MD 4936 C1 2026.04.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4936** (13) **C1**

(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 INVENŢIE

(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: INSTITUŢIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

(72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; GRAUR Vasilii, MD; GRAUR Ianina, MD; ŢAPCOV Victor, MD; BĂLAN Greta, MD; LOZAN-TÎRŞU Carolina, MD

(73) Titular: INSTITUŢIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

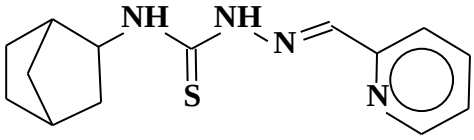
MD 4936 C1 2026.04.30

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

(57) Rezumat:

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

Conform invenţiei, 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:



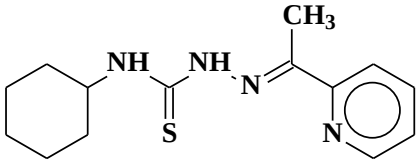
Compusul organic revendicat manifestă activitate antimicotică faţă de fungii din specia *Candida albicans*, manifestând în acelaşi timp activitate bacteriostatică şi bactericidă înaltă faţă de microorganismele gram-pozitive.

Revendicări: 2

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

Invenţia se referă la chimie şi medicină şi anume la un compus organic biologic activ din clasa tiosemicarbazonelor. Acest compus manifestă activitate antimicotică înaltă faţă de fungii din specia *Candida albicans.* Datorită acestor proprietăţi el poate găsi aplicare în medicină şi veterinărie în calitate de preparat cu acţiune antifungică sau în calitate de ingredient la crearea mediilor nutritive selective de cultivare a microorganismelor şi fungilor.

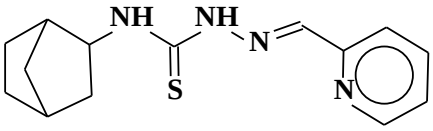
Din compuşii organici, care conţin în componenţa sa fragmentul tiosemicarbazidic şi care inhibă creşterea şi multiplicarea fungilor din specia *Candida albicans,* cel mai înalt efect antifungic a fost obţinut în cazul *N*-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-hidrazincarbotioamidei (*N*-ciclohexiltiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei) (prototipul) [1] cu formula:



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

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

Esenţa invenţiei 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:



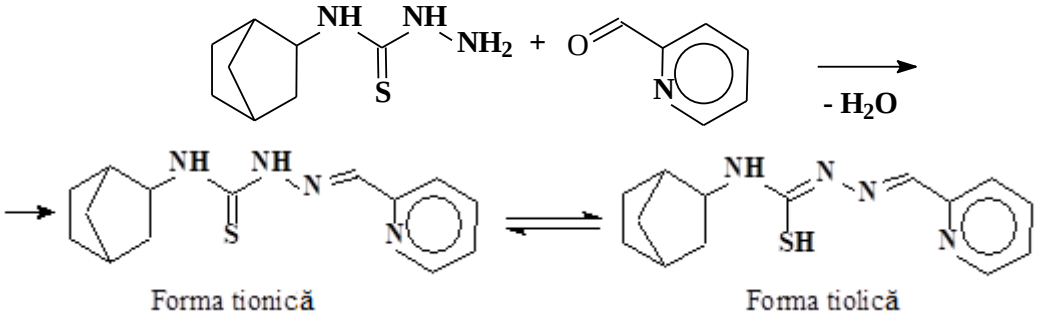
Procedeul de sinteză al tioamidei date, structura şi proprietăţile ei nu sunt descrise în literatură.

Rezultatul tehnic al invenţiei constă în propunerea unui compus organic din clasa tiosemicarbazonelor, care manifestă activitate antimicotică faţă 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 acelaşi timp activitate bacteriostatică şi bactericidă de 31-128 ori mai înaltă faţă de microorganismele gram-pozitive (*Staphylococcus aureus* şi *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 obţinut se datorează faptului, că în compusul propus în invenţie se realizează o combinare nouă de legături chimice deja cunoscute.

Compusul revendicat se obţine la interacţiunea soluţiei metanolice fierbinţi (55-60°C) a 2-formilpiridinei cu soluţia metanolică, care conţine 4-norborniltiosemicarbazidă (raport molar 1:1). Reacţia decurge în 4 ore la încălzire intensă conform următoarei scheme:



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

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

Calculat pentru compusul $C_{14}H_{18}N_4S$, %: C – 61,28; H – 6,61; N – 20,42; S – 11,69.

P. t. = 178-179°C.

Spectrul ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), 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 ^{13}C-RMN ($CDCl_3$), 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 absorbţie în spectrul IR, cm^{-1}: ν(NH) = 3372, 3140; ν(C=N) = 1584, 1563; ν(C=S) = 1329.

Procedeul de obţinere al compusului declarat este simplu în executare, substanţele iniţiale accesibile. El este stabil în contact cu aerul, puţin solubil în apă, bine solubil în alcooli, cloroform, eter, dimetilformamidă şi dimetilsulfoxid.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor şi a cercetărilor fizico-chimice, a fost stabilită compoziţia şi 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*. Proprietăţile 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. $2\text{-}5\cdot10^6$ UFC/mL), după care se efectua o a doua diluţie cu apă distilată sterilă de 1:10, obţinându-se inoculul final. Rezultatul final se interpreta prin folosirea unui spectrofotometru, înregistrându-se absorbanţa fiecărui godeu la 405 nm. Concentraţia minimă de inhibare (CMI) se calcula ca fiind cea mai mică concentraţie, care inhibă creşterea (comparativ cu martorul pozitiv).

Determinarea activităţii antimicrobiene a compusului declarat a fost efectuată în mediu nutritiv lichid [bulion peptonat din carne de 2%, pH = 7,0] prin metoda diluţiilor succesive. În calitate de cultură de referinţă în experimentul „*in vitro*" au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* şi *Bacillus cereus*. Dizolvarea substanţelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obţinerea suspensiei, determinarea concentraţiei minime de inhibare (CMI) şi concentraţiei minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda standard descrisă în literatură.

Datele experimentale obţinute, privind studierea proprietăţilor antimicotice şi 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 faţă 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 acelaşi timp activitate bacteriostatică şi bactericidă de 31-128 ori mai înaltă faţă de microorganismele gram-pozitive (*Staphylococcus aureus* şi *Bacillus cereus)*.

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

Tabel

Activitatea antimicotică şi antimicrobiană (μg/mL) a compusului revendicat faţă de *Candida albicans şi* microorganismele gram-pozitive în comparaţie cu prototipul

Tulpina microorganismului	Concentraţia[a)]	Compusul	
		Prototipul[b)]	Compusul revendicat[c)]
Candida albicans ATCC 10231	CMI	0,70	0,00763
	CMF	0,70	0,0305
Staphylococcus aureus ATCC 25923	CMI	0,06	0,00191
	CMB	0,24	0,00763
Bacillus cereus ATCC 11778	CMI	1,95	0,0305
	CMB	3,90	0,0305

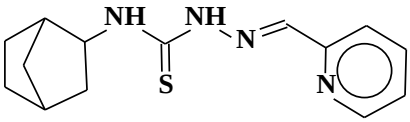
Notă: [a)] CMI – concentraţia minimă de inhibare, CMF - concentraţia minimă fungicidă şi CMB - concentraţia minimă bactericidă; [b)] *N*-ciclohexil-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-hidrazincarbotioamida (N-ciclohexiltiosemicarbazonei 2-acetilpiridinei); c) *N*-(biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-2-[(piridin-2-il)metiliden]-hidrazin-1-carbotioamida

(56) Referinţe 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 faţă de fungii din specia *Candida albicans*.