

С. В. Власов<sup>1</sup>, С. Н. Коваленко<sup>1</sup>, Т. П. Осолодченко<sup>2</sup>, Е. Б. Леницкая<sup>1</sup>,  
В. П. Черных<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 6-(1,3-БЕНЗОКСАЗОЛ-2-ИЛ)-5-МЕТИЛТИЕНО[2,3-*d*]ПИРИМИДИНОВ

<sup>1</sup> Национальный фармацевтический университет, Украина, 61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53;  
e-mail: sergiy.vlasov@gmail.com

<sup>2</sup> ГУ "Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова НАМН Украины", Украина, 61057,  
Харьков, ул. Пушкинская, 14 – 16

Разработан подход к получению новых 6-(1,3-бензоксазол-2-ил)-5-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов и их 4-тиоаналогов, среди полученных соединений найдены вещества с противомикробной активностью в отношении штаммам *Bacillus subtilis* и грибов *Candida albicans*.

**Ключевые слова:** тиофен; пиримидин; бензоксазол; ацетамиды; сера.

В последнее время все больше исследований посвящено подходами к синтезу и биологической активности тиено[2,3-*d*]пиримидинов с азольным заместителем в положении 6. Подобные соединения предложены в качестве антагонистов аденозиновых A<sub>2A</sub> рецепторов [1]; родственные структуры также оказались ингибиторами Ацетил-КоА карбоксилазы [2]. Исследовались антиоксидантные [3] и противовирусные [4] свойства некоторых 6-гетарилтиено[2,3-*d*]пиримидинов, установлена противомикробная активность подобных соединений [5 – 8]. На сегодняшний день существует 2 принципиальных подхода к введению гетероцикла в положение 6 тиено[2,3-*d*]пиримидиновой системы: первый — использование 6-бромтиено[2,3-*d*]пиримидинов в реакциях с борновыми кислотами [1, 4] или оловоорганическими соединениями [2], второй — модификация функциональных групп положения 6 базовой гетероциклической системы [1, 3, 5 – 8]. Производные бензоксазола, в свою очередь, обладают значительным потенциалом биологической активности, в том числе противомикробной [9 – 16] и противовоспалительной [17 – 19].

Данная работа стала продолжением наших исследований в области использования 5-метил-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты (**I**) для синтеза 6 гетарилтиено[2,3-*d*]пиримидинов. Известно, что использование *o*-аминофенола в реакциях с имидазолидами кислот является эффективным способом получения бензоксазолов [20 – 22], хотя данный метод часто требует дополнительной дегидратации после стадии ацилирования.

Для построения 6-(1,3-бензоксазол-2-ил)-5-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов из *o*-аминофенола и кислоты **I** мы использовали 1,1'-карбонилдимидазол (CDI) в качестве конденсирующего реагента. В результате выделен *N*-(2-гидроксифенил)-5-метил-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксамид (**II**). Циклизацию продукта **II** проводили в условиях нагревания в полифосфорной кислоте (ПФК) при 180 °С в течение 3 ч. В результате был получен 6-(1,3-бензоксазол-2-ил)-5-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он (**III**) (схема).

Дальнейшую модификацию **III** проводили алкилированием атома азота в положении 3 (диметилформамид (ДМФА — K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), в результате чего были выделены

продукты **IV** (табл. 1, 2). О региоселективности данной реакции судили по данным спектров NOSEY для соединений **IVa** и **IVc**, в которых наблюдается четкий кросс-пик, обусловленный взаимодействием пространственно сближенных протонов метиленовых групп алкильных фрагментов с протоном в положении 2 пиримидинового ядра.

Еще одним направлением модификации было использование промежуточного 4-хлорпроизводного для получения на его основе 6-(1,3-бензоксазол-2-ил)-5-метилтиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-тиона (**V**), согласно подходу, описанному ранее для подобных структур [8]. Алкилирование атома серы тиона **V** позволило получить ряд 4-*S*-алкил производных **VI** (табл. 1, 2).

