

Л. М. Салієва<sup>1</sup>, А. М. Грозав<sup>2</sup>, Н. Д. Яковичук<sup>2</sup>, Н. Ю. Сливка<sup>1</sup>, М. В. Вовк<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки  
43025, м. Луцьк, просп. Волі, 13. E-mail: lesya\_nykytyuk@ukr.net

<sup>2</sup> ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

<sup>3</sup> Інститут органічної хімії НАН України

## Синтез, протигрибкова та антибактеріальна активність N<sup>1</sup>-заміщених N<sup>2</sup>-(4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)гліцинамідів

**Мета роботи** – поширення раніше знайденої реакції розщеплення 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-(6*H*)-ону під дією морфоліну та піперидину на низку нових первинних та вторинних амінів з метою одержання раніше невідомих N<sup>1</sup>-заміщених N<sup>2</sup>-(4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)гліцинамідів як перспективних об'єктів для дослідження антимікробної активності.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що реакція 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-(6*H*)-ону із первинними та вторинними амінами з успіхом може бути використана в ефективному варіанті синтезу N<sup>1</sup>-заміщених N<sup>2</sup>-(4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)гліцинамідів. Серед отриманих гліцинамідів знайдені сполуки з протигрибковою та антимікробною дією в діапазоні концентрацій 7,81-62,50 мкг/мл.

**Експериментальна частина.** 2-Метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-(6*H*)-он регіоселективно реагує з первинними та вторинними амінами в розчині ТГФ з утворенням із виходами 77-95 % N<sup>1</sup>-заміщених N<sup>2</sup>-(4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)гліцинамідів, структура яких доведена комплексним спектральним аналізом. Скринінг протигрибкової та антибактеріальної дії синтезованих сполук проводили з використанням мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі.

**Висновки.** Знайдено, що розщеплення 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(6*H*)-ону під дією первинних та вторинних амінів є препаративно зручним методом синтезу N<sup>1</sup>-заміщених-N<sup>2</sup>-(4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)гліцинамідів, серед яких виявлені речовини з вираженою антимікробною активністю.

**Ключові слова:** дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол; аміноліз; 2-тіазолілгліцинаміди; протигрибкова та антибактеріальна активність

L. M. Saliyeva, A. M. Grozav, N. D. Yakovychuk, N. Yu. Slyvka, M. V. Vovk

### Synthesis, the antifungal and antibacterial activity of N<sup>1</sup>-substituted N<sup>2</sup>-(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)glycinamides

**Aim.** To apply cleavage of 2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-(6*H*)-one with morpholine and piperidine for preparation of the previously unknown N<sup>1</sup>-substituted N<sup>2</sup>-(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)glycineamides as promising compounds for further study of the antibacterial properties.

**Results and discussion.** It has been shown that the reaction of 2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-(6*H*)-one with the primary and secondary amines can be effectively used for the synthesis of N<sup>1</sup>-substituted N<sup>2</sup>-(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)glycineamides. Some glycinamides obtained demonstrate the antifungal and antibacterial properties in the range of concentrations of 7.81-62.50 mkg/ml.

**Experimental part.** 2-Methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-(6*H*)-one reacts regioselectively with the primary and secondary amines in THF solution forming N<sup>1</sup>-substituted N<sup>2</sup>-(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)glycineamides with the yields of 77-95%. Their structure has been proven by the complex spectral analysis. The screening of the antifungal and antibacterial properties of the compounds synthesized was conducted by the micromethod of double serial dilutions in the liquid nutritious medium.

**Conclusions.** It has been found that cleavage of 2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-(6*H*)-one with the primary and secondary amines is a convenient method for the synthesis of N<sup>1</sup>-substituted N<sup>2</sup>-(4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)glycineamides; among them substances with a marked antimicrobial activity have been found.

**Key words:** dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol; aminolysis; 2-thiazolyglycinamides; antifungal and antibacterial activity

Л. М. Салиева, А. М. Грозав, Н. Д. Яковичук, Н. Ю. Сливка, М. В. Вовк

### Синтез, противогрибковая и антибактериальная активность N<sup>1</sup>-замещенных N<sup>2</sup>-(4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)глицинамидов

**Цель работы** – распространение ранее найденной реакции расщепления 2-метил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-(6*H*)-она под действием морфолина или пиперидина на ряд новых первичных и вторичных аминов с целью получения ранее неизвестных N<sup>1</sup>-замещенных N<sup>2</sup>-(4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)глицинамидов как перспективных объектов для исследования противомикробной активности.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что реакция 2-метил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-(6*H*)-она с первичными и вторичными аминами с успехом может быть использована в эффективном синтезе N<sup>1</sup>-замещенных N<sup>2</sup>-(4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)глицинамидов. Среди полученных глицинамидов найдены соединения с противогрибковым и противомикробным действием в диапазоне концентраций 7,81-62,50 мкг/мл.

