

تخليق مركبات دوائية مضادة للفطريات والبكتريا المرضية التي تصيب الحيوانات والمشتقة من مركب البايرانوبايرازول

معاذ طالب عبد الرحمن الصعب
كلية الطب البيطري/ جامعة الأنبار

الخلاصة

يشتمل هذا البحث على تحضير سلسلة من المركبات المشتقة من البايرانوبايرازول وبواسطة ميكانيكية الغلق الحلقي للمركب Ethyl aceto acetat مع phenyl hydrazine وباستخدام حامض الكبريتيك كعامل مساعد تم تحضير المركب .
3,4 – dimethyl -1- phenyl – 1H , 6H – pyrano [2-3-C] pyrazol – 6 – one [A₁]
ومن ثم تم مفاعله المركب [A₁] مع المركب sodium hypochlorate لتحضير المركب
5- Chloro – 3,4 – dimethyl -1- phenyl – 1H , 6H – pyrano [2-3-C] pyrazol -6- one [A₂]
والذي يعتبر المفتاح لبقية المركبات المحضرة . تم تشخيص المركبات المحضرة بدراسة أطيف الأشعة تحت الحمراء (I.R) أطيف الأشعة فوق البنفسجية (U.V) ثم اجري لها التحليل الدقيق لعناصر الكربون الهيدروجين النيتروجين (C.H.N) فكانت النتائج مقاربه للواقع النظري وتضمن البحث دراسة الفعالية البايولوجية لهذه المركبات على أجناس مختلفة من البكتريا والفطريات التي تصيب الحيوانات فوجد ان المركب [A₂] الحاوي على مجموعة الكلور والمركب [A₄] الحاوي على مجموعة الأصرة الثلاثية تكون فعاله ضد البكتريا الموجبة لصبغة الغرام في حين المركب [A₃] الحاوي على مجموعه الأمين كان فعالا ضد البكتريا السالبة لصبغة الغرام أما المركب [A₅] الحاوي على مجموعة المركبتان فكان ذو تأثير فعال على الفطريات وكان المركب [A₁] متوسط الفعالية على جميع أجناس البكتريا والفطر .

Synthesis of drug compounds against fungal and bacterial pathogen affecting animal derived from pyranopyrazol compounds

M . T . A . Alsa'ab
College of Veterinary Medicine\ University of Al- Anbar

Abstract

This research is performed by synthesis of a series of a compound derived pyrano pyrazol by means cyclic closing mechanism of the phenylhydrazine and Ethylacetoacetate compound by using sulfuric acid as a catalase to prepare the 3,4 – dimethyl – 1 – phenyl – 1H , 6H – pyrano [2-3-C] pyrazol – 6 – one [A₁] compound with the sodium hypochlorate compound to prepare the 5- chloro – 3,4 – dimethyl – 1 – phenyl – 1H – 6H – pyrano [2-3-C] pyrazol -6 – one [A₂] compound which is considered a key to other prepared compounds .

The structures of the prepared compounds were identified by infra red (I.R), Ultra violet spectra (U.V) and elemental (C.H.N) analysis.

The research includes the biological activity of these compounds on different types of bacteria & fungus that infect our domestic animals ,We found that the compound

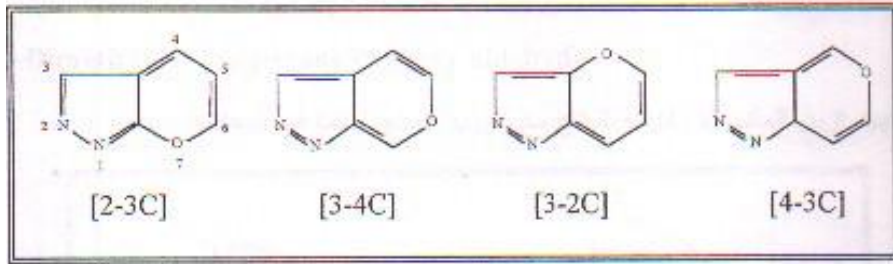
[A₂] which contains chloride group and the compound [A₄] contains triple bound group are active against gram positive bacteria, While the compound [A₃] contains amine group is active against gram negative bacteria.

