

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

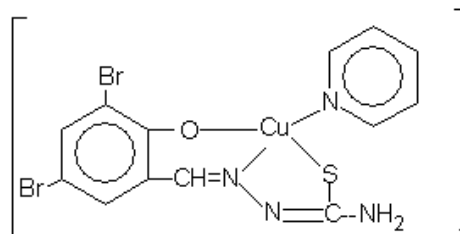
Invenția se referă la chimia combinațiilor
coordinative ale metalelor de tranziție și anume la
3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincupru,
care manifestă activitate antistafilococică și
antistreptococică datorită căreia el poate fi utilizat
în medicină ca preparat antimicrobian.

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

5

10

2



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

15

Revendicări: 1

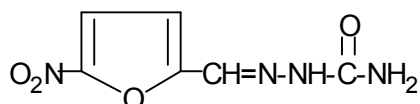
MD 1650 F1

3

Descriere:

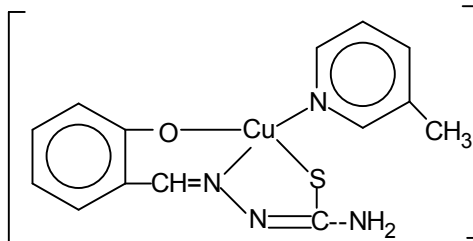
Invenția se referă la chimia combinațiilor coordinative ale metalelor de tranziție și anume la 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincupru, care manifestă activitate antistafilococică și antistreptococică față de bacteriile din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus*, datorită căreia poate fi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



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.

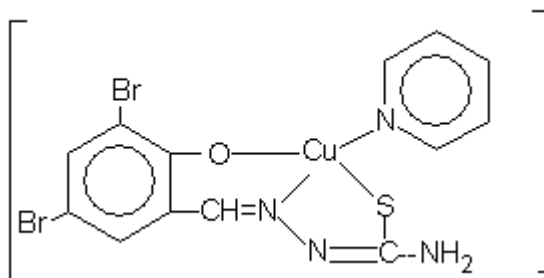
Este cunoscut compusul coordinativ (salicilidentiosemicarbazidato)-3(4)-picolincupru [2], cu activitate bacteriostatică față de *Staphyl. Aureus* și *Bacillus Anthracis*, cu următoarea formulă:



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

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:



care manifestă activitate antistafilococică și antistreptococică.

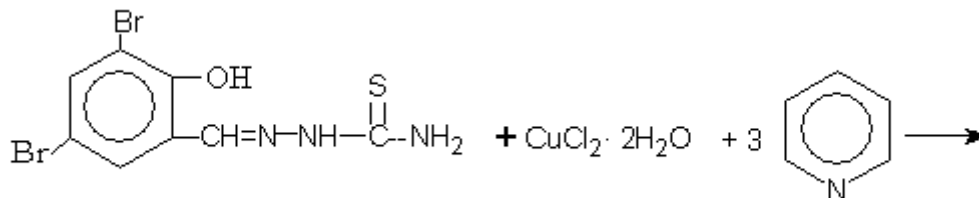
Compusul obținut este de 519...2083 ori mai activ față de bacteriile din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus* în comparație cu furacilina și de 33-138 ori mai activ decât cea mai apropiată soluție analoagă.

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

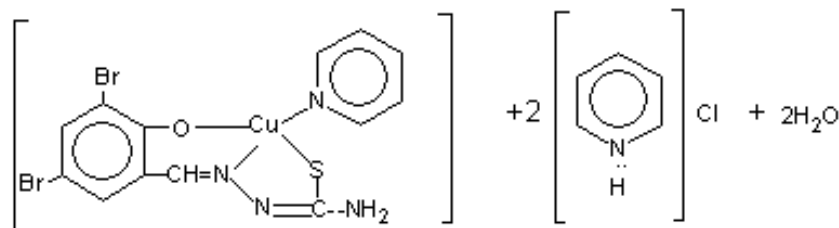
Compusul declarat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (t =50...55°C) ale dihidratului clorurii de cupru(II) cu tiosemicarbazona aldehidei 3,5-dibromsalicilice, luate în raportul molar 1:1, în prezența piridinei (pH 8). Reacția decurge în 25...30 min conform următoarei scheme a ecuației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

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 $1245\text{-}1240$ și $1125\text{-}1120\text{ cm}^{-1}$. În ambii complecși se observă banda de absorbție $\nu(\text{C}-\text{S})$ în domeniul $750\text{-}740\text{ cm}^{-1}$, iar banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ se deplasează cu $30\text{-}25\text{ cm}^{-1}$ spre frecvența mai mică (în tiosemicarbazonele inițiale $\nu(\text{C}=\text{N})$ se observă în domeniul $1620\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$), fiind însoțită de scindare în două componente. În afară de aceasta, în spectrele IR ale complecșilor în domeniul $650\text{-}405\text{ cm}^{-1}$ 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

$$[\nu(\text{CC})+\nu(\text{CN})+\nu(\text{CCH})=1651,1554\text{ cm}^{-1}; \nu(\text{CN})=1311\text{ cm}^{-1}; \delta(\text{CCH})=1237\text{ cm}^{-1};$$

