



MD 4127 B1 2011.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 4127 (13) B1

(51) Int.Cl: C07D 213/50 (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

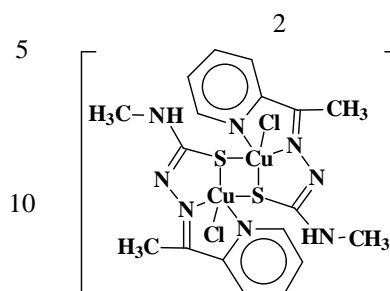
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2010 0109 (22) Data depozit: 2010.10.06	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2011.09.30, BOPI nr. 9/2011
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; LOZAN-TÎRȘU Carolina, MD; ȚAPCOV Victor, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Utilizare a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus*

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un compus coordinativ al cuprului biologic activ din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care poate fi utilizat în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus*.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus* a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} cu formula:



15 Revendicări: 1

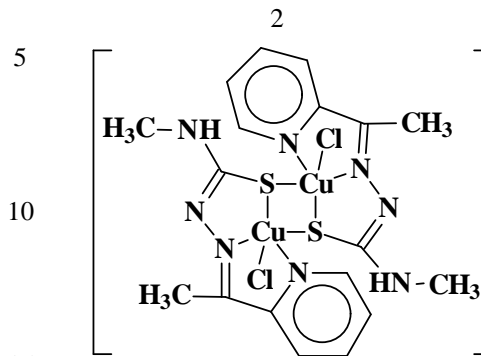
MD 4127 B1 2011.09.30

(54) Use of di(μ -S)-bis{chloro-[1-(pyridine-2-yl)ethanone-4-methylthiosemi-carbazonato(1-)]copper} as substance with antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*

(57) Abstract:

1
The invention relates to chemistry and medicine, namely to a biologically active coordination compound of copper from the class of thiosemicarbazonates of transition metals, which can be used as substance with antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*.

Summary of the invention consists in the use as substance with antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* of di(μ -S)-bis{chloro-[1-(pyridine-2-yl)ethanone-4-methylthiosemicarbazonato(1-)]copper} with the formula:



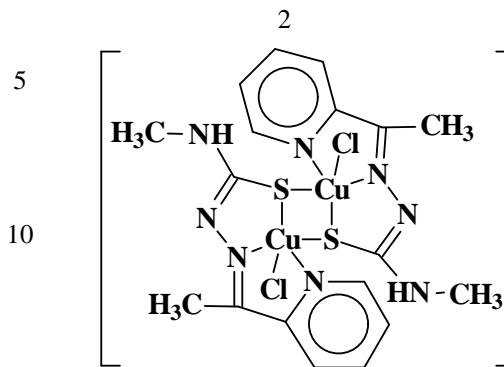
Claims: 1

(54) Использование ди(μ -S)-бис{хлоро-[1-(пиридин-2-ил)этанон-4-метил-тиосемикарбазонато(1-)]меди}, в качестве вещества с антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus*

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к химии и медицине, а именно к биологически активному координационному соединению меди класса тиосемикарбазонатов переходных металлов, которое может быть использовано в качестве вещества с антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus*.

Сущность изобретения заключается в использовании в качестве вещества с антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* ди(μ -S)-бис{хлоро-[1-(пиридин-2-ил)этанон-4-метилтиосемикарбазонато(1-)]меди} формулы:

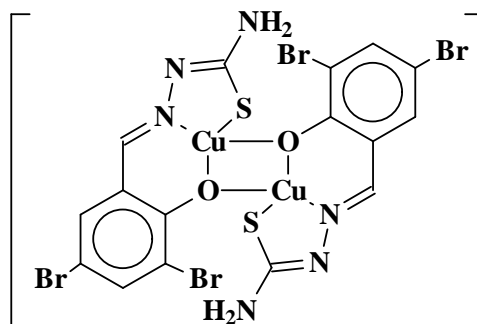


П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un compus coordinativ al cuprului biologic activ din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care poate fi utilizat în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus*.

