

УДК 547.732:547.853.3:66.095.112

СИНТЕЗ НОВИХ 3-ЗАМІЩЕНИХ 1-АЛКІЛ-5-МЕТИЛ-6-(3-АРИЛ-1,2,4-ОКСАДІАЗОЛ-5-ІЛ)ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-2,4(1H,3H)-ДІОНІВ ТА ЇХ АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

С.В.Власов, С.М.Коваленко, А.І.Федосов, В.П.Черних

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Україна. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: тіофен; піримідин; алкілювання

Розроблено новий ефективний підхід до синтезу похідних 1-алкіл-5-метил-6-арилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів. Напівпродукти — 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діони одержували шляхом взаємодії 5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонових кислот із аренамідоксимами у присутності 1,1'-карбонілдіімідазолу в якості куплінг-реагенту.

THE SYNTHESIS OF NOVEL 3-SUBSTITUTED 1-ALKYL-5-METHYL-6-(3-ARYL-1,2,4-OXADIAZOLE-5-YL)THIENO[2,3-d]PYRIMIDINE-2,4(1H,3H)-DIONES AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY
S.V.Vlasov, S.M.Kovalenko, A.I.Fedosov, V.P.Chernykh

A novel approach for synthesis of 1-alkyl-5-methyl-6-arylthieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones has been developed. Intermediate 5-methyl-6-(3-aryl-1,2,4-oxadiazole-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones were obtained by reaction of 5-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acids with arenamidoximes in the presence of 1,1'-carbonyldiimidazole as a coupling reagent.

СИНТЕЗ НОВИХ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 1-АЛКИЛ-5-МЕТИЛ-6-(3-АРИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-5-ИЛ)ТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-2,4(1H,3H)-ДИОНОВ И ИХ ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ
С.В.Власов, С.М.Коваленко, А.И.Федосов, В.П.Черных

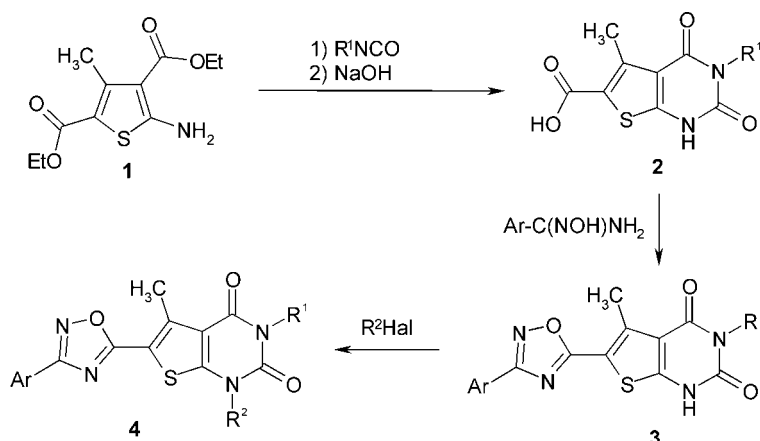
Разработан новый эффективный подход к синтезу производных 1-алкил-5-метил-6-арилтиєно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів. Полупродукты — 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діони получали путем взаимодействия 5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонових кислот с аренамідоксимами в присутствии 1,1'-карбонилдимідазола в качестве куплинг-реагента.

Модифікація гетероциклічних систем 1,2,4-оксадіазолом, який є ізостером карбоксамідної групи [1], може сприяти появі протисудомної [2], анагетичної [3], антиадренергічної [4], гіпохолестеролемічної [5] активності одержаної молекули. Також відомо, що 1-алкіл-5-метил-6-арилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діони виявляють себе як непеptидні антагоністи лютетінізуючого гормону [6]. В той же час деякі з 5-метил-6-гетерилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів запропоновані у якості антагоністів A_{2A} аденозинових рецепторів [7]. Проте єдиною описаною сполукою похідним 5-метил-6-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів є 3-етил-5-метил-6-(3-бензил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діон. Дану сполуку одержували взаємодією незаміщеного бензиламідоксиму із хлорангідридом 3-етил-5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти із подальшою циклізацією одержаного продукту О-ацилювання амідоксиму кип'ятінням у толуолі протягом 60 год. Причому одержаний продукт потребував обов'язкового хроматографічного очи-

щення [7]. Слід також зазначити, що алкілювання 5-метил-6-(1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів раніше не проводилось та біологічна активність їх 1-алкілзаміщених похідних не вивчалась.

