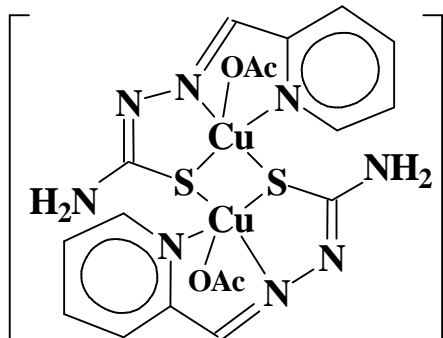


Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la compușii coordinativi ai cuprului(II), care conțin 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și sulfanilamide, care pot fi utilizați în calitate de preparate antimicrobiene în medicină și medicina veterinară.

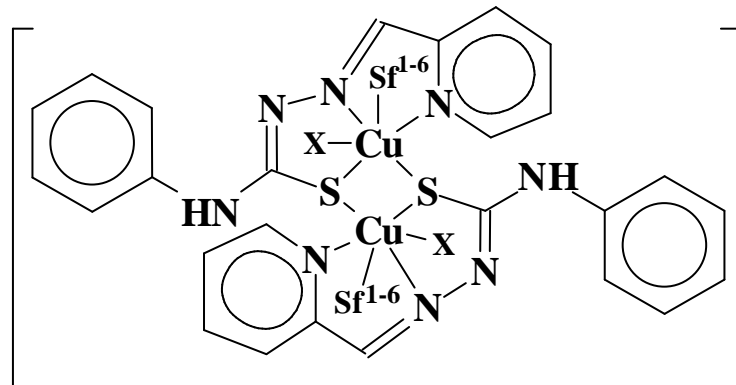
Se cunosc compuși coordinativi ai cuprului cu tiosemicarbazone, care manifestă proprietăți antimicrobiene. De exemplu, complexul cuprului cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (analogul structural) [1] cu formula:



Dezavantajele complexului dat constau în faptul că el inhibă creșterea și multiplicarea bacteriilor din specia *Bacillus cereus* în limitele concentrațiilor 5...40 mg/mL, însă nu a putut găsi aplicare în practica medicală din cauza activității scăzute față de alte tipuri de microorganisme gram-pozitive și gram-negative.

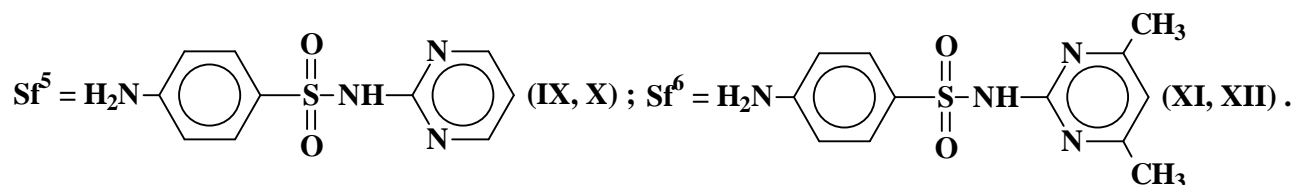
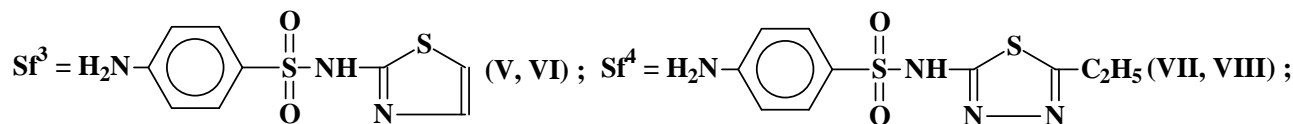
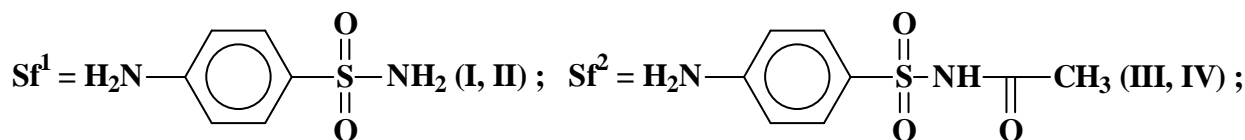
Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în obținerea unui șir de compuși noi, care posedă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de bacteriile din specia *Bacillus cereus* și alte tipuri de microorganisme.

