



MD 2258 B1 2003.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 2258 (13) B1
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/025, 31/04,
31/045, 31/05,
31/15, 31/30;
C 07 F 1/08;
A 61 P 31/04

(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 2001 0325 (22) Data depozit: 2001.10.04	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2003.09.30, BOPI nr. 9/2003
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: PRISACARI Viorel, MD; SAMUSI Nina, MD; ȚAPCOV Victor, MD; BURACEVA Svetlana, MD; GULEA Aurelian, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Reprezentant: VOZIANU Maria, MD	

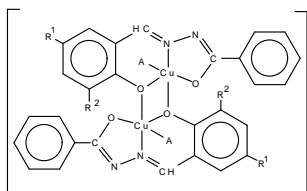
(54) Complecși chelați ai cuprului (II) activi față de microorganismele gram-pozitive
(57) Rezumat:

1

2

Invenția se referă la medicină și medicina veterinară.

Esența invenției constă în obținerea complexilor chelați ai cuprului(II) cu formula generală:



I-XI,

5

unde A = H₂O (I, III, V, VIII, X), C₅H₅N (II, IV, VII, IX, XI), 3-CH₃C₅H₄N (VI); R¹ = NO₂ (I, II), H (III, IV), Cl (V -VII), Br (VIII-XI); R² = H(I, II, V -IX), NO₂(III, IV), Br(X, XI)
activi față de microorganismele gram-pozitive.
Revendicări: 1

10

15

MD 2258 B1 2003.09.30

MD 2258 B1 2003.09.30

3

Descriere:

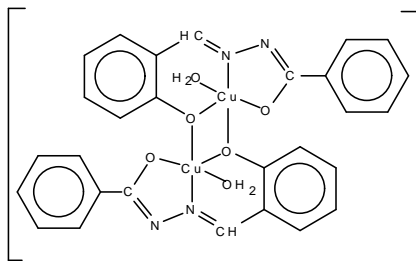
Invenția se referă la medicină și medicina veterinară, și anume la un grup de complecși interni din clasa aroilhidrazonaților metalelor de tranziție.

Este cunoscut complexul chelat al cuprului (II) [1] (analogul structural) cu formula:

5

10

15

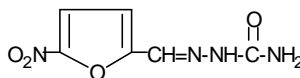


care după structură se aseamănă cu complecșii chelați revendicați.

20

Compusul chelat dat nu are o aplicare în practica medicală din cauza activității scăzute față de microorganismele gram-pozitive și a lipsei acțiunii antimicrobiene față de bacteriile gram-negative.

Drept cea mai apropiată soluție a substanțelor declarate servește furacilina (semicarbazona aldehidei 5-nitro-2-furanice), care are următoarea formulă :



25

Furacilina inhibă creșterea și multiplicarea majorității microorganismelor gram-pozitive și gram-negative în limitele concentrațiilor 9,35...300 μg/ml, însă nu poate fi utilizată în cazurile în care este necesară o activitate antimicrobiană mai înaltă a preparatului față de bacteriile menționate [2].

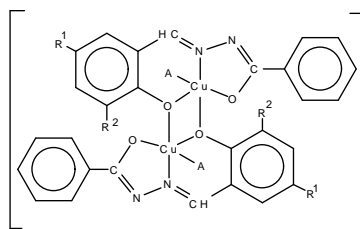
Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în obținerea unor astfel de complecși, care ar poseda o activitate antimicrobiană mai sporită.

30

Esența invenției constă în obținerea di(μ-O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinoaquacupru], di(μ-O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinopiridincupru], di(μ-O)-di[N-(3-nitro-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinoaquacupru], di(μ-O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinopiridincupru], di(μ-O)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinoaquacupru], di(μ-O)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazino-3-metilpiridincupru], di(μ-O)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinopiridincupru], di(μ-O)-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinoaquacupru], di(μ-O)-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinopiridincupru], di(μ-O)-di[N-(3,5-dibrom-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinoaquacupru], di(μ-O)-di[N-(3,5-dibrom-2-oxi-1-benzali)-N¹-α-oxibenzalihidrazinopiridincupru] cu formula generală:

40

45



50

I – XI,

unde A = H₂O (I, III, V, VIII, X), C₅H₅N (II, IV, VII, IX, XI), 3-CH₃C₅H₄N (VI); R¹ = NO₂ (I, II), H (III, IV), Cl (V–VII), Br (VIII–XI); R² = H(I, II, V–IX), NO₂(III, IV), Br(X, XI).

