

Власов С.В., Черных В.П.

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЭФИРОВ 3-АМИНО-5-МЕТИЛ-4-ОКСО-2-ТИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОТИЕНО[2,3-D]ПИРИМИДИН-6-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

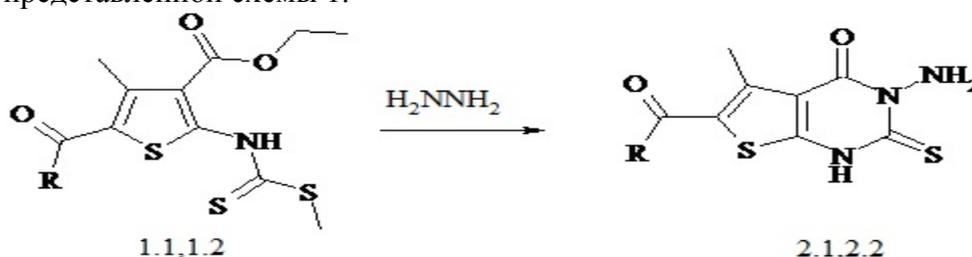
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

E-mail: sergiy.vlasov@gmail.com

**Цель:** Синтез и исследование методом "диффузии в агар" противомикробной активности эфиров 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты.

**Методы:** Все растворители и реагенты были получены из коммерческих источников. Температуры плавления (°C) определяли с помощью прибора Кофлера. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР записывали на приборе Varian Mercury (200 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub> внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс анализ проведен на приборе PE SCIEX API 150EX. В соответствии с рекомендациями ВОЗ [1] для оценки активности тестируемых соединений использовали тест-штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC653/885. Микробная нагрузка составляла 10<sup>7</sup> микробных клеток на 1 мл среды и устанавливалась по стандарту McFarland. В работу брали 18-24 часовую культуру микроорганизмов. Для исследований использовали агар Мюллера-Хинтона (Дагестанский НИИ питательных сред). Соединения вводили методом диффузии в агар (лунками) в виде раствора в ДМСО в концентрации 100 мкг/мл в объеме 0.3 мл.

**Результаты:** Эффективным циклизирующим агентом для ксантогенатов аминоэфиров Гевальда является гидразин гидрат. Использование данного реагента легко позволяет получать производные 3-амино-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидина [2,3]. С помощью данного метода нами были получены продукты — производные 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты. Взаимодействие проводили в среде 2-пропанола, согласно представленной схеме 1.



1.1, 2.1 R = OCH<sub>3</sub>, 1.2, 2.2 R = OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

Схема 1

Алкилирование полученных эфиров **2.1** (R = OCH<sub>3</sub>) и **2.2** (R = OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) проводили в среде ДМФА при нагревании 50-70°C (схема 2). Кристаллизационную очистку, выделенных путем разбавления водой алкил 2-алкилтио-3-амино-5-метил-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилатов **3**, проводили из 2-пропанола.

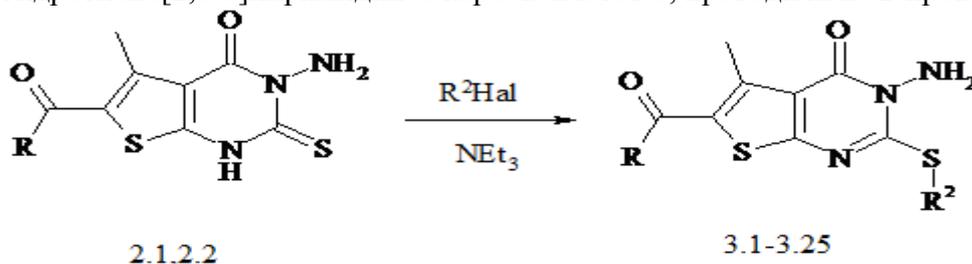


Схема 2

По результатам скрининга противомикробной активности проведенного методом диффузии в агар нами было установлено, что наибольшую активность проявило соединение метил 3-амино-2-[[4-хлорфенил]метил]тио-5-метил-4-оксо-3,4-

дигидроотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат, которое угнетало рост штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*; подобное ему, но немного более слабое действие проявил метил 3-амино-2-({1-[(диэтиламино)карбонил]пропил}тио)-5-метил-4-оксо-3,4-дигидроотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат. В то же время, наименее активными соединениями оказались метил 3-амино-5-метил-4-оксо-2-{{(4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-ил)метил}тио}-3,4-дигидроотиено- [2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат и этил 3-амино-5-метил-2-{{2-(2-метилпиперидин-1-ил)-2-оксоэтил}тио}-4-оксо-3,4-дигидроотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат, которые совсем не угнетали рост *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* и грибов *Candida albicans*.

**Выводы:** Осуществлен синтез и исследована противомикробная активность производных эфиров 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидроотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты методом диффузии в агар и установлено, что наибольшей активностью обладает метил 3-амино-2-{{(4-хлорфенил)метил}тио}-5-метил-4-оксо-3,4-дигидроотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат.

**Литература:** 1. American Society for Microbiology, Coyle M.B. Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing. American Society for Microbiology: Washington; 2005, p 236. 2. Vlasov S.V., Kovalenko S.M., Osolodchenko T.P., Chernykh V.P. Synthesis and the study of the antimicrobial activity of 3-amino-5-methyl-2-(alkylthio)-4-oxo-N-aryl-3,4-dihydrothieno[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamides // Вісник фармації. – 2015. – №1 (81). – С. 6-10. 3. Коваленко С.Н., Власов С.В., Федосов А.И., Черных В.П. Синтез и превращения алкил 3-амино-5-метил-4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидроотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилатов // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – Т. 5, №3 (19). – С. 34-40.