

peste o oră a fost cu circa 25 mmHg mai mică decât valorile inițiale și aproximativ cu 70 mmHg față de cifrele induse de angiotensină-II ($73,6 \pm 6,1$ și $99,1 \pm 5,3$ mmHg, $P < 0,001$). La administrarea repetată a angiotensină-II peste 60 min de acțiune a benzituronului s-a observat o restabilire a nivelului PA, valorile căreia deja peste 30 sec depășeau cele inițiale (tab.3).

Analizând datele căpătate putem releva că benzituronul scade considerabil hipertensiunea indusă de Ag II, ceea ce ne permite să vorbim despre un mecanism diferit mai intim al derivaților izotioureici, și anume asupra NOS (nitric oxid sintetază) a musculaturii netede vasculare, probabil prin activarea acestei enzime. Aceasta se confirmă și prin faptul că la administrarea repetată a angiotensinei-II, PA crește din nou deși, mult mai puțin ca la administrarea inițială (numai cu 36 mmHg față de 50 mmHg inițial).

Eficacitatea parțială a fenilefrinei și angiotensinei-II în hipertensiunea indusă de benzituron ne relevă că alfa-adrenoreceptorii, cât și angiotensinreceptorii sunt liberi și reacționează la administrarea acestor substanțe.

Concluzii

Conform cercetărilor efectuate asupra acțiunii benzituronului, derivat izotioureic, sa determinat, că substanța în studiu are acțiune hipotensivă marcată, lentă și de lungă durată (4-5) ore. Maximul scăderii PA fiind în jurul a 3-4 ore după care survine o creștere ușoară, însă fiind tot sub nivelul inițial.

Derivatul izotioureic benzituron poate manifesta acțiune hipotensivă în hipertensiunea arterilă realizată prin intermediul fenilefrinei și angiotensinei II, posibil prin stimularea NOS(nitric oxid sintetaza) ce induce formarea de NO, care acționează nemijlocit la nivelul musculaturii netede vasculare, cu relaxarea acesteea.

Bibliografie

1. Гикавый В.И. Фармакологическая коррекция растройств кровообращения и кислородного баланса при острых артериальных гипотензиях.//Автореф. дис. докт. мед. наук.. Л.1987.с.351.
2. Bookt M., Hinder, Traber L.D. et al. S-ethylizothiourea a nonanimo acid inhibitor of nitric oxide synthase, reverses vasodilatation in sheep. Shock, 1995, V.4, N4, p. 274-281;
3. Stratu E. Analiza comparativă a acțiunii musculotrope a derivaților izotioureici // Autoreferatul tezei de d.ș.m., Chișinău, 2001, p.3-23.
4. Stratu E., Ghicavii V., Cojocaru V. Potențarea efectelor adrenergice și angiotensinergice de către izoturon la nivel de endoteliu vascular. Conferința anuală. Chișinău, 2002, p.271-276.

STUDIUL PRIVIND SINTEZA ȘI ACȚIUNEA ANTIBACTERIANĂ ȘI ANTIMICOTICĂ A UNOR NOI DERIVAȚI AI SULFAMIDELOR

Margareta Ungreanu, Cristina Tuchilus

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa” Iași, România

Summary

Study concerning the synthesis and the antibacterial and antifungal activity of some new sulphamides derivatives

We decided to obtain new bioactive substances by inserting the radicals of thyoureea to the N⁴ atom of Davosine, a sulphamide with important therapeutic properties. We have treated this sulphamide with various aromatics isothiocyanates, obtaining eight new derivatives of thyoureea. The chemical structure of the new compounds was confirmed by C,H,N elemental and spectral analysis. We have tested the antibacterial and antifungal activity of the new synthesised products through the diffusimetric method. The assay was made on

Gram-positive and Gram-negative bacteria and on some species of *Candida*. We have elaborated a simple method for obtaining new sulphamides derivatives. This study represents a premiss for obtaining new antibacterial and antifungal derivatives of sulphamides.

Rezumat

În scopul obținerii unor substanțe cu acțiune antimicrobiană, s-au sintetizat noi derivați de tiouree ai Davosinului, sulfamida cu importante proprietăți terapeutice.

S-a propus grefarea radicalilor de tiouree la atomul de nitrogen aminic (N^4) și studierea relației dintre structura chimică și acțiunea antimicotică și antibacteriană a noilor derivați obținuți. Activitatea antibacteriană a fost determinată față de bacterii Gram pozitiv și Gram negativ, iar acțiunea antimicotică față de diverse specii de *Candida*. Structura noilor produși obținuți a fost confirmată de analiza elementală și spectrală. A fost elaborată o metodă simplă și precisă de obținere unor noi derivați de tiouree ai sulfamidelor. Acțiunea remarcabilă prezentată de noii derivați sintetizați reprezintă o premiză optimistă pentru obținerea unor derivați cu acțiune antibacteriană și antimicotică.

Actualitatea temei și obiectivele lucrării

Descoperirea activității antimicrobiene a sulfamidelor a prezentat o etapă deosebit de importantă în dezvoltarea chimioterapiei. Având o largă activitate împotriva germenilor Gram-pozitiv cât și asupra celor Gram-negativ, sulfamidele au contribuit în decursul decadelor premergătoare apariției penicilinei, baza chimioterapiei antimicrobiene. Deși ulterior apariția antibioticelor le-a micșorat mult popularitatea, sulfamidele sunt folosite în prezent pe scară largă deoarece în anumite cazuri prezintă o serie de avantaje.

Davosinul (sulfametoxi-piridazina) (I) are o puternică acțiune prelungită antimicrobiană, eliminarea lentă recomandându-se în infecții ale căilor respiratorii (pneumonii, rinofaringite), sinuzite, otite, furunculoze, dizenterie bacilară și în infecții urinare [2,8].

Este cunoscut faptul că numeroși derivați de tiouree sunt înzestrați cu proprietăți farmacologice remarcabile: acțiune antituberculoasă, antileproasă, antimicrobiană, antivirală [1,5,6,7].

Plecând de la aceste considerente, în scopul obținerii unor produși bioactivi și a studiului relației dintre structura chimică și acțiunea antimicrobiană, ne-am propus să grefăm radicali de tiouree la atomul de hidrogen aminic (N^4) al acestei sulfamide și să studiem într-o primă etapă acțiunea antimicotică și antimicrobiană a noilor derivați obținuți.

Material și metode

Pentru a introduce restul de tiouree la gruparea aminică, am tratat Davosinul (sulfametoxi-piridazina (I) cu izotiocianații de fenil (II), p-tolil (III), p-metoxi(IV), p-etoxi (V), p-clor (VI), p-brom-fenil (VII), de naftil (VIII) și de alil (IX).

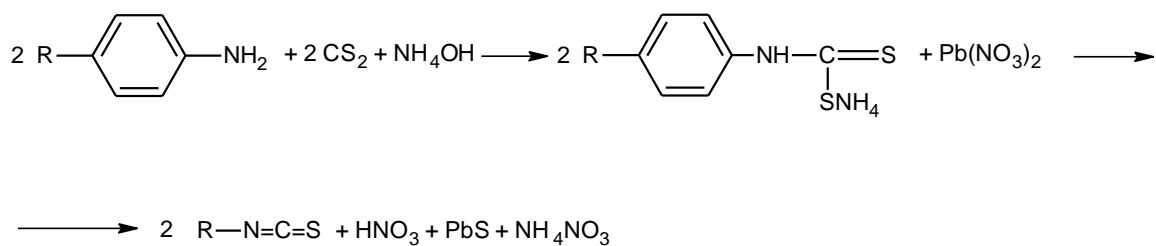
Izotiocianații aromatici (II-IX) au fost obținuți din derivații de anilină respectiv prin acțiunea sulfurii de carbon asupra aminei în prezența amoniacului și descompunerea sării de amoniu a acidului ditiocarbamic cu o sare solubilă de plumb [4], conform următoarei scheme de reacție: (Fig. 1)

Prin condensarea Davosinului (I) cu izotiocianații (II-IX) s-au obținut derivații de tiouree (X-XVII).