55

Rezultatul invenției constă în sinteza complecșilor I–XI care sunt activi față de stafilococi și streptococi.

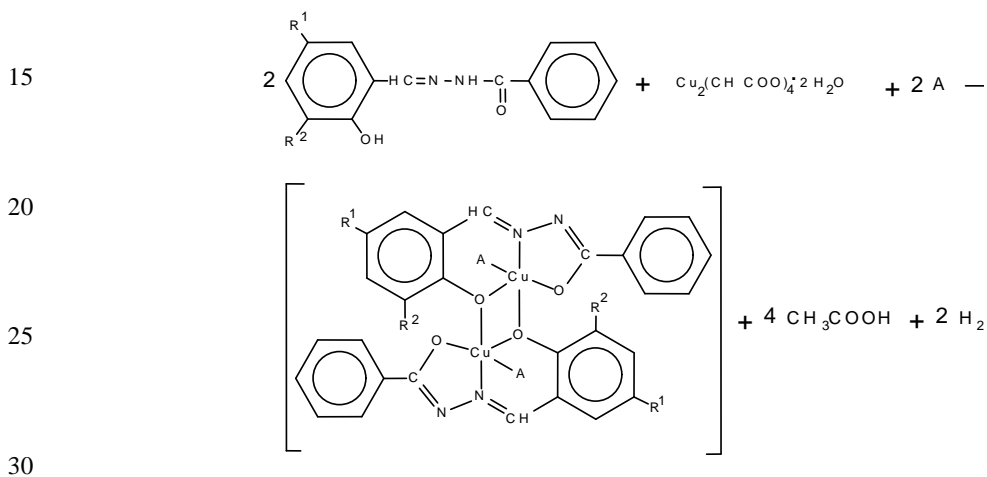
Analiza comparativă a complecșilor declarați cu analogul structural demonstrează că ei se deosebesc printr-o combinație nouă a tipurilor de legături chimice deja cunoscute și anume: prin introducerea în fragmentul

MD 2258 B1 2003.09.30

5 salicilidenic în poziția 3 sau 5 a grupelor funcționale noi (nitro, clor sau brom) cu proprietăți de acceptor de electroni și înlocuirea moleculei de apă în sfera interioară cu amina (piridina sau 3-picolina). Datorită particularităților caracteristice ale complexelor I-XI, se obține un rezultat net superior în comparație cu analogul structural.

Complecșii declarați se obțin la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (45...50°C) de $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ cu benzoilhidrazonile aldehidei 5-nitro-(I, II), 3-nitro-(III, IV), 5-clor-(V-VII), 5-brom-(VIII, IX) sau 3,5-dibromsalicilice(X, XI), luate în raport molar de 1:1 (în cazul complecșilor II, IV, VI, VII, IX, XI sinteza se efectuează în prezența piridinei sau picolinei).

10 Reacția decurge 30...40 min conform următoarei scheme a ecuației:



I-XI,

35 unde A = H_2O (I, III, V, VIII, X), $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ (II, IV, VII, IX, XI), $3\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ (VI); $\text{R}^1 = \text{NO}_2$ (I, II), H (III, IV), Cl (V-VII), Br (VIII-XI); $\text{R}^2 = \text{H}$ (I, II, V-IX), NO_2 (III, IV), Br (X, XI).

40 Mecanismul reacției date constă în aceea că în amestecul reactant grupa $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$ a hidrazoniei trece din forma cetonică tautomeră în forma enolică ($-\text{N}=\text{C}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_5$). În prezența acetat-ionului, care joacă rol de reagent protono-acceptor, decurge deprotonizarea grupelor hidroxilice ale fragmentelor fenolice și hidrazinice. Obținut în acest mod, anionul azometinei respective cu încărcătura dublă se coordonează cu ionul de cupru(2+), având rolul de ligand O,N,O-tridentat. Al patrulea loc coordinativ la ionul central îl ocupă atomul de oxigen fenolic, având rolul de ligand de punte, iar al cincilea – molecula de apă sau amină.

