

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО**(12) Описание изобретения**
К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

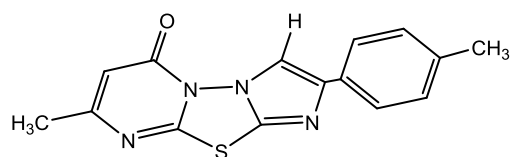
1

(21) 2402012
(22) 11.10.2024
(46) Бюл. 221, 2025
(71) Шарипов Шомахмад Сафарович (TJ); Рахмонов Рахмон Охонович (TJ)
(72) Шарипов Шомахмад Сафарович (TJ); Рахмонов Рахмон Охонович (TJ); Сафаров Бахрулло Файзуллоевич (TJ); Эмомов Хасан Саидович (TJ); Холиков Махмадулло Файзалиевич (TJ); Тоирзода Мустафо Ахлиддин (TJ); Гулмахмадзода Зафар Гулмахмад (TJ); Гулмахмадзода Бободжон Зафар (TJ)
(73) Шарипов Шомахмад Сафарович (TJ); Рахмонов Рахмон Охонович (TJ)
(54) **8-МЕТИЛ-2-(П-ТОЛИЛ)-6Н-ИМИДАЗО[1',2':4,5][1,3,4]ТИАДИАЗОЛО[3,2-А]ПИРИМИДИН-6-ОН, ОБЛАДАЮЩЕЙ**
(57) Изобретение относится к области синтеза биологически активных соединений, проявляющих антимикробную активность по отношению к

2

бактериальным культурам: стафилококк, синегнойная палочка, кишечная палочка, пастерелла и грибок группы *Candida albicans*, выделенных из животных с респираторным заболеванием.

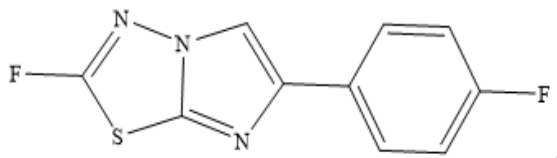
Заявляемое соединение представляет собой 8-метил-2-(п-толил)-6Н-имидазо[1',2':4,5][1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-ОН, относящееся к группе конденсированных бициклических гетероциклов класса имидазо[2,1-б]-[1,3,4]тиадиазолов общей формулы:



обладающей активностью противомикробной

Изобретение относится к области синтеза биологически активных соединений, проявляющих антимикробные свойства по отношению к бактериальным культурам, таким как стафилококк, синегнойная палочка, кишечная палочка, пастерелла и грибок группы *Candida albicans*, выделенных из животных с респираторным заболеванием.

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

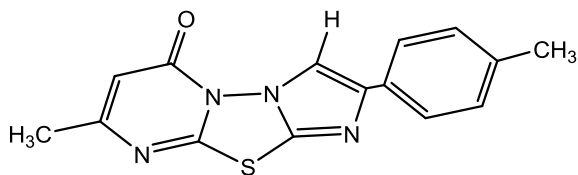


обладающий как бактериостатической, так и бактерицидной активностью [Bhoomendra A. Bhongade, Sirajunisa Talath, Ravikiran A. Gadad, Andanappa K. Gadad. Biological activities of imidazo[2,1-b]-[1,3,4]-thiadiazole derivatives: A review // Journal of Saudi Chemical Society. 2016. № 20, S463–S475].

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-b]-[1,3,4]тиадиазола, которое по сравнению с известными соединениями этого ряда, обладает более высоким антибактериальным свойством, является экономически выгодным в получении и легко синтезируется.

Поставленная цель достигается соединением 8-метил-2-(п-толил)-6H-имидазо[1',2':4,5][1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-он общей формулы:



Заявляемое соединение представляет собой 8-метил-2-(п-толил)-6H-имидазо[1',2':4,5][1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-он, относящееся к группе конденсированных бициклических гетероциклов класса имидазо[2,1-b]-[1,3,4]тиадиазолов.

Заявленное соединение получают в результате реакции циклизации при взаимодействии 2-амино-7-метил-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-оне с 2-бromo-1-(п-толил)этан-1-он в присутствии бутанола.

Реакцию осуществляют добавлением бутанола при комнатной температуры в течение 5-5,5 часов.

В коническую колбу с магнитной мешалкой помещают 1,81 гр. (0,01 моль) 2-амино-7-метил-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-оне, растворяют в 30 мл бутаноле, прибавляют 2,13 гр. (0,01 моль) 2-бromo-1-(п-толил)этан-1-он и кипятят при постоянном перемешивании в течение 6 ч. 30 минут. Охладив, растворитель выпаривают досуха на роторном испарителе. Осадок нейтрализуют с 0,82 гр (0,01 моль) ацетатом натрия, промывают водой (3x70 мл), высушивают и перекристаллизовывают из этилового спирта. Выход продукта составляет -1,57 г (87%).

Результаты элементного анализа.

Найдено в %: C-58,75%, H-3,89%

Вычислено для $C_{15}H_{12}ON_4S$ %: C 60,8%, H 4,054%

В Таблице 1 приведены физические свойства собой 8-метил-2-(п-толил)-6H-имидазо[1',2':4,5][1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-он.

Преимуществом заявленного соединения является доступность исходных соединений 2-амино-7-метил-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-оне и 2-бromo-1-(п-толил)этан-1-он из которых получают заявленное соединение.

Строение 8-метил-2-(п-толил)-6H-имидазо[1',2':4,5][1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-он доказано методом ядерно-магнитного резонанса спектроскопии, а чистота проверена методом аналитической тонкослойной хроматографии.

Антибактериальную активность соединения определяли *in vitro* диско-диффузионным методом по отношению к полевым культурам: стафилококка, синегнойной палочки, кишечной палочки, пастереллы, и грибка группы *Candidose* выделенных из больных респираторным заболеванием животных. Для сравнения биологической активности, также было исследовано и исходное соединение 2-амино-7-метил-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а] пиримидин-5-оне.

Опыты проводили трёхкратно.

В Таблице 2 представлено заявленное соединение, которое проявляет значительный противомикробный эффект 2-амино-7-метил-5H-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-оне по сравнению с 8-метил-2-(пара-толил)-6H-имидазо[1',2':4,5][1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-он. К действию грибкового штамма *Candida albicans* (CA) (ATCC 10231) было восприимчиво ингибируемая зона соединения 1 диаметром 35 мм для соединения 2 диаметром 38 мм. В случае бактериальных штаммов, *Escherichia coli* (EC) (ATCC 11229) ингибируемая зона соединения 1 диаметром 50 мм, для соединения 2 в диаметре 56 мм, к *Staphylococcus aureus* (SA) (ATCC 6538) ингибируемая зона оказалось восприимчивым соединение 1 в диаметре 40 мм, для соединения 2 54 мм. Восприимчивость к бактериям *Pseudomonas aeruginosa* (PA) (ATCC 15442) ингибируемая зона соединения 1 диаметром 30 мм, для соединения 2, 34 мм, а к *Pasteurella multocida* (PM) (ATCC 43137)

ингибируемая зона соединения 1 в диаметре 35мм для соединения 2 40мм. В качестве стандартных антибиотиков для сравнения результатов использовали ампициллин натрия и амфотерицин В. Вместе с тем, исходное соединение оказалось

восприимчивым при концентрации 10мг к *Candidaalbicans* и *Pasteurellamultocida*, до 15 мм к *Escherichiacoli* и *Staphylococcusaureus*, 20 мм к *Pseudomonaeruginosa* соответственно.

Формула изобретения

8-метил-2-(п-толил)-6Н-имидазо[1',2':4,5][1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-он общей формулы:

обладающей противомикробной активностью

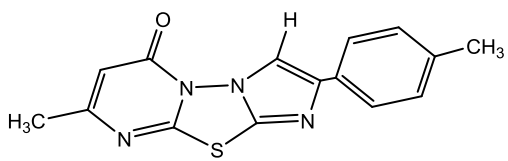


Таблица 1. Физические свойства 8-метил-2-(п-толил)-6Н-имидазо[1',2':4,5][1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-он

Соединение		Выход, %	Т.пл., °С	Вычисленно, %		Найдено, %		Брутто-формула
				С	Н	С	Н	
8-метил-2-(п-толил)-6Н-имидазо[1',2':4,5][1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-он	Белое кристаллическое вещ-во с желтоватым оттенком	87	197 - 197	60.8	4.054	58.75	3.89	C ₁₅ H ₁₂ ON ₄ S

Таблица 2. Антимикробный тест (Holemethod)

	Концентрация образца (мг/мл)	Объем образца (мл)	СА Ингибируемая зона, диаметр (мм)	ЕС Ингибируемая зона, диаметр (мм)	SA Ингибируемая зона, диаметр (мм)	РА Ингибируемая зона, диаметр (мм)	РМ Ингибируемая зона, диаметр (мм)
Ампицил- лин натрия	10	5	15	20	20	15	15
Амфотери цин В	10	5	15	20	20	15	15
1	50	20	35	50	40	30	35
2	50	20	38	56	54	34	40

Компьютерный набор: Газиев М.

Заказ	Тираж	Подписное
Национальный патентно-информационный центр РТ 734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а		