MD 4258 B1 2013.11.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4258** (13) **B1**

(51) Int.Cl: ***A61K 31/30*** (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01)
C07D 213/50 (2006.01)
C07C 49/303 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2012 0045 **(22) Data depozit:** 2012.05.31	**(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:** 2013.11.30, BOPI nr. 11/2013

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

(72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; JALBĂ Angela, MD; ȚAPCOV Victor, MD; BUZATU-BALACHIN Ecaterina, MD; COTOVAIA Aliona, MD; RUDIC Valeriu, MD

(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

(54) Utilizarea compuşilor coordinativi ai cuprului(II) cu 4-(metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei in calitate de inhibitori ai *Candida albicans*

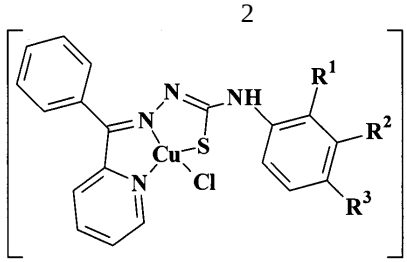
(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, şi anume la utilizarea compuşilor coordinativi ai cuprului biologic activi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție în calitate de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans.*

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans* a compuşilor coordinativi ai cuprului(II) cu 4-(metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei cu formula generală:

2



I-III

I: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = R^3 = H$; II: $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = OCH_3$; III: $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = OCH_3$.

Revendicări: 1

MD 4258 B1 2013.11.30

(54) The use of biologically active coordinative compounds of copper(II) with 4-(methoxyphenyl)thiosemicarbazones of 2-benzoylpyridine as inhibitors of *Candida albicans*

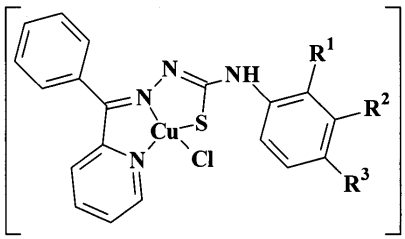
(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine, namely to the use of biologically active coordinative compounds of copper from the class of thiosemicarbazonates of transition metals as inhibitors of *Candida albicans* fungi.

Summary of the invention consists in the use as inhibitors of *Candida albicans* fungi of coordinative compounds of copper(II) with 4-(methoxyphenyl)thiosemicarbazones of 2-benzoylpyridine of general formula:

2



I-III

I: R1 = OCH_3, R^2 = R^3 = H; II: R^1 = R^3 = H, R^2 = OCH_3; III: R^1 = R^2 = H, R^3 = OCH_3.

Claims: 1

(54) Использование координационных соединений меди(II) с 4-(метоксифенил)тиосемикарбазонами 2-бензоилпиридина в качестве ингибиторов *Candida albicans*

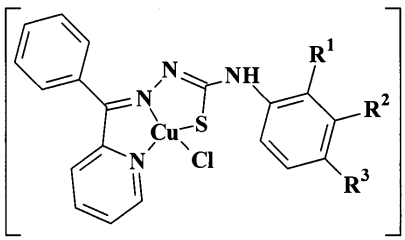
(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине, а именно к использованию биологически активных координационных соединений меди класса тиосемикарбазонатов переходных металлов в качестве ингибиторов грибов вида *Candida albicans*.

Сущность изобретения заключается в использовании в качестве ингибиторов грибов вида *Candida albicans* координационных соединений меди(II) с 4-(метоксифенил)тиосемикарбазонами 2-бензоилпиридина общей формулы:

2



I-III

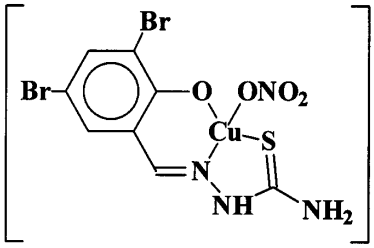
I: R^1 = OCH_3, R^2 = R^3 = H; II: R^1 = R^3 = H, R^2 = OCH_3; III: R^1 = R^2 = H, R^3 = OCH_3.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenţia se referă la medicină, şi anume la utilizarea compuşilor coordinativi ai cuprului biologic activi din clasa tiosemicarbazonaţilor metalelor de tranziţie în calitate de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans.*