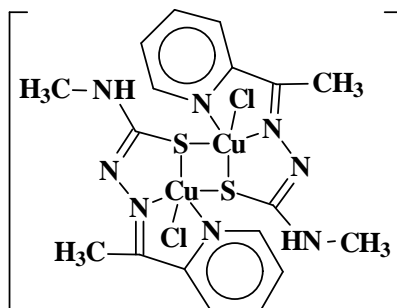
- 5 In calitate de cea mai apropiată soluție servește compusul coordinativ di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) [1] (analogul structural) cu formula:



- 10 Dezavantajele compusului dat constau în faptul că el inhibă creșterea și multiplicarea bacteriilor din specia *Staphylococcus aureus* în limitele concentrațiilor 0,072...600 μ g/ml.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în extinderea arsenalului de substanțe cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus*.

- 15 Esența invenției constă în utilizarea în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus* a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} cu formula:



- 20 Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compusul dat a activității antimicrobiene față de bacteriile din specia *Staphylococcus aureus*, care depășește de 80...259 ori caracteristicile analoage ale di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) – analogului structural.

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitor al creșterii și multiplicării bacteriilor din specia *Staphylococcus aureus* se propune un compus coordinativ al clorurii de cupru(II) cu 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei, care conține o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

- 25 Analiza comparativă a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} cu di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) demonstrează că ei se deosebesc prin aceea, că în analogul structural este mărit numărul de coordinare al atomului central prin introducerea în sfera internă a complexului a unui ion de clor și înlocuirea fragmentului 3,5-dibromosalicilidenic al tiosemicarbazonei cu 2-acetilpiridinic. În afară de
30 aceasta, în compusul revendicat atomul de hidrogen al grupeii NH₂- marginale a azometinei este înlocuit cu grupa metilică. Datorită acestor particularități în structura di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

- 35 Complexul dat, proprietățile lui și metoda de sinteză sunt descrise în WO 8500955 A1 1985.03.14.

Activitatea antimicrobiană a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} a fost determinată într-un mediu nutritiv lichid (bulion peptonat din carne de 2%,

pH 7,0) prin metoda diluțiilor succesive. În calitate de cultură de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ГИСК 8035), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Shigela sonnei* și *Salmonella abony* (ГИСК 03/03). Dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metode standard descrise în literatură.

10 Rezultatele studiului activității antimicrobiene a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} sunt prezentate în tabel, din care se vede că 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei și dihidratul clorurii de cupru(II) inițiale nu manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,00056...0,14 μ g/ml față de bacteriile gram-pozitive și 0,58...75,00 μ g/ml față de microorganismele gram-negative. Pentru comparație, în același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice ale di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru), care manifestă cea mai înaltă activitate dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic, descrise în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează că di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru} manifestă activitate selectivă antimicrobiană înaltă față de bacteriile din specia *Staphylococcus aureus*, care depășește de 80...259 ori caracteristicile analoage ale di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru).

20 Proprietățile depistate ale compusului nominalizat prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene și poate fi utilizat în cazul rezistenței microorganismelor față de medicamentele tradiționale.

Tabel

25 Concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CMB) a compusului coordinativ revendicat față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative (μ g/ml)

Compusul	Microorganismele gram-pozitive				Microorganismele gram-negative					
	<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923		<i>Bacillus cereus</i> , ГИСК 8035		<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922		<i>Shigela sonnei</i>		<i>Salmonella abony</i> , ГИСК 03/03	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Compușii inițiali ^{a)}	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300
Di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) (cea mai apropiată soluție)	0,145	0,145	b	b	18,7	37,5	b	b	b	b
Di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiltiosemicarbazonato(1-)]cupru}	0,00056	0,0018	0,14	0,14	0,58	0,58	0,58	2,34	9,37	75

30 Notă: ^{a)}Compușii inițiali – CuCl₂·2H₂O și 4-metiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei; b) activitatea antimicrobiană față de aceste microorganisme în cea mai apropiată soluție nu a fost studiată.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. MD 2942 C2 2005.12.31

(57) Revendicări:

Utilizare a di(μ -S)-bis{cloro-[1-(piridin-2-il)etanon-4-metiliosemicarbazonato(1-)]cupru} în calitate de substanță cu activitate antimicrobiană față de *Staphylococcus aureus*.

Șef Secție: IUSTIN Viorel

Examinator: LEVIȚCHII Svetlana

Redactor: LOZOVANU Maria