



MD 2861 G2 2005.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2861** (13) **G2**
(51) Int. Cl.: *C07F 1/08* (2006.01)
C07C 47/55 (2006.01)
C07C 47/56 (2006.01)
C07C 215/12 (2006.01)
C07D 233/58 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

| | |
|---|---|
| <p>(21) Nr. depozit: a 2004 0233 (22) Data depozit: 2004.09.20</p> | <p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.09.30, BOPI nr. 9/2005</p> |
| <p>(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ȚAPCOV Victor, MD; CIUMACOV Iurie, MD; CRUDU Valeriu, MD; SAMUSI Nina, MD; GULEA Aurelian, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD</p> | |

(54) (μ -Imidazol- N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolato(2-)-cupru}, care manifestă activitate antimicotică

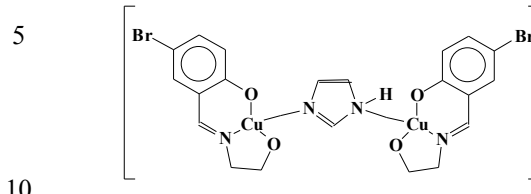
(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la chimia compușilor coordinațivi ai metalelor de tranziție, complexilor binucleari ai cuprului din clasa salicilideniminoalcoolaților cu ligand punte de imidazol și anume la (μ -imidazol- N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolato(2-)-cupru}, care poate găsi aplicare în medicină sau în medicina veterinară.

Esența invenției constă în sinteza (μ -imidazol- N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolato(2-)-cupru} cu formula :

2



care manifestă activitate antimicotică.

Rezultatul invenției constă în obținerea unui compus coordinațiv nou, care manifestă activitate antimicotică față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1,2...1,5 ori activitatea analogului.

Revendicări: 2

Figuri: 1

MD 2861 G2 2005.09.30

MD 2861 G2 2005.09.30

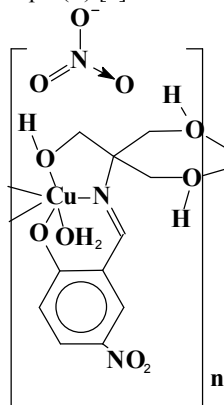
3

Descriere:

Invenția se referă la chimia compușilor coordinativi ai metalelor de tranziție, complexelor binucleari ai cuprului din clasa salicilideniminoalcoolaților cu ligand punte de imidazol și anume la (μ -imidazol-N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolato(2)-cupru}. Acest compus poate găsi aplicare în medicină sau în medicina veterinară, deoarece manifestă activitate antimicrobică față de fungii levurici și miceliari.

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

Ca analog al substanței revendicate servește catena- μ -{2-hidroxi-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diol}aquacupru(II) [1] cu formula :



10

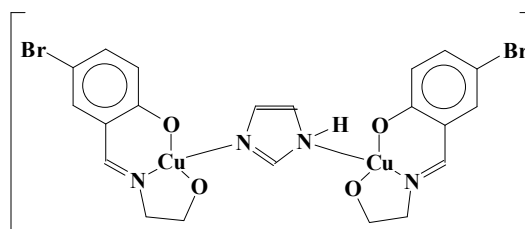
$n = 310\ 000 \dots 490\ 000$

După activitatea antimicrobică față de fungii levurici și miceliari acest compus depășește de 2,4...109,5 ori caracteristicile respective ale nistatinei, utilizate în medicină pentru tratarea și profilaxia micozelor. Dezavantajul lui constă în faptul că activitatea depistată totuși nu este înaltă și din această cauză compusul dat nu a găsit o aplicare în medicină sau în medicina veterinară.

Conform bazei de date Cambridge [November 2004 release of the Cambridge Structural Database System (version 5, 26)], nu sunt cunoscuți compuși coordinativi polinucleari ai metalelor de tranziție cu bazele Schiff, în care imidazolul îndeplinește funcția de ligand punte (analogul structural lipsește).

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea unui compus nou binuclear cu un ligand punte de imidazol, care manifestă proprietăți antimicrobice înalte.

Esența invenției constă în sinteza (μ -imidazol-N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolato(2)-cupru} cu formula:



25 care manifestă activitate antimicrobică.

