УДК 547.732:547.853.3:66.095.112

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 5-МЕТИЛТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-4(3H)-ОНУ ІЗ ПОЛОЖЕННЯМ 6, МОДИФІКОВАНИМ 1,2,4- ТА 1,3,4-ОКСАДІАЗОЛОМ, ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

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

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

Ключові слова: тіофен; піримідин; алкілювання; синтез

Досліджені підходи до синтезу 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів із 1,2,4- та 1,3,4-оксадіазольним замісником на основі 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти та її гідразиду. Одержані гетероциклічні системи модифіковані шляхом їх алкілювання.

SYNTHESIS OF 5-METHYLTHIENO[2,3-d]PYRIMIDIN-4(3H)-ONE DERIVTIVES MODIFIED IN POSITION 6 WITH 1,2,4- AND 1,3,4-OXADIAZOLE AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY
S.V.Vlasov, O.V.Zaremba, S.M.Kovalenko, A.I.Fedosov, V.P.Chernykh
Approaches for synthesis of 5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones modified with 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazole substituents starting form 5-methyl-4-oxo-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid and its hydrazide have been studied. Heterocyclic systems obtained were modified by alkylation.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 5-МЕТИЛТИЕНО[2,3-d]ПИРИМИДИН-4(3H)-ОНА С ПОЛОЖЕНИЕМ 6, МОДИФИЦИРОВАННЫМ 1,2,4- И 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОМ, И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
С.В.Власов, О.В.Заремба, С.М.Коваленко, А.И.Федосов, В.П.Черных
Исследованы подходы к синтезу 5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов с 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольным заместителем на основе 5-метил-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты и её гидразида. Полученные гетероциклические системы модифицированы путем их алкилирования.

Похідні 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону привертають до себе увагу, так як серед них знайдені сполуки, які проявляють протигрибкову активність [1] або можуть використовуватися для лікування та профілактики церебральної ішемії [2]. Окремі представники тієно[2,3-d]піримідинів є блокаторами кальцієвих каналів [3], у той час як деякі з них інгібітори кінази Mnk1 або Mnk2, що можуть використовуватися для лікування діабету та раку [4]. Більшість із представлених сполук містить електроноакцепторні функціональні групи у положенні 6, проте серед них немає жодного представника, який би містив гетероциклічний фрагмент. Отже, похідні 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону із гетероциклічним замісником є новими сполуками, але їх біологічна активність раніше не вивчалась. Зважаючи на це, розробка методів синтезу та дослідження біологічної активності нових 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів, модифікованих по положенню 6 оксадіазольними замісниками, є актуальними.

Метою нашої роботи стала розробка препаративних методів введення у положення 6 тієнопіримідинової системи 1,2,4-оксадіазольного та 1,3,4-оксадіазольного замісників і подальше дослідження біологічної активності синтезованих сполук.

Одним із зручних методів одержання формування 1,2,4-оксадіазольного циклу є взаємодія амідоксимів з карбоновими кислотами і використання куплінг-реагентів для активації карбоксильної групи [5, 6, 7]. Аналогічно до цього методу ми дослідили взаємодію кислоти **1**, одержаної за відомою методикою [8, 18], з різноманітними ареннамідоксимами. Реакцію проводили в середовищі ДМФА, використовуючи 1,1'-карбонілдіімідазол у якості куплінг-реагенту (схема 1). Виділені 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d] піримідин-4(3H)-они **2** білі або жовтуваті кристалічні речовини. У спектрах ^{1}H ЯМР одержаних сполук **2** проявляються смуги у діапазоні резонансу ароматичних протонів, які відсутні у вихідної кислоти **1**, а сигнал протону NH знаходиться у діапазоні 12,35-12,75 м.ч. В ІЧ-спектрах проявляються смуги валентних коливань ν C=O 1681-1670 см$^{-1}$ та νN—H 3454-3245 см$^{-1}$ (табл. 1-3).

