



MD 4810 C1 2023.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4810** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 31/30* (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01)
C07D 213/53 (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

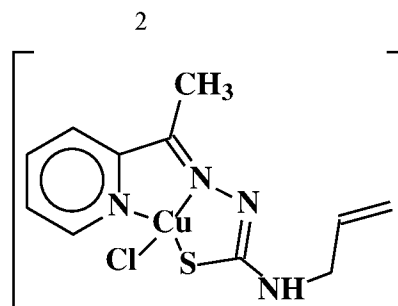
(21) Nr. depozit: a 2020 0063 (22) Data depozit: 2020.06.24 (41) Data publicării cererii: 2021.12.31, BOPI nr. 12/2021	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2022.06.30, BOPI nr. 6/2022
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; GRAUR Vasilii, MD; ȚAPCOV Victor, MD; BĂLAN Greta, MD; LOZAN Vasile, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Utilizarea cloro-{*N*-prop-2-en-1-il-*N'*-[1-(piridin-2-il)etiliden]-carbamohidrazontioato}cupru în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimie și medicină, în particular la utilizarea unui compus coordinativ de cupru din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție. Acest complex manifestă activitate antimicrobiană înaltă față de bacteriile din specia *Acinetobacter baumannii* și poate găsi aplicare în medicină și veterinarie în calitate de preparat antimicrobian.

Esența invenției constă în utilizarea compusului coordinativ cloro-{*N*-prop-2-en-1-il-*N'*-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioato}cupru cu formula:



în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*.

Revendicări: 1

MD 4810 C1 2023.01.31

(54) Use of chloro- $\{N$ -prop-2-en-1-yl- N' -[1-(pyridin-2-yl)ethylidene]carbamohydrazonthioato}copper as an inhibitor of the reproduction of bacteria of the species *Acinetobacter baumannii*

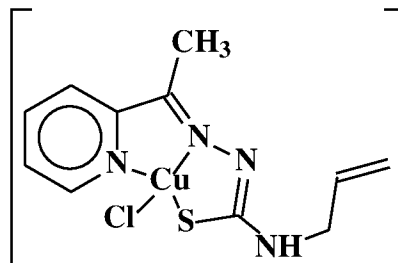
(57) Abstract:

1

The invention relates to chemistry and medicine, namely to the use of a copper coordination compound from the class of transition metal thiosemicarbazones. This complex exhibits high antimicrobial activity against bacteria of the species *Acinetobacter baumannii* and can be used in medicine and veterinary medicine as an antimicrobial drug.

Summary of the invention consists in the use of a coordination compound chloro- $\{N$ -prop-2-en-1-yl- N' -[1-(pyridin-2-yl)ethylidene]carbamohydrazonthioato}copper of the formula:

2



as an inhibitor of the reproduction of bacteria of the species *Acinetobacter baumannii*.

Claims: 1

(54) Применение хлоро- $\{N$ -проп-2-ен-1-ил- N' -[1-(пиридин-2-ил)этилиден]карбамогидразонтиоато}меди в качестве ингибитора размножения бактерий вида *Acinetobacter baumannii*

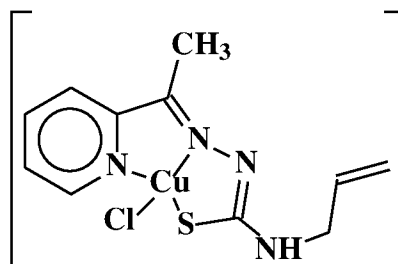
(57) Реферат:

1

Изобретение относится к химии и медицине, в частности к применению координационного соединения меди класса тиосемикарбазонатов переходных металлов. Этот комплекс проявляет высокую противомикробную активность в отношении бактерий вида *Acinetobacter baumannii* и может найти применение в медицине и ветеринарии в качестве противомикробного препарата.

Сущность изобретения заключается в применении координационного соединения хлоро- $\{N$ -проп-2-ен-1-ил- N' -[1-(пиридин-2-ил)этилиден]карбамогидразонтиоато}меди формулы:

2



в качестве ингибитора размножения бактерий вида *Acinetobacter baumannii*.

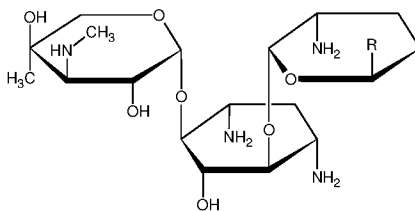
П. формулы: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea unui compus coordinativ de cupru din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție. Acest complex manifestă activitate antimicrobiană înaltă față de bacteriile din specia *Acinetobacter baumannii* și datorită acestor proprietăți poate găsi aplicare în medicină și veterinarie în calitate de preparat antimicrobian.

Acinetobacter baumannii – reprezintă o specie de bacterii gram-negative, care se caracterizează de o rezistență înaltă la antibiotice și este responsabilă de multe infecții ale oamenilor. Ea provoacă meningită, pneumonie, infecții urologice, ale rănilor și fluxului sanguin și din acest motiv prezintă un risc pentru persoanele sănătoase, atacând în primul rând pe cei, a căror imunitate este redusă.