Problema se soluționează prin aceea că se obțin compuși coordinativi ai cuprului(II), care conțin 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și sulfanilamide cu formula generală:



I-XII

unde: X = Cl (I, III, V, VII, IX, XI), NO<sub>3</sub> (II, IV, VI, VIII, X, XII);



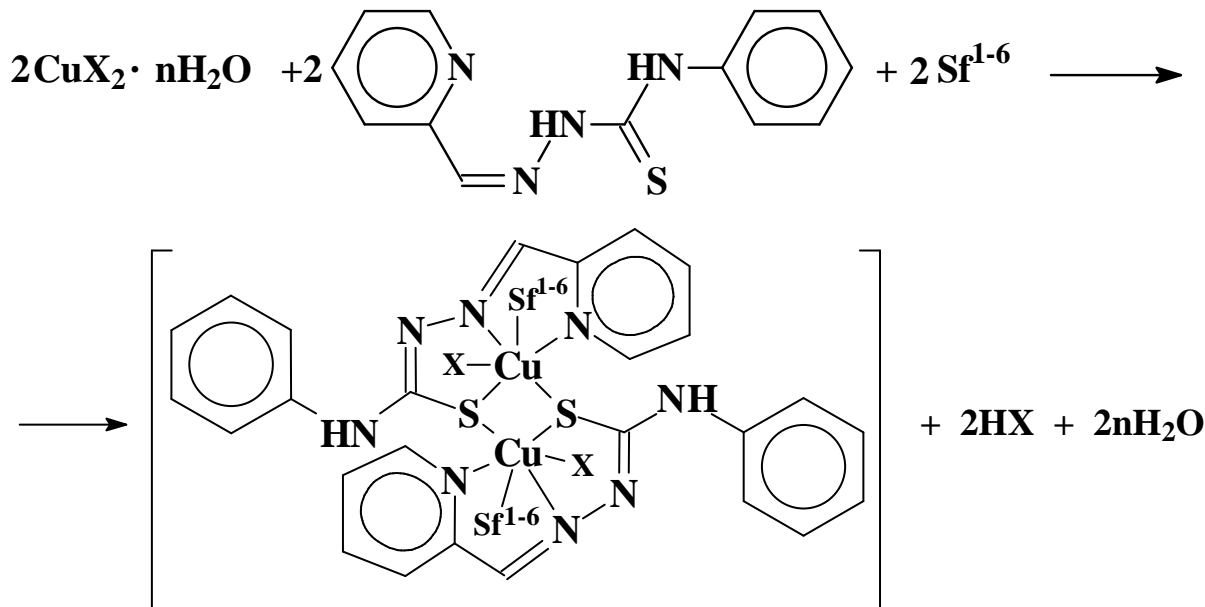
Compușii menționați manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din specia *Bacillus cereus*.

Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compușii revendicați a activității antimicrobiene față de bacteriile din specia *Bacillus cereus*, care în unele cazuri depășește de (5,55...44,44)·10<sup>5</sup> ori caracteristicile analogului structural – complexul cuprului cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei.

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitori de creștere și multiplicare a bacteriilor din specia *Bacillus cereus* se propun compușii coordinativi I-XII, care conțin o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Compușii dați, proprietățile lor și metoda de sinteză nu sunt descrise în literatură.

