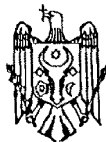




MD 2325 G2 2003.12.31

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 2325<sup>(13)</sup> G2  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A 61 K 31/025, 31/04,  
31/045, 31/05,  
31/15, 31/30;  
C 07 F 1/08;  
A 61 P 31/10

## (12) BREVET DE INVENȚIE

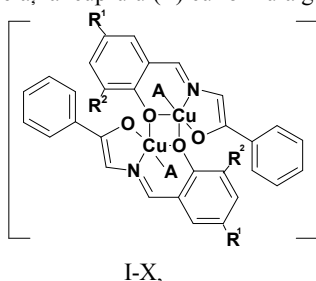
(21) Nr. depozit: a 2002 0178 (22) Data depozit: 2002.07.10	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2003.12.31, BOPI nr. 12/2003
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: PRISACARI Viorel, MD; DIZDARI Ana, MD; SAMUSI Nina, MD; ȚAPCOV Victor, MD; GULEA Aurelian, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

## (54) Complecși chelați ai cuprului(II) - inhibitori ai creșterii și multiplicării fungilor levurici și miceliari

## (57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină și la medicina veterinară.

Esența invenției constă în utilizarea complecșilor chelați ai cuprului(II) cu formula generală:



2  
5 unde R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub> (I), H (II, III), Cl (IV-VI), Br (VII-X); R<sup>2</sup> = H (I, IV-X), NO<sub>2</sub> (II, III), Br (IX, X); A = C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N (I, III, VI, VIII, X), H<sub>2</sub>O (II, IV, VII, IX), 3-CH<sub>3</sub>C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N (V), în calitate de inhibitori ai creșterii și multiplicării fungilor levurici și miceliari.  
10 Revendicări: 1  
15

MD 2325 G2 2003.12.31

# MD 2325 G2 2003.12.31

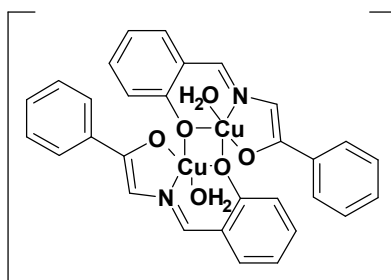
3

## Descriere:

Invenția se referă la medicină și la medicina veterinară și este destinată pentru tratamentul micozelor.

Este cunoscut că în practica medicală pentru profilaxia și tratamentul medicamentos al micozelor provocate de fungi levurici din genul *Candida* se folosește pe larg nistatina [1]. Înșă preparatul dat nu posedă activitate înaltă față de fungii miceliari, fapt pentru care se utilizează foarte rar în tratamentul bolilor provocate de acești fungi.

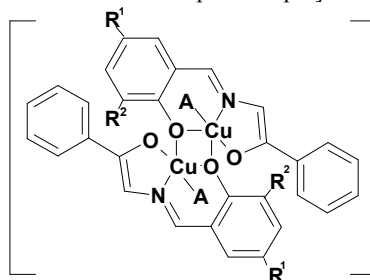
Mai este cunoscut că din toate substanțele chimice din clasa compușilor coordinativi [2] ai metalelor tranziționale cu liganzi organici ce conțin atomi de oxigen și azot, cea mai înaltă activitate antifungică o manifestă di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinoaquacupru] (analogul structural) cu formula :



Acest complex posedă activitate antimicrobică față de un spectru larg de fungi levurici și miceliari în limitele concentrațiilor 30...40  $\mu$ g/ml. El nu are o aplicare în practica medicală din cauza activității antimicrobice scăzute față de fungii miceliari și levurici.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în lărgirea arsenalului de compuși noi cu activitate antimicrobică înaltă.

Esența invenției constă în aceea că pentru prima dată în calitate de inhibitori ai creșterii și multiplicării fungilor levurici și miceliari se propun di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinopiridincupru], di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(3-nitro-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinoaquacupru], di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(3-nitro-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinopiridincupru], di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinoaquacupru], di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazino-3-metilpiridincupru], di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinoaquacupru], di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinopiridincupru], di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(3,5-dibrom-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinoaquacupru] și di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(3,5-dibrom-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinopiridincupru] cu formula generală :



I-X,

unde R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub> (I), H (II,III), Cl (IV-VI), Br (VII-X); R<sup>2</sup> = H (I, IV-X), NO<sub>2</sub> (II, III), Br (IX, X); A = C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N (I, III, VI, VIII, X), H<sub>2</sub>O (II, IV, VII, IX), 3-CH<sub>3</sub>C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N (V).

Complecșii dați sunt descriși în (MD 2258 C2; 2003.09.30). Este cunoscută numai acțiunea lor antimicrobiană față de microorganismele gram-pozitive.

Esența invenției poate fi confirmată prin exemplul experimentării.

Exemplul utilizării di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(5-nitro-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinopiridincupru], di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(3-nitro-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinoaquacupru], di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(3-nitro-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinopiridincupru], di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-

## MD 2325 G2 2003.12.31

4

benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinoaquacupru], di-( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxiben-  
zalihidrazino-3-metilpiridincupru], di-( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(5-clor-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazino-  
piridincupru], di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinoaquacupru], di( $\mu$ -  
O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(5-brom-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinopiridincupru], di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(3,5-  
5 dibrom-2-oxi-1-benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinoaquacupru] și di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(3,5-di-brom-2-oxi-1-  
benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinopiridincupru] în calitate de inhibitori ai creșterii și multiplicării fungilor  
levurici și miceliari. Determinarea activității antimicotice a complexilor a fost efectuată în mediul  
10 nutritiv lichid Sabouroud (pH 6.8) prin metoda diluțiilor succesive. În calitate de cultură de referință în  
experimentul *in vitro* au fost folosite tulpini standard de laborator ale următorilor fungi: *Aspergillus*  
*fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium* și *Candida albicans*. Pentru efectuarea experimentului sub-  
stanțele au fost dizolvate în dimetilformamidă. Inoculatele au fost pregătite din culturi de fungi recoltate  
în decurs de 7 zile. Concentrația lor în suspensie constituie (2...4) · 10<sup>6</sup> unități formatoare de colonii în 1  
ml. Amestecul culturii cu substanța cercetată a fost incubat în termostat la temperatura 28°C în decurs de  
7...14 zile. Activitatea fungistatică a fost determinată după lipsa creșterii fungilor în mediul nutritiv  
15 lichid, iar fungicidă – după lipsa creșterii fungilor la o însămânțare repetată pe geloză Sabouroud cu  
incubare timp de 7 zile la temperatura 28°C.

Datele experimentale obținute în urma studiului proprietăților antimicotice ale compușilor I-X sunt  
prezentate în tabel, din care se vede că ei manifestă activitate față de toate tulpinile de fungi cercetate în  
concentrația de 9,37...300,0  $\mu$ g/ml. În scopul comparării, în același tabel sunt prezentate date privind  
20 activitatea nistatinei, utilizată în medicină pentru tratamentul micozelor și a di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(2-oxi-1-  
benzali)-N<sup>1</sup>- $\alpha$ -oxibenzalihidrazinoaquacupru] (MD 1176 G2; 1999.03.31). Complecșii I-X după activi-  
tatea antimicotică depășesc de 1,6...52,2 ori caracteristicile analogice ale nistatinei, iar compușii V și VI  
sunt de 1,6...4,3 ori mai activi decât analogul lor structural. Proprietățile antifungice ale compușilor  
investigați depind de poziția și natura substituentului în inelul benzenic al fragmentului benzilidenic, al  
25 altor liganzi din sfera internă a complexului și pentru complecși cu compoziție asemănătoare se modifică  
conform următorului șir : 5-Cl  $\geq$  5-Br  $\geq$  3,5-di-Br  $>$  3-NO<sub>2</sub>  $>$  5-NO<sub>2</sub> și C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N  $>$  3-CH<sub>3</sub>C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N  $>$  H<sub>2</sub>O. Cel  
mai mare interes practic prezintă compușii V și VI, care conțin în componența lor benzoilhidrazona  
aldehidei 5-clorsalicilice și amine heterociclice.

Complecșii dați au activitate antimicotică înaltă față de fungii miceliari și levurici care depășește de  
30 1,6...51,2 ori caracteristicile analogice ale nistatinei, iar compușii V și VI sunt mai activi de 1,6...4,3 ori  
decât analogul lor structural (activitatea compușilor I-IV și VII-X este la același nivel sau comparabilă cu  
analogul structural). Proprietatea stabilită a complecșilor I-X este nouă, deoarece până în prezent n-a fost  
descrișă utilizarea acestor compuși în calitate de inhibitori ai florei micotice.

35 Rezultatul invenției constă în stabilirea la compușii I-X a activității antimicotice înalte față de fungii  
miceliari și levurici.

Proprietățile depistate ale complecșilor interni ai cuprului cu benzoilhidrazonele aldehidei salicilice  
substituite prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

# MD 2325 G2 2003.12.31

5

Activitatea (CMFs / CMFc)<sup>a</sup> antimicotică (μg/ml) a compușilor I-X în comparație cu cea mai apropiată soluție și analogul structural

Compusul	Tipul de fungi			
	Miceliile		Levurile	
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Penicillium</i>
Cea mai apropiată soluție <sup>b</sup>	240 / 240	240 / 240	80 / 80	>480
Analogul structural <sup>c</sup>	40 / 40	40 / 40	30 / 30	30 / 30
I	150 / 150	150 / 150	75 / 75	300 / 300
II	300 / 300	300 / 300	150 / 150	300 / 300
III	75 / 75	150 / 150	37.5 / 37.5	75 / 75
IV	300 / 300	300 / 300	150 / 150	150 / 150
V	75 / 75	9.37 / 9.37	37.5 / 37.5	9.37 / 9.37
VI	75 / 75	9.37 / 9.37	18.75 / 18.75	9.37 / 9.37
VII	75 / 75	300 / 300	37.5 / 37.5	150 / 150
VIII	75 / 75	37.5 / 37.5	75 / 75	37.5 / 37.5
IX	150 / 150	75 / 75	300 / 300	75 / 75
X	150 / 150	37.5 / 37.5	150 / 150	37.5 / 37.5

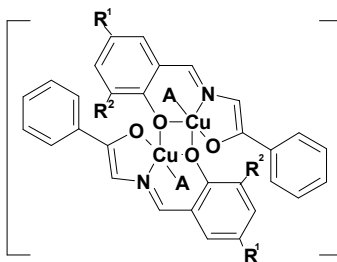
5

**Notă:** a – concentrația minimă fungistatică (CMFs) și concentrația minimă fungicidă (CMFc);  
b – nistatina; c – di(μ-O<sub>fenoxi</sub>)-di[N-(2-oxi-1-benzal)-N<sup>1</sup>-α-oxibenzalhidrazinoaquacupru]  
(MD 1176 G2; 1999.03.31).

10

## (57) Revendicare:

Utilizarea complexelor chelați ai cuprului(II) cu formula generală:



15

I-X,

unde R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub> (I), H (II, III), Cl (IV-VI), Br (VII-X); R<sup>2</sup> = H (I, IV-X), NO<sub>2</sub> (II, III), Br (IX, X);  
A = C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N (I, III, VI, VIII, X), H<sub>2</sub>O (II, IV, VII, IX), 3-CH<sub>3</sub>C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N (V), în calitate de inhibitori ai creșterii și multiplicării fungilor levurici și miceliari.

20

## (56) Referințe bibliografice:

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Кишинев. Карта молдовеняскэ, 1990, Т. 2, с. 235
2. MD 1176 G2 1999.03.31

Șef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

CANȚER Svetlana