Exemplu de obținere a di(μ -O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalihidrazinoaquacupru]

45 Se amestecă 50 ml de soluție etanolică, care conține 10 mmoli de benzoilhidrazina aldehidei 5-nitrosalicilice cu 10 mmoli de $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ în stare de suspensie în 25 ml de alcool. Amestecul reactant este încălzit până la 45...50°C și amestecat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic în decurs de 30...40 min. La răcirea soluției se depun cristale mărunte de culoare verde-cafenie, care sunt filtrate printr-un filtru de sticlă, spălate cu etanol, eter și uscate la aer.

50 După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale benzoilhidrazonile aldehidei 5-nitrosalicilice(II), 3-nitrosalicilice(III, IV), 5-clorsalicilice(V-VII), 5-bromsalicilice(VIII, IX) sau 3,5-dibromsalicilice(X, XI) și $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ luate în raportul molar 1:1 se sintetizează compușii II-XI [în cazul complecșilor II, IV, VI, VII, IX și XI în amestecul reactant se mai adaugă 10 mmoli de amină (piridină sau 3-picolină)]. Randamentul lor, denumirile chimice și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tabelele 1 și 2. Procedul de obținere a complecșilor declarați este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 62...89% față de cel calculat teoretic. Toți complecșii au culoarea 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.

60 Cercetarea vizuală microscopică a complecșilor I-XI a demonstrat că ei se caracterizează prin omogenitate de fază. În absența monocristalelor, pentru stabilirea individualității componenței și structurii au fost utilizate metode de analiză magnetochimică, spectroscopică, IR și termogravimetrică (vezi tabelele 1 și 2). Determinarea în dimetilformamidă a conductibilității electrice molare a complecșilor declarați a demonstrat că ei nu sunt electroliți ($\approx 2...4 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, 20°C, $C_m=0,001\text{M}$).

În baza cercetărilor magnetochimice s-a stabilit că complexii I-XI posedă momente magnetice mai mici (1,41...1,59 m. B.) comparativ cu cel spinic ($S=1/2$), ceea ce demonstrează structura lor polinucleară.

5 În scopul determinării modului de coordonare a liganzilor cu ionul central a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale complexelor declarați, benzoilhidrazonelor respective și a analogului structural, descris în [1]. A fost determinat că în spectrele IR ale complexelor I-XI lipsesc benzile oscilațiilor de valență $\nu(\text{NH})$ și $\nu(\text{C}=\text{O})$, care în spectrele hidrazonelor sunt prezente la 3220...3210 și 1725...1715 cm^{-1} . Banda la 1755...1750 cm^{-1} în spectrele azometinelor este condiționată de oscilațiile de valență C-NH și oscilațiile de deformare NH. În spectrele complexelor declarați ea lipsește, dar apar noi benzi la 1670...1660 și 1645...1640 cm^{-1} , condiționate de oscilațiile de valență $\nu(\text{O}-\text{C}=\text{O})$ și $\nu(\text{C}=\text{N})$, iar banda la 1610...1595 cm^{-1} este condiționată de oscilațiile de valență $>\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}<$. Acest caracter al spectrelor IR demonstrează enolizarea liganzilor în procesul de formare a complexelor. În afară de aceasta, în spectrele IR ale complexelor I-XI lipsește banda oscilației de valență a grupei OH fenolice, iar banda $\nu(\text{C}-\text{O})$, menționată în spectrele azometinelor inițiale la 1530...1525 cm^{-1} este deplasată cu 30...25 cm^{-1} în domeniul undelor scurte. Așa o deplasare de frecvență înaltă a $\nu(\text{C}-\text{O})$ fenolic, de obicei, se utilizează pentru determinarea caracterului de punte al atomului de oxigen fenolic. Prin urmare, benzoilhidrazonelor alchidelor salicilice substituite în complexii I-XI se manifestă ca liganzi de punte O,N,O-tridentati deprotonizați de două ori, asociindu-se cu atomul de cupru prin oxigenul hidroxidului fenolic, azotul azometinic și oxigenul grupei amidice cu formarea metalocicurilor din cinci și șase atomi. Confirmă aceasta și apariția în spectrul IR al complexelor I-XI a trei benzi de oscilație noi în domeniul 530...405 cm^{-1} , condiționate de oscilațiile de valență a legăturilor metal-azot (530...525, 415...405 cm^{-1}) și metal-oxigen (485...475 cm^{-1}). Prezența în complexii declarați a moleculelor de apă și a aminei se confirmă prin prezența în spectrele lor IR a benzilor de absorbție caracteristice [$\nu(\text{H}_2\text{O})$ 3610...3600, $\delta(\text{H}_2\text{O})$ 1590...1580, $\gamma(\text{H}_2\text{O})$ 925...920 cm^{-1} și $\nu(\text{CC}) + \nu(\text{CN}) + \delta(\text{CCH})$ 1640...1635, 1520...1515, $\nu(\text{CN})$ 1310...1305, $\delta(\text{CCH})$ 1230...1225, $\delta(\text{CCH}) + \nu(\text{CC}) + \delta(\text{CNC})$ 1060...1055, 1035...1030, $\gamma(\text{CCC}) + \gamma(\text{CNC})$ 735...730, $\rho(\text{CH})$ 830...825 cm^{-1}].

Analiza termică a demonstrat (vezi tab. 2) că termoliza complexelor I-XI decurge în două etape: pe derivatograme în intervalul de temperaturi 145...175°C are loc efectul endotermic cu micșorarea masei, care corespunde deațatării (145...160°C) sau deaminării (165...175°C) lor. Confirmă aceasta și valorile energiilor de activare (E_a) și ale factorilor preexponențiali (Z) calculați după metoda Horowitz-Metzger-Topor (vezi tab. 2), care sunt apropiate de valorile parametrilor cinetici pentru procese asemănătoare descrise în literatură. În intervalul de temperaturi 440...550°C are loc ultimul efect pe termograme, care corespunde distrucției termooxidative complete a hidrazonului în complex. Natura ligandului A și a substituenților R^1 și R^2 în inelul benzenic al hidrazinei influențează temperatura de descompunere completă a compusului care se modifică astfel: $t(3\text{-CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{N}) \cong t(\text{C}_5\text{H}_5\text{N}) > t(\text{H}_2\text{O})$, iar în cazul substituenților în poziția 5: $t(\text{Br}) \geq t(\text{Cl}) > t(\text{NO}_2)$. Introducerea substituentului în poziția 3 (complexii III, IV și X, XI) duce la micșorarea stabilității termice a complexului în comparație cu analogul său, care conține acest substituent în poziția 5.

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

40 Determinarea activității antimicrobiene a complexelor sintetizați, precum și a celei mai apropiate soluții a lor, a fost efectuată în mediul nutritiv lichid [bulion peptonat de carne (pH 7,0) de 2%] prin metoda diluțiilor succesive (Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии. Медицина, Москва, 1971, с. 357). În calitate de cultură de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* (Wood-46, Smith, 209-P), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli* (O-111), *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* și *Proteus mirabilis*. Dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea dozei minime de inhibare (DMI) și a concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda, descrisă în (Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии. Медицина, Москва, 1971, с. 357).

50 Rezultatele experimentale, obținute la studierea activității antimicrobiene a compușilor I-XI sunt prezentate în tabelele 3 și 4, din care se vede că ele posedă o activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,018...4,67 $\mu\text{g/ml}$ numai față de bacteriile din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus*. Pentru comparație, în aceleași tabele sunt prezentate proprietățile antimicrobiene, caracteristice furacilinei (cea mai apropiată soluție) utilizată în practica medicală și di(μ -O)-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalhidrazino-aquacuprului] – analogului structural al compușilor declarați, care se înscrie printre substanțele cu cea mai înaltă activitate dintre substanțe din șirul benzoilhidrazonic, cunoscute în literatură. Rezultatele obținute demonstrează că complexii I–XI sunt de 2...1042 ori mai activi față de stafilococi și streptococi în comparație cu furacilina și de 1,1...138 ori depășesc activitatea analogului lor structural față de bacteriile gram-pozitive.

60 Proprietățile depistate ale compușilor sintetizați și studiați prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene.

MD 2258 B1 2003.09.30

6

Tabelul 1

Denumirea, randamentul și rezultatele analizei elementelor complecșilor declarați

Compusul	Denumirea chimică	Formula brută	Randamentul, %	Determinat/calculat, %		
				Cl (Br)	Cu	N
I	Di(μ-O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinoaquacupru]	C ₁₄ H ₁₁ CuN ₃ O ₅	82	-	17.85/ 17.53	11.68/ 11.51
II	Di(μ-O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinopiridincupru]	C ₁₉ H ₁₄ CuN ₄ O ₄	75	-	14.83/ 15.02	13.44/ 13.15
III	Di(μ-O)-di[N-(3-nitro-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinoaquacupru]	C ₁₄ H ₁₁ CuN ₃ O ₅	89	-	17.75/ 17.53	11.79/ 11.51
IV	Di(μ-O)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinopiridincupru]	C ₁₉ H ₁₄ CuN ₄ O ₄	67	-	14.97/ 15.02	13.38/ 13.15
V	Di(μ-O)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinoaquacupru]	C ₁₄ H ₁₁ ClCuN ₂ O ₃	65	9.75/ 10.03	17.75/ 17.95	7.98/ 7.91
VI	Di(μ-O)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazino-3-metilpiridincupru]	C ₂₀ H ₁₆ ClCuN ₃ O ₂	79	8.52/ 8.27	14.56/ 14.81	9.51/ 9.79
VII	Di(μ-O)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinopiridincupru]	C ₁₉ H ₁₄ ClCuN ₃ O ₂	86	8.38/ 8.55	15.19/ 15.42	9.87/ 10.12
VIII	Di(μ-O)-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinoaquacupru]	C ₁₄ H ₁₁ BrCuN ₂ O ₃	32	19.84/ 20.05	16.23/ 15.95	6.84/ 7.04
IX	Di(μ-O)-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinopiridincupru]	C ₁₉ H ₁₄ BrCuN ₃ O ₂	89	17.18/ 17.39	13.77/ 13.83	8.89/ 9.15
X	Di(μ-O)-di[N-(3,5-dibrom-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinoaquacupru]	C ₁₄ H ₁₀ Br ₂ CuN ₂ O ₃	75	33.21/ 33.47	13.16/ 13.39	5.68/ 5.86
XI	Di(μ-O)-di[N-(3,5-dibrom-2-oxi-1-benzali)-N ¹ -α-oxibenzalihidrazinopiridincupru]	C ₁₉ H ₁₃ Br ₂ CuN ₃ O ₂	78	29.45/ 29.68	11.70/ 11.87	7.56/ 7.79

MD 2258 B1 2003.09.30

7

Tabelul 2

Rezultatele cercetărilor fizico-chimice ale complexilor I-XI

Compusul	χ^a , $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$	$\mu_{\text{ef.}}$ M. B. (294 K)	Analiza termică				
			Temperatura de deaquare	Temperatura de deaminare	$E_a^{b)}$, kJ / mol	Lg Z ^{c)}	Temperatura de descompunere completă, °C
I	2	1.44	145	-	60	4.5	440
II	4	1.54	-	165	96	8.9	480
III	4	1.48	140	-	55	4.4	420
IV	3	1.45	-	155	92	8.8	450
V	3	1.49	155	-	66	4.6	460
VI	2	1.46	-	175	109	10.2	550
VII	4	1.59	-	170	95	8.9	550
VIII	3	1.59	160	-	69	4.8	470
IX	4	1.61	-	175	93	8.8	550
X	2	1.48	150	-	65	4.6	450
XI	3	1.58	-	170	96	9.0	530

5

Notă : a) χ – conductibilitatea electrică molară;
b) E_a – energia de activare;
c) Z – factorul preexponențial.

Tabelul 3

10

Activitatea (DMI^{a)} / CBM^{b)}) antimicrobiană ($\mu\text{g} / \text{ml}$) a compușilor declarați față de microorganismele gram-
pozitive