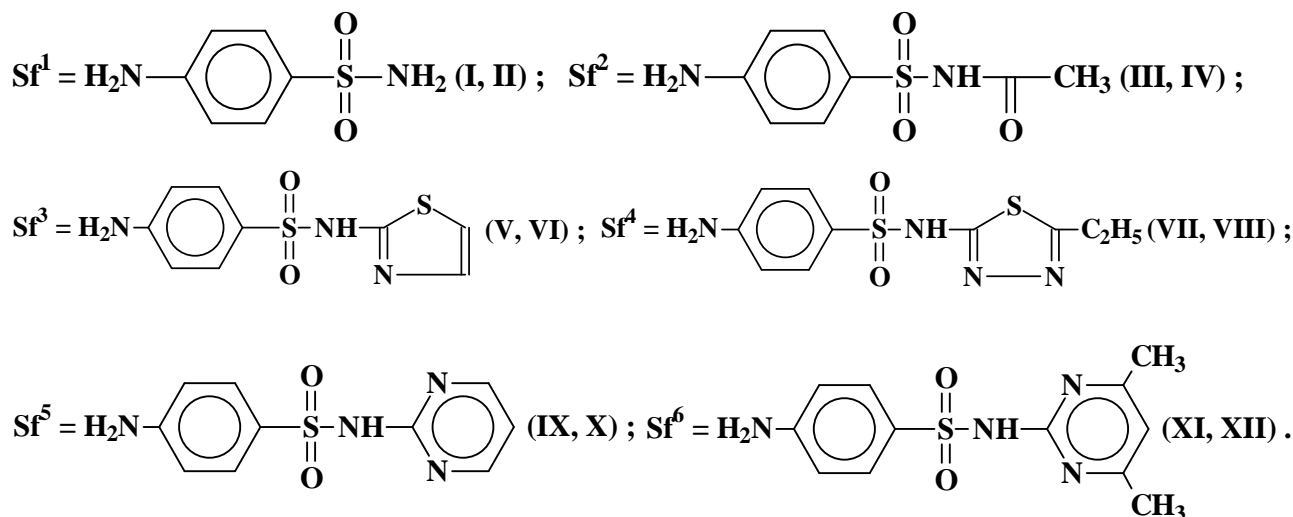
Compușii I-XII se obțin la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) ale hidraților clorurii (compușii I, III, V, VII, IX, XI) sau nitratului (compușii II, IV, VI, VIII, X, XII) de cupru(2+) cu 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și sulfanilamida [streptocid (Sf<sup>1</sup>), sulfacil (Sf<sup>2</sup>), norsulfazol (Sf<sup>3</sup>), etazol (Sf<sup>4</sup>), sulfazină (Sf<sup>5</sup>) și sulfadimezină (Sf<sup>6</sup>)] luate în raportul molar 1:1:1. Reacția decurge în 50...60 min conform următoarei scheme:



I-

XII

unde: X = Cl (I, III, V, VII, IX, XI), NO<sub>3</sub> (II, IV, VI, VIII, X, XII); n=2 (I, III, V, VII, IX, XI), 3 (II, IV, VI, VIII, X, XII);



Mecanismul reacției date constă în deprotonizarea grupei tiolice a 4-feniltiosemicarbazonei 2-formilpiridinei în prezența azotului piridinic al azometinei și coordinarea anionului format la ionul de cupru(2+) ca ligand N,N,S-tridentat monodeprotonizat. Al patrulea loc coordinativ în sfera internă a atomului central îl ocupă atomul de sulf al moleculei vecine. La rândul său, în molecula vecină al patrulea loc coordinativ este ocupat de atomul de sulf al primului fragment de complex. Locurile al cincilea și al șaselea în sfera coordinativă a ambilor atomi centrali de cupru sunt ocupate de ionii de clor sau nitrat și o moleculă de sulfanilamidă.

Procedeele de obținere a compușilor I-XII revendicați este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 61...62% față de cel teoretic calculat. Complecșii sintetizați au culoare verde întunecată, sunt stabili în contact cu aerul, puțin solubili în apă și alcoolii alifatici, sunt solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubili în eter.

*Exemplu de obținere* a di(μ-S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltio-semicarbazido-(1-)]cupru}

La soluția etanolică, care conține 10 mmol de dihidrat al clorurii de cupru(2+) în 50 mL etanol, încălzită (50...55°C) și amestecată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluția ce conține 10 mmol de 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și 10 mmol de streptocid (4-aminobenzensulfamidă) în 100 mL de alcool etilic. După aceasta, amestecul reactant se încălzește în continuare cu refrigerent ascendent timp de 50...60 min. La răcire, din amestecul reactant se depun cristale mărunte de culoare verde întunecată, care se filtrează printr-un filtru din sticlă, se spală cu C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, eter și se usucă în aer.

După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale dihidratul clorurii de cupru(2+) (în cazul compușilor III, V, VII, IX, XI) sau trihidratul nitrului de cupru(2+) (în cazul compușilor II, IV, VI, VIII, X, XII), 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei și 4-aminobenzensulfamida [streptocid (Sf<sup>1</sup>)], 4-aminobenzensulfacetamida [sulfacil (Sf<sup>2</sup>)], 2-(4-aminobenzensulfamido)tiazol [norsulfazol (Sf<sup>3</sup>)], 2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol [etazol (Sf<sup>4</sup>)], 2-(4-aminobenzensulfamido)-pirimidina [sulfazina (Sf<sup>5</sup>)] și 2-(4-aminobenzensulfamido)-4,6-dimetilpirimidina [sulfadimezina (Sf<sup>6</sup>)], luate în raportul molar 1:1:1, se sintetizează compuși II-XII. Denumirile lor chimice și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tab. 1.

