

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИНІВ

Т.І.Чабан, В.В.Огурцов, І.Г.Чабан, Й.Д.Комариця

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. E-mail: chabantaras@ukr.net

Ключові слова: 4-іміно-2-тіазолідинон; [3+3]-циклоконденсація; тіазоло[4,5-*b*]піридини; азосполучення; алкілювання; ціаноетилювання; ацилювання; антимікробна активність

Реакцією 4-іміно-2-тіазолідинону з ацетилацетоном та його α -арилазопохідними одержано нові 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-они. Зазначені сполуки трансформовано за положенням 3 і 6. Проведено *in vitro* скринінг антимікробної активності синтезованих сполук.

SYNTHESIS AND THE STUDY OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SOME THIAZOLE[4,5-*b*]PYRIDINES

T.I.Chaban, V.V.Ogurtsov, I.G.Chaban, I.D.Komarytsya

*Novel 5,7-dimethyl-3*H*-thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2-ones have been obtained by the reaction of 4-iminothiazolidin-2-one with acetylacetone and arylazoacetylacetones. These compounds were transformed in their 3rd and 6th positions. The screening *in vitro* of the antimicrobial activity for the compounds synthesized has been carried out.*

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ТИАЗОЛО[4,5-*b*]ПИРИДИНОВ

Т.И.Чабан, В.В.Огурцов, И.Г.Чабан, И.Д.Комарица

*Реакцией 4-имино-2-тиазолидинона с ацетилацетоном и его α -арилазопроизводными получены новые 5,7-диметил-3*H*-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-оны. Указанные соединения трансформированы в положениях 3 и 6. Проведен *in vitro* скрининг антимикробной активности синтезированных соединений.*

Використання тіазолідинового ядра в дизайні нових біологічно активних сполук набуває популярності в останні десятиліття [1-4]. Проте синтез та біологічна активність конденсованих гетероциклів з тіазолідиноним фрагментом досліджені недостатньо.

Похідні тіазолідону анельовані з піридиновим циклом, зокрема тіазоло[4,5-*b*]піридини є об'єктом підвищеної зацікавленості дослідників, оскільки зазначені сполуки виявляють різні види біологічної активності. Серед них виявлені речовини, що володіють антиексудативною [5], антимікробною [6] та протигрибковою [7] активністю, є агоністами H_3 -гістамінових рецепторів [8], антагоністами метаботропних глутаматних рецепторів 5 (mGluR5) [9], речовинами з високою інгібуючою активністю щодо рецепторів епідермального фактора росту [10] та ряду інших ферментів [11, 12].

Метою нашої роботи став синтез деяких 3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів і структурна модифікація за положеннями 3 і 6 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону для фармакологічного скринінгу на антимікробну активність.

У наших попередніх дослідженнях був запропонований зручний підхід до синтезу 3*H*-тіазо-

ло[4,5-*b*]піридин-2-онів, який ґрунтувався на здатності 4-іміно-2-тіазолідинону [13] за рахунок своїх *N,C*-бінуклеофільних властивостей у середовищі метанолу в присутності натрію метилату вступати в реакцію [3+3]-циклоконденсації з діелектрофільними реагентами, зокрема, ацетилацетоном, з утворенням 5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (**1**) [14].

Використовуючи знайдені умови побудови тіазоло[4,5-*b*]піридинової системи, ми вивчали поведінку α -арилазопохідних ацетилацетону [15] у вказаній реакції. Встановлено, що в даних умовах з добрим виходом утворюються відповідні 6-арилазо-5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-они (**2-8**) (схема 1).

Подальші дослідження властивостей отриманих речовин показали, що *NH*-центр з рухливим атомом гідрогену в положенні 3 сполуки **1** дає можливість для синтезу 3-заміщених похідних за реакцією ціаноетилювання. Найоптимальнішими умовами для введення β -ціаноетильного угруповання в положення 3 досягається взаємодія еквімолярних кількостей сполуки **1** з акрилонітрилом у середовищі піридину і води у співвідношенні 5:1. Одержаний зазначеною реакцією 3-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-

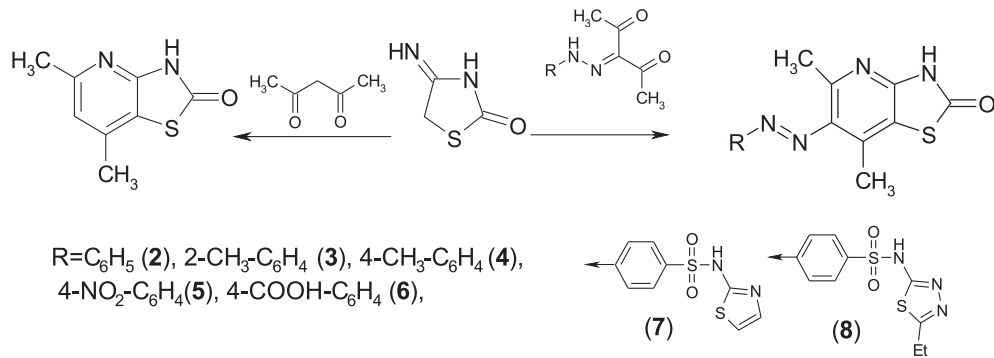


Схема 1

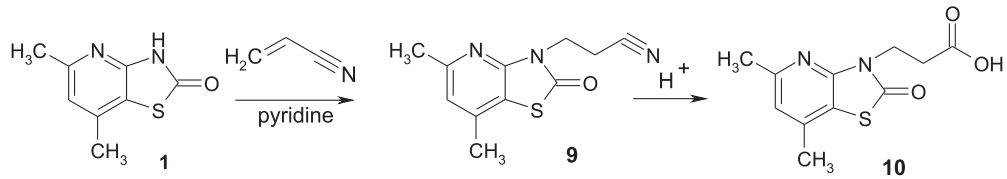


Схема 2

пропіонітрил (**9**) піддали гідролізу, що привело до отримання 3-(5,7-диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-пропіонової кислоти (**10**) (схема 2).

З метою одержання 6-аміно-5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (**11**) – реагента в перетвореннях тіазоло[4,5-*b*]піридинів за положенням 6 вивчалась реакція відновлювального розщеплення 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (**2**). Встановлено, що одержання цільової сполуки **11** з добрим виходом забезпечується використанням як відновника цинково-

го порошку у середовищі ацетатна кислота – піридин.

Аміногрупа у положенні 6 сполуки **11** дає змогу трансформувати її у відповідні 6-ариліденаміно- (**12-16**) та 6-ациламінопохідні (**17, 18**). Дослідами встановлено, що оптимальним середовищем для взаємодії сполуки **11** з ароматичними альдегідами є ацетатна кислота, а для взаємодії з хлорангідридами аліфатичних кислот – діоксан (схема 3).

Продовжуючи дослідження властивостей сполуки **2**, було встановлено, що протон у положен-

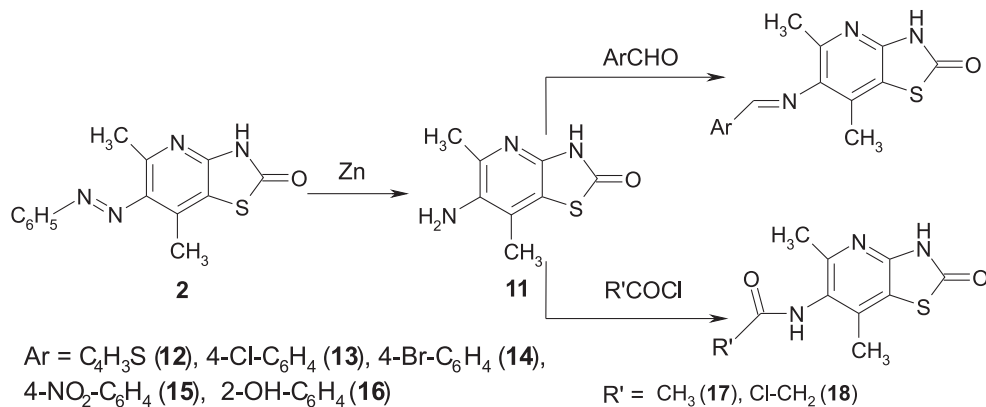


Схема 3

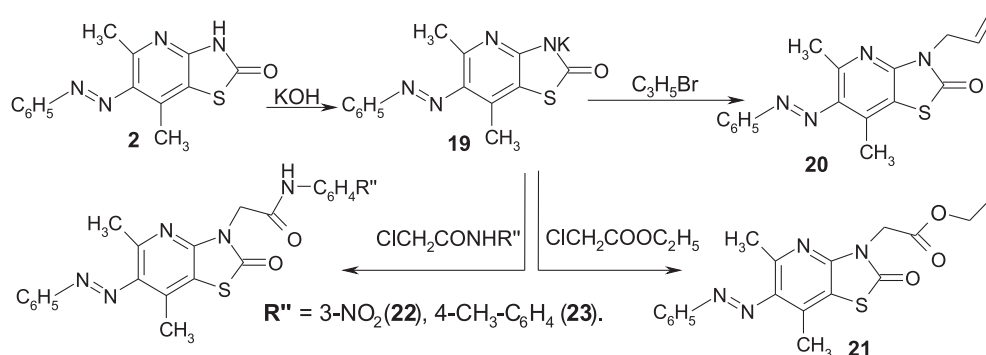


Схема 4

Таблиця 1

Величини LD₅₀ синтезованих сполук

Сполука	Доза, мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг	Сполука	Доза, мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг
1	100	240	13	100	534
2	100	350	14	100	425
3	100	230	15	100	650
4	100	340	16	100	520
5	100	430	17	100	260
6	100	325	18	100	355
7	100	440	19	100	530
8	100	415	20	100	240
9	100	230	21	100	750
10	100	250	22	100	665
11	100	225	23	100	740
12	100	726			

ні 3 зазначеної молекули зберігає кислотні властивості і при взаємодії з калію гідроксидом перетворюється на відповідну сіль (**19**). Отримана сіль проявляє нуклеофільні властивості і в м'яких умовах реагує з електрофільними реагентами, що дало можливість отримати ряд продуктів N-алкілювання (**20-23**) (схема 4).

Для підтвердження структури та індивідуальності синтезованих речовин були використані методи кількісного елементного аналізу та спектроскопії ЯМР ¹H. Так, сигнали протонів метильних груп піридинового циклу спостерігаються при 2.07-2.47 м.ч. і 2.14-2.83 м.ч. відповідно, сигнал СН-групи у сполуці **1** представлений синглетом при 6.91 м.ч. Ароматичний радикал у положенні 6 сполук **2-8** утворює мультиплет у ділянці 7.33-8.28 м.ч., а сигнал NH у положенні 3 у сполуках **1-8** та **11-18** представлений у відносно широких

межах від 11.89-13.68 м.ч. Сполуки **9** та **19** характеризуються відсутністю NH-групи у положенні 3, що підтверджує як проходження реакції ціаноетилування (**9**), так і одержання калійної солі сполуки **2**. Продукт гідролізу сполуки **9** характеризується наявністю синглету COOH-групи при 12.47 м.ч., а продукт відновлювального розщеплення (**11**) – наявністю синглету NH₂-групи при 4.67 м.ч. У сполук **11-18** відсутній сигнал NH₂-групи, який підтверджує як утворення основ Шиффа, так і проходження реакції ацилювання. Екзоциклічна метиленова група для сполук **20-23** характерна синглетом у ділянці 4.64-4.95, яка підтверджує перебіг реакції N-алкілювання. Спектральні характеристики синтезованих сполук наведені в експериментальній частині.

Токсикометричні дослідження синтезованих сполук проводили за відомою методикою [16]. Речовини вводили в дозах 500, 800, 1000, 1500 мг/кг ваги тварини при одноразовому парентеральному введенні суспензії речовин білим мишам обох статей масою 18-22 г. За тваринами спостерігали впродовж 14 днів. Як контроль використовували групу тварин, яким було введено воду очищену.

У результаті проведених токсикометричних досліджень встановлено, що значення LD₅₀ дозволяє віднести синтезовані сполуки до V класу безпеки, тобто за ступенем токсичності і небезпеки вони відповідають вимогам до лікарських засобів (табл. 1).

Для визначення антимікробної активності синтезованих сполук проведено *in vitro* скринінг методом дифузії в агар [16] з використанням референтних штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. З цією метою на пластинку м'ясо-пептонного агару в лунки вносили наважки досліджуваних речовин по 500 мг та газоном засівали завісини добових куль-

Таблиця 2

Результати вивчення антимікробної активності досліджуваних сполук

Сполука або еталонний лікарський засіб	Індикаторні культури мікроорганізмів				
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Діаметр зони затримки росту, в мм				
Амоксицилін	30±0,84	30±0,87	26±1,15	28±0,66	32±0,95
Сполука 1	10±0,24	0	0	0	0
Сполука 6	10±0,30	0	0	0	0
Сполука 11	32±2,87	25±2,10	20±2,30	15±1,40	20±2,20
Сполука 17	30±1,55	20±2,25	10±0,70	28±3,20	>10±0,95
Сполука 20	20±1,55	0	14±1,20	0	0
Сполука 21	17±1,55	0	10±0,35	0	15±0,90
Сполука 23	16±0,82	0	13±1,25	0	10±0,75

Таблиця 3

Результати вивчення антимікробної активності сполук 11 і 17

Індикаторні культури мікроорганізмів	Діаметр затримки росту в мм					
	амоксицилін, мг		сполука 11 , мг		сполука 17 , мг	
	100	20	100	20	100	20
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923(F/49)	27±0,65	20±0,77	27±3,10	10±0,85	25±2,60	10±0,60
<i>E.coli</i> ATCC 25922	22±0,55	0	20±2,05	10±1,17	17±1,50	>10±0,75
<i>Klebsiella pneumoniae</i> №43	17±0,55	0	15±1,25	10±0,55	0	0
<i>Proteus vulgaris</i> №52	16±0,25	0	20±1,75	10±1,25	25±3,17	10±1,07
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> №27853(F/51)	19±0,33	0	15±1,70	0	0	0

тур тестових мікроорганізмів густиною 5 одиниць. Антимікробна активність досліджуваних сполук порівнювалась з еталонною речовиною, в якості якої використовували амоксицилін. Посіви витримували в термостаті за температури 37°C впродовж 24 год. Одержані результати наведені в табл. 2.

Для сполук **11** і **17**, що виявили високу антимікробну активність, у цих же умовах була додатково вивчена активність з наважками 100 мг і 20 мг досліджуваної речовини. Одержані експериментальні результати наведені в табл. 3.

Поглиблені дослідження активності проводились методом серійних розведень. Для цього готували базовий розчин досліджуваної речовини у ПЕГ-600 і робили серію його розведень, одержуючи розчини з концентраціями 0,5 мг/мл, 0,25 мг/мл, 0,125 мг/мл. До кожного розчину додавали по 1 мл м'ясо-пептонного бульйону. Інгібуючу концентрацію речовин визначали за відсутністю росту культур у досліджуваних пробах

проти позитивного (відсутність росту) та негативного (ріст культури без речовини) контролів. Результати проведених досліджень наведені у табл. 4.

Експериментальна хімічна частина

Спектри ЯМР ¹H синтезованих сполук знімали на приладі «Varian Mercury VX-400», розчинник ДМСО-D₆, стандарт – тетраметилсилан.

5,7-Диметил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-он (1). Розчиняють 109 ммоль натрію в 125 мл абсолютного метанолу і до отриманого розчину при 20°C додають 50 ммоль 4-іміно-2-тіазолідинону і 8 мл ацетилацетону. Суміш залишають на 5 діб, перемішуючи на магнітній мішалці. Потім підкислюють ацетатною кислотою до рН ~ 5, розбавляють п'ятикратно водою, осад відфільтровують, промивають водою і висушують. Після перекристалізації з етанолу одержують кремовий кристалічний порошок, добре розчинний в ДМФА, ДМСО, розчинах лугів і мінеральних кис-

Таблиця 4

Результати поглибленого вивчення сполук, які проявили високу антимікробну активність, методом серійних розведень

Індикаторні культури мікроорганізмів	Наявність росту культур у поживному середовищі при дії різних концентрацій сполук 11 і 17 (мг/мл)								
	амоксицилін, мг/мл			сполука 11 , мг/мл			сполука 17 , мг/мл		
	0,5	0,25	0,125	0,5	0,25	0,125	0,5	0,25	0,125
<i>Staphylococcus aureus</i>	***	***	***	***	***	**	***	***	0
<i>E.coli</i>	**	**	0	***	**	0	***	**	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	**	**	0	0	0	0	***	***	0
<i>Proteus vulgaris</i>	**	0	0	**	0	0	***	**	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	**	**	0	***	**	0	***	**	0

Чутливість референтних штамів мікроорганізмів до речовин при використанні методу серійних розведень: *** – ріст мікроорганізмів відсутній (повна затримка); ** – ініціальний ріст (часткова затримка росту); 0 – ріст мікроорганізмів (ефект інгібування відсутній).

лот, погано – в інших органічних розчинниках. Вихід – 74%, Т.пл. – 277°C. Знайдено, %: С 53.02; Н 4.49; N 15.44. $C_8H_8N_2OS$. Обчислено, %: С 53.31; Н 4.47; N 15.54. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.27 с (3H, CH_3), 2.40 с (3H, CH_3), 6.91 с (1H, Py), 12.44 с (1H, NH).

5,7-Диметил-6-арилазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-они (**2-8**) отримують аналогічно, виходячи з 4-іміно-2-тіазолідинону і відповідних α -арил-азаоацетилацетонів [15].

5,7-Диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-он (2). Вихід – 86%. Т.пл. – 258-259°C (з розкл.) (толуол). Знайдено, %: С 58.81; Н 4.32; N 19.79. $C_{14}H_{12}N_4OS$. Обчислено, %: С 59.14; Н 4.25; N 19.70. Спектр ЯМР 1H ЯМР δ , м.ч.: 2.42 с (3H, CH_3), 2.61 с (3H, CH_3), 7.59-7.61 м (3H, C_6H_5), 7.80 д (2H, J 8.0 Гц, C_6H_5), 12.78 с (1H, NH).

5,7-Диметил-6-(2-толїлазо)-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-он (3). Вихід – 86%. Т.пл. – 259-260°C (з розкл.) (толуол). Знайдено, %: С 60.30; Н 4.63; N 18.75. $C_{15}H_{14}N_4OS$. Обчислено, %: С 60.38; Н 4.73; N 18.78. Спектр ЯМР 1H ЯМР δ , м.ч.: 2.47 с (3H, CH_3), 2.65 с (3H, CH_3), 2.67 с (3H, CH_3), 7.33-7.37 м (1H, C_6H_4), 7.46 д (2H, J 3.9 Гц, C_6H_4), 7.59 д (1H, J 8.0 Гц, C_6H_4), 12.75 с (1H, NH).

5,7-Диметил-6-(4-толїлазо)-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-он (4). Вихід – 75%. Т.пл. – 252°C (з розкл.) (толуол). Знайдено, %: С 60.20; Н 4.63; N 18.75. $C_{15}H_{14}N_4OS$. Обчислено, %: С 60.38; Н 4.73; N 18.78. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.42 с (3H, CH_3), 2.42 с (3H, CH_3), 2.60 с (3H, CH_3), 7.41 д (2H, J 7.6 Гц, C_6H_4), 7.78 д (2H, J 7.6 Гц, C_6H_4), 12.74 с (1H, NH).

5,7-Диметил-6-(4-нітрофенілазо)-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-он (5). Вихід – 81%. Т.пл. – 194°C (толуол). Знайдено, %: С 51.18; Н 3.47; N 21.00. $C_{14}H_{11}N_5O_3S$. Обчислено, %: С 51.06; Н 3.37; N 21.26. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.46 с (3H, CH_3), 2.49 с (3H, CH_3), 7.74 д (2H, J 9.1 Гц, C_6H_4), 8.28 д (2H, J 9.1 Гц, C_6H_4), 13.30 с (1H, NH).

4-(5,7-Диметил-2-оксо-2,3-дигідротіазоло[4,5-b]піридин-6-їлазо) – бензойна кислота (6). Вихід – 74%. Т.пл. – 350°C (з розкл.) (2-пропанол). Знайдено, %: С 54.99; Н 3.60; N 17.86. $C_{15}H_{12}N_4O_3S$. Обчислено, %: С 54.87; Н 3.68; N 17.06. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.45 с (3H, CH_3), 2.49 с (3H, CH_3), 7.65 д (2H, J 8.6 Гц, C_6H_4), 7.98 д (2H, J 8.6 Гц, C_6H_4), 13.68 с (1H, NH), 14.08 с (1H, COOH).

4-(5,7-Диметил-2-оксо-2,3-дигідротіазоло[4,5-b]піридин-6-їлазо)-N-тіазол-2-їл-бензолсульфонамід (7). Вихід – 76%. Т.пл. – 264-265°C (з розкл.) (бензол). Знайдено, %: С 45.93; Н 3.23; N 18.92. $C_{17}H_{14}N_6O_3S_3$. Обчислено, %: С 45.73; Н 3.16; N 18.82. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.45 с (3H, CH_3), 2.65 с (3H, CH_3), 6.88 д (1H, J 4.0 Гц, тіазол), 6.89 д (1H, J 4.0 Гц, тіазол), 7.97-8.02 м (4H, C_6H_4), 12.84 с (1H, NH), 12.86 с (1H, NH).

4-(5,7-Диметил-2-оксо-2,3-дигідротіазоло[4,5-b]піридин-6-їлазо)-N-[1,3,4]тіадіазол-2-їл-

бензолсульфонамід (8). Вихід – 85%. Т.пл. – 280-281°C (з розкл.) (толуол). Знайдено, %: С 43.10; Н 2.25; N 21.99. $C_{16}H_{13}N_7O_3S_3$. Обчислено, %: С 42.94; Н 2.93; N 21.91. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.24 т (3H, J 7.5 Гц, CH_3), 2.66 с (3H, CH_3), 2.87 к (2H, J 7.5 Гц, CH_2), 8.00 с (4H, C_6H_4), 12.86 с (1H, NH), 14.10 с (1H, NH).

3-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-їл)-пропіонітрил (9). До 10 ммоль сполуки **1** додають суміш 50 мл піридину і 10 мл води, що містить 3 мл акрилонітрилу. Реакційну суміш нагрівають впродовж 5 год у колбі зі зворотним холодильником. Осадженням за допомогою суміші петролейний ефір – вода (3:1) одержали кристалічний осад. Після перекристалізації з етанолу одержали білий порошок, розчинний у етанолі, хлороформі, діоксані, ДМФА, ацетатній кислоті. Вихід – 67%. Т.пл. – 99-100°C. Знайдено, %: С 56.02; Н 4.89; N 18.24. $C_{11}H_{11}N_3OS$. Обчислено, %: С 56.63; Н 4.75; N 18.01. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.33 с (3H, CH_3), 2.48 с (3H, CH_3), 3.06 т (2H, CH_2), 4.23 т (2H, CH_2), 7.04 с (1H, Py).

3-(5,7-Диметил-2-оксо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-їл)-пропіонова кислота (10). В круглодонну колбу вносять 10 ммоль сполуки **9**, 30 мл ацетатної кислоти і 15 мл хлоридної кислоти. Реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником впродовж 3 год, осаджують водою. Відфільтрований через 24 год твердий осад обробляють толуолом. Після перекристалізації з етанолу одержали білий порошок, розчинний у етанолі, хлороформі, діоксані, ДМФА, ацетатній кислоті. Вихід – 60%. Т.пл. – 103-104°C. Знайдено, %: С 52.02; Н 4.69; N 11.35. $C_{11}H_{12}N_2O_3S$. Обчислено, %: С 52.37; Н 4.79; N 11.10. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.31 с (3H, CH_3), 2.47 с (3H, CH_3), 2.69 т (2H, CH_2), 4.17 т (2H, CH_2), 7.01 с (1H, Py), 12.47 с (1H, COOH).

6-Аміно-5,7-диметил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-он (11). У розчин, що містить 20 мл піридину і 15 мл ацетатної кислоти, вносять 5 ммоль сполуки **2**. Суміш нагрівають до кипіння, що призводить до повного розчинення реагенту. В отриману суміш при нагріванні кількома порціями протягом 1 год вносять 35 ммоль цинкового порошку, що приводить до знебарвлення розчину. Потім розчин відфільтровують, до фільтрату, охолодженого до кімнатної температури, додають 50 мл води і залишають на 4 год. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують. Перекристалізовують з ацетатної кислоти. Це білий кристалічний порошок, добре розчинний у ДМФА, ДМСО, розчинах лугів і мінеральних кислот; нерозчинний у воді. Вихід – 62%. Т.пл. – 280°C (з розкл.). Знайдено, %: С 49.25; Н 4.73; N 21.57. $C_8H_9N_3OS$. Обчислено, %: С 49.21; Н 4.65; N 21.52. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.11 с (3H, CH_3), 2.83 с (3H, CH_3), 4.67 с (2H, NH_2), 11.89 с (1H, NH).

Загальна методика синтезу 6-ариліденаміно-5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів (12-16). До 15 мл ацетатної кислоти вносять 5 ммоль сполуки **11** і 5 ммоль відповідного ароматичного альдегіду. Суміш кип'яють упродовж 30 хв. Кристалічний осад, що випав після охолодження, відфільтровують, промивають ацетатною кислотою та висушують. Одержані сполуки перекристалізують з ацетатної кислоти.

5,7-Диметил-6-[(тіофен-2-ілметил)-аміно]-3*H*-тіазоло[4,5-*b*] піридин-2-он (12). Вихід – 72%. Т.пл. – 275-276°C (з розкл.) Знайдено, %: С 53.75; Н 3.73; N 14.65. $C_{13}H_{11}N_3OS_2$. Обчислено, %: С 53.96; Н 3.83; N 14.52. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2.13 с (3*H*, CH_3), 2.29 с (3*H*, CH_3), 7.23 с (1*H*, тіофен), 7.67-7.81 м (2*H*, тіофен), 8.51 с (1*H*, CH), 12.09 с (1*H*, NH).

6-[(4-Хлор-бензиліден)-аміно]-5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*] піридин-2-он (13). Вихід – 68%. Т.пл. – 290°C (з розкл.). Знайдено, %: С 56.75; Н 3.73; N 13.40. $C_{15}H_{12}ClN_3OS$. Обчислено, %: С 56.69; Н 3.81; N 13.22. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2.12 с (3*H*, CH_3), 2.28 с (3*H*, CH_3), 7.61 д (2*H*, J 6.5 Гц, Ar), 7.98 д (2*H*, J 6.5 Гц, Ar), 8.46 с (1*H*, CH), 12.40 с (1*H*, NH).

6-[(4-Бром-бензиліден)-аміно]-5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*] піридин-2-он (14). Вихід – 55%. Т.пл. – 270-271°C (з розкл.). Знайдено, %: С 49.55; Н 3.30; N 11.40. $C_{15}H_{12}BrN_3OS$. Обчислено, %: С 49.74; Н 3.34; N 11.60. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2.13 с (3*H*, CH_3), 2.19 с (3*H*, CH_3), 7.77 д (2*H*, J 8.2 Гц, Ar), 7.91 д (2*H*, J 8.3 Гц, Ar), 8.45 с (1*H*, CH), 12.38 с (1*H*, NH).

6-[(4-Нітро-бензиліден)-аміно]-5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (15). Вихід – 63%. Т.пл. – 295°C (з розкл.). Знайдено, %: С 54.75; Н 3.60; N 17.40. $C_{15}H_{12}N_4O_3S$. Обчислено, %: С 54.87; Н 3.68; N 17.06. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2.16 с (3*H*, CH_3), 2.32 с (3*H*, CH_3), 7.87 с (1*H*, Ar), 8.43 с (2*H*, Ar), 8.65 с (1*H*, Ar), 8.78 с (1*H*, CH), 12.40 с (1*H*, NH).

6-[(2-Гідрокси-бензиліден)-аміно]-5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*] піридин-2-он (16). Вихід – 68%. Т.пл. – 252-253°C. Знайдено, %: С 59.75; Н 4.52; N 14.24. $C_{15}H_{13}N_3O_2S$. Обчислено, %: С 60.19; Н 4.38; N 14.04. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2.18 с (3*H*, CH_3), 2.35 с (3*H*, CH_3), 7.01-7.03 т (2*H*, Ar), 7.47 т (1*H*, J 8.2 Гц, Ar), 7.66 д (1*H*, J 7.8 Гц, Ar), 8.69 с (1*H*, CH), 12.47 с (1*H*, OH), 12.58 с (1*H*, NH).

Загальна методика синтезу 6-ациламіно-5,7-диметил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів (17, 18). У 20 мл діоксану вносять 5 ммоль сполуки **11**, 5 ммоль відповідного аліфатичного хлорангідриду та 5 ммоль триетиламіну. Суміш кип'яють упродовж 15 хв. Кристалічний осад, що випав після охолодження, відфільтровують, промивають метанолом та висушують. Одержані сполуки перекристалізують з метанолу.

N-(5,7-Диметил-2-оксо-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-6-іл)-ацетамід (17). Вихід – 60%. Т.пл. – 150°C. Знайдено, %: С 50.35; Н 4.72; N 17.85.

$C_{10}H_{11}N_3O_2S$. Обчислено, %: С 50.62; Н 4.67; N 17.71. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2.07 с (3*H*, $COCH_3$), 2.14 с (3*H*, CH_3), 2.32 с (3*H*, CH_3), 9.46 с (1*H*, NH), 12.41 с (1*H*, NH).

2-Хлор-N-(5,7-диметил-2-оксо-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-6-іл)-ацетамід (18). Вихід – 65%. Т.пл. – 135°C. Знайдено, %: С 44.70; Н 3.80; N 15.70. $C_{10}H_{10}ClN_3O_2S$. Обчислено, %: С 44.20; Н 3.71; N 15.46. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2.15 с (3*H*, CH_3), 2.33 с (3*H*, CH_3), 4.32 с (2*H*, CH_2), 9.86 с (1*H*, NH), 12.43 с (1*H*, NH).

Калійна сіль 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону (19). 30 ммоль сполуки **2** вносять у розчин, приготований з 50 мл води і 30 ммоль калію гідроксиду. Суміш нагрівають до повного розчинення. Одержаний розчин упарюють досуха. Залишок висушують при 100°C. Після перекристалізації з води одержують цегляно-червоний кристалічний порошок, розчинний у воді і спиртах; малорозчинний в органічних розчинниках. Вихід – кількісний. Т.пл. > 300°C. Знайдено, %: С 51.65; Н 3.40; N 17.50. $C_{14}H_{11}N_4OSK$. Обчислено, %: С 52.15; Н 3.44; N 17.38. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2.48 с (3*H*, CH_3), 2.64 с (3*H*, CH_3), 7.43 т (1*H*, J 6.8 Гц, C_6H_5), 7.53 т (2*H*, J 7.6 Гц, C_6H_5), 7.75 д (2*H*, J 7.6 Гц, C_6H_5).

Загальна методика синтезу 3-*N*-заміщених 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону. До розчину, одержаного при нагріванні 9 ммоль калійної солі 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону в 12 мл ДМФА, додають 9 ммоль відповідного алкілюючого агента. Суміш кип'яють протягом 20 хв, спостерігаючи випадання білого осаду. Потім гарячу суміш фільтрують, осад на фільтрі промивають гарячим ДМФА. До фільтрату, охолодженого до температури близько 50°C, додають при помішуванні 100 мл води і охолоджують до 10-15°C. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують спочатку на повітрі, а потім при 60°C. Перекристалізують з суміші ацетатна кислота-вода (1:1) (**20**), ізопропанол-вода (1:1) (**21-23**). Одержані сполуки – оранжеві кристалічні порошки, розчинні у спиртах, хлороформі, діоксані, ДМФА, оцтовій кислоті, нерозчинні у воді.

3-Аліл-5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (20). Вихід – 61%. Т.пл. – 130-131°C. Знайдено, %: С 62.20; Н 4.85; N 17.09. $C_{17}H_{16}N_4OS$. Обчислено, %: С 62.94; Н 4.97; N 17.27. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч.: 2.48 с (3*H*, CH_3), 2.65 с (3*H*, CH_3), 4.64 д (2*H*, J 4.8 Гц, $CH_2-CH=CH_2$), 5.18-5.20 м (2*H*, $CH_2-CH=CH_2$), 5.98-6.01 м (1*H*, $CH_2-CH=CH_2$), 7.62-7.88 м (5*H*, C_6H_5).

(5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-етилівий естер ацетатної кислоти (21). Вихід – 66%. Т.пл. – 103-104°C. Знайдено, %: С 57.60; Н 4.99; N 14.85. $C_{18}H_{18}N_4O_3S$.

Обчислено, %: С 58.36; Н 4.90; N 15.12. Спектр ^1H ЯМР δ , м.ч.: 1.23 т (3Н, J 7.0 Гц, J 6.72 Гц, OCH_2CH_3), 2.48 с (3Н, CH_3), 2.64 с (3Н, CH_3), 4.19-4.23 м (2Н, OCH_2CH_3), 4.82 с (2Н, N-CH_2), 7.61-7.62 м (3Н, C_6H_5), 7.89-7.90 м (2Н, C_6H_5).

2-(5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-N-(4-нітрофеніл)-ацетамід (22). Вихід – 76%. Т.пл. – 203-204°C. Знайдено, %: С 57.70; Н 3.85; N 17.70. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 57.14; Н 3.92; N 18.17. Спектр ^1H ЯМР δ , м.ч.: 2.51 с (3Н, CH_3), 2.62 с (3Н, CH_3), 4.95 с (2Н, N-CH_2), 7.61-7.63 м (3Н, C_6H_5), 7.84-7.88 м (4Н, Ar), 8.20-8.23 м (2Н, C_6H_5), 10.89 с (1Н, NH).

2-5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-N-3-толілазо-ацетамід (23). Вихід – 74%. Т.пл. – 250°C. Знайдено, %: С 64.30; Н 4.92; N 16.42. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Обчислено, %: С 64.02; Н 4.91; N 16.23. Спектр ^1H ЯМР δ , м.ч.: 2.26 с (3Н, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3$), 2.37 с (3Н, CH_3), 2.64 с (3Н, CH_3), 4.86 с (2Н, N-CH_2), 7.13 д (2Н, J 7.6 Гц, Ar), 7.46 д (2Н, J 7.7 Гц, Ar), 7.62 д (3Н, J 7.2 Гц, C_6H_5), 7.9 д (2Н, J 6.1 Гц, C_6H_5), 10.38 с (1Н, NH).

Висновки

1. Встановлено, що у запропонованих нами раніше умовах арилазопохідні ацетилацетону здатні до взаємодії з 4-іміно-2-тіазолідиномом з утво-

ренням відповідних 6-арилазо-5,7-диметил-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

2. Одержаний нами раніше 5,7-диметил-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он за рахунок NH-кислотного фрагменту у положенні 3 вступає в реакцію ціаноетилювання, а його 6-фенілазопохідне – в реакції алкілювання, що дозволило отримати серію відповідних 3-заміщених тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів.

3. Запропоновані умови для відновлювального розщеплення 5,7-диметил-6-фенілазо-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону, що дало можливість отримати неописаний в літературі 6-аміно-5,7-диметил-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он, який введено в реакцію з ароматичними альдегідами та хлорангідрідами аліфатичних кислот з утворенням нових 6-ариліденаміно- та 6-ациламінопохідних вказаної анельованої системи.

4. Вперше ідентифіковано значний антимікробний ефект похідних 5,7-диметил-3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону, що дає підставу вважати таку «матрицю» перспективним молекулярним каркасом для дизайну потенційних антимікробних агентів, причому характер замісника в положенні 6 вказаного тіазоло[4,5-*b*]піридину є одним з визначальних критеріїв для прояву активності.

Література

1. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 105 с.
2. Barrett G.C. // *Tetrahedron*. – 1980. – Vol. 36. – P. 2023-2058.
3. Lesyk R., Zimenkovsky B. // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – №8. – P. 1547-1578.
4. Комариця Й.Д., Зіменковський Б.С., Чабан І.Г. та ін. // *ЖОФХ*. – 2011. – Т. 9, вип. 4 (36). – С. 17-19.
5. Чабан Т.І., Огурцов В.В., Комариця Й.Д. та ін. // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. – 2011. – №1, 2. – С. 208-214.
6. Чабан І.Г., Комариця Й.Д., Герман В.І. // *Фармац. журн.* – 1992. – №4. – С. 12-16.
7. Marzoog S., Al-Thebeiti // *Il Farmaco*. – 2000. – Vol. 55. – P. 109-118.
8. Walczynski K., Zuiderveld P., Timmerman H. // *Eur. J. of Med. Chem.* – 2005. – Vol. 40. – P. 15-23.
9. Kulkarni S.S., Newman A.H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 2987-2991.
10. Lin R., Johnson S., Connolly P. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 2333-2337.
11. Komoriya S., Kobayash S., Osanai K. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 1309-1330.
12. Singh B., Bacon E., Leshner G. et al. // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38. – P. 2546-2550.
13. Комариця И.Д. // *ХГС*. – 1968. – №3. – С. 436-439.
14. Чабан И.Г. Синтез, превращения и исследование биологической активности некоторых тиазоло [4,5-*b*]пиридинов: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Львов, 1991. – 16 с.
15. Ried W., Muhle G. // *Lieb. Ann. Chem.* – 1962. – Vol. 656. – P. 119-120.
16. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.

Надійшла до редакції 15.02.2012 р.

Автори статті висловлюють щире подяку завідувачу кафедри мікробіології, вірусології та імунології «Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького», доктору медичних наук, професору О.П. Корнійчук за проведений *in vitro* скринінг антимікробної активності синтезованих сполук.