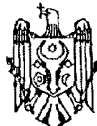




MD 1303 G2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1303 ⁽¹³⁾ G2

(51) Int. Cl.⁶: C 07 C 251/88;
C 07 D 307/71;
A 61 K 31/15, 31/315

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: 98-0231

(22) Data depozit: 1998.11.24

(42) Data publicării hotărârii
de acordare a brevetului:
1999.08.30, BOPI nr. 8/99

(71) Solicitant: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica
Moldova, MD

(72) Inventatori: Prisacari Viorel, MD; Țapcov Victor, MD; Buraciov Svetlana, MD

(73) Titular: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica
Moldova, MD

(54) Bis[N'-(2-oxi-1-naftal)-5-nitro-2-furfurilidenhidrazonato]zinc care
manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din genul
Staphylococcus și *Streptococcus*

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la un nou compus coordinativ biologic activ al zincului cu un derivat al 5-nitro-furanului și poate fi utilizată în medicină în calitate de preparat antimicrobian.

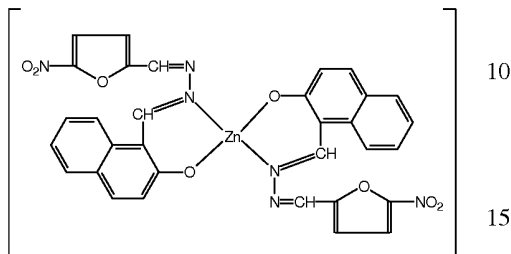
Esența invenției constă în obținerea compusului bis[N'-(2-oxi-1-naftal)-5-nitro-2-furfurilidenhidrazonato]zinc cu formula:

2

Compusul dat manifestă o activitate antimicrobiană față de bacteriile din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus*, ce depășește de 8...33 ori activitatea furacilinei utilizate în medicină.

Revendicări: 1

5



MD 1303 G2

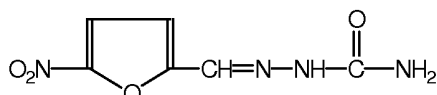
MD 1303 G2

3

Descriere:

Invenția se referă la un nou compus coordinativ biologic activ al zincului cu un derivat al 5-nitrofuranului și poate fi utilizată în medicină în calitate de preparat antimicrobian.

Este cunoscut preparatul furacilină (semicarbazona aldehidei 5-nitro-2-furanice) de formula:



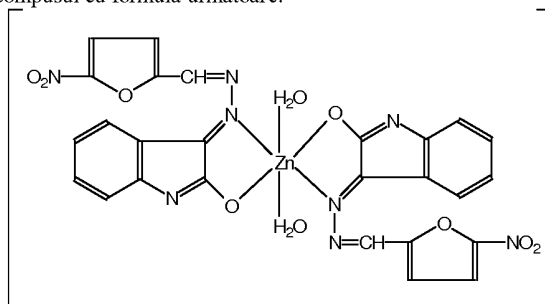
5

Ea se utilizează pe larg în practica medicală pentru tratarea infecțiilor, provocate de micro-organisme grampozitive și gramnegative. Doza ei minimă de inhibiție și concentrația bactericidă minimă față de majoritatea bacteriilor constituie 4,67...300 μg/mL, iar toxicitatea (LD₅₀) este egală cu 30 mg/kilocorp [1, 2].

10

Sunt de asemenea cunoscuți compuși chimici ce reprezintă complecși ai metalelor cu liganzi similari cu furacilina (derivați ai hidrazonului aldehidei 5-nitrofuranice) și având activitate antimicrobiană sporită, de exemplu, complexul cu cobalt [3]. Cel mai apropiat analog (analogul proxim), relativ de compusul revendicat după structura ligandului, metalul central și activitatea antimicrobiană este compusul cu formula următoare:

15

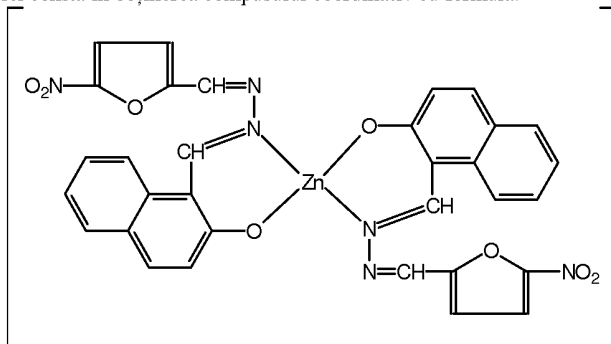


Compusul dat manifestă activitate bacteriostatică față de un spectru larg de microorganisme grampozitive și gramnegative în intervalul de concentrații 2...25 μg/mL [4], dar el nu este utilizat în practica medicală din cauza nivelului relativ scăzut de activitate.

20

Problema soluționată de prezenta invenție constă în sinteza unui compus chimic nou, care manifestă activitate antimicrobiană mai pronunțată.

Esența invenției constă în obținerea compusului coordinativ cu formula:



25

Compusul revendicat, proprietățile lui și procedeul de obținere nu sunt descrise în literatură.

Rezultatul tehnic al invenției constă în sinteza bis [N'-(2-oxi-1-naftal)-5-nitro-2-furilidenhidrazonato]zinc, care manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus*, ce depășește de 8...33 ori activitatea furacilinei, utilizată în medicină.

30

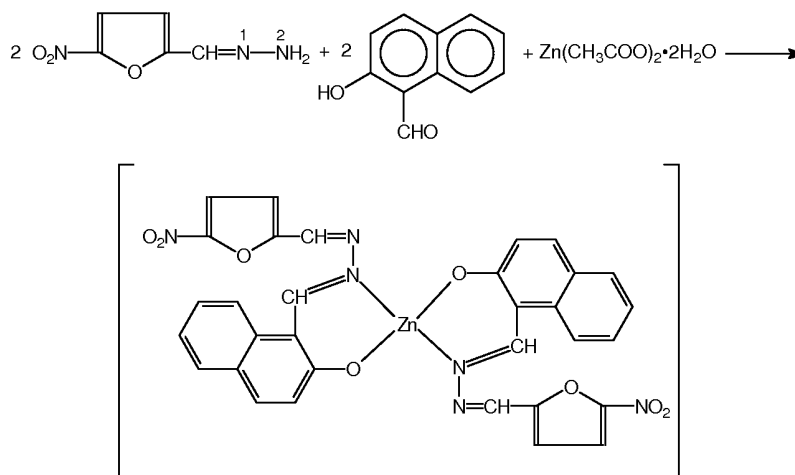
Analiza comparativă cu analogul proxim demonstrează că compusul declarat diferă de primul prin faptul că fragmentul izatinic al ligandului din analog, aflat în forma tautomerică lactimă, este

MD 1303 G2

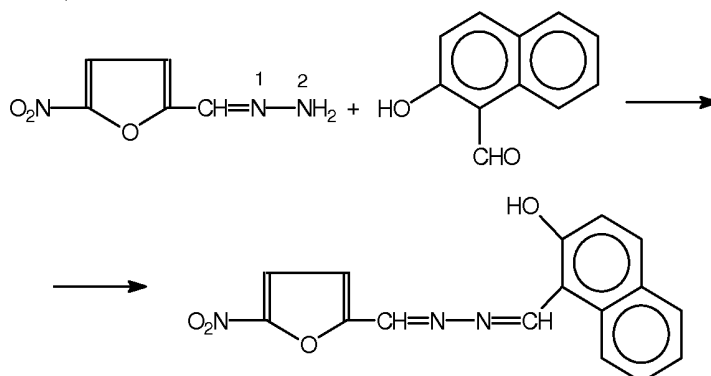
4

substituit cu cel naftilidenic și numărul de coordinație al atomului central s-a micșorat de la 6 la 4. Datorită particularităților menționate mai sus, în complex se realizează o combinație nouă de legături chimice cunoscute.

- 5 Compusul revendicat sintetizat ca rezultat al interacțiunii soluțiilor etanolice ale dihidratului acetatului de zinc, hidrazoni 5-nitrofurfurului (5-nitrofuranaldehidei) și 2-hidroxi-1-naftaldehidei, luate în raport molar de 1:2:2 în decurs de 30...40 min, conform următoarei reacții:



- 10 Mecanismul formării acestei substanțe constă în următoarele: în amestecul reactant are loc condensarea hidrazoni 5-nitrofurfurului cu 2-hidroxi-1-naftaldehidă la azotul N² (N') cu formarea N'- (2-hidroxi-1-naftal)-5-nitro-2-furfulidenhidrazoni



- 15 care ulterior se deprotonizează cu ajutorul acetat-ionilor formand cu ionul metalului produsul final.

Metoda de obținere a compusului revendicat este simplă, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 78%. Compusul se sedimentează sub formă de cristale mici de culoare galbenă-oranj. Compusul este stabil în aer, ușor solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfid, puțin solubil în alcool, acetonă, apă și practic insolubil în eter.

- 20 Cercetarea microscopică vizuală a compusului declarat a arătat că praful cristalin izolat este omogen. Din cauza că nu a fost posibilă obținerea monocristalelor potrivite acestui compus, pentru determinarea individualității componenței și structurii au fost utilizate metodele analizei elementare și termice, precum și spectroscopia în IR.

- 25 Din datele măsurării conductibilității electrice moleculare în dimetilformamidă s-a conchis că compusul revendicat este neelectrolit.

În scopul determinării modului de coordonare a liganzilor la ionul de zinc a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compusului studiat, hidrazoni 5-nitro-2-furaldehidei, 2-hidroxi-1-naftaldehidei și a compușilor coordinativi ai elementelor 3d cu azometine similare,

MD 1303 G2

5

descriși în literatură. S-a stabilit că N'-(2-hidroxi-1-naftal)-5-nitro-2-furfurilidenhidrazona, obținută din amestecul reactant, la coordonare se comportă ca un ligand bidentat și se leagă cu atomul central prin intermediul atomului de oxigen naftolic deprotonizat și azot N' cu formarea metalociclului din șase atomi. În favoarea acestui fapt indică dispariția în spectrele IR a complexului benzii de adsorbție $\delta(\text{OH})$ la 1245 cm^{-1} și deplasarea spre frecvențele mai joase cu scindarea în două componente a benzii $\nu(\text{C}=\text{N})$ (1600 și 1565 cm^{-1}) și de asemenea apariția a trei benzi noi de adsorbție în domeniul $550\text{--}400\text{ cm}^{-1}$, atribuite $\nu(\text{Zn}-\text{N})$ ($525, 410\text{ cm}^{-1}$) și $\nu(\text{Zn}-\text{O})$ (475 cm^{-1}).

5

10

Analiza termică a compusului cercetat a arătat că termoliza lui decurge printr-o treaptă: pe derivatogramă apare un singur efect exotermic (inceputul la 410°C , maxim – 440°C), condiționat de destrucția termooxidativă a liganzilor în complex.

Exemplu de obținere a bis[N'-(2-oxi-1-naftal)-5-nitro-2-furfurilidenhidrazonato]zinc

15

Se amestecă soluțiile etanolice fierbinți ($50\text{--}55^\circ\text{C}$), ce conțin $1,55\text{ g}$ (10 mmol) de hidrazona 5-nitro-2-furaldehidei în 30 mL $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $1,72\text{ g}$ (10 mmol) de 2-hidroxi-1-naftaldehidă în 30 mL de etanol și $1,10\text{ g}$ (5 mmol) de dihidrat al acetatului de zinc în 30 mL de alcool. Amestecul reactant obținut se încălzește ($50\text{--}55^\circ\text{C}$) fiind agitat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic timp de $30\text{--}40\text{ min}$. La răcire din soluție se precipită o substanță de culoare galbenă-portocalie, care se filtrează pe filtru de sticlă, se spală cu etanol, eter și se usucă în aer.

20

S-a determinat, %: C — $56,2$; H — $2,8$; N — $12,1$; Zn — $9,4$.

S-a calculat pentru $\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_8\text{Zn}$, %: C — $56,39$; H — $2,94$; N — $12,33$; Zn — $9,54$.

25

Determinarea activității antimicrobiene a compusului revendicat, precum și a analogului proxim a fost efectuată în mediul nutritiv lichid (bulion peptonat de 2% , v. Першин Г.Н. (ред.), Методы экспериментальной химиотерапии. Москва, Медицина, 1971, с. 257-359). În calitate de culturi de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* (Wood-46, Cowan-1, Smith, 209 P), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* și *Proteus retgeri*. Dizolvarea substanțelor cercetate în dimetilsulfoxid, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei lor, determinarea dozei minime de inhibare (DMI) și concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda cunoscută (v. Першин Г.Н. (ред.), Методы экспериментальной химиотерапии...).

30

Cercetările la toxicitate s-au efectuat *in vivo* pe șoareci albi și șobolani (cate 10 animale la doză) prin introducerea în stomac a suspensiei substanței în apă distilată.

35

Rezultatele experimentale obținute la studierea proprietăților antimicrobiene ale bis[N'-(2-oxi-1-naftal)-5-nitro-2-furfurilidenhidrazonato]zincului sunt prezentate în tabel, din care se vede că compusul dat manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă în intervalul de concentrații $0,6\text{--}37,5\text{ }\mu\text{g/mL}$ numai față de bacteriile din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus*. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate caracteristicile antimicrobiene ale furacilinei utilizate în practica medicală și ale analogului proxim. Datele experimentale obținute demonstrează că compusul revendicat manifestă activitate față de stafilococi și streptococi care este de $8\text{--}33$ ori mai înaltă decât a furacilinei și de $2\text{--}17$ ori mai înaltă decât a analogului proxim, dar prezintă o activitate mai puțin pronunțată față de microorganismele gramnegative. Totodată, substanța revendicată este de $5,3\text{--}36$ ori mai puțin toxică decât furacilina (v. tabelul) și aparține clasei de substanțe cu toxicitate mijlocie.

