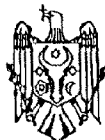




MD 4759 B1 2021.07.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4759** (13) **B1**
(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)
C07C 337/08 (2006.01)
C07D 213/48 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

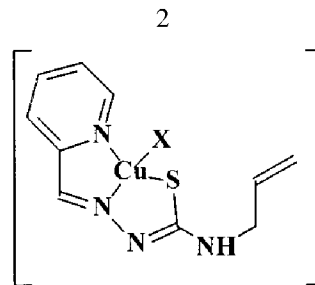
In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2020 0029 (22) Data depozit: 2020.03.18	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2021.07.31, BOPI nr. 7/2021
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ISTRATI Dorin, MD; GULEA Aurelian, MD; GRAUR Vasiliu, MD; ȚAPCOV Victor, MD; CEBAN Emil, MD; STOROJOV Nicolae, MD; CĂLĂRAȘ Lilian, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) Utilizarea complexelor clorurii și bromurii de cupru(II) cu N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)-hidrazincarbotoamida în calitate de inhibitori ai bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea unor compuși coordinativi de cupru din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care manifestă activitate antimicrobiană înaltă față de bacteriile din specia *Acinetobacter baumannii* și pot găsi aplicare în medicină și veterinarie în calitate de preparate antimicrobiene.

Esența invenției constă în utilizarea compușilor coordinativi cloro-[N-prop-2-en-1-il-N'-(piridin-2-ilmetiliden)-carbamohidrazontioato]cupru (compusul I) și bromo-[N-prop-2-en-1-il-N'-(piridin-2-ilmetiliden)-carbamohidrazontioato]cupru (compusul II) cu formula generală:



I, II

I: X = Cl; II: X = Br.

în calitate de inhibitori ai bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*.

Revendicări: 1

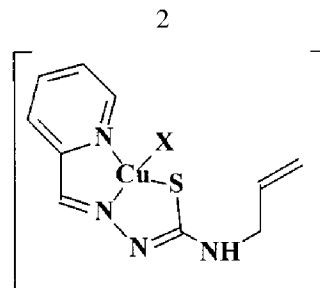
MD 4759 B1 2021.07.31

(54) Use of copper (II) chloride and bromide complexes with N-(prop-2-en-1-yl)-2-(pyridin-2-ylmethylidene)-hydrazinecarbothioamide as inhibitors of bacteria of the species *Acinetobacter baumannii*

(57) Abstract:

The invention relates to chemistry and medicine, namely to the use of copper coordination compounds from the class of transition metal thiosemicarbazones, which exhibit high antimicrobial activity against bacteria of the species *Acinetobacter baumannii* and can be used in medicine and veterinary medicine as antimicrobial agents.

Summary of the invention consists in the use of coordination compounds chloro-[N-prop-2-en-1-yl-N'-(pyridin-2-ylmethylidene)-carbamohydrazonethioato]copper (compound I) and bromo-[N-prop-2-en-1-yl-N'-(pyridin-2-ylmethylidene)-carbamohydrazonethioato]copper (compound II) of the general formula:



I, II

I: X = Cl; II: X = Br.

as inhibitors of bacteria of the species *Acinetobacter baumannii*.

Claims: 1

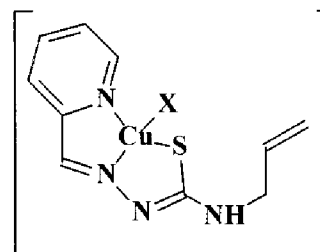
(54) Использование комплексов хлорида и бромида меди(II) с N-(проп-2-ен-1-ил)-2-(пиридин-2-илметилиден)-гидразинкарботиоамидом в качестве ингибиторов бактерий вида *Acinetobacter baumannii*

(57) Реферат:

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к применению координационных соединений меди класса тиосемикарбазонатов переходных металлов, которые проявляют высокую противомикробную активность в отношении бактерий вида *Acinetobacter baumannii* и могут найти применение в медицине и ветеринарии в качестве противомикробных препаратов.

Сущность изобретения заключается в использовании координационных соединений хлоро-[N-проп-2-ен-1-ил-N'-(пиридин-2-илметилиден)-карбамогидразонтиоато]меди (соединение I) и бромо-[N-проп-2-ен-1-ил-N'-(пиридин-2-илметилиден)-

карбамогидразонтиоато]меди (соединение II) общей формулы:



I, II

I: X = Cl; II: X = Br.

