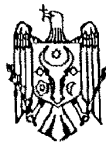




MD 4761 C1 2022.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4761** (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 213/48 (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

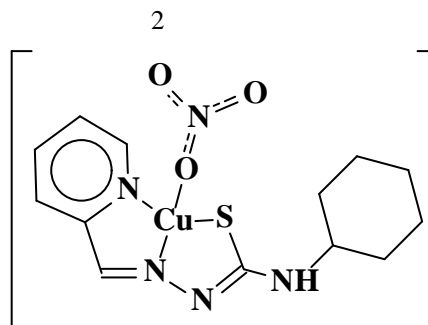
(21) Nr. depozit: a 2020 0019 (22) Data depozit: 2020.03.05	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2021.07.31, BOPI nr. 7/2021
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; RUSNAC Roman, MD; BĂLAN Greta, MD; RUSNAC Anna, MD; NICOLENCO Nicoleta, MD; ȚAPCOV Victor, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Utilizarea nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru in calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea unui compus coordinativ de cupru din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care 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 nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru cu formula:



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

Revendicări: 1

MD 4761 C1 2022.02.28

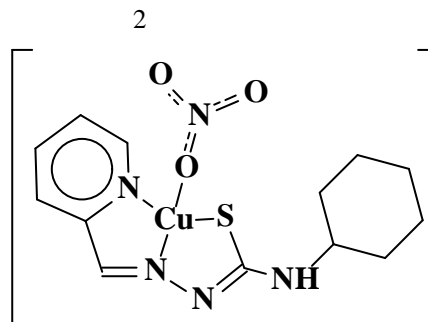
(54) Use of nitrate-[N-cyclohexyl-N'-(pyridin-2-ylmethylidene)carbamohydrzonethioato]copper as an inhibitor of the reproduction of bacteria of the species *Acinetobacter baumannii*

(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, which exhibits high antimicrobial activity against bacteria of the species *Acinetobacter baumannii* and can be used in medicine and veterinary medicine as an antimicrobial agent.

Summary of the invention consists in the use of the coordination compound nitrate-[N-cyclohexyl-N'-(pyridin-2-ylmethylidene)carbamohydrzonethioato]copper of the formula:



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

Claims: 1

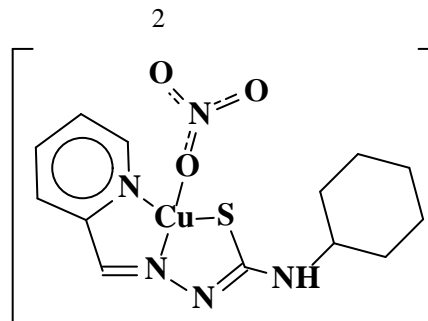
(54) Использование нитрато-[N-циклогексил-N'-(пиридин-2-илметилен)карбамогидразонтиоато]меди в качестве ингибитора размножения бактерий вида *Acinetobacter baumannii*

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к применению координационного соединения меди класса тиосемикарбазонатов переходных металлов, которое 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 использовании координационного соединения нитрато-[N-циклогексил-N'-(пиридин-2-илметилен)карбамогидразонтиоато]меди формулы:



в качестве ингибитора размножения бактерий вида *Acinetobacter baumannii*.

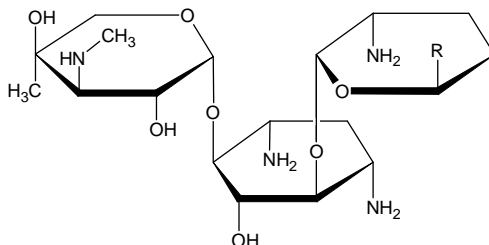
П. формулы: 1

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

5 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.

10 *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 meningită, pneumonie, infecții urologice, ale rănilor și fluxului sanguin. Multe boli cauzate de *Acinetobacter baumannii* diferă puțin în simptome de bolile cauzate de alte bacterii și din acest motiv prezintă un risc pentru persoanele sănătoase, atacând în primul rând pe cei, a căror imunitate este redusă, precum și pacienții cu diabet și boli pulmonare.

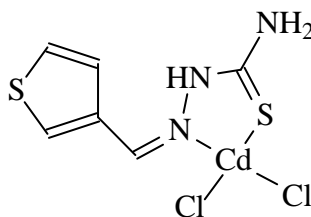
15 În practica medicală și veterinară pentru tratarea și profilaxia bolilor provocate de bacteriile date se utilizează medicamentul Gentamicina [1] - antibiotic din clasa aminoglicozidelor, pe care o produce *Micromonospora purpurea* și care reprezintă un amestec de gentamicine C₁-C₂ cu formula generală:



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

20 Gentamicina inhibă creșterea și multiplicarea majorității microorganismelor gram-negatives 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-negatives aerobe.

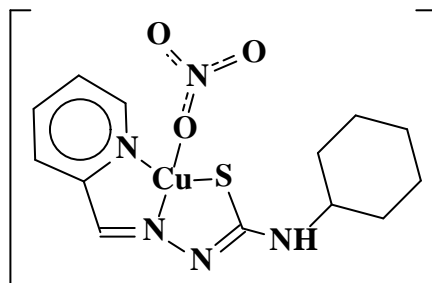
25 Din compușii chimici care conțin în componența sa fragmentul tiosemicarbazidic și care inhibă creșterea și multiplicarea bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*, cel mai înalt efect antimicrobian a fost obținut în cazul dicloro(3-tiofenaldehidtiosemicarbazon)cadmiu (analogul structural) [2]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

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

35 Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii* a nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru cu formula:



Compusul dat, procedeul de obținere, proprietățile lui fizico-chimice și antifungice sunt descrise în literatură [Nicolenco N., Rusnac R., Burduniuc O., Tsapcov V., Gulea A. Synthesis and antifungal properties of new copper(II) complexes with N-cyclohexyl-2-[(pyridin-2-yl)methylidene]hydrazine-1-carbothioamide. International Conference “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry”, Chisinau, Republica Moldova, octombrie 2019, p. 134].

Rezultatul tehnic al invenției constă în propunerea în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii* unui compus coordinativ, care manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă față de aceste bacterii de 2,1 – 4,1 ori mai înaltă decât Gentamicina [1], utilizată în medicină și de 5,1 ori mai înaltă decât analogul structural [2]. Proprietatea stabilită a nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)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 compusul propus în invenție se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Determinarea activității antimicrobiene a nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru 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 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 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2012].

Rezultatele studiului activității antimicrobiene a nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru sunt prezentate în tabel, din care se observă, că $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ și N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioamida inițială nu manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismul sus-numit, iar compusul declarat posedă activitate bacteriostatică și bactericidă la concentrația de 7,81 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Pentru comparație, în același tabel, sunt prezentate rezultatele cercetării activității antimicrobiene caracteristice Gentamicinei [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 nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din specia *Acinetobacter baumannii* ATCC 11778 de 2,1–4,1 ori mai înaltă decât Gentamicina [1], utilizată în medicină și de 5,1 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 11778 în comparație cu Gentamicina și analogul structural, ($\mu\text{g/mL}$)

5

№	Compusul	CMI	CBM
1	Compușii inițiali ^{a)}	>10 000,0	>10 000,0
2	Gentamicina	16,0	32,0
3	Dicloro(3-tiofenaldehidtiosemicarbazon)cadmiu (analogul structural)	40,0	b*
4	Nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazon-tioato]cupru	7,81	7,81

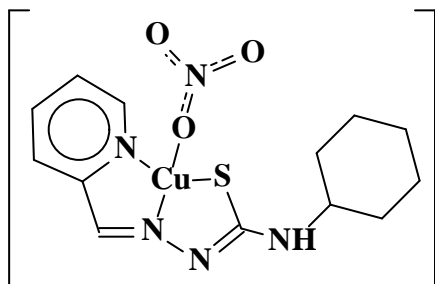
*Notă: a) Compușii inițiali – $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ și N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioamida; b) CBM pentru analogul structural în [2] nu a fost stabilită

(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 nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru cu formula:



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