

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education and
Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy



**Synthesis And Antimicrobial Screening Of Novel
Meropenem And Fluoroquinolone Analogs Linked To 1,3,4-
Oxadiazole-2-Thione Moiety**

A Thesis

*Submitted to the Department of Pharmaceutical chemistry and
the Committee of Graduate studies of the College of
Pharmacy-University of Mosul
in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Degree of Master of Science in
Pharmacy (Pharmaceutical chemistry)*

by

*Noor Ahmed M. Waheed
(B.Sc. Pharmacy 2008)*

Supervised by

Prof. Dr. Faris T. Abachi

&

Prof. Dr. Hashim Jalal Aziz

2017 A.D

1438 A.H

Abstract

Bacterial resistance to common antibiotics has become a vital threaten to human health and the future of humanity, and at the same time there is a marked decrease in the preparation of new antibiotics.

There are many pathways for drugs development and the most important approach is by chemical modification of biologically active components to develop novel agents.

Many heterocyclic moieties have been shown various biological activities especially moieties that include nitrogen and sulfur atoms.

Various recent studies reveal that the 1,3,4-oxadiazole moiety shows remarkable biological activities including: antibacterial, antifungal, anticancer, anti-inflammatory and many other activities.

This work aims at synthesizing 1,3,4-oxadiazole-2-thione moiety and linking it to antibiotics known for their effectiveness, including some Fluoroquinolones and Meropenem through the formation of peptide bond in order to produce novel antibiotics with higher effect against multi-drug resistant bacteria.

First, the p-aminobenzoic acid (N1) is used to produce ethyl-4-aminobenzoate (N2) and then 4-aminobenzoylhydrazide (N3) that were used to produce (N12, N13) respectively which are Meropenem derivatives.

Then the compound 5-(p-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione (N4) is synthesized and used to produce (N14, N41, N42, N43) that are derived from Meropenem, Ciprofloxacin, Ofloxacin ,Moxifloxacin respectively.

Also, the (N4) is used to produce various Schiff bases (N44-N48) by reacting with substituted benzaldehydes.

The chemical structures of intermediates and final compounds were characterized and confirmed by measuring some physical properties including melting point, color, TLC, as well as spectroscopic measurements of ultraviolet (UV) and infrared (FT-IR), in addition to the (^1H NMR) and (^{13}C NMR) measurements.

The biological study of some newly synthesized compounds were tested in two different labs with different strategies on various types of G^{-ve} and G^{+ve} bacteria, using Meropenem, Cefotaxime and Moxifloxacin as standards.

All the tested compounds show antibacterial activity with the (N43) showing the highest activity among the newly synthesized compounds and even higher activity than the parent drug (Moxifloxacin) on *E. coli* and *S. aureus*, that reveals increased activity against G^{+ve} bacteria.

جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

كلية الصيدلة



تحضير ودراسة الفعالية البايولوجية المضادة للمكروبات لمركبات جديدة مشتقة
من الميروبينيم و الفلوروكوينولون المرتبطة بمجموعة ١ و٣ و٤-اوكساديازول-٢-
ثايون

رسالة مقدمة الى فرع الكيمياء الصيدلانية والى لجنة الدراسات العليا في كلية الصيدلة- جامعة الموصل
كجزء من متطلبات الحصول على درجة الماجستير في علوم الصيدلة (الكيمياء الصيدلانية)

تقدمت بها الطالبة

نور أحمد محمد وحيد
بكالوريوس صيدلة ٢٠٠٨

بإشراف

الاستاذ الدكتور فارس ذنون العباي
(دكتوراه صيدلة- كيمياء صيدلانية)

و

الاستاذ الدكتور هاشم جلال عزيز
(دكتوراه كيمياء عضوية)

الخلاصة

اصبحت المقاومة البكتيرية للمضادات الحيوية المعروفة تهدد صحة الانسان ومستقبل البشرية ، وفي ذات الوقت يوجد تناقص ملحوظ في تحضير مضادات حيوية جديدة .

النهج الالهم في تطوير ادوية جديدة يكمن في استغلال المواد ذات الفعالية الحيوية وتطويرها لإنتاج ادوية جديدة.

يوجد الكثير من المواد المحتوية على حلقات غير متجانسة والتي اثبتت فعاليتها الحيوية وبالأخص الحلقات المحتوية على عنصري النتروجين والكبريت.

العديد من الدراسات الحديثة اثبتت ان مجموعة (١ و٣ و٤ اوكساديازول-٢- ثيون) لديها فعالية حيوية كمضاد للبكتريا , مضاد للفطريات ومضاد للالتهاب وغيرها من الفعاليات الحيوية المهمة.

في هذه الدراسة تم تصنيع مجموعة (١ و٣ و٤ اوكساديازول-٢- ثيون) وربطه مع مضادات حيوية معروفة مثل مضادات الفلوروكوينولون ومضاد الميروبنيم عن طريق اصرة ببتيدية و ذلك لزيادة فعاليتها تجاه البكتريا المقاومة للمضادات الحيوية.

في البداية تم استعمال (بارا-امينوبنزويك اسيد) (N1) لتحضير (اثيل-٤-امينوبينزويت) (N2) ثم تحضير مركب (٤-امينوبينزويل هايدرازيد) (N3) والذين استعملوا لتحضير مركبي (N12, N13) على التوالي المشتقة من مضاد الميروبنيم.

ثم تم تحضير المركب ٥(٤-امينوفينيل) ١ و٣ و٤ اوكساديازول-٢- ثيون (N4) والذي استعمل لتحضير المركبات (N14, N41, N42, N43) المشتقة من المضادات الميروبنيم , السبروفلوكساسين, اوفلوكساسين و موكسيفلوكساسين على التوالي.

كذلك تم استغلال المركب (N4) لتحضير عدد من قواعد شيف (N44-N48) وذلك بمفاعله مع مركبات البنزيلديهايد المعوضة.

تم تشخيص التركيب الكيميائي للمركبات الوسطية والنهائية والتأكد منها من خلال قياس درجات الانصهار, اللون , المذيب وكذلك التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية , تحت الحمراء والرنين النووي والمغناطيسي للبروتون والكربون.

تم فحص الفعالية الحيوية للمواد المحضرة في مختبرين منفصلين بطرق عمل مختلفة على انواع مختلفة من البكتيريا سالبة الغرام وموجبة الغرام باستعمال مضادات الميروبنيم , السيفوتاكسيم والموكسيفلوكساسين كمرجع للمقارنة.

دراسة الفعالية الحيوية اثبتت ان جميع المواد التي تم اختبارها لديها فعالية مضادة للحياة المجهرية وكذلك اثبتت ان المركب (N43) يملك اعلى فعالية بين المواد المختبرة وكذلك اعلى من مضاد الموكسيفلوكساسين

المشتق منه وذلك على بكتيريا *Escherichia coli* و *Staphylococcus aureus* والذي يثبت زيادة
الفعالية تجاه البكتيريا موجبة الغرام.