



MD 4936 B1 2025.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4936** (13) **B1**
(51) Int.Cl: **C07D 213/48** (2006.01)
C07C 337/08 (2006.01)
C07C 13/40 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

În termen de 3 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 0021 (22) Data depozit: 2024.06.17	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2025.09.30, BOPI nr. 9/2025
(71) Solicitant: INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; GRAUR Vasilii, MD; GRAUR Ianina, MD; ȚAPCOV Victor, MD; BĂLAN Greta, MD; LOZAN-TÎRȘU Carolina, MD (73) Titular: INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

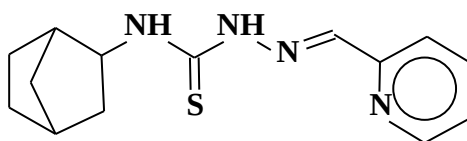
(54) ***N*-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazin-1-carbotioamida, care manifestă activitate antimicotică față de fungii din specia *Candida albicans***

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimie și medicină, în particular la un compus organic biologic activ din clasa tiosemicarbazonelor, care manifestă activitate antimicotică înaltă față de fungii din specia *Candida albicans*. Datorită acestor proprietăți el poate găsi aplicare în medicină și veterinarie în calitate de preparat cu acțiune antifungică sau în calitate de ingredient la crearea mediilor nutritive selective de cultivare a microorganismelor și fungilor.

Conform invenției, se revendică compusul organic *N*-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazin-1-carbotioamidă (4-norborniltiosemicarbazona 2-formilpiridinei) cu formula:

MD 4936 B1 2025.09.30



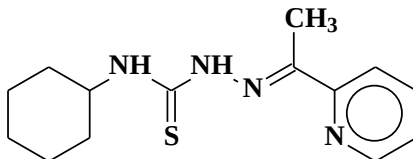
Compusul organic revendicat manifestă activitate antimicotică față de fungii din specia *Candida albicans*, manifestând în același timp activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de microorganismele gram-pozitive.

Revendicări: 2

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

Invenția se referă la chimie și medicină și anume la un compus organic biologic activ din clasa tiosemicarbazonelor. Acest compus manifestă activitate antimicrobică înaltă față de fungii din specia *Candida albicans*. Datorită acestor proprietăți el poate găsi aplicare în medicină și veterinarie în calitate de preparat cu acțiune antifungică sau în calitate de ingredient la crearea mediilor nutritive selective de cultivare a microorganismelor și fungilor.

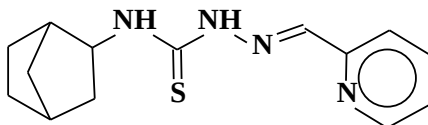
Din compușii organici, care conțin în componența sa fragmentul tiosemicarbazidic și care inhibă creșterea și multiplicarea fungilor din specia *Candida albicans*, cel mai înalt efect antifungic a fost obținut în cazul *N*-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-hidrazincarbotioamidei (*N*-ciclohexiltiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei) (prototipul) [1] cu formula:



După activitatea antimicrobică față de fungii din specia *Candida albicans* acest compus depășește de 110-115 ori caracteristicile respective ale nistatinei, utilizată actualmente în medicină pentru tratarea și profilaxia micozelor, manifestând în același timp și activitate antimicrobiană. Dezavantajul *N*-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-hidrazincarbotioamidei constă în faptul, că ea nu posedă o activitate antimicrobică și antimicrobiană simultană suficient de înaltă și din această cauză compusul dat nu a găsit aplicare în medicină sau veterinarie.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în extinderea arsenalului de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans* cu activitate antimicrobică și antimicrobiană înaltă.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans* a *N*-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazin-1-carbotioamidei (4-norborniltiosemicarbazonei 2-formilpiridinei) cu formula:



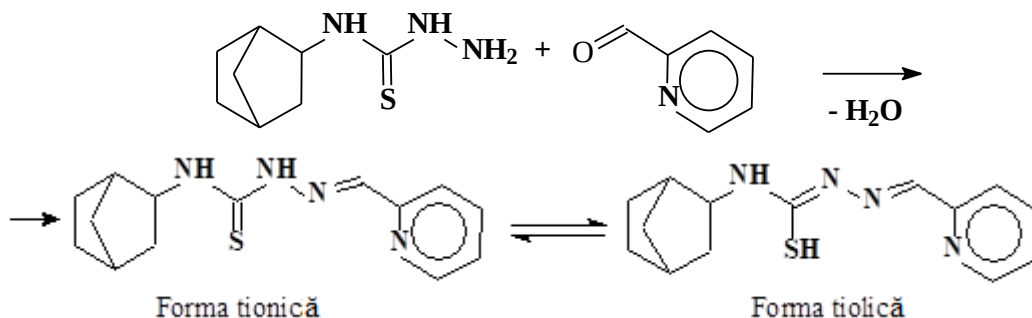
Procedeul de sinteză al tioamidei date, structura și proprietățile ei nu sunt descrise în literatură.

Rezultatul tehnic al invenției constă în propunerea unui compus organic din clasa tiosemicarbazonelor, care manifestă activitate antimicrobică față de fungii din specia *Candida albicans* de 23-92 ori mai înaltă decât *N*-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-hidrazincarbotioamidei [1], manifestând în același timp activitate bacteriostatică și bactericidă de 31-128 ori mai înaltă față de microorganismele gram-pozitive (*Staphylococcus aureus* și *Bacillus cereus*).

Proprietatea stabilită a *N*-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazin-1-carbotioamidei sus-numite este nouă, fiindcă până acum nu este descrisă utilizarea ei în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans*.