The compound [A₅] that contains Marcbtane group is effective against fungi .

The compound [A₁] appear that have moderate action on all bacteria (gram positive and negative) and fungi.

المقدمة

البيرانوبيرازول مركب حلقي غير متجانس ناتج من التحام حلقة البايرون السداسية مع حلقة البايرازول الخماسية وتعتبر من المركبات الاروماتية ويوجد البيرانوبيرازول بصيغ مختلفة اعتمادا على موقع ذرة الأوكسجين بالنسبة إلى ذرتي النيتروجين كما موضح في الشكل أدناه (1).



يدخل البيرانوبيرازول التفاعلات التي تدخلها المركبات الحلقية غير المتجانسة منها التعويض الالكتروفيلي أو التعويض النيوكليوفيلي بسبب خواصه الاروماتية ولذا حضرت العديد من المشتقات لهذا المركب. حضيت هذه المركبات باهتمام كبير من قبل الباحثين (2)(3) الذين اتجهوا إلى تحضيرها بطرق مختبرية متعددة لما تمتلكه من فعالية بايولوجية متنوعة نتيجة وجود مجاميع فعالة يتضمنها تركيبها الحلقي الغير متجانس. فقد حضرت كمواد مضادة للجراثيم (4) مضادة للأورام (5) مضادة للفيروسات (6) مسكن للألام (7) مضاد للسرطان (7) مضاد للفطريات (8) مضاد للالتهابات (9) (10) مضاد فعالية الهستامين (11).

المواد وطرق العمل

المواد الأولية والمذيبات استخدمت بدون تنقية وقيست درجة الانصهار باستخدام الجهاز (بدون تصحيح) Electro thermal – melting point apparatus وسجلت أطيف الأشعة فوق البنفسجية باستخدام الجهاز Shimadzu U.V visible double beam scanning Spectrophotometer – 1650 وسجلت أطيف الأشعة تحت الحمراء بواسطة جهاز Pye – Unicam Sp3 – 100 spectrophotometer وعلى شكل أقراص بروميد البوتاسيوم (KBr) في مختبرات كلية العلوم الجامعة المستنصرية. وتم تحليل العناصر (C.H.N) لبعض المركبات المحضرة باستخدام جهاز Type 1106 Cario Ferpa في مختبرات كلية العلوم جامعة الموصل.

- تحضير المركبات:

1- تحضير المركب 3,4 – Dimethyl -1- phenyl-1H,6H-pyrano [2-3-C] pyrazol -6- one [A₁] وضع 0.02mol , 2.6gm من مركب ethyl aceto acetate في دورق دائري ذو فتحتين ثم أضيف إليه قطرتين من حامض الكبريتيك المركز وكذلك أضيف إليه 0.01mol , 1.0gm من مركب phenyl hydrazine تدريجيا بشكل قطرة – قطرة ثم وضع الدورق في حمام زيتي ورفعت درجة الحرارة إلى (120-130 °C) وتم

الحفاظ على هذه الدرجة لمدة ساعة واحدة حيث تم ملاحظة تغير لون المزيج من الأصفر إلى الأحمر. بعدها بردت محتويات المزيج ونقلت إلى بيكر حجم (250ml) ليضاف إليه (7.5ml) ايثر مع التحريك المستمر والشديد فتكون راسب اصفر محمر. أعيدت بلورة الراسب مع الايثانول.

2- تحضير المركب 5-Chloro -3,4- dimethyl -1- phenyl -1H,6H- Pyrano [2-3-C] Pyrazol-6- one [A₂]

تم خلط 0.4gm , (0.002mol) من المركب [A₁] مع 5ml من حامض الخليك في بيكر وحرك المزيج حتى ذوبان المركب [A₁] ثم تم إضافة محلول 5% 25ml من هابيوكلوريد الصوديوم وبشكل تدريجي صاحب بالإضافة أزيز وفوران وملتمرت بالإضافة لمدة نصف ساعة فتحول قوام المحلول إلى المستحلب ثم نقلت جميع المحتويات إلى بيكر آخر يحتوي على ثلج. لوحظ تكون مادة زيتية القوام تم تنقيتها باستخدام الكلورفورم.