Тому цікавою була розробка препаративних методів синтезу 1-алкіл-5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів та дослідження їх біологічної активності.

Для синтезу цільових 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів **4** вихідні 5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонові кислоти **2** одержували шляхом циклізації вихідного діетил 5-аміно-3-метилтіофен-2,4-дикарбоксилату **1** ізоціанатами. Несиметричну сечовину, яка утворювалась на першій стадії при нагріванні дієстеру **1** у піридині, далі циклізували у водному розчині лугу. Причому нами одразу були виділені відповідні кислоти **2**, а не їх естери. Таким чином, запропонована процедура дозволила нам однореакторно одержувати кислоти **2**, необхідні для подальшого синтезу цільових сполук (схема).



Схема

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики та дані спектрів LC/MS похідних 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-*d*]піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів 3а-*j*, 4а-4е

Сполука	R ¹	Ar	R ²	Мол. формула М.м. Т.пл., °C	Вихід, %	N%	
						розрах.	знайд.
1	2	3	4	5	6	7	
3а*	Ph	Ph	-	C ₂₁ H ₁₄ N ₄ O ₃ S 402,43 >300	87	13,92 / 14,04	
3b	Ph	p-MePh	-	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₃ S 416,46 >300	65	13,45 / 13,42	
3c	Ph	p-FPh	-	C ₂₁ H ₁₃ FN ₄ O ₃ S 420,43 >300	74	13,33 / 13,56	
3d	Ph	p-OMePh	-	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₄ S 432,46 >300	71	12,96 / 12,90	
3e	Ph	p-ClPh	-	C ₂₁ H ₁₃ ClN ₄ O ₃ S 436,88 >300	87	12,82 / 13,02	
3f	Bn	Ph	-	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₃ S 416,46 >300	63	13,45 / 13,60	
3g	Bn	p-MePh	-	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ S 430,49 >300	72	13,01 / 12,99	
3h	Bn	p-FPh	-	C ₂₂ H ₁₅ FN ₄ O ₃ S 434,45 >300	55	12,90 / 12,97	
3i	Bn	p-OMePh	-	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₄ S 446,49 >300	62	12,55 / 12,72	
3j	Bn	p-ClPh	-	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄ O ₃ S 450,91 >300	86	12,43 / 12,56	
4а*	Ph	Ph	Bn	C ₂₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S 492,56 244-246	75	11,37 / 11,33	
4b*	Ph	Ph	p-MeBn	C ₂₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S 506,59 249-251	82	11,06 / 11,20	

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7
4b*	Ph	Ph	p-MeBn	C ₂₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S 506,59 249-251	82	11,06 / 11,20
4c	Ph	Ph	p-FBn	C ₂₈ H ₁₉ FN ₄ O ₃ S 510,55 259-261	77	10,97 / 11,08
4d*	Ph	Ph	m-MeBn	C ₂₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S 506,59 242-244	65	11,06 / 11,26
4e	Ph	Ph	m-FBn	C ₂₈ H ₁₉ FN ₄ O ₃ S 510,55 234-236	72	10,97 / 11,12

* LC/MS: **3a** m/z [MН]⁺ = 403; **4a** m/z [MН]⁺ = 493; **4b** m/z [MН]⁺ = 507; **4d** m/z [MН]⁺ = 507.

