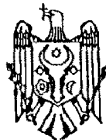




MD 3890 F1 2009.04.30

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3890** <sup>(13)</sup> **F1**  
(51) Int. Cl.: *C07F 1/08* (2006.01)  
*C07C 47/56* (2006.01)  
*C07C 337/08* (2006.01)  
*A61K 31/30* (2006.01)  
*A61K 31/175* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE

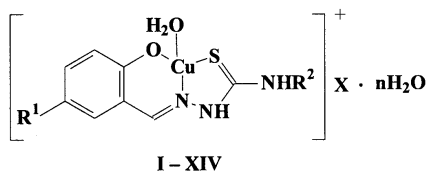
<b>Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării</b>	
(21) Nr. depozit: a 2008 0237 (22) Data depozit: 2008.09.08	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2009.04.30, BOPI nr. 4/2009
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; POIRIER Donald, CA; PAHONȚU Elena-Mihaela, RO; ȚAPCOV Victor, MD; BEJENARI Natalia, MD; ROY Jenny, CA (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) **Inhibitori ai leucemiei mieloide umane în baza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu salicilidentiosemicarbazide**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimie, și anume la sinteza compușilor coordinativi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care își pot găsi aplicare în medicină pentru profilaxia și tratarea leucemiei mieloide umane.

Esența invenției constă în aceea că în calitate de inhibitori ai leucemiei mieloide umane se propun compușii coordinativi ai nitratului și sulfatului de cupru cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice cu formula generală:



unde X = NO<sub>3</sub><sup>2-</sup> (I - VII); ? SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> (VIII - XIV)

Com-pusul	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Com-pusul	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n
I	H	H	1	VIII	H	H	2
II	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1	IX	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0
III	Cl	H	1	X	Cl	H	0
IV	Br	H	1	XI	Br	H	0
V	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5	XII	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0
VI	NO <sub>2</sub>	H	1	XIII	NO <sub>2</sub>	H	2
VII	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	XIV	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3

Revendicări: 2

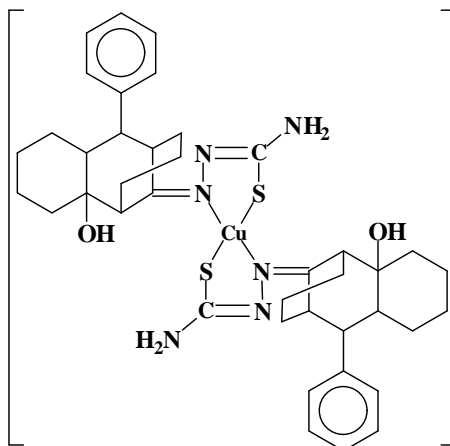
Figuri: 2

MD 3890 F1 2009.04.30

**Descriere:**

5 Invenția se referă la chimie, și anume la sinteza compușilor coordinativi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care își pot găsi aplicare în medicină pentru profilaxia și tratarea leucemiei mieloide umane.

Din compușii coordinativi, care inhibă leucemia umană mieloidă, cel mai înalt efect anticanceros a fost obținut în cazul bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.<sup>2,7</sup>/tridecan-13-on-tiosemicarbazono)cuprului [1] cu formula:



10

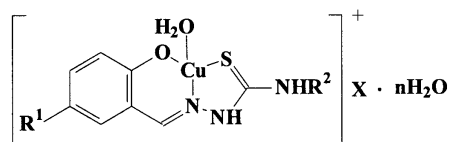
Complexul dat inhibă creșterea și multiplicarea celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane la concentrația de  $10^{-6}$  M.

15

Dezavantajul bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.<sup>2,7</sup>/tridecan-13-on-tiosemicarbazono)cuprului constă în faptul că el nu posedă o activitate anticancerosă suficient de înaltă, inhibând la concentrația dată numai 20% de celule.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în extinderea arsenalului de inhibitori ai leucemiei mieloide umane cu activitate biologică înaltă.

Esența invenției constă în aceea că în calitate de inhibitori ai leucemiei mieloide umane se propun compușii coordinativi ai nitratului și sulfatului de cupru cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice cu formula generală:



20

I – XIV

unde X = NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (I – VII); ? SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> (VIII– XIV)

Compusul	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Compusul	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n
I	H	H	1	VIII	H	H	2
II	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1	IX	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0
III	Cl	H	1	X	Cl	H	0
IV	Br	H	1	XI	Br	H	0
V	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5	XII	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0
VI	NO <sub>2</sub>	H	1	XIII	NO <sub>2</sub>	H	2
VII	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	XIV	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3

25

Complecșii respectivi, proprietățile lor și procedeul de obținere nu sunt descrise în literatură.

