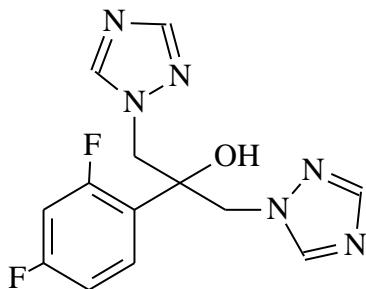


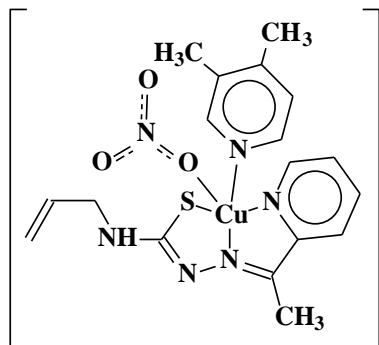
Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea compusului coordinativ biologic activ din clasa carboxilaților metalelor de tranziție. Acest complex selectiv inhibă proliferarea fungilor din specia *Cryptococcus neoformans* și datorită acestor proprietăți poate găsi aplicare în medicină și veterinarie la profilaxia și tratarea micozelor.

Dintre toate fungile patogene 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 $\mu\text{g/mL}$, însă nu poate fi utilizat în cazurile, când este necesară o activitate antimicotică mai înaltă a preparatului față de funghiile sus-numite [1].

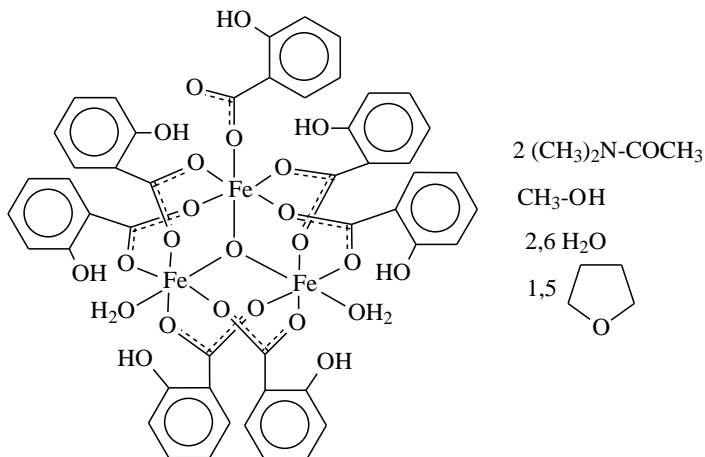
Din toți compușii chimici, care inhibă creșterea și multiplicarea fungilor din specia *Cryptococcus neoformans*, cel mai înalt efect antifungic a fost obținut în cazul nitrato-{N-(prop-2-en-1-il)-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioato}-(3,4-dimetilpiridin)cupru [2] cu formula:



După activitatea antimicotică față de fungile din specia *Cryptococcus neoformans* acest compus depășește de 133 ori caracteristicile respective ale fluconazolului, utilizat actualmente în medicină pentru tratarea și profilaxia micozelor. Utilizarea acestui compus poate fi considerată cea mai aproape soluție (analogul proxim). Dezavantajul nitrato-{N-(prop-2-en-1-il)-N'-[1-(piridin-2-il)etiliden]carbamohidrazontioato}-(3,4-dimetilpiridin)cupru [2] constă în faptul, că el nu posedă o activitate antimicotică suficient de înaltă și din această cauză compusul dat nu a găsit o aplicare în medicină sau veterinarie.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în extinderea arsenalului de inhibitori pe bază de compuși coordinativi cu liganzi simpli și ieftini ai proliferării fungilor din specia *Cryptococcus neoformans* cu activitate antimicotică înaltă.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Cryptococcus neoformans* unui cluster cu compoziția $[\text{Fe}^{\text{III}}_3\text{O}(\text{SalH})_7(\text{H}_2\text{O})_2]-(\text{DMAA})_2(\text{H}_2\text{O})_{2,6}(\text{CH}_3\text{OH})(\text{THF})_{1,5}$, unde SalH denotă acidul salicilic monodeprotonat, DMAA – dimetilacetamida, THF – tetrahidrofurantul, totodată clusterul are următoarea formulă structurală:



Structura, proprietățile fizico-chimice și procedeul de obținere a clusterului sunt descrise în literatura științifică (Gorinchoy V., Shova S., Melnic E., Kravtsov V., Turta C. Homotrinnuclear Fe_3^{III} - μ -oxo salicylate cluster. Synthesis, structure and properties. Chemistry Journal of Moldova, 2013, 8(2), p. 83-89).

Structura este similară în fond cu structura carboxilaților „bazici” cu nucleul $M_3(\mu_3-O)(RCOO)_6$ ca element structural de bază. O particularitate a structurii clusterului utilizat în invenție constă în aceea că un al șaptelea ion de salicilat face parte din sfera interioară cu funcția de ligand monodentat apical în locul unei molecule de apă. Ca urmare sarcina clusterului este zero spre deosebire de majoritatea oxocarboxilaților de trifier(III) sau de alte metale trivalente, cărora clusterii respectivi se prezintă sub formă de monocationi, sarcina cărora este neutralizată de un anion aflat în sfera exterioară. Altă particularitate a structurii clusterului constă în faptul că ea conține în calitate de solvat patru tipuri de molecule diferite – dimetilacetamidă, apă, metanol și tetrahidrofuran.

Reieșind din structura de mai sus, în baza nomenclaturii IUPAC, compusul poate fi numit [diaqua-1,2 κ O- μ_3 -oxo-hexakis(μ -salicilato- κ O:O')-salicilato-3 κ O-

trifrier(III)]-dimetilacetamid(1/2)-hidrat(1/2.6)-metanol-tetrahidrofuran-(1/1.5). Din considerente raționale clusterul în continuare va fi numit prescurtat ca oxohepta(salicilat)trifrier(III)-polisolvat.

Informația despre structura cristalină a clusterului în cauză a fost înregistrată în baza de date cristalografică Cambridge sub numărul 975526.

Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la clusterul de oxohepta(salicilat)trifrier(III)-polisolvat a activității fungiostatice și fungicide față de fungii din specia *Cryptococcus neoformans*, ce depășește de 200 ori activitatea fluconazolului utilizat în medicină și de 1,5 ori depășește activitatea analogului proxim [2].

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul, că pentru prima dată în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Cryptococcus neoformans* se propune un compus coordinativ din clasa carboxilaților homotrinnucleari.

Un avantaj al invenției revendicate, pe lângă activitatea mai înaltă și selectivitate față de specia *Cryptococcus neoformans*, constă în aceea că compușii inițiali pentru obținerea acestui salicilat de fier sunt ușor accesibili și ieftini.

Exemple de realizare a invenției

Sinteza compusului utilizat în revendicare s-a realizat conform procedurii dezvoltat anterior (Gorinchoy V., Shova S., Melnic E., Kravtsov V., Turta C. Homotrinnuclear Fe_3^{III} - μ -oxo salicylate cluster. Synthesis, structure and properties. Chemistry Journal of Moldova, 2013, 8(2), p. 83-89).

Utilizarea clusterului oxohepta(salicilat)trifrier(III)-polisolvat în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia *Cryptococcus neoformans* în raport cu alte specii de microorganisme

Proprietățile antimicotice ale oxohepta(salicilat)trifrier(III)-polisolvat au fost cercetate *in vitro* pe tulpina de laborator de micete levuriforme *Cryptococcus neoformans*. 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. $2...5 \cdot 10^6$ 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 spectrofotometru, 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 antiproliferative a compusului revendicat sunt prezentate în Tabelul de mai jos, din care se vede că el posedă activitate fungiostatică și fungică față de micete levuriforme *Cryptococcus neoformans* în limitele concentrațiilor 0,08...0,16 μ g/mL. Paralel cu proprietățile antifungice au fost cercetate și proprietățile bacteriostatice și bactericide ale compusului cercetat față de tulpinile standard de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, micete levuriforme *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* și *Candida albicans*. În toate aceste cazuri, concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația minimă bacterică (CMB) aveau valori mai mari de 10,0 mg/mL. Aceste date experimentale vorbesc despre selectivitatea activității antifungice a clusterului oxohepta(salicilat)trifrier(III)-polisolvat față de micete levuriforme *Cryptococcus neoformans*. După cum se vede din tabel, complexul trinuclear studiat manifestă o activitate antimicotică, ce depășește de 200 ori activitatea fluconazolului utilizat în medicină, și de 1,5 ori depășește activitatea analogului proxim [2].

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

Concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația minimă fungică (CMF) (μ g/mL) a compusului utilizat în revendicare în comparație cu fluconazolul și analogul proxim

Tulpina	Compusul utilizat în revendicare		Fluconazol		Analogul proxim	
	CMI	CMF	CMI	CMF	CMI	CMF
<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>CECT 1043</i>	0,08	0,16	16,0	-	0,12	0,24