



MD 4194 C1 2013.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 4194⁽¹³⁾ C1

(51) Int.Cl: C07C 47/55 (2006.01)

C07C 47/56 (2006.01)

C07F 1/08 (2006.01)

A61K 31/055 (2006.01)

A61K 31/175 (2006.01)

A61K 31/30 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2012 0009 (22) Data depozit: 2012.01.23	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.01.31, BOPI nr. 1/2013
(71) Solicitanți: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD; INSTITUTUL DE FIZICĂ APLICATĂ AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	
(72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; CĂPĂȚÎNĂ Tatiana, MD; CIUMACOV Iurie, MD; LOZAN-TÎRȘU Carolina, MD; PETRENKO Petr, MD; CODIȚĂ Gheorghe, MD; ȚAPCOV Victor, MD; RUDIC Valeriu, MD	
(73) Titulari: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD; INSTITUTUL DE FIZICĂ APLICATĂ AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	

(54) **Compus coordinativ trinuclear al cuprului: tris{μ-[3,5-dibromo-2-hidroxi-benziliden-4'-(piridin-2-il)-tiosemicarbazido(2-)]cupru} hidrat, care manifestă activitate antimicrobică față de *Candida albicans***

(57) Rezumat:

1

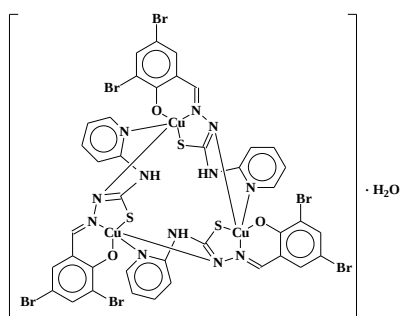
Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la compuși coordinativi polinucleari de cupru biologic activi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție.

Esența invenției constă în sinteza compusului nou tris{μ-[3,5-dibromo-2-hidroxi-benziliden-4'-(piridin-2-il)-tiosemicarbazido(2-)]cupru} hidrat cu formula:

5

10

2



15

Compusul manifestă activitate antimicrobică față de *Candida albicans* și poate găsi aplicare în medicină și medicina veterinară la profilaxia și tratamentul micozelor.

Revendicări: 2

Figuri: 2

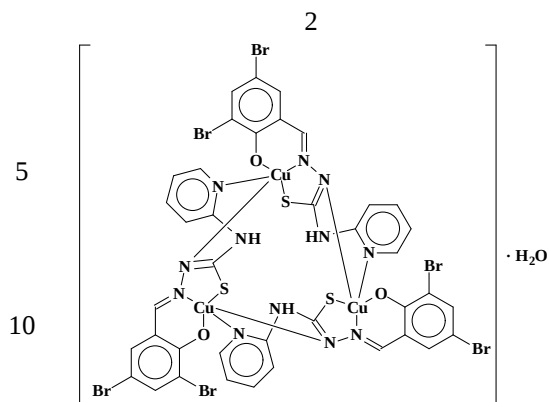
MD 4194 C1 2013.08.31

(54) Trinuclear coordinative compound tris{ μ -[3,5-dibromo-2-hydroxybenzylidene-4'-(pyridin-2-yl)-thiosemicarbazido(2-)]copper}hydrate, exhibiting antifungal activity against *Candida albicans*

(57) Abstract:

The invention relates to chemistry and medicine, in particular to biologically active polynuclear coordinative compounds of copper from the class of thiosemicarbazones of transition metals.

Summary of the invention consists in the synthesis of a new compound tris{ μ -[3,5-dibromo-2-hydroxybenzylidene-4'-(pyridin-2-yl)-thiosemicarbazido(2-)]copper}hydrate of the formula:



The compound exhibits antifungal activity against *Candida albicans* and can be used in medicine and veterinary medicine for the prevention and treatment of mycoses.

