

Эффективный метод синтеза новых замещенных тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-карбоновых кислот, их модификация и противомикробная активность

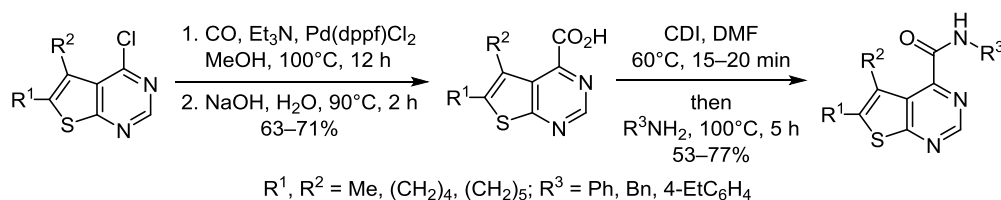
Елена Д. Власова^{1*}, Константин Ю. Кроленко², Максим А. Нечаев², Павел Е. Шинкаренко², Владимир И. Кабачный¹, Сергей В. Власов¹

¹ Национальный фармацевтический университет,
ул. Пушкинская, 53, Харьков 61002, Украина; e-mail: olenavlasova94@gmail.com

² НПО "Енамин",
ул. Красноткацкая, 78, Киев 02094, Украина; e-mail: krolenko.ky@gmail.com

Поступило 14.12.2018

Принято после доработки 11.02.2019



Предложен эффективный метод получения с выходами 63–71% новых замещенных тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-карбоновых кислот на основе катализируемого Pd(dppf)Cl₂ карбонилирования замещенных 4-хлортиено[2,3-*d*]пиримидинов, разработана методика получения амидов этих кислот с выходами 53–77%, пригодная для жидкофазного комбинаторного синтеза. Среди полученных амидов выявлены соединения с противомикробной активностью по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* на уровне препарата сравнения стрептомицина.

Ключевые слова: амиды, карбоновые кислоты, пиримидин, тиофен, антимикробная активность, карбонилирование.

Среди производных тиено[2,3-*d*]пиримидинов, которые становятся все более доступными, обнаружены соединения с противомикробной и противогрибковой,^{1–4} анальгетической и противовоспалительной,^{5,6} противораковой,^{1,3,7–9} антиоксидантной^{4,9} и другими видами фармакологической активности.

В последнее время внимание исследователей привлекли производные тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-карбоновых кислот, используемые в качестве интермедиатов в синтезе модуляторов рецепторов ГАМК_B, потенциально полезных для лечения расстройств центральной нервной системы.¹⁰

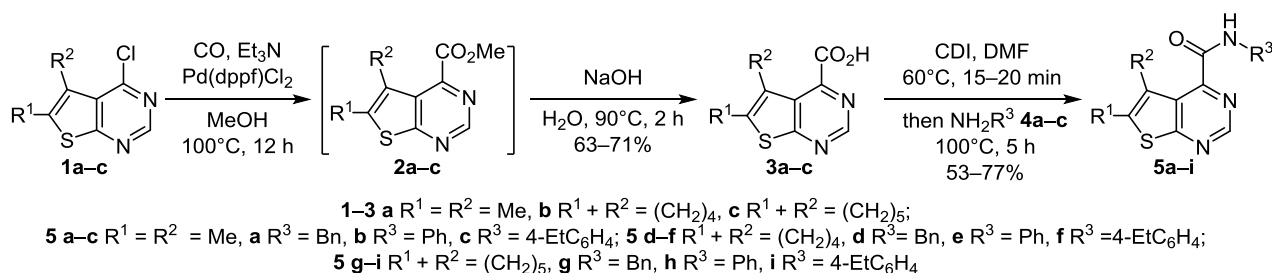
В литературных источниках описано несколько методов синтеза тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-карбоновых кислот. Наиболее ранний способ основан на использовании замещенных производных пиримидин-4-карбоновых кислот при дальнейшем построении тиофенового цикла.¹¹ Еще одним методом является использование 2-нитротиофенов в качестве исходных соединений для получения эфиров целевых кислот путем восстановления их 1-*N*-оксидов трихлоридом фосфора.^{12,13}

Замещенные карбэтокситиенопиримидины также могут быть получены реакцией Дильса–Альдера с обратными электронными требованиями из 2-аминотиофен-3-карбоновых кислот и этил-1,3,5-триазин-2,4,6-трикарбоксилата.¹⁴ Японские авторы¹⁰ предлагают в качестве исходных соединений для синтеза тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-карбоновых кислот использовать 4-хлортиено[2,3-*d*]пиримидины с заменой атома галогена на нитрильную группу с ее трансформацией в карбоксиэтильную и последующим гидролизом.

Рассмотренные выше способы синтеза приводят к образованию тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-карбоновых кислот с удовлетворительными выходами, однако не являются эффективными и требуют реализации многостадийных синтетических схем.

С целью увеличения разнообразия замещенных тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-карбоновых кислот и синтеза на их основе новых потенциально биологически активных веществ мы провели исследование возможности применения метода катализируемого Pd карбонилирования 4-хлортиено[2,3-*d*]пиримидинов. Известно, что

Схема 1



этот метод позволяет получать из арилгалогенидов эфиры соответствующих кислот.^{15–21}

В результате катализируемого Pd взаимодействия полученных по известным методикам^{22,23} 4-хлортиено[2,3-*d*]пиримидинов **1** с CO в среде MeOH были получены сложные эфиры соответствующих карбоновых кислот **2a–c** (схема 1). Выбор основания (Et_3N) и катализатора ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) был обусловлен их широким использованием в реакциях подобного типа.^{24–31} Промежуточные сложные эфиры **2a–c** без дополнительной очистки от сопутствующих продуктов реакции вводили в следующую стадию щелочного гидролиза. Образовавшиеся натриевые соли кислот **3a–c** хорошо растворимы в воде, что позволяет легко избавиться от примесей путем их экстракции CH_2Cl_2 . Целевые кислоты **3a–c** выделяли путем подкисления водной фазы, образовавшийся осадок отфильтровывали.

Для получения структурного разнообразия соединений с целью дальнейшего скрининга их противомикробной активности нами было проведено ацилирование кислотами **3a–c** ряда аминов **4a–c** (схема 1). Установлено, что эффективными условиями для мягкого получения *in situ* ацилирующего реагента из кислот является использование системы 1,1'-карбонилд-иимидазол (CDI) – ДМФА.^{32,33} В данной системе про-

исходит быстрое образование растворимых в ДМФА имидазолидов кислот **3a–c**. Именно применение ДМФА позволяет поддерживать температуру около 100 °C на стадии взаимодействия имидазолида с амином, что и дает возможность получить амиды **5a–i** с высокими выходами (53–77%).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **5a–i** присутствуют сигналы протонов группы NH амидного фрагмента в виде уширенных синглетов в диапазонах 9.30–9.39 м. д. (в спектрах бензиламидов **5a,d,g**) и 10.78–10.91 м. д. (в спектрах ариламидов **5b,c,e,f,h,i**). В спектрах ЯМР ^1H соединений **5a,d,g** наблюдаются сигналы метиленовых групп бензильного фрагмента в диапазоне 4.53–4.55 м. д., проявляющиеся в виде дублетов. Положение и мультиплетность сигналов протонов заместителей тиено[2,3-*d*]пиримидинового цикла в спектрах амидов **5a–i** и исходных кислот **3a–c** различаются незначительно.

Принимая во внимание противогрибковую и противомикробную активность тиено[2,3-*d*]пиримидинов,^{1–4} нами был проведен скрининг полученных соединений **3a–c** и **5a–i** на наличие этих видов активности (табл. 1).

По результатам микробиологического скрининга установлено, что большинство амидов **5a–i** и кислота **3c** обладают противогрибковой активностью, а также угнетают рост *Bacillus subtilis*, при этом кислота **3c**

Таблица 1. Результаты микробиологического скрининга синтезированных соединений **3a–c**, **5a–i***

Соединение	Зона задержки роста**, мм					
	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии			Грибок
	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)	<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	<i>Proteus vulgaris</i> (ATCC 4636)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>Candida albicans</i> (ATCC 885/653)
3a	14	17	15	16	16	17
3b	18	16	19	16	16	19
3c	18	29	18	17	17	20
5a	21	20	20	20	21	21
5b	17	22	21	16	17	23
5c	16	19	15	17	18	21
5d	18	20	19	16	17	21
5e	20	22	20	19	20	22
5f	19	21	21	17	18	22
5g	17	21	18	19	20	21
5h	16	21	19	17	19	23
5i	21	19	22	20	19	21
Стрептомицин (раствор в ДМСО)	26	28	25	21	21	—***

* Концентрация соединений и препарата сравнения стрептомицина – 100 мкг/мл.

** Приведены средние значения 3 экспериментов.

*** Отсутствие антимикробного действия.

оказывает наибольшее угнетающее влияние на рост данного штамма микроорганизма. Наибольшую широту противомикробного действия показали амиды **5a,e,i**, которые угнетали рост всех штаммов микроорганизмов в эксперименте. Внимание заслуживает также способность амидов **5a,e,g** угнетать рост таких опасных микроорганизмов, как *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa*. В целом результаты эксперимента указывают на перспективность исследований амидов кислот **3a–c** для поиска новых противомикробных средств.

Результатом представленной работы является эффективный метод получения новых замещенных тиено[2,3-*d*]-пиримидин-4-карбоновых кислот с высокими выходами путем катализируемого Pd(dppf)Cl₂ карбонилирования синтетически доступных 4-хлортиено[2,3-*d*]-пиримидинов без выделения промежуточных сложных эфиров. Исследовано амидирование тиено[2,3-*d*]-пиримидин-4-карбоновых кислот с использованием системы 1,1'-карбонилдиимидазол–ДМФА, и установлено, что реакционная способность промежуточных имидазolidов позволяет проводить синтез соответствующих алкил- и ариламидов. Среди полученных амидов выявлены соединения с противомикробной активностью по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* на уровне препарата сравнения стрептомицина.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker 170 Avance 500 (500 и 125 МГц соответственно) и спектрометре Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры записаны на приборе Applied Biosystems (Shimadzu 10-AV LC, Gilson-215, автоматическая подача образца, масс-спектрометр API 150EX, детекторы UV (215 и 254 нм) и ELS, колонка Luna-C18, Phenomenex, 5 см × 2 мм, ионизация электрораспылением). Элементный анализ выполнен на приборе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены на приборе Кофлера.

Растворители, катализатор и оборудование для проведения реакций под давлением были предоставлены Enamine Ltd. 4-Хлортиено[2,3-*d*]-пиримидины **1a–c** получены по приведенным в литературе методикам.^{22,23}

Синтез тиено[2,3-*d*]-пиримидин-4-карбоновых кислот 3a–c (общая методика). В тефлоновом стакане автоклава объемом 1 л растворяют 89 ммоль соответствующего 4-хлортиено[2,3-*d*]-пиримидина **1**, 12.4 мл (89 ммоль) Et₃N и 1.5 г (1.78 ммоль) Pd(dppf)Cl₂ в 500 мл безводного MeOH, после чего автоклав герметизируют, заполняют его СО (30 атм.) и перемешивают в течение 12 ч при температуре 100 °С. Затем автоклав охлаждают до комнатной температуры, реакцию смесь концентрируют при пониженном давлении, добавляют 300 мл H₂O и 3.92 г (97.9 ммоль) NaOH и перемешивают в течение 2 ч при 90 °С, затем без охлаждения через бумажный фильтр отфильтровывают маточный раствор, а фильтрат охлаждают до комнатной температуры, промывают CH₂Cl₂ и подкисляют водную фазу концентрированной HCl до pH 2. Выпав-

ший осадок отфильтровывают и сушат в течение 12 ч при 60 °С.

5,6-Диметилтиено[2,3-*d*]-пиримидин-4-карбоновая кислота (3a). Выход 11.67 г (63%), бежевый аморфный порошок, т. пл. 176–178 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д.: 2.26 (3H, с, CH₃); 2.52 (3H, с, CH₃); 9.00 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м. д.: 12.2; 14.1; 124.1; 126.5; 137.3; 152.0; 152.8; 167.3; 168.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 209 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 51.84; H 3.95; N 13.52. C₉H₈N₂O₂S. Вычислено, %: C 51.91; H 3.87; N 13.45.

5,6,7,8-Тетрагидро[1]бензотиено[2,3-*d*]-пиримидин-4-карбоновая кислота (3b). Выход 14.80 г (71%), бежевый аморфный порошок, т. пл. 195–196 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д.: 1.82 (4H, с, 2CH₂); 2.68 (2H, с, CH₂); 2.88 (2H, с, CH₂); 9.00 (1H, с, CH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м. д.: 22.1; 22.8; 24.5; 26.0; 125.9; 126.5; 140.4; 152.3; 152.5; 167.4; 169.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 235 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 56.41; H 4.33; N 13.78. C₁₁H₁₀N₂O₂S. Вычислено, %: C 56.40; H 4.30; N 13.66.

6,7,8,9-Тетрагидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]-пиримидин-4-карбоновая кислота (3c). Выход 15.02 г (68%), бежевый аморфный порошок, т. пл. 160–161 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д.: 1.62–1.69 (4H, м, 2CH₂); 1.86 (2H, с, CH₂); 2.86 (2H, с, CH₂); 3.00 (2H, с, CH₂); 8.98 (1H, с, CH); 14.31 (1H, с, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м. д.: 26.5; 27.0; 27.3; 29.6; 31.4; 126.4; 131.3; 144.1; 151.8; 152.7; 167.6; 167.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 249 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 58.17; H 4.96; N 11.41. C₁₂H₁₂N₂O₂S. Вычислено, %: C 58.05; H 4.87; N 11.28.

Синтез амидов тиено[2,3-*d*]-пиримидин-4-карбоновых кислот 5a–i (общая методика). В конической колбе смешивают 1.5 ммоль кислоты **3a–c** и 0.26 г (1.6 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола, добавляют 3 мл безводного ДМФА и нагревают смесь до 60 °С в течение 15–20 мин до прекращения выделения CO₂. Далее к раствору имидазолида кислоты **3a–c** добавляют 1.5 ммоль амина **4a–c** и нагревают смесь до 100 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют 20 мл холодной H₂O. Образующийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из EtOH.

N-Бензил-5,6-диметилтиено[2,3-*d*]-пиримидин-4-карбоксамид (5a). Выход 0.25 г (56%), белый порошок, т. пл. 118–119 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д.: 2.17 (3H, с, CH₃); 2.51 (3H, с, CH₃); 4.55 (2H, д, *J* = 5.0, CH₂); 7.28–7.40 (5H, м, H Ph); 9.00 (1H, с, CH); 9.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м. д.: 12.5; 14.2; 42.9; 124.9; 127.5; 128.1; 128.8; 136.6; 139.0; 152.0; 155.4; 166.1; 168.2. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 298 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 64.82; H 5.20; N 14.25. C₁₆H₁₅N₃OS. Вычислено, %: C 64.62; H 5.08; N 14.13.

5,6-Диметил-N-фенилтиено[2,3-*d*]-пиримидин-4-карбоксамид (5b). Выход 0.32 г (76%), белый порошок, т. пл. 182–183 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д.: 2.26 (3H, с, CH₃); 2.55 (3H, с, CH₃); 7.17 (1H, с, H Ph); 7.40 (2H, с, H Ph); 7.75 (2H, д, *J* = 6.5, H Ph); 9.08 (1H, с, CH); 10.86 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м. д.: 12.5; 14.2; 120.3; 124.7; 124.9; 127.4;

129.5; 137.1; 138.7; 152.1; 154.8; 164.4; 168.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 284 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 63.39; Н 4.66; N 14.87. $C_{15}H_{13}N_3OS$. Вычислено, %: С 63.58; Н 4.62; N 14.83.

5,6-Диметил-N-(4-этилфенил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-карбоксамид (5c). Выход 0.28 г (60%), белый порошок, т. пл. 174–175 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д.: 1.18 (3H, т, $J = 5.6$, CH_3); 2.25 (3H, с, CH_3); 2.50–2.60 (5H, м, CH_2 , CH_3); 7.23 (2H, д, $J = 7.4$, Н Ar); 7.65 (2H, д, $J = 7.4$, Н Ar); 9.07 (1H, с, CH); 10.79 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 12.5; 14.2; 16.1; 28.1; 120.3; 124.7; 127.4; 128.7; 136.4; 137.0; 140.3; 152.1; 154.9; 164.2; 168.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 312 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 65.84; Н 5.42; N 13.46. $C_{17}H_{17}N_3OS$. Вычислено, %: С 65.57; Н 5.50; N 13.49.

N-Бензил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4-карбоксамид (5d). Выход 0.32 г (67%), белый порошок, т. пл. 141–142 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.69 (2H, д, $J = 3.8$, CH_2); 1.80 (2H, д, $J = 3.8$, CH_2); 2.56 (2H, с, CH_2); 2.87 (2H, с, CH_2); 4.53 (2H, д, $J = 6.0$, CH_2); 7.28 (1H, т, $J = 7.1$, Н Ph); 7.35–7.41 (4H, м, Н Ph); 9.02 (1H, с, CH); 9.34 (1H, т, $J = 5.4$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 22.1; 22.7; 24.7; 25.9; 42.9; 126.7; 127.1; 127.5; 128.2; 128.8; 139.1; 139.5; 152.1; 154.9; 166.0; 168.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 66.93; Н 5.28; N 13.18. $C_{18}H_{17}N_3OS$. Вычислено, %: С 66.85; Н 5.30; N 12.99.

N-Фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4-карбоксамид (5e). Выход 0.36 г (77%), белый порошок, т. пл. 174–175 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д.: 1.77–1.84 (4H, м, $2CH_2$); 2.69 (2H, с, CH_2); 2.92 (2H, с, CH_2); 7.16 (1H, т, $J = 7.2$, Н Ph); 7.40 (2H, т, $J = 7.7$, Н Ph); 7.75 (2H, д, $J = 7.8$, Н Ph); 9.09 (1H, с, CH); 10.87 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 22.1; 22.7; 24.7; 25.9; 120.3; 124.8; 126.6; 126.8; 129.5; 138.7; 140.1; 152.2; 154.3; 164.3; 169.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 310 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 66.25; Н 5.03; N 13.61. $C_{17}H_{15}N_3OS$. Вычислено, %: С 66.00; Н 4.89; N 13.58.

N-(4-Этилфенил)-5,6,7,8-тетрагидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4-карбоксамид (5f). Выход 0.29 г (58%), белый порошок, т. пл. 151–152 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д.: 1.18 (3H, т, $J = 10.0$, CH_3); 1.76–1.83 (4H, м, $2CH_2$); 2.58–2.60 (2H, м, CH_2); 2.69 (2H, с, CH_2); 2.91 (2H, с, CH_2); 7.22 (2H, д, $J = 6.7$, Н Ar); 7.65 (2H, д, $J = 10.0$, Н Ar); 9.08 (1H, с, CH); 10.78 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 16.2; 22.1; 22.7; 24.7; 25.9; 28.2; 120.3; 126.6; 126.9; 128.7; 136.5; 140.0; 140.3; 152.2; 154.5; 164.2; 169.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 67.72; Н 5.75; N 12.51. $C_{19}H_{19}N_3OS$. Вычислено, %: С 67.63; Н 5.68; N 12.45.

N-Бензил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-карбоксамид (5g). Выход 0.35 г (69%), белый порошок, т. пл. 148–149 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.44–1.45 (2H, м, CH_2); 1.66–1.67 (2H, м, CH_2); 1.80–1.81 (2H, м, CH_2); 2.71–2.73 (2H, м, CH_2); 2.96–2.99 (2H, м, CH_2); 4.53 (2H, д, $J = 6.0$, CH_2); 7.29–7.30 (1H, м, Н Ph); 7.35–7.40 (4H, м, Н Ph); 8.99 (1H, с, CH); 9.39 (1H, т, $J = 5.7$, NH). Спектр ЯМР ^{13}C

(125 МГц), δ , м. д.: 26.5; 27.1; 27.5; 29.7; 31.5; 42.9; 127.5; 128.1; 128.8; 132.2; 139.0; 143.3; 151.8; 155.4; 166.3; 167.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 67.74; Н 5.79; N 12.52. $C_{19}H_{19}N_3OS$. Вычислено, %: С 67.63; Н 5.68; N 12.45.

N-Фенил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-карбоксамид (5h). Выход 0.36 г (76%), белый порошок, т. пл. 169–170 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д.: 1.55–1.56 (2H, м, CH_2); 1.68–1.69 (2H, м, CH_2); 1.83–1.84 (2H, м, CH_2); 2.83–2.85 (2H, м, CH_2); 2.99–3.01 (2H, м, CH_2); 7.16 (1H, т, $J = 7.2$, Н Ph); 7.39 (2H, т, $J = 7.7$, Н Ph); 7.71 (2H, д, $J = 7.9$, Н Ph); 9.06 (1H, с, CH); 10.91 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 26.5; 27.1; 27.6; 29.7; 31.5; 120.3; 124.9; 127.4; 129.5; 132.0; 138.7; 143.9; 151.9; 154.7; 164.6; 167.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 67.06; Н 5.48; N 13.10. $C_{18}H_{17}N_3OS$. Вычислено, %: С 66.85; Н 5.30; N 12.99.

N-(4-Этилфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-карбоксамид (5i). Выход 0.28 г (53%), белый порошок, т. пл. 143–144 °С. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д.: 1.19 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3); 1.56–1.57 (2H, м, CH_2); 1.70–1.71 (2H, м, CH_2); 1.84–1.85 (2H, м, CH_2); 2.60 (2H, к, $J = 7.4$, CH_2); 2.84–2.85 (2H, м, CH_2); 3.01–3.03 (2H, м, CH_2); 7.23 (2H, д, $J = 8.2$, Н Ar); 7.62 (2H, д, $J = 8.2$, Н Ar); 9.07 (1H, с, CH); 10.84 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 16.1; 26.5; 27.0; 27.5; 28.1; 29.6; 31.5; 120.3; 127.4; 128.7; 132.0; 136.3; 140.4; 143.8; 151.8; 154.8; 164.4; 167.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 352 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 68.52; Н 6.09; N 12.12. $C_{20}H_{21}N_3OS$. Вычислено, %: С 68.35; Н 6.02; N 11.96.

Исследование противомикробной активности соединений 3a–с, 5a–i проведено методом диффузии в агар (метод "колодцев").³⁴ Микробная суспензия микроорганизмов готовится с использованием прибора Densi-Lameter (производство PLIVA-Lachema, Чехия; длина волны 540 нм). Микробная нагрузка составляет 10^7 микробных клеток на 1 мл среды и устанавливается по стандарту МакФарланда.³⁵ В работу берут 18–24-часовую культуру микроорганизмов. Для исследований используют агары Мюллера–Хинтона и Сабуро. Исследуемые соединения вводят в виде растворов в ДМСО (концентрация 100 мкг/мл) в объеме 0.3 мл, стерптомицин – в виде раствора в ДМСО (100 мкг/мл). Измерение для каждого образца повторяют трехкратно. Антибактериальная активность оценивается путем измерения зон задержки роста соответствующего микроорганизма.

Учитывая значения диаметров зон задержки роста для известных антибиотиков по отношению к чувствительным штаммам микроорганизмов, при оценке противомикробной активности соединений применяют следующие критерии: отсутствие зоны задержки роста микроорганизма или зона задержки не превышает 10 мм рассматривается как отсутствие чувствительности микроорганизма к соединению или недостаточная концентрация исследуемого вещества; зона задержки роста диаметром около 10–15 мм – умеренная чувствительность культуры микроорганизма к исследуемому

веществу в данной концентрации; зона задержки роста диаметром 16–25 мм – чувствительность микроорганизма к исследуемому веществу; зоны задержки роста, диаметр которых превышал 25 мм, свидетельствуют о высокой чувствительности микроорганизмов к исследуемым веществам.³⁴

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектры всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы благодарны компании *Enamine Ltd.* за предоставление возможности для проведения реакций в автоклавах и регистрацию спектров ЯМР ¹H, ¹³C и хромато-масс-спектров полученных соединений.

Также авторы выражают благодарность за лабораторией биохимии и биотехнологии Института микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины (Харьков) к. б. н., ст. н. с. Т. П. Осолодченко за проведение исследования противомикробной активности синтезированных соединений.