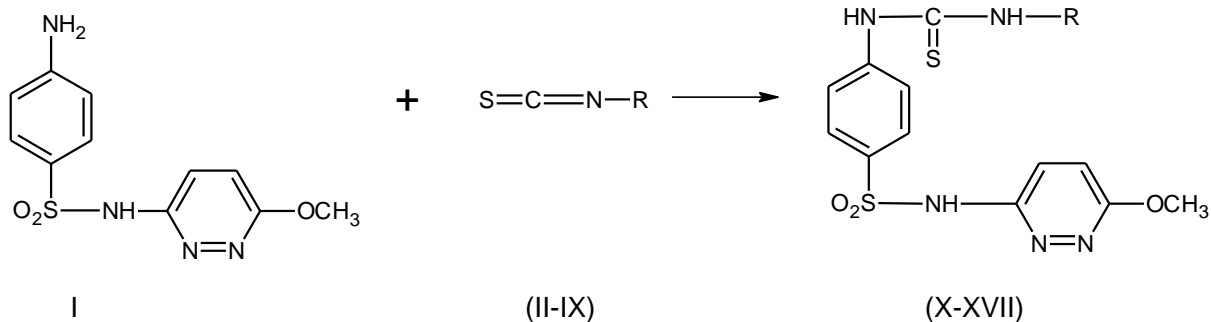
Sintezele s-au efectuat în soluție acetonică prin încălzirea amestecului reactant în raport echimolecular la reflux, pe baie de apă. La răcire se separă produșii de reacție în stare cristalină.

Se filtrează la vid, iar substanța cristalină se spală cu alcool fierbinte. Din soluția acetonică mai se separă în timp o nouă cantitate de produși, astfel încât randamentul se mărește.

Derivații de tiouree noi obținuți (X-XVII) sunt greu solubili în etanol, metanol și benzen, mai ușor solubili în acetonă și ușor solubili în hidroxizi.



(II-IX)



Compuși		R	Compuși		R
II	X		VI	XIV	
III	XI		VII	XV	
IV	XII		VIII	XVI	
V	XIII		IX	XVII	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$

Figura 1. Reacțiile de obținere a compușilor (X - XVII)

Rezultate si discutii

Structurile produșilor noi obținuți au fost confirmate de analiza elementală de C, H, N și de analiza spectrală în IR (TabeluII).

Determinarea acțiunii antibacteriene si antimicotice

Activitatea antibacteriană a noilor 8 compuși sintetizați (X-XVII) a fost testată față de următoarele tulpini: *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *B.cereus*, *B. Subtilis*, *Escherichia coli* și *Pseudomonas aeruginosa*. (Tabel II). Activitatea antimicotică a fost determinată față de *Candida albicans*, *Candida sake* și *Candida glabrata* (Tabel III). S-a utilizat metoda difuzimetrică. Plăcile au fost incubate timp de 24 ore la 37°C. Acțiunea antimicrobiană a fost determinată prin măsurarea diametrelor zonelor de inhibiție a creșterii bacteriilor [3].

Tabel I. Principalele caracteristici ale compusilor noi sintetizati

Compu- șii	Formula moleculară	C% Calc/ găsit	H% Calc/ găsit	N% Calc/ găsit	P.t.°C	η%	IR cm ⁻¹
X	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ S ₂ O ₃	52.05 51.86	4,09 3,95	16.85 17.01	173-175	85,44	3400,1300,1200, 1140,1100,730
XI	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ S ₂ O ₃	53.15 53.38	4.42 4.62	16.30 16.09	181-183	89,21	3420,2870,1350,1260,1160,1 115,810
XII	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄ S ₂	51,,24 51,04	4,26 4,40	15,71 15,78	241 –24 3	84,66	3550,3100,1560,1350,1150, 1145,750
XIII	C ₂₀ H ₂₁ N ₅ S ₂ O ₄	52.30 52.48	4.57 4.51	15.24 15.51	191-193	87,16	3400,1320,1210,1145, 1120,820
XIV	C ₁₈ H ₁₆ N ₅ O ₃ S ₂ Cl	48.07 47.97	3.55 3.62	15.56 15.41	184-186	85,63	3430,1345,1225,1150, 1110,700
XV	C ₁₈ H ₁₆ N ₅ O ₃ S ₂ Br	43,74 43,55	3,23 3,52	14,16 14,32	174 –17 5	87,15	3350,3000,1640,1320 1160,1140,550
XVI	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ S ₂ O ₃	56.78 56.59	4.08 3.98	15.04 14.86	172-174	82,66	3400,1310,1220,1140, 1120,830
XVII	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ S ₂ O ₃	47.50 47.79	4.48 4.28	18.45 18.61	201-202	81,29	3415,1340,1240, 1145,1125,825

Se remarcă îndeosebi acțiunea antibacteriana și antimicotica a derivaților de Davosin obținuți prin condensarea cu izotiocianatii de p-metoxi (XII), p-etoxi (XIII) și p-clor (XIV) fenil.

Tabelul II –Diametrele zonelor de inhibitie a cresterii bacteriilor (mm)

Tulpina	Compusii testati								Tetraciclina 30μg
	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	
1. <i>Staphylococcus aureus</i>	15	0	25	28	25	10	0	0	30
2. <i>S. lutea</i> ATCC 9341	20	20	25	30	25	30	20	20	30
3. <i>B. cereus</i> ATCC 14579	0	0	23	22	23	16	24	16	16
4. <i>B.subtilis</i>	0	0	24	0	24	21	0	24	13
5. <i>E. coli</i> ATCC 25922	0	0	25	17	25	23	0	15	17
5. <i>Pseudomonas ruginosa</i>	0	0	26	0	26	0	0	10	0

Tabelul III. Activitatea antifungică a probelor testate. Diametrul zonei de inhibiție (mm)

<i>Compus testat</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida sake</i>	<i>Candida glabrata</i>
X	19	0	10
XI	0	0	0
XII	33	26	32
XIII	33	28	30
XIV	30	26	14
XV	0	0	0
XVI	0	0	0
XVII	0	15	0
IX	23	15	15
XX	25	20	11
Nistatin 100 μ g	32	16	18

Concluzii

- În scopul obținerii unor substanțe cu acțiune antimicotică, în prezenta lucrare s-au sintetizat 8 noi derivați de tiouree ai Davosinului.
- A fost elaborată o metodă simplă și precisă de obținere a derivaților tioureici ai sulfamidelor.
- Structura noilor produși obținuți a fost confirmată de analiza elementală de C, H, N și de analiza spectrală în IR.
- Testul privind acțiunea antimicrobiană arată că cei mai activi sunt derivații care conțin radicali p-clor, p-metoxi și p-etoxi-fenil.
- Acțiunea remarcabilă prezentată de noii derivați sintetizați reprezintă o premiză optimistă pentru obținerea unor derivați cu acțiune antibacteriană și antimicotică.

Bibliografie

1. Budeanu E., Budeanu C.H., Ciugoreanu C. – *Sinteza unor noi tiocarbanilido-tiosemicarbazide și studiul lor asupra fermentațiilor sucului digestiv*, Anal. St. Univ. Iași, I, XIII, 157-155, 1967
2. Dănila Gh., Rusu G., Ungureanu M., Alexandrescu G.-*Chimie farmaceutică*, Litografia UMF Iași, 1997
3. National Committee for Clinical Lab. Standard Approved Standard M7-A2, NCCLS, Villanova, 1990
4. Organic Syntheses (F.B. Dains, R.Q. Brewster, P. Olander), 1, 447-451, 1948
5. Schorderet M.-*Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*, Editura Slatkiné, Geneva, 1998
6. Ungureanu M., Radu C. – *L'acțiune antibacteriană și antifongică de noi derivați de acid nicotinic*, Jurnal de Medicină Preventivă, Iași, 3, 3-4, 159-164, 1995
7. Ungureanu M., Ștefănescu E., Stavri N., Radu C., Pavelescu M., Hriscu A. – *Sinteza unor derivați tiocarbanilidici cu activitate biologică*, Rev. Med. Chir., S.M.N. Iași, 90, 2, 369-379, 1986
8. U.S.A.N. and the USP Dictionary of Drugs Names, United States Pharmacopeial Conventions Inc, Rock-Ville, 1995