Відомим підходом до побудови 1,2,4-оксадіазолу є взаємодія самих карбонових кислот у присутності куплінг-реагентів із аренамідоксимами [8]. Одержані кислоти **2** в подальшому вводили в реакцію з ариламидоксимами, використовуючи у якості куплінг-реагенту 1,1'-карбонілдіімідазол при нагріванні протягом 30 хв — 3 год (за перебігом реакції спостерігали по випадінню осаду продукту).

У спектрах ¹H ЯМР одержаних сполук **3** (табл. 1 та 2) на відміну від вихідних кислот **2** відсутні сигнали протону карбоксильної групи (13,05-13,17 м.ч.), проте наявні сигнали ароматичних протонів, які по своїй кількості відповідають вихідному аренамідоксиму. У деяких випадках для сполук **3** сигнал протону NH (12,52-12,64 м.ч.) знаходиться в обміні із водою у ДМСО-*d*₆, наприклад, сполуки **3a**, **3f-3i**, проте про наявність подібного фрагменту свідчить смуга валентних коливань у N-N в ІЧ-спектрах сполук **3** при 3207-3133 см⁻¹ (табл. 3).

Продукти **3** алкілювали бензилхлоридами в умовах ДМФА/К₂СО₃. Слід зауважити, що домішкою до основного продукту N-алкілювання, сигнал ЯМР протонів групи СН₂ для якого знаходиться в діапазоні 5,24-5,28 м.ч. (що добре корелює із даними, одержаними раніше), завжди є продукт O-алкілювання, для якого сигнал аналогічних про-

Таблиця 2

Дані ЯМР-спектрів 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1H,3H)-діонів 3a-j, 4a-4e