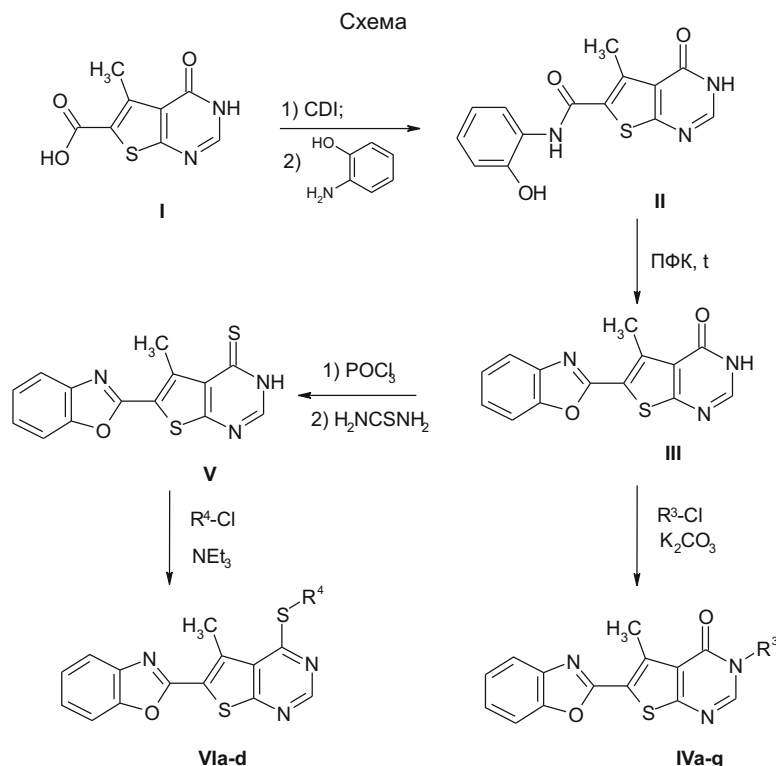
Скрининг противомикробной активности соединений **III – VI** проводили методом диффузии в агар ("метод колодцев") [23 – 25].

В результате установлено (табл. 3), что исследованные соединения проявили активность в основном в отношении штамма *Bacillus subtilis*, а также грибов *Candida albicans*, в отдельных случаях более выраженную, чем препараты сравнения (метронидазол и синтомицин). При этом наиболее активным соединением по широте и выраженности противомикробного эффекта является **IVg**.

Скрининговые исследования противовоспалительных свойств производных **III**, **V** и **VIa** проводили на модели "карагенинового отека" лапы у крыс [26]. Данные исследования показали, что соединения в исследуемых дозах не проявили значительного противовоспалительного действия. При введении веществ **III**, **V** и **VIa** в дозах 1 и 50 мг/кг не наблюдали дозозависимого достоверного снижения отека относительно контрольной патологии.

### Экспериментальная химическая часть

Все растворители и реагенты получены из коммерческих источников. Температуры плавления (°С) определяли с помощью прибора Коффлера. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР записывали на приборе Varian Mercury (200 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub> внутренний стандарт ТМС. Спектры <sup>13</sup>C ЯМР и NOESY записывали на приборе Varian Gemini (300 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub> внутренний стандарт ТМС. Хроматомасс-анализ проведен на хроматографе PE SCIEX API 150EX, оснащенном масс-детектором.



**IV:** R<sup>3</sup> = Bn (a), R<sup>3</sup> = 4-CH<sub>3</sub>-Bn (b); R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CONHPh (c), R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CONH(4-Br-Ph) (d), R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CONH(2,4-diCH<sub>3</sub>-Ph) (e), R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CONH(2-Cl-4-CH<sub>3</sub>-Ph) (f), R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CONH(3,5-diOCH<sub>3</sub>-Ph) (g).

**VI:** R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CONHPh (a), R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CONH(4-CH<sub>3</sub>-Ph) (b), R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CONH(4-i-Pr-Ph) (c), R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CONH(3,5-diOCH<sub>3</sub>-Ph) (d).

**5-Метил-4-оксо-3,4-дигидроthieno[2,3-d]пиримидин-6-карбоновую кислоту (I)** получали по известной методике [27].

**6-(1,3-Бензоксазол-2-ил)-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он (III).** К суспензии 10 г (0,048 моль) **I** в 30 мл безводного ДМФА добавляли 8,4 г (0,052 моль) CDI и смесь нагревали до полного растворения, а потом еще 15 – 20 мин. Далее к полученному раствору имидазолида прибавляли 5,2 г (0,048 моль) *o*-аминофенола и смесь нагревали при 120 – 130 °С в течение 3 – 4 ч. После охлаждения раствор разбавляли водой и осадок **II** отфильтровывали. К 10 г соединения **II** прибавляли 35 мл ПФК и смесь нагревали при 180 °С до образования гомогенного раствора, а потом еще 3 ч. После охлаждения смесь выливали в лед и подщелачивали до слабощелоч-

ной реакции среды концентрированным раствором натрия гидроксида. Осадок отфильтровывали и обильно промывали водой. Полученное соединение **III** не требовало дополнительной очистки. Выход 8,3 г (61,1 %);  $T_{\text{пл}} > 300$  °С; <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2,96 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,29 – 7,47 (м, 2H, Ar-H), 7,67 – 7,84 (м, 2H, Ar-H), 8,17 (с, 1H, CH), 12,57 (уш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 15,78; 111,31; 120,11; 124,58; 125,65; 126,14; 139,63; 141,53; 148,33; 150,06; 158,61; 165,99. ВЖХ-масс-спектр, *m/z*: 283,3 (MH<sup>+</sup>). C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S.

**Общая методика получения 3-алкил-6-(1,3-бензоксазол-2-ил)-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онон (IV).** К суспензии **III** 0,15 г (0,00052 моль) в ДМФА прибавляли (0,00052 моль) алкилирующего агента и 0,075 г (0,00052 моль) калия карбоната. Смесь нагревали при 60 °С и перемешивали в течение 5 – 8 ч. После охлаждения смесь разбавляли водой и образовавшийся осадок отфильтровывали. Соединения **IV** очищали кипячением в низших спиртах.

**6-(1,3-Бензоксазол-2-ил)-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-тион (V).** К соединению **III** 8 г (0,028 моль) приливали 30 мл хлороксида фосфора и смесь перемешивали при кипячении до образования гомогенного прозрачного раствора, а потом кипятили еще 4 ч. После охлаждения смесь выливали на лед. Образовавшийся осадок хлорпроизводного отфильтровывали, сушили при комнатной температуре и использовали для последующих реакций. К 8 г (0,026 моль) промежуточного хлорпроизводного прибавляли 2,5 г (0,032 моль) тиомочевины и 20 мл ДМФА и смесь кипятили при перемешивании в течение 2 – 3 ч. Далее раствор охлаждали и

Таблица 1  
Выходы и температура плавления IV и VI

Соединение	$T_{\text{пл}}$ , °С	Выход, %	Молекулярная формула
<b>IVa</b>	239 – 241	83	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
<b>IVb</b>	238 – 240	77	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
<b>IVc</b>	> 300	79	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
<b>IVd</b>	> 300	67	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
<b>IVe</b>	> 300	78	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
<b>IVf</b>	> 300	71	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S
<b>IVg</b>	298 – 300	82	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S
<b>VIa</b>	271 – 273	74	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>VIb</b>	248 – 250	69	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>VIc</b>	253 – 255	73	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>VI d</b>	239 – 241	86	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>

<sup>1</sup>H ЯМР спектры IV и VI, ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.

