



Республика Таджикистан

(19) **TJ** (11) **1017**
(51) **МПК** (2012) **C07D 285/12**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

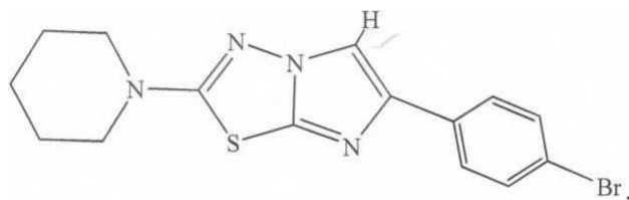
(12) **Описание изобретения** К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

- (21) 1901312
(22) 20190523
(46) 2019, бюл. № 150
(51) Int. Cl (2012) C07D 285/12
(71) Рахмонов Р.О. (TJ); Зоидова М.Т. (TJ)
(72) Рахмонов Р.О. (TJ); Зоидова М.Т. (TJ); Ходжибоев Ю. (TJ); Муминов А.А. (Tj); Сангов З.Г. (TJ);
(73) Рахмонов Р.О. (TJ); Зоидова М.Т. (TJ)

(54) **2-ПИПЕРИДИН-5Н-6-П-БРОМФЕНИЛИМИДАЗО[2,1-Ь]-[1,3,4]ТИАДИАЗОЛ, ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(57) Изобретение относится к области синтеза биологически активных соединений, проявляющих антимикробную активность по отношению к полевым культурам: (стафилококка, синегнойной палочки, кишечной палочки, пастареллы, и грибка группы *Candida albicans* выделенных из животных заболевшим респираторным заболеванием).

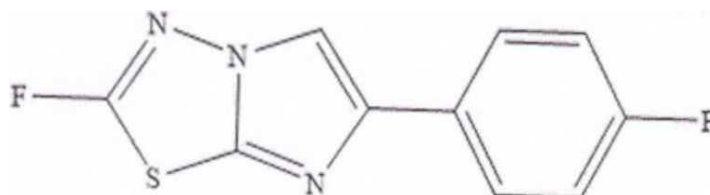
Заявляемое соединение представляет собой 2-пиперидин-5Н-6-пара- бромфенилимидазо[2,1-Ь]-[1,3,4]тиадиазола, относящееся к группе конденсированных бициклических гетероциклов класса имидазо[2,1-Ь]- [1,3,4]тиадиазолов общей формулой:



обладающее антибактериальной активностью/

Изобретение относится к области синтеза биологически активных соединений, проявляющих антимикробные свойства по отношению к полевым культурам, а именно: стафилококк, синегнойная палочка, кишечная палочка, пастарелла, и грибок группы *Candida albicans* выделенных из животных заболевших респираторными заболеваниями.

Прототипом заявленного изобретения является 2-фторо-6-п-фтор- фенилимидазо[2,1-Б]-[1,3,4]тиадиазол общей формулы:

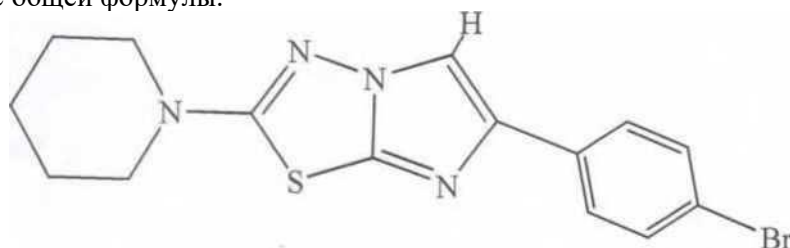


обладающий как бактериостатической, так и бактерицидной активностью [Bhoomendra A. Bhongade, Sirajunisa Talath, Ravikiran A. Gadad, Andanappa K. Gadad. Biological activities of imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives: A review // Journal of Saudi Chemical Society. 2016. № 20, S463-S475],

Недостаток данного соединения заключается в неудобстве его синтеза, поскольку молекулярный фтор является ядовитым веществом и при работе с ним возникают некоторые опасности, в том числе и возможность отравления.

Целью изобретения является получение такого соединения ряда имидазо[2,1-Б]-[1,3,4]тиадиазола, которое по сравнению с известными соединениями этого ряда, обладает более высокими антибактериальными свойствами, и в то же время является экономически выгодным в получении и легко синтезируется.

Поставленная цель достигается соединением 2-пиперидин-5Н-6-пара- бромфенилимидазо[2,1-Б]-[1,3,4]тиадиазола с общей формулы:



Заявляемое соединение представляет собой 2-пиперидин-5Н-6-пара-

бромфенилимидазо[2,1-Б]-[1,3,4]тиадиазола, относящееся к группе конденсированных бициклических гетероциклов класса имидазо[2,1-Б]-[1,3,4]тиадиазолов.

Заявленное соединение может быть использовано для синтеза новых антибактериальных препаратов, так как селективность этих соединений к прокариотическим мембранам была в 1000 раз выше, чем к эукариотическим.

Данное соединение получают в результате реакции нуклеофильного замещения при взаимодействии пиперидина с 2-бром-5Н-6-пара- бромфенилимидазо[2,1-Б]-[1,3,4]тиадиазола в присутствии бутанола.

Реакцию осуществляют добавлением бутанола при комнатной температуре в течение 2-2.5 часов.

В коническую колбу с магнитной мешалкой помещают 3,59 гр. (0.01 моль) 2-дибром-6-п-бромфенилимидазо[2,1-Б]-[1,3,4]тиадиазола, растворяют в 30 мл бутаноле, прибавляют по каплям 1.7 гр. (0.02 моль) пиперидин и кипятят при постоянном перемешивании в течение 2 ч. 30 минут. Охладив, растворитель выпаривают на ротационном испарителе досуха. Осадок промывают водой (3 x 70 мл), высушивают на воздухе и перекристаллизовывают из смеси диоксан-хлороформа (15:3). Выход продукта: 3,2 г (88%).

Результаты элементного анализа.

Найдено в %: С-49.65, Н-4.16

Вычислено для $C_{14}H_{14}BrN_5S$ %: С 49.89, Н 4.13%

В Таблице 1 приведены физические свойства 2-пиперидин-5Н-6-пара-бромфенилимидазо[2,1 -b]-[1,3,4]тиадиазола.

Таблица 1. Физические свойства 2-пиперидин-5Н-6-пара-

бромфенилимидазо[2,1 -b]-[1,3,4]тиадиазола

соединение		Выход, %	Т.пл., °С	Вычислено, %		Найдено, %		Брутто- формула
				С	Н	С	Н	
2-пиперидин-5Н-6- п-бром-фенил- имидазо[2,1-Ь]- [1,3,4]тиадиазол	Белое кристал лическое вещ-во с желтоватым оттенком	88	161 162	49.89	4.13	49.65	4.16	$C_{15}H_{15}N_4SBr$

Преимуществом заявленного соединения является доступность исходных соединений -2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазола и бромистый парабромфенацилом из которых получают заявленного соединения.

Строение 2-пиперидин-5Н-6-пара-бромфенилимидазо[2,1 -b]-

[1,3,4]тиадиазола доказано методом ядерно-магнитного резонанса спектроскопии, а чистота проверена методом аналитической тонкослойной хроматографии.

Антибактериальную активность соединения определяли *in vitro* дискодиффузионным методом по отношению к полевым культурам: (стафилококка, синегнойной палочки, кишечной палочки, пастареллы, и грибка группы *Candidose* выделенных от больных респираторным заболеванием животных. Для сравнения биологической активности, также было исследовано и исходное соединение 2- бром-6-пара-бром- фенилимидазо [2,1 -b] - [1,3,4] тиадиазо л.

Опыты проводили трёхкратно.

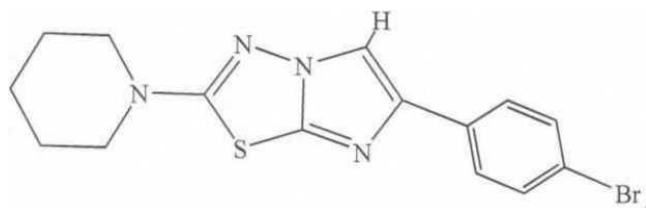
В Таблице 2 представлено заявленное соединение, которое проявляет значительный противомикробный эффект по сравнению с 2-бromo-6-пара- бром- фенилимидазо[2,1-Ь]-[1,3,4]тиадиазолом. К действию грибкового штамма *Candida albicans* (CA) (ATCC 10231) был восприимчив в диапазоне до 35 мм. В случае бактериальных штаммов, *Escherichia coli* (EC) (ATCC 11229) в диапазоне до 50 мм, к *Staphylococcus aureus* (SA) (ATCC 6538) оказался восприимчивым в диапазоне до 40 мм. Восприимчивость к бактериям *Pseudomonas aeruginoss* (PA)(ATCC 15442) было в диапазоне от 30 мм, а к *Pasterulla mutocida* (PM) (ATCC 43137) оказалось в диапазоне от 35 мм. В качестве стандартных антибиотиков для сравнения результатов использовали ампициллин натрия и амфотерицин В. Вместе с тем, исходное соединение оказалось восприимчивым в диапазонах до 10 мм к *Candida albicans* и *Pasterulla mutocida*, до 15 мм к *Escherichiacoli* и *Staphylococcus aureus*, 20 мм к *Pseudomonas aeruginoss* соответственно.

Таблица 2. Антибактериальный тест (Hole method)

	Концентрация образца (мг/мл)	Объем образца (мл)	СА Ингибируемое зонадиаметр (мм)	ЕС Ингибируемое зонадиаметр (мм)	SA Ингибируемое зонадиаметр (мм)	РА Ингибируемое зонадиаметр (мм)	РМ Ингибируемое зонадиаметр (мм)
Ампици ЛИН натрия	10	5	14			17	
Ампици ЛИН натрия	1	5		19			18
Amphot ericin B	5	20			15		
1	50	20	10	15	15	20	10
2	50	20	35	50	40	30	35

Формула изобретения

2-пиперидин-5Н-6-п-бромфенилимидазо[2,1-Ь]-[1,3,4]тиадиазол общей формулы:



обладающий антимикробной активностью.