



MD 4745 B1 2021.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4745** (13) **B1**
(51) Int.Cl: C07C 251/32 (2006.01)
C07C 211/51 (2006.01)
A01N 35/10 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)
A01P 3/00 (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 2019 0071 (22) Data depozit: 2019.09.17	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2021.02.28, BOPI nr. 2/2021
(71) Solicitanți INSTITUTUL DE CHIMIE, MD; INSTITUTUL DE FIZICĂ APLICATĂ, MD (72) Inventatori: URECHE Dumitru, MD; BULHAC Ion, MD; VEVERIȚĂ Anastasia, MD; BOUROȘ Pavlina, MD; LUPAȘCU Lucian, MD (73) Titulari: INSTITUTUL DE CHIMIE, MD; INSTITUTUL DE FIZICĂ APLICATĂ, MD	

(54) **Compusul 2,5,11,14-tetraazatriciclo-[13,3,1,16,10]-icosa-1(19),6,8,10(20),15,17-hexaen-3,4,12,13-tetraontetraoximă bis(N,N-dimetilformamidă) cu activitate antibacteriană și antifungică**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimie, în particular la un solvat al tetraoximei 2,5,11,14-tetraazatriciclo-[13,3,1,16,10]-icosa-1(19),6,8,10(20),15,17-hexaen-3,4,12,13-tetraontetraoximă bis(N,N-dimetilformamidă) (TOxC-2dmf), care poate fi utilizat în calitate de ligand polidentat în scopul obținerii compușilor coordinați noi cu structură originală și supramoleculară, precum și la

2
microbiologie, pentru utilizare în calitate de remediu antibacterian și antifungic.

Conform invenției, se revendică compusul 2,5,11,14-tetraazatriciclo-[13,3,1,16,10]-icosa-1(19),6,8,10(20),15,17-hexaen-3,4,12,13-tetraontetraoximă bis(N,N-dimetilformamidă), care manifestă activitate antibacteriană și antifungică.

Revendicări: 2

Figuri: 1

MD 4745 B1 2021.02.28

(54) 2,5,11,14-Tetraazatricyclo-[13,3,1,16,10]-icosa-1(19),6,8,10(20),15,17-hexaen-3,4,12,13-tetraontetraoxime bis(N,N-dimethylformamide) compound with antibacterial and antifungal activity

(57) Abstract:

1
The invention relates to chemistry, in particular to a solvate of tetraoxime 2,5,11,14-tetraazatricyclo-[13,3,1,16,10]-icosa-1(19),6,8,10(20),15,17-hexaen-3,4,12,13-tetraontetraoxime bis(N,N-dimethylformamide) (TOxC·2dmf), which can be used as a polydentate ligand to obtain new coordination compounds with original and supramolecular structure, as well as to

2
microbiology, for use as an antibacterial and antifungal agent.

According to the invention, claimed is 2,5,11,14-tetraazatricyclo-[13,3,1,16,10]-icosa-1(19),6,8,10(20),15,17-hexaen-3,4,12,13-tetraontetraoxime bis(N,N-dimethylformamide) compound, which exhibits antibacterial and antifungal activity.

Claims: 2

Fig.: 1

(54) Соединение 2,5,11,14-тетраазатрицикло-[13,3,1,16,10]-икоса-1(19),6,8,10(20),15,17-гексаено-3,4,12,13-тетраонттетраоксим бис(N,N-диметилформаид) с антибактериальной и противогрибковой активностью

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к химии, в частности к сольвату тетраоксима 2,5,11,14-тетраазатрицикло-[13,3,1,16,10]-икоса-1(19),6,8,10(20),15,17-гексаено-3,4,12,13-тетраонттетраоксим бис(N,N-диметилформаид) (ТОxC · 2dmf), который может быть использован в качестве полидентатного лиганда для получения новых координационных соединений с оригинальной и супрамолекулярной структурой, а также к микробиологии, для использования в качестве

2
антибактериального и противогрибкового средства.

Согласно изобретению, заявляется соединение 2,5,11,14-тетраазатрицикло-[13,3,1,16,10]-икоса-1(19),6,8,10(20),15,17-гексаено-3,4,12,13-тетраонттетраоксим бис(N,N-диметилформаид), которое проявляет антибактериальную и противогрибковую активность.

П. формулы: 2

Фиг.: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

5 Invenția se referă la chimie, în special la obținerea solvatului cu N,N-dimetilformamida (DMF) a tetraoximei 2,5,11,14-tetraazatriciclo-[13,3,1,16,10]-icosa-1(19),6,8,10(20),15,17-hexaen-3,4,12,13-tetraontetraoximă bis(N,N-dimetilformamidă) (TOxC-2dmf), care poate fi utilizat în calitate de ligand polidentat în scopul obținerii compușilor coordinativi noi cu structură macrociclică și supramoleculară, precum și la microbiologie, pentru utilizarea acestui compus în calitate de remediu antibacterian și antifungic.

10 Sunt cunoscuți derivați de oxime heterociclice care datorită activității lor citotoxice, manifestă proprietăți antibacteriene și antifungice, la fel și complexii acestora cu metalele tranziționale manifestă proprietăți antibacteriene [1].

De asemenea, mai este cunoscut un alt compus din clasa dioximelor care a fost obținut în urma condensării unei sări organice cu monoclorglioxima - (LH₂) [2], neajunsul acestui compus oximic este lipsa activității antibacteriene și antifungice, manifestând aceste proprietăți doar complexii în baza lui.

15 Este cunoscut compusul din clasa tetraoximelor – (2E,3E, 9E, 10E)-1,4,8,11-tetraazacicotetradecan-2,3,9,10-tetraontetraoximă, preparat prin reacția templată la condensarea 1,3-propandiaminei și cianogen-di-N-oxidului obținut la agitarea (E, E)-diclorglioximei în CH₂Cl₂ cu Na₂CO₃ la -10°C. Compușii coordinativi ai nichelului(II) și cuprului(II) cu această tetraoximă manifestă activitate antibacteriană și antifungică [3].

20 Neajunsul compusului respectiv constă în faptul că acesta nu există în stare liberă, el se obține pe matrice de metale, există numai în stare coordnată la metal, din aceste cauze nefiind posibilă utilizarea ligandului liber (necoordinat la metale), inclusiv și activitatea biologică a acestuia.

25 Este cunoscut compusul 2,5,11,14-tetraazatriciclo-[13,3,1,16,10]-icosa-1(19),6,8,10(20),15,17-hexaen-3,4,12,13-tetraontetraoximă (TOxC), care se obține prin condensarea diclorglioximei cu 1,3-fenilendiamina în acetonitril [4]. Compusul obținut are dezavantaje care constau în aceea că el se obține în stare de pulbere, se separă greu de soluțiamamă prin filtrare, acetonitrilul, prezentând un preț de cost relativ mai mare datorită prețului ridicat al acetonitrilului față de N,N-dimetilformamidă (<https://www.itwreagents.com/rest-of-world/en/product/acetonitrile-reag-ph-eur-for-analysis-acs/131881>), iar proprietățile antibacteriene și antifungice ale TOxC fiind necunoscute.

30 Este de asemenea cunoscut compusul de tipul dioximelor, obținut la condensarea diclorglioximei cu sulfanilamida – (DsamH₂) [5], care manifestă activitate biologică, rezultatele testării nu au fost publicate, dar sunt prezentate mai jos (Tabelul 2).

35 Compusul DsamH₂ reprezintă aceeași clasă de substanțe organice – oximele, se obține printr-o metodă analoagă ca și obiectul invenției (TOxC-2dmf), reieșind din același precursor – diclorglioxima și care conține componenta sulfanilamidei, aceasta din urmă singură manifestând activitate biologică. Reieșind din aceste criterii considerăm DsamH₂ ca cea mai potrivită soluție apropiată pentru partea activității antibacteriene și antifungice a obiectului invenției la aceleași specii de microorganisme.

40 Dezavantajul compusului DsamH₂ constă în faptul că el conține numai două grupe oximice (=NOH) și manifestă o activitate antimicrobiană mai redusă decât compusul revendicat.

45 Problema tehnică rezolvată de invenție constă în extinderea gamei de compuși tetraoximici în formă cristalină ușor separabili prin filtrare, care să manifeste proprietăți antibacteriene și antifungice sporite.

50 Esența invenției constă în elaborarea compusului TOxC-2dmf, care prevede condensarea diclorglioximei cu 1,3-fenilendiamina, elementul nou fiind utilizarea în calitate de solvent a N,N-dimetilformamidei în loc de acetonitril, ceea ce conduce la obținerea unui produs cristalin, ușor separabil prin filtrare, structura căruia a fost stabilită cu metoda difracției razelor X pe monocristal, produsul manifestand activitate antibacteriană și antifungică amplificată.

55 Rezultatul tehnic al invenției constă în obținerea unui compus - solvatul tetraoximei macrociclice, cristalin nou 2,5,11,14-tetraazatriciclo-[13,3,1,16,10]-icosa-1(19),6,8,10(20),15,17-hexaen-3,4,12,13-tetraontetraoximă bis(N,N-dimetilformamidă) (TOxC-2dmf), care manifestă activitate antibacteriană și antifungică superioară.

Rezultatul tehnic obținut se datorează faptului, că N,N-dimetilformamida este un solvent aprotic dipolar mai eficient decât acetonitrilul, atât pentru componentele reactante utilizate la

condensare (diclorglioxima și 1,3-fenilendiamina), cât și, în mod special, pentru produsul condensării, deaceia se obține un produs cristalizabil, inclusiv și în formă de monocristale de calitate potrivite pentru caracterizarea univocă, de exemplu prin metoda studiului cu raze X.

Avantajele invenției constau în sporirea proprietăților antibacteriene de 2...4 ori în dependență de specia bacteriană testată și celei antifungice de 4 ori în comparație cu soluția cea mai apropiată, totodată compusul este utilizat sub formă de un compus bine cristalizat și stabil.

Invenția este expusă în fig. 1, care reprezintă structura moleculară (a) și cristalină a solvatului TOxC·2dmf (b).

Exemple de realizare a invenției

10 **Exemplul 1.**

Sinteza glioximei

Glioxima a fost sintetizată conform metodei cunoscute în literatură (Olofson, R. A., & Michelman, J. S. Furazan*,1,2. The Journal of Organic Chemistry, 1965. Vol. 30(6), pp. 1854–1859).

15 Sinteza diclorglioximei

Diclorglioxima a fost sintetizată conform metodei descrise în literatură (Ungnade, H. E., Fritz, G., & Kissinger, L. W. Structure and physical properties of glyoximes. Tetrahedron, 1963. Vol. 19, sup. 1, pp. 235–248).

20 **Sinteza compusului 2,5,11,14-tetraazatriciclo-[13,3,1,16,10]-icosa-1(19),6,8,10(20),15,17-hexaen-3,4,12,13-tetraontetraoximă bis(N,N-dimetilformamidă) (TOxC·2dmf).**

Se prepară soluția de amestec din 0,2 g (0,2 mmol) 1,3-fenilendiamină (Sigma-Aldrich) și 0,31 g (0,2 mmol) diclorglioximă (sintetizată) în 10 mL etanol (soluție de culoare portocalie) și 3 mL DMF care se pune la agitare. Peste 10 min se adaugă 0,12 g Na₂CO₃ și 1,5 mL H₂O. În soluție se formează un sediment de culoare cafeniu-roșietică. Pentru dizolvarea totală a carbonatului de sodiu, amestecul reactant se încălzește la temperatura de 45...50°C timp de 30...40 min. Amestecul se mai agită fără încălzire încă 2 ore. După agitare sedimentul de culoare galben-roșietică format se separă prin filtrare, iar filtratul este lăsat pentru cristalizare la temperatura camerei. Sedimentul separat se spală cu alcool etilic (cu 3 porții a 2 mL), apoi cu eter dietilic (cu 3 porții a 2 mL) și se usucă la aer. După spălare și uscare substanța capătă culoare bej. S-a obținut 0,12 g, randamentul reacției constituind 60%. Substanța este solubilă în metanol, dimetilformamidă, dimetilsulfoxid și insolubilă în apă, etanol, acetonitril și eter dietilic. Din filtratul lăsat pentru cristalizare peste 4 zile s-au format cristale incolore de forma unui poliedru regulat, care au fost supuse difracției cu raze X.

35 Găsit, %: C 50,07; H 5,58; N 26,31.

Pentru C₁₁H₁₅N₅O₃

calculat, %: C 49,80; H 5,70; N 26,42.

Spectrul IR al TOxC·2dmf a fost înregistrat la spectrometrul Perkin-Elmer 100 FT-IR în intervalul 4000-400 cm⁻¹ (suspensie în ulei de vazelină) și ATR în intervalul 4000-650 cm⁻¹.

40 Benzi de absorbție, cm⁻¹: 3199 (p), 2972 (p), 2902 (p), 1647 (m), 1602 (f.p), 1496 (p), 1448 (f.p), 1353 (s), 1313 (m), 1289 (m), 1240 (s), 1189 (s), 1161 (s), 1080 (m), 1045 (p), 999 (s), 958 (p), 938 (p), 899 (p), 882 (m), 820 (s), 780 (m), 727 (s), 690 (p), 662 (s), 640 (p), 550 (s), 488 (s), 447 (s), 420 (s); (intensitatea benzii de absorbție, apreciată calitativ: f.p.- foarte puternică; p - puternică; m - medie; s - slabă).

45 În spectrul IR sunt prezente benzile de absorbție ν(OH) la 3203 cm⁻¹ care participă la formarea unor legături de hidrogen intramoleculare slabe și ν(CH₃) la 2972 cm⁻¹ și ν(CH) + ν(CHO) la 2897 cm⁻¹, precum și ν(C=O) participante la formarea legăturilor de hidrogen la 1648 cm⁻¹ sunt caracteristice moleculelor de solvatare de dimetilformamidă (Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. Изд-во МИР, Москва, 1965, с.216). Pentru vibrațiile grupărilor oximice ν(C=N) și ν(N-O) sunt atribuite benzile de absorbție de la 1648 și respectiv 937 cm⁻¹. Pentru inelul aromatic sunt caracteristice benzile de absorbție intense ν(C=C) în intervalul 1523 – 1447 cm⁻¹ (Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. Изд-во иностранной литературы, Москва, 1963, с.590). Pentru inelul aromatic 1,3-substituit aparțin și benzile de deformare neplanare δ(CH) la 899 și 780 cm⁻¹. Faptul că condensarea a avut loc demonstrează lipsa benzii de intensitate înaltă ν(C-Cl) în regiunea 800 – 850 cm⁻¹.

55 Spectrele ¹H și ¹³C RMN au fost înregistrate la spectrometrul Bruker la 400,13 MHz pentru ¹H și 100,61 MHz pentru ¹³C în DMSO-d₆ folosind TMS ca referință internă. Deplasările chimice

(δ) sunt prezentate în părți per milion (ppm) și raportate la vârful solventului nedeuterat rezidual (2,49 pentru ^1H și 39,70 pentru ^{13}C).

In spectrul ^1H RMN al TOxC-2dmf sunt prezente un triplet la 6,90 ppm, două dublete - la 6,37 și 7,71 ppm și un singlet la 5,69 ppm, care aparțin grupărilor (=H-) ale inelului aromatic. Semnalele la 9,36 și 10,51 ppm sunt atribuite grupărilor iminică (=NH) și respectiv hidroxilică (-OH). Semnalele intense la 2,51 și 1,05 ppm aparțin grupărilor =CH- și respectiv -CH₃ ale dimetilformamidei solvate.

Exemplul 2. Difrakția cu raze X.

Datele experimentale au fost obținute la temperatura camerei (293(2)K) la difractometrul Xcalibur E (radiație - MoK α , monocromator de grafit). Parametrii celei elementare, rafinate în baza datelor experimentale complete, au fost obținute utilizând pachetul software CrysAlis Oxford Diffraction (CrysAlis RED, O. D. L., Version 1.171.34.76, 2003). Structura compusului a fost determinată prin metode directe și rafinată prin metoda celor mai mici pătrate în varianta anizotropă pentru atomii nehidrogenici (SHELX-97) (Sheldrick G. M. A short history of SHELX. Acta Crystallographica Section A, 2008, 64(1), pp. 112. DOI:10.1107/s0108767307043930). Atomii de hidrogen sunt calculați geometric și rafinați izotrop în modelul „corp solid” cu $U_{\text{ef}} = 1,2 U_{\text{ech}}$ sau $1,5 U_{\text{ech}}$ corespunzător atomilor O, N și C. S-a stabilit că structura agentului de coordonare TOxC din TOxC-2dmf (fig. 1(a)) confirmă rezultatele evidențiate în spectrele IR și RMN. Datele cristalografice și caracteristicile experimentale pentru compusul tetraoximic sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Datele cristalografice și caracteristicile experimentale pentru TOxC-2dmf

Parametrii	Valorea
Formula empirică	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ O ₃
<i>M</i>	265,28
Sistemul cristalografic	Triclinic
Grupul spațial	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	6,9940(5)
<i>b</i> , Å	8,7940(8)
<i>c</i> , Å	11,9818(8)
α , °	101,291(7)
β , °	99,668(6)
γ , °	111,270(8)
<i>V</i> , Å ³	650,02(9)
<i>Z</i>	2
ρ (calculată), g/cm ³	1,355
Dimensiunea cristalului, mm	0,55x0,3x0,08
Numărul reflexelor colectate	4083
Factorul de divergență final <i>R</i> ₁	0,0446

Compusul TOxC-2dmf cristalizează în grupul spațial triclinic *P*-1. Două molecule de mfenilendiamină (mFDA) condensează alternativ cu două molecule de diclorglloximă (DCI₂), formând astfel un compus macrociclic centrosimetric din 14 atomi. În grupările oximice sunt următoarele lungimi de legătură: N(1)-C(1) 1,286(2) Å; N(1)-O(1) 1,420(2) Å; N(2)-C(2) 1,289(2) Å; N(2)-O(2) 1,422(2) Å. Unghiurile de valență O(1)-N(1)-C(1) și C(2)-N(2)-O(2) sunt 110,5(1)° și 110,7(14)°. Distanța dintre centrele inelelor aromatice din macrociclu constituie 3,51 Å, ca urmare acesta este stabilizat suplimentar de interacțiuni de tip $\pi \cdots \pi$. În cristal se pot evidenția lanțuri formate de moleculele macrociclice prin intermediul legăturilor puternice de hidrogen O(2)-H \cdots N(2) cu parametrii O(2) \cdots N(2) 2,722(2) Å, H \cdots N(2) 2,05 Å, unghiul OHN 139° (fig. 1(b)). Moleculele de DMF sunt legate cu compusul macrociclic prin legături puternice de hidrogen N(4)-H \cdots O(3) și O(1)-H \cdots O(3) (fig. 1(b)), parametrii fiind: N(4) \cdots O(3) 3,012(2) Å, H \cdots O(3) 2,27 Å, unghiul NHO 145° și O(1) \cdots O(3) 2,746(2) Å, H \cdots O(3) 1,98 Å, unghiul OHO 155°.

Exemplul 3. Evaluarea activității antibacteriene și antifungice a compusului revendicat și celei mai apropiate soluții.

În calitate de bacterii-test pentru evaluarea activității antibacteriene au fost selectate tulpini nepatogene de *Bacillus subtilis* CNMN BB-01, *Pseudomonas fluorescens* CNMN-PFB-01 și

tulpini fitopatogene de *Xanthomonas campestris*, *Erwinia amylovora*, *Erwinia carotovora* și în calitate de fungi –test au fost selectați *Candida utilis* și *Saccharomyces cerevisiae*.

Pentru evaluarea activității antibacteriene și antifungice a fost utilizată metoda diluțiilor succesive duble care constă în aceea că la etapa inițială se iau șiruri de 10 eprubete în care se introduc câte 1 mL de bulion peptonat pentru bacterii și Sabouraud pentru fungi. Ulterior se picură 1 mL de preparat în prima eprubeta (din șirul de 10 eprubete). Se pipetează amestecul obținut, după care 1 mL din acesta se transferă în eprubeta următoare, astfel că procedura se repetă până la eprubeta nr. 10 a șirului. În așa mod, concentrația preparatului inițial se micșorează de 2 ori în fiecare eprubetă următoare. În același timp, se prepară culturi de 24 ore de microorganisme-test. Se prepară inițial suspensii de culturi bacteriene și fungice cu densitățile optice (D.O.) de 2,0 și 7,0, respectiv, în conformitate cu indicele McFarland. Ulterior, se transferă 1 mL de suspensie bacteriană sau fungică obținută într-o eprubetă ce conține 9 mL de apă distilată sterilă. Se amestecă conținutul obținut, după care se transferă 1 mL în eprubeta cu nr.2 din șirul de 5 eprubete ce conțin câte 9 mL de apă distilată sterilă. Din eprubeta cu nr.5 a șirului se ia câte 0,1 mL de suspensie bacteriană sau fungică, ceea ce reprezintă doza de însămânțare, și se adaugă în fiecare eprubetă care conține preparatele titrate. Ulterior, eprubetele cu preparatele titrate în care s-au introdus dozele de însămânțare ale bacteriilor sau fungului se plasează în termostat la temperatura de 35°C timp de 24 ore. A 2-a zi se analizează preliminar rezultatele obținute. Ultima eprubetă din șir în care nu se atestă o creștere vizibilă a bacteriilor sau fungilor se consideră a fi concentrația minimă inhibitorie (CMI) a preparatului. Pentru aprecierea concentrației minime bactericide (CMB) sau fungicide (CMF), conținutul eprubetelor cu CMI și a eprubetelor cu concentrații mai înalte ale preparatelor se însămânțează pe agarul peptonat sau Sabouraud solid din cutiile Petri cu ajutorul ansei bacteriologice. Cutiile însămânțate se plasează în termostat la temperatura de 35°C pentru 24 ore. Concentrația preparatelor care nu permit creșterea nici a unei colonii bacteriene sau fungice se consideră a fi concentrația minimă bactericidă sau fungicidă a preparatului. Rezultatele activității antibacteriene a compusului revendicat și celei mai apropiate soluții sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2

30 Rezultatele activității antibacteriene și antifungice a compusului revendicat și celei mai apropiate soluții

	Microorganismele testate	Cea mai apropiată soluție: (DsamH ₂ 0,5% in DMSO)	Invenția: N1(soluția inițială-0,5% in DMSO)
CMB, %	<i>Ps. fluorescens</i>	0,06	0,03
	<i>B.subtilis</i>	0,06	0,015
	<i>X. campestris</i>	0,06	0,015
	<i>E. amylovora</i>	0,06	0,015
	<i>E. carotovora</i>	0,06	0,03
CMF, %	<i>C.utilis</i>	0,06	0,015
	<i>S.cerevisiae</i>	0,06	0,015

Conform datelor din tabel sporul activității antibacteriene a invenției în comparație cu soluția cea mai apropiată a constituit 2...4 ori în dependență de specia bacteriană testată și celei antifungice de 4 ori.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Zvi Rappoport and Joel F. Liebman. The Chemistry of hidroxyamines, oximes and hydroxamic acids, Part 1, Wiley, 2009, p. 646.
2. Kurtoğlu M., İspir E., Kurtoğlu N., Serin S. Novel vic-dioximes: Synthesis, complexation with transition metal ions, spectral studies and biological activity. Dyes and Pigments, 2008, vol. 77 (1), p. 75-80.
3. Mukerem Kurtoglu, Esin Ispir, Nurcan Kurtoglu, Sevil Toroglu, Selahattin Serin. New soluble coordination chain polymers of nickel(II) and copper(II) ions and their biological activity. Tranzition Metal Chemistry, 2005, vol. 30 (6), p.765-770.
4. Kakanejadifard A., Sharifi A., Delfani F., Ranjbar B., Naderimanesh H. Synthesis of Di and Tetraoximes from the Reaction of Phenylendiamines with Dichloroglyoxime. Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering, 2007, vol. 26 (4), p. 63-67.
5. Rija A., Bulhac I., Coropceanu E., Gorincioi E., Calmîc E., Barbă A., Bologa O. Synthesis and spectroscopic study of some coordinative compounds of Co(III), Ni(II) and Cu(II) with dianiline- and disulfanilamideglyoxime. Chemistry Journal of Moldova, 2011, vol. 6 (2), p. 73-78.

(57) Revendicări:

1. Compusul 2,5,11,14-tetraazatriciclo-[13,3,1,16,10]-icosa-1(19),6,8,10(20),15,17-hexaen-3,4,12,13-tetraontetraoximă bis(N,N-dimetilformamidă).
2. Compus, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** manifestă activitate antibacteriană și antifungică.