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

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

40

MD C2

5

MD 1650 F1

5

5 La soluția etanolică, care conține 10 mmol de dihidrat al clorurii de cupru(II) în 50 ml alcool, încălzită (50...55°C) și amestecată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluția de 10 mmol de tiosemicarbazonă a aldehidei 3,5-dibromsalicilice în 100 ml de C₂H₅OH și se picură piridină până la pH 8. La răcire din amestecul reactant se depun cristale mărunte de culoare verde-închis, care se filtrează pe filtru de sticlă, se spală cu etanol, eter și se usucă în aer.

10 Determinat, % : C-31,29, H-1,94, Br-32,11, Cu-12,80, N-11,18, S-6,25;

Calculat pentru C₁₃H₁₀Br₂CuN₄OS, % : C-31,58, H-2,02, Br-32,39, Cu-12,96, N-11,34, S-6,48.

15 Determinarea activității antimicrobiene a 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincuprului și a soluției celei mai apropiate, a fost efectuată în mediu nutritiv lichid (bulion peptonat de carne de 2 % (pH 7,0)) prin metoda diluțiilor succesive [Методы экспериментальной химиотерапии/Под ред. Першина Г.Н., М:Медицина, 1971, с. 357]. 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 faecalis*, *Escherichia coli* (M-17), *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus vulgaris*. Dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea dozei minime de inhibare (DMI) și concentrației bactericide minime (CMB) au fost efectuate prin metoda descrisă în lucrarea

20 Методы экспериментальной химиотерапии /Под ред. Першина Г.Н., М, Медицина, 1971, с. 357. Studiarea toxicității s-a efectuat *in vivo* la șoareci albi și șobolani prin introducerea în stomac a suspensiei substanței în apă fiartă.

25 Rezultatele experimentale obținute la studierea activității antimicrobiene a 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincuprului sunt prezentate în tabelul 1, din care se vede că el posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în concentrație de 0,009...0.072 μg/ml numai față de bacteriile din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus*. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate datele antimicrobiene caracteristice soluției apropiate și celei mai apropiate soluții - salicilidentiosemicarbazido-3(4)-picolincupru al compusului declarat, care manifestă una din cele mai înalte activități dintre substanțele cu proprietăți antistafilococice din șirul tiosemicarbazonic cunoscute în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează că compusul declarat

30 manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus* de 519-2083 ori și de 33-183 ori mai înaltă decât soluția apropiată și respectiv în comparație cu soluția cea mai apropiată. Toxicitatea complexului declarat este de 7,7 ori mai mică decât a furacilinei și se află la același nivel cu cea mai apropiată soluție (ambii complecși fac parte din clasa de substanțe cu toxicitate redusă).

35 Proprietățile înregistrate ale compusului sintetizat și studiat prezintă interes din punct de vedere al lărgirii spectrului de compuși cu activitate bacteriostatică.

MD 1650 F1

40

6

Activitatea bacteriană (DMI și CBM, μg/ml) și toxicitatea (LD₅₀, mg/kg) ale 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidopiridincuprului în comparație cu soluția cea mai apropiată și analogul său structural

45

Compusul	<i>Staphylococcus aureus</i>						<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		<i>Streptococcus faecalis</i>		<i>Escherichia coli</i> (M-17)		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Proteus vulgaris</i>		LD ₅₀ , mg/kg
	Wood-46		Smith		209-P		DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM	
	DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM											
Furacilină	9,35	18,7	9,35	9,35	18,7	37,5	9,35	18,7	37,5	75	18,7	37,5	>300	>300	>300	>300	166.7 ^d
Salicilidentiosemicarbazido-3-picolincupru	1,25	C	0,6	C	1,0	C	C	C	C	C	>300	>300	>300	>300	>300	>300	1230 ^d

MD C2

6

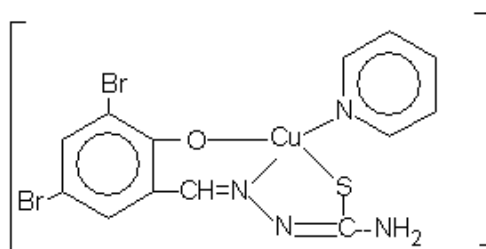
3,5-dibrom-salicilidentio-semicarbazido-piridincupru	0,009	0,009	0,009	0,018	0,009	0,018	0,009	0,009	0,036	0,072	>300	>300	>300	>300	>300	>300	1300±70.4 ^d , 1500±83.3 ^e
--	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	------	------	------	------	------	------	--

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