3- تحضير المركب 5- (N,N-Diphenyl amino) -3,4- dimethyl -1- phenyl -1H,6H- Pyrano [2-3-C] Pyrazol-6- one [A₃]

تمت إذابة 1.37gm (0.005mol) من المركب [A₂] في 25ml من المذيب Dimethyl formamide (DMF) بعدها وضع في دورق دائري وأضيف إليه 2.38gm (0.02mol) من Diphenyl amine وربط بمكثف عاكس إلى الدورق الدائري وصعد المزيج لمدة نصف ساعة بعدها ترك لكي يبرد إلى درجة حرارة الغرفة ثم أضيف إليه الماء المقطر ، حيث بدأت المادة بالتكون واستمرت إضافة الماء المقطر لحين انتهاء تكون المادة والتي كانت على شكل زيت وتم تنقيتها بواسطة مزيج من البنزين والايثانول بنسبة (3:7).

4- تحضير المركب 5-(But-2-ynyl-1-oxy) -3,4- dimethyl -1- phenyl -1H,6H- Pyrano [2-3-C] Pyrazol-6- one [A₄]

أذيب 1.37gm (0.005mol) من المركب [A₂] في 15ml من البنزين الجاف ثم أضيف إليه مزيج معد مسبقا من 0.345gm (0.005mol) من الكحول الاستيليني و10ml من البنزين الجاف في دورق دائري وربط إلى مكثف عاكس وصعد المزيج لمدة ثلاث ساعات بعد إضافة قطرات من البيرودين وبعد انتهاء مدة التصعيد تم تبريد المحلول وأضيف إليه 15ml من الماء المقطر وفصل المزيج بواسطة قمع فصل وأعيدت العملية مرتين ثم جففت الطبقة العضوية باستخدام كبريتات المغنيسيوم MgSO₄. ثم رشح المحلول وتم تبخير البنزين تحت الضغط المخزل للحصول على المركب [A₄].

5- تحضير المركب 5-(Thio acetic acid)-3,4-dimethyl-1-phenyl-1H,6H-Pyrano[2-3-C]Pyrazol-6-one [A₅]

وضع 1.37gm (0.005mol) من المركب [A₂] المذاب في 15ml من DMF في دورق دائري ثم أضيف إليه مزيج من مركب (0.005mol) 0.46gm (Mercapto acetic acid) و2gm من كاربونات الصوديوم في 10ml من DMF وربط الدورق إلى مكثف وتم التصعيد مع التحريك المستمر لمدة ثلاث ساعات . تم بعدها تبريد المحلول وأضيف إليه 30ml من الماء المقطر ثم رشح وأضيف إلى الراشح حامض HCL المخفف تم بعدها الحصول على راسب ذو لون برتقالي شاحب ثم تمت إعادة بلورته بواسطة خليط من (Benz-EtoH).

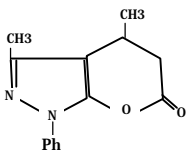
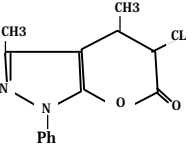
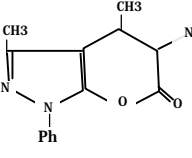
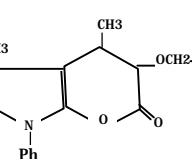
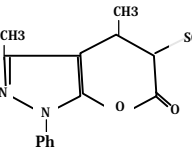
- التحليل البايولوجي:

تم اختبار الفعالية المضادة للبكتريا للمركبات المحضرة بواسطة استخدام طريقة الانتشار حول أقراص (الكار) Agar Disc Diffusion (12) حيث عقت أقراص ورق ترشيح واتمان رقم (1) (Whatman No. 1).

