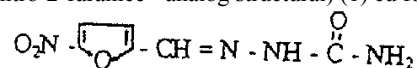


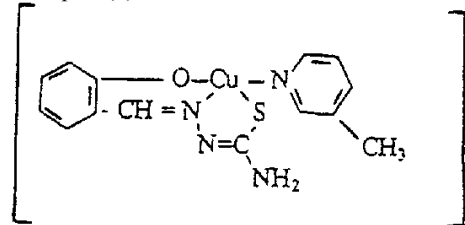
**Descriere:**

Invenția se referă la tiosemicarbații cuprului cu liganzi micști, cu activitate antistafilococică, care pot găsi aplicare în medicină. Printre preparatele antibacteriale cunoscute din seria notrofuranilor aplicare mai largă o are furacilina (semicarbazona aldehidei 5-nitro-2-furane - analog structural) (1) cu formula:



Toxicitatea ei ( $\text{LD}_{50}$ ) este egală cu 166,7 mg/kg, iar concentrația minimală care reține creșterea majorității stafilococilor este egală cu 11,7-23,2  $\mu\text{g/ml}$ .

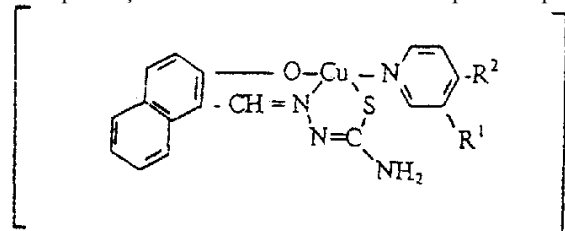
Cel mai apropiat după structură, în comparație cu combinațiile coordonative revendicate, este salicilidentiosemicarbazidato-3-picolincuprul (2) cu formula 1:



Substanța dată este de 7,4 ori mai puțin toxică și de 3-10 ori mai activă față de stafilococi în comparație cu furacilina. Totuși, în cazurile când se cere o activitate antimicrobiană mai înaltă și o toxicitate mai mică, compusul 1 nu poate fi folosit.

Scopul invenției constă în lărgirea spectrului de preparate chimicoterapeutice active noi pentru tratarea bolilor infecțioase cu etiologie stafilococică.

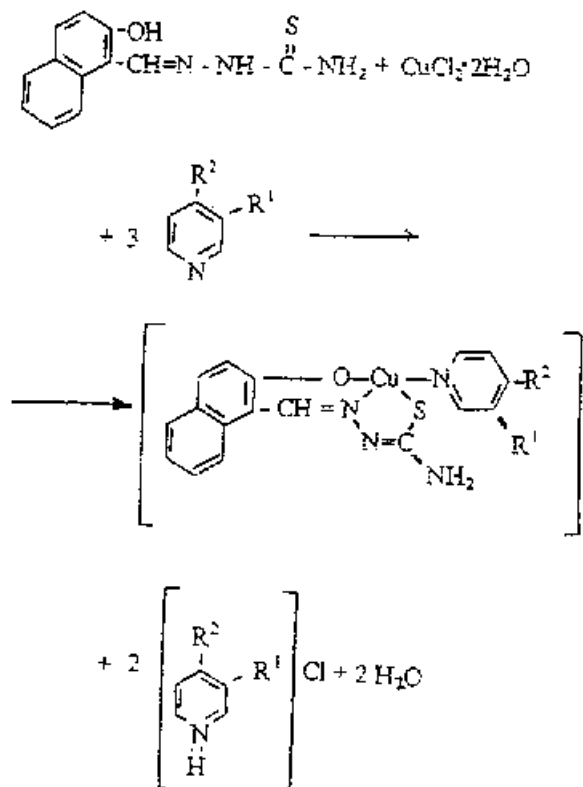
Scopul dat a fost realizat în urma sintezei naftalidentiosemicarbazidatopiridincuprului, naftalidentiosemicarbazidato-3-picolincuprului și naftalidentiosemicarbazidato-4-picolincuprului cu formula generală II:



- a :  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$   
 b :  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$   
 c :  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3$

Analiza comparativă a compusului revendicat cu compusul - prototip demonstrează că substanțele se deosebesc printr-o combinație nouă a tipurilor de legături cunoscute, și anume prin substituirea fragmentului salicilidenic prin cel naftalidenic și prin apariția în ciclul piridinic a substanțelor noi H și  $\text{CH}_3$ .

