

УДК 547.78+ 547.79

СИНТЕЗ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ АРОМАТИЧНИХ ПОХІДНИХ АЗОЛІВ

А.В.Кисельов, А.В.Кнішевицький, Г.Ф.Раєнко, М.І.Коротких, Т.М.Пехтерева, О.П.Швайка, С.І.Климнюк*, О.В.Покришко*, Б.Д.Гришук**

Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України
83114, м. Донецьк, вул. Р.Люксембург, 70. E-mail: korotkikh@infou.donetsk.ua

* Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

** Тернопільський національний педагогічний університет ім. В.Гнатюка

Ключові слова: імідазоли; 2H-бензімідазоліни; 1,3-діадамантиламідин; антибактеріальна активність

Синтезовано ряд нітрогеновмісних протокарбенових сполук: 2-гідроксипропіленових похідних імідазолу, імідазо[2,3-b]бензотіазолу, 1,3-ди(п-хлорбензил)-2-ціанометил-2H-бензімідазоліну та бензотріазолу, що містять ароматичні фрагменти з різними замісниками, а також 1,3-діадамантиламідин, досліджено їх антибактеріальну активність. Найвищу активність до *Staphilococcus aureus* та *Escherichia coli* проявляє 1,3-діадамантиламідин.

SYNTHESIS AND THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SOME AROMATIC DERIVATIVES OF AZOLES
A.V.Kiselyov, A.V.Knishevitsky, G.F.Rayenko, N.I.Korotkikh, T.M.Pekhtereva, O.P.Shvaika, S.I.Klimnyuk, O.V.Pokryshko, B.D.Grishchuk

A series of 2-hydroxypropylene derivatives of imidazole, imidazo[2,3-b]benzothiazole, 1,3-di(p-chlorobenzyl)-2-cyanomethyl-2H-benzimidazoline, and benzotriazole has been synthesized. They contain aromatic fragments with various substituents, as well as 1,3-diadamantylamidine, their antibacterial activity have been studied. It has been shown that 1,3-diadamantylamidine exhibits the highest activity versus *Staphilococcus aureus* and *Escherichia coli*.

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОЛОВ

А.В.Кисельов, А.В.Книшевицкий, Г.Ф.Раєнко, Н.И.Коротких, Т.М.Пехтерева, О.П.Швайка, С.И.Климнюк, О.В.Покришко, Б.Д.Гришук

Синтезирован ряд 2-гидроксипропиленовых производных имидазола, имидазо[2,3-b]бензотіазола, 1,3-ди(п-хлорбензил)-2-ціанометил-2H-бензімідазолини и бензотріазола, которые содержат ароматические фрагменты с различными заместителями, а также 1,3-діадамантиламідин, изучена их антибактериальная активность. Наибольшей активностью против *Staphilococcus aureus* и *Escherichia coli* отличается 1,3-діадамантиламідин.

Відомо, що похідні азолів (імідазолів, 1,2,4-тріазолів) виявляють високу протигрибкову та антибактеріальну активність [1, 2]. Серед них ароматичні похідні займають важливе місце, започатковуючи низку відомих препаратів, таких як клотримазол, біфоназол, нізорал, дифлюкан. В останні роки антимікробна активність ароматичних похідних азолів інтенсивно досліджувалася. Зокрема, в низці нових робіт (наприклад, [3, 4]) вивчалася протигрибкова активність похідних імідазолу, а також антибактеріальна дія [5, 6]. У роботі [7] досліджено ефективність конденсованих похідних імідазолів для лікування мікобактеріальних інфекцій. Виявлено, що похідні імідазолу активні також проти вірусу СНІД [8] та як речовини протипухлинної дії [9, 10]. У багатьох роботах наводяться дані про інгібуючу активність азолів на певні ферменти, що, в свою чергу, зумовлює антимікробний або протипухлинний ефект. Інтерес представляла комбінована активність таких спо-

лук, наприклад, сумісно у відношенні грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Слід зазначити, що, хоча похідні азолів добре відомі як біологічно активні сполуки, вплив ароматичних фрагментів у похідних азолів на їх активність на сьогодні вивчений недостатньо. Не з'ясовано, як зміниться активність сполук з відомими фармакофорними ароматичними фрагментами при переході від моноядерних азолів до конденсованих циклів, наприклад, імідазо[2,3-b]бензотіазольного, а також до похідних 2H-азолінів, які за хімічними властивостями є відновниками. До речі, біологічна активність останнього класу сполук майже не вивчалася. Всі ці сполуки містять фрагмент >NC(H)N- і активний атом водню в даній або суміжній ланці (зокрема сполука 4). Ланцюговою моделлю, що містить такий структурний фрагмент, є амідінові похідні адамантану, а аміноадаманти відомі як противірусні речовини [1].

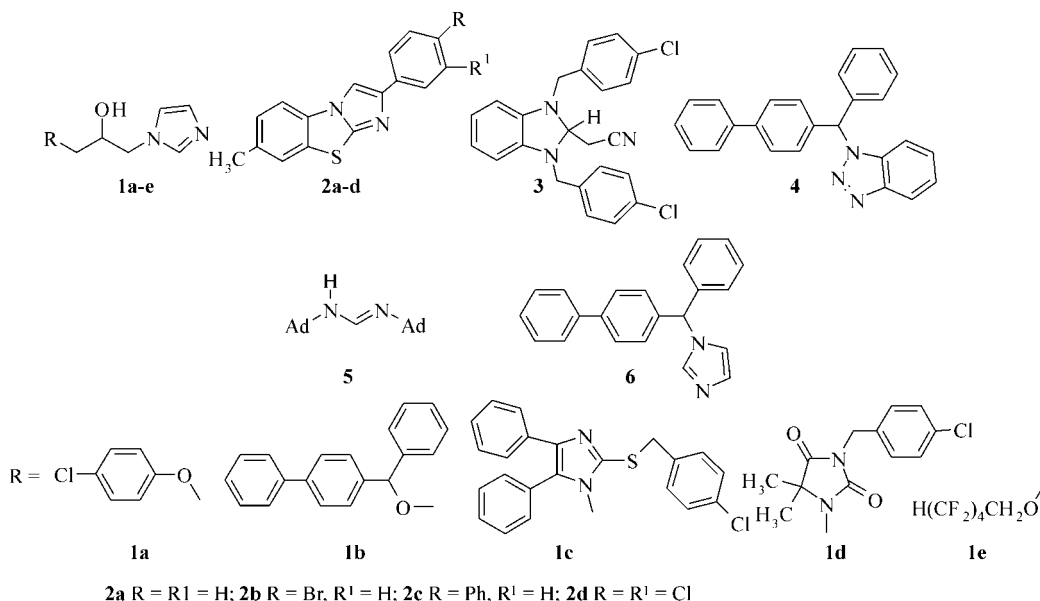


Схема 1

Нітрогеновмісні сполуки, які мають активний атом гідрогену при sp^2 атомі карбону в мезо-положенні гетероциклів або в модельних лінійних системах, зазвичай виступають прекурсорами в утворенні стабільних карбенів. Такими є ряд азолів, амідінових систем, здатних давати четвертинні солі, та карбени. Ряд таких структур нами й був випробуваний на антибактеріальну активність.

