



MD 4402 B1 2016.02.29

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4402** (13) **B1**  
(51) Int.Cl: *C07C 337/08* (2006.01)  
*C07C 39/38* (2006.01)  
*C07C 47/56* (2006.01)  
*A61K 31/175* (2006.01)  
*A61P 31/10* (2006.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE

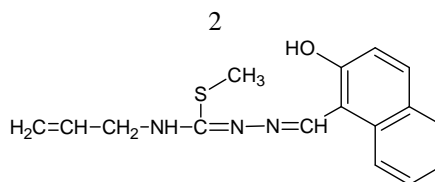
<b>In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului</b>	
(21) Nr. depozit: a 2015 0084 (22) Data depozit: 2015.09.04	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2016.02.29, BOPI nr. 2/2016
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GRAUR Vasilii, MD; ZARICIUC Elena, MD; USATAIA Irina, MD; ȚAPCOV Victor, MD; RUDIC Valeriu, MD; GULEA Aurelian, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat, care manifestă activitate antimicotică față de *Candida albicans*

(57) Rezumat:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un compus organic biologic activ din clasa tiosemicarbazonelor.

Esența invenției constă în sinteza compusului metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat cu formula:



Compusul manifestă activitate antimicotică față de *Candida albicans* și poate găsi aplicare în medicină și medicina veterinară la profilaxia și tratamentul micozelor.

Revendicări: 2

Figuri: 1

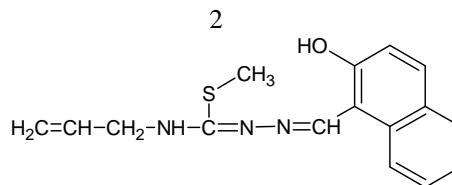
MD 4402 B1 2016.02.29

**(54) Methyl-N'-[(2-hydroxynaphthalene-1-yl)methylidene]-N-prop-2-en-1-ylhydrazonothioate, exhibiting antifungal activity against *Candida albicans***

**(57) Abstract:**

1  
The invention relates to chemistry and medicine, namely, to a biologically active organic compound from the class of thiosemicarbazones.

Summary of the invention consists in the synthesis of methyl-N'-[(2-hydroxynaphthalene-1-yl)methylidene]-N-prop-2-en-1-ylhydrazonothioate compound of formula:



The compound exhibits antifungal activity against *Candida albicans* and may find application in medicine and veterinary medicine for the prophylaxis and treatment of mycoses.

Claims: 2

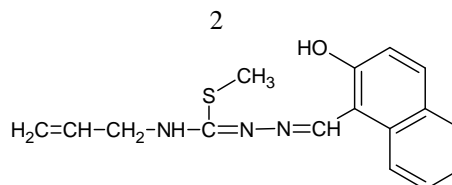
Fig.: 1

**(54) Метил-N'-[(2-гидроксиафтален-1-ил)метилен]-N-проп-2-ен-1-илгидразонотиоат, проявляющий противогрибковую активность в отношении *Candida albicans***

**(57) Реферат:**

1  
Изобретение относится к химии и медицине, а именно к биологически активному органическому соединению класса тиосемикарбазонов.

Сущность изобретения заключается в синтезе соединения метил-N'-[(2-гидроксиафтален-1-ил)метилен]-N-проп-2-ен-1-илгидразонотиоат формулы:



Соединение проявляет противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* и может найти применение в медицине и ветеринарии для профилактики и лечения микозов.

П. формулы: 2

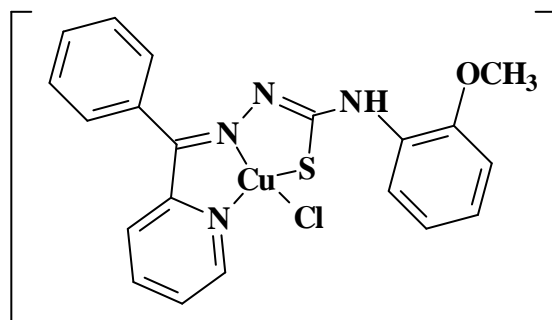
Фиг.: 1

**Descriere:**

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un compus organic biologic activ din clasa tiosemicarbazonelor.