Соединение	CH <sub>2</sub> (с, 2H)	NH (уш.с, 1H)	Тиофен CH <sub>3</sub> (с, 3H)	Алифатические протоны	Ароматические протоны
<b>IVa</b>	5,15	-	2,92	-	7,16 – 7,46 (м, 7H), 7,63 – 7,78 (м, 2H), 8,71 (с, 1H)
<b>IVb</b>	5,13	-	2,97	2,25 (с, 3H)	7,15 (д, 2H), 7,27 (д, 2H), 7,37 – 7,47 (м, 2H), 7,72 – 7,85 (м, 2H), 8,73 (с, 1H)
<b>IVc</b>	4,86	10,48	2,97	-	7,06 (т, 2H), 7,25 – 7,47 (м, 4H), 7,58 (д, 2H), 7,71 – 7,83 (м, 2H), 8,51 (с, 1H)
<b>IVd</b>	4,86	10,54	2,97	-	7,38 – 7,55 (м, 6H), 7,71 – 7,83 (м, 2H), 8,51 (с, 1H)
<b>IVe</b>	4,87	9,73	2,98	2,18 (с, 3H), 2,21 (с, 3H)	6,89 – 7,04 (м, 2H), 7,24 (д, 1H), 7,35 – 7,47 (м, 2H), 7,72 – 7,82 (м, 2H), 8,51 (с, 1H)
<b>IVf</b>	4,95	10,01	2,97	2,26 (с, 3H)	7,12 (д, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,35 – 7,47 (м, 2H), 7,56 (д, 1H), 7,74 – 7,83 (м, 2H), 8,52 (с, 1H)
<b>IVg</b>	4,84	10,44	2,97	3,65 (с, 6H)	6,23 (м, 1H), 6,82 (м, 2H), 7,36 – 7,48 (м, 2H), 7,75 – 7,85 (м, 2H), 8,51 (с, 1H)
<b>VIa</b>	4,34	10,39	3,15	-	7,04 (т, 1H), 7,22 – 7,47 (м, 4H), 7,59 (д, 2H), 7,72 – 7,84 (м, 2H), 8,80 (с, 1H)
<b>VIb</b>	4,35	10,30	3,20	2,23 (с, 3H)	7,10 (д, 2H), 7,40 – 7,53 (м, 4H), 7,78 – 7,89 (м, 2H), 8,85 (с, 1H)
<b>VIc</b>	4,35	10,26	3,20	1,15 (д, 6H), 2,82 (м, 1H)	7,16 (д, 2H), 7,38 – 7,56 (м, 4H), 7,77 – 7,90 (м, 2H), 8,84 (с, 1H)
<b>VId</b>	4,33	10,34	3,15	3,68 (с, 6H)	6,20 (м, 1H), 6,83 (м, 2H), 7,33 – 7,47 (м, 2H), 7,71 – 7,85 (м, 2H), 8,80 (с, 1H)

разбавляли водой (20 – 30 мл), образовавшийся осадок отфильтровывали. Полученный сырой продукт **V** растворяли в двукратном мольном избытке водной щелочи и нагревали 10 – 15 мин. Продукт осаждали подкислением до нейтральной реакции среды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали на фильтре большим количеством воды. Выход 6,3 г (74,6 %);  $T_{\text{пл}} > 300$  °C; <sup>1</sup>H ЯМР-спектр (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3,22 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,31 – 7,48 (м, 2H, Ar-H), 7,70 – 7,85 (м, 2H, Ar-H), 8,22 (с, 1H, CH), 14,00 (уш.с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР-спектр

(ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 18,02; 111,34; 120,20; 120,66; 125,69; 126,34; 132,60; 140,72; 141,39; 146,48; 149,99; 158,42; 164,19; 180,19. ВЖХ-масс-спектр,  $m/z$ : 300,2 (MH<sup>+</sup>). C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>.

**Общая методика получения 4-алкилтио-6-(1,3-бензоксазол-2-ил)-5-метилтиено[2,3-d]пиримидинов (VI).** К суспензии 0,15 г (0,0005 моль) соединения **V** прибавляли (0,00055 моль) триэтиламина и (0,0005 моль) алкилирующего реагента и смесь нагревали при 120 °C в течение 5 – 7 ч. После охлаждения раствор разбавляли водой и осадок отфильтровывали. Вещества дополнительно очищали кипячением в этаноле.

Таблица 3

Данные скрининга противомикробной активности III – VI методом колодцев

Соединение	Средний диаметр зоны задержки роста, мм, число повторов опыта $n = 3^*$					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885
<b>III</b>	14	14	–	13	16	19
<b>V</b>	16	16	–	–	19	21
<b>IVa</b>	–	–	14	17	14	20
<b>IVb</b>	15	14	14	14	14	14
<b>IVc</b>	16	18	15	17	21	14
<b>IVd</b>	14	14	13	13	16	16
<b>IVe</b>	14	–	–	–	16	15
<b>IVf</b>	14	–	–	–	16	17
<b>IVg</b>	20	16	15	16	19	20
<b>VIa</b>	15	15	–	–	15	15
<b>VIb</b>	14	15	–	–	15	13
<b>VIc</b>	14	–	–	–	16	16
<b>VId</b>	13	–	–	–	–	14
Метр.**	14	14	–	–	16	14
Синт.***	14	17	17	17	17	–

\* Приведены средние значения для 3 экспериментов; \*\* Метр. — метронидазол (раствор в ДМСО, концентрация 30 мкг/мл); \*\*\* Синт. — синтомицин (раствор в H<sub>2</sub>O, концентрация 30 мкг/мл).

### Экспериментальная биологическая часть

Оценку противомикробной активности тестируемых соединений проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ [23 – 25]. Соединения вводили методом диффузии в агар (лунками) в виде раствора в ДМСО в концентрации 100 мкг/мл в объеме 0,3 мл.

Исследование противовоспалительной активности проведено на крысах. Крысы выращены в виварии ЦНИЛ НФаУ. Содержание животных соответствовало действующим правилам по приборам, оборудованию и содержанию вивариев [28, 29]. С животными обращались соответственно правилам “Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей” [30]. Для проведения математических расчетов использовали стандартный пакет статистических программ Statistica 6.0 [31].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Патент США 20070208040 (2007); *Chem. Abstr.*, **147**, 344106 (2007).
2. Патент США 20130123231 (2013); *Chem. Abstr.*, **158**, 711376 (2013).
3. Y. Kotaiah, N. Harikrishna, K. Nagaraju, C. Venkata Rao, *Eur. J. Med. Chem.*, **58**, 340 – 345 (2012).

Данные скрининга противовоспалительной активности (ПВА) III, V и VIa на модели “карагенинового отека” у крыс ( $n = 5$ )

Группа	Доза, мг/кг	Динамика отека лапы, мм							
		1 ч	ПВА, %	2 ч	ПВА, %	3 ч	ПВА, %	4 ч	ПВА, %
КП	–	11,4 ± 1,0	–	26,4 ± 2,1	–	36,6 ± 1,5	–	37,0 ± 3,1	–
Ортофен	8	10,2 ± 2,4	11	11,2 ± 1,6*	58	17,4 ± 3,3*	53	22,4 ± 3,3*	40
III	1	10,2 ± 1,5	11	25,4 ± 2,8	4	33,4 ± 1,9	9	34,6 ± 2,0	7
	50	17,8 ± 3,7	–56	33,6 ± 1,5*	–27	38,8 ± 2,2	–6	35,4 ± 1,4	4
V	1	16,8 ± 2,9	–47	28,6 ± 3,4	–8	30,6 ± 2,5	16	31,4 ± 1,8	15
	50	17,2 ± 4,0	–51	28,4 ± 5,3	–8	35,6 ± 3,4	3	38,2 ± 2,0	–3
VIa	1	8,6 ± 1,3	25	25,0 ± 2,1	5	34,6 ± 2,2	6	35,0 ± 1,9	5
	50	14,4 ± 2,6	–26	27,2 ± 2,7	–3	35,0 ± 2,0	4	32,2 ± 1,4	13

\* Отклонение показателя достоверно относительно КП (контрольная патология),  $p < 0,05$ ;  $n$  — количество животных в группе.