Rezultatul invenției constă în stabilirea la compușii revendicați a activității anticancerose, care depășește de 3,5...5,0 ori caracteristicile analoage ale bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.<sup>2,7</sup>/tridecan-13-on-tiosemicarbazono)cuprului.

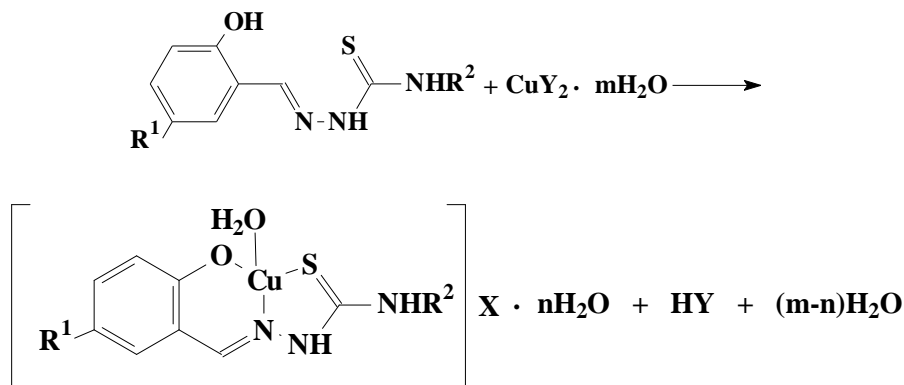
30

Rezultatul invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitori ai celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane se propun compușii coordinativi ai nitratului și sulfatului de cupru cu tiosemicarbazonele aldehidelor salicilice substituite, care conțin o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

# MD 3890 F1 2009.04.30

4

- Compușii revendicați se obțin la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55° C) a  $\text{CuX}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{X} = \text{NO}_3^-$ , ?  $\text{SO}_4^{2-}$ ;  $n = 3, 5$ ) cu tiosemicarbazonele alchidelor salicilice substituite, luate în raport molar de 1 : 1. Reacția decurge în 1,5...2,0 ore conform următoarei scheme:



I – XIV

- 10  $\text{Y} = \text{NO}_3^-$ , ?  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $m = 3, 5$ ;  $\text{X} = \text{NO}_3^-$  (I – VII), ?  $\text{SO}_4^{2-}$  (VIII – XIV).

Compusul	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Compusul	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n
I	H	H	1	VIII	H	H	2
II	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1	IX	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0
III	Cl	H	1	X	Cl	H	0
IV	Br	H	1	XI	Br	H	0
V	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5	XII	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0
VI	NO <sub>2</sub>	H	1	XIII	NO <sub>2</sub>	H	2
VII	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	XIV	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3

- 15 Mecanismul prezentei reacții este legat de faptul că în timpul sintezei în amestecul reactant are loc adăția la ionul de cupru(2+) a unei molecule de tiosemicarbazonă a alchidei salicilice substituite, care joacă rolul de ligand-O,N,S tridentat monodeprotonizat. Al patrulea loc în sfera internă la atomul central în particula complexă formată este ocupat de o moleculă de apă. În rezultatul acestor procese are loc formarea cationului complex aqua-salicilidentiosemicarbazidocupru, sarcina pozitivă a căruia este compensată cu sarcina negativă a nitrat- sau sulfat-ionului.

- 20 Exemplu de obținere a hidratului nitratului de salicilidentio-semicarbazido(1-)-aquacupru(2+) (Compusul I). Se amestecă 30 ml de soluție etanolică, care conține 10 mmol de tiosemicarbazonă a alchidei salicilice cu 10 mmol de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , dizolvat în 20 ml de alcool. Amestecul reactant este încălzit (50...55° C) și amestec permanent cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 1,5 ore. La răcire din soluție se depun cristale mici de culoare verde, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu etanol, eter și uscate la aer.