в качестве ингибиторов бактерий вида *Acinetobacter baumannii*.

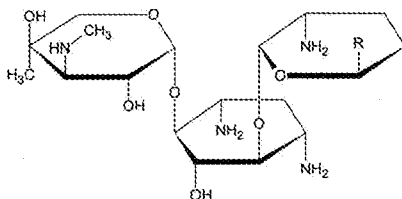
П. формулы: 1

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

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea complexelor de cupru din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție. Acești compuși coordinați manifestă activitate antimicrobiană înaltă față de bacteriile din specia *Acinetobacter baumannii* și datorită acestor proprietăți pot găsi aplicare în medicină și veterinarie în calitate de preparate antimicrobiene.

Acinetobacter baumannii - reprezintă o specie de bacterii gram-negative, responsabile de multe infecții nosocomiale ale oamenilor, deoarece se caracterizează de o rezistență înaltă la antibiotice. Ele provoacă meningita, pneumonia, 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 [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:

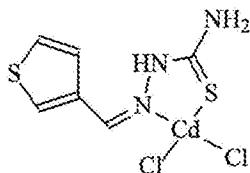


Gentamicina C₁ : R = -CH(CH₃)NHCH₃; Gentamicina C_{1a} : R = -

CH₂NH₂; Gentamicina C₂ : R = -CH(CH₃)NH₂.

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

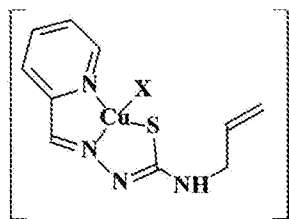
Din compușii chimici, care conțin în componența sa fragmentul tiosemicarbazidic și care inhibă creșterea și multiplicarea bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*, cel mai înalt efect antimicrobian a fost obținut în cazul dicloro(3-tiofenaldehidtiosemicarbazon)cadmiu (analogul structural) [2] 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 a doi compuși coordinați, care posedă activitate bacteriostatică și bactericidă mai înaltă față de bacteriile din specia *Acinetobacter baumannii*.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitori ai bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii* a cloro-[N-prop-2-en-1-il-N'-(piridin-2-ilmetiliden)-carbamohidrazontioato]cupru (compusul I) și bromo-[N-prop-2-en-1-il-N'-(piridin-2-ilmetiliden)-carbamohidrazontioato]cupru (compusul II) cu formula generală:



I, II

I: X = Cl; II: X = Br.

Compușii dați, procedeul de obținere, proprietățile lor fizico-chimice și antiproliferative față de celulele SK-BR-3 și MCF-7 ale cancerului mamar sunt descrise în literatură [Zeglis B. M., Divilov V. and Lewis J. S. Role of metalation in the topoisomerase II α 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 (7), p.2391-2398].

Rezultatul tehnic al invenției constă în obținerea compușilor coordinativi de cupru, care manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă față de bacteriile din specia *Acinetobacter baumannii* de 4,1 ori mai înaltă decât Gentamicina [1], utilizată în medicină și de 10,2 ori mai înaltă decât analogul structural [2]. Proprietatea stabilită a compușilor I și II sus-numiți este nouă, fiindcă până acum nu este descrisă utilizarea lor în calitate de inhibitori ai proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*.

Rezultatul tehnic obținut se datorează faptului, că în compușii I și II se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Analiza comparativă a compușilor I-II cu analogul structural demonstrează, că ei se deosebesc prin aceea, că fragmentul 3-tiofenaldehidic al azometinei din cel din urmă este înlocuit cu fragmentul picolinic, datorită căruia ligandul devine N,N,S-tridentat. În afară de aceasta, în poziția 4 a fragmentului tiosemicarbazidic, care se află în forma tiolică deprotonată, apare radicalul alilic. Datorită acestor schimbări în sfera internă a compușilor I-II se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Esența invenției poate fi confirmată prin următoarele date experimentale.

Exemplu al utilizării complexelor clorurii și bromurii de cupru(II) cu N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)-hidrazincarbotioamida în calitate de inhibitori ai bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*.

Determinarea activității antimicrobiene a compușilor I și II a fost efectuată în mediu 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 11778. Dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismului, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) și concentrației minime 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 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2012].

