



MD 3484 G2 2008.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3484** (13) **G2**

(51) Int. Cl.: C07C 47/55 (2006.01)

C07C 47/56 (2006.01)

C07C 215/08 (2006.01)

C07F 1/08 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/30 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

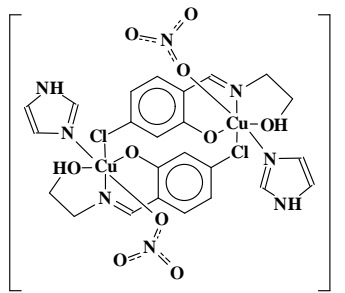
(21) Nr. depozit: a 2007 0042 (22) Data depozit: 2007.02.12	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2008.01.31, BOPI nr. 1/2008
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: ȚAPCOV Victor, MD; CIUMACOV Iurie, MD; CRUDU Valeriu, MD; GULEA Aurelian, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Di- $\{\mu$ -[N-(2-hidroxietyl)-(5-clorosalicilideniminato(-1))]- (O, N, O, Cl)}-bis-(nitrato-imidazolcupru) care manifestă activitate antimicotică

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimie, și anume la sinteza compusului coordinativ din clasa salicilidenamino-alcoolăților metalelor de tranziție și poate găsi aplicare în medicină și medicina veterinară la profilaxia și tratamentul micozelor.

Esența invenției constă în sinteza di- $\{\mu$ -[N-(2-hidroxietyl)-(5-clorosalicilideniminato(-1))]- (O, N, O, Cl)}-bis-(nitrato-imidazolcupru) cu formula:



2
care manifestă activitate antimicotică.

5 Rezultatul invenției constă în obținerea unui compus coordinativ care manifestă activitate antimicotică față de fungii miceliari și levurici ce depășește de 1,4 ori activitatea celei mai apropiate soluții.

10 Revendicări: 2

Figuri: 1

MD 3484 G2 2008.01.31

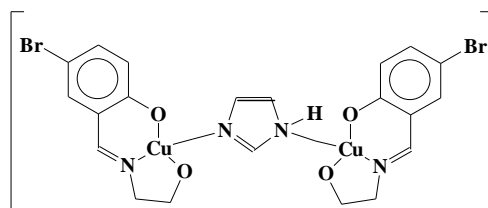
MD 3484 G2 2008.01.31

3

Descriere:

Invenția se referă la chimie, și anume la sinteza compusului coordinativ din clasa saliciliden-aminoalcoolaților metalelor de tranziție și poate găsi aplicare în medicină sau medicina veterinară la profilaxia și tratamentul micozelor.

- 5 Sunt cunoscuți compușii coordinativi, care manifestă activitate fungistatică, cel mai înalt efect fiind obținut în cazul (μ -imidazol- N,N')-bis-{4-bromo-2-[2-oxietilimino-metil]-fenolato(2)-cupru} cu formula :

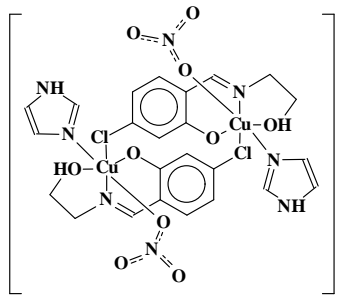


- 10 După activitatea antimicotică față de fungii levurici și miceliari acest compus depășește de 2,8...110 ori caracteristicile respective ale nistatinei, utilizată în medicină pentru tratamentul și profilaxia micozelor [1].

Dezavantajul lui constă în faptul că activitatea depistată totuși nu este înaltă și din această cauză compusul dat nu a găsit aplicare în medicină sau medicina veterinară.

- 15 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în obținerea unui compus coordinativ care manifestă activitate antimicotică față de fungii miceliari și levurici.

Esența invenției constă în sinteza di- $\{\mu$ -[N -(2-hidroxietyl)-(5-clorsalicilideniminato(-1))-(O , N , O , Cl)]-bis-(nitrato-imidazolcupru) cu formula:



care manifestă activitate antimicotică.

