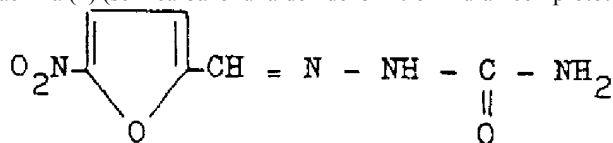


Descriere:

Invenția se referă la un compus organic biologic activ, și anume, la izonicotinoilhidrazona aldehidei 5-nitro-2-furanice, care poate fi utilizată în practica medicală ca preparat antiseptic.

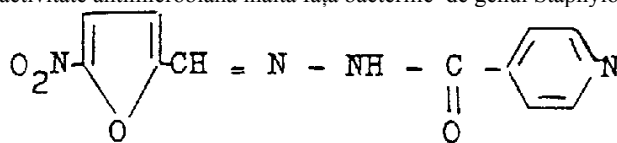
În pofida spectrului larg de preparate din seria nitrofuranică, folosite pentru tratarea infecțiilor purulente, cel mai des se folosește furacilina (1) (semicarbazonul aldehidei 5-nitro-2-furanice - prototipul și analogul structural) cu formula:



Furacilina este relativ toxică ($LD_{50} = 166,7$ mg/kg), iar concentrația minimală, care reține creșterea majorității tulpinilor de stafilococi, constituie 11,7-23,2 $\mu\text{g/ml}$ (2). Însă în cazurile când se cere o activitate mai înaltă și o toxicitate mai scăzută a preparatului antiseptic, furacilina nu poate fi folosită.

Prezenta invenție propune o nouă substanță, izonicotinoilhidrazona aldehidei 5-nitro-2-furanice, care manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile de genul *Staphylococcus*.

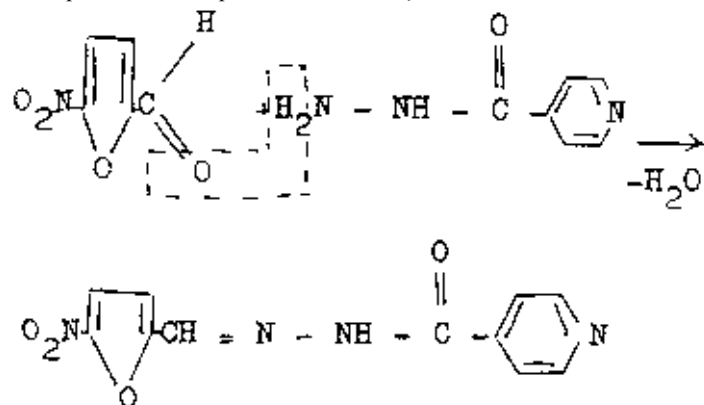
Rezultatul tehnic al invenției solicitate constă în obținerea unei noi substanțe, izonicotinoilhidrazona aldehidei 5-nitro-2-furanice, cu activitate antimicrobiană înaltă față de bacteriile de genul *Staphylococcus* și se realizează prin sinteza compusului cu formula:



În acest caz activitatea acestui compus față de bacteriile de genul *Staphylococcus*, în funcție de tulpină, crește de 2-4 ori sau rămâne la nivelul furacilinei, iar toxicitatea, în comparație cu furacilina, este mai mică de 6 ori.

Compusul revendicat diferă de prototip prin aceea că furacilina are amino-grupă substanță prin fragmentul 4-piridinic. În rezultat, se realizează o nouă combinație a tipurilor cunoscute de legături.

Compusul se obține prin reacția de condensare, în decurs de 10-15 min., a hidrazidei acidului izonicotinic cu 5-nitrofurfuroil, luate în raportul de 1:1 după următoarea ecuație:



Procedul de obținere a substanței revendicate este simplu, substanțele inițiale sunt accesibile, iar randamentul constituie 69% din calculat teoretic. Substanța este stabilă în aer, ușor solubilă în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, puțin solubilă în alcoolii alifatici, acetonă și apă, practic insolubilă în eter.

Exemplul de obținere a izonicotinoilhidrazonei aldehidei 5-nitro-2-furanice.

În soluție etalonică fierbinte (49-51°C) de 1,41 g (10 mmol) de aldehydă 5-nitro-2-furanică în 25 ml se adaugă soluție de 1,37 g (10 mmol) de hidrazidă a acidului izonicotinic, în 25 ml de etanol. Amestecul de reacție se încălzește la baia de apă, amestecându-l continuu timp de 10-15 min. La răcire din soluție se depune un precipitat galben/deschis, care este filtrat, spălat cu etanol și uscat la aer. Randamentul este de 1,77 g, ceea ce constituie 69% față de cel teoretic. Temperatura punctului de topire este egală cu 240°C. (Temperatura punctului de topire a aldehidei 5-nitro-furanice este egală cu 36°C; temperatura punctului de topire a hidrazidei acidului izonicotinic este egală cu 136°C).

S-au depistat, în %; C-50,51; H-3,00; N-21,39.

Pentru $C_{11}H_5N_4O_4$ s-a calculat, în %; C-50,77; H-3,08; N-21,54.

Rezultatele spectroscopiei IR, în cm^{-1} ;

$\nu(\text{NH})=3360, 3290$; $\nu_{88}(\text{CH})=3065$; $\nu_s(\text{CH})=3025$; $\nu(\text{C=O})=1695$; $\nu(\text{C=N})=1600$; $\nu(\text{C=C})=1585$; $\nu_{88}(\text{NO}_2)=1515, 1345$; $\delta_{\text{as}}(\text{CH})=1490$; $\delta_s(\text{CHO})=1395$; $\nu(\text{C-O-C})$ furanului=1245, 1225; $\delta(\text{CCH-NCH})=1245$; $\delta(\text{C-N})=1190, 1115$; $\nu(\text{C-C})=1045$; $\nu(\text{C-N})=970, 930$.

Cercetarea activității antimicrobiene a compusului solicitat s-a efectuat "in vitro" în bulion peptonat, prin diluții succesive. În calitate de cultură de referință au fost folosite: *Staphylococcus aureus* (tulpinile Wood-46, Cowan-1, Smith 209P), *Staphylococcus epidermidis* (42-a) și *Staphylococcus saprophyticus*. Pentru însămânțare au fost folosite tulpini de microorganisme, cultivate pe geloză timp de 18 ore.

Doza de însămânțare constituie 500 mii microbi la 1 ml de mediu (standardul bacterial de turbiditate).

Eprubetele au fost agitate și amplasate în termostat timp de 24 ore la temperatura de 37°C. Drept criteriu de control a servit mediul nutritiv însămânțat cu aceleași culturi, însă fără compusul chimic testat.

Activitatea bacteriostatică s-a determinat după lipsa de creștere a microorganismului în mediul nutritiv.

Testările în vederea toxicității s-au efectuat "in vivo" pe șoareci albi, prin introducerea în stomac a suspensiei substanței în apă fiartă.

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 1, în comparație cu activitatea antimicrobiană a furacilinei - prototipul și analogul structural al substanței solicitate, cea dintâi fiind considerată cea mai activă printre preparatele antiseptice din șirul nitrofuranilor, folosite în practica medicală.

Tabelul 1

Compusul	Concentrația minimală de inhibare,				S.epider-mis (42-a)	μg/ml S.sapro- phiticus	LD ₅₀ , mg/kg
	S.aureus						
	Cowan-1	Wood-46	Smith	209P			
Furacilină (prototipul și analogul structural)	10	10	2	10-12	2	-	166,7
Izonicotinoilhidrazona aldehydei 5-nitro-2-furanice	2,5	3	2	5	2	0,5	>1000

*) Valoare luată din /2/.

**) Valoarea LD₅₀ a furacilinei luată din /3/.

***) Introducerea unei doze mai mari pentru determinarea exactă a valorii LD₅₀ este imposibilă din cauza suprasaturării suspensiei.

Din tabelul 1 reprezintă că compusul solicitat în concentrație 0,5-5 μg/ml manifestă activitate bacteriostatică asupra tuturor microorganismelor testate.

Rezultatele experimentale obținute demonstrează că activitatea bacteriostatică a izonicotinoilhidrazonei 5-nitro-2-furanice față de Staphylococcus aureus (Smith) și Staphylococcus epidermidis (42-a) este echivalentă cu cea a furacilinei, pe când față de celelalte microorganisme ea este de 2-4 ori mai activă decât analogul ei structural.

În ceea ce privește toxicitatea, compusul solicitat poate fi clasat substanțele puțin toxice (LD₅₀>1000 mg/kg), pe când furacilina are LD₅₀ egal cu 166,7 mg/kg.

Proprietățile descoperite ale compusului sintetizat prezintă interes din punct de vedere a extinderii fondului de rezervă a mijloacelor antiseptice.