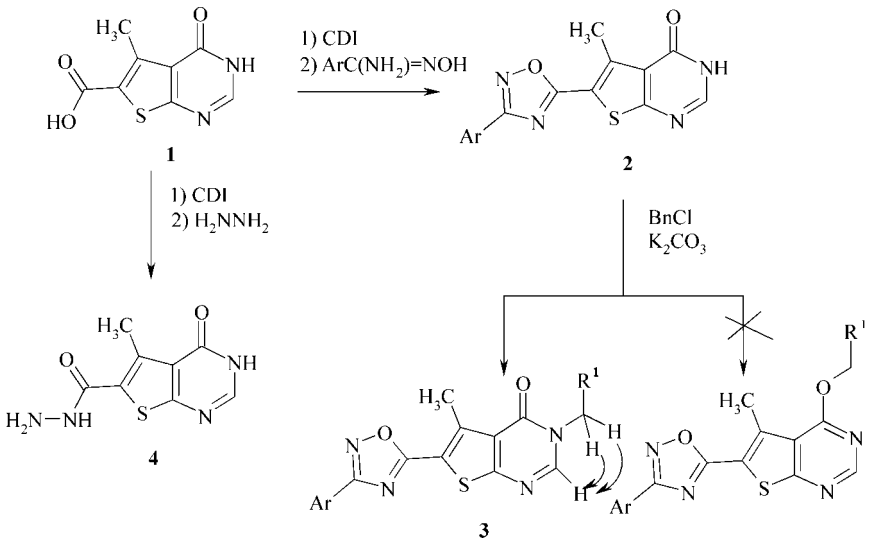

Схема 1

Подальшу модифікацію сполук **2** проводили шляхом алкілювання бензилхлоридами у середовищі ДМФа у присутності карбонату калію. Для одержаних сполук **3** в ^{1}H ЯМР-спектрах спостерігаються сигнали метиленових груп у діапазоні 5,12-5,17 м.ч., причому сигнал групи NH в ЯМР, так само як і смуга валентних коливань νN—H в ІЧ-спектрах, зникає. Діапазон хімічних зсувів сиг-

Таблиця 1

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

Сполука, №	R^1	Ar	Мол. формула М.м.	Вихід, %	Т. пл., °C	N% розр./знайд.
2a*	-	Ph	$C_{15}H_{10}N_4O_2S$ 310,34	68	>300	18,05/18,15
2b	-	4-MePh	$C_{16}H_{12}N_4O_2S$ 324,36	75	>300	17,27/17,33
2c	-	3-MePh	$C_{16}H_{12}N_4O_2S$ 324,36	67	>300	17,27
2d	-	4-FPh	$C_{15}H_9FN_4O_2S$ 328,33	71	>300	17,06/17,32
2e	-	3-FPh	$C_{15}H_9FN_4O_2S$ 328,33	61	>300	17,06/17,18
2f	-	4-BrPh	$C_{15}H_9BrN_4O_2S$ 389,23	95	>300	14,39/14,43
2g*	-	4-OMePh	$C_{16}H_{12}N_4O_3S$ 340,36	85	>303	16,46/16,43
2h	-	3-OMePh	$C_{16}H_{12}N_4O_3S$ 340,36	81	>300	16,46/16,52
3a*	Bn	Ph	$C_{22}H_{16}N_4O_2S$ 400,46	89	249-50	13,99/14,07
3b*	4-MeBn	Ph	$C_{23}H_{18}N_4O_2S$ 414,49	81	245-47	13,52/13,61
3c*	3-MeBn	Ph	$C_{23}H_{18}N_4O_2S$ 414,49	73	219-20	13,52/13,78
3d	3-FBn	Ph	$C_{22}H_{15}FN_4O_2S$ 418,45	72	245-47	13,39/13,47
3e	4-FBn	Ph	$C_{22}H_{15}FN_4O_2S$ 418,45	85	253-54	13,39/13,49

* LC/MS: **2a** m/z [MH]+ = 311; **2g** m/z [MH]+ = 241; **3a** m/z [MH]+ = 401; **3b** m/z [MH]+ = 415; **3c** m/z [MH]+ = 415.

Таблиця 2

Дані ЯМР-спектрів похідних
5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону

Сполука, №	Хімічний зсув, δ, м.ч.			
	NH (1H, уш. с.)	CH_3 (3H, с.)	аліфатичні протони	ароматичні протони
2a	12,52	2,89	-	7,5 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,02 (2H, м., 2H+6H); 8,18 (1H, с., CH)
2b	12,62	2,85	2,30 (3H, с., CH_3)	7,29 (2H, д., 3H+5H); 7,87 (2H, д., 2H+6H); 8,19 (1H, с., CH)
2c	12,75	2,96	2,33 (3H, с., CH_3)	7,45 (2H, м., 4H+5H); 7,89 (2H, м., 2H+6H); 8,25 (1H, с., CH)
2d	12,35	2,93	-	7,39 (2H, д., 3H+5H); 8,07 (2H, д., 2H+6H); 8,24 (1H, с., CH)
2e	-	2,92	-	7,48 (1H, т., 5H); 7,63 (1H, кв., 4H); 7,77 (1H, д.д., 6H); 7,91 (1H, д., 2H); 8,24 (1H, с., CH)
2f	12,73	2,95	-	7,76 (2H, д., 3H+5H); 7,97 (2H, д., 2H+6H); 8,27 (1H, с., CH)
2g	12,67	2,89	3,81 (3H, с., OCH_3)	7,09 (2H, д., 3H+5H); 7,92 (2H, д., 2H+6H); 8,21 (1H, с., CH)
2h	12,68	2,79	3,82 (3H, с., OCH_3)	7,09 (1H, д., 4H); 7,44 (2H, м., 2H+3H); 7,62 (1H, д., 6H); 8,22 (1H, с., CH)
3a*	-	2,90	5,14 (2H, с., CH_2)	7,3 (5H, м., Bn-H); 7,57 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,03 (2H, м., 2H+6H); 8,81 (1H, с., CH)
3b*	-	2,81	2,23 (3H, с., CH_3); 5,13 (2H, с., CH_2)	7,11 (2H, д., 3'H+5'H); 7,27 (2H, д., 2'H+6'H); 7,58 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,02 (2H, м., 2H+6H); 8,82 (1H, с., CH)
3c	-	2,97	2,26 (3H, с., CH_3); 5,14 (2H, с., CH_2)	7,5 (4H, м., 3-MeBn-H); 7,58 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,02 (2H, м., 2H+6H); 8,79 (1H, с., CH)
3d	-	2,95	5,17 (2H, с., CH_2)	7,1-7,45 (4H, м., 3-F-Bn-H); 7,58 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,02 (2H, м., 2H+6H); 8,82 (1H, с., CH)
3e	-	2,95	5,15 (2H, с., CH_2)	7,18 (2H, т., 3'H+5'H); 7,44 (2H, м., 2'H+6'H); 7,58 (3H, м., 3H+4H+5H); 8,02 (2H, м., 2H+6H); 8,82 (1H, с., CH)

* ^{13}C ЯМР (75МГц, ДМСО-d_6): **3a** δ 15,2; 48,9; 126,0; 127,2; 127,8; 127,9; 128,6; 129,2; 131,6; 136,3; 142,0; 150,8; 157,4; 165,7; 168,1; 171,3. **3b** δ 15,2; 20,6; 48,7; 126,0; 127,2; 127,9; 129,2; 131,6; 133,4; 137,2; 142,0; 150,7. **3c** δ 15,2; 20,9; 48,8; 115,5; 123,2; 124,9; 126,0; 127,2; 128,4; 128,5; 128,6; 129,2; 131,6; 136,3; 138,0; 142,0; 150,7; 157,4; 165,7; 168,0; 171,2.

налів протонів групи CH_2 непрямим чином вказує на те, що виділені сполуки **3** є N-бензильованими похідними, проте і не виключає можливості приписання їм структури O-бензильованих сполук. З метою переконливого доведення напряму реакції алкілювання та будови сполук **3** нами було проведено вимірювання NOESY-спектра сполуки **3a** (рис.), за результатами якого було встановлено наявність крос-піку між протонами групи CH_2 (2,90 м.ч.) та протоном у положенні 2 тієнопіримідинової системи (8,81 м.ч.), що свідчить на користь перебігу саме N-алкілювання сполук **2** у даних умовах.

Найбільш препаративним методом синтезу похідних 1,3,4-оксадіазолу є циклізація гідразидів карбонових кислот похідними інших карбонових кислот [8-11]. Циклізація гідразидів кислот сірковуглецем у лужному середовищі є сприятливою для утворення похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолів (схема 2) [12-15].

Отже, ключовим реагентом для синтезу 5-метил-6-(1,3,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів є гідразид 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он-6-карбонової кислоти.

Зазвичай гідразиди легко утворюються шляхом взаємодії естерів карбонових кислот із гідразингідратом, проте обробка етилового естеру 5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он-6-карбонової

Таблиця 3

Дані ІЧ-спектрів похідних
5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)
тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону

Сполука, №	Хвильове число, ν, $см^{-1}$			
	ν N-H	ν C-H	ν C=O	ν C=N ν C=C
1	2	3	4	5
2a	3454, 3307, 3245	3165, 3105, 3059, 3023, 2918, 2868	1681	1574, 1524, 1511, 1469, 1442, 1377
2b	3430	3152, 3056, 3024, 2918, 2871, 2820	1679	1615, 1586, 1572, 1536, 1510, 1491, 1473, 1444, 1411, 1378
2c	3449	3165, 3107, 3059, 3023, 2918, 2874, 2819	1673	1578, 1520, 1475, 1439, 1405, 1382
2d	3421	3167, 3062, 3024, 2921, 2872, 2821	1674	1578, 1511, 1492, 1484, 1471, 1437, 1417, 1377, 1357
2e	3445	3166, 3064, 3021, 2918, 2868, 2818	1678	1578, 1526, 1511, 1485, 1458, 1379
2f	3451	3156, 3015, 2921, 2865, 2817	1670	1583, 1566, 1512, 1487, 1469, 1405