5 *Candida albicans* este o specie de fungi, care se înmulțește, migrează, eliberează toxine și dă nenumărate simptome neplăcute, cum ar fi problemele intestinale, alergiile, disfuncțiile hormonale, afecțiunile cutanate, durerile articulare și musculare, aftele, tulburările emoționale etc. De obicei, infecțiile cu *Candida albicans* pot fi eliminate cu un tratament de scurtă durată cu medicamente antifungice.

10 Din compușii chimici, care conțin în componența sa fragmentul tiosemicarbazidic și care inhibă creșterea și multiplicarea fungilor din genul *Candida albicans*, cel mai înalt efect bacteriostatic a fost obținut în cazul compusului cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru [1] cu formula:

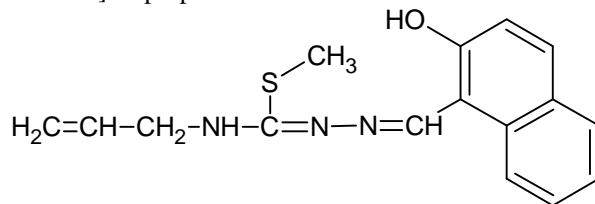


15 După activitatea antimicrobică față de fungii levurici și miceliari acest compus depășește de 2...127 ori caracteristicile respective ale nistatinei, utilizată în medicină pentru tratarea și profilaxia micozelor.

20 Dezavantajul complexului sus-numit constă în faptul că activitatea lui antifungică depistată, totuși, nu este suficient de înaltă și din această cauză compusul dat nu a găsit o aplicare largă în medicină sau medicina veterinară.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în extinderea arsenalului de inhibitori ai fungilor din genul *Candida albicans* cu activitate antimicrobică înaltă.

Esența invenției constă în sinteza compusului metil-N'-[(2-hidroxi-naftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat cu formula:



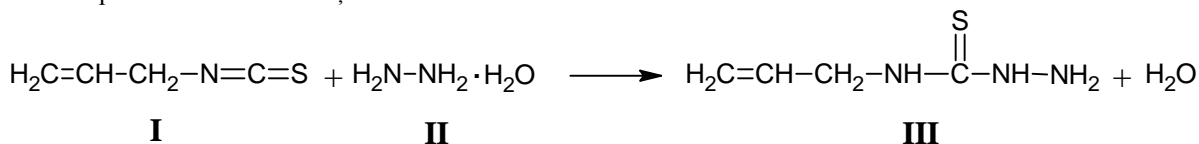
25 care manifestă activitate antimicrobică față de *Candida albicans*.

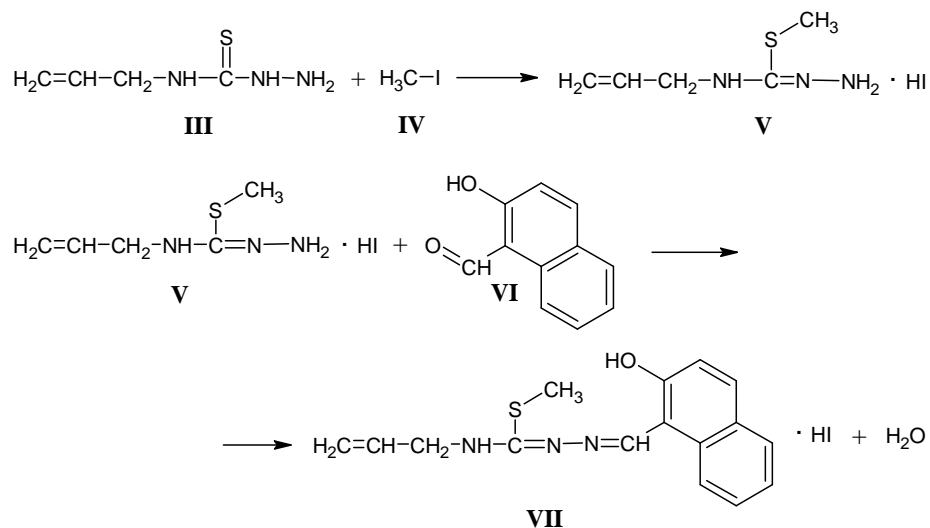
Compusul dat, proprietățile lui și procedeul de obținere nu sunt descrise în literatură.

30 Rezultatul tehnic al invenției constă în obținerea unui compus organic nou din clasa tiosemicarbazonelor, care manifestă activitate fungistatică față de fungii din genul *Candida albicans* la nivelul cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru, iar după activitatea fungică depășește caracteristicile lui de 1,7 ori, manifestând în același timp activitate antimicrobiană înaltă față de microorganismele gram-negative.

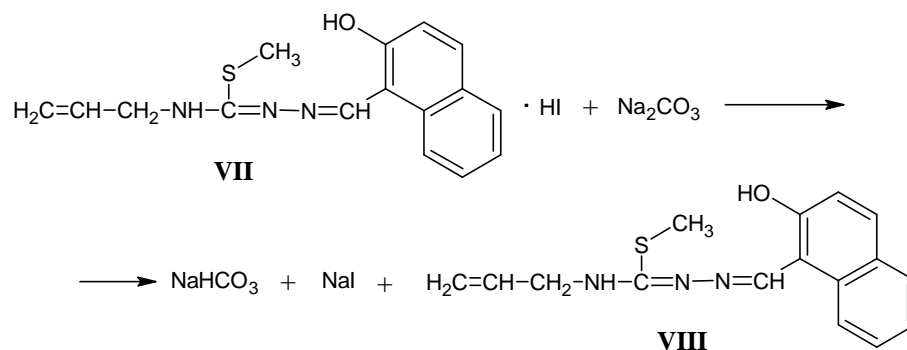
35 Rezultatul tehnic obținut se datorează faptului că se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Compusul revendicat se obține conform următoarei scheme:





5



Mecanismul procesului de sinteză este următorul: la prima treaptă, se obține 4-aliltiosemicarbazida (III) prin reacția alilizotiocianatului (I) cu hidrat de hidrazină (II). La următoarea treaptă, 4-aliltiosemicarbazida (III) obținută, se supune procesului de alchilare prin reacția cu iodometan (IV). Peste 2 ore în amestecul reactant obținut se adaugă 2-hidroxi-1-naftaldehida (VI) și se încălzește 30...40 min. La ultima treaptă de sinteză iodhidrat de 4-alil-S-metilzotiosemicarbazona 2-hidroxi-1-naftaldehidei (VII) se neutralizează cu carbonat de sodiu până la mediu slab-bazic (pH = 7...8). Sinteza compușilor inițiali I-V a fost efectuată după metodele descrise în literatură (He Huang, Qin Chen, Xin Ku, Linghua Meng, Liping Lin, Xiang Wang, Caihua Zhu, Yi Wang, Zhi Chen, Ming Li, Hualiang Jiang, Kaixian Chen, Jian Ding, Hong Liu. A Series of  $\alpha$ -Heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones inhibit topoisomerase II $\alpha$  catalytic activity. Journal of Medicinal Chemistry, 2010, vol. 53, p. 3048-3064). Puritatea lor a fost confirmată cromatografic, prin analiza elementală și spectrală (IR,  $^1\text{H}$  și  $^{13}\text{C}$ -RMN).

Exemplu de obținere a metil-N'-(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioatului

La soluția obținută din 1,31 g (10 mmol) 4-alilizotiosemicarbazidă și 20 mL etanol se adaugă 1,56 g (11 mmol) iodometan și se agită cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 2 ore la temperatura camerei. După aceasta în amestecul reactant se adaugă 1,72 g (10 mmol) 2-hidroxi-1-naftaldehidă și se încălzește la agitare permanentă timp de 30...40 min, apoi amestecul se neutralizează cu soluție de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  până la pH = 7...8. După răcire, produsul final de culoare galbenă se filtrează, se spală pe filtru cu etanol și se usucă. Se obțin 2,54 g (85%) de produs final. Compoziția substanței a fost stabilită în baza rezultatelor analizei elementelor.

Determinat, %: C – 63,99; H – 5,59; N – 14,01; S – 10,44.

Calculat pentru compusul  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ , %: C – 64,19; H – 5,72; N – 14,04; S – 10,71.

P. t. = 128...130°C.

Spectrul  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 13.12 (br, 1H, OH); 9.34 (s, 1H, CH=N); 8.15 (1H), 7.78(1H), 7.75(1H), 7.50(1H), 7.33(1H), 7.23(1H) - CH aromatic; 6.02 (m, 1H, CH alilic); 5.28 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ); 4.43 (t, 1H, NH); 4.14 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 2.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

Spectrul  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 160.54 (N=C-S); 159.13 (C-O); 152.09 (CH=N); 133.94, 132.09, 128.93, 128.15, 127.09, 123.14, 120.35, 119.19, 109.25 - C aromatic; 132.12 (CH alilic); 117.31( $\text{CH}_2=$ ); 46.07 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 13.23 ( $\text{CH}_3$ ).

Procedeele de obținere a compusului revendicat este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile. Compusul este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă, bine solubil în alcooli, cloroform, eter, dimetilformamidă și dimetilsulfoxid.

La recristalizarea compusului revendicat din soluție etanolică au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X (Formula empirică  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ , grupa spațială  $\text{P2}_1/\text{c}$ , parametrii celei elementare [A] :  $a = 12,1609(6)$ ;  $b = 9,2010(3)$ ,  $c = 13,6522(5)$ ;  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 93,363(4)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ; volumul celei elementare  $1524,25 \text{ \AA}^3$ ).

Invenția se explică cu ajutorul desenului din figură, care reprezintă structura metil-N'-[(2-hidroxi-naftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioatului.

A fost stabilit (figură), că azometina dată are structură practic planară.

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

Proprietățile antimicotice ale metil-N'-[(2-hidroxi-naftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioatului 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  $(2...4) \cdot 10^6$  unități formatoare de colonii într-un mililitru.

Datele experimentale obținute privind studiul proprietăților antimicotice ale compusului revendicat sunt prezentate în tabel și demonstrează că acesta manifestă activitate fungistatică față de fungii din genul *Candida albicans* la nivelul cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazono-(1-)]cupru, iar după activitatea fungicidă depășește caracteristicile lui de 1,7 ori, manifestând în același timp o activitate antimicrobiană de 2...4 ori mai înaltă față de microorganismele gram-negative.

Proprietățile depistate ale compusului sintetizat prezintă interes pentru practica medicală și veterinară din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

35 Tabel

Activitatea antimicotică și antimicrobiană ( $\mu\text{g/mL}$ ) a compusului revendicat față de *Candida albicans* și microorganismele gram-pozitive și gram-negative în comparație cu cea mai apropiată soluție

Tulpina microorganismului	Tipul concentrației <sup>a)</sup>	Compusul	
		P <sup>b)</sup>	CR <sup>c)</sup>
<i>Candida albicans</i>	CMI	0,59	0,70
	CMB	1,17	0,70
<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922	CMI	1000	500
	CMB	1000	500
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CMI	>2000	500
	CMB	>2000	500

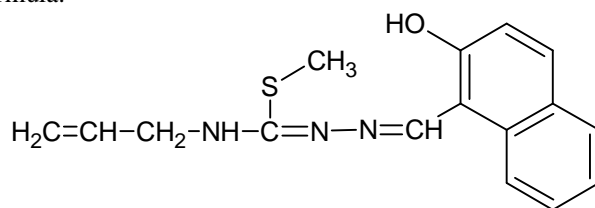
40 Notă : <sup>a)</sup> concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CMB); <sup>b)</sup>P – cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazono-(1-)]cupru – cea mai apropiată soluție; <sup>c)</sup>CR - compusul revendicat metil-N'-[(2-hidroxi-naftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat.

**(56) Referințe bibliografice citate in descriere:**

1. MD 4258 B1 2013.11.30

**(57) Revendicări:**

1. Metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazonotioat cu formula:



2. Compus, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** manifestă activitate antimicotică față de *Candida albicans*.

**Șef adjunct Direcție Brevete :**

IUSTIN Viorel

**Examinator:**

LEVIȚCHI Svetlana

**Redactor:**

CANȚER Svetlana