Rezultatele studiului activității antimicrobiene a compușilor I și II sunt prezentate în tabel, din care se observă, că precursorii lor nu manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismul sus-numit, iar compușii I și II posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în diapazonul concentrațiilor 3,91-7,81 $\mu\text{g/mL}$. Pentru comparație, în același tabel, sunt prezentate rezultatele cercetării activității antimicrobiene caracteristice Gentamicinei [1] și dicloro(3-tiofenaldehidtiosemicarbazon)-cadmiului [2] - analogului structural al compușilor declarați, 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'-(piridin-2-ilmetiliden)-carbamohidrazontioato]cupru (compusul I) și bromo-[N-prop-2-en-1-il-N'-(piridin-2-ilmetiliden)-carbamohidrazontioato]cupru (compusul II) manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din specia *Acinetobacter baumannii* ATCC 11778 de 4,1 ori mai înaltă decât Gentamicina [1], utilizată în medicină și de 10,2 ori mai înaltă decât analogul structural [2].

Proprietățile depistate ale compușilor nominalizați prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene și pot fi utilizați în cazul rezistenței microorganismelor față de medicamentele tradiționale.

Tabel

Concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația bactericidă minimală (CBM) a compușilor declarați față de bacteriile din specia *Acinetobacter baumannii* ATCC 11778 în comparație cu Gentamicina și analogul structural, ($\mu\text{g/mL}$)

5

№	Compusul	CMI	CBM
1	Compuși inițiali ^{a)}	>10 000,0	>10 000,0
2	Gentamicina [1]	16,0	32,0
3	Dicloro(3-tiofenaldehidtiosemicarbazon)cadmiu (analogul structural) [2]	40,0	b*
4	Cloro-[N-prop-2-en-1-il-N'-(piridin-2-ilmetiliden)-carbamohidrazontioato]cupru (compusul I)	3,91	7,81
5	Bromo-[N-prop-2-en-1-il-N'-(piridin-2-ilmetiliden)-carbamohidrazontioato]cupru (compusul II)	3,91	7,81

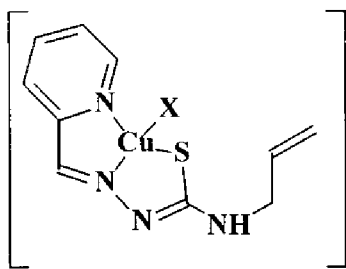
*Notă: a) Compuși inițiali - $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CuBr_2 și N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotoamida; b) CBM pentru analogul structural în [2] nu a fost stabilită

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства, М.: Новая Волна, 2012, p. 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 complexelor clorurii și bromurii de cupru(II) cu N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)-hidrazincarbotoamida cu formula generală:



I, II

I: X = Cl; II: X = Br.

în calitate de inhibitori ai bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*.

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2020 0029 (32) Data de prioritate recunoscută:
 (22) Data depozit: 2020.03.18 Raport de documentare internațională: ☐ da
 (71) Solicitant: **UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD**
 (54) Titlu: **Utilizarea complexelor clorurii și bromurii de cupru(II) cu N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)-hidrazincarbonat în calitate de inhibitori ai bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii***

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** **A61K 31/30** (2006.01) *C07F 1/08* (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01) *C07C 337/08* (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01) *C07D 213/48* (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 stanga/dreapta):

A61K 31/30 A61K 31/4402 A61K 31/175 A61P 31/04 C07F 1/08 C07C 337/08 C07D 213/48
 Cupru, alil tiosemicarbazona formilpiridinei, antimicrobian, *Acinetobacter baumannii*

"Worldwide" (Espacenet):

A61K 31/30 A61K 31/4402 A61K 31/175 A61P 31/04 C07F 1/08 C07C 337/08 C07D 213/48
 Copper complex, formylpyridine, pyridine-2-carboxaldehyde, pyridin-2-ylmethylenide, allyl thiosemicarbazone, antimicrobial, *Acinetobacter baumannii*

EA, CIS (Eapatis):

A61K 31/30 A61K 31/4402 A61K 31/175 A61P 31/04 C07F 1/08 C07C 337/08 C07D 213/48
 комплекс меди, аллилтиосемикарбазон, формилпиридин, пиридин-2- карбоксальдегид, противомикробный, *Acinetobacter baumannii*

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

Google.com, Google Scholar

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	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
A, D, 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
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 2021.05.18 URL: < http://usm.md/wp-content/uploads/Rezumate-St_NaturiiExacte.pdf >	1
A	US 2019185417 A1 2019.06.20	1
A	MD 4112 B1 2011.05.31	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 evidență 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, 2021.05.27

Examinator, LEVIȚCHI Svetlana