

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

К ПАТЕНТУ

(21) 02000735

(22) 26.02.2002

(46) Бюл. 44 (4), 2006

(71) ООО «Калъаи Хусайн» (TJ)

(72) Куканиев М.А. (TJ); Салимов Т.М. (TJ); Саторов С.С. (TJ); Сангов З.Г. (TJ); Муллоджонова Н.Д. (TJ)

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

(54) 2-БРОМ-7-МЕТИЛ-5-ОКСО-5Н-1,3,4-ТИАДИАЗОЛО-(3,2-а) ПИРИМИДИН, ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(56) 1. Известия Академии наук, Серия химическая, № 1, с. 219-220, 1993

2. Известия Академии наук, Серия химическая, № 11, с. 1957-1961, 1993

(57) 2-Бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [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-тиадиазоло [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-тиадиазоло [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 - тиадиазоло [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.

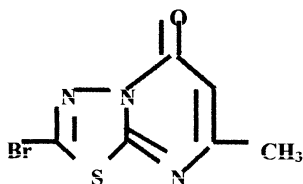
Несмотря на наличие большой группы веществ, обладающих антибактериальными свойствами, поиск новых соединений с подобным действием не ослабевает.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату к заявляемому веществу «2-бром -7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидин» является «2 (5-нитрофурил)-2,3-дигидро-5Н-1,3,4-тиадиазоло[2,3-b]-хеназолин-5», проявляющий противомикробную активность в отношении золотистого стафилококка и кишечной палочки [1]

Известный препарат имеет недостаточно высокий лечебный эффект, узкий спектр антибактериального действия и относительно высокую токсичность.

Целью изобретения является получение нового производного пиримидина, обладающего более сильным и с широким спектром антибактериального действия, чем известный его аналог. Поставленная цель достигнута при помощи 2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидина, обладающего антибактериальной активностью.

Способ получения предлагаемого соединения, заключается во взаимодействии 2-амино-5- Бром-1,3,4-тиадиазола с ацетоуксусным эфиром в среде полифосфорной кислоты (ПФК).



Пример 1. 18 г (0, 01моль)2-бром-5-амино-1,3,4-тиадиазола помещают в трёхгорлую колбу содержащая 100г полифосфорной кислоты. Смесь перемешивают при нагревании в кипящей водяной бане 25 - 30 минут и прикапывают в течение 25 - 30 минут 13г (0, 01 моль) ацетоуксусного эфира. Процесс циклодегидратации сопровождается значительным расширением реакционной массы, поэтому скорость подачи ацетоуксусного эфира строго контролируют. Реакционную массу перемешивают при 99-100 °С три часа. Затем реакционную смесь охлаждают и переносят в сосуде содержащий 300 мл ледяной воды. Выпавший осадок фильтруют и промывают 100 мл холодной водой, высушивают на воздухе 12 часов. Перекристаллизовывают из смеси диоксан - вода (4: 1). Выход 18, 4 г (75%). Т пл. + 176 °С. Брутто формула $C_6H_4N_3OS$.

Строение 7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-а] пиримидин, было подвержено ИК, ПМР спектроскопией и элементным анализом.

Вычислено %

C-29,28 ,17

H – 1,63

ИК – спектр (cm^{-1})

1700 C=O; 1575 C=N

Найдено %

c – 29,17

H – 1,59

ПМР – спектр (м.д.)

6,11 (H,c, CH); 2,25 (3H, c, CH₃)

Ниже приводятся результаты исследований по выявлению фармакологической активности заявляемого вещества.

Опыты проводились на лабораторных видах животных (кролики, цыплята), которых кормили испытуемым веществом смешивая предварительно его с кормом.

Острую токсичность рассчитывали по методу Кербера. LD₅₀ равна 700мг/кг живого веса.

Исследования антимикробных свойств препарата проводилось следующим образом: из соединения готовился ряд последовательных двукратных разведений на мясо- пептоновом бульоне, из расчета содержания в 1 мл среды от 0,4 мкг до 1000 мкг препарата в 9 пробирках. 10-я пробирка служила для контроля испытуемых культур.

В каждую пробирку засеивалась свежая суточная культура испытуемых видов микроорганизмов, выращенных на мясо - пептоновом агаре, во всех случаях концентрация засеиваемых микробов была одинаковой - 1000 микробных тел в 1 мл. Посевы инкубировались при температуре 36-37 °С. Для изучения бактериостатического действия отсеив культуры на мясо - пептоновом агаре производился через 24 ч, а для выявления бактерицидного действия через 72 ч. Препарат проявил выраженное антибактериальное действие. В дозе 0,62 мкг/мл он бактерицидно действует на стафилококки, стрептококки и пастереллы, в дозе 1,2 мкг/мл на протей и синегнойную палочку, в дозе 2,5 мкг/мл на кишечную палочку, сальмонеллу, клебсиеллу.

Таким образом, проводимые биологические испытания 2-бром-7-метил-5-оксо- 5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-а] пиримидина доказывает, что этот препарат обладает антибактериальной активностью.

Сравнительные данные по свойствам с аналогом даны в таблице 1

Культуры	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл	
	(2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-а] пиримидина)	(2(5-нитрофурил)-2,3-дигидро-5Н-1,3,4-тиадиазола[2,3-b]-хеназолин-5)

Стафилококки	0,62 мкг/мл	3,9
Стрептококки	0,62 мкг/мл	----
Пастереллы	0,62 мкг/мл	----
Протей	1,25 мкг/мл	----
Синегнойная палочка	1,25 мкг/мл	----
Кишечная палочка	2,5 мкг/мл	125
Сальмонеллы	2,5 мкг/мл	----
Клебсиеллы	2,5 мкг/мл	----
Острая токсичность ЛД ₅₀ , мг/кг	700	800

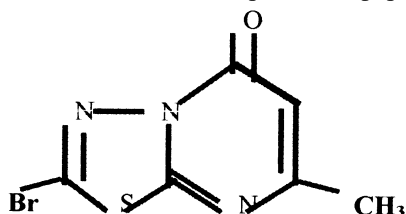
Как видно из таблицы, заявленное соединение превосходит приводимый аналог по своему действию на стафилококки приводимый аналог в 6,3 раза, а на кишечную палочку в 50 раз.

Источники информации:

Авторское свидетельство СССР №1558915, 1990г.

Формула изобретения

2-бром-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиримидин формулы



обладающий антибактериальной активностью.