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.ч.			
	NH (1H, уш.с.)	CH ₃ (3H, с.)	аліфатичні протони	ароматичні протони
3a*	в обміні	2,86	-	R ¹ : 7,22 (2H, д., 2H + 6H); 7,44 (3H, т., 3H + 4H + 5H); Ar: 7,58 (3H, т., 3'H + 4'H + 5'H); 8,08 (2H, д., 2'H + 6'H)
3b	12,65	2,87	2,34 (3H, с., ArCH ₃)	R ¹ Ar: 7,37 (7H, м., 2H + 6H + 3H + 4H + 5H + 3'H + 3'H + 5'H); Ar: 7,93 (2H, д., 2'H + 6'H)
3c	12,69	2,81	-	R ¹ Ar: 7,37 (7H, м., 2H + 6H + 3H + 4H + 5H + 3'H + 3'H + 5'H); Ar: 7,93 (2H, кв., 2'H + 6'H)
3d	12,52	2,82	3,83 (3H, с., ArOCH ₃)	R ¹ : 7,35 (5H, м., 2H + 6H + 3H + 4H + 5H); Ar: 7,11 (2H, д., 3'H + 5'H); 7,99 (2H, д., 2'H + 6'H)
3e	12,58	2,80	-	R ¹ : 7,22 (2H, д., 2H + 6H); 7,43 (3H, т., 3H + 4H + 5H); Ar: 7,63 (2H, д., 3'H + 5'H); 8,05 (2H, д., 2'H + 6'H)
3f	в обміні	2,79	5,02 (3H, с., NCH ₂ R ¹)	R ¹ : 7,27 (5H, м., 2H + 6H + 3H + 4H + 5H); Ar: 7,51 (3H, м., 3'H + 4'H + 5'H); 7,98 (2H, м., 2'H + 6'H)
3g	в обміні	2,84	5,00 (3H, с., NCH ₂ R ¹); 2,34 (3H, с., ArCH ₃)	R ¹ Ar: 7,3 (7H, м., 2H + 6H + 3H + 4H + 5H + 3'H + 5'H); Ar: 7,93 (2H, кв., 2'H + 6'H)
3h	в обміні	2,83	5,01 (3H, с., NCH ₂ R ¹)	R ¹ Ar: 7,3 (7H, м., 2H + 6H + 3H + 4H + 5H + 3'H + 5'H); Ar: 8,04 (2H, кв., 2'H + 6'H)
3i	в обміні	2,84	5,02 (3H, с., NCH ₂ R ¹); 3,82 (3H, с., ArOCH ₃)	R ¹ : 7,37 (5H, м., 2H + 6H + 3H + 4H + 5H); Ar: 7,08 (2H, д., 3'H + 5'H); 7,97 (2H, д., 2'H + 6'H)
3j	12,57	2,83	-	R ¹ : 7,27 (5H, м., 2H + 6H + 3H + 4H + 5H); Ar: 7,60 (2H, д., 3'H + 5'H); 7,99 (2H, д., 2'H + 6'H)
4a*	-	2,83	5,26 (3H, с., NCH ₂ R ²)	R ¹ Ar R ² : 7,45 (13H, м., 2H + 6H + 3H + 4H + 5H + , 3'H + 4'H + 5'H + 2''H + 6''H + 3''H + 4''H + 5''H); Ar: 8,02 (2H, д., 2'H + 6'H)
4b*	-	2,84	5,24 (3H, с., NCH ₂ R ²); 2,25 (3H, с., ArCH ₃)	R ¹ : 7,16 (2H, д., 2H + 6H); R ¹ Ar R ² : 7,5 (10H, м., 3H + 4H + 5H + , 3'H + 4'H + 5'H + 2''H + 6''H + 3''H + 4''H + 5''H); Ar: 8,02 (2H, д., 2'H + 6'H)
4c		2,84	5,24 (3H, с., NCH ₂ R ²)	R ¹ Ar R ² : 7,5 (10H, м., 2H + 3H + 4H + 5H + 6H + 3'H + 4'H + 5'H + 3''H + 5''H); R ² : 7,4 (2H, д., 2''H + 6''H); Ar: 8,02 (2H, д., 2'H + 6'H)
4d*		2,84	5,24 (3H, с., NCH ₂ R ²)	R ¹ Ar R ² : 7,5 (8H, м., 3H + 4H + 5H + 3'H + 4'H + 5'H + 2''H + 6''H); R ¹ R ² : 7,14 (1H, м., 4''H); 7,27 (3H, д., 2H + 6H + 5''H); Ar: 8,02 (2H, д., 2'H + 6'H)
4e		2,84	5,28 (3H, с., NCH ₂ R ²)	R ² : 7,16 (1H, м., 4''H); R ¹ Ar R ² : 7,5 (11H, м., 2H + 3H + 4H + 5H + 6H + 3'H + 4'H + 5'H + 2''H + 6''H + 5''H); Ar: 8,02 (2H, д., 2'H + 6'H)

* ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): **3a** δ 14,6; 109,2; 114,3; 125,7; 127,0; 128,1; 128,7; 129,0; 129,1; 131,5; 135,2; 143,1, 149,7; 154,9; 158,8; 167,4; 170,9. **4a** δ 14,9; 51,3; 110,6; 115,3; 126,0; 127,2; 127,6; 128,1; 128,3; 128,8; 129,0; 129,1; 131,6; 134,1; 135,8; 143,9; 150,3; 156,7; 158,1; 167,8; 170,9. **4b** δ 14,9; 20,6; 50,7; 110,3; 115,0; 125,6; 127,0; 127,5; 127,6; 128,3; 128,8; 128,9; 129,1; 129,3; 130,8; 131,6; 135,7; 137,4; 143,6; 150,1; 150,2; 156,3; 158,1; 167,4; 170,7. **4d** δ 14,9; 20,9; 51,3; 110,5; 115,3; 124,6; 126,0; 127,2; 128,0; 128,3; 128,7; 128,8; 129,0; 129,1; 131,6; 134,0; 135,9; 138,2; 143,9; 15 0,3; 156,7; 158,2; 167,8; 170,98.

тонів знаходиться у більш сильному полі. Проте завдяки різній розчинності цих двох ізомерів у сумішах ДМФА/2-пропанол від домішки продукту О-алкілювання легко позбавитись перекристалізацією із даної системи розчинників.

У спектрах ¹H ЯМР одержаних похідних **4** з'являються додаткові, порівняно із вихідною сполукою **3**, сигнали ароматичних протонів та завжди наявний сигнал групи СН₂ при 5,24-5,28 м.ч. Про відсутність у сполук **4** фрагменту NH свідчить зникнення інтенсивних смуг поглинання у їх ІЧ-

спектрах у діапазоні від 3100 см⁻¹ і вище. Причому в ІЧ-спектрах **4** положення та характер смуг у С=О (дві смуги 1717-1715 см⁻¹ та 1681-1675 см⁻¹) подібні до аналогічних смуг вихідних речовин **3** 1735-1710 см⁻¹ та 1643-1680 см⁻¹ (табл. 3). У спектрах ¹³C ЯМР сполук **4a,b,d** спостерігаються сигнали атома карбону групи СН₂ при 50,7-51,33 м.ч. (табл. 2); всі ці дані свідчать на користь того, що виділені продукти **4** є саме продуктами N-алкілювання.

Для вивчення антимікробної активності були відібрані переважно сполуки, які не містили за-

Таблиця 3

Дані ІЧ-спектрів похідних 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1Н,3Н)-діонів 3а-ж, 4а-4е

Сполука	Хвильове число, ν , cm^{-1}			
	ν N-H	ν C-H	ν C=O	ν C=N ν C=C
3а	3204	3066 2906 2812	1733 1650	1591 1572 1541 1525 1492 1443
3b	3207	3031 2817	1733 1643	1586 1575 1537 1492 1473 1421
3с	3162	2942	1735 1680	1594 1536 1491 1416 1373 1347
3d	3203	3064 3003 2939 2007	1733 1680 1643	1612 1579
3е	3153	2789	1735 1679	1594 1574 1535 1485 1408 1346
3f	-	3065 3032 2798	1710 1655	1598 1534 1495 1443 1366 1349
3g	3142	3056 3033 2959	1726 1680	1596 1536 1487 1441 1375 1361
3h	3142	3034 2950 2837	1720 1674	1591 1535 1493 1436 1417 1377
3i	3133	3007 2957 2837	1721 1673	1595 1579 1534 1486 1438 1425
3j	3199	3065 3033 2789	1713 1661	1597 1574 1534 1489 1445 1407
4а	-	3063 3041 3008 2931 2862	1717 1681	1593 1581 1545 1530 1455 1386
4b	-	2061 2929 2863	1717 1671	1594 1582 1544 1506 1474 1462
4с	-	3071 3042 2986 2936 2887	1715 1671	1594 1529 1507 1478 1455 1418
4d	-	3060 3034 3018 2972 2921 2865	1716 1675	1599 1540 1501 1455 1380 1363
4е	-	3066 3042 2937 2883	1718 1678	1615 1596 1532 1452 1357 1324

місників у ароматичних ядрах та такі, які мали атоми галогену.

Антимікробну активність вивчали методом дифузії в агар. Антибактеріальну активність оцінювали шляхом вимірювання зон затримки росту відповідного мікроорганізму. Для можливості порівняння активності серед класів сполук, а також для антимікробного дослідження брались вихідні кислоти **2**. Результати досліджень наведені в табл. 4. В результаті встановлено, що синтезовані сполуки **3** та **4** виявляють помірну, а в деяких випадках незначну антимікробну активність. У цілому усі сполуки не чинять пригнічуючого впливу на гриби роду *Candida*. Проте сполуки, які містять у положенні 3 тієно[2,3-d]піримідинової системи фенільний радикал **3а**, **4а** та **4с**, виявили значну активність по відношенню до *Staphylococcus aureus* та *Bacillus subtilis*. Слід також зауважити, що алкілювання положення 1 підвищує антимікробну ак-

тивність. Разом з тим сполуки **3**, які містять у положенні 3 бензильний замісник, проявляють найменшу активність серед тестованих до всіх штамів мікроорганізмів, а **3f** та **3j** зовсім не пригнічують росту грибів *Candida*.