تم تغطية الأقراص المعقمة في المركبات الم لأطباق بزرع بانتظام مكورات STAPHYLO AUREUS و عصيات لـ BACILLUS CEREUS (كسلالات تمثل جراثيم الموجبة لصبغة غرام) وتم زرع

PROTEUS MIRABILIS و SERRATIA MARCESCENS وحضرة وبتركيز (250µgML-1) بعداً نتهياً ASPERGILLUS FUNGYTUS (كفطريات). تم اخذ الأقراص المغطسة ووضعت على الوسط الزراعي وفي مسافات (من حيث الفراغات بين القرص والآخر) ووضعت أواني الزرع في حاضنه درجة حرارتها 5C° لمدة ساعة لكي نسمح لانتشار مادة القرص أو الأقراص بشكل جيد ثم بعد ذلك نقلت الفطريات إلى حاضنه درجة حرارتها 28C° لمدة أسبوع بعدها نقلت البكتريا إلى نفس الحاضنه وبدرجة حرارة 37C° ولمدة 72 ساعة وبعد ذلك قيست المسافات التي حدث فيها نمو بكتيري أو فطري. قرأ نتائجه في ضوء ذلك (فعالية مضادات الميكروبات) وكما هو مبين في الجدول رقم (5).

جدول (1) التركيب الكيميائي والاسم العلمي للمركبات المحضرة

Comp. No	Structure	Name
A ₁		3,4 – Dimethyl –1– phenyl–1H,6H– pyrano [2-3-C] pyrazol -6- one
A ₂		5-Chloro – 3,4 – dimethyl -1-phenyl -1H,6H- pyrano [2-3-C] pyrazol -6- one
A ₃		5-(N,N – Diphenyl amino) 3,4-dimethyl -1- phenyl 1H,6H – pyrano [2-3-C] pyrazol -6- one
A ₄		5-(But – 2-ynyl-1-oxy) -3,4- dimethyl -1- phenyl – 1H,6H – pyrano [2-3-C] pyrazol -6- one
A ₅		5-(Thio acetic acid) 3,4 – dimethyl -1- phenyl – 1H,6H – pyrano [2-3-C] pyrazol -6- one

النتائج

تم تشخيص واثبات المركبات من خلال طيف الأشعة تحت الحمراء كما في جدول (2) حيث يظهر قيم تشخيصية واضحة للمركبات المحضرة.

جدول (2) يبين مطيافية الأشعة تحت الحمراء للمركبات المحضرة (cm^{-1})

Comp No	C = O	C - H al	C - Har	C - O	C = N	C --- C	Others
[A ₁]	1750	2960 as 2890 s	3100	1120	1620	1560 1460	
[A ₂]	1765	2990 as 2885 s	3090	1105	1610	1550 1455	(C - CL) ν (790)
[A ₃]	1710	2975 as 2860 s	3030	1110	1630	1585 1490	
[A ₄]	1712	2925 as 2868 s	3070	1101	1598	1548 1496	3367 ν ($\equiv\text{CH}$) 2187 (C \equiv C)
[A ₅]	1650	2923 as 2794 s	3066	1151	1598	1550 1494	(3250-2381) ν (OH) (1718) ν (C=O) for acid

وسجلت النتائج في جدول (3) مطيافية الأشعة فوق البنفسجية للمركبات المحضرة قمم امتصاص عظمى للانتقالات الإلكترونية.

جدول (3) يبين مطيافية الأشعة فوق البنفسجية للمركبات المحضرة

Comp NO	λ Max (nm)
[A ₁]	316 , 247 , 209
[A ₂]	316 , 208
[A ₃]	244 , 209
[A ₄]	245 , 209
[A ₅]	354 , 244 , 213

وقد بينت تحاليل العناصر الدقيقة للمركبات تطابق النتائج النظرية والعملية مما يثبت تكون المركبات كما في جدول (4).

جدول (4) يبين التحليل الدقيق للعناصر ونقاط الانصهار للمركبات المحضرة

	Formula	M.P.C ⁰	Elemental analysis cal % (Found%)		
			C	H	N
[A ₁]	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	125	70.00 (69.69)	5.00 (4.85)	11.66 (11.42)
[A ₂]	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₂ CL	Oily	61.20 (60.95)	4.00 (3.87)	10.20 (10.04)
[A ₃]	C ₂₆ H ₂₃ N ₃ O ₂	Oily	76.28 (76.10)	5.62 (5.45)	10.26 (10.06)
[A ₄]	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃	Oily	70.12 (69.95)	5.19 (5.04)	9.09 (8.97)
[A ₅]	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	212	58.18 (57.89)	4.24 (4.10)	6.66 (6.45)