Compusul II a fost obținut la interacțiunea soluțiilor alcoolice ferbinți ( $t=50^\circ\text{C}$ ) de clorură de cupru (II) dihidratată cu tiosemicarbazona aldehidei 2-oxi-1-naftalice, luate în raport de 1:1 în prezența piridinei sau 3- sau 4-picolinei ( $\text{pH}=8$ ). Reacția decurge 15-20 min., după următoarea exuație:



- a :  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$   
 b :  $\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{R}^2=\text{H}$   
 c :  $\text{R}^1=\text{H}, \text{R}^2=\text{CH}_3$

Mecanismul de obținere a substanței II constă în următoarele: în amestecul de reacție în prezența piridinei, 3- sau 4-picolinei, care simultan îndeplinesc rolul de liganzi și acceptori de protoni, are loc deprotonizarea oxigenului fenolic și a grupei tiolice din fragmentul tiosemicarbazidei. Astfel obținut, anionul naftalidentiosemicarbazidic cu două sarcini coordonează cu ionul de cupru (II) ca un ligand tridentat. Al patrulea loc de coordonare la atomul central este ocupat de piridină sau 3- sau 4-picolină. Procedeu de obținere a II este simplu în realizare, substanțele inițiale sunt accesibile, iar randamentul constituie 75-81%. Compușii se depun în precipitat în formă de cristale mărunte de culoare verde-surie (a) sau verde-închisă (b, c). Ei sunt stabili în aer, ușor se dizolvă în diametilformamidă și diametilsulfoxid, sunt puțin solubili în alcoolii alifatici, acetonă, apă și practic insolubili în aer.

Determinarea conductibilității molare a substanțelor II în dimetilformamidă a demonstrat că acestea sunt neelectroliti.

În urma studierii spectrelor IR s-a stabilit că tiosemicarbazona aldehidei 2-oxi-1-naftalice în II se comportă ca un ligand tridentat, unindu-se cu ionul de cupru prin intermediul atomilor se oxiden fenolic, azotului azometinic și sulfurii, formând metalocicluri din cinci și șase atomi. Saceastă părere este confirmată prin dispariția în spectrul IR al substanței II a benzilor de absorbție  $\delta(\text{OH})=1250-1220 \text{ cm}^{-1}$  și  $\nu(\text{C}=\text{S})=1125 \text{ cm}^{-1}$ , și prin apariția  $\nu(\text{C}-\text{S})$  la  $745 \text{ cm}^{-1}$  în complexurile sintetizate ale benzii de absorbție. Are loc și deplasarea benzii  $\nu(\text{C}=\text{N})$  cu  $35-25 \text{ cm}^{-1}$  spre o frecvență mai joasă, însoțită de scindare în două componente, iar în limita de  $850-410 \text{ cm}^{-1}$  apar o serie de noi benzi de absorbție  $\nu(\text{Cu}-\text{N})$ ,  $\nu(\text{Cu}-\text{O})$  și  $\nu(\text{Cu}-\text{S})$ .

Existența în complexurile II a moleculelor coordonative de amine (piridinei, 3- și 4-picolinei) este confirmată prin prezența în spectrele lor IR a benzilor caracteristice de absorbție în limitele 1370-1350, 1245-1240 și 390-360  $\text{cm}^{-1}$ .

Măsurarea susceptibilității magnetice a substanțelor II la temperatura camerei (297°K) a demonstrat că momentele lor magnetice eficiente sunt apropiate de valoarea pură de spin pentru un electron necuplat pentru IIa  $\mu=1,87 \text{ M.B.}$  și IIc  $\mu=1,98 \text{ M.B.}$ ). Aceasta ne dă posibilitatea să presupunem că substanțele lor la temperaturile 170 (IIa), 180 (IIb) și 185 (IIc) apar efecte endodermeice, care în măsura scăderii maselor, corespund respectiv detașării moleculelor de piridină, 3- și 4-picolinei. La temperaturile de 500 (IIa), 510 (IIb) și 520 (IIc) cu efect exotermic are loc destrucția termooxidantă a tiosemicarbazonei 2-oxi-1-naftalice coordonate.

Obținerea naftalidentiosemicarbazidatopiridincuprului.

La soluția ferbinte ce conține 1,71 g (10 mmol) clorură de cupru (II) dihidrată în 50 ml etanol se adaugă 2,45 g (100 mmol) de tiosemicarbazonă a aldehidei 2-oxi-1-naftalice, dizolvată în 100 ml etanol. În amestecul obținut, încălzit la baie cu apă la 50°C, se picură, agitând continuu, piridină până la pH=8. În procesul răcirii din soluție se depune o substanță microcristalină de culoare sură-verzuie, care este filtrată pe filtru de sticlă, spălată cu alcool, eter și uscată la aer. Randamentul este de 3,71 g, ceea ce alcătuiește 75% din cel teoretic.

S-a determinat, în %: Cu-16,37; C-52,61; H-3,48; N-14,40; S-8,17. S-a calculat pentru  $\text{CuC}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , în %: Cu-16,58; C-52,85; H-3,63; N-14,51; S-8,29.

Obținerea naftalidentiosemicarbazidato-3-picolincuprului.

Compusul de culoare verde-închisă a fost sintetizat la fel ca și cel descris la interacțiunea clorurii de cupru (II) dihidratate, cu masa de 1,71 g (10 mmol), dizolvate în 50 ml alcool, și a tiosemicarbazonei aldehidei 2-oxi-1-naftalice cu masa de 2,45 g (10 mmol), dizolvate în 100 ml alcool în prezența 3-picolinei (pH=8). Randamentul este de 4,12 g (81%).