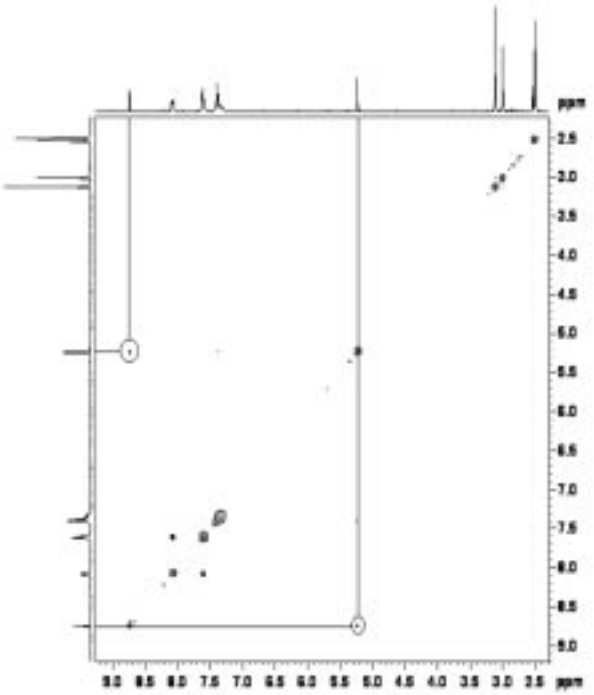

Рис. NOESY-Спектр сполуки **3a**.

Продовження табл. 3

1	2	3	4	5
2g	3449	3149, 3105, 3061, 3023, 2916, 2871, 2820	1681	1613, 1588, 1574, 1512, 1485, 1472, 1425, 1376, 1356
2h	3455, 3307, 3245	3166, 3105, 3058, 3022, 2917, 2875, 2818	1679	1574, 1518, 1492, 1475, 1421, 1378
3a	-	3059, 2944	1689	1595, 1567, 1525, 1502, 1472, 1456, 1443, 1411, 1382
3b	-	3043, 2943	1689	1594, 1566, 1524, 1503, 1473, 1443, 1416, 1381, 1365
3c	-	3052, 3016, 2934	1678	1593, 1569, 1525, 1502, 1489, 1473, 1444, 1364
3d	-	3050, 2955	1673	1637, 1614, 1592, 1571, 1525, 1487, 1473, 1443, 1414
3e	-	3039, 2950	1689	1595, 1568, 1524, 1512, 1472, 1443, 1387, 1365, 1300

кислоти не призвела до одержання гідразиду **4**, а подальше нагрівання реакційної суміші лише спровокувало утворення важкороздільної суміші продуктів деструкції. Тому гідразид **4** було отримано шляхом обробки імідазоліду, згенерованого у реакції 1,1'-карбонілдіімідазолу з кислотою **1**, надлишком гідразингідрату. Отриманий таким чином гідразид **4** виявився придатним для подальших перетворень.

Нагрівання гідразиду **4** із сірковуглецем та гідроксидом натрію у ДМФа призвело до виділення кристалічного продукту, який за даними ^{1}H ЯМР

