimetilsulfoxidă (293 K)

Tabelul 3

Activitatea anti-radicalică a compușilor revendicați I – VI în comparație cu quercetina și prototipul

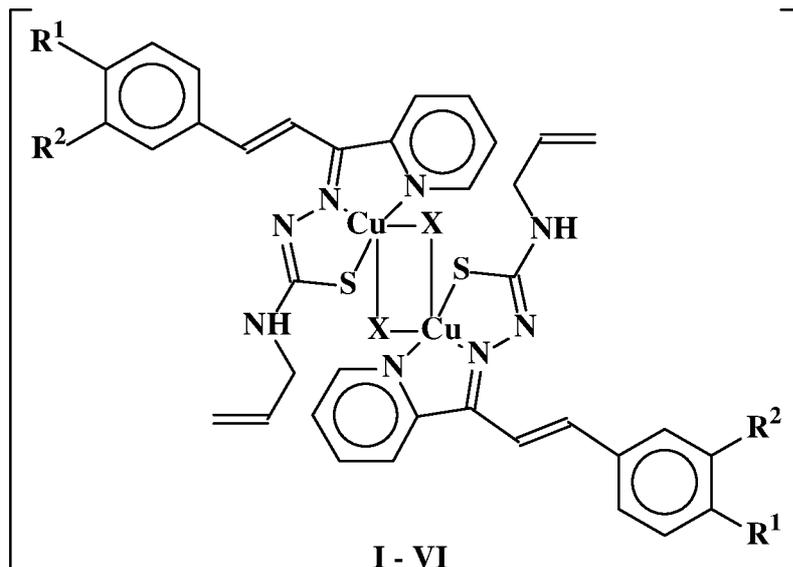
	Compușul	IC ₅₀ , μmol/L
	Quercetina (3,3',4,5,6-pentahidroxi flavona) [1]	61,86
	Bis(2,4,6-trinitrofenolatul) de bis[2,2'-piridin-2,6-diil-kN)-bis-1H-benzimidazol]-cupru(II) bis(N,N-dimetilformamid) solvatul (prototipul) [2]	0,99
I	Bis(μ ₂ -cloro)-bis(N'-{3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-iliden}-N-prop-2-en-1-ilcarbamohidrazonotioato)-di-cupru(II)	0,37
II	Bis(μ ₂ -nitrato)-bis(N'-{3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-iliden}-N-prop-2-en-1-ilcarbamohidrazonotioato)-di-cupru(II)	0,20
III	Bis(μ ₂ -cloro)-bis(N'-{3-[4-metoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-iliden}-N-prop-2-en-1-ilcarbamohidrazonotioato)-di-cupru(II)	0,28
IV	Bis(μ ₂ -nitrato)-bis(N'-{3-[4-metoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-iliden}-N-prop-2-en-1-ilcarbamohidrazonotioato)-di-cupru(II)	0,32
V	Bis(μ ₂ -cloro)-bis(N'-{3-[3,4-dimetoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-iliden}-N-prop-2-en-1-ilcarbamohidrazonotioato)-di-cupru(II)	0,26
VI	Bis(μ ₂ -nitrato)-bis(N'-{3-[3,4-dimetoxifenil]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-iliden}-N-prop-2-en-1-ilcarbamohidrazonotioato)-di-cupru(II)	0,20

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Robak J., Gryglewski R.J. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochemical Pharmacology*, 1988, vol. 37 (5), pag. 837-841
2. Hui-Lu Wu, Xingcai Huang, Bin Liu, Fan Kou, Fei Jia, Jingkun Yuan, Ying Bai. Copper(II) complex based on a V-shaped ligand, 2,6- bis (2-benzimidazolyl)pyridine: synthesis, crystal structure, DNA-binding properties, and antioxidant activities. *Journal of Coordination Chemistry*, 2011, vol. 64 (24), pag. 4383-4396

(57) Revendicări:

1. Compuși coordinațivi ai cuprului cu 4-aliitiosemicarbazonele 3-(fenil)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-olilor substituite cu formula generală:



I: $R^1 = N(CH_3)_2$, $R^2 = H$, $X = Cl^-$;

III: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $X = Cl^-$;

V: $R^1 = R^2 = OCH_3$, $X = Cl^-$;

II: $R^1 = N(CH_3)_2$, $R^2 = H$, $X = NO_3^-$;

IV: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $X = NO_3^-$;

VI: $R^1 = R^2 = OCH_3$, $X = NO_3^-$.

2. Compuși coordinațivi, conform revendicării 1, care manifestă activitate de inhibare a radicalilor superoxizi.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2019 0074		
(32) Data de prioritate recunoscută:		
(22) Data depozit: 2019.09.25		
Raport de documentare internațională: <input type="checkbox"/> da		
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD		
(54) Titlu: Compușii coordinativi ai cuprului cu 4-alitiosemicarbazonele 3-(fenil)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-onelor substituie in calitate de inhibitori ai radicalilor superoxizi		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>C07F 1/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/30</i> (2006.01)		
<i>C07C 337/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/175</i> (2006.01)		
<i>C07D 213/48</i> (2006.01) <i>A61P 39/06</i> (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):		
<i>C07F 1/08 C07C 337/08 C07D 213/48 A61K 31/30 A61K 31/175 A61P 39/06</i>		
Coordinativ cupru, alil tiosemicarbazona, calcona, fenil piridin-2-il propenona, radical superoxid, antioxidant		
"Worldwide" (Espacenet):		
<i>C07F 1/08 C07C 337/08 C07D 213/48 A61K 31/30 A61K 31/175 A61P 39/06</i>		
Copper complex, thiosemicarbazone, allylthiosemicarbazone, chalcone, 1,3-phenyl(pyridyl) propenones, dimethylamino, methoxyphenyl, superoxide, antioxidant		
EA, CIS (Eapatis), SU:		
<i>C07F 1/08 C07C 337/08 C07D 213/48 A61K 31/30 A61K 31/175 A61P 39/06</i>		
Комплекс медь, тиосемикарбазон, аллилтиосемикарбазон, халкон, фенил(пиридил)пропеноны, супероксидный радикал, антиоксидант		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
Google Scholar		
Google Patents		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	Robak J., Gryglewski R.J. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. Biochemical Pharmacology, 1988, vol. 37 (5), pag. 837-841	1, 2
A, D, C	Hui-Lu Wu, Xingcai Huang, Bin Liu, Fan Kou, Fei Jia, Jingkun Yuan, Ying Bai. Copper(II) complex based on a V-shaped ligand, 2,6- bis (2-benzimidazolyl)pyridine: synthesis, crystal structure, DNA-binding properties, and	1, 2

	antioxidant activities. Journal of Coordination Chemistry, 2011, vol. 64 (24), pag. 4383-4396	
A	MD 4527 B1 2017.11.30	1, 2
A	MD 4469 B1 2017.03.31	1, 2
A	MD a 2017 0088 A2 2019.04.30	1, 2
A	WO 2006/093124 A1 2006.09.08	1, 2
A	E. Pahontu et al. Synthesis, characterization, crystal structure of novel Cu(II), Co(III), Fe(III) and Cr(III) complexes with 2-hydroxybenzaldehyde-4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone: Antimicrobial, antioxidant and in vitro antiproliferative activity. Applied Organometallic Chemistry, 2018, e4544, p. 1-19, găsit în Internet la data 2021.01.12 URL: < https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/aoc.4544 >	1, 2
A	Jeferson G. Da Silva et al. Cytotoxic activity, albumin and DNA binding of new copper(II) complexes with chalcone-derived thiosemicarbazones. European Journal of Medicinal Chemistry, 2013, vol. 65, pag. 415-426, găsit în Internet la data 2021.01.12 URL: < https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523413002687 >	1

*** 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 evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării, 2021.01.22

Examinator, LEVIȚCHI Svetlana