**Экспериментальная часть.** 2-Метил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-(6*H*)-он региоселективно реагирует с первичными и вторичными аминами в растворе ТГФ с образованием с выходами 77-95 % N<sup>1</sup>-замещенных N<sup>2</sup>-(4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)глицинамидов, структура которых доказана комплексным спектральным анализом. Скрининг противогрибкового и противобактериального действия синтезированных соединений проводили с использованием микрометода двойных серийных разбавлений в жидкой питательной среде.

**Выводы.** Найдено, что расщепление 2-метил-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-(6*H*)-она под действием первичных и вторичных аминов является препаративно удобным методом синтеза новых  $N^1$ -замещенных  $N^2$ -(4,5-дигидро-1,3-тиазол-2-ил)глицинамидов, среди которых выявлены вещества с выраженной противомикробной активностью.

**Ключевые слова:** дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол; аминоліз; 2-тиазолилглицинамиды; противогрибковая и противобактериальная активность

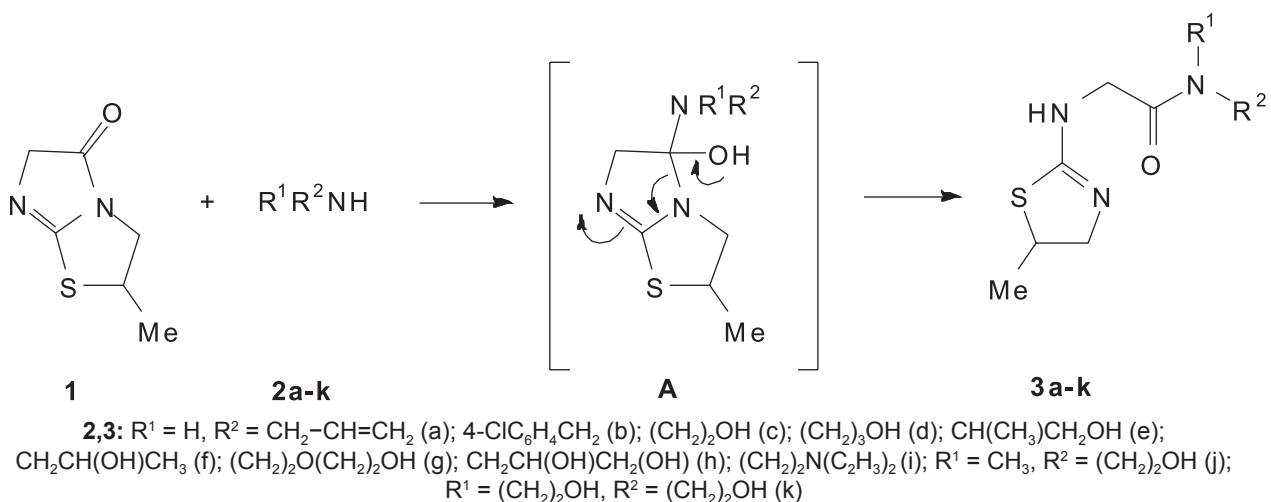
Сполуки ряду 2-амінотіазолу належать до азольних систем із широким спектром біологічної дії [1-4]. Впродовж останніх років привабливими для медичної хімії стали їх поліфункціональні представники з фармакоформними фрагментами у певних структурних положеннях. Серед них на особливу увагу заслуговують різноманітні 2-*N*-( $\beta$ -оксо)метильні похідні як терапевтичні агенти для лікування туберкульозу [5], запальних захворювань [6], а також препарати з вираженими антипроліферативними властивостями [7, 8]. Зазвичай такого типу сполуки отримують взаємодією 2-метилтіотіазолів або тіазолідонів із амінокислотами [7-9] або ж алкілуванням 2-амінотіазолів арил (гетарил)бромметилкетонами [5, 6]. Загалом модифікація 2-амінотіазольної групи алкільними функціональними замісниками не завжди приводить до очікуваних результатів, а часто супроводжується утворенням продуктів алкілування по ендосиклічному атому азоту [10]. Саме тому видавалась доцільною розробкою ефективного регіоселективного методу отримання 2-амінотіазолідинів, додатково функціоналізованих *N*-амінокарбонільними фрагментами.

Нещодавно [11] нами було виявлено, що доступний 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тиазол-5(6*H*)-он **1** при дії вторинних амінів піддається гладкому розщепленню імідазолонного циклу з утворенням похідних *N*-{2-оксо-2-[1-піперидиніл(морфолініл)]етил}-4,5-дигідро-1,3-тиазол-2-аміну. Враховуючи цей факт, предметом даного повідомлення було дослідження взаємодії сполуки **1** із низкою первинних та вторинних алкіль-

амінів **2a-k**, в тому числі і з гідроксильними групами, які, як очікувалось, зможуть значно посилити гідрофільність отриманих продуктів, що є суттєво важливим для створення водорозчинних субстанцій для подальшого біоскринінгу.

Встановлено, що аміноліз імідазотіазолону **1** в розчині ТГФ при кімнатній температурі приводить до розщеплення амідного зв'язку у імідазолонному циклі і утворення з високими виходами раніше невідомих (4,5-дигідро-1,3-тиазол-2-іл)глицинамідів **3a-k**. З урахуванням літературних даних [12], які стосуються взаємодії імідазо[1,2-*a*]піридин-3(2*H*)-онів із *O*- та *N*-нуклеофілами, достовірно допустити, що такий процес реалізується через стадію проміжних продуктів **A**, які, найвірогідніше, утворюються за рахунок приєднання амінів до  $C=C$  зв'язку енольної форми імідазотіазолідинону **1** (схема).

Виявлене регіоселективне розкриття імідазотіазолонного циклу надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним дослідженням сполук **3a-k** (табл. 1-3). Наявність у їх структурі екзосиклічного глицинамідного фрагменту узгоджується з параметрами ЯМР  $^1H$  спектрів, у яких в інтервалі 3,42-4,05 м. ч. фіксуються сигнали метиленових груп, а також ЯМР  $^{13}C$  спектрів із сигналами атомів вуглецю вказаних груп у діапазоні 41-46 м. ч., а та сигналами груп  $C=O$  при 169-171 м. ч. При цьому для сполуки **3e** із двома асиметричними центрами спостерігається подвоєння практично всіх сигналів в обох типах спектрів, що обумовлено її утворенням у вигляді суміші діастереомерів.



Таблиця 1

Виходи, температура плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу сполук **3a-k**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	[M+1] <sup>+</sup>	Знайдено, %			Формула	Розраховано, %		
				C	H	N		C	H	N
<b>3a</b>	77	79-80	214	50,88	7,17	19,95	C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	50,70	7,04	19,72
<b>3b</b>	95	119-120	298	52,20	5,35	14,05	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> OS	52,44	5,38	14,12
<b>3c</b>	79	олія	218	44,23	6,78	19,10	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	44,04	6,91	19,35
<b>3d</b>	87	олія	232	46,68	7,30	18,44	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	46,75	7,36	18,18
<b>3e</b>	96	олія	232	46,80	7,29	18,15	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	46,75	7,36	18,18
<b>3f</b>	86	олія	232	46,57	7,51	18,02	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	46,75	7,36	18,18
<b>3g</b>	89	олія	262	45,79	7,15	16,35	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	45,98	7,28	16,09
<b>3h</b>	91	олія	248	43,45	6,80	17,17	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	43,72	6,88	17,00
<b>3i</b>	92	олія	273	53,06	8,71	20,51	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> OS	52,94	8,82	20,59
<b>3j</b>	93	олія	232	46,49	7,28	18,31	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	46,75	7,36	18,18
<b>3k</b>	94	олія	262	46,19	7,13	16,16	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	45,98	7,28	16,09

З урахуванням того, що важливою проблемою сучасної медицини є пошук діючих методів лікування інфекційних захворювань, викликаних резистентними штамми мікроорганізмів [13, 14], створення нетоксичних та ефективних антимікробних засобів на основі оригінальних типів органічних сполук набуває актуального значення.

Саме тому для всіх синтезованих речовин була досліджена протигрибкова та протибактеріальна активність, яку оцінювали за величиною мінімальної фунгістатичної та бактеріостатичної концентрації (МФСК та МБСК) по відношенню до широкого спектра грибів, а також деяких грамполозитивних та грамнегативних бактерій. Проведений біо-

Таблиця 2

Дані спектрів ІЧ та ЯМР <sup>1</sup>H сполук **3a-k**

Сполука	ІЧ-спектр, KBr, ν, см <sup>-1</sup>		ЯМР <sup>1</sup> H спектр, δ, м. ч. (J, Гц)
	C=O	NH, OH	
<b>3a</b>	1650	3229	1,41 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,4), 3,46-3,51 м (1H, CH), 3,85-3,96 м (7H, 3CH <sub>2</sub> +NH), 5,11-5,21 м (2H, =CH <sub>2</sub> ), 5,79-5,88 м (1H, -CH=), 6,82-6,85 м (1H, NH)
<b>3b</b>	1646	3227	1,38 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,8), 3,42-3,45 м (1H, CH), 3,80-3,85 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,90-3,94 м (3H, CH <sub>2</sub> +NH), 7,18-7,21 м (3H, CH <sub>2</sub> +NH), 7,25-7,28 м (4H <sub>аром.</sub> )
<b>3c</b>	1660	3279	1,40 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,8), 2,84 т (1H, OH, J 5,2), 3,41-3,50 м (3H, CH <sub>2</sub> +CH), 3,60 т (1H, CH, J 5,2), 3,69-3,73 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,85-3,96 м (4H, CH <sub>2</sub> +CH+NH), 7,14 ш. с (1H, NH)
<b>3d</b>	1658	3276	1,38 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,8), 1,64-1,68 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 2,95 ш. с (1H, OH), 3,39-3,49 м (4H, 2CH <sub>2</sub> ), 3,65-3,68 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,86-3,92 м (4H, CH <sub>2</sub> +CH+NH), 7,27 ш. с (1H, NH),
<b>3e</b>	1662	3254	1,07 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,4), 1,15 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,4), 1,39 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,8), 3,04 ш. с (1H, OH), 3,44-3,73 м (5H, 2CH <sub>2</sub> +CH), 3,86 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,90-4,05 м (2H, CH+NH) 7,03 ш. с (1H, NH)
<b>3f</b>	1662	3288	1,18 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,4), 1,40 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,8), 1,85 ш. с (1H, OH), 3,07-3,13 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,43-3,52 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,71-3,75 м (1H, CH) 3,89-3,96 м (4H, CH <sub>2</sub> +CH+NH), 7,15 ш. с (1H, NH)
<b>3g</b>	1657	3286	1,40 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,4), 2,90 т (1H, OH, J 3,9), 3,45-3,51 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,54-3,60 м (6H, 3CH <sub>2</sub> ), 3,70-3,75 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,85-3,96 м (4H, CH <sub>2</sub> +CH+NH), 7,31 ш. с (1H, NH)
<b>3h</b>	1666	3240	1,26 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,4), 2,62-2,66 м (1H, OH), 2,96-3,01 м (1H, OH), 3,20-3,31 м (3H, CH <sub>2</sub> +CH), 3,40-3,47 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,58-3,61 м (1H, CH), 3,79-3,91 м (5H, 2CH <sub>2</sub> +NH), 7,66 ш. с (1H, NH)
<b>3i</b>	1662	3274	0,97 т (6H, 2CH <sub>3</sub> , J 6,8), 1,37 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,4), 2,48-2,53 м (6H, 3CH <sub>2</sub> ), 3,27-3,31 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,48-3,54 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,88-3,92 м (4H, CH <sub>2</sub> +CH+NH), 6,99 ш. с (1H, NH)
<b>3j</b>	1648	3301	1,25 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,4), 2,29 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 2,54т (1H, OH, J 5,6), 3,42-3,46 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,50-3,53 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,50-3,53 м (1H, CH), 3,79-3,88 м (3H, CH <sub>2</sub> +NH), 3,98 с, 4,04 с (2H, CH <sub>2</sub> )
<b>3k</b>	1675	3298	1,36 д (3H, CH <sub>3</sub> , J 6,4), 2,79 ш. с (2 OH), 3,42-3,45 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,54-3,59 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,65-3,69 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,74-3,77 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,80-3,83 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 3,93-4,01 м (2H, CH+NH), 4,14 с (2H, CH <sub>2</sub> )

Таблиця 3

Дані спектрів ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполук **3a-k**

Сполука	ЯМР $^{13}\text{C}$ спектри, $\delta$ , м. ч.
<b>3a</b>	20,72 ( $\text{CH}_3$ ), 41,64 ( $2\text{CH}_2$ ), 46,28 ( $\text{C}^5$ ), 50,68 ( $\text{C}^4$ ), 116,10 ( $=\text{CH}_2$ ), 133,94 ( $-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$ ), 162,40 ( $\text{C}^2$ ), 169,98 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<b>3b</b>	20,87 ( $\text{CH}_3$ ), 42,40 ( $\text{CH}_2$ ), 45,79 ( $\text{CH}_2$ ), 46,34 ( $\text{C}^5$ ), 50,82 ( $\text{C}^4$ ), 128,72 ( $\text{C}^3$ , $\text{C}^5_{\text{аром.}}$ ), 128,95 ( $\text{C}^2$ , $\text{C}^5_{\text{аром.}}$ ), 132,98 ( $\text{C}^4_{\text{аром.}}$ ), 136,73 ( $\text{C}^1_{\text{аром.}}$ ), 165,32 ( $\text{C}^2$ ), 170,16 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<b>3c</b>	20,86 ( $\text{CH}_3$ ), 42,12 ( $\text{CH}_2$ ), 46,52 ( $\text{C}^5$ ), 50,04 ( $\text{C}^4$ ), 61,14 ( $\text{CH}_2$ ), 63,47 ( $\text{CH}_2$ ), 162,81 ( $\text{C}^2$ ), 170,80 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<b>3d</b>	20,87 ( $\text{CH}_3$ ), 32,09 ( $\text{CH}_2$ ), 36,34 ( $\text{CH}_2$ ), 46,22 ( $\text{C}^5$ ), 50,29 ( $\text{C}^4$ ), 59,37 ( $\text{CH}_2$ ), 63,01 ( $\text{CH}_2$ ), 162,57 ( $\text{C}^2$ ), 171,09 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<b>3e</b>	16,66, 19,17 ( $\text{CH}_3$ ), 16,88, 20,88 ( $\text{CH}_2$ ), 46,60, 47,56 ( $\text{C}^5$ ), 47,62, 48,52 ( $\text{C}^4$ ), 65,70, 67,61 ( $\text{CH}_2$ ), 65,78, 67,50 ( $\text{CH}$ ), 163,00 ( $\text{C}^2$ ), 170,23 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<b>3f</b>	20,62 ( $\text{CH}_3$ ), 20,89 ( $\text{CH}_3$ ), 46,63 ( $\text{C}^5$ ), 46,99 ( $\text{CH}_2$ ), 48,75 ( $\text{C}^4$ ), 49,93 ( $\text{CH}_2$ ), 66,56 ( $\text{CH}$ ), 162,90 ( $\text{C}^2$ ), 170,81 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<b>3g</b>	20,78 ( $\text{CH}_3$ ), 39,24 ( $\text{CH}_2$ ), 46,47 ( $\text{C}^5$ ), 49,77 ( $\text{C}^4$ ), 61,28 ( $\text{CH}_2$ ), 69,51 ( $\text{CH}_2$ ), 72,42 ( $\text{CH}_2$ ), 162,87 ( $\text{C}^2$ ), 170,27 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<b>3h</b>	21,82 ( $\text{CH}_3$ ), 42,44 ( $\text{CH}_2$ ), 44,84 ( $\text{C}^4$ ), 47,06 ( $\text{C}^5$ ), 64,17 ( $\text{CH}_2$ ), 67,31 ( $\text{CH}_2$ ), 70,72 ( $\text{CH}$ ), 160,01 ( $\text{C}^2$ ), 170,21 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<b>3i</b>	11,70 ( $\text{CH}_3$ ), 20,95 ( $\text{CH}_3$ ), 36,99 ( $\text{CH}_2$ ), 46,66 ( $\text{CH}_2$ ), 46,80 ( $\text{CH}_2$ ), 46,85 ( $\text{CH}_2$ ), 47,16 ( $\text{C}^5$ ), 51,50 ( $\text{C}^4$ ), 161,67 ( $\text{C}^2$ ), 169,77 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<b>3j</b>	21,92 ( $\text{CH}_3$ ), 33,65 ( $\text{CH}_3$ ), 45,40 ( $\text{CH}_2$ ), 47,41 ( $\text{C}^5$ ), 50,54 ( $\text{C}^4$ ), 58,78 ( $\text{CH}_2$ ), 67,32 ( $\text{CH}_2$ ), 159,35 ( $\text{C}^2$ ), 169,28 ( $\text{C}=\text{O}$ )
<b>3k</b>	20,92 ( $\text{CH}_3$ ), 45,81 ( $\text{CH}_2$ ), 47,70 ( $\text{C}^5$ ), 50,53 ( $\text{C}^4$ ), 50,96 ( $\text{CH}_2$ ), 51,27 ( $\text{CH}_2$ ), 60,05 ( $\text{CH}_2$ ), 60,61 ( $\text{CH}_2$ ), 161,84 ( $\text{C}^2$ ), 170,24 ( $\text{C}=\text{O}$ )

скринінг показав, що (4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл) гліцинаміди **3a-k** характеризуються антимікробною дією в діапазоні концентрацій 7,81-500 мкг/мл (табл. 4). При цьому найактивнішими виявились сполуки **3a,b,e**, МФСК та МБСК яких коливається в значно вужчому концентраційному діапазоні – 7,81-62,50 мкг/мл. Найнижча МФСК та МБСК (7,81 мкг/мл) зафіксована при тестуванні сполуки **3b** відносно штамів грибів *Candida albicans*

*ATCC 885/653* та грампозитивних бактерій *Micrococcus luteus ATCC 3941*.

Аналіз отриманих результатів дає підстави стверджувати, що найвищу активність мають похідні гліцинамідів, які містять в амідному фрагменті алільний (сполука **3a**) та 4-хлоробензильний (сполука **3b**) замісники. Серед похідних із гідрокси(аміно)алкільними замісниками найдієвішою виявилась сполука **3e**, яка містить розгалужений

Таблиця 4

Протигрибкова та антимікробна активність сполук **3a-k**

Сполука	<i>Asp. fumigatus</i>	<i>Asp. niger</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653	<i>B. cereus</i> ATCC 10702	<i>M. luteus</i> ATCC 3941	<i>Y. enterocolitica</i> 1466
	МФСК (мкг/мл)	МФСК (мкг/мл)	МФСК (мкг/мл)	МФСК (мкг/мл)	МФСК (мкг/мл)	МФСК (мкг/мл)	МБСК (мкг/мл)	МБСК (мкг/мл)	МБСК (мкг/мл)
<b>3a</b>	31,25	31,25	31,25	62,50	15,62	15,62	31,25	31,25	31,25
<b>3b</b>	15,62	31,25	31,25	62,50	31,25	7,81	15,62	7,81	31,25
<b>3c</b>	250	250	250	500	500	500	500	500	500
<b>3d</b>	500	500	500	500	500	500	250	125	250
<b>3e</b>	15,62	31,25	31,25	62,50	31,25	31,25	31,25	31,25	62,50
<b>3f</b>	500	500	500	500	500	500	500	500	500
<b>3g</b>	500	250	500	500	500	500	500	500	500
<b>3h</b>	500	500	500	125	500	500	125	500	125
<b>3i</b>	500	500	500	500	500	500	500	31,25	500
<b>3j</b>	250	500	500	500	500	500	250	125	125
<b>3k</b>	500	500	500	125	500	250	500	500	250
Контроль*	1,95	1,95	7,81	1,95	15,62	3,90	3,90	3,90	3,90

Примітка: \* – при визначенні протигрибкової активності як контроль використовували препарат «Естезифін» виробництва ПАТ «Фармак»; при визначенні антибактеріальної активності як контроль використовували препарат «Цефтріаксон» виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

алкільний фрагмент. Слід зауважити, що зміна довжини гідрокси(аміно)алкільного замісника не впливає на силу і характер протигрибкової та протибактеріальної активності. Важливо підкреслити високу протигрибкову активність сполуки **3a** по відношенню до штаму гриба *Candida krusei* (МФсК 15.62 мкг/мл), який відзначається природною стійкістю до деяких протигрибкових засобів. Його МФсК знаходиться на рівні використаного для дослідження контролю – протигрибкового препарату «Естецифіну». Таким чином, отримані дані видаються особливо цікавими у контексті подальших поглиблених досліджень синтезованого типу сполук.

### Експериментальна хімічна частина

<sup>1</sup>С-спектри сполук у таблетках КВг записані на приладі Bruker Vertes 70. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C отримані на спектрометрі Varian VXR-400 (399,97 і 125,74 відповідно) у розчинах CDCl<sub>3</sub> (сполуки **3a-g,i,k**) або DMSO-*d*<sub>6</sub> (сполуки **3h,j**), внутрішній стандарт ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі Agilent 1100/DAD/HSD/VLG119562.

2-Метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(6*H*)-он **1** синтезовано за методом [11].

**N-(2-R,R'-2-[(5-метил-4,5-дигідротіазол-2-іл)аміно]ацетаміди 3a-k**. До 0,20 г (1,30 ммоль) імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолону **1** в 5 мл ТГФ при перемішуванні додавали 1,95 ммоль аміну. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год, надлишок аміну видаляли під вакуумом, залишок обробляли 5 мл гептану.

### Експериментальна біологічна частина

Дослідження протигрибкової та антибактеріальної дії отриманих сполук проводили із використанням мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі. Визначали мінімальні бактеріостатичні чи фунгістатичні (МБсК, МФсК) концентрації (4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)глїцинамідів **3a-k** щодо референс-штамів бактерій (*Y. enterocolitica* 1466, *M. luteus* ATCC 3941, *B. cereus* ATCC 10702) та грибів (*C. albicans* ATCC 885/653, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Asp. niger*, *Asp. fumigatus*). До 96 лункових полістиролових планшетів вносили по 0,05 мл 4-годин-

ної культури мікроорганізмів (для грибів використовували 10<sup>4</sup> КУО/мл у рідкому середовищі Сабуро, для бактерій в 1 мл м'ясо-пептонного бульйону містилося 10<sup>5</sup> КУО/мл). Суспензію досліджуваних мікроорганізмів (інокулюму) готували з добової культури. Петлею для посівів відбирали кілька однотипних ізольованих колоній, переносили незначну кількість матеріалу в пробірку із стерильним фізіологічним розчином і за допомогою денситометра (DEN-1 Biosan) отримували суспензію мікроорганізмів у концентрації 1,5 × 10<sup>8</sup> КУО/мл, яка відповідає стандарту мутності 0,5 за МакФарландом. Потім не пізніше 15 хв десятикратними розведеннями в поживному середовищі отримували необхідну робочу мікробну суспензію. Готували розчини досліджуваних сполук **3a-k** для мікрометоду серійних розведень (у концентрації 1000 мкг/мл), використовуючи як розчинник деметилсульфоксид (ДМСО). Основні робочі розчини зберігали при температурі не вище 20 °С. В першу лунку вносили 0,05 мл матричного розчину дослідної речовини, після перемішування переносили по 0,05 мл у наступні лунки першого ряду, в такий спосіб отримували розведення від 500 мкг/мл до 3,9 мкг/мл. Після цього планшети поміщали в термостат при температурі 37 °С, інкубували впродовж 24 год (для грибів – 28 °С впродовж 48 год відповідно). Найменшу концентрацію досліджуваної речовини, у присутності якої не спостерігали ріст культури, приймали за бактеріостатичну (фунгістатичну) концентрацію. Паралельно здійснювали контроль, а для отримання вірогідних результатів експерименти проводили тричі з кожною концентрацією сполуки та досліджуваною культурою мікроорганізмів.

### Висновки

Встановлено, що розщеплення 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(6*H*)-ону під дією первинних та вторинних амінів є препаративно зручним методом синтезу N<sup>1</sup>-заміщених-N<sup>2</sup>-(4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)глїцинамідів, серед яких знайдені речовини із вираженою протигрибковою та протибактеріальною дією.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Перелік використаних джерел інформації

1. Das, D. Recent development of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry / D. Das, P. Sikdar, M. Bairagi // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – Vol. 109. – P. 89–98. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.12.022
2. Bon, R. S. In pursuit of small molecules chemistry for calcium-permeable non-selective TRPC channels–mirage or pot of gold? / R. S. Bon, D. J. Buch // Brit. J. Pharmacol. – 2013. – Vol. 170, Issue 3. – P. 459–474. doi: 10.1111/bph.12274
3. Design, synthesis and investigation on the structure-activity relationships of N-substituted 2-aminothiazole derivatives as antitubercular agents / M. Pieroni, B. Wan, S. Cho et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 72. – P. 26–34. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.11.007
4. Structure-activity relationship of 2-aminothiazoles effective against Mycobacterium tuberculosis / A. Merzner, H.I. Boskoff, M. Vasan et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – Vol. 21, Issue 21. – P. 6385–6397. doi: 10.1016/j.bmc.2013.08.048
5. Synthesis, 3D-QSAR analysis and biological evaluation of quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as antituberculosis agent / Yu. Pan, P. Li, S. Xie et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2016. – Vol. 26, Issue 16. – P. 4146–4153. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.01.066
6. 1,2-Diaryl-1-ethanone and pyrazolo[3,4-*c*]quinoline-4-one as novel selective cyclooxygenase-2-inhibitors / B. Baruah, K. Dasa, B. Vaitiligam et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, Issue 2. – P. 445–448. doi: 10.1016/j.bmcl.2003.10.052
7. Structure-based design of rhodanine-based acylsulfonamide derivatives as antagonist of the anti-apoptotic Bcl-2 protein / H-Q. Li, J. Yang, S. Ma, C. Qiao // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – Vol. 20, Issue 14. – P. 4194–4200. doi: 10.1016/j.bmc.2012.05.079

8. Combination of 4-anilinoquinazoline and rhodanine as novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors / S-N. Li, Y-Y. Xu, J-Y. Goo et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 23, Issue 13. – P. 3221–3227. doi: 10.1016/j.bmc.2015.04.065
9. Coppola, B. P. Regiocontrol in the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Mesoionic Compounds with Acetylenic Dipolarophiles / B. P. Coppola, M. C. Noe, S. S-K. Houg // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, Issue 41. – P. 7159–7162. doi: 10.1016/s0040-4039(97)01761-9
10. Substituted 1-aza-2-iminoheterocycles and their use as acetylholin receptors activators. Pat. US 134848 / Imomoto H., Iwanomi T., Alnabane M., Tani Y. – declared 21.11.2001; published 17.07.2003.
11. Синтез похідних 2,3-дигідроїмідазо[2,1-b][1,3]тіазолу електрофільною циклізацією 3-аліл-2-тіоксоїмідазолідин-4-онів / Л. М. Салієва, Н. Ю. Сливка, Р. І. Васькевич, М. В. Вовк // *Укр. хим. журн.* – 2016. – Т. 82, № 5. – С. 64–70.
12. Alcaide, B. The reaction of the  $\alpha$ -diketones with primary heteroaromatic amines. Synthesis and reactions of imidazo[1,2-a]pyridin-3(2H)-ones and N-heteroaryl  $\alpha$ -iminoketones / B. Alcaide, J. Plumet, M. A. Sierra // *Tetrahedron.* – 1989. – Vol. 45, Issue 21. – P. 6841–6856. doi: 10.1016/s0040-4020(01)89152-3
13. Towner, K. J. The problem of resistance / K. J. Towner // *Antimicrobial chemotherapy*, 4-th / ed. Greenwood D. – Oxford, New York : Oxford University Press, 2001. – P. 131–144.
14. Hecht, D. W. Prevalence of Antibiotic Resistance Anaerobic Bacteria: Worrysome Developments / D. W. Hecht // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39, Issue 1. – P. 92–97. doi: 10.1086/421558

## References

1. Das, D., Sikdar, P., Bairagi, M. (2012). Recent development of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 109, 89–98. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.12.022
2. Bon, R. S., Buch, D. J. (2013). In pursuit of small molecules chemistry for calcium-permeable non-selective TRPC channels—mirage or pot of gold. *British Journal of Pharmacology*, 170 (3), 459–474. doi: 10.1111/bph.12274
3. Pieroni, M., Wan, B., Cho, S. et al. (2014). Design, synthesis and investigation on the structure–activity relationships of N-substituted 2-aminothiazole derivatives as antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 72, 26–34. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.11.007
4. Merssner, A., Boskoff, H. I., Vasan, M. et al. (2013). Structure–activity relationships of 2-aminothiazoles effective against *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 21 (21), 6385–6397. doi: 10.1016/j.bmc.2013.08.048
5. Pan, Yu., Li, P., Xie, S. et al. (2016). Synthesis, 3D-QSAR analysis and biological evaluation of quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as antituberculosis agent. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26 (16), 4146–4153. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.01.066
6. Baruah, B., Dasa, K., Vaitiligam, B. et al. (2004). 1,2-Diaryl-1-ethanone and pyrazolo[3,4-c]quinoline-4-one as novel selective cyclooxygenase-2-inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14 (2), 445–448. doi: 10.1016/j.bmcl.2003.10.052
7. Li, H-Q., Yang, J., Ma, S., Qiao, C. (2012). Structure-based design of rhodanine-based acylsulfonamide derivatives as antagonists of the anti-apoptotic Bcl-2 protein. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20 (14), 4194–4200. doi: 10.1016/j.bmc.2012.05.079
8. Li, S-N., Xu, Y-Y., Goo, J-Y. et al. (2015). Combination of 4-anilinoquinazoline and rhodanine as novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23 (13), 3221–3227. doi: 10.1016/j.bmc.2015.04.065
9. Coppola, B. P., Noe, M. C., Hong, S. S.-K. (1997). Regiocontrol in the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of mesoionic compounds with acetylenic dipolarophiles. *Tetrahedron Letters*, 38 (41), 7159–7162. doi: 10.1016/s0040-4039(97)01761-9
10. Imomoto, H., Iwanomi, T., Alnabane, M., Tani, Y. (2003). *Substituted 1-aza-2-iminoheterocycles and their use as acetylholin receptors activators*. Pat. US 134848; declared 21.11.2001; published 17.07.2003.
11. Saliieva, L. M., Slyvka, N. Yu., Vaskevich, R. I., Vovk, M. V. (2016). *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*, 5, 64–70.
12. Alcaide, B., Plumet, J., Sierra, M. A. (1989). The reaction of  $\alpha$ -diketones with primary heteroaromatic amines. Synthesis and reactions of imidazo[1,2-a]pyridin-3(2H)-ones and N-heteroaryl  $\alpha$ -iminoketones. *Tetrahedron*, 45 (21), 6841–6856. doi: 10.1016/s0040-4020(01)89152-3
13. Towner, K. J., Greenwood, D. (2001) The problem of resistance. *Antimicrobial chemotherapy*. 4th/ed. Oxford, New York: Oxford University Press, 131–144.
14. Hecht, D.W. (2004). Prevalence of Antibiotic Resistance Anaerobic Bacteria: Worrysome Developments. *Clinical Infections Diseases*, 39 (1), 92–97. doi: 10.1086/421558

Надійшла до редакції 31.07.2017 р.