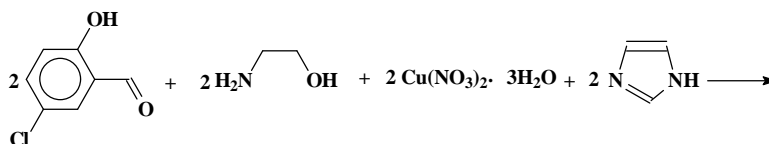
- 20 Conform bazei de date Cambridge (November 2004 release of the Cambridge Structural Database System (version 5.26)), nu sunt cunoscuți compuși coordinativi polinucleari ai metalelor de tranziție cu bazele Schiff, în care atomul de clor legat cu inelul salicilidenic este coordonat la atomul de metal vecin și îndeplinește funcția de atom-punte (analogul structural lipsește). La momentul actual în literatura de specialitate (November 2004 release of the Cambridge Structural Database System (version 5.26)) sunt cunoscute numai trei cazuri de coordinare a clorbenzenului la ionul de cupru, confirmate prin analiza roentgenostructurală.

Rezultatul invenției constă în obținerea unui compus coordinativ care manifestă activitate antimicotică față de fungii miceliari și levurici ce depășește de 1,4 ori activitatea celei mai apropiate soluții.

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

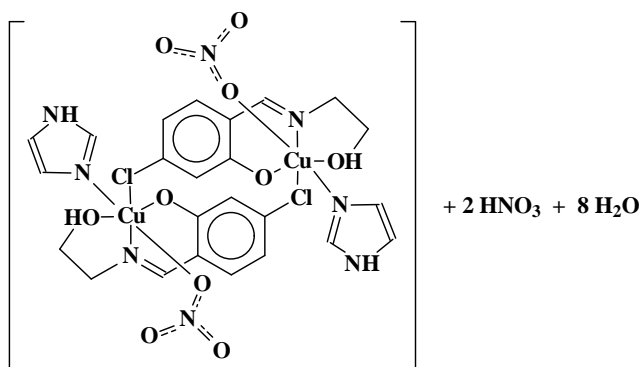
Complexul revendicat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) ale trihidratului nitratului de cupru(II) cu aldehida 5-clorsalicilică, monoetanolamina și imidazolul luate în raport molar de 1 : 1 : 1 : 1. Reacția decurge în 25...30 min conform următoarei scheme:

35



MD 3484 G2 2008.01.31

4



Mecanismul prezentei reacții este legat de faptul că în timpul sintezei în amestecul reactant are loc condensarea aldehidei 5-clorsalicilice cu monoetanolamina și formarea 4-clor-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolului, care coordinează la ionul de cupru(2+) ca ligand tridentat-O,N,O monodeprotonizat.

- 5 Al patrulea loc coordinativ în sfera internă a atomului central în două molecule vecine îl ocupă atomii de clor legați cu inele benzenice din moleculele vecine. În urma acestor procese atomul de clor începe să îndeplinească funcția de atom-punte. Ultimele două locuri coordinative la fiecare atom central sunt ocupate de grupa nitrato și atomul de azot al moleculei de imidazol.

Procedeele de obținere a compusului revendicat este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 73% 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.

- 10

La recristalizarea bis- $\{\mu$ -[4-cloro-2-(2-oxietilamino)-metilfenolo(1-)]-(O,N,O,Cl)}-bis-(nitrato-imidazolcupru) din soluție etanolică au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X (v. figura). Cristalele sunt monoclinice, $a = 7,860(3)$, $b = 10,624(3)$, $c = 18,176(2)$ Å, $\beta = 98,47^\circ$, grupa spațială $P2_1/c$, $Z = 4$, $R = 0,0413$. Poliedrul de coordinare al atomului de metal reprezintă o bipiramidă tetragonală puțin deformată, în baza căreia se află atomii de oxigen fenolic și alcoolici, atomii de azot azometinic și imidazolic. Vârfurile axiale ale bipiramidei sunt ocupate de atomul de oxigen al grupei nitrato monodentate și atomul de clor al complexului vecin, legat cu complexul inițial prin centrul de simetrie. La rândul său, atomul de clor al complexului centrosimetric vecin se află în unul din vârfurile complexului inițial, formând astfel un dimer reprezentat în figură.

- 15
- 20

Exemplu de obținere a di- $\{\mu$ -[N-(2-hidroxietyl)-(5-clorsalicilideniminato(-1))-(O, N, O, Cl)]-bis-(nitrato-imidazolcupru)

La soluția etanolică, care conține 10 mmol de trihidrat al nitrului de cupru(2+) în 20 ml etanol, încălzită și amestecată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă 80 ml de soluție alcoolică ce conține 10 mmol de aldehydă 5-clorsalicilică, 10 mmol de monoetanolamină și 10 mmol de imidazol. După aceasta amestecul reactant se încălzește cu refrigerent ascendent în decurs de 25...30 min. La răcire din soluție se depun cristale mărunte de culoare verde deschisă, care se filtrează prin filtru de sticlă, se spală cu etanol, eter dietilic și se usucă la aer.