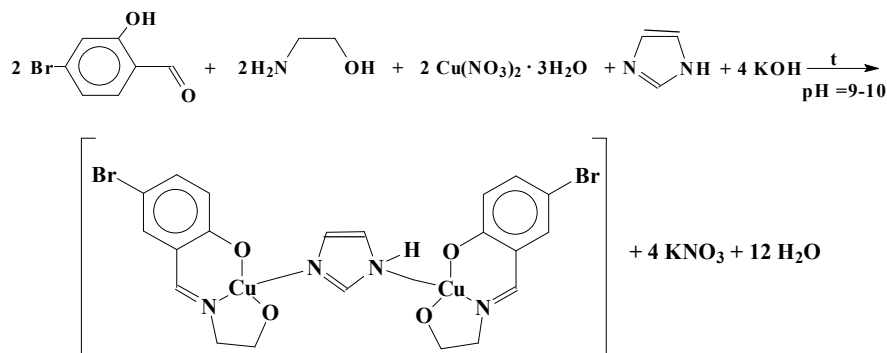
Rezultatul invenției constă în obținerea unui compus coordinativ nou, care manifestă activitate antimicrobică față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1,2...1,5 ori activitatea analogului [1].

Rezultatul obținut se datorează faptului că în compusul nou sintetizat se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

30 Complexul revendicat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) ale trihidratului nitrului de cupru(II) cu aldehida 5-bromsalicilică, monoetanolamina și imidazolul luate în raport molar 2 : 2 : 2 : 1 în prezența hidroxidului de potasiu (pH = 9...10). Reacția decurge în 30...40 min conform următoarei scheme a ecuației :

MD 2861 G2 2005.09.30

4



5 Mecanismul prezentei reacții este legat de faptul că în timpul sintezei în amestecul reactant are loc condensarea aldehidei 5-bromsalicilice cu monoetanolină și formarea 4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolului care, fiind deprotonat de două ori cu exces de KOH, coordonează la ionii de cupru(2+) ca ligand tridentat-O,N,O. Al patrulea loc în sfera internă a atomului central în două molecule vecine îl ocupă diferiți atomi de azot ai uneia și aceleiași molecule de imidazol. În urma acestor procese imidazolul începe să joace rolul de ligand punte-N,N'.

10 Procedeele de obținere a compusului revendicat este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 80 % față de cel teoretic calculat. Complexul este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă și alcoolii, este solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubil în eter.

15 La recristalizarea compusului din soluție etanolică au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X (grupa spațială P2(1)/c, parametrii celulei elementare: a = 9,5433 Å, b = 21,9750 Å, c = 44,8589 Å, α = 90,00°, β = 90,45°, γ = 90,00°, V = 9407,25 Å³, coeficientul de absorbție 4,76 mm⁻¹, ρ_{calc.} = 1,790 mg/m³). Analiza roentgenostructurală a demonstrat (Fig. 1) că în celula elementară se află trei complexe independenți. Compusul revendicat reprezintă un dimer și conține în componența sa două piramide trigonale în centrul cărora se află ionii de cupru. La atomii centrali coordonează prin oxigenurile fenolic, alcoolic și azotul azometinic câte o moleculă de 4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenol dublu deprotonată. Al patrulea loc coordinativ în aceste fragmente de complex îl ocupă molecula imidazolului, care îndeplinește funcția de ligand punte.

Exemplu de obținere a (μ-imidazol-N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolato(2-)cupru}

25 La soluția etanolică, care conține 10 mmol de trihidrat al nitratului de cupru(2+) în 30 ml etanol, încălzită și amestecată în permanentă cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă 70 ml de soluție alcoolică ce conține 10 mmol de aldehydă 5-bromsalicilică, 10 mmol de monoetanolină și 5 mmol de imidazol. După aceasta, pH-ul amestecului reactant se ridică până la 9...10 cu ajutorul soluției etanolice de hidroxid de potasiu și se încălzește cu refrigerent ascendent pe parcursul a 30...40 min. La răcire din amestecul reactant se depun cristale mărunte de culoare verde deschisă, care se filtrează pe filtru de sticlă, se spală cu etanol, eter dietilic și se usucă la aer.

30 S-a determinat, %: C – 36,92; H – 3,07; Br – 23,35; Cu – 18,67; N – 8,09. Pentru C₂₁H₂₀Br₂Cu₂N₄O₄ s-a calculat, %: C – 37,06; H – 2,94; Br – 23,53; Cu – 18,82; N – 8,24.