Compusul	<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Streptococcus faecalis</i>
	<i>Wood-46</i>	<i>Smith</i>	<i>209p</i>		
F ^{c)}	9.35 / 18.7	9.35 / 9.35	18.7 / 37.5	9.35 / 18.7	37.5 / 75
AS ^{d)}	5.0 / 10.0	5.0 / 5.0	10.0 / 10.0	10.0 / 10.0	e / e
I	0.58 / 2.33	1.16 / 2.33	2.33 / 4.67	2.33 / 2.33	0.29 / 2.33
II	0.58 / 1.16	1.16 / 1.16	1.16 / 1.16	1.16 / 2.33	0.072 / 0.58
III	2.33 / 2.33	2.33 / 2.33	1.16 / 2.33	0.58 / 2.33	0.29 / 2.33
IV	0.58 / 1.16	2.33 / 2.33	1.16 / 1.16	1.16 / 4.67	1.16 / 1.16
V	0.072 / 0.072	0.072 / 0.072	1.16 / 2.33	0.145 / 0.29	0.072 / 0.072
VI	0.145 / 1.16	0.072 / 0.072	2.33 / 2.33	1.16 / 1.16	0.036 / 0.036
VII	0.036 / 0.145	0.036 / 0.58	0.58 / 0.58	0.58 / 0.58	0.036 / 0.036
VIII	4.67 / 4.67	4.67 / 4.67	4.67 / 4.67	4.67 / 4.67	0.145 / 1.16
IX	4.67 / 4.67	4.67 / 4.67	4.67 / 4.67	4.67 / 4.67	0.018 / 0.072
X	2.33 / 9.35	4.67 / 4.67	4.67 / 9.35	4.67 / 9.35	0.036 / 0.145
XI	2.33 / 4.67	2.33 / 2.33	2.33 / 2.33	4.67 / 4.67	0.036 / 0.145

15

Notă: a) DMI – doza minimă de inhibare; b) CBM – concentrația minimă bactericidă; c) F – furacilina (cea mai apropiată soluție); d) AS - di(μ -O)-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalihidrazinoacuapru] (analogul structural [1]); e) DMI sau CBM față de aceste microorganisme în [1] nu a fost studiată.

MD 2258 B1 2003.09.30

8

Tabelul 4

Activitatea (DMI^a) / CBM^b) antimicrobiană ($\mu\text{g} / \text{ml}$) a compușilor declarați față de microorganismele gram-negative

Compusul	<i>Escherichia coli</i> (O-111)	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
F ^c)	18.7 / 37.5	75 / 150	9.35 / 9.35	>300 / >300	>300 / >300	150 / 300	150 / 300
AS ^d)	75 / >300	75 / >300	e / e	e / e	e / e	75 / >300	e / e
I	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
II	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
III	150 / >300	150 / >300	150 / >300	150 / >300	300 / >300	150 / >300	150 / >300
IV	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
V	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
VI	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
VII	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
VIII	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
IX	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
X	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300
XI	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300	>300 / >300

5

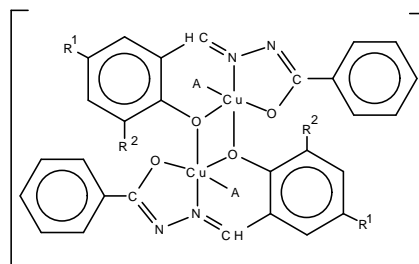
Notă: a) DMI – doza minimă de inhibare; b) CBM – concentrația minimă bactericidă; c) F – furacilina (cea mai apropiată soluție); d) AS - di(μ -O)-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxibenzalihidrazinoaquacupru] (analogul structural [1]); e) DMI sau CBM față de aceste microorganisme în [1] nu a fost studiată.

10 (57) Revendicare:

Complecși chelați ai cuprului(II) cu formula generală:

15

20



25

I – XI,

unde A = H₂O (I, III, V, VIII, X), C₅H₅N (II, IV, VII, IX, XI), 3-CH₃C₅H₄N (VI); R¹ = NO₂ (I, II), H (III, IV), Cl (V –VII), Br (VIII-XI); R² = H (I, II, V – IX), NO₂(III, IV), Br(X, XI) activi față de microorganismele grampozitive.

30

(56) Referințe bibliografice:

1. Самусь Н. М., Цапков В. И., Бурденко Т. А., Бурачева С. А., Тонгай Мартин Мазвимба, Сохан Шанджай Чандра. Синтез и противомикробная активность координационных соединений 3d-элементов с бензоилгидразоном салицилового альдегида. Химико-фармацевтический журнал, 1995, т. 29, вып. 12, с. 41-43
2. Алексеева Л. Н. Антибактериальные препараты – производные 5-нитрофурана. Рига, Издательство АН Латвийской ССР, 1963, с. 218

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

CANȚER Svetlana