S-a determinat, în %: Cu-16,08; C-53,87; H-3,87; N-13,90; S-7,81. S-a calculat pentru  $\text{CuC}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ , în %: Cu-16,00; C-54,00; H-4,00; N-14,00; S-8,00.

Obținerea naftalidentiosemicarbazidato-4-picolincuprului.

Complexul de culoare verde-închisă a fost obținut conform metodei descrise mai sus, la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți ale clorurii de cupru (II) dihidratate, cu masa de 1,71 g (10 mmol), dizolvante în 50 ml alcool, și a tiosemicarbazonei aldehidei 2-oxi-1-naftalice cu masa de 2,45 g (10 mmol), dizolvante în 100 ml etanol în prezența 4-picolinei (pH=8). Rândamentul este de 3,97 g sau 78%.

S-a determinat, în %: Cu-16,11; C-53,92; H-4,11; N-14,16; S-8,18.

S-a calculat pentru  $CuC_{18}H_{16}N_4OS$ , în %: Cu-16,00; C-54,00; H-4,00; N-14,00; S-8,00.

Cercetarea activității antimicrobiene a compușilor IIa-c a fost efectuată prin metoda diluărilor în serie în mediu nutritiv lichid (bulion peptonat 2%, pH=7,0). Substanțele cercetate au fost dizolvate în prealabil în dimetilsulfoxidă cu concentrația de 1 mg/ml, iar diluările ulterioare până la concentrații necesare au fost efectuate în bulionul peptonat.

În calitate de culturi de referință au fost folosite tulpini de *Staphylococcus aureus* (209 P.Cowan-1, Wood-46, Smith), *Staphylococcus epidermidis* (42-a) și *Staphylococcus saprophyticus*. Pentru însămânțare a fost folosită cultura de agar a microorganismelor indicate, crescute pe geloză în decurs de 18 ore, spălată cu soluție izotonică de clorură de sodiu. Doza de însămânțare constituie 500 mii corpi microbieni la 1 ml de mediu (conform standardului optic de opalescență). Eprubetele au fost agitate și termostate la 37°C, timp de 24 ore. În calitate de control a servit mediul nutritiv însămânțat cu aceleași tulpini fără a conține compușii chimici testați. Evaluarea rezultatelor s-a efectuat vizibil. Activitatea bacteriostatică a fost apreciată în baza lipsei creșterii microorganismelor în mediu nutritiv lichid, iar activitatea bactericidă a fost apreciată în baza lipsei creșterii microorganismelor după însămânțare repetată în mediu nutritiv - geloză peptonată cu termostare ulterioară.

Datele analitice despre cercetarea activității antimicrobiene a substanțelor coordonative revendicate II(a-c) menționate mai sus demonstrează că ele manifestă atât activitate bacteriostatică, cât și bactericidă față de toate microorganismele cercetate, în concentrație de la 1,0 până la 0,5  $\mu\text{g/ml}$  (tabelul 1). În același tabel sunt prezentate datele despre toxicitatea furacilinei (analogului structural) și salicilidentiosemicarbazidato-3-picolincuprului (prototipului).

Rezultatele obținute demonstrează că substanțele solicitate sunt de 4-24 ori mai active decât furacilina (analogul structural) față de toate tulpinile de referință cercetate și de 1,2-2,5 ori mai active decât salicilidentiosemicarbazidato-3-picolincuprul (prototipul) față de majoritatea tulpinilor de microorganisme luate în experiență. Toxicitatea compușilor revendicați este de 5,2-9 ori mai mică decât a furacilinei, iar substanțele IIa și IIb sunt de 1,02-1,2 ori mai puțin toxice decât prototipul lor.

Așadar compușii sintetizați prezintă interes din punct de vedere a lărgirii fondului de rezervă a substanțelor antimicrobiene față de bacteriile din genul *Staphylococcus*.

Tabelul 1

Compușii	Concentrația minimală de inhibare (CMI) și bactericidă (CMB) în mg/ml)												
	S.aureus								S.epidermidis		S.sapro- phiticus		LD <sub>50</sub> mg/lg.
	209 P		Cowan-1		Wood-46		Smith		CMI	CMB	CMI	CMB	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB					
Furacilina *) (analogul structural)	10-12	-	10	-	10	-	2	-	2	-	-	-	166,7
Salicilidentiosemicarbazidato-3-picolincuprul**) (prototipul)	1,0	-	1,25	-	1,255	-	0,6	-	-	-	-	-	1230,0
Naftalidentiosemicarbazidato-piridincuprul	0,5	0,5	0,8	0,8	0,8	0,8	0,5	1,0	0,5	1,0	0,8	1,0	1253,0
Naftalidentiosemicarbazidato-3-picolincuprul	0,5	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	1,0	0,8	1,0	0,8	1,0	1500,0
Naftalidentiosemicarbazidato-4-picolincuprul	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,8	1,0	0,8	1,0	0,8	1,0	875,0

\*) Valorile activității bacteriostatice și toxicității furacilinei sunt luate din publicația (2).

\*\*) Valorile activității bacteriostatice și toxicității salicilidentiosemicarbazidato-3-picolincuprului sunt luate din publicația (3).