Експериментальна частина

Хімічна частина

Всі розчинники та реагенти були одержані із комерційних джерел. Температури плавлення ($^{\circ}\text{C}$) визначали за допомогою приладу Кофлера. ІЧ-спектри були записані на приладі FT-IR Bruker Tensor-27 в таблетках КВг. Спектри ^1H ЯМР записували на приладі Varian Mercury (200 МГц) в ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Спектри ^{13}C ЯМР записували на приладі Varian Gemini (300 МГц) в ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт ТМС.

5-Метил-2,4-діоксо-3-феніл-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонові кислоти 2а. До 8 г діетил 5-аміно-3-метилтіофен-2,4-дикарбоксилату **1** додавали 3,8 мл фенілізоціанату та суміш кип'ятили у піридині протягом 6 год. Після охолодження суміш розводили водою та залишали при перемішуванні на 5 год. Сечовину, яка утворилась, відфільтровували та висушували. До 10 г одержаної сечовини додавали 5,1 г натрію гідроксиду у 50 мл води. Одержану суміш кип'ятили протягом 4 год до утворення прозорого розчину. Після охолодження розчин відфільтровували від осаду, а фільтрат підкислювали 15 мл концентрованої хлоридної кислоти. Вихід — 84%. Т.пл. $>300^{\circ}\text{C}$. ІЧ (КВг): 3413, 3219, 3058, 2986, 2862, 2636, 2561, 1733, 1681, 1639, 1596, 1555, 1519, 1495, 1454, 1415, м 1376, 1351, 1307. ^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6): 2,62 (3Н, с., CH_3); 7,55 (5Н, м., Аг-Н); 12,48 (1Н, с., NH); 13,17 (1Н, уш.с., COOH). Знайдено, %: N 9,37. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: N 9,27. М. 302,31.

3-Бензил-5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонові кислоти 2b були одержані за аналогічною методикою. Вихід — 76%. Т.пл. — $285-287^{\circ}\text{C}$. ІЧ (КВг): 3064, 3035, 2976, 2790, 2631, 1713, 1663, 1586, 1562, 1530, 1496, 1432, 1381, 1342, 1291, 1207, 1177. ^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6): 2,66 (3Н, с., CH_3); 4,96 (2Н, с., CH_2) 7,22 (5Н, м., Аг-Н); 12,52 (1Н, с., NH); 13,05 (1Н, уш.с., COOH). Знайдено, %: N 8,99. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: N 8,86. М. 316,34.

Загальна методика синтезу 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1Н, 3Н)-діонів 3а-3j. До 0,01 Моль відповідної кислоти **2** додавали 0,011 Моль N,N'-карбонілдіімідазолу та суміш нагрівали при перемішуванні у мінімальній кількості ДМФА протягом 20 хв. Далі до суміші додавали 0,01 Моль відповідного арил-амідоксиму та нагрівання продовжували до випадіння осаду. Осад, який утворився, відфільтровували та перекристалізовували із 2-пропанолу.

Загальна методика синтезу 1-алкіл-5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-

Таблиця 4

Антимікробні властивості досліджуваних сполук у концентрації 100 мг/мл*

Сполука	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Esheria coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
2a	++	++	+	+	++	+
2b	++	++	+	+	++	+
3a	+++	++	++	++	+++	+
3c	++	++	+	+	++	+
3e	++	++	++	++	++	+
3f	++	+	+	+	++	-
3h	++	++	+	+	++	+
3j	++	+	+	+	++	-
4a	++	++	++	++	+++	+
4c	+++	++	++	++	+++	+
4e	++	++	++	+	++	+

* "-" - діаметр зони затримки росту до 10 мм; "+" - діаметр зони затримки росту 10-15 мм; "+ +" - діаметр зони затримки росту 15-25 мм; "+ + +" - діаметр зони затримки росту більше 25 мм.