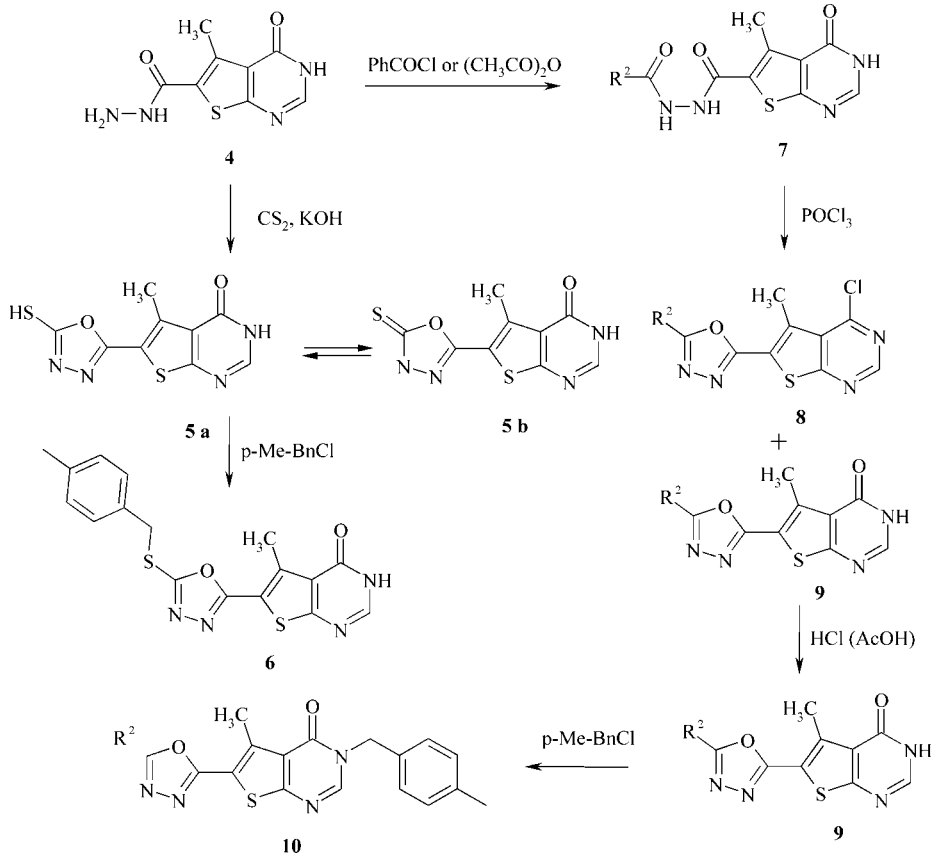

Схема 2

Таблиця 4

Антимікробні властивості досліджуваних сполук у концентрації 100 мг/мл*

Сполука, №	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Escherichia coli ATCC 25922	Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Proteus vulgaris ATCC 4636	Bacillis subtilis ATCC 6633	Candida albicans ATCC 653/885
2a	+ +	+	+ +	+	+ +	+
2b	+ +	+	+ +	+	+ +	+
2c	+ +	+ +	+	+	+ +	+
2d	+ +	+	+ +	+	+ +	+
2e	+ +	+ +	+	+	+ +	+
2f	+ +	+	+	+	+ +	+
2g	+ +	+	+ +	+ +	+ +	+
2h	+ +	+	+	+	+ +	+
3a	+ +	+	+	+	+ +	+
3b	+ +	+	+ +	+ +	+ +	+
3c	+ +	+	+	+	+ +	+
3d	+	+	+ +	+ +	+	+
3e	+ +	+	+ +	+	+ +	+

* - – 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.

та хромато-мас-спектра здавався сумішшю двох ізомерних речовин. Подібне наводило на думку про можливість утворення 6-(5-оксо-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону ізомерного сполуці **5**, хоча літературні дані свідчили не на користь цього [12-15]. Для перевірки будови одержаної речовини ми вирішили провести її алкілювання у середовищі ДМФа з триетиламіном. Виділений із виходом 82% продукт виявився за усіма даними 5-метил-6-{5-[(4-метилбензил)тіо]-1,3,4-оксадіазол-2-іл}тієно[2,3-*d*] піримідин-4(3*H*)-оном **6**. Подібне вказує на те, що сполука **5** скоріше за все здатна при розчиненні утворювати суміш достатньо стійких тіон-тіольних таутомерів **5a** та **5b**, які проявляються у ^{1}H ЯМР-спектрах та можуть мати різний час утримання у колонці хроматографа. У спектрі ^{1}H ЯМР сполуки **6** спостерігається сигнал CH_2 бензильного фрагменту при 4,48 м.ч. (2H, с.), а маса квазімолекулярного іону у хромато-мас-спектрі відповідає запропонованій структурі.

Нами було здійснено ацилювання гідразиду **4** оцтовим ангідридом та бензоїлхлоридом у середовищі діоксану при тривалому перемішуванні гетерогенної суміші, в результаті чого були отримані N′-ацил-5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d] піримідин-6-карбогідразиди **7**. Подальшу циклізацію продукту **7b** проводили шляхом нагрівання у хлорокисі фосфору до розчинення, а потім додатково ще протягом 3 год. Виділений одразу після розкладання хлорокису продукт виявився сумішшю хлорпохідного **8** із оксопродуктом **9**. Це чітко можна спостерігати у спектрі ^{1}H ЯМР за наявністю подвоєння сигналів CH протонів у положенні 2 тієнопіримідинової системи, які є надзвичайно чутливими до замісника у піримідиновому ядрі, так для **8** значення хімічного зсуву становить 9,01 м.ч., а для **9** — 8,17 м.ч. При гідролізі суміші можливим є одержання індивідуальної сполуки **9**. Одержаний після гідролізу 5-метил-6-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он **9** було проалкільовано за методикою, аналогічною до алкілювання сполук **2**, *n*-метилбензилхлоридом у ДМФа із карбонатом калію. У спектрі ^{1}H ЯМР одержаного шляхом алкілювання 5-метил-3-(4-метилбензил)-6-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону **10** спостерігається характерний сигнал групи CH_2 при 5,12 м.ч. (2H, с.).