جدول (5) الفعالية المضادة للبكتريا لمركبات المحضرة

Comp NO	Gram positive bacteria		Gram negative bacteria		Fungi
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Illimirabs Proteus</i>	<i>Aspergillus fungytus</i>
[A ₁]	++	++	++	++	+
[A ₂]	+++	+++	++	++	+
[A ₃]	++	++	+++	+++	++
[A ₄]	+++	+++	++	++	+
[A ₅]	++	++	++	++	+++

+ = فعالية ضعيفة (قطر 2 - 5 mm)

++ = فعالية متوسطة (قطر 6 - 14 mm)

+++ = فعالية عالية (قطر 15 - 30 mm)

المناقشة

1- المركب [A1]

قيست درجة انصهاره فكانت 125م°. ثم اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) حزمة قوية عند التردد (1750 Cm^{-1}) ($\text{C}=\text{O}$) وكذلك مجموعة من الحزم عند التردد (2960 - 2890 cm^{-1}) والتي تعود إلى مجاميع الميثيل الاليفاتية وحزمة مط ضعيفة عند التردد (3100 cm^{-1}) دلالة على وجود (C-H) الاروماتي وتم ملاحظة اختفاء حزمة مط مجموعة (NH₂) من طيف الأشعة تحت الحمراء. كما مبينة في جدول (2) كما اظهر طيف الأشعة فوق البنفسجية (U.V) قمة امتصاص واضحة عند ($\lambda_{\text{max}316 \text{ nm}}$) الخاصة لمجموعة (C=O) وقمة امتصاص عند ($\lambda_{\text{max}247 \text{ nm}}$) والتي تعود إلى انتقالات ($\pi \rightarrow \pi^*$) كما مبين في جدول (3). كما تم إثبات النتائج المحسوبة نظريا للمركب (C₁₄ H₁₂ N₂ O₂) حيث كانت القيم النظرية % C= 69.69 , H= 4.85 , N= 11.42 كما مبين في جدول (4).

2- المركب [A2]

اظهر قياس الأشعة تحت الحمراء للمركب حزمه قويه عند التردد (1765 cm^{-1}) والتي تعود إلى حزمة ذبذبة مط الاصره (C = O) حيث تم ملاحظه زيادة في تردد الحزمة بسبب دخول مجموعة (CL) الساحبة بالموقع α بالنسبة لمجموعة الكاربونيل ولو حظ أيضا ظهور قمة واضحة عند التردد (790 cm^{-1}) والتي تخص تردد مجموعة (C - CL) بالإضافة إلى ظهور الحزم التشخيصية الخاصة بالمركب [A1] كما مبين في جدول (2). أما طيف الأشعة فوق البنفسجية فقد أظهر قمة واضحة عند ($\lambda_{\text{max}316 \text{ nm}}$) والتي تعود إلى انتقالات ($n \rightarrow \pi^*$) لمجموعة (C=O) وقمة أخرى عند ($\lambda_{\text{max}208 \text{ nm}}$) والتي تعزى إلى انتقالات ($\pi \rightarrow \pi^*$) كما في جدول (3). وان القيم النظرية % للتحميل الدقيق للعناصر للمركب (C₁₄ H₁₁ N₂ O₂ CL) كانت C= 61.20 , H= 4.00 , N= 10.20 وعند التحليل وجد أن C= 60.95 , N= 10.04 , H= 3.87 وكما مبين في جدول (4).

3- المركب [A3]

اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء حزمه مط قوية عند التردد (1710 cm^{-1}) والتي تعود إلى حزمة مط مجموعة (C=O) والتي تم ملاحظه فيها انخفاض تردد الحزمة (1765 Cm^{-1}) في المركب [A2] وذلك بسبب دخول مجموعة الأمين الدافعة للالكترونات كما ولو حظ اختفاء حزمة (C - CL) عند التردد (790 cm^{-1}) مما يدل على حدوث التفاعل وكذلك تم ظهور الحزم التشخيصية الخاصة بالمركب [A1]. وكما مبين في جدول (2). كما أظهرت أطيااف الأشعة فوق البنفسجية قمة عند ($\lambda_{\text{max} 244 \text{ nm}}$) والتي تعود إلى انتقالات ($n-\pi^+$) لمجموعة (C = O) وظهور قمة ($\lambda_{\text{max} 209 \text{ nm}}$) والتي تعود إلى انتقالات ($\pi - \pi^*$) كما في جدول (3). وان القيم النظرية % للتحميل الدقيق للعناصر المركب (C₂₆ H₂₃ N₃ O₂) هي C= 76.28, H= 5.62, N= 10.26 حيث كانت النتائج مقارنة فوجد C= 76.10 , H= 5.45 , N= 10.06.