4. Патент США 20130102601; *Chem. Abstr.*, **158**, 620878 (2013).
5. С. В. Власов, С. М. Коваленко, В. П. Черних, *Ж. орг. фарм. химии*, **11**(2), 41 – 46 (2013).
6. С. В. Власов, О. В. Заремба, С. М. Коваленко и др., *Ж. орг. фарм. химии*, **9**(4), 24 – 30 (2011).
7. С. В. Власов, С. М. Коваленко, А. И. Федосов и др., *Ж. орг. фарм. химии*, **9**(3), 51 – 55 (2011).
8. S. V. Vlasov, S. M. Kovalenko, V. P. Chernykh, et al., *J. Chem. Pharm. Res.*, **6**(6), 22 – 27 (2014).
9. L. P. Singh, V. Chawla, P. Chawla, et al., *Pharma Chem.*, **2**(4), 206 – 212 (2010).
10. Z. A. Kaplancikli, G. T. Ztouni, G. Revial, et al., *Arch Pharm. Res.*, **27**(11), 1081 – 1085 (2004).
11. S. A. Hayta, M. Arisoy, O. T. Arpacı, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 2568 – 2578 (2008).
12. T. Ertan, I. Yildiz, B. T. Gulbas, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 501 – 510 (2009).
13. O. T. Arpacı, E. A. Sener, I. Yalçın, et al., *Arch. Pharm.*, **6**, 283 – 288 (2002).
14. I. Y. Oren, B. T. Gulbas, O. T. Arpacı, et al., *Asian J. Chem.*, **16**(3 – 6), 1359 – 1366 (2004).
15. D. Seenaiiah, P. Ramachandra Reddy, G. Mallikarjuna Reddy, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **77**, 1 – 7 (2014).
16. M. Arisoy, O. Temiz-Arpaci, F. Kaynak-Onurdag, et al., *Z. Naturforsch. C: J. Biosci.*, **68**(11/12), 453 – 460 (2013).
17. A. Srinivas, J. Vidyasagar, K. Swathi, et al., *J. Chem. Pharm. Res.*, **2**(2), 213 – 219 (2010).
18. S. T. Patil and P. A. Bhatt, *Int. J. Pharm. Res. Dev.*, **2**(9), 165 – 170 (2010).
19. A. Srinivas, J. Vidyasagar, M. Sarangapani, *Int. J. Pharm. Sci.*, **2**(1), 7 – 12 (2010).
20. Международный патент 2008156718; *Chem. Abstr.*, **150**, 77660 (2008).
21. Международный патент 2011047390; *Chem. Abstr.*, **154**, 459771 (2011).
22. Международный патент 2012170867; *Chem. Abstr.*, **158**, 77265 (2012).
23. *Бактеріологічний контроль поживних середовищ*, Информационное письмо МЗ Украины № 05.4.1 / 1670, Киев (2001).
24. Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Ширококов и др., *Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів*, Киев (2004).
25. Л. С. Некрасова, В. М. Свита, Т. Г. Глушкевич и др., *Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів*, Киев (2007).
26. О. В. Стефанова (ред.), *Доклінічні дослідження лікарських засобів*, Киев (2001).
27. A. N. Grinev, N. V. Kaplina, *Chem. Heterocycl. Compnd.*, **21**, 767 – 770 (1985).
28. М. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, *Лабораторные животные. Использование в эксперименте*, Высшая школа, Киев (1983).
29. Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко и др., *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними*, Авіцена, Киев (2002).
30. *Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Lows, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87 / 18 / EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community*, Strasbourg (1991), pp. 145 – 146.
31. О. Ю. Реброва, *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*, МедиаСфера, Москва (2006).

Поступила 25.08.14

## SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF 6-(1,3-BENZOXAZOL-2-YL)-5-METHYLTHIENO[2,3-d]PYRIMIDIN-4(3H)ONES

S. V. Vlasov<sup>1</sup>, S. N. Kovalenko<sup>1</sup>, T. P. Osolodchenko<sup>2</sup>, E. B. Lenitskaya<sup>1</sup>, and V. P. Chernykh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National University of Pharmacy, 61002 Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology, National Academy of Sciences of Ukraine, 61057 Kharkiv, Ukraine

\* e-mail: sergiy.vlasov@gmail.com

An approach to the synthesis of new 6-(1,3-benzoxazol-2-yl)-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)ones and their 4-thio analogs has been developed. Some of the obtained compounds exhibit antimicrobial activity against the strains of *Bacillus subtilis* bacteria and *Candida albicans* fungi.

**Keywords:** thiophene, pyrimidine, benzoxazole, acetamides, antimicrobial activity.