Отже, в даній роботі синтезовано ряд похідних імідазолу з 2-гідроксипропіленовим та ароматичними чи гетерилароматичними фрагментами (**1a-d**) або аліфатичним флуоровмісним фрагментом (**1e**), похідні конденсованого 7-метил-2-(3,4-дихлорфеніл)-імідазо[2,3-*b*]бензотіазолу **2**, 1,3-біс(*n*-хлорбензил)-2-ціанометил-2*H*-бензімідазоліну **3**, ароматичного бензотриазолу **4** та 1,3-ди(1-адамантил)амідину **5**, вивчена антибактеріальна активність цих сполук на двох установочних групах мікроорганізмів: музейних штамів бактерій — *Staphylococcus aureus* (грампозитивні бактерії) і *Escherichia coli* (грамнегативні бактерії). Зазначимо, що сполуки **1b** та **4** містять ароматичний фрагмент відомого протигрибкового препарату — біфоназолу **6** (схема 1).

Результати та їх обговорення

Сполуки **1a-e** отримано дією імідазолу на відповідні оксиранові сполуки у присутності *трет*-бутилату натрію в ацетонітрилі за методом, описаним у роботі [11].

Синтез 7-метил-2-(3,4-дихлорфеніл)-імідазо[2,3-*b*] бензотіазолів **2a-d** проводили дією на 6-метил-2-амінобензотіазол **7** замішеними фенацилбромідами **8a-d** в ацетонітрилі з наступним нагріванням отриманих солей **9a-d** у воді [12]. Спочатку в реакції отримуються гідроброміди імідазо[2,3-*b*]бензотіазолів **2a-d**, які при гідролізі в воді дають основи цих гетероциклічних сполук (схема 2).

Слід зазначити, що циклізацію солей **9a-d** можна проводити й при їх нагріванні в піридині або в диметилформаміді в присутності третинних амінів, наприклад, трибутиламіну або DABCO. Але процедура нагрівання у воді є найбільш простою технологічно, при якій отримують чистіші продукти реакції, а також непотрібними стають дошки основ.

Солі **9a-d** відповідають кето-структурі. В їх спектрах 1H ЯМР спостерігаються сигнали фенацильного метилу (δ 6.1-6.3 м.ч.) та аміно-групи (δ 10.3-10.5 м.ч.).

У спектрах 1H ЯМР азолів **2a-d** характерними є сигнали протонів CHN, що виявляються в області 7.8-7.9 м.ч. в $CDCl_3$, але в $DMSO-d_6$ зміщуються майже на 0.9 м.д. у слабке поле. Останнє свідчить про мобільний характер C^3H протонів.

Нове похідне азоліну **3** одержане реакцією вклинення стабільного карбену, що генерувався із відповідної азолієвої солі, у С-Н зв'язок ацетонітрилу за методом, описаним у роботах [13, 14]. Особливістю спектра 1H ЯМР сполуки є нееквіва-

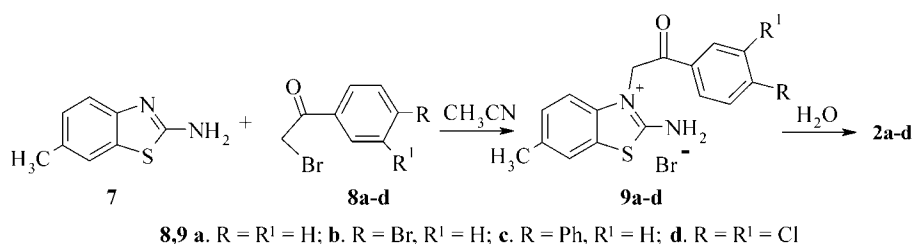


Схема 2

Таблиця

Мінімальні середні концентрації синтезованих сполук, що викликають пригнічення (MIC) або загибель (MBC) бактерій з музейних штамів *Staphilococcus aureus* і *Escherichia coli*

№ сполуки	Досліджувані мікроорганізми			
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>	
	MIC	MBC	MIC	MBC
1a	1000	>10000	>10000	>10000
1b	250	500	125	500
1c	1000	>10000	1000	1000
1d	62.5	500	500	>10000
1e	62.5	125	125	500
2	250	1000	125	500
3	125	500	7.8	250
4	125	500	500	1000
5	31.25	62.5	62.5	125

