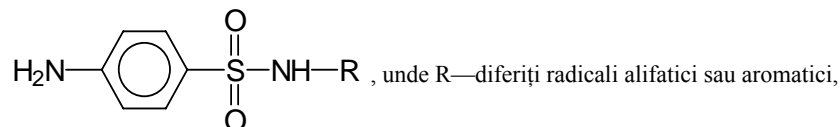


**Descriere:**

Invenția se referă la un nou grup de compuși organici, biologic activi din clasa sulfamidelor, și anume la derivații aminobenzen-sulfamidelor.

Compușii revendicați, proprietățile lor și procedeul de obținere nu sunt descrise în literatură.

Sulfanilamidele (analogul proxim și cel structural) cu formula generală:

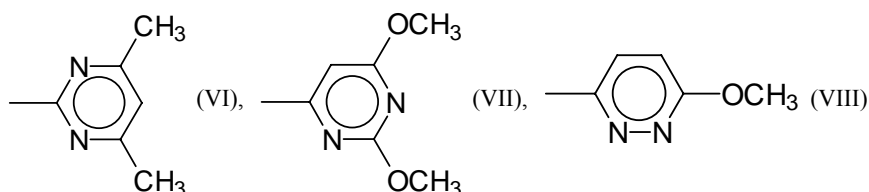
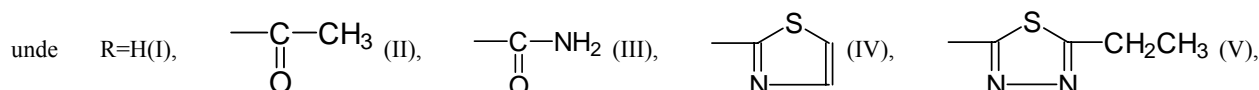
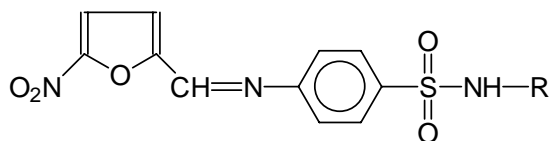


sunt unele din preparatele de bază de acțiune chimico-terapeutică, care se folosesc în practica medicală la tratamentul bolilor infecțioase [1]. Totuși, aceste substanțe posedă numai acțiune bacteriostatică asupra microorganismelor. De aceea, pentru a obține un efect terapeutic, este necesar de a fi folosite câte 3...5 g pe zi timp de 5...14 zile. Totodată, în unele cazuri sulfanilamidele provoacă efecte secundare: cefalie, erupții cutanate, febră, leucopenie etc.

În legătură cu aceasta apare necesitatea de a înlocui sulfanilamidele cu alte preparate, mult mai efective.

Problema pe care o rezolvă invenția dată este sinteza substanțelor noi, care posedă activitate antimicrobiană.

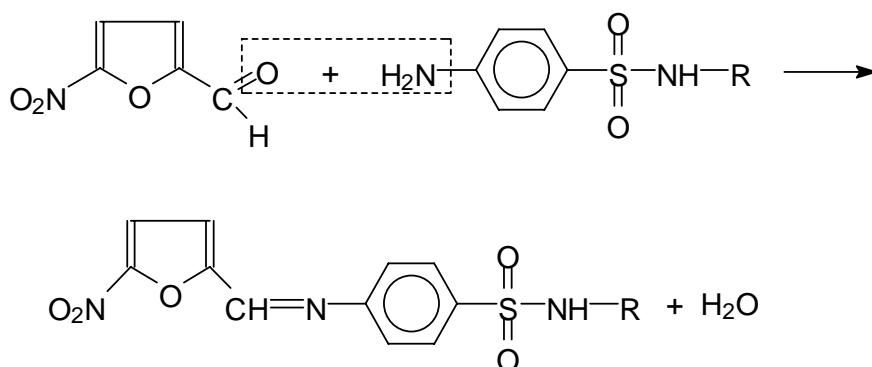
Esența invenției constă în obținerea N-(5-nitro-2-furfuriliden)-4-aminobenzensulfamidelor cu formula generală:



Rezultatul tehnic al invenției constă în sinteza compușilor I-VIII, care posedă activitate bacteriostatică, precum și bactericidă mai înaltă (în funcție de tulpina microorganismului de 1,1...428 ori) decât sulfanilamidele folosite în practica medicală.

Analiza comparativă cu analogul proxim demonstrează faptul (tab. 1) că compușii revendicați se deosebesc prin aceea că în sulfanilamide doi atomi de hidrogen aminici sunt înlocuiți cu fragmentul 5-nitro-2-furfurilidenic. Datorită particularităților menționate mai sus caracteristice pentru compușii revendicați, se realizează o combinație nouă de legături chimice cunoscute.

Compușii revendicați I-VIII se obțin prin reacția de condensare a 5-nitro-2-furaldehidei cu sulfanilamida corespunzătoare, luate în raport molar 1:1 timp de 3...4 ore conform următoarei reacții:

**I-VIII**

Procedeul de obținere a compușilor revendicați este simplu în realizare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 59...77% de la cel teoretic. Ei sunt stabili în contact cu aerul, puțin solubili în apă și alcoolii, sunt solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă.

**Exemplu de obținere a N-(5-nitro-2-furfuriliden)-4-aminobenzensulfamidei (I)**

La suspensia etanolică fierbinte (50...55°C) de 10 mmol 4-aminobenzensulfamidă (streptocid alb) în 50 mL de alcool, se adaugă soluția, care conține 10 mmol de 5-nitro-2-furaldehidă în 20 mL C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH. Amestecul reactant obținut, fiind agitat în permanență cu agitatorul magnetic, se încălzește timp de 4 ore. În urma acestor proceduri sulfanilamida, inițial albă, trece într-o substanță roșie-portocalie, care se filtrează prin filtrul de sticlă, se spală de 2...3 ori cu alcool, cu o cantitate mică de eter și se usucă în aer.

După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale sulfanilamidele corespunzătoare (în cazul II - sulfacil, III - urosulfan, IV - norsulfazol, V - etazol, VI - sulfadimezin, VII - sulfadimetoxin, VIII - sulfapiridazin) și 5-nitro-2-furaldehidă, luate în raport molar 1:1, se sintetizează compușii II-VIII. Pentru obținerea II și III încălzirea și amestecarea amestecului reactant se efectuează timp de patru, iar IV-VIII — trei ore. Randamentul lor, rezultatele analizei elementare, temperaturile de topire și caracteristicile, obținute cu ajutorul spectroscopiei IR, sunt date în tabelele 2 și 3.

Determinarea activității antimicrobiene a compușilor I-VIII, precum și a analogilor proximi ai lor, a fost efectuată în mediul nutritiv lichid (bulion peptonat de 2%) prin metoda diluțiilor succesive (Ă. Í. Íãðøéí. Íãðíãú ýéñíãðèíãíðãèúíé òèíèíðãðãíèè. Íñèãã, Íãèèòèíã, 1971, ñ. 357...359). În calitate de cultură de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* (Wood 46, Cowan-1, Smith, 209-P), *Staphylococcus saprophyticus*, *Escherichia coli* (M-17), *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus vulgaris*. Dizolvarea substanțelor cercetate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei lor, determinarea dozei minime de inhibare (DMI) și concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda descrisă mai sus (v. Ă. Í. Íãðøéí...).

Rezultatele experimentale, obținute la studierea activității antimicrobiene I-VIII sunt prezentate în tabelul 4, din care se vede că ele posedă activitate bacteriostatică, precum și bactericidă în concentrație de 9,35...4000,0 µg/mL față de toate microorganismele cercetate. Pentru comparare în același tabel sunt prezentate datele antimicrobiene caracteristice sulfanilamidelor, folosite în practica medicală. Datele prezentate în tabelul 4 demonstrează că compușii revendicați manifestă o activitate bacteriostatică de 2...248 ori mai înaltă decât analogul proxim. În afară de aceasta, atrage atenție faptul apropierei, iar în unele cazuri și a coincidenței DMI și CMB a substanțelor I-VIII, care demonstrează manifestarea proprietăților bactericide (spre deosebire de sulfanilamide).

Din studiul experimental (tab. 4) reiese că natura substituentului R în N-(5-nitro-2-furfuriliden)-4-aminobenzensulfamide influențează asupra activității antimicrobiene a substanței: ea crește la înlocuirea radicalului alifatic (I-III) prin cel aromatic (IV-VIII). O sensibilitate mai înaltă față de substanțele revendicate manifestă microorganismele grampozitive de genul *Staphylococcus* (DMI și CMB constituie 9,35...300,0 µg/mL) și invers, sensibilitate mai scăzută față de substanțele revendicate manifestă microorganismele gramnegative (DMI și CMB - 800...4000 µg/mL).

Proprietățile depistate ale compușilor utilizați prezintă interes din punct de vedere al largirii arsenalului de remedii antimicrobiene.

Tabelul 1. Analiza comparativă a compușilor revendicați I-VIII cu analogul proxim

R	Compușii revendicați cu formula:		Analogul proxim cu formula:	
	Desemnarea	Denumirea chimică	Denumirea medicală	Denumirea chimică
	I	N-(5-Nitro-2-furfuriliden)-4-aminobenzensulfamidă	Streptocid	4-Aminobenzensulfamidă
	II	N-(5-Nitro-2-furfuriliden)-4-aminobenzensulfacetamidă	Sulfacil	4-Aminobenzensulfacetamidă
	III	N-(5-Nitro-2-furfuriliden)-4-aminobenzensulfonilcarbamidă	Urosulfan	4-Aminobenzensulfonilcarbamidă
	IV	N-(5-Nitro-2-furfuriliden)-2-(4-aminobenzensulfamido)-tiazol	Norsulfazol	2-(4-Aminobenzensulfamido)-tiazol
	V	N-(5-Nitro-2-furfuriliden)-2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol	Etazol	2-(4-Aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol
	VI	N-(5-Nitro-2-furfuriliden)-2-(4-aminobenzensulfamido)-4,6-dimetilpirimidină	Sulfadimezin	2-(4-Aminobenzensulfamido)-4,6-dimetilpirimidină
	VII	N-(5-Nitro-2-furfuriliden)-4-(4-aminobenzensulfamido)-2,6-dimetoxipirimidină	Sulfadimetoxin	2-(4-Aminobenzensulfamido)-2,6-dimetoxipirimidină
	VIII	N-(5-Nitro-2-furfuriliden)-2-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazină	Sulfapiridazin	2-(4-Aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazină

Tabelul 2

Unele caracteristici fizico-chimice ale N-(5-nitro-2-furfuriliden)-4-aminobenzensulfamidelor revendicate

Compu- sul	Formula brută	Randa- mentul, %	Rezultatele analizei elementare, %								Temperatura de topire (cu descom- punere), °C
			C		H		N		S		
			deter- minat	calculat	deter- minat	calculat	deter- minat	calculat	deter- minat	calculat	
I	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	77	44.49	44.75	2.91	3.05	13.96	14.24	10.60	10.85	179...181
II	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	59	45.98	46.29	3.07	3.26	12.21	12.46	9.21	9.50	200...202
III	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	76	42.37	42.60	2.72	2.96	16.39	16.57	9.18	9.47	196...199
IV	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	71	44.29	44.44	2.48	2.65	14.57	14.81	16.76	16.93	216...218
V	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	75	44.06	44.23	2.91	3.19	16.92	17.20	15.40	15.72	205...207
VI	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	66	50.60	50.87	3.61	3.74	17.17	17.46	7.69	7.98	212...215
VII	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> S	70	46.84	47.11	3.20	3.46	15.80	16.17	7.50	7.39	219...221
VIII	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> S	65	47.48	47.76	3.09	2.99	17.18	17.41	12.27	12.56	206...208

Tabelul 3

Unele frecvențe (cm<sup>-1</sup>), determinate în spectrele IR N-(5-nitro-2-furfuriliden)-4-aminobenzensulfamidelor

Com- pusul	v(NH)	v(CH) furan.	v(CH)	v(C=N)	v <sub>as</sub> (NO <sub>2</sub> )	δ <sub>as</sub> (CH) δ <sub>s</sub> (CH)	vs(SaO <sub>2</sub> ) vs(SO <sub>2</sub> )	v(COC) furan.	δ(C-N)	v(C-C)	v(C-N)	v(S-N)	γ(CCC)	δ(SO <sub>2</sub> )
I	3380 3280 3220	3100	2880	1620	1520 1320	1470 1380	1330 1145	1245 1210	1185 1115	1030	970 935	870	635	570
II	3350 3270 3220	3100	2880	1625	1510 1360	1470 1380	1330 1155	1255 1220	1175 1100	1030	980 930	850	640	560
III	3350 3300 3200	3120	2880	1610	1505 1370	1480 1380	1340 1160	1255 1205	1185 1100	1030	985 910	845	650	575
IV	3360 3280 3210	3110	2870	1610 1600	1520 1360	1490 1380	1330 1150	1255 1210	1160 1100	1030	940 910	860	645	565
V	3340 3250 3210	3120	2870	1610 1600	1535 1360	1490 1390	1330 1145	1255 1210	1160 1100	1025	940 910	860	650	570
VI	3365 3260 3220	3110	2870	1615 1605	1530 1370	1480 1390	1335 1155	1250 1205	1170 1110	1030	955 925	865	650	575
VII	3375 3230 3210	3110	2870	1610 1600	1535 1360	1490 1390	1340 1155	1250 1210	1190 1110	1030	970 910	845	645	570

VIII	3345 3250 3210	3115	2880	1630 1600	1535 1360	1470 1390	1310 1145	1260 1210	1190 1110	1020	970 930	845	655	570
------	----------------------	------	------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	------	------------	-----	-----	-----

Tabelul 4

Doza minimă de inhibiție (DMI) și concentrația bactericidă minimă (CBM) ale N-(5-nitro-2-furfuliden)-4-aminobenzensulfamidelor față de microbii- test, μg/mL

Compusul	<i>Staphylococcus aureus</i>								<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		<i>Escherichia coli</i> (M-17)	
	Wood-46		Cowan-1		Smith		209-P		DMI	CBM	DMI	CBM
	DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM				
Sam *)	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000
I	150	300	150	300	150	150	150	300	150	150	2000	2000
II	300	300	300	300	37.5	75	75	150	300	300	1000	1000
III	150	300	300	>300	150	300	75	150	300	>300	2000	2000
IV	18.7	18.7	18.7	37.5	18.7	18.7	75	150	18.7	37.5	800	1400
V	18.7	37.5	37.5	37.5	18.7	18.7	75	150	18.7	37.5	800	1000
VI	18.7	37.5	18.7	37.5	18.7	18.7	75	150	18.7	37.5	1000	1000
VII	37.5	75	37.5	75	37.5	37.5	37.5	75	37.5	75	2000	2000
VIII	18.7	18.7	9.35	18.7	9.35	9.35	18.7	37.5	9.35	18.7	2000	2000

<i>Salmonella typhimurium</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Proteus vulgaris</i>	
209-P							
DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM	DMI	CBM
>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000
2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
1000	1000	2000	4000	2000	4000	1000	1000
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
800	800	800	800	800	800	800	800
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
2000	2000	2000	4000	2000	4000	1000	1000
2000	2000	2000	2000	2000	2000	1000	1000

\*) Notă: Sam – toate sulfamidele luate în calitate de analogi proximi.