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

În baza determinării în dimetilformamidă a conductibilității electrice molare ( $\kappa$ ) a complecșilor I-XII s-a stabilit că ei sunt neelectroliti [ $\kappa=1...7 \Omega^{-1}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{mol}^{-1}$ , 20°C, C<sub>M</sub>=0,001 mol/L].

Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei (294K) a compușilor revendicați a demonstrat (tab. 1) că ei posedă momente efective magnetice scăzute ( $\mu_{\text{ef}}=1,11...1,61 \text{ m.B}$ ) comparativ cu cele spinice (S = 1/2), fapt care vorbește despre structura lor polinucleară.

Pentru determinarea modului de coordonare a liganzilor la ionul de cupru(2+) a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compușilor revendicați cu cele ale analogului lor structural, tiosemicarbazonei 2-formilpiridinei, sulfanilamidelor inițiale și ale complexului clorurii de cupru cu 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei, structura căruia a fost stabilită folosind analiza cu raze X. S-a stabilit (tab. 2) că tiosemicarbazona în complecșii I-XII se comportă ca un ligand tridentat monodeprotonizat, unindu-se cu ionul central prin intermediul atomilor de azot piridinic și azometinic și de sulf, formând două metalocicluri alcătuite din cinci atomi. În favoarea acestui fapt indică dispariția în spectrele IR ale substanțelor revendicate și ale analogului structural a benzilor de absorbție  $\nu(\text{NH})$  și  $\nu(\text{C}=\text{S})$ , care în tiosemicarbazona 2-formilpiridinei libere se observă corespunzător în domeniile 1540...1535 și 1125...1120 cm<sup>-1</sup>. În ambele tipuri de complecși se observă banda de absorbție  $\nu(\text{C}-\text{S})$  în domeniul 765...740 cm<sup>-1</sup>, iar banda  $\nu(\text{C}=\text{N})$  se deplasează cu 30...20 cm<sup>-1</sup> spre frecvențe mai mici (în tiosemicarbazona inițială  $\nu(\text{C}=\text{N})$  se observă la 1620 cm<sup>-1</sup>), fiind însoțită de scindare în două componente. În domeniul 1595...1570 cm<sup>-1</sup> al spectrului complecșilor I-XII se observă banda de absorbție, care este condiționată de oscilațiile de valență  $>\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}<$ . Acest caracter al spectrelor IR demonstrează enolizarea tiosemicarbazonei în procesul de formare a complecșilor revendicați. În afară de aceasta, în domeniul 550...405 cm<sup>-1</sup> în spectrul complecșilor I-XII se observă o serie de benzi noi de absorbție, care conform datelor din literatură se detectează ca  $\nu(\text{Cu}-\text{N})$  și  $\nu(\text{Cu}-\text{S})$ . Prezența în complecșii revendicați a sulfanilamidelor se confirmă prin prezența în spectrele IR a benzilor de absorbție caracteristice [ $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ : ~3400 cm<sup>-1</sup>;  $\nu(\text{N}-\text{H})$ : 3330 ± 20 cm<sup>-1</sup>,  $\delta(\text{C}-\text{N})$  1305 ± 55 cm<sup>-1</sup>,  $\nu(\text{C}=\text{N})$  1580 ± 30 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$ : 1320 ± 20 cm<sup>-1</sup>, 1100 ± 20 cm<sup>-1</sup>]. S-a stabilit că sulfanilamidele investigate în complecșii I-XII se comportă ca liganzi monodentați, coordinându-se la atomul central prin atomii de azot ai grupei amino în cazul streptocidului (Sf<sup>1</sup>) și sulfacilului (Sf<sup>2</sup>), atomii de azot tiazolic sau tiadiazolic în cazul norsulfazolului (Sf<sup>3</sup>) și etazolului (Sf<sup>4</sup>) și unul din atomii de azot pirimidinic în cazul sulfazinei (Sf<sup>5</sup>) și sulfadimezinei (Sf<sup>6</sup>).

Analiza termică a demonstrat că pe derivatogramele compușilor revendicați se observă un singur efect exotermic la 150...510°C, care corespunde procesului de destrucție termooxidativă a liganzilor organici în complecși. Cum se vede din tab. 1, asupra temperaturii de descompunere completă a compusului influențează natura liganzilor și se schimbă în modul următor:  $t_{\text{desc.}}(\text{Sf}^6) > t_{\text{desc.}}(\text{Sf}^5) > t_{\text{desc.}}(\text{Sf}^4) > t_{\text{desc.}}(\text{Sf}^3) > t_{\text{desc.}}(\text{Sf}^2) > t_{\text{desc.}}(\text{Sf}^1)$  și  $t_{\text{desc.}}(\text{Cl}) > t_{\text{desc.}}(\text{NO}_3^-)$ .