лентність протонів бензильних груп (δ 4.15 і 4.75 м.ч.) і наявність мультиплетного сигналу протонів CH_2CN , що пов'язано з гемінальним розщепленням двох протонів групи та віцинальним розщепленням з протоном CHN . Сигнал азолінового протону CHC співпадає з ароматичними сигналами в області 7.06–7.32 м.д., що, імовірно, зумовлено більшим дезекрануванням ароматичним ядром однієї з бензильних груп, ніж у спорідненому незаміщеному дибензилазоліні [14]. Ароматичний протон у положенні 4 конденсованого кільця також дезекранується одним із бензильних ароматичних ядер і спостерігається в області 8.16 м.д.

Сполука **4** синтезована при кип'ятінні відповідного карбінолу з бензотриазолом у середовищі оцтової кислоти (див. експериментальну частину). Ди(1-адамантил)амідин **5** готували за методикою роботи [15] шляхом розщеплення 1,4-ди(1-адамантил)-1,2,4-триазолієвої солі у спирті в присутності *трет*-бутоксиду калію.

Як показали проведені експерименти, майже всі досліджувані речовини мають у тій чи іншій мірі виражену антимікробну активність відносно досліджуваних тест-мікроорганізмів (табл.). Лише для сполуки **1a** у досліджуваних концентраціях протибактеріальної дії не виявлено. Сполука **1b** затримує ріст музейних штамів грамнегативних кишкових паличок у розведенні 1:80 (125 мг/л). Удвічі слабша вона відносно штамів стафілококів. Мінімальні бактерицидні концентрації досліджуваної речовини коливались у межах від 1:20 (500 мг/л) до 1:40 (250 мг/л). Сполука **1c** виявилася малоактивною як проти грамнегативних, так і проти грампозитивних мікроорганізмів, її бактериостатична дія проявляється при концентрації лише 1000 мг/л. Сполука **1d** має високу бактериостатичну активність проти *S. aureus* (62,5 мг/л), проте у 8 разів слабше інгібує ріст грамнегативних мікро-

організмів. Сполука **1e** також з більшою активністю інгібує ріст *S. aureus*, викликаючи їх загибель у концентрації 1:160 (62,5 мг/л). Проти кишкових паличок вона діє слабше: бактерицидна дія сполуки проявляється при концентрації 1:20 (500 мг/л).

Сполука **2** з більшою активністю пригнічує ріст грамнегативних мікроорганізмів (125 мг/л), ніж грампозитивних, викликаючи їх загибель у концентраціях у двічі вищих, ніж MIC. Проти *S. aureus* вона діє слабше: бактерицидна дія сполуки виявляється в концентрації лише 1:10 (500 мг/л).

Бактеріостатична дія сполуки **3** щодо *S. aureus* та кишкової палички ефективніша за дію попередньої (MIC 125 мг/л). Вона виявляє найвищу активність проти *E. coli* у порівнянні з усіма досліджуваними сполуками: затримка росту грамнегативних бактерій спостерігається в розведенні 1:1280 (MIC 7,8 мг/л). Але протистафілококова активність цієї сполуки не відрізняється від інших досліджуваних сполук — MBC становить 1:20 (500 мг/л).

Слід зазначити, що не так давно [16] вивчалася антимікробна і протигрибкова активність спорідненого 1-етил-3-фенетил-2*H*-бензімідазоліну, який отримували шляхом взаємодії відповідного карбенового димеру з ацетонітрилом. Але бактериостатична активність цієї речовини виявилася помірно високою лише проти грампозитивних бактерій (MIC 50–200 мг/л), в той час як проти грамнегативних бактерій сполука майже неактивна.

Сполука **4** з більшою активністю інгібує ріст грампозитивних стафілококів (MIC 125 мг/л), ніж грамнегативних паличок, викликаючи їх загибель у концентраціях у двічі вищих, ніж MIC.

Сполука **5** має виражену антимікробну активність стосовно тест-культур, затримуючи їх ріст у розведеннях до 1:320 (MIC 31,25 мг/л), що є найвищою порівняно з іншими досліджуваними речовинами.

Зазначимо для порівняння, що відомий протигрибковий та антибактеріальний препарат біфоназол, що містить такий же ароматичний фрагмент як у сполуках **1b** і **4**, виявляє високу активність на грампозитивних бактеріях (MIC 0,39–12,5 мг/л), але неактивний на грамнегативних бактеріях [17].

Отже в групі сполук, які містять фрагменти $>\text{NC}(\text{H})\text{N}$ - та активний атом водню в даній або суміжній ланці, найбільша антибактеріальна активність спостерігається в адамантильних похідних **5**, яка падає при переході до азолінової структури **3**, і далі до похідних імідазолу **1a-d**. Але заміна імідазольного циклу в біфоназолі **6** на бензотриазольний цикл (**4**) або введення 2-гідрокси-3-оксипропіленового фрагменту між імідазольним та ароматичним фрагментами (**1b**) ведуть до різкого зниження антибактеріальної активності. З огляду на те, що аміноадаманти відомі як противірусні препарати [1], подальше вивчення похідних сполук **5** є перспективним у пошуку речовин з комбінованою антивірусно-антибактеріальною активністю.

Експериментальна частина

Спектри ^1H ЯМР записували на спектрометрі Gemini 200 (200 МГц) фірми “Varian” (США), внутрішній стандарт — ТМС. Індивідуальність речовин оцінювалася методом ТШХ на силікагелі “Силуфол” (Чехія), елюент — суміш хлороформ-метанол 10:1, проявник — пари йоду.

Методики отримання нових речовин

6-Метил-3-фенацил-2-амінобензотіазолію бромід (9a-d) (загальна методика). Розчин 6-метил-2-амінобензотіазолу **7** (1,23 г, 7,5 ммоль) і відповідного фенацилбромідів **8a-d** (7,5 ммоль) у 10 мл ацетонітрилу залишали на ніч при кімнатній температурі. Отриманий осад солей **9a-d** відфільтровували, сушили. Виходи солей **9a-d** — 59-74%. Останні можуть бути дещо підвищені (на 10-15%) при нагріванні реакційних сумішей. Але при цьому в продуктах реакції з'являються домішки продуктів циклізації солей.

7-Метил-2-арилімідазо[2,3-b]бензотіазолі (2a-d) (загальна методика).

а) Розчин або дисперсію солі у воді (10 мл на 2 ммоль солі) кип'ятили протягом 2 год. Осад відфільтровували і сушили. Вихід азолів **2a-d** — кількісний.

б) Розчин 3,46 ммоль солі **9a-d** та 0,82 мл (3,46 ммоль) трибутиламіну в 3 мл піридину кип'ятили протягом 3 год. Додавали 10 мл води і отриманий осад відфільтровували, сушили. Вихід азолів **2a-d** — 65-70%.

6-Метил-3-фенацил-2-амінобензотіазолію бромід (9a). Вихід — 59%. Т.пл. — 298-300°C (ацетонітрил). Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 2.37 с (3H, CH₃), 6.29 с (2H, CH₂N), 7.30-8.20 м (8H, Ar), 10.51 уш. с (2H, NH₂). Знайдено, %: C — 53.0; H — 4.2; Br — 22.1; N — 7.6; S — 8.9. C₁₆H₁₅BrN₂OS. Розраховано, %: C — 52.9; H — 4.2; Br — 22.0; N — 7.7; S — 8.8.