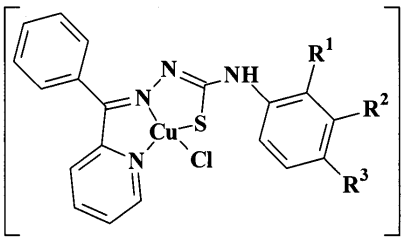
Din compuşii coordinativi din clasa tiosemicarbazonaţilor metalelor de tranziţie care inhibă creşterea şi multiplicarea fungilor din specia *Candida albicans,* cel mai inalt efect bacteriostatic a fost obţinut în cazul nitrato-3,5-dibromo-salicilidentiosemicarbazidocupru (cea mai apropiată soluţie şi analogul structural [l]) cu formula:



După activitatea antimicotică faţă de fungii levurici şi miceliari acest compus depăşeşte de 6,4...1,1 ori caracteristicile respective ale nistatinei, utilizată în medicină pentru tratarea şi profilaxia micozelor. Dezavantajul complexului numit constă în faptul că activitatea lui antifungică depistată, totuşi, nu este suficient de înaltă şi din această cauză compusul dat nu a găsit o aplicare în medicină sau medicina veterinară.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenţie constă în extinderea arsenalului de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans* cu activitate antimicotică înaltă.

Esenţa invenţiei constă în utilizarea în calitate de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans* a compuşilor coordinativi ai cuprului(II) cu 4-(metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei cu formula generală:



I-III

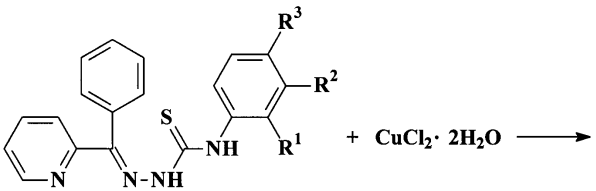
I: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = R^3 = H$; II: $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = OCH_3$; III: $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = OCH_3$.

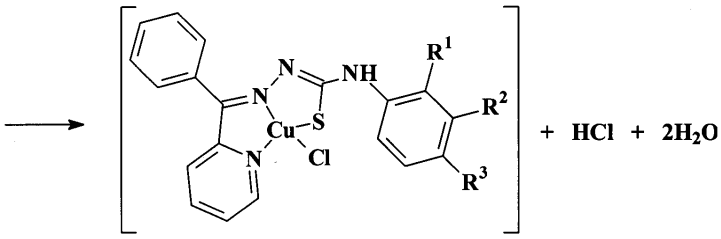
Rezultatul tehnic al invenţiei constă în utilizarea compuşilor coordinativi ai clorurii de cupru(II) cu 4-(2-metoxifenil)-, 4-(3-metoxifenil)- şi 4-(4-metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei in calitate de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans.*

Compuşii menţionaţi posedă activitate antimicotică faţă de fungii din specia *Candida albicans,* care depăşeşte de 2...127 ori activitatea analogului structural, manifestând în acelaşi timp activitate antimicrobiană înaltă atât faţă de microorganismele gram-pozitive, cât şi faţă de microorganismele gram-negative.

Rezultatul tehnic obţinut se datorează faptului, că în compuşii sus-numiţi se realizează o combinare nouă de legături chimice deja cunoscute.

Complecşii I-III se obţin la interacţiunea soluţiilor etanolice fierbinţi (50...55°C) ale dihidratului clorurii de cupru(II) cu 4-(2-metoxifenil)-, 4-(3-metoxifenil)- şi 4-(4-metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei luate in raport molar de 1 : 1. Reacţia decurge în 50...60 min conform următoarei scheme:





I-III

I : $R^1 = OCH_3$, $R^2 = R^3 = H$; II: $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = OCH_3$; III: $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = OCH_3$.

Sinteza şi proprietăţile fizico-chimice ale compuşilor I-III au fost descrise în literatură (Douglas West, Jack Ingram, Nicole Kozub, Gordon Bain, Anthony Liberta. Copper(II) complexes of 2-formyl-, 2-acetyl- and 2-benzoyl-pyridine N(4)-phenyl-, N(4)-*o*-methoxyphenyl, N(4)-*p*-methoxy-phenyl- and N(4)-*p*-nitrophenylthiosemicarbazones. Transition Metal Chemistry, June 1996, vol. 21, issue 3, p. 213-218).

Exemplu de obţinere a cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru. Se amestecă 35 ml de soluţie etanolică, care conţine 10 mmol de 2-metoxifeniltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei cu 10 mmol de $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, dizolvat in 15 ml de alcool. Amestecul reactant este încălzit (50...55°C) şi amestecat în permanenţă cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 50...60 min. La răcire, din soluţie se depun cristale mărunte de culoare verde întunecată, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu etanol, eter şi uscate în aer.

După o metodă analogică, folosind în calitate de substanţe iniţiale dihidratul clorurii de cupru(II) şi 4-(3-metoxifenil)- (in cazul complexului II) sau 4-(4- metoxifenil)tiosemicarbazona (in cazul complexului III) 2-benzoilpiridinei luate în raport molar de 1:1 se sintetizează compuşii II şi III. Denumirile lor chimice şi unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate in tabelele 1 şi 2. Complecşii I-III sunt stabili în contact cu aerul, puţin solubili în apă şi alcooli, sunt solubili în dimetilformamidă şi dimetilsulfoxid, practic insolubili în eter.

Puritatea şi structura compuşilor I-III a fost confirmată folosind analiza elementală (tab. 1) şi spectroscopia IR (tab. 2).

Proprietăţile antimicotice ale complecşilor I-III au fost cercetate *in vitro* pe tulpina de laborator *Candida albicans.* Activitatea s-a determinat in mediul nutritiv lichid Sabouroud (pH 6,8). Inoculatele au fost pregătite din tulpini de fungi recoltate in decurs de 3...7 zile. Concentraţia lor în suspensie constituie $(2...4) \cdot 10^6$ unităţi formatoare de colonii într-un mililitru.

Datele experimentale obţinute la studierea proprietăţilor antimicotice ale compuşilor I-III sunt prezentate in tab. 3, care demonstrează că acestea manifestă activitate faţă de tulpina cercetată de fungi în limitele concentraţiilor 0,59...37,5 μg/ml. Pentru comparaţie în acelaşi tabel se aduc date privind activitatea nitrato-3,5-dibromo-salicilidentiosemicarbazidocupru (cea mai apropiată soluţie). Datele prezentate în tabel demonstrează că compuşii I-III manifestă activitate antimicotică faţă de *Candida albicans,* ce depăşeşte de 2...127 ori activitatea analogului structural, manifestand în acelaşi timp activitate antimicrobiană înaltă atât faţă de microorganismele gram-pozitive, cât şi faţă de microorganismele gram-negative in limitele concentraţiilor 0,0045...2000 μg/ml.

Proprietăţile depistate ale complecşilor prezintă interes pentru practica medicală şi veterinară din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

Tabelul 1

Denumirea şi analiza chimică a compuşilor coordinativi

Compusul	Denumirea chimică	Formula brută	Randamentul, %	Determinat / calculat, %		
				Cu	N	S
I	Cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru	$C_{20}H_{17}ClCuN_4OS$	65	13,51 / 13,80	11,90 / 12,17	7,17 / 6,96
II	Cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(3-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru	$C_{20}H_{17}ClCuN_4OS$	62	13,64 / 13,80	12,31 / 12,17	6,71 / 6,96
III	Cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(4-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru	$C_{20}H_{17}ClCuN_4OS$	70	13,55 / 13,80	12,00 / 12,17	6,77 / 6,96

Tabelul 2

Proprietăţile fizico-chimice ale compuşilor coordinativi

Compusul[a)]	æ[b)], $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$	$\mu_{ef.}$, m. B. (294 K)	Unele benzi (cm^{-1}) de absorbţie găsite în spectrele IR ale compuşilor I-III							
			ν (NH)	ν(C=N)	ν(>C=N-N=C<)	δ(C-N)	ν (C=S)	ν(C-N)	ν(C-S)	ν(Cu-N), ν(Cu-S)
L^1	-	-	1540	1600	-	1202, 1149	1112	999, 958	-	-
I	3	1,74	-	1585	1565	1175, 1131	-	974, 921	741	525, 445, 418
L^2	-	-	1545	1605	-	1200, 1150	1115	1000, 959	-	-
II	2	1,78	-	1580	1560	1170, 1133	-	977, 925	740	530, 448, 425
L^3	-	-	1543	1605	-	1205, 1130	1114	997, 960	-	-
III	3	1,75	-	1585	1560	1174, 1130	-	980, 930	745	515, 450, 410

Notă : [a)] L^1 - 4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei, L^2 - 4-(3-metoxifenil)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei, L^3 - 4-(4-metoxifenil)-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei; [b)]? – conductibilitatea electrică molară (294 K).

Tabelul 3

Activitatea antimicotică şi antimicrobiană (μg/ml) a compuşilor I-III faţă de *Candida albicans* şi microorganismele gram-pozitive şi gram-negative

Tulpina microorganismului	Tipul concentraţiei[b]	Compusul			
		P[a]	I	II	III
Candida albicans	CMI	75,0	0,59	37,5	9,3
	CMB	75,0	1,17	75,0	18,75
Staphylococcus aureus, ATCC 25923	CMI	0,145	0,0045	0,15	0,0365
	CMB	0,145	0,009	0,29	0,073
Bacillus cereus ГИСК 8035	CMI	C	0,073	0,073	0,146
	CMB	C	0,15	0,15	0,29
Escherichia coli, ATCC 25922	CMI	9,35	1000	250	250
	CMB	9,35	1000	500	500
Shigela sonnei	CMI	C	1000	250	1000
	CMB	C	2000	500	2000
Salmonella abony ГИСК 03/03	CMI	0,145	>2000	500	500
	CMB	9,35	>2000	1000	1000
Pseudomonas aeruginosa	CMI	300	>2000	>2000	>2000
	CMB	2000	>2000	>2000	>2000

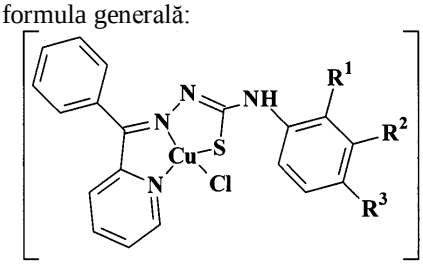
Notă : [a)] P – nitrato-3,5-dibromo-salicilidentiosemicarbazidocupru (cea mai apropiată soluţie şi analogul structural); [b)] concentraţia minimă de inhibare (CMI) şi concentraţia minimă bactericidă (CMB); [c)] activitatea antimicrobiană faţa de aceste microorganisme în [1] nu a fost studiată.

(56) Referinţe bibliografice citate in descriere:

1. MD 1812 B1 2001.12.31

(57) Revendicări:

Utilizare a compuşilor coordinativi ai cuprului(II) cu 4-(metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei cu formula generală:



I-III

I: $R^1 = OCH_3$, $R^2 = R^3 = H$; II: $R^1 = R^3 = H$, $R^2 = OCH_3$; III: $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = OCH_3$, in calitate de inhibitori ai *Candida albicans.*

Şef Secţie: IUSTIN Viorel

Examinator: LEVIŢCHI Svetlana

Redactor: LOZOVANU Maria