- 25
- 30

S-a determinat, % : C – 36,85; H – 3,11; Cl – 8,89; Cu – 16,01; N – 14,03. Pentru $C_{24}H_{26}Cl_2Cu_2N_8O_{10}$ s-a calculat, % : C – 36,74; H – 3,34; Cl – 9,04; Cu – 16,20; N – 14,28.

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

a) dispariția benzilor de absorbție $\nu(OH)$ și $\delta(OH)$, care în aldehyda 5-clorsalicilică inițială se observă în domeniile 3300...3100 și 1250...1230 cm^{-1} ;

b) scindarea și deplasarea cu 20...15 cm^{-1} spre frecvențe mai mici ale benzii de absorbție $\nu(C=N)$ în comparație cu poziția acestei benzi în spectrele IR ale bazelor Schiff analoage, descrise în literatura de specialitate;

c) apariția unui șir de benzi de absorbție în domeniul 550...400 cm^{-1} , care corespund $\nu(Cu-N) = 520$ și 405 cm^{-1} și $\nu(Cu-O) = 470$ cm^{-1} .

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

La temperatura camerei (292 K) complexul dat are momentul magnetic efectiv egal cu 1,77 m. B. (calculat pentru un atom paramagnetic).

- 45

MD 3484 G2 2008.01.31

5

Pe derivatograma di- $\{\mu\text{-[N-(2-hidroxi)etil-(5-clorosalicilideniminato(-1))]}-(\text{O, N, O, Cl})\}$ -bis-(nitrato-imidazolcupru) la temperatura 390°C se observă un singur efect exotermic, care corespunde destrucției termooxidative a liganzilor organici în complex.

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

10 Proprietățile antimicotice ale di- $\{\mu\text{-[N-(2-hidroxi)etil-(5-clorosalicilideniminato(-1))]}-(\text{O, N, O, Cl})\}$ -bis-(nitrato-imidazolcupru) 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 funghi recoltate în decurs de 3...7 zile. Concentrația lor în suspensie constituia $(2...4)\cdot 10^6$ unități formatoare de colonii în 1 ml. Însămânțările pentru levuri au fost incubate în decurs de 7, iar pentru micelii 14 zile la temperatura 37°C.

15 Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților antimicotice ale compusului revendicat sunt prezentate în tabel, care demonstrează că acesta manifestă activitate față de toate tulpinile cercetate de funghi în limitele concentrațiilor de 13,75...16,5 μg/ml. Pentru comparație, în același tabel se dau date privind activitatea ($\mu\text{-imidazol-N,N'}$)-bis-{4-bromo-2-[(2-oxietilimino)-metil]-fenolato(2)-cupru}- celei mai apropiate soluții.

Activitatea fungistatică (μg/ml) a compusului revendicat în comparație cu cea mai apropiată soluție

Compusul	Tipul de funghi		
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Candida albicans</i>
($\mu\text{-imidazol-N,N'}$)-bis-{4-bromo-2-[(2-oxietilimino)-metil]-fenolato(2)-cupru}	13,75	13,75	23,6
di- $\{\mu\text{-[N-(2-hidroxi)etil-(5-clorosalicilideniminato(-1))]}-(\text{O, N, O, Cl})\}$ -bis-(nitrato-imidazolcupru)	13,75	13,75	16,5

20

Datele prezentate în tabel demonstrează că substanța revendicată manifestă activitate antimicotică față de funghi miceliari și levurici, ce depășește de 1,4 ori activitatea celei mai apropiate soluții.

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

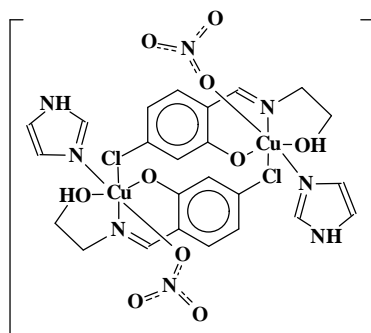
25

MD 3484 G2 2008.01.31

6

(57) Revendicări:

- 5 1. Di- $\{\mu$ -[N-(2-hidroxietyl)-(5-clorosalicilideniminato(-1))](O, N, O, Cl)}-bis-(nitrato-imidazol-cupru) cu formula :



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

10

(56) Referințe bibliografice:

1. MD 2861 G2 30.09.2005

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana

