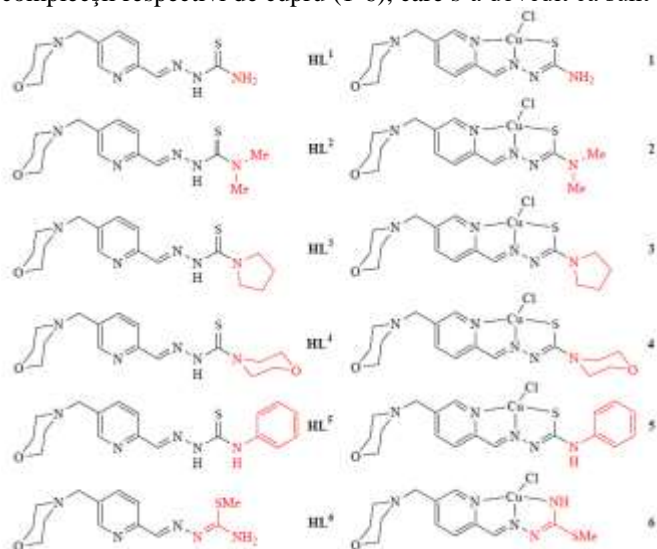


conferi hidrosolubilitate constă în introducerea în ligandul organic a unor grupe hidrofile ca grupa sulfonică ($-\text{SO}_3\text{H}$) sau carboxilică ($-\text{COOH}$). Aceste grupe ușor se ionizează în mediul bazic cu formarea sărurilor respective ale metalelor alcaline sau amoniu, care de regulă conferă solubilitate în apă ligandului sau complexului respectiv. Pe această cale au fost obținuți complecși hidrosolubili de cupru, zinc și nichel cu tiosemicarbazone ale aldehidelor aromatice sulfonate [11]. Solubilitatea lor în apă a permis testarea *in vivo* a activității biologice, în special a citotoxicității contra celulelor de leucemie cronică mieloidă umană. Un dezavantaj al acestor compuși constă în aceea că introducerea grupei sulfonice necesită stadii suplimentare de sinteză organică, în plus grupa sulfonică poate influența negativ asupra activității biologice.

În scopul de a obține tiosemicarbazone heteroaromatice și complecși de cupru(II) hidrosolubili cu activitate antiproliferativă contra celulelor canceroase, în nucleul heteroaromatic s-a introdus grupa morfolinică, care poate conferi o hidrosolubilitate și spori activitatea biologică a compușilor rezultați [12].

Au fost sintetizate diverse tiosemicarbazone pe bază de 5-metilmorfolin-piridin-2-carboxaldehidă ($\text{HL}^1\text{-HL}^6$) și complecșii respectivi de cupru (1-6), care s-a dovedit că sunt deja hidrosolubili:



S-a determinat că o parte din compușii coordinativi formează dimeri slabi (asociați) în stare solidă, care în soluție apoasă se scindează în monomerii reprezentați mai sus. Totodată liganzii și complecșii lor de cupru au fost testați și pentru activitate antibacteriană față de microorganismele Gram-pozitive *S.aureus* și Gram-negative *P. aeruginosa*. $\text{HL}^1\text{-HL}^5$ împreună cu complecșii 1 – 5 au arătat o activitate antibacteriană considerabilă față de bacteriile *S.aureus*. În schimb ligandul HL^6 în bază de S-metilzotiosemicarbazidă și complexul 6, spre deosebire de ceilalți compuși, au manifestat un nivel foarte redus de activitate antibacteriană. Alt dezavantaj constă în faptul că sinteza 5-metilmorfolin-piridin-2-carboxaldehidei, care conferă în final hidrosolubilitate complecșilor, este destul de anevoioasă și necesită șapte stadii de sinteză.

Pentru derivații S-metilzotiosemicarbazonelelor hidroaromatice, structural destul de apropiați de compusul utilizat de solicitanți în revendicări, anume pentru N_4 -alil-S-metilzotiosemicarbazona aldehydei 2-hidroxi-naftoice [13] sau pentru compusul coordinativ al cuprului cu N_4 -alil-S-metilzotiosemicarbazona 3,5-dibromosalicilaldehidei [14], s-a depistat o activitate antibacteriană și antimicotică. Dezavantajul acestor compuși constă în faptul că nu sunt solubili în apă. Totodată nivelul activității antimicotice (față de fungul *Candida albicans*) nu este destul de înalt - concentrațiile minime inhibitorii sau fungicide pentru primul compus ating valori de respectiv 700 $\mu\text{g/mL}$ [13], iar pentru compusul coordinativ valori de 63 și 250 $\mu\text{g/mL}$ [14].

Recent au fost descriși compușii coordinativi ai cuprului(II) cu 4-alil-S-metilzotiosemicarbazona aldehydei salicilice, care manifestă proprietăți antimicrobiene pronunțate [15]. Acești compuși pot fi considerați ca cei mai apropiați din punct de vedere structural și după activitatea antimicotică în raport cu compusul propus pentru utilizare în invenția revendicată. Dezavantajul compușilor din analogul proxim constă în faptul că ei nu sunt solubili în apă, iar activitatea antimicotică nu este destul de înaltă.

Problema soluționată de invenție constă în extinderea gamei de remedii antimicotice în bază de compuși coordinativi (combinații complexe) ai cuprului(II) cu izotiosemicarbazone aromatice și care totodată să fie solubili în apă (hidrosolubili).

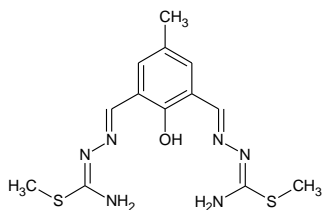
Problema s-a soluționat printr-o analiză și o selecție neevidentă dintre compușii coordinativi binucleari (dimeri) ai cuprului cu derivați de izotiosemicarbazone aromatice binucleabile, urmată de sinteza și investigații microbiologice corespunzătoare. Totodată pentru referință au fost sintetizați doi compuși coordinativi hidrosolubili ai cuprului cu izotiosemicarbazone aromatice apropiate structural, dar pentru care solicitanții au depistat că ultimii nu posedă o activitate antimicrobiană înaltă. De aici rezultă că pentru o activitate antimicrobiană înaltă, condiția de hidrosolubilitate a compușilor coordinativi este una necesară, dar nu și suficientă.

Esența invenției constă în aceea că pentru un compus binuclear al cuprului(II) hidrosolubil în bază de derivat S-alchilat al tiosemicarbazidei, și anume 2,6-bis(S-metilzotiosemicarbazidometiliden)-4-metilfenolato-tricloro-

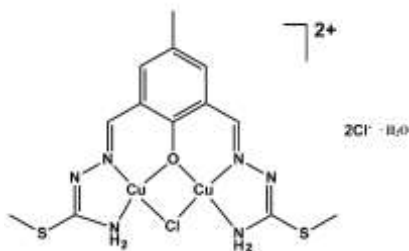
dicupru-hidrat, s-a depistat că în soluții apoase el posedă o activitate pronunțată contra diferitor fungi. În rezultat compusul dat se propune pentru utilizare în calitate de remediu antimicotic.

Rezultatul atins de invenție constă în faptul că în soluții apoase compusul coordinativ binuclear 2,6-bis(S-metilzotiosemicarbazidometiliden)-4-metilfenolato-tricloro-dicupru-hidrat posedă o activitate antimicotică la concentrații minime inhibitorii sau fungicide în intervalul de valori de 2...8 μg/mL.

Ligandul (H₃DF-T₁) din componența compusului coordinativ, produsul condensării S-metilzotiosemicarbazidei cu o dialdehidă hidroxiaromatică, este unul binucleabil, adică poate coordona simultan doi ioni de cupru cu utilizarea punții de fenolat și a patru atomi donori de azot N₁ și N₄ ale ambelor „brațe” izotiosemicarbazidice, deoarece, ca urmare a alchilării atomilor donori de sulf, ultimii nu se mai pot coordona la ionii de cupru(II). În medii neutre ligandul se coordonează în formă monodeprotonată în urma disocierii grupei fenolice, iar în mediile bazice – în formă trideprotonată, datorită disocierii suplimentare a câte un proton de la grupele amino terminale din brațele izotiosemicarbazidice. Structura H₃DF-T₁ este redată mai jos:



Compusul coordinativ se obține la interacțiunea H₃DF-T₁ cu clorura de cupru(II) în mediu alcoolic și reprezintă un dimer de cupru coordonat cu ligandul monodeprotonizat, care mai conține trei ioni de clor și o moleculă de apă de cristalizare: 2,6-bis(S-metilzotiosemicarbazidometiliden)-4-metilfenolato-tricloro-dicupru-hidrat. Reieșind din datele analizei elementale, spectrale și proprietățile chimice și magnetochimice dimerul de cupru foarte probabil că are următoarea structură [Cu₂(μ-H₂DF-T₁)-μ-Cl]Cl₂·H₂O, unde H₂DF-T₁ reprezintă ligandul inițial monodeprotonizat la atomul punte de oxigen fenolic, iar notarea μ-Cl denotă faptul că un ion de clor are rolul de a doua punte între ionii de Cu(II):

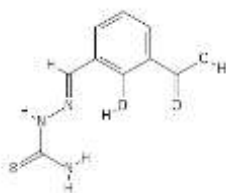


Nu este exclus că ceilalți doi anioni de clor să coordoneze apical la câte un ion de cupru, iar la dizolvarea dimerului în apă ei să disocieze ușor din sfera internă a compusului coordinativ cu formarea electroliților de tipul 1:2, o condiție ce ar contribui la hidrosolubilitatea dimerului de cupru. Conform regulilor de nomenclatură chimică denumirea desfășurată a compusului, în conformitate cu formula structurală de mai sus, poate fi {μ-cloro-[μ-2,6-bis(S-metilzotiosemicarbazidometiliden)-4-metilfenolato-N₁,N₄,N'₁,N'₄,μ-O]dicupru(II)}-dicloro-hidrat. Din considerente practice dimerul de cupru utilizat în continuare va fi notat prin C1.

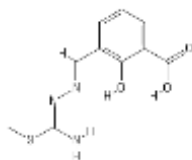
Complexul C1 este cunoscut din Stadiul tehnicii, însă activitatea lui biologică nu a fost cercetată (Gerbelev N.V., Revenko M.D., Zhovmir F.K., Kuyavskaja B.Ya. Binuclear compounds of copper(II) with ligands based on chalcogensemicarbazides and 2,6-diformyl-4-methylphenol. Zhurn. Neorg. Khimii (J. Inorg.Chem. USSR), 1986, 31, No. 8, pp. 2017-2022).

[Cu₂(μ-H₂DF-T₁)-μ-Cl]Cl₂·H₂O este solubil în apă și formează soluții de culoare verde-intensă la concentrații relativ mici. Această hidrosolubilitate este una mai puțin obișnuită, deoarece dimerul analog de cupru cu tiosemicarbazona nealchilată, tot cu trei ioni de clor în componența sa, este insolubil în apă.

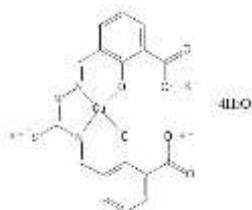
Rezultatul neevident al invenției este evidențiat de faptul că pentru comparație au fost sintetizați compuși coordinativi ai cuprului(II) cu liganzi structural foarte apropiați cu grupa funcțională carboxilică legată de inelul aromatic, care după analogie cu grupa sulfonică [11] pot forma săruri hidrosolubile a compușilor coordinativi ai cuprului. Pentru aceasta au fost utilizați următorii liganzi polifuncționali și binucleabili - tiosemicarbazona acidului 3-formilsalicilic (H₃FSA-T):



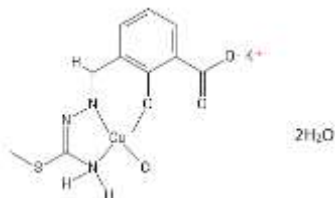
și S-metilzotiosemicarbazona acidului 3-formilsalicilic (H₃FSA-T₁):



În rezultatul condensării template în mediu bazic dintre H₃FSA-T și acidul 3-formilsalicilic, a fost sintetizată sare hidrosolubilă de potasiu a compusului mononuclear de cupru (în continuare C2). Sinteza s-a efectuat în esență analogic cu sinteza compusului de nichel(II), similar după structură și hidrosolubilitate, descris anterior în literatura nonbrevet (Zhovmir F.K., Gerbelev N.V. Template synthesis and properties of coordination compounds of nickel(II) with binucleating ligands based on thiosemicarbazide and 3-formylsalicylic acid. Zhurn. Neorg. Khimii (J. Inorg.Chem. USSR), 1984, 29, No. 9, pp. 2304-2308). Compusul C2 are următoarea formulă structurală:



La interacțiunea H₃FSA-T₁ cu clorură de cupru(II) în mediu etanol-apă, în prezența unui exces mic de hidroxid de potasiu, s-a obținut compusul mononuclear (în continuare C3), în care grupa carboxilă este ionizată, fapt ce conferă o hidrosolubilitate compusului C3:



Ambii compuși C2 și C3, deși sunt solubili în apă, în urma testărilor microbiologice au arătat că posedă o activitate antimicrobică (antifungică) cu mult mai redusă față de C1, iar în unele cazuri chiar o lipsă a activității biologice.

În calitate de microorganisme-test pentru evaluarea activității antimicrobice au fost selectate tulpinile *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Cryptococcus neoformans* CECT 1043. Evaluarea activității antimicrobice s-a efectuat *in vitro* prin metoda diluțiilor succesive duble, conform protocolului standard.

După cum reiese din rezultatele testării activității antimicrobice soluțiile apoase, puternic diluate, a dimerului de cupru selectat posedă o activitate antimicrobică înaltă. Concentrația minimă fungică fiind în jur de 4...8 μg/mL. Totodată, pentru comparație, compusul coordinativ al cuprului(II) din analogul proxim clorura de [diaqua-N₄-alil-S-metilzotiosemicarbazidosalicilidenato(-)-cupru(II)] manifestă o activitate antifungică semnificativ mai mică de 7...8 ori față de *Candida albicans* ATCC 10231 [15].

Din Stadiul tehnicii se cunoaște că S-alchilarea tiosemicarbazidei poate diminua activitatea antimicrobiană a izotiosemicarbazonei [6, 7, 12]. De aceea activitatea fungică a C1, care face parte din grupa de compuși coordinativi cu izotiosemicarbazone, este una neașteptată.

Avantajele invenției constau în următoarele:

- compusul coordinativ binuclear de cupru cu bis(S-metilzotiosemicarbazona) 2,6-diformil-4-metilfenolului este solubil în apă – mediul biologic natural;
- C1 posedă o activitate antimicrobică la concentrații minime fungicide de 2...8 μg/mL;
- sinteza compusului coordinativ este una relativ simplă și se realizează din precursori accesibili comercial.

În concluzie din cercetările microbiologice rezultă că compusul binuclear de cupru C1 poate fi aplicat în farmaceutică sub formă de soluții apoase diluate la combaterea diferitor micoze.

Exemple de realizare a invenției

Exemplul 1: sinteza compusului C1: [Cu₂(H₂DF-T₁)-μ-Cl]Cl₂·H₂O

Ligandul precursor bis(S-metilzotiosemicarbazona) de 2,6-diformil-4-metilfenol (H₃DF-T₁) și compusul de cupru C1 testat au fost descriși anterior (Gerbelev N.V., Revenko M.D., Zhovmir F.K., Kuyavskaia B.Ya. Binuclear compounds of copper(II) with ligands based on chalcogensemicarbazides and 2,6-diformyl-4-methylphenol. Zhurn. Neorg. Khimii (J. Inorg.Chem. USSR), 1986, 31, No. 8, pp. 2017-2022). Conform procedurii bine cunoscută a fost sintetizată hidriodura de S-metilzotiosemicarbazidă prin alchilarea tiosemicarbazidei cu iodmetan în mediu de etanol. În continuare hidriodura de izotiosemicarbazidă a fost condensată în mediu etanol-apă, în prezență de carbonat de sodiu, cu 2,6-diformil-4-metilfenol.

Ligandul este insolubil în apă, solubil în DMSO sau DMF și se caracterizează prin următoarele caracteristici. P.t. 208...211°C.

Benzile reprezentative în spectrul IR înregistrat cu spectrometrul FT-IR PerkinElmer Spectrum 100 (disc KBr, cm^{-1}): 3484s, 3404s, asc, 3081s, 1636p, asc, 1607p, 1517fp, asc, 1299p, asc, 1016m, asc, 757p, asc, 691m, asc (unde s semnifică slab, m – mediu, p – puternic, fp – foarte puternic și asc – ascuțit).

Compusul coordinativ de cupru C1 s-a obținut conform unui procedeu modificat:

La suspensia de $\text{H}_3\text{DF-T}_1$, (1,70 g, 5 mmoli) în metanol (100 mL) se adaugă la temperatura camerei $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,70 g, 10 mmoli). Amestecul se agită magnetic timp de cca 15 min până dispare ligandul inițial de culoare galbenă, apoi se încălzește la temperatura de 50...60°C timp de 0,5 ore. După răcire, peste 4...6 ore produsul cristalin verde se filtrează, se spală cu metanol, apoi cu eter și se usucă la aer. Se obțin 2,86 g (97%) de produs cristalin (microace) de culoare verde.

Produsul (C1) este solubil în apă (cca 1%), DMSO sau DMF, în care formează soluții limpezi de culoare verde-intens. Soluțiile apoase peste 24 ore încep foarte lent să capete o nuanță nucărie fără a se forma un careva precipitat în decurs de 6 luni.

La păstrare în flacoane închise etanș, ferite de lumină, C1 este stabil cel puțin 3 ani de zile.

Spectrul IR(disc KBr, cm^{-1}): 3503s, 3419s, asc., 3300s, 2797m, 1555fp, asc, 1315p, asc, 1144p, asc, 904m, asc, 713m.

Exemplul 2: sinteza compusului C2: $\text{K}_3[\text{Cu}(\text{fSA})_2\text{T}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Ligandul precursor tiosemicarbazona acidului 3-formilsalicilic ($\text{H}_3\text{FSA-T}$), p.t. 211°C, a fost descris anterior (Zhovmir F.K., Gerbelev N.V. Template synthesis and properties of coordination compounds of nickel(II) with binucleating ligands based on thiosemicarbazide and 3-formylsalicylic acid. Zhurn. Neorg. Khimii (J. Inorg.Chem. USSR), 1984, 29, No. 9, pp. 2304-2308).

Spectrul IR(disc KBr, cm^{-1}): 3677s, 3442m asc., 3287m, 3168p, 2974s, 2902s, 1663p (ν_{asCOOH}), 1611p, 1600p, 1549p, 1450m, 1412p, 1380m, 1225fp, 1151fp, 1108p, 1079p, 1064p, 946m, 754p, 702m, 672m asc.

Complexul hidrosolubil $\text{K}_3[\text{Cu}(\text{fSA})_2\text{T}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ a fost sintetizat prin condensarea templată pe matrice de Cu(II) a $\text{H}_3\text{FSA-T}$ cu acidul 3-formilsalicilic (H_2FSA) în mediu bazic puternic. Soluția de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,70 g, 10 mmol) în metanol (100 mL) se adaugă cu picătura la agitare magnetică la o soluție de metanol-apă (7:3, 100 mL), încălzită la 50...60°C, care conține $\text{H}_3\text{FSA-T}$ (2,50 g, ~10,1 mmol), H_2FSA (2,00 g, ~12 mmol) și KOH (12,0 g, ~214 mmol). După finalizarea adăugării se menține temperatura suspensiei cristaline formate de culoare cafenie-roșie aproximativ 0,5 ore și se lasă amestecul să se răcească pentru aproximativ 24 ore. Se filtrează precipitatul cristalin (microace) cafeniu-întunecat cu nuanță roșie, se spală cu metanol, apoi cu eter dietilic și se usucă la aer. Randamentul constituie 5,05...5,39g (79...84%).

Produsul este solubil în apă, DMSO și DMF, insolubil în etanol, acetonitril. Soluțiile apoase posedă o culoare cafenie-roș foarte intensă și sunt stabile cel puțin o lună.

Rezultatele analizei elementale confirmă structura propusă:

găsit, %: Cu – 10,45; C – 31,22; H – 2,28; N – 6,70.

Pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{CuK}_3\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$

calculat, %: Cu – 10,00; C – 32,14; H – 2,54; N – 6,61.

Spectrul IR(disc KBr, cm^{-1}): 3203m, f. larg, 1601fp, 1535fp, 1418p, 1374p, 1305p, 1222m asc, 1122p, 1083p, 1035m, 986m, 881sl asc, 870s, 830s, 798s, 745m. f. asc, 671s.

Exemplul 3: sinteza compusului C3: $\text{K}[\text{Cu}(\text{HFSA-T}_1)\text{Cl}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Ligandul precursor S-metilizotiosemicarbazona acidului 3-formilsalicilic– hemihidrat ($\text{H}_3\text{FSA-T}_1 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) a fost obținut conform procedurii descrise (Zhovmir F.K., Gerbelev N.V. Template synthesis and properties of coordination compounds of nickel(II) with binucleating ligands based on thiosemicarbazide and 3-formylsalicylic acid. Zhurn. Neorg. Khimii (J. Inorg.Chem. USSR), 1984, 29, No. 9, pp. 2304-2308).

Spectrul IR(disc KBr, cm^{-1}): 3541s, 3480s, 3241m, 2888m, 2681m, 1653p (ν_{asCOOH}), 1628p, 1615p, 1598p, 1553m, 1475p asc, 1432fp asc, 1393fp asc, 1353m, 1289fp, 1188m, 1141 asc, 1066m, 956s, 940s, 842p asc, 811p, 762m asc, 737s, 664s asc.

Complexul de cupru C3 s-a obținut conform următorului procedeu:

Soluția de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,87 g, 5 mmol) în etanol (30 mL) se adaugă cu picătura la agitare magnetică la o soluție de etanol-apă (20:8, 28 mL), la temperatura camerei, care conține $\text{H}_3\text{FSA-T}_1 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ (1,31 g, ~10,1 mmol) și KOH (1,12 g, ~20 mmol). După finalizarea adăugării se menține aproximativ o oră agitarea suspensiei cristaline formate de culoare verde-kaki. Se filtrează precipitatul cristalin (microace) verde-kaki, se spală cu etanol, apoi cu eter dietilic și se usucă la aer. După uscare se obține 1,10g (54%) de praf cristalin verde-baltă cu nuanță surie.

Produsul este solubil în apă, DMSO sau DMF, insolubil în etanol, acetonitril. Soluțiile apoase nu sunt stabile - peste câteva zile din ele cade un precipitat sur greu solubil în DMF sau DMSO, probabil că are loc o reacție de polimerizare coordinativă.

Găsit, %: Cu – 15,35; C – 29,59; H – 3,06; N – 9,24, 9,55.

Pentru $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClCuKN}_3\text{O}_5\text{S}$ calculat, %: Cu – 14,94; C – 28,23; H – 3,08; N – 9,87.

Spectrul IR(disc KBr, cm^{-1}): 1604m, 1590m, 1540p, 1487fp, 1418p, 1357p, 1283m, 1133m, 916m asc, 870m asc, 754m asc, 673m.

Exemplul 4: evaluarea activității antibacteriene a compușilor

Tulpinile de microorganisme selectate pentru testarea microbiologică au fost furnizate de Colecția Națională de Microorganisme Patogene. Au fost utilizate următoarele tulpini de fungi: *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Cryptococcus neoformans* CECT 1043.

Evaluarea activității antifungice s-a efectuat *in vitro* prin metoda diluțiilor succesive duble, conform protocolului standard, care constă în aceea că la etapa inițială se iau șiruri de 10 eprubete în care se introduc câte 1 mL de mediu nutritiv lichid Sabouraud (pH 6,8). Ulterior se picură 1 mL de preparat în prima eprubetă (din șirul de 10 eprubete). Se pipetează amestecul obținut, după care 1 mL din acesta se transferă în eprubeta următoare, astfel că procedura se repetă până la eprubeta nr.10 a șirului. În așa mod, concentrația preparatului inițial se micșorează de 2 ori în fiecare eprubetă următoare. În același timp, se prepară culturi de 24 ore de fung-test. Se prepară inițial suspensii de culturi de fungi cu densitățile optice (D.O.) de 2,0 în conformitate cu indicele McFarland. Ulterior, se transferă 1 mL de suspensie de fung obținută într-o eprubetă ce conține 9 mL de apă distilată sterilă. După care se transferă 1 mL în eprubeta cu nr.2 din șirul de 5 eprubete ce conțin câte 9 mL de apă distilată sterilă. Din eprubeta cu nr.5 a șirului se ia câte 0,1 mL de suspensie de fung, ceea ce reprezintă doza de însămânțare, și se adaugă în fiecare eprubetă care conține preparatele titrate. Ulterior, eprubetele cu preparatele titrate, în care s-au introdus dozele de însămânțare ale fungilor, se plasează în termostat la temperatura de 35°C timp de 24 ore. A 2-a zi se analizează preliminar rezultatele obținute. Ultima eprubetă din șir în care nu se atestă o creștere vizibilă a fungului se consideră a fi concentrația minimă inhibitorie (CMI) a preparatului. Pentru aprecierea concentrației minime fungicide (CMF), conținutul eprubetelor cu CMI și a eprubetelor cu concentrații mai înalte ale preparatelor se însămânțează pe agarul peptonat solid din cutiile Petri cu ajutorul ansei bacteriologice. Cutiile însămânțate se plasează în termostat la temperatura de 35°C pentru 24 ore. Concentrația preparatelor care nu permit creșterea nici a unei colonii de fung se consideră a fi concentrația minimă fungicidă a compusului.

Pentru evaluare s-au pregătit soluții proaspete de 0,5% ale compușilor sintetizați C1, C2 și C3 în apă distilată.

Rezultatele testării activității antimicotice (antifungice) exprimate în valorile concentrațiilor minime inhibitorii (CMI) și concentrațiilor minime fungicide (CMF) în $\mu\text{g/mL}$ pentru dimerul de cupru revendicat C1 și compușii de referință sintetizați (C2, C3,) sunt prezentate în tabelul de mai jos. Totodată pentru comparație în tabel au fost incluse datele din Stadiul tehnicii privind activitatea antifungică a analogului proximal structural C4 - compusul $[\text{Cu}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}$, (notat ca (1) în [15]), unde HL reprezintă N_4 -alil-S-metilizotiosemicarbazona aldehidei salicilice.

Tabel

Activitatea antimicotică a compușilor testați (concentrațiile minime sunt date în $\mu\text{g/mL}$)

Tulpina	C1		C2		C3		C4 ([15])	
	CMI	CMF	CMI	CMF	CMI	CMF	CMI	CMF
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	4	8	-	-	31	63	30	60
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	4	8	-	-	125	250	-	-
<i>Cryptococcus neoformans</i> CECT 1043	2	4	63	125	31	63	-	-

Din datele prezentate în tabel rezultă că C1 posedă o activitate antimicotică superioară, fiind aproximativ de 10 ori mai mare, comparativ cu alți complecși hidrosolubili ai cuprului(II) cu S-metilizotiosemicarbazone hidroxiaromatice (C2, C3) sau comparativ cu C4 din analogul proximal.

Compusul C1, fiind solubil în dimetilsulfoxid (DMSO), poate fi utilizat în cazuri speciale și sub formă de soluții în DMSO pentru diluția ulterioară cu apă, totodată în soluțiile apoase foarte diluate orice interferență a DMSO va fi neglijabilă.

În concluzie, compusul dimer de cupru cu formula $[\text{Cu}_2(\mu\text{-H}_2\text{DF-T}_1)\text{-}\mu\text{-Cl}]\text{Cl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (C1) poate fi aplicat în farmaceutică sub formă de soluții apoase în concentrații de ordinul miimelor de procent (0,001% = 10 $\mu\text{g/mL}$), pentru combaterea diferitor micoze, de exemplu, a candidozelor.