



MD 2939 F1 2005.12.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2939 (13) F1

(51) Int. Cl.: C01G 53/00 (2006.01); C07F 15/04 (2006.01)
C07C 47/565 (2006.01); C07C 215/10 (2006.01)
C07C 33/06 (2006.01); C07C 311/50 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01); A61K 31/295 (2006.01)
A61K 31/63 (2006.01); A61P 31/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

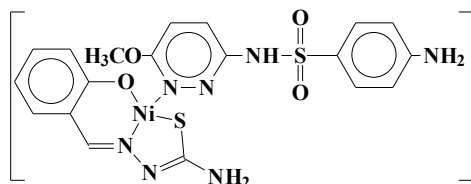
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2005 0013 (22) Data depozit: 2005.01.11	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.12.31, BOPI nr. 12/2005
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ȚAPCOV Victor, MD; GULEA Aurelian, MD; PRISACARI Viorel, MD; SPÎNU Stela, MD; BURACIOVA Svetlana, MD; COZÎRI Natalia, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-
metoxipiridazin]-nichel

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimie și medicină, și
anume la un compus coordinativ de nichel biologic
activ din clasa salicilidentiosemicarbazidaților
metalelor de tranziție și poate găsi aplicare în
medicină și în medicina veterinară în calitate de
preparat antimicrobian.

5
Esența invenției constă în sinteza salicilidentio-
semicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-
metoxipiridazin]-nichelului cu formula:



15

2
Compusul obținut manifestă activitate bacterio-
statică și bacterică înaltă față de un spectru larg
de microorganisme gram-pozitive și gram-nega-
tive, totodată activitatea antimicrobiană față de
stafilococi și streptococi este de 2,6...41,6 ori mai
înaltă decât la analog și de 2,4...240 ori depășește
activitatea lui bacteriostatică și bacterică față de
microorganismele gram-negative.

Revendicări: 2

MD 2939 F1 2005.12.31

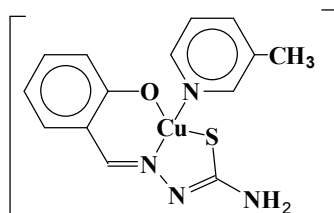
MD 2939 F1 2005.12.31

3

Descriere:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un compus coordinativ de nichel biologic activ din clasa salicilidentiosemicarbaziților metalelor de tranziție. Acest complex manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme gram-pozitive și gram-negative. Datorită acestor proprietăți el poate găsi aplicare în practica medicală și în medicina veterinară în calitate de preparat antimicrobian.

Anterior combinațiile coordinative ale nichelului n-au manifestat o activitate antimicrobiană, care ar fi prezentat interes practic. Din acest motiv cel mai apropiat de compusul revendicat după structură, esența tehnică și rezultatul obținut este salicilidentiosemicarbazido-3-picolincupru (analogul structural [1]) cu formula:

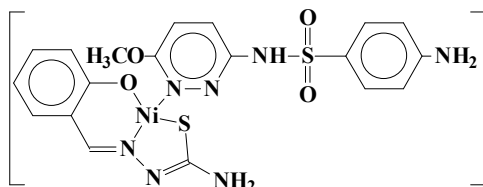


Compusul coordinativ dat este de 3...10 ori (în funcție de tulpina microorganismului) mai activ față de stafilococi în comparație cu furacilina, folosită în medicină.

Dezavantajul acestui complex constă în faptul că el nu manifestă deloc activitate antimicrobiană față de bacteriile gram-negative.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea unui compus nou, care ar poseda un spectru larg de acțiune antimicrobiană.

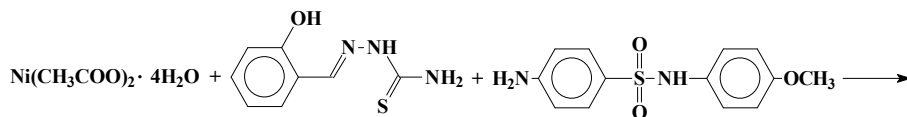
Esența invenției constă în obținerea salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichelului cu formula :



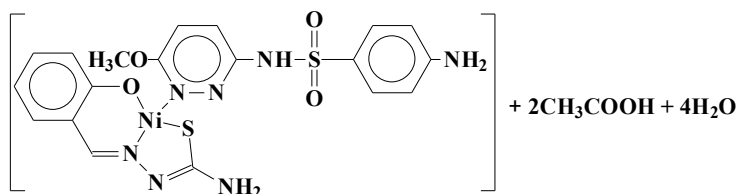
Rezultatul obținut este cauzat de faptul că complexul revendicat conține în componența sa o combinație nouă a tipurilor de legături chimice deja cunoscute.

Salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichel, proprietățile lui și metoda de sinteză nu sunt descrise în literatură. Analiza comparativă a compusului dat cu cea mai apropiată soluție demonstrează că ei se deosebesc numai prin aceea că în analogul structural atomul central de cupru este înlocuit cu nichel și molecula de 3-picolină - cu sulfanilamida corespunzătoare. Datorită acestor particularități în structura compusului coordinativ revendicat el manifestă activitate antimicrobiană înaltă.

Salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichel se obține la interacțiunea soluției etanolice fierbinți (50...55°C) a tetrahidratului diacetatului de nichel(2+) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice și sulfapiridazina [6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin] luate în raport molar 1:1:1. Reacția decurge în 40...45 min conform următoarei scheme a ecuației:



35



Mecanismul reacției de formare a compusului declarat constă în deprotonizarea grupelor fenolice și tiolice ale tiosemicarbazonei în prezența acetat-ionilor sării inițiale, care joacă rolul de acceptor de protoni. Astfel obținut, anionul salicilidentiosemicarbazidic coordonează la ionul de nichel ca ligand O,N,S-tridentat dublu deprotonizat. Al patrulea loc în sfera internă a atomului central îl ocupă atomul de azot al moleculei de sulfapiridazină.

5

Procesul de obținere a salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichelului este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 72% față de cel teoretic calculat. Complexul sintetizat este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă și alcooli alifatici, este solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubil în eter.

10

Exemplu de obținere a salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichelului

La soluția etanolică, care conține 5 mmol (1,145 g) de tetrahidrat al acetatului de nichel(2+) în 60 ml etanol, încălzită (50...55°C) și agitată în permanență pe agitatorul magnetic, se adaugă soluția de 5 mmol (0,975 g) tiosemicarbazona a aldehidei salicilice în 100 ml de alcool. Peste 15...20 min în amestecul reactant se adaugă 5 mmol (1,40 g) de 6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin (sulfapiridazină) și se încălzește încă 30...40 min. La răcire din amestecul reactant se depun cristale mărunte de culoare roșie, care se filtrează pe filtru de sticlă, se spală cu etanol, eter dietilic și se usucă la aer.

15

S-a determinat, %: C – 41,30, H – 3,55, N – 17,77, Ni – 10,52, S – 11,48.

20

Pentru $C_{19}H_{21}N_7NiO_5S_2$ s-a calculat, %: C – 41,45, H – 3,82, N – 17,82, Ni – 10,73, S – 11,64.

Cercetarea vizuală sub microscop a compusului coordinativ sintetizat demonstrează că el posedă omogenitate fizică. Din cauza dimensiunilor mici și absenței monocristalelor acestui complex, pentru determinarea individualității componenței lui și structurii probabile au fost utilizate metode de analiză a elementelor, spectroscopia IR, magnetochimia și termogravimetria.

25

Determinarea în dimetilformamidă a conductibilității electrice molare a salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichelului revendicat a demonstrat că el este un ne-electrolit [$\kappa = 2 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, 20°C, $C_M = 0,001 \text{ mol/l}$].

În baza investigațiilor magnetochimice ale complexului sintetizat s-a stabilit că el este diamagnetic, iar ionul central are nodul coordinativ plan-pătratic.