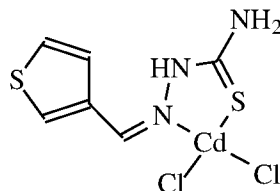
În practica medicală și veterinară pentru tratarea și profilaxia bolilor provocate de bacteriile date se utilizează medicamentul gentamicina (prototipul) [1] - antibiotic din clasa aminoglicozidelor, pe care o produce *Micromonospora purpurea* și care reprezintă un amestec de gentamicine C₁ (20-40%), C_{1a} (10-30%) și C₂ (40-60%) cu formula generală:



Gentamicina C₁: R = -CH(CH₃)NHCH₃; C_{1a}: R = -CH₂NH₂; C₂: R = -CH(CH₃)NH₂.

Acest antibiotic inhibă creșterea și multiplicarea majorității microorganismelor gram-negative în diapazonul concentrațiilor 16,0...32,0 μg/mL, însă nu poate fi utilizat în cazurile, când este necesară o activitate antimicrobiană mai înaltă a preparatului.

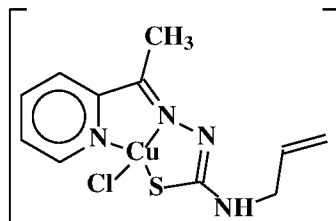
Din compușii chimici, care conțin în componența sa fragmentul tiosemicarbazidic și care inhibă creșterea și multiplicarea bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*, cel mai înalt efect bacteriostatic a fost obținut în cazul dicloro(3-tiofenaldehidtiosemicarbazon)cadmiu (analogul structural) [2] cu formula:



După activitatea antimicrobiană față de bacteriile din specia *Acinetobacter baumannii* acest compus este de 1,3-2,5 ori mai puțin activ decât gentamicina, utilizată actualmente în medicină.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în propunerea în calitate de inhibitor al bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii* a unui compus coordinativ, care posedă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii* cloro-{N-prop-2-en-1-il-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioato}cupru cu formula:



Compusul dat, procedeul de obținere, proprietățile lui fizico-chimice și antiradicalice sunt descrise în literatură (Zeglis B. M., Divilov V. and Lewis J. S. Role of metalation in the topoisomerase IIα inhibition and antiproliferation activity of a series of α-heterocyclic-N⁴-substituted

thiosemicarbazones and their Cu(II) complexes. Journal of Medicinal Chemistry, 2011, vol. 54, pp. 2391-2398, dx.doi.org/10.1021/jm101532u).

Rezultatul tehnic al invenției constă în propunerea în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii* a unui compus coordinativ, care manifestă o activitate bacteriostatică și bactericidă față de aceste bacterii de 16,3 ori mai înaltă decât prototipul [1] utilizat în medicină și de 40,8 ori mai înaltă decât analogul structural [2]. Proprietatea stabilită a cloro-{*N*-prop-2-en-1-il-*N'*-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioato}cupru sus-numit este nouă, fiindcă până acum nu este descrisă utilizarea lui în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*.

Rezultatul tehnic obținut se datorează faptului, că în inhibitorul bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii* propus în invenție se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Determinarea activității antimicrobiene a cloro-{*N*-prop-2-en-1-il-*N'*-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioato}cupru a fost efectuată în mediul nutritiv lichid [bulion peptonat din carne de 2 %, pH 7,0] prin metoda diluțiilor succesive. În calitate de cultură de referință în experimentul „*in vitro*” a fost folosită tulpina standard de *Acinetobacter baumannii* ATCC BAA-747. Dizolvarea substanței studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismului, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) și concentrației minimale bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda standard descrisă în literatură (CLSI, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard, 9th ed., CLSI document M07-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 25 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2012).

Rezultatele studiului activității antimicrobiene a cloro-{*N*-prop-2-en-1-il-*N'*-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioato}cupru sunt prezentate în tabel, din care se observă, că compusul declarat posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în diapazonul concentrațiilor 0,98...1,95 μg/mL. Pentru comparație, în același tabel, sunt prezentate rezultatele cercetării activității antimicrobiene caracteristice gentamicinei (prototipului) [1] și dicloro(3-tiofenaldehidtiosemicarbazon)cadmiului [2] – analogului structural al compusului declarat, care manifestă cea mai înaltă activitate dintre substanțele șirului tiosemicarbazonic, descrise în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează, că cloro-{*N*-prop-2-en-1-il-*N'*-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioato}cupru, declarat în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*, manifestă o activitate bacteriostatică și bactericidă față de aceste bacterii de 16,3 ori mai înaltă decât prototipul [1], utilizat în medicină și de 40,8 ori mai înaltă decât analogul structural [2].

Proprietățile depistate ale compusului nominalizat prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene și poate fi utilizat în cazul rezistenței microorganismelor față de medicamentele tradiționale.

Tabel

Concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația bactericidă minimală (CBM) a compusului declarat față de bacteriile din specia *Acinetobacter baumannii* ATCC BAA-747 în comparație cu prototipul și analogul structural, (μg/mL)

Compusul	CMI	CBM
Gentamicina (prototipul)	16,0	32,0
Dicloro(3-tiofenaldehidtiosemicarbazon)cadmiu (analogul structural)	40,0	a*
Cloro-{ <i>N</i> -prop-2-en-1-il- <i>N'</i> -[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioato}cupru	0,98	1,95

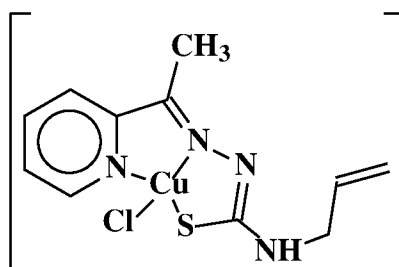
*Notă: a) CBM pentru analogul structural în [2] nu a fost stabilită

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства, М.: Новая волна, 2012, р. 795-796.
2. Alomar K., Landreau A., Kempf M., Khan M. A., Allain M., Bouet G. Synthesis, crystal structure, characterization of zinc(II), cadmium(II) complexes with 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone (3TTSCH). Biological activities of 3TTSCH and its complexes. Journal of Inorganic Biochemistry, 2010, vol. 104 (4), p. 397-404.

(57) Revendicări:

Utilizarea cloro-{*N*-prop-2-en-1-il-*N'*-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioato}cupru cu formula:



în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2020 0063 (32) Data de prioritate recunoscută: (22) Data depozit: 2020.06.24 Raport de documentare internațională: ☐ da (71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (54) Titlu: Utilizarea cloro-{N-prop-2-en-1-il-N`-[1-(piridin-2-il)etiliden]-carbamohidrazontioato}cupru în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia <i>Acinetobacter baumannii</i>		
II. Clasificarea obiectului invenției: (51) Int.Cl: A61K 31/30 (2006.01) C07F 1/08 (2006.01) A61K 31/4402 (2006.01) C07D 213/53 (2006.01) A61K 31/175 (2006.01) C07C 337/08 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative) MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stânga/dreapta): A61K 31/30 A61K 31/4402 A61K 31/175 A61P 31/04 C07F 1/08 C07D 213/53 C07C 337/08 Cupru, coordinativ, alil tiosemicarbazona acetilpiridinei, antimicrobian, <i>Acinetobacter baumannii</i> "Worldwide" (Espacenet), PatSearch: A61K 31/30 A61K 31/4402 A61K 31/175 A61P 31/04 C07F 1/08 C07D 213/53 C07C 337/08 Copper, coordinative compound, 2-acetylpyridine allyl thiosemicarbazone, antibacterial, <i>Acinetobacter baumannii</i> EA, CIS (Eapatis): A61K 31/30 A61K 31/4402 A61K 31/175 A61P 31/04 C07F 1/08 C07D 213/53 C07C 337/08 Координационное соединение меди, аллил тиосемикарбазон ацетилпиридина, антибактериальный, <i>Acinetobacter baumannii</i>		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate Google Scholar https://ardi.research4life.org/		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categorია*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	Машковский М. Д. Лекарственные средства, М.: Новая волна, 2012, p. 795-796.	1
Y, C	Alomar K., Landreau A., Kempf M., Khan M. A., Allain M., Bouet G. Synthesis, crystal structure, characterization of zinc(II), cadmium(II) complexes with 3-thiophene aldehyde thiosemicarbazone (3TTSCH). Biological activities of 3TTSCH and its complexes. Journal of Inorganic Biochemistry, 2010, vol. 104 (4), p. 397-404.	1

Y	Graur V. Designul și sinteza compușilor biologic activi ai metalelor 3d cu 4-alilcalcogensemicarbazone și derivații lor. Teză de doctor în științe chimice, Universitatea de Stat din Moldova, 2017, p. 84-92, găsit în Internet la data 2021.12.23 URL: < http://www.cnaa.md/files/theses/2017/51500/vasilii_graur_thesis.pdf >	1
A	Rusnac A., Bălan G., Țapcov V., Gulea A. Cercetarea relației structură-activitate a compușilor coordinativi ai Cu(II) cu benzoat de etil-4-tiosemicarbazone-2-formil(acetil și benzoil)piridinei asupra microorganismelor Acinetobacter baumannii și E. Coli. Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin Cercetare și Inovare”, Chișinău, Republica Moldova, 7-8 noiembrie 2019, pag. 223-225, găsit în Internet la data 2021.12.23 URL: < https://asm.md/wp-content/uploads/Rezumat-St_NaturiiExacte.pdf >	1
A	MD 4621 B1 2019.02.28	1
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării, 2021.12.28		
Examinator, LEVITCHI Svetlana		