- 25 După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale trihidrat al nitratului de cupru(2+) sau pentahidrat al sulfatului de cupru(2+), tiosemicarbazonele (I, III, IV, VI, VIII, X, XI, XIII) sau 4-feniltiosemicarbazonele (II, V, VII, IX, XII, XIV) alchidei salicilice (I, II, VIII, IX), 5-cloro-(III, X), 5-bromo-(IV, V, XI, XII), 5-nitro-(VI, VII, XIII, XIV) salicilice, luate în raportul molar de 1:1, se sintetizează compușii II-XIV. Denumirile lor chimice și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tabelele 1, 2.

- 30 Procedul de obținere a compușilor revendicați este simplu în executare, substanțele inițiale accesibile, randamentul constituie 52...78% față de cel teoretic calculat. Complecșii sunt stabili la contactul cu aerul, solubili în apă și alcooli, bine solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubili în eter.

- 35 În unele cazuri sulfat-ionul poate coordona la atomul central de cupru(II) formand un compus coordinativ, în care cationul și anionul reprezintă particule complexe. La recristalizarea compusului XI din soluție etanolică au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X, care a demonstrat (fig. 1) că complexul dat conține patru molecule de apă de cristalizare și este de tip cation-anionic  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{HL})][\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})(\text{HL})\text{SO}_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{H}_2\text{L}$  – tiosemicarbazona alchidei 5-bromosalicilice), conținând doi complecși neechivalenți de cupru A și B.

- 40 În cation la atomul de cupru coordonează tiosemicarbazona alchidei 5-bromosalicilice monodeprotonată și o moleculă de apă, iar în anion la atomul central coordonează și ionul sulfat. În cation atomul de sulf S1A, atomii de azot și oxigenul fenolic, precum și molecula de apă O2AS formează un pătrat planar deformat în jurul atomului central, distanța dintre legături Cu-S1A, Cu-O1A, Cu-N1A și Cu-O2AS este de 2,263(4), 1,929(9), 1,94(1), 1,97(1), iar unghiurile O-Cu-N, S-Cu-N și S-Cu-O se schimbă de la 87,3(3)° până la 91,6(4)°. În cationul A deplasarea atomilor donori de la planul mediu care îi determină este în limitele -0,08...0,07 Å, iar devierea

atomului de cupru de la acest plan este egală cu 0,056 Å. Complexul anionic B reprezintă o piramidă tetragonală aproape ideală. Baza piramidei este alcătuită din atomul de sulf S1A, atomul de azot azometinic și atomul de oxigen fenolic ai ligandului organic, precum și din molecula de apă O2BS. Deplasarea acestor atomi de la planul mediu este în limitele - 0,01...0,02 Å, iar deplasarea atomului de cupru de la acest plan este egală cu 0,107 Å (această mărime o depășește pe cea din complexul cationic A). Lungimile legăturilor dintre metal și atomii donori din baza piramidei în anionul B iau valorile Cu1- S1B 2,276(5), Cu1-O1B 1,921(8), Cu1-N1 1,925(9), Cu1-O2BS 1,99(1) Å. Vârful piramidei este ocupat de atomul de oxigen O3V al ionului sulfat monodentat, distanța Cu1-O3V este egală cu 2,414(9) Å, iar unghiurile formate de această legătură cu legăturile bazei piramidei sunt în limitele 84,8(4)°...100,9(3)°. În complexii A și B metalociclurile se află aproape în același plan, iar unghiurile dintre (Cu1N1N2C8S1) și (Cu1N1C1C2C3O1) sunt 4,5° și 4,6°, respectiv, iar unghiurile dintre metalociclurile formate din șase atomi și fragmentele salicilidenice (C2C3C4C5C6C7) ale tiosemicarbazonei iau valorile 1,6° și 1,8°. În cristal ionii complecși A și B ai compusului XI se unesc prin legături de hidrogen (fig. 2), datorită cărora se formează lanțuri dimere paralele planului (0 0 1). Între lanțuri se realizează acțiunea Van-der-Waals.

Cercetarea vizuală sub microscop a compușilor coordinați I-X și XII-XIV demonstrează că ei posedă omogenitate fazică. Din cauza dimensiunilor mici și absenței monocristalelor acestor complecși, pentru determinarea individualității componenței lor și structurii au fost utilizate metodele de analiză a elementelor, spectroscopia IR, magnetochimia și termogravimetria.

Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei (294 K) a complecșilor I-XIV a demonstrat că valorile calculate ale momentelor lor magnetice efective sunt apropiate de valoarea de spin pentru un electron necuplat ( $\mu_{\text{ef.}} = 1,79...2,14$  m. B). Faptul acesta ne permite să presupunem că substanțele cercetate au structură monomerică.