35 Având informație despre structura complexului declarat, a fost efectuată atribuirea benzilor de absorbție din spectrele IR. Faptul că 4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolul în complex se comportă ca un ligand tridentat dublu deprotonizat este confirmat prin :

- dispariția benzilor de absorbție ν(OH) și δ(OH), care în aldehida 5-bromsalicilică și monoetanolină libere se observă în domeniile 3300...3100 și 1250...1230 cm⁻¹;
- scindarea și deplasarea cu 25...20 cm⁻¹ spre frecvențe mai mici ν(C=N) în comparație cu poziția acestei benzi în spectrele IR ale bazelor Schiff analoge, descrise în literatura de specialitate;
- apariția unui șir de benzi de absorbție în domeniul 550...400 cm⁻¹, care corespund ν(Cu-N) = 525 și 415 cm⁻¹ și ν(Cu-O) = 485 cm⁻¹.

45 În afară de aceasta, în spectrul IR al complexului revendicat în domeniul 3100...3000 cm⁻¹ se observă prezența a patru noi benzi, care conform datelor din literatură se atribuie ν(NH)_{imidazol}.

La temperatura camerei (294 K) complexul dat are momentul efectiv magnetic egal cu 1,74 m. B. (calculat pentru un atom paramagnetic).

Pe derivatograma (μ-imidazol-N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolato-cupru} la temperatura 365 °C se observă un singur efect exotermic care corespunde destrucției termooxidative a liganzilor organici în complex.

MD 2861 G2 2005.09.30

5

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor și cercetărilor fizice și fizico-chimice a fost stabilită compoziția și structura compusului revendicat.

5 Proprietățile antimicotice ale dihidratului nitrului (μ -imidazol-N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxi-
etilimino)-metil]-fenolato(2-)cupru} au fost cercetate *in vitro* pe tulpini de laborator: *Aspergillus*
niger, *Aspergillus fumigatus* și *Candida albicans*. Activitatea s-a determinat în mediul nutritiv lichid
Sabouroud (pH 6,8). Inoculatele se pregăteau din tulpini de fungi recoltate în decurs de 3...7 zile.
Concentrația lor în suspensie constituie (2...4) $\cdot 10^6$ unități formatoare de colonii într-un mililitru.
Însămânțările pentru levuri au fost incubate în decurs de 7, iar miceliile – 14 zile la temperatura 37°C.

10 Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților antimicotice ale compusului
revendicat prezentate în tabel demonstrează că acesta manifestă activitate față de toate tulpinile
cercetate de fungi în concentrație de 12,5...23,6 μ g/ml. Pentru comparație în același tabel se dau date
privind activitatea nitrului de catena- μ -{2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-pro-
pan-1,3-diolo}aquacupru(II) (analog).

15 Activitatea fungistatică (μ g/ml) a compusului revendicat în comparație cu analogul

| Compusul | Tipul de fungi | | |
|---|--------------------------|------------------------------|-------------------------|
| | <i>Aspergillus niger</i> | <i>Aspergillus fumigatus</i> | <i>Candida albicans</i> |
| Nitrul de catena- μ -{2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo}aquacupru(II) (analog) | 16,5 | 16,5 | 33,0 |
| (μ -imidazol-N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxietil-imino)-metil]-fenolato(2-)cupru} | 13,75 | 13,75 | 23,6 |

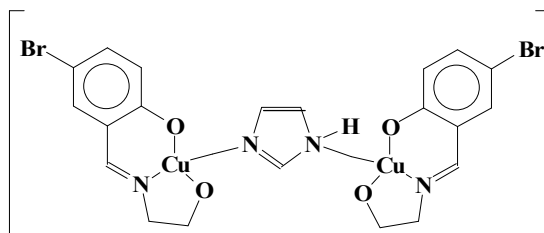
20 Datele prezentate în tabel demonstrează că substanța revendicată manifestă activitate antimicotică
față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1,2...1,5 ori activitatea analogului său.

Proprietățile depistate ale complexului sintetizat prezintă interes pentru practica medicală și
veterinară din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

25

(57) Revendicări:

- 5 1. (μ -Imidazol-N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolato(2-)-cupru} cu formula:



2. Compus conform revendicării 1, care manifestă activitate antimicrobică.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. MD 2454 G2 2004.05.31

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana