



MD 4469 C1 2017.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4469** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 33/34* (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

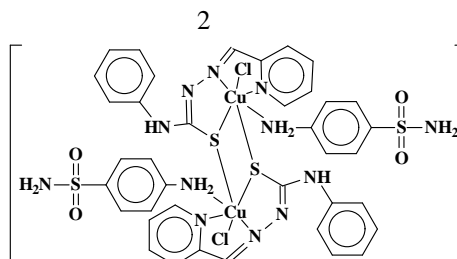
| | |
|---|--|
| (21) Nr. depozit: a 2016 0122 (22) Data depozit: 2016.11.03 | (45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.03.31, BOPI nr. 3/2017 |
| (71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; GUDUMAC Valentin, MD; GARBUZ Olga, MD; ȚAPCOV Victor, MD; PAHONȚU Elena-Mihaela, RO (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD | |

(54) Utilizarea di(μ -S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]cupru(II)} în calitate de antioxidant

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea unui compus coordinativ din clasa tiosemicarbazonaților biometalelor în calitate de antioxidant și poate găsi aplicare în medicină în calitate de substanță, care inhibă sau încetinește esențial procesele de oxidare ale moleculelor organice în organismul uman.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de antioxidant a di(μ -S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]cupru(II)} cu formula:



Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compusul dat a activității antioxidative, care depășește de 33,3 ori activitatea Troloxului și de 1,6 ori caracteristicile analoge ale celui mai activ antioxidant sintetic care conține un fragment tioamidic – derivatul cumariltiazolului.

Revendicări: 1

MD 4469 C1 2017.10.31

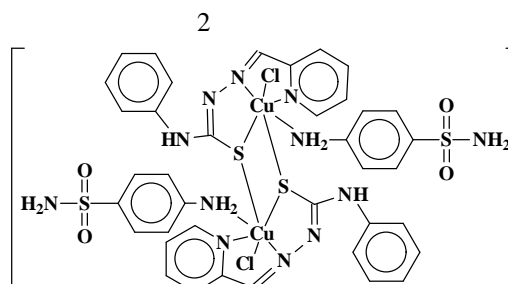
(54) Use of di(μ -S)-bis{(4-aminobenzenesulphamide)-chloro-[2-picolidene-4-phenylthiosemicarbazidato-(1-)]-copper(II)} as an antioxidant

(57) Abstract:

1

The invention relates to chemistry and medicine, namely to the use of a coordinative compound from the class of thiosemicarbazones of biometals as an antioxidant and can be used in medicine as a substance that inhibits or substantially reduces the oxidation processes of organic molecules in the human body.

Summary of the invention consists in the use as an antioxidant of di(μ -S)-bis{(4-aminobenzenesulphamide)-chloro-[2-picolidene-4-phenylthiosemicarbazidato-(1-)]-copper(II)} of formula:



The technical result of the invention is to establish in this compound the antioxidative activity, which 33.3 times exceeds the activity of Trolox and 1.6 times the analogous characteristics of the most active synthetic antioxidant containing a thioamidic fragment – the coumarylthiazole derivative.

Claims: 1

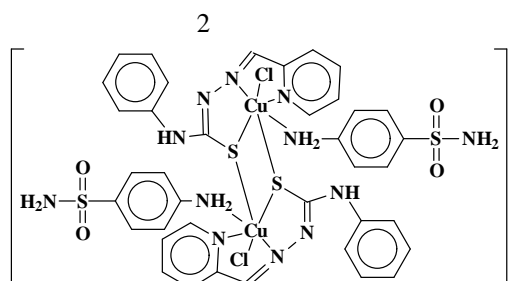
(54) Использование ди(μ -S)-бис{(4-аминобензолсульфамид)-хлоро-[2-пиколиден-4-фенилтиосемикарбазидато-(1-)]-меди(II)} в качестве антиоксиданта

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к применению координационного соединения класса тиосемикарбазонатов биометаллов в качестве антиоксиданта и может найти применение в медицине в качестве вещества, которое ингибирует или существенно снижает окислительные процессы органических молекул в человеческом организме.

Сущность изобретения заключается в применении в качестве антиоксиданта ди(μ -S)-бис{(4-аминобензолсульфамид)-хлоро-[2-пиколиден-4-фенилтиосемикарбазидато-(1-)]-меди(II)} формулы:



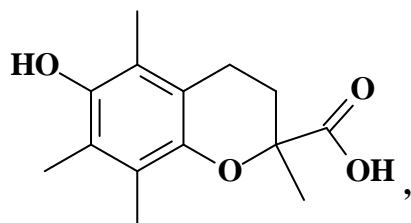
Технический результат изобретения заключается в установлении у данного соединения антиоксидантной активности, которая в 33,3 раза превосходит активность Тролокса и в 1,6 раза превосходит аналогичные характеристики самого активного из синтетических антиоксидантов, содержащего тиаомидный фрагмент – производное кумарилтиазола.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea unui compus
 5 coordonativ din clasa tiosemicarbazonaților biometalelor în calitate de antioxidant și
 poate găsi aplicare în medicină în calitate de substanță, care inhibă sau încetinește
 esențial procesele de oxidare ale moleculelor organice în organismul uman.

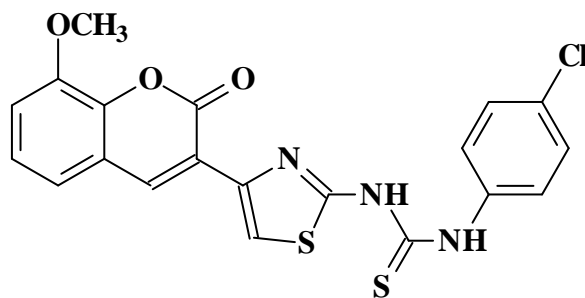
Sinteza noilor compuși ce posedă activitate antioxidantă reprezintă o direcție de
 studiu deosebit de actuală. Amploarea cercetărilor în acest domeniu se datorează
 10 faptului că organismul uman nu întotdeauna reușește să neutralizeze toți radicalii liberi
 formați în rezultatul diverselor procese metabolice. Ca urmare, se inițiază un mecanism
 în lanț, care este însoțit de apariția și dezvoltarea unui șir de maladii, precum și de
 îmbătrânirea organismului. Respectiv, una din direcțiile prioritare ale chimiei aplicative
 moderne reprezintă sinteza noilor compuși, care inhibă sau încetinesc esențial procesele
 15 de oxidare ale moleculelor organice în organismul uman. Substanțele capabile să
 transforme radicalii liberi într-o formă inactivă sunt numite antioxidanți. Cel mai des, în
 calitate de antioxidanți, în practica medicală se utilizează extracte din produse naturale
 (ceai, sucuri din fructe și legume), care conțin vitaminele E și C sau așa polifenoli ca
 rutina, catehina, quercetina, citrina etc. Cantitățile de antioxidanți în aceste produse
 20 naturale sunt limitate, în legătură cu ce eficacitatea lor este mică. În calitate de etalon
 pentru determinarea activității antioxidante a produselor naturale și sintetice în analiza
 biochimică se utilizează *Trolox* (acid 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxilic)
 cu formula:



care reprezintă analogul vitaminelor E și C [1].

25 Dezavantajul *Troloxului* constă în faptul că întrebuințarea lui în practica medicală
 este limitată, deoarece nu posedă o activitate antioxidantă înaltă [concentrația de
 inhibare medie (IC_{50}) alcătuiește 33,3 $\mu\text{mol/L}$], totodată provoacă efecte secundare.

Din compușii chimici sintetici, care conțin în componența lor fragmentul tioamidic
 și care posedă o activitate antioxidantă, descriși în literatură, cel mai înalt efect a fost
 30 obținut în cazul 1-[4-(8-metoxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)tiazol-2-il]-3-(4-
 clorofenil)tioureei (analogul proxim) [2] cu formula:

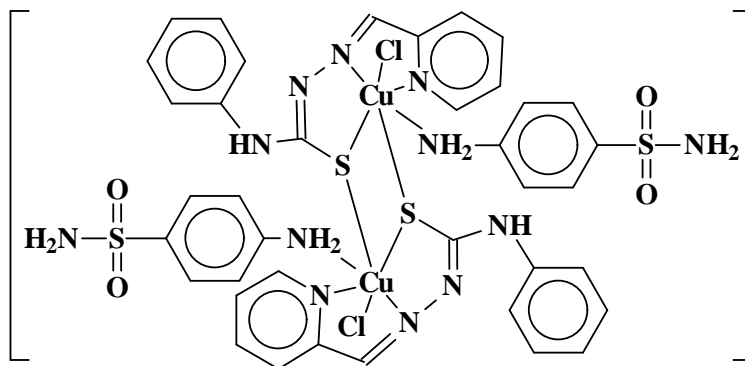


Compusul dat manifestă activitate antioxidantă în diapazonul concentrațiilor
 35 $10^{-5} \dots 10^{-7} \text{ mol/L}$ și are concentrația de inhibare medie $IC_{50} = 1,64 \mu\text{mol/L}$.

Dezavantajul 1-[4-(8-metoxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)tiazol-2-il]-3-(4-cloro-
 fenil)tioureei constă în faptul că compusul dat nu posedă o activitate antioxidantă
 suficient de înaltă.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este extinderea arsenalului de
 antioxidanți cu activitate înaltă.

40 Esența invenției constă în utilizarea în calitate de antioxidant a di(μ -S)-bis{(4-
 aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]-cupru(II)} cu
 formula:



Compusul coordinativ dat, procedeul lui de sinteză, structura și proprietățile fizico-chimice sunt descrise în literatură (MD 4179 B1 2012.07.31). A fost stabilit că el manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din specia *Bacillus cereus*, dar din cauza activității joase până acum nu a găsit aplicare în medicină.

Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compusul dat a activității antioxidative, care depășește de 33,3 ori activitatea *Troloxului* și de 1,6 ori caracteristicile analoage ale celui mai activ antioxidant sintetic (analogului proxim).

Exemplu de utilizare al di(μ -S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]cupru(II)} în calitate de antioxidant.

Pentru determinarea activității antioxidative s-a folosit metoda spectrofotometrică, în care la soluțiile ce conțin radicali liberi colorați specific (radicalul cation $ABTS^{+}$ (2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolină-6-sulfonat) se adaugă di(μ -S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]cupru(II)} în concentrații diferite și se determină absorbanta. Astfel se măsoară capacitatea substanței de a interacționa cu radicalii $ABTS^{+}$. Radicalul ABT^{+} necesar pentru experiment a fost format prin reacția dintre soluția de $ABTS$ de 7 mM și soluția de persulfat de potasiu 140 mM, incubate la 25°C la întuneric timp de 12...16 ore. Soluția apoasă $ABTS^{+}$ formată a fost diluată cu soluție tampon de acetat salin (0,02 M, pH 6,5). Au fost preparate diluții ale substanței revendicate în DMSO. După aceasta, 20 μ L din fiecare diluție a substanței experimentale au fost transferați pe o placă de microtitrare cu 96 de godeuri și 180 μ L de soluție de lucru $ABTS^{+}$ a fost adăugată cu modulul de distribuire a cititorului hibrid (Synergy H1, Biotek). Acest amestec se agită 15 s. Schimbarea absorbantei a fost măsurată la lungimea de undă de 734 nm după 30 min de incubare la 25°C. Experimentul a fost efectuat în 3 repetări. DMSO a fost utilizat ca martor. *Trolox* (soluție metanolică de 2 mM) a fost utilizat ca referință, concentrațiile de diluție variind de la 0,1 până la 100 μ M. Partea de radicali $ABTS^{+}$ inhibați a fost calculată după formula:

$$[(A_0 - A_1) / A_0] \times 100,$$

unde A_0 - absorbanta controlului, iar A_1 - absorbanta probei.

Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților antioxidative ale di (μ -S) -bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro- [2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]cupru(II)} sunt prezentate în tabel, din care se observă că în diapazonul concentrațiilor 10^{-5} ... 10^{-7} mol/L compusul posedă concentrația de inhibare medie $IC_{50} = 1,0 \mu$ mol/L. Datele obținute relevă că acest compus coordinativ, după activitatea antioxidantă, depășește de 33,3 ori activitatea *Troloxului* și de 1,6 ori caracteristicile analoage ale celui mai activ antioxidant sintetic (analogul proxim).

Tabel

Activitatea de captare a radicalilor $ABTS^{+}$ după 30 min

| Compusul | IC_{50} , μ M/L |
|--|-----------------------|
| <i>Trolox</i> | 33,33 |
| 1-[4-(8-metoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)tiazol-2-il]-3-(4-clorofenil)-tiouree (analogul proxim) [2] | 1,64 |
| Di(μ -S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]cupru(II)} | 1,00 |

Proprietățile depistate ale di(μ -S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]cupru(II)} prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de antioxidanți sintetici.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Alberto M.E. et al. A physicochemical examination of the free radical scavenging activity of Trolox: mechanism, kinetics and influence of the environment. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2013, **15**, 4642-4650
2. Kurt B. Z., Gazioglu I., Sonmez F., Kucukislamoglu M., Synthesis, antioxidant and anticholinesterase activities of novel coumarylthiazole derivatives // *Bioorganic Chemistry*. 2015. Vol. 59. P. 80-90. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2015.02.002>

(57) Revendicări:

Utilizarea di(μ -S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]cupru(II)} în calitate de antioxidant.

Șef Direcție Brevete:

IUSTIN Viorel

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

JOVMIR Tudor