4- المركب [A4]

اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [A4] حزم امتصاص واضحة عند التردد (3367 cm^{-1}) والتي تعزى إلى حزم مط مجموعة (C = H) كما اظهر المركب حزمة مط متناظر لمجموعة (C≡C) عند التردد (2187 Cm^{-1}) بالإضافة إلى اختفاء حزم مط مجموعة (C-CL) عند التردد (790 cm^{-1}) مما يدل على حدوث التفاعل وتكون الناتج. كما اظهر القمم التشخيصية للمركب الأساس (بايرانوبايرازول) حيث ظهرت قمة عند التردد (1712 cm^{-1}) والعائدة إلى حزمة مط العائدة لمجموعة الكاربونيل ومجموعة حزم عند التردد (2868 - 2925 cm^{-1}) للمط المتناظر والغير المتناظر لمجاميع (C - H) الاليفاتية وحزمة عند التردد (3070 cm^{-1}) والتي تعزى إلى مجموعة (C - H) الاروماتية. وكما مبين في جدول (2). أما الأشعة فوق البنفسجية فقد أظهرت قمتين عند ($\lambda_{\text{max} 245 \text{ nm}}$) والعائدة لانتقالات ($n - \pi^*$) و ($\lambda_{\text{max} 209 \text{ nm}}$) والعائدة لانتقالات ($\pi - \pi^*$) كما مبين في جدول (3). وان القيم النظرية % للتحميل الدقيق للعناصر للمركب (C₁₈ H₁₆)

(N_2O_3 هي $C= 70.12$, $H= 5.19$, $N= 9.09$ فكانت مقاربه فوجدت $C= 69.95$, $N= 8.97$, $H= 5.04$)
مبين في جدول (4).

5- المركب [A5]

اظهر طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب [A5] حزم تشخيصية مميزة لمجموعة الكاربوكسيل للحامض الكاربوكسيلي والتي تضمنت حزمة ذبذبة مط مجموعة (OH) للحامض عند التردد ($3250 - 2381 \text{ cm}^{-1}$) وكذلك حزمة مط عند التردد (1718 cm^{-1}) والخاصة بمجموعة الكاربونيل (C = O) للحامض الكاربوكسيلي. كما اظهر الطيف اختفاء حزمة المجموعة (C - CL) مما يدل على تكوين المركب [A5] وكذلك ظهور الحزم الخاصة لمجموعة البايرونوبايرازول كما مبين في جدول (2). كما اظهر طيف الأشعة فوق البنفسجية للمركب قمة عند الموقع ($\lambda_{\text{max}} 354 \text{ nm}$) والخاصة بانتقال ($n \rightarrow \pi^*$) وقمة عند الموقع ($\lambda_{\text{max}} 213 \text{ nm}$) والعائدة إلى الانتقال ($\pi \rightarrow \pi^*$) كما مبين في جدول (3).

وقد بينت التحليل الدقيقة للعناصر تقارب القيم العملية والنظرية من بعضها البعض حيث كانت القيم النظرية للمركب ($C_{16}H_{14}N_2O_4S$) هي $C= 58.18$, $H= 4.24$, $N= 6.66$, فوجد أن $C= 57.89$, $H= 4.10$, $N= 6.45$. وقد قيست درجة الانصهار فكانت $212^\circ C$ كما مبين في جدول (4). وعند قياس الفعالية المضادة للبكتريا وجد أن المركب [A2] و [A4] ذا فعالية عالية ضد البكتريا الموجبة الغرام ومتوسطة الفعالية ضد البكتريا سالبة الغرام وتكون ضعيفة ضد الفطريات. أما المركب [A3] يكون ذو فعالية عالية ضد البكتريا السالبة لغرام ومتوسطة الفعالية ضد البكتريا الموجبة الغرام والفطريات. أما المركب [A5] فهو عالي الفعالية ضد الفطريات ومتوسطة الفعالية ضد البكتريا الموجبة والسالبة الغرام. وأخيرا المركب [A1] فهو متوسط الفعالية للبكتريا الموجبة والسالبة الغرام وضعيف الفعالية للفطريات كما مبين في جدول (5).

