



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

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

1

(21) 2201747

(22) 30.10.2022

(46) Бюл. 192, 2023

(71)(73) Зоидова М.Т. (TJ)

(72) Зоидова М.Т. (TJ); Рахмонов Р.О. (TJ);
Ходжибоев Ю. (TJ); Муъминов А.А. (TJ); Шарипов
Ш.С. (TJ); Одилзода М.М. (TJ); Сафаров Б.Ф. (TJ);
Гулмахмадзода З.Г. (TJ)

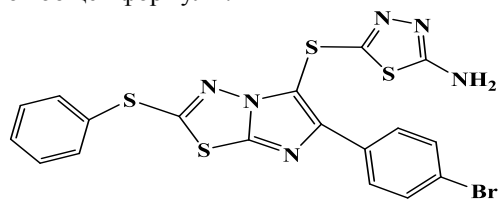
(54) **5-((6-(4-БРОМОФЕНИЛ)-2-(ФЕНИЛТИО) ИМИ-
ДАЗО[2,1-В][1,3,4]ТИАДИАЗОЛ-5-ИЛ)ТИО)-1,3,4-
ТИАДИАЗОЛ -2-АМИН, ОБЛАДАЮЩЕЕ ПРОТИ-
ВОМИКРОБНЫМ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫМ
ДЕЙСТВИЕМ**

(57) Изобретение относится к области синте-
за биологически активных соединений, проявляющие
противомикробное действие по отношению к бакте-
риальным культурам, таким как: *Salmonella Dublin*,
Pasterella multocida, к грамположительному
штамму *Staphylococcus aureus* и к штамму сибирской
язвы *Bac. Antracis*, выделенных из животных с ре-

2

спираторным заболеванием и противотуберкулезное
действие.

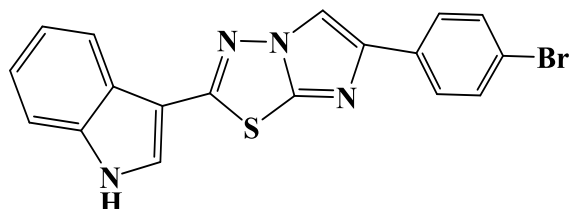
Заявляемое соединение представляет собой 5-
((6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)имидазо[2,1-
b][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин,
относящийся к группе конденсированных бицикли-
ческих гетероциклов класса имидазо[2,1-b][1,3,4]тиа-
диазолов общей формулы:



обладающее противомикробным и противо-
туберкулезным действием.

Изобретение относится к области синтеза биологически активных соединений, проявляющих противомикробное действие по отношению к бактериальным культурам, таким как: стафилококк, синегнойная палочка, кишечная палочка, пастерелла и к штамму сибирской язвы *Vac. Antracis*, выделенных из животных с респираторным заболеванием и противотуберкулезное действие.

Прототипом заявленного изобретения является 6-(4-бромфенил)-2-(1H-индол-3-ил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол общей формулы:

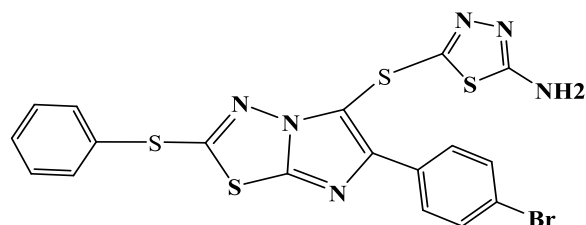


обладающий как бактериостатической, так и бактерицидной активностью [Cascioferro, Stella; Petri, Giovanna Li; Parrino, Barbara; Carbone, Daniela; Funel, Niccola; Bergonzini, Cecilia; Mantini, Giulia; Dekker, Henk; Geerke, Daan; Peters, Godefridus J.; Cirrincione, Girolamo; Giovannetti, Elisa; Diana, Patrizia / Imidazo[2,1-*b*] [1,3,4]thiadiazoles with antiproliferative activity against primary and gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells // European Journal of Medicinal Chemistry, 2020. vol. 189 pp. 2- 18/ DOI : 10.1016/j.ejmech.2020.112088].

Недостаток данного соединения заключается в том что, хотя он и обладает высокими бактерицидными и бактериостатическими свойствами, но по сравнению с заявленным соединением не проявляет противотуберкулезные свойства.

Целью изобретения является получение такого соединения производных 6-(4-бромфенил)-*N*-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиа-диазола, которое по сравнению с известными соединениями этого ряда, обладает более высоким противомикробным и противотуберкулезным действием.

Поставленная цель достигается соединением 5-((6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин с общей формулы:



Заявляемое соединение представляет собой 5-((6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, относящееся к группе конденсированных бициклических гетероциклов класса имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов.

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

Данное соединение получают в результате реакции нуклеофильного замещения при взаимодействии тиосемикарбазида с 6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)-5-тиоцианатоимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола в присутствии серной кислоты при температуры 80°C в течение 5-6 часов.

В коническую колбу с магнитной мешалкой помещают 4,45 гр. (0.01 моль) 6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)-5-тиоцианатоимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, растворяют в 30 мл серной кислоте, добавляют 0.91 гр. (0.02 моль) тиосемикарбазида и нагревают до 80°C при постоянном перемешивании в течение 5-6 ч. Охладив, растворитель выпаривают досуха на роторном испарителе. Осадок промывают водой (3x70мл), высушивают на воздухе и перекристаллизовывают из смеси диоксан-хлороформа, взятого в соотношении 15:3. Выход продукта составляет - 3,8 г (74%) и представляет собой желтокристаллическое вещество с температурой плавления - 182-184°C

Результаты элементного анализа представлены в Таблице 1, где:

Найдено в C₁₈H₁₁BrN₆S₄:%: C- 41.64%; H- 2.15%;

Вычислено для C₁₈H₁₁BrN₆S₄: C- 41,62%, H- 2,13%

Таблица 1.

Результаты элементного анализа заявленного соединения

Соединение		Выход, %	Т.пл., °C	Вычисленно, %					Найдено, %					Брутто-формула
				C	H	N	Br	S	C	H	N	Br	S	
5-((6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	Желтое кристаллическое вещ-во	74	182 - 184	41.62	2.13	16.18	15.38	24.69	41.60	2.10	16.15	15.36	24.63	C ₁₈ H ₁₁ BrN ₆ S ₄

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

Строение 5-((6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин доказано методом ядерно-магнитного резонанса спектроскопии, а чистота проверена методом аналитической тонкослойной хроматографии.

Противомикробное свойство заявленного соединения определяли *in vitro* диско-диффузионным методом по отношению к полевым культурам: сальмонеллы, тафилококку, пастереллы, и к штамму сибирской язвы *Bac. Antracis* выделенных из больных респираторным заболеванием животных. Для сравнения биологической активности, также было исследовано заявленное соединение 5-((6-(4-

бромфенил)-2-(фенилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Опыты проводили трёхкратно.

В Таблице 2 представлены сведения, указывающий на противомикробное действие заявленного соединения при проведение биологического скрининга заявляемого соединения по отношению к грамотрицательным штаммам *Salmonella Dublin*, *Pasteurella multocida*, к грамположительному штамму *Staphylococcus aureus* и к штамму сибирской язвы *Bac. Antracis*. Результаты биологического скрининга показали, что заявляемое соединение в концентрации от 1/2 до 1/64 по отношению ко всем указанным штаммам имеет противомикробное действие и останавливает рост штаммов. Наиболее высокую активность проявляет по отношению к штаммам пастереллезу *Pasteurella multocida* и сибирской язвы *Bac. antracis*.