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

Determinarea activității antimicrobiene a complecșilor I-XII a fost efectuată în 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), *Shigella sonnei* și *Salmonella abony* (ГИСК 03/03). Dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) și a concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metode standard descrise în literatură.

Rezultatele studiului activității antimicrobiene a compușilor I-XII sunt prezentate în tab. 3, din care se vede că 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei, sulfanilamidele și sărurile inițiale nu manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele sus-numite, iar compușii revendicați posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,009...300 μg/mL față de bacteriile gram-pozitive și 0,29...300 μg/mL față de microorganismele gram-negative. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate rezultatele activității

antimicrobiene caracteristice complexului cuprului cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei (analogul structural), care manifestă cea mai înaltă activitate față de bacteriile din specia *Bacillus cereus* dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic, cunoscute în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează că compușii coordinativi II și X din șirul complexelor revendicați manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele din specia *Bacillus cereus* de  $(5,55...44,44) \cdot 10^5$  ori mai înaltă decât complexul cuprului cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei. Proprietățile depistate ale compușilor nominalizați prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene, iar complexii respectivi pot fi utilizați în cazul rezistenței microorganismelor din specia *Bacillus cereus* față de medicamentele tradiționale.

Tabelul 1

Denumirea și proprietățile fizico-chimice ale compușilor coordinativi revendicați

| Compusul | Denumirea chimică  | Formula brută                      | Ran<br>da-<br>men<br>tul,<br>% | Determinat/calculat, % |             |             | $\mu_{\text{ef.}}$<br>m. B<br>(294<br>K) | Te<br>mp<br>erat<br>ura<br>de<br>des<br>co<br>mp<br>une<br>re<br>co<br>mpl<br>etă,<br>°C |
|----------|--|------------------------------------|--------------------------------|------------------------|-------------|-------------|--|--|
|          |  |                                    |                                | Cu                     | N           | S           |  |  |
| I        | Di( $\mu$ -S)-bis{(4-aminobenzen-sulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]-cupru}             | $C_{38}H_{38}Cl_2Cu_2N_{12}O_4S_4$ | 63                             | 11,81/12,16            | 16,17/15,95 | 11,90/12,16 | 1,11                                     | 440  |
| II       | Di( $\mu$ -S)-bis{(4-aminobenzen-sulfamid)-nitrato-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]-cupru}           | $C_{38}H_{38}Cu_2N_{14}O_{10}S_4$  | 61                             | 11,30/11,57            | 17,44/17,72 | 11,29/11,57 | 1,17                                     | 150  |
| III      | Di( $\mu$ -S)-bis{(4-aminobenzen-sulfacetamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]cupru}          | $C_{42}H_{42}Cl_2Cu_2N_{12}O_6S_4$ | 69                             | 10,97/11,26            | 14,50/14,78 | 10,01/11,26 | 1,29                                     | 450  |
| IV       | Di( $\mu$ -S)-bis{(4-aminobenzen-sulfacetamid)-nitrato-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]cupru}        | $C_{42}H_{42}Cu_2N_{14}O_{12}S_4$  | 73                             | 10,49/10,76            | 16,12/16,47 | 10,47/10,76 | 1,41                                     | 160  |
| V        | Di( $\mu$ -S)-bis{[2-(4-aminobenzen-sulfamido)tiazol]-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]cupru}   | $C_{44}H_{40}Cl_2Cu_2N_{14}O_4S_6$ | 82                             | 10,21/10,50            | 15,77/16,08 | 15,45/15,75 | 1,52                                     | 460  |
| VI       | Di( $\mu$ -S)-bis{[2-(4-aminobenzen-sulfamido)tiazol]-nitrato-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazido-(1-)]cupru} | $C_{44}H_{40}Cu_2N_{16}O_{10}S_6$  | 63                             | 9,79/10,06             | 17,35/17,61 | 14,80/15,09 | 1,60                                     | 150  |
|          | Di( $\mu$ -S)-bis{[2-(4-   | $C_{46}H_{46}Cl_2Cu$               | 71                             | 9,77/10,02             | 17,25/17,54 | 14,77/15,04 | 1,47                                     | 480  |

|      |  |   |    |             |             |             |      |     |  |
|------|--|---|----|-------------|-------------|-------------|------|-----|--|
| VII  | aminoben-<br>zensulfamido)-5-etil-<br>1,3,4-tiadiazol]-cloro-<br>[2-picoliden-4-<br>feniltiosemicarbazido<br>-(1-)]-cupru}                                     | $2N_{16}O_4S_6$                         |    |             |             |             |      |     |  |
| VIII | Di( $\mu$ -S)-bis{[2-(4-<br>aminobenzen-sulfamid<br>o)-5-etil-1,3,4-<br>tiadiazol]-nitrato-[2-<br>picoliden-4-<br>feniltiosemicar-<br>bazido-(1-)]cupru}       | $C_{46}H_{46}Cu_2N_1$<br>$8O_{10}S_6$   | 60 | 9,49/9,62   | 19,14/18,95 | 14,28/14,44 | 1,61 | 170 |  |
| IX   | Di( $\mu$ -S)-bis{[2-(4-<br>aminoben-<br>zensulfamido)-<br>pirimidin]-cloro-[2-<br>picoliden-4-<br>feniltiosemicar-<br>bazido-(1-)]cupru}                      | $C_{46}H_{42}Cl_2Cu$<br>$2N_{16}O_4S_4$ | 67 | 10,29/10,59 | 18,25/18,53 | 10,35/10,59 | 1,40 | 510 |  |
| X    | Di( $\mu$ -S)-bis{[2-(4-<br>aminobenzen-<br>sulfamido)-<br>pirimidin]-nitrato-[2-<br>picoliden-4-<br>feniltiosemicarba-<br>zido-(1-)]cupru}                    | $C_{46}H_{42}Cu_2N_1$<br>$8O_{10}S_4$   | 62 | 10,00/10,14 | 20,21/19,97 | 9,85/10,14  | 1,57 | 190 |  |
| XI   | Di( $\mu$ -S)-bis{[2-(4-<br>aminobenzen-<br>sulfamido)-4,6-<br>dimetilpirimi-<br>din]-cloro-[2-picoliden-4-<br>fenil-<br>tiosemicarbazido-(1-<br>)]cupru}      | $C_{50}H_{50}Cl_2Cu$<br>$2N_{16}O_4S_4$ | 68 | 9,83/10,12  | 17,89/18,14 | 9,82/10,12  | 1,49 | 510 |  |
| XII  | Di( $\mu$ -S)-bis{[2-(4-<br>aminoben-<br>zensulfamido)-4,6-<br>dimetilpirimi-<br>din-<br>nitrato-[2-picoliden-<br>4-fenil-<br>tiosemicarbazido-(1-<br>)]cupru} | $C_{50}H_{50}Cu_2N_1$<br>$8O_{10}S_4$   | 61 | 9,47/9,71   | 18,85/19,12 | 9,50/9,71   | 1,54 | 190 |  |

Tabelul 2

Unele benzi de absorbție din spectrele IR ( $cm^{-1}$ ) a compușilor coordinativi revendicați

| Compusul        | $\nu(NH_2)$ ,<br>$\nu(NH)$     | $\nu(C=O)$ | $\nu(C=N)$    | $\nu_{as}(SO_2)$<br>$\nu_s(SO_2)$ | $\delta(C-N)$  | $\nu(C=S)$ | $\nu(C-N)$  | $\nu(S-N)$ | $\nu(C-S)$ | $\delta(SO_2)$ | $\nu(M-N)$ ,<br>$\nu(M-S)$ |
|-----------------|--------------------------------|------------|---------------|-----------------------------------|----------------|------------|-------------|------------|------------|----------------|----------------------------|
| HL <sup>a</sup> | 3435,<br>3325<br>3190,<br>1545 | -          | 1620          | -                                 | 1185,<br>1115  | 1125       | 980,<br>945 | -          | -          | -              | -                          |
| Streptocid      | 3440,<br>3330<br>3210,<br>1530 | -          | -             | 1320,<br>1145                     | 1330,<br>1115  | -          | 975<br>930  | 860        | 745        | 560            | -                          |
| I               | 3425,<br>3410,                 | -          | 1600,<br>1595 | 1325,<br>1140                     | 1330,<br>1180, | -          | 980,<br>935 | 860        | 735        | 560            | 535,<br>485,               |

|             |   |      |                        |               |                                 |   |             |     |             |     |                             |
|-------------|---|------|------------------------|---------------|---------------------------------|---|-------------|-----|-------------|-----|-----------------------------|
|             | 3325,<br>3315,<br>3210,<br>1535                   |      |                        |               | 1115,<br>1110                   |   |             |     |             |     | 465,<br>410                 |
| II          | 3400,<br>3395,<br>3305,<br>3310,<br>3200,<br>1515 | -    | 1605,<br>1595          | 1320,<br>1140 | 1320,<br>1185,<br>1120,<br>1115 | - | 975,<br>935 | 860 | 740         | 560 | 525,<br>480,<br>470,<br>420 |
| Sulfacil    | 3440,<br>3320,<br>3210,<br>1540                   | 1675 | -                      | 1325,<br>1130 | 1330,<br>1115                   | - | 985,<br>935 | 865 | 740         | 560 | -                           |
| III         | 3410,<br>3405,<br>3300,<br>3295,<br>3220,<br>1515 | 1670 | 1590,<br>1585          | 1320,<br>1145 | 1335,<br>1180,<br>1115,<br>1110 | - | 975,<br>940 | 860 | 765,<br>745 | 565 | 545,<br>475,<br>460,<br>405 |
| IV          | 3415,<br>3425,<br>3310,<br>3300,<br>3215,<br>1535 | 1675 | 1595,<br>1590          | 1315,<br>1135 | 1330,<br>1185,<br>1120,<br>1115 | - | 970,<br>945 | 865 | 765,<br>740 | 560 | 520,<br>470,<br>465,<br>415 |
| Norsulfazol | 3435,<br>3335,<br>3200,<br>1530                   | -    | 1625                   | 1315,<br>1130 | 1320,<br>1110                   | - | 980,<br>925 | 870 | 745         | 560 | -                           |
| V           | 3430,<br>3425,<br>3310,<br>3305,<br>3190,<br>1520 | -    | 1600,<br>1580,<br>1575 | 1320,<br>1140 | 1315,<br>1175,<br>1115,<br>1105 | - | 970,<br>930 | 865 | 760,<br>740 | 560 | 525,<br>490,<br>475,<br>415 |
| VI          | 3420,<br>3410,<br>3305,<br>3300,<br>3180,<br>1505 | -    | 1595,<br>1585,<br>1580 | 1320,<br>1135 | 1305,<br>1170,<br>1105,<br>1100 | - | 975,<br>930 | 870 | 750,<br>745 | 555 | 535,<br>480,<br>475,<br>425 |

|           |   |   |                                 |               |                                 |   |             |     |             |     |                             |
|-----------|---|---|---------------------------------|---------------|---------------------------------|---|-------------|-----|-------------|-----|-----------------------------|
| Etazol    | 3435,<br>3330,<br>3200,<br>1535                   | - | 1620                            | 1320,<br>1135 | 1330,<br>1120                   | - | 985,<br>930 | 870 | 750         | 560 | -                           |
| VII       | 3430,<br>3420,<br>3320,<br>3300,<br>3190,<br>1525 | - | 1615,<br>1605,<br>1585,<br>1580 | 1325,<br>1145 | 1320,<br>1185,<br>1125,<br>1100 | - | 975,<br>930 | 860 | 765,<br>745 | 565 | 515,<br>485,<br>470,<br>430 |
| VIII      | 3410,<br>3400,<br>3305,<br>3300,<br>3175,<br>1505 | - | 1610,<br>1600,<br>1590,<br>1585 | 1320,<br>1150 | 1300,<br>1180,<br>1115,<br>1105 | - | 980,<br>925 | 865 | 760,<br>740 | 560 | 525,<br>490,<br>475,<br>410 |
| Sulfazină | 3460,<br>3350,<br>3245,                           | - | 1630                            | 1320,<br>1145 | 1335,<br>1110                   | - | 980,<br>940 | 870 | 755         | 570 | -                           |