45

Proprietățile depistate ale bis[N'-(2-oxi-1-naftal)-5-nitro-2-furfurilidenhidrazonato]zincului prezintă interes din punct de vedere al extinderii gamei de remedii antistafilococice și antistreptococice.

MD 1303 G2

6

Concentrațiile minime de inhibare (CMI, $\mu\text{g/mL}$), concentrațiile minime bactericide (CMB, $\mu\text{g/mL}$) și toxicitatea (LD_{50} , mg/kilocorp) ale bis[N'-(2-oxi-1-naftal)-5-nitro-2-furfurilidenhidrazonato]zinc, analogului și analogului proxim

Tulpinile microorganismelor		Compusul revendicat		Furacilina		Analogul proxim
		CMI	CMB	CMI	CMB	CMI ^{a)}
<i>Staphylococcus aureus</i>	Wood-46	0,6	1,2	9,35	18,7	10
	Cowan-1	0,6	1,2	18,7	18,7	10
	Smith	0,6	0,6	9,35	9,35	5
	209 P	1,2	2,7	18,7	37,5	8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		1,2	2,3	4,67	4,67	4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		1,2	2,3	9,35	18,7	2
<i>Streptococcus faecalis</i>		2,3	2,3	37,5	75	20
<i>Escherichia coli</i>		>300	>300	18,7	37,5	25
<i>Salmonella typhimurium</i>		>300	>300	75	150	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		>300	>300	>300	>300	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		>300	>300	>300	>300	25
<i>Proteus</i>	vulgaris	>300	>300	150	300	25
	mirabilis	>300	>300	150	>300	–
	retgeri	>300	>300	150	300	–
LD_{50}	pentru șoareci	875 $\pm$ 101		166,7		a
	pentru șobolani	1082,5 $\pm$ 96,9		30,0		a

5

Notă: a) în [3] a fost determinată numai CMI a acestui compus, iar toxicitatea lui n-a fost determinată din cauza activității joase.

10

15

7

5

O=[N+]([O-])c1cc2oc(cc2o1)/C=N/N=C/c3cc4ccccc4cc3OZn(C1=CC=CC=C2C(=C1)C(=O)N2C=O)N3C(=O)C(=O)C(=O)C3C4=CC(=CC=C4)[N+]([O-])=O

10

1. Răleșnițar E.I., Rițăcarenchiucrui dădărdnū — đđđčaiiaiu 5-ičndioódfif. Đčăr: Čğ-a-ri Āl Ēřňā.NND, 1963, 219 n.
2. Dănilă Ch., Cotrău M., Nechifor M. Ghid de date toxicologice. Editura medicală, București, 1984
3. MD 675 G2
4. Đđđnrđđu Ą.C., Őrdęja Ą.C., Nřėonŭ I.Ě., xřér ř.N. Nćinł č đđĩčaiiečđđairř rēñčiainńũ áionďčeideřleniűő nılaćilicę acielńreĩa ő β-5-ičndioóděe-2-ělńčelřacđđrfiře čřfńčřf. Rev. Farm. Mold., 1996, Nr.1, p. 29-37

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 98-0231	
(22) Data depozit: 24.11.1998	
(30) Priorități recunoscute :	
(31) nr.: 32) data : 33) țara: :	
(54) Titlul : Bis[N'-(2-oxi-1-naftal)-5-nitro-2-furfurilidenhidrazonato]zinc, care manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din genul Staphylococcus și Streptococcus	
Termeni caracteristici în limba română: complecși; activitate antimicrobiană; 5-nitro-furfuriliden*hidrazoane; aldehydă 5-nitro-2-furanică;	
II. D O C U M E N T A R E ÎN LITERATURA DE BREVETE DE INVENȚII	
Indicii clasificărilor de brevete :	
(51) Int. Cl. : C 07 C 251/88; C 07 D 307/71; A 61 K 31/15, 31/315	
MD Perioada 1993-24.11.1998	Brevete: 678, 775, 843, 1105 Cereri publicate: lipsă Cereri nepublicate: lipsă
BEA Perioada: 1996-24.11.1998	Brevete: lipsă Cereri: lipsă Rapoarte de documentare: lipsă
Data 03.06.1999	Examinator, Jovmir Tudor