



MD 4921 B1 2025.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4921** (13) **B1**
(51) Int.Cl: C07F 1/08 (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01)
C07C 229/76 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

În 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 2024 0002 (22) Data depozit: 2024.02.22	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2025.04.30, BOPI nr. 4/2025
(71) Solicitant: INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: BULIMESTRU Ion, MD; NEGUȚA Elena, MD; BĂLAN Greta, MD; LOZAN-TÎRȘU Carolina, MD; ȚAPCOV Victor, MD; GULEA Aurelian, MD (73) Titular: INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Utilizarea (di- μ_2 -O,O')-[etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetatocupru(II)]-bis-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamo hidrazontioatcupru(II)} heptahidratului în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans* și microorganismelor gram-pozitive și gram-negative

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimie și medicină, în particular la utilizarea unui compus coordinativ polinuclear al cuprului(II) cu liganzi micști, din clasa poliaminopolicarboxilaților și tiosemicarbazonaților metalelor, care manifestă activitate antimicrobică înaltă față de fungii din specia *Candida albicans* și activitate antimicrobiană înaltă față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative. Datorită acestor proprietăți compusul coordinativ poate găsi aplicare în medicină și veterinarie în calitate de preparat cu acțiune antifungică și antimicrobiană sau în calitate de ingredient la crearea mediilor nutritive selective de cultivare a microorganismelor și fungilor.

Conform invenției, se revendică utilizarea (di- μ_2 -O,O')-[etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetatocupru(II)]-bis-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamo hidrazontioatcupru(II)} heptahidratului în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans* și microorganismelor gram-pozitive și gram-negative.

Revendicări: 1

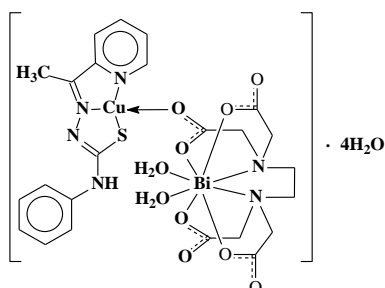
MD 4921 B1 2025.04.30

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

5 Invenția se referă la chimie și medicină și anume la utilizarea unui compus coordinativ polinuclear al cuprului(II) cu liganzi micști, din clasa poliaminopolicarboxilaților și tiosemicarbazonaților metalelor, care manifestă activitate antimicrobică înaltă față de fungii din specia *Candida albicans* și activitate antimicrobiană înaltă față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative. Datorită acestor proprietăți compusul coordinativ poate găsi aplicare în medicină și veterinarie în calitate de preparat cu acțiune antifungică și antimicrobiană sau în calitate de ingredient în crearea mediilor nutritive selective de cultivare

10

Compusul coordinativ revendicat se aseamănă după structură cu $(\mu_2\text{-etilendiamin-N,N,N',N'}$ -tetraacetato)-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioatocupru(II)}-di(aqua)bismut(III) tetrahidrat (analogul structural) [1] cu formula:



15

Acest compus manifestă activitate fungistatică față de fungii din specia *Candida albicans* de 31,9 ori mai înaltă decât fluconazolul [Borcea A.-M., Marc G., Ionuț I., Vodnar D. C., Vlase L., Gligor F., Pricopie A., Pîrnău A., Tiperciuc B., Oniga O. A novel series of acylhydrazones as potential anti-*Candida* agents: Design, synthesis, biological evaluation and in silico studies. *Molecules*, 2019, 24(1), p.184, doi: 10.3390/molecules24010184], utilizat în medicină la profilaxia și tratarea micozelor. Dezavantajul $(\mu_2\text{-etilendiamin-N,N,N',N'}$ -tetraacetato)-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioatocupru(II)}-di(aqua)bismut(III) tetrahidrat constă în faptul, că el posedă o activitate antimicrobiană joasă, iar activitatea fungică nu este suficient de înaltă și din această cauză compusul dat nu a găsit aplicare în medicină sau veterinarie.

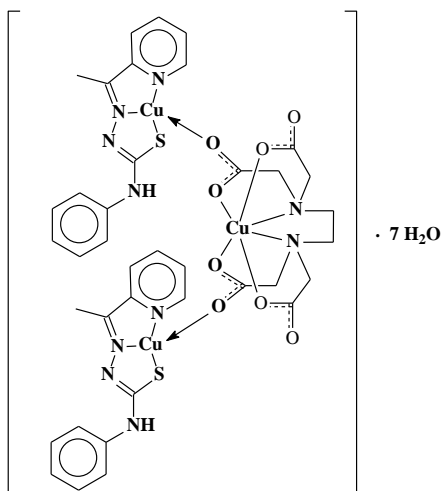
20

25 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în extinderea arsenalului de compuși, care manifestând activitate fungistatică și fungică înaltă față de fungii din specia *Candida albicans*, simultan manifestă și activitate antimicrobiană înaltă față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative.

25

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans* și microorganismelor gram-pozitive și gram-negative a $(\text{di-}\mu_2\text{-O,O'})$ -[etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetatocupru(II)]-bis-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioatocupru(II)} heptahidratului cu formula:

30



Complexul dat, proprietățile lui antioxidante și metoda de sinteză sunt descrise în literatură: Neğuța E., Neğuța A., Garbuz O., Gulea A. și Bulimestru I. Combinații coordinative ale Cu(II) și Bi(III) cu liganzi aminopolicarboxilat și 4-etil-, 4-feniltiosemicarbazone ale 2-acetilpiridinei. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2023, nr. 3(70), pag. 71-75.

35

(Di- μ_2 -O,O')-[etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetatocupru(II)]-bis-{N-fenil-N'-[1-piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioatcupru(II)} heptahidrat reprezintă un compus coordinativ trinuclear al cuprului(II), în care în calitate de liganzi organici servesc anioni de N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)-etiliden]carbamohidrazontioat și etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetat, cel din urmă simultan îndeplinește și funcția de ligand-punte.

Rezultatul tehnic al invenției constă în propunerea unui compus coordinativ trinuclear, care manifestă activitate fungiostatică față de fungii din specia *Candida albicans* la nivelul analogului proximal, iar după activitatea fungicidă este mai activ de 2 ori. Complexul dat simultan cu activitatea antimicotică manifestă și activitate antimicrobiană, care față de microorganismele gram-pozitive este mai înaltă decât activitatea analogului structural de 30-125 ori, iar față de microorganismele gram-negative este mai activ de 8-2 ori. Proprietățile biologice sus-numite sunt noi, fiindcă până acum nu este descrisă utilizarea complexului menționat în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans*, care manifestă și activitate antimicrobiană înaltă.

Exemplu al utilizării (di- μ_2 -O,O')-[etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetatocupru(II)]-bis-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioatcupru(II)} heptahidratului în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans*. Proprietățile antimicotice ale compusului menționat 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 într-un mililitru.

Cercetarea activității antimicrobiene a (di- μ_2 -O,O')-[etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetatocupru(II)]-bis-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioatcupru(II)} heptahidratului 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* au fost folosite tulpini standarde de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Escherichia coli* ATCC 25922 și *Acinetobacter baumannii* BAA-747. Dizolvarea substanței studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismului, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) sau concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda standard descrisă în literatură.

Datele experimentale obținute, privind studierea proprietăților antimicotice ale (di- μ_2 -O,O')-[etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetatocupru(II)]-bis-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioatcupru(II)} heptahidratului sunt prezentate în tabel, care demonstrează, că acest compus manifestă activitate fungiostatică față de fungii din specia *Candida albicans* la nivelul analogului structural și este de 31,9 ori mai activ decât fluconazolul, utilizat în medicină pentru profilaxia și tratarea micozelor, iar după activitatea fungicidă este mai activ de 2 ori decât analogul structural. Complexul menționat simultan cu activitatea antimicotică manifestă și activitate antimicrobiană, care față de microorganismele gram-pozitive este mai înaltă decât activitatea analogului structural de 30-125 ori, iar față de microorganismele gram-negative este mai activ de 8-2 ori decât analogul structural.

Proprietățile depistate ale (di- μ_2 -O,O')-[etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetatocupru(II)]-bis-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioatcupru(II)} heptahidratului prezintă interes pentru practica medicală și veterinară din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

Tabel

Activitatea antimicotică și antimicrobiană ($\mu\text{g/mL}$) a complexului conform invenției în comparație cu analogul structural

Tulpina		Compusul trinuclear		Analog structural ^a	
		CMI ^e	CMB ^e	CMI ^e	CMB ^e
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	ML ^b	0,4883	0,4883	0,4883	0,9766
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	GP ^c	0,0009	0,0038	0,1121	0,1121
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778	GP ^c	0,4883	0,4883	0,4883	0,9765
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	GN ^d	15,625	15,625	31,25	31,25
<i>Acinetobacter baumannii</i> BAA-747	GN ^d	3,9063	7,8125	31,25	31,25

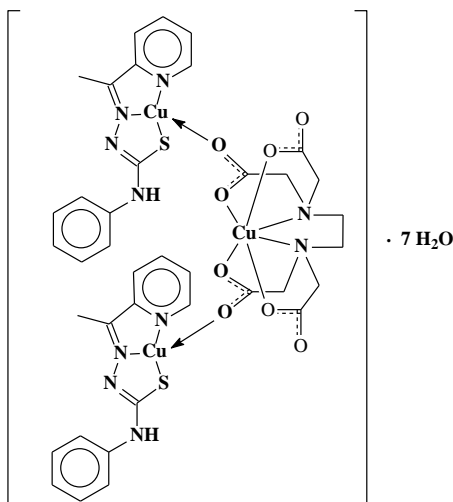
*Notă: a) Analog structural – (μ_2 -etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetato)-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioatcupru(II)}-di(aqua)bismut(III) tetrahidrat, b) ML – reprezentantul micetelor levuriforme, c) GP – reprezentantul tulpinilor gram-pozitive, d) GN – reprezentantul tulpinilor gram-negative; CMI – concentrația minimă de inhibare (bacteriostatică/fungiostatică), CMB – concentrația minimă bactericidă/fungicidă.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. MD 4880 B1 2023.12.31

(57) Revendicări:

Utilizarea (di- μ_2 -O,O')-[etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacetatocupru(II)]-bis-{N-fenil-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioatcupru(II)} heptahidratului cu formula:



în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans* și microorganismelor gram-pozitive și gram-negative.