Claims: 2

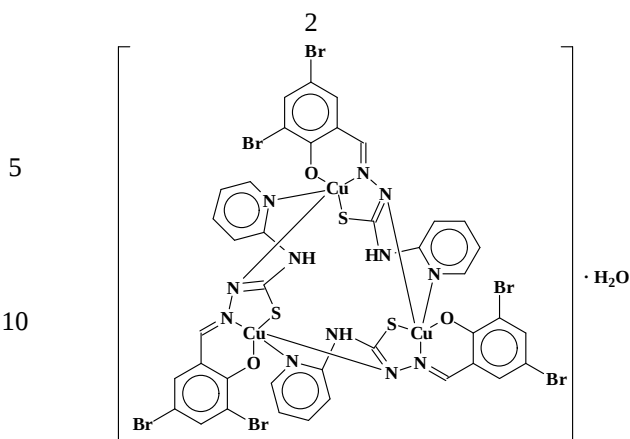
Fig.: 2

(54) Трехядерное координационное соединение меди: трис{ μ -[3,5-дибром-2-гидроксibenзилиден-4'-(пиридин-2-ил)-тиосемикарбазидо(2-)]-медь} гидрат, проявляющий противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*

(57) Реферат:

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к биологически активным полиядерным координационным соединениям меди класса тиосемикарбазонатов переходных металлов.

Сущность изобретения заключается в синтезе нового соединения трис{ μ -[3,5-дибром-2-гидроксibenзилиден-4'-(пиридин-2-ил)-тиосемикарбазидо(2-)]медь} гидрата формулы:



Соединение проявляет противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* и может найти применение в медицине и ветеринарии для профилактики и лечения микозов.

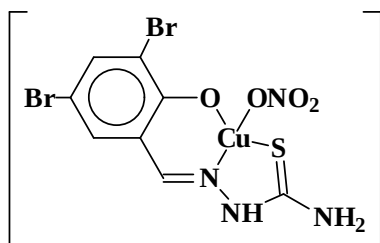
П. формулы: 2

Фиг.: 2

Descriere:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un compus coordinativ polinuclear de cupru biologic activ din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție. Acest compus manifestă activitate antimicrobică față de *Candida albicans*. Datorită acestei proprietăți el

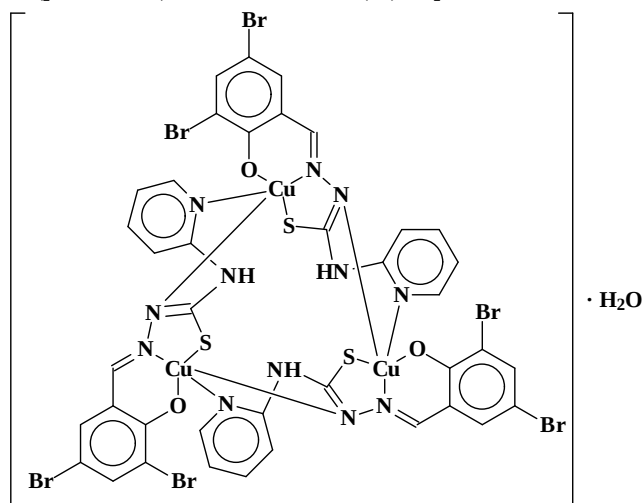
5 poate găsi aplicare în medicină și medicina veterinară la profilaxia și tratamentul micozelor. Compusul coordinativ revendicat se aseamănă după structură cu nitrato-3,5-dibromo-salicilidentiosemicarbazidocupru (analogul proxim [1]) cu formula :



După activitatea antimicrobică față de fungii levurici și miceliari acest compus depășește de 1,1...6,4 ori caracteristicile respective ale nistatinei, utilizată în medicină pentru tratamentul și profilaxia micozelor. Dezavantajul lui constă în faptul că activitatea depistată, totuși, nu este suficient de înaltă și din această cauză compusul respectiv nu a

15 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în extinderea arsenalului de inhibitori ai fungilor din genul *Candida albicans* cu activitate antimicrobică înaltă.

