



MD 4452 C1 2017.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4452** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 31/175* (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

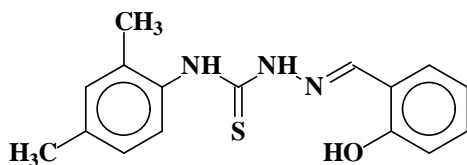
(21) Nr. depozit: a 2016 0020 (22) Data depozit: 2016.02.29	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2016.12.31, BOPI nr. 12/2016
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: OLTU Iulian, MD; GUȚU Tatiana, MD; GULEA Aurelian, MD; ȚAPCOV Victor, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Utilizarea N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-hidroxi-benziliden)-hidrazincarbotioamidei în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans*

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea compusului organic biologic activ din clasa tiosemicarbazonelor, care manifestă o activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de *Candida albicans* și poate găsi aplicare în medicină și veterinarie la profilaxia și tratarea micozelor.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans* a N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-hidroxi-benziliden)-hidrazincarbotioamidei cu formula :



2
Totodată, tiosemicarbazona menționată manifestă în același timp o activitate antimicrobiană bacteriostatică de 2 ori mai înaltă față de *Staphylococcus aureus* și de 4...17 ori mai înaltă față de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa* comparativ cu compusul de referință metil N'-[(2-hidroxi-naftalen-1-il)metiliden]-N-(prop-2-en-1-il)-hidrazincarbidotioat.

Revendicări: 1

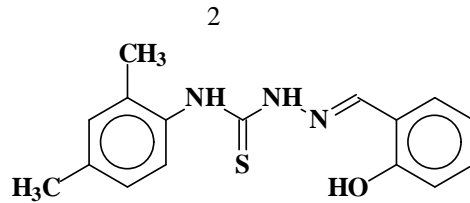
MD 4452 C1 2017.07.31

(54) Use of N-(2,4-dimethylphenyl)-2-(2-hydroxybenzylidene)-hydrazinecarbothioamide as a *Candida albicans* kind fungi proliferation inhibitor

(57) Abstract:

The invention relates to chemistry and medicine, namely to the use of a biologically active organic compound from the class of thiosemicarbazones, which exhibits a high bactericidal and bacteriostatic activity against *Candida albicans*, and may find application in medicine and veterinary medicine for the prophylaxis and treatment of mycoses.

Summary of the invention consists in the use as a *Candida albicans* kind fungi proliferation inhibitor of N-(2,4-dimethylphenyl)-2-(2-hydroxybenzylidene)-hydrazinecarbothioamide of formula:



At the same time, said thiosemicarbazone exhibits at the same time a bacteriostatic antimicrobial activity 2-fold higher compared to *Staphylococcus aureus* and 4...17 times higher compared to *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* as compared to the reference methyl N'-[(2-hydroxynaphthalene-1-yl)methylidene]-N-(prop-2-en-1-yl)-hydrazinecarbimidothioate compound.

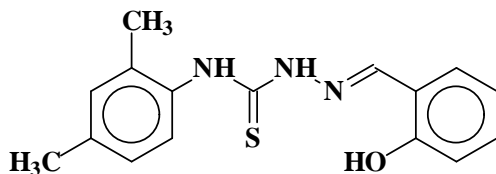
Claims: 1

(54) Применение N-(2,4-диметилфенил)-2-(2-гидроксibenзилиден)-гидразинкарботиоамида в качестве ингибитора роста и размножения грибов вида *Candida albicans*

(57) Реферат:

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к применению органического биологически активного соединения класса тиосемикарбазонов, которое проявляет высокую бактериостатическую и бактерицидную активность в отношении *Candida albicans* и может найти применение в медицине и ветеринарии для профилактики и лечения микозов.

Сущность изобретения заключается в использовании N-(2,4-диметилфенил)-2-(2-гидроксibenзилиден)-гидразинкарботиоамида формулы:



в качестве ингибитора роста и размножения грибов вида *Candida albicans*.

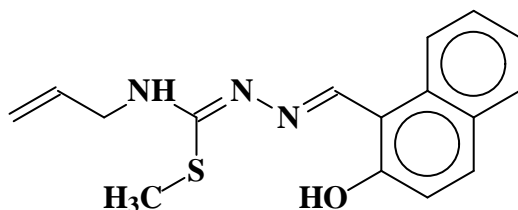
При этом, данный тиосемикарбазон проявляет в то же время в 2 раза более высокую бактериостатическую противомикробную активность в отношении *Staphylococcus aureus* и в 4...17 раз более высокую в отношении *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, по сравнению с метил N'-[(2-гидрокси-нафтален-1-ил)метилен]-N-(проп-2-ен-1-ил)-гидразидокарбимидотиоатом.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea unui compus organic biologic activ din clasa tiosemicarbazonelor, care manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de *Candida albicans*, datorită acestor proprietăți își poate găsi aplicare în medicină și veterinarie la profilaxia și tratarea micozelor.

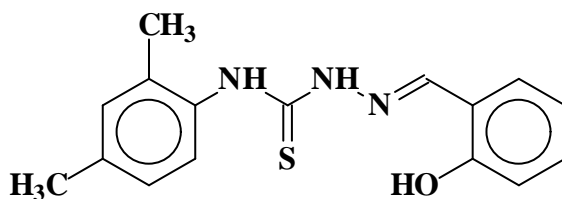
Dintre compușii chimici care conțin fragmentul tiosemicarbazidic și care inhibă creșterea și multiplicarea fungilor din specia *Candida albicans*, cel mai înalt efect bacteriostatic a fost obținut în cazul metil-N'-[(2-hidroxi-naftalen-1-il)metiliden]-N-(prop-2-en-1-il)hidrazonotioatului (analogul proxim) [1] cu formula :



După activitatea antimicotică față de *Candida albicans* acest compus depășește de 110...115 ori caracteristicile respective ale nistatinei, utilizată în medicină pentru tratarea și profilaxia micozelor. În afară de activitatea antifungică înaltă, această tiosemicarbazonă manifestă activitate antimicrobiană înaltă față de microorganismele gram-negative. Dezavantajul metil-N'-[(2-hidroxi-naftalen-1-il)metiliden]-N-(prop-2-en-1-il)hidrazonotioatului constă în faptul că el nu posedă o activitate antimicotică și antimicrobiană simultană suficient de înaltă.

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

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans* a N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-hidroxi-benziliden)-hidrazincarbotoamiei (N-(2,4-dimetilfenil)tiosemicarbazonei 2-hidroxi-benzaldehydei) cu formula:



Compusul dat, proprietățile lui și procedeul de obținere sunt descrise în literatură (Gulea A., Sargun A., Barba N., Jalba A., Poirier D., Petrenko P., Chumakov Yu. Synthesis and antileukaemia activity of N-(2,4-dimethylphenyl)hydrazine carbothioamide and its azomethine derivatives // Buletinul AȘM. Științele vieții, 2012, nr. 3(318), p. 59-66.

Investigând proprietățile biologice a fost stabilit că acest compus inhibă proliferarea celulelor leucemiei umane mieloidă în diapazonul concentrațiilor 10^{-5} ... 10^{-7} mol/L.

Rezultatul tehnic al invenției constă în obținerea unui compus organic din clasa tiosemicarbazonelor, care manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă față de fungile din specia *Candida albicans* la nivelul metil-N'-[(2-hidroxi-naftalen-1-il)metiliden]-N-(prop-2-en-1-il)hidrazonotioatului (analogul proxim) [1], și anume manifestând în același timp activitate antimicrobiană

bacteriostatică de 2 ori mai înaltă față de *Staphylococcus aureus* și de 4...167 ori mai înaltă față de microorganismele gram-negative.

5 **Exemplu de utilizare a N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-hidroxibenziliden)-hidrazincarbotoamidei în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans*.**

10 Proprietățile antimicotice ale compusului revendicat au fost cercetate *in vitro* pe tulpina de laborator *Candida albicans*. Activitatea a fost determinată în mediul nutritiv lichid Sabouroud (pH 6,8). Inoculatele au fost pregătite din tulpini de funghi recoltate în decurs de 3...7 zile. Concentrația lor în suspensie constituie $(2...4) \cdot 10^6$ unități formatoare de colonii într-un mililitru.

15 Datele experimentale obținute, privind studierea proprietăților antimicotice ale N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-hidroxibenziliden)-hidrazincarbotoamidei, sunt prezentate în tabel și demonstrează faptul că acest compus manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă față de fungile din specia *Candida albicans* la nivelul metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-(prop-2-en-1-il)hidrazonotioatului (analogul proxim) [1], având în același timp o activitate antimicrobiană bacteriostatică de 2 ori mai înaltă față de *Staphylococcus aureus* și de 4...167 ori mai înaltă față de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*.

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

Tabel

25 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 analogul proxim

Tulpina microorganismului	Concentrația ^{a)}	Compusul	
		P ^{b)}	CR ^{c)}
<i>Candida albicans</i>	CMI	0,70	0,70
	CMB	0,70	0,70
<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923	CMI	0,7	0,35
	CMB	0,7	0,7
<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922	CMI	500,0	250,0
	CMB	500,0	500,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CMI	500,0	30,0
	CMB	500,0	30,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CMI	> 2000	500,0
	CMB	> 2000	500,0

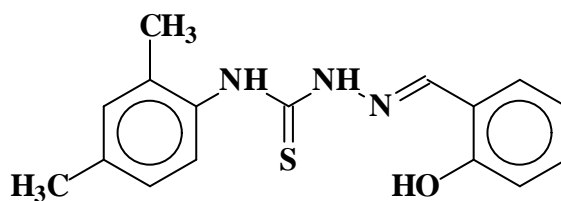
30 Notă : ^{a)} CMI - concentrația minimă de inhibare și CBM - concentrația bactericidă minimală; ^{b)} P – metil-N'-[(2-hidroxinaftalen-1-il)metiliden]-N-(prop-2-en-1-il)hidrazonotioat (analogul proxim); ^{c)} CR - N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-hidroxibenziliden)-hidrazincarbotoamidă (compusul în utilizarea revendicată).

(56) Referințe bibliografice citate in descriere:

1. MD 4402 B1 2016.02.29

(57) Revendicări:

Utilizarea N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-hidroxi-benziliden)-hidrazincarbotioamidi cu formula :



în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Candida albicans*.

Șef Direcție Brevete:

IUSTIN Viorel

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

JOVMIR Tudor