|                   |   |   |                                 |               |                                 |   |             |     |             |     |                             |
|-------------------|---|---|---------------------------------|---------------|---------------------------------|---|-------------|-----|-------------|-----|-----------------------------|
|                   | 1535  |   |                                 |               |                                 |   |             |     |             |     |                             |
| IX                | 3455,<br>3435,<br>3310,<br>3305,<br>3230,<br>1520 | - | 1610,<br>1605,<br>1585,<br>1575 | 1325,<br>1140 | 1310,<br>1165,<br>1115,<br>1110 | - | 980,<br>930 | 870 | 760,<br>750 | 565 | 535,<br>475,<br>470,<br>415 |
| X                 | 3445,<br>3405,<br>3310,<br>3300,<br>3225,<br>1510 | - | 1605,<br>1605,<br>1580,<br>1570 | 1325,<br>1145 | 1305,<br>1160,<br>1115,<br>1110 | - | 970,<br>940 | 865 | 755,<br>740 | 570 | 520,<br>470<br>465,<br>410  |
| Sulfadimezi<br>nă | 3460,<br>3350,<br>3245,<br>1535                   | - | 1630                            | 1320,<br>1145 | 1335,<br>1110                   | - | 980,<br>940 | 870 | 755         | 570 | -                           |
| XI                | 3450,<br>3420,<br>3320,<br>3300,<br>3235,<br>1525 | - | 1620,<br>1600,<br>1580,<br>1575 | 1325,<br>1140 | 1315,<br>1175,<br>1115,<br>1105 | - | 975,<br>930 | 865 | 765,<br>745 | 560 | 520,<br>480,<br>470,<br>410 |
| XII               | 3435,<br>3400,<br>3305,<br>3300,<br>3220,<br>1515 | - | 1610,<br>1605,<br>1595,<br>1585 | 1320,<br>1140 | 1300,<br>1165,<br>1110,<br>1100 | - | 980,<br>945 | 870 | 760,<br>740 | 565 | 530,<br>475,<br>470,<br>435 |

• Notă: a) HL – 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei

Tabelul 3

Concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația minimă bacterică (CMB) a compușilor coordinați revendicați față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative (μg/mL)

| Compușul                          | 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>Shigella sonnei</i> |       | <i>Salmonella abony</i> ГИСК 03/03 |       |       |
|                                   | CMI                                     | CMB   | CMI                              | CMB   | CMI                                  | CMB   | CMI                    | CMB   | CMI                                | CMB   |       |
| Compușii inițiali <sup>a)</sup>   | > 300                                   | > 300 | > 300                            | > 300 | > 300                                | > 300 | > 300                  | > 300 | > 300                              | > 300 | > 300 |
| Analogul structural <sup>b)</sup> | 1250                                    | 40000 | 5000                             | 40000 | 1250                                 | 40000 | b                      | b     | b                                  | b     |       |
| I                                 | 9,37                                    | 75,0  | 4,69                             | 9,37  | 9,37                                 | 75,0  | 9,37                   | 18,75 | 18,75                              | 75,0  |       |
| II                                | 0,29                                    | 2,34  | 0,009                            | 0,009 | 1,17                                 | 1,17  | 0,58                   | 1,17  | 1,17                               | 2,34  |       |
| III                               | 1,17                                    | 4,69  | 4,69                             | 18,75 | 4,69                                 | 9,37  | 1,17                   | 4,69  | 2,34                               | 2,34  |       |
| IV                                | 0,07                                    | 0,58  | 0,29                             | 2,34  | 37,5                                 | > 300 | 0,29                   | 2,34  | 2,34                               | 37,5  |       |
| V                                 | 18,75                                   | > 300 | 0,07                             | 0,58  | 0,29                                 | 4,69  | 0,29                   | 0,58  | 0,58                               | 1,17  |       |
| VI                                | 9,37                                    | 75,0  | > 300                            | > 300 | > 300                                | > 300 | 9,37                   | 75,0  | 9,37                               | 75,0  |       |
| VII                               | 2,34                                    | 9,37  | 2,34                             | 4,69  | 4,69                                 | 9,37  | 4,69                   | 18,75 | 4,69                               | 9,37  |       |
| VIII                              | 0,14                                    | 0,29  | 0,58                             | 0,58  | 0,58                                 | 0,58  | 1,17                   | 2,34  | 2,34                               | 4,69  |       |
| IX                                | 1,17                                    | 1,17  | 2,34                             | 3,34  | 2,34                                 | 9,37  | 2,34                   | 9,37  | 1,17                               | 2,34  |       |
| X                                 | 0,018                                   | 0,07  | 0,009                            | 0,009 | 0,58                                 | 4,69  | 1,17                   | 9,37  | 1,17                               | 4,69  |       |
| XI                                | 2,34                                    | 2,34  | 2,34                             | 9,37  | 4,69                                 | 9,37  | 1,17                   | 1,17  | 2,34                               | 2,34  |       |
| XII                               | 0,58                                    | 4,69  | 18,75                            | > 300 | 18,75                                | > 300 | 18,75                  | > 300 | 9,37                               | 150,0 |       |

Notă: a) Compușii inițiali – CuCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O, Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · 3H<sub>2</sub>O, 4-feniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei, streptocidul, sulfacilul, norsulfazolul, etazolul, sulfazina, sulfadimezina, b) activitatea antimicrobiană a analogului structural față de aceste tulpini nu a fost studiată