



(12) Описание изобретения

(21) 02000745

(22) 13.05.2002

(46) Бюл. 44 (4), 2006

(71) Куканиев М.А. (TJ)

(72) Куканиев М.А. (TJ); Салимов Т.М. (TJ); Сатторов С.С. (TJ); Назаров Ш.Х. (TJ); Мухамедкулова М.П. (TJ)

(73) Куканиев М.А. (TJ); Салимов Т.М. (TJ)

(54) S(7-МЕТИЛ-5-ОКСО-5Н-1,2,3-ТИАДИАЗОЛО[3,2-а] ПИРИМИДИН-2-ИЛ)-ИЗОТИУРОН ГИДРОБРОМИД, ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(56) Куканиев М.А. и др., Реакция 2-Бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола-[3,2-а] пиримидина с серо-содержащими нуклеофилами, Доклады Академии наук Таджикской ССР, 33(12), стр. 821-824, 1990, реферат, найдено в STN International, CA Database, AN 116:151709, RN 139600-89-8

(57) 2-Бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-а] пиримидин, обладающий антибактериальной активностью.

Изобретение относится к области синтеза новых физиологически активных веществ. На основе реакции взаимодействия 2 - амино -5-бром - 1,3,4 - тиадиазола с ацетоуксусным эфиром в среде ПФК был синтезирован 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-а] пиримидин, который обладает широким спектром антибактериальной активности по отношению к стафилококкам, пастереллам, протейам, синегнойной палочке, кишечной палочке, сальмонеллам и клебсиеллам. 2-Бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-а] пиримидин имеет низкую токсичность по сравнению с существующими антимикробными препаратами и может найти применение в медицине и ветеринарии.

Цель изобретения - получение более активных веществ обладающих антибактериальной активностью. Новое соединение 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4 - тиадиазола [3,2-а] пиримидин получают взаимодействием 2 - амино - 5- бром - 1,3,4 - тиадиазола с ацетоуксусным эфиром в среде ПФК.

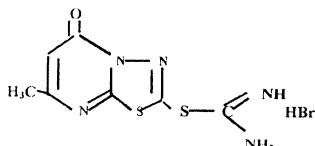
Изобретение относится к области синтеза новых физиологически активных веществ, а именно, новому производному пиримидина, который может найти применение в медицине и ветеринарии в качестве нового антибактериального препарата.

Несмотря на наличие большой группы веществ, обладающих антибактериальными свойствами, поиск новых соединений с подобным действием не ослабевает.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату к заявляемому веществу S(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-а] пиримидин-2-ил)- изотиурон гидробромид является 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-а] пиримидин, обладающий антибактериальной активностью по отношению тех же микроорганизмов. [1].

Известный препарат имеет менее выраженный лечебный эффект, чем прототип. Целью изобретения является синтез нового производного пиримидина, обладающего более выраженным антибактериальным действием.

На основе реакции взаимодействия 2-бром-7метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола[3,2-а] пиримидина с тиомочевинной в спиртовой среде был синтезирован



который обладает широким спектром антибактериальной активности по отношению к стафилококкам, пастереллам, протей, синегнойной и кишечной палочкам, сальмонеллам и клебсиеллам.

S(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-а] пиримидин-2-ил)-изотиурон гидробромид имеет относительно низкую токсичность, более выраженную антибактериальную активность по сравнению с существующими антимикробными препаратами и может найти применение в медицине и ветеринарии.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. В коническую колбу помещают 2,46 г (0,01 моль) 2-бром-7-метил-5- оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-а] пиримидин, 0,76г (0,01 моль) тиомочевинный, 15 мл этанола и реакционную смесь кипятят в течение 8 часов.

Затем, реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок фильтруют и промывают этанолом (10 мл), высушивают на воздухе 16-24 часа и перекристаллизовывают из смеси диоксан - вода (3:1). Выход 2,29 г (93%). Температура пл. 285-286 °С. Брутто формула $C_7H_8BrN_5OS_2$.

Строение S (7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидин-2-ил)- изотиурон гидробромид, было подтверждено ИК, ПМР-спектроскопией и элементным анализом.

Вычислено, %

C-26,09

H – 2,50

ИК – спектр (cm^{-1})

1697 C=O, 1510 C=N

3300 NH, 3400 NH

Найдено, %

C-26,97

H-2,29

ПМР – спектр (м.д.)

9,17 (H,c, NH); 8,95 (2H, c,NH); 6,21 (H, c, CH); 2,21 (3H,c,CH₃)

Пример 2. Фармакологическая активность.

Острую токсичность LD₅₀ (мг кг) предлагаемого соединения определяют по методу

Г.Н. Першина при внутрибрюшном введении белым мышам массой 20-25гр в виде взвеси 2% -ной крахмальной слизи. LD₅₀ равна 560 мг/ кг живого веса.

Для определения бактериостатической активности, исследуемое вещество растворяют в DMSO или твин-80 и разводят мясоептонным бульоном (МПБ) в соотношении 1:500. Бактериостатическую активность изучают методом последовательных разведений полученного раствора в МПБ по отношению к кишечной, синегнойной палочкам, сальмонеллам, клебсиелли, протейю, пастерелли, стрептококков и стафилококков. При этом используют смыв суточной культуры, выращенной на мясоептоновом агаре, стерильным физиологическим раствором хлорида натрия и готовят исходное разведение в концентрации 500 млн. микробных тел в 1мл смыва. Полученную смесь разводят стерильным МПБ в 100 раз. Это разведение бактериальной культуры с концентрацией 5 млн. микробных тел в 1 мл и есть рабочим раствором. Последний в количестве 0,1 млн вносят в 2 мл МПБ, содержащий соответствующее разведение исследуемого вещества. Через 18-20 часов (36-37 °С) регистрируют наличие или отсутствие роста бактериальных культур за счет бактериостатического действия препарата. За действующую дозу принимают минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) препарата в мкг/мл, которая задерживает рост бактериальных культур.

Сравнительные данные по антибактериальному действию с прототипом даны в таблице 1

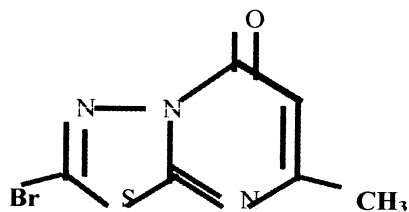
Таблица 1

Культуры	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл	
	S(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидин-2-ил)- изотиурон гидробромид	(2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина)
Стафилококки	0,155 мкг/мл	0,62 мкг/мл
Стрептококки	0,155 мкг/мл	0,62 мкг/мл
Пастереллы	0,155 мкг/мл	0,62 мкг/мл
Протей	0,62 мкг/мл	1,25 мкг/мл
Синегнойная палочка	0,62 мкг/мл	1,25 мкг/мл
Кишечная палочка	0,31 мкг/мл	2,5 мкг/мл
Сальмонеллы	0,62 мкг/мл	2,5 мкг/мл
Клебсиеллы	0,62 мкг/мл	2,5 мкг/мл

Таким образом, предлагаемое соединение S(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пиримидин-2-ил)-изотиурон гидробромид обладает более выраженным антимикробным действием в отношении указанных в таблице 1 микробов, превосходя соединение 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пиримидина по антибактериальному действию.

Формула изобретения

S(7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадiazоло [3,2-а]пиримидин-2-ил)-изотиурон гидробромид формулы



обладающий антибактериальной активностью.