Esența invenției constă în sinteza compusului nou tris{μ-[3,5-dibromo-2-hidroxibenziliden-4'-(piridin-2-il)-tiosemicarbazido(2-)]cupru} hidrat cu formula:



Conform bazei de date din Cambridge [November 2011 release or the Cambridge Structural Database System (version 5.32)], nu sunt cunoscuți compuși coordinativi trinucleari ai cuprului(II) cu tiosemicarbazone de un atare tip structural.

Rezultatul tehnic al invenției constă în obținerea unui compus coordinativ trinuclear de un nou tip structural, care manifestă activitate antimicrobică față de fungii din genul *Candida albicans*, ce depășește de 1,2 ori activitatea analogului proxim [1].

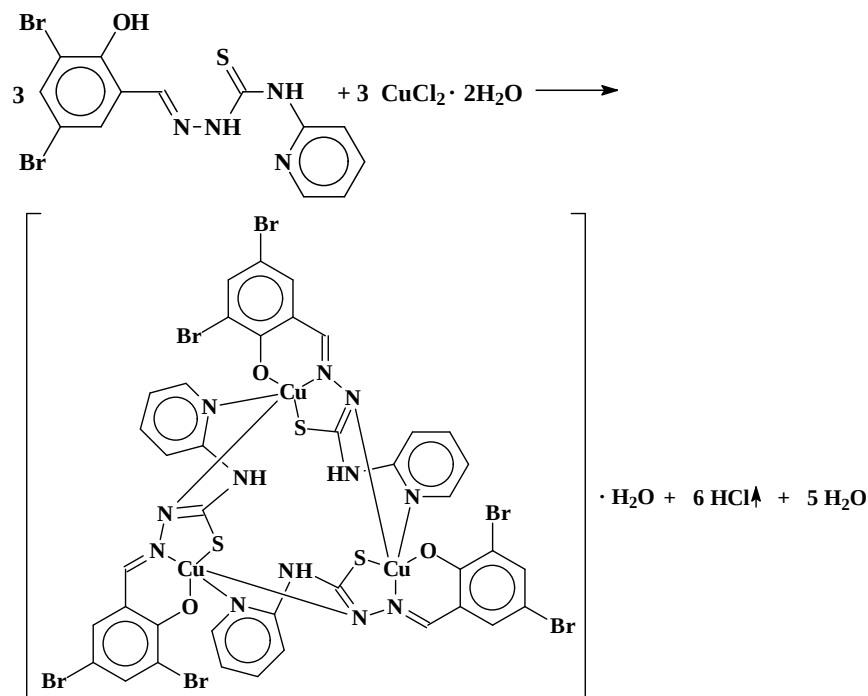
25 Rezultatul tehnic obținut se datorează faptului că se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Invenția este ilustrată prin fig. 1 și 2 care reprezintă:

- fig. 1, fragment din structura trimerului;

30 - fig. 2, structura {μ-[3,5-dibromo-2-hidroxibenziliden-4'-(piridin-2-il)-tiosemicarbazido(2-)]cupru} hidratului.

Complexul revendicat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) ale dihidratului clorurii de cupru(II) cu 4-(piridin-2-il)-tiosemicarbazona aldehidei 3,5-dibromosalicilice luate în raport molar 1:1. Reacția decurge în 50...60 min conform următoarei scheme:



Mecanismul reacției date constă în adăția la ionul de cupru(2+) a moleculei de 4-(piridin-2-il)-tiosemicarbazona aldehidei 3,5-dibromosalicilice, care față de primul atom de cupru joacă rolul de ligand-O,N,S tridentat. Locurile patru și cinci în sfera coordinativă interioară a acestui atom central le ocupă atomii de azot piridinic și tiocarbamidic ai moleculei vecine de tiosemicarbazona. Paralel în amestecul reactant decurge procesul de deprotonizare a grupeii hidroxilice a fragmentului fenolic al ligandului și a grupeii tiolice a fragmentului tiosemicarbazidic.

Exemplu de obținere a tris{μ-[3,5-dibromo-2-hidroxibenziliden-4'-(piridin-2-il)tiosemicarbazido(2-)]cupru} hidratului. Se amestecă 35 mL de soluție etanolică, care conține 10 mmol de 4-(piridin-2-il)tiosemicarbazona aldehidei 3,5-dibromosalicilice cu 10 mmol de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, dizolvat în 15 mL de alcool. Amestecul reactant este încălzit (50...55°C) și amestecat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 50...60 min. La răcire, din soluție se depun cristale mărunte de culoare verde, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu etanol, eter și uscate la aer.

S-a determinat, %: C – 31,02; H – 1,74; Br – 32,01; Cu – 12,52; N – 11,09; S – 6,27.

Pentru $\text{C}_{39}\text{H}_{26}\text{Br}_6\text{Cu}_3\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_3$ s-a calculat, %:

C – 31,38; H – 1,76; Br – 32,11; Cu – 12,77; N – 11,26; S – 6,44.

Momentul magnetic efectiv: $\mu_{\text{ef}} = 1,75 \mu_B$ (292K).

Procedeul de obținere a compusului coordinativ trinuclear revendicat este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 72% față de cel teoretic calculat. Complexul este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă și alcooli, este solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubil în eter.

La recristalizarea compusului sintetizat din soluție dimetilformamid-etanolică (4:1) au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X. Experimentul s-a efectuat la difractometrul Xcalibur-Gemini "Oxford Diffraction". Structura a fost determinată prin metoda directă și stabilită folosind metoda pătratelor minime în apropiere anizotrope pentru atomii de hidrogen după programele SHELX-97. Atomii de hidrogen sunt incluși în pozițiile geometrice prevăzute, iar factorul lor de temperatură U_H este luat de 1,2 ori mai mare decât în cazul atomilor de carbon și oxigen legați cu ei. Parametrii principali ai experimentului sunt prezentați în tabelele 1 și 2. Coordonatele atomilor de bază ai structurii studiate sunt depuse în baza de date Cambridge (CCDC 859903).

În compusul revendicat atomul de cupru coordinează concomitent cu molecula tridentată dublu deprotonată de 4-(piridin-2-il)-tiosemicarbazona aldehidei 3,5-dibromosalicilice și atomii de azot piridinic și tiocarbamidic ai moleculei vecine (fig. 1, 2). Cristalul complexului reprezintă un trimer, în care blocurile Ia, Ib, Ic sunt legate între ele

- prin atomii de azot N3 și N2. În trimer poliedrul de coordinare a atomului de cupru reprezintă o piramidă tetragonală deformată, ceea ce o demonstrează și calculul indicelui τ , care reprezintă: $\tau = (\beta - \alpha)/60$, unde valorile α și β sunt cele mai mari unghiuri între legături, formate de atomul central. Conform datelor din literatură, dacă τ este egal cu 0, poliedrul metalului se descrie ca o piramidă tetragonală ideală, iar dacă τ este egal cu 1, ca o bipiramidă trigonală ideală. În Ia, Ib, Ic valorile τ alcătuiesc 0,36, 0,33 și 0,35 A, ceea ce a și permis de a trage sus-menționata concluzie.

Tabelul 1

- 10 Date cristalografice și detalii privind experimentul cu raze X
pentru tris{ μ -[3,5-dibromo-2-hidroxibenziliden-4'-(piridin-2-il)-tio-
semicarbazido(2-)]cupru} hidrat

Formula moleculară	$C_{39}H_{26}Br_6Cu_3N_{12}O_4S_3$
Masa molară, g/mol	1492,95
Singonia, grupa spațială, Z	monoclinică, $P2_1/c$, 4
a , Å	14,376(6)
b , Å	14,673(7)
c , Å	14,864(7)
α , grad	118,78(5)
β , grad	99,53(4)
γ , grad	108,54(4)
V , Å ³	2406,1(2)
D_x , g/cm ³	2,052
Radiația ; λ , Å	MoK α ; 0,7107
μ , cm ⁻¹	6,480
T , R	293(2)
Dimensiunea monocristalului, mm	0,10 x 0,30 x 0,35
Difractometrul	Bruker P4/Smart
Tipul scanării	$\Theta/2\Theta$
Θ_{max} , grad	28,93
Limitele h, k, l	-18 $\leq h \leq$ 19 -19 $\leq k \leq$ 19 -17 $\leq l \leq$ 19
Reflexe colectate/independente (N_1)/(N_2) (pentru N_2 $I > 2\Sigma(I)$)	15830 / 10148
Metoda aprecierii	Metoda pătratelor minime
Numărul parametrilor	604
R_1/wR_2 (N_2)	0,0701/ 0,1080
S	0,734
$\delta\rho_{(max)}, \delta\rho_{(min)}$, e/Å ³	0,459, - 0,472
Programe	SHELX-97

Tabelul 2

5 Valorile unor distanțe interatomice și ale unghiurilor de valență pentru tris{ μ -[3,5-dibromo-2-hidroxibenziliden-4'-(piridin-2-il)tiosemicarbazido(2-)]cupru} hidrat

Legătura	<i>d</i> , Å		
Cu1-S1	1,900(3)	2,301(7)	2,329(8)
Cu1-O1	2,032(3)	1,976(15)	1,955(16)
Cu1-N1	1,942(3)	2,00(2)	1,912(18)
Cu1-N2	1,968(3)	1,999(18)	2,013(17)
Cu1-N3	2,808(5)	2,255(19)	2,30(2)
Unghiul	Ω , grad		
O1-Cu1-N1	91,1(9)	90,2(8)	88,4(8)
O1-Cu1-N2	91,8(7)	177,6(8)	89,9(7)
N1-Cu1-N2	177,1(9)	92,2(8)	176,8(8)
O1-Cu1-S1	155,6(5)	100,3(7)	98,6(7)
N1-Cu1-S1	83,4(7)	101,5(6)	98,6(7)
N2-Cu1-S1	94,2(5)	79,2(8)	79,0(7)
S1-Cu1-N3	10,,7(6)	100,9(5)	105,9(6)
O1-Cu1-N3	100,6(7)	85,9(6)	155,5(5)
N1-Cu1-N3	99,4(8)	157,7(5)	87,6(6)
N2-Cu1-N3	79,6(7)	91,8(6)	95,1(5)

10 Baza piramidei tetragonale a atomului de metal în complexul studiat o formează atomii de oxigen O1, azot N1 și sulf S1 ai moleculelor dublu deprotonizate de 4-(piridin-2-il)tiosemicarbazona aldehidei 3,5-dibromosalicilice și atomul de azot N2 piridinic al tiosemicarbazonei coordonate la atomul de cupru vecin. În trimer varfurile apicale ale piramidelor coordinative de Cu1 sunt ocupate de atomi de azot N3 tiocarbamidic ai complexului vecin la distanțe 2,808(5), 2,255(19) și 2,30(2) Å. Volumele piramidelor coordinative în Ia, Ib, Ic alcătuiesc 7,409, 7,324 și 7,397 Å³. În Ia, Ib, Ic deplasările atomilor în metalocicluri (Cu1S1N1N3C8) și (Cu1O1N1C1C2C3) de la planurile lor sunt cuprinse în limitele -0,117...0,038, -0,076...0,096, -0,032...0,029 și -0,097...0,078, -0,072...0,046, -0,069...0,078 Å, iar unghiurile între ele constituie 16,9, 17,9 și 17,6°.

Astfel, în baza rezultatelor analizei cu raze X a fost stabilită structura compusului revendicat.

20 Proprietățile antimicotice ale { μ -[3,5-dibromo-2-hidroxibenziliden-4'-(piridin-2-il)-tiosemicarbazido(2-)]cupru} hidratului au fost cercetate *in vitro* pe tulpina de laborator *Candida albicans*. Activitatea s-a determinat în mediul nutritiv lichid Sabouraud (pH 6,8). Inoculatele se pregăteau din tulpini de fungi recoltate în decurs de 3...7 zile. Concentrația lor în suspensie constituie (2...4)·10⁶ unități formatoare de colonii în 1 mL.

25 Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților antimicotice ale compusului revendicat sunt prezentate în tabel, care demonstrează că acesta manifestă activitate față de tulpina cercetată de fungi în concentrație de 62 μg/mL. Pentru comparație în același tabel se dau date privind activitatea nitrato-3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazido-cupru (analogul proxim [1]).

30

Tabelul 3

Activitatea antimicotică ($\mu\text{g/mL}$) a compusului revendicat față de *Candida albicans* ($\mu\text{g/mL}$) în comparație cu analogul proxim

5

Compusul	Concentrația minimală de inhibare (CMI)	Concentrația bacterică minimală (CBM)
Nitrato-3,5- dibromosalicilidentiosemicarbazido-cupru (analogul proxim [1])	75	75
{ μ -[3,5-Dibromo-2-hidroxibenziliden- 4'-(piridin-2-il)-tiosemicarbazido(2-)]cupru} hidrat	62	250

Datele prezentate în tabel demonstrează că substanța revendicată manifestă activitate antimicotică față de *Candida albicans*, ce depășește de 1,2 ori activitatea analogului său proxim.

10

Proprietățile depistate ale complexului sintetizat prezintă interes pentru practica medicală și veterinară din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

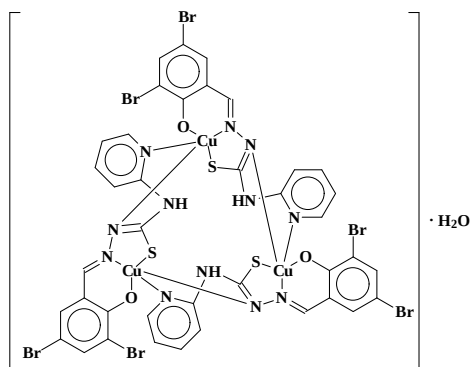
15

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

- MD 1812 G2 2001.12.31
- November 2011 release of the Cambridge Structural Database System (version 5.32)

(57) Revendicări:

- Tris{ μ -[3,5-dibromo-2-hidroxibenziliden-4'-(piridin-2-il)-tiosemicarbazido(2-)]-cupru} hidrat cu formula:



- Compus conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** manifestă proprietăți de inhibitor al fungilor din genul *Candida albicans*.

Șef Secție:

IUSTIN Viorel

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

CANȚER Svetlana

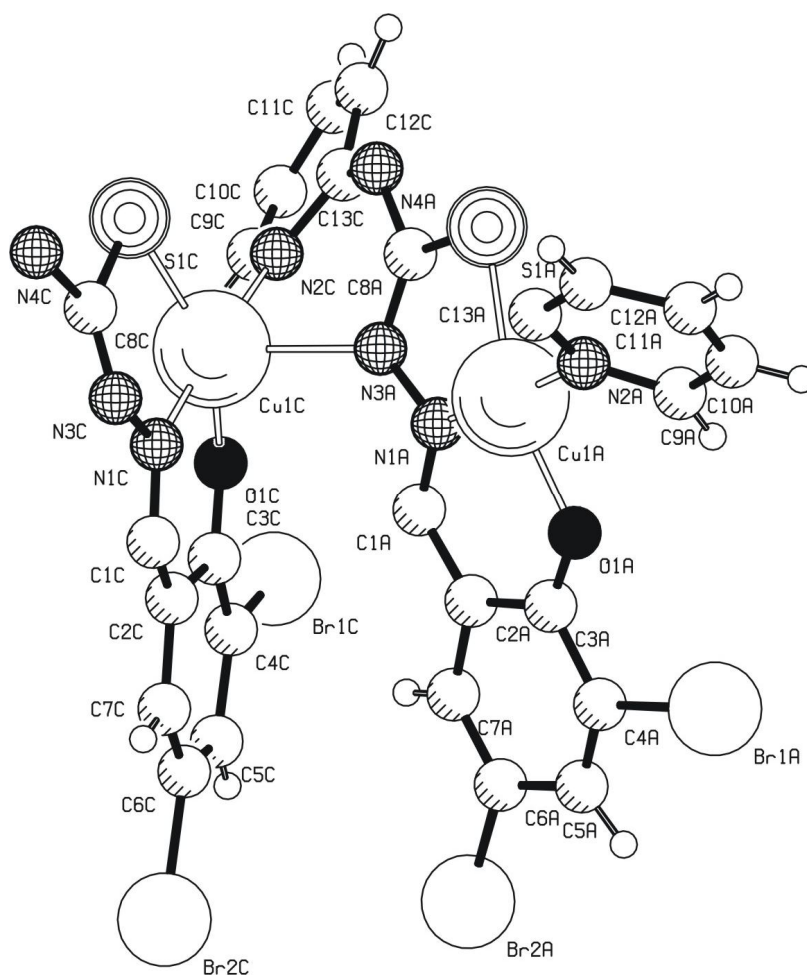


Fig. 1

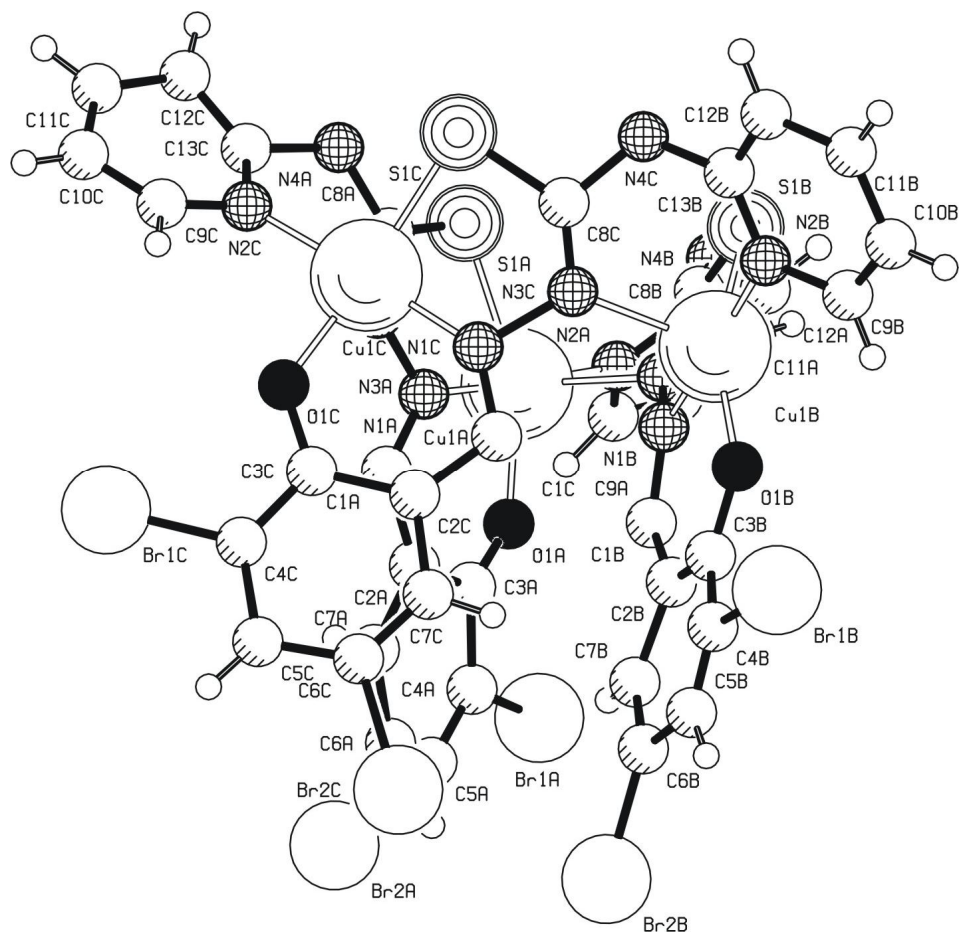


Fig. 2