30

În scopul determinării modului de coordonare a liganzilor la ionul de nichel a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compusului declarat, tiosemicarbazonei aldehidei salicilice și sulfapiridazinei. S-a stabilit că tiosemicarbazona în el se comportă ca un ligand tridentat dublu deprotonizat, coordonându-se la ionul central prin intermediul atomului de oxigen fenolic, al azotului azometinic și al sulfurii, cu formarea a două metalocicluri din cinci și șase atomi. În favoarea acestui fapt indică dispariția în spectrul IR al substanței declarate a benzilor de absorbție $\nu(\text{OH})$, $\nu(\text{NH})$ și $\nu(\text{C}=\text{S})$, care în tiosemicarbazona liberă se observă corespunzător în domeniile 1245, 3450...3150 și 1125 cm^{-1} . În afară de aceasta, în spectru se observă banda de absorbție $\nu(\text{C}-\text{S})$ la 785 cm^{-1} , iar banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ se deplasează cu 30 cm^{-1} spre frecvența mai mică [în tiosemicarbazona inițială $\nu(\text{C}-\text{N})$ se observă în domeniul 1610 cm^{-1}], fiind însoțită de scindare în doi componenți. În spectrul IR al complexului revendicat, în domeniul 530...400 cm^{-1} apar patru noi benzi de absorbție, care conform datelor din literatură, se detectează ca $\nu(\text{Ni}-\text{N})$, $\nu(\text{Ni}-\text{O})$ și $\nu(\text{Ni}-\text{S})$. Prezența în complexul declarat a 6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazinei (sulfapiridazinei) se confirmă prin existența în spectrul lui a benzilor de absorbție caracteristice [$\delta(\text{C}-\text{N}) = 1335, 1118$, $\nu_s(\text{SO}_2) = 1322$, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2) = 1145$, $\nu(\text{C}-\text{N}) = 987, 938$, $\nu(\text{S}-\text{N}) = 855$, $\delta(\text{SO}_2) = 564 \text{ cm}^{-1}$].

35

40

45

Analiza termică a demonstrat că pe derivatograma salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichelului se observă un singur efect exotermic la 410°C, care corespunde procesului de destrucție termooxidativă a liganzilor organici din complex.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor și cercetărilor fizico-chimice a fost stabilită componența și structura probabilă a compusului revendicat.

50

Determinarea activității antimicrobiene a compusului revendicat a fost efectuată în mediu nutritiv lichid [bulion peptonat din carne (pH 7,0) de 2%] prin metoda diluțiilor succesive. În calitate de cultură de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus*

MD 2939 F1 2005.12.31

5

(*Wood-46, 209-P*), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* grupa A, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (*M-17*), *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae* și *Proteus vulgaris*. Dizolvarea substanței studiate în apă, cultivarea microorganismelor, obținerea soluției, determinarea dozei minime de inhibare (DMI) și a concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda, descrisă în literatură.

5 Rezultatele studiului activității antimicrobiene a salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzen-sulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichelului sunt prezentate în tabel, din care se vede că compusul revendicat posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,06...125 μg/ml față de bacteriile atât gram-pozitive, cât și gram-negative. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice salicilidentiosemicarbazido-3-picolincuprului – celei mai apropiate soluții și analogului structural al compusului revendicat, care manifestă una din cele mai înalte activități dintre substanțele din șirul salicilidentiosemicarbazidic, cunoscute în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează că compusul coordinativ revendicat manifestă activitate antimicrobiană de 2,6...41,6 ori mai înaltă față de stafilococi și streptococi decât cea mai apropiată soluție și de 2,4...240 ori depășește activitatea lui bacteriostatică și bactericidă față de microorganismele gram-negative.

Proprietățile depistate ale compusului sintetizat și studiat prezintă interes din punct de vedere al lărgirii arsenalului de remedii antimicrobiene.

20 Doza minimă de inhibare (DMI) și concentrația bactericidă minimă (CBM) a compusului revendicat și analogului lui structural față de test-microorganisme, μg/ml

Tulpina microorganismului		Compusul revendicat		Cea mai apropiată soluție	
		DMI	CBM	DMI	CBM
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Wood-46</i>	0,06	0,06	1,25	1,25
	<i>209-P</i>	0,06	0,06	1,25	1,25
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		0,97	0,97	1,25	2,5
<i>Streptococcus</i> grupa A		0,06	0,06	a	a
<i>Enterococcus faecalis</i>		1,95	3,9	a	a
<i>Escherichia coli</i>	<i>M-17</i>	62,5	125	>300	>300
<i>Salmonella typhimurium</i>		62,5	125	>300	>300
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		31,2	31,2	>300	>300
<i>Proteus vulgaris</i>		31,2	31,2	>300	>300

Notă : a) DMI sau CBM față de aceste microorganisme în [1] nu a fost stabilită.

25

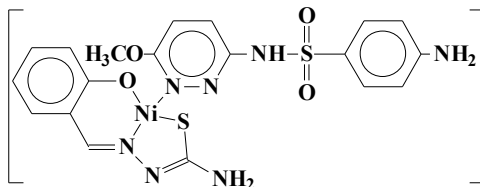
MD 2939 F1 2005.12.31

6

(57) Revendicări:

1. Salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichel cu formula:

5



2. Compus conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că manifestă activitate antibacteriană.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. SU 1586155 A1

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana