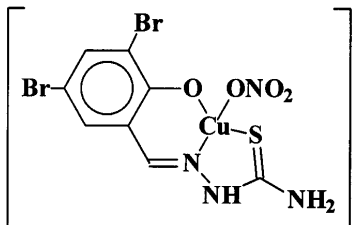


Invenția se referă la medicină, și anume la utilizarea compușilor coordinativi ai cuprului biologic activi din clasa tiosemicarbazonărilor metalelor de tranziție în calitate de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans*.

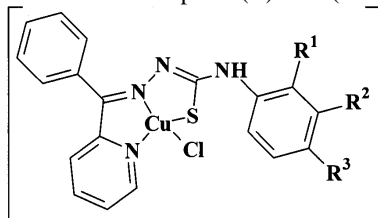
Din compușii coordinativi din clasa tiosemicarbazonărilor metalelor de tranziție care inhibă creșterea și multiplicarea fungilor din specia *Candida albicans*, cel mai înalt efect bacteriostatic a fost obținut în cazul nitrato-3,5-dibromo-salicilidentiosemicarbazidocupru (cea mai apropiată soluție și analogul structural [I]) cu formula:



După activitatea antimicotică față de fungii levurici și miceliari acest compus depășește de 6,4...1,1 caracteristicile respective ale nistatinei, utilizată în medicină pentru tratarea și profilaxia micozelor. Dezavantajul complexului 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 în medicină sau medicina veterinară.

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

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans* a compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu 4-(metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei cu formula generală:



I-III

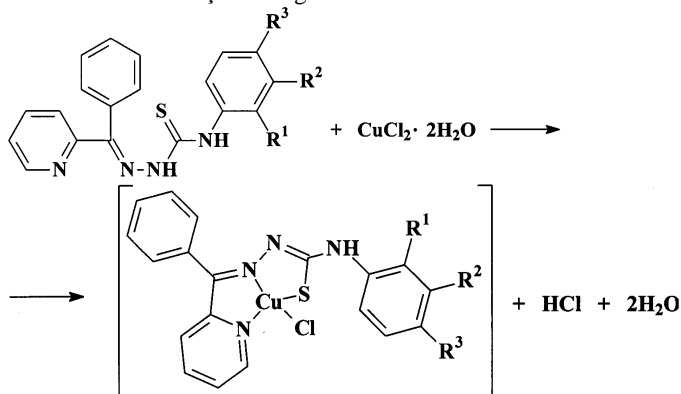
I: R1 = OCH3, R2 = R3 = H; II: R1 = R3 = H, R2 = OCH3; III: R1 = R2 = H, R3 = OCH3.

Rezultatul tehnic al invenției constă în utilizarea compușilor coordinativi ai clorurii de cupru(II) cu 4-(2-metoxifenil)-, 4-(3-metoxifenil)- și 4-(4-metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei în calitate de inhibitori ai fungilor din specia *Candida albicans*.

Compușii menționați posedă activitate antimicotică față de fungii din specia *Candida albicans*, care depășește de 2...127 ori activitatea analogului structural, manifestând în același timp activitate antimicrobiană înaltă atât față de microorganismele gram-pozitive, cât și față de microorganismele gram-negative.

Rezultatul tehnic obținut se datorează faptului, că în compușii sus-numiți se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Complexii I-III se obțin la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) ale dihidratului clorurii de cupru(II) cu 4-(2-metoxifenil)-, 4-(3-metoxifenil)- și 4-(4-metoxifenil)tiosemicarbazonele 2-benzoilpiridinei luate în raport molar de 1 : 1. Reacția decurge în 50...60 min conform următoarei scheme:



I-III

I : R1 = OCH3, R2 = R3 = H; II: R1 = R3 = H, R2 = OCH3; III: R1 = R2 = H, R3 = OCH3.

Sinteza și proprietățile fizico-chimice ale compușilor I-III au fost descrise în literatură (Douglas West, Jack Ingram, Nicole Kozub, Gordon Bain, Anthony Liberta. Copper(II) complexes of 2-formyl-, 2-acetyl- and 2-benzoyl-pyridine N(4)-phenyl-, N(4)-o-methoxyphenyl, N(4)-p-methoxy-phenyl- and N(4)-p-nitrophenylthiosemicarbazones. Transition Metal Chemistry, June 1996, vol. 21, issue 3, p. 213-218).

Exemplu de obținere a cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru. Se amestecă 35 ml de soluție etanolică, care conține 10 mmol de 2-metoxifeniltiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei cu 10 mmol de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , dizolvat în 15 ml de alcool. Amestecul reactant este încălzit ( $50 \dots 55^\circ\text{C}$ ) și amestecat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 50...60 min. La răcire, din soluție se depun cristale mărunte de culoare verde întunecată, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu etanol, eter și uscate în aer.

După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale dihidratul clorurii de cupru(II) și 4-(3-metoxifenil)- (în cazul complexului II) sau 4-(4-metoxifenil)tiosemicarbazona (în cazul complexului III) 2-benzoilpiridinei luate în raport molar de 1:1 se sintetizează compușii II și III. Denumirile lor chimice și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tabelele 1 și 2. Complecșii I-III sunt stabili în contact cu aerul, puțin solubili în apă și alcoolii, sunt solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubili în eter.

Puritatea și structura compușilor I-III a fost confirmată folosind analiza elementală (tab. 1) și spectroscopia IR (tab. 2).

Proprietățile antimicotice ale complecșilor I-III au fost cercetate in vitro pe tulpina de laborator *Candida albicans*. Activitatea s-a determinat 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)·10<sup>6</sup> unități formatoare de colonii într-un mililitru.

Datele experimentale obținute la studierea proprietăților antimicotice ale compușilor I-III sunt prezentate în tab. 3, care demonstrează că acestea manifestă activitate față de tulpina cercetată de funghi în limitele concentrațiilor 0,59...37,5  $\mu\text{g/ml}$ . Pentru comparație în același tabel se aduc date privind activitatea nitrato-3,5-dibromo-salicilidentiosemicarbazidocupru (cea mai apropiată soluție). Datele prezentate în tabel demonstrează că compușii I-III manifestă activitate antimicrobică față de *Candida albicans*, ce depășește de 2...127 ori activitatea analogului structural, manifestând în același timp activitate antimicrobiană înaltă atât față de microorganismele gram-pozitive, cât și față de microorganismele gram-negative în limitele concentrațiilor 0,0045...2000  $\mu\text{g/ml}$ .

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

Tabelul 1

Denumirea și analiza chimică a compușilor coordinativi

Compusul	Denumirea chimică	Formula brută	Rendamentul, %	Determinat / calculat, %		
				Cu	N	S
I	Cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClCuN}_4\text{O}_5$	65	13,51 / 13,80	11,90 / 12,17	7,17 / 6,96
II	Cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(3-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClCuN}_4\text{O}_5$	62	13,64 / 13,80	12,31 / 12,17	6,71 / 6,96
III	Cloro-[2-fenil-(piridin-2-il)metanon-4-(4-metoxifenil)tiosemicarbazono(1-)]cupru	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClCuN}_4\text{O}_5$	70	13,55 / 13,80	12,00 / 12,17	6,77 / 6,96

Tabelul 2

Proprietățile fizico-chimice ale compușilor coordinativi

Compusula)	$\alpha\text{b}$ , $\Omega$ -1 . $\text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$	$\mu\text{ef.}$ , m. B. (294 K)	Unele benzi ( $\text{cm}^{-1}$ ) de absorbție găsite în spectrele IR ale compușilor I-III							
			$\nu$ (NH)	$\nu$ (C=N)	$\nu$ (>C=N-N=C<)	$\delta$ (C-N)	$\nu$ (C=S)	$\nu$ (C-N)	$\nu$ (C-S)	$\nu$ (Cu-N), $\nu$ (Cu-S)
L1	-	-	1540	1600	-	1202, 1149	1112	999, 958	-	-
I	3	1,74	-	1585	1565	1175, 1131	-	974, 921	741	525, 445, 418
L2	-	-	1545	1605	-	1200, 1150	1115	1000, 959	-	-
II	2	1,78	-	1580	1560	1170, 1133	-	977, 925	740	530, 448, 425
L3	-	-	1543	1605	-	1205, 1130	1114	997, 960	-	-

III	3	1,75	-	1585	1560	1174, 1130	-	980, 930	745	515, 450, 410
-----	---	------	---	------	------	---------------	---	-------------	-----	---------------------

Notă: a) L1 - 4-(2-metoxifenil)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei, L2 - 4-(3-metoxifenil)tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei, L3 - 4-(4-metoxifenil)-tiosemicarbazona 2-benzoilpiridinei; b)  $\kappa$  – conductibilitatea electrică molară (294 K).

Tabelul 3

Activitatea antimicotică și antimicrobiană ( $\mu\text{g/ml}$ ) a compușilor I-III față de *Candida albicans* și microorganismele gram-pozitive și gram-negative

Tulpina microorganismului	Tipul concentrației	Compusul			
		Pa	I	II	III
<i>Candida albicans</i>	CMI	75,0	0,59	37,5	9,3
	CMB	75,0	1,17	75,0	18,75
<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923	CMI	0,145	0,0045	0,15	0,0365
	CMB	0,145	0,009	0,29	0,073
<i>Bacillus cereus</i> ГИСК 8035	CMI	C	0,073	0,073	0,146
	CMB	C	0,15	0,15	0,29
<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922	CMI	9,35	1000	250	250
	CMB	9,35	1000	500	500
<i>Shigela sonnei</i>	CMI	C	1000	250	1000
	CMB	C	2000	500	2000
<i>Salmonella abony</i> ГИСК 03/03	CMI	0,145	>2000	500	500
	CMB	9,35	>2000	1000	1000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CMI	300	>2000	>2000	>2000
	CMB	2000	>2000	>2000	>2000

Notă: a) P – nitrato-3,5-dibromo-salicilidentiosemicarbazidocupru (cea mai apropiată soluție și analogul structural); b) concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația minimă bactericidă (CMB); c) activitatea antimicrobiană față de aceste microorganisme în [1] nu a fost studiată.