Pentru a determina modul de coordonare a azometinelor la ionul de cupru(2+), a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR (tab. 2) compusului XI, ale complecșilor I - și XII - XIV, tiosemicarbazonei aldehydilor salicilice substituie și a analogilor lor structurali, descriși în (Аблов А. В., Гэрбэлэу Н.В. Производные тиосемикарбазона салицилового альдегида с никелем, медью и цинком. Журнал неорганической химии, 1965, т. 10, вып. 5, с. 1155-1159). S-a stabilit că tiosemicarbazonele aldehydilor salicilice substituie în complecșii declarați se comportă ca liganzii tridentati monodeprotonizați, unindu-se la ionii centrali prin intermediul atomului de oxigen fenolic deprotonizat, azotului azometinic și sulfului, formând metalocicluri din cinci și șase atomi. În favoarea acestui fapt vorbește dispariția din spectrele IR ale substanțelor declarate a complexului XI și a analogilor structurali ai benzii de absorbție  $\delta(\text{OH})$ , care în tiosemicarbazonele libere se observă în domeniul 1250...1240  $\text{cm}^{-1}$ . În complecșii I-XIV și analogii lor structurali banda de absorbție  $\nu(\text{C}=\text{N})$  se deplasează cu 25...15  $\text{cm}^{-1}$  spre frecvențe mai mici (în tiosemicarbazonele inițiale  $\nu(\text{C}=\text{N})$  se observă în domeniul 1620...1610  $\text{cm}^{-1}$ ). În favoarea modului sus-numit de coordonare a tiosemicarbazonei aldehydilor salicilice substituie vorbește și faptul apariției în domeniul 530...405  $\text{cm}^{-1}$  a unui șir de benzi de absorbție noi, care conform datelor luate din literatură, se detectează ca  $\nu(\text{Cu}-\text{N})$ ,  $\nu(\text{Cu}-\text{O})$  și  $\nu(\text{Cu}-\text{S})$ . În afară de asta, confruntarea maximurilor benzilor de absorbție determinate cu cele descrise în literatură dovedește că nitrat-grupa în compușii I -VII se află în sfera exterioară (coincid intervalele principale ale frecvențelor de oscilație:  $\nu_3(\text{E}) = 1345...1340$ ,  $\nu_2(\text{A}) = 880...870$ ,  $\nu_4(\text{E}) = 730...720$  și  $\nu_1(\text{A}) = 1055...1045$   $\text{cm}^{-1}$ ). Totodată, în toți compușii sunt prezente benzile de absorbție caracteristice moleculei de apă din sfera interioară ( $\nu(\text{H}_2\text{O})=3595...3585$ ,  $\delta(\text{H}_2\text{O})=1590...1585$ ,  $\gamma(\text{H}_2\text{O})=920...915$   $\text{cm}^{-1}$ ).

Analiza termică a complecșilor revendicați a demonstrat că termoliza lor decurge în trepte: pe curba DTA a derivatogramelor compușilor revendicați, în intervalul de temperaturi 50...100°C, se observă un efect endotermic, care după scăderea de masă corespunde ruperii moleculelor de apă de cristalizare (deshidratării); în domeniul 130...170°C cu efect endotermic decurge procesul de deshidratare, iar la 315...460°C cu efect exotermic are loc distrucția termooxidativă completă a complecșilor revendicați. După cum se vede din tabelul 2 asupra temperaturii (t) de descompunere completă a compusului influențează natura substituentului din inelul benzenic al fragmentului salicilidenic al azometinei și restului de acid. Pentru complecșii cu compoziție asemănătoare ea se schimbă conform următorului șir:  $t(\text{H}) > t(\text{Br}) > t(\text{Cl}) > t(\text{NO}_2)$ . Înlocuirea sulfat-ionului din componența compusului cu nitrat-ion sau a fragmentului tiosemicarbazidic cu 4-feniltiosemicarbazidic duce la micșorarea temperaturii de descompunere completă.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor și cercetărilor fizico-chimice, a fost stabilită compoziția și structura compușilor revendicați.

Exemplu de utilizare a compușilor coordinați ai nitratului și sulfatului de cupru(II) cu tiosemicarbazonele aldehydilor salicilice substituie în calitate de inhibitori ai leucemiei mieloide umane.