Таблица 2

Результаты биологического скрининга заявляемого соединения

соединения	концентрация	<i>Salmonella dublin</i>		<i>Pasteurella multocida</i>		<i>Bac. antracis</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
		МБсК в пробе МПБ	МБцК в чашке МПА	МБсК в пробе МПБ	МБцК в чашке МПА	МБсК в пробе МПБ	МБцК в чашке МПА	МБсК в пробе МПБ	МБцК в чашке МПА
5-((6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин	1/2	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/4	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/8	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/16	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/32	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/64	±	±	-	-	-	-	-	-
	1/128	+	+	-	-	-	-	+	+
	1/256	+	+	+	+	+	+	+	+
Примечание: «-» - отсутствия роста бактерий, «+» - рост микроорганизмов, «±» - задержка роста.									

Противотуберкулезное свойство заявленного соединения было определено путем молекулярного докинга. Изучено взаимодействие 5-((6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин с целевым белком CmaA1 (*Cyclopropane mycolic acid synthase 1*), имеющимся в базе данных молекулярного докинга MCULE. Белок CmaA1 - ключевой фермент в синтезе миколовых кислот, являющихся основными компонентами клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis*.

Величина базовой оценки (MCULE) для изученных производных тиадиазолимидазола колебалась от -4,0 до -8,3. Величина положительного кон-

троля - тиацетазона была равна -7,3.

5-((6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин со значением 8,3 обладает большей активностью, чем тиацетазон.

На рисунке 1 представлены результаты молекулярного докинга для заявленного соединения.

На рисунке представлено как соединение 5-((6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин может быть объединено с аминокислотами тирозина (13), серином (93), глутаматом (96) и гистидином (138) через водородные связи; с аминокислотами треонином (91) и глицином (134),

путём соединения с атомами серы в тиадиазольном кольце и тиоцианидной группой; взаимодействует с аминокислотами валином (9), лейцином (92), триптофаном (120), аланином (135) и фенилаланином (193) через электроны бензольного кольца и атома

брома.

Исследование *in silico* производных показывает более высокий противотуберкулезный эффект заявленного соединения по сравнению с тиацетазоном (противотуберкулезный наркотик).

5-((6-(4-БРОМОФЕНИЛ)-2-(ФЕНИЛТИО)ИМИДАЗО[2,1-В][1,3,4]ТИАДИАЗОЛ-5-ИЛ)ТИО)-1,3,4- ТИАДИАЗОЛ-2-АМИН, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВОМИКРОБНЫМ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

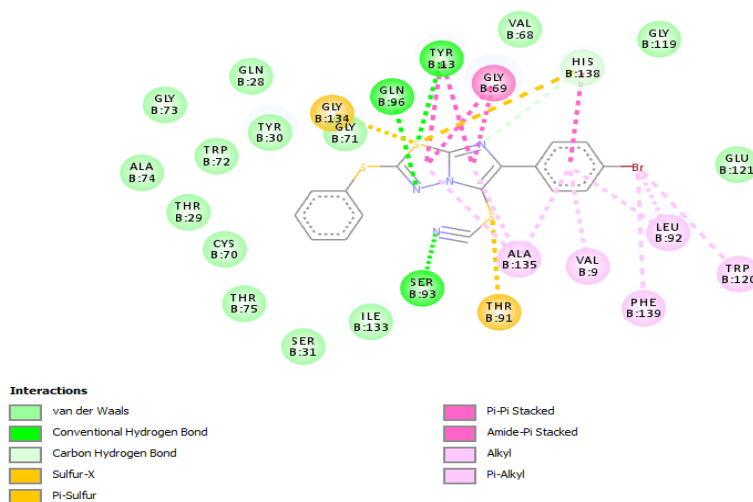
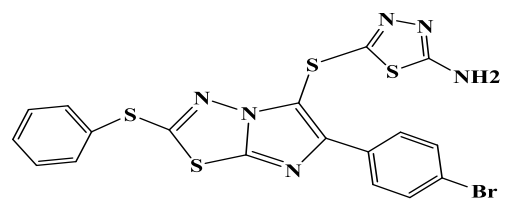


Рис.

Формула изобретения

5-((6-(4-бромфенил)-2-(фенилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин общей формулы:



обладающее противомикробным и противотуберкулезным действием.

Компьютерный набор: Нигораи А.