

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **1650** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) Int. Cl.⁷: C 07 F 1/08;
A 61 K 31/30

(12) BREVET DE INVENȚIE

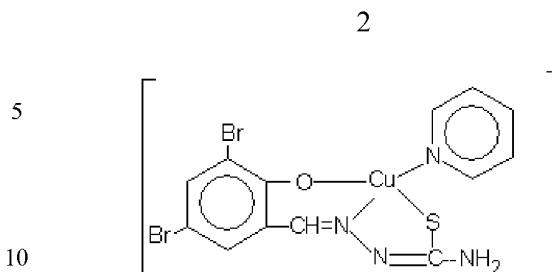
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: 99-0270 (22) Data depozit: 1999.12.06	(43) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului pe răspunderea solicitantului: 2001.04.30, BOPI nr. 4/2001
(71) Solicitant: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, MD (72) Inventatori: PRISACARI Viorel, MD; ȚAPCOV Victor, MD; BURACIOVA Svetlana, MD; BÂRCĂ Maria, MD (73) Titular: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, MD	

(54) **3,5-Dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincupru care manifestă
activitate antistafilococică și antistreptococică**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimia combinațiilor
coordinative ale metalelor de tranziție și anume la
3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincupru,
care manifestă activitate antistafilococică și
antistreptococică datorită căreia el poate fi utilizat
în medicină ca preparat antimicrobian.

Esența invenției constă în obținerea 3,5-
dibromsalicilidentiosemicarbazidocuprului cu
formula:



Rezultatul invenției constă în lărgirea
spectrului de compuși care manifestă activitate
antistafilococică și antistreptococică.

Revendicări: 1

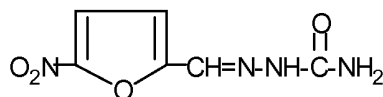
MD 1650 F1

3

Descriere:

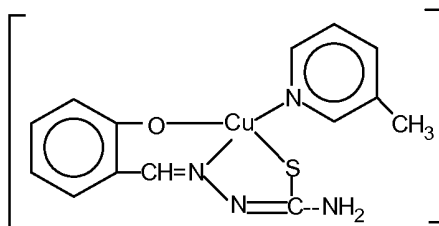
5 Invenția se referă la chimia combinațiilor coordinative ale metalelor de tranziție și anume la 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincupru, care manifestă activitate antistafilococică și antistreptococică față de bacteriile din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus*, datorită căreia poate fi utilizat în medicină ca preparat antimicrobian.

În practica medicală pentru profilaxia și tratarea bolilor infecțioase provocate de bacteriile din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus* se folosește pe larg semicarbazona aldehidei 5-nitro-2-furanice (furacilina) [1] cu formula:



10 Furacilina inhibă creșterea și multiplicarea majorității microorganismelor grampozitive și gramnegative în limitele concentrațiilor 9,35-37,5 μg/ml, însă ea nu poate fi utilizată în cazurile, când este necesară o activitate antimicrobiană mai înaltă a preparatului față de stafilococi și streptococi. Totodată, furacilina este destul de toxică (LD₅₀=166,7 mg/kg), iar concentrația minimă care inhibă creșterea majorității tulpinilor de stafilococi și streptococi este de 9,35 μg/ml.

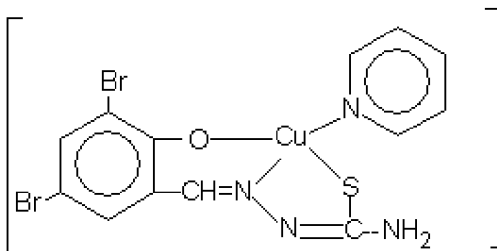
15 Este cunoscut compusul coordinativ (salicilidentiosemicarbazato)-3(4)-picolincupru [2], cu activitate bacteriostatică față de *Staphyl. Aureus* și *Bacillus Anthracis*, cu următoarea formulă:



Dezavantajul acestui compus coordinativ este toxicitatea înaltă și activitatea bacteriostatică joasă.

20 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este lărgirea spectrului de compuși cu proprietățile bacteriostatice mai pronunțate.

Esența invenției constă în obținerea unui compus coordinativ, anume a 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincuprului cu formula:



25 care manifestă activitate antistafilococică și antistreptococică.