Celulele leucemiei mieloide umane HL-60 obținute din Colecția Culturilor Tip American (*American Type Culture Collection, Rockville, MD*) au fost cultivate sub formă de suspensie în mediul RPMI-1640 suplimentat cu 10% ser embrionic de bovine, 2 mM de L-glutamină, 100 IU penicilină/ml și 100  $\mu\text{g}$  de streptomycină/ml și incubate în atmosferă umedă de 95% aer / 5%  $\text{CO}_2$  la 37°C. Celulele au fost amestecate de 2-3 ori pe parcursul săptămânii, pentru a le păstra în fază omogenă. După aceasta celulele au fost plasate în vase Falcon din plastic pentru culturi cu 24 de compartimente (2  $\text{cm}^2$ /celulă) la densitatea inițială de  $1 \cdot 10^5$  celule/ml/compartiment și tratate cu soluții de diferită concentrație ale compusului revendicat în apă sterilă. Fiecare procedură de tratare cu aceeași concentrație a fost efectuată în câte trei compartimente.

# MD 3890 F1 2009.04.30

6

- 5 Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților anticanceroase ale compușilor coordinativi ai nitratului și sulfatului de cupru cu tiosemicarbazonele aldehidelor salicilice substituite sunt prezentate în tabelul 3, din care se observă că azometinele inițiale practic nu manifestă proprietăți anticanceroase, iar complexii revendicați inhibă creșterea celulelor HL-60 ale leucemiei mioide umane în limitele concentrațiilor  $10^{-5}$ ... $10^{-6}$  mol/l. La concentrația de  $10^{-5}$  M ei inhibă 90...100%, iar la concentrația de  $10^{-6}$  – 70...100% de celule HL-60 ale leucemiei mioide umane. Datele obținute indică (tab. 3) că compușii revendicați, după activitatea anticancerogenă, depășesc de 3,5...5 ori caracteristicile celei mai apropiate soluții.
- 10 Proprietățile depistate ale compușilor coordinativi ai nitratului și sulfatului de cupru cu tiosemicarbazonele aldehidelor salicilice substituite prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai leucemiei mioide umane.

Tabelul 1

15 Denumirea, randamentul și rezultatele analizei elementelor compușilor revendicați

Com-pusul	Denumirea chimică	Formula brută	$\eta^*$ , %	Determinat / calculat, %			
				Cl (Br)	Cu	N	S
I	Hidratul nitratului de salicilidentiosemi-carbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_8H_{11}CuO_8N_4S$	70	-	17,92/18,03	15,69/15,77	9,13/9,01
II	Hidratul nitratului de saliciliden-4-feniltiosemi-carbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_{14}H_{16}CuO_8N_4S$	54	-	14,75/14,81	12,91/12,96	7,32/7,40
III	Hidratul nitratului de 5-clorosalicilidentio-semicarbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_8H_{10}ClCuO_8N_4S$	75	9,15/9,11	16,52/16,43	14,11/14,37	8,26/8,21
IV	Hidratul nitratului de 5-bromosaliciliden-tiosemicarbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_8H_{10}BrCuO_8N_4S$	52	17,21/17,16	13,64/13,73	11,88/12,01	6,81/6,86
V	Trihidratul nitratului de 5-bromosaliciliden-4-feniltiosemicarbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_{14}H_{16}BrCuO_8N_4S$	65	14,67/14,70	11,59/11,76	10,06/10,29	5,96/5,88
VI	Hidratul nitratului de 5-nitrosalicilidentiosemi-carbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_8H_{10}CuO_8N_5S$	76	-	15,89/16,00	17,44/17,50	8,09/8,00
VII	Dihidratul nitratului de 5-nitrosaliciliden-4-fenil-tiosemicarbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_{14}H_{20}CuO_8N_5S$	72	-	12,88/12,85	13,98/14,05	6,48/6,42
VIII	Dihidratul sulfato-salicilidentiosemicarbazido-(1-)-aquacupratului(2+) de salicilidentiosemi-carbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_{16}H_{24}Cu_2O_{10}N_6S_3$	65	-	17,56/17,82	11,46/11,69	13,43/13,37
IX	Sulfato-saliciliden-4-feniltiosemicarbazido(1-)-aquacuprat(2+) de saliciliden-4-feniltiosemicarbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_{28}H_{28}Cu_2O_8N_6S_3$	64	-	15,92/16,00	10,45/10,50	11,96/12,00
X	Sulfato-5-clorosalicilidentiosemicarbazido(1-)-aquacuprat(2+) de 5-clorosalicilidentiosemicarbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_{16}H_{18}Cl_2Cu_2O_8N_6S_3$	78	9,50/9,42	17,89/17,85	11,57/11,71	13,12/13,38
XI	Tetrahidratul sulfato-5-bromosalicilidentiosemicarbazido(1-)-aquacupratului(2+) de 5-bromosalicilidentiosemicarbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_{16}H_{26}Br_2Cu_2O_{12}N_6S_3$	69	18,10/18,21	14,21/14,48	9,41/9,58	10,79/10,96
XII	Sulfato-5-bromosalicilidentiosemicarbazido-(1-)-aquacuprat(2+) de 5-bromosaliciliden-tiosemicarbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_{28}H_{26}Br_2Cu_2O_8N_6S_3$	56	16,27/16,70	13,56/13,36	8,99/8,76	9,80/10,02
XIII	Dihidratul sulfato-5-nitrosalicilidentiosemicarbazido(1-)-aquacupratului(2+) de 5-nitrosalicilidentiosemicarbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_{16}H_{22}Cu_2O_{14}N_8S_3$	77	-	16,27/16,53	14,65/14,47	12,88/12,40
XIV	Trihidratul sulfato-5-nitrosaliciliden-4-feniltio-semicarbazido(1-)-aquacupratului(2+) de 5-nitrosaliciliden-4-feniltiosemicarbazido(1-)-aquacupru(2+)	$C_{28}H_{32}Cu_2O_{15}N_8S_3$	68	-	13,23/13,55	11,78/11,86	10,37/10,16

\*  $\eta$  - randamentul

Tabelul 2

Rezultatele cercetărilor fizico-chimice ale compușilor revendicați

20

Com-pusul	$\mu_{ef}$ , m B. (294 K)	$\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$	Benzile de absorbție în spectrele IR <sup>*</sup> , $cm^{-1}$					Temperatura (°C) de		
			$\nu(C=N)$	$\nu(C-O)$	$\nu(C=S)$ + $\nu(C=N)$	$\nu(Cu-N)$ , $\nu(Cu-O)$ , $\nu(Cu-S)$	Anionului ( $NO_3^-$ sau $SO_4^{2-}$ )	deshidra-tare	deshidra-tare	descom-punere completă
I	1,87	79	1600	1200	776 1292	530 480 450 410	1342 1050 875 725	90	-	390

## MD 3890 F1 2009.04.30

7

II	2,12	60	1595	1198	787 1295	525 465 44 430	1345 1045 875 730	70	-	380
III	2,03	75	1605	1193	780 1290	515 490 455 430	1340 1053 880 722	85	-	365
IV	1,80	70	1595	1195	784 1290	525 475 460 425	1344 1047 880 727	80	-	370
V	1,97	57	1590	1197	780 1295	530 470 465 430	1340 1052 874 722	70	-	360
VI	1,85	72	1598	1195	777 1291	525 475 440 410	1344 1051 875 730	75	-	325
VII	1,94	65	1593	1193	783 1297	525 480 455 430	1344 1055 871 730	80	-	315
VIII	2,14	85	1605	1200	781 1290	510 470 450 415	1040 975 642 440	100	130 150	460
IX	2,07	89	1600	1195	780 1291	517 472 445 428	1046 980 642 434	-	140 155	450
X	1,79	90	1595	1200	785 1288	528 482 464 410	1042 973 640 438	-	150 165	430
XI	1,85	93	1590	1205	780 1290	505 485 462 430	1045 975 640 435	80	160 170	450
XII	1,91	94	1585	1203	778 1294	525 484 465 425	1041 974 640 432		160 165	435
XIII	1,98	91	1590	1200	776 1290	530 470 465 410	1045 980 645 433	50	150 160	4 25
XIV	2,09	87	1585	1197	779 1295	525 475 440 430	1040 977 644 440	80	155 165	410

• Notă: În prealabil complexii au fost încălziți în etuvă la 105° C până la încetarea schimbării masei

# MD 3890 F1 2009.04.30

8

5

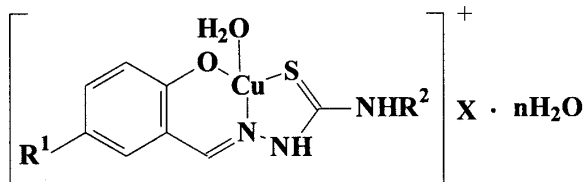
Celulele inhibitate ale leucemiei mieloide umane HL-60, %