Антимікробну активність сполук **3** вивчали методом дифузії в агар. Антибактеріальну активність оцінювали шляхом вимірювання зон затримки росту відповідного мікроорганізму [16, 17].

Слід зазначити, що більшість тестованих сполук незалежно від структури проявляє помірну активність по відношенню до золотистого стафілокока та сінної палички, проте виявляє низьку активність по відношенню до інших штамів мікроорганізмів, у тому числи і до грибів роду *Candida*. Слід відзначити, що сполуки **2** є більш активними по відношенню до *Escherichia coli*, в той час як 3-алкілпохідні **3** проявляють порівняно більшу активність до *Proteus vulgaris* (табл. 4).

Експериментальна частина

Хімічна частина

Всі розчинники та реагенти були одержані із комерційних джерел. Температуру плавлення (°C) визначали за допомогою приладу Кофлера. ІЧ-спектри були записані на приладі FT-IR Bruker

Tensor-27 в таблетках KBr. Спектри ^{1}H 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. Хромато-мас аналіз проведено на приладі PE SCIEX API 150EX.

5-Метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонову кислоту 1 одержували за відомою методикою [8, 18].

Загальна методика синтезу 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів 2. До 2 ммоль кислоти **1** додавали 2,2 ммоль N,N'-карбонілдіімідазолу, суміш перемішували при нагріванні близько 100°C у безводному диметилформаміді (7 мл) протягом 20 хв. Потім до суміші додавали 2,2 ммоль аренамідоксиму та продовжували нагрівати протягом 6 год. Після охолодження суміш розводили водою, осад, що утворився, відфільтровували та перекристалізовували із комбінованого розчинника ізопропанол-ДМФа.

Загальна методика синтезу 5-метил-6-[3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-3-алкілтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-онів 3. До 1 ммоль сполуки **2** та калію карбонату 2 ммоль у ДМФА (5 мл) додавали 1,1 ммоль відповідного бензилхлориду та перемішували суміш протягом 12-24 год при нагріванні 40°C до випадіння осаду. Після охолодження суміш розводили водою, відфільтровували та промивали 2-пропанолом.

5-Метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбогідразид 4. До 0,4 г кислоти **1** додавали 0,35 г N,N'-карбонілдіімідазолу, суміш перемішували при нагріванні близько 100°C у безводному диметилформаміді (7 мл) протягом 20 хв. Після охолодження до суміші додавали 0,6 мл гідразингідрату та перемішували при кімнатній температурі протягом 8 год. Потім розчинник та залишки гідразингідрату відганяли під вакуумом, а залишок розводили водою. Вихід — 62%. Т. пл. > 300°C. ІЧ (KBr): 3191, 3118, 3058, 2937, 2874, 1692, 1626, 1581, 1540, 1458, 1377, 1338, 1317, 1284, 1171, 1115, 1048, 981, 962, 864, 807, 786, 688, 600, 586, 558, 514, 456, 430 см$^{-1}$. ^{1}H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d_6): 2,65 (3H, с., CH_3); 4,55 (2H, уш.с., NH_2); 9,55 (1H, уш.с., NH); 8,12 (1H, с., CH). Знайдено, %: N 25,06. $C_8H_8N_4O_2S$. Розраховано, %: N 24,98. М. 224,24.

6-(5-Меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он 5. До суспензії 3 г 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбогідразиду **4** у 10 мл ДМФа додавали 0,75 г натрію гідроксиду, розчиненого у мінімальній кількості води, а потім при охолодженні додавали 1,2 мл сірковуглецю. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, а потім нагрівали при 100°C протягом 24 год. Реакційну суміш розводили водою та підкислювали хлоридною кислотою. Осад, що утворився, відфільтровували. Вихід — 66%. Т. пл. < 300°C. ІЧ (KBr): 3431, 3014, 2914, 2836, 1676, 1585, 1504, 1480, 1456, 1436, 1379, 1365, 1322, 1292, 1259, 1162, 1077, 1006, 981, 941, 907, 819, 782, 731, 702, 639, 604, 582, 537, 500, 470, 428 см$^{-1}$. Знайдено, %: N 21,12. $C_9H_6N_4O_2S_2$. Розраховано, %: N 21,04. М. 266,30.

5-Метил-6-{5-[(4-метилбензил)тіо]-1,3,4-оксадіазол-2-іл}тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-он 6. До 0,5 г 6-(5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-ону **5** у 3 мл ДМФА додавали 0,3 мл триетиламіну і 0,25 мл *n*-метилбензилхлориду та суміш перемішували при 50°C протягом 3 год. Після охолодження суміш розводили водою, осад, який утворився, відфільтровували та додатково очищували кип'ятінням у 2-пропанолі. Вихід — 82%. Т. пл. — 232-234°C. ІЧ (KBr): 3436, 3162, 3025, 2920, 2870, 1676, 1566, 1516, 1467, 1380, 1365, 1303, 1278, 1165, 1071, 985, 967, 927, 909, 873, 815, 784, 750, 721, 711, 666, 638, 612, 595, 575, 526, 500, 461 см$^{-1}$. ^{1}H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d_6): 2,19 (3H, с., ArC$\underline{H}_3$); 2,75 (3H, с., CH_3); 4,48 (2H, с., C$\underline{H}_2$); 7,12 (2H, д., 3H+5H); 7,34 (2H, д., 2H+6H); 8,19 (1H, с., CH). LC/MS: m/z (MH^+) 371. Знайдено, %: N 15,15. $C_{17}H_{14}N_4O_2S_2$. Розраховано, %: N 15,12. М. 370,45.

Загальна методика синтезу N′-ацил-5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбогідразидів 7. До суміші 2 ммоль гідразиду **4** та 2 ммоль карбонату калію у 10 мл діоксану додавали 2,1 ммоль ацилюючого агента (для **7a** — оцтового ангідриду, а **7b** — бензоїлхлориду). Реакційну суміш перемішували при нагріванні до 50-70°C протягом 3-8 год.

N′-Ацетил-5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбогідразид 7a. Вихід — 62%. Т. пл. > 300°C. ІЧ (KBr): 3206, 3123, 2868, 1677, 1627, 1578, 1535, 1493, 1376, 1367, 1291, 1271, 1172, 1155, 1091, 999, 860, 787, 743, 693, 604, 585, 556, 517, 469 см$^{-1}$. ^{1}H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d_6): 1,82 (3H, с., $COCH_3$); 2,68 (3H, с., CH_3); 8,12 (1H, с., CH); 9,91 (1H, уш.с., NH); 10,04 (1H, уш.с., NH); 12,53 (1H, уш.с., NH). Знайдено, %: N 21,08. $C_{10}H_{10}N_4O_3S$. Розраховано, %: N 21,04. М. 266,28.

N′-Бензоїл-5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбогідразид 7b. Вихід — 78%. Т. пл. > 300°C. ІЧ (KBr): 3290, 3061, 2937, 2869, 1906, 1688, 1643, 1602, 1579, 1525, 1486, 1379, 1320, 1294, 1255, 1155, 1093, 1027, 1002, 987, 929, 899, 872, 798, 787, 758, 716, 693, 676, 590, 553, 520, 461 см$^{-1}$. ^{1}H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d_6): 2,57 (3H, с., CH_3); 7,20 (3H, м., 3H+4H+5H); 7,57 (2H, м., 2H+6H); 7,76 (1H, с., CH). Знайдено, %: N 17,15. $C_{15}H_{12}N_4O_3S$. Розраховано, %: N 17,06. М. 328,35.

5-Метил-6-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-он 9. До 2 г сухого N′-бензоїл-5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбогідразиду **7b** додавали 5 мл хлорокису фосфору, суміш перемішували при кип'ятінні протягом 7 год після розчинення твердої речовини. Після охолодження реакційну суміш виливали на лід. Осад, що утворювався, розчиняли в оцтовій кислоті (10 мл) та додавали 2 мл

соляної кислоти і нагрівали суміш впродовж 48 год. Осад, який утворився після охолодження, відфільтровували та промивали водою. Вихід — 56%. Т. пл. > 300°С. ІЧ (KBr): 3443, 3246, 3164, 3035, 2908, 2875, 1740, 1676, 1605, 1583, 1549, 1518, 1485, 1444, 1371, 1345, 1298, 1245, 1168, 1099, 1061, 1025, 987, 975, 961, 912, 849, 815, 783, 774, 720, 696, 688, 614, 594, 572, 519, 499, 486, 438, 416 $см^{-1}$. ^{1}Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d_6): 2,87 (3Н, с., CH_3); 7,57 (3Н, м., 3Н+4Н+5Н); 7,99 (2Н, м., 2Н+6Н); 8,17 (1Н, с., СН); 12,58 (1Н, уш.с., NH). Знайдено, %: N 18,12. $C_{15}H_{10}N_4O_2S$. Розраховано, %: N 18,05. М. 310,34.