6-Метил-3-*n*-бромфенацил-2-амінобензотіазолію бромід (9b). Вихід — 59%. Т.пл. — 323-324°C (ацетонітрил). Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 2.36 с (3H, CH₃C), 6.12 с (2H, CH₂N), 7.29 д (1H), 7.60 д (1H) (*J* 8.5 Гц), 7.80 с (1H), 7.86 д (2H), 8.04 д (2H) (*J* 8.5 Гц) (Ar), 10.30 с (2H, NH₂). Знайдено, %: C — 43.4; H — 3.1; Br — 36.3; N — 6.4; S — 7.2. C₁₆H₁₄Br₂N₂OS. Розраховано, %: C — 43.5; H — 3.2; Br — 36.1; N — 6.3; S — 7.3.

6-Метил-3-(*n*-фенілфенацил)-2-амінобензотіазолію бромід (9c). Вихід — 70%. Т.пл. — > 330°C (ацетонітрил). Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 2.47 с (3H, CH₃C), 6.31 с (2H, CH₂N), 7.40-8.32 м (12H, Ar), 10.45 с (2H, NH₂). Знайдено, %: C — 60.4; H — 4.3; Br — 18.4; N — 6.4; S — 7.1. C₂₂H₁₉BrN₂OS. Розраховано, %: C — 60.1; H — 4.4; Br — 18.2; N — 6.4; S — 7.3.

6-Метил-3-(3,4-дихлорфенацил)-2-амінобензотіазолію бромід (9d). Вихід — 74%. Т.пл. — 301-303°C (ацетонітрил). Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 2.37 с (3H, CH₃C), 6.16 с (2H, CH₂N), 7.30

д (1H), 7.63 д (1H), 7.92 д (1H), 8.02 д (1H) (*J* 8.6 Гц), 7.85 с (1H), 8.33 с (1H) (Ar), 10.31 с (2H, NH₂). Знайдено, %: C — 44.6; H — 3.3; Br — 18.3; Cl — 16.5; N — 6.6; S — 7.5. C₁₆H₁₃BrCl₂N₂OS. Розраховано, %: C — 44.5; H — 3.0; Br — 18.5; Cl — 16.4; N — 6.5; S — 7.4.

7-Метил-2-фенілімідазо[2,3-b]бензотіазол (2a). Т.пл. — 156-158°C (ізопропанол). ^1H ЯМР, CDCl₃, δ , м.д.: 2.35 с (3H, CH₃C), 7.20-7.40 м (6H), 7.79 с (2H) (Ar), 7.82 с (1H, CHN). ^1H ЯМР, DMSO- d_6 , δ , м.д.: 2.42 с (3H, CH₃C), 7.33 м (4H), 7.87 м (4H) (Ar), 8.73 с (1H, CHN). Знайдено, %: C — 72.8; H — 4.7; N — 10.5; S — 12.0. C₁₆H₁₂N₂S. Розраховано, %: C — 72.7; H — 4.6; N — 10.6; S — 12.1.

7-Метил-2-*n*-бромфенілімідазо[2,3-b]бензотіазол (2b). Т.пл. — 166-168°C (вода — ДМФА, 1:2). ^1H ЯМР, CDCl₃, δ , м.д.: 2.49 с (3H, CH₃C), 7.31 д (2H), 7.51 д (2H) (*J* 8.4 Гц, Ar), 7.60 м, 7.77 м (3H), 8.05 с (1H, CHN). Знайдено, %: C — 56.1; H — 3.3; Br — 23.3; N — 8.0; S — 9.4. C₁₆H₁₁BrN₂S. Розраховано, %: C — 56.0; H — 3.2; Br — 23.3; N — 8.2; S — 9.3.

7-Метил-2-(4-дифеніл)імідазо[2,3-b]бензотіазол (2c). Т.пл. — 226-228°C (вода — ДМФА, 1:2). ^1H ЯМР, CDCl₃, δ , м.д.: 2.39 с (3H, CH₃C), 7.15 м (2H), 7.39 м (4H), 7.61 д (3H, *J* 8.0 Гц), 7.86 д (3H, *J* 3.5 Гц) (Ar), 7.91 с (1H, CHN). Знайдено, %: C — 77.8; H — 4.9; N — 8.1; S — 9.5. C₂₂H₁₆N₂S. Розраховано, %: C — 77.6; H — 4.7; N — 8.2; S — 9.4.