Список литературы

- Habib, N. S.; Soliman, R.; El-Tombary, A. A.; El-Hawash, S. A.; Shaaban, O. G. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 3289.
- Prabhakar, V.; Sudhakar Babu, K.; Ravindranath, L. K.; Latha, J. *Indian J. Adv. Chem. Sci.* **2017**, 5, 30.
- Al-Taisan, K. M.; Al-Hazimi, H. M. A.; Al-Shihry, S. S. *Molecules* **2010**, 15, 3932.
- Veena, K.; Nargund, S. L.; Nargund, S. L.; Sharath Chandra, J. N. N.; Nargund, L. V. G. *Pharma Chem.* **2012**, 4, 581.
- El-Gazzar, A.-R.; Hussein, H. A.; Hafez, H. N. *Acta Pharm.* **2007**, 57, 395.
- Hafez, H. N.; Al-Duaij, O. K.; El-Gazzar, A.-R. B. A. *Int. J. Org. Chem.* **2013**, 3, 110.
- Kandeel, M. M.; Mounir, A. A.; Refaat, H. M.; Kassab, A. E. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2012**, 4, 438.
- Ghorab, M. M.; Alsaid, M. S. *Biomed. Res.* **2016**, 27, 110.
- Aly, A. A.; Brown, A. B.; Ramadan, M.; Gamal-Eldeen, A. M.; Abdel-Aziz, M.; Abuo-Rahma, G. E.-D. A. A.; Radwan, M. F. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, 343, 301.
- Shiraishi, N.; Hoshii H.; Hamaguchi, W.; Honjo, E.; Takuwa, T.; Kondo, Y.; Goto, T. US Patent 2015111876A1.
- Ried, W.; Beller, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 7, 633.
- Ono, N.; Hironaga, H.; Ono, K.; Kaneko, S.; Murashima, T.; Ueda, T.; Tsukamura, C.; Ogawa, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 417.
- Murashima, T.; Fujita, K.-i.; Ono, K.; Ogawa, T.; Uno, H.; Ono, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1403.
- Dang, Q.; Carruli, E.; Tian, F.; Dang, F. W.; Gibson, T.; Li, W.; Bai, H.; Chung, M.; Hecker, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2874.
- Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3318.
- Albaneze-Walker, J.; Bazaral, C.; Leavey, T.; Dormer, P. G.; Murry, J. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2097.
- Neumann, H.; Brennfürer, A.; Groß, P.; Riermeier, T.; Almena, J.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1255.
- Barnard, C. F. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 566.
- Mägerlein, W.; Indolese, A. F.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2856.
- Khedkar, M. V.; Sasaki, T.; Bhanage, B. M. *ACS Catalysis* **2013**, 3, 287.
- Csajági, C.; Borcsek, B.; Niesz, K.; Kovács, I.; Székelyhidi, Z.; Bajkó, Z.; Üрге, L.; Darvas, F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1589.
- Bassetto, M.; Leyssen, P.; Neyts, J.; Yerukhimovich, M. M.; Frick, D. N.; Brancale, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 123, 31.
- El-Gazzar, A. B. A.; Hegab, M. I.; Swelam, S. A.; Aly, A. S. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, 177, 123.
- Larock, R. C.; Takagi, K.; Burkhart, J. P.; Hershberger, S. S. *Tetrahedron* **1986**, 42, 3759.
- McCall, J.; Kelly, R. C.; Romero, D. L. WO Patent 2014066795.
- Schiemann, K.; Mallinger, A. WO Patent 2016026549.
- McComas, C. C.; Serrano-Wu, M. H.; Vacca, J. P. US Patent 2017190713A1.
- Zhang, J.; Xu, W.; Jian, S. WO Patent 2017028314.
- Buchstaller, H.-P.; Dorsch, D. WO Patent 2017076484.
- Wang, X.; Ding, Z.; Xu, Y.; Chen, S.; Li, L.; Li, G.; Tu, R.; Wang, C.; Yue, Y.; Zhang, Z.; Chen, H.; Sun, W.; Huang, L. US Patent 2017029430A1.
- Konetzki, I.; Jakob, F.; Wagener, M.; Welbers, A.; Hesslinger, C. WO Patent 2017108204.
- Vlasov, S. V.; Kovalenko, S. M.; Chernykh, V. P.; Krolenko, K. Yu. *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, 6, 22.
- Vlasov, S. V. *Pharma Chem.* **2015**, 7, 26.
- Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing*; Coyle, M. B., Ed.; American Society for Microbiology: Washington, 2005, p. 29.
- McFarland, J. J. *Am. Med. Assoc.* **1907**, 49, 1176.