

В. Л. Гейн<sup>1</sup>, Т. М. Замараева<sup>1</sup>, Н. А. Бузмакова<sup>1</sup>, Т. Ф. Одегова<sup>1</sup>, Л. Ф. Гейн<sup>2</sup>**СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОХЛОРИДОВ *N*,5-ДИАРИЛ-7-МЕТИЛ-3-ОКСО-2,3-ДИГИДРО-5*H*-[1,3]ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИМИДИН-6-КАРБОКСАМИДОВ**<sup>1</sup> ГБОУ ВПО "Пермская государственная фармацевтическая академия" Минздрава РФ, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2; e-mail: geinvl48@mail.ru<sup>2</sup> ГБОУ ВПО "Пермский государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера" Минздрава РФ Россия, Пермь

Реакция *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты приводит к гидрохлоридам *N*,5-диарил-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксамидов. Среди синтезированных соединений найдены вещества, проявляющие противомикробную активность.

**Ключевые слова:** *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды; этиловый эфир хлоруксусной кислоты; 5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксамиды; противомикробная активность.

Одной из важнейших проблем фармацевтической химии является создание высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств, для решения которой осуществляется целенаправленный синтез и поиск новых биологически активных соединений. С этой точки зрения тетрагидропиримидин-2(1*H*)-тионы, их производные и полученные на их основе конденсированные системы гетероциклов представляют собой один из перспективных для изучения классов химических соединений [1 – 7]. Известно, что производные 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов обладают противовоспалительным, противопаркинсоническим, противогерпетическим действием [8].

В литературе описан синтез 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов реакцией производных эфиров тетрагидропиримидин-2(1*H*)-тионов с эфирами галогенкарбонных кислот [9].

С целью получения новых гетероциклических соединений и изучения их противомикробной активности нами было исследовано взаимодействие *N*,6-диарил-4-метил-2-тиоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов с этиловым эфиром хлоруксусной ки-

слоты. Реакция протекает при выдерживании реагентов при температуре 120 °С в течение 15 – 20 мин без растворителя с образованием гидрохлоридов *N*,5-диарил-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксамидов (I – IX).

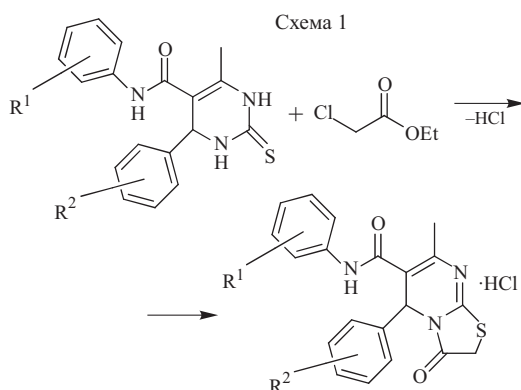
По-видимому, на первой стадии происходит нуклеофильное замещение атома хлора в этиловом эфире хлоруксусной кислоты вследствие атаки атомом серы меркаптогруппы, образующейся в результате изомеризации исходного соединения, с последующей внутримолекулярной циклизацией промежуточного интермедиата (i).

Соединения I – IX представляют собой жёлтые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании — в уксусной кислоте, этаноле, не растворимые в воде, толуоле, бензоле.

В ИК-спектрах гидрохлориды тиазолопиримидинов имеют характеристичную высокочастотную полосу поглощения в интервале 1752 – 1768 см<sup>-1</sup>, которая относится к валентным колебаниям карбонильной группы тиазолонового цикла, а также наблюдаются полосы, обусловленные валентными колебаниями амидных групп (1648 – 1688 см<sup>-1</sup>) и С=C связи в области 1600 – 1624 см<sup>-1</sup>. Смещение полосы поглощения лактамной карбонильной группы в высокочастотную область, по-видимому, объясняется протонированием соседнего атома азота.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений I – IX кроме сигналов ароматических протонов и связанных с ароматическим кольцом групп наблюдаются сигналы протонов группы 7-CH<sub>3</sub> в области 1,80 – 2,28, синглет протона Н-5 в области 5,97 – 6,20 м. д., синглет протона NH амидной группы в области 9,45 – 9,86 м. д., и протоны метиленовой группы проявляются в виде дублетов в области 4,15 – 4,30 м.д.

В спектре ЯМР <sup>13</sup>C для соединения IX присутствуют химические сдвиги атомов углерода, подтверждающие полученную структуру (см. экспериментальную часть).



I – IV: R<sup>2</sup>=3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub> (I), 3-F (II), 4-Cl (III), 4-CH<sub>3</sub> (IV), R<sup>1</sup>=2-CH<sub>3</sub>; V, VI: R<sup>2</sup>=4-CH<sub>3</sub> (V), 2-F (VI), R<sup>1</sup>=2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; VII – IX: R<sup>2</sup>=4-CH<sub>3</sub>O (VII), 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O (VIII), 3-F (IX), R<sup>1</sup>=2-Cl.

Таким образом, обнаруженная нами реакция позволяет впервые получить гидрохлориды 5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидина, имеющие в структуре фармакофорную *N*-ариламидную группу.

### Экспериментальная химическая часть

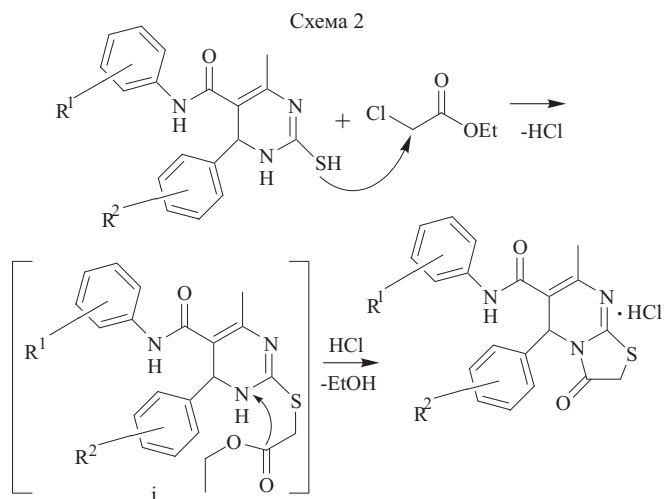
ИК-спектры соединений записаны на спектрофотометре Spesord M-80 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  были зарегистрированы на спектрометре Bruker 300 (рабочая частота 300 и 75 МГц) в растворе  $\text{DMSO-}d_6$ , внутренний стандарт — ТМС. Обнаружение сигналов  $\text{CH-}$ ,  $\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_3-$  групп, а также четвертичных углеродов произведено после выполнения DEPT эксперимента. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT INCOS-50 с энергией ионизации 70 эВ. Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям. Температуры плавления определяли на приборе фирмы ВУСНІ М-565.

**Гидрохлорид *N*-(2-метилфенил)-5-(3,4-диметоксифенил)-7-метил-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксамида (I) (общая методика).** Смесь 3 мл (35 ммоль) этилового эфира хлоруксусной кислоты и 1,8 ммоль соответствующего тетрагидропиримидин-2(1*H*)-тиона нагревают в течение 20 мин при 120 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают этиловым спиртом. Выход 0,55 г (64 %). Желтые кристаллы, т. пл. 234 – 236 °С (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1620 (C=C), 1688 (CON), 1768 (CO), 3296 ( $\text{N}^+\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1,92 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$ ), 2,24 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 3,76 и 3,77 (2с, 6H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4,19 (д, 1H, J 11,4 Гц) и 4,23 (д, 1H, J 11,4 Гц, 2- $\text{CH}_2$ ), 5,77 (уш. с, 1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 6,02 (с, 1H, H-5), 6,87 – 7,21 (м, 7H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3$ ), 9,56 (с, 1H, NH).  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl}$ .

**Гидрохлорид 7-метил-*N*-(2-метилфенил)-5-(3-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксамида (II).** Выход 0,53 г (68 %). Желтые кристаллы, т. пл. 224 – 226 °С (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1608 (C=C), 1648 (CON), 1752 (CO), 3296 ( $\text{N}^+\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1,86 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$ ), 2,28 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4,19 (д, 1H, J 18,9 Гц) и 4,25 (д, 1H, J 18,9 Гц, 2- $\text{CH}_2$ ), 6,11 (с, 1H, H-5), 7,04 – 7,46 (м, 8H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{FC}_6\text{H}_4$ ), 7,48 (уш. с, 1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 9,68 (с, 1H, NH).  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ .

**Гидрохлорид 7-метил-*N*-(2-метилфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксамида (III).** Выход 0,48 г (59 %). Желтые кристаллы, т. пл. 250 – 252 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1,82 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$ ), 2,19 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4,15 (д, 1H, J 17,6 Гц) и 4,32 (д, 1H, J 17,6 Гц, 2- $\text{CH}_2$ ), 5,97 (с, 1H, H-5), 6,87 – 7,43 (м, 8H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{ClC}_6\text{H}_4$ ), 7,52 (уш. с, 1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 9,51 (с, 1H, NH).  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ .

**Гидрохлорид 7-метил-*N*-(2-метилфенил)-5-(4-метилфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксамида (IV).** Выход 0,42 г (55 %). Желтые кристаллы, т. пл. 216 – 218 °С (EtOH). Спектр



ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1,91 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$ ), 2,23 и 2,32 (2с, 6H,  $2\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4,15 (д, 1H, J 11,4 Гц) и 4,22 (д, 1H, J 11,4 Гц, 2- $\text{CH}_2$ ), 6,04 (с, 1H, H-5), 7,05 – 7,57 (м, 8H,  $2\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7,76 (уш. с, 1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 9,81 (с, 1H, NH).  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ .

**Гидрохлорид 7-метил-*N*-(2,4-диметилфенил)-5-(4-метилфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксамида (V).** Выход 0,46 г (58 %). Желтые кристаллы, т. пл. 214 – 216 °С (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1604 (C=C), 1672 (CON), 1760 (CO), 3392 ( $\text{N}^+\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1,86 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$ ), 2,24, 2,32, 2,59 (3с, 9H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3 + \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4,22 (д, 1H, J 18,9 Гц) и 4,25 (д, 1H, J 18,9 Гц, 2- $\text{CH}_2$ ), 6,03 (с, 1H, H-5), 6,96 – 7,49 (м, 7H,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7,55 (уш. с, 1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 9,48 (с, 1H, NH).  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ .

**Гидрохлорид 7-метил-*N*-(2,4-диметилфенил)-5-(2-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-6-карбоксамида (VI).** Выход 0,50 г (62 %). Желтые кристаллы, т. пл. 214 – 216 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1,80 (с, 3H, 7- $\text{CH}_3$ ), 2,10 и 2,20 (2с, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ ), 4,15 (д, 1H, J 18,9 Гц) и 4,25 (д, 1H, J 18,9 Гц, 2- $\text{CH}_2$ ), 6,20 (с, 1H, H-5), 6,90 – 7,50 (м, 7H,  $\text{FC}_6\text{H}_4$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ ), 7,61 (уш. с, 1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 9,45 (с, 1H, NH). Масс-спектр (70 эВ),  $m/z$

### Противомикробная активность соединений (I – IX)

Соединение	МПК, мкг/мл	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
I	500	1000
II	500	1000
III	500	500
IV	500	500
V	1000	1000
VI	500	1000
VII	500	500
VIII	1000	1000
IX	500	1000
Хлорамин Б	500	250
Диоксидин	62,5 – 1000	3,9 – 62,5

( $I_{\text{отн}}$ , %): 409 [M-HCl]<sup>+</sup> (11), 289 [M-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH]<sup>+</sup> (100), 120 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>NH]<sup>+</sup> (30), 77 [Ph]<sup>+</sup> (26), 36 [HCl]<sup>+</sup> (53). C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S · HCl.

**Гидрохлорид 7-метил-N-(2-хлорфенил)-5-(4-метоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксамид (VII).** Выход 0,59 г (71 %). Желтые кристаллы, т. пл. 217 – 219 °С (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1624 (C=C), 1676 (CON), 1760 (CO), 3368 (N<sup>+</sup>H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 2,23 (с, 3H, 7-CH<sub>3</sub>), 3,69 (с, 3H, CH<sub>3</sub>O), 4,18 (д, 1H, J 18,3 Гц) и 4,32 (д, 1H, J 18,3 Гц, 2-CH<sub>2</sub>), 5,97 (с, 1H, H-5), 6,80 – 7,41 (м, 8H, ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8,12 (уш. с, 1H, N<sup>+</sup>H), 9,73 (с, 1H, NH). Масс-спектр (70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 427 [M]<sup>+</sup> (11), 273 [M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ClNHCO]<sup>+</sup> (11), 301 [M-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ClNH]<sup>+</sup> (100), 36 [HCl]<sup>+</sup> (21). C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · HCl.

**Гидрохлорид 7-метил-N-(2-хлорфенил)-5-(4-этоксифенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксамид (VIII).** Выход 0,52 г (61 %). Желтые кристаллы, т. пл. 213 – 215 °С (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1600 (C=C), 1676 (CON), 1752 (CO), 3296 (N<sup>+</sup>H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1,34 (т, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, J 7,2 Гц), 4,05 (кв, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, J 7,2 Гц), 2,28 (с, 3H, 7-CH<sub>3</sub>), 4,24 (д, 1H, J 18,3 Гц) и 4,30 (д, 1H, J 18,3 Гц, 2-CH<sub>2</sub>), 6,07 (с, 1H, H-5), 6,93 – 7,52 (м, 8H, ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6,20 (уш. с, 1H, N<sup>+</sup>H), 9,82 (с, 1H, NH). C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · HCl.

**Гидрохлорид 7-метил-N-(2-хлорфенил)-5-(3-фторфенил)-3-оксо-2,3-дигидро-5H-[1,3]тиазоло[3,2-a]пиримидин-6-карбоксамид (IX).** Выход 0,58 г (78 %). Желтые кристаллы, т. пл. 215 – 217 °С (EtOH). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1604 (C=C), 1680 (CON), 1750 (CO), 3289 (N<sup>+</sup>H). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 2,31 (с, 3H, 7-CH<sub>3</sub>), 4,29 (д, 1H, J 18,0 Гц) и 4,36 (д, 1H, J 18,0 Гц, 2-CH<sub>2</sub>), 6,14 (с, 1H, H-5), 7,20 – 7,51 (м, 8H, ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8,65 (уш. с, 1H, N<sup>+</sup>H), 9,98 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 19,02 (7-CH<sub>3</sub>), 39,60 (2-CH<sub>2</sub>), 56,37 (5-CH), 112,86 (C-6), 127,51, 127,68, 127,95, 129,01, 129,67, 130,74, 130,85 (C Ph), 140,99 (C-7), 164,08 (NHCO), 170,92 (C-3). C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S · HCl.

## SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF HYDROCHLORIDES OF N,5-DIARYL-7-METHYL-3-OXO-2,3-DIHYDRO-5H-[1,3]THIAZOLO[3,2-a]PYRIMIDINE-6-CARBOXAMIDES

V. L. Gein<sup>1\*</sup>, T. M. Zamaraeva<sup>1</sup>, N. A. Buzmakova<sup>1</sup>, T. F. Odegova<sup>1</sup>, and L. F. Gein<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614990 Russia

<sup>2</sup> E. A. Wagner Perm State Medical Academy, Perm, 614000 Russia

\* e-mail: geinvl48@mail.ru

The reaction of N,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides with ethyl ester of chloroacetic acid leads to hydrochlorides of N,5-diaryl-7-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxamides. Some of the synthesized compounds exhibit antimicrobial activity.

**Keywords:** N,6-diaryl-4-methyl-2-thioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-5-carboxamides; chloroacetic acid ester; 5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carboxamides; antimicrobial activity.

## Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность определяли методом последовательных разведений раствора исследуемого соединения в мясопептонном бульоне (МПБ) и изучали активность в отношении фармакопейных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P и *Escherichia coli* ATCC 25922. Бактериальная нагрузка на 1 мл культуральной жидкости составила 250000 микробных клеток. Результаты опытов оценивали после 18 – 20 ч выдержки контрольных и опытных образцов в термостате при температуре 36 – 37 °С. Регистрировали наличие роста бактериальных культур или его торможение за счет бактериостатического действия соединений. За действующую дозу принимали минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в мкг/мл, которая тормозит рост бактериальных культур.

Противомикробная активность была исследована у 9 соединений.

Установлено, что соединения I – IX проявляют слабовыраженную противомикробную активность (таблица).

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. В. Вдовина, В. А. Мамедов, *Усп. химии*, **77**, 1091 – 1128 (2008).
2. J.-P. Wan, Y. Liu, *Synthesis*, 3943 – 3953 (2010).
3. C. O. Kappe, *Multicomponent Reaction*, 95 – 120 (2005).
4. S. Gulden, *J. Heterocyclic Chem.*, **50**, 391 – 395 (2013).
5. R. R. Nagawade, D. B. Shinde, *J. Heterocyclic Chem.*, **47**, 33 – 39 (2010).
6. R. K. Yadlapalli, O. P. Chourasia, R. S. Perali, *Tetrahedron Let.*, **53**, 6725 – 6728 (2012).
7. S. R. Narahari, B. R. Reguri, O. Gudaparthi, K. Mukkanti, *Tetrahedron Let.*, **53**, 1543 – 1545 (2012).
8. S. J. Kashyap, P. K. Sharma, V. K. Garg, et al., *Adv. Sci. Res.*, **2**, 18 (2011).
9. А. К. Ширяев, Н. С. Барановская, М. С. Ерёмин, *Химия гетероциклич. соед.*, **10**, 1662 – 1667 (2012).

Поступила 04.09.14