7-Метил-2-(3,4-дихлорфеніл)імідазо[2,3-b]бензотіазол (2d). Т.пл. — 224°C (вода — ДМФА, 1:2). ^1H ЯМР, Py- d_5 , δ , м.д.: 2.31 с (3H, CH₃C), 7.17-8.48 м (6H), 8.74 с (1H, CHN). Знайдено, %: C — 57.5; H — 3.1; Cl — 21.2; N — 8.5; S — 9.7. C₁₆H₁₀Cl₂N₂S. Розраховано, %: C — 57.7; H — 3.0; Cl — 21.3; N — 8.4; S — 9.6.

1,3-Ди(*n*-хлорбензил)-2-ціанометил-2H-бензімідазолін 3 отримано згідно з методом роботи [13] з 1,3-ди(*n*-хлорбензил)бензімідазолію перхлорату та гідриду натрію в ацетонітрилі. Вихід — 80%. Т.пл. — 134°C (ацетонітрил). Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 4.15 с (2H), 4.75 с (2H) (CH₂N), 4.12 дд (2H *J*³ 5.2 Гц, *J*² 13.4 Гц) (CH₂N), 6.57-6.69 м (2H), 6.78 дд (1H, *J*³ 7.7 Гц, *J*⁴ 1.6 Гц) (Ar), 7.06-7.32 м (9H) (Ar + CHN), 8.16 с (1H) (4-HBzIm). Знайдено, %: C — 67.7; H — 4.8; Cl — 17.4; N — 10.2. C₂₃H₁₉Cl₂N₃. Розраховано, %: C — 67.7; H — 4.7; Cl — 17.4; N — 10.3.

1-(Феніл-4-дифенілметил)бензотриазол (4). Суміш 5 г (19,2 ммоль) феніл-4-дифенілкарбінолу і 3,43 г (28,8 ммоль) бензотриазолу в 10 мл оцтової кислоти кип'ятили протягом 7 год. Отриманий осад відфільтровували, сушили. Вихід — 5,9 г (85%). Т.пл. — 180-181°C (диметилформамід). Спектр ^1H ЯМР (DMSO- d_6), δ , м.ч.: 7.43 м (12H, Ar+CHN), 7.69 м (6H), 8.08 д (1H, *J* 8.6 Гц) (Ar). Знайдено, %: C — 83.3; H — 5.3; N — 11.5. C₂₅H₁₉N₃. Розраховано, %: C — 83.1; H — 5.3; N — 11.6.

Методика дослідження антибактеріальної активності. Для визначення антибактеріальної ак-

тивності користувалися методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі (м'ясо-пептонному бульйоні, МПБ).

Спочатку готували 1% маточні розчини речовин у спирті. Безпосередньо перед дослідом їх розводили в МПБ від 1:20 до 1:12800 мг/л. У кожен пробірку вносили по 0,2 мл бактеріальної суспензії досліджуваних культур з концентрацією мікробних тіл 10⁵ в 1 мл. Посіви інкубували при 37°C протягом 18-24 год. Після чого візуально враховували наявність чи відсутність росту.

За мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МІС) приймали ту найменшу кількість речовини, в присутності якої відбувалось пригнічення (інгібування) росту культури. Її виражали числовим значенням розведення активного субстрату. Висіваючи вміст пробірок з відсутністю ознак росту на м'ясо-пептонний агар у чашках Петрі, визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МВС). Контрольними були пробірки, які містили еквівалентну кількість спирту. Кожний дослід повторювався десятикратно. Результати оброблено за методом варіаційної статистики з використанням значення медіани (в таблиці наведені середні значення десятих вимірювань).

Висновки

1. Одержано ряд похідних імідазолу, імідазо[2,3-*b*]бензотіазолу, 2*H*-бензімідазоліну, бензотриазолу та 1,3-ди(1-адамантил)амідину, що містять фрагменти >NC(H)N- і активний атом водню в даній або суміжній ланці.

2. Опрацьовано зручний синтез 7-метил-2-арил-імідазо[2,3-*b*]бензотіазолів **2a-d** шляхом кватернізації 6-метил-2-амінобензотіазолу **8** відповідними фенацилбромідами в ацетонітрилі з наступною циклізацією отриманих 6-метил-3-фенацил-2-амінобензотіазолію бромідів **9a-d** при нагріванні у воді.

3. Сполуки **1-5** мають у різній мірі виражений антибактеріальний ефект щодо музейних культур золотистих стафілококів та кишкових паличок, затримуючи їх ріст у розведеннях від 1:10 до 1:320 мг/л. Сполука **5** виявляє найвищу активність (МІС 31,25-62,5 мг/л, МВС 62,5-125 мг/л) відносно золотистих стафілококів та кишкової палички порівняно зі сполуками **1b-e**, **2**, **3**, **4**. Азолін **3** відзначається вельми сильним бактеріостатичним ефектом на штамі *E. coli* (7,8 мг/л) при слабкому бактерицидному ефекті.

Література

1. *Drug information (AHFS-97) / Ed. by G.K. McEvoy. — Bethesda., Visconsin: American Hospital Formulary Service, 1997. — 2955 p.*
2. Швайка О.П. *Основи синтезу лікарських речовин. — Донецьк.: Східний видавничий дім, 2002. — 304 с.*
3. Taft A., Costi R., Botta M. et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, №13. — P. 2720-2732.
4. Rossello A., Bertini S., Lapucci A. et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, №22. — P. 4903-4912.
5. Husain S.S., Ziebell M.R., Ruesch D. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46, №7. — P. 1257-1265.
6. Meerpoel L., Backx L.J.J., Van der Veken L.J.E. et al. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48. — P. 2184-2193.
7. Gundersen L.-L., Nissen-Meyer J., Spilsberg B. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, №6. — P. 1383-1386.
8. Silvestri R., Artico M., De Martino G. et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, №8. — P. 1567-1576.
9. Naito H., Ohsuki S., Atsumi R. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 2005. — Vol. 53, №2. — P. 153-163.
10. Le Wang, Woods K.W., Li Q. et al. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45, №8. — P. 1697-1711.
11. Коротких М.І., Кусельов А.В., Пехтерева Т.М., Швайка О.П. // *Укр. хім. журн.* — 2001. — №11/12. — С. 97-103.
12. Korotkikh N.I., Kiselyov A.V., Chernykh V.P., Shvaika O.P. // *Rep. at the International Confer. "Chemistry and Biological activity of oxygen and sulfur containing heterocycles", October 14-17, 2003. — Moscow (Russia), 2003. — P. 110.*
13. Коротких Н.І., Раєнко Г.Ф., Пехтерева Т.М., Швайка О.П. // *Доп. НАН України.* — 1998. — №6. — С. 149-152.
14. Коротких Н.И., Раенко Г.Ф., Пехтерева Т.М. и др. // *ЖОХ.* — 2006. — Т. 43, вып. 12. — С. 1833-1843.
15. Коротких М.І., Кнішевицький А.В., Раєнко Г.Ф., Пехтерева Т.М. // *Доп. НАН України.* — 2003. — №1. — С. 139-145.
16. Kucukbay H., Durmaz R., Orhan E., Gunal S. // *Il Farmaco.* — 2003. — Vol. 58. — P. 431-437.
17. Lackner T.E., Clissold S.P. // *Drugs.* — 1989. — Vol. 38, №2. — P. 204-225.

Надійшла до редакції 23.02.2009 р.