5-Метил-3-(4-метилбензил)-6-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-он 10. До 0,3 г 5-метил-6-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл) тієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-ону **9** у ДМФА 5 мл додавали 0,2 мл метил бензилхлориду та калію карбонат 0,4 г, суміш перемішували при Т. 40°С протягом 5-6 год. Осад, що утворився після розведення водою, відфільтровували та промивали 2-пропанолом. Вихід — 83%. Т. пл. — 285-287°С. ІЧ (KBr): 3435, 3036, 2946, 1694, 1650, 1631, 1562, 1551, 1515, 1486, 1403, 1319, 1239, 1209, 1184, 1150, 1120, 1070, 1043, 1007, 982, 924, 832, 785, 773, 753, 740, 720, 698, 687, 664, 614, 584, 548, 514, 501, 486, 470 $см^{-1}$. ^{1}Н ЯМР (200 МГц, ДМСО-d_6): 2,21 (3Н, с., $PhCH_3$); 2,92 (3Н, с., CH_3); 5,12 (2Н, с., CH_2); 7,12 (2Н, д., 3'Н+5'Н); 7,26 (2Н, д., 2'Н+6'Н); 7,62 (3Н, м., 3Н+4Н+5Н); 8,02 (3Н, м., 2Н+6Н); 8,78 (1Н, с., СН). Знайдено, %: N 13,58. $C_{23}H_{18}N_4O_2S$. Розраховано, %: N 13,52. М. 414,49.

Вивчення антимікробної активності

У відповідності до рекомендацій ВООЗ [16, 17] для оцінки активності тестованих сполук використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Esherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillis 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

Досліджені шляхи побудови тієно[2,3-d]піримідинів, модифікованих у положення 6 1,2,4- та 1,3,4-оксадіазолом, у результаті чого при взаємодії аренамідоксимів з 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбоновою кислотою одержані похідні 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-ону. Шляхом гетероциклізацій на основі гідразиду 5-метил-4-оксо-3,4-дигідротієно[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти були одержані 5-метил-6-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-он та 6-(5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-5-метилтієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-он. Вивчені напрямки алкілювання отриманих гетероциклічних систем. Дослідження антимікробної активності похідних 5-метил-6-(3-арил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-ону показало їх помірну антимікробну та протигрибкову активність.

Література

1. Пат. US 20100273815 (2010). — Заявл.: 05.09.2008. Опубл.: 28.10.2010.
2. Пат. DE19900545 (2000). — Заявл.: 11.01.1999. Опубл.: 13.07.2000.
3. Пат. WO2008138126 (2008). — Заявл.: 08.05.2008. Опубл.: 20.11.2008.
4. Пат. WO2010023181 (2010). — Заявл.: 24.08.2009. Опубл.: 04.03.2010.
5. Sangshetti J.N., Shinde D.B. // Eur. J. Med. Chem. — 2011. — Vol. 46, №4. — P. 1040-1044.
6. Власов С.В., Коваленко С.М., Федосов А.І., Черних В.П. // ЖОФХ. — 2011. — Vol. 9, №3(35). — С. 51-55.
7. Semenov V.V., Titov I.Y., Sagamanova I.K. et al. // J. Nat. Prod. — 2011. — Vol. 73 (11). — P. 1796-1802.
8. Kangani C.O., Kelley D.E., Day B.W. // Tetrahedron Lett. — 2006. — Vol. 47, №37. — P. 6497-6499.
9. Пат. US2008188481 (2008). — Заявл.: 17.06.2008. Опубл.: 07.08.2008.
10. Пат. US7417040 (2008). — Заявл.: 25.02.2005. Опубл.: 26.08.2008.
11. Пат. US7923450 (2011). — Заявл.: 05.01.2009. Опубл.: 12.04.2011.
12. Zheng Q.-Z., Zhang X.-M., Xu Y. et al. // Bioorg. & Med. Chem. — 2010. — Vol. 18, №22. — P. 7836-7841.
13. Sun Y., Wang W., Sun Y., Han M. // Eur. J. Med. Chem. — 2011. — Vol. 46, №7. — P. 2930-2936.
14. Jha K.K., Khosa R.L., Jain J. et al. // Eur. J. Med. Chem. — 2010. — Vol. 45, №11. — P. 4963-4967.
15. Zareefa M., Iqbal R., Zaidi J.H. et al. // Lett. Org. Chem. — 2010. — Vol. 7, №5. — P. 411-414.
16. Бактеріологічний контроль поживних середовищ. Інформаційний лист МОЗ України №05.4.1/1670. — К., 2001.
17. Вивчення специфічної активності антимікробних лікарських засобів: Метод. рекоменд. — К., 2004. — 38 с.
18. Шведов В.И., Рыжкова В.К., Гринев А.Н. // ХГС. — 1967. — Vol. 3. — P. 459-460.

Надійшла до редакції 12.09.2011 р.

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