Tabelul 3

Compusul	Concentrație, mol/l		
	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$
Bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0. <sup>2,7</sup> /tridecan-13-on-tiosemicarbazono)cupru (cea mai apropiată soluție)	100	20	0
Tiosemicarbazona aldehidei salicilice	10	20	0
4-Feniltiosemicarbazona aldehidei salicilice	80	0	0
Tiosemicarbazona aldehidei 5-clorosalicilice	0	0	0
Tiosemicarbazona aldehidei 5-bromosalicilice	5	0	0
4-Feniltiosemicarbazona aldehidei 5-bromosalicilice	75	0	0
Tiosemicarbazona aldehidei 5-nitrosalicilice	0	0	0
4-Feniltiosemicarbazona aldehidei 5-nitrosalicilice	70	0	0
I	100	95	0
II	100	100	0
III	100	90	0
IV	98	95	0
V	100	80	0
VI	100	90	0
VII	100	90	0
VIII	98	50	0
IX	100	90	0
X	95	95	0
XI	95	90	0
XII	90	90	0
XIII	90	70	0
XIV	96	78	0

(57) Revendicări:

- 5 1. Compuși coordinativi ai cuprului(II) cu salicilidentiosemicarbazide cu formula generală:



I – XIV

unde X = NO<sub>3</sub><sup>?</sup> (I – VII); ? SO<sub>4</sub><sup>2?</sup> (VIII – XIV)

Compusul	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Compusul	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n
I	H	H	1	VIII	H	H	2
II	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1	IX	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0
III	Cl	H	1	X	Cl	H	0
IV	Br	H	1	XI	Br	H	0
V	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5	XII	Br	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0
VI	NO <sub>2</sub>	H	1	XIII	NO <sub>2</sub>	H	2
VII	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	XIV	NO <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3

- 10 2. Compuși coordinativi conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că posedă proprietăți de inhibitor al leucemiei mieloide umane.**

15

(56) Referințe bibliografice:

1. MD 3655 G2 2008.07.31

Șef Secție:

GROSU Petru

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

LOZOVANU Maria

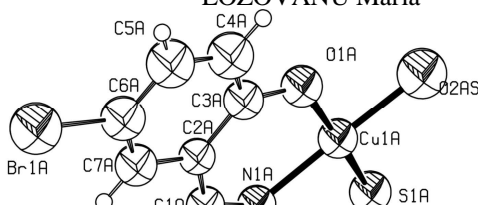




Fig. 1. Structura complexului XI

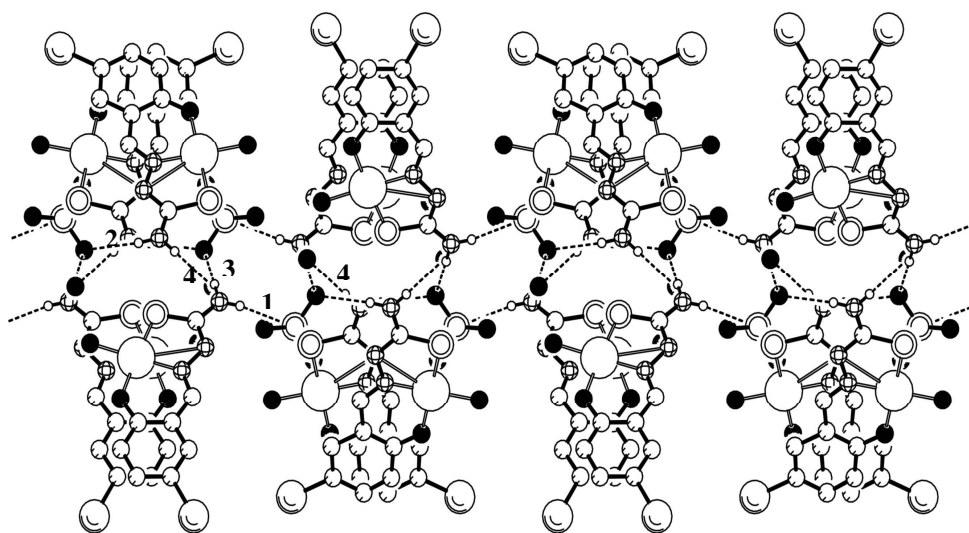


Fig. 2. Fragmentul lanțului dimeric al legăturilor de hidrogen în structura XI