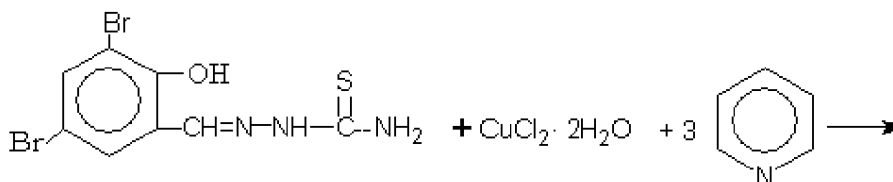
Compusul obținut este de 519...2083 ori mai activ față de bacteriile din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus* în comparație cu furacilina și de 33-138 ori mai activ decât cea mai apropiată soluție analogă.

Rezultatul invenției constă în lărgirea spectrului de compuși care manifestă activitate antistafilococică și antistreptococică.

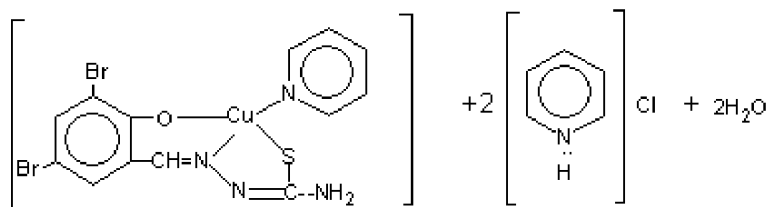
30 Compusul declarat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (t = 50...55°C) ale dihidratului clorurii de cupru(II) cu tiosemicarbazona aldehidei 3,5-dibromsalicilice, luate în raportul molar 1:1, în prezența piridinei (pH 8). Reacția decurge în 25...30 min conform următoarei scheme a ecuației :

MD 1650 F1

4



5



Mecanismul reacției date constă în aceea că are loc deprotonizarea grupelor fenolice și tiolice ale tiosemicarbazonei în amestecul reactant în prezența piridinei, care simultan joacă rolul de ligand și acceptor de protoni. Astfel obținut, anionul salicilidentiosemicarbazidic, coordonează cu ionul de cupru (2+) ca un ligand tridentat deprotonizat dublu. Al patrulea loc în sfera internă a atomului central este ocupat de piridină.

Procedura de obținere a compusului declarat este simplă în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 77% față de cel teoretic calculat. Compusul coordinativ 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincupru prezintă cristale mărunte de culoare verde-închis, care sunt stabile în contact cu aerul, puțin solubile în apă și alcooli, solubile în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubile în eter.

Cercetarea vizuală la microscop a complexului sintetizat demonstrează că el posedă omogenitate fazică. Din cauza dimensiunilor mici și absenței monocristalelor acestui compus, pentru determinarea individualității compoziției și structurii au fost utilizate metodele analizei elementelor, spectroscopiei IR, magnetochimiei și termo-gravimetriei.

În baza determinării în dimetilformamidă a conductibilității electrice molare a compusului solicitat s-a stabilit că el este un neelectrolit.

Studiul magnetochimic al 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincuprului a demonstrat că valoarea calculată a momentului efectiv magnetic este apropiată de valoarea de spin pentru un electron necuplat și alcătuiește 1,87 B.M. la 294 K. Deci în complex în condițiile efectuării măsurărilor nu se realizează interacțiunea de schimb între ionii de cupru(2+) paramagnetici.

Cu scopul determinării metodei coordonării liganzilor cu ionul de cupru(2+), a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compusului revendicat, tiosemicarbazonei aldehidei 3,5-dibromsalicilice și soluției celei mai apropiate (salicilidentiosemicarbazido)-3(4)-picolincupru). S-a stabilit că tiosemicarbazona în complexul declarat se comportă ca un ligand tridentat deprotonizat dublu, unindu-se cu ionul central prin intermediul atomului de oxigen fenolic, al azotului azometinic și al sulfurii, formând metalocicluri din 5 și 6 atomi. În favoarea acestui fapt vorbește dispariția în spectrele IR ale substanței declarate și analogului structural a benzilor de absorbție $\delta(\text{OH})$ și $\nu(\text{C}=\text{S})$, care în tiosemicarbazona liberă se observă corespunzător în domeniile 1245-1240 și 1125-1120 cm^{-1} . În ambii complecși se observă banda de absorbție $\nu(\text{C}-\text{S})$ în domeniul 750-740 cm^{-1} , iar banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ se deplasează cu 30-25 cm^{-1} spre frecvența mai mică (în tiosemicarbazonele inițiale $\nu(\text{C}=\text{N})$ se observă în domeniul 1620-1610 cm^{-1}), fiind însoțită de scindare în două componente. În afara de aceasta, în spectrele IR ale complecșilor în domeniul 650-405 cm^{-1} apar o serie de noi benzi de absorbție, care conform datelor din literatură, se înregistrează că $\nu(\text{Cu}-\text{N})$, $\nu(\text{Cu}-\text{O})$ și $\nu(\text{Cu}-\text{S})$. Prezența în complexul revendicat a piridinei se confirmă prin existența în spectrul lui a benzilor de absorbție caracteristice

$[\nu(\text{CC})+\nu(\text{CN})+\nu(\text{CCH})=1651,1554\text{cm}^{-1}$; $\nu(\text{CN})=1311\text{cm}^{-1}$; $\delta(\text{CCH})=1237\text{cm}^{-1}$;
 $\delta(\text{CCH})+\delta(\text{CC})+\delta(\text{CNC})=1068$, 1035 cm^{-1} ; $\rho(\text{CH})=850\text{cm}^{-1}$; $\gamma(\text{CCC})+\gamma(\text{CNC})=738\text{cm}^{-1}$].

Analiza termică a 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincuprului a demonstrat că termoliza decurge prin etapele de dezaminare (190°C) și distrucție termooxidativă totală a complexului (360°C).

Exemplu. Obținerea 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincuprului

MD C2

6

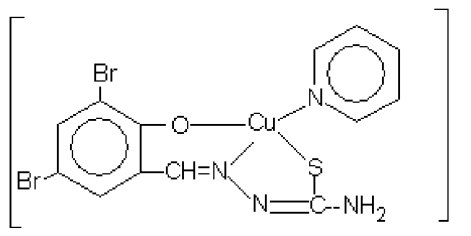
3,5-dibrom-salicilidentio-semicarbazido-piridincupru	0,009	0,009	0,009	0,018	0,009	0,018	0,009	0,009	0,036	0,072	>300	>300	>300	>300	>300	>300	1300±70.4 ^d , 1500±83.3 ^e
--	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	------	------	------	------	------	------	--

Notă: a) DMI- doză minimă de inhibiție; b) CBM-concentrație bacterică minimă; c) Activitatea antimicrobiană (DMI sau CBM) față de aceste microorganisme în [2] nu a fost studiată; d) șoareci; e) șobolani

5

(57) Revendicare:

3,5-Dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincupru cu formula :



10

care manifestă activitate antistafilococică și antistreptococică.

15

(56) Referințe bibliografice:

1. Алексеева Л. Н. Антибактериальные препараты – производные 5-нитрофурана. Рига: Изд-во АН Латв. ССР. 1963-218 с.
2. SU 1586155 A

Șef Secție:

CRASNOVA Nadejda

Examinator:

BAZARENCO Tatiana

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 99-0270		
(22) Data depozit: 1999.12.06		
(51) Int. Cl. (7) : C 07 F 1/08; A 61 K 31/30		
(54) Titlul : 3,5-DIBROMSALICILIDENTIOSEMICARBAZIDOPIRIDINCUPRU, CARE MANIFESTĂ ACTIVITATE ANTISTAFILOCOVICĂ ȘI ANTISTREPTOCOCCICĂ		
(71) Solicitantul : Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, MD		
Termeni caracteristici : 3,5-DIBROMSALICILIDENTIOSEMICARBAZIDOPIRIDINCUPRU, CARE MANIFESTĂ ACTIVITATE ANTISTAFILOCOVICĂ ȘI ANTISTREPTOCOCCICĂ		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indicii de clasificare)		
C.I.B. 7: MD 1993-1999; EA 1996-1999		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD 195	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate
A - document care definește statutul general al tehnicii		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 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 data 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		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data efectuării documentării		2001.02.02
Examinatorul		Bazarenco Tatiana

ANEXĂ la RAPORTUL 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

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 99-0270		
(22) Data depozit: 1999.12.06		
(51) Int. Cl. (7) : C 07 F 1/08; A 61 K 31/30 Alți indici de clasificare: C 07 F 1/08; A 61 K 31/30 (54) Titlul : 3,5-DIBROMSALICILIDENTIOSEMICARBAZIDOPIRIDINCUPRU, CARE MANIFESTĂ ACTIVITATE ANTISTAFILOCOVICĂ ȘI ANTISTREPTOCOVICĂ (71) Solicitantul : Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, MD Termeni caracteristici : substanțe coordinative, activitatea antistafilococică și antistreptococică		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indicii de clasificare)		
C.I.B. 7: C 07 F 1/08; A 61 K 31/30		
MD 1993-1999; EA 1996-1999		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate
A - document care definește statutul general al tehnicii		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 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 data 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		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data efectuării documentării		2001.01.18
Examinatorul		Bazarenco Tatiana

ANEXĂ la RAPORTUL 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