2,4(1Н,3Н)-діонів 4a-4e. До 0,01 Моль сполуки 3 у 1,5 мл ДМФА додавали 0,0015 Моль K_2CO_3 та 0,0012 Моль відповідного алкілюючого агента. Суміш нагрівали при 100°C протягом 8 год при перемішуванні. Після охолодження суміш розводили водою, осад, який утворився, відфільтровували та промивали 2-пропанолом. Від домішки ізомерного продукту О-алкілювання позбавлялися шляхом перекристалізації з суміші ДМФА-2-пропанол.

Вивчення антимікробної активності

У відповідності до рекомендацій ВООЗ [9, 10] для оцінки активності тестованих сполук використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Esheria coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 653/885. Мікробне навантаження складало 10^7 мікробних клітин на 1 мл середовища та встановлювалось за стандартом McFarland. До роботи брали 18-24 часову культуру мікроорганізмів. Для досліджень використовували агар Мюллера-Хінтона

(Дагестанський НДІ поживних середовищ). Сполуки вводили методом дифузії в агар (лунками) у вигляді розчину у ДМСО в концентрації 100 мкг/мл в об'ємі 0,3 мл.

Висновки

Розроблено новий ефективний підхід до синтезу похідних 1-алкіл-5-метил-6-арилтієно[2,3-d]піримідин-2,4(1Н,3Н)-діонів. Напівпродукти — 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-2,4(1Н,3Н)-діоні одержували шляхом взаємодії 5-метил-2,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонових кислот із аренамідоксимами у присутності 1,1'-карбонілдіімідазолу у якості куплінг-реагенту. Серед одержаних сполук виявлені такі, що проявляють високу антимікробну активність по відношенню до *Staphylococcus aureus* та *Bacillus subtilis*. Заміщення положення 3 фенільним радикалом, так само як і заміщення положення 1, сприяють появі антимікробної активності.

Література

1. Legeay J.C., Vanden Eynde J.J., Bazureau J.P. // *Tetrahedron Lett.* — 2007. — Vol. 48 (6, 5). — P. 1063-1068.
2. Lankau H.-J., Unverferth K., Grunwald C. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 42 (6). — P. 873-879.
3. Leite L.F.C.C., Ramos M.N., Bosco P. da Silva J. et al. // *Il Farmaco.* — 1999. — Vol. 54 (11, 12). — P. 747-757.
4. Boys M.L., Schretzman L.A., Chandrakumar N.S. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 2006. — Vol. 16 (4). — P. 839-844.
5. Imai Y., Shimamoto K. // *Atherosclerosis.* — 1973. — Vol. 17 (1). — P. 121-129.
6. Sasaki S., Cho N., Nara Y. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46 (1). — P. 113-124.
7. Пат. US 2007/208040 (2007) // Заявл.: 02.03.2007. Оубл.: 06.09.2007.
8. Semenov V.V., Tіov I.Y., Sagatanova I.K. et al. // *J. Nat. Prod.* — 2001. — Vol. 73 (11). — P. 1796-1802.
9. Бактеріологічний контроль поживних середовищ. Інформаційний лист МОЗ України №05.4.1/1670 — К., 2001.
10. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: Метод. рекомендації. — К., 2004. — 38 с.

Надійшла до редакції 23.05.2011 р.

Автори вдячні зав. лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ ДУ "ІМІ ім. І.І.Мечникова НАМНУ", кандидату біологічних наук, старшому науковому співробітнику Осолодченко Тетяні Павлівні за вивчення антимікробної активності синтезованих сполук.