المصادر

1. Edward, J. V.; Santarsiero, B. D. & Schomaker, V. (1979). Conformation of dihydropyran rings. Structures of two 3,4- dihydro- 2H, 5H- pyrano [3, 2- c]-1-benzopyran- 5-ones. J. Org. Chem., 44 (5): 798- 802.
2. Hu, W.; Lee, K.-C. % Cross, T. A. (1993). Tryptophans in membrane protein: Indole Ring Orientations and Fun Implications in the Gramicidin Channel. Biochemistry., 32 (27): 7035- 7047.
3. Mohammed, M. H. (2000). Preparation of new compounds derived from pyranopyrazol. M. Sc. Thesis University of Al-Mustansiriyah.
4. Kumar, A.; Sinha, S. & Chanhan, M. S. (2002). Synthesis of novel antimycobacterial combinatorial libraries of structurally diverse substituted pyrimidines by three- component solid phase reactions. Bioorg. Med. Chem. lett., 12: 667 – 670 .
5. Baraldi, P. G.; Pavani, M. G.; Nunez, M.; Brigdi, P.; Vitali, B.; Gambari, R. & Romagnoli, R. (2002). Antimicrobial and antitumor activity of N-heteroimine- 1,2,3- dithiazoles and their transformation in triazolo-, imidazo- and pyrazolopyrimidines. Bioog. Med. Chem., 10: 449 – 456.
6. Nasr, M. N. & Gineinah, M. M. (2002). Pyrido [2, 3-d] pyrimidines and pyrimido [5,4:5,6] pyrido [2,3- d] pyrimidines as new antiviral agents: Synthesis and biological activity. Arch. Pharm., 335: 289 – 295.
7. Sondhi, S. M.; Johar, M.; Rajvanshi, S.; Dastidar, S. G.; Shukla, R.; Raghbir, R. & Lown, J. W. (2001). Anticancer, anti- inflammatory and analgesic activity evaluation

of heterocyclic compounds synthesized by the reaction of 4- isothiocyanato- 4- methylpentan- 2- one with substituted O- phenylenediamines, O- diaminopyridine and (un) substituted- O- diaminopyrimidines. *Aust. J. Chem.*, 54: 69 – 74.

8. Mangalagiu, G.; Ungureanu, M.; Grosu, G.; Mangalagia, I. & Petrovanu, M. (2001). New pyrrolo- pyrimidine derivatives with antifungal or antibacterial properties. *Ann. Pharm. Fr.*, 59:139 – 140.
9. Griffon, J.; Montgomery, J. A. & Secrist, J. A. (2001). Synthesis and antiproliferative activity of some 4-G- Hydroxymethyl- β - and- β - D- arabinopentofuranosyl pyrimidine nucleosides, *Nucleosides Nucleotides.*, 20: 649- 652.
10. Kumar, N.; Singh, G. & Yadav, A. K. (2001). Synthesis of some new pyrido [2,3- d] pyrimidines and their ribofuranosides as possible antimicrobial agents. *Heteroat. Chem.*, 12: 52- 56.
11. Shishoo, C. J.; Shirsath, V. S.; Rathod, I. S.; Patil, M. J. & Bhargava, S. S. (2001). Synthesis and antihistaminic (H1) activity of some condensed 2- (substituted) arylaminoethyl- pyrimidin- 4(3H)- ones. *Arzeim. Forsch.*, 51: 221- 231.
12. Gould, J. C. & Bowie, J. M. (1952). Determination of bacterial sensitivity to antibiotics. *Edinburgh Med. J.*, 59: 178- 199.