Rezultatul tehnic obținut se datorează faptului, că în compusul propus în invenție se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Compusul revendicat se obține la interacțiunea soluției metanolice fierbinți (55-60°C) a 2-formilpiridinei cu soluția metanică, care conține 4-norborniltiosemicarbazidă (raport molar 1:1). Reacția decurge în 4 ore la încălzire intensă conform următoarei scheme:



Exemplu de obținere a *N*-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazin-1-carbotioamidei. La soluția obținută din 1,07 g (0,01 mol) 2-formilpiridinei și 10 mL metanol se adaugă 1,85 g (0,01 mol) 4-norborniltiosemicarbazidă și se agită cu ajutorul agitatorului magnetic pe parcurs de 4 ore la temperatura 55-60°C. La răcirea soluției se sedimentează produsul final de culoare galbenă, care se filtrează, se spală pe filtru cu metanol și se usucă. Se obțin 2,06 g (75%) de produs final. Compoziția substanței a fost stabilită în baza rezultatelor analizei elementelor.

Determinat, %: C - 60,99; H - 6,48; N - 20,21; S - 11,44.

Calculat pentru compusul C₁₄H₁₈N₄S, %: C - 61,28; H - 6,61; N - 20,42; S - 11,69.

P. t. = 178-179°C.

Spectrul ¹H-RMN (CDCl₃), δ, ppm: 9,98; 8,62 (2×1H, NH); 7,95 (1H, CH=N); 7,9-7,2 (4×1H, CH_{aromatic}); 4,22 (1H, CH-N); 2,46, 2,34 (2×1H, CH_{norbornil}); 2,0-1,1 (4×2H, CH_{2 norbornil}).

Spectrul ¹³C-RMN (CDCl₃), δ, ppm: 176,47 (C=S); 152,25; 149,47; 141,47; 124,29; 120,78 (C_{piridinic}); 136,91 (CH=N); 57,80; 42,33; 40,28; 35,98; 35,92; 28,11; 26,42 (C_{norbornil}).

Benzile de absorbție în spectrul IR, cm⁻¹: ν(NH) = 3372, 3140; ν(C=N) = 1584, 1563; ν(C=S) = 1329.

Procedeul de obținere al compusului declarat este simplu în executare, substanțele inițiale accesibile. El este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă, bine solubil în alcoolii, cloroform, eter, dimetilformamidă și dimetilsulfoxid.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor și a cercetărilor fizico-chimice, a fost stabilită compoziția și structura compusului declarat.

Exemplu al utilizării *N*-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazin-1-carbotioamidei (4-norborniltiosemicarbazonei 2-formilpiridinei) în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans*. Proprietățile antimicotice ale *N*-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazin-1-carbotioamidei (4-norborniltiosemicarbazonei 2-formilpiridinei) au fost cercetate „in vitro” pe tulpina de laborator de micete levuriforme *Candida albicans* ATCC 90028. Activitatea antimicotică s-a determinat utilizând mediul RPMI 1640 suplimentat cu glucoză. Inoculul se pregătea, din subcultura de 48 ore cultivată pe Agar Sabouraud, în apă distilată sterilă până la o densitate de 0,5 McFarland (cca. 2-5·10⁶ UFC/mL), după care se efectua o a doua diluție cu apă distilată sterilă de 1:10, obținându-se inoculul final. Rezultatul final se interpreta prin folosirea unui spectrofotometru, înregistrându-se absorbanta fiecărui godeu la 405 nm. Concentrația minimă de inhibare (CMI) se calcula ca fiind cea mai mică concentrație, care inhibă creșterea (comparativ cu martorul pozitiv).

Determinarea activității antimicrobiene a compusului declarat 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 tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* și *Bacillus cereus*. Dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda standard descrisă în literatură.

Datele experimentale obținute, privind studiarea proprietăților antimicotice și antimicrobiene ale *N*-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazin-1-carbotioamidei (4-norborniltiosemicarbazonei 2-formilpiridinei), sunt prezentate în tabel, care demonstrează, că acest compus manifestă activitate antimicotică față de fungii din specia *Candida albicans* de 93 - 23 ori mai înaltă decât *N*-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-hidrazincarbotioamidei [1], manifestând în același timp activitate bacteriostatică și bactericidă de 31-128 ori mai înaltă față de microorganismele gram-pozitive (*Staphylococcus aureus* și *Bacillus cereus*).

Proprietățile depistate ale *N*-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazin-1-carbotioamidei prezintă interes pentru practica medicală și veterinară din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

Tabel

Activitatea antimicotică și antimicrobiană (μg/mL) a compusului revendicat față de *Candida albicans* și microorganismele gram-pozitive în comparație cu prototipul

Tulpina microorganismului	Concentrația ^{a)}	Compusul	
		Prototipul ^{b)}	Compusul revendicat ^{c)}
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	CMI	0,70	0,00763
	CMF	0,70	0,0305
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	CMI	0,06	0,00191
	CMB	0,24	0,00763
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 11778	CMI	1,95	0,0305
	CMB	3,90	0,0305

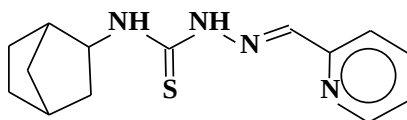
Notă: ^{a)} CMI – concentrația minimă de inhibare, CMF - concentrația minimă fungică și CMB - concentrația minimă bacterică; ^{b)} N-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-hidrazincarbotoamida (N-ciclohexiltiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei); c) N-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazin-1-carbotioamida

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. MD 4648 B1 2019.09.30

(57) Revendicări:

1. N-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazin-1-carbotioamida cu formula:



2. Compus, conform revendicării 1, care manifestă activitate antimicotică față de fungii din specia *Candida albicans*.