



MD 1105 G2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1105⁽¹³⁾ G2

(51) Int. Cl.⁶: C 07 D 307/00;
C 07 C 25/24, 311/00;
A 61 K 31/18

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: 98-0035

(22) Data depozit: 05.02.1998

(42) Data publicării hotărârii

de acordare a brevetului:

30.11.1998, BOPI nr. 11/98

(71) Solicitanți: Universitatea de Stat din Moldova, MD; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, MD

(72) Inventatori: Samusi Nina, MD; Țapcov Victor, MD; Prisacari Viorel, MD; Buraciov Svetlana, MD

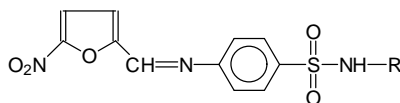
(73) Titulari: Universitatea de Stat din Moldova, MD; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, MD

(54) N-(5-Nitro-2-furfuriliden)-4-aminobenzensulfamide, care manifestă activitate antimicrobiană

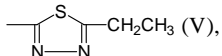
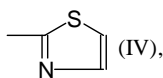
(57) Rezumat:

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

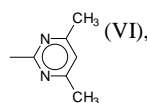
Esența invenției constă în obținerea N-(5-nitro-2-furfuriliden)-4-aminobenzensulfamidelor cu formula generală:



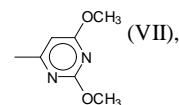
unde R = H(I), —C(=O)—CH_3 (II), —C(=O)—NH_2 (III),



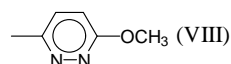
5



2



10



Compușii I-VIII manifestă o activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme grampozitive și gramnegative, mai mare de 1,1...428 ori (în funcție de tulpina microorganismului) decât a sulfanilamidelor, folosite în practica medicală, datorită căreia pot găsi aplicare în calitate de preparate antimicrobiene.

Revendicări: 1

15

MD 1105 G2

MD 1105 G2

3

MD 1105 G2

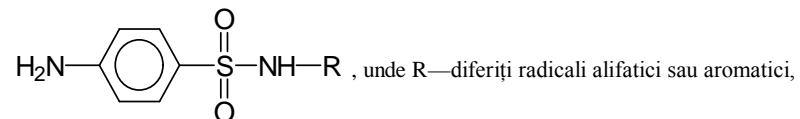
4

Descriere:

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

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

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

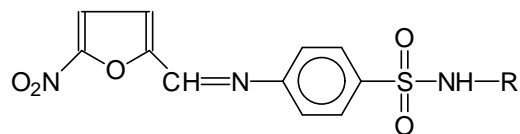


sunt unele din preparatele de bază de acțiune chimico-terapeutică, care se folosesc în practica medicală la tratamentul bolilor infecțioase [1]. Totuși, aceste substanțe posedă numai acțiune bacteriostatică asupra microorganismelor. De aceea, pentru a obține un efect terapeutic, este necesar de a fi 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.

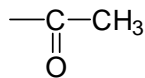
În legătură cu aceasta apare necesitatea de a înlocui sulfanilamidele cu alte preparate, mult mai efective.

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

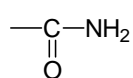
Esența invenției constă în obținerea N-(5-nitro-2-furfuriliden)-4-aminobenzensulfamidelor cu formula generală:



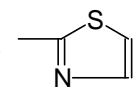
unde R=H(I),



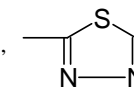
(II),



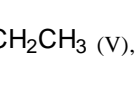
(III),



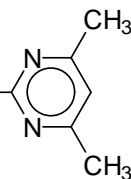
(IV),



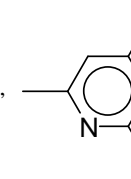
(V),



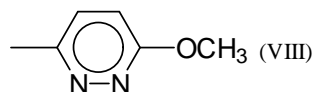
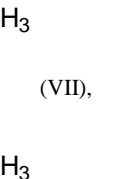
(VI),



(VI),



(VII),



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.

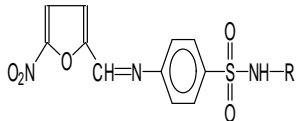
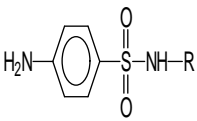


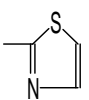
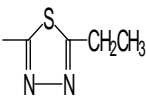
MD 1105 G2

6

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).

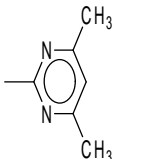
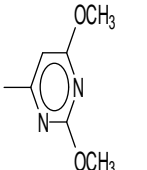
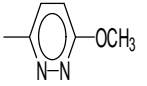
Proprietățile depistate ale compușilor utilizați prezintă interes din punct de vedere al lărgirii arsenalului de remedii antimicrobiene.

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
				
H	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

MD 1105 G2

7

	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

MD C2

8

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	calcula t	deter- minat	calculat	deter- minat	calculat	
I	$C_{11}H_9N_3O_5S$	77	44.49	44.75	2.91	3.05	13.96	14.24	10.60	10.85	179...181
II	$C_{13}H_{11}N_3O_6S$	59	45.98	46.29	3.07	3.26	12.21	12.46	9.21	9.50	200...202
III	$C_{12}H_{10}N_4O_6S$	76	42.37	42.60	2.72	2.96	16.39	16.57	9.18	9.47	196...199
IV	$C_{14}H_{10}N_4O_5S_2$	71	44.29	44.44	2.48	2.65	14.57	14.81	16.76	16.93	216...218
V	$C_{15}H_{13}N_5O_5S_2$	75	44.06	44.23	2.91	3.19	16.92	17.20	15.40	15.72	205...207
VI	$C_{17}H_{15}N_5O_5S$	66	50.60	50.87	3.61	3.74	17.17	17.46	7.69	7.98	212...215
VII	$C_{17}H_{15}N_5O_7S$	70	46.84	47.11	3.20	3.46	15.80	16.17	7.50	7.39	219...221
VIII	$C_{16}H_{12}N_5O_6S$	65	47.48	47.76	3.09	2.99	17.18	17.41	12.27	12.56	206...208

Tabelul 3

Unele frecvențe (cm^{-1}), determinate în spectrele IR N-(5-nitro-2-furfuriliden)-4-aminobenzensulfamidelor

Com- pusul	$\nu(NH)$	$\nu(CH)$ furan.	$\nu(CH)$	$\nu(C=N)$	$\nu_{as}(NO_2)$	$\delta_{as}(CH)$ $\delta_s(CH)$	$\nu_s(SaO_2)$ $\nu_s(SO_2)$	$\nu(COC)$ furan.	$\delta(C-N)$	$\nu(C-C)$	$\nu(C-N)$	$\nu(S-N)$	$\gamma(CCC)$	$\delta(SO_2)$
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

MD C2

9

Tabelul 4

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

Compusul	<i>Staphylococcus aureus</i>								<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		<i>Escherichia coli (M-17)</i>	
	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

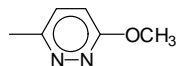
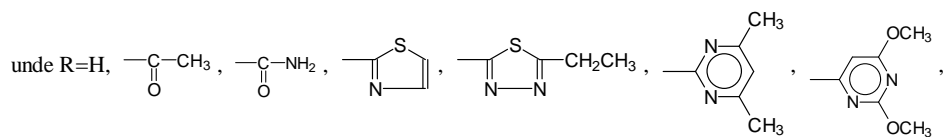
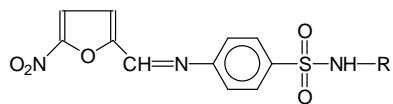
*) Notă: Sam – toate sulfamidele luate in calitate de analogi proximi.

MD C2

(57) Revendicare:

10

N-(5-nitro-2-furfuriliden)-4-aminobenzensulfamide, cu formula:



care manifestă activitate antimicrobiană.

(56) Referințe bibliografice:

1. Эрещаньчэ Э.А. Изобретения и патенты, №.2, 1990, Изобретения и патенты (Изобретения), №. 242-261

Șef secție:

CRECETOV Veaceslav

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

CANȚER Svetlana