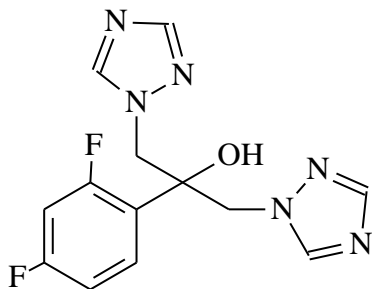


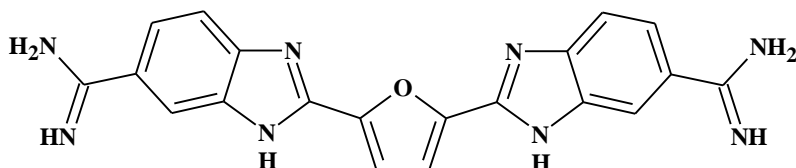
Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la sinteza unui compus coordinativ al molibdenului(V) biologic activ din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție. Acest complex inhibă proliferarea fungilor levuriformi și datorită acestor proprietăți poate găsi aplicare în medicină și veterinarie în calitate de preparat antifungic.

Dintre toți fungii patogeni pentru om, speciile levuriforme (*Cryptococcus neoformans* și *Candida albicans*) provoacă cele mai multe infecții, adesea severe, care necesită tratament îndelungat și profilaxie secundară. Pentru terapia acestor infecții cel mai des se utilizează fluconazolul cu formula:



Acest compus din clasa azolilor inhibă creșterea și multiplicarea majorității micetelor levuriforme în diapazonul concentrațiilor 16...20 μg/mL, însă nu poate fi utilizat în cazurile, când este necesară o activitate antimicotică mai înaltă a preparatului față de fungii sus-numiți [1].

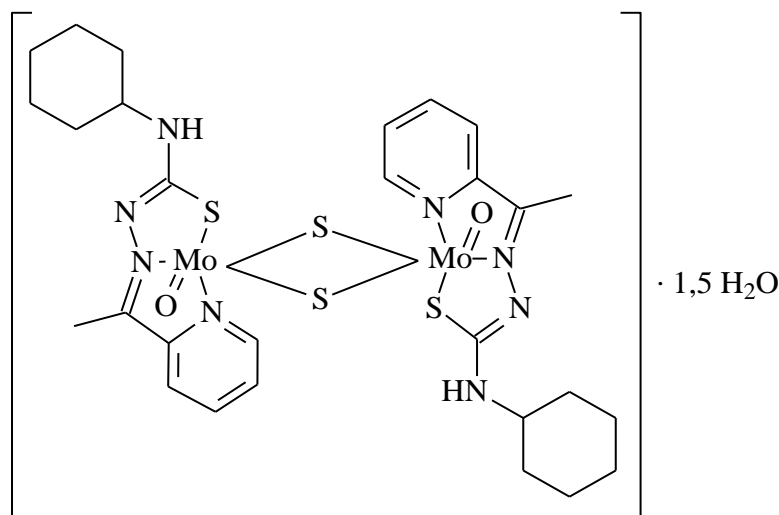
Dintre toți compușii chimici, care inhibă creșterea și multiplicarea fungilor din speciile *Cryptococcus neoformans* și *Candida albicans* cel mai înalt efect antifungic a fost obținut în cazul 2,5-bis(5-amidino-2-benzimidazolil)furanului [2] cu formula:



După activitatea fungiostatică față de micete levuriforme, acest compus depășește de 6,2...3,1 ori caracteristicile respective ale fluconazolului, utilizat actualmente în medicină pentru tratarea și profilaxia micozelor. Dezavantajul 2,5-bis(5-amidino-2-benzimidazolil)furanului constă în faptul, că el nu posedă o activitate antimicotică suficient de înaltă și din această cauză compusul dat nu a găsit aplicare în medicină sau veterinarie.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în extinderea arsenalului de inhibitori ai fungilor levuriformi cu activitate antimicotică înaltă.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitor al proliferării fungilor levuriformi bis(μ₂-sulfido)-bis{[N-ciclohexil-N'-(1-piridin-2-il)-etiliden]carbamohidrazontioato-(N,N,S)-oxomolibden} sescvihadrat cu formula:



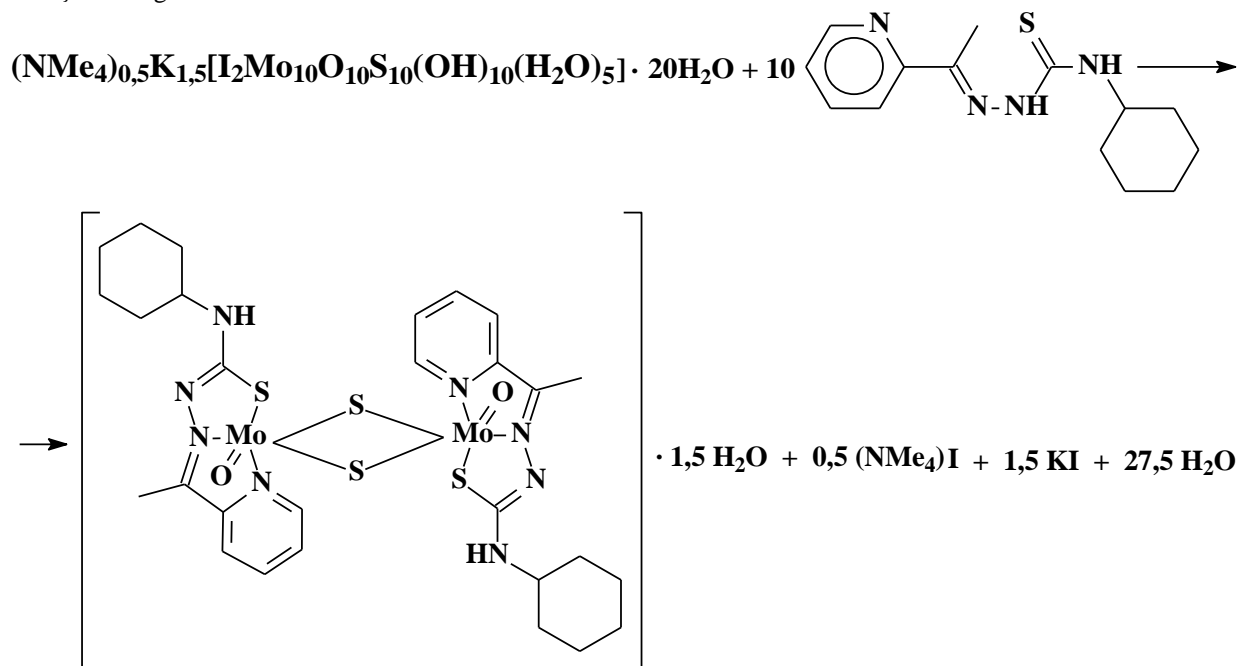
Complexul dat, proprietățile lui și procedeul de obținere nu sunt descrise în literatură.

Rezultatul tehnic al invenției constă în obținerea complexului, care manifestă activitate fungiostatică față de fungii din speciile *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* și *Cryptococcus neoformans*, ce depășește de 20,4...133,3 ori activitatea fluconazolului utilizat în medicină și de 2,5...5,2 ori depășește activitatea prototipului [2].

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul, că pentru prima dată în calitate de inhibitor al proliferării fungilor levuriformi se propune bis(μ₂-sulfido)-bis{[N-ciclohexil-N'-(1-piridin-2-il)-etiliden]carbamohidrazontioato-(N,N,S)-oxomolibden} sescvihadrat. Analiza comparativă a complexului revendicat cu prototipul demonstrează, că ei se deosebesc printr-o combinație nouă a tipurilor de legături chimice deja cunoscute și anume: sunt reprezentanți

ai diferitor clase de compuși coordinativi. Datorită particularităților caracteristice compusului coordinativ declarat, se obține un rezultat net superior în comparație cu prototipul.

Compusul revendicat se obține la interacțiunea soluțiilor metanolo-apoase fierbinți (60°C) ale polioxotiomolibdatului $(\text{NMe})_{0,5}\text{K}_{1,5}[\text{I}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_{10}(\text{OH})_{10}(\text{H}_2\text{O})_5] \cdot 20\text{H}_2\text{O}$ și N-[ciclohexil-2-(1-piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotoamidei (N-ciclohexiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei), luate în raport molar de 1 : 10. Reacția decurge în 120 min conform următoarei scheme:



Mecanismul prezentei reacții este legat de faptul, că în timpul sintezei, în amestecul reactant, are loc substituția moleculelor de apă și a grupelor hidroxil din sfera internă a atomilor de molibden(V) ai polioxotiomolibdatului prin două molecule de tiosemicarbazonă, care joacă rolul de ligand-N,N,S tridentat monodeprotonat. Al patrulea loc în sfera internă a atomului central îl ocupă atomul de oxigen. Al cincilea și al șaselea locuri coordinative sunt ocupate de doi atomi de sulf, care îndeplinesc funcția de atomi-punte. În rezultatul acestor procese are loc formarea complexului binuclear de molibden(V) revendicat.

Exemplu de obținere a bis(μ_2 -sulfido)-bis{[N-ciclohexil-N'-(1-piridin-2-il)-etiliden]carbamoahidrazontioato-(N,N,S)-oxomolibden} sescvihadratului. La soluția metanică fierbinte (60°C), care conține 316,7 mg (1,15 mmol) de N-[ciclohexil-2-(1-piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbotoamidă (4-ciclohexiltiosemicarbazona 2-acetilpiridinei) $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$ în 40 mL de CH_3OH se adaugă cu porții mici 250 mg (0,104 mmol) de precursor - polioxotiomolibdat $[\text{N}(\text{Me}_4)]_{0,5}\text{K}_{1,5}[\text{I}_2\text{Mo}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_{10}(\text{OH})_{10}(\text{H}_2\text{O})_5] \cdot 20\text{H}_2\text{O}$ proaspăt preparat, dizolvat în 20 mL de apă. Amestecul reactant obținut este agitat continuu și încălzit la 60°C timp de două ore. Precipitatul galben format se filtrează, se spală cu metanol, eter dietilic și se usucă în aer. Randamentul – 0,245g (54,3%). Compusul a fost caracterizat prin ESI-MS, TGA și analiză elementală.

Calculat (%) pentru $\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_{1,5}$: C - 38,84; H - 4,77; N - 12,94; S - 14,81.

Determinat: C - 38,49; H - 4,42; N - 12,80; S - 15,36.

FT-IR (ν , cm^{-1}): 3336 (w), 3179 (w), 3084 (w), 2933 (m), 2854 (w), 1560 (s), 968 (m), 783 (w), 484 (w).

EDX: Așteptat (determinat) Mo/S 0,50 (0,47).

MALDI-TOF: m/z calculat (determinat) – 839,8 (838,9) pentru ionul molecular $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2(\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{S})_2 + \text{H}]^+$.

TGA: 3,3% scăderea de masă în intervalul 25-200°C corespunzând la 1,5 H_2O (calculat 3,1 %).

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d_6): 1,21-1,92 (m, larg, 11H), 2,92 (s, 3H), 7,55 (t, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,90 (d, 1H).

Procedeele de obținere al compusului revendicat este simplu în executare, substanțele inițiale accesibile [Cadot E., Salignac B., Marrot J., Dolbecq A., Secheresse F. $\text{Mo}_{10}\text{S}_{10}\text{O}_{10}(\text{OH})_{10}(\text{H}_2\text{O})_5$: a novel decameric molecular ring showing supramolecular properties. *Chemical Communications*, 2000, nr. 4, p. 261-262; Ming-Xue Li, Dong Zhang, Li-Zhi Zhang, Jing-Yang Niu, Bian-Sheng Ji. Synthesis, crystal structures and biological activities of 2-acetylpyridine N(4)-cyclohexylthiosemicarbazone and its manganese(II) and nickel(II) complexes. *Inorganic Chemistry Communications*, 2010, vol. 13 (12), p. 1572-1575], randamentul constituie 54,3% față de cel teoretic calculat. Complexul este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă și alcoolii, bine solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic insolubil în eter.

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

Proprietățile antimicotice ale bis(μ_2 -sulfido)-bis{[N-ciclohexil-N'-(1-piridin-2-il)-etiliden]carbamohidrazontioato-(N,N,S)-oxomolibden} sescvihadratului au fost cercetate *in vitro* pe tulpini de laborator de micete levuriforme *Cryptococcus neoformans* CECT 1043, *Candida parapsilosis* ATCC 22019 și *Candida albicans* ATCC 10231. 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. 2.5×10^6 UFC/ml), după care se efectua o a doua diluție cu apă distilată sterilă de 1:10, obținându-se inoculul final. Rezultatul final se interpreta prin folosirea unui spectofotometru, înregistrându-se absorbanta fiecărui godeu la 405 nm. CMI-ul se calcula ca fiind cea mai mică concentrație care inhibă creșterea (comparativ cu martorul pozitiv). Rezultatele studiului activității biologice ale compusului revendicat sunt prezentate în tabel, din care se vede, că el posedă activitate fungiostatică în limitele concentrațiilor 0,12...0,98 $\mu\text{g/mL}$ față de toate tulpinile de micete levuriforme studiate, care depășește de 20,4...133,3 ori activitatea fluconazolului utilizat în medicină și de 2,5...5,2 ori depășește activitatea prototipului [2]. Cele mai sensibile față de bis(μ_2 -sulfido)-bis{[N-ciclohexil-N'-(1-piridin-2-il)-etiliden]-carbamohidrazontioato-(N,N,S)-oxomolibden} sescvihadrat declarat sunt fungii din specia *Cryptococcus neoformans* [Concentrația minimă de inhibare (CMI) = 0,12 $\mu\text{g/mL}$].

Proprietățile depistate ale compusului nominalizat prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice și permite utilizarea lui în cazul rezistenței fungilor față de medicamentele tradiționale.

Tabel

Activitatea fungiostatică ($\mu\text{g/mL}$) a compusului revendicat în comparație cu fluconazolul și prototipul

Substanța	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	<i>Cryptococcus neoformans</i> CECT 1043
Fluconazol	20,0	20,0	16,0
Prototipul ^a	2,47	b	0,62
Compusul declarat ^c	0,98	0,98	0,12

*Notă: a) pototipul - 2,5-bis(5-amidino-2-benzimidazolil)furan [2]; b) activitatea fungiostatică față de *Candida parapsilosis* în [2] nu a fost studiată; c) compusul declarat - bis(μ_2 -sulfido)-bis{[N-ciclohexil-N'-(1-piridin-2-il)-etiliden]-carbamohidrazontioato(